

ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава  
МУЗ ГКБ №2 г. Владивостока

# Эффективность лечения гломерулонефритов ингибиторами синтеза нуклеотидов

Докладчик: Кабанцева Т.А.

ВЛАДИВОСТОК 2010

# Осложнения гломерулонефритов

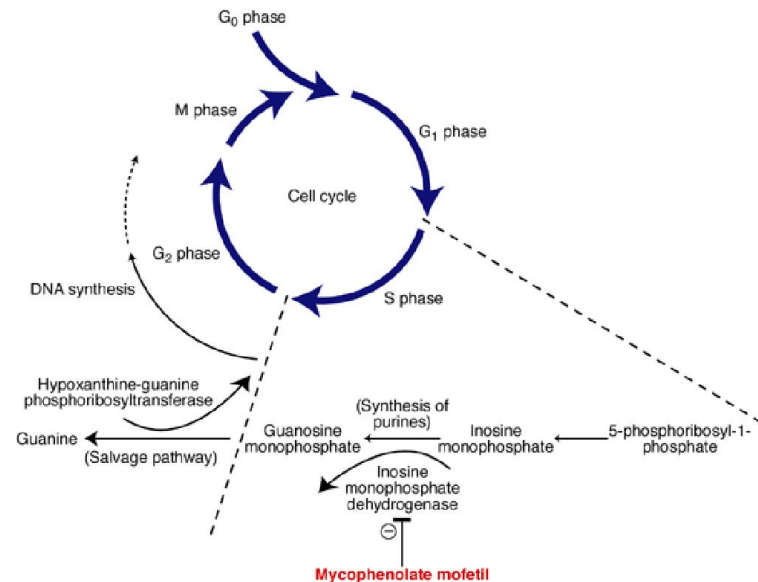
- Снижение уровня сывороточного альбумина на каждый 1,0 г/дл увеличивает относительный риск заболеваемости и смертности
- отек легких, отек мозга (эклампсия), ОПН
- Тромбозы: *периферические флеботромбозы (29%), ТЭЛА (17-28%), тромбоз почечных вен и артерий (11%) – преимущественно при МН*
- Нефротический криз (гиповолемия): *гипотензия, анорексия, боли в животе, рожеподобная эритема, лихорадка*
- Инфекции (иммунодефицит) – пневмонии, кожные инфекции у детей
- Остеомаляция (гипокальциемия)
- Прогрессирование атеросклероза (дислипидемия) – риск ССЗ
- У взрослых, независимо от гистологического варианта, риск развития тХПН в течение 2 лет при ПУ > 3,8 г/сутки составляет 35% (при ПУ < 2,0 г/сутки – лишь 4%)

Целью терапии является снижение протеинурии, уменьшение частоты обострений, замедление прогрессирования заболевания

*D.S. Cattran et al, KI 2007 72 (12) 1429-1447*

- **Иммуносупрессивное действие МФК основано на блокаде синтеза пуриновых нуклеотидов (ингибирование ИМФДГ подавляет конверсию гипоксантина в гуанидин)**

- **МФК в 5 раз более эффективно ингибирует изоформу ИМФДГ II типа, экспрессируемую в активированных Т- и В-лимфоцитах, чем изоформу I типа, экспрессируемую большинством других клеток**
- **МФК ингибирует пролиферацию Т и В лимфоцитов, вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, снижает синтез антител и подавляет миграцию воспалительных клеток в клубочек**



Mechanism of action of mycophenolate mofetil  
Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press

- **МФК ингибирует молекулы адгезии, пролиферацию мезангиальных клеток (эксперименты на модели 5/6 нефрэктомии у крыс)**
- **МФК снижает протеинурию (уменьшая потерю нефрина) и улучшает выживаемость (экспериментальный адриамициновый НС у крыс, экспериментальный ВН у мышей)**
- **МФК не вызывает нефротоксичности и относительно хорошо переносится по сравнению с другими иммуносупрессантами**
- **МФК широко используется у больных после трансплантации солидных органов (ММФ -с 1996г.) и в лечении системных аутоиммунных заболеваний**

*Dooley et al, J Am Soc Nephrol 1999; Gaubitz et al, Lupus 1999; Alison, Immunopathology 2000; Adu, Lupus 2001, Sepe et al, Kidney Int, 2008, V 73*

# Препараты МФК

## МАЙФОРТИК

- 720 mg 2 р/сут (2 x 360 mg таблетки)
- микофенолат натрия – соль микофеноловой кислоты (МФК)
- Активно-действующее вещество: микофеноловая кислота
- Позднее высвобождение, кишечнорастворимая оболочка
- Высвобождение в тонком кишечнике

## СЕЛЛСЕПТ

- 1000 mg 2 р/сут (2 x 500 mg таблетки)
- 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК) – пролекарство
- Активно-действующее вещество: микофеноловая кислота
- Немедленное высвобождение

Кишечнорастворимая оболочка обеспечивает прямую доставку МФК в тонкий кишечник и защиту верхних отделов ЖКТ от ее побочного действия

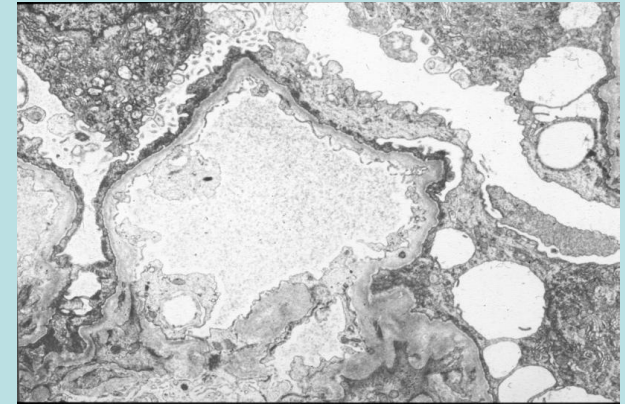
# Kidney International (2008) 73, 154–162

## Mycophenolate mofetil in primary glomerulopathies (Review)

V Sepe, C Libetta, M G Giuliano, G Adamo and A Dal Canton

### Применение ММФ у пациентов с БМИ и ФСГС

| Reference                            | Serum creatinine, mg/dL |                     | Proteinuria                            |                      | Remission rate  |         |           |               |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------|--|----------------------|-----------------|---------|-----------|---------------|
|                                      | Basal                   | End                 | Basal                                  | End                  | Complete        | Partial | Resistant | Deterioration |
|                                      | M±SD                    |                     | M±SD                                   |                      |                 |         |           |               |
| <sup>a</sup> Mendizábal S, 2005 [35] | NA                      | <sup>b</sup> > 85   | >40 mg/m <sup>2</sup> /h, Alb<2.5 g/dL | NA                   | <sup>d</sup> 11 | 0       | 0         | 0             |
| Gellermann J, 2004 [36]              | <sup>c</sup> ~ 90       | <sup>c</sup> 116±27 | NA                                     | NA                   | 6               | 0       | 0         | 0             |
| Day JD, 2002 [37]                    | NA                      | NA                  | NA                                     | NA                   | 5               | 0       | 0         | 0             |
| Choi MJ, 2002 [38]                   | 1.1±0.4                 | 1.0±0.3             | <sup>e</sup> 4.1±2.2                   | <sup>e</sup> 1.3±2.2 | 3               | 1       | 3         | 0             |



MMF, mycophenolate mofetil; Complete, complete remission defined as proteinuria less than 0.3 g die<sup>-1</sup> or urine protein-to-creatinine ratio (U<sub>pr/c</sub>) <0.3 with serum creatinine within 10% of its baseline value; Partial, partial remission defined as at least a 50% reduction of proteinuria and total proteinuria less than 3 g die<sup>-1</sup> or U<sub>pr/c</sub> <2.5 and serum creatinine within 10% of its baseline value; Resistant, increase of proteinuria ≤50% or any reduction of proteinuria but still >3 g die<sup>-1</sup> with serum creatinine within 10% of its baseline value; Deterioration, any increase of proteinuria ≥50% and/or increase of serum creatinine >10% from its baseline value; End, last follow-up; NA, not available.

<sup>a</sup>Definitions from Mendizábal *et al.*<sup>35</sup> Complete remission: reduction of proteinuria to ≤4 mg m<sup>-2</sup> h<sup>-1</sup> with normal serum albumin (>3 g dl<sup>-1</sup>). Relapse: presence of proteinuria by urine

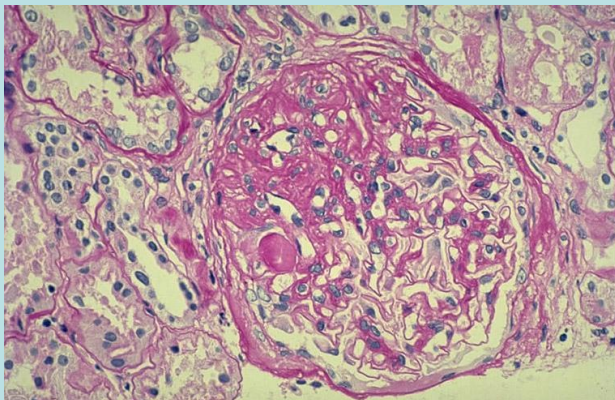
<sup>c</sup>Creatinine clearance ml per min per 1.73 m<sup>2</sup>.

<sup>e</sup>Cr-EDTA clearance ml per min per 1.73 m<sup>2</sup>.

<sup>f</sup>Five patients relapsed during the first month of treatment achieving remission early after.

<sup>g</sup>U<sub>pr/c</sub>.

| Reference                            | <sup>b</sup> Serum creatinine, mg/dL |                       | Proteinuria, g/die                     |                        | Remission rate |         |                |               |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--|------------------------|----------------|---------|----------------|---------------|
|                                      | Basal                                | End                   | Basal                                  | End                    | Complete       | Partial | Resistant      | Deterioration |
|                                      | M±SD                                 |                       | M±SD                                   |                        |                |         |                |               |
| <sup>a</sup> Mendizábal S, 2005 [35] | NA                                   | <sup>c</sup> > 85     | >40 mg/m <sup>2</sup> /h, Alb<2.5 g/dL | NA                     | 9              | 1       | <sup>g</sup> 3 | 0             |
| Cattran DC, 2004 [39]                | <sup>d</sup> 1.52±0.8                | <sup>d</sup> 1.56±0.9 | 9.10±5.2                               | <sup>e</sup> 6.83±6.13 | 0              | 4       | 9              | 5             |
| Montané B, 2003 [40]                 | <sup>c</sup> 118±35                  | <sup>c</sup> 104±37   | <sup>f</sup> 13±6                      | <sup>e</sup> 93.5±2    | 0              | 1       | 2              | 6             |
| Choi MJ, 2002 [38]                   | 2.3±1.5                              | 2.5±1.9               | <sup>e</sup> 4.7±5.1                   | <sup>e</sup> 92.2±2.5  | 1              | 5       | 11             | 1             |



Alb, serum albumin; MMF, mycophenolate mofetil; Complete, complete remission defined as proteinuria less than 0.3 g die<sup>-1</sup> or urine protein-to-creatinine ratio (U<sub>pr/c</sub>) <0.3 with serum creatinine within 10% of its baseline value; Partial, partial remission defined as at least a 50% reduction of proteinuria and total proteinuria less than 3 g die<sup>-1</sup> or U<sub>pr/c</sub> <2.5 and serum creatinine within 10% of its baseline value; Resistant, increase of proteinuria ≤50% or any reduction of proteinuria but >3 g die<sup>-1</sup> with serum creatinine within 10% of its baseline value; Deterioration, any increase of proteinuria ≥50% and/or increase of serum creatinine >10% from its baseline value; End, last follow-up.

<sup>a</sup>Definitions from Mendizábal *et al.*<sup>35</sup> Complete remission: reduction of proteinuria to ≤4 mg m<sup>-2</sup> h<sup>-1</sup> with normal serum albumin (>3 g dl<sup>-1</sup>). Partial remission: persistence of proteinuria with normal serum albumin (>3 g dl<sup>-1</sup>). Deterioration=relapse: presence of proteinuria by urine dipstick (Albustix ++++) on 3 nonconsecutive days.

<sup>b</sup>To convert values to μmol per l, multiply by 88.4.

<sup>c</sup>Creatinine clearance ml per min per 1.73 m<sup>2</sup>.

<sup>d</sup>Calculated using table data from Cattran *et al.*<sup>39</sup>.

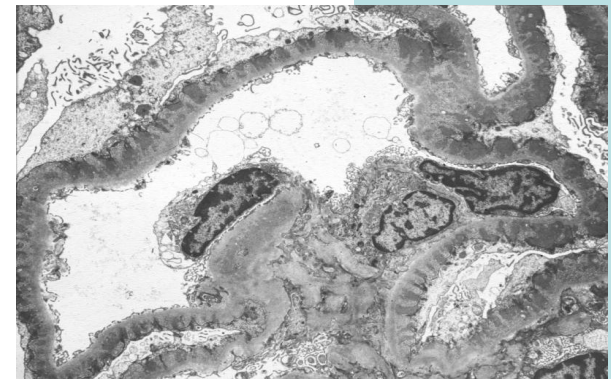
<sup>e</sup>U<sub>pr/c</sub>.

<sup>f</sup>One patient relapsed after first month of treatment achieving remission early after, <sup>g</sup>P < 0.05 vs basal.



### Применение ММФ пациентов с МН и IgA нефропатией

| Reference                | *Serum creatinine, mg/dL |                          | Proteinuria, g/die     |                          | Remission rate |         |           |               |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|----------------|---------|-----------|---------------|
|                          | Basal                    | End                      | Basal                  | End                      | Complete       | Partial | Resistant | Deterioration |
|                          | M±SD                     |                          | M±SD                   |                          | N <sup>c</sup> |         |           |               |
| Polenakovic M, 2003 [42] | 1.13±0.16 <sup>b</sup>   | 0.98±0.13 <sup>b,d</sup> | 4.44±0.16 <sup>b</sup> | 1.99±0.29 <sup>b,e</sup> | NA             |         |           |               |
| Choi MJ, 2002 [38]       | 1.5±0.8                  | 1.3±0.7 <sup>e</sup>     | 7.7±4.8 <sup>c</sup>   | 3.4±3.8 <sup>a,e</sup>   | 2              | 7       | 7         | 1             |
| Miller G, 2000 [41]      | 2.1±1.3                  | 2.1±1.4 <sup>d</sup>     | 9.2±4.2                | 7.5±5.7 <sup>d</sup>     | 0              | 3       | 8         | 5             |



MMF, mycophenolate mofetil.

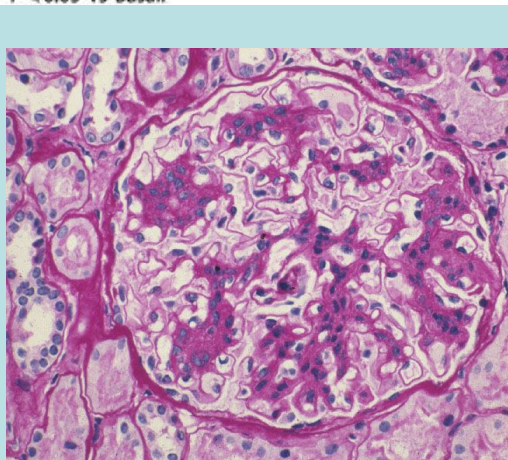
\*To convert values to  $\mu\text{mol per l}$ , multiply by 88.4; Complete, complete remission defined as proteinuria less than  $0.3 \text{ g die}^{-1}$  or urine protein-to-creatinine ratio ( $U_{p/c}$ )  $< 0.3$  with serum creatinine within 10% of its baseline value; Partial, partial remission defined as at least a 50% reduction of proteinuria and total proteinuria less than  $3 \text{ g die}^{-1}$  or  $U_{p/c} < 2.5$  and serum creatinine within 10% of its baseline value; Resistant, increase of proteinuria  $\leq 50\%$  or any reduction of proteinuria but still  $> 3 \text{ g die}^{-1}$  with serum creatinine within 10% of its baseline value; Deterioration, any increase of proteinuria  $\geq 50\%$  and/or increase of serum creatinine  $> 10\%$  from baseline.

<sup>b</sup>Not specified if s.d. or s.e.m.; End, last follow-up; NA, not available.

<sup>c</sup> $U_{p/c}$ .

<sup>d</sup>P=NS vs Basal.

<sup>e</sup>P < 0.05 vs Basal.



| Reference           | Treatment effectiveness                              |       |  |       | Treatment failure  |       |  |       |
|---------------------|--|-------|--|-------|--|-------|--|-------|
|                     | Complete remission                                   |       | Partial remission  |       | Severe   |       | Significant  |       |
|                     | • Urinary protein excretion below 0.3 g/die [Tang S] |       | • 50% reduction in 24 h protein excretion [Frisch G, Tang S] |       | • ESRF [Frisch G, Maes BD]<br>• Persistence of urinary protein excretion that exceeded 50% of the baseline value |       | • Decline of 25% or more in the inulin clearance [Maes BD]<br>• 0.5 mg/dL increase of SCr from baseline [Frisch G] |       |
|                     | MMF  | CTRLs | MMF  | CTRLs | MMF  | CTRLs | MMF  | CTRLs |
|                     | N <sup>c</sup>                                       |       | N <sup>c</sup>   |       | N <sup>c</sup>   |       | N <sup>c</sup>   |       |
| Maes BD, 2004 [43]  | NA   | NA    | NA   | NA    | 2/18   | 1/11  | 7/18   | 2/11  |
| Frisch G, 2005 [44] | NA   | NA    | 3/14   | 2/15  | 5/17   | 2/15  | 10/17  | 7/15  |
| Tang S, 2005 [45]   | 12/20  | 1/20  | 4/20   | 5/20  | 4/20   | 14/20 | NA   | NA    |

MMF, mycophenolate mofetil; NA, not available; ESRF, end-stage renal failure; SCr, serum creatinine; CTRLs, controls.

# Показания к назначению микофенолатов

- **нефротический синдром**
  - стероидозависимый и/или часто рецидивирующий,
  - стероидорезистентный,
  - ранее не лечённый, при наличии противопоказаний к КС и ЦС (тяжёлый сахарный диабет)

Лечение гломерулонефритов ингибиторами  
синтеза нуклеотидов.  
Результаты наблюдений.

- Лечение микофенолатами было назначено 31 пациенту.  
Отменено у 3 пациентов – у 1 из-за непереносимости и у 2 из-за некомплаентности.
- Наблюдались 28 пациентов в возрасте 18-54 лет с длительностью приема от 2 до 35 месяцев.



# Варианты гломерулонефритов по данным биопсии почки

- Мезангиопролиферативный 11 человек.
- Болезнь минимальных изменений -12.
- Мембранопролиферативный – 16 (из них 6 женщин с СКВ)

# Лечение гломерулонефритов ингибиторами синтеза нуклеотидов.

## Результаты наблюдений

- Микофенолаты 1,44-2 г/сут назначались в связи с резистентностью к стероидной и цитостатической терапии, проводимой не менее 6 месяцев.
- Сопутствующая терапия: преднизолон 10 мг, ингибиторы АПФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II, липостатики.
- Оценивались клинические симптомы и лабораторные показатели, включая суточную протеинурию и функциональную способность почек.

# Лечение гломерулонефритов ингибиторами синтеза нуклеотидов. Результаты наблюдений

Среди пациентов, получавших микофенолаты в течение 2-3 месяцев

- у 5 больных отмечено клиническое улучшение и снижение протеинурии с 4,6-6,8 г/сут до 1,5-2,1 г/сут,
- 2 пациента – без отрицательной динамики,
- у 1 больной наблюдается клиническая ремиссия (это пациентка с ГН с минимальными изменениями).

# Лечение гломерулонефритов ингибиторами синтеза нуклеотидов.

## Результаты наблюдений

В группе больных, принимавших препараты более 24 месяцев,

- у 5 пациентов достигнута полная клиническая ремиссия, протеинурия отсутствует;
- у 1 больной протеинурия снизилась с 6,2 г/сут до 0,9 г/сут .

# Лечение гломерулонефритов ингибиторами синтеза нуклеотидов.

## Результаты наблюдений

В группе принимающих эти препараты от 10 до 21 месяца (14 человек)

- полная ремиссия у 9 человек,
- неполная у 5.

У 6 пациентов до начала лечения препаратами микофеноловой кислоты были отмечены начальные нарушения функции почек, которые не стали хуже на фоне проводимой терапии, у 3 из них - цифры мочевины и креатинина крови нормализовались.



Лечение гломерулонефритов  
ингибиторами синтеза нуклеотидов.  
Результаты наблюдений

У всех пациентов

- увеличился уровень альбумина в крови,
- снизилось среднее артериальное давление,
- у 19 больных – уменьшилась выраженность гиперхолестеринемии.
- Отмечена хорошая переносимость препарата.

Лечение гломерулонефритов  
ингибиторами синтеза нуклеотидов.  
Результаты наблюдений

**Выводы:** препараты микофеноловой кислоты позволяют купировать обострения наиболее тяжелых гормонорезистентных форм ГН и поддерживать стабильную функцию почек у этих пациентов

**Спасибо за внимание!**