

ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава
МУЗ ГКБ №2 г. Владивостока

Эффективность лечения гломерулонефритов ингибиторами синтеза нуклеотидов

Докладчик: Кабанцева Т.А.

ВЛАДИВОСТОК 2010

Осложнения гломерулонефритов

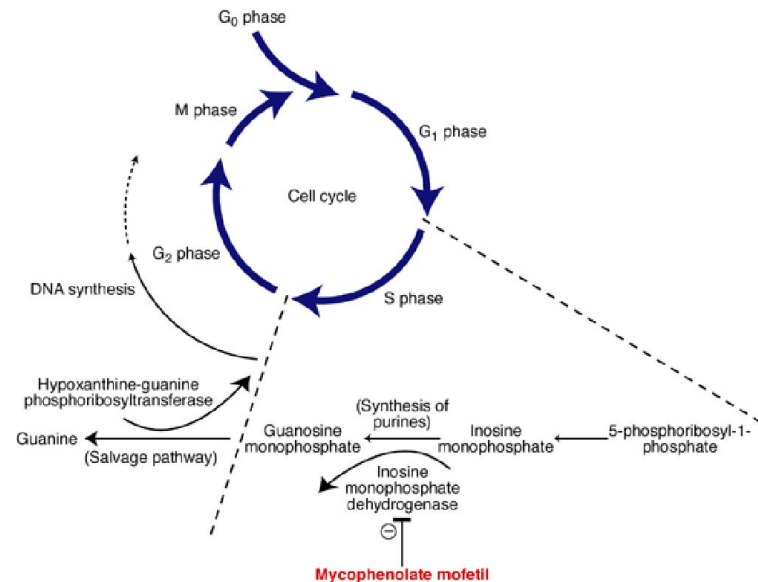
- Снижение уровня сывороточного альбумина на каждый 1,0 г/дл увеличивает относительный риск заболеваемости и смертности
- отек легких, отек мозга (эклампсия), ОПН
- Тромбозы: *периферические флеботромбозы (29%), ТЭЛА (17-28%), тромбоз почечных вен и артерий (11%) – преимущественно при МН*
- Нефротический 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

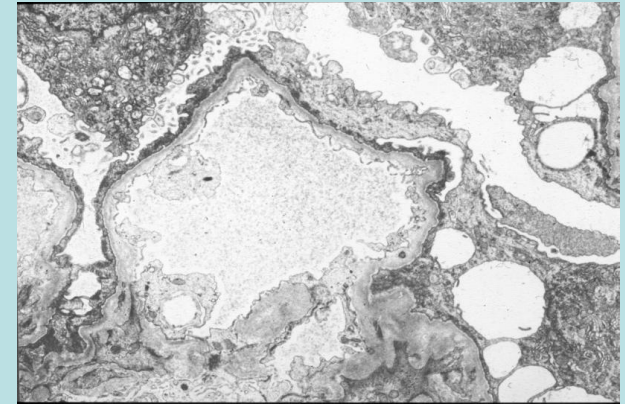
Kidney International (2008) 73, 154–162

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					
^a Mendizábal S, 2005 [35]	NA	^b > 85	>40 mg/m ² /h, Alb<2.5 g/dL	NA	^d 11	0	0	0
Gellermann J, 2004 [36]	^c ~ 90	^c 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	^e 4.1±2.2	^e 1.3±2.2	3	1	3	0



MMF, mycophenolate mofetil; Complete, complete remission defined as proteinuria less than 0.3 g die⁻¹ or urine protein-to-creatinine ratio (U_{pr/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 g die⁻¹ or U_{pr/c} <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⁻¹ 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.

^aDefinitions from Mendizábal *et al.*³⁵ Complete remission: reduction of proteinuria to ≤4 mg m⁻² h⁻¹ with normal serum albumin (>3 g dl⁻¹). Relapse: presence of proteinuria by urine

^bCreatinine clearance ml per min per 1.73 m².

^cCr-EDTA clearance ml per min per 1.73 m².

^dFive patients relapsed during the first month of treatment achieving remission early after.

^eU_{pr/c}.

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

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

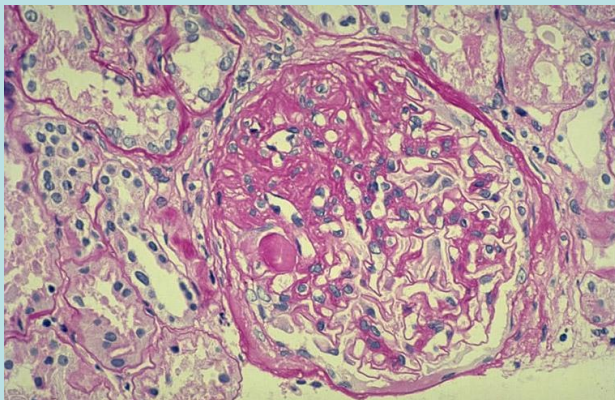
^bTo convert values to μmol per l, multiply by 88.4.

^cCreatinine clearance ml per min per 1.73 m².

^dCalculated using table data from Cattran *et al.*³⁹.

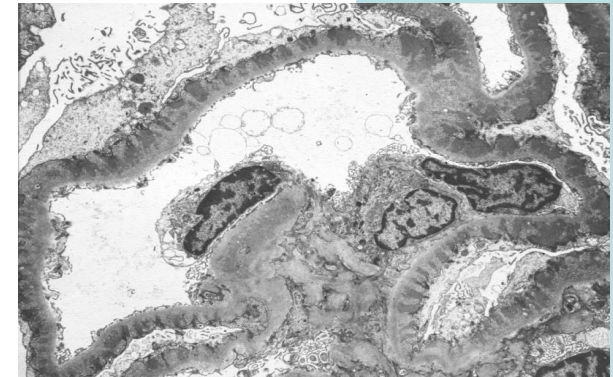
^eU_{pr/c}.

^fOne patient relapsed after first month of treatment achieving remission early after, ^gP < 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 ^c			
Polenakovic M, 2003 [42]	1.13±0.16 ^b	0.98±0.13 ^{b,d}	4.44±0.16 ^b	1.99±0.29 ^{b,e}	NA			
Choi MJ, 2002 [38]	1.5±0.8	1.3±0.7 ^e	7.7±4.8 ^c	3.4±3.8 ^{e,g}	2	7	7	1
Miller G, 2000 [41]	2.1±1.3	2.1±1.4 ^d	9.2±4.2	7.5±5.7 ^d	0	3	8	5



MMF, mycophenolate mofetil.

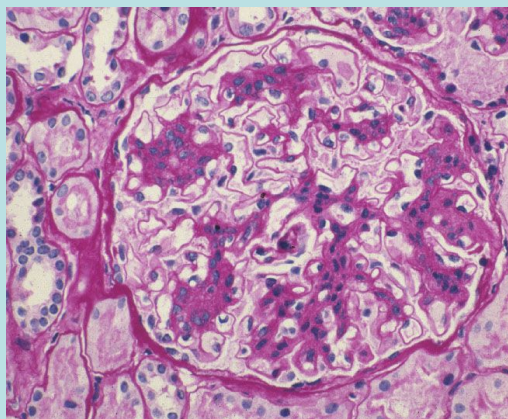
*To convert values to $\mu\text{mol per l}$, multiply by 88.4; Complete, complete remission defined as proteinuria less than 0.3 g die^{-1} or urine protein-to-creatinine ratio ($U_{p/c}$) < 0.3 with serum creatinine within 10% of its baseline value; Partial, partial remission defined as at least a 50%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

^bNot specified if s.d. or s.e.m.; End, last follow-up; NA, not available.

^c $U_{p/c}$.

^dP=NS vs Basal.

^eP < 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] • Persistence of urinary protein excretion that exceeded 50% of the baseline value		• Decline of 25% or more in the inulin clearance [Maes BD] • 0.5 mg/dL increase of SCr from baseline [Frisch G]	
	MMF	CTRLs	MMF	CTRLs	MMF	CTRLs	MMF	CTRLs
	N ^c		N ^c		N ^c		N ^c	
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!