



Кафедра клинической фармакологии

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Подготовила: Ченгельбаева Т , 765

- **острое диффузное иммуно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением клубочков, при котором в клубочках наблюдаются изменения экссудативно-пролиферативного характера.**

Схема патогенеза гломерулонефрита



Схема патогенеза гломерулонефрита



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Жалобы:

- отеки;
- уменьшение выделения мочи, отсутствие мочи;
- головные боли;
- изменение цвета мочи (мясные помои).

Анамнез:

- появление симптомов болезни после перенесенной острой респираторной инфекции, вакцинации, переохлаждения;
- кожный, суставной, абдоминальный синдромы, поражение сердца, центральной нервной системы, легких, системы крови характерны для системных васкулитов, системных заболеваний соединительной ткани;
- появление макрогематурии на фоне острой респираторной инфекции;
- наличие вирусных гепатитов В, С;
- необратимое длительное течение нефрита (протеинурия, гематурия, периодически – отеки и/или артериальная гипертензия)

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ:

-

Почечные симптомы:

макрогематурия, олигурия, гипертензия и отеки, иногда с резким подъемом артериального давления с энцефалопатией и застойной сердечной недостаточностью [2].

Внепочечные симптомы:

- при вовлечении верхних дыхательных путей: ринорея, полипы, синуситы;
- при вовлечении нижних дыхательных путей: пневмония, легочные узелки, астма, легочные кровотечения;
- при АНЦА-ассоциированном васкулите, пауц-иммунном васкулите: геморрагическая сыпь;
- при болезни Гудпасчера, кровохарканье, легочное кровотечение;
- при СКВ, пурпура Шенлейн-Геноха: артралгия, кожная сыпь/пурпура, анемия;
- при остром постстрептококковом гломерулонефрите в анамнезе: – боли в горле, пиодермия

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОАМ: протеинурия от умеренной 0,5г/сут до тяжелой – более 3,0г/сутки, макро/микрогематурия, цилиндрурия

ОАК: повышение СОЭ, анемия (ренальная нормохромная, резистентная к лечению одними препаратами железа)

Биохимический анализ крови: гиперкреатининемия, снижение СКФ, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия).

Иммунологические исследования:

- повышение антистрептолизина О - при постстрептококковом БПГН;
- снижение С3-комплемента – при остром постстрептококковом ГН/постинфекционном, волчаночном нефрите и МПГН/СЗГН;
- обнаружение АНА, антитела к двуспиральной ДНК - при волчаночном нефрите;
- обнаружение АНЦА, сANCA/PR3, рANCA/MPO – при пауц-иммунном васкулите;
- обнаружение циркулирующих антител к ГБМ – при анти-ГБМ нефрите, синдроме Гудпасчера (с поражением легких);
- обнаружение маркеров гепатита В и С – при гломерулонефритах, связанных с вирусами гепатитов В, С.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- • УЗИ почек: повышение эхогенности паренхимы почек, увеличенные либо нормальные их размеры;
- • УЗ-доплерографии сосудов почек: снижение кровотока;
- • Рентген органов грудной клетки – множественные очаговые и сливные затемнения в обоих легочных полях при АНЦА-ассоциированном васкулите, болезни Гудпасчера;
- • МРТ головного мозга – васкулит сосудов головного мозга при АНЦА-ассоциированном васкулите;
- • Пункционная биопсия почки: морфологические признаки в соответствии с формами БПГН

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

- уменьшение/исчезновение протеинурии, гематурии;
 - нормализация артериального давления;
 - исчезновение отеков;
 - профилактика инфекционных и тромботических осложнений;
 - уменьшение симптомов почечной недостаточности.
-

- **ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ СОСТОИТ ИЗ ИНДУКЦИОННОЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

Индукционная фаза

Поддерживающая фаза

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН

Фармакодинамика

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами - образование димеров комплекса глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор (освобождение рецептора от связей с белками теплового шока 70 и 90 и иммунофилина). Проникновение активированного рецептора в ядро, связывание с глюкокортикоидчувствительными регуляторными элементами ДНК - специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе NFκB и AP-1, регулирующих экспрессию многих белков иммунной системы, что приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

- **Фармакокинетика**

- $F 82 \pm 13\%$. $V_D 1,2 \pm 0,2$ л/кг, снижение при ожирении. Связь с белками плазмы $78 \pm 3\%$, снижение при циррозе печени. Биотрансформация в печени до неактивных метаболитов (СУРЗА4). $T_{1/2} 2,3 \pm 0,5$ ч, увеличение при ожирении, снижение у женщин. $Cl 6,2 \pm 0,9$ мл/мин/кг, снижение при ожирении, увеличение у женщин. Элиминация почками преимущественно в неизмененном виде - $4,9 \pm 2,3\%$.

ПОКАЗАНИЯ

- Воспалительные и аллергические нарушения.
- ◇ Внутрь, внутривенно струйно медленно и внутривенно капельно. 1 мес-18 лет - по 0,5-1,7 мг/кг каждые 6-12 ч в зависимости от состояния и ответа.
- • Лечение реакций отторжения трансплантата.
- ◇ Внутривенная инъекция. 1 мес-18 лет - по 10-20 мг/кг или 400-600 мг/м²/сут (максимальная доза 1 г) в течение 3 дней.
- • Тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), волчаночный нефрит.
- ◇ Внутрь. 1 мес-18 лет - по 30 мг/кг/сут (максимальная доза 1 г) или через день, в течение 3 дней.
- • Заместительная терапия ГК (надпочечниковая недостаточность).
- ◇ Внутрь. 12-18 лет - по 0,14 мг/кг или 4 мг/м²/сут в 3 приема, внутримышечно в той же дозе через 2 сут или по 0,039-0,0585 мг/кг/сут ежедневно; по другим показаниям внутрь 0,417-1,67 мг/кг или 12,5-50 мг/м² в 3 приема, внутримышечно по 0,139-0,835 мг/кг или 4,16-25 мг/м² каждые 12-24 ч.
- ◇ Внутривенная инфузия в течение не менее 30 мин, развести в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность. Для кратковременного лечения высокими дозами ГК по жизненным показаниям противопоказания отсутствуют. Относительные: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва, сахарный диабет, миастения, остеопороз, гипотиреоз, психические заболевания (в анамнезе), простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа; поствакцинальный период (период длительностью 8 нед до и 2 нед после вакцинации), амебиаз, системный микоз, активный туберкулез, СПИД, латентный туберкулез, кишечный анастомоз (в ближайшем анамнезе), застойная сердечная недостаточность, АГ, тяжелое нарушение функции печени или почек, полиомиелит (за исключением формы бульбарного энцефалита), лимфома после прививки БЦЖ, ОУГ и ЗУГ, беременность, кормление грудью.
- • Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.
- • Для внутрисуставного применения: предшествующая артропластика, патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов), внутрисуставной перелом кости, инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе и периартикулярные инфекции (в том числе в анамнезе), а также общее инфекционное заболевание, выраженный околосуставной остеопороз, отсутствие признаков воспаления в суставе (так называемый "сухой" сустав, например при остеоартрозе без синовита), выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз), нестабильность сустава как исход артрита, асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей.
- • В неонатальном периоде для профилактики дистресс-синдрома у детей: амнионит, плацентарная недостаточность, преждевременный разрыв околоплодного пузыря; кровотечение, лихорадка неясной этиологии, инфекция, туберкулез, простой герпес, вирусный кератит у матери.

Недоношенность.

- С осторожностью! Системное применение.

- ◇ Паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным): простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь; амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый); системный микоз; активный и латентный туберкулез. Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.

- ◇ Поствакцинальный период (период длительностью 8 нед до и 2 нед после вакцинации), лимфаденит после прививки БЦЖ. Иммунодефицитные состояния (в том числе СПИД или ВИЧ-инфицирование).

- ◇ Заболевания ЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника, неспецифический язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулит.
- ◇ Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе недавно перенесенный инфаркт миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможны распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и, как следствие этого, разрыв сердечной мышцы), декомпенсированная ХСН, АГ, гиперлипидемия.
- ◇ Эндокринные заболевания: сахарный диабет (в том числе нарушение толерантности к углеводам), тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь Иценко-Кушинга.
- ◇ Тяжелая хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, нефролитиаз.
- ◇ Гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению.
- ◇ Системный остеопороз, миастения *gravis*, острый психоз, ожирение (III-IV степени), полиомиелит (за исключением формы бульбарного энцефалита), ОУГ и ЗУГ, беременность, кормление грудью.
- С осторожностью! Внутрисуставное введение

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- Противовоспалительный. Снижение или предупреждение тканевого ответа на воспаление: угнетение аккумуляции макрофагов и лейкоцитов, подавление фагоцитоза и высвобождения лизосомальных ферментов, синтеза медиаторов воспаления, блокада макрофагального ингибиторного фактора, уменьшение дилатации и проницаемости капилляров, снижение адгезии лейкоцитов к эндотелию, угнетение синтеза простагландинов, лейкотриенов, тромбосанов.
- • Иммунодепрессивный. Предупреждение или угнетение клеточных иммунных реакций (реакции гиперчувствительности замедленного типа), снижение концентрации Т-лимфоцитов (Т-хелперов I типа), моноцитов и эозинофилов, связывания иммуноглобулина с рецепторами, угнетение синтеза интерлейкинов: снижение Т-лимфоцитарного бластогенеза и уменьшение первичного иммунного ответа. Активация гуморального иммунитета за счет стимуляции Т-хелперов II типа - усиление выработки антител.
- • Минералокортикоидный. Реабсорбция ионов натрия, задержка воды, экскреция ионов калия и водорода: влияние на дистальные почечные каналы.
- •

- Гиперкальциемия ГК: снижение концентрации кальция в результате угнетения его абсорбции в ЖКТ (угнетая эффект витамина D) и повышения экскреции кальция почками.
- • Стимуляция образования легочного сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа: профилактика респираторного дистресс-синдрома.
- • Фармакологические (супрафизиологические) дозы. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитие надпочечниковой недостаточности. Время, необходимое для восстановления функции надпочечников, зависит от длительности лечения глюкокортикоидами, в меньшей степени - от дозы, режима дозирования, частоты назначения, активности и времени полужизни конкретного ГК. Надпочечниковая недостаточность может возникнуть в течение 5-7 дней при ежедневном введении дозы, эквивалентной 20-30 мг преднизолона, или в течение 30 дней при меньших дозах. После прекращения кратковременного (до 5 дней) использования ГК в высоких дозах восстановление надпочечниковой функции происходит в течение 1 недели. После прекращения длительного использования ГК в высоких дозах восстановление надпочечниковой функции может потребовать до 1 года, у некоторых пациентов может и не восстановиться.

ЦИКЛОФОСФАМИД

- **Механизм действия**
- Противоопухолевое средство алкилирующего действия, обладающее иммуносупрессивным эффектом. Под действием фосфатаз неактивная транспортная форма в клетках опухоли распадается с образованием активного компонента (фосфамид иприта), атакующего нуклеофильные центры многих внутриклеточных молекул (в том числе нуклеиновых кислот). Цитотоксический эффект связан с образованием сшивок между цепями ДНК и РНК, нарушением синтеза белка и блокадой митоза. Действие фазонеспецифично¹.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ¹

- Противоопухолевый.
- Иммуносупрессивный.
- Антихолинэстеразный.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Абсорбция из ЖКТ высокая. $F > 75\%$, после внутривенного введения - 90%. Может всасываться через неповрежденную кожу и при вдыхании аэрозоля. При приеме внутрь концентрация циклофосфамида и его метаболитов в тканях такая же, как при внутривенном введении. Ограниченно проникает через гематоэнцефлический барьер. Связь с белками плазмы - 12-14% (очень низкая), активного метаболита - 60%. Биотрансформация (начальная активация и последующий метаболизм) происходит в печени с участием изоформы цитохрома P450 CYP2C19.
 $T_{1/2}$ циклофосфамида - 3-12 ч (до 7 ч - у взрослых, 4 ч - у детей). $T_{C_{max}}$ после внутривенного введения метаболитов - 2-3 ч. C_{max} быстро уменьшается в первые 24 ч (в крови определяют в течение 72 ч). Элиминация почками (5-25% - в виде неизмененного вещества). Удаляется при гемодиализе¹

ПОКАЗАНИЕ

- Острый лимфобластный и нелимфобластный лейкоз, хронический миелобластный и лимфобластный лейкоз, нейробластома, ретинобластома, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы.
- ◇ Индукция ремиссии: внутрь или внутривенно по 2-8 мг/кг (60-250 мг/м²) в сутки, разделенных на несколько приемов или введений, в течение 6 дней и более.
- ◇ Индукция ремиссии: внутривенно по 14-56 мг/кг (420-1750 мг/м²) однократно 1 раз в неделю.
- ◇ Поддержание ремиссии: внутрь по 2-5 мг/кг (50-150 мг/м²) 2 раза в неделю.
- ◇ Поддержание ремиссии: внутривенно по 10-15 мг/кг каждые 7-10 дней.
- ◇ Поддержание ремиссии: внутривенно по 30 мг/кг каждые 3-4 нед после прекращения миелосупрессии.
- • Нефротический синдром.
- ◇ Внутрь по 2,5-3 мг/кг в сутки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность, тяжелая миелосупрессия, цистит, задержка мочи.
- Беременность, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Декомпенсированные заболевания сердца, печени и почек, адреналэктомия, подагра (в анамнезе), нефролитиаз, угнетение костного мозга, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, предшествующая химио- или лучевая терапия.

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ

Гематологические: анемия, лейкопения или инфекции, тромбоцитопения

◇ При выраженной лейкопении (в частности, нейтропении) или тромбоцитопении необходима отмена циклофосфамида. Возобновление лечения (часто - в меньших дозах) возможно после восстановления количества лейкоцитов и тромбоцитов.

◇ Для профилактики циклофосфамидобусловленной миелосупрессии, в частности при комбинировании его с цисплатином, возможно применение амифостина.

◇ При снижении числа лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ лечение циклофосфамидом следует прекратить.

• Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиотоксичность (в виде острого миокардита), облитерирующий эндофлебит печеночных вен.

◇ Наиболее тяжелая кардиотоксичность развивается при назначении препарата в дозе 180-270 мг/кг (4,5-10 г/м²) в течение 4-6 дней.

◇ Описано несколько случаев тяжелой и, иногда, фатальной ХСН, развившейся в течение нескольких дней после начала высокодозной терапии циклофосфамидом. При гистологическом исследовании миокарда обнаруживают картину геморрагического миокардита.

◇ Вследствие развития геморрагического миокардита и некроза миокарда возможно возникновение вторичного гемоперикарда и перикардита.

• Со стороны дыхательной системы: интерстициальный пневмонит или интерстициальный фиброз легких, чиханье, заложенность носа, риноррея (при высокой скорости инфузии).

• Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, геморрагический колит, стоматит, потеря аппетита, диарея или запор, боли в животе.

ЛИТЕРАТУРЫ

- Сайт Формула Врача (<http://www.formulavracha.ru/cgi-bin/unishell>)
- Сайт https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- КНФ (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- РЦРЗ (<http://www.rcrz.kz/index.php/ru/o-centre/nashi-zhurnaly?id=165>)