



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83333 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/36 (2008.01)

A61K 31/56

A61K 31/5377 (2008.01)

A61P 13/12 (2008.01)

A61P 1/16 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ ТА РЕПЛІКАТИВНОЮ ФАЗОЮ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В У ДІТЕЙ

1

2

(21) а200712753

(22) 19.11.2007

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) БАГДАСАРОВА ІНГРЕТТА ВАРТАНІВНА, UA,
ФОМІНА СВІТЛАНА ПЕТРІВНА, UA, ЛАВРЕНЧУК
ОЛЬГА ВАСИЛІВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ НЕФРО-
ЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ", UA

(56) Вознесенская Т.С. и др. Мофетила микофе-
нолат в терапии нефротического синдрома у де-
тей // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5, №1, - с.
45-47

Цыгин А. и др. Успешное применение Селлсепта
при вторично стероидорезистентном нефротичес-
ком синдроме // Врач: Ежемесячный научно-

практический и публицистический журнал / Моско-
вская медицинская академия им. И.М. Сеченова
(М.). - 2006. - № 10. - С. 31-35

WO 2005/039561 A1, 06.05.2005

(57) Спосіб лікування гломерулонефриту з нефро-
тичним синдромом та реплікативною фазою віру-
сного гепатиту В у дітей, що включає застосування
противірусного препарату, який **відрізняється**
тим, що як противірусний препарат призначають
перорально Біцикллол в дозі 50мг на добу протягом
6 місяців, додатково одночасно продовжують ліку-
вання гломерулонефриту з нефротичним синдро-
мом глюкокортикоїдами в підтримуючій дозі - 6
місяців та Селлсептом в дозі 500-600мг/м² - 12
місяців.

Винахід відноситься до медицини, а саме до
дитячої нефрології, вірусології та гепатології і мо-
же бути використаний для лікування дітей, хворих
на гломерулонефрит з нефротичним синдромом
та реплікативною фазою вірусного гепатита В у
дітей.

Вдосконалення діагностики і лікування гломе-
рулонефриту у дітей є складовою програми по
запобіганню прогресування та хронізації патологі-
чного процесу в нирках. Останні роки визначили
чітку тенденцію до зростання відсотку важких ва-
ріантів гломерулонефриту з нефротичним синдро-
мом з не типовим для дітей рецидивуючим або
торпідним перебігом, поліорганністю ураження,
раннім зниженням ниркових функцій. Одним з фак-
торів, обтяжуючих прогноз захворювання, є наяв-
ність супутнього інфікування хворого вірусом гепа-
титу В (HBV), вірогідність якого при
гломерулонефриті зростає втричі в порівнянні з
середньо популяційним рівнем. Вірусні антигени
формують імунопатологічні реакції організму, при-
ймають активну участь в хронізації патологічного

процесу в печінці, сприяють розвитку вторинної
нефропатії за рахунок тотального ураження гло-
мерул. Печінкова патологія у випадку поєднання
гломерулонефриту з HBV інфекцією, як правило,
має прихований перебіг, але суттєво впливає на
плин та прогноз ниркової патології. Тривала імун-
осупресивна терапія, необхідна при нефротичному
синдромі, сприяє реактивації хронічної інфекції.
Покращення стану нирок, як і печінки, можливе
лише при сероконверсії. Нажаль, застосування
стандартної специфічної противірусної терапії на
фоні глюкокортикоїдів і цитостатиків, що призна-
чають в активній стадії гломерулонефриту з неф-
ротичним синдромом, не можливо через взаємну
нейтралізацію дії препаратів та порушення фор-
мування у хворого адекватної імунологічної відпо-
віді по елімінації вірусу. Окрім того, призначення
стандартної противірусної терапії обмежене через
відсутність, в більшості випадків, клінічних ознак
гепатиту та його лабораторної активності. Прото-
коли ведення хворих з гломерулонефритом, неф-

(13) C2

(11) 83333

(19) UA

ротичним синдромом та HBV-інфекцією в стадії реплікації остаточно не уточнено.

Відомий спосіб лікування дітей з гломеруло-нефритом, нефротичним синдромом [1], який включає призначення глюкокортикоїдів та селективного імуносупресанту Селлсепту.

Недоліком способу є те, що при наявності супутньої хронічної HBV інфекції на фоні патогенетичного лікування гломерулонефриту глюкокортикоїдами в 64,0% випадків відбувається активація гепатиту з реплікацією вірусу, що потребує перегляду тактики ведення хворого.

Відомий також спосіб лікування дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом, та хронічною HBV інфекцією [2], взятий нами за прототип, який полягає у призначенні протівірусного препарату Зеффікс (ламівудину) в дозі 3мг/кг (не більше 100мг на добу) протягом року.

Недоліками способу є низький рівень відповіді на терапію, "повернення" вірусу після відміни препарату, ризик розвитку резистентної YMDD мутації та нефротоксичності, відсутність уточнених строків лікування у дітей. Крім того, хворі не отримують необхідного лікування з приводу активної стадії гломерулонефриту з нефротичним синдромом, що веде до хронізації ниркової патології та розвитку ускладнень захворювання.

В основу запропонованого способу поставлена задача удосконалити спосіб лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом і реплікативною фазою вірусного гепатита В у дітей шляхом застосування препарату з комбінованою протівірусною активністю Біциклолу та корекції режиму призначення глюкокортикоїдів на фоні Селлсепту, що дає можливість підвищити ефективність терапії при поєднаній гепаторенальній патології.

Діти, хворі на хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, потребують проведення патогенетичного лікування, що включає призначення глюкокортикоїдів в максимальній дозі 1,5-2мг/кг (за преднізолоном), але не більше 50мг на добу, 6-8 тижнів з наступним зниженням 5мг на добу до підтримуючої дози (звичайно становить 30-50% від терапевтичної і призначається в альтернуючому - через день, чи інтермітуючому - 3 дні на тиждень, режимі). Підтримуючу терапію проводять протягом 9-12 місяців, причому кожні 6-8 тижнів дозу преднізолону зменшують на 2,5мг, доки не сягає 2,5мг на добу. Одночасно з початком зниження глюкокортикоїдів у випадку гормонорезистентності чи гормонозалежності призначають цитостатичний препарат на строк 8-10 тижнів в максимальній дозі (для циклофосфану та лейкерану) і 6-9 місяців - в підтримуючій (50% від максимальної), терапію останніми проводять обов'язково під "прикриттям" преднізолону з огляду на можливі побічні ефекти та ускладнення від цитостатиків. В зв'язку з хорошим профілем безпечності цитостатик селективної дії Селлсепт не потребує паралельного тривалого застосування глюкокортикоїдів і призначають його строком на 12 місяців в дозі 500-600мг на м² поверхні тіла дитини (при розрахунку сумарну дозу округлюють в бік збільшення, враховуючи, що капсула препарату містить 250мг). У випадку виникнення реплікації HBV при

гломерулонефриті на фоні лікування глюкокортикоїдами (а ці препарати традиційно використовують для активації латентної інфекції та підвищення частоти вірусологічної відповіді), подальша тактика лікування полягає в обмеженні стероїдів, відмові від цитостатичних агентів як можливих гепатотоксинів та застосуванні препаратів протівірусної дії. Однак, хворі з гломерулонефритом потребують продовження імуносупресивної терапії, оскільки вибір пріоритетності щодо лікування нефротичного синдрому в стадії загострення чи вірусного гепатита з мінімальною, за клініко-лабораторними даними, активністю, вирішують однозначно на користь ниркової патології. Імунологічні зміни, що супроводжують гломерулонефрит, не дозволяють хворому сформулювати адекватну відповідь на HBV та досягти стійкої сероконверсії (появи антитіл до HBeAg). В такому випадку, як правило, критерієм ефективності протівірусного лікування вважають зникнення факторів інфекційності та реплікації (IgM HBsAg, HBeAg), відсутність цитолізу, холестазу, портальної гіпертензії, ознак зниження дезінтоксикаційної функції печінки. Одночасно звертають увагу на перебіг ниркової патології - відповідь на імуноотропну терапію, стійкість та тривалість клініко-лабораторної ремісії, функціональний стан нирок, розвиток побічних ефектів та ускладнень від використаних препаратів.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом і реплікативною фазою вірусного гепатита В у дітей, що включає застосування протівірусного препарату, згідно з винаходом, в якості протівірусного препарату призначають перорально Біциклол в дозі 50мг на добу протягом 6 місяців, додатково одночасно продовжують лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом глюкокортикоїдами в підтримуючій дозі - 6 місяців та Селлсептом в дозі 500-600мг/м² - 12 місяців.

Зазначений комплекс лікувальних заходів дозволяє покращити ефективність лікування хворих з поєднаною гепаторенальною патологією за рахунок гальмування процесів прогресування захворювань, перевести вірусний гепатит В в фазу інтеграції на фоні продовження патогенетичної терапії гломерулонефриту, зменшити частоту виникнення ускладнень.

Спосіб лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом та реплікативною фазою вірусного гепатита В у дітей виконують таким чином: при виникненні реплікації вірусу гепатиту В на фоні терапії ниркової патології глюкокортикоїдами за стандартною схемою призначають перорально Біциклол в дозі 50мг на добу протягом 6 місяців на фоні гепатопротекторних препаратів. Наступну підтримуючу терапію стероїдами обмежують 6 місяцями, а в якості ад'ювантної цитостатичної терапії застосовують Селлсепт на 12 місяців з розрахунку 500-600мг/м². Перегляд сумарної дози стероїдів в сторону зменшення зі швидкою відміною (в порівнянні зі стандартною схемою лікування) нівелює фактори залежності нефротичного синдрому та подовження активації гепатиту. Призначення селективного імунодепресанту Селлсепту, а не цитостатиків загальної дії, сприяє закріп-

ленню та пролонгації ремісії гломерулонефриту з мінімальним гепатотоксичним ефектом. Застосування Біциклолу, комбінованого медикаментозного засобу рослинного походження з противірусною активністю, зменшує вірусну загрузку, а в ряді випадків призводить до сероконверсії HBeAg. Гепатопротекторні препарати закріплюють досягнутий результат та дають загальний позитивний метаболічний ефект.

Апробація способу, що заявляється, проведена у відділі дитячої нефрології Державної установи "Інститут нефрології АМН України". Критеріями включення до дослідження були: наявність гломерулонефриту з нефротичним синдромом в стадії загострення у дітей 6-15 років, наявність хронічного гепатиту В з реплікацією вірусу на 6-8 тижні лікування глюкортикоїдами (IgM HBsAg+, HBeAg+, DNA HBV+), відсутній або мінімально виражений цитолітичний синдром (АлТ≤5хнорма), нормобілірубінемія, відсутність коінфікування іншими гепатотропними вірусами. До основної групи, що лікувалася за запропонованим способом, увійшло 6 пацієнтів. Групу співставлення (контрольну) склали 8 хворих відповідного віку, що отримали після максимальних доз глюкортикоїдів підтримуючу стероїдну терапію одночасно з цитостатиком загальної імуносупресивної дії (лейкеран) протягом 9-12 місяців та, додатково, Зеффікс в дозі 100мг на добу протягом 12 місяців. Хворих спостерігали 18 місяців. Отримані результати опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики.

В основній групі сероконверсії HBeAg через 6 місяців досягнуто в 33,4% випадків, в контрольній - в 50,0%, однак протягом наступного року кількість хворих з антитілами до HBeAg зменшилася вдвічі в обох групах (до 16,7 та 25,0% відповідно), а повторну реплікацію документовано у 1 дитини з основної групи (16,7%) та 2 - з контрольної (25,0%). Ці дані свідчать про схожість противірусного ефекту від застосування Біциклолу протягом 6 місяців та Зеффіксу протягом 12 місяців у хворих з гломерулонефритом, нефротичним синдромом. В той же час у 5 пацієнтів контрольної групи (62,5%), не зважаючи на продовження терапії глюкортикоїдами і цитостатиками, протягом року діагностовано рецидив нефротичного синдрому, на відміну від основної групи, де ефект стероїдів та Селлсепту був стійким і загострення ниркової патології не зафіксовано ($p=0,028$). На момент закінчення спостереження (18 місяців від початку активації HBV інфекції) клініко-лабораторної ремісії було досягнуто у всіх пацієнтів основної групи та у 7 (87,5%) контрольної.

Під час лікування не документовано ускладнень терапії та суттєвих побічних дій. В основній групі у 1 дитини (16,7%) виявлено анемію (легкий ступінь), в 2 (33,4%) - мінімально виражений цито-

літичний синдром - (транзиторне підвищення АлТ до 2хнорма). В контрольній групі ці явища спостерігалися частіше - цитоліз в 75,0% випадків, анемія - в 37,5%, окрім того, в 37,5% діагностовано лейкопенію. Вірогідні відмінності визначені при уточненні ступеню цитолітичного синдрому - рівень АлТ в основній групі становив $0,7 \pm 0,2$ ммол/л, в контрольній - $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,025$).

Наводимо клінічний приклад використання запропонованого способу.

Хвора А.Б., історія хвороби №313 (14-25.05.2007), 10 років. Захворіла в липні 2005р., коли без явної причини виникли обмежені набряки. При обстеженні діагностовано гломерулонефрит з нефротичним синдромом, призначено преднізолон в дозі 40мг (вага дитини 28кг). В жовтні 2005р. (на 6-му тижні стероїдної терапії) в зв'язку з відсутністю ефекту від терапії проведено додаткове обстеження на наявність маркерів HBV інфекції і виявлена фаза реплікації вірусного гепатиту В (IgM HBsAg+, HBeAg+) при відсутності інших клініко-лабораторних ознак вірусного гепатиту. 9.11.2005р. пацієнту призначено Біциклол 50мг на добу та, додатково, Селлсепт 500мг на добу на фоні зниження преднізолону. 5.05.2006 відмінено преднізолон та Біциклол, а 30.11.2006 - Селлсепт. При обстеженні 05.2007 підтверджено, що запроваджена терапія сприяла досягненню клінічної і часткової лабораторної ремісії гломерулонефриту з нефротичним синдромом без порушення функції нирок, не дивлячись на первинну гормонорезистентність, та інтеграції вірусного гепатиту В - зникненню IgM HBsAg і HBeAg вже на 3 місяці лікування Біциклолом (індивідуальна чутливість лімфоцитів хворої до Біциклолу становила 73%). Хоча антитіла до HBeAg в даному випадку не утворилися, однак реплікації вірусу не відбулося впродовж 9 місяців катamnестичного спостереження після відміни Біциклола.

Таким чином, запропонований спосіб лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом та реплікативною фазою вірусного гепатиту В у дітей покращує ефективність терапії гломерулонефриту з нефротичним синдромом - дає змогу досягти стійкої клініко-лабораторної ремісії ниркової патології і зменшити кількість ускладнень, призводить до інтеграції вірусу гепатиту В, що стійко утримується протягом року.

Джерела інформації, взяті до уваги при експертизі:

1. Вознесенская Т.С., Сергеева Т.В. Мофетила микофенолат в терапии нефротического синдрома у детей // Нефрология и диализ. - 2003. - Т.5, №1. - С.45-47.

2. HBV associated nephrotic syndrome: resolution with oral lamivudine / Connor F.L. et al. // Arch. Dis. Child. - 2003. - Vol. 88. - P. 446-449.

