

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ТАКРОЛИМУС ПРИ ПАЦИЕНТИ С МЕМБРАНОЗНА НЕФРОПАТИЯ

Стефани Данаилова, Мирослава Бенкова-Петрова, Светла Стайкова

*Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
УС по нефрология, хемодиализа и токсикология, Втора катедра по вътрешни
болести, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

ADMINISTRATION OF TACROLIMUS IN PATIENTS WITH MEMBRANOUS NEPHROPATHY

Stefani Danailova, Miroslava Benkova-Petrova, Svetla Staykova

*Clinic of Nephrology, St. Marina University Hospital, Varna
TS Nephrology, Hemodialysis, and Toxicology, Second Department of Internal Diseases,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Мембранозната нефропатия (МН) е хронично имунно заболяване на бъбречните гломерули, което води до значителна протеинурия и задебеляване на гломерулната базална мембрана, причинено от отлагания на имунни комплекси субепително. Тя може да бъде първична (идиопатична) или вторична, възникваща при инфекции, новообразувания или медикаментозно лечение. Заболяването по-често засяга мъже на възраст между 30 и 40 години и е вторият най-често срещан гломерулонефрит по нашите географски ширини след IgA нефропатията.

Лечението на МН с имunosupресивни медикаменти се инициира, ако има рискови фактори за прогресия на болестта или се развият усложнения на нефротичния синдром като остро бъбречно увреждане или тромбоемболизъм. Такролимусът инхибира калциневрина и потиска активността на Т-клетките, като по този начин намалява имунния отговор и спира прогресията на заболяването.

Представяме наши резултати при четирима пациенти с хистологично доказана мембранозна нефропатия, проследявани се в Клиниката по нефрология към УМБАЛ „Св. Марина“ в гр. Варна. Такролимусът е включен в тяхното лечение както поради недостатъчно повлияване на клинично-лабораторната симптоматика, така и поради появата при някои от тях на странични ефекти от първоначалната патогенетична терапия. След шестмесечно наблюдение се отчита редукция в стойностите на протеинурията и подобрение на eGFR, албумин и холестерол в серума.

Ключови думи: такролимус, мембранозна нефропатия, патогенетична терапия

ABSTRACT

Membranous nephropathy (MN) is a chronic immune disease of the renal glomeruli, leading to significant proteinuria and thickening of the glomerular basement membrane caused by subepithelial deposits of immune complexes. It can be primary (idiopathic) or secondary, arising from infections, neoplasms, or drug treatment. The disease more often affects men between the ages of 30 and 40 and is the second most common glomerulonephritis in our latitudes, after IgA nephropathy.

Treatment of MN with immunosuppressive drugs is initiated if there are risk factors for disease progression or if complications of nephrotic syndrome develop, such as acute kidney injury or thromboembolism. Tacrolimus inhibits calcineurin and suppresses T-cell activity, thereby reducing the immune response and stopping disease progression.

We present our results in four patients with histologically proven membranous nephropathy, being followed up at the Nephrology Clinic at the University Hospital „St. Marina“ in Varna. Tacrolimus was included in their treatment due to an insufficient response to clinical and laboratory symptoms, as well as the appearance of side effects from the initial pathogenetic therapy in some of them.

After six months of observation, a reduction in proteinuria values and an improvement in eGFR, albumin, and serum cholesterol were reported.

Keywords: tacrolimus, membranous nephropathy, pathogenetic therapy



ВЪВЕДЕНИЕ

Мембранозната нефропатия (МН) е честа причина за нефротичен синдром при възрастни (7) и се характеризира с отлагане на субепителни имунни комплекси и последващо задебеляване на гломерулната базална мембрана. Пиковата честота на МН е основно през четвъртото до петото десетилетие от живота (9). Обобщен анализ на проучвания на пациенти с идиопатична МН установява преобладаване при мъжкия пол в съотношение 2:1 (8).

Приблизително 75% от случаите на МН възникват като идиопатично (първично) заболяване (1). Вторичната МН е свързана с автоимунни процеси (системен лупус еритематозус), инфекции (хепатит В или С), медикаменти (пенициламин, злато) и злокачествени заболявания (рак на дебело черво, бял дроб и др).

Отлагането на субепителни имунни комплекси заема централно място в патогенезата на МН. Въпреки това механизмите на образуване на тези депозити остават ненапълно изяснени. До този момент са предложени три основни механизма. Първата хипотеза подчертава отлагането на предварително формирани и циркулиращи в кръвта имунни комплекси (ИК).

Втората е, че циркулиращите антигени на съответния патоген се локализируют в субепителните места и впоследствие се образуват *in situ* отлагания от ИК. Третият механизъм се фокусира върху ефекта на автоантитела, които се свързват с антигени на подоцитната мембрана, като по този начин причиняват субепително отлагане на ИК (11). Около 70–80% от болните с идиопатична МН имат циркулиращи антитела от IgG4 субтип срещу фосфолипаза А2 рецептора (PLA2R).

При вторичните форми, за разлика от първичните, се открива отлагане на IgG1, IgG2 и IgG3, но не и на IgG4, което се приема като важен разграничителен маркер между двете състояния.

Phospholipase-A2-receptor-1 (PLA2R1) и thrombospondin-type1-domain-containing-protein-7A (THSD7A) се използват в диагностиката и проследяването хода на заболяването при първичните форми на МН (16,2). Те дават възможност за поставяне на диагнозата МН, без дори да бъде извършена пункционна бъбречна биопсия.

Всички пациенти с МН трябва да получат поддържащи грижи, включващи лечение с АСЕ-инхибитори/ARB, липидопонижаващи ме-



Фиг. 1. Оценка на риска при МН (10)

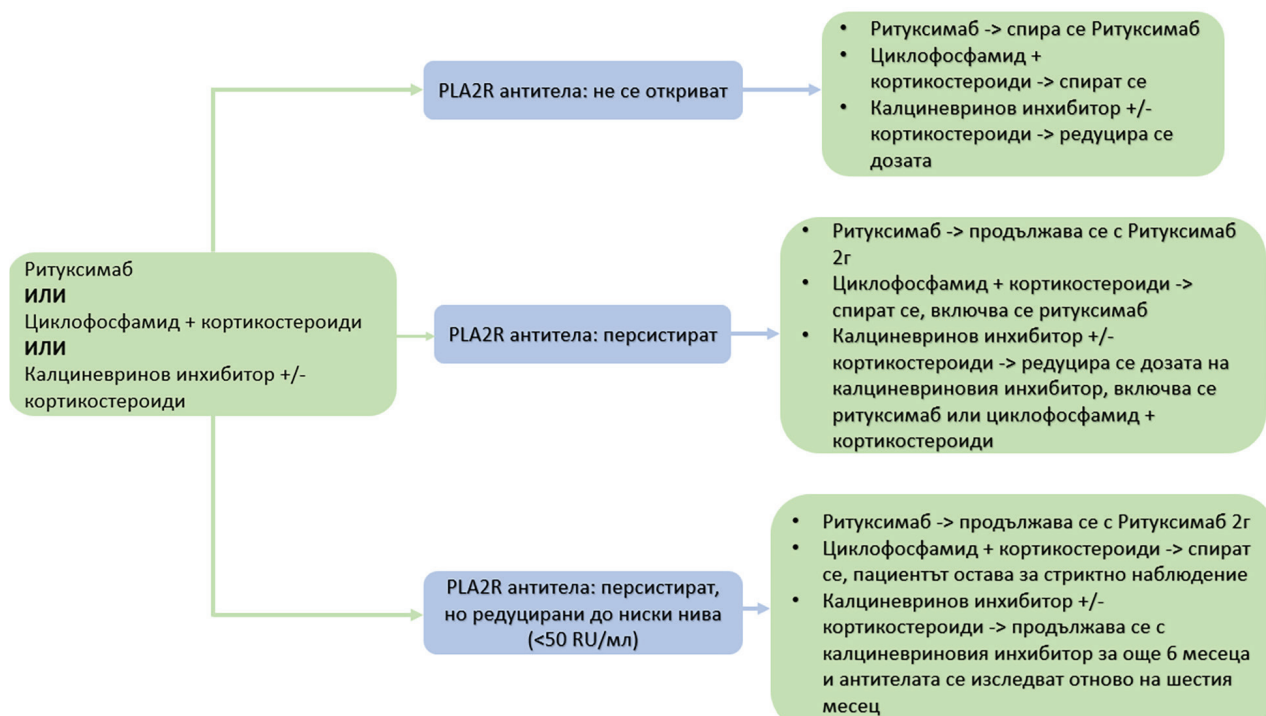
дикаменти и адекватен контрол на артериалното налягане (15). Според препоръките на KDIGO Guidelines 2021 съществуват клинични критерии за оценка на риска от прогресивна загуба на бъбречната функция, на база на които се преценява дали да бъде стартирана патогенетична терапия при МН (фиг. 1).

Пациентите са разделени в четири подгрупи според оценката на риска - нисък, умерен, висок и много висок риск (табл. 1):

Съобразно KDIGO Guidelines 2021 не е необходимо да се включва имunosupресивна терапия при пациентите с нисък риск - протеинурия <3,5 г/дн., серумен албумин >30 г/л и eGFR >60 мл/мин. Тя трябва да се има предвид, ко-

Табл. 1. Клинични критерии за оценка на риска от прогресивна загуба на бъбречната функция (10)

Нисък риск	Умерен риск	Висок риск	Много висок риск
- Нормален eGFR, протеинурия <3,5г/дн и серумен албумин >30г/л ИЛИ - Нормален eGFR, протеинурия <3,5г/дн или редукция с >50% след 6-месечна терапия с ACE-инхибитор/ARB	- Нормален eGFR, протеинурия >3,5г/дн и липса на редукция с >50% след 6-месечна терапия с ACE-инхибитор/ARB И - Липса на критерии за „висок риск“	- eGFR <60мл/мин или/или протеинурия >8г/дн за >6 месеца ИЛИ - Нормален eGFR, протеинурия >3,5г/дн и липса на редукция с >50% след 6-месечна терапия с ACE-инхибитор/ARB И ПОНЕ ЕДНО ОТ СЛЕДНИТЕ УСЛОВИЯ: - Серумен албумин <25г/л - PLA2Rab >50RU/ма - Уринен алфа1 - микроглобулин >40мкг/мин - Уринен IgG >1мкг/мин - Уринен бета2 - микроглобулин >250мг/дн - Селективен индекс >0,20	- Живото-застрашаващ нефротичен синдром ИЛИ - Бързо влошаване на бъбречната функция, която не може да се обясни по друг начин



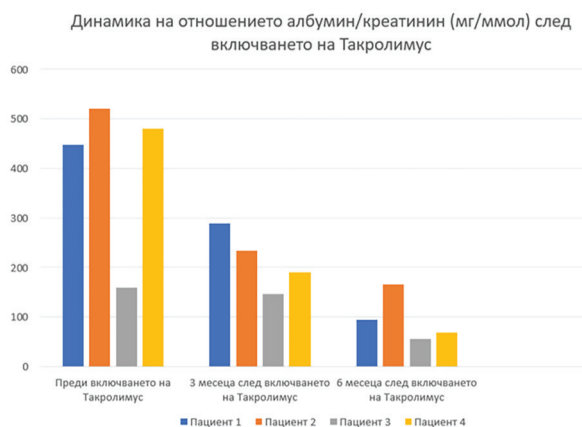
Фиг. 2. Схема на приложение на патогенетична терапия при МН (10)

гато е налице поне един рисков фактор, отговарящ за прогресията на заболяването, или при появата на усложнения на нефротичния синдром (остро бъбречно увреждане, инфекции, тромботични инциденти).

При тези с умерен риск се предприема изчаквателна позиция или се започва лечение с Rituximab или калциневринов инхибитор $\pm$ глюкокортикостероид. При висок риск се включва лечение с Rituximab или Cyclophosphamide + КС или калциневринов инхибитор + Rituximab. При групата болни с много висок риск се прилага лечение с кортикостероиди и Cyclophosphamide. При пациенти с мембранозна нефропатия и при наличието на поне един рисков фактор за прогресия на заболяването се препоръчва използването на Rituximab или Cyclophosphamide, редуващ се всеки месец с глюкокортикостероиди в продължение на 6 месеца, или калциневринови инхибитори за период от поне 6 месеца. Изборът на лечение зависи от индивидуалните характеристики на пациента, ефикасността и достъпността до медикамента, страничните ефекти, обществените предпочитания и финансовите възможности (10).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

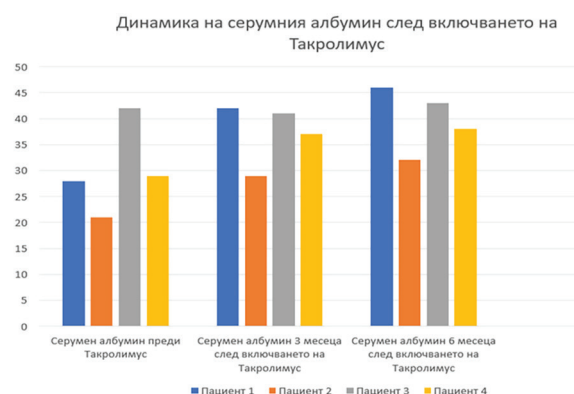
Представяме четирима пациенти с морфологично доказана мембранозна нефропатия, при които е включен калциневринов инхибитор (такролимус) към настоящето патогенетично лечение с кортикостероид поради липсата на клинично-лабораторно повлияване. Целта на представената разработка е да се напра-



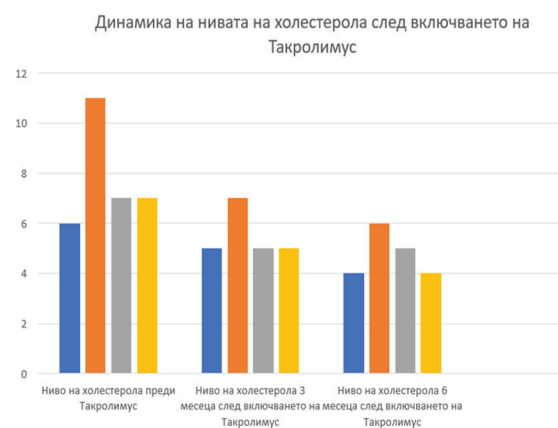
Фиг. 3. Динамика в стойностите на отношение албумин/креатинин в урината на фона на лечението с такролимус

ви оценка на ефикасността от приложението на такролимус при този вид гломерулонефрит, като пациентите са наблюдавани в рамките на 6-месечен период. Проследени са следните лабораторни параметри: отношение албумин/креатинин в урината, нива на албумин и холестерол в серума, степен на гломерулна филтрация.

Отчете се благоприятно повлияване както на стойностите на отношението албумин/креатинин в урината, така и на серумните албумин и холестерол (фиг. 3,4,5).

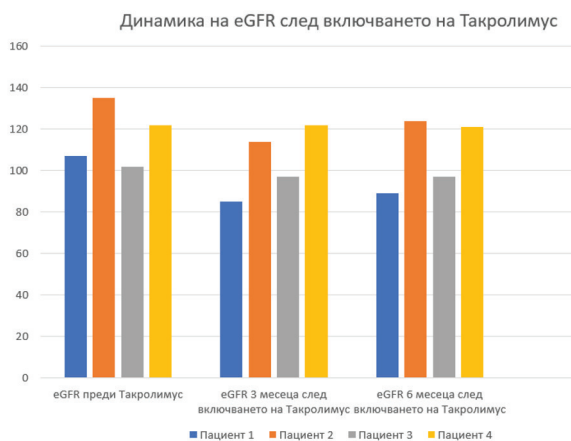


Фиг. 4. Динамика в стойностите на серумния албумин на фона на лечението с такролимус



Фиг. 5. Динамика в стойностите на серумния холестерол на фона на лечението с такролимус

По отношение на стойността на гломерулната филтрация се наблюдава лека редукция на фона на приложеното лечение, което е в съответствие с предизвикания от медикамента спазъм на аферентната артериола (фиг. 6).



Фиг. 6. Динамика в стойностите на eGFR на фона на лечението с такролимус

ОБСЪЖДАНЕ

Такролимусът, като мощен имуномодулиращ агент намира приложение в лечението на различни автоимунни заболявания, включително мембранозната нефропатия (3). МН се характеризира с автоимунен отговор, водещ до увреждане на гломерулната базална мембрана и значителна протеинурия (9). В този контекст такролимусът чрез инхибиране на калциневрина и потискане на активността на Т-клетките може да намали имунния отговор и да спре прогресията на болестта (18). Някои клинични изследвания демонстрират, че терапията с такролимус води до значително понижаване на протеинурията и стабилизиране на бъбречната функция при пациентите с мембранозна нефропатия (6). Освен това този медикамент показва ефективност и при болни, които не реагират адекватно на традиционните терапии с кортикостероиди или други имуномодулиращи средства (4). Въпреки това такролимус има и някои странични ефекти като нефротоксичност, хипертензия и други системни нежелани реакции (12). Затова при прилагането му е от изключителна важност пациентите да бъдат внимателно наблюдавани, а дозировката - индивидуализирана, за да се минимизират потенциалните рискове (13). Разработването на оптимални протоколи за дозиране и мониторинг може да подобри ефективността и безопасността на тази терапия при мембранозна нефропатия (5). Въпреки съществуващите предизвикателства и възможните странични ефекти такролимусът представлява обещаващ терапевтичен вариант, предоставяйки ал-

тернатива на конвенционалните терапии, особено за пациенти с устойчиво заболяване (17). Необходими са допълнителни изследвания за уточняване на оптималните терапевтични схеми и идентифициране на групите пациенти, които биха се възползвали най-много от този подход (14).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включването на такролимус към патогенетичната терапия на пациенти с хистологично доказана мембранозна нефропатия, не повлияващи се от първоначалното патогенетично лечение, има ключова роля в реализирането на благоприятен ход на заболяването. Представените клинични случаи разкриват не само редукция в степента на протеинурията, а също и нормализиране на стойностите на серумните албумин и холестерол и стабилизиране на гломерулната филтрация. Нужно е да отбележим, че при наблюдаваните от нас пациенти не е регистрирана появата на странични ефекти от такролимус. Този положителен резултат свързваме и със стриктния мониторинг на плазмените концентрации на медикамента и придържането към терапевтичните норми. Споменатите ползи определят такролимус като лекарство, което може да бъде използвано в лечението на мембранозната нефропатия както при недостатъчно повлияване, така и при появата на странични ефекти от първоначалната имunosупресивна терапия, променяйки благоприятно хода на болестта и нейната прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe S., Y. Amagasaki, K. Konishi, E. Kato, S. Iyori, H. Sakaguchi; Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences; J Clin Pathol, 39 (1986), pp. 1193-1198
2. Beck, L.H., Jr.; Bonegio, R.G.; Lambeau, G.; Beck, D.M.; Powell, D.W.; Cummins, T.D.; Klein, J.B.; Salant, D.J. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. New Engl. J. Med. 2009, 361, 11-21. [Google Scholar] [CrossRef]
3. Chen, Y., Li, X., Zhu, M., Wen, Y., & Feng, G. „Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy in Patients with Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis.“ Journal of Nephrology, 2018; 31(5): 713-721. DOI: 10.1007/s40620-018-0502-3.
4. Chen, W., Tang, X., Liu, Q., & Wang, L. „Treatment of Membranous Nephropathy with Tacrolimus and Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial.“ Journal of the American Society of

- Nephrology, 2007; 18(6): 1899–1904. DOI: 10.1681/ASN.2006111250.
5. Chen, M., Wang, H. Y., & Wang, Y. „Tacrolimus Therapy in Steroid-Resistant Membranous Nephropathy: A Multicenter Retrospective Study.“ *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2018; 13(7): 1044–1052. DOI: 10.2215/CJN.13161117
 6. Du, J., Yang, X., Hu, P., Wang, X., & Su, T. „Tacrolimus Monotherapy in Patients with Membranous Nephropathy: A Prospective Randomized Controlled Study.“ *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011; 26(11): 3568–3576. DOI: 10.1093/ndt/gfr013.
 7. Glasscock Richard J; Diagnosis and natural course of membranous nephropathy; *Semin Nephrol*, 23 (2003), pp. 324-332
 8. Hogan S.L., K.E. Muller, J.C. Jennette, R.J. Falk; A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy; *Am J Kidney Dis*, 25 (1995), pp. 862-875
 9. Rychlík, I.E. Jancová, V. Tesar, A. Kolsky, J. Lácha, J. Stejskal, et al.; The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000; *Nephrol Dial Transplant*, 19 (2004), pp. 3040-3049
 10. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases
 11. Ling Wei Lai et al.; Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment; *Journal of the Formosan Medical Association*; 2015
 12. Liu, W., Gao, C., & Liu, Z. „Tacrolimus as a Therapeutic Option in Refractory Membranous Nephropathy: A Case Series.“ *BMC Nephrology*, 2016; 17: 100. DOI: 10.1186/s12882-016-0315-9.
 13. Naesens, M., Kuypers, D. R., & Sarwal, M. „Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity.“ *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009; 4(2): 481–508. DOI: 10.2215/CJN.04800908.
 14. Ronco, P., & Debiec, H. „Pathogenesis of Membranous Nephropathy: Recent Advances and Future Directions.“ *Nature Reviews Nephrology*, 2019; 15(8): 466–481. DOI: 10.1038/s41581-019-0153-0.
 15. Textor, S. C. „Hypertension in Kidney Transplant Recipients: Pathophysiology and Management.“ *Current Hypertension Reports*, 2000; 2(5): 505–511. DOI: 10.1007/s11906-000-0076.
 16. Tomas, N.M.; Beck, L.H.; Meyer-Schwesinger, C., Jr.; Seitz-Polski, B.; Ma, H.; Zahner, G.; Dolla, G.; Hoxha, E.; Helmchen, U.; Dabert-Gay, A.S.; et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *New Engl. J. Med.* 2014, 371, 2277–2287.
 17. Zhang, Y., Wang, Y., Wang, Y., & Li, X. „Optimal Dosing Strategies for Tacrolimus in the Treatment of Membranous Nephropathy.“ *Kidney International Reports*, 2019; 4(10): 1373–1385. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.06.013.
 18. Zhu, P., Zhou, F. D., Wang, S. X., Zhao, M. H., & Zhang, H. „Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.“ *American Journal of Nephrology*, 2017; 45(2): 144–153. DOI: 10.1159/000455871.

Адрес за кореспонденция:

Стефани Данаилова
Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“
бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: stefani_danailova@abv.bg