

Экулизумаб:

добро и зло

Ананьева А.О.

СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Экулизумаб является гликозилированным гуманизированным моноклональным антителом - каппа-иммуноглобулином (IgG2/4k), который связывается с белком C5 компонента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток.

Немного истории антител

- Разработка Эдвардом Дженнером и широкое распространение первой эффективной вакцины против натуральной оспы в конце XVIII — начале XIX веков
- В 1888 году Эмиль Ру и Александр Йерсен открыли растворимый токсин дифтерийной палочки
- В 1890 году вышел в свет совместный труд немецкого врача-исследователя Эмиля Адольфа фон Беринга и японского исследователя-микробиолога Китасато Сибасабуру «О развитии иммунитета против дифтерии и столбняка у животных»
- В своей работе 1897 года «Измерение активности дифтерийной сыворотки и её теоретические основы» Пауль Эрлих впервые озвучил гипотезу образования антител, получившую название теории «боковых цепей»
- В 1923 году Карл Ландштейнер открыл гаптены — класс низкомолекулярных соединений, иммунный ответ на которые не вырабатывается
- В 1948 году шведская исследовательница Астрид Фагреус показала, что источником антител являются активированные В-лимфоциты — плазматические клетки, а спустя год, в 1949 году, австралийский вирусолог Фрэнк Бёрнет совместно с Фрэнком Феннером издал монографию «Продукция антител», где впервые выдвинул гипотезу непрямо́й матрицы
- Технологию производства гибридом, синтезирующих моноклональные антитела, разработали Сезар Мильштейн и Жорж Келер в 1970-х годах



ИССЛЕДОВАНИЯ

-Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2013

-Palma LM, Langman CB. Critical appraisal of Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. J Blood Med. 2016

-Cao M, Leite BN, Ferreiro T, et al. Eculizumab modifies outcomes in adults with atypical hemolytic uremic syndrome with acute kidney injury. Am J Nephrol. 2018

-Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, et al. Safety and effectiveness of Eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. Clin Exp Nephrol. 2018



2:0

Проблемы диагностики аГУС

1. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ

-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

-БИОПСИЯ ПОЧКИ

-ГИНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

2. НЕДОСТАТОЧНОЕ ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

-ЛАБОРАТОРИИ

3. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЗНАНИЙ И ОПЫТА



2:1

Трудности терапии

1. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ

- цена Экулизумаба
- длительная госпитализация, нахождения в палатах интенсивной терапии и реабилитация
- Потребность в гемодиализе и плазмообмене

2. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СОВРЕМЕННОГО ОБОРУДОВАНИЯ

- проведение плазмообмена

3. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЗНАНИЙ И ОПЫТА



2:2

ЦЕНА ВОПРОСА

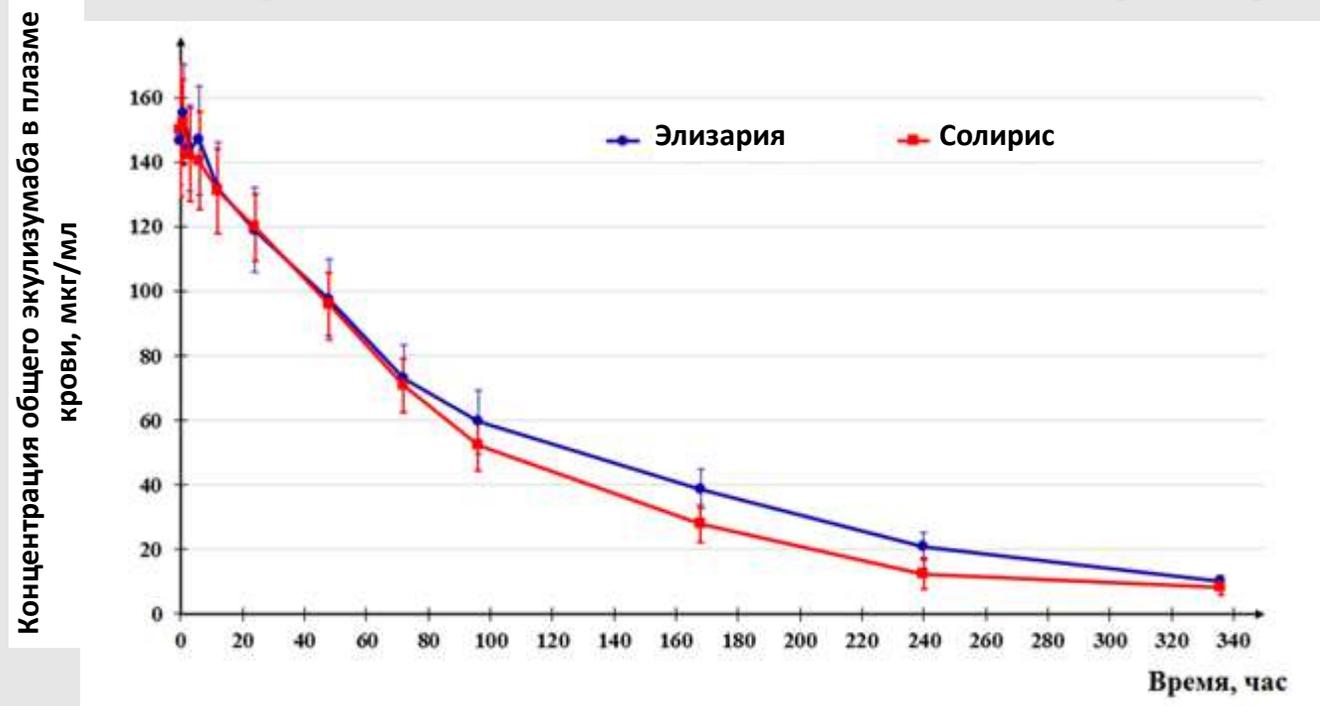
- Forbes ,признал экулизумаб(солирис),как самый дорогой препарат во всем мире, стоимость одного флакона 300 мг составляет около \$ 6830
- Элизария снижает стоимость лечения примерно на 25%



3:2



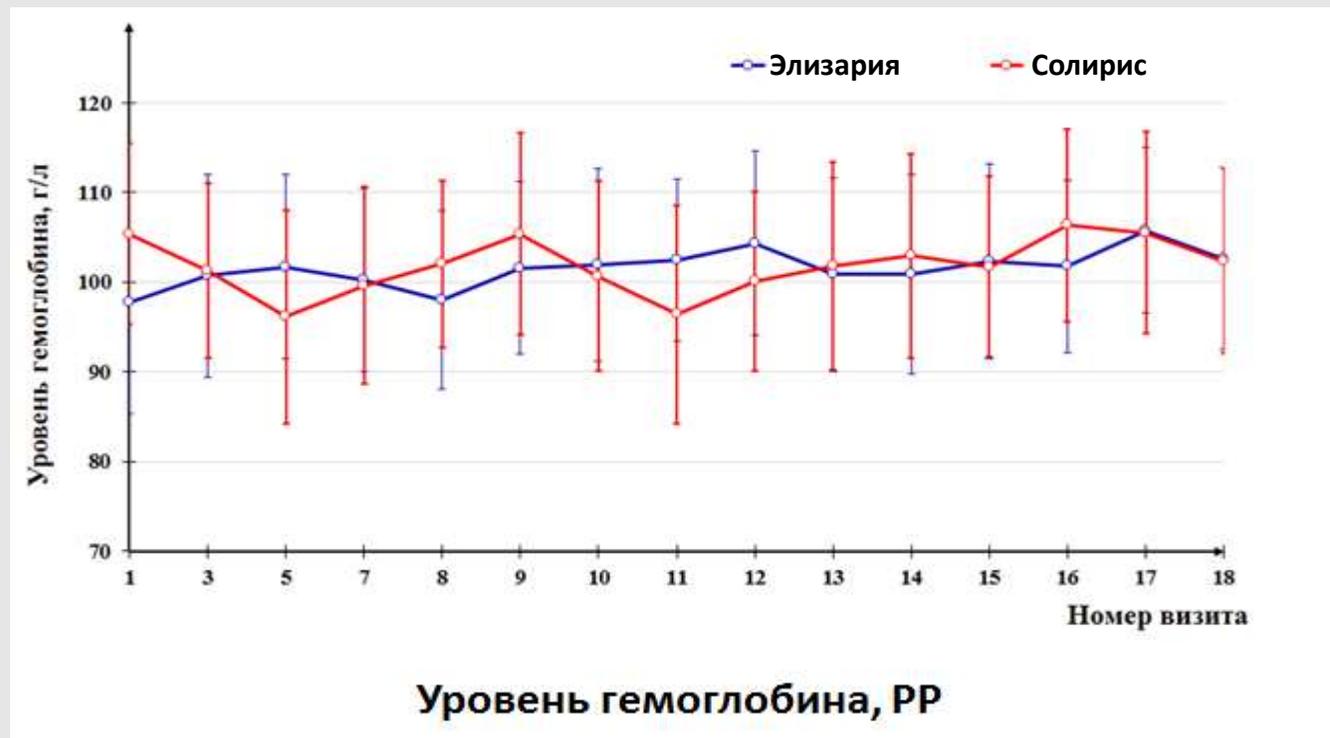
Сравнительная оценка фармакокинетических свойств препарата Элизария® (клиническое исследование I фазы)



AUC_{0-t} -106,45%
C_{max} -97,63%
C_{max}/AUC_{0-t} -91,71%

Подтверждена биоэквивалентность препарата Элизарии® и оригинального препарата

Сравнительная оценка эффективности препарата Элизария® (клиническое исследование III фазы)



На фоне лечения препаратом Элизария:

- средние значения уровня гемоглобина не имеют значимых отличий от группы сравнения
- сопровождаются повышением уровня гемоглобина в период поддерживающей терапии

НЕДОСТАЧНО ЗНАНИЙ И ОПЫТА

1. Информационный голод
3. Неконтролируемое применение экулизумаба
2. Отсутствие взаимодействия на уровне консультантов
3. Минимальный сбор статистических данных и их обобщение
4. Недостаточность клинических исследований

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ГОЛОД

1. Отсутствие отдельных конференций посвященных ТМА
2. Отсутствие русскоязычного сайта для врачей и пациентов
3. Недостаточная информированность пациентов
4. Отсутствие или недостаточное количество печатной продукции посвященной данной проблеме

16 февраля 2013 года
родился альянс аГУС



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

-ГОСПИТАЛИЗАЦИ 1

-Женщина 67 лет.

-В анамнезе – умеренная артериальная гипертензия

-Госпитализация в инфекционную больницу с явлениями острого гастроэнтероколита.

госпитализация 1

- Гемоглобин-109 г/л, лейкоциты- $18 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты- $50 \cdot 10^9$ /л, СРБ-170, креатинин-590 мкмоль/л, мочевины-30 ммоль/л, ЛДГ-1300 ед/л, билирубин- 290 мкмоль/л , ADAMTS13-58%, шизоциты-не обнаружены
- Прямая проба Кумбса-отр.
- Иммунологические обследования-отр.
- Эпидемиологические обследования-отриц.
- Комплемент- исследование не проводилось
- Инструментальные методы обследований- без выраженной патологии
- Обследования на кишечные инфекции-отрицательные

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ 1

- Анурия
- Начато лечение гемодиализом, количество тромбоцитов норма
- Через 2 недели- анурия сохраняется, снижение тромбоцитов до $30 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 70 г/л, ЛДГ- 500 ед/л, сохраняется анурия.
- Дополнительные обследования-не проводились
- Вакцинирована
- Начато лечение Экулизумабом
- Антибактериальная терапия-цефотаксим, цефтриаксон

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ 1

- Наблюдается восстановление функции почек в течении 1 месяца
- Нормализация показателей крови
- Прекращение гемодиализа
- Выписана под наблюдение нефролога
- Продолжает терапию Экулизумабом
- Диагноз: Острый гастроэнтероколит. Первичная ТМА. аГУС.

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ 2

- Обследование
- Через неделю- слабость, снижения артериального давления, снижение темпа диуреза, нарастание азотемии
- Выполнена биопсия почки- острый канальцевый некроз
- Терапия Экулизумабом продолжена
- В течении 2х недель- восстановление функции почек
- Диагноз: ТМА. аГУС.

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ 3

- Госпитализирована с жалобами на выраженную слабость, тошноту, отмечает резкое уменьшение количества мочи
- Общий билирубин-200 мкмоль/л, креатинин-640 мкмоль/л, мочевины- 28 ммоль/л, лейкоциты- $15 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин- 110г/л, тромбоциты- $30 \cdot 10^9$ /л, ЛДГ- 560 ЕД/л, шизоциты- не обнаружены
- Тест Кумбса не прямой-отр.
- Иммунологические обследования-отрицательные. Обследования на комплемент- без патологических изменений

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ 3

- Проводилось лечение плазмообменом и гемодиализом в течении недели
- 2х кратное введение Экулизумаба
- Дальнейшее введение прекращено
- Восстановление
- На настоящий момент - диагноза нет

СПАСИБО!



3:2