

ИМИГЛЮЦЕРАЗА КАК ПРЕПАРАТ ДЛЯ ФЕРМЕНТНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

Ванеева Анна Сергеевна

студент, Кировский государственный медицинский университет, РФ, г. Киров

Ившина Алина Вячеславовна

студент, Кировский государственный медицинский университет, РФ, г. Киров

Мазин Павел Владимирович

научный руководитель, Кировский государственный медицинский университет, РФ, г. Киров

Актуальность. Болезнь Гоше – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления, приводящих к наследственному дефициту β -глюкоцереброзидазы (β -глюкозидазы) – лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Активность данного фермента зависит от многих факторов, таких как правильное сворачивание и лизосомальная локализация, на которые влияют мутации в гене (GBA) [5]. Заболевание встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп. Что касается Российской Федерации, то с учетом данных последней переписи населения, проведенной в 2020 году, число диагностированных случаев составляет один на 430 тыс. человек. Наибольшая распространенность отмечается в Уральском (31 пациент на 12,3 млн жителей), Приволжском (68 на 29,2) и Центральном (88 на 39,4) федеральных округах. Основной формой лечения болезни Гоше является ферментная заместительная терапия, длительность которой составляет от 1,5 месяцев до 22 лет, препаратом имюглицераза (Церезим, Джензайм, Глуразим). [1]

Цель. Выявить эффективность имиглюцеразы, рассмотреть фармакодинамику и фармакокинетику данного препарата.

Методы. Изучение данной темы осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках аналитического и статистического анализов, а также сравнения.

Результаты. В середине XX века, на начальных этапах, лечение болезни Гоше проводилось лишь с помощью симптоматической или паллиативной терапии, заключавшейся в спленэктомии. Впервые в 1974 г. R.O. Brady применил в качестве терапии экстракт плацентарной b-D-глюкозидазы, которая снижала концентрацию глюкоцереброзида в печени и крови, но клиническая эффективность данной терапии была ограничена. В 1991 г. N.W. Barton применил альглюцеразу, полученную после модифицирования фермента с присоединением к нему маннозо-карбогидратных остатков. Именно этот препарат действовал на специфические клетки-мишени (макрофаги). И только лишь в 1994 г. после проведения клинических исследований к применению была допущена имиглюцераза. Она представляет собой модифицированную форму кислой β -глюкозидазы человека, продуцируемую клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами. [3] Как известно, дефицит активности β -гликозидазы приводит к накоплению субстрата, сложного гликолипида глюкоцереброзида, в тканевых макрофагах многих органов, таких как печень, селезенка, костный мозг. Фармакологическое действие препарата направлено на компенсацию

функциональной недостаточности ферментативной активности β -глюкоцереброзидазы: катализирует гидролиз липида - глюкоцереброзида, в результате чего образуются глюкоза и церамид, предупреждая скопление глюкоцереброзида в макрофагах, препятствуя образованию клеток Гоше.

Во время внутривенной инфузии имиглюцеразы в течение 1 часа, устойчивая ферментная активность достигается к 30 минуте, после чего она быстро снижается с периодом полувыведения от 3,6 до 10,4 минут. Плазменный клиренс варьируется от 9,8 до 20,3 мл/мин/кг. Объем распределения в пересчете на массу тела пациента колеблется от 0,09 до 0,15 л/кг. Имиглюцераза не способна проникать через гематоэнцефалический барьер.

Препарат показан для длительной заместительной ферментной терапии у больных с подтвержденным диагнозом болезнь Гоше 1-го типа без поражения нервной системы или с хроническим поражением нервной системы, у которых присутствуют клинически значимые неврологические проявления заболевания (3-ий тип). К неврологическим проявлениям относятся: анемия, тромбоцитопения, костные заболевания, гепатомегалия или спленомегалия. В связи с гетерогенностью болезни Гоше дозу препарата для каждого пациента следует подбирать индивидуально, ее можно повышать или снижать в зависимости от успешности достижения терапевтических целей на основании оценки клинических проявлений. Первоначальная доза имиглюцеразы составляет 30-60 ЕД/кг при 1-ом типе болезни Гоше и 120 ЕД/кг при 3-м типе. Препарат вводят внутривенно капельно 1 раз в 14 дней. Лечение способствует приостановлению прогрессирования болезни и уменьшению выраженности симптоматики со стороны костной системы. Применение в дозе 2.5 ЕД/кг 3 раза в неделю или 15 ЕД/кг 1 раз в 2 недели способствует улучшению гематологических параметров, уменьшению размеров печени и селезенки, но не влияет на симптомы со стороны костной системы. [2]

Прием имиглюцеразы может сопровождаться развитием нежелательных реакций, а именно: одышка, кашель, ангионевротический отек, зуд, сыпь, что встречается достаточно редко. Реакции на введение препарата связаны с образованием антител против введенного белка, но они не постоянные и могут быть купированы.

В заключении, хотелось бы обратить внимание на эффективность препарата - у пациентов с анемией уровень гемоглобина возрос до нормальных величин в течение 6-12 мес. Среди пациентов с тромбоцитопенией и сохранной селезенкой результат был получен в первые 2 года с постепенным улучшением в последующем, у спленэктомизированных пациентов количество тромбоцитов нормализовалось в первые 6-12 мес. Объемы печени сократились на 30-40%, селезенки - на 50-60%. Среди пациентов с костными кризами проявления купировались через 2 года от начала терапии у 94%.

Выводы. Единственным эффективным методом лечения болезни Гоше служит ферментная заместительная терапия, которая способна купировать основные клинические проявления болезни, улучшая качество жизни больных и не оказывая выраженных побочных эффектов. Другие варианты заместительной терапии ферментов, нацеленных на макрофаги, проходят клинические испытания: фелаглюцераза, полученная из фибробластов человека, и талиглюцераза - фермент растительного происхождения. В дополнении к ФЗТ для эффективного лечения болезни Гоше рассматриваются: субстратная редуцирующая терапия (Zavesca), одобренная для пациентов с легкой формой заболевания; фармакологическая терапия шапероном, способная пересекать гематоэнцефалический барьер и направленная на повышение остаточной активности фермента путем стабилизации неправильно сложенных мутантных белков, предотвращение эндоплазматической ретикулум-ассоциированной деградации в протеосомах и активного оборота лизосом; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. [4,6]

Список литературы:

1. Р.С. Пономарев «Динамика лабораторных показателей, отражающих функциональную активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше I типа на фоне

патогенетической терапии»: диссертация – Москва, 2020 г.

2. О.С. Гундобина, Е.В. Комарова, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Г.Б. Мовисян «Болезнь Гоше у детей»: статья – Москва, 2013 г.

3. Г.Б. Мовисян, О.С. Гундобина, Л.С. Намазова-Баранова «Оценка эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований»: статья – Москва, 2014 г.

4. Pramod K Mistry, Maria Domenica Cappellini, Elena Lukina, Hayri Ozsan, Sara Mach Pascual, Hanna Rosenbaum, Maria Helena Solano, Zachary Spigelman, Jesús Villarrubia, Nora Patricia Watman, Gero Massenkeil «A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms»: статья – Копенгаген, 2010 г.

5. Yuehong Chen, Neetu Sud, Aubryanna Hettinghouse, Chuan-Ju Liu «Molecular regulations and therapeutic targets of Gaucher disease»: статья – Китай, 2018 г.

6. Ari Zimran «How I treat Gaucher disease»: статья – 2011 г.