

Нарушения обмена цикла мочевины (Код МКБ 10: E72.2)

Нарушения обмена орнитина (недостаточность орнитин транскарбамилазы) (Код МКБ10: E72.4)

Докладчик: Печатникова Н.Л.



# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ГИПЕРАММОНИЕИЕЙ

## Нарушения цикла мочевины (E72.2)

- Недостаточность NAGS
- Недостаточность CPS-1
- Недостаточность OTC (E72.4)
- Цитруллинемия 1 типа
- Аргининянтарная ацидурия
- Аргининемия
- Синдром ННН (гипераммониемия, гиперорнитинемия, гомоцитруллинурия)
- Цитруллинемия 2 типа
- Лизинурическая непереносимость белка

## Органические ацидурии

- Пропионовая ацидурия
- Метилмалоновая ацидурия
- Изовалериановая ацидурия
- Другие органические ацидурии

## Нарушения окисления жирных кислот

- Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы
- Системный дефицит карнитина
- Дефекты окисления длинноцепочечных жирных кислот и другие родственные нарушения

## Другие наследственные нарушения

- Недостаточность карбоангидразы Va
- Недостаточность пируваткарбоксилазы (неонатальная форма)
- Недостаточность орнитинаминотрансферазы
- Синдром гиперинсулинизма-гипераммониемии
- Нарушения обмена кобаламина
- Недостаточность АТФ-синтазы и другие нарушения дыхательной цепи

## Заболевание для включения:

- Нарушения обмена цикла мочевины (Код МКБ 10: E72.2)
- Нарушения обмена орнитина (недостаточность орнитин транскарбамилазы) (Код МКБ10: E72.4)

## Препарат для включения:

- Глицерол фенилбутират (RAVICI<sup>®</sup>) (HORIZON)

# Гипераммониемия

- острое **жизнеугрожающее** состояние, связанное с повышением уровня аммония в крови и его токсическим воздействием на различные ткани, в том числе на центральную нервную систему.

Без своевременного лечения развивается гипераммониемическая кома и летальный исход.

# СИМПТОМЫ ГИПЕРАММОНИЕМИИ

## Общие

- Задержка развития

## Мышечные/Неврологические

- Нарушение координации
- Гипотония или гипертонус
- Атаксия
- Тремор
- Судороги
- Декортикация или децеребрационная поза

## ЦНС

- Возбуждение
- Летаргия
- Кома

## Орган зрения

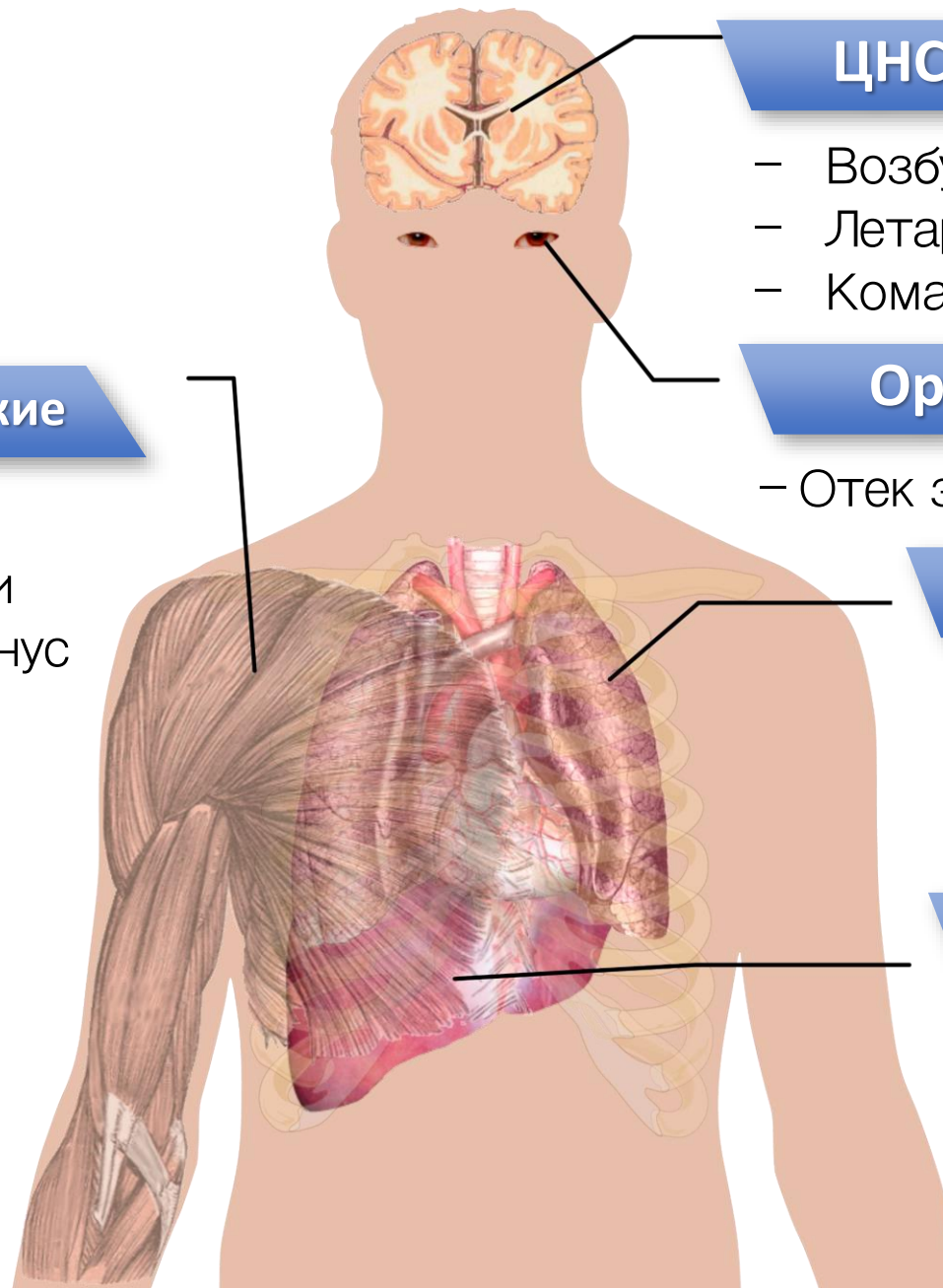
- Отек зрительного нерва

## Легочные

- Нарушение дыхания

## Печень

- Гепатомегалия



# МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРАММОНИЕМии

Ограничение поступления  
белка с пищей

Препараты, связывающие  
аммоний в крови  
(«скавенжеры»):

Натрия бензоат  
(зарегистрирован в РФ только  
как лекарственная субстанция)

Глицерол фенилбутират  
(Ravicti® (glycerol  
phenylbutyrate)) – в РФ не  
зарегистрирован

Активация ферментов цикла  
образования мочевины

Активация N –ацетилглутамата:  
Карглумовая кислота  
(Carglumic acid) – в РФ не  
зарегистрирован

Активация орнитин-  
карбамоилтрансферазы и  
карбамоил-фосфатсинтетазы:  
Гепа Мерц® (L-орнитина L-  
аспартат) не эффективен при  
нарушениях цикла синтеза  
мочевины

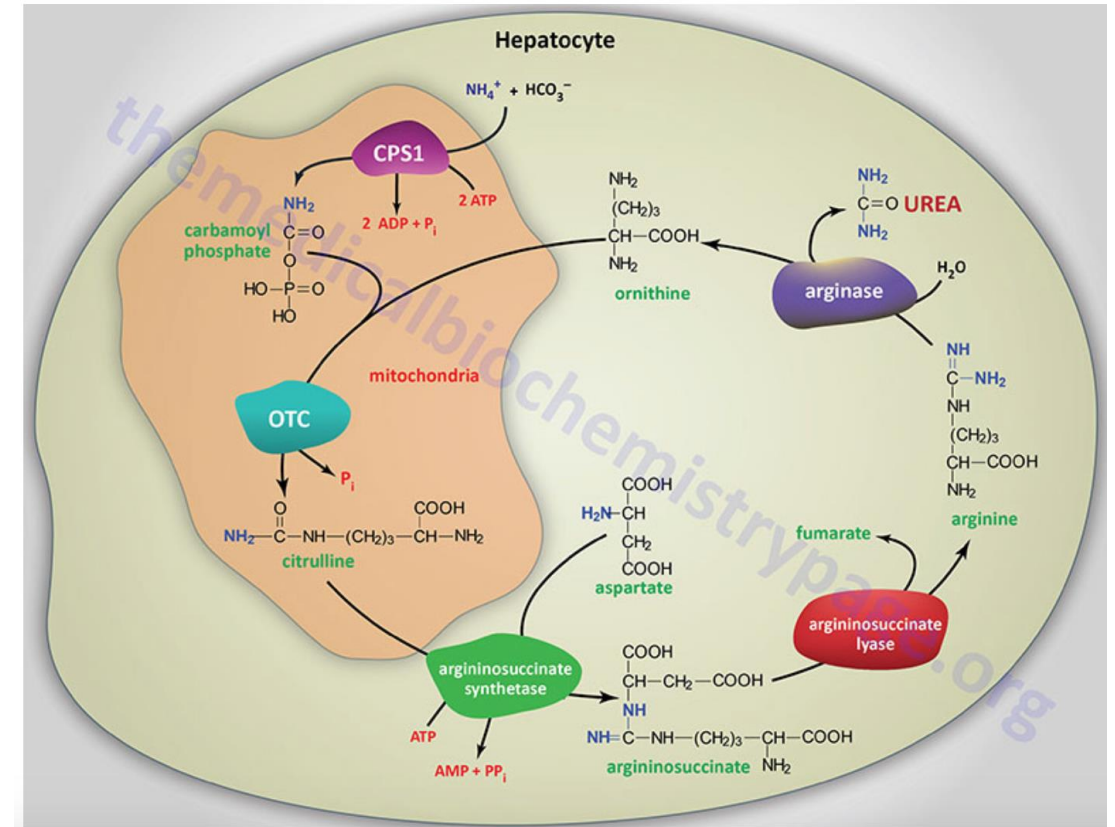
ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ

# **ГИПЕРАММОНИЕМИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ**



# НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ

- Дебют в первые часы – годы жизни
- Жизнеугрожающее состояние – первый симптом заболевания
- Кризовое течение
- Пожизненная терапия





# Патогенетическая терапия при нарушениях цикла мочевины



Ограничение поступления  
белка с пищей  
(низкобелковая диета)



Препараты, связывающие  
аммоний в крови



Бензоат натрия  
(зарегистрирован как  
фармацевтическая субстанция,  
80-90% пациентов не достигают  
целевых значений уровня  
аммония в крови при  
использовании только бензоата  
натрия)



Глицерол  
фенилбутират  
(RAVICI<sup>®</sup>)

# НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА МЕТАБОЛИЗМА МОЧЕВИНЫ – ДЕФЕКТЫ В 6 РАЗНЫХ ФЕРМЕНТАХ<sup>1</sup>

| Заболевание и/или дефицит фермента  | Ген  | Наследование Хромосома      | Заболеваемость | Распространенность        |
|---|------|-----------------------------|----------------|---------------------------|
| <b>Дефект синтеза активатора цикла мочевины</b>   |      |                             |                |                           |
| 1. Дефицит NAGS   | NAGS | Аутосомно-рецессивное<br>17 | <1:2 000 000   | <1:1 000 000              |
| <b>Дефекты ферментов цикла мочевины</b>   |      |                             |                |                           |
| 2. Дефицит CPS1   | CPS1 | Аутосомно-рецессивное<br>2  | 1:1 300 000    | От 1:200 000 до 1:800 000 |
| 3. Дефицит OTC  | OTC  | X-сцепленное<br>X           | 1:56 500       | От 1:40 000 до 1:80 000   |
| 4. Цитруллинемия 1-го типа/дефицит ASS  | ASS1 | Аутосомно-рецессивное<br>9  | 1:250 000      | 1:100 000                 |
| 5. Аргининосукцинатная ацидурия или дефицит ASL   | ASL  | Аутосомно-рецессивное<br>7  | 1:218 750      | 1:150 000                 |
| 6. Аргининемия или дефицит аргиназы   | ARG1 | Аутосомно-рецессивное<br>6  | 1:950 000      | 1:1 100 000               |
| ASL — аргининосукцинат-лиаза, ASS — ацетил глутамат-синтетаза, CPS1 — карбамоилфосфата-синтетаза 1, NAGS — N-ацетилглутаматсинтетаза, OTC — орнитинтранскарбамилаза |      |                             |                |                           |

**Распространённость нарушений цикла мочевины 1:8,000-1:44,000<sup>2</sup>**

1. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 2017.  
 2. Häberle J Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. 2012; 7:32 (ISSN: 1750-1172)

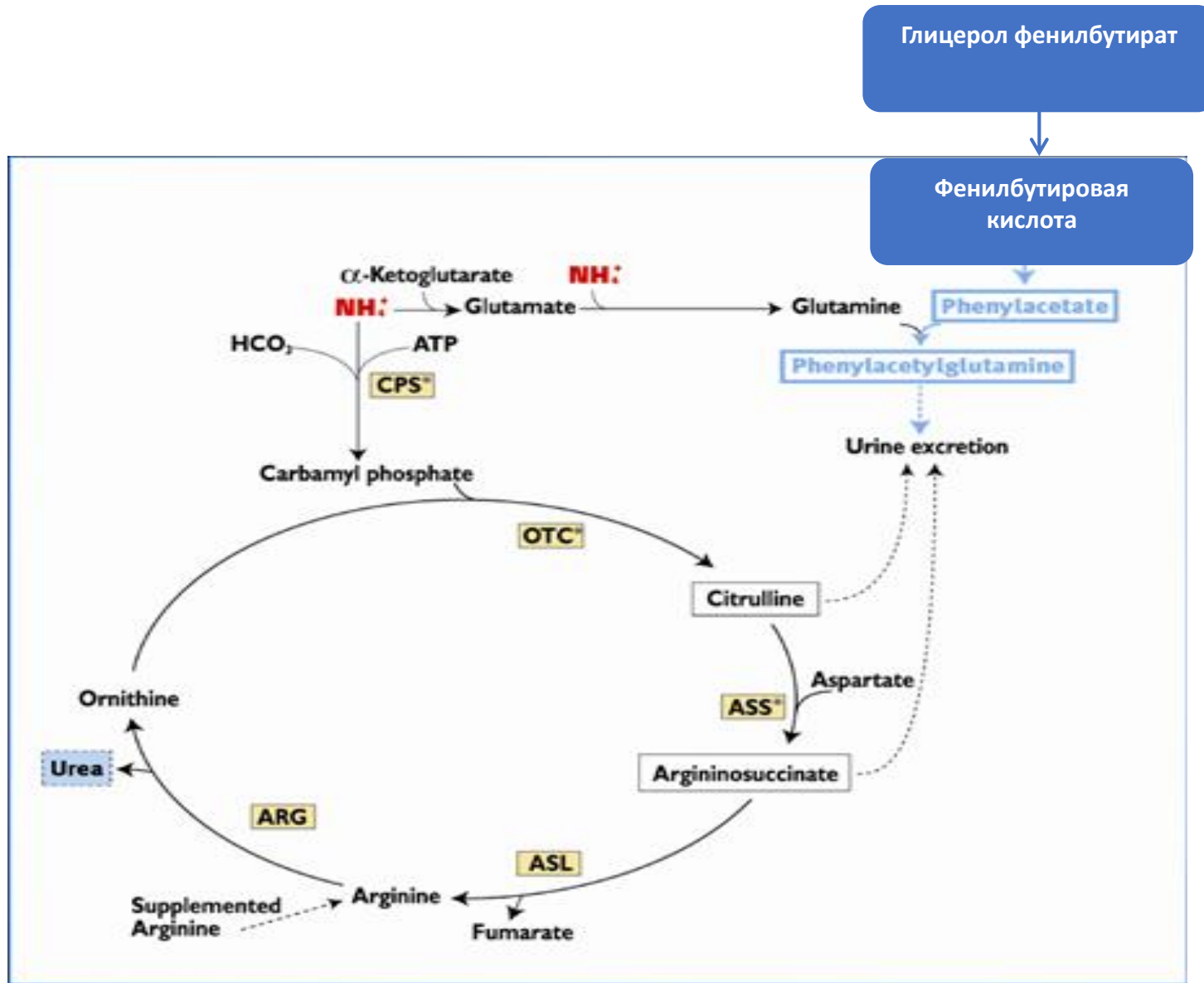
# ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИЦЕРОЛ ФЕНИЛБУТИРАТ (RAVICI®) ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ

Ежедневный контроль  
уровня аммония в  
крови

Снижение частоты  
гипераммониемических  
кризов

Возможность  
расширения диеты  
(увеличение  
ежедневного  
потребления белка)

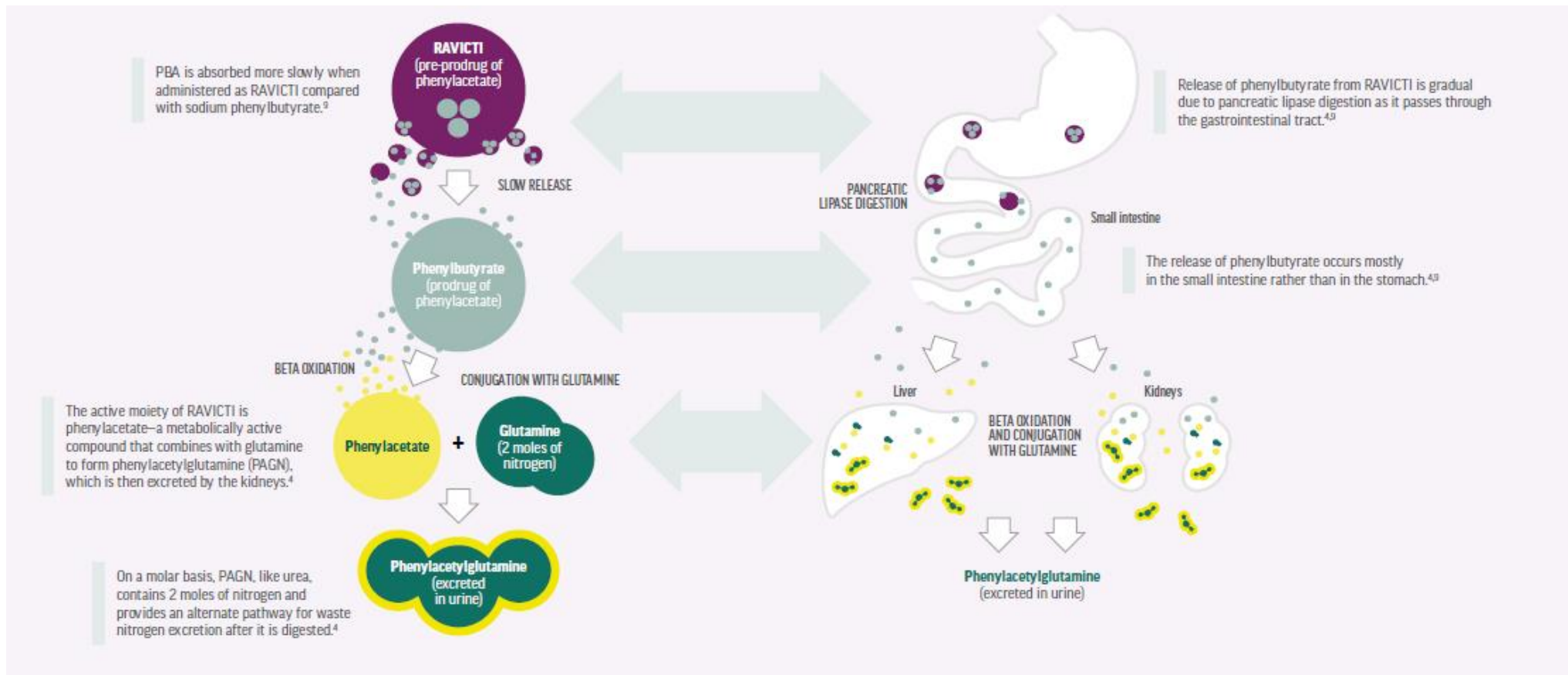
# Глицерол фенилбутират (GPB) – альтернативный путь экскреции азота



CPS: Carbamoyl phosphate synthetase  
OTC: Ornithine Transcarbamylase  
ASS: Argininosuccinate Synthetase  
ASL: Argininosuccinate Lyase  
ARG: Arginase

# Медленное высвобождение GRB

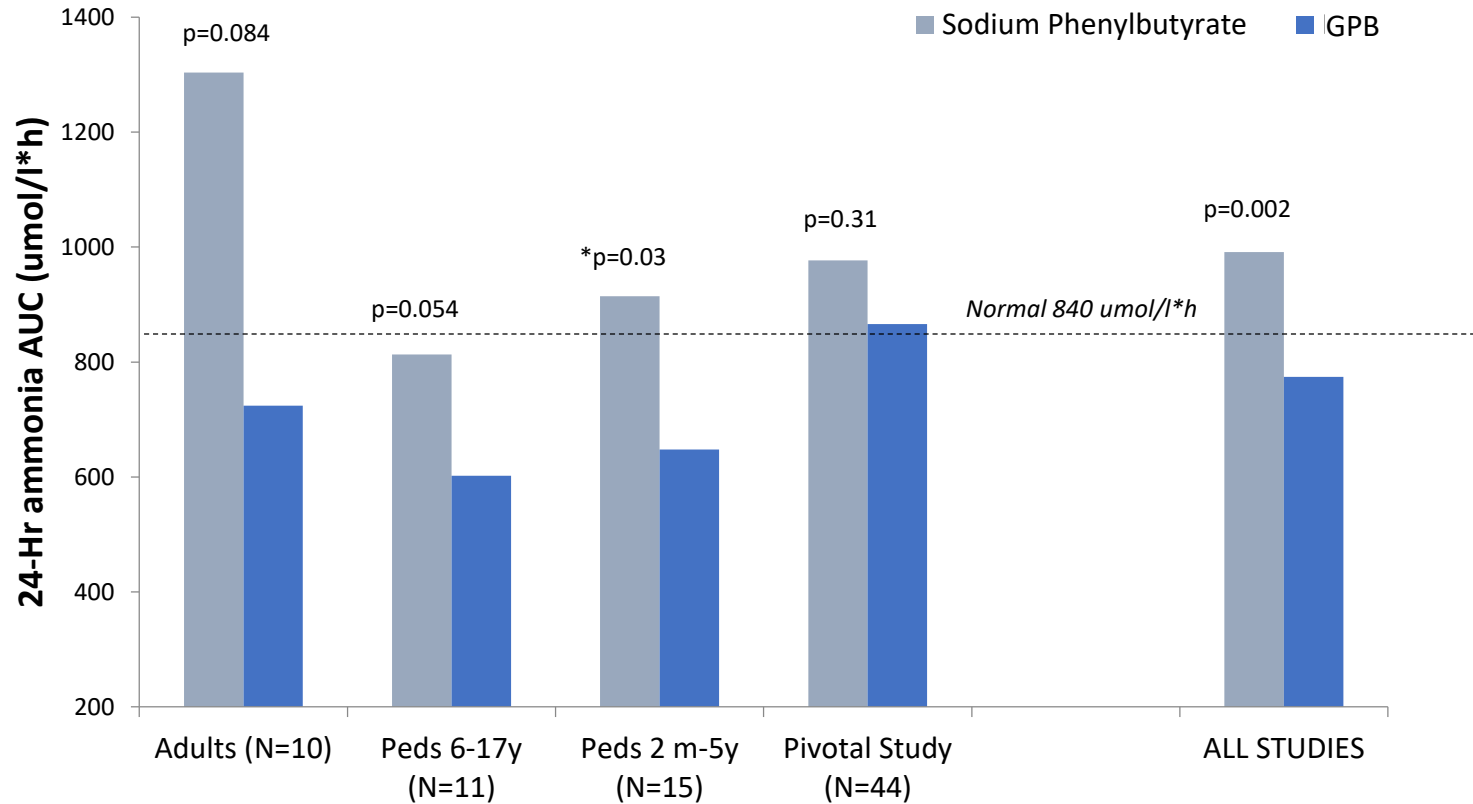
Ravicti SPC, Monteleone JPR et al. J Clin Pharmacol. 2013;53:699-710



Контроль  
уровня  
аммония  
по результатам  
клинических  
исследований



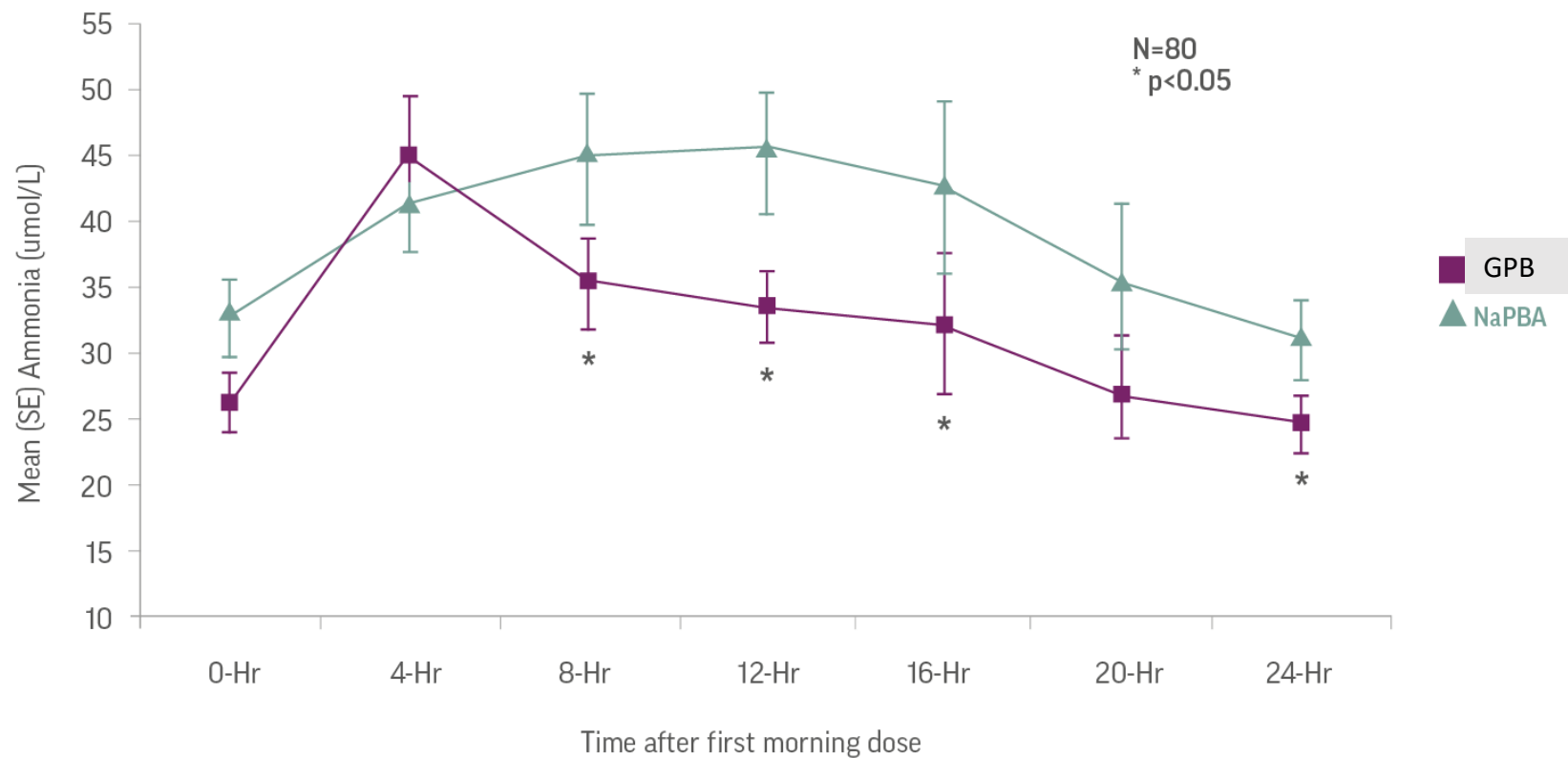
## Контроль аммония в течение 24-hour ( $AUC_{0-24}$ ) краткосрочный период, исследования по изучению перевода пациентов на RAVICTI®



\*Wilcoxon sign ranked test, p=0.03; T test, p=0.075

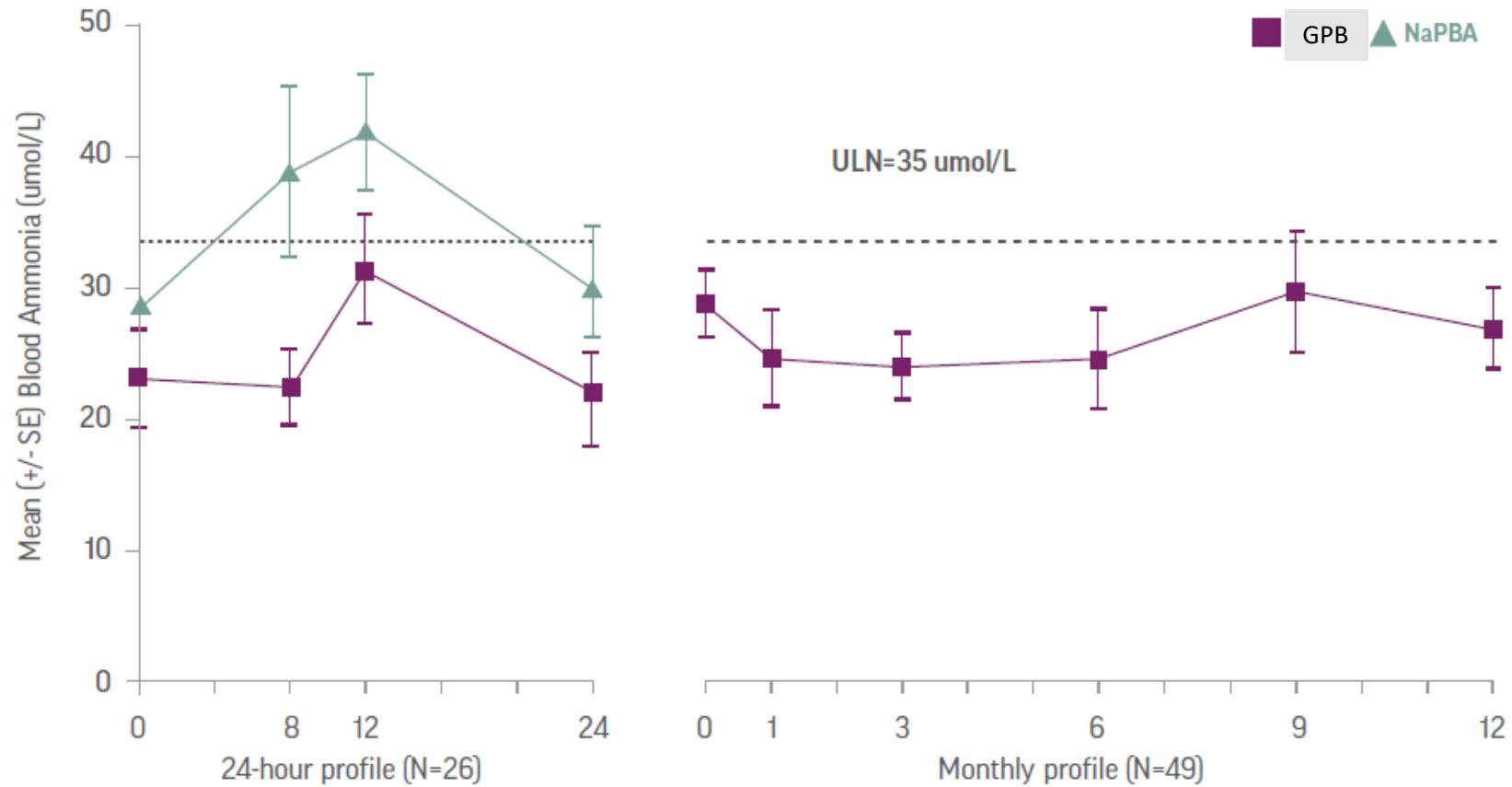


## Уровень аммония в плазме в течение 24 часов (все исследования)

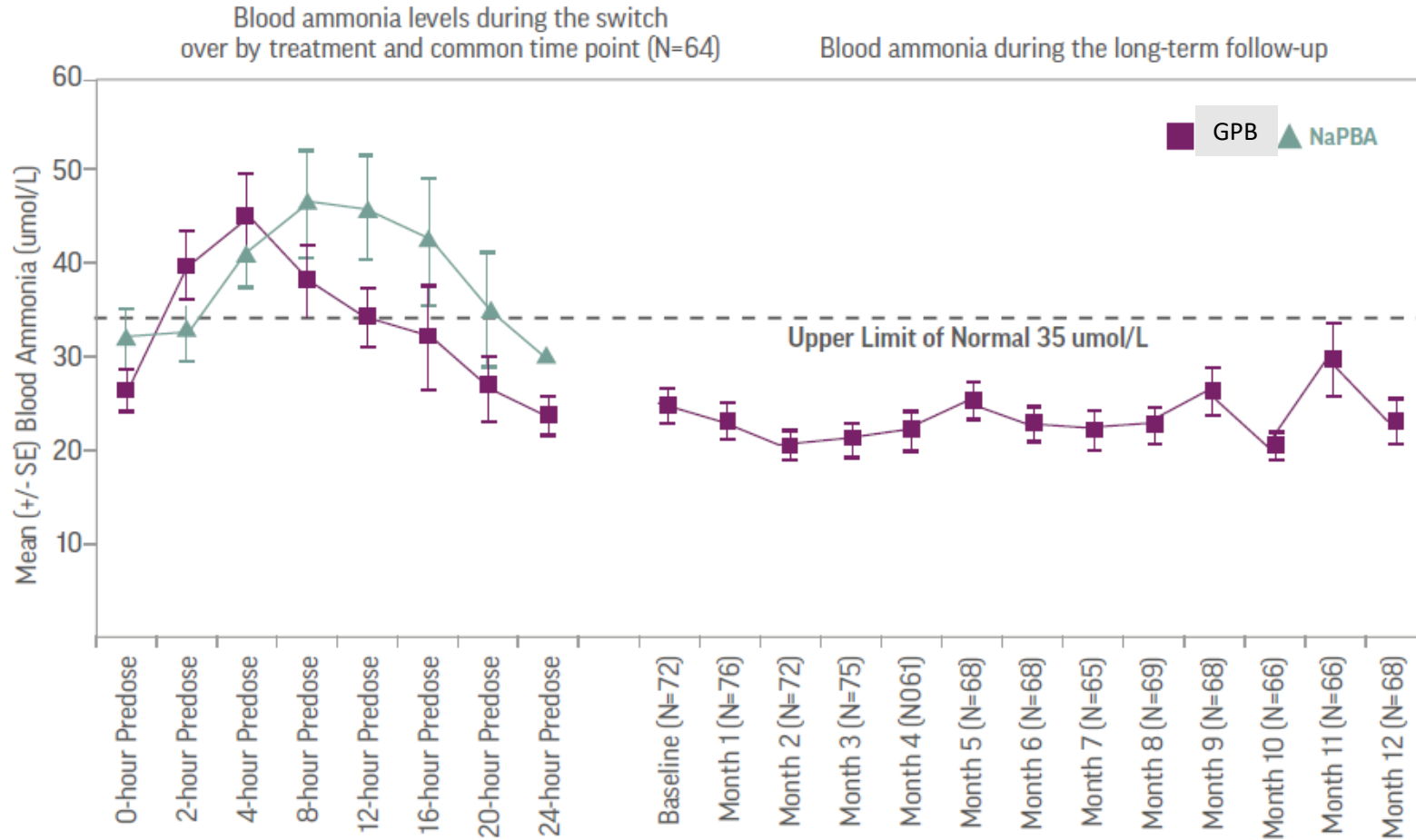


Различия в уровне аммония на лечение натрия фенилбутиратом и глицерол фенилбутиратом могут быть объяснены различной фармакокинетикой

# Уровень аммония – длительные и краткосрочные наблюдения (дети)



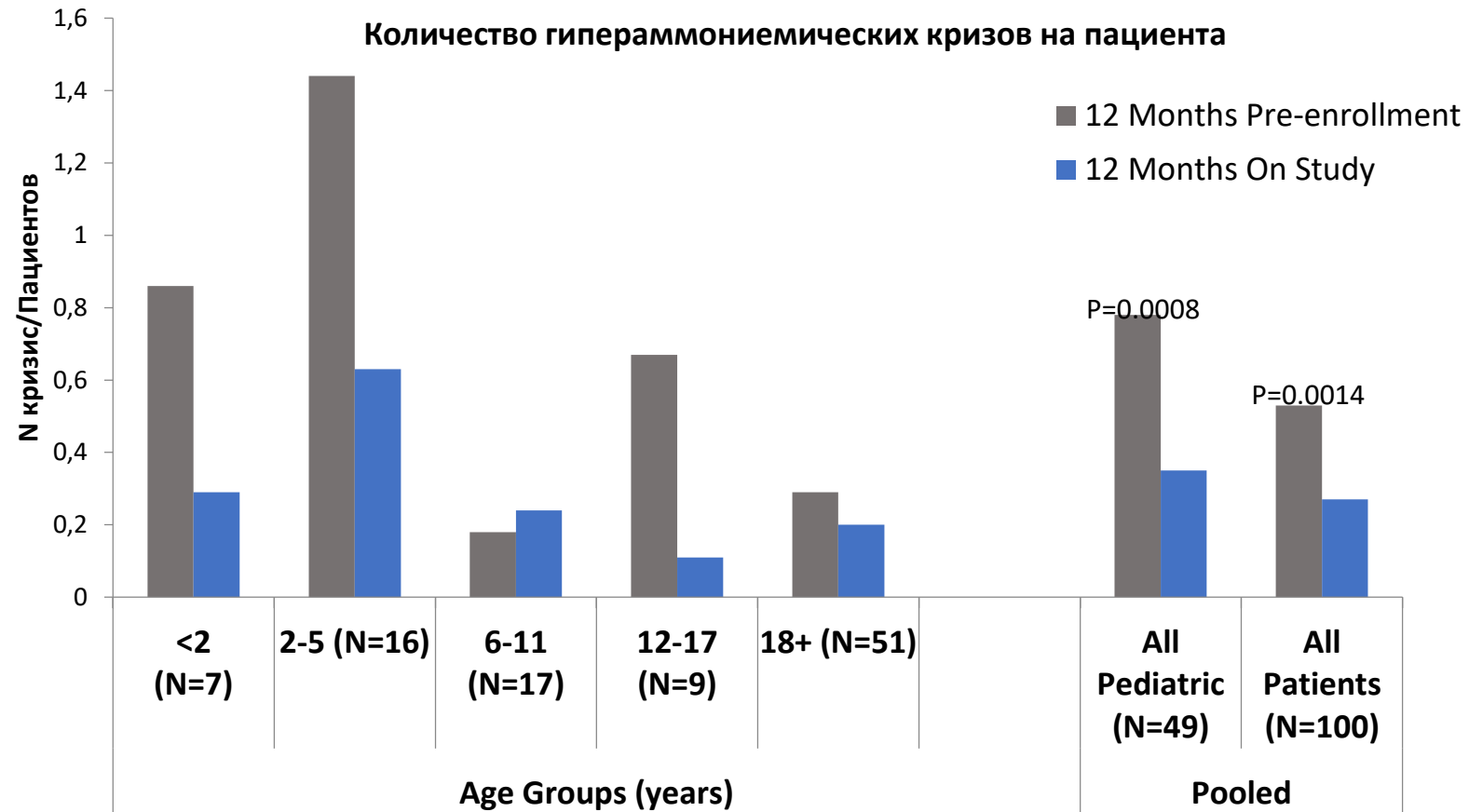
# Уровень аммония – длительные и краткосрочные наблюдения (все исследования)



Долгосрочные  
результаты  
использования  
глицерол  
фенилбутирата



# Гипераммониемические кризисы (HACs) до и после лечения глицерол фенилбутиратом



Pre-enrollment : retrospective recording of HACs in patients on NaPB  
 On study: prospective recording of HACs in patients on GPB

30 patients had 53 HAC over the previous year on NaPB  
 19 patients had 27 HAC over the year on GPB

# ГЛИЦЕРОЛ ФЕНИЛБУТИРАТ

## Раствор для приема внутрь 1,1g/ml

- Минимальная доза 4,5мл/м2/сутки
- Максимальная доза 11,2 мл/м2/сутки (17,5мл/сутки)
- Суточная доза делится на 3 -6 приемов
- Средняя доза при площади поверхности тела <1,3м2 =8,5мл/м2/сутки
- Средняя доза при площади поверхности тела >1,3м2 =7мл/м2/сутки

| Возраст (годы) | Средняя площадь поверхности тела(м2) | Примерная потребность в Ravicti (мл в сутки) | Примерная потребность в Ravicti (мл в год/ флаконов в год) | Примерная стоимость Ravicti в год ( 1 флакон =25мл -30189 рублей) |
|----------------|--------------------------------------|--|--|---|
| 0-1            | 0,31                                 | 2,64   | 962/39   | 1 162 000   |
| 1 -3           | 0,33                                 | 2,8  | 1024/41  | 1 237 000   |
| 3-6            | 0,5                                  | 4,25   | 1551/62  | 1 874 000   |
| 6-9            | 1,07                                 | 9,1  | 3320/133   | 4 000 000   |
| 9-12           | 1,14                                 | 9,7  | 3537/142   | 4 271 000   |
| 12-15          | 1,33                                 | 9,3  | 3398/136   | 4 104 000   |
| 15-18          | 1,7                                  | 11,9   | 4344/174   | 5 245 000   |



# КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ ГЛИЦЕРОЛ ФЕНИЛБУТИРАТА

---

Установленный биохимически и/или молекулярно –генетически диагноз «нарушения цикла мочевины»

Зарегистрированный уровень аммония в крови более 200 мкмоль/л (не менее двух измерений)

Возраст ребенка до 18 лет

Наличие информированного согласия от законного представителя на лечение незарегистрированным лекарственным препаратом



# ПАЦИЕНТЫ В РФ

---

- В настоящее время в РФ около 30 пациентов с нарушениями цикла мочевины
- 100% пациентов установлена инвалидность
- В настоящее время Глицерол фенилбутират (glycerol phenylbutyrate) обеспечены 7 пациентов
- 5 пациентов обеспечены за счет регионального бюджета, 2 – за счет фондов/личных средств
- Время от момента диагностики до постановки на терапию составило – от 3 до 12 месяцев
- 10-15 новых пациентов в год с нарушениями цикла мочевины выявляют ежегодно в рамках программы селективного скрининга (МНГНЦ)
- В случае расширения неонатального скрининга, ожидаемое количество пациентов в год - 20 пациентов в год
- **\*КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ В РФ В СТАДИИ РАЗРАБОТКИ**

# ПРИМЕРНЫЕ ЗАТРАТЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАММОНИЕМии НА ГОД ТЕРАПИИ

---

- Примерные затраты на обеспечение одного ребенка **Глицерол фенилбутират** составят 1 500 000руб/год
- **Глицерол фенилбутират:**
  - 1 -ый год (с учетом выявленных пациентов) -45 000 000 руб.
  - В последующие годы ~ +16 000 000 руб/год.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!