

Ефективність лікування пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу іміглюцеразою: 20-річний досвід

Хвороба Гоше (ХГ) – рідкісне аутосомно-рецесивне вроджене порушення обміну речовин, спричинене недостатньою активністю лізосомальної кислоти β-глюкозидази. Її основний субстрат, глюкозилцерамід, накопичується в лізосомах макрофагів тканин у багатьох органах. Традиційно виділяють три фенотипи ХГ: тип 1 – ненейропатичний, тип 2 – гострий нейропатичний і тип 3 – хронічний нейропатичний. ХГ 1 типу (ХГ1) характеризується відсутністю явних неврологічних ознак і симптомів з раннім початком. Однак при ХГ1 можуть виникати неврологічні захворювання, зокрема периферична нейропатія та хвороба Паркінсона. Прояви ХГ1 багатосистемні та включають спленомегалію, гепатомегалію, анемію, тромбоцитопенію та патологію скелета з болем у кістках і кістковими кризами. Отримана з плаценти кисла β-глюкозидаза людини (алглюцераза), схвалена для лікування ХГ1 у США у 1991 р., була замінена рекомбінантною кислотою β-глюкозидазою (іміглюцеразою), отриманою з клітин яєчників китайського хом'яка, та схвалена в 1994 р. (Ceredase® та Церезим® 400 ОД* відповідно, виробництво корпорації «Джензайм», США).

Створений у 1991 р. Міжнародною групою співпраці з питань хвороби Гоше (ICGG) Реєстр пацієнтів із хворобою Гоше (NCT00358943, спонсорований «Санофі Джензайм») є міжнародною базою даних тривалого спостереження за клінічними, біохімічними і терапевтичними характеристиками пацієнтів із ХГ незалежно від ступеня тяжкості захворювання, статусу лікування або його вибору. Перший аналіз Реєстру пацієнтів із хворобою Гоше ICGG щодо результатів лікування алглюцеразою/іміглюцеразою у 1028 осіб із ХГ1 показав, що покращення гематологічних показників, показників стану внутрішніх органів і кісткової системи відбулися протягом перших 2 років лікування та зберігалися через 5 років лікування. Аналіз даних реєстру за 10 років продемонстрував збереження покращення показників середньої концентрації гемоглобіну, кількості тромбоцитів, об'єму печінки та кісткових кризів у 757 пацієнтів із ХГ1 після лікування алглюцеразою/іміглюцеразою. У хворих, яким не виконували спленектомію, також спостерігалось значне зменшення об'єму селезінки.

У цьому дослідженні вивчали стійкість відповіді на лікування алглюцеразою/іміглюцеразою з боку гематологічних показників, показників стану внутрішніх органів і кісткової системи у пацієнтів із ХГ1, розподілених за статусом спленектомії, протягом 20-річного (±3 роки) лікування. Також ми оцінили вплив ступеня тяжкості захворювання, що спостерігався до лікування, на ці результати.

Методи

Учасники дослідження

Критеріями включення до Реєстру пацієнтів із хворобою Гоше ICGG були діагноз ХГ1, відома дата встановлення діагнозу, наявність/відсутність селезінки та дата спленектомії у разі її проведення, лікування виключно алглюцеразою/іміглюцеразою протягом 17–23 років. Пацієнти, у яких були тимчасові зміни дози або перерви в лікуванні, здебільшого але не виключно пов'язані з нестачею іміглюцерази в 2009–2011 рр., не виключалися, якщо вони не були переведені на лікування велаглюцеразою альфа або міглустатом. Для кожного аналізу результатів наявність даних у періоді між усіма 3 часовими точками дослідження була обов'язковою. Проміжки між часовими точками були такими: 1) базовий проміжок – від 12 місяців до лікування до 1 місяця після початку застосування іміглюцерази; 2) 10-річне вікно – від 8,5 до 11,5 року; 3) 20-річне вікно – від 17 до 23 років. Термін «іміглюцераза» стосується або послідовної терапії алглюцеразою/іміглюцеразою, або лікування тільки іміглюцеразою. Міжнародна непатентована назва «іміглюцераза», спочатку присвоєна препарату Церезим® 400 ОД, нещодавно була прийнята для так званих непорівнюваних біотерапевтичних лікарських засобів (non-comparable biotereapeutic products), біологічна схожість яких із препаратом Церезим® 400 ОД не доведена. Однак географічний розподіл досліджуваної популяції не включає країни, в яких ці препарати були дозволені до медичного застосування.

Оцінка результатів

Вплив лікування на гематологічні показники оцінювали за концентрацією гемоглобіну (г/дл), кількістю тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$), наявністю анемії та тромбоцитопенії.

Оцінка впливу лікування на вісцеральні показники відбувалася за об'ємом печінки та селезінки, визначеними за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) або комп'ютерної томографії (КТ) та представленими як кратні нормальному об'єму (MN).

Виявлення впливу лікування на кісткову систему в цьому дослідженні обмежувалося такими показниками, як біль у кістках і кісткові кризи. Біль у кістках оцінюється за допомогою питання: «Чи був у пацієнта біль у кістках протягом останнього місяця?» Кістковий криз описується як «біль із гострим початком, який потребує знерухомлення ураженої ділянки і прийому наркотичних засобів для полегшення болю та може супроводжуватися одним або декількома з таких станів: періостит, підвищення кількості лейкоцитів, лихоманка протягом понад 3 днів» від останньої оцінки.

Результати

Із 6448 пацієнтів у реєстрі 5569 пацієнтам встановлено діагноз ХГ1, із них 4277 отримали первинне лікування ХГ1; 1743 особи лікувалися тільки іміглюцеразою протягом ≥ 17 років; у 475 із цих пацієнтів були наявні дані за всіма 3 часовими точками для 1 клінічного показника та більше,

вони становили когорту первинного аналізу. Більшості (65%) пацієнтів спленектомію не проводили. Пацієнти, які перенесли спленектомію, зазвичай були старші на момент початку лікування, а проміжок часу між встановленням діагнозу та першою інфузією був більшим порівняно з таким у пацієнтів без спленектомії. Тільки 10 зі 165 проведених

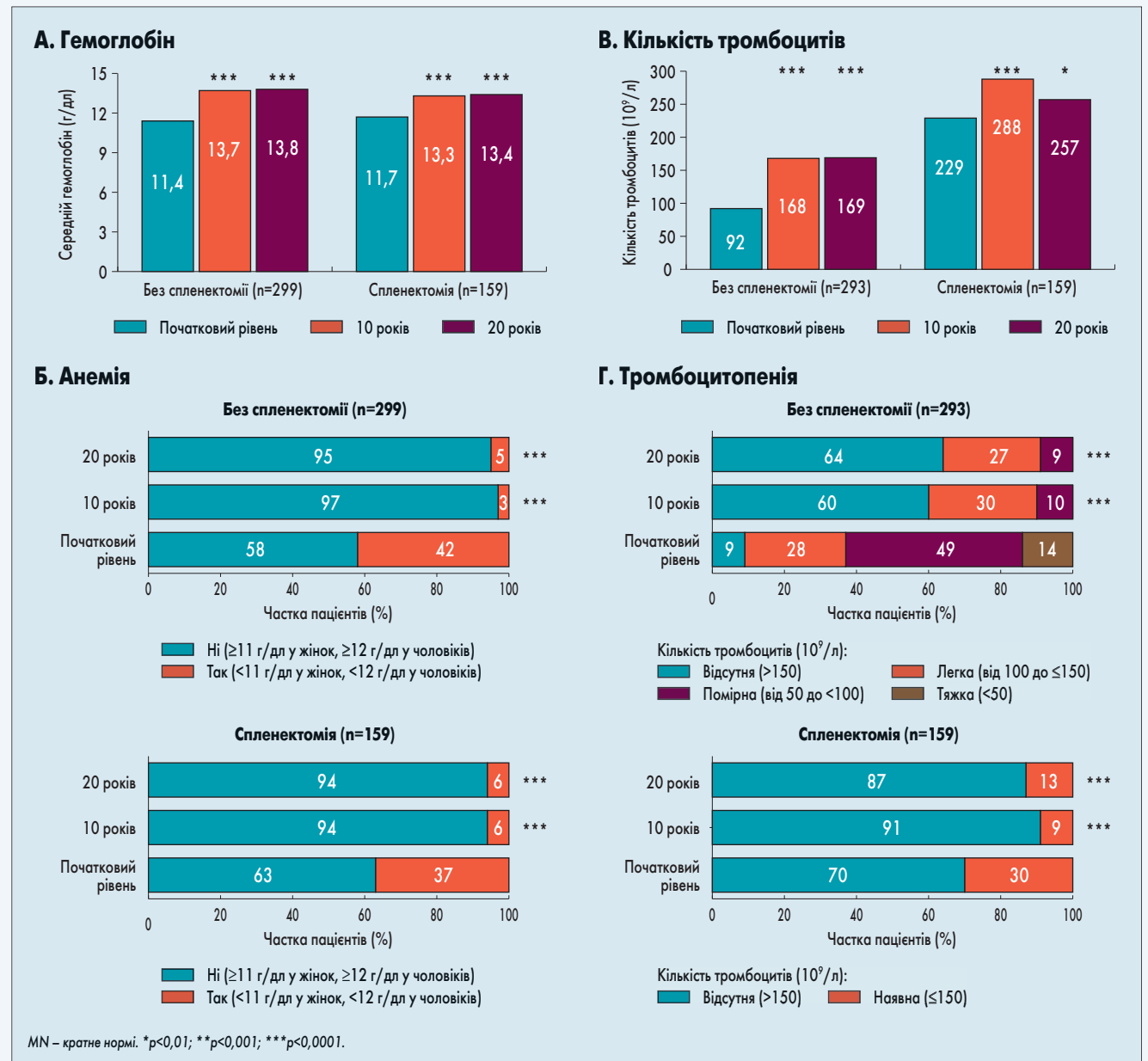


Рис. 1. Результати лікування іміглюцеразою, гематологічні показники: А – середня концентрація гемоглобіну (г/дл) на початковому етапі, через 10 років спостереження ($\pm 1,5$ року) та 20 років спостереження ($\pm 3,0$ року) з розбивкою на групи за наявністю/відсутністю селезінки. Б – частка пацієнтів з анемією та без неї, поділених на групи за наявністю/відсутністю селезінки. Жінки з концентрацією гемоглобіну менше 11 г/дл і чоловіки з концентрацією гемоглобіну менше 12 г/дл були класифіковані як такі, що мали анемію. В – середня кількість тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$) на початковому етапі, через 10 і 20 років спостереження у пацієнтів, поділених на групи за наявністю/відсутністю селезінки. Г – частка пацієнтів із тромбоцитопенією та без неї, поділених на групи за наявністю/відсутністю селезінки. За допомогою знакового рангового критерію Вілкоксона порівнювали показники тромбоцитопенії через 10 і 20 років спостереження з початковими у групі пацієнтів з інтактною селезінкою та за допомогою критерію Мак-Немара – в осіб, які перенесли спленектомію

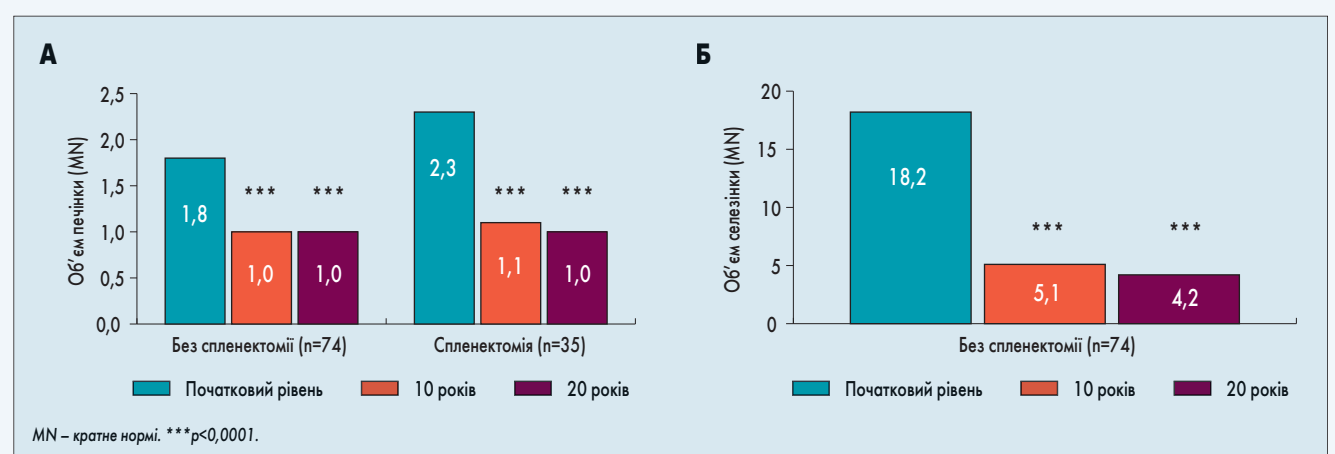


Рис. 2. Результати лікування іміглюцеразою, вісцеральні показники: А – середній об'єм печінки (кратність нормі) на початковому етапі, через 10 і 20 років з розбивкою за статусом спленектомії. Б – середній об'єм селезінки (кратність нормі) у пацієнтів без спленектомії

*Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесені наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021.

спленектомії сталися під час або після початку лікування іміглюцеразою. Пацієнти були в основному зі США (~45%), Ізраїлю (~16%) і країн Західної Європи (Велика Британія, Німеччина, Нідерланди, Франція, Бельгія, Швеція та Італія (~25%)).

Результати лікування з боку показників крові

У пацієнтів без спленектомії спостерігалось поліпшення всіх гематологічних показників як при 10-річному, так і при 20-річному спостереженні порівняно з початковим рівнем. Показники концентрації гемоглобіну значно покращилися ($p < 0,0001$ для обох порівнянь з початковим рівнем; рис. 1А). На початку у 126 хворих, яким не проводили спленектомію, була анемія. Тільки у 10 пацієнтів протягом 10 років і 14 пацієнтів протягом 20 років була анемія ($p < 0,0001$ для обох порівнянь з початковим рівнем; рис. 1Б). Середня кількість тромбоцитів на початку в пацієнтів без спленектомії була нижчою за норму та істотно збільшилася ($p < 0,0001$) – до нормального рівня – як при 10-річному, так і 20-річному спостереженні (рис. 1В). У пацієнтів без спленектомії спостерігалось істотне зменшення ($p < 0,0001$) тромбоцитопенії під час 10- і 20-річного спостереження порівняно з початковим рівнем (рис. 1Г). У більшості пацієнтів з інтактною селезінкою на початковому етапі була тромбоцитопенія. Через 10 і 20 років частка пацієнтів без спленектомії, у яких виявлена тромбоцитопенія, значно зменшилася ($p < 0,0001$). У більшості пацієнтів з тромбоцитопенією при подальшому спостереженні фіксували легкий ступінь тромбоцитопенії через 10 і 20 років.

У пацієнтів, які перенесли спленектомію, гематологічні показники також покращилися. Концентрація гемоглобіну значно збільшилася ($p < 0,0001$ для обох порівнянь з початковим рівнем; рис. 1А). На початковому етапі у 58 пацієнтів, які перенесли спленектомію, була анемія (рис. 1Б). Через 10 і 20 років виявлено значне поліпшення порівняно з початковим рівнем ($p < 0,0001$). Середня кількість тромбоцитів на початковому етапі в групі пацієнтів після спленектомії вже була в межах норми та залишалася нормальною як при 10-річному, так і при 20-річному спостереженні (рис. 1В). У 47 осіб, які перенесли спленектомію, спостерігалася тромбоцитопенія на початковому етапі, їх кількість зменшилася порівняно з початковою при 10-річному та 20-річному спостереженні ($n=15$ і $n=21$ відповідно; $p < 0,0001$; рис. 1Г).

Результати лікування за показниками стану внутрішніх органів

Як у пацієнтів без спленектомії, так і в пацієнтів, яким було проведено спленектомію, середній об'єм печінки був значно меншим ($p < 0,0001$) порівняно з початковим як протягом 10-річного, так і 20-річного спостереження (рис. 2А). У пацієнтів без спленектомії середній об'єм селезінки також був значно меншим ($p < 0,0001$) порівняно з початковим як протягом 10-річного, так і 20-річного спостереження (рис. 2Б). Спочатку у більшості пацієнтів без спленектомії та хворих, яким було проведено спленектомію, фіксувалася гепатомегалія помірного або важкого ступеня. При 10- і 20-річному спостереженні у більшості пацієнтів не було гепатомегалії зовсім або вона була легкого ступеня та не виявлено жодного випадку важкої гепатомегалії. Помірний ступінь гепатомегалії через 10 і 20 років відповідно спостерігався у 12,2 і 6,8% хворих без спленектомії та 34,3 і 11,4% осіб після спленектомії. У більшості пацієнтів без спленектомії на початковому етапі виявлена спленектомія помірно важкого (36,5%) і важкого (47,3%) ступеня. При 10- і 20-річному спостереженні у більшості пацієнтів ступінь спленомегалії змінився на відсутність спленомегалії або легкий (62,2 і 67,6% відповідно) та помірний низький (20,3 і 21,6% відповідно); 17,6 і 9,5% мали помірний важкий ступінь, але в жодного хворого не відзначався важкий ступінь спленомегалії через 10 років (через 20 років важкий ступінь спостерігався в 1 (1,4%) пацієнта).

Результати лікування з боку кісткової системи

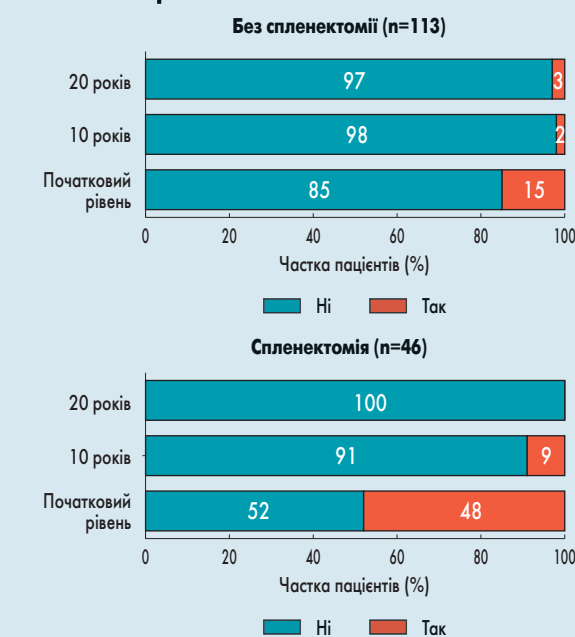
У 17 (15%) пацієнтів без спленектомії в анамнезі до лікування були кісткові кризи. Тільки 2 (1,8%) пацієнти повідомили про кісткові кризи протягом 10-річного спостереження ($p < 0,001$) і 4 (3,5%) – протягом 20-річного спостереження ($p = 0,001$). 56 пацієнтів без спленектомії повідомили про біль у кістках на початковому етапі та 33 пацієнти – через 10 років ($p < 0,001$). Однак через 20 років 49 пацієнтів повідомили про біль у кістках (статистично незначуще).

У 22 (47,8%) пацієнтів після спленектомії в анамнезі на початковому етапі відзначався кістковий криз (рис. 3А). Чотири пацієнти (8,7%) повідомили про кісткові кризи протягом 10-річного спостереження ($p < 0,0001$), а протягом 20-річного спостереження в жодного з хворих не було кісткового кризу ($p < 0,0001$). 41 пацієнт після спленектомії повідомив про біль у кістках на початковому етапі порівняно з 34 пацієнтами через 10 років (НЗ) і 26 пацієнтами через 20 років ($p < 0,01$; рис. 3Б).

Вторинні аналізи підгруп

Ступінь тяжкості захворювання на початковому етапі. У пацієнтів із нетяжким і тяжким ступенем захворювання спостерігалось значне покращення як через 10 років, так і через

А. Кісткові кризи



НЗ – незначущий; * $p < 0,01$; ** $p = 0,001$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Б. Біль у кістках

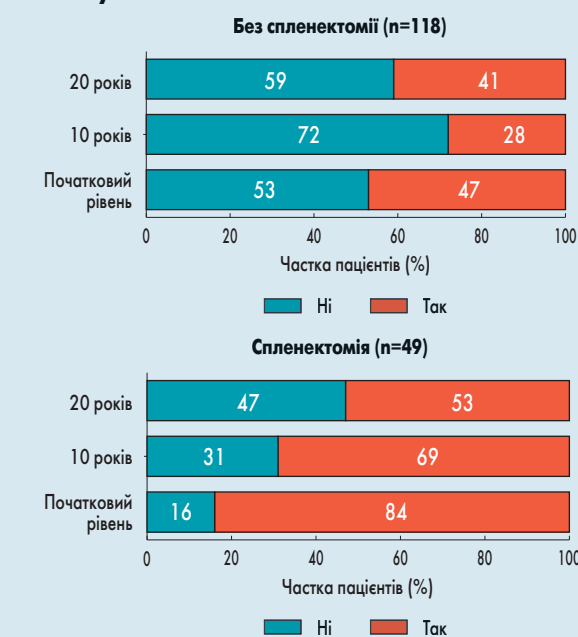
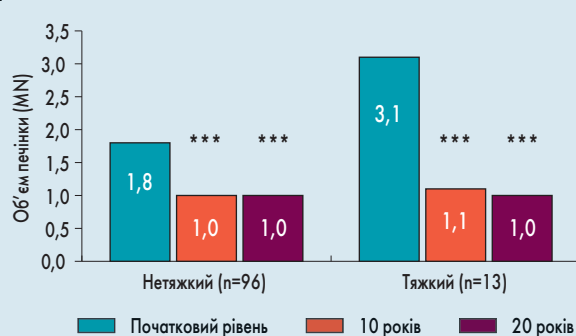


Рис. 3. Результати лікування іміглюцеразою, показники стану кісткової системи: А – частка пацієнтів з кістковими кризами та без них, про які повідомлялося протягом кожного періоду спостереження, з розбивкою на групи за наявністю/відсутністю селезінки. Б – частка пацієнтів із болем у кістках та без нього, розподілених на групи за наявністю/відсутністю селезінки

А



** $p < 0,01$; *** $p = 0,0001$; **** $p < 0,0001$.

Б

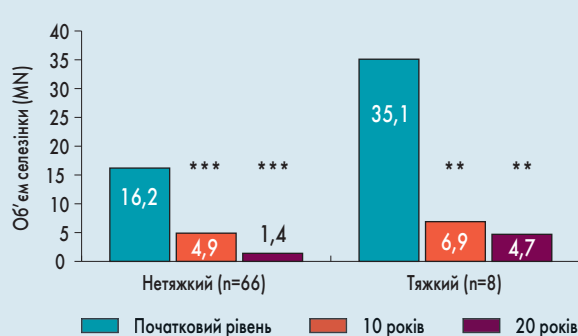


Рис. 4. Результати лікування іміглюцеразою за показниками стану внутрішніх органів для аналізу підгруп за ступенем тяжкості: А – середній об'єм печінки (кратність нормі) на початковому етапі, через 10 і 20 років із розбивкою за наявністю/відсутністю селезінки. Б – середній об'єм селезінки (кратність нормі) у пацієнтів без спленектомії

20 років порівняно з початковим майже за всіма показниками. Рівень гемоглобіну значно підвищився, а анемія значною мірою була усунена в обох часових точках спостереження незалежно від початкового ступеня тяжкості захворювання. В осіб із нетяжким ступенем захворювання середня кількість тромбоцитів була нижчою за норму на початковому етапі та значно збільшилася в обох часових точках спостереження. У пацієнтів із тяжким ступенем захворювання кількість тромбоцитів при 10- та 20-річному спостереженні істотно не відрізнялася від початкової. У зв'язку з тим, що оцінювались як пацієнти без, так і після спленектомії, середня кількість тромбоцитів на початку для цієї групи перебувала в межах норми, хоча медіана була меншою (приблизно $118 \times 10^9/\text{л}$). Аналогічним чином більша кількість пацієнтів із нетяжким ступенем захворювання, як після спленектомії, так і без проведення спленектомії, а також в групі важкого ступеня без спленектомії повідомили про зниження частоти та ступеня тяжкості тромбоцитопенії. Група пацієнтів після спленектомії з тяжким ступенем захворювання була невеликою; у жодного з 6 пацієнтів не було тромбоцитопенії на початковому етапі або через 10 років спостереження.

Результати лікування з боку показників стану внутрішніх органів були аналогічними загальним аналізам та демонстрували значне покращення порівняно з початковим рівнем при 10- та 20-річному спостереженні серед пацієнтів обох груп цього ступеня тяжкості (рис. 4). Об'єм селезінки та печінки в обох групах значно зменшилися порівняно з початковим і до аналогічних рівнів в обох часових точках спостереження. Результати щодо кісткових кризів для обох груп є аналогічними, зафіксоване значне покращення порівняно з початковим рівнем в обох часових точках. Кісткові кризи були частішими на початковому етапі в пацієнтів із тяжким ступенем ХГ (як і очікувалося з визначення), ніж із нетяжким, але незначна кількість пацієнтів із тяжким ступенем захворювання повідомляла про кісткові кризи через 10 і 20 років спостереження, що також спостерігалось у хворих із нетяжким ступенем. Частка пацієнтів із нетяжким ступенем захворювання, у яких виникав біль у кістках, значно знизилася через 10 років спостереження, але зменшення болю в кістках через 20 років порівняно з початковим не було істотним. У пацієнтів із тяжким ступенем захворювання на початку дуже часто фіксували біль у кістках

(92,3%), але частота його виникнення була значно меншою при 10- і 20-річному спостереженні, а більшість пацієнтів ($n=8$; 61,5%) не повідомляли про біль у кістках в обох часових точках.

Дозування

На початку лікування доза іміглюцерази становила від 6,6 до 120,0 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні. (Для пацієнтів, яким проводили інфузії з іншими інтервалами, ніж 1 раз на 2 тижні, дозу перераховували на еквівалентну дозі 1 раз на 2 тижні.) Середня доза за умови введення 1 раз на 2 тижні становила 39,9 (20,90) ОД/кг для пацієнтів без спленектомії та 41,4 (19,95) ОД/кг – після спленектомії. Зміни дози з плином часу зазвичай відображали двосторонньо спрямований рух до середньої дози (від 15 до 60 ОД/кг). Порівняно з початковим рівнем частка пацієнтів, які отримували дозу в діапазоні від >15 до ≤ 45 ОД/кг, в 20-річній часовій точці збільшилася, тоді як хворих, котрі отримували препарат в діапазоні найнижчих (≤ 15 ОД/кг) і вищих доз (> 45 ОД/кг), зменшилася. У цей аналіз були включені тільки пацієнти, які мали дані щодо дозувань у всіх 3 часових точках.

Обговорення

Клінічно значуща відповідь на інфузії іміглюцерази протягом 2-5 років лікування зберігалася через 10 і 20 років майже для всіх оцінюваних клінічних показників як у пацієнтів без спленектомії, так і в осіб, які перенесли спленектомію, незалежно від ступеня тяжкості захворювання до лікування. У пацієнтів із відхиленнями від норми гематологічних показників і результатів обстеження внутрішніх органів на початковому етапі ці результати значно поліпшилися в обох періодах спостереження. У більшості пацієнтів, які перенесли спленектомію, концентрація гемоглобіну та кількість тромбоцитів були в межах норми до лікування іміглюцеразою, як і очікувалося. Середня концентрація гемоглобіну та кількість тромбоцитів з часом збільшувалися в межах норми. Оскільки ХГ1-асоційована анемія майже завжди швидко коригується після початку ферментозамісної терапії (ФЗТ), рецидив анемії після безперервного тривалого лікування, швидше за все, пов'язаний з іншою етіологією, ніж прогресуюча ХГ. Можливі причини включають

Продовження на стор. 12.

Ефективність лікування пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу іміглюцеразою: 20-річний досвід

Продовження. Початок на стор. 10.

крововтрату, дефіцит поживних речовин, мієлодисплазію, мієлому або інші гематологічні злоякісні новоутворення. Отже, анемія, виявлена через 10 або 20 років у наших пацієнтів, імовірно, не свідчить про неефективність лікування іміглюцеразою. У деяких пацієнтів тромбоцитопенія може зберігатися протягом декількох років застосування іміглюцерази. Однак кількість тромбоцитів зрештою нормалізується в більшості пролікованих пацієнтів, що підтверджено в цьому дослідженні. Тромбоцитопенія, яка не зникла або виникла на тлі лікування, може вказувати на наявність супутнього захворювання, зокрема імунної тромбоцитопенії, хронічного захворювання печінки з гепатомегалією або без неї чи гемобластозів.

При тривалому лікуванні іміглюцеразою гепатомегалія практично відсутня. Однак нормальний об'єм печінки не виключає основних захворювань печінки, особливо тих, які безпосередньо не пов'язані з неконтрольованою ХГ1, зокрема хронічного гепатиту та гепатоцелюлярної карциноми. З часу впровадження ФЗТ фіброз печінки, цироз і портальна гіпертензія, пов'язані з самою ХГ, є незвичними для пацієнтів, які отримують тривале лікування, хоча після спленектомії ризик збільшується. Стійка виражена гіперфритинемія, незважаючи на належну тривалу терапію, вказує на необхідність обстеження на гемохроматоз.

У багатьох пацієнтів зберігався легкий ступінь спленомегалії (від 3 до ≤ 5 MN). Невідомо, чи має це спостереження клінічне значення. Проте вважається, що навіть пацієнти зі стійкою спленомегалією легкого ступеня досягли основних терапевтичних цілей лікування. Однак це спостереження не обов'язково є однозначним маркером терапевтичного успіху, тому що цільовий показник об'єму селезінки ≤ 8 MN був отриманий тільки на основі консенсусу експертів, щоби слугувати вказівкою на ранню ефективність ФЗТ, і не є предиктором довгострокових результатів. Альтернативними поясненнями триваючої спленомегалії, які слід враховувати, є наявність вузликів селезінки, фіброзу селезінки, хронічних супутніх захворювань, пов'язаних зі збільшенням селезінки, або, можливо, лімфоми чи інших злоякісних новоутворень. У багатьох пацієнтів із ХГ1, які лікувалися не менше 17 років, лікування починалося на пізніх етапах захворювання, після незворотного впливу захворювання, наприклад утворення вузликів у селезінці або фіброзу.

Як повсюдно можна знайти в літературі щодо ХГ, в реєстрі зафіксовано показники послідовних визначень об'єму печінки та селезінки, що розраховуються в місцевих дослідницьких центрах на основі МРТ або КТ зображень. Результати виражаються як кратні нормальному об'єму, що ґрунтується на процентному співвідношенні до маси тіла (у нормі печінка становить 2,5%, селезінка 0,2%).

Спостережуване стабільне зменшення об'єму селезінки через 10 і 20 років порівняно з початковим може фактично відображати збільшення абсолютного об'єму селезінки в цих пацієнтів через фактори, пов'язані зі збільшенням маси тіла, а не із ХГ. Щоб дослідити питання зміни об'єму селезінки без спотворюючого впливу збільшення маси тіла, ми розглянули групу пацієнтів, у яких вагова категорія залишалася відносно незмінною протягом 10–20 років. Ми продемонстрували, що у цих пацієнтів об'єм селезінки, розрахований як MN, залишався стабільним і був постійно нижчим за такий до лікування, що підтверджує ефективність ФЗТ у зменшенні об'єму селезінки.

Захворювання кісток є причиною дискомфорту та зниження якості життя в пацієнтів із ХГ. Через дизайн дослідження, який обмежує використовувані дані вікнами, що стосуються вихідного рівня та проміжків часу через 10 і 20 років, ми не змогли ануувати лонгітудну поширеність дуже важливих, але випадкових і рідкісних кісткових ускладнень, зокрема інфаркту, остеонекрозу, остеолізу та переломів. Однак уже відомо, що ці явища продовжують відбуватися непередбачувано навіть після багатьох років ФЗТ і пов'язані зі ступенем тяжкості захворювання до лікування. Оскільки ФЗТ не може повністю запобігти цим потенційно інвалідизуючим явищам, періодичне послідовне спостереження за серйозною патологією кісток має тривати незалежно від статусу лікування та його тривалості. Про наявність чи відсутність кісткових кризів і болю в кістках регулярно повідомляють у реєстр, і, таким чином, вони є одними з результатів лікування з боку кісткової системи, які ми можемо оцінити. Понад 30 років тому, до впровадження ФЗТ, інвалідизуючі кісткові кризи були звичайним явищем, особливо серед молодих пацієнтів після спленектомії. Дані свідчать про те, що з початку застосування ФЗТ при ХГ1 більш рання діагностика та швидкий початок лікування значно знизили поширеність як терапевтичної спленектомії, так і кісткових кризів. У нашому дослідженні чітко продемонстрована ефективність іміглюцерази протягом

20-річного спостереження як засобу для профілактики кісткових кризів навіть у пацієнтів після спленектомії, які мали в анамнезі кризи до лікування.

Оцінка болю в кістках, пов'язаного з ХГ1, була проблемою для клініцистів і пацієнтів, оскільки його визначення не має чіткого формулювання. Локалізований ноцицептивний біль у кістках, пов'язаний із їх відомою патологією, легше оцінити, ніж нейропатичний біль через ураження нервів чи їх компресію або скарги на генералізований біль чи симптоми артрити, які також можуть бути пов'язані з супутніми захворюваннями, зокрема остеоартритом. Ці незрозумілі стани з більшою ймовірністю виникають із віком і можуть приховувати довгострокові переваги ФЗТ щодо болю в кістках при ХГ. Існує додаткова проблема розвитку незворотної патології кісток. Поведінка, спрямована на пошук і отримання лікарського засобу, в деяких областях може становити проблему та може збільшити кількість повідомлень про біль. Крім того, дані щодо болю в кістках не вносяться до реєстру безпосередньо пацієнтом, ступінь тяжкості болю не стандартизовано, використання анагетиків не документується, а дані реєструються з недостатньою частотою для встановлення надійного тренду для хронічного симптому, ступінь тяжкості якого, тим не менш, змінюється. При всіх цих обмеженнях не дивно, що наше дослідження не може надати остаточний висновок щодо впливу іміглюцерази на біль у кістках, пов'язаний з ХГ1, окрім попереднього спостереження, що іміглюцераза, ймовірно, різною мірою сприяє зменшенню болю в деяких пацієнтів.

Як правило, пацієнти стабільно продовжували лікування, хоча протягом 20-річного спостереження все ж відбувалося припинення лікування або зміна дозування. Найбільш помітною була нестача іміглюцерази протягом 2009–2011 рр., яка призвела до переривання лікування або зниження дози на різний час. Клінічні наслідки цих перерв у лікуванні для пацієнтів із ХГ1 були, за деякими винятками, мінімальними або і зовсім відсутніми. Частково ґрунтуючись на цьому досвіді, при вивченні тренду дозування іміглюцерази в нашій когорті пацієнтів ми вирішили ігнорувати короточасні коливання доз і обмежити аналіз дозами, зазначеними на початку лікування та в 10- і 20-річних точках спостереження. Дози іміглюцерази при застосуванні 1 раз на 2 тижні в більшості пацієнтів варіювали від 15 до 60 ОД/кг. Пацієнти, які спочатку отримували лікування дуже низькими або дуже високими дозами, мали тенденцію наблизитися до середньої дози, що становила приблизно 40 ОД/кг 1 раз на 2 тижні. У цьому дослідженні ми вирішили не аналізувати залежності доза — відповідь, оскільки мало ймовірно, що додамо точну та значущу інформацію крім тієї, яка вже існує в літературі: пацієнти непередбачувано неоднорідні з погляду залежності доза — відповідь, а доза має бути індивідуалізована на основі регулярного моніторингу для досягнення максимальної терапевтичної користі при мінімальних реальних витратах. Крім того, інформативним було б обстеження пацієнтів, які перейшли з іміглюцерази на альтернативні варіанти ФЗТ. Однак це виходить за рамки цього дослідження та зарезервовано для майбутнього аналізу з достатньою кількістю пацієнтів, які здійснили такий перехід, щоб аналіз мав значущість. Кількість осіб у Реєстрі пацієнтів із хворобою Гоше ICGG, які були переведені на альтернативний варіант ФЗТ і продовжують вводити дані в реєстр, дуже незначна.

Дослідження змін зросту, маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів із ХГ1 були зосереджені на 2 основних питаннях: вплив ФЗТ на динаміку росту в дітей із симптомною формою ХГ1 і збільшення маси тіла, пов'язане із ФЗТ, у дорослих пацієнтів. Стосовно першого існує однаковість на користь збільшення швидкості росту у дітей після початку ФЗТ. Аналіз 15 досліджень показує, що майже 50% дітей із ХГ1, які не отримують лікування, відстають від своїх здорових однолітків. У десяти з цих досліджень повідомляється, що приблизно у 75% таких дітей покращився процентиль або z-показник зросту після початку інфузій алглюцерази/іміглюцерази. Однак час подальшого спостереження був коротким у всіх дослідженнях, крім двох, результати яких засвідчили, що після 8 і 15 років лікування більшість пролікованих пацієнтів досягли зросту, аналогічного такому в нормальній популяції. Наші дані показують, що пацієнти, які почали лікування іміглюцеразою в дитинстві, досягли нормального зросту в середньому через 20 років спостереження, що підтверджує результати попередніх досліджень. Дані щодо росту узгоджуються з гіпотезою про те, що у більшості пацієнтів із ХГ1, які отримують лікування, навіть із затримками у віхах росту, у підсумку зріст нормалізується після статевого дозрівання. Проте значення затримки росту в дітей не слід применшувати, оскільки вона може мати серйозні соціальні та психологічні наслідки з тривалим ефектом.

Стосовно збільшення маси тіла в дорослих пацієнтів із ХГ1, які отримували лікування, є докази того, що маса тіла збільшується після початку ФЗТ. Langeveld та співавт. повідомили, що в перехресному дослідженні голландські пацієнти з ХГ1, які не отримували лікування, рідше мали надлишкову масу тіла, ніж населення в цілому, та мали нижчий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу. Крім того, вони показали, що в середньому після 11 років ФЗТ іміглюцеразою 56% з 35 пацієнтів, які отримали лікування (віковий діапазон 18–75 років), мали надлишкову масу тіла та не відрізнялися від загальної популяції з погляду ризику розвитку цукрового діабету. Ми підтверджуємо, що при лікуванні іміглюцеразою в пацієнтів збільшується маса тіла протягом тривалого часу. ІМТ пацієнтів, які почали лікування до досягнення зрілості, у нашому дослідженні перебував у межах норми в більшості пацієнтів через 20 років спостереження, але був вищим за норму приблизно в половині осіб чоловічої статі. У цьому дослідженні частка дорослих пацієнтів із ХГ1, які мали надлишкову масу тіла або ожиріння, була зівставна з такою серед представників європеїдної раси нелатиноамериканського походження в США (60% чоловіків і 50% жінок). Порівняння з населенням США є найбільш відповідним, оскільки США були єдиною країною з найбільшою кількістю пацієнтів — 44,8% вибірки. Ми не можемо остаточно визначити, що збільшення маси тіла частково не пов'язане з ФЗТ; однак розподіл ІМТ у нашому дослідженні істотно не відрізняється від такого в загальній популяції. Збільшення маси тіла в пацієнтів із ХГ, які починають ФЗТ, зумовлене прямим впливом лікування та є наслідком прийняття ними поширеного в суспільстві нездорового способу життя.

Крім застережень, зазначених вище, у цього дослідження є додаткові обмеження, спільні для обсерваційних досліджень на основі даних реєстру. Дані, зібрані в реєстрі, не містять інформацію, пов'язану з проявами ХГ, яка могла б прояснити питання, що залишилися без відповіді (наприклад, супутнє захворювання, яке може спричинити анемію/тромбоцитопенію, інформація про вузли в селезінці і т.д.). Хоча протокол реєстру включає рекомендований графік оцінок, розроблений експертами із захворювання, повнота наборів даних залежить від найкращої оцінки лікуючих лікарів, від готовності пацієнта дотримуватися рекомендованого графіка оцінок та протоколу дослідження. Центри й пацієнти, які беруть участь у реєстрі, не обов'язково можуть бути репрезентативними для всієї популяції пацієнтів із ХГ. Вибування пацієнтів і відсутні дані, як правило, з часом накопичуються та не можуть бути випадковими. Для включення пацієнти мають прожити не менше 17 років після початку лікування та зафіксувати дані за всіма 3 часовими точками принаймні для одного результату. Хоча аналіз початкових характеристик численних пацієнтів з реєстру, які відповідали всім вимогам включення в дослідження, крім даних трьох часових точок, передбачає, що наша вибірка дослідження є репрезентативною, такий *ретроспективний* аналіз може бути не безумовним.

Висновки

Іміглюцераза при ХГ1 проявляє стійку ефективність у корекції симптоматики з боку гематологічних і вісцеральних показників та деяких проявів з боку кісткової системи при тривалості лікування 20 (± 3) років. Ці результати є надійними для усіх підгруп пацієнтів незалежно від початкового ступеня тяжкості захворювання. Це дослідження значно розширило досвід з лікування пацієнтів іміглюцеразою за межі попередніх звітів за 2–5 і 10 років. За даними інших досліджень, дуже незначна кількість операцій спленектомії була виконана під час або після початку лікування іміглюцеразою, що знизило ймовірність постспленектомічних ускладнень (наприклад, кровотечі, сепсису, портальної та легеневої гіпертензії), які були основними причинами захворюваності та смертності пацієнтів із ХГ1 до впровадження ФЗТ.

За кожним із результатів у деяких пацієнтів зберігалися прояви захворювання, пов'язані з ХГ, незважаючи на тривале лікування іміглюцеразою. Чи пов'язано це зі стійкими проявами ХГ, що розвинулися незважаючи на лікування, пізнішим початком лікування чи з іншими причинами, у рамках даного дослідження визначити неможливо. У нашому обговоренні таких пацієнтів ми наголошуємо на необхідності враховувати інші причини цих симптомів, а не припускати, що вони завжди пов'язані із ХГ.

Зрештою, початковою проблемою було дотримання пацієнтом принаймні протягом декількох років схеми інвазивної внутрішньовенної інфузійної терапії, яка зазвичай призначається 1 раз на 2 тижні. Заслуговує на увагу той факт, що багато хворих постійно отримують цей вид лікування упродовж понад двох десятиліть. Гнучкі варіанти лікування, зокрема інфузії в домашніх умовах, безсумнівно, сприяють комфорту пацієнтів, тому їх слід регулярно пропонувати там, де це можливо, доти, доки ФЗТ залишається актуальним варіантом лікування ХГ1.

Реферативний переклад за Weinreb N.J. et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021; 132: 100–111.





ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД* НАДБАННЯ МИНУЛОГО, ЩО ОСВІТЛЮЄ ШЛЯХ У МАЙБУТНЄ

Лікарський засіб Церезим® 400 ОД продемонстрував довгострокову ефективність, добре вивчений профіль безпеки і понад 20 років реального клінічного досвіду лікування хвороби Гоше.¹⁻³

Інформація про лікарський засіб Церезим® 400 ОД

Склад: діюча речовина: imiglucerase; 1 флакон препарату містить 400 ОД іміглюцерази. **Лікарська форма.** Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ензими. Код АТХ А16А В02. **Показання.** Церезим® 400 ОД (іміглюцераза) показаний для тривалої ферментозамісної терапії хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше ненейропатичного типу (тип 1) або хронічного нейропатичного типу (тип 3), які мають клінічно значущі неневрологічні прояви хвороби. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Обмежені дані (насамперед отримані зі спонтанних повідомлень та опублікованих оглядів) стосовно понад 150 вагітних, які приймали Церезим® 400 ОД, показують, що застосування препарату доцільне для забезпечення контролю за хворобою Гоше під час вагітності. **Годування груддю.** Невідомо, чи потрапляє активна речовина препарату у грудне молоко жінки, однак ферменти, вірогідно, перетравлюються у шлунково-кишковому тракті дитини. Слід бути обережними при застосуванні препарату Церезим® 400 ОД жінкам, які годують груддю. **Спосіб застосування та дози.** Лікування пацієнта необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який має достатній досвід та володіє знаннями щодо лікування хвороби Гоше. **Дозування.** Дозу препарату Церезим® 400 ОД визначають індивідуально для кожного хворого з урахуванням клінічних проявів захворювання. Була показана ефективність різних схем дозування щодо деяких або усіх неневрологічних проявів захворювання. Застосування початкової дози 60 ОД/кг 1 раз на 2 тижні призводить до покращення гематологічних та вісцеральних параметрів через 6 місяців від початку терапії, а подальше лікування препаратом Церезим® 400 ОД зупиняє прогресування або зменшує тяжкість уражень кісткової системи. Введення найменшої дози, яка становить 15 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні, призводить до покращення гематологічних параметрів і зменшення проявів органомегалії, проте не впливає на кісткову симптоматику. Стандартною схемою лікування є одноразова внутрішньовенна інфузія препарату Церезим® 400 ОД кожні 2 тижні. **Побічні реакції.** Диспное, кашель, кропив'янка/ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання, реакції підвищеної чутливості та інші побічні реакції (див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформацію надано скорочено. Повна інформація знаходиться в Інструкції для медичного застосування препарату. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021

2. Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. Am J Hematol. 2017;92(9):929-939. doi:10.1002/ajh.24801.

3. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2016;11:37-47.

*Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021.