



Пацієнти з альфа-манозидозом у реаліях сьогодення

Альфа-манозидоз належить до рідкісних (орфанних, «сирітських») захворювань, отже, має дуже низьку поширеність у популяції. Оскільки багатьом лікарям за всю свою лікарську практику не доводиться мати справу з такими пацієнтами, рівень діагностики цієї патології продовжує залишатися вкрай низьким. Ще декілька років тому такі пацієнти залишалися наодинці зі своєю хворобою, яка, постійно прогресуючи, часто спричиняла тяжкі інвалідизуючі наслідки. Завдяки появі інноваційного лікарського засобу (рекомбінантна альфа-манозидаза) ситуація докорінно змінилася. Цей препарат дозволяє зупинити прогресування захворювання, подарувати пацієнту надію на нормальне життя. Втім, отримати доступ до ефективного лікування маленьким українським пацієнтам з альфа-манозидозом надзвичайно складно, адже препарат має високу вартість і не закуповується державою. Сьогодні в розвинених країнах світу лікування альфа-манозидозу та багатьох інших орфанних нозологій забезпечується коштом держави чи гуманітарних програм. На жаль, далеко не всі українські пацієнти мають такі можливості, хоча певні позитивні зрушення у вирішенні цієї проблеми все ж таки спостерігаються.



Н.В. Самоненко



Р.М. Гусев

Про ситуацію з альфа-манозидозом в Україні ми попросили розповісти завідувачку Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» (м. Київ) Наталю В'ячеславівну Самоненко.

Розкажіть, будь ласка, що являє собою захворювання альфа-манозидоз та як часто воно зустрічається.

Альфа-манозидоз належить до рідкісних лізосомальних хвороб накопичення. Причиною його розвитку є мутації у гені *MAN2B1*, що зумовлює втрату активності ферменту альфа-манозидази в лізосомах. Недостатність цього ферменту супроводжується прогресувальним накопиченням олігосахаридів, збагачених манозою, з поступовим розвитком патологічних змін із боку різних органів і систем.

Згідно з даними світової статистики, розповсюдженість альфа-манозидозу складає ≈1 випадок на 500 тис. населення, тобто в Україні має бути ≈50 таких пацієнтів. Наразі в нас виявлено лише 8 осіб з альфа-манозидозом, що свідчить насамперед про низьку обізнаність лікарів первинної ланки щодо цього захворювання та низьку певних труднощів з його діагностикою. Слід зазначити, що в багатьох європейських країнах ситуація з виявленням таких пацієнтів не є набагато кращою.

Які клінічні прояви та прогноз цього захворювання за відсутності лікування?

Альфа-манозидоз уражає різні системи й органи, а також у міру прогресування зумовлює наростання нейрому'язових і скелетних порушень. Характерним є прогресивне погіршення стану здоров'я хворого за багатьма показниками, включаючи витривалість, рухливість, розвиток дихальної системи, психічний розвиток.

Залежно від віку пацієнта можуть переважати ті чи інші прояви. Протягом перших 10 років життя в дитини із цим захворюванням часто спостерігаються рецидивні інфекції (особливо верхніх дихальних шляхів), легеневої інфекції, запалення середнього вуха. Часто виявляють приглухуватість, затримку психомоторного розвитку.

Протягом другого та третього десятиліття життя в пацієнтів розвиваються поліартропатія, атаксія, м'язова слабкість, а також аномалії скелета, які, зрештою, позбавляють хворого можливості пересуватися самостійно. Такі пацієнти не можуть жити самостійно та часто є соціально ізольованими. На пізніх стадіях захворювання вони можуть бути прикутими до інвалідного крісла.

Як можна запідозрити альфа-манозидоз та які існують труднощі у встановленні діагнозу?

За наявності декількох виражених симптомів альфа-манозидозу лікар може

запідозрити наявність у пацієнта хвороби накопичення. Складнішою є ситуація, коли симптомів мало чи вони мають незначні прояви. В більшості випадків лікар пов'язує той чи інший симптом із зовсім іншим захворюванням, призначаючи при цьому тривале та неефективне лікування. Пацієнтам дуже складно жити з невідомою хворобою, яка постійно прогресує. Згідно з даними світової статистики, середній час від маніфестації альфа-манозидозу до його діагностики складає ≈7 років. В Україні цей показник становить 5 років, що є досить непогано.

Нерідко після невдалої терапії лікар може здогадатися, що має справу із проявами хвороби накопичення, отже, спрямувати пацієнта до Центру орфанних захворювань лікарні «Охматдит» для уточнення діагнозу. Слід зазначити, що ми цілеспрямовано не обстежуємо пацієнта на альфа-манозидоз, а проводимо скринінг на групу мукополісахаридозоподібних захворювань. Для підтвердження діагнозу альфа-манозидозу слід провести лабораторне визначення активності ферменту альфа-манози. В Україні таке дослідження можна виконати лише в лікарні «Охматдит». Також є можливість надіслати зразок генетичного матеріалу пацієнта з підозрою на це захворювання до декількох зарубіжних лабораторій для проведення ДНК-тестування. Втім, такі дослідження досить дорогі та потребують тривалішого часу.

Які існують методи лікування захворювання?

Тривалий час лікування альфа-манозидозу було лише симптоматичним, тобто спрямованим на зменшення проявів захворювання. Так, для полегшення проявів м'язового болю та м'язової слабкості призначають масаж і лікувальну фізкультуру, а пацієнтам із приглухуватістю або втратою слуху встановлюють кохлеарні імпланти. Існують повідомлення про ефективність трансплантації кісткового мозку, якщо втручання виконують у ранньому віці. Однак в Україні таких втручань не проводили.

Ситуація докорінно змінилася за появи на фармацевтичному ринку синтетичного аналога альфа-манозидази людини (вельманаза-альфа), який був зареєстрований у США у 2018 році. Це надало можливість пацієнтам з альфа-манозидозом отримувати ефективну патогенетичну терапію, схожу на лікування інших лізосомальних хвороб накопичення. Тривале застосування вельманази-альфа дозволяє сповільнити або навіть зупинити прогресування симптомів альфа-манозидозу, отже, подарувати дитині шанс на повноцінне життя. Оскільки регресу вже наявних порушень на тлі такої терапії не відбувається, дуже важливо якнайраніше призначити відповідний препарат після встановлення діагнозу.

Патогенетичне лікування у віці >15 років, коли в пацієнта вже спостерігаються виражені контрактури та явні порушення з боку рухової / психічної сфер, є недоцільним.

Чи мають можливість українські пацієнти отримувати таке лікування?

Після появи на фармацевтичному ринку синтетичної вельманази-альфа пацієнтська організація орфанних захворювань неодноразово надсилає запити до Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України з повідомленням про необхідність забезпечення українських хворих на альфа-манозидоз цим лікарським засобом.

Крім того, лікарі Центру орфанних захворювань лікарні «Охматдит» кожні 6 міс інформують МОЗ України про кількість пацієнтів з орфанними захворюваннями, включаючи хворих на альфа-манозидоз, а також нагальну потребу цих хворих у лікарських засобах. Слід зазначити, що вельманаза-альфа (препарат Ламзеде) є досить дорогим і держава наразі поки не готова брати на себе ці видатки. Крім того, зазначений препарат поки не пройшов всі затвердженні в Україні формальні бюрократичні процедури.

Наразі лише одна пацієнтка Аліна (2014 року народження) отримує специфічне лікування. Необхідний препарат для лікування дівчинки погодилися надати компанії «К'езі» (Chiess, Італія) й «Амакса» (Атаха, Сполучене Королівство). Це стало можливим завдяки активній позиції, участі та наполегливості працівників українського офісу компанії Амакса.

Як діагностували альфа-манозидоз в Аліні та які перспективи лікування?

Аліну скерували до нас на консультацію з гематологом із Рівненської області в 2019 році. В дівчинки на той час була низка симптомів (м'язова слабкість, порушення ходи, деформація грудної клітки, порушення слуху, зміни з боку клапанів серця), що з великою імовірністю свідчило про хворобу накопичення. Під час проведення низки досліджень виявлено зниження активності лізосомального ферменту альфа-манозидази в лейкоцитах. Згодом було проведено генетичне тестування, що підтвердило діагноз.

Як відомо з анамнезу, в Аліні ще в ранньому віці розвивалася приглухуватість, що пов'язано із тривалою відсутністю патогенетичного лікування. Якби лікування розпочали одразу після встановлення діагнозу, таких змін, найімовірніше, не виникло б (або ступінь їхніх проявів виявився би значно меншим).

В Аліні також спостерігалися ознаки розвитку вторинного імунodefіциту, оскільки вона останніми роками часто хворіла на застуду, яка минала досить складно. На тлі розпочатого лікування частота респіраторної інфекційної

патології суттєво знизилася. Дівчинка перестала часто хворіти. Сподіваємося, що застосування патогенетичної терапії згодом дозволить запобігти розвитку тяжких легеневих ускладнень інфекційних захворювань.

В Аліні в її 9 років немає когнітивного дефіциту, тому за наявності відповідного лікування вона зможе вирости розумною дівчинкою. Без лікування в неї з віком, найімовірніше, з'явилися би проблеми з кульшовими суглобами, включаючи втрату здатності до самостійного пересування. Частіше такі виражені зміни з боку опорно-рухового апарату розвиваються у віці >30 років, хоча інколи виникають і в молодшому віці.

Як забезпечується лікування альфа-манозидозу в європейських країнах?

У більшості європейських країн лікування забезпечується державним коштом або за системою реімбурсації. Слід зазначити, що далеко не всі пацієнти з альфа-манозидозом потребують замісної терапії. Оскільки синтетична альфа-манозидаза здатна лише сповільнювати (чи навіть зупинити) прогресування захворювання, в пацієнтів із вираженими функціональними порушеннями лікування цілком передбачувано не зумовить покращення якості життя. В певній частці хворих синтетична альфа-манозидаза через індивідуальні особливості не забезпечує очікуваної ефективності, тому тривала терапія вартісним препаратом може бути визнана фахівцями недоцільною.

Про перспективи забезпечення українських пацієнтів з альфа-манозидозом препаратом Ламзеде ми поцікавилися в Голови українського представництва британської компанії Амакса Руслана Миколайовича Гусева.

Компанія Амакса першою звернула увагу на потреби українських пацієнтів з альфа-манозидозом, а також забезпечила перші поставки життєво необхідного препарату Ламзеде. Із чого все починалося та наскільки складно це було організувати?

Слід нагадати, що препарат Ламзеде (рекомбінантна альфа-манозидаза людини) був розроблений та виведений на ринок на початку 2018 року. В тому самому році Європейський комітет із лікарських засобів для застосування людиною (CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) рекомендував Європейському Союзу (ЄС) видати до ЄС ліцензію на маркетинг препарату Ламзеде, призначеного для довгострокової ферментозамісної терапії у дорослих, підлітків і дітей з легким / середнім ступенем альфа-манозидозу. Отже, пацієнти

європейських країн отримали доступ до патогенетичної терапії, яка дозволяє нормалізувати обмін речовин і сповільнити чи практично зупинити перебіг хвороби на біохімічному рівні.

Оскільки наші головні офіси не планували найближчим часом виводити Ламзеде на вітчизняний фармацевтичний ринок, у нас не було достатньої інформації про цей препарат. Для працівників компанії Амакса це було неприйнятним у зв'язку з тим, що в нас є окремі напрями з орфанних захворювань. Зокрема, в активній промоції знаходиться препарат тобраміцину для інгаляційного застосування Брамітоб, який лікарі часто призначають для лікування синьогнійної інфекції в пацієнтів із муковісцидозом.

Однак повернімося до проблеми альфа-манозидозу та пацієнтки Аліни, яка дуже потребувала якісного лікування. До співробітників компанії Амакса звернувся тато Аліни. Саме він поцікавився, чи можуть вони допомогти налагодити поставку препарату Ламзеде в Україну. Так зі слів батька Аліни ми отримали запит на препарат і детальну інформацію про саме захворювання альфа-манозидоз, його інвалідизуючі наслідки за відсутності адекватного лікування та інноваційний препарат, котрий здатен забезпечити ефективну замісну терапію.

Ми пообіцяли допомогти, але, як виявилось згодом, дещо передчасно. Через високу вартість препарату батьки Аліни просто не в змозі його оплатити, державних програм підтримки не існувало, місцевий бюджет також не в змозі був допомогти. Саме через високу вартість Ламзеде компанія Амакса не розглядала Україну як перспективний ринок і не планувала займатися його розповсюдженням.

Згодом ми почали збирати інформацію щодо кількості пацієнтів зі встановленим діагнозом альфа-манозидозу в Україні, а також про те, де такий діагноз можна підтвердити та які медичні установи займаються цими хворими. З'ясувалося, що єдиною установою, яка займається такими дітьми, є Центр орфанних захворювань Національної дитячої лікарні «Охматдит». Із 2020 року ми активно комунікуємо із фахівцями цього Центру, а також надаємо допомогу у виявленні таких пацієнтів. У 2020 році в Україні було зареєстровано лише 4 дитини із цим діагнозом. Наразі діагноз альфа-манозидозу підтверджено та офіційно визнано у 8 пацієнтів, хоча, відповідно до даних світової статистики, в Україні має бути ≈50 таких осіб.

У 2021 році ми почали активно комунікувати з органами державної влади щодо забезпечення таких пацієнтів необхідним лікуванням. Виявилось, що для цього потрібно отримати чимало дозволів, пройти низку бюрократичних процедур. Зокрема, це проходження процедури оцінки медичної технології щодо препарату Ламзеде та його ефективності. Якщо держава визнає доцільність забезпечення дітей з альфа-манозидозом таким лікуванням, ми зможемо укласти відповідний договір керованого доступу та розпочати забезпечення таких дітей в Україні. За такою схемою сьогодні забезпечуються лікуванням діти зі спінальною м'язовою атрофією.

На жаль, пандемія коронавірусної хвороби, а згодом і повномасштабна війна поки звели майже нанівець наші сподівання. За таких обставин держава зосереджує кошти на нагальні потреби, спрямовані на підтримку національної безпеки.

Втім, компанія Амакса не залишала спроб допомогти українським пацієнтам із альфа-манозидозом. Ми проводили перемовини щодо включення наших пацієнтів до зарубіжних клінічних дослідницьких програм – у такому разі їх учасники змогли б певний час отримувати лікування за рахунок компанії-виробника. Однак через низку законодавчих та

організаційних складнощів, пов'язаних переважно з війною, цей варіант виявився нежиттєздатним.

Однак війна дещо посприяла нашим пацієнтам. Ще на початку повномасштабного вторгнення ми створили власний фонд гуманітарної допомоги Україні, до якого було включено низку життєво необхідних препаратів. Зокрема, це препарат сурфактанту Курсурф, що забезпечує підтримку дихання в недоношених немовлят, кровоспинні лікарські засоби (наприклад, препарат Октаплекс), які рятують життя наших захисників на передовій, препарат Брамітоб, про який говорили раніше, та ін. Це унікальні препарати, що не мають аналогів у світі, тому така допомога є дійсно незамінною.

Завдяки нашим зусиллям і стараннями спільноти фахівців з усього світу нам вдалося долучити до фонду гуманітарної допомоги препарат Ламзеде. На першому етапі

було затверджено рішення забезпечити препаратом одного пацієнта протягом року. Отже, дівчинка Аліна почала отримувати необхідне лікування. Вибір на Аліну припав, найімовірніше, через зусилля батька дівчинки, який неодноразово звертався з письмовими запитами до органів державної влади, а також безпосередньо до представників компанії Амакса.

Слід зазначити, що представники компанії Амакса доклали чимало зусиль, щоб надати препарату статусу товару гуманітарного призначення, а також забезпечити його безперешкодне проходження через українську митницю. У травні цього року до лікарні «Охматдит» почали надходити перші поставки препарату. Ми забезпечили весь процес логістики, документального оформлення, погодження з державними органами. Це був тривалий, організаційно складний та морально виснажливий

процес, до якого долучився практично весь топ-менеджмент нашої компанії.

Врешті-решт, нам вдалося отримати дуже дорогий інноваційний продукт, що ознаменувало успішний початок втілення світових стандартів лікування альфа-манозидозу в Україні. Це вселяє неабиякий оптимізм та надію на покращення перспектив пацієнтів з альфа-манозидозом у майбутньому. Докладені зусилля, безперечно, варті отриманих результатів, адже найбільшою нагородою для нас є вдячність маленьких пацієнтів, покращення їхнього здоров'я та збереження життя. На тлі війни та багатьох тисяч смертей наших співвітчизників намагання боротися за життя кожного українця – шире прагнення всього колективу компанії Амакса.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



Лікуючи альфа-манозидоз

Lamzede®

Lamzede® 10 mg
poudre pour solution pour perfusion
velmanase alfa
Voie intraveineuse
1 flacon
Chiesi
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma - Italie

Склад:
діюча речовина: велманаса альфа;
1 флакон містить 10 мг велманаси альфа*. Після відновлення 1 мл розчину містить 2 мг велманаси альфа (10 мг/5 мл);
Фармакотерапевтична група.
Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ферменти.
Код АТХ A16A B15
Клінічні характеристики.
Показання.
Ферментозамісна терапія при неневрологічних проявах захворювання в пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості.
Протипоказання.
Тяжка алергічна реакція до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.
Особливі заходи безпеки.
Препарат Ламзеде перед застосуванням необхідно відновити та можна вводити тільки шляхом внутрішньовенної інфузії.
Кожен флакон призначений тільки для одноразового застосування.
Реєстраційне посвідчення №UA/18519/01/01.
Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 22.02.2021 №302.
Зміни внесено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 10.02.2023 № 272

