



**ПЕРША ФЕРМЕНТНОЗАМІСНА ТЕРАПІЯ
НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ КЛІТИН
СХВАЛЕНА FDA^{1,2}**



**ЗАПОБІГАЄ РОЗВИТКУ КІСТКОВИХ КРИЗІВ¹
ЗМЕНШУЄ ОРГАНОМЕГАЛІЮ¹
ПОКРАЩУЄ ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ¹**

БЕЗПЕЧНА, ЕФЕКТИВНА ТА ДОСТУПНА ТЕРАПІЯ ХВОРОБИ ГОШЕ 1 ТИПУ¹⁻⁴

Література: 1. Zimran A., Wajnrajch M., Hernandez B. et al. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:36. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0776-8>. 2. FDA Approves Eleyso. FDA Approves New Orphan Drug Eleyso to Treat a Form of Gaucher Disease. Доступно за посиланням <https://www.drugs.com/history/eleyso.html> на 22.09.2020 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕЛЕЛІСО затверджена Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 91 від 17.01.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/14379/01/01. 4. Revel-Vilk S., Szer J., Mehta A., Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. British Journal of Haematology, 2018, 182, 467–480. doi: 10.1111/bjh.15402.

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – порошок ліофілізований для розчину для інфузій, по 200 ОД препарату у флаконі у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Показання. Елелісо рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу. **Протипоказання.** Тяжкі алергічні реакції на таліглюцеразу альфа або інші компоненти препарату в анамнезі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не встановлено. **Особливості застосування.** Через можливий розвиток анафілаксії слід бути готовим надати належну медичну допомогу, коли застосовується Елелісо. Клінічні дослідження Елелісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Елелісо слід застосовувати під час вагітності лише у випадку очевидної необхідності. Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик викидня, якщо не лікувати та не контролювати симптоми хвороби до зачаття та під час вагітності. Вагітність може загострювати наявні симптоми хвороби Гоше 1-го типу або спричиняти її нові прояви. Прояви хвороби Гоше 1-го типу можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гепатоспленомегалії, яка може перешкоджати нормальному росту плода, і тромбоцитопенії, яка може спричинити виникнення кровотечі і крововиливу. Невідомо, чи проникає препарат Елелісо у грудне молоко людини. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко людини, препарат слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю. Оскільки під час клінічних досліджень з таліглюцеразою альфа повідомлялося про запаморочення, пацієнтам слід знати про реакцію їхнього організму на препарат Елелісо перед тим, як керувати автотранспортом або іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для лікування дорослих, які раніше не отримували терапію, і дітей становить 60 одиниць/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60-120-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Пацієнтам, які раніше отримували лікування іміглюцеразою в стабільному дозуванні, при переході з іміглюцерази на препарат Елелісо рекомендується починати лікування препаратом Елелісо у такій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування дивіться повну інструкцію для застосування Елелісо. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях застосування препарату Елелісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування іміглюцеразою) найчастішими (≥ 5 %) побічними реакціями були свербіж, гарячі припливи, головний біль, біль у суглобах, біль у кінцівках, біль у животі, блювання, підвищена втомлюваність, біль у спині, запаморочення, нудота та висип. Більш детальну інформацію дивіться повну інструкцію для застосування Елелісо. **Фармакологічні властивості.** Елелісо – це рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереб্রозиди людини, який каталізує гідроліз глюкоцеребросиду з утворенням глюкози і кераміду, знижуючи кількість накопиченого глюкоцеребросиду. Поліпшення препарату в клітинній лізосомі опосередковується зв'язуванням ланцюгів олігосахаридів манози Елелісо зі специфічними рецепторами манози на поверхні клітини, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування до лізосом. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Реєстраційне посвідчення № UA/14379/01/01, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.01.2020 № 91.**



ДОСЯГНЕННЯ, ЯКІ ЗМІНЮЮТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ™



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «Горизонт парк». Тел. (044) 391-60-50.
<https://www.pfizermed.com.ua>

PP-ELE-UKR-0022

Хвороба Гоше: must know для педіатрів



Орфанні (рідкісні) захворювання – це велика гетерогенна група, що об’єднує близько 6-8 тис. нозологій, для яких характерний тяжкий хронічний прогресуючий перебіг із формуванням дегенеративних змін в організмі, які з часом призводять до інвалідизації пацієнта. Для деяких захворювань існує високоефективне специфічне лікування, яке не лише зменшує або усуває симптоми, але й суттєво покращує якість життя хворих та дає шанс на нормальний розвиток, що є особливо цінним у дитячому віці. Тому лікарям первинної ланки медичної допомоги вкрай важливо бути настороженими щодо рідкісних захворювань, адже від них залежить своєчасність встановлення правильного діагнозу та призначення специфічної терапії.

У рамках II Міжнародного конгресу PRIME Pediatrics 2020, який цього року відбувся в режимі онлайн, кандидат медичних наук Анна Михайлівна Гільфанова (Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика) представила доповідь «Медичний супровід пацієнтів із хворобою Гоше: must know для педіатра».

Для лікування, профілактики та діагностики рідкісних захворювань використовуються так звані орфанні препарати (наразі нараховується близько 200-300 подібних лікарських засобів), які зазвичай є дороговартісними. Тому для забезпечення доступу орфанних пацієнтів до специфічного лікування необхідна цілеспрямована державна політика. У 2014 р. був прийнятий Закон України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров’я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», який гарантує безперервне та безоплатне забезпечення лікарськими засобами громадян із рідкісними хворобами. Тому педіатр як лікар первинної ланки медичної допомоги несе відповідальність за своєчасне припущення наявності орфанного захворювання, щоб дитина могла отримати необхідне лікування, яке забезпечить їй подальше повноцінне життя.

У структурі поширеності рідкісних захворювань 2-ге місце посідає група спадкових порушень обміну речовин, або метаболічних захворювання, серед яких найрозповсюдженішою патологією є хвороба Гоше (ХГ): у середньому 1 випадок на 40 тис. населення. ХГ (глюкоцереброзидний ліпідоз, глюкоцереброзидоз) – це лізосомальне захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Патологія виникає при наявності двох мутацій алелі гена *GBA* (гомозиготний стан або гетерозиготний компаунд), що призводить до зниження активності глюкоцереброзидози. Як наслідок, неутілізовані ліпіди накопичуються в лізосомах макрофагів кісткового мозку, селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, кісток, нейронів головного мозку, легенів, що зумовлює мультисистемний прояв хвороби з утворенням так званих клітин накопичення (клітин Гоше). Хронічна активація макрофагальної системи призводить до аутокринної стимуляції моноцитопоезу та збільшення абсолютної кількості макрофагів, що в свою чергу супроводжується порушенням їхньої регуляторної функції, тобто у таких пацієнтів уражається вроджена ланка імунітету.

Зниження активності ферменту є дуже варіабельним, що впливає на клінічний спектр ХГ. Виділяють 3 основні типи ХГ: ненейропатичний, гострий нейропатичний, підгострий нейропатичний. Найрозповсюдженішим варіантом є тип 1, який слід запідозрити при наявності наступних клінічних ознак:

- затримка фізичного та статевих розвитку;
- слабкість, підвищена втомлюваність (астенія);
- часті респіраторні інфекції;
- ознаки геморагічного синдрому (підшкірні гематоми, підвищена кровоточивість слизових оболонок, тривалі кровотечі при малих оперативних втручаннях);
- біль у кістках та суглобах, часті переломи кісток;
- неврологічна симптоматика (окорохова апраксія або збіжна косоокість, атаксія, зниження інтелекту, порушення чутливості);
- сімейний анамнез (наявність спленектомії або вище наведених симптомів у рідних братів чи сестер);
- виявлені при фізикальному обстеженні хворого ознаки геморагічного синдрому, гепатоспленомегалії, лімфаденопатії, гіперпігментації шкіри в області ліктьових та колінних суглобів.

Серед перелічених ознак у пацієнтів із ХГ найчастіше виявляють гепатомегалію (87%), спленомегалію (95%), анемію (40%), тромбоцитопенію (50%), колби Ерленмеєра (49%), інфільтрацію кісткового мозку (39%), біль у кістках (27%), остеопенію (20%), затримку росту (<5 перцентилі – 28% і в межах 5-25 перцентилі – 28%).

Спленомегалія є найпоширенішим проявом ХГ. У деяких випадках селезінка може досягати гігантських розмірів, що візуально проявляється значним збільшенням об’єму живота у дитини. Разом із гіперспленізмом (надмірна маса та розміри селезінки), що призводить до цитопенії, у таких пацієнтів виникає функціональний гіпоспленізм, який впливає на імунітет та підвищує схильність до розвитку бактеріальних інфекцій.

Кістки найчастіше уражуються при ХГ типу 1. Патогномічним симптомом захворювання є колби Ерленмеєра – колбовидна деформація дистальних відділів стегнових кісток. До локальних уражень кісткової системи належить інфаркт кістки з наступним формуванням склерозу та патологічних

переломів. Генералізоване ураження кісток проявляється остеопорозом та остеопенією, переломами хребців, які можуть призвести до компресії спинного мозку. Локальний тромбоз судини, що живить голівку епіфізу стегнової кістки, викликає асептичний некроз. У таких випадках пацієнт потребує оперативного лікування з протезування суглобу.

Для ХГ також характерні кісткові кризи, які супроводжуються виснажливим болем у кістках протягом кількох днів чи тижнів, гіперемією шкіри над ураженими суглобами, різким зниженням рухової активності, значним розширенням кістково-мозкового каналу. Така клінічна картина дуже нагадує остеомієліт, проте у випадку ХГ відсутня лихоманка та зміни гемограми, характерні для запалення. При підозрі на хворобу Гоше для встановлення остаточного діагнозу слід провести такі дослідження:

- вимірювання активності глюкоцереброзидози в сухих плямах крові як скринінг-метод, який дозволяє зменшити строки діагностики ХГ;
- вимірювання активності глюкоцереброзидози у лейкоцитах крові, що є високоточним методом, який дозволяє встановити діагноз ХГ;
- вимірювання активності хітотриозидози є допоміжним тестом при діагностиці ХГ, оскільки значна частка населення є носіями алелей, що призводять до низької активності цього ферменту. Крім того, активність хітотриозидози є важливим маркером успішності лікування ХГ;
- молекулярно-генетична діагностика з метою виявлення мутацій у гені глюкоцереброзидози.

Гострий нейропатичний (інфантильний) тип ХГ дебютує у віці 3-5 міс. Початковими проявами є м’язова гіпотонія, втрата цікавості дитини до оточення, затримка і регрес психомоторного розвитку. Про прогресування цього типу ХГ свідчить поява спастички, окорохових порушень, ларингоспазму, проблем із годівлюванням (через бульбарні порушення, тризм), спленомегалії, тоніко-клонічних судом, синдрому «вишневої кісточки» (не постійна ознака). При магнітно-резонансній томографії (МРТ) у таких хворих виявляють ознаки церебральної атрофії та дурального потовщення, а при аутопсії – нейронофагію. На сьогодні не існує ефективних методів лікування ХГ типу 2, і хворі діти помирають до 2-річного віку.

ХГ типу 3 поділяється на ювенільний та шведський підтипи, які характеризуються широким спектром неврологічних проявів. При ювенільному підтипі дебют захворювання припадає на перші декади життя і супроводжується гепатоспленомегалією, що повільно прогресує, менш тяжкими, ніж при ХГ типу 2, неврологічними проявами (горизонтальна офтальмоплегія, міоклонії, генералізовані тоніко-клонічні судоми, зниження інтелекту, екстрапірамідна ригідність, мозочкові порушення, розлади мовлення та письма, поведінкові розлади, епізоди психозу, втрата слуху). При шведському підтипі дебют хвороби припадає на 1 рік життя, а клінічними ознаками є швидкий прогресуючий гепатоспленомегалія, затримка психічного та мовленнєвого розвитку, атаксія, спастичний тетрапарез, який повільно прогресує до 3 років.

Окремо виділяють фетальну форму ХГ, яка становить 5% від усіх випадків захворювання. Хвороба маніфестує внутрішньоутробно та проявляється зменшенням або відсутністю рухів плода, фетальною та плацентарною анасаркою, гепатоспленомегалією, іхітізмом, артрогрипозом, лицевим дизморфізмом, фетальною тромбоцитопенією. У таких випадках смерть настає внутрішньоутробно або протягом 3 міс після народження.

ХГ слід диференціювати зі злоякісними гематологічними захворюваннями, тромбоцитопенічною пурпурою, хронічними захворюваннями печінки, остеомієлітом, туберкульозом

Таблиця. Зміни показників при лабораторних та інструментальних методах обстеження при хворобі Гоше	
Загальний аналіз крові	Тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія (гіперспленізм, ураження кісткового мозку)
Морфологічне дослідження кісткового мозку	Клітини Гоше, виключення діагнозу гемобластоз або лімфопроліферативного захворювання
Рентгенографія кісток скелета	Дифузний остеопороз, колбоподібна деформація дистальних відділів стегнових і проксимальних відділів великогомілкових кісток (колби Ерленмейєра), вогнища остеолізу, остеосклерозу, остеонекрозу, патологічні переломи
Денситометрія та МРТ	Остеопенія, інфільтрація кісткового мозку
УЗД і МРТ печінки та селезінки	Гепатоспленомегалія



А.М. Гільфанова

кісток, гемофілією, анемією, затримкою розвитку дитини тощо. У разі підозри ХГ при фізикальному обстеженні пацієнту необхідно провести наступні дослідження: розгорнутий аналіз крові (для визначення рівня гемоглобіну та кількості тромбоцитів), біохімічний аналіз крові (для визначення рівня ліпідів, холестерину, протромбінового часу, рівня імуноглобулінів, АПФ, ТРКФ, рівня феритину), УЗД або МРТ селезінки та печінки, рентгенографію або МРТ поперекового відділу хребта та стегнових кісток. Ці обстеження можуть підтвердити зміни, характерні для ХГ.

Наступним етапом діагностики є визначення активності ферменту β -D-глюкозидози в лейкоцитах периферійної крові (культура клітин), у сухих плямах крові та культурі фібробластів (біоптат шкіри). Слід враховувати те, що ступінь зниження активності ферменту не корелює з тяжкістю клінічних проявів захворювання. Додатковим біохімічним маркером ХГ є підвищення активності хітотриозидози – ферменту, який синтезується клітинами Гоше. На тлі лікування активність ферменту знижується, тому цей показник використовується для оцінки ефективності терапії. Молекулярно-генетична діагностика проводиться з метою виявлення мутацій у гені глюкоцереброзидози.

Отже, педіатр та сімейний лікар є першими спеціалістами, які контактують із пацієнтами з ХГ. Тому вкрай важливо вчасно припустити наявність патології, призначити базові лабораторні та інструментальні дослідження (табл.), проконсультуватися з лікарем-гематологом та скерувати пацієнта до лікаря-генетика, який визначить наступні дії та склад мультидисциплінарної команди для тривалого спостереження за хворим.

Основною складністю своєчасного встановлення діагнозу ХГ є низька настороженість лікарів щодо цієї нозології. Період від моменту виникнення перших симптомів до встановлення діагнозу може сягати 4-10 років. Кожен пацієнт протягом цього часу в середньому звертається до 8 різних фахівців.

Ефективним та безпечним методом лікування ХГ (окрім нейропатичного типу ХГ) є довічна ферментозамісна терапія (ФЗТ) рекомбінантною глюкоцереброзидазою. ФЗТ усуває основні симптоми захворювання та покращує якість життя хворого без виражених побічних ефектів. Частота введення препарату – 1 раз на 14 днів в/в крапельно протягом 1,5-2 год. Корекція дози ФЗТ здійснюється досвідченим лікарем із огляду на досягнення та утримання терапевтичних цілей для кожного пацієнта індивідуально.

Сьогодні в Україні зареєстровані такі препарати для ФЗТ:

- таліглуцераза (Елелісо, Pfizer) – рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзидози людини, виробляється за технологією рекомбінантної ДНК із використанням культури рослинних клітин (моркви);
- велаглуцераза альфа – людська лінія фібробластів; амінокислотна послідовність у препараті ідентична ендогенній глюкоцереброзидазі;
- іміглуцераза – клітинна лінія, отримана з яєчників китайських хом’яків.

Вибір препарату для ФЗТ для кожного пацієнта здійснюється колегіально.

Крім основного лікування, хворому на ХГ призначається симптоматичне лікування (при остеопорозі – дієта, збагачена кальцієм, вітаміном D, при кістковому кризі – аналгетики, при бактеріальній інфекції – антибактеріальну терапію, ортопедичне лікування, при неврологічній симптоматичній – ноотропи, протипілептичні препарати, міорелаксанти тощо). Також при веденні пацієнта з ХГ важливе значення має профілактика сепсису при функціональному гіпоспленізмі, основним напрямком якої є вакцинація проти пневмококової, менінгококової та *Hib*-інфекції.

Крім того, пацієнти з рідкісними захворюваннями потребують інформаційної, соціальної, психологічної та юридичної підтримки, яку надають громадські та пацієнтські організації: ГО «Орфанні захворювання України», ГО «Всеукраїнське об’єднання інвалідів – хворих на хворобу Гоше».

Підготувала Ілона Цюпа

Статтю надруковано за підтримки представництва компанії «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.
PP-ELE-UKR-0023