

Сучасні можливості фармакотерапії хвороби Гоше

Хвороба Гоше (ХГ) – рідкісна спадкова лізосомна хвороба накопичення (LSD), на яку страждають приблизно 20 тис осіб в усьому світі. На жаль, настороженість лікарів щодо цієї нозології є вкрай низькою, тому з моменту появи перших симптомів до встановлення діагнозу минає в середньому від 4 до 10 років. За цей період пацієнти ходять від одного спеціаліста до іншого (як правило, до 8 різних фахівців) у пошуках відповідей на свої питання.

Ключові слова: орфанні хвороби, спленомегалія, гепатомегалія, анемія, тромбоцитопенія, остеопенія, остеонекроз, хвороба Гоше, замісна ферментна терапія, таліглюцераза альфа.

Патологію вперше було описано в 1882 р. французьким лікарем Філіпом Гоше. Захворювання зумовлене мутацією гена GBA1, розташованого на хромосомі 1 (1q21), що спричинює зниження активності лізосомального ферменту кислоти β-глюкозидази (глюкоцереброзидази) (GCase) або глюкозилцерамідази E.C.3.2.1.45). За нормальних умов GCase забезпечує розщеплення ліпідних субстратів, таких як глюкоцереброзид (глюкозилцерамід, GLC) до глюкози і сфінгозину. Недостатня кількість GCase призводить до нездатності організму розщеплювати GLC і його накопичення в клітинах. Через надмірну кількість GLC у лізосомах клітин страждає здебільшого система моноцитів-макрофагів із подальшим накопиченням специфічних клітин Гоше. Під час гістологічного дослідження після фарбування клітини Гоше визначаються як клітини розміром 20–100 мкм у діаметрі з позаядерними ядерецями і цитоплазмою з лінійною посмугованістю. Такі клітини виявляють у багатьох органах, переважно в кістках, кістковому мозку (КМ), селезінці й печінці. Є понад 50 уже відомих LSD, таких як хвороби Фабрі, Помпе, Неманья-Піка та ін. Однак найпоширеніше захворювання серед них – це ХГ.

Клітини Гоше ініціюють процес синтезу прозапальних цитокінів, що може стати причиною гепатоспленомегалії, руйнування кісткових структур, прогресування анемії, розвитку тромбоцитопенії та лейкопенії.

ХГ не має гендерних відмінностей, її з однаковою частотою спостерігають як у чоловіків, так і в жінок. Розрізняють 3 типи цієї патології (тип I, тип II, тип III), класифікація яких заснована на ступені тяжкості ураження нервової системи, віці дебюту хвороби і темпах прогресування захворювання.

- ХГ I типу – найпоширеніша форма ХГ: від 1:20 000 до 1:200 000 у популяціях США, Європи та Ізраїлю. Однак, за статистичними даними, приблизно 1 із 450 євреїв ашкеназі (тобто східноєвропейського, центрального і північноєвропейського походження) страждає на ХГ I типу і кожен 10-й із них є носієм мутації, яка зумовлює це захворювання. Описана форма ХГ становить майже 95% усіх випадків і не уражує центральну нервову систему (ненейропатичний варіант). Клінічними проявами ХГ I типу є спленомегалія, гепатомегалія, анемія, тромбоцитопенія, остеопенія та остеонекроз. У пацієнтів із цією формою ХГ часто спостерігають кровотечі, синдром хронічної втоми, інфаркти кісткових структур та переломи унаслідок остеопенії.
- ХГ II типу, відомий як гостра нейропатична ХГ, спостерігається в новонароджених і немовлят. Захворювання характеризується тяжкими неврологічними ураженнями головного мозку, які виникають у результаті накопичення GLC. Перший прояв ХГ в новонароджених і немовлят – окорухові аномалії: мимовільний горизонтальний рух очей, із подальшим ураженням стовбура мозку, що призводить до розвитку гіпотонії, спастичності, косоокості, судом і інших м'язово-опосередкованих ускладнень. У немовлят також можуть розвинути такі небезпечні для життя ускладнення, як респіраторна недостатність і пневмонія. Діти з типом ХГ II типу зазвичай вмирають протягом перших двох років життя.
- ХГ II і III типу – нейропатичні форми, що вражають приблизно 5% пацієнтів із ХГ.
- ХГ III типу, як було зазначено, є нейропатичним, але з хронічним перебігом. ХГ III типу диференціюють на підтипи: IIIa, IIIb, IIIc:
 - при ХГ підтипу IIIa в дебюті зазвичай є тільки легкі вісцеральні симптоми. Однак ця форма може супроводжуватися розвитком тяжких прогресуючих

міоклонічних судом, які можуть спричинити смерть пацієнта в перші два десятиліття життя;

- ХГ підтипу IIIb проявляється переважно вісцеральними симптомами і такими синдромами, як виражена гепато- і спленомегалія, затримка росту, розумова відсталість, над'ядерний параліч зору;
- у пацієнтів із ХГ підтипу IIIc спостерігають рідкісну кальцифікацію мітрального й аортального клапанів серця. Часто такі хворі помирають у ранньому дорослому віці.

Сьогодні лікування ХГ полягає в позитивній ферментній замісній терапії (ФЗТ) і спрямованій на зменшення субстрату субстрат-редукційній терапії (СРТ). Потенційно ефективними варіантами лікування, які ще перебувають на стадії дослідження, є новіші варіанти СРТ, фармакологічна шаперонова терапія (ФШТ) і терапія інгібіторами гістон-деацетилази (ІГД).

Експертний консенсус із цілей менеджменту G01

Деякий час тому всі 35 членів Європейської робочої групи з ХГ (European Working Group on Gaucher Disease, EWGGD) були запрошені до участі в узгодженому дослідженні з використанням онлайн-опитувань. 25 лікарів – членів EWGGD взяли участь у дослідженні; інші члени робочої групи підтримали ініціативу, але через недостатній клінічний досвід долучитися до неї не змогли. Робоча група лікарів – учасників цього дослідження складалася з фахівців, які мають досвід лікування і пролікували в середньому 92 пацієнта з ХГ I типу (від 2 до 600 хворих на кожного фахівця) з 16 країн. Опитування проводили в 3 етапи для досягнення узгодженості в цілях менеджменту ХГ. Короткострокові, довгострокові й спільні цілі менеджменту ХГ I типу наведені в таблицях 1-3. Загалом консенсусна комісія дійшла висновку, що в лікуванні ХГ необхідно прагнути нормалізації різних показників, запобігання ускладненням захворювання, а також усунення або зменшення вираженості анемії, схильності до кровотеч, захворювань кісток і ускладнень із боку печінки, селезінки і легень. Також були розглянуті й такі аспекти, як важливість поліпшення якості життя цієї когорти пацієнтів, зниження в них стомлюваності, досягнення нормальної соціальної активності. Окрему увагу було приділено ранньому виявленню в пацієнтів можливих злоякісних новоутворень, паркінсонізму і предіабету,

Продовження на стор. 36.

Таблиця 1. Короткострокові цілі лікування ХГ I типу	
Категорія	Цілі менеджменту
Симптоми, пов'язані з анемією	• Усунення залежності від переливання крові. • Підвищення рівня гемоглобіну протягом 12-24 міс до >11 г/дл у жінок і дітей і до >12 г/дл – у чоловіків
Схильність до кровотечі	• Збільшення кількості тромбоцитів протягом 1-го року лікування для запобігання спонтанним, хірургічним і акушерським кровотечам. • Відновлення нормальної кількості тромбоцитів протягом 1-го року лікування (у пацієнтів зі спленектомією). • Досягнення кількості тромбоцитів $\geq 100\,000/\text{мм}^3$ протягом 3 років лікування (у пацієнтів з інтактною селезінкою)
Рухова активність	• Зменшення болю в кістках, не пов'язаного з необоротним захворюванням кісток, протягом 1-2 років. • Зниження показників ураження КМ відповідно до оцінки шкали уражень кісткової тканини за даними шкали Dusseldorf Gaucher Score (DGS) в пацієнтів без тяжкого незворотного ураження кісток на початку. • Підвищення мінеральної щільності кісткової тканини до 2-го року ведення дорослих пацієнтів із вихідним значенням T-критерію* <-2,5. • Досягнення нормальної або ідеальної максимальної скелетної маси в дітей. • Нормалізація росту впродовж 2 років лікування відповідно до вікових і статевих норм для конкретної популяції
Вісцеральні ускладнення	• Уникнення спленектомії (може бути необхідна в разі виникнення небезпечних для життя геморагічних ускладнень). • Полегшення симптомів, зумовлених спленомегалією: здуття живота, передчасне насичення під час вживання їжі, повторні інфаркти селезінки. • Усунення гіперспленізму. • Зменшення розмірів селезінки у 2-8 разів до нормальних (залежно від вихідних) за 1-2 роки терапії. • Зменшення розмірів печінки в 1-1,5 раза до нормальних упродовж 1-2 років терапії залежно від початкового об'єму органа
Загальне самопочуття	• Підвищення кількості балів проти вихідних показників рівня якості життя (оцінку проводять за допомогою затвердженого опитувальника якості життя) протягом 2-3 років залежно від тяжкості захворювання. • Зниження стомлюваності (не пов'язаної з анемією), вимірювання проводять за допомогою затвердженої системи оцінки стомлюваності. • Поліпшення або відновлення фізичного стану для виконання функцій повсякденного життя та збереження його якості.
Примітка. * T-критерій – відношення отриманого значення щільності кістки до середньостатистичного (норма) показника.	

Таблиця 2. Довгострокові цілі лікування ХГ I типу	
Категорія	Цілі менеджменту
Симптоми, пов'язані з анемією	• Збереження поліпшених показників рівня гемоглобіну, досягнутих після перших 12-24 міс терапії
Схильність до кровотечі	• Підтримання рівня тромбоцитів $>100\,000/\text{мм}^3$. • Зменшення схильності до кровотеч унаслідок низького рівня тромбоцитів, дефектів тромбоцитів або порушень коагуляції
Рухова активність	• Профілактика кісткових ускладнень: аваскулярного некрозу, інфарктів і переломів кісток. • Запобігання остеопенії та остеопорозу (підтримання показника МЩК¹ T [DEXA²] >1). • Недопущення хронічного використання анальгетиків для купірування болю в кістках. • Збереження нормальної рухової активності. Якщо рухова активність порушена на момент встановлення діагнозу, необхідно її покращити. • Збільшення фізичної активності
Вісцеральні ускладнення	• Спленомегалія не має бути в 2-8 разів вище норми через 1-2 роки. • Підтримання нормальних розмірів печінки протягом 1 або 2 років • Запобігання розвитку фіброзу печінки, цирозу і портальної гіпертензії.
Легеневі ускладнення	• Профілактика або поліпшення стану при легневих захворюваннях: легеневій гіпертензії, гепато-пульмональному синдромі
Загальне самопочуття	• Збереження високого рівня якості життя, яке вимірюється затвердженим інструментом для його оцінки. • Підтримання можливості нормальної участі в навчанні й роботі. • Зведення до мінімуму психосоціального навантаження через необхідність лікування впродовж усього життя. • Досягнення нормального початку статевого дозрівання. • Нормалізація тривалості життя
Вагітність і пологи	• Запобігання розвитку ускладнень ХГ під час вагітності й пологів
Примітки: ¹ МЩК – мінеральна щільність кістки; ² DEXA – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (dual energy X-ray absorptiometry).	

Сучасні можливості фармакотерапії хвороби Гоше

Продовження. Початок на стор. 35.

Таблиця 3. Загальні цілі лікування ХГ I типу	
Категорія	Цілі менеджменту
Довгострокові ускладнення	- Раннє виявлення гематологічних злоякісних захворювань: множинної мієломи, лімфоми, амілоїдозу. - Раннє виявлення великих пухлин: гепатоцелюлярної карциноми, нирково-клітинної карциноми. - Раннє виявлення паркінсонізму / хвороби Паркінсона. - Раннє виявлення інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу
Загальні цілі	- Правильне інформування пацієнта і його сім'ї про хворобу та її терапію. - Раннє виявлення ознак і симптомів, що вказують на ХГ III типу, таких як порушення руху очей. - Інші супутні стани, неспецифічні для ХГ I типу: залізодефіцитна анемія, зниження сироваткового рівня вітаміну D, холелітаз, холецистит

оскільки своєчасні профілактичні заходи при ХГ сприяють більш швидкому і якісному початку відповідного догляду й лікування.

Лікування ХГ: замісна ферментна терапія

Понад століття після відкриття ХГ пацієнти отримували виключно симптоматичну терапію: призначення препаратів заліза, переливання крові в разі масивних кровотеч, спленектомія. 1991 року була проведена перша внутрішньовенна ФЗТ алглюцеразою для зниження накопичення GLC шляхом заміщення накопичених дефектних GCase активними ферментами. Цей підхід був ефективний щодо зменшення таких системних проявів ХГ, як спленомегалія. Алглюцераза була виділена з плацентарної тканини людини, її застосування було припинено в 1998 році.

Пізніше з'явився препарат іміглюцераза, який є рекомбінантним аналогом GCase і продукується в клітинах яєчників китайського хом'ячка. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило іміглюцеразу в 1994 р. 2010 року FDA схвалило препарат велаглюцераза альфа — аналог рекомбінантної GCase, яка продукується в клітинних лініях фібросаркоми людини.

В 2012 році FDA схвалило таліглюцеразу альфа — інноваційний препарат, рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзидази людини, виробляється за технологією рекомбінантної ДНК із використанням культури рослинних клітин (моркви) і є першим рекомбінантним білком для лікування, що виробляється у клітинній експресійній системі рослин, який був схвалений FDA для використання у людини. Препарат добре вивчений у проспективних дослідженнях щодо застосування в дитячій популяції. Усі три препарати зареєстровані на території України й успішно застосовуються (табл. 4), але в рамках цього огляду особливу увагу приділено таліглюцеразі альфа.

Таліглюцераза альфа в терапії пацієнтів із ХГ I типу

Застосування таліглюцерази альфа у пацієнтів із ХГ I типу продемонструвало значне зменшення розмірів печінки при гепатомегалії, нормалізацію рівнів тромбоцитів і гемоглобіну. Також у рамках клінічних випробувань препарат продемонстрував високу ефективність серед раніше нелікованих пацієнтів або стабілізацію стану в пацієнтів, які раніше отримували іміглюцеразу, за вісцеральними, гематологічними і біохімічними показниками. Лише у 2% пацієнтів на тлі застосування таліглюцерази виникли побічні ефекти. Варто зазначити, що препарати ФЗТ здатні чинити імуногенний вплив (антитіла IgG), але не завжди наявність антитіл корелює з клінічними результатами. Загалом у багатьох пацієнтів, які отримували ФЗТ в процесі клінічних випробувань, згодом розвивається толерантність до антитіл. Попередній прийом антигістамінних препаратів або, рідше, — стероїдів перед інфузійною ФЗТ дає можливість зменшити ризик побічних реакцій.

Таліглюцераза альфа — показана для лікування дітей і дорослих із підтвердженим діагнозом ХГ I типу. Рекомендована доза препарату становить 60 Од/кг 1 раз у 2 тижні. Одне з досліджень щодо застосування таліглюцерази альфа продемонструвало, що препарат сприяв статистично значущому збільшенню кількості жовтого КМ і зменшенню кліренсу клітин Гоше, якщо порівняти з пацієнтами, які не отримували терапії. Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей у кінцевих результатах між групами пацієнтів, які отримували 60 Од/кг, було зазначено, що хворі з найменшим показником умісту жирової фракції КМ швидше реагували на вищі дози препарату. Таким чином, таліглюцераза альфа сприяє задовільному збільшенню кількості жовтого КМ, що можна розцінювати як загальну позитивну динаміку.

Стосовно вироблення антитіл до таліглюцерази альфа, то вони формуються в більшості пацієнтів, але реакції гіперчутливості розвиваються далеко не в усіх,

а наявність антитіл загалом мало впливає на клінічну ефективність препарату.

Таким чином, доцільність застосування препарату таліглюцерази альфа в дітей і дорослих із ХГ I типу з доказовою ефективністю і безпекою базується на результатах належних і добре контрольованих досліджень.

Альтернативні види терапії пацієнтів із ХГ

Незважаючи на те що ФЗТ найефективніша в лікуванні ХГ, і сьогодні є необхідність у пошуку зручніших і доступніших лікарських засобів, менш імуногенних і ефективних у терапії підтипів ХГ II типу і ХГ III типу.

• **Субстрат-редукційна терапія.** Принциповий механізм дії СРТ полягає в інгібуванні ферменту UDP-глюкозо-церамід-глюкозилтрансферази, першого ферменту в метаболічному шляху глікозилювання сфінголіпідів. Цей фермент відповідає за синтез GLC та інших глікосфінголіпідів. СРТ запобігає накопиченню GLC моноцитами-макрофагами і лізосомами. На сьогодні FDA схвалило 2 пероральних СРТ-препарати для лікування ХГ.

• **Лікування нейропатичних форм ХГ III типу.** Прогресування ХГ II типу із залученням центральної нервової системи зазвичай призводить до летального результату в дитячому віці і практично не відповідає на ФЗТ. За наявності ХГ III типу прогресування неврологічних проявів відбувається повільніше, а ФЗТ може полегшити вісцеральні й гематологічні прояви хвороби, тим самим сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів. Міжнародна колабораційна група Гоше проводить дослідження з вивчення можливості комбінованого застосування ФЗТ і СРТ в дітей і підлітків. Попередні дані показують поліпшення симптомів захворювання. Такий підхід допомагає запобігти розвитку тяжкої неврологічної симптоматики або відстрочити її, але потрібні подальші дослідження.

• **Трансплантація КМ (ТКМ).** ТКМ не має впливу або має незначний вплив на нейропатичні аспекти ХГ. Із цим методом пов'язані високі ризики розвитку сепсису і смерті. ТКМ не рекомендується для пацієнтів із ХГ з тяжкими неврологічними проявами. У США з розвитком ФЗТ і СРТ до ТКМ вдаються вкрай рідко.

• **Терапія на стадії досліджень.** Дослідники продовжують шукати нові терапевтичні альтернативи для лікування ХГ I, II і III типів. Неабиякий потенціал мають методи лікування шаперонами (ензимотерапія) із застосуванням хімічних речовин для стабілізації або реактивації неправильної конфігурації GCase всередині клітини.

Отже, донині основним методом лікування ХГ є ФЗТ, яка дає можливість поліпшити якість життя і соціальну адаптацію пацієнтів цієї когорти.

Висновки

Внутрішньовенна ФЗТ є стандартним лікуванням для більшості пацієнтів із ХГ. В Україні на сьогодні зареєстровані іміглюцераза, велаглюцераза альфа і таліглюцераза альфа.

Застосування таліглюцерази альфа у пацієнтів із ХГ I типу продемонструвало значну ефективність і безпеку за результатами низки клінічних досліджень за участю як дорослих, так і дітей. Таліглюцераза альфа достовірно збільшує жирову фракцію КМ проти нелікованих пацієнтів, достовірно сприяє зменшенню гепато- та спленомегалії в пацієнтів із ХГ I типу, нормалізує рівень тромбоцитів і гемоглобіну.

Отже, ХГ — тяжке захворювання, але за умови своєчасної діагностики і призначення ФЗТ воно може бути контрольованим із покращенням якості життя пацієнтів і їх соціальної адаптації. Тому важливо, щоб сімейні лікарі мали настороженість щодо орфанних захворювань і могли вчасно їх діагностувати.

Реферативний огляд Lunawati L. Bennett et al. Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future Options P&T, 2018.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію див.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912244>

Таблиця 4. ФЗТ при ХГ			
	Іміглюцераза	Велаглюцераза альфа	Таліглюцераза альфа
Тип пацієнта	- Стандартне ведення при ХГ I типу. - Ненейропатичний ХГ III типу	Тяжкий перебіг ХГ I типу у дітей (вік 4-17 років) і дорослих	Дорослі й діти з ХГ I типу
Переведення на інший препарат	Пацієнти, які отримують іміглюцеразу, можуть бути переведені на велаглюцеразу альфа або таліглюцеразу альфа в такому самому дозуванні	Пацієнти, які отримують іміглюцеразу або таліглюцеразу альфа, можуть бути переведені на велаглюцеразу альфа в такому самому дозуванні	Пацієнти, які отримують таліглюцеразу альфа, можуть бути переведені на велаглюцеразу і іміглюцеразу в такому самому дозуванні
Дозування	- Рекомендована доза: 60 Од/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні. - У клінічних випробуваннях доза варіювала від 2,5 Од/кг тричі на тиждень до 60 Од/кг кожні 2 тижні	- Рекомендована доза: 60 Од/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні. - У клінічних випробуваннях доза варіювала від 15 до 60 Од/кг кожні 2 тижні	- Рекомендована доза: 60 Од/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні. - У клінічних випробуваннях доза варіювала від 11 Од/кг до 70 Од/кг 1 раз на 2 тижні
Фармакокінетика	Період напіввиведення з плазми — 3-11 хв; плазмовий кліренс — 0,6-1,22 л/год/кг; обсяг розподілу — 0,09-0,15 л/кг	Період напіввиведення з плазми — 11-12 хв; плазмовий кліренс — 6,72-7,56 мл/хв/кг; обсяг розподілу — 82-108 мл/кг	Період напіввиведення з плазми — 18,9-28,7 хв; плазмовий кліренс — 20-30 л/год/кг; обсяг розподілу — 7,3-11,7 л/кг
Побічні реакції	Нудота, біль у животі, блювання, діарея, висип, стомлюваність, головний біль, лихоманка, запаморочення, озноб, біль у спині, тахікардія і реакції, пов'язані з інфузією	Побічні реакції частіше спостерігають у дітей: інфекції верхніх дихальних шляхів, висип, тривалий АЧТЧ ¹ , гіпертермія. Інші побічні реакції: нудота, біль у животі, біль у спині, біль у суглобах, діарея, висип, стомлюваність, головний біль, запаморочення, гіпертермія, астенія, реакції, пов'язані з інфузією	Біль у спині, біль у кінцівках, реакції, пов'язані з інфузією

Примітка. ¹АЧТЧ — активований частковий тромбопластиновий час.

МИ ПОРУЧ З ВАМИ

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – перша схвалена у США ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин, яка доступна зараз Вам і Вашим пацієнтам^{1,2,3}

Ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – продемонстрував

- ▶ **значне зменшення об'єму селезінки^{4,5}**
- ▶ **значне зменшення об'єму печінки^{4,5}**
- ▶ **значне покращення гематологічних показників^{4,5}**
- ▶ **значне збільшення жирової фракції в поперековій частині хребта, що свідчить про елімінацію клітин Гоше з кісткового мозку⁶**

МІШЕЛЬ,
*пацієнтка з хворобою Гоше 1 типу,
яка приймає ЕЛЕЛІСО*

МАРТІН,
*пацієнт з хворобою Гоше 1 типу,
який приймає ЕЛЕЛІСО*

- ▶ **у пацієнтів, які перейшли з іміглюцерази на ЕЛЕЛІСО, залишалися стабільними об'єми селезінки і печінки та гематологічні показники хвороби Гоше 1 типу протягом 9 місяців^{4,7}**

ПОКАЗАННЯ
ЕЛЕЛІСО рекомендований для лікування
пацієнтів з підтвердженим діагнозом
хвороби Гоше 1-го типу.⁴

Література: 1. FDA Approval letter. NDA 022458. Reference ID: 3124792. Доступно по ссылке https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000ltr.pdf 2. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2012. Reference ID: 3124792. Доступно по ссылке https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000ltr.pdf 3. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2012. Reference ID: 4031397. Доступно по ссылке https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000ltr.pdf 4. Інструкція із застосування препарату Еленісо. РП № UA/14379/01/01 Наказ МОЗ України №1401 від 27.07.2018. 5. A. Zimran, A. Brill-Almon, E. Chertkoff, R. et al. Pivotal trial with plant-cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood. Prepublished online September 6, 2011; doi:10.1182/blood-2011-07-366955. 6. L. van Dussen, A. Zimran, E.M. Akkema, J.M.F.G. Aerts, M. Petakov, D. Elstein, H. Rosenbaum, D. Aviezer, E. Brill-Almon, R. Chertkoff, M. Maas, C.E.M. Holak. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. Blood Cells, Molecules and Diseases 50 (2013) 206–211 7. Gregory M. Pastores et al., A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. Blood Cells, Molecules and Diseases 53 (2014) 253–260

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

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Еленісо 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 Еленісо. Клінічні дослідження Еленісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Еленісо 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 навантаження хвороби Гоше 1-го типу або спричинити її нові прояви. Прояви хвороби Гоше 1-го типу можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гепатоспленомегалії, яка може перешкодити нормальному росту плода, і тромбоцитопенії, яка може спричинити виникнення кровотечі і крововиливу. Невідомо, чи проникає препарат Еленісо 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 Еленісо 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 Еленісо рекомендується починати лікування препаратом Еленісо у такій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування дивіться повну інструкцію для застосування Еленісо.

Побічні реакції. У клінічних дослідженнях застосування препарату Еленісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування іміглюцеразою) найчастішими (≥5 %) побічними реакціями були свербіж, гарячі приливи, головний біль, біль у суглобах, біль у кінцівках, біль у животі, блювання, підвищена втомлюваність.

Фармакологічні властивості. Еленісо - це рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзидази людини, який каталізує гідроліз глюкоцереброзиду з утворенням глюкози і кераміду, знижуючи кількість накопиченого глюкоцереброзиду. Поглинання препарату в клітинні лізосоми опосередковується зв'язуванням ланцюгів опіосахаридів манози Еленісо зі специфічними рецепторами манози на поверхні клітини, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування до лізосоми.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Рестраційне посвідчення № UA/14379/01/01, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.01.2020 № 91

ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.09.2020 № 2119

