

Хвороба Гоше у практиці гематолога: рання діагностика та сучасні підходи до вибору ферментозамісної терапії

У клінічній практиці лікаря-гематолога можуть траплятися пацієнти з орфаними захворюваннями, зокрема хворобою Гоше. Рання діагностика цієї патології надзвичайно важлива, оскільки дозволяє своєчасно розпочати патогенетичну ферментозамісну терапію (ФЗТ) та запобігти розвитку незворотних уражень кісток і суглобів та інших життєво важливих органів.

Можливістю ознайомитися з останніми даними щодо діагностики та вибору ФЗТ у пацієнтів з хворобою Гоше стала XI науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань», на якій експерти з різних регіонів України, Ізраїлю, Італії, Угорщини, клініцисти й початківці обговорювали сучасні тенденції ведення пацієнтів.



З доповіддю «Хвороба Гоше в практиці гематолога: клінічні випадки, ефективність лікування іміглюцеразою» виступила доцент кафедри клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кандидат медичних наук Зоя Петрівна Мандзій.

— За даними Європейського комітету експертів із рідкісних захворювань, у світі наявні близько 8 тисяч орфанних нозологій. До них належить хвороба Гоше — лізосомна хвороба накопичення. Патогенетично основною причиною розвитку захворювання є дефіцит кислоти β-глюкозидази, що зумовлює накопичення глюкоцереброзиду в лізосомах тканинних макрофагів, з ураженням переважно селезінки, легень, печінки, кісток і кісткового мозку. Виділяють три типи хвороби Гоше, однак найчастіше зустрічається перший тип. Для нього не характерне первинне ураження центральної нервової системи, а перебіг супроводжується органомегалією, гематологічними порушеннями й ураженням кісткової тканини. Залежно від ступеня тяжкості захворювання дорослі пацієнти можуть скаржитися на загальну слабкість, біль у животі, кістках, зниження апетиту, менорагію та прояви гепатоспленомегалії, анемії та тромбоцитопенії. В окремих хворих також спостерігаються кісткові кризи, які виникають унаслідок гострої ішемії кісткової тканини та порушення кровообігу і супроводжуються виснажливим болем у кістках, гіперемією та лихоманкою. Демінералізація кісток може призводити до остеопенії/остеопорозу та патологічних переломів, а некроз скелетної тканини — до потреби у заміні суглоба. Тобто профілактика кісткових уражень є тим ключем, який дозволяє уникнути серйозних наслідків кісткової патології при хворобі Гоше (G. Marcucci et al., 2014).

Для лабораторного підтвердження хвороби Гоше слід виконати загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічний аналіз крові (БАК) із визначенням активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), стерильну пункцію, рентгенологічне дослідження кісткової тканини. Для остаточного підтвердження діагнозу необхідно визначити активність ферменту глюкоцереброзидази методом сухої плями крові (методика Dry Blood Spot, DBS), при її зниженні проводиться додаткова ДНК-діагностика у лабораторії в Австрії, що є повністю безкоштовною для пацієнтів. (Щоб отримати карту для взяття біоматеріалу з метою діагностики рідкісних захворювань, слід звернутися до представників ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».)

Диференційну діагностику хвороби Гоше проводять від гострого лімфобластного лейкозу, неходжкінської лімфоми, хронічного мієлоцитарного лейкозу, мієлофіброзу та інших гематологічних захворювань. Затримка діагностики може призвести до розвитку найбільш частих ускладнень: патологічних переломів, прогресуючого ураження печінки, хронічного болю у кістках, затримки росту, загрозливих для життя кровотеч, тяжких септичних ускладнень. Своєчасне встановлення діагнозу й належне лікування дозволяють знизити тяжкість хвороби та її негативний вплив на якість життя пацієнтів, а також запобігти розвитку незворотних ускладнень. Раннє встановлення діагнозу в дитячому віці є вкрай важливим, оскільки сьогодні доступна ефективна та безпечна терапія.

Лікування хвороби Гоше має симптоматичну (використання знеболюючих препаратів, бісфосфонатів, препаратів заліза, проведення ортопедичних операцій) та патогенетичну складові (ФЗТ та субстратзнижуюча терапія). Оптимальне лікування включає як специфічну патогенетичну терапію, так і симптоматичні методи та лікарські засоби.

Основною патогенетичної терапії є призначення аналога людського ферменту глюкоцереброзидази, отриманого за допомогою генно-інженерних технологій, — іміглюцерази. На фармацевтичному ринку України він представлений препаратом Церезим® 400 ОД* (ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»). Метою такого лікування є запобігання розвитку незворотних уражень кісток, суглобів та інших життєво важливих органів (печінки, легень, нирок, селезінки), а також регресування або зменшення вираженості цитопенічного синдрому, зменшення розмірів селезінки й печінки (N.J. Weinreb et al., 2015). За даними N.J. Weinreb та співавт. (2006), іміглюцераза є препаратом вибору для патогенетичної терапії при хворобі Гоше, особливо в педіатричних пацієнтів та у вагітних. Дозу препарату визначають індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням клінічних проявів захворювання. Стандартною схемою лікування є внутрішньовенне введення препарату Церезим® 400 ОД через кожні 2 тижні пожиттєво. Дітям лікарський засіб застосовують у дозі 60 ОД/кг маси тіла з інтервалом 2 тижні. Лікування в Україні стало доступним завдяки гуманітарній програмі Sanofi Genzyme та державній програмі. Ключовими завданнями терапії протягом 12-24 міс є зменшення розмірів внутрішніх органів (печінки, селезінки), покращення

гематологічних показників (підвищення рівня гемоглобіну та тромбоцитів), зменшення вираженості чи купірування болю у кістках і кісткових кризів, покращення якості життя.

За даними N.J. Weinreb та співавт. (2006), ФЗТ іміглюцеразою протягом 4 років у 196 пацієнтів супроводжувалося у 99% випадках відсутністю кісткових кризів, у 70% — зменшенням болю у кістках, у 92% — корекцією анемії, у 91% — реверсією гепатомегалії, у 79% — реверсією спленомегалії та у 80% — підвищенням кількості тромбоцитів. Отже, головною метою лікування препаратом Церезим® 400 ОД є забезпечення нормальної тривалості та якості життя пацієнтів з хворобою Гоше, а також зниження ризику розвитку клінічно значущих віддалених наслідків, таких як кісткові ускладнення.

Клінічний випадок 1

Хвора Н., 29 років. Скарги на загальну слабкість та запаморочення.

Анамнез. При огляді у дитячому віці виявлено блідість шкірних покривів, затримку психомоторного розвитку та деяке відставання в рості. Для подальшого обстеження дитину було госпіталізовано у дитяче гематологічне відділення клінічної лікарні м. Тернопіль.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. ЗАК: анемія середнього ступеня тяжкості, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); БАК: підвищення рівня АЛТ, АСТ; коагулограма: зниження протромбінового індексу, тромбінового часу та вмісту фібриногену; УЗД ОЧП: гепатоспленомегалія; стерильна пункція: виявлення клітин Гоше. Після направлення у Національну дитячу спеціалізовану лікарню (НДСЛ) «ОХМАТДИТ» МОЗ України (м. Київ) для уточнення діагнозу дитині було проведено цитологічне дослідження препарату кісткового мозку та визначено активність глюкоцереброзидази в лейкоцитах периферичної крові (відмічалось зниження активності ферменту).

Діагноз: хвороба Гоше 1 типу; гепатолієнальний синдром; синдром гіперспленізму; встановлений у 2002 р.

Лікування:

- препарат Церезим® 400 ОД у дозі 60 ОД/кг на одне введення;
- гепатопротектори;
- вітамінотерапія.

Уже після першого введення іміглюцерази стан дитини значно покращився за рахунок зменшення вираженості гепатолієнального синдрому, задишки. Сьогодні хвора Н. постійно отримує препарат Церезим® 400 ОД у підтримуючій дозі 40 ОД/кг двічі на місяць. Стан хворої задовільний, показники ЗАК у нормі, розміри печінки і селезінки значно зменшилися. Завдяки вчасному призначенню ФЗТ у пацієнтки не спостерігалися зміни з боку кісткової системи.

Варто пам'ятати й про важливість контролю ефективності ФЗТ, який включає моніторинг показників: ЗАК (1 раз на 1-3 міс), БАК (1 раз на 3-6 міс), визначення активності глюкоцереброзидази, сироваткової хітотріозидидази, розмірів селезінки й печінки, оцінювання стану кісток і суглобів.

Клінічний випадок 2

Хвора Л., 28 років.

Анамнез. У дитячому віці — скарги на загальну слабкість, запаморочення, носові кровотечі та наявність петехіальних крововиливів на тілі. При огляді виявлено блідість шкірних покривів, петехіальні крововиливи по всьому тілі, деяке відставання в рості, гепатоспленомегалію. Для дообстеження була госпіталізована у дитяче гематологічне відділення клінічної лікарні м. Тернопіль.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. ЗАК: анемія тяжкого ступеня, тромбоцитопенія тяжкого ступеня, підвищення ШОЕ; БАК: підвищення рівня АЛТ, АСТ; коагулограма: зниження протромбінового індексу, тромбінового часу та вмісту фібриногену; УЗД ОЧП: гепатоспленомегалія; стерильна пункція: виявлені клітини Гоше. Для уточнення діагнозу дитині була направлена у НДСЛ «ОХМАТДИТ» в м. Київ, де проведено цитологічне дослідження препарату кісткового мозку та визначено активність цереброзидази в лейкоцитах периферичної крові (активність β-глюкозидази становила 1,58 при нормі 14,0±1,0).

Діагноз: хвороба Гоше 1 типу; гепатолієнальний синдром; синдром гіперспленізму; нормохромна анемія тяжкого ступеня; тромбоцитопенія; діагноз встановлений у 2001 р.

Лікування:

- препарат Церезим® 400 ОД у дозі 60 ОД/кг на одне введення;
- гепатопротектори;
- вітамінотерапія;
- препарати заліза;
- переливання крові.

Після шестимісячного лікування стан пацієнтки значно покращився за рахунок зменшення проявів анемічного синдрому, задишки. Протягом всього життя хвора Л. постійно отримує ФЗТ препаратом Церезим® 400 ОД, гепатопротектори та періодично — препарати заліза. Останнім часом підтримуюча доза лікарського засобу Церезим® 400 ОД становить 30 ОД/кг. Стан

пацієнтки сьогодні задовільний: рівень гемоглобіну 120 г/л, тромбоцити 130 тис.; ознак гепатоспленомегалії немає; активність хітотріозидидази зменшилася від 6630 нмоль/год·мл станом на 28.07.2014 р. до 3006 нмоль/год·мл 28.04.2017 р.

Таким чином, своєчасна діагностика хвороби Гоше дає можливість призначити необхідну ФЗТ та запобігти розвитку незворотних ускладнень із боку кісток і суглобів та інших органів і систем, а також покращити якість життя пацієнтів.



Завідувачка Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України (м. Київ), кандидат медичних наук Наталія Олександрівна Пічкур висвітлює тему вибору терапії при хворобі Гоше.

— ФЗТ — єдиний ефективний метод патогенетичного лікування хвороби Гоше в Україні. Сьогодні на фармацевтичному ринку України доступними лікарськими засобами є іміглюцераза (препарат Церезим® 400 ОД), велаглюцераза альфа та таліглюцераза альфа. Доза двох останніх препаратів для ферментозамісної терапії є стандартною, тоді як при застосуванні іміглюцерази дозу слід підбирати індивідуально, а після досягнення необхідного терапевтичного ефекту її можна зменшити. Препарат Церезим® 400 ОД можна призначити пацієнтам з хворобою Гоше 3 типу та вагітним. Іміглюцераза вважається найбільш вивченим препаратом для ФЗТ. Це особливо цінне, оскільки для детального вивчення засобу, що застосовується для лікування орфанних захворювань, необхідно дуже багато часу. На сьогодні накопичена велика доказова база, яка підтверджує безпеку іміглюцерази, у тому числі у вагітних.

Усі препарати ФЗТ, які використовуються для лікування хвороби Гоше, є біологічними препаратами та сприяють покращенню гематологічних показників (збільшують концентрацію гемоглобіну, підвищують кількість тромбоцитів), зменшують середній об'єм селезінки та печінки, сприяють нормалізації росту в педіатричних пацієнтів, зменшенню болю у кістках та зниженню рівня ключових біомаркерів тяжкості перебігу захворювання. Вибір оптимальної терапії у пацієнтів із хворобою Гоше потребує в цілому розуміння клінічного перебігу орфанного захворювання, врахування різноманітності генотипів і фенотипів у популяції цих пацієнтів та знань щодо особливостей біологічних препаратів. Однак, на думку експертів Міжнародної експертної ради з орфанних метаболічних захворювань, засідання якої було проведено за підтримки ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» 3 грудня 2020 р., біологічні лікарські засоби не є ідентичними через їхню складну структуру, складний процес біотехнологічного виробництва та різноманітність посттрансляційних модифікацій. Вірашальним моментом у питанні біоеквівалентності та взаємозамінності лікарських засобів є імуногенність. Проте довести біоеквівалентність біологічних лікарських засобів, які використовуються при рідкісних захворюваннях, майже неможливо. Тому не можна бути впевненим, що при зміні одного лікарського засобу на інший будуть досягнуті однакові терапевтичні ефекти і що така зміна буде безпечною. Таким чином, біологічні лікарські засоби не можна вважати взаємозамінними.

Отже, вибір терапії у пацієнтів з хворобою Гоше проводиться індивідуально для кожного пацієнта за участю лікарів різних спеціальностей, при цьому зміна терапії може проводитися тільки комісійно та за наявності медичних показань, до яких належать непереносимість лікарського засобу або неможливість досягти необхідних терапевтичних цілей при його використанні.

За даними S. Revel-Vilk та співавт. (2018), пацієнтів із рідкісними захворюваннями, такими як хвороба Гоше, має вести багатопрофільна група експертів з великим досвідом роботи з різноманітними клінічними проявами та потенційними супутніми захворюваннями. Автори також зазначають альтернативні методи лікування захворювання — субстратредукуючу терапію (епіглустат та міглустат), препарати для якої станом на 2021 р. в Україні не зареєстровані.

Тобто наявні біологічні лікарські засоби, що застосовуються у лікуванні хвороби Гоше, не є взаємозамінними, а заміна одного лікарського засобу на інший може проводитися тільки комісійно та за наявності відповідних медичних показань.

Таким чином, рання діагностика хвороби Гоше з урахуванням особливостей її клінічного перебігу дає можливість призначити відповідне патогенетичне лікування іміглюцеразою (препарат Церезим® 400 ОД, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»), що дозволяє повністю стабілізувати патологічний процес, зменшити вираженість змін у кістках і паренхіматозних органах, запобігти розвитку незворотних ускладнень та в цілому покращити якість життя пацієнтів.

Тобто наявні біологічні лікарські засоби, що застосовуються у лікуванні хвороби Гоше, не є взаємозамінними, а заміна одного лікарського засобу на інший може проводитися тільки комісійно та за наявності відповідних медичних показань.

Таким чином, рання діагностика хвороби Гоше з урахуванням особливостей її клінічного перебігу дає можливість призначити відповідне патогенетичне лікування іміглюцеразою (препарат Церезим® 400 ОД, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»), що дозволяє повністю стабілізувати патологічний процес, зменшити вираженість змін у кістках і паренхіматозних органах, запобігти розвитку незворотних ускладнень та в цілому покращити якість життя пацієнтів.

Підготувала Ірина Неміш



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, симпозиумах 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.