

Актуальные вопросы патогенетического лечения болезни Фабри в Российской Федерации

С.В. Моисеев, Л.М. Кузенкова, Н.Д. Вашакмадзе, Е.М. Шилов,
О.Н. Котенко, Т.В. Подклетнова, А.Н. Семячкина, М.С. Харлап

Информация об участниках экспертного совета приведена в конце публикации.

Для корреспонденции:

С.В. Моисеев, Москва,
119435, Россолимо,
11/5.
avt420034@yahoo.com

Для цитирования:

Моисеев С.В., Кузенкова Л.М., Вашакмадзе Н.Д., Шилов Е.М., Котенко О.Н., Подклетнова Т.В., Семячкина А.Н., Харлап М.С. Актуальные вопросы патогенетического лечения болезни Фабри в Российской Федерации. Клин фармакол тер 2022;31(4):66-68. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-66-68.

13 октября 2022 года в Москве состоялся совет экспертов, целями которого были:

- обсуждение показаний для проведения ферментозаместительной терапии при болезни Фабри;
- внедрение междисциплинарного подхода к ведению пациентов с болезнью Фабри, включение в рабочую группу по обновлению клинических рекомендаций нефрологов, неврологов, кардиологов и генетиков;
- утверждение возможных критериев перевода пациентов с болезнью Фабри, получающих ферментозаместительную терапию агалсидазой альфа на агалсидазу бета и наоборот.

Болезнь Фабри (БФ) — это редкое наследственное заболевание, причиной которого являются мутации гена GLA на X-хромосоме. В результате снижения или полного отсутствия активности лизосомного фермента α -галактозидазы А при БФ нарушается обмен гликофосфолипидов, которые накапливаются в различных органах и тканях, в том числе почках, сердце, центральной и периферической нервной системе, что приводит к нарушению их функции и развитию угрожающих жизни осложнений [1].

Типичные симптомы болезни Фабри, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение/отсутствие потоотделения, желудочно-кишечные расстройства, появляются в детском и подростковом возрасте и предшествуют развитию нефропатии и поражения других органов, однако заболевание долгое время остается нераспознанным вследствие низкой осведомленности врачей

о редких болезнях [2].

В Российской Федерации выявлено всего около 350 пациентов с установленным диагнозом БФ, включая взрослых и детей, хотя этот показатель составляет, вероятно, не более 15% от их истинного количества [2].

Участники совета экспертов обсудили актуальные вопросы диагностики и патогенетического лечения БФ в Российской Федерации: социальное бремя болезни, роль БФ в развитии терминальной стадии почечной недостаточности, место болезни в структуре хронической болезни почек, БФ как системное заболевание, необходимость раннего выявления БФ для увеличения продолжительности жизни пациентов и улучшения ее качества, вопросы организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов.

Все участники отметили, что в настоящее время существуют очевидные сложности диагностики БФ, связанные с низкой осведомленностью врачей об этом заболевании и системностью клинических проявлений. Таким образом, многие пациенты с БФ в России не имеют установленного диагноза и не получают адекватного лечения.

Патогенетическое лечение болезни Фабри

Заместительная терапия рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А у пациентов с болезнью Фабри проводится с 2001 года. С этой целью применяют агалсидазу альфа и агалсидазу бета, которые вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг каждые две недели и 1,0 мг/кг каждые две недели, соответственно. Данные препараты получены с помощью

генно-инженерного метода и отличаются по технологии производства. Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека, а агалсидазу бета получают с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка [3,4]. Различия в молекулярной структуре и более близкий к человеческому профиль гликозилирования агалсидазы альфа обуславливают различные режимы дозирования двух препаратов [5]. Определенное значение имеет также образование нейтрализующих антител, частота которого, по-видимому, выше при лечении агалсидазой бета [6], хотя влияние антительного ответа на эффективность лечения убедительно не доказано.

Эффективность и безопасность обоих рекомбинантных препаратов α -галактозидазы А установлены в многочисленных двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых и наблюдательных исследованиях, включая международные регистры (Fabry Outcomes Survey и Fabry Registry), которые проводились на протяжении 20 лет. Благоприятные эффекты ферментозаместительной терапии включали в себя уменьшение нейропатической боли и желудочно-кишечных нарушений, улучшение качества жизни, замедление прогрессирования нефропатии и гипертрофии миокарда левого желудочка. Результаты международных регистров показали также, что ферментозаместительная терапия вызывает снижение риска неблагоприятных клинических исходов БФ и увеличивает продолжительность жизни пациентов [7-10].

Агалсидаза альфа (Реплагал) производится на линии клеток человека и применяется в дозе 0,2 мг/кг внутривенно капельно в течение 40 мин [3].

Агалсидаза бета (Фабразим) получают генно-инженерным методом с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка. Рекомендуемая доза составляет 1 мг/кг каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии. Начальная скорость инфузии не должна превышать 0,25 мг/мин (15 мг/ч), чтобы свести к минимуму риск инфузионных реакций. Если пациент хорошо переносит инфузии препарата, то в последующем скорость его введения может быть постепенно увеличена [4].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению болезни Фабри [11]:

- ферментозаместительная терапия рекомендуется всем пациентам мужского пола после подтверждения диагноза БФ лабораторными методами;
 - женщинам с БФ ферментозаместительную терапию следует начинать при наличии клинических проявлений, снижающих качество жизни, и/или признаков прогрессирующего поражения органов-мишеней: кризы Фабри, резистентная к стандартной терапии рецидивирующая или хроническая невропатическая боль в кистях и стопах, персистирующая протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин/1,73 м², поражение сердца, нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения головного мозга на МРТ [11].
- Прекращение ферментозаместительной терапии и

перерывы в лечении нежелательны, поскольку могут привести к ухудшению состояния пациентов.

Агалсидаза альфа и агалсидаза бета производятся на разных линиях клеток, отличаются по строению, имеют различные международные непатентованные наименования (МНН) и не являются взаимозаменяемыми. Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению болезни Фабри перевод пациента с одного препарата на другой возможен в случае развития тяжелых нежелательных реакций. Решение о замене лекарственного средства принимается консилиумом специалистов, а пациент или его законные представители должны быть проинформированы о причине замены препарата и дальнейшей тактике ведения [11].

Заключение

1. Диагностика и лечение пациентов с БФ – междисциплинарная проблема, к решению которой должны привлекаться различные специалисты, в том числе терапевты, нефрологи, кардиологи, неврологи, офтальмологи и генетики.
2. С учетом многообразия клинических проявлений БФ, включающих поражение центральной и периферической нервной системы, почек, сердца и других органов, в подготовке клинических рекомендаций по диагностике и лечению данной патологии должны принимать участие представители разных специальностей.
3. Ферментозаместительная терапия рекомендуется всем пациентам мужского пола после подтверждения диагноза БФ лабораторными методами, в то время как у женщин патогенетическую терапию начинают при наличии клинических проявлений, снижающих качество жизни (хроническая невропатическая боль в кистях и стопах, особенно при неэффективности симптоматической терапии, желудочно-кишечные нарушения) и/или признаков поражения органов-мишеней, прежде всего почек (персистирующая альбуминурия/протеинурия и/или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин/1,73 м²), сердца (гипертрофия миокарда) и/или головного мозга (нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения, выявленные при магнитно-резонансной томографии).
4. Препараты агалсидаза альфа и агалсидаза бета производятся на разных линиях клеток, имеют разные МНН и не являются взаимозаменяемыми.
5. Переключение с одного препарата на другой возможно только в случае возникновения неконтролируемых серьезных нежелательных явлений, повторяющихся несмотря на адекватную премедикацию перед инфузией. Решение о переводе должно приниматься только коллегиальным заключением врачебного консилиума представителей нескольких Федеральных центров.
6. Прекращение ферментозаместительной терапии или перерывы в лечении нежелательны и могут привести к ухудшению состояния пациентов.

7. С целью улучшения доступности патогенетического лечения детей с БФ целесообразно вынести на обсуждение экспертного совета фонда “Круг добра” вопроса об обеспечении детей ферментзаместительной терапией за счет средств данного фонда.
8. Довести до сведения медицинского сообщества основные положения проекта клинических рекомендаций по лечению пациентов с болезнью Фабри.

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
2. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):43-51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):43-51 (In Russ.)].
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал ЛСР-000551/09.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим ЛСР-003334/09
5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2016;25(4):63-70 [Moiseev SV, Novikov PI, Fomin VV. Treatment for Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2016;25(4):63-70 (In Russ.)].
6. Deegan PV. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. *J Inher Metab Dis* 2012;35(2):227-43.
7. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Stahl E, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jun 20;17(1):238.
8. Feriozzi S, Linhart A, Ramaswami U, et al. Effects of baseline left ventricular hypertrophy and decreased renal function on cardiovascular and renal outcomes in patients with Fabry disease treated with agalsidase Alfa: a Fabry Outcome Survey Study. *Clin Ther* 2020;42(12):2321-30.
9. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2016;119(1-2):151-9.
10. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase alfa: data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016;53(7):495-502.
11. Клинические рекомендации по лечению болезни Фабри. Москва, 2019.

Участники экспертного совета:

С.В. Моисеев, профессор, член-корр. РАН, директор Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии

им. Е.М. Тареева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Л.М. Кузенкова, профессор, руководитель отделения психоневрологии и психосоматической патологии НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ,
Н.Д. Вашакмадзе, профессор, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний ЦКБ РАН,
Е.М. Шилов, профессор, главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ, председатель профильной комиссии по нефрологии Минздрава РФ, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
О.Н. Котенко, кандидат мед. наук, главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки, доцент кафедры госпитальной терапии РУДН,
Т.В. Подклетнова, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ,
А.Н. Семячкина, доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения клинической генетики НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтишева,
М.С. Харлан, кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник Отдела нарушений сердечного ритма и проводимости НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава РФ.