

## Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри

А.С. Моисеев<sup>1,2</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, Е.А. Тао<sup>1</sup>,  
Е.А. Мершина<sup>2</sup>, В.И. Шоломова<sup>1,2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, <sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

**Для корреспонденции:**  
А.С. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. moiseev7alexey@gmail.

**Для цитирования:**  
Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. Клин фармакол тер 2022;31(4):28-34. [Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):28-34 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-28-34.

**Цель.** Изучение эффективности и безопасности длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) в российской популяции пациентов с болезнью Фабри (БФ).

**Материал и методы.** В исследование были включены 29 пациентов с БФ, в том числе 17 мужчин и 12 женщин (медиана возраста — 38,0 лет), которые получали агалсидазу альфа 0,2 мг/кг или агалсидазу бета 1 мг/кг внутривенно каждые 2 недели. Медиана длительности ФЗТ составила 63,5 (51,0;75,0) мес. Первичная комбинированная конечная точка исследования включала в себя неблагоприятные клинические исходы, в том числе нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердия, стойкая наджелудочковая или желудочковая тахикардия), сердечную недостаточность, инсульт, начало заместительной почечной терапии и смерть от любых причин. Кроме того, анализировали изменения нейропатической боли, альбуминурии, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), индекса массы миокарда левого желудочка и содержания глоботриаозилфингозина (Lyso-GL3) в высушенных каплях крови. Массу миокарда измеряли с помощью магнитно-резонансной томографии.

**Результаты.** Неблагоприятные клинические исходы во время ФЗТ были зарегистрированы у 3 (10,3%) пациентов (все мужчины). Боли в конечностях после начала ФЗТ уменьшились у 15 (60,0%) больных. У 15 (60,0%) из 20 больных, которые исходно не получали заместительную почечную терапию, альбуминурия не изменилась, а медиана темпа снижения расчетной СКФ составила -3,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год. Индекс массы миокарда левого желудочка во всей выборке снизился с 96,0 до 77,0 г/м<sup>2</sup>

( $p < 0,01$ ). Статистически значимое снижение этого показателя было выявлено у мужчин и женщин, пациентов, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета, а также больных с исходной гипертрофией миокарда. У мужчин медиана содержания глоботриаозилфингозина (Lyso-GL3) снизилась с 69,3 до 17,0 нг/мл ( $p = 0,05$ ), а у женщин достоверно не изменилась. Нежелательных явлений, потребовавших перерыва в ФЗТ или ее прекращения, не отмечено.

**Заключение.** Во время длительной ФЗТ (медиана — 5 лет) у 90% взрослых пациентов с БФ неблагоприятные клинические исходы заболевания зарегистрированы не были.

**Ключевые слова.** Болезнь Фабри, ферментозаместительная терапия, агалсидаза альфа, агалсидаза бета.

**Б**олезнь Фабри (БФ) — это редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, которая развивается в результате мутаций гена GLA, расположенного на X-хромосоме и кодирующего фермент  $\alpha$ -галактозидазу А [1,2]. Дефицит фермента, разрушающего гликофинголипиды в лизосомах, приводит к их накоплению в клетках и прогрессирующей дисфункции внутренних органов. При классическом варианте БФ первые симптомы (нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение потоотделения, желудочно-кишечные расстройства) появляются в детском или подростковом возрасте, в то время как признаки поражения внутренних органов, в том числе почек (протеинурия и/или прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтра-

ции), сердца (гипертрофия миокарда) и головного мозга (очаговые изменения белого вещества при магнитно-резонансной томографии [МРТ] и инсульт/транзиторные ишемические атаки), наблюдаются в возрасте 20-30 лет и старше [3-7].

Лечение БФ предполагает пожизненное применение рекомбинантных препаратов  $\alpha$ -галактозидазы А – агалсидазы альфа и агалсидазы бета, эффективность и безопасность которых установлены в многочисленных двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых и наблюдательных исследованиях [8,9]. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ), особенно начатая в более молодом возрасте, т.е. до развития необратимого повреждения внутренних органов, вызывала уменьшение проявлений БФ, прежде всего нейропатической боли, улучшала качество жизни больных и задерживала прогрессирование нарушений функции почек и сердца. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями ФЗТ рекомендуется всем мужчинам с БФ, а женщинам – при наличии клинических проявлений заболевания, снижающих качество жизни, и/или признаков поражения органов-мишени [10].

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности длительной ФЗТ в российской популяции пациентов с БФ.

## Материал и методы

**Критерии включения.** В когортное исследование включали взрослых пациентов с БФ, обследованных до и по крайней мере через 1 год после начала ФЗТ агалсидазой альфа (Реплагал, Takeda) в дозе 0,2 мг/кг внутривенно каждые две недели или агалсидазой бета (Фабразим, Sanofi Genzyme) в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые две недели. Критериями диагноза БФ служили наличие патогенной мутации гена GLA в сочетании со снижением активности  $\alpha$ -галактозидазы А (у мужчин), повышением содержания глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в высушенных пятнах крови и/или по крайней мере одним типичным проявлением заболевания (нейропатическая боль, ангиокератомы и вихревидная кератопатия) [11]. У родственников пробанда диагноз устанавливали на основании наличия той же патогенной мутации гена GLA. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на лечение и участие в исследовании.

**Методы исследования.** Молекулярно-генетическое исследование и определение содержания  $\alpha$ -галактозидазы А и Lyso-GL3 проводили в лабораториях Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей. Активность  $\alpha$ -галактозидазы А и уровень Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Нормальным считали содержание Lyso-GL3 менее 2,0 нг/мл.

У всех больных определяли суточную альбуминурию турбидиметрическим методом, протеинурию стандартным методом, сывороточный уровень креатинина и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек оценивали на основании рекомендаций KDIGO [12]. Выделяли следующие градации альбуминурии: А1 – <30 мг/сут, А2 – 30-299 мг/сут, А3 – 30-1999 мг/сут, А4 –  $\geq$ 2000

мг/сут. Критерием хронической почечной недостаточности было снижение расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Очаговые изменения в белом веществе головного мозга и признаки перенесенного инсульта определяли при МРТ головного мозга (Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла).

МРТ сердца выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 тесла Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) или Оптима 450 (GE Healthcare, USA). Индексированные значения конечных систолического и диастолического объемов левого желудочка (ЛЖ), а также массу миокарда ЛЖ измеряли полуавтоматически с помощью программного обеспечения CMR 42 путем обработки срезов по короткой оси ЛЖ. Критерием гипертрофии миокарда было увеличение толщины стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки  $\geq$ 12 мм. При диагностике гипертрофии левого желудочка учитывали также индекс массы миокарда ЛЖ (верхняя граница нормы 85 г/м<sup>2</sup> у мужчин и 81 г/м<sup>2</sup> у женщин) [13].

**Конечные точки.** Первичная комбинированная конечная точка исследования включала в себя неблагоприятные клинические исходы, в том числе нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердия, стойкая наджелудочковая или желудочковая тахикардия), сердечную недостаточность, инсульт, начало заместительной почечной терапии и смерть от любых причин. Кроме того, анализировали различные вторичные показатели эффективности:

- динамика нейропатической боли (опрос пациентов);
- изменение альбуминурии (мг/сут);
- частота нарастания альбуминурии (переход в более высокую градацию);
- изменение расчетной СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- частота развития хронической почечной недостаточности, т.е. снижения расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- темп снижения расчетной СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год);
- изменение толщины стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки;
- изменение индекса массы миокарда ЛЖ;
- изменение содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови.

Указанные показатели оценивали у всех пациентов, включенных в исследование, и отдельно у мужчин и женщин и у пациентов, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета. Необходимость в оценке результатов лечения в зависимости от пола определялась тем, что у мужчин БФ протекает тяжелее, чем у женщин, и характеризуется более высоким риском неблагоприятных исходов и более быстрым прогрессированием поражения почек и сердца [3].

**Безопасность** ФЗТ определяли на основании нежелательных явлений, потребовавших прекращения лечения.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме (IQR)). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или U-критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального), а также также T-критерия Уилкоксона для связанных выборок (при оценке значимости изменений количественных показателей в динамике в одной группе пациентов), качественные показатели – с помощью точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера. Различия считали достоверными при величине  $p < 0,05$ . Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

**ТАБЛИЦА 1. Характеристика 29 пациентов с БФ**

Показатели	Значения
Мужчины, n (%)	17 (58,6)
Возраст, лет	38,0 (32,0; 49,0)
“Классические” проявления БФ, n (%)	
Любые	27 (90,0)
Ангиоцератомы	13 (44,8)
Нейропатическая боль	25 (86,2)
Снижение потоотделения	19 (65,5)
Желудочно-кишечные нарушения	8 (27,6)
Вихревидная кератопатия	19 (65,6)
Поражение почек, n (%)	
Альбинурия, мг/сут (n=25)	
<30 (A1)	3 (12,0)
30-299 (A2)	14 (56,0)
300-1999 (A3)	7 (28,0)
≥2000 (A4)	1 (4,0)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	
90-120	13 (44,8)
60-89	7 (24,1)
30-59	5 (17,2)
<15	4 (13,8)
Почечная заместительная терапия	4 (13,8)
Поражение сердца, n (%)	
Гипертрофия левого желудочка	12 (41,4)
Нарушения ритма	4 (13,8)
Поражение головного мозга, n (%)	
Очаговые изменения на МРТ	20 (68,9)
Инсульт в анамнезе	7 (24,1)
Ферментозаместительная терапия	
Агалсидаза альфа, n (%)	17 (58,6)
Агалсидаза бета, n (%)	12 (41,4)
Медиана возраста на момент начала, лет	32,0 (27,0;47,0)
Медиана длительности, мес	63,5 (51,0;75,0)

Примечание: здесь и в табл. 2-5 приведены медианы и межквартильный размах, если не указано иное.

## Результаты

**Характеристика больных.** В исследование были включены 29 пациентов с БФ, в том числе 17 мужчин и 12 женщин (медиана возраста – 38,0 лет) (табл. 1). Женщины были несколько старше мужчин, однако разница медианы возраста не достигла статистической значимости: 47,5 (27,5;58,5) и 37,0 (26,0;47,0) лет, соответственно (p=0,12). У 27 (90,0%) пациентов наблюдались ранние проявления БФ. Самым частым симптомом была нейропатическая боль, которая встречалась у 14 мужчин и 11 женщин. Признаки поражения почек в виде альбинурии ≥30 мг/сут и/или снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> определялись у 25 (83,3%) больных, гипертрофия левого желудочка – у 12

(41,4%), очаговые изменения на МРТ головного мозга – у 20 (66,7%). Четыре (13,8%) больных получали лечение гемодиализом, а 7 (24,1%) пациентов перенесли инсульт в анамнезе.

Все пациенты получали ФЗТ агалсидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг (n=17) или агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг (n=12) внутривенно каждые 2 недели в течение от 21 до 117 мес. У мужчин медиана длительности ФЗТ превышала таковую у женщин: 72,5 (64,0;95,0) и 51,5 (41,0;62,5) мес, соответственно (p<0,01).

**Первичная конечная точка.** Неблагоприятные клинические исходы были зарегистрированы у 3 (10,3%) пациентов (все мужчины), в том числе развитие хронической почечной недостаточности, потребовавшей лечения диализом, у 1 (в последующем пациент прекратил ФЗТ и умер от инсульта) и 2 случая внезапной смерти (табл. 2). Два из 3 умерших больных на момент смерти находились на лечении программным гемодиализом.

**Нейропатическая боль.** Боли в конечностях после начала ФЗТ уменьшились у 15 (60,0%) из 25 больных, в том числе у 10 (71,4%) из 14 мужчин и у 5 (45,4%) из 11 женщин.

**Альбинурия и функция почек.** Изменения альбинурии и расчетной СКФ анализировали у 25 больных, не получавших заместительную почечную терапию до начала ФЗТ. Медиана альбинурии в этой выборке увеличилась со 162,0 до 277,0 мг/сут, однако ее изменения были статистически незначимыми, в том числе у мужчин и женщин и больных, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета (табл. 3). Изменения альбинурии были разнонаправленными: у 5 (20,0%) больных она увеличилась (переход в следующую градацию), однако в большинстве случаев экскреция альбумина не изменилась (у 15; 60%) или уменьшилась (у 5; 20%).

Во всей выборке медиана расчетной СКФ снизилась с 81,4 до 75,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,03). Тенденция к снижению этого показателя была также отмечена в подгруппах мужчин и женщин и больных, получавших разные препараты α-галактозидазы А (табл. 3). При этом развитие хронической почечной недостаточности наблюдалось только у 2 (10,0%) из 20 больных, у которых исходная СКФ превышала 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (как указано выше, у одного из них было начато лечение гемодиализом). Темп снижения расчетной СКФ во всей выборке составил -3,2 (-16,5;-0,94) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в

**ТАБЛИЦА 2. Характеристика пациентов, у которых во время ФЗТ были зарегистрированы неблагоприятные клинические исходы**

№№	Пол	Возраст на момент смерти, лет	Препарат	Длительность ФЗТ, мес	Комментарий
1	Мужской	45	Агалсидаза бета	60	Развитие хронической почечной недостаточности, потребовавшей заместительной почечной терапии на фоне ФЗТ. После начала лечения гемодиализом прекратил ФЗТ и через 1,5 года умер от инсульта.
2	Мужской	34	Агалсидаза альфа	69	Перед началом лечения имелись гипертрофия ЛЖ и альбинурия А3. Внезапная смерть.
3	Мужской	46	Агалсидаза альфа	36	ФЗТ была назначена через 4 года после начала лечения гемодиализом (диагноз установлен во время скрининга в диализном отделении). Внезапная смерть.

**ТАБЛИЦА 3. Динамика альбуминурии и расчетной СКФ**

Показатели	Исходно	После лечения	p
<b>Альбуминурия, мг/сут</b>			
Все пациенты	162,0 (50,0;349,0)	277,0 (78,0;574,0)	0,81
Мужчины	146,4 (35,5;349,0)	258,5 (78,0;866,0)	1,00
Женщины	176,7 (92,3;351,6)	277,0 (42,0;426,0)	0,45
Агалсидаза альфа	267,3 (76,4;528,4)	208,0 (78,0;400,0)	0,72
Агалсидаза бета	76,0 (33,6;348,0)	435,0 (101,5;871,5)	0,13
<b>СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></b>			
Все пациенты	81,4 (64,8; 115,6)	75,0 (54,4;98,5)	0,03
Мужчины	89,5 (54,0;117,5)	78,7 (21,0;110,0)	0,15
Женщины	80,2 (68,6;104,9)	69,2 (55,7;79,6)	0,15
Агалсидаза альфа	83,6 (64,8;120,0)	76,0 (59,3;110,0)	0,27
Агалсидаза бета	104,6 (56,9;116,6)	74,7 (53,2;93,5)	0,15

**ТАБЛИЦА 4. Динамика толщины стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки и индекса массы миокарда ЛЖ**

Показатели	Исходно	После лечения	p
<b>Толщина стенки левого ЛЖ, мм</b>			
Все пациенты	8,0 (6,5;10,5)	7,5 (6,0;10,0)	0,30
Мужчины	8,5 (7,0;10,0)	9,0 (6,0;11,0)	0,45
Женщины	7,5 (6,0;11,0)	6,0 (6,0;10,0)	0,72
<b>Толщина перегородки, мм</b>			
Все пациенты	10,5 (9,0;13,0)	12,0 (9,0;14,0)	0,18
Мужчины	10,5 (9,0;14,0)	12,0 (9,0;14,0)	0,29
Женщины	10,0 (9,0;13,0)	10,0 (8,0;14,0)	0,68
<b>Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м<sup>2</sup></b>			
Все пациенты	96,0 (77,0;138,0)	77,0 (58,0;105,0)	<0,01
Мужчины	99,0 (77,0;126,0)	83,0 (75,5;109,0)	0,01
Женщины	93,0 (63,0;140,0)	58,0 (57,0;77,0)	0,02
Агалсидаза альфа	109,5 (80,5;129,5)	75,0 (58,0;77,0)	0,02
Агалсидаза бета	92,0 (70,0;152,0)	83,0 (60,5;109,0)	0,04
Пациенты с исходной гипертрофией	140,0 (126,0;167,0)	106,0 (77,0;144,0)	0,04

год. У мужчин он был выше, чем у женщин: -4,5 (-15,7;-2,7) и -2,4 (-17,6;3,4) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, соответственно.

**Масса миокарда левого желудочка.** Толщина стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки достоверно не изменилась как во всей выборке, так и у мужчин или женщин (табл. 4). Индекс массы миокарда ЛЖ во всей выборке снизился с 96,0 до 77,0 г/м<sup>2</sup> (p<0,01). Статистически значимое снижение этого показателя было выявлено также у мужчин и женщин, пациентов, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета, а также больных с исходной гипертрофией ЛЖ.

**Lyso-GL3.** Динамику содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови анализировали у 20 пациентов, у которых его измеряли исходно и во время ФЗТ. У мужчин медиана этого показателя была значительно выше, чем у женщин, поэтому его изменения оценивали отдельно у пациентов разного пола. У мужчин медиана содержания Lyso-GL3 снизилась с 69,3 до 17,0 нг/мл (p=0,05). Степень снижения показателя у мужчин, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета, была сходной (табл. 5). У женщин статистически значимых изменений содержания Lyso-GL3 не выявили.

**Безопасность.** Только 1 из 29 больных прекратил ФЗТ по собственному желанию после начала лечения гемо-

диализом. Нежелательных явлений, потребовавших прерыва в ФЗТ или ее прекращения, мы не наблюдали.

## Обсуждение

Результаты нашего неконтролируемого исследования согласуются с опубликованными ранее данными и свидетельствуют о том, что длительная (медиана – около 5 лет) ФЗТ оригинальными рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А (агалсидазой альфа или агалсидазой бета) вызывает уменьшение нейропатической боли у части пациентов с БФ и оказывает благоприятное влияние на показатели функции почек и массу миокарда ЛЖ. Через несколько лет после начала ФЗТ умерли 3 (10,3%) из 29 больных, однако у одного из них до начала лечения имелись гипертрофия ЛЖ и высокая альбуминурия, а двое пациентов страдали терминальной хронической почечной недостаточностью, которая сама по себе сопровождается многократным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности [14]. В российской популяции пациентов с БФ смертность среди больных с терминальной стадией хронической болезни почек значительно превышала таковую среди пациентов, у которых нарушение функции почек отсутствовало или было менее тяжелым (28,5% и 2,9%, соответственно), а 80% умерших больных получали заместительную почечную терапию [3]. Результаты анализа частоты неблагоприятных исходов в нашем исследовании были сходными с данными D. Germain и соавт., полученными у 58 пациентов с БФ, которые продолжали лечение агалсидазой бета в течение 10 лет [15]. В течение указанного срока тяжелые клинические осложнения БФ отсутствовали у 81% больных, а смертность составила 6%. В плацебо-контролируемом исследовании у 82 взрослых пациентов с БФ лечение агалсидазой бета задерживало развитие неблагоприятных исходов, включавших смерть, по сравнению с плацебо [16].

В нашем исследовании все неблагоприятные клинические исходы во время ФЗТ были зарегистрированы у мужчин и отсутствовали у женщин. Менее тяжелое течение БФ у женщин объясняется тем, что мутантный ген, сцепленный с X-хромосомой, находится в гетерозиготном состоянии. Тем не менее, это не исключает развитие клинических проявлений у женщин с БФ вследствие “смещенной” инактивации одной из X-хромосом и увеличения доли клеток, которые экспрессируют X-хромосому, несущую мутантный ген [17]. Среди

**ТАБЛИЦА 5. Динамика уровня Lyso-GL3, нг/мл**

Показатели	Исходно	После лечения	p
Мужчины (n=11)	69,3 (11,7;91,8)	17,0 (12,2;29,2)	0,05
Женщины (n=9)	8,4 (7,3;11,8)	8,8 (6,6;16,3)	0,68
Мужчины, агалсидаза альфа (n=6)	75,0 (11,7;91,8)	20,7 (11,7;37,5)	0,25
Мужчины, агалсидаза бета (n=5)	63,6 (6,6;113,5)	17,0 (16,5;17,6)	0,48
Женщины, агалсидаза альфа (n=4)	8,0 (7,4;15,9)	12,5 (7,2;17,3)	0,61
Женщины, агалсидаза бета (n=5)	11,7 (9,9;11,8)	7,8 (6,6;8,9)	0,48

всех пациенток с БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, различные осложнения, такие как клинически значимые аритмии или инсульт, были зарегистрированы в 25% случаев, а медиана возраста на момент наступления неблагоприятных исходов составила около 50 лет [3]. В крупном зарубежном исследовании среди 1077 женщин с БФ, осложнения со стороны головного мозга, сердца или почек наблюдались в 20% случаев, а медиана возраста на момент регистрации этих исходов (46 лет) соответствовала таковой в нашей выборке [18].

Эффективность ФЗТ выше, если ее начинают в более молодом возрасте, когда у пациентов отсутствуют необратимые изменения внутренних органов. У мужчин ФЗТ рекомендуется начинать сразу после установления диагноза (в том числе в детском или подростковом возрасте), учитывая частое наличие симптомов, ухудшающих качество жизни (нейропатическая боль и др.), и высокий риск прогрессирующего поражения почек, сердца и головного мозга, в то время как у женщин при отсутствии нейропатической боли ФЗТ обоснована при появлении первых признаков поражения внутренних органов, таких как высокая альбуминурия, снижение СКФ, начальная гипертрофия миокарда ЛЖ или очаговые изменения белого вещества на МРТ головного мозга [10]. По данным двух регистров, эффективность терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета в профилактике неблагоприятных исходов была выше, если ФЗТ начинали вскоре после появления симптомов или установления диагноза или в более молодом возрасте (до 40 лет) [19,20]. В нашем исследовании медиана возраста на момент начала ФЗТ составляла 37,0 лет у мужчин и 47,5 у женщин, что отражало позднюю диагностику БФ в исследованной выборке, хотя у 90% больных имелись типичные проявления заболевания с детского или подросткового возраста.

Одним из основных симптомов БФ, ухудшающих качество жизни больных, являются акропарестезии – жгучие боли в кистях и/или стопах, которые появляются в жаркую погоду, при физической нагрузке и/или повышении температуры тела. У некоторых пациентов нейропатическая боль может быть резко выраженной (кризы Фабри). Для купирования ее предпочтительно применение противосудорожных препаратов, таких как прегабалин или габапентин, учитывая низкую эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов и риск повреждения почек при длительном их применении. Эффективность ФЗТ в лечении нейропатической боли при БФ установлена как в двойных слепых, плацебо-контролируемых, так и наблюдательных исследованиях [21,22]. Следует учитывать, что этот эффект ФЗТ проявляется не сразу (иногда через год после начала лечения), а у части больных отсутствует. В нашем исследовании нейропатическая боль после начала ФЗТ уменьшилась у 60% больных, в том числе у 71% мужчин и 45% женщин, что привело к снижению потребности в анальгетиках или позволило пациентам практически полностью отказаться их применения.

Поражение почек наблюдается у большинства взрослых пациентов с БФ и характеризуется протеинурией, обычно не достигающей нефротического уровня, и/или снижением СКФ. Данные о влиянии ФЗТ на альбуминурию неоднозначные. Во многих исследованиях она существенно не менялась, хотя в некоторых исследованиях было отмечено увеличение или, наоборот, снижение экскреции альбумина с мочой [8]. В 10-летнем исследовании среди 109 пациентов с БФ, получавших ФЗТ, альбуминурия не изменилась у мужчин и женщин, у которых она отсутствовала до начала лечения, но увеличилась у больных с исходной альбуминурией [23]. В нашем исследовании медиана альбуминурии недостоверно увеличилась со 162 до 277 мг/сут, однако у двух третей больных изменения этого показателя отсутствовали.

Более важный критерий эффективности ФЗТ – ее влияние на СКФ, которая у пациентов с нефропатией Фабри постепенно снижается, что может привести к развитию хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии. Основными предикторами более быстрого ухудшения функции почек являются исходное снижение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более высокая альбуминурия [24]. В международном регистре пациентов с БФ частота заместительной почечной терапии составила 14% у 1359 мужчин и 2% у 1353 женщин [25]. Результаты клинических исследований, в том числе двойных слепых, плацебо-контролируемых, свидетельствуют о том, что ФЗТ, особенно начатая на более раннем этапе, замедляет ухудшение функции почек у пациентов с БФ [8]. В нашем исследовании медиана расчетной СКФ снизилась с 81,4 до 75,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,03$ ). Медиана темпа снижения расчетной СКФ во всей выборке составила  $-3,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год. У мужчин она была выше, чем у женщин:  $-4,5$  и  $-2,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, соответственно. Интерпретировать эти данные без контрольной группы сложно. Необходимо учитывать, что у здоровых людей расчетная СКФ с возрастом постепенно снижается примерно на 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год [26]. У части пациентов, включенных в наше исследование, исходно отмечались снижение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (исключая больных, получавших заместительную почечную терапию) и высокая альбуминурия, которые, как указано выше, повышают вероятность более быстрого ухудшения функции почек. Кроме того, медиана возраста на момент начала ФЗТ составляла 37,0 лет у мужчин и 47,5 лет у женщин, что отражало позднюю диагностику БФ в исследованной выборке и, соответственно, назначение ФЗТ с задержкой на годы.

В нашем исследовании длительная ФЗТ привела к снижению индекса массы миокарда ЛЖ, который рассчитывали с помощью МРТ, с 96,0 до 77,0 г/м<sup>2</sup> ( $p<0,01$ ), а среди пациентов с исходной гипертрофией ЛЖ – со 140,0 до 106,0 г/м<sup>2</sup> ( $p=0,04$ ). Статистически значимое снижение этого показателя отмечалось как у мужчин, так и женщин, а также при лечении обоими рекомби-

нантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А. Результаты других контролируемых и неконтролируемых исследований также свидетельствуют о том, что ФЗТ может вызвать уменьшение гипертрофии ЛЖ или по крайней мере оказывает стабилизирующее действие на индекс массы миокарда ЛЖ. D. Germain и соавт. сравнивали изменения массы миокарда у 115 мужчин, получавших агалсидазу бета, и 48 мужчин, которым не проводилась ФЗТ [27]. Результаты терапии анализировали в зависимости от возраста, когда пациентам начинали лечение. У нелеченных мужчин масса миокарда ЛЖ увеличивалась, в то время как на фоне лечения она снижалась или существенно не менялась. Эффективность ФЗТ была выше всего у пациентов, начавших лечение в возрасте от 18 до 29 лет. В этой группе масса миокарда снижалась на 3,6 г в год, в то время как у нелеченных мужчин того же возраста она увеличивалась на 9,5 г в год. Сходные результаты были получены в другом исследовании, в котором 32 пациента с БФ получали терапию агалсидазой бета в течение 3 лет [28]. Для оценки массы миокарда и наличия фиброза авторы использовали МРТ с контрастированием гадолинием. У пациентов без фиброза миокарда ФЗТ привела к статистически значимому снижению массы миокарда и улучшению функции миокарда и переносимости физической нагрузки. У пациентов с фиброзом миокарда масса его также снизилась, но в меньшей степени, а функция миокарда и толерантность к физической нагрузке не изменились. Полученные данные дополнительно подтверждают важность своевременного назначения ФЗТ, когда у пациентов отсутствует необратимое поражение органов-мишеней.

Критерием диагностики БФ и показателем эффективности ФЗТ считают повышение содержания глобтриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в плазме или высушенных пятнах крови. Уровень этого биомаркера увеличивается в десятки раз у мужчин с классическим вариантом БФ и в значительно меньшей степени — у женщин, а также у мужчин с поздним вариантом заболевания. A. Nowak и соавт. в проспективном исследовании у 66 пациентов с БФ выявили ассоциацию между содержанием Lyso-GL3 и неблагоприятными исходами заболевания, включая заместительную почечную терапию, фибрилляцию предсердий, имплантацию водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора, нарушения мозгового кровообращения и смерть [30]. В нашем исследовании ФЗТ у мужчин привела к снижению медианы содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови с 69,3 до 17,0 нг/мл ( $p=0,05$ ), причем степень его снижения была сходной при лечении агалсидазой альфа или агалсидазой бета. У женщин статистически значимых изменений содержания Lyso-GL3 мы не выявили.

Основными ограничениями проведенного исследования были небольшой размер выборки и отсутствие контрольной группы, что затрудняло анализ динамики некоторых показателей, прежде всего темпа снижения СКФ. Кроме того, мы объединили пациентов, получавших агалсидазу альфа и агалсидазу бета, которые заре-

гистрированы в Российской Федерации для лечения БФ. Размер выборки не позволял сопоставить их эффективность, хотя оба препарата вызывали уменьшение нейропатической боли и индекса массы миокарда ЛЖ, а степень снижения содержания Lyso-GL3 была сопоставимой при их применении.

### Заключение

На фоне длительной ФЗТ (медиана — 5 лет) оригинальными рекомбинантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А у 90% взрослых пациентов с БФ, включенных в наше исследование, отсутствовали неблагоприятные клинические исходы, а 2 из 3 случаев смерти были зарегистрированы у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, которая сопровождается значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Благоприятные эффекты ФЗТ включали в себя уменьшение нейропатической боли у части больных, снижение индекса массы миокарда ЛЖ, стабилизирующее влияние на функцию почек и значительное снижение содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови у мужчин. Эффективность ФЗТ выше, если ее начинают в более молодом возрасте, когда у пациентов отсутствуют необратимые изменения внутренних органов. Нежелательных эффектов, потребовавших прерыва в ФЗТ или ее прекращения, мы не наблюдали.

**Конфликт интересов:** А.С. Моисеев, Е.А. Тао, Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях при поддержке компании Takeda, С.В. Моисеев — при поддержке компаний Sanofi и Takeda.

- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372:1427–35.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
- 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.)].
- Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284–293.
- Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М. и др. Препараты клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2019;91(6):40–6 [Moiseev SV, Karovaikina EA, Bulanov NM, et al. Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease. *Therapeutic Archive* 2019;91(6):40–6 (In Russ.)].
- Моисеев А.С., Мершина Е.А., Сафарова А.Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. *Клин фармакол тер* 2022;31(3):22–29 [Moiseev A, Merschina E, Safarova A, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(3):22–29 (In Russ.)].
- Моисеев А.С., Тао Е.А., Буланов Н.М. и др. Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(1):32–8 [Moiseev A, Tao E, Bulanov N, et al. Central nervous system involvement in Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):32–8 (In Russ.)].
- Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100454.
- Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* 2019;126:224–235.
- Болезнь Фабри. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2019.
- Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014;177:400–8.
- Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int* 2020;97(6):1117–29.

13. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:29.
14. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
15. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52(5):353-8.
16. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Fabry Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(2):77-86.
17. Orstavik KH. X chromosome inactivation in clinical practice. *Hum Genet* 2009;126(3):363-73.
18. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):112-28.
19. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016;53(7):495-502.
20. Hughes D, Linhart A, Gurevich A, et al. Prompt agalsidase alfa therapy initiation is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in a Fabry Outcome Survey analysis. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:3561-72.
21. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743-9.
22. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004;34(12):838-44.
23. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:125.
24. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2102-11.
25. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transpl* 2009;25(3):769-75.
26. Waas T, Schulz A, Lotz J, et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Sci Rep* 2021;11:10165.
27. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013;15(12):958-65.
28. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524-9.
29. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, et al. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2022; 59(3):287-93.

### Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease

A. Moiseev<sup>1,2</sup>, N. Bulanov<sup>1</sup>, E. Tao<sup>1</sup>, E. Merzhina<sup>2</sup>, V. Sholomova<sup>1,2</sup>, S. Moiseev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>2</sup>Moscow State University, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy (ERT) in the Russian population of patients with Fabry disease (FD).

**Material and methods.** We enrolled 29 adult patients with FD (17 males and 12 females; median age 38.0 years) who received ERT with agalsidase alfa or agalsidase beta for a median of 63.5 months (IQR 51.0-75.0). The primary combined end-point included rhythm disorders (atrial fibrillation, sustained supraventricular and ventricular tachycardia), heart failure, stroke, initiation of renal replacement therapy, and death from all causes. We also studied changes in neuropathic pain, albuminuria, estimated glomerular filtration rate (CFR), left ventricular myocardial mass index, and Lyso-GL3 in dried blood spots level. Myocardial mass was measured by MRI.

**Results.** Clinical outcomes during ERT have occurred in 3 (10.3%) patients (all males). Neuropathic pain after initiation of ERT has improved in 15 (60.0%) patients. Albuminuria was stable in 15 (60.0%) of 20 patients who did not receive renal replacement therapy at baseline, whereas median GFR decline rate was -3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> per year. Median left ventricular myocardial mass index has decreased from 96.0 to 77.0 g/m<sup>2</sup> (p<0.01). Changes in this parameter were also statistically significant in subgroups of males and females, patients treated with agalsidase alfa or agalsidase beta, and patients with left ventricular hypertrophy. In males, ERT resulted in decline of median Lyso-GL3 level from 69.3 to 17.0 ng/ml (p=0.05). There were no adverse events requiring interruption or discontinuation of ERT.

**Conclusion.** 90% of adult patients with FD remained alive and event-free during long-term ERT (median 5 years).

**Key words.** *Fabry disease, enzyme replacement therapy, agalsidase alfa, agalsidase beta.*

**Conflict of interest:** A.M., E.T. and N.B. received lecture fees from Takeda. S.M. received lecture fees from Sanofi and Takeda. Other authors declared no conflict of interest.

**Correspondence to:** A. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. moiseev7alexey@gmail.com.

**To cite:** Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):28-34 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-28-34.