



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лечение болезни Фабри

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, В.В. Фомин

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Болезнь Фабри — это редкое (орфанное) наследственное заболевание, которое характеризуется поражением различных органов, в том числе почек, сердца, центральной и периферической нервной системы, кожи, органа зрения и др. С 2001 г. стала возможной заместительная терапия рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А, дефицит которой лежит в основе патогенеза заболевания. Результаты многочисленных исследований, в том числе двойных слепых, плацебо-контролируемых, подтвердили, что ферментозаместительная терапия задерживает ухудшение функции почек и прогрессирование гипертрофии миокарда и поражения центральной нервной системы, уменьшает нейропатическую боль, улучшает качество жизни и снижает риск неблагоприятных исходов у пациентов с болезнью Фабри.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, лечение, исходы.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 63-70.

Болезнь Фабри — это прогрессирующее наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которое характеризуется накоплением гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов в результате недостаточности или отсутствия фермента α -галактозидазы А. К ранним симптомам болезни Фабри, появляющимся в детском возрасте, относятся нейропатическая боль (acroparesthesia), ангиокератомы, желудочно-кишечные расстройства, снижение или отсутствие потоотделения [1,2]. Позднее развивается поражение жизненно важных органов, в том числе почек, сердца и центральной нервной системы. Заместительная терапия рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А у пациентов с болезнью Фабри проводится с 2001 года. С этой целью применяют агалсидазу альфа (Реплагал) и агалсидазу бета (Фабразим),

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

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. Определенное значение имеет также образование нейтрализующих антител, частота которого, по-видимому, выше при лечении агалсидазой бета [5]. Следует однако отметить, что влияние антительного ответа на эффективность лечения убедительно не доказана.

В статье приводятся результаты рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований, которые подтвердили эффективность и безопасность двух препаратов в лечении болезни Фабри.

Поражение почек

Поражение почек при болезни Фабри развивается в результате отложения гликофинголипидов в клубочках, мезангиальных и интерстициальных клетках почечной ткани и подоцитах, а также в канальцах, эндотелии и гладкомышечных клетках почечных артериол. Первые симптомы — микроальбуминурия и протеинурия, которые появляются в возрасте 20-30 лет. Позднее начинается постепенное снижение функции почек, которое приводит к развитию терминальной почечной недостаточности [6]. В крупном исследовании у 447 пациентов с болезнью Фабри, не получавших ферментозаместительную терапию (ФЗТ), средний темп снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составил 2,93 мл/мин/1,73 м² в год у мужчин и 1,02

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

мл/мин/1,73 м² у женщин [7]. У мужчин с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² темп ее снижения увеличился примерно в 2 раза (с 3,0 до 6,8 мл/мин/1,73 м² в год), а у мужчин с протеинурией ≥1 г/сут – более чем в 4 раза (с 1,6 до 6,9 мл/мин/1,73 м² в год).

В плацебо-контролируемых и длительных неконтролируемых исследованиях ФЗТ агалсидазой альфа и агалсидазой бета стабилизировала функцию почек или уменьшала темп снижения расчетной СКФ [8-10]. Результаты парных биопсий почки свидетельствуют о том, что ФЗТ оказывает благоприятное влияние на гистологические изменения в почках у пациентов с болезнью Фабри. Например, в двойном слепом исследовании у 26 пациентов лечение агалсидазой альфа по сравнению с плацебо ассоциировалось с увеличением доли неизмененных клубочков (p=0,01) и снижением процента клубочков с расширением мезангия (p=0,01), а также снижением концентрации гликофинголипидов в плазме и моче и их содержания в эндотелиальных клетках сосудов почек [11]. В другом многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 58 пациентов с болезнью Фабри через 20 недель после начала лечения отложения глоботриаозилцерамида (Gb3) в эндотелии сосудов почек отсутствовали у 69% больных, получавших агалсидазу бета, и сохранялись у всех пациентов группы плацебо (p<0,001). ФЗТ вызывала также значительное уменьшение депозитов гликофинголипидов в эндотелии микрососудов кожи и сердца [12]. С. Tondel и соавт. у 12 пациентов с болезнью Фабри сравнивали содержание Gb3 в почках до и через 5 лет после начала ФЗТ агалсидазой альфа или агалсидазой бета [13]. У всех больных выявили полный клиренс Gb3 из эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков, а у 2 – из эпителиальных клеток дистального канальца. У 4 больных, получавших агалсидазу бета, наблюдалось также значительное снижение содержания Gb3 в подоцитах. При линейном регрессионном анализе была выявлена тесная корреляция между клиренсом Gb3 из подоцитов и кумулятивной дозой агалсидазы, хотя интерпретировать эти данные следует осторожно с учетом небольшого числа пациентов, включенных в исследование. L. Golan и соавт. в 53-недельном рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании сравнивали эффективность агалсидазы альфа в разных дозах (0,2 мг/кг один раз в неделю или в две недели и 0,4 мг/кг в неделю) у 20 пациентов с болезнью Фабри [14]. Достоверной разницы изменений СКФ или концентрации Gb3, а также индекса массы миокарда левого желудочка между тремя группами не выявили. Таким образом, в этом исследовании увеличение дозы агалсидазы альфа не привело к улучшению результатов лечения.

S.Feriozzi и соавт. изучали динамику расчетной СКФ на фоне длительной терапии (в среднем 7,4 года; от 5,0 до 11,2 лет) агалсидазой альфа у 202 больных, включенных в регистр Fabry Outcomes Survey (FOS) [15]. Исходно хроническая болезнь почек (ХБП) 3 стадии была диагностирована 27 (13,3%) пациентов. У мужчин

ТАБЛИЦА 1. Ежегодная средняя скорость снижения СКФ (мл/мин/1,73 м²) у мужчин и женщин, стратифицированных по исходной СКФ и протеинурии (г/сут)

Группы пациентов	Когорта FOS (агалсидаза альфа)		R.Schiffmann и др. (без лечения)	
	n	M (m)	n	M (m)
<i>Исходная СКФ</i>				
<i>Мужчины</i>				
≥60	117	-1,68 (0,19)	117	-3,0 (0,1)
<60	18	-2,86 (0,53)	28	-6,8 (1,5)
<i>Женщины</i>				
≥60	111	-0,43 (0,21)	42	-0,9 (0,9)
<60	22	0,36 (0,42)	13	-2,1 (1,6)
<i>Исходная протеинурия</i>				
<i>Мужчины</i>				
≥1,0	16	-4,76 (0,56)	22	-6,9 (1,5)
0,1-1,0	74	-1,62 (0,23)	21	-3,3 (1,8)
<0,1	14	-1,32 (0,48)	18	-1,6 (1,5)
<i>Женщины</i>				
≥1,0	17	-0,41 (0,51)	5	-4,6 (2,3)
0,1-1,0	70	-0,44 (0,26)	17	-2,2 (2,2)
<0,1	22	-0,16 (0,42)	7	-0,6 (2,6)

в течение 5 лет ежегодный темп снижения СКФ (на 2,2 мл/мин/1,73 м² в год) был ниже, чем при естественном течении болезни, а у женщин выявили его стабилизацию (на 0,7 мл/мин/1,73 м² в год) (табл. 1). Сходные результаты были получены при применении агалсидазы бета у 213 мужчин и женщин с болезнью Фабри, продолжавших лечение в течение по крайней мере 2 лет [16]. В обоих исследованиях исходная протеинурия >1 г/сут ассоциировалась с более высоким темпом снижения расчетной СКФ. Как указано выше, при болезни Фабри протеинурия обычно нарастает по мере прогрессирования ХБП, поэтому полученные данные служат доводом в пользу более раннего назначения ФЗТ. В когорте больных, получавших лечение агалсидазой бета, срок между появлением симптомов и началом ФЗТ был одним из факторов, позволявшим предсказать прогрессирование нефропатии. У мужчин, начавших лечение более чем через 24 года после появления первых симптомов, вероятность ухудшения функции почек была в 2,9 раза выше (p=0,0113), чем у пациентов, которым ФЗТ была начата в более ранние сроки.

Для уменьшения экскреции белка с мочой целесообразно также применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. В исследовании FAASET у 24 пациентов с болезнью Фабри снижение отношения содержания белка и креатинина в моче <0,5 мг/г или по крайней мере на 50% на фоне терапии агалсидазой бета в сочетании с ингибиторами АПФ и/или блокаторами рецепторов ангиотензина II привело примерно к двукратному снижению темпов ухудшения функции почек (p=0,018), хотя у 2/3 пациентов, достигших указанного значения показателя, все же продолжалось снижение СКФ [17].

Если у пациента с болезнью Фабри развивается терминальная хроническая почечная недостаточность, то методом выбора почечной заместительной терапии считают трансплантацию почек. В США у пациентов с

болезнью Фабри, не получавших ФЗТ, 3-летняя выживаемость на диализе была ниже, чем у пациентов с другими недиабетическими нефропатиями (63% и 74%, соответственно; $p=0,03$) [18], в то время как 5-летняя выживаемость реципиентов почечного трансплантата и самого трансплантата (83% и 75%, соответственно) была сходной с таковой в контрольной группе (82% и 67%) [19]. По данным T. Shah и соавт., пятилетняя выживаемость почечного трансплантата у 197 пациентов с болезнью Фабри (74%) была выше, чем у пациентов с нефропатиями другого происхождения (69%), но сопоставимой с таковой в когорте больных, подобранных по возрасту [20]. Пятилетняя выживаемость пациентов с болезнью Фабри после трансплантации почек составила 81% и была сходной с выживаемостью больных с другими нефропатиями, но ниже, чем у пациентов, подобранных по возрасту (90%).

Почечная заместительная терапия не является противопоказанием к лечению рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А, так как их фармакокинетика не меняется у диализных пациентов [21,22]. Результаты наблюдательных исследований подтверждают хорошую переносимость и безопасность ФЗТ у диализных пациентов и реципиентов почечного трансплантата, хотя ее эффективность в профилактике неблагоприятных исходов у таких больных нуждается в дополнительном изучении [23]. A. Talbot и соавт. сравнивали сердечно-сосудистые исходы на фоне 10-летней ФЗТ у 10 мужчин с терминальной почечной недостаточностью и 15 мужчин без ХБП 5 стадии [24]. У пациентов с ХБП 5 стадии масса миокарда значительно увеличилась по сравнению с исходной (в среднем на $35,4 \text{ г/м}^{2,7}$), в то время как у пациентов группы сравнения она оставалась относительно стабильной (увеличение на $5,7 \text{ г/м}^{2,7}$). Частота сердечно-сосудистых исходов, включая внезапную смерть, аритмии и имплантацию водителя ритма, у пациентов с терминальной почечной недостаточностью была достоверно выше, чем у больных без ХБП 5 стадии (100% и 26%, соответственно; $p<0,0001$). При интерпретации этих данных следует учитывать, что в исследовании не было контрольной группы пациентов, не получавших ФЗТ. Кроме того, терминальная почечная недостаточность и лечение гемодиализом ассоциируются с нарастанием гипертрофии миокарда и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности желудочковых аритмий. Соответственно, полученные результаты не позволяют сделать вывод о неэффективности ФЗТ у пациентов с ХБП 5 стадии, но лишней раз подтверждают, что ее следует начинать на более раннем этапе до развития необратимых изменений внутренних органов. В другом сравнительном исследовании R. Mignani и соавт. изучали результаты ФЗТ в течение около 4 лет у 34 больных, получавших лечение гемодиализом или перенесших трансплантацию почки [25]. Индекс массы миокарда левого желудочка увеличился у диализных пациентов, но оставался стабильным после трансплантации почки. Таким образом, риск сердечно-сосуди-

стых исходов у пациентов с болезнью Фабри и терминальной хронической почечной недостаточностью, вероятно, зависит от метода почечной заместительной терапии, а эффективность ФЗТ в их профилактике может быть выше после трансплантации почки.

По мнению экспертов, терминальная хроническая почечная недостаточность (даже если не планируется трансплантация почки) не является основанием для отказа от ФЗТ, учитывая ее благоприятное влияние на другие проявления болезни Фабри, например, нейропатическую боль или гипертрофию миокарда [26]. Тем не менее, решение о назначении ФЗТ следует принимать индивидуально с учетом тяжести поражения других органов, а также желания пациента.

Поражение сердца

Характерным признаком поражения сердца при болезни Фабри является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, эхокардиографии и МРТ с контрастированием гадолинием [27]. Последний метод позволяет также диагностировать фиброз миокарда, который развивается при прогрессировании кардиомиопатии и ассоциируется с ухудшением результатов ФЗТ. В разных исследованиях гипертрофия миокарда определялась более чем у половины мужчин и примерно трети женщин с болезнью Фабри [28,29]. Поражение сердца может быть также единственным проявлением болезни Фабри [30]. У таких пациентов отсутствуют какие-либо симптомы заболевания в детском возрасте, а диагноз устанавливают путем скрининга.

D. Hughes и соавт. в 6-месячном двойном слепом исследовании определяли влияние агалсидазы альфа на содержание Gb3 в миокарде и массу левого желудочка, которую измеряли с помощью МРТ, у 15 взрослых мужчин с болезнью Фабри [31]. У 10 пациентов перед лечением имелась гипертрофия левого желудочка. У пациентов, получавших ФЗТ, индекс массы миокарда левого желудочка в течение 6 месяцев снизился на $6,4 \text{ г/м}^2$, а в группе плацебо увеличился на 12 г/м^2 ($p=0,02$). В результате ФЗТ было отмечено снижение содержания Gb3 в миокарде. Продолжение терапии в течение 2 лет привело к значительному снижению толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Эффективность ФЗТ в профилактике прогрессирующей кардиомиопатии подтверждена также у женщин. C. Whybra и соавт. в 4-летнем исследовании изучали опыт применения агалсидазы альфа у 36 пациенток с болезнью Фабри [9]. У 25 женщин с гипертрофией левого желудочка индекс массы миокарда значительно снизился через 12 месяцев. У половины из них он уменьшился более чем на 20%, а у трети — на 10-20%. Почти у трети пациенток масса миокарда нормализовалась. Развитие гипертрофии левого желудочка наблюдали лишь у 1 из 11 пациенток, у которых исходно она отсутствовала.

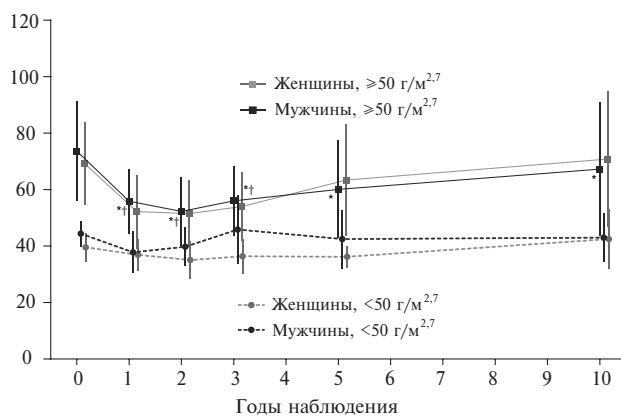


Рис. 2. Изменения ИММЛЖ (г/м^{2.7}) в течение 10 лет у женщин и мужчин с ГЛЖ и без ГЛЖ. * $p < 0,05$ по сравнению с исходным у мужчин с ГЛЖ; $^{\dagger}p < 0,05$ по сравнению с исходным у женщин с ГЛЖ, $^{\ddagger}p < 0,05$ по сравнению с исходным у женщин без ГЛЖ

Сходные результаты были получены при лечении агалсидазой бета, которое в течение в среднем 4,5 лет привело к достоверному снижению индекса массы миокарда левого желудочка у 30 пациентов с болезнью Фабри ($p < 0,005$) [32]. В другом исследовании 4-летняя терапия агалсидазой бета также вызвала уменьшение массы миокарда левого желудочка и улучшение диастолической функции у 11 пациентов с болезнью Фабри [33]. D. Germain и соавт. сопоставили изменения массы миокарда левого желудочка у 115 и 48 мужчин с болезнью Фабри, получавших и не получавших агалсидазу бета в течение более 2 лет [34]. Средняя длительность наблюдения пациентов в двух группах составила 4,8 и 4,1 лет, соответственно. У пациентов, начавших лечение в более молодом возрасте (18-30 лет), средняя масса миокарда левого желудочка снижалась на 3,6 г в год, в то время как без лечения у мужчин того же возраста она увеличивалась на 9,5 г в год ($p < 0,0001$). Более поздняя терапия также задерживала прогрессирование гипертрофии левого желудочка, однако разница между группами сравнения была меньше и не достигала статистического значения.

Недавно были опубликованы результаты 10-летней ФЗТ агалсидазой альфа у 45 взрослых пациентов с болезнью Фабри (21 мужчина и 24 женщины) [35]. Перед началом лечения гипертрофия левого желудочка имела у 71% мужчин и 67% женщин. Через 10 лет индекс массы миокарда левого желудочка у пациентов без гипертрофии миокарда существенно не изменился. У мужчин исходно повышенный индекс массы миокарда достоверно снизился в течение первого года после начала ФЗТ, а достигнутый эффект сохранялся через 10 лет. У женщин снижение исходно повышенного индекса массы миокарда левого желудочка отмечалось в течение первых 3 лет после назначения ФЗТ, однако через 10 лет среднее его значение не отличалось от исходного показателя (рис. 1). ФЗТ вызвала также улучшение клинических проявлений поражения сердца, в частно-

сти уменьшение тяжести сердечной недостаточности по крайней мере на один функциональный класс у 22 из 42 пациентов и стенокардии у 15 из 42 пациентов. Таким образом, длительная терапия агалсидазой альфа предупреждала прогрессирование и уменьшала проявления кардиомиопатии при болезни Фабри.

F. Weidemann и соавт. сопоставили результаты ФЗТ в зависимости от сроков ее назначения у 32 пациентов с болезнью Фабри, у 20 из которых при МРТ с контрастированием гадолинием выявили легкий или распространенный фиброз миокарда [36]. У пациентов без фиброза ФЗТ привела к значительному уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка, улучшению функции миокарда и толерантности к физической нагрузке, в то время как у больных с легким и тяжелым фиброзом гипертрофия миокарда уменьшилась незначительно, а функция левого желудочка и переносимость физической нагрузки не изменились. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что ФЗТ следует начинать до развития необратимого поражения миокарда, так как в этом случае можно ожидать более значительного регресса гипертрофии левого желудочка и улучшения его функции.

Поражение центральной нервной системы

Частота инсульта, в основном ишемического, у 2446 пациентов с болезнью Фабри, включенных в Fabry Registry, составила 5,6%, в том числе 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин, а медиана возраста на момент первого инсульта — 49,0 и 45,7 лет, соответственно. У значительной части пациентов инсульт развился до того, как был установлен диагноз болезни Фабри [37]. При МРТ бессимптомные изменения белого вещества головного мозга, характерные для поражения мелких сосудов, могут быть выявлены у большинства взрослых пациентов с болезнью Фабри [38]. Например, в одном исследовании частота изменений на МРТ головного мозга составила 68% у 50 пациентов в среднем возрасте 33 года [39]. В самом крупном исследовании у 223 пациентов с болезнью Фабри основными предикторами выраженности изменений белого вещества головного мозга были возраст и инсульт в анамнезе [40].

Эффективность ФЗТ в профилактике инсульта у пациентов с болезнью Фабри не доказана. Установить ее сложно, так как для этого необходимы крупные и длительные плацебо-контролируемые исследования. Развитие инсульта на фоне ФЗТ не исключает благоприятный эффект лечения, так как применение рекомбинантных препаратов α -галактозидазы А, особенно начатое на поздних этапах развития болезни, не всегда позволяет остановить ее естественное прогрессирование [41]. При МРТ в динамике на фоне ФЗТ у части пациентов отмечается нарастание изменений головного мозга [42], что не может служить основанием для прекращения лечения. A. Fellgiebel и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании проанализировали результаты МРТ головного мозга у 41 пациента с болезнью Фабри (средний возраст 44 года, 38 мужчин и

3 женщины) [43]. У 25 из них проводилась терапия агалсидазой бета, у 16 – плацебо. Исходно изменения белого вещества отмечались у 63% больных и были более выраженными у 11 пациентов, перенесших инсульт. Среди пациентов более молодого возраста (≤ 50 лет) отсутствие прогрессирования изменений на МРТ в течение в среднем 27 месяцев при применении агалсидазы бета наблюдали чаще, чем в группе плацебо: 44% (8/18) и 31% (4/13), соответственно ($p=0,014$). Число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться эффекта, составило 8. Таким образом, это исследование показало, что ФЗТ задерживает прогрессирование поражения головного мозга у пациентов с болезнью Фабри.

Всем пациентам, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку, показаны стандартные меры вторичной профилактики, в частности применение аспирина и статинов, а также эффективный контроль АД при наличии артериальной гипертензии. Судить о целесообразности назначения аспирина для первичной профилактики нарушений мозгового кровообращения у пациентов с признаками поражения белого вещества головного мозга сложно, учитывая отсутствие данных соответствующих исследований. Первичная профилактика может быть обоснованной при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как пожилой возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия и т.п.

Нейропатическая боль

Нейропатическая боль (акропарестезии) – это один из ключевых ранних симптомов болезни Фабри, сопровождающихся значительным ухудшением качества жизни. По данным регистра FOS [44], акропарестезии наблюдались у 76% мужчин и 64% женщин с болезнью Фабри и начинались в возрасте в среднем 9,4 и 16,9 лет, соответственно. Возможные механизмы нейропатической боли включают в себя поражение мелких нервных волокон в результате накопления сфинголипидов в ганглиях дорзального корня или эндотелиальных клетках сосудов [45] или прямое действие lyso-Gb3 на ганглии или аксоны А δ волокон [46]. Выделяют два типа боли при болезни Фабри – хроническая боль в кистях и стопах, выраженность которой может быть переменной, и приступы интенсивных болей, возникающие при повышении температуры окружающей среды или тела, а также под действием физической нагрузки, и продолжающиеся от нескольких минут или часов до нескольких дней.

Влияние ФЗТ на нейропатическую боль изучалось в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. В первое из них были включены 26 мужчин в возрасте ≥ 18 лет с болезнью Фабри, которые в течение 24 недель получали агалсидазу альфа или плацебо [11]. Динамику боли оценивали с помощью вопросника Brief Pain Inventory (BPI), состоящего из 9 вопросов, ответы на которые дают по шкале от 0 до 9. Исходно две группы больных были сопоста-

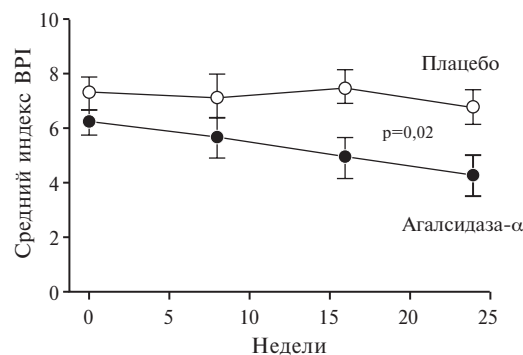


Рис. 2. Изменение среднего индекса боли (BPI) при лечении агалсидазой альфа и плацебо

вимы по возрасту (в среднем около 34 лет), длительности болезни и количеству пораженных органов, однако средний индекс BPI был выше в группе плацебо. В течение 24 недель он достоверно снизился в группе пациентов, получавших агалсидазу альфа, и существенно не изменился в группе плацебо ($p=0,02$ между двумя группами) (рис. 2). Кроме того, ФЗТ привела к значительному снижению интенсивности боли ($p=0,02$) и улучшению качества жизни, связанного с болью ($p=0,05$). До исследования большинство пациентов двух групп (11/14 и 11/12, соответственно) принимали различные анальгетические препараты. Во время исследования 4 пациента основной группы отказались от их приема в течение первых 8 недель (в среднем через 30,5 дня), в то время как в группе плацебо все больные были вынуждены продолжать анальгетическую терапию ($p=0,03$). Среднее количество дней, когда пациенты не принимали анальгетики, составило $74,5 \pm 22,5$ и $12,9 \pm 6,11$, соответственно, в двух группах ($p=0,02$). Таким образом, в этом исследовании лечение агалсидазой альфа вызывало уменьшение акропарестезий по сравнению с плацебо. После завершения двойного слепого исследования 10 больных группы плацебо были переведены на ФЗТ, что привело к снижению индекса интенсивности боли в среднем с 6,9 до 4,5 [47]. Кроме того, длительная терапия агалсидазой альфа сопровождалась улучшением потоотделения. Последний эффект имеет важное значение, так как гипогидроз/ангидроз ухудшают переносимость изменений температуры окружающей среды, которые являются одним из основных факторов, вызывающих приступы боли при болезни Фабри.

В другом двойном слепом, плацебо-контролируемом 20-недельном исследовании изучали эффективность агалсидазы бета у 58 больных с болезнью Фабри [12]. Интенсивность боли оценивали с помощью короткой формы вопросника McGill. Индексы боли по всем 5 шкалам вопросника значительно уменьшились как в основной группе, так и в группе плацебо, а достоверная разница между двумя группами отсутствовала. После завершения двойной слепой фазы все пациенты про-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

должны или начали лечение агалсидазой бета открытым методом. Во время открытого периода индексы боли оставались низкими. Пять пациентов полностью прекратили прием обезболивающих препаратов, а 6 — снизили их дозы и/или кратность приема (преимущественно из основной группы). Таким образом, более длительная терапия агалсидазой бета привела к уменьшению акропарестезий у части пациентов с болезнью Фабри. Кроме того, в одном исследовании этот препарат вызывал улучшение функции мелких нервных волокон, которую оценивали с помощью специальных методов [48]. Подтверждением эффективности ФЗТ в лечении нейропатической боли могут служить также данные регистров. Например, в регистре FOS терапия агалсидазой альфа через 2 и 3 года привела к значительному уменьшению выраженности нейропатической боли ($p < 0,05$), которая исходно имела у 81% мужчин и 65% женщин с болезнью Фабри [49].

Хотя ФЗТ может уменьшить нейропатическую боль у пациентов с болезнью Фабри, эффект ее может быть неполным, достигается не сразу и не во всех случаях, поэтому больные нуждаются в приеме симптоматических препаратов. Нестероидные противовоспалительные препараты и простые анальгетики у таких пациентов обычно мало эффективны, а средствами первой линии в лечении нейропатической боли считают карбамазепин, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, прегабалин и габапентин [50]. В рандомизированных исследованиях эффективность подобных препаратов у пациентов с болезнью Фабри не изучалась. Y. Schuller и соавт. в систематизированном обзоре литературы обобщили опыт применения различных симптоматических средств (26 публикаций) у 55 пациентов с болезнью Фабри и нейропатической болью [51]. Наиболее эффективным препаратом оказался карбамазепин, который уменьшал или купировал боль у 22 (88%) из 25 пациентов (полный эффект у 5, частичный у 17). Лечение фенитоином привело к полному купированию или частичному уменьшению боли у 13 (68%) из 19 пациентов, а у 8 больных отмечалось значительное уменьшение частоты приступов боли. При применении габапентина акропарестезии уменьшились у 6 из 7 пациентов. Учитывая ограниченный опыт изучения противосудорожных препаратов и антидепрессантов, тактику лечения акропарестезий при болезни Фабри следует определять индивидуально с учетом

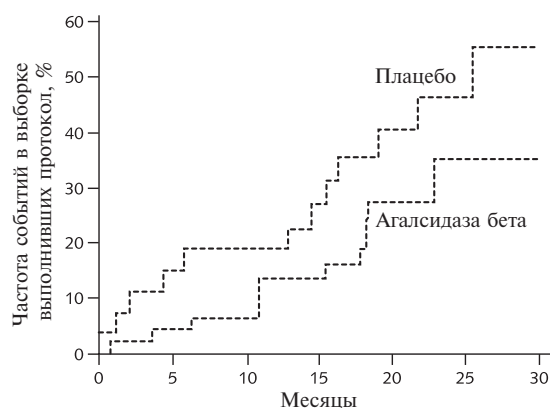


Рис. 3. Частота неблагоприятных исходов при лечении агалсидазой бета или плацебо в рандомизированном исследовании у 82 пациентов с болезнью Фабри

общих рекомендаций по лечению нейропатической боли. Могут быть использованы карбамазепин (200–800 мг/сут), габапентин (100–2400 мг/сут) и фенитоин (300 мг/сут), а также прегабалин (75–300 мг/сут), трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (дулоксетин, венлафаксин) [52].

Неблагоприятные исходы

Эффективность ФЗТ в профилактике неблагоприятных исходов изучалась в одном рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 82 взрослых пациентов с болезнью Фабри и легким или умеренным нарушением функции почек (сывороточный уровень креатинина от 1,2 до 3,0 мг/дл) [53]. Больные были рандомизированы на две группы (2:1) и в течение до 35 мес (медиана 18,5 мес) получали лечение агалсидазой бета или плацебо. Комбинированная конечная точка включала в себя смерть, почечные (увеличение сывороточного креатинина по крайней мере на 33% или развитие терминальной хронической почечной недостаточности), сердечные (аритмии, стенокардия, инфаркт миокарда) или цереброваскулярные (инсульт, транзиторная ишемическая атака) исходы. Частота неблагоприятных исходов при ФЗТ и лечении плацебо составила 27% и 42%, соответственно. В выборке пациентов, выполнивших протокол, терапия агалсидазой

ТАБЛИЦА 2. Частота неблагоприятных исходов при лечении агалсидазой бета в рандомизированном контролируемом исследовании

Конечные точки	Агалсидаза бета (n=51), n	Плацебо (n=31), n	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Комбинированная конечная точка	14	13	0,47 (0,21–1,0)	0,06
Почечные исходы (увеличение креатинина на 33%, тХПН)	10 (10; 0)	7 (7; 0)	0,49 (0,17–1,4)	0,18
Сердечные исходы (аритмии, стенокардия, ИМ)	3 (2; 0; 1)	4 (3; 1; 0)	0,42 (0,058–2,7)	0,42
Цереброваскулярные исходы (инсульт, ТИА)	0 (0; 0)	2 (2; 0)	0 (0–3,2)	0,14
Смерть	1	0	-	-

Примечание: ИМ - инфаркт миокарда, ТИА - транзиторная ишемия атака. Отношение рисков рассчитывали с поправкой на дисбаланс протеинурии, тХПН - терминальная хроническая почечная недостаточность

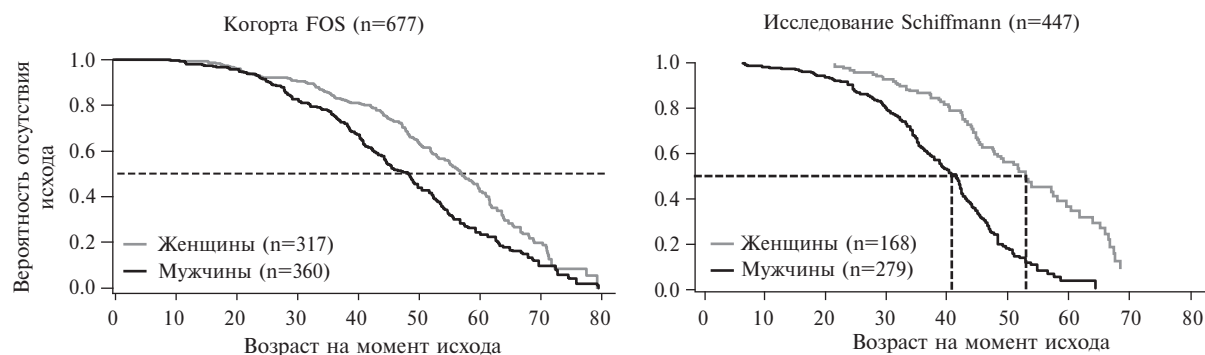


Рис. 4. Вероятность отсутствия неблагоприятных исходов (со стороны сердца и почек, инсульт и смерть) при лечении агалсидазой альфа (когорта FOS) и естественном течении заболевания (исследование R.Schiffmann и соавт.)

бета достоверно задерживала наступление первичной конечной точки (скорректированное отношение рисков 0,39; 95% ДИ 0,16-0,93; $p=0,034$) (табл. 2; рис. 3). Этот эффект был достигнут в основном за счет снижения частоты почечных осложнений, хотя частота сердечных и цереброваскулярных исходов также была несколько ниже в основной группе. Лечение было более эффективным у пациентов с расчетной СКФ более 55 мл/мин/1,73 м² (отношение рисков 0,19; 95% ДИ 0,05-0,82; $p=0,025$).

В настоящее время эффективность ФЗТ в профилактике неблагоприятных исходов изучается на основании регистров с использованием “исторического” контроля, т.е. исследований, в которых оценивалось естественное течение болезни Фабри до появления рекомбинантных препаратов α -галактозидазы А. В самом крупном таком исследовании M.Weck и соавт. [54] ретроспективно проанализировали риск неблагоприятных исходов (со стороны почек или сердца, инсульт или смерть) при лечении агалсидазой альфа у 667 больных, включенных в регистр FOS. В качестве контроля использовали результаты исследования R.Schiffmann и соавт., которые оценивали течение заболевания у 447 пациентов с болезнью Фабри, не получавших лечения [7]. При лечении агалсидазой альфа медиана возраста на момент наступления неблагоприятного события у мужчин и женщин (48,0 и 56,9 лет, соответственно) превышала таковую в контрольной группе (41 и 53 года, соответственно) (рис. 4). ФЗТ привела также к увеличению медианы возраста, в котором выживаемость больных снижалась до 50% (77,5 лет против 60 лет в исследовании R.Schiffmann и соавт.). Таким образом, ФЗТ задерживала развитие неблагоприятных исходов у пациентов с болезнью Фабри и оказывала благоприятное влияние на выживаемость.

В другом исследовании изучали результаты 10-летней ФЗТ агалсидазой бета у 52 пациентов с болезнью Фабри [55]. В течение указанного срока у 81% больных не были зарегистрированы какие-либо серьезные клинические исходы, а 94% пациентов были живы в конце периода наблюдения. Наиболее значительного эффекта удалось достичь у пациентов, которые начинали лечение в более молодом возрасте при отсутствии призна-

ков необратимого поражения почек, в то время как при поздно начатом лечении прогрессирование заболевания продолжалось.

Заключение

Судить о сравнительной эффективности двух рекомбинантных препаратов α -галактозидазы А сложно, учитывая отсутствие адекватных прямых сравнительных исследований. Тем не менее, результаты многочисленных контролируемых и неконтролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что длительная заместительная терапия как агалсидазой альфа, так и агалсидазой бета задерживает ухудшение функции почек и прогрессирование гипертрофии миокарда и поражения центральной нервной системы, уменьшает нейропатическую боль, улучшает качество жизни и снижает риск неблагоприятных исходов у пациентов с болезнью Фабри. Результаты лечения в значительной степени зависят от возраста, в котором назначена ФЗТ. Более ранняя терапия, начатая до развития необратимого поражения жизненноважных органов, позволяет добиться большего эффекта, чем позднее лечение.

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В., Фомин В.В., Кобалава Ж.Д., Пулин А.А. Диагностика и лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2013;22(2):11-20.
2. Пулин А.А., Фомин В.В., Бровко М.Ю., Гирина С.С., Моисеев С.В. Трудности диагностики и лечения болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2014;24(2):62-8.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал. ЛРС №00551/09.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим. ЛРС №003334/09.
5. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. *J Inher Metab Dis* 2012;35(2):227-43.
6. Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И., Бровко М.Ю., Коптелова Н.В. Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к ферментозаместительной терапии. *Клин фармакол тер* 2015;25(4):63-9.
7. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102-11.
8. West M, Nichols K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1132-9.
9. Whybra C, Miebach E, Mengel E, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med* 2009;11:441-9.
10. Germain D, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547-57.
11. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743-9.
12. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of

- recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345(1):9-16.
13. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(1):137-48.
 14. Golán L, Goker O, Holida M, Kantola I, Klopowski M, Kuusisto J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3435-44.
 15. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M on behalf of the FOS Investigators. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:60-9.
 16. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst G, Oliveira JP, Serra A, et al on behalf of the Fabry Registry. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1042-9.
 17. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase beta therapy. *J Med Genet* 2015; 52(12):860-6.
 18. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002;61:249-55.
 19. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, Kaplan B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000;69:2337-9.
 20. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009;87:280-5.
 21. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1920-25.
 22. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004;66:1279-82.
 23. Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM, Breuning F, Oliveira JP, Ruggerenti P, Sunder-Plassmann G. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:379-85.
 24. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart* 2015;101(4):287-93.
 25. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, Cioni A, Comotti C, Cossu M, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1628-35.
 26. Biegstraaten M, Arngriansson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:36.
 27. Моисеев С.В. Поражение сердца при болезни Фабри: как заподозрить, диагностировать и лечить? *Клин фармакол тер* 2012;21(3):72-7.
 28. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130:367-73.
 29. Linhart A, Kampmann C, Zamorano J, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228-35.
 30. Nakao S., Takenaka T., Maeda M. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288-93.
 31. Hughes D, Elliott P, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94(2):153-8.
 32. Collin C, Briet M, Tran TC, Beaussier H, Benistan K, Bensalah M, et al. Long-term changes in arterial structure and function and left ventricular geometry after enzyme replacement therapy in patients affected with Fabry disease. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(1):43-54.
 33. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009;95(13):1103-7.
 34. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al.; on behalf of the Fabry Registry. 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.
 35. 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.
 36. Weidemann F, Niemann M, Breuning F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119(4):524-9.
 37. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry registry. *Stroke* 2009;40:788-94.
 38. Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A. Fabry disease: recognition, diagnosis, and treatment of neurological features. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(7):33.
 39. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, Schiffmann R. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998;50(6):1746-9.
 40. Rost NS, Cloonan L, Kanakis AS, Fitzpatrick KM, Azzariti DR, Clarke V, et al. Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology* 2016;86(20):1880-6.
 41. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:47.
 42. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(11):1249-54.
 43. Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovasc Dis* 2014;38(6):448-56.
 44. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3):236-42.
 45. Schiffmann R. Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. *Acta Neurol Belg* 2006;106(2):61-5.
 46. Biegstraaten M, et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2012;106(2):135-41.
 47. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2003;28(6):703-10.
 48. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004;62(7):1066-72.
 49. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A; FOS European Investigators. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy—a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain* 2007;23(6):535-42.
 50. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73.
 51. Schuller Y, Linthorst GE, Hollak CEM, Van Schaik IN, Biegstraaten M. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease – a systematic review. *BMC Neurology* 2016;16:25.
 52. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero-Sola A, Hilz MJ, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2016;22(7):568-76.
 53. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al; Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(2):77-86.
 54. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al; the Fabry Outcome Survey Study Group. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genetics Metab Rep* 2015;3:21-7.
 55. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, 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.

Treatment for Fabry disease

S.V. Moiseev, P.I Novikov, V.V.Fomin

Fabry disease – is a rare hereditary disease involving kidneys, heart, central and peripheral nervous system, skin, eyes and other organs. Enzyme replacement therapy with recombinant agalsidase alfa and beta for Fabry disease is available since 2001. Numerous studies, including double blind, placebo-controlled clinical trials, showed that enzyme replacement therapy retards progression of kidney dysfunction, left ventricular hypertrophy and central nervous system disease, lessens neuropathic pain, improves health-related quality of life and decreases a risk of unfavorable outcomes in patients with Fabry diseases.

Key words. *Fabry disease, treatment, outcomes.*
Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 63-70.