

## К вопросу о значимости дозировки препаратов в ферментозаместительной терапии при болезни Фабри\*

D. G. Warnock<sup>1</sup>, M. Mauer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama;

<sup>2</sup> Departments of Pediatrics and Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Реферативный перевод: С.С. Никитин

*Болезнь Фабри (БФ) – X-сцепленное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем лизосомальную гидролазу α-галактозидазу А, при котором происходит прогрессирующее накопление в лизосомах глоботриаозилцерамида и связанных гликофинголипидов. У пациентов мужского пола с классическим фенотипом болезни заболевание клинически манифестирует в детском или подростковом возрасте и характеризуется несколькими симптомами, в том числе нарушением почечной функции, цереброваскулярными осложнениями, сердечной недостаточностью и в конечном счете преждевременной смертью.*

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, болезни накопления, лизомальные болезни, X-сцепленная лизосомальная болезнь, глоботриаозилцерамид, гликофинголипиды, кардиомиопатия, почечная недостаточность, микроальбуминемия, ферментозаместительная терапия, агалсидаза α, Реплагал, агалсидаза β, Фабразим, нейропатическая боль, магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием, инсульт, транзиторная ишемическая атака

Болезнь Фабри (БФ) обусловлена мутациями в гене, кодирующем лизосомальную гидролазу альфа-галактозидазу А, с прогрессирующим накоплением в лизосомах глоботриаозилцерамида и связанных гликофинголипидов [1].

Существенной особенностью БФ является нефропатия. Протеинурия предвещает и способствует прогрессирующему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое со временем приводит к терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов на 3–5-й декаде жизни [2]. Нефропатия при БФ у женщин, как правило, протекает в менее тяжелой форме. Следует отметить, что у гетерозиготных пациенток с прогрессирующим поражением почек терминальной стадии почечной недостаточности, также как и у гемизиготных мужчин, наступает в одном и том же, среднем, возрасте [3].

Сегодня общепризнанным лечением БФ является ферментозаместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной альфа-галактозидазой, включая агалсидазу альфа (Реплагал, Replagal, Shire Pharmaceuticals) и агалсидазу бета (Фабразим, Fabrazyme, Genzyme Corporation) [4, 5]. ФЗТ стабилизирует или замедляет прогрессирование нефропатии у пациентов с БФ [6–8], особенно в тех случаях, когда удается обеспечить контроль за протеинурией на уровне 0,5 г/сут [9]. Лечение заключается во внутривенном введении 1 мг/кг агалсидазы бета 1 раз в 2 нед или 0,2 мг/кг агалсидазы альфа 1 раз в 2 нед. Показано, что за исключением количест-

ва вводимого белка различия между 2 препаратами минимальны [10, 11]. Отмечаются различия в ответе на ФЗТ, при этом 5-кратная разница в доставляемой дозе может влиять на стабилизацию почечной функции, по крайней мере у некоторых пациентов [12, 13]. Непредвиденные сложности на производстве, приведшие к дефициту во всем мире препарата Фабразим (Genzyme) в период с июня 2009 по январь 2012 г., привлекли особое внимание к вопросам, связанным с выбором эффективной дозы ФЗТ при БФ.

F. Weidemann и соавт. описали опыт лечения пациентов в Германии во время перебоев поставок Фабразима, результатом которых стало изменение схемы терапии у многих больных [14]. Были собраны и систематизированы полные данные за период, предшествующий изменению дозы ФЗТ, за период коррекции дозы и за 1 год после изменения дозирования. F. Weidemann и соавт. сообщили, что решение о схеме дозирования во время перебоев в поставках принимали на основании консенсусных клинических критериев, а не по принципу рандомизированного проспективного исследования, что явилось существенным сдерживающим фактором при сравнении групп лечения. Пациенты с более тяжелым поражением были в группе получавших агалсидазу бета, а с более легкой формой – в группе получавших агалсидазу альфа. Из 105 пациентов треть продолжили ФЗТ стандартными дозами (1 мг/кг 1 раз в 2 нед), в то время как остальные пациенты начали получать сниженные дозы

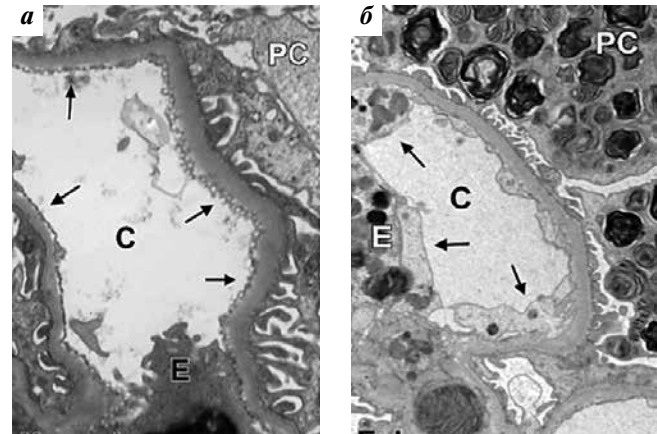
\* J Am Soc Nephrol. 2014. Apr; 25(4):653-5.

агалсидазы бета (0,3–0,5 мг/кг 1 раз в 2 нед) или были переведены на лечение агалсидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед.

Состояние пациентов в группе стандартных доз оставалось стабильным, однако в группе применения сниженных доз отмечали усугубление состояния по таким показателям, как усиление приступов боли и оценка тяжести заболевания; в группе со сменой фермента также наблюдали усугубление состояния – усиление приступов боли и хронической боли, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и ухудшение оценки тяжести заболевания. В группе сниженных доз как у мужчин, так и у женщин расчетная СКФ снизилась примерно на 3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом аналогичная тенденция отмечалась в группе пациентов с менее тяжелыми поражениями, которые были переведены на лечение другим ферментом ( $p = 0,09$ ), в то время как в группе стандартных доз данный показатель остался без изменений. Соотношение альбумин/креатинин повысилось только в группе смены фермента. При том, что существенных изменений со стороны целевых органов за 1 год наблюдения не зарегистрировано, скорее всего, данный период времени слишком короткий для оценки подобных анализов, тем более что большинство пациентов стабильно получали ФЗТ в адекватных дозах минимум в течение 1 года до перебоев в поставках препарата.

В 2 исследованиях с вовлечением небольшого числа пациентов – 10 [15] и 11 [16] через 12 мес после перевода на лечение агалсидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед не было зарегистрировано нарастания симптомов или увеличения показателей, свидетельствующих о поражениях органов. При этом сравнение с получавшими ФЗТ в полной дозе не проводили. Исследование, выполненное F. Weidemann и соавт. [14], показало различия в исходах в результате снижения терапевтических доз ФЗТ, но авторы предостерегают о риске сделать потенциально неверные выводы на основании результатов со статистически недостаточной достоверностью.

Доза агалсидазы бета (1 мг/кг 1 раз в 2 нед) была одобрена на основании результатов, свидетельствующих о том, что 20 нед лечения взрослых пациентов существенно очистило эндотелиальные клетки от глоботриаозилцерамида (GL-3), накопленного преимущественно в околоканальцевых капиллярах в почках, а также в сердце и коже [4]. Данный эффект сохранялся в течение 11 мес, при том что отмечались и меньшие эффекты в отношении клеток гладкой мускулатуры сосудов и дистальных канальцев и подоцитов. Через 54 мес ФЗТ в такой дозе повторно выполненные анализы биоптатов почек показали, что подоциты лишь частично очистились от GL-3 у 4 и остались без изменения у 2 пациентов [8] (рис. 1). В Европе агалсидаза альфа (Реплагал) в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед была утверждена на основании данных за 6 мес, полученных

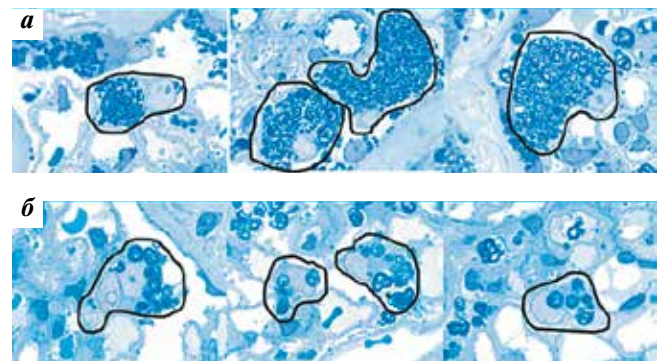


**Fig. 1.** Difference in the structure of capillary endothelial layer (arrow) in human renal biopsy of healthy (a) persons and patients with Fabry disease (b). Significant reduction in endothelial fenestration in patients with Fabry disease, alteration of podocytes. C – capillaries; E – endothelial cells; RS – podocytes [17]

в рамках плацебоконтролируемых испытаний, а также данных за 18 мес открытого исследования поддерживающей терапии. Первичной конечной точкой исследования ТКТ003 был эффект ФЗТ в отношении сильной изнуряющей боли. В резюме исследования сообщается об улучшении почечной функции и уменьшении боли, снижении массы сердца и содержания GL-3 в клетках почек, сердца и печени (URL: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3917b2\\_02\\_fda-backgrounder.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3917b2_02_fda-backgrounder.pdf)).

Следует отметить, что прогрессирующее накопление GL-3 в эндотелиальных клетках клубочков с возрастом у детей с БФ не происходит, при этом накопление GL-3 в подоцитах не только прогрессирует по мере взросления пациента, но также коррелирует с шириной педикул подоцитов, а ширина педикул и отложения GL-3 в подоцитах коррелируют с протеинурией (рис. 2) [17].

Аналогичные изменения отмечаются у пациентов, участвовавших в исследовании во взрослом возрасте, при том что среднее содержание GL-3 в эндотелиаль-



**Fig. 2.** Reduction in GL-3 deposits in podocytes: a – biopsy before treatment. Multiple close-packed clusters of GL-3 filling cytoplasm of podocytes; b – decrease in GL-3 content on the background of enzyme replacement therapy. Magnification  $\times 100$  (Figure taken from Thurberg B. L. et al., 2002).

ных клетках клубочков остается постоянным (В. Najafian и М. Maue, неопубликованные результаты). В недавно опубликованных данных сообщается о сглаживании педикул и отложении GL-3 в подоцитах у молодого японца с БФ с тяжелой нейропатической болью при нормальной почечной функции, но очень низким уровнем протеинурии [18].

Протеинурия у взрослых лиц ранее признавалась в качестве важного фактора риска прогрессирования нефропатии при БФ, особенно при уровне протеинурии 1 г/сут [19, 20]. ФЗТ, по всей видимости, не оказывает благоприятного влияния на выраженную протеинурию у взрослых [7, 21], особенно у мужчин, однако на фоне ФЗТ может отмечаться стабилизация почечной функции, если не удастся обеспечить контроль за протеинурией с помощью блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [9].

По данным недавно выполненных исследований, у пациентов более молодого возраста и пациентов женского пола были описаны эффекты ФЗТ, заключающиеся в снижении протеинурии (в частности, в снижении выделения альбумина у пациентов с относительно слабо выраженным вовлечением в патологический процесс почек или поражением почек с ранним началом, получавших более высокие дозы ФЗТ (1 мг/кг 1 раз в 2 нед). Исследование С. Tøndel и соавт. имеет особое значение, поскольку в его рамках на систематической основе выполнялся анализ биоптатов почек — до ФЗТ и через 5 лет после [22]. Проведение ФЗТ показало уменьшение или даже избавление от отложений GL-3 в подоцитах, связанное с совокупной дозой проводимой ФЗТ, а также уменьшение выделения с мочой альбумина при снижении отложений GL-3 в подоцитах. При более низких дозах ФЗТ ни количество GL-3 в подоцитах, ни альбуминурия не уменьшились. Аналогичным образом женщины с БФ, у которых обнаруживалось снижение протеинурии гломерулярного и тубулярного типа, в течение минимум 1 года получали агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед [23]. Данные исследования подчеркивают важность раннего начала ФЗТ (до появления серьезного необратимого поражения органов) и показывают значимость систематического гистологического анализа для оценки адекватности ответа на ФЗТ, а также роль подоцитов в протеинурии, выступающей в качестве свидетельства прогрессирования нефропатии при БФ. Мы надеемся, что в даль-

нейшем будут валидированы дополнительные биомаркеры, которые станут использоваться при принятии терапевтических решений (например, когда начинать лечение, в какой дозе); однако в настоящий момент серьезного рассмотрения требует необходимость выполнения гистологического исследования для каждого пациента.

Какие уроки мы извлекли за 2,5 года перебоев в поставках агалсидазы бета? Клинические испытания сложно проводить в случае редких заболеваний, таких как БФ, особенно при наличии уже утвержденных вариантов лечения, следствием чего является малое число пациентов, не получавших до этого соответствующего лечения. Таким образом, выполняемые даже не в совершенных условиях исследования, аналогичные представленному F. Weidemann и соавт. [14], которые воспользовались «злополучными» перебоем в поставках обсуждаемого препарата, важны. В условиях, когда пациенты сами выступали в качестве контрольной группы, отмечались значимые последствия снижения доз, даже в тех случаях, когда дозы не были снижены ниже уровня, утвержденного в Европе для агалсидазы альфа. За относительно короткий период последующего наблюдения, описанный F. Weidemann и соавт., в частности, были зарегистрированы изменения в сообщаемых пациентами исходах и почечной функции, но без развития серьезных изменений со стороны «таргетных» органов. Сообщаемые пациентами исходы требуют более систематической оценки, так как являются важными показателями ответа на ФЗТ и другие будущие варианты лечения БФ. В конечном счете могут найтись примеры случаев БФ, в которых одобренные сегодня максимальные дозы ФЗТ могут оказаться субоптимальными ввиду индивидуальных патофизиологических особенностей и/или относительно более поздней стадии болезни. Таким пациентам может потребоваться сугубо индивидуальный подход с коррекцией доз при неадекватном клиническом и тканевом ответах. Кроме того, существует необходимость в изучении новых дополнительных способов лечения пациентов с остаточными рисками, несмотря на текущие стандарты лечения.

*В реферате использованы материалы из: Thurberg B.L., Renne H., Colvin R.B. et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple types after enzyme replacement therapy. *Kidney International* 2002;(62):1933–46.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. Ed. by Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., 8<sup>th</sup> ed.,

New York: McGraw-Hill, 2001. Pp. 3733–74.

2. Branton M.H., Schiffmann R. Sabnis S.G. et al. Natural history of Fabry renal disease: Influence of alpha-galactosidase A activity

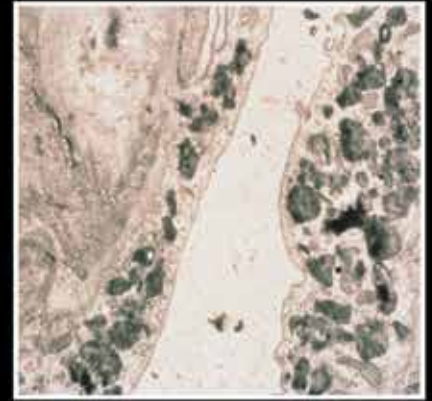
and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002;81: 122–38.

3. Ortiz A., Oliveira J.P., Waldek S. et al. Fabry Registry: Nephropathy in males and females

- with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1600–7.
4. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. 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;345:9–16.
5. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743–9.
6. Schiffmann R., Ries M., Timmons M., Flaherty J.T., Brady R.O. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: Safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:345–54.
7. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S. et al. Fabry Disease Clinical Trial Study Group: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77–86.
8. Germain D.P., 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.
9. Tahir H., Jackson L.L., Warnock D.G. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2609–17.
10. Desnick R.J. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: Lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1167–76.
11. Linthorst G.E., Hollak C.E., Donker-Koopman W.E. et al. Enzyme therapy for Fabry disease: Neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004;66:589–95.
12. Schiffmann R., Askari H., Timmons M. et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1576–83.
13. Fervenza F.C., Torra R., Warnock D.G. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. *Biologics* 2008;2:823–43.
14. Weidemann F., Krämer J., Duning T. et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol* 2014;25: xx–xx.
15. Tsuboi K., Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet Med* 2012;14:779–86.
16. Pisani A., Spinelli L., Visciano B. et al. Effects of switching from agalsidase beta to agalsidase alfa in 10 patients with Anderson-Fabry disease. *JIMD Rep* 2013;9:41–8.
17. Najafian B., Svarstad E., Bostad L. et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011;79:663–70.
18. Kanai T., Yamagata T., Ito T. et al. Foot process effacement with normal urinalysis in classic Fabry disease. *JIMD Rep* 2011;1:39–42.
19. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M. et al. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102–11.
20. Wanner C., Oliveira J.P., Ortiz A. et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2220–8.
21. Warnock D.G., Ortiz A., Mauer M. et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1042–9.
22. Tøndel C., Bostad L., Larsen K.K. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:137–48.
23. Prabakaran T., Birn H., Bibby B.M. et al. Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease [published online ahead of print November 8, 2013]. *Nephrol Dial Transplant*. doi:10.1093/ndt/gft452J.



Поражение белого вещества на МРТ,  
цереброваскулярный инфаркт.  
Снимок предоставлен доктором  
Edward M. Kaye, MD.



Прогрессирующее накопление субстрата  
в эндотелии сосудов ведет к ишемии  
и инфаркту.

## ЧАСТО ИМЕННО НЕВРОЛОГИ ПЕРВЫМИ ДИАГНОСТИРУЮТ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

*Ранние неврологические симптомы быстро прогрессируют  
до инсульта и других жизнеугрожающих состояний*

### РАННИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- **Акропарестезия**, проявляющаяся в виде хронической ноющей, колющей и жгучей боли или ощущения дискомфорта в ладонях и ступнях
- Кризы Фабри
- Непереносимость жары и/или холода
- Потеря слуха и звон в ушах
- Другие признаки периферической нейропатии: парестезия, нарушения чувствительности

### ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Ранние ишемические инсульты
- Тромбозы
- Преходящие нарушения мозгового кровообращения
- Гемипарезы
- Головокружение