

Т.В. Бушуева¹, Л.М. Кузенкова¹, Т.Э. Боровик¹, Л.П. Назаренко², Г.Н. Сеитова², М.Н. Филимонова²,
Н.А. Пичкур³, Н.В. Самоненко³, Т.А. Шкурко³, Э.Н. Ахмадеева⁴, А.К. Марданова⁵, Э.Р. Гарифуллина⁵,
О.П. Ковтун⁶, Ю.Л. Баженова⁶, И.Л. Алимова⁷, Е.А. Костякова⁷, Л.И. Минайчева², О.А. Салюкова²,
В.М. Сивоха², О.Л. Розенсон⁸

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² НИИ медицинской генетики, Томск, Российская Федерация

³ Национальная детская специализированная больница «Охматдет» Минздрава Украины, Киев

⁴ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

⁵ Республиканский перинатальный центр, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

⁶ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

⁷ Смоленская государственная медицинская академия, Российская Федерация

⁸ ООО «Мерк», Москва, Российская Федерация

Открытое несравнительное клиническое исследование III фазы по оценке частоты ответа и безопасности сапроптерина у пациентов с фенилкетонурией и гиперфенилаланинемией

Фенилкетонурия (ФКУ) — аутомно-рецессивное наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма аминокислот фенилаланина (ФА) и тирозина. Главным критерием диагностики ФКУ является повышенное содержание ФА в сыворотке крови, определяемое при неонатальном скрининге. При типичной ФКУ, чувствительной к тетрагидробиоптерину, сапроптерин способен восстанавливать нарушенную активность фермента фенилаланин-гидроксилазы, что в результате стимулирует нормальный метаболизм ФА и повышает толерантность пациента к натуральным продуктам. **Цель исследования:** оценить частоту ответа после восьмидневного применения сапроптерина, а также степень безопасности шестинедельного лечения препаратом у пациентов с ФКУ и гиперфенилаланинемией. **Пациенты и методы:** в исследование были включены 90 пациентов с ФКУ. Критерием ответа на восьмидневное применение сапроптерина являлось снижение содержания ФА в крови на 30% и более по сравнению с исходным значением. **Результаты:** положительный ответ на лечение наблюдался у 30 (33,3%) пациентов (95% ДИ 23,7–44,1). В общей популяции пациентов снижение уровня ФА в крови, по сравнению с исходным, на фоне восьмидневного приема препарата составило 14,1±28,4% (95% ДИ 8,2–20,1), в субпопуляции пациентов с положительной ответной реакцией — 44,3±15,1% (95% ДИ 38,6–49,9). Во время исследования нежелательные явления были зарегистрированы у 24 (26,7%) пациентов общей популяции и 16 (53,3%) пациентов в субпопуляции с ответной реакцией. **Выводы:** полученные результаты подтвердили эффективность и безопасность терапии сапроптеринем у пациентов с ФКУ, что согласуется с данными международных клинических исследований.

Ключевые слова: фенилкетонурия, гиперфенилаланинемия, фенилаланин, сапроптерин.

(Вестник РАМН. 2014; 7–8: 69–77)

T.V. Bushueva¹, L.M. Kuzenkova¹, T.E. Borovik¹, L.P. Nazarenko², G.N. Seitova², M.N. Filimonova²,
N.A. Pichkur³, N.V. Samonenko³, T.A. Shkurko³, E.N. Akhmadeeva⁴, A.K. Mardanova⁵, E.R. Garifullina⁵,
O.P. Kovtun⁶, Y.L. Bazhenova⁶, I.L. Alimova⁷, E.A. Kostyakova⁷, L.I. Minaycheva², O.A. Salyukova²,
V.M. Sivokha², O.L. Rozenson⁸

¹ Scientific Center of Children Health, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

³ National Children's Hospital «Oxmatdyt», Kiev, Ukraine

⁴ Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

⁵ Republican Perinatal Centre, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

⁶ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁷ Smolensk State Medical Academy, Russian Federation

⁸ LLC «Merck», Moscow, Russian Federation

Open, Non-Comparative Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sapropterin in Patients with Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia

Background: Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inherited disease associated with impaired metabolism of the amino acids phenylalanine (Phe) and tyrosine. The main criterion for diagnosis of PKU is high blood Phe level determined during neonatal screening. In case where PKU patient is responsive to tetrahydrobiopterin treatment, sapropterin restores the impaired activity of the enzyme phenylalanine hydroxylase, resulting in the stimulation of normal Phe metabolism and thereby enhancing patient tolerance to natural products. **Aim:** The present open, non-comparative clinical study was initiated to assess the degree and frequency of response after 8-day sapropterin administration and assess the safety of 6-week sapropterin treatment in patients with PKU and hyperphenylalaninemia. **Patients and methods:** The study enrolled 90 patients with PKU. The criterion of response to 8-day sapropterin therapy was the reduction of Phe blood levels $\geq 30\%$ compared with the baseline value. **Results:** Positive response to treatment was observed in 30 (33.3%) patients (95% CI 23.7–44.1). The mean percentage change in Phe blood levels after the 8-day response test period compared to Phe levels prior to dosing was 14.1±28.4% in the overall subject population (95% CI 8.2–20.1) and 44.3±15.1% in the subpopulation of patients with a positive response (95% CI 38.6–49.9). During the study, adverse events were reported in 24 (26.7%) patients in the overall population in 16 (53.3%) patients in the subpopulation who had a response. **Conclusion:** The study results confirmed the efficacy and safety of sapropterin therapy in patients with PKU, which is consistent with international clinical trials data.

Key words: phenylketonuria, hyperphenylalaninemia, phenylalanine, sapropterin.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 7–8: 69–77)

Введение

Фенилкетонурию (ФКУ) относят к группе аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена фенилаланина (ФА) — незаменимой аминокислоты, поступающей в организм человека с пищей. ФКУ объединяет несколько генетически гетерогенных форм нарушения обмена ФА, сходных по клиническому признакам: классическая ФКУ, обусловленная нарушением активности фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ), и гиперфенилаланинемия (ГФА), связанные с дефектами различных ферментов, участвующих в метаболизме тетрагидробиоптерина (ВН₄) — кофактора фермента ФАГ [1]. Частота ФКУ существенно варьирует в зависимости от популяции: от 1:4370 в Турции [2] до 1:80 500 в Японии [3]. Наибольшая распространенность заболевания отмечается среди лиц европеоидной расы [4]. По данным неонатального скрининга, частота ФКУ в различных регионах Российской Федерации (РФ) колеблется от 1:4500 до 1:10 000 и в среднем составляет 1:7027 (2010 г.) [5]. Наиболее часто встречается классическая форма ФКУ, для которой эффективным методом лечения является диетотерапия. На долю ВН₄-зависимых (т.н. атипичных) форм заболевания приходится 1–3% случаев всех выявленных на скрининге ГФА [5, 6].

Патогенез классической формы заболевания связан с нарушением преобразования ФА в тирозин вследствие повреждения ФАГ. В результате метаболического блока превращения ФА в тирозин происходит накопление ФА и его аномальных метаболитов (фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислоты, фенилэтиламина и др.) в биологических жидкостях организма, что оказывает токсическое действие на центральную нервную систему (ЦНС) и другие органы [6]. В последнее время в патогенезе ФКУ и других форм ГФА большое значение придается нарушениям обмена моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина), играющих исключительно важную роль в созревании и функционировании ЦНС.

Этиопатогенез ГФА и ФКУ хорошо отражает современная классификация, представленная в медицинской базе данных OMIM [7] (табл. 1).

В практике медико-генетических центров РФ используют рабочую классификацию ФКУ, основанную на содержании ФА в сыворотке крови, определяемом при неонатальном скрининге (табл. 2).

Основным методом терапии классической ФКУ является диета, эффективность которой тем выше, чем рань-

ше начато лечение. Своевременное начало диетотерапии (в первый месяц жизни ребенка) приводит к уменьшению степени тяжести психических нарушений, способствует адекватному физическому и интеллектуальному развитию в дальнейшем [8, 9].

Из питания пациентов с ФКУ исключают продукты животного происхождения с высоким содержанием белка (мясо, птица, рыба, молочные продукты и т.д.). Для детей первого года жизни материнское молоко в питании сохраняют, но ограничивают его потребление (ранее заменяли на детские адаптированные смеси). При искусственном вскармливании предпочтение отдают смесям, содержащим меньшее количество белка [9–13].

У пациентов старше 1 года лечебный рацион представлен тремя основными группами продуктов: специализированными смесями на основе аминокислот без ФА, натуральными продуктами питания, в основном растительного происхождения, и специальными низкобелковыми продуктами на основе крахмала.

У пациентов с типичной ФКУ не всегда достаточно назначения диеты для нормализации уровня ФА.

В настоящее время наряду с гипофенилаланиновой диетой активно разрабатывают новые методы лечения ГФА [2, 13–18], наиболее перспективным из которых представляется терапия сапроптерином. Сапроптерин, или сапроптерина дигидрохлорид (Куван, Мерк КГаА и Ко, Австрия) — искусственно синтезированный эквивалент природного 6R-тетрагидробиоптерина (6R-ВН₄), который является кофактором гидроксилаз фенилаланина, тирозина и триптофана.

Настоящее клиническое исследование инициировано в рамках регистрации сапроптерина в РФ.

Цель исследования: определить степень и частоту ответа после восьмидневного применения сапроптерина, а также оценить безопасность шестинедельного лечения сапроптерином у пациентов с ФКУ и повышенным уровнем ФА в крови (≥ 450 мкмоль/л). Сравнение с плацебо было расценено как этически некорректное, поэтому исследование спланировано в виде открытого несравнительного клинического III фазы.

Пациенты и методы

Участники исследования

К участию в исследовании были допущены пациенты в возрасте от 4 до 18 лет с подтвержденным диагнозом

Таблица 1. Классификация фенилкетонурии и гиперфенилаланинемии согласно медицинской базе данных OMIM

Код OMIM	Название патологии	Фермент	Локализация гена
261600	Фенилкетонурия (ФАГ-дефицит)	Фенилаланин-4-гидроксилаза	12q22-q24.2
261640	Гиперфенилаланинемия, ВН ₄ -дефицит, А	6-Пирувоилтетра-гидроптеринсинтаза	11q22.3-q23.3 (PTS)
233910	Гиперфенилаланинемия, ВН ₄ -дефицит, В	GTP-циклогидролаза	14q22.1-q22.2 (GCHI)
261630	Гиперфенилаланинемия, ВН ₄ -дефицит, С	Дигидроптеридинредуктаза (DHPR)	4p15.31 (QDRP)
264070	Гиперфенилаланинемия, ВН ₄ -дефицит, D	Птерин-4- α -карбиноламиндегидратаза	10q22 (PCBD)
182125	ВН ₄ -дефицит	Сепиаптеринредуктаза	2p13.2

Таблица 2. Рабочая классификация фенилкетонурии (ФКУ) и гиперфенилаланинемии (ГФА)

Классификация	Концентрация фенилаланина в сыворотке крови
Норма	60–120 ммоль/л (1–2 мг %)
Легкая ГФА	≤ 600 ммоль/л (2–10 мг %)
ФКУ средней тяжести (умеренная ФКУ)	600–1200 ммоль/л (10–20 мг %)
Тяжелая (классическая) ФКУ	≥ 1200 ммоль/л (≥ 20 мг %)

Таблица 3. Схема визитов и график проведения процедур исследования

График процедур	Скрининг		Период определения ответа		Период лечения				Визит последующего наблюдения
	-2	-1	1		2	3	5	7	
Недели									+ 4(±1)
День	Д-14	Д-1	Д-1	Д-8					
№ визита	1		2	3	ТК	ТК	ТК	4	5
Подписание информированного согласия	X	—	—	—	—	—	—	—	—
Оценка критериев включения	X	X	—	—	—	—	—	—	—
Сбор анамнеза	X	—	—	—	—	—	—	—	—
Осмотр	X	—	—	X	X	—	—	X	X
Анализ крови на ФА	X	X	X	X	—	—	—	X	X
Клинический анализ крови	X	—	—	—	—	—	—	X	X
Клинический анализ мочи	X	—	—	—	—	—	—	X	X
Биохимический анализ крови	X	—	—	—	—	—	—	X	X
Тест на беременность	X	—	—	—	—	—	—	—	X
Оценка ответа на лечение	—	—	—	X	—	—	—	—	—

Примечание. ТК — телефонный контакт.

ФКУ без тяжелой сопутствующей патологии. Основные критерии включения:

- повышенная концентрация ФА в крови (≥ 450 мкмоль/л);
- согласие и готовность пациента и/или его родителя соблюдать текущую диету в течение 8 сут периода оценки степени ответа;
- способность при необходимости адаптировать диету в соответствии с целевым терапевтическим диапазоном уровня ФА в крови в течение шестинедельного периода лечения.

Для фиксирования показателей жизнедеятельности, выполнения клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови в каждом клиническом центре были использованы стандартизированные рутинные методики с применением сертифицированных анализаторов, приборов и инструментов, находящихся в пользовании локальных лабораторий участвующих в исследовании лечебно-профилактических учреждений. Содержание ФА в крови определяли флуориметрически. Центральный пересмотр данных лабораторных и инструментальных методов исследования не производили.

После получения письменного информированного согласия наблюдаемые были скринированы и, при подтверждении критериев отбора, включены в период определения ответа на сапроптерин. Препарат назначали в течение 8 сут в дозе 20 мг/кг в сут, 1 раз, утром после еды.

Исходным уровнем ФА до начала лечения считали результат, измеряемый в день 1, до начала приема препарата. Степень выраженности ответа рассчитывали в процентах и определяли как соотношение разницы между содержанием ФА в крови к концу лечения и уровнем до начала лечения к уровню ФА до начала приема сапроптерина. Ответ на применение считали положительным при снижении концентрации ФА в крови к моменту окончания восьмидневного периода на 30% и более по сравнению с уровнем ФА до начала приема препарата. Пациентов, ответивших на прием сапроптерина в течение 8 сут снижением содержания ФА в крови на $\geq 30\%$ от исходного уровня ФА, включали в период лечения длительностью 6 нед.

Методы исследования

Для оценки безопасности исследуемой терапии проводили сбор анамнеза и информации о сопутствующих заболеваниях, физикальный осмотр (в т.ч. измерение артериального давления, температуры тела, частоты дыхания и сердечных сокращений), клиническое и биохимическое

исследование крови, общий анализ мочи, тест на беременность (для девушек в возрасте 14 лет и старше). Выявляли и регистрировали все возникающие нежелательные явления (НЯ), включая серьезные, начиная с момента подписания информированного согласия пациентом, а также отслеживали данные о сопутствующей терапии и их изменение в течение исследования.

Для контроля состояния пациентов во время периода лечения осуществляли телефонные контакты. В случае необходимости по требованию врача-исследователя пациенты могли быть приглашены на незапланированный визит в центр для обследования. Наблюдаемые пациенты также приходили на визит в центр по окончании лечения. В случае отсутствия положительного ответа на восьмидневное применение сапроптерина (снижение концентрации ФА в крови к моменту окончания восьмидневного периода на 30% и более по сравнению с уровнем ФА до начала приема препарата) участие в исследовании завершалось, и пациента приглашали на визит последующего наблюдения. Схема дизайна исследования представлена в табл. 3.

Пациенты, вошедшие после скрининга в исследование, должны были соблюдать диетические ограничения, которых они придерживались до включения в исследование, и не изменять диету на протяжении восьмидневного периода до определения ответа на прием препарата. При положительном ответе требовалось адаптировать диету в соответствии с интервалом терапевтического диапазона уровня ФА в ходе дальнейшего шестинедельного периода лечения. Интервал терапевтического диапазона ФА определяли в соответствии с практикой, принятой в РФ и Украине: 120–360 мкмоль/л. Анализ крови на ФА выполняли дважды на скрининге для включения в исследование, в начале и в конце периода определения ответа, по окончании шестинедельного лечебного периода и на визите последующего наблюдения.

В конце периода определения ответа на применение сапроптерина и после шестинедельного лечения оценивали комплаентность (приверженность терапии), рассчитанную как процентное соотношение числа принятых таблеток к числу назначенных.

Статистическая обработка данных

Учитывая описательный характер исследования, размер выборки был основан на клиническом прогнозе числа пациентов в участвующих центрах. В исследовании было запланировано участие нескольких центров

с включением 90 пациентов с ФКУ. Точность выборочной оценки при таком числе пациентов была оценена как половина точного (Clopper–Pearson) двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ). Включение 90 пациентов позволяло достичь точности от 8,8 до 10,3% (расчеты выполнены с применением компьютерной системы анализа данных SAS 9.2 for Windows, процедура POWER). Результаты исследования суммированы по всей выборке. Обработку данных производили при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 19.0 (SPSS Inc., США).

Результаты

Демографические и исходные характеристики

В ходе исследования было скринировано 108 пациентов с ФКУ. Критериям включения соответствовали 90 человек. У 30 наблюдаемых после восьмидневного периода определения ответа была установлена положительная реакция на применение сапроптерина, и они продолжили участие в исследовании. Один пациент отказался от участия в исследовании по причине, не связанной с НЯ.

Исследуемая популяция детей состояла из 49 (54,4%) мальчиков и 41 (45,6%) девочки. Все 90 человек были представителями европеоидной расы. Средний возраст соста-

вил $9,6 \pm 4,1$ лет. Клинически значимые проявления ФКУ наблюдали у 18 (20%) пациентов, отклонения умственного развития — у 17 (18,9%), неврологические расстройства — у 5 (5,6%). 82 (91,1%) ребенка принимали смеси аминокислот без ФА и соблюдали гипофенилаланиновую диету на протяжении последнего года перед скринингом. В течение последнего года 8 (8,9%) пациентов перенесли госпитализацию в связи с ФКУ. В анамнезе у 42 (46,7%) человек имели место клинически значимые признаки сопутствующих заболеваний и/или вмешательства (табл. 4).

Пациентов включали в исследование, если при двух независимых измерениях на скрининге концентрация ФА в сыворотке крови составляла ≥ 450 мкмоль/л. Среднее значение ФА в крови после двух измерений было равно $782,2 \pm 222,6$ мкмоль/л ($n = 90$). У 43 (47,8%) наблюдаемых уровень ФА в крови был ≥ 600 , но < 900 мкмоль/л (табл. 5).

Все пациенты получали сопутствующую терапию в период 30 сут до скрининга и во время участия в исследовании: минимум 5 и максимум 9 препаратов на одного пациента; 5 (5,5%) человек подверглись хирургическим или другим медицинским процедурам в течение 30 сут до скрининга и в период участия в исследовании (табл. 6).

Физикальное обследование при скрининге продемонстрировало наличие клинически значимых отклонений со стороны системы пищеварения, костно-мышечной, нервной, дыхательной, мочевыделительной системы, а также глаза, уха, носа, горла, кожи (табл. 7).

Таблица 4. Анамнестические данные пациентов с фенилкетонурией (ФКУ), принявших участие в исследовании ($n = 90$)*

Показатель	Параметр	Число пациентов, n	%
Симптомы ФКУ	Клинически значимые проявления	18	20
	Отклонения в умственном развитии	17	18,9
	Неврологические нарушения	5	5,6
	Соматические нарушения	0	0
Низкофенилаланиновая диета в течение последнего года	Отсутствие диеты	6	6,7
	Ограничение поступления фенилаланина с пищей	2	2,2
	Ограничение поступления фенилаланина с пищей и прием специальных смесей	82	91,1
Госпитализации в связи с ФКУ в течение последнего года	Да	8	8,9
	Плановая (причина неизвестна)	3	3,3
	Плановая в связи с ФКУ	3	3,3
	Профилактический осмотр	1	1,1
	Реабилитация	1	1,1
Сопутствующие заболевания или вмешательства в анамнезе (число)	Да	42	46,7
	1	11	12,2
	2	18	20
	3	6	6,7
	4	3	3,3
	5	1	1,1
	6	1	1,1
	7	1	1,1
	8	1	1,1

Примечание. * — данные рассчитаны от валидного числа пациентов (n).

Таблица 5. Содержание фенилаланина (ФА) в крови пациентов, измеренное на этапе скрининга

Содержание ФА	Валидное n	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	Медиана
Концентрация ФА (случай № 1)*, мкмоль/л	90	954,01	486,92	460,10	3299,40	856,04
Концентрация ФА (случай № 2)*, мкмоль/л	90	849,26	298,81	454,00	2421,60	808,20

Примечание. * — независимые измерения в анамнезе с уровнем ФА крови ≥ 400 мкмоль/л. Данные рассчитаны от валидного числа пациентов (n).

Таблица 6. Сопутствующие препараты, хирургические и медицинские процедуры в период 30 сут до скрининга и во время участия в исследовании*

Показатель	Число препаратов / процедур	Число пациентов, <i>n</i>	%
Сопутствующие препараты в период 30 сут до скрининга и во время участия в исследовании	Да	90	100
	5	61	67,8
	6	7	7,8
	7	6	6,7
	8	5	5,6
	9	11	12,2
Хирургические и медицинские процедуры в период 30 сут до скрининга и во время участия в исследовании	Да	5	5,5
	1	1	1,1
	2	3	3,3
	3	1	1,1

Примечание. * — данные рассчитаны от валидного числа пациентов (*n*).

Таблица 7. Клинически значимые отклонения результатов физикального обследования на скрининге*

Показатель	Число пациентов, <i>n</i>	%
Пищеварительная система	1	1,1
Абдоминальные боли	1	1,1
Нарушение костно-мышечной системы	3	3,3
Нарушение осанки	1	1,1
Сколиоз грудного отдела позвоночника	1	1,1
Вальгусная деформация коленных суставов	1	1,1
Плоскостопие	1	1,1
Нервная система	8	8,9
Парапарез легкой степени	1	1,1
Гипервозбудимость	1	1,1
Задержка психического и речевого развития	4	4,4
Тики	1	1,1
Умственная отсталость	3	3,3
Энурез	1	1,1
Дыхательная система	1	1,1
Остаточные явления бронхита	1	1,1
Глаза, ухо, нос, горло	1	1,1
Легкий ринит	1	1,1
Кожа	4	4,4
Атопический дерматит	3	3,3
Рубец от ожога 2-й степени в ягодичной области	1	1,1
Другое	2	2,2
Косоглазие левостороннее	1	1,1
Избыточная масса тела	1	1,1

Примечание. * — данные рассчитаны от валидного числа пациентов (*n*).

При оценке основных параметров жизнедеятельности клинически значимых изменений выявлено не было. Средние показатели систолического артериального давления составили $100,0 \pm 13,7$, диастолического — $61,9 \pm 9,8$ мм рт.ст. Средняя частота сердечных сокращений была равна $83,5 \pm 11,6$ мм рт.ст., частота дыхания — $21,6 \pm 4,5$ в мин. Температура тела в подмышечной впадине — $36,5 \pm 0,2$ °С. Средний индекс массы тела — $18,5 \pm 3,7$ кг/м².

Результаты лабораторных исследований сравнивали с референсными значениями. Все отклонения от диапазона нормальных значений, полученные по результатам клинического и биохимического анализа крови, были оценены как клинически незначимые. В анализах мочи выявили клинически значимые отклонения от нормы следующих параметров: белок — у 8 (8,9%), рН — у 9 (10%), содержание кетонов — у 17 (18,9%) чело-

век. На скрининге установлено увеличение числа эритроцитов в моче у 1 (1,1%) ребенка, на визите последующего наблюдения обнаружено увеличение числа лейкоцитов в моче также у 1 (1,1%) пациента.

Тест на беременность был выполнен 8 пациенткам женского пола в возрасте от 13 до 17 лет; во всех случаях он был отрицательным.

Результаты оценки эффективности

Приверженность терапии после 8 сут периода определения ответа составила 100%, по окончании шестинедельного периода лечения — от 95 до 100%. Анализ эффективности включал 90 пациентов.

В общей популяции пациентов средний уровень ФА в крови до приема препарата был равен $759,2 \pm 213,2$ мкмоль/л; после восьмидневного периода определения ответа содержание ФА в крови снизилось до

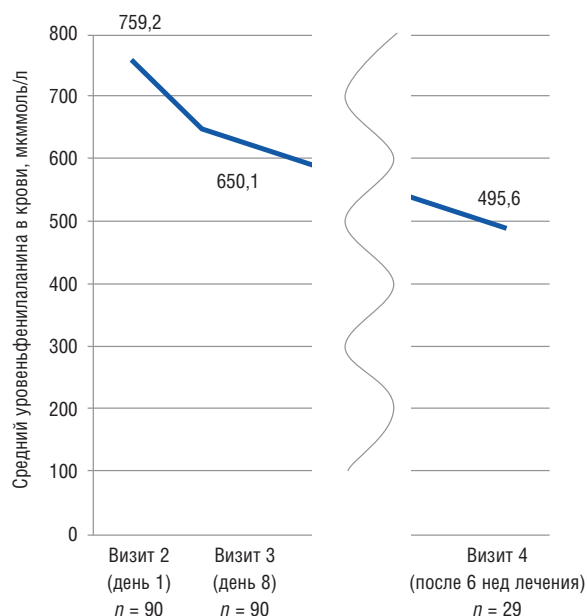


Рис. Динамика среднего содержания фенилаланина в крови пациентов с фенилкетонурией при лечении сапроптерином.

74

650,1±272,8 мкмоль/л. У 30 (33,3%) человек был достигнут положительный ответ на восьмидневное применение сапроптерина в дозе 20 мг/кг в сут (95% ДИ 23,7–44,1). 29 пациентов с положительным ответом продолжили прием сапроптерина. После шестинедельного лечения концентрация ФА в крови этих пациентов снизилась до 495,6±280,5 мкмоль/л (рис.).

Среднее процентное изменение концентрации ФА в крови после восьмидневного периода определения ответа на применение сапроптерина по сравнению с исходным уровнем ФА составило 14,1±28,4% в общей популяции пациентов (95% ДИ 8,2–20,1) и 44,3±15,1% в субпопуляции больных, ответивших на прием препарата (95% ДИ 38,6–49,9).

Результаты оценки безопасности

В анализ безопасности были включены 90 пациентов. В исследовании зафиксировано 34 НЯ у 24 (26,7%) человек в общей популяции и 25 — у 16 (53,3%) наблюдаемых в субпопуляции пациентов с положительным ответом на применение препарата.

Большинство НЯ были легкой степени тяжести: 30 (88,2%) в общей популяции пациентов и 21 (84,0%) в субпопуляции с ответной реакцией. Они не требовали никакого вмешательства у 15 (44,1%) и 15 (60%) человек, требовали сопутствующей терапии у 18 (52,9%) и 9 (36,0%) наблюдаемых, не приводили к изменению дозы сапроптерина у 25 (73,5%) и 19 (76,0%) детей, соответственно группам. У 27 (79,4%) человек в общей популяции и 19 (76,0%) в субпопуляции пациентов с ответной реакцией НЯ полностью разрешились без последствий. У 27 (79,4%) и 18 (72,0%) детей, соответственно, НЯ разрешились выздоровлением до завершения пациентом участия в исследовании. Наиболее распространенными НЯ были инфекция верхних дыхательных путей, патология сосудов сетчатки глаза, гипофенилаланинемия. Было констатировано только одно серьезное НЯ (1,1%), не связанное с приемом препарата: перелом лучевой кости правой руки. Случаев досрочного выбывания из исследования в связи с НЯ не зарегистрировано.

Обсуждение

Применение сапроптерина является патогенетически обоснованным методом лечения ВН₄-зависимых (атипичных) форм ГФА. Однако в большом числе исследований было показано, что у пациентов с типичными формами ФКУ, у которых активность фермента ФАГ частично сохранена, введение сапроптерина в дополнение к диетическому лечению способно повышать толерантность к пищевому ФА. Данный эффект объясняется способностью сапроптерина как кофактора ФАГ стабилизировать структуру молекулы поврежденного фермента, восстанавливать активность ФАГ и повышать скорость окислительного метаболизма ФА до уровня, достаточного для снижения или удержания его допустимой концентрации в крови. Таким образом, применение сапроптерина у пациентов с типичными формами ФКУ, чувствительными к кофакторной терапии, позволяет снизить их потребность в специальной диете, а в некоторых случаях — полностью перейти на обычный рацион питания [19–22].

В странах Америки, Европы и Австралии, где препарат уже используется в медицинской практике, показаниями к его применению являются гиперфенилаланинемия, обусловленная нарушением обмена тетрагидриобиптерина, и ФКУ, чувствительная к данному виду терапии.

Международная программа клинических исследований сапроптерина включала в себя несколько рандомизированных плацебоконтролируемых исследований у пациентов с ФКУ [23–28].

В многоцентровом открытом скрининговом исследовании II фазы ученые из Северо-Западного университета Чикаго изучали частоту ответа на восьмидневный курс приема сапроптерина в дозе 10 мг/кг в сут, а также степень безопасности препарата у пациентов с ФКУ с повышенным содержанием ФА [22]. В исследование были включены 490 пациентов в возрасте старше 8 лет, не соблюдавших диету с ограничением ФА и имевших концентрацию ФА в крови свыше 450 мкмоль/л. Исследование завершили 485 из 490 пациентов, из них у 20% (96/485) наблюдали положительный ответ на лечение.

В другом рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы обследовали 89 пациентов с ФКУ из группы пациентов с положительным ответом на восьмидневный прием препарата [23]. 42 человека были рандомизированы на пероральную терапию сапроптерин в дозе 10 мг/кг, еще 47 — в группу плацебо. Через 6 нед лечения концентрация ФА в крови снизилась на 30% и более от исходной у 44% (18/41) пациентов (95% ДИ 28–60) группы, принимавшей сапроптерин, и у 9% (4/47) пациентов группы плацебо (95% ДИ 2–20). Через 1 нед лечения в группе, принимавшей сапроптерин, концентрация ФА в крови снизилась примерно на 200 мкмоль/л, после чего это снижение сохранялось на протяжении остальных 5 нед исследования ($p < 0,0001$).

80 пациентов, ранее участвовавших в шестинедельном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы, были включены в двадцатидвухнедельное многоцентровое открытое продолжение исследования [24]. Оно состояло из шестинедельного этапа форсированного титрования дозы исследуемого препарата (5, 20 и 10 мг/кг в сут, по 2 нед подряд в каждой дозе), четырехнедельного этапа анализа дозы (10 мг/кг в сут) и двенадцатинедельного этапа приема фиксированной дозы (пациенты получали дозы 5, 10 или 20 мг/кг в сут

в зависимости от концентраций ФА в плазме на этапе титрования). На этапе форсированного титрования дозы отмечали дозозависимое снижение концентрации ФА в плазме. В этом исследовании было зарегистрировано всего 260 НЯ у 68 (85%) пациентов. Все они, за исключением одного, имели умеренную или среднюю степень тяжести, ни один из пациентов не был исключен из исследования по причине развития нежелательных явлений; 82 (32%) НЯ у 31 (39%) пациента были расценены как имеющие возможную / вероятную связь с испытуемым препаратом.

Целью другого двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования III фазы было определение возможности повышения переносимости ФА с сохранением адекватного уровня ФА в крови при назначении препарата детям в возрасте от 4 до 12 лет [25]. В первой части этого исследования был осуществлен скрининг 90 пациентов на чувствительность к лечению сапроптерином. Во второй части исследования 46 пациентов с ФКУ с ответной реакцией были рандомизированы в соотношении 3:1 на прием сапроптерина в дозе 20 мг/кг в сут или плацебо в течение 10 нед; при этом больные продолжали соблюдать диету с ограничением ФА. Через 3 нед лечения при условии адекватного содержания ФА в крови каждые 2 нед им увеличивали количество пищевого ФА. В результате исследования средняя доза ФА, которую хорошо переносили пациенты из группы принимавших сапроптерин, увеличилась с 0 (визит до начала лечения) до 20,9 ($\pm 15,4$) мг/кг в сут ($p < 0,001$) на последнем визите. При этом был констатирован адекватный контроль содержания ФА (< 360 мкмоль/л) в течение всего периода наблюдения вплоть до 10-й нед. За 10 нед терапии пациенты группы плацебо переносили добавление ФА лишь в дозе 2,9 ($\pm 4,0$) мг/кг в сут; средняя разница с группой сапроптерина (\pm стандартное отклонение) составила 17,7 \pm 4,5 мг/кг в сут ($p < 0,001$). Тяжелых или серьезных НЯ, связанных с препаратом, в данном исследовании зарегистрировано не было.

Оценка отдаленной безопасности приема сапроптерина у пациентов с ФКУ была выполнена в многоцентровом международном открытом исследовании IIIb фазы с продолжением терапии в течение 3 лет у пациентов, отвечавших на лечение сапроптерином и участвовавших в предшествующих исследованиях сапроптерина III фазы [26]. В данный протокол были включены 111 пациентов в возрасте от 4 до 50 лет. Рутинное наблюдение за безопасностью проводилось каждые 3 мес. Средняя длительность лечения составила 658,7 \pm 221,3 сут. Большинство НЯ были расценены как не связанные с препаратом и были выражены слабо или умеренно, соответствуя таковым в предшествующих исследованиях сапроптерина. На протяжении наблюдения за изменением концентрация ФА в крови большинства пациентов находились в допустимом диапазоне, что подтвердило эффективность ответа на лечение у больных, длительно получавших сапроптерин.

Таким образом, в международных исследованиях доказана эффективность сапроптерина в отношении снижения концентрации ФА в крови и увеличения толерантности к пищевому ФА, а также в отношении безопасности его применения у пациентов в возрасте от 4 лет и старше.

В 2014 г. были представлены предварительные результаты исследования IIIb фазы SPARK (Safety Pediatric Efficacy Pharmacokinetic with Kuvan) [28], которые показали, что прием препарата в дополнение к гипофенилаланиновой диете у детей младше 4 лет с ФКУ улучшает переносимость ФА и сохраняет контроль уровня ФА в крови, обладая приемлемым профилем безопасности.

Результатом данного открытого несравнительного клинического исследования III фазы явилось получение положительного ответа на восьмидневное применение сапроптерина у 33,3% пациентов с ФКУ (95% ДИ 23,7–44,1). Эти данные сопоставимы с опубликованными В. Burton результатами клинических исследований II фазы, в которых у 20% пациентов был отмечен положительный ответ на восьмидневный прием сапроптерина [22].

Среднее изменение содержания ФА в крови после восьмидневного периода определения ответа, по сравнению с исходным уровнем, составило 14,1 \pm 28,4% в общей популяции пациентов (95% ДИ 8,2–20,1) и 44,3 \pm 15,1% в субпопуляции детей с ответной реакцией (95% ДИ 38,6–49,9).

В данном исследовании НЯ возникли у 26,7% человек общей популяции и 53,3% — субпопуляции ответивших на применение препарата. Анализ безопасности терапии показал, что ни одно НЯ не было связано с приемом исследуемого препарата, все они имели легкую или среднюю степень тяжести. Для сравнения, частота возникновения НЯ в проведенных ранее международных клинических исследованиях составляла 48 [22] и 51% [23]. Клинические и лабораторные методы обследования (оценка данных физикального осмотра и лабораторных показателей) не продемонстрировали клинически значимых изменений у большинства пациентов, что также подтверждает безопасность применения препарата. Наблюдения позволяют сделать вывод о хорошей переносимости сапроптерина пациентами общей популяции и теми, кто принимал сапроптерин в течение 6 нед.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали эффективность использования сапроптерина дигидрохлорида для снижения содержания ФА в крови у детей с ФКУ и гиперфенилаланинемией, обусловленной недостаточностью ФАГ. Подтверждена безопасность и хорошая переносимость препарата при его пероральном применении в максимальной суточной дозе 20 мг/кг массы тела. Полученные данные согласуются с результатами выполненных ранее международных клинических исследований.

Конфликт интересов

Исследование спонсировалось фармацевтическим подразделением «Мерк Сероно» компании «Мерк» (Merck KGaA, Darmstadt, Germany). О.Л. Розенсон является сотрудником фармацевтического подразделения «Мерк Сероно» компании «Мерк»

Благодарности

Компания «Мерк» выражает искреннюю благодарность за сотрудничество всем участникам исследования, а также руководителям и специалистам региональных медико-генетических служб, оказавших содействие при его проведении:
Е.В. Денисенковой (Москва),
С.Г. Калининской, Н.А. Кузьмичёвой, Е.А. Шестопаловой (Московская обл.), И.А. Кузьмичёвой (Калуга),
Г.И. Якубовскому (Рязань), З.И. Вафиной (Казань)
Авторы выражают благодарность компании «ТРМ Онкологджи» за помощь в подготовке публикации

ЛИТЕРАТУРА

- Blau N., van Spronsen F.J., Levy H.L. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010; 376: 1417–1427.
- Özalp I., Coskun T., Ceyhan M., Tokol S., Oran O., Erdem G., Takinalp G., Durmus Z., Tarikahya Y. Incidence of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in a sample of the Turkish newborn population. *J. Inher. Metab. Dis.* 1986; 9 (2): 237–239.
- Shigematsu Y., Hirano S., Hata I., Tanaka Y., Sudo M., Sakura N., Tajima T., Yamaguchi S. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002; 776 (1): 39–48.
- Vockley J., Andersson H.C., Antshel K.M., Braverman N.E., Burton B.K., Frazier D.M. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet. Med.* 2014; 16 (2): 188–200.
- Баранов А.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М. и др. Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. Метод. письмо. М. 2012. 83 с.
- Harding C.O., Blau N. Advances and challenges in phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33 (6): 645–648.
- URL: <http://www.omim.org/>
- Студеникин В.М., Бушуева Т.В., Боровик Т.Э. Фенилкетонурия у детей и ее лечение. *Лечащий врач*. 2011; 9: 45–47.
- Лечебное питание при наследственных нарушениях обмена (E70.0–E74.2). В кн.: Клиническая диетология детского возраста. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, С.Г. Грибакин, В.А. Скворцова, Т.В. Бушуева, Т.С. Вознесенская, и др. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: МИА. 2008. С. 330–383.
- van Spronsen F.J., Belanger-Quintana A. Outcomes of phenylketonuria with relevance to follow-up. *JIMD Reports*. 2011; 1: 49–55.
- Lord B., Ungerer J., Wastell C. Implications of resolving the diagnosis of PKU for parents and children. *J. Pediatr. Psychol.* 2008; 33 (8): 855–866.
- Koch R., Verma S., Gilles F.H. Neuropathology of a 4-month-old infant born to a woman with phenylketonuria. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2008; 50 (3): 230–233.
- Harding C.O. New era in treatment for phenylketonuria: pharmacologic therapy with sapropterin dihydrochloride. *Biologics*. 2010; 4: 231–236.
- Ney D.M., Hull A.K., van Calcar S.C., Liu X., Etzel M.R. Dietary glycomacropptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria. *J. Nutr.* 2008; 138: 316–322.
- Singh R.H., Quirk M.E., Douglas T.D., Brauchla M.C. BH(4) therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33 (6): 689–695.
- Trefz F.K., Belanger-Quintana A. Sapropterin dihydrochloride: a new drug and a new concept in the management of phenylketonuria. *Drugs Today (Barc.)*. 2010; 46: 589–600.
- Webster D., Wildgoose J. Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2010; 8: CD001507.
- Muntau A.C., Röschinger W., Habich M., Demmelmaier H., Hoffmann B., Sommerhoff C.P., Roscher A.A. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (26): 2122–2132.
- Hennermann J.B., Bühner C., Blau N., Vetter B., Mönch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 2005; 86 (Suppl. 1): 86–90.
- Lambruschini N., Perez-Dueñas B., Vilaseca M.A., Mas A., Artuch R., Gassio R. et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol. Genet. Metab.* 2005; 86 (Suppl. 1): 54–60.
- Trefz F.K., Scheible D., Frauendienst-Egger G., Korall H., Blau N. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Mol. Genet. Metab.* 2005; 86 (Suppl. 1): 75–80.
- Burton B.K., Grange D.K., Milanowski A., Vockley G., Feillet F., Crombez E.A. et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007; 30 (5): 700–707.
- Levy H.L., Milanowski A., Chakrapani A., Cleary M., Lee P., Trefz F.K. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2007; 370 (9586): 504–510.
- Lee P., Treacy E.P., Crombez E., Wasserstein M., Waber L., Wolff J. et al. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am. J. Med. Genet. Part A*. 2008; 146 A: 2851–2859.
- Trefz F.K., Burton B.K., Longo N., Casanova M.M., Gruskin D.J., Dorenbaum A. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pediatr.* 2009; 154 (5): 700–707.
- Burton B.K., Nowacka M., Hennermann J.B., Lipson M., Grange D.K., Chakrapani A. et al. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 103 (4): 315–322.
- Wasserstein M., Burton B., Cederbaum S., Muenzer J., Scott R., Harding C. et al. Interim results of a Phase II, multicenter, open-label study of sapropterin dihydrochloride in subjects with hyperphenylalaninemia related to primary BH4 deficiency. 58th Ann. Meeting of the American Society for Human Genetics (ASHG). Philadelphia, Pennsylvania. 2008.
- MerckKGaA news release. URL: <http://www.presseportal.de/pm/6873/2719805/merck-announces-positive-outcome-of-iiib-study-for-kuvan>

76

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бушуева Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 132-26-00, **e-mail:** bushueva@nczd.ru

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-04-09, **e-mail:** kuzenkova@nczd.ru

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 132-26-00, **e-mail:** borovik@nczd.ru

Назаренко Людмила Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИМГ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 3, тел.: +7 (3822) 53-56-81, e-mail: Liudmila.nazarenko@medgenetics.ru

Сеитова Гульнара Наримановна, кандидат медицинских наук, врач-генетик НИИМГ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 3, тел.: +7 (3822) 53-56-81, e-mail: seitova-g@mail.ru

Филимонова Маргарита Николаевна, заведующая отделением наследственных болезней НИИМГ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 3, тел.: +7 (3822) 53-56-81, e-mail: margarita.filimonova@medgenetics.ru

Пичкур Наталия Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая Центром метаболических заболеваний НДСП «Охматдет» Минздрава Украины

Адрес: 01135, Украина, Киев, ул. Чорновола, д. 28/1, тел.: +38 (044) 236-01-19, e-mail: pichkurnat@mail.ru

Самоненко Наталия Вячеславовна, врач-педиатр Центра метаболических заболеваний НДСП «Охматдет» Минздрава Украины

Адрес: 01135, Украина, Киев, ул. Чорновола, д. 28/1, тел.: +38 (044) 236-01-19, e-mail: natalisam@gmail.com

Шкурко Татьяна Александровна, врач-педиатр Центра метаболических заболеваний НДСП «Охматдет» Минздрава Украины

Адрес: 01135, Украина, Киев, ул. Чорновола, д. 28/1, тел.: +38 (044) 236-01-19, e-mail: tanusha-doc@yandex.ru

Ахмадеева Эльза Набахметовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии БГМУ

Адрес: 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: +7 (3472) 72-41-73, e-mail: pediatr@ufanet.ru

Марданова Альбина Кадимовна, кандидат медицинских наук, заведующая медико-генетической консультацией Республиканского перинатального центра г. Уфы

Адрес: 450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Чернышевского, д. 41, тел.: +7 (3472) 72-32-30,

e-mail: mgkufa@gambler.ru

Гарифуллина Эмилия Рефольдовна, врач-генетик Республиканского перинатального центра г. Уфы

Адрес: 450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Гафури, д. 74, тел.: +7 (3472) 72-32-30,

e-mail: bogdalova_emy7@mail.ru

Ковтун Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФПК и ПП, проректор по НИР УГМУ

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (3432) 14-86-62, e-mail: pediatr.fpk@bk.ru

Баженова Юлия Львовна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП, проректор по НИР УГМУ

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (3432) 14-86-62, e-mail: pediatr.fpk@bk.ru

Алимова Ирина Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС СГМА

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: +7 (4812) 55-54-94, e-mail: iri-alimova@yandex.ru

Костякова Екатерина Александровна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС СГМА

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: +7 (4812) 55-54-94, e-mail: katyalimova@yandex.ru

Минайчева Лариса Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-генетик НИИМГ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 3, тел.: +7 (3822) 53-56-81, e-mail: larisa.minaycheva@medgenetics.ru

Салюкова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, врач-генетик НИИМГ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 3, тел.: +7 (3822) 53-56-81, e-mail: olga.salukova@mail.ru

Сивоха Вера Михайловна, врач-педиатр консультативно-поликлинического отделения НИИМГ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 3, тел.: +7 (3822) 53-56-81, e-mail: verams23@sipmail.com

Розенсон Олег Леонидович, кандидат медицинских наук, медицинский директор ООО «Мерк»

Адрес: 125445, Москва, ул. Смольная, д. 24Д, тел.: +7 (495) 937-33-04, e-mail: oleg.rozenson@merckgroup.com