

Десятилетний опыт применения ферментной заместительной терапии болезни Фабри агалсидазой бета

(реферативный перевод)

Источник: J Med Genet 2015; 52: 353–358.

Dominique P Germain¹, Joel Charrow², Robert J Desnick³, Nathalie Guffon⁴, Judy Kempf⁵, Robin H Lachmann⁶, Roberta Lemay⁵, Gabor E Linthorst⁷, Seymour Packman⁸, C Ronald Scott⁹, Stephen Waldek¹⁰, David G Warnock¹¹, Neal J Weinreb¹², William R Wilcox¹³

¹ Отделение медицинской генетики, Университет Версаль — Сен-Квентин-ан-Ивелин, Версаль, Франция; Assistance Publique — Hôpitaux de Paris, Гарш, Франция

² Кафедра педиатрии, медицинская школа Файнберга, Северо-Западный университет, Чикаго, Иллинойс, США

³ Кафедра генетики и геномики, Медицинская школа Икан, Маунт-Синай, Нью-Йорк, США

⁴ Хосписы Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Брон, Франция

⁵ Genzyme, компания Sanofi, Кембридж, Массачусетс, США

⁶ Отделение метаболизма Чарльза Дента, Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии, Лондон, Великобритания

⁷ Отделение эндокринологии и метаболизма, Академический медицинский центр, Амстердам, Нидерланды

⁸ Отделение медицинской генетики, кафедра педиатрии, Университет Калифорнии, Сан-Франциско, Калифорния, США

⁹ Кафедра педиатрии, Университет Вашингтона, Сиэтл, Вашингтон, США

¹⁰ Независимый медицинский консультант (место работы до выхода на пенсию — Солфордская Королевская больница (2011)), Манчестер, Великобритания

¹¹ Отделение нефрологии, Университет Алабамы в Бирмингеме, Бирмингем, Алабама, США

¹² Университетская научная организация по исследованию лизосомных болезней накопления, Коралл-Спрингз, Флорида, США

¹³ Кафедра генетики человека, медицинская школа Университета Эмори, Атланта, Джорджия, США

РЕЗЮМЕ

Предпосылки. Болезнь Фабри развивается из-за недостаточной активности α -галактозидазы А и накопления глоботриаозилцерамида, вызывающего почечную недостаточность, инсульты, гипертрофическую кардиомиопатию и раннюю смерть. Мы оценили 10-летние результаты терапии рекомбинантной α -галактозидазой А.

Методы. Оценивали исходы (серьезные клинические события, почечную функцию, структуру и функцию сердечной мышцы) у 52/58 пациентов с классической болезнью Фабри, участвовавших в клиническом исследовании 3 фазы и фазе про-

должения, а также по данным из регистра болезни Фабри. Оценивали частоту прогрессирования болезни у пациентов с легким поражением почек (ЛПП, $n = 32$) или сильным поражением почек (СПП, $n = 20$) в исходный момент.

Результаты. 81% пациентов (42/52) не испытывали каких-либо серьезных клинических событий в период лечения, и 94% (49/52) были живы к концу периода исследования. 10 пациентов сообщили о 16 событиях. Пациенты, классифицированные как ЛПП, начали терапию в возрасте на 13 лет младше, чем пациенты с СПП (в среднем 25 и 38 лет). Среднее снижение скорости клубочковой фильтрации у па-

циентов с ЛПП и СПП составило –1,89 мл/мин/1,73 м² в год и –6,82 мл/мин/1,73 м² в год соответственно. В целом средняя толщина стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки остались неизменными и нормальными. У пациентов, начавших лечение в возрасте от 40 лет и старше, отмечено значительное увеличение толщины стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Средняя концентрация глоботриаозилцерамида нормализовалась в течение 6 месяцев.

Выводы. Это 10-летнее исследование подтверждает эффективность терапии агалсидазы бета (1 мг/кг массы тела каждые 2 недели) при болезни Фабри. Большинство пациентов были по-прежнему живы, и у них не было клинических событий. Пациенты, начавшие лечение в более молодом возрасте и при менее выраженном поражении почек, получили наибольшую пользу от терапии. У пациентов, начавших лечение в старшем возрасте и/или имеющих позднюю стадию почечного заболевания, болезнь прогрессировала.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри (OMIM #301500), сцепленное с X-хромосомой, прогрессирующее и угрожающее жизни генетическое заболевание, вызывается недостаточной активностью α -галактозидазы А (α -Gal A) [12]. У людей с тяжелыми мутациями в гене α -Gal A (GLA) и с фактически отсутствующей остаточной активностью α -Gal A накапливается глоботриаозилцерамид (GL-3; также сокращают как GB-3) и другие гликофинголипиды во всех типах клеток, и симптомы (боль, желудочно-кишечные нарушения, ангиокератома, гипогидроз, протеинурия и другие синдромы) обычно появляются уже в детском возрасте [13]. По мере прогрессирования болезни Фабри ухудшается функция почек и развивается гипертрофическая кардиомиопатия, а также повышается риск развития осложнений, включая почечную недостаточность конечной стадии, инсульт, фиброз сердца, аритмии и преждевременную смерть [1, 2, 4–8]. Исторические данные за период, когда почечная заместительная терапия и другие поддерживающие меры не были широко доступны, и до появления ферментозаместительной терапии (ФЗТ) показывают, что средний возраст смерти 94 больных болезнью Фабри без лечения составил 41 год [4]. У гетерозиготных женщин также возможны проявления болезни, некоторые настолько же тяжелые, как у мужчин [18], вероятно, из-за предпочтительной инактивации одной X-хромосомы по сравнению с другой [19].

Агалсидаза бета (Фабразим®, Genzyme, Sanofi, Кембридж, Массачусетс, США) — рекомбинантная форма человеческой α -Gal A. Аминокислотная по-

следовательность рекомбинантной формы, как и кодирующая ее нуклеотидная последовательность, идентичны природной форме α -Gal. Агалсидаза бета применяется для ФЗТ при болезни Фабри и вводится внутривенно раз в две недели в дозе 1 мг/кг массы тела [10, 11]. За пределами США для лечения болезни Фабри также доступна агалсидаза альфа (Реплагал, Shire HGT, Кембридж, Массачусетс, США) (0,2 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 недели) [12].

20-недельное многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование 3 фазы с участием 58 пациентов показало, что агалсидаза бета в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 2 недели удаляет отложения GL-3 в эндотелии сосудов почек, кожи и сердца [10, 13]. В открытой 54-месячной фазе продолжения лечения агалсидаза бета стабилизировала функцию почек у пациентов с поражением почек от легкого до умеренного [11]. Протеинурия в исходный момент (> 1 г/сут), гломерулосклероз выше 50% и возраст старше 40 лет при начале лечения были значимыми факторами, ограничивавшими ответ почек на лечение [11].

В этом исследовании оценивались долгосрочные исходы у 52 из 58 пациентов с классической болезнью Фабри, участвовавших в клиническом исследовании агалсидазы бета 3 фазы, с использованием обобщенных данных из исследования и фазы продолжения (NCT00074971), а также регистра болезни Фабри (NCT00196742). Представлены данные о возникновении серьезных клинических событий, почечной функции и структуре и функции сердечной мышцы после лечения агалсидазой бета (1 мг/кг массы тела каждые 2 недели) за 10-летний (медиана) период последующего наблюдения.

МЕТОДЫ

План исследования и участники

В исследование включены данные 52 пациентов с болезнью Фабри (50 мужчин, 2 женщины), зачисленных в клиническое исследование 3 фазы на базе 8 основных исследовательских центров в четырех странах (США, Великобритания, Нидерланды и Франция) [10]. У всех пациентов была классическая форма болезни Фабри, подтвержденная исследованием активности α -Gal A и анализом мутации в гене α -Gal A (секвенирование всех экзонов и границ между экзонами и интронами гена α -Gal A или анализ на специфическую мутацию в гене α -Gal A, если была известна семейная мутация) в соответствии с местными стандартами. Данные собирали во время исследования 3 фазы [10], 54-месячной открытой фазы продолжения [11, 14] и из регистра болезни Фабри (рис. 1). Данные 6 пациентов из исследования 3 фазы недоступны, так как они не были включены в регистр

болезни Фабри (рис. 1). Медиана длительности лечения 52 пациентов агалсидазой бета составила 10 лет (25–75 перцентили: 7,3–10,3 лет). Клинические данные пациентов собирали через интервалы, установленные протоколом, тогда как данные наблюдения из регистра болезни Фабри сообщались через различные интервалы. Во время рандомизированной части исследования 3 фазы и фазы продолжения периодически брали образцы сыворотки до инфузии для анализа на антитела класса IgG к рекомбинантной человеческой α -Gal A. За период наблюдения регистра болезни Фабри терапевты определили периодичность взятия проб. Опубликовано подробное описание аналитических методов [14]. Исходным моментом считали дату первой инфузии агалсидазы бета. Критерии включения/исключения для участников клинического исследования 3 фазы и фазы продолжения описаны в других источниках [10, 11, 14].

Оценки

Серьезные клинические события определяли как длительный диализ, пересадку почки, инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, проведение вмешательств на сердце (например, имплантация баллонного насоса, кардиовертера-дефибриллятора или первого кардиостимулятора; либо операция шунтирования), инсульт и смерть. С исследовательскими центрами связывались, чтобы убедиться, что регистр болезни Фабри содержал все доступные данные последующего наблюдения.

Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКВ) вычисляли по концентрации креатинина в сыворотке по уравнению Сотрудничества в обла-

сти эпидемиологии хронических заболеваний почек. Протеинурию измеряли по соотношению белка и креатинина в моче (СБКМ). Число клубочков с общим склерозом или локальный сегментальный гломерулосклероз оценивали путем анализа биоптатов, взятых во время клинического исследования, до визита за 6 месяце [10].

Для определения толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) использовали стандартные двумерные эхокардиографические измерения в М-режиме.

Статистический анализ

Фиксировали исходные демографические данные, другие особенности пациентов и серьезные клинические события. Оценивали наклон кривых СКФ, ТЗСЛЖ и ТМЖП и вычисляли соответствующие значения p , показывающие, действительно ли наклон кривой статистически отличен от нуля, с помощью линейной смешанной регрессии. Пациентов с СБКМ $< 0,5$ г/г и менее 50% склеротизированных клубочков классифицировали как имеющих легкое поражение почек (ЛПП); пациентов с СБКМ $> 0,5$ г/г или более 50% склеротизированных клубочков классифицировали как имеющих сильное поражение почек (СПП). Решение стратифицировать пациентов по СБКМ 0,5 г/г основывалось на литературе. Для сравнения СПП и ЛПП использовали независимые двухвыборочные критерии (t -критерий или критерий Уилкоксона). Для статистического анализа использовали программу SAS в. 9.2 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические характеристики 52 пациентов с классической болезнью Фабри (подтвержденной исследованием активности α -Gal A и мутации в гене α -Gal A) показаны в таблице. Средний возраст пациентов при начале лечения был 30 лет, однако пациенты, классифицированные как имеющие СПП в исходный момент, были более чем на 10 лет старше имеющих ЛПП (38 и 25 лет, $p < 0,001$). 11 из 52 пациентов имели возраст более 40 лет в исходный момент; 8 (1 женщина) были классифицированы как имеющие СПП и 3 — ЛПП (все мужчины). Возраст самого пожилого пациента, мужчины, был 62,2 года в исходный момент; этот пациент имел СПП. У некоторых пациентов с ЛПП уже были значительные признаки поражения почек в исходный момент; 13% имели не более 20% (но менее 50%) склеротизированных клубочков.

ТЗСЛЖ в исходный момент (среднее) было выше у пациентов с СПП, чем у пациентов с ЛПП (11,9 мм и 9,8 мм, $p = 0,005$), как и ТМЖП (11,9 мм и 10 мм,



Рис. 1. План долговременного наблюдения на протяжении каждого из трех интервалов исследования

Таблица. Демографические данные и особенности пациентов

Характеристики	Легкое поражение почек (ЛПП) * до лечения	Сильное поражение почек (СПП) * до лечения	Всего	Значение p (ЛПП в сравнении с СПП)
Количество пациентов (мужчин/женщин)	31/1	19/1	52 (50/2)	
Возраст в начале лечения (лет)				< 0,001
Среднее (СО)	25,3 (7,7)	37,7 (8,7)	30,1 (10,0)	
Медиана (диапазон)	22,5 (16,5–44,7)	36,6 (26,3–62,2)	29,4 (16,5–62,2)	
Возраст на момент последнего наблюдения в регистре (лет)				< 0,001
Среднее (СО)	37,2 (7,6)	48,7 (8,2)	41,6 (9,6)	
Медиана (диапазон)	34,8 (26,8–53,5)	47,3 (38,5–73,8)	40,0 (26,8–73,8)	
Время наблюдения (лет)				0,659
Среднее (СО)	8,7 (2,5)	8,4 (2,5)	8,6 (2,5)	
Медиана (диапазон)	10,0 (1,4–10,5)	10,0 (4,5–10,5)	10,0 (1,4–10,5)	
СБКМ (г/г) в исходный момент				< 0,001
Среднее (СО)	0,2 (0,1)	1,3 (0,9)	0,6 (0,8)	
Медиана (диапазон)	0,1 (0–0,5)	1,1 (0,4–3,6)	0,3 (0–3,6)	
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²) в исходный момент				< 0,001
Среднее (СО)	126,0 (18,71)	101,6 (22,78)	116,6 (23,44)	
Медиана (диапазон)	127,7 (73,1–170,0)	108,9 (49,1–138,5)	118,8 (49,1–170,0)	
ТЗСЛЖ в исходный момент (мм)				0,005
Среднее (СО)	9,8 (1,66)	11,9 (2,67)	10,6 (2,31)	
Медиана (диапазон)	10,0 (7,0–13,0)	11,0 (9,0–18,9)	10,4 (7,0–18,9)	
ТМЖП (мм) в исходный момент				0,007
Среднее (СО)	10,0 (1,73)	11,9 (2,63)	10,7 (2,31)	
Медиана (диапазон)	10,0 (7,0–16,0)	11,0 (9,0–20,0)	10,3 (7,0–20,0)	
GL-3 в плазме (мкг/мл) в исходный момент				0,696
Среднее (СО)	9,5 (3,02)	9,9 (2,66)	9,7 (2,86)	
Медиана (диапазон)	9,5 (3,6–16,7)	9,6 (4,7–14,5)	9,5 (3,6–16,7)	

* ЛПП = СБКМ ≤ 0,5 г/г и < 50% склеротизированных клубочков; СПП = СБКМ > 0,5 г/г или ≥ 50% склеротизированных клубочков.

N = 52 для всех параметров, кроме ТЗСЛЖ и ТМЖП (оба n = 50), и СБКМ (n = 47).

рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; GL-3 — глоботриаозилцерамид; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; СБКМ — соотношение белка и креатинина в моче.

p = 0,007) (таблица). Хотя средние сердечно-сосудистые параметры у пациентов с СПП в исходный момент были в пределах нормального диапазона, у 8 пациентов обнаружено отклонение ТЗСЛЖ (> 12 мм) и ТМЖП (> 12 мм) в исходный момент; у 6 пациентов от нормы отклонялись оба параметра.

Большинство пациентов (81%; 42/52) не испытывали каких-либо серьезных клинических событий в период лечения, и 94% (49/52) были живы к концу 10-летнего периода исследования. 10 пациентов (19%) сообщили о 16 серьезных клинических событиях во время клинического исследования (за первые 54 месяца), и 8 — во время интервала наблюдения регистра болезни Фабри. Возникшие тяжелые клинические события показаны на рис. 2. Наиболее распространенным был инсульт; 5 пациентов (9,6%; 4 ЛПП, 1 СПП) перенесли в целом 8 инсультов. У 4 пациентов (7,7%), все с СПП в исходный момент, было серьезное почечное событие. Сообщалось о двух сердечных событиях, в частности смерти от заболевания сердца в возрасте 52 лет (пациент с ЛПП), ин-

фаркте миокарда в возрасте 53 лет (пациент с СПП). Два пациента с множественными инсультами имели возраст 20+ ко времени первого серьезного клинического события. Почечные и сердечно-сосудистые события чаще всего возникали у пациентов старше 40 лет. За начальный 5-летний период лечения в клиническом исследовании серьезные клинические события возникли у 7 пациентов, тогда как у 3 пациентов первое событие возникло в период позднего последующего наблюдения (рис. 2).

За период наблюдения средний наклон кривой рСКФ у 32 пациентов в категории ЛПП составил –1,89 мл/мин/1,73 м² в год; средний наклон кривой рСКФ у 20 пациентов с СПП был –6,82 мл/мин/1,73 м² в год (рис. 3А). Оба были статистически значимы (значения p 0,001 и < 0,001 соответственно). У пациентов с ЛПП и СБКМ < 0,5 г/г на протяжении лечения болезнь прогрессировала медленнее (–1,48 мл/мин/1,73 м² в год, n = 20) по сравнению с пациентами с ЛПП и СБКМ более 0,5 г/г в период лечения (–2,6 мл/мин/1,73 м² в год, n = 12)

($p < 0,001$ для обоих наклонов кривых; данные не показаны). Как сообщается в других источниках, некоторые пациенты, особенно с сильной протеинурией или поздней стадией гломерулосклероза, получали ингибитор АПФ/блокатор рецептора ангиотензина II по усмотрению лечащего врача; однако влияние на протеинурию было различным [11].

Средний наклон кривой ТЗСЛЖ составил $+0,08$ мм в год ($p = 0,221$) и $+0,10$ мм в год ($p = 0,282$) у пациентов в группах ЛПП и СПП соответственно (рис. 3В). В целом средняя ТЗСЛЖ ($n = 50$) осталась в пределах нормы к концу периода наблюдения за ТЗСЛЖ ($10,6 \pm 2,3$ мм в исходный момент, $11,7 \pm 3,0$ мм при последнем измерении ТЗСЛЖ). ТЗСЛЖ не изменилась за общий период лечения у пациентов в возрасте менее 30 лет ($n = 26$) или от 30 до 40 лет ($n = 13$) на момент первой инфузии (средний наклон кривой $+0,05$ мм в год ($p = 0,515$) и $+0,07$ мм в год ($p = 0,494$) соответственно). У пациентов, начавших лечение в возрасте 40 лет и старше ($n = 11$), отмечено значи-

тельное увеличение ТЗСЛЖ (средний наклон кривой $+0,30$ мм в год, $p = 0,013$).

Средний наклон кривых ТМЖП составил $+0,04$ мм в год ($p = 0,536$) и $+0,14$ мм в год ($p = 0,068$) у пациентов в группах ЛПП и СПП соответственно. В обеих группах обнаружен сходный характер минимальных изменений и отсутствие статистической значимости (рис. 3С). В целом средняя ТМЖП ($n = 50$) осталась в пределах нормы к концу периода наблюдения за ТМЖП ($10,7 \pm 2,3$ мм в исходный момент, $11,5 \pm 3,1$ мм при последнем измерении ТМЖП). ТМЖП не изменилась у пациентов в возрасте моложе 30 лет ($n = 26$, наклон кривой $-0,02$ мм в год, $p = 0,725$), слегка увеличилась у пациентов от 30 до 40 лет ($n = 13$, средний наклон кривой $+0,17$ мм в год, $p = 0,049$), однако значительно увеличилась у пациентов в возрасте 40 лет и выше ($n = 11$, средний наклон кривой $+0,23$ мм в год, $p = 0,028$).

Средняя концентрация GL-3 в плазме нормализовалась в течение 6 месяцев лечения и оставалась нормальной на момент последнего наблюдения.

Результаты исследования на антитела класса IgG во время клинического исследования описаны ранее [11, 14]. У большинства пациентов мужского пола выработались антитела, большей частью в первые три месяца лечения агалсидазой бета, а со временем отмечена тенденция к снижению титров, при этом у некоторых титры антител достигли плато либо развилась толерантность (ИФА не показал обнаружимого количества антител IgG, и два последовательных подтверждающих исследования методом радиоиммунопреципитации дали отрицательный результат). В этой когорте выработка антител, по-видимому, не влияла на частоту реакций, связанных с инфузией, со временем [11]. Результаты анализа на антитела за период наблюдения регистра болезни Фабри были доступны не для всех пациентов, что не позволило выполнить достоверный анализ.

ОБСУЖДЕНИЕ

81% взрослых пациентов с классической болезнью Фабри, получавшие лечение агалсидазой бета на протяжении 10 лет (медиана), не испытывали серьезных клинических событий, и 94% были живы. Это отличается от данных других публикаций, где описаны тяжелые почечные, сердечно-сосудистые события и нарушения мозгового кровообращения на четвертом и пятом десятилетиях жизни у мужчин, не получавших ФЗТ [1, 2, 4–8], что повышало риск преждевременной смерти в возрасте немного старше 50 лет [5, 16, 17]. ФЗТ не могла полностью предотвратить развитие тяжелых клинических явлений. Из тяжелых клинических событий, возникших в текущем исследовании, самым частым у пациентов

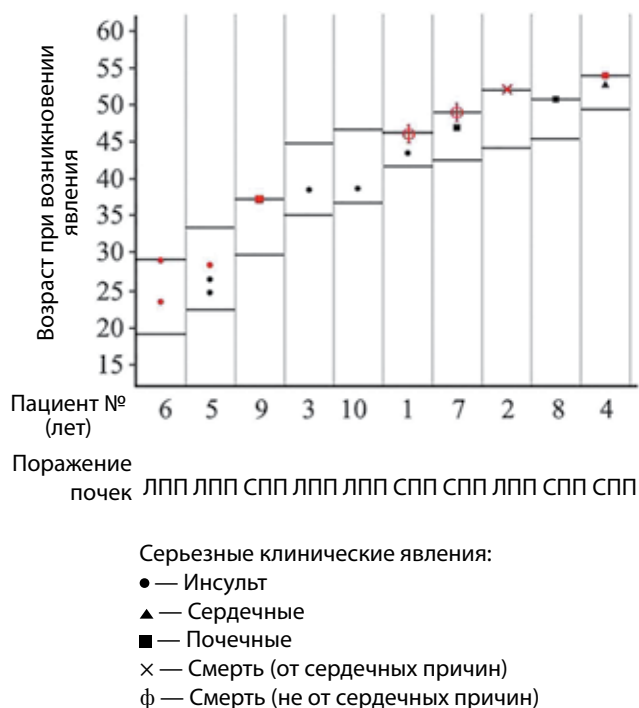


Рис. 2. Серьезные клинические события, возникшие на протяжении интервалов исследования. Поражение почек: ЛПП = незначительное поражение почек; СПП = сильное поражение почек. Черные символы: серьезные клинические события, возникшие во время рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 3 фазы или последующей фазы продолжения. Красные символы: серьезные клинические события, возникшие в период наблюдения регистра болезни Фабри. Горизонтальные линии показывают возраст при первой инфузии (нижняя линия) и последний визит в рамках последующего клинического наблюдения (верхняя линия)

младше 40 лет был инсульт. На втором месте по частоте стояли тяжелые почечные явления (диализ, пересадка почки), которые встречались главным образом у пациентов старшего возраста. Мы обнаружили, что у пациентов в группе ЛПП (средний возраст 25 лет в исходный момент) произошло некоторое снижение рСКФ ($-1,89$ мл/мин/ $1,73$ м² в год) на протяжении 10-летнего наблюдения. Прогрессирование почечного заболевания, по-видимому, было связано, по крайней мере частично, с тяжестью болезни до начала лечения. В этой исследуемой популяции у некоторых пациентов с ЛПП уже были значительные признаки повреждения почек в исходный момент, и у пациентов с ЛПП, у которых СБКМ было не более $0,5$ г/г на протяжении периода лечения, прогрессирование было медленнее, чем у пациентов с ЛПП, у которых СБКМ превысило $0,5$ г/г за период лечения. Таким образом, возможно, что начало ФЗТ до развития значительного гломерулосклероза и протеинурии является ключом к профилактике дальнейшего поражения почек. Сообщается, что скорость снижения рСКФ в здоровой взрослой популяции начиная с 40 лет составляет -1 мл/мин/ $1,73$ м² в год [18]. У мужчин с болезнью Фабри без лечения и исходной рСКФ > 60 мл/мин/ $1,73$ м² описана средняя скорость прогрессирования $-2,93$ мл/мин/ $1,73$ м² в год и обнаружена связь между тяжестью протеинурии и более быстрым снижением рСКФ [2].

В настоящем исследовании у пациентов с СПП, начавших лечение в среднем возрасте 38 лет и уже имевших значительное поражение почек, показано наибольшее снижение кривой рСКФ ($-6,82$ мл/мин/ $1,73$ м² в год). Эти данные дают основания полагать, что начало лечения до того, как возникнут значительные повреждения структуры почек, имеет решающее значение и, возможно, существует момент, после которого нарушение клубочков неизбежно прогрессирует до развития почечной недостаточности. Хотя поздно начатое лечение может в лучшем случае лишь замедлить прогрессирование почечного заболевания [19], оно всё же может помочь повысить ожидаемую продолжительность жизни у пациентов старшего возраста с поздней стадией болезни Фабри. В этой когорте тяжелые сердечно-сосудистые явления были довольно редкими. Это отличается от ранее опубликованных работ, в которых сообщается, что сердечно-сосудистые заболевания были самой распространенной причиной смерти пациентов с болезнью Фабри без лечения [16, 17].

В целом на протяжении 10-летнего (медиана) периода лечения не было обнаружено значительного увеличения ТЗСЛЖ и ТМЖП, что говорит о стабилизации течения заболевания со временем. У пациентов в возрасте моложе 40 лет, получавших агалси-

дазу бета, ТЗСЛЖ и ТМЖП оставались стабильными. В противоположность этому у пациентов в возрасте старше 40 лет на момент первой инфузии ТЗСЛЖ и ТМЖП значительно прогрессировали на момент последнего наблюдения по сравнению с исходными

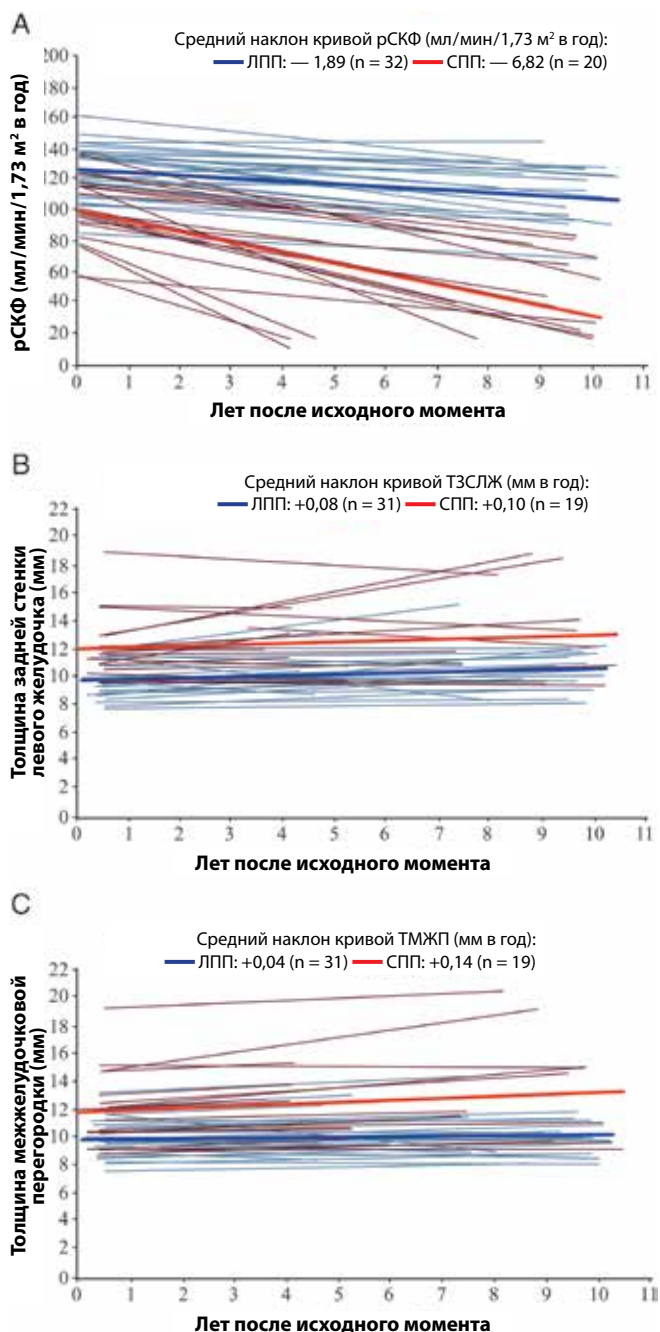


Рис. 3. Наклон кривых расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) (В) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) (С). Синие (незначительное поражение почек, ЛПП) и красные (сильное поражение почек, СПП) жирные линии показывают средний наклон линий регрессии для групп. Тонкие линии представляют наклоны кривых отдельных пациентов в соответствующих группах

значениями. Хотя нельзя исключить потенциального вклада почечной недостаточности или гипертензии в прогрессирование утолщения стенки левого желудочка, эти данные согласуются с результатами других исследований, показавших благоприятный ответ на лечение со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, начавших лечение агалсидазой бета в более молодом возрасте [20].

За начальный 5-летний период лечения в клиническом исследовании серьезные клинические события возникли у 7 пациентов, а в период позднего последующего наблюдения — у 3. В настоящем исследовании впервые описано снижение числа пациентов с тяжелыми клиническими явлениями после долговременной ФЗТ агалсидазой бета. Возможные объяснения снижения частоты тяжелых клинических событий включают долговременную пользу устойчивого удаления GL-3 из организма [21] благодаря лечению агалсидазой бета, лучшее дополнительное лечение, сообщение не обо всех явлениях или молодой возраст на момент начала лечения. Как упоминалось выше, инсульт был наиболее распространенным тяжелым клиническим событием у пациентов в возрасте до 40 лет. Влияние ФЗТ на риск последующих инсультов остается неизвестным, и показано, что рекомбинантный лизосомный фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Одно исследование показало, что на поздней стадии болезни Фабри лечение агалсидазой бета приводило к значительному (61%) снижению относительного риска возникновения угрожающих жизни осложнений со стороны почек, сердца и мозгового кровообращения по данным анализа по протоколу с поправкой на протеинурию [19]. И наоборот, две публикации не смогли показать значительного влияния ФЗТ на исход при поздней стадии болезни, хотя в этих исследованиях не было рандомизированной группы плацебо [22, 23]. В одной публикации описано ухудшение параметров почек, сердца и мозгового кровообращения в когорте из 31 мужчины и 9 женщин, получавших лечение агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг на протяжении 6 лет (медиана). Средний возраст в этой когорте был 40 ± 9 лет. 15 явлений (7 смертей, 4 случая почечного заболевания на конечной стадии и 4 инсульта) возникли у 13 пациентов. Следует отметить, что нейропатической боль ($n = 37$), которая не оценивалась в этом исследовании, уменьшилась у 25 пациентов. Согласно ретроспективным данным, полученным из регистра болезни Фабри, частота явлений между группой ФЗТ и группой без лечения (исторической) не различалась [23]. Медиана длительности последующего наблюдения в группе ФЗТ была меньше, чем в настоящем исследовании (6 и 10 лет соответ-

ственно), и туда вошли пациенты, начавшие ФЗТ в старшем возрасте (среднее > 38 лет) [23]. В другом исследовании 30 мужчин, за которыми наблюдали на протяжении (медиана) 5,2 лет, почечная функция снизилась ($-3,4$ мл/мин/ $1,73$ м² в год, $p < 0,001$), а масса сердца повысилась ($+1,2$ г/м^{2,7}; $p < 0,001$), несмотря на ФЗТ (агалсидаза в дозе 0,2 или 1 мг/кг 2 недели) [22]. ФЗТ не предотвращала повреждения белого вещества головного мозга. Сравнение пациентов, получающих и не получающих ФЗТ, показало, что отношение шансов развития первого или второго осложнения уменьшается с возрастанием длительности лечения [22]. Недавно был выполнен обзор доказательств эффективности ФЗТ при болезни Фабри на основании выбранных ранее опубликованных исследований, в котором сообщается о незначительном влиянии на почечную функцию [24]. Однако в исследованиях, выбранных для обзора, не использовалась биопсия почек в исходный момент или СБKM на протяжении наблюдения. Кроме того, не было стратификации по лечению агалсидазой альфа и агалсидазой бета, а также по возрасту начала лечения ФЗТ. Наши результаты, касающиеся способности агалсидазы бета замедлять скорость снижения почечной функции у пациентов с ЛПП, не согласуются с выводами этого обзора. Эти пациенты, за которыми наблюдали более 10 лет, чувствовали себя лучше, чем пациенты любых из групп лечения, описанных в вышеупомянутом обзоре [24]. Еще в одном исследовании агалсидазы альфа период наблюдения при ФЗТ был короче (5 лет) и нет данных о тяжелых клинических явлениях [25]. Неясно, страдали ли все пациенты от классической болезни Фабри [25].

Ограничением этого исследования является его переход от рандомизированного, двойного слепого, контролируемого клинического исследования к наблюдательному на основе свободного регистра. Возможно, что данные, внесенные в регистр, менее достоверны, чем полученные в тщательно контролируемых клинических исследованиях. Однако за период последующего наблюдения регулярно проводилось наблюдение в медицинском учреждении, и врачам изначально и в последующем периодически напоминали о важности своевременного и правильного предоставления информации.

Кроме того, в этом исследовании оценивались только серьезные клинические события, тогда как более легкие, такие как непостоянные аритмии, транзиторно ишемические приступы или потеря слуха, которые могли способствовать бремени болезни и снизить качество жизни пациентов, не анализировали. Также за период исследования возросло применение сопутствующих препаратов [1, 26].

Дополнительное лечение протеинурии (ингибиторы АПФ/блокаторы рецептора ангиотензина II) и антитромбоцитарная терапия, а также лечение сопутствующих заболеваний [1, 27] могло способствовать лучшим исходам. В план настоящего исследования не входила оценка влияния сопутствующей терапии.

В этом 10-летнем исследовании описывается долговременная эффективность лечения агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг веса каждые 2 недели при классической болезни Фабри. На момент последнего наблюдения в среднем возрасте 41,6 лет у большинства пациентов не было серьезных клинических явлений, и они были живы. Наиболее благоприятный ответ на лечение наблюдался у более молодых пациентов с меньшим повреждением органов, начавших лечение в более молодом возрасте. Это подчеркивает важность ранней диагностики и лечения для профилактики прогрессирования болезни и развития необратимых патологических изменений. Продолжающееся наблюдение позволит дополнительно установить долговременные перспективы таких пациентов.

Литература

1. Germain DP. Fabry disease // *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
2. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy // *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102–11.
3. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria // *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 767–76.
4. Colombi A, Kostyal A, Bracher R, Gloor F, Mazzi R, Tholen H. Angiokeratoma corporis diffusum — Fabry's disease // *Helv Med Acta* 1967; 34: 67–83.
5. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males // *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
6. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, Villalobos J, Vujkovic B, Waldek S, Wanner C, Warnock DG. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry // *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 769–75.
7. 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.
8. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry // *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112–28.
9. Germain DP, Echevarria L. Tissue-specific X chromosome inactivation studies as a decision-making criteria for enzyme replacement therapy in female heterozygotes for Fabry disease // *Mol Genet Metab* 2014; 111: S45.
10. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A — replacement therapy in Fabry's disease // *N Engl J Med* 2001; 345: 9–16.
11. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. 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.
12. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial // *JAMA* 2001; 285: 2743–9.
13. Thurberg BL, Rennek H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, Desnick RJ, O'Callaghan M. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy // *Kidney Int* 2002; 62: 1933–46.
14. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease // *Am J Human Genet* 2004; 75: 65–74.
15. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P, de Zeeuw D, Remuzzi G, Kamper AL, Levey AS. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease // *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1959–65.
16. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS — Fabry Outcome Survey // *J Med Genet* 2009; 46: 548–52.
17. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, Groener JE, Bemelman FJ, Strijland A, Mannens MM, Aerts JM, Hollak CE. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels // *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 68–78.
18. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age // *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278–85.
19. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial // *Ann Intern Med* 2007; 146: 77–86.
20. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, Beitner-Johnson D, Benistan K, Cabrera G, Charrow J, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Niemann M, Scott CR, Sims K, Waldek S, Warnock DG, Strotmann J. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry // *Genet Med* 2013; 15: 958–65.
21. 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: 137–48.
22. 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.
23. Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications // *J Intern Med* 2013; 274: 331–41.
24. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: Effectiveness of ERT in different disease stages // *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 341–52.
25. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data // *Lancet* 2009; 374: 1986–96. Erratum in: *Lancet* 2010; 375: 200.
26. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults // *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 327–36.
27. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement // *Genet Med* 2006; 8: 539–48.