

Опыт ведения пациентов с болезнью Фабри после изменения дозы или смены препарата в процессе проведения ферментозаместительной терапии*

F. Weidemann¹, J. Krämer¹, T. Duning², M. Lenders³, S. Canaan-Kühl⁴, A. Krebs⁴,
H.G. González⁵, C. Sommer⁵, N. Üçeyler⁵, M. Niemann¹, S. Störk¹,
M. Schelleckes³, S. Reiermann³, J. Stypmann⁶, S.-M. Brand⁷, C. Wanner¹, E. Brand³

¹Department of Medicine, Divisions of Cardiology and Nephrology, Comprehensive Heart Failure Center, Fabry Center for Interdisciplinary Therapy;

²Department of Neurology;

³Internal Medicine D, Department of Nephrology, Hypertension and Rheumatology, Interdisciplinary Fabry Center Muenster,

⁴Department of Medicine, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany;

⁵Department of Neurology, University of Wuerzburg, Wuerzburg, Germany;

⁶Department of Cardiovascular Medicine, Division of Cardiology;

⁷Institute of Sports Medicine, Molecular Genetics of Cardiovascular Disease, University Hospital Muenster, Muenster, Germany

Реферативный перевод: С.С. Никитин

В связи с перебоями в поставках агалсидазы бета в 2009 г. многие пациенты с болезнью Фабри (БФ) были переведены на терапию меньшими дозами этого фермента или на лечение другим ферментом — агалсидазой альфа. В настоящем наблюдательном исследовании проведена оценка изменения состояния «таргетных» органов и симптомов, возникающих вследствие снижения доз или смены препарата на агалсидазу альфа. Под наблюдением находились 105 взрослых пациентов с БФ, получавшие агалсидазу бета (в дозе 1 мг/кг массы тела) в течение 1 года и более, которые были неслучайным образом разделены на тех, кто продолжил лечение по данной схеме (группа обычных доз, $n = 38$), тех, кому доза была снижена до 0,3–0,5 мг/кг (группа сниженных доз, $n = 29$), и тех, которые были переведены на лечение агалсидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг (группа смены фермента), с последующим проспективным наблюдением в течение 1 года. Оценивались клинические события (смерть, инфаркт миокарда, тяжелая аритмия, инсульт, прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности); изменения функции сердца и почек, неврологический статус и симптомы, связанные с БФ (невропатическая боль, гипогидроз, диарея и тяжесть заболевания). В группе обычных доз функциональное состояние органов и симптомы, связанные с БФ, оставались стабильными. В группе сниженных доз отмечено уменьшение рассчитанной скорости клубочковой фильтрации примерно на 3 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,01$), а в группе смены препарата — повышение медианного соотношения альбумин/креатинин со 114 (0–606) мг/г до 216 (0–2062) мг/г ($p = 0,03$). Кроме того, в группах сниженных доз и смены препарата обнаруживалось существенное повышение средних оценок по индексу оценки тяжести Майнц и частоты приступов боли, хронической боли, боли в желудочно-кишечном тракте и диареи. У пациентов, получавших агалсидазу бета в обычных дозах, наблюдали стабильное течение болезни, в то время как снижение доз привело к ухудшению функции почек и усугублению симптомов. Переход на агалсидазу альфа безопасен, однако возможны прогрессирование микроальбуминурии и усиление выраженности симптомов БФ.

Ключевые слова: болезнь Фабри, болезни накопления, лизомальные болезни, X-сцепленная лизосомальная болезнь, глоботриаозилцерамид, GL-3, Gb³, гликофинголипиды, кардиомиопатия, почечная недостаточность, микроальбуминурия, ферментозаместительная терапия, агалсидаза альфа, Реплагал, агалсидаза бета, Фабразим, невропатическая боль, магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием, внутриэпидермальные нервные волокна, плотность нервных волокон, инсульт, транзиторная ишемическая атака

Болезнь Фабри (БФ) — редкая прогрессирующая полисистемная X-сцепленная лизосомальная болезнь, причиной которой является дефицит фермента альфа-галактозидазы А [1], в результате чего происходит накопление глоботриаозилцерамида (GL-3, Gb³) в разных тканях [2]. Заболеваемость и снижение

вероятной продолжительности жизни, как правило, обуславливаются почечной недостаточностью, кардиомиопатией и изменениями в периферической и центральной нервной системе [3]. В Европе для ферментозаместительной терапии (ФЗТ) доступны 2 препарата: агалсидаза альфа (Реплагал, Replagal,

* J Am Soc Nephrol. 2014 Apr; 25(4): 837–849

производитель Shire), вводимая по 0,2 мг/кг массы тела внутривенно 1 раз в 2 нед) и агалсидаза бета (Фабразим, Fabrazyme, производитель Genzyme), назначаемая по 1 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. Рандомизированные контролируемые испытания и клинические исследования показали безопасность и эффективность обоих препаратов для ФЗТ у пациентов с БФ [4–9]. Сегодня во всем мире ФЗТ получают более 4000 больных с этой патологией. Затянувшиеся с июня 2009 г. временные перебои поставок агалсидазы бета привели к необходимости изменения схемы лечения у многих пациентов: снижение дозы агалсидазы бета (до 0,3–0,5 мг/кг 1 раз в 2 нед) или перевод пациента на лечение агалсидазой альфа. Относительно пациентов, переведенных на лечение другим препаратом, доступны крайне ограниченные клинические данные [10–13].

Недавно было выполнено наблюдательное исследование, в рамках которого проанализированы клинические исходы у небольшой группы японских пациентов ($n = 11$) после смены агалсидазы бета на агалсидазу альфа [10]. Долгосрочный результат влияния снижения дозы агалсидазы бета или смены препарата на агалсидазу альфа на прогрессирование заболевания в большой, хорошо охарактеризованной когорте пациентов, все еще плохо изучен. В настоящем исследовании проведены анализ и оценка клинических событий, повреждений «таргетных» органов и симптомов, связанных с заболеванием, оценка клинической стабильности и безопасности снижения дозы ФЗТ (агалсидаза бета, 0,3 или 0,5 мг/кг 1 раз в 2 нед) или смены препарата на агалсидазу альфа (0,2 мг/кг).

Результаты

Пациенты. Представленность обязательных данных общей оценки и оценки по органам и системам у пациентов с БФ была достаточно высокой (рис. 1). Отсутствие сведений в основном касалось данных, относящихся к категории необязательных. При каждом визите пациенты проходили всестороннее обследование, включая анамнез, оценку сердечной и почечной функции, неврологического статуса (табл. 1; см. Краткое описание методов). Результаты

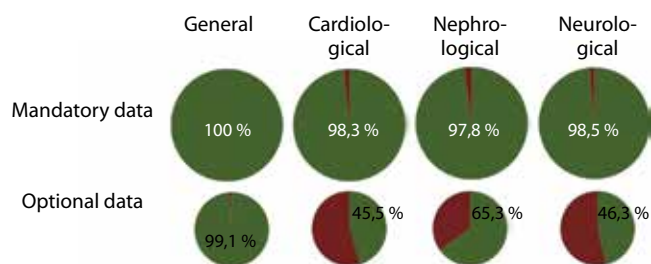


Fig. 1. Overview of data completeness for general FD data and cardiac, renal, and neurologic assessment. The upper row shows the mandatory data and the lower row the optional data (green, data available; red, data not available).

исходного осмотра всех пациентов с БФ, а также при разделении их на 3 группы систематизированы в табл. 2. В исследование были включены 105 пациентов с БФ (40,9 % женщин), средний возраст $45,3 \pm 12,8$ года. На момент начального визита все пациенты получали агалсидазу бета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед в среднем в течение 39 ± 29 мес; 15 % пациентов были на диализе, пересадка почки сделана в 7,6 % случаев, 6,7 % пережили инсульт или транзиторную ишемическую атаку, у 61 % был выявлен фиброз левого желудочка (положительный результат по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием).

Поскольку исследование было наблюдательным, рандомизации пациентов не было. Стратегию долгосрочного лечения при согласии пациента выбирала группа врачей, специализирующихся на БФ. В результате были сформированы неоднородные группы, при этом пациенты с более тяжелыми поражениями вследствие БФ попали в группу стабильных доз агалсидазы бета, а с менее выраженными — в группу агалсидазы альфа. По сравнению с группой обычных доз агалсидазы бета ($n = 38$) в группе смены препарата ($n = 38$) было больше женщин (31,6 и 55,3 % соответственно) и пациенты характеризовались более высокой активностью альфа-галактозидазы А ($0,12 \pm 0,12$ и $0,06 \pm 0,07$ нмоль/мг на мл соответственно), меньшей массой миокарда ($82,8 \pm 26,9$ и $95,7 \pm 35,8$ г/м² соответственно) и реже страдали от хронической нейропатической боли (24 и 40 % соответственно). Пациенты в группе сниженных доз ($n = 29$) находились на ФЗТ дольше (табл. 2), чем пациенты группы обычных доз агалсидазы бета (45 ± 25 и 31 ± 24 мес соответственно).

Исходы по клиническим событиям. За время последующего наблюдения с медианой в группе обычных доз агалсидазы бета 11 (диапазон 8–15) мес, в группе сниженных доз 12 (8–16) мес и группе смены фермента 12 (8–16) мес ни в одном случае не зарегистрировано клинического события. В группе обычных доз агалсидазы бета 1 пациенту с хронической болезнью почек IV стадии, у которого рассчитанная СКФ (рСКФ) во время предшествующего визита составила 22 мл/мин/1,73 м², через 4 нед после исходного визита была начата заместительная почечная терапия.

Исходы по изменению структуры или функции органов. Изменения сердечной, почечной функции и неврологического статуса представлены в табл. 3–6. Во всех 3 группах заранее определенные показатели функционального состояния органов показывали стабильность в период между ретроспективным и начальным визитами на фоне лечения агалсидазой бета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. В группе обычных доз агалсидазы бета (1 мг/кг 1 раз в 2 нед) функции сердца, почек и неврологический статус у пациентов существенно не изменились (см. табл. 3–6).

Table 1. Clinical work-up performed at each visit

Organ/Domain	Investigation/Measure	Patients Receiving Work-Up (%)
Medical history (mandatory)	Date of birth, date of medical check-up, time of ERT start, enzyme compound, dose of ERT, frequency of ERT, changes in ERT dose, switch of enzyme compound, infusion rate, premedication, symptoms (diarrhea, abdominal pain, hypohidrosis, cornea verticillata, tinnitus, hearing loss, FD crisis, fatigue, chronic neuropathic pain, pain attacks, TIA, stroke, dyspnea, stress dyspnea, NYHA class, myocardial infarction, severe arrhythmia, pacemaker implantation), onset of symptoms, family history, current medication, dose of current medication	100
Physical examination (mandatory)	Routine examination, height, weight, BP, heart rate, angiokeratoma	99,1
Cardiology		
Mandatory	Electrocardiography, echocardiography (LVEDD, LVESD, LVSD, LVPWd, EF, diastolic function)	98,3
Optional	Cardiac MRI (standard, late enhancement imaging)	45,5
Neurology		
Mandatory	Examination, history, polyneuropathy tests	98,5
Optional	Pain severity scores (CES-D, GCPS), quantitative sensoneurologic testing, biopsies (IEFND)	46,3
Nephrology		
Mandatory	Albuminuria (albumin-to-creatinine ratio), eGFR (CKD-EPI), kidney transplantation, urine analysis	97,8
Optional	Cystatin C-based GFR	65,3
Laboratory		
Mandatory	Enzyme activity, FD mutation, complete setting (including BNP, hemoglobin, electrolytes, cell count, cholesterol)	100
Disease severity scores (mandatory)	DS3, MSSI	100
Other disciplines (optional)	Otorhinolaryngology, dermatology, ophthalmology	60,1

TIA, transient ischemic attack; NYHA, New York Heart Association; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LVSD, left ventricular septum in diastole; LVPWd, left ventricular posterior wall in diastole; EF, ejection fraction; MRI, magnetic resonance imaging; CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression scale; IEFND, intraepidermal nerve fiber density; CKD-EPI, CKD-Epidemiology Collaboration; BNP, brain natriuretic peptide; DS3, Disease Severity.

Table 2. Baseline data for all patients receiving agalsidase-beta, 1.0 mg/kg every other week

Variable	Agalsidase-Beta Regular-Dose Group (ERT, 1.0 mg/kg)	Agalsidase-Beta Dose-Reduction Group (ERT, 0.5 mg/kg)	Agalsidase-Alfa Switch Group (ERT, 0.2 mg/kg)	Total
Patients (n)	38	29	38	105
Women	12 (31,6)	10 (34,5)	21 (55,3) ^{a, b}	43 (40,9)
Age (yr)	46,1 ± 12,4	45,1 ± 13,7	44,7 ± 12,9	45,3 ± 12,8
Weight (kg)	71,9 ± 14,2	73,9 ± 13,3	75,2 ± 14,7	73,7 ± 14,0
Height (cm)	174,9 ± 8,4	173,7 ± 8,9	170,5 ± 10,8	173,0 ± 9,5
Heart rate (beats/min)	65,7 ± 11,1	63,9 ± 10,1	66,9 ± 10,4	65,6 ± 10,5
Systolic BP (mmHg)	119,1 ± 11,5	120,7 ± 13,5	120,3 ± 12,2	119,9 ± 12,3
Diastolic BP (mmHg)	79,6 ± 7,5	81,1 ± 10,6	80,9 ± 8,3	80,5 ± 8,8
Nonclassic mutation	1 (2,6)	0	1 (2,6)	2 (1,9)
α-Galactosidase A activity (nmol/mg per ml) ^c	0,06 ± 0,07	0,06 ± 0,09 ^b	0,12 ± 0,12 ^{a, b}	0,08 ± 0,09
α-Galactosidase A activity (nmol/mg per ml) in men	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01

Продолжение табл. 2

Variable	Agalsidase-Beta Regular-Dose Group (ERT, 1.0 mg/kg)	Agalsidase-Beta Dose-Reduction Group (ERT, 0.5 mg/kg)	Agalsidase-Alfa Switch Group (ERT, 0.2 mg/kg)	Total
Patients receiving RAAS blocker	13 (34)	17 (58)	9 (24)	39 (37)
Patients receiving analgesic drugs	7 (18)	8 (28)	8 (21)	23 (22)
Duration of ERT (mo)	31 ± 24	45 ± 25 ^d	41 ± 33	39 ± 29
Clinical presentation, n (%)				
Angiokeratoma	21 (55)	15 (52)	15 (41)	51 (49)
Edema	11 (29)	4 (14)	8 (21)	23 (22)
Gastrointestinal pain	8 (21)	6 (21)	5 (13)	19 (18)
Diarrhea (d/mo)	1,5 ± 5,1	2,0 ± 5,7	0,8 ± 1,7	1,4 ± 4,4
Hypohidrosis	25 (66)	22 (76)	18 (47) ^b	65 (62)
Cornea verticillata	11 (29)	12 (43)	19 (50) ^a	54 (40)
Tinnitus	13 (34)	7 (24)	10 (26)	30 (29)
Hypacusis	8 (21)	11 (38)	6 (16)	25 (24)
Paresthesia	23 (61)	18 (64)	22 (58)	63 (60)
Pain attacks	6 (16)	6 (21)	3 (8,1)	15 (14)
Chronic pain	15 (40)	15 (52)	9 (24) ^b	39 (37)
Pain crises	8 (21)	5 (17)	7 (18)	20 (19)
TIA/stroke	4 (11)	1 (3,4)	2 (5,3)	7 (6,7)
Fatigue	6 (16)	8 (28)	11 (29)	25 (24)
Disease severity scores				
DS3	13,5 ± 8,3	12,2 ± 8,4	14,6 ± 8,4	13,5 ± 8,3
MSSI	20,5 ± 11,6	21,8 ± 10,5	18,1 ± 9,8	19,9 ± 10,6
Cardiac measures				
Dyspnea	1 (2,6)	0	0	1 (1)
NYHA class				
I	19 (50)	16 (55)	24 (63)	59 (56)
II	12 (32)	7 (24)	8 (23)	27 (27)
III	6 (16)	6 (21)	3 (9)	15 (15)
IV	1 (2,6)	0	0	1 (1)
LV diastolic diameter (mm)	48,1 ± 7,9 ^a	49,5 ± 5,1	50,2 ± 5,5	47,8 ± 6,5
LV systolic diameter (mm)	30,7 ± 6,6	31,2 ± 6,7	33,0 ± 7,7	30,0 ± 6,4
Septal diameter (mm)	12,9 ± 3,1	12,8 ± 3,6	12,5 ± 3,2	12,8 ± 3,0
Posterior wall diameter (mm)	12,5 ± 2,1	11,2 ± 2,8 ^d	12,8 ± 2,4	12,2 ± 2,5
Ejection fraction (%)	63,1 ± 8,3	61,3 ± 7,1	61,5 ± 7,4	62,0 ± 7,6
Myocardial mass (g/m ²)	95,7 ± 35,8	91,5 ± 34,7	82,8 ± 26,9 ^{a, b}	90,3 ± 32,6
Diastolic function				
Normal	18 (56)	15 (60)	15 (48)	48 (46)
Relaxation abnormality	9 (28)	5 (20)	9 (29)	23 (22)
Pseudo-normal	4 (13)	4 (16)	7 (23)	15 (14)
Restriction	1 (3,1)	1 (3,4)	0	2 (1,9)
ECG abnormalities	10 (28)	9 (31)	7 (21)	26 (26)
Pacemaker	5 (13)	4 (14)	1 (2,8)	10 (9,7)
Heart transplant	0	0	0	0
MRI late enhancement	9 (60)	11 (61)	8 (62)	28 (61)

Окончание табл. 2

Variable	Agalsidase-Beta Regular-Dose Group (ERT, 1.0 mg/kg)	Agalsidase-Beta Dose-Reduction Group (ERT, 0.5 mg/kg)	Agalsidase-Alfa Switch Group (ERT, 0.2 mg/kg)	Total
Renal measures				
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine) ^c	173 (0–375)	273 (0–1010)	114 (0–606)	205 (0–1010)
Cystatin C GFR (ml/min per 1.73m ²) ^c	104 (18–158)	109 (65–132)	101 (52–151)	103 (18–158)
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73m ²) ^c	99 (63–119)	98 (86–114)	98 (66–112)	99 (63–119)
Creatinine (mg/dl) ^c	0,89 (0,50–3,40)	0,80 (0,60–1,20)	0,87 (0,60–2,30)	0,90 (0,50–3,40)
Hemoglobin (mg/dl)	13,8 ± 1,2	13,6 ± 1,2	13,4 ± 1,3	13,6 ± 1,2
Dialysis	6 (16)	5 (17)	5 (13)	16 (15)
Kidney transplant	1 (2,6)	5 (17)	3 (8)	8 (7,6)
Neurologic measures				
CES-D score	18,6 ± 10,1	15,3 ± 12,4	15,0 ± 8,7	16,2 ± 10,5
GCPS 2 (maximum pain)	4,3 ± 3,7	4,1 ± 2,6	4,0 ± 3,3	4,1 ± 3,1
GCPS 5 (impairment)	2,2 ± 2,8	2,0 ± 2,9	2,2 ± 3,2	2,1 ± 2,9
NPSI sum score	0,18 ± 0,25	0,19 ± 0,25	0,13 ± 0,11	0,17 ± 0,21
Sural nerve				
SNAP (μV)	16,2 ± 8,5	18,4 ± 11,0	17,4 ± 12,9	17,3 ± 10,6
NCV (m/s)	43,1 ± 4,1	44,6 ± 5,9	42,9 ± 8,0	43,5 ± 6,0
CDT	–16,2 ± 7,1	–16,6 ± 7,7	–11,5 ± 8,2	–14,9 ± 7,8

Categorical data are presented as number (percentage) of patients. Data expressed with a plus/minus sign are the mean±SD. RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; TIA, transient ischemic attack; DS3, Disease Severity; NYHA, New York Heart Association; LV, left ventricular; ECG, electrocardiographic; MRI, magnetic resonance imaging; CKD-EPI, CKD–Epidemiology Collaboration; CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression scale; SNAP, sensory nerve action potential; NCV, nerve conduction velocity; CDT, cold detection threshold.

aP < 0.05 for agalsidase-beta, 1 mg/kg, versus agalsidase-alfa, 0.2 mg/kg, every other week.

bP < 0.05 for agalsidase-beta, 0.5 mg/kg, versus agalsidase-alfa, 0.2 mg/kg, every other week.

cExpressed as median (range).

dP < 0.05 for agalsidase-beta, 1 mg/kg versus 0.5 mg/kg every other week.

Table 3. Changes in cardiac measures

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow- Up Visit
Group of patients taking usual doses of agalsidase beta					
Dyspnea, n (%)	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)
LV diastolic diameter, mm	47,1 ± 6,4	0,54	48,1 ± 7,9	0,16	47,3 ± 7,3
LV systolic diameter, mm	30,6 ± 5,0	0,71	30,7 ± 6,6	0,44	31,7 ± 7,2
Interventricular septum thickness, mm	12,8 ± 2,6	0,99	12,9 ± 3,1	0,08	13,1 ± 3,3
Posterior wall thickness, mm	12,2 ± 2,3	0,89	12,5 ± 2,1	0,27	12,8 ± 2,9
Ejection fraction, %	64,5 ± 6,6	0,86	63,1 ± 8,3	0,27	59,1 ± 8,9
Myocardium weight, g/m ²	107,2 ± 38,6	0,77	95,7 ± 35,8	0,94	86,3 ± 24,9
Pathological ECG changes, n (%)	10 (26)	1,00	10 (26)	1,00	9 (24)
Pacemaker, n (%)	4 (11)	1,00	5 (13)	1,00	5 (13)
Heart transplantation, n	0	—	0	—	0
MRI with delayed contrast enhancement, n (%)	9 (60)	1,00	9 (60)	1,00	11 (69)

Окончание табл. 3

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Group of patients taking decreased doses of agalsidase beta					
Dyspnea, <i>n</i> (%)	0	—	0	—	0
LV diastolic diameter, mm	48,1 ± 7,9	0,07	49,5 ± 5,1	0,35	50,2 ± 5,5
LV systolic diameter, mm	30,7 ± 6,6	0,71	31,2 ± 6,7	0,19	33,0 ± 7,7
Interventricular septum thickness, mm	12,9 ± 3,1	0,12	12,8 ± 3,6	0,41	12,5 ± 3,2
Posterior wall thickness, mm	12,5 ± 2,1	0,08	11,2 ± 2,8	0,52	11,0 ± 3,0
Ejection fraction, %	63,1 ± 8,3	0,48	61,3 ± 7,1	0,10	56,4 ± 9,8
Myocardium weight, g/m ²	95,7 ± 35,8	0,63	91,5 ± 34,7	0,69	87,1 ± 21,8
Pathological ECG changes, <i>n</i> (%)	9 (31)	1,00	9 (31)	0,38	12 (41)
Pacemaker, <i>n</i> (%)	2 (7)	0,50	4 (14)	1,00	4 (14)
Heart transplantation, <i>n</i>	0	—	0	—	0
MRI with delayed contrast enhancement, <i>n</i> (%)	7 (54)	0,33	11 (61)	1,00	11 (61)
Group of patients who changed drug on agalsidase alpha					
Dyspnea, <i>n</i> (%)	0	—	0	—	0
LV diastolic diameter, mm	47,4 ± 5,9	0,16	50,2 ± 5,5	0,23	47,2 ± 7,2
LV systolic diameter, mm	29,2 ± 5,4	0,16	33,0 ± 7,7	0,17	30,0 ± 4,9
Interventricular septum thickness, mm	13,2 ± 2,8	0,17	12,5 ± 3,2	0,05	12,3 ± 2,5
Posterior wall thickness, mm	12,7 ± 2,2	0,75	12,8 ± 2,4	0,13	12,2 ± 2,9
Ejection fraction, %	64,6 ± 6,6	0,13	61,5 ± 7,4	0,48	61,1 ± 8,2
Myocardium weight, g/m ²	78,6 ± 16,3	0,52	82,8 ± 26,9	0,26	80,3 ± 14,7
Pathological ECG changes, <i>n</i> (%)	4 (11)	0,25	7 (18)	1,00	7 (18)
Pacemaker, <i>n</i> (%)	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)	1,00	3 (8)
Heart transplantation, <i>n</i>	0	—	0	—	0
MRI with delayed contrast enhancement, <i>n</i> (%)	7 (50)	0,50	8 (62)	1,00	9 (64)

Note. The number (%) of patients is shown by categories; parameters are presented in the following form — mean ± SD. LV — left ventricle; ECG electrocardiogram; MRI — magnetic resonance imaging.

Table 4. Changes in renal measures

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Agalsidase-beta regular-dose group					
Albumin-to-creatinine ratio (mg/g creatinine) (<i>n</i> = 35)	155 (4–369)	0,80	173 (0–375)	0,46	97 (5–283)
Cystatin C GFR (ml/min per 1.73 m ²) (<i>n</i> = 22)	91 (21–125)	0,44	104 (18–158)	0,98	101 (49–151)
eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73 m ²) (<i>n</i> = 37)	98 (64–120)	0,25	99 (63–119)	0,49	101 (58–120)
Creatinine (mg/dl) (<i>n</i> = 37)	0,91 (0,70–3,10)	0,32	0,89 (0,50–3,40)	0,24	0,83 (0,60–1,30)
Hemoglobin (mg/dl) (<i>n</i> = 33)	13,7 ± 1,4	0,81	13,8 ± 1,2	0,76	13,6 ± 1,5
Dialysis, <i>n</i> (%)	6 (16)	1,00	6 (16)	1,00	7 (18)
Kidney transplant, <i>n</i> (%)	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)
Agalsidase-beta dose-reduction group					
Albumin-to-creatinine ratio (mg/g creatinine) (<i>n</i> = 32)	231 (0–1807)	0,58	273 (0–1010)	0,27	239 (0–1420)
Cystatin-C GFR (ml/min per 1.73 m ²) (<i>n</i> = 13)	96 (35–132)	0,33	109 (65–132)	0,02	92 (69–135)

Окончание табл. 4

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²) (n = 27)	94 (61–116)	0,34	98 (86–114)	0,01	95 (82–114)
Creatinine (mg/dl) (n = 26)	0,85 (0,70–2,70)	0,57	0,80 (0,60–1,20)	0,60	0,80 (0,70–1,00)
Hemoglobin (mg/dl) (n = 25)	13,3 ± 1,4	0,27	13,6 ± 1,2	0,50	13,5 ± 1,2
Dialysis, n (%)	5 (17)	1,00	5 (17)	1,00	5 (17)
Kidney transplant, n (%)	4 (14)	1,00	5 (17)	1,00	5 (17)
Agalsidase-alfa switch group					
Albumin-to-creatinine ratio (mg/g creatinine) (n = 36)	40 (0–1292)	0,37	114 (0–606)	0,03	216 (0–2062)
Cystatin-C GFR (ml/min per 1.73m ²) (n = 23)	108 (53–130)	0,47	101 (52–151)	0,09	96 (64–141)
eGFR (CKD-EPI) (n = 37) (ml/min per 1.73 m ²)	99 (68–123)	0,53	99 (66–112)	0,05	95 (64–116)
Creatinine (mg/dl) (n = 37)	0,88 (0,50–1,40)	0,06	0,87 (0,60–2,30)	0,18	0,83 (0,60–1,20)
Hemoglobin (mg/dl) (n = 36)	13,6 ± 1,3	0,09	13,4 ± 1,3	0,24	13,6 ± 1,1
Dialysis, n (%)	5 (13)	1,00	5 (13)	1,00	5 (13)
Kidney transplant, n (%)	3 (8)	1,00	3 (8)	1,00	3 (8)

Categorical data are presented as number (percentage) of patients. Otherwise data are presented as median (range) or mean±SD. For eGFR analyses, all patients with hyperfiltration (125–175 ml/min per 1.73 m²) and undergoing dialysis were excluded. CKD-EPI, CKD–Epidemiology Collaboration.

Table 5. Changes in neurologic measures

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Agalsidase-beta regular-dose group					
CES-D score	19,8 ± 9,8	0,92	18,6 ± 10,1	0,45	16,1 ± 11,6
GCPS 2 (maximum pain)	5,1 ± 3,8	0,43	4,3 ± 3,7	0,74	4,2 ± 3,6
GCPS 5 (impairment)	2,7 ± 2,6	0,37	2,2 ± 2,8	0,45	2,3 ± 3,3
NPSI sum score	0,18 ± 0,21	0,74	0,18 ± 0,25	0,86	0,21 ± 0,25
Sural nerve					
SNAP (n = 11) (μV)	13,8 ± 6,5	0,38	16,2 ± 8,5	0,86	15,1 ± 7,2
NCV (m/s)	41,0 ± 2,9	0,44	43,1 ± 4,1	0,65	43,2 ± 5,1
CDT	–15,7 ± 6,2	0,20	–16,2 ± 7,1	0,57	–13,4 ± 7,8
Agalsidase-beta dose-reduction group					
CES-D score	15,0 ± 9,7	0,05	15,3 ± 12,4	0,91	20,8 ± 10,6
GCPS 2 (maximum pain)	5,1 ± 2,9	0,49	4,1 ± 2,6	0,67	5,3 ± 2,8
GCPS 5 (impairment)	1,5 ± 1,9	0,08	2,0 ± 2,9	0,85	3,6 ± 2,6
NPSI sum score	0,20 ± 0,18	0,54	0,19 ± 0,25	0,25	0,40 ± 0,24
Sural nerve					
SNAP (n = 12) (μV)	15,5 ± 9,1	0,49	18,4 ± 11,0	0,64	15,5 ± 13,8
NCV, m/c	45,0 ± 4,3	0,72	44,6 ± 5,9	0,19	46,2 ± 5,4
CDT	–14,7 ± 7,8	0,90	–16,6 ± 7,7	0,12	–14,9 ± 8,6
Agalsidase-alfa switch group					
CES-D score	17,4 ± 12,6	0,25	15,0 ± 8,7	0,23	17,7 ± 12,6
GCPS 2 (maximum pain)	6,9 ± 2,5	0,08	4,0 ± 3,3	0,59	4,4 ± 3,0
GCPS 5 (impairment)	4,4 ± 3,2	0,20	2,2 ± 3,2	0,46	2,4 ± 3,3
NPSI sum score	0,22 ± 0,02	0,10	0,13 ± 0,12	0,19	0,21 ± 0,19
Sural nerve					
SNAP (n = 15) (μV)	19,2 ± 12,8	0,74	17,4 ± 12,9	0,95	16,5 ± 8,3
NCV, m/c	46,2 ± 6,4	0,07	42,8 ± 8,1	0,20	45,9 ± 6,3
CDT	–10,5 ± 6,2	0,32	–11,5 ± 8,2	0,68	–10,4 ± 6,5

Data are presented as mean±SD. CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; SNAP, sensory nerve action potential; NCV, nerve conduction velocity; CDT, cold detection threshold.

Table 6. Renal measures by sexes

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Agalsidase-beta regular-dose group					
Men					
Hyperfiltration, <i>n</i>	1		1		3
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	99 (64–120)	0,55	101 (63–119)	0,69	101 (58–120)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	47 (6–142)	0,38	61 (0–158)	0,33	66 (5–231)
Women					
Hyperfiltration, <i>n</i>	1		1		1
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	93 (72–118)	0,61	91 (71–117)	0,13	99 (75–119)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	183 (4–369)	0,24	319 (0–375)	0,21	212 (97–283)
Agalsidase-beta dose-reduction group					
Men					
Hyperfiltration, <i>n</i>	3		2		2
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	94 (61–116)	0,49	102 (86–112)	0,02	99 (82–114)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	437 (0–1807)	0,18	272 (0–963)	0,95	175 (0–1420)
Women					
Hyperfiltration, <i>n</i>	1		1		1
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	94 (84–112)	0,16	95 (86–114)	0,05	92 (82–110)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	50 (23–854)	0,78	273 (10–1010)	0,17	293 (20–1222)
Agalsidase-alfa switch group					
Men					
Hyperfiltration, <i>n</i>	2		0		2
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	103 (79–123)	0,70	99 (71–112)	0,19	97 (64–101)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	131 (0–830)	0,87	152 (0–606)	0,04	199 (0–1131)
Women					
Hyperfiltration, <i>n</i>	0		0		0
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	98 (68–112)	0,25	99 (66–112)	0,31	93 (68–116)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	40 (10–1292)	0,28	79 (15–344)	0,03	209 (3–2062)

Categorical data are presented as numbers of patients. Otherwise data are presented as median (range). For eGFR analyses, all patients with hyperfiltration (125–175 ml/min per 1.73 m²) and undergoing dialysis were excluded. CKD-EPI, CKD–Epidemiology Collaboration.

В группе сниженных доз обнаруживали изменение почечной функции – существенно снизилась рСКФ, примерно на 3 мл/мин/1,73 м² в период между исходным уровнем и визитом последующего наблюдения, $p = 0,01$ (рис. 2а, табл. 4). При сравнение данных мужчин и женщин снижение рСКФ также было существенным, $p = 0,02$ и $p = 0,05$ соответственно (табл. 6). В группе смены фермента уровень микроальбуминурии был выше, при этом соотношение альбумин/креатинин на исходном уровне составляло 114 (диапазон 0–606) мг/г, а при последующем визите – 216 (0–2062) мг/г, $p = 0,03$ (рис. 2б, табл. 4). Анализ соотношения альбумин/креатинин у женщин и мужчин выявил существенное повышение у обоих полов, $p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно (табл. 6).

Исходы по изменению симптомов, связанных с БФ. Изменения в симптомах, связанных с БФ, представлены в табл. 7. Все предварительно определенные показатели характеризовались стабильностью в пе-

риод между ретроспективным и исходным визитами в группе лечения агалсидазой бета (1 мг/кг 1 раз в 2 нед). Анализируемые показатели не изменились в группе обычных доз агалсидазы бета в период между исходным визитом и визитом последующего наблюдения. Однако пациенты из группы сниженных доз (см. табл. 7) чаще сообщали об изменении состояния относительно исходного уровня: увеличилась частота приступов боли – 38 % против 21 % ($p = 0,03$); частота болевых кризов – 28 % против 17 % ($p = 0,03$); повышались оценка тяжести заболевания – $14,3 \pm 7,4$ против $12,2 \pm 8,4$ ($p = 0,02$) и индекс оценки тяжести Майнц (MSSI) – $23,9 \pm 11,3$ против $21,8 \pm 10,5$ ($p = 0,01$). У пациентов из группы смены препарата также чаще регистрировались приступы боли – 24 % против 8 % ($p = 0,03$), хроническая боль – 38 % против 24 % ($p = 0,04$), боль в животе – 29 % против 13 % ($p = 0,03$), диарея – $2,0 \pm 5,1$ против $0,8 \pm 1,7$ ($p = 0,05$); ухудшились показатели

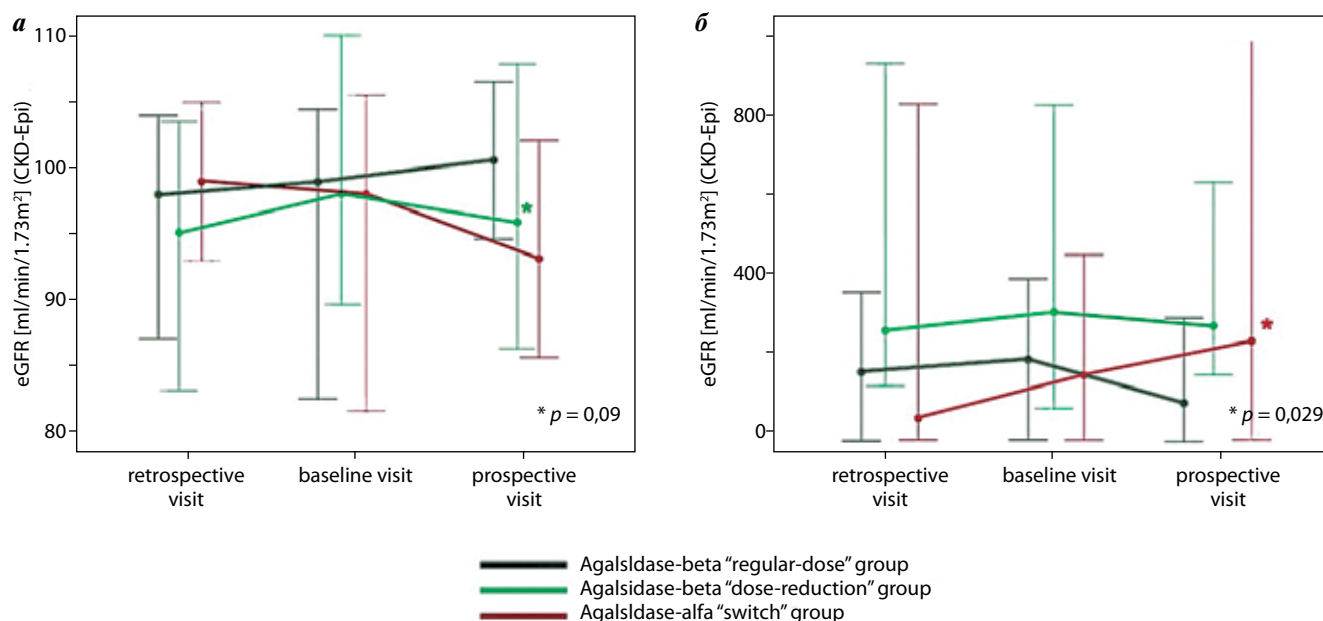


Fig. 2. Decrease in renal function under agalsidase-beta dose reduction and switch to agalsidase-alfa. Change in renal function quantified by (A) eGFR (calculated with the CKD–Epidemiology Collaboration formula) and (B) albuminuria (albumin-to-creatinine ratio) from spot urine for the three visits. Appropriate values are given as medians 95% confidence intervals). Asterisks mark significant changes between baseline and prospective visits. *P* values are given in the figures.

Table 7. Changes in FD-related symptoms

Measure	1-Year Retrospective Visit	<i>P</i> Value	Baseline Visit	<i>P</i> Value	1-Year Follow-Up Visit
Группа обычных доз агалсидазы бета					
Angiokeratoma	20 (53)	1,00	21 (55)	0,50	23 (61)
Edema	14 (37)	0,51	11 (29)	0,63	13 (34)
Gastrointestinal pain	6 (16)	0,63	8 (21)	1,00	9 (24)
Diarrhea (d/mo)	1,5 ± 5,1	1,000	1,5 ± 5,1	0,06	3,6 ± 8,2
Hypohidrosis	27 (71)	0,50	25 (66)	1,00	25 (66)
Cornea verticillata	12 (32)	1,00	11 (29)	1,00	11 (29)
Tinnitus	8 (21)	0,06	13 (34)	1,00	14 (37)
Hypoacusis	8 (21)	1,00	8 (21)	0,25	11 (29)
Paresthesia	27 (71)	0,22	23 (61)	0,13	28 (73)
Pain attacks	9 (24)	0,45	6 (16)	1,00	6 (16)
Chronic pain	13 (34)	0,69	15 (40)	1,00	16 (42)
Pain crises	10 (26)	0,50	8 (21)	1,00	7 (18)
TIA	1 (2,6)	—	1 (2,6)	1,00	0
Stroke	1 (2,6)	—	0	—	0
Fatigue	6 (16)	1,00	6 (16)	0,38	9 (24)
DS3 score	11,3 ± 8,1	0,08	13,5 ± 8,3	0,18	14,8 ± 8,3
MSSI score	19,3 ± 10,9	0,11	20,5 ± 11,3	0,05	22,4 ± 11,3
Agalsidase-beta dose-reduction group					
Angiokeratoma	15 (52)	1,00	15 (52)	0,50	17 (59)
Edema	5 (17)	1,00	4 (14)	0,50	6 (21)
Gastrointestinal pain	5 (17)	0,50	6 (21)	0,50	8 (28)
Diarrhea (d/mo)	2,3 ± 6,7	0,35	2,0 ± 5,7	0,20	2,3 ± 5,8

Окончание табл. 7

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Hypohidrosis	20 (69)	0,50	22 (76)	1,00	22 (76)
Cornea verticillata	11 (38)	1,00	12 (41)	1,00	12 (41)
Tinnitus	8 (28)	1,00	7 (24)	1,00	8 (28)
Hypoacusis	11 (38)	1,00	11 (38)	1,00	12 (41)
Paresthesia	18 (62)	1,00	18 (62)	0,45	22 (76)
Pain attacks	7 (24)	1,00	6 (21)	0,03	11 (38)
Chronic pain	17 (59)	0,50	15 (52)	0,50	17 (59)
Pain crises	5 (17)	1,00	5 (17)	0,03	8 (28)
TIA	0	—	0	—	0
Stroke	0	—	0	—	0
Fatigue	9 (31)	1,00	8 (28)	0,22	12 (41)
DS3 score	11,9 ± 9,4	0,71	12,2 ± 8,4	0,02	14,3 ± 7,4
MSSI score	21,1 ± 11,8	0,40	21,8 ± 10,5	0,01	23,9 ± 11,3
Agalsidase-alfa switch group					
Angiokeratoma	16 (42)	1,00	16 (42)	0,25	19 (50)
Edema	8 (21)	1,00	8 (21)	0,13	12 (32)
Gastrointestinal pain	5 (13)	1,00	5 (13)	0,03	11 (29)
Diarrhea (d/mo)	0,8 ± 1,8	0,92	0,8 ± 1,7	0,05	2,0 ± 5,1
Hypohidrosis	17 (45)	1,00	18 (47)	0,63	16 (42)
Cornea verticillata	19 (50)	1,00	19 (50)	1,00	20 (53)
Tinnitus	6 (16)	0,13	10 (26)	1,00	10 (26)
Hypoacusis	6 (16)	1,00	6 (16)	0,25	9 (23)
Paresthesia	21 (55)	1,00	22 (58)	0,69	20 (53)
Pain attacks	6 (16)	0,25	3 (8)	0,03	9 (24)
Chronic pain	11 (29)	0,63	9 (24)	0,04	14 (38)
Pain crises	5 (13)	0,50	7 (18)	1,00	6 (16)
TIA	0	—	0	—	2 (5,2)
Stroke	0	—	0	—	0
Fatigue	9 (24)	0,63	11 (19)	0,38	14 (37)
DS3 score	13,5 ± 7,9	0,18	14,6 ± 8,4	0,43	15,3 ± 8,3
MSSI score	18,1 ± 10,3	0,93	18,1 ± 9,8	0,004	19,9 ± 9,6

Categorical data are presented as number (percentage) of patients. Otherwise data are presented as mean±SD. DS3, Disease Severity; TIA, transient ischemic attack.

оценки тяжести заболевания по MSSI — $19,9 \pm 9,6$ против $18,1 \pm 9,8$ ($p = 0,004$).

Дополнительные оценки общего характера. В целом смена препарата на агалсидазу альфа хорошо переносилась пациентами. У 3 (7,9 %) пациентов в группе смены препарата были зарегистрированы слабые инфузионные реакции: сыпь на коже, тремор и диспноэ незначительной выраженности. Этим пациентам перед инфузиями проводили премедикацию стероидами и антагонистами гистамина.

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и обезболивающие средства

(например, ибупрофен, трамадол или прегабалин), используемые на исходном уровне, приведены в табл. 2. За время последующего наблюдения дозы лекарственных средств и число пациентов, получающих препараты, не изменились. Применительно к обоим видам препаратов ФЗТ достоверных различий между 3 группами и 3 визитами не выявлено.

Обсуждение

Во время перебоев в поставках агалсидазы бета пациенты получали лечение сниженными дозами агалсидазы бета или были переведены на лечение

обычными дозами агалсидазы альфа. В описываемом наблюдательном исследовании на систематической основе отслежена большая популяция пациентов с БФ, у которых вынужденно была изменена схема лечения. Получены следующие результаты: 1) пациенты, принимавшие стандартные дозы агалсидазы бета, показывали стабильное клиническое течение заболевания по оценкам функций органов и симптомов, связанных с БФ; 2) пациенты, у которых доза агалсидазы бета была снижена, показывали слабое, но значимое снижение функции почек, увеличилось число пациентов с приступами боли или болевыми кризами; 3) после замены препарата на агалсидазу альфа сердечная функция у пациентов оставалась стабильной, однако отмечалось существенное повышение микроальбуминурии, кроме того, у таких пациентов развивалось больше симптомов, связанных с БФ, особенно усиление боли и развитие желудочно-кишечных симптомов БФ.

ФЗТ при БФ. Рандомизированные контролируемые испытания и клинические исследования с использованием в терапии БФ обоих препаратов — агалсидазы бета и агалсидазы альфа — показали эффективность и безопасность ФЗТ [4, 5, 8, 14, 15]. Поскольку нежелательные эффекты и реакции во время инфузии развиваются относительно редко, препарат, используемый в целях ФЗТ, и его дозировку, как правило, не меняют на протяжении долгого периода времени. В 2009 г. вирусная контаминация в производственных помещениях Genzyme Corporation и последующие производственные трудности привели к острому и продолжительному дефициту агалсидазы бета, поставки которой сократились приблизительно до 30 % мирового объема [13]. Последствием перебоев в поставке фермента стало снижение пациентам дозы агалсидазы бета или перевод больных на лечение агалсидозой альфа в обычных дозах.

Поскольку агалсидазу бета получают с использованием клеток яичников китайских хомячков, а агалсидазу альфа — с использованием методов генетической инженерии клеточной системы человека, эти 2 соединения характеризуются небольшими биохимическими различиями. Теоретически смена фермента может сказаться на работе органов и симптомах, при этом по смене препарата для ФЗТ или изменению его дозировки доступно мало клинических данных. У небольшой группы японских пациентов ($n = 11$) смена агалсидазы бета на агалсидазу альфа была безопасна и не привела к прогрессированию заболевания [10]. В недавнем наблюдательном исследовании 35 пациентов, изначально получавших лечение агалсидозой бета, проанализировано состояние после снижения дозы или смены фермента на агалсидазу альфа [13]. Такие показатели, как частота клинических событий, функция почек и боль, не изменились за время наблюдения, но при этом отмечалось снижение каче-

ства жизни, обусловливаемого состоянием здоровья у женщин, а также повышение lysoGb³, являющегося биохимическим маркером заболевания, у пациентов, которые получали сниженные дозы агалсидазы бета или были переведены на агалсидазу альфа [13].

Полученные нами данные 105 пациентов подтверждают результаты 2 менее масштабных исследований, также не выявивших наступления каких-либо дополнительных клинических событий после снижения дозы или смены препарата. Однако после снижения дозы или перехода на агалсидазу альфа отмечалось снижение почечной функции и увеличение выраженности клинических симптомов, характерных для БФ. Это сопровождалось более высокой частотой приступов боли, болевых кризов и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и, как следствие, повышением тяжести болезни, оцениваемым по шкале MSSI. Обсуждаются предположения о том, что изменение терапии приводит к быстрому росту lysoGb³ (биохимический ответ) и впоследствии в течение 1 года к повторному появлению клинических симптомов (клинический ответ) [13].

Поскольку группа пациентов, у которых дозу агалсидазы бета снизили, была относительно большой, мы смогли выявить существенное снижение почечной функции в первое время, что безусловно представляет клиническую значимость. Даже после исключения пациентов с гиперфильтрацией выполненный по отдельности анализ у мужчин и у женщин подтвердил наличие небольшого, но значимого уменьшения рСКФ у представителей обоих полов. В действительности даже относительно короткий период лечения (всего 1 год) сниженными дозами агалсидозой бета был сопряжен с прогрессированием заболевания как по оценке состояния функций органов, так и по симптомам.

Замена фермента на агалсидазу альфа приводила к существенному прогрессированию альбуминурии (повышению соответствующего показателя примерно в 2 раза) и близкому к достоверному уменьшению рСКФ. Анализ, выполненный отдельно для мужчин и женщин, подтвердил существенное повышение альбуминурии у представителей обоих полов. Даже если бы мы не выполняли исследование биоптатов почек с анализом структуры клубочков почек, известно, что альбуминурия может свидетельствовать о повреждении подоцитов. Подоциты — высокодифференцированные клетки, играющие важную роль в регуляции клубочковой фильтрации. Пациенты с БФ и протеинурией ≥ 1 г/24 ч характеризуются более слабой почечной функцией на исходном уровне и в период последующего наблюдения (у них быстрее снижается рСКФ), чем пациенты с показателями выделения белка 500–1000 мг/24 ч или протеинурией 500 мг/24 ч даже во время ФЗТ [16, 17]. Согласно M. West и соавт., отрицательное влияние протеинурии

может проявляться в снижении соответствующего показателя даже до 0,3 г/сут [18]. Таким образом, предполагается, что микроальбуминурия у пациентов с БФ может использоваться в качестве относительно сильного прогностического фактора и что повышение микроальбуминурии также сопряжено с плохим прогнозом в отношении почечной функции.

У пациентов с микроальбуминурией повреждение подоцитов может играть важную роль в развитии и прогрессировании сопряженной с БФ нефропатии. Как было показано Najafian и соавт., объемная плотность включений GL-3, а также ширина педиклов подоцитов коррелирует с показателями экскреции белка с мочой [19]. Даже если бы период нашего наблюдательного исследования был слишком коротким для выявления влияния микроальбуминурии на клинический исход, известно, что ее повышение является значимым фактором риска развития нарушений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда и инсульт, поскольку свидетельствует о сосудистой дисфункции во всем организме у некоторых популяций людей без БФ [20–22]. Это требует выполнения дополнительных исследований у пациентов с БФ для подтверждения наличия обсуждаемой клинически значимой зависимости.

Клинический эффект. Ограничения в поставках агалсидазы бета вызвали беспокойство и опасения как у пациентов, так и у врачей. Однако экстремальная ситуация позволила получить дополнительные сведения о последствиях снижения дозы и смены препарата при лечении БФ. Поскольку наше исследование было наблюдательным, признать схему лечения обычными дозами агалсидазы бета в качестве оптимальной для лечения всех пациентов с БФ не представляется возможным. Тем не менее, если для лечения выбирается агалсидаза бета, снижать ее дозу не следует. Кроме того, смена агалсидазы бета на агалсидазу альфа в целом не представляет опасности, однако врачи должны знать о наличии риска усугубления микроальбуминурии и сопряженных с БФ симптомов. Имеются данные о том, что при применении каждого из обсуждаемых препаратов могут образовываться нейтрализующие антитела [23, 24]. Это обстоятельство требует соблюдать осторожность и, кроме того, избегать без необходимости частой смены препарата при ФЗТ.

Ограничения. На клинический ответ может частично влиять появление антител к агалсидазе альфа и агалсидазе бета, оценку которого не проводили. Поскольку исследование было многоцентровым, провести систематическую оценку образования антител не представлялось возможным. Однако первоначальной целью было проведение всесторонней клинической оценки у относительно большой группы пациентов с извлечением данных в унифицированном режиме из всех участвующих в исследовании центров. Период последующего наблюдения был относительно непродолжи-

тельным (1 год). Однако даже за такой короткий срок удалось выявить клинически значимые изменения. Существует необходимость в дополнительных долгосрочных исследованиях пациентов, которые были переведены на лечение другим препаратом, а также пациентов, которые были переведены обратно на ФЗТ тем препаратом, который использовался до этого.

Поскольку исследование было наблюдательным, рандомизацию пациентов не выполняли. Вследствие этого провести прямое сравнение прогрессирования нарушений функций органов и сопряженных с БФ симптомов между 3 группами (или между агалсидазой бета и агалсидазой альфа) не представлялось возможным.

Еще одно ограничение заключается в том, что несмотря на использование валидированных инструментов для оценки нейропатической боли (Опросник по симптомам нейропатической боли — NPSI, Шкала оценки тяжести хронической боли — GCPS), результаты, получаемые с помощью таких опросников, не позволяют абсолютно четко выделить фенотип боли у пациентов с БФ (включая приступы боли, болевые кризы, хроническую боль) ввиду отсутствия на настоящий момент времени опросника для оценки боли непосредственно при БФ. Кроме того, нельзя исключить возможное влияние применения обезболивающих средств, хотя количество принимаемых болеутоляющих существенно не изменилось за период наблюдения.

Из анализов рСКФ исключались все пациенты с гиперфильтрацией и находящиеся на диализе больные. Используемый порог клубочковой гиперфильтрации был определен в соответствии с данными из недавно выполненных исследований [25]. Ограничение в данном случае заключается в том, что не учитывается возрастное снижение рСКФ, а также то, что рСКФ не полностью коррелирует с измеренной СКФ.

В течение 1 года наблюдения у пациентов, получающих обычные дозы агалсидазы бета, отмечено стабильное клиническое течение заболевания, а у пациентов, проходящих терапию сниженными дозами, — несильное ухудшение почечной функции и утяжеление связанных с БФ симптомов. Кроме того, переход на агалсидазу альфа является безопасным, однако у пациентов возможно усиление альбуминурии и некоторых клинически значимых симптомов, которые, в свою очередь, влияют на качество их повседневной жизни. Необходимы дополнительные средние и долгосрочные исследования для более полного описания различий между схемами ФЗТ при БФ.

Краткое описание методов

Дизайн исследования. К участию в данном проспективном наблюдательном исследовании были последовательно привлечены 105 пациентов (62 мужчины и 43 женщины) с генетически подтвержденной БФ из 3 центров диагностики и лечения БФ, расположенных в Берлине ($n = 13$), Мюнстере ($n = 42$) и Вюрцбур-

ге ($n = 50$), Германия. Пациенты уже проходили лечение стабильными дозами агалсидазы бета, 1 мг/кг 1 раз в 2 нед, минимум 1 год, и на регулярной основе обследовались в обозначенных центрах. Плановый клинический контроль заключался в оценке сердечной и почечной функций и неврологического статуса. Документальное оформление результатов оценок выполняли в соответствии с клинической практикой немецких экспертных центров по БФ, применяемой в отношении редких полисистемных нарушений. Критерии включения были следующими: 1) взрослые пациенты (≥ 18 лет) с генетически подтвержденной БФ; 2) минимум 1 год лечения обычными дозами агалсидазы бета, 1 мг/кг 1 раз в 2 нед; 3) полный комплект обязательных, заранее определенных данных по функциям органов и симптомам $\geq 90\%$ (см. ниже); и 4) информированное согласие на обследование и участие в исследовании.

Все оценки выполнялись после получения одобрения этических комитетов участвующих в исследовании центров (номер проекта 2011–347-f) и письменного информированного согласия пациентов на молекулярный анализ и публикацию результатов исследования. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, получали информацию об исследовании как в устной, так и письменной форме, и предоставляли свое письменное информированное согласие.

Пациенты, которым терапия менялась больше 2 раз, исключались из исследования ($n = 12$). Под исходным визитом понимали последний визит, на котором пациенты получили обычную дозу агалсидазы бета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. После такого визита лечащие врачи вместе с пациентом определяли с долгосрочный план лечения. Предлагались следующие варианты: 1) продолжить лечение обычными дозами агалсидазы бета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед (группа обычных доз) (такая возможность была, поскольку в Германии с поставщиком (Genzyme Corp) было согласовано, что примерно 40 человек из числа всех пациентов, проходивших лечение агалсидазой бета, смогут продолжить терапию в обычных дозах); 2) снизить дозу агалсидазы бета до 0,3 или 0,5 мг/кг (группа сниженных доз) (такое снижение суммарных доз обеспечивалось удлинением интервала дозирования до 4 нед и сохранением обычной дозы или абсолютным снижением дозы при сохранении интервала дозирования 1 раз в 2 нед); 3) перейти на лечение агалсидазой альфа в стандартной дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед (группа смены фермента).

Группу обычных доз не следует рассматривать в качестве контрольной группы, однако она позволяет выделить результаты для 2 других групп (сниженных доз и смены фермента). После начала лечения по выбранной долгосрочной схеме пациенты должны были прийти на визит последующего наблюдения через 1 год соответствующей стабильной терапии. Визит, предшествующий исходному на 1 год, был обозначен

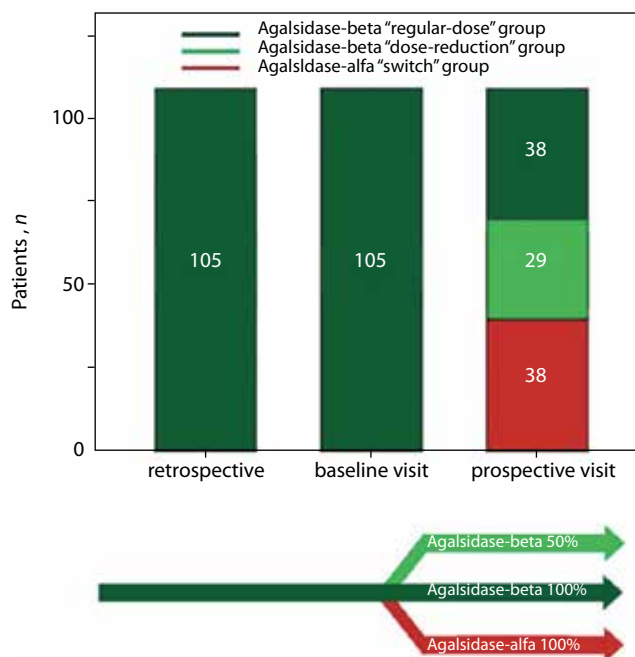


Fig. 3. Overview of the study design. After the baseline visit, the treatment strategy for the following year was chosen by an FD specialist physician team and the patient: (1) continue the regular dose of agalsidase-beta of 1.0 mg/kg every other week; (2) reduce the agalsidase-beta dose to 0.3 or 0.5 mg/kg every other week; or (3) switch to a regular dose of agalsidase-alfa at 0.2 mg/kg every other week.

как ретроспективный визит. Таким образом, совокупность конечных данных составили все данные по 3 визитам (предшествующий, исходный и последующий наблюдения) (рис. 3).

Клиническое обследование. Всестороннее диагностическое обследование, выполняемое при каждом визите для каждого пациента и подробно описанное в табл. 1, включало сбор анамнеза и оценку сердечной и почечной функции и неврологического статуса. В целях оценки сердечной функции выполняли эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца и электрокардиографию. Почечную функцию оценивали по рСКФ с использованием формулы СКД-EPI [26] и по показателю альбуминурии (соотношению альбумин/креатинин) для разовой порции мочи. Под микроальбуминурией понимали соотношение альбумин/креатинин от 30 до 300 мг альбумина на 1 г креатинина. В случае анализов рСКФ из них исключались все пациенты с гиперфильтрацией ($125\text{--}175$ мл/мин/ $1,73$ м²) (группа обычных доз, $n = 2$; группа сниженных доз, $n = 4$; группа смены препарата, $n = 2$). Кроме того, из анализов рСКФ исключались все пациенты, находящиеся на диализе.

У всех пациентов оценивали неврологический статус и проводили опрос на предмет инсульта или транзиторных ишемических атак и боли в анамнезе. Оценивались следующие фенотипы боли: 1) приступы боли: эпизодическая сильная, преимущественно боль в конечностях, провоцируемая такими факторами, как жар, физическая нагрузка или тепло;

2) хроническая боль: непроходящая боль; 3) болевые кризы: периодические рецидивы крайне сильной боли, провоцируемой жаром, физической активностью или стрессом, как правило распространяющейся с кистей рук и стоп по всему телу. В разделе «Результаты» показано число пациентов с каждым из перечисленных типов боли. Более того, использовались разные опросники оценки боли: немецкие версии GCPS с охватом 4 нед [27] и NPSI с охватом 24 ч [28]. Из опросника GCPS мы использовали вопрос 2 (максимальная выраженность боли) и вопрос 5 (влияние боли на возможность выполнять повседневные действия). NPSI призван определить интенсивность боли и ее характеристики с получением суммарного балла от 0 (боли нет) до 1 (максимальная боль). Для оценки симптомов депрессии применяли немецкую версию шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований. У всех пациентов выполняли исследование проводящей функции правого икроножного нерва по антидромному способу с использованием поверхностных электродов для выявления полинейропатии. Кроме того, с помощью термодатчика (Somedic, Хёрбю, Швеция) определяли порог ощущения холода на тыльной стороне левой стопы по стандартизированному протоколу количественного сенсорного тестирования [29].

Исходы терапии. Количественную оценку клинического исхода во всех 3 наблюдаемых группах проводили по приведенным ниже параметрам, отражающим прогрессирование БФ.

Клинические события. Клинические события включали: 1) смерть; 2) симптоматическую аритмию сердца, требующую установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора или кардиостимулятора, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику; 3) прогрессирование болезни почек до хронической болезни почек V стадии ($\text{pСКФ} < 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, $\geq 30 \%$ снижение pСКФ), обуславливающее необходимость выполнения пересадки почки или диализа); 4) инсульт или транзиторная ишемическая атака.

Изменения строения или функции органов. Рассматривались 3 категории изменений по органам и системам: со стороны сердца, почек и неврологического статуса. Изменения со стороны сердца оценивались по конечно-систолическому и конечно-диастолическому диаметру левого желудочка, толщине перегородки и задней стенки во время диастолы, массе левого желудочка, результатам магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием, фракции выброса и негативации зубца Т. Изменения со стороны почек включали изменения pСКФ и соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи. Изменения неврологического статуса определяли во время клинического осмотра при выявлении симптомов транзиторного нарушения мозгового кровообращения, инсульта или инсультоподобных симптомов, при нейрографии

икроножного нерва, количественном сенсорном тестировании для оценки порога ощущения холода.

Изменения симптомов, связанных с БФ. Учитывали боли в желудочно-кишечном тракте (боль в животе, тенезмы или спазмы чаще 1 раза в неделю), диарею (жидкий стул больше 3 раз или стул объемом $> 250 \text{ г/сут}$), гипогидроз или ангидроз (отсутствие потоотделения), тиннитус, невропатическую боль в виде приступов боли, хроническую боль или болевые кризы с оценкой по GCPS и NPSI, утомляемость по критериям Fukuda [30], оценкам тяжести заболевания [31] и MSSSI [32], симптомам депрессии по шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований.

Статистический анализ. Данные представлены в виде $\text{mean} \pm \text{SD}$, медианы (диапазон) или в процентах. Значения исходного уровня и визита последующего наблюдения сравнивали по парному t -критерию после проверки нормальности распределения. В противном случае применяли критерий суммы рангов Вилкоксона. Для категориальных данных использовали точный критерий Фишера или критерий χ^2 . При наличии различий применяли двусторонний критерий. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Анализ проводили с помощью пакета программ статистической обработки данных SPSS версии 18.0 (SPSS, Inc., Чикаго, шт. Иллинойс).

Благодарность. Авторы выражают благодарность Barbara Broll, Irina Turkin, Anne Huster, Samira Schiwiek, и Jutta Beilker за экспертную техническую помощь. Исследование было поддержано компанией Genzyme Europe B.V., но при этом компания не принимала участия в дизайне и проведении исследования, сборе данных, анализе и интерпретации результатов, подготовке, пересмотре и одобрении рукописи. Все участники исследования были независимы от финансирующей организации. Е.В. получал поддержку от Heisenberg professorship from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Br1589/8–2).

Обнародованию подлежат гонорар спикера и компенсация аккомодационных расходов от компании Genzyme Corporation.

F.W., J.K., M.N., C.W., T.D., S.C.K. и Е.В. получали гонорары лекторов от компании Genzyme и Shire Corporation. F.W. и C.W. являются членами Fabry Registry European Board of Advisors и получали гонорары спикеров и компенсацию аккомодационных расходов. Исследовательские гранты были выделены компаниями Genzyme и Shire Corporations соответствующим институтам (Wuerzburg и Muenster). N.Ü. получил гонорар спикера и компенсацию аккомодационных расходов от компании Genzyme Corporation и Shire Corporation. M.L. получил гонорар спикера и компенсацию аккомодационных расходов от компании Genzyme Corporation. A.K. и C.S. получили гонорары спикеров и компенсацию аккомодационных расходов от компании Genzyme Corporation. S.S. заявил о своей деятельности в качестве советника в консультативном комитете компании Genzyme.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Desnick R., Ionnou Y., Eng C. Fabry disease: alpha galactosidase A deficiency. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Ed. by Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., New York, McGraw-Hill, 1995, pp. 2741–2784.
2. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372:1427–35.
3. Desnick R.J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338–46.
4. 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.
5. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. et al. International Collaborative FabryDisease 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.
6. Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J. et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94:153–8.
7. Mehta A., Beck M., Elliott P. et al. Fabry Outcome Survey investigators: Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: An analysis of registry data. *Lancet* 2009;374:1986–96.
8. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743–9.
9. Wraith J.E., Tylki-Szymanska A., Guffon N. et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: An international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* 2008;152:563–70.
10. 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.
11. Linthorst G.E., Germain D.P., Hollak C.E. et al. European Medicines Agency: Expert opinion on temporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT). *Mol Genet Metab* 2011;102:99–102.
12. 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.
13. Smid B.E., Rombach S.M., Aerts J.M. et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:69.
14. Weidemann F., Breunig F., Beer M. et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: A prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108:1299–301.
15. Weidemann F., Niemann M., Breunig F. et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524–9.
16. Feriozzi S., Torras J., Cybulla M. et al. FOS Investigators: The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:60–9.
17. 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.
18. West M., Nicholls K., Mehta A. et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1132–9.
19. Najafian B., Svarstad E., Bostad L. et al. Progressive podocyte injury and globotriaosyl-ceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011;79:663–70.
20. Gansevoort R.T., de Jong P.E. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:465–8.
21. Miettinen H., Haffner S.M., Lehto S. et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033–9.
22. de Zeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2100–5.
23. 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;66:1589–95.
24. Tanaka A., Takeda T., Hoshina T. et al. Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalsidase beta but not agalsidase alpha. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 (Suppl 3):249–52.
25. Helal I., Fick-Brosnahan G.M., Reed-Gitomer B., Schrier R.W. Glomerular hyperfiltration: Definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:293–300.
26. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
27. Von Korff M., Ormel J., Keefe F.J., Dworkin S.F. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992;50:133–49.
28. Sommer C., Richter H., Rogauch J.P. et al. A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: A study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). *BMC Neurol* 2011;11:104.
29. Rolke R., Baron R., Maier C. et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231–43.
30. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group: The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953–9.
31. Giannini E.H., Mehta A.B., Hilz M.J. et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010;99:283–90.
32. Whybra C., Kampmann C., Krummenauer F. et al. Severity Score Index: A new instrument for quantifying the Anderson- Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004;65:299–307.

Свобода движения Жизнь без боли Уверенность в результате

1994

Гемифациальный спазм

1994

Блефароспазм

1994

Цервикальная дистония

1999

ДЦП

2009

Постинсультная спастичность

2012

Хроническая мигрень

2012

Нейрогенная гиперпативность детрузора

2013

Идиопатическая гиперпативность мочевого пузыря

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ботокс® (Комплекс ботулинический токсин типа А-гемагглютинин)

Регистрационный номер П N011936/01. **Лекарственная форма:** Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 ЕД. **Показания к применению:** блефароспазм; гемифациальный спазм; цервикальная дистония (спастическая кривошея); фокальная спастичность; ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении; запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт; страбизм (косоглазие); дисфункция мочевого пузыря: идиопатическая гиперпативность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинэргической терапии, недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперпативностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субинфарктного повреждения спинного мозга или рассеянного склероза; облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрени), при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости; временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых. **Способ применения и дозы.** Для получения полной информации обратиться к полной инструкции по применению препарата. Восстановление препарата Ботокс® производится только 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Восстановленный Ботокс® может храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С в течение 24 часов. Единицы действия ботулинического токсина в различных препаратах не взаимозаменяемы. Рекомендованные дозы, выраженные в единицах действия для препарата Ботокс®, отличаются от таковых у других препаратов ботулинического токсина. Инъекции препарата Ботокс® должен осуществлять квалифицированный врач, прошедший курс специальной подготовки и получивший разрешение фирмы-производителя. Допускается проведение инъекций амбулаторно в условиях процедурного кабинета. Доза препарата Ботокс® для инъекций определяется индивидуально у каждого пациента в соответствии с выраженностью и локализацией мышечной гиперпативности. В некоторых случаях для более точного установления локализации патологического процесса используется электромиография (ЭМГ). **Лечение блефароспазма и гемифациального спазма:** начальная доза составляет 1,25-2,5 ЕД препарата в каждую точку введения. Суммарная начальная доза не должна превышать 25 ЕД с каждой стороны. При лечении блефароспазма суммарная доза препарата Ботокс® за 12 недель не должна превышать 100 ЕД. **Лечение цервикальной дистонии (спастической кривошеи):** доза, вводимая в каждую точку, не должна быть более 50 ЕД. В грудино-ключично-сосцевидную мышцу вводят не более 100 ЕД препарата. Для уменьшения риска дисфагии не рекомендуется двустороннее введение препарата в грудино-ключично-сосцевидную мышцу. Суммарная доза препарата во время первой процедуры не должна превышать 200 ЕД, при последующих курсах дозу корректируют с учетом ответа на начальное лечение. При любом разовом введении не следует превышать общую дозу 300 ЕД. **Лечение фокальной спастичности у детей с детским церебральным параличом:** при гемиплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность. При диплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. Общая доза не должна превышать 200 ЕД. **Лечение фокальной спастичности запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт:** в клинических исследованиях на один курс лечения использовали дозы от 200 до 240 ЕД, распределенные между выбранными мышцами. У больных с фокальной спастичностью Ботокс® используется в комбинации со стандартной схемой лечения. Препарат не предназначен для использования в качестве замены этих методов лечения. **Лечение страбизма (косоглазия):** максимальная рекомендованная доза для однократного введения в любую мышцу при лечении косоглазия составляет 25 ЕД. **Дисфункция мочевого пузыря:** введение препарата Ботокс® для лечения недержания мочи должно проводиться только врачам, имеющим опыт диагностики и лечения дисфункции мочевого пузыря (например, урологи или урогинекологи). **Гиперпативность мочевого пузыря:** рекомендуемая доза препарата Ботокс® составляет 100 ЕД в виде 0,5 мл (5 ЕД) инъекций в 20 точек детрузора. Разведенный Ботокс® (100 ЕД/10 мл) вводят в мышцу-детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочевого пузыря. **Лечение хронической мигрени:** рекомендованная доза составляет 155-195 ЕД. Препарат вводится внутримышечно с помощью иглы 30G длиной 1,27 мм (0,1 мл) (5 ЕД) в 31-39 точек. Инъекции должны распределяться между 7 определенными мышечными областями головы/шеи. **Побочное действие.** По данным клинических исследований, следует ожидать следующую частоту развития нежелательных реакций в зависимости от показаний к применению: блефароспазм – 35%, цервикальная дистония – 28%, детский церебральный паралич – 17%, фокальная спастичность запястья и кисти вследствие инсульта – 16%, гиперпативность мочевого пузыря – 26% после первой процедуры и 22% после проведения второй процедуры, нейрогенная гиперпативность детрузора – 32% при первом применении, 18% при повторном применении препарата, хроническая мигрень – 26% при первой инъекции, 11% при повторном введении. **Нежелательные реакции (частота $\geq 1/10$ – $\geq 1/100$, $\geq 1/1000$). Блефароспазм/гемифациальный спазм:** блефароптоз, точечный кератит, лагофтальм, сухость в глазах, фотофобия и повышенное слезоотделение, раздражение глаз, экхимозы,

раздражение и отек кожи лица. **Цервикальная дистония (спастическая кривошея):** ринит и инфекции верхних дыхательных путей, головокружение, гипертонус, гипестезия, сонливость и головная боль, дисфагия, сухость во рту и тошнота, мышечная слабость, скованность и болезненность движений, боль, астенция, гриппоподобный синдром, общее недомогание. **Фокальная спастичность у детей с детским церебральным параличом:** вирусные инфекции и инфекционный отит, сонливость, нарушения походки и парестезии, сыпь, миалгия, мышечная слабость и боли в конечностях, недержание мочи, падения, недомогание, боль в месте инъекции и астенция. **Фокальная спастичность запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт:** гипертонус, экхимозы и пурпура, боли в конечностях и мышечная слабость, боль в месте инъекции, лихорадка, гриппоподобный синдром, кровоизлияние в месте инъекции и раздражение кожи в месте инъекции. **Страбизм (косоглазие):** тош, нарушения движения глазного яблока. **Гиперпативность мочевого пузыря:** инфекции мочевого пузыря: инфекции мочевыводящих путей, дисурия, задержка мочеиспускания, увеличенный остаточный объем мочи, поллажурия, лейкоцитурия. **Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперпативностью детрузора:** инфекции мочевыводящих путей, бессонница, запор, мышечная слабость, спазмы в мышцах, задержка мочи, гематурия, дисурия, дивертикул мочевого пузыря, утомляемость, нарушения походки, автономная дисрефлексия, падение. **Хроническая мигрень:** головная боль, мигрень, парез мимических мышц, блефароптоз, зуд, сыпь, боль в шее, миалгия, костно-мышечная боль, скованность мышц и суставов, мышечные спазмы, напряженность мышц и мышечная слабость, боль в месте инъекции. **Противопоказания.** Общие: гиперчувствительность в анамнезе к любому компоненту препарата, воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции (инъекций), острая фаза инфекционных заболеваний, беременность и лактация; блефароспазм и коррекция морщин верхней трети лица: выраженный гравитационныйптоз тканей лица, выраженные «гусиные лапки» в области верхних и нижних век. **Дисфункция мочевого пузыря:** инфекция мочевыводящих путей на момент лечения, острая задержка мочи на момент лечения в отсутствие стандартной катетеризации, отказ/неспособность пациента пройти при необходимости катетеризацию мочевого пузыря после лечения. **Особые указания.** Ботокс® применяется в специализированных медицинских учреждениях. Препарат хранится в отдельной закрытой маркированной коробке в холодильнике. Сразу же после проведения инъекций раствор препарата, оставшийся во флаконе или шприце, должен быть инактивирован раствором гипохлорита натрия (0,5%). В случаях предшествующего лечению хирургического вмешательства в области лица временной интервал между хирургической операцией и введением препарата Ботокс® должен составлять не менее 3-х месяцев. Не следует превышать рекомендованные дозы и частоту введения препарата Ботокс®, было сообщено о развитии серьезных и/или немедленных реакций гиперчувствительности на фоне применения препарата Ботокс®, таких как анафилактический шок, крапивница, отек слизистых тканей или диспноэ. В случае развития таких реакций дальнейшее введение препарата Ботокс® должно быть прекращено и немедленно начата соответствующая медикаментозная терапия, в частности эпинефрин. Клинические флюктуации при повторном применении препарата Ботокс® (как и для всех ботулинических токсинов) могут быть результатом различий в технике разведения препарата, интервалах между инъекциями и инъекируемыми мышцами, а также небольших колебаний значений активности препарата, определяемой биологическим методом. Ботокс® следует применять с осторожностью при выраженной слабости или атрофии мышц, на которую направлено действие препарата. Ботокс® необходимо применять с осторожностью при лечении больных с периферическими моторными нейрональными заболеваниями (например, боковым амиотрофическим склерозом или моторной нейропатией). Ботокс® следует применять с крайней осторожностью в под постоянным контролем у пациентов с неврологическими патологиями, имеющих субклинические или клинические признаки нарушения нервно-мышечной передачи, например при миастении или синдроме Ламбурга-Итсхарова у этой группы больных повышена чувствительность к данному препарату, что может приводить к развитию выраженной мышечной слабости. Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями могут составлять группу риска возникновения клинически выраженных системных эффектов, включая тяжелую дисфагию и нарушения дыхания, при введении обычных доз препарата Ботокс®, лечение таких больных должно проводиться с осторожностью. **Форма выпуска:** по 100 ЕД во флаконе. **Условия хранения:** препарат транспортируется и хранится при температуре 2-8 °С или в морозильной камере при температуре минус 5 °С и ниже в закрытых, опечатанных и маркированных емкостях в местах, недоступных для детей. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Особенности применения: для использования в специализированных медицинских учреждениях. **Производитель:** Allergan Фармасьютикалз Айрланд, Каслбар Роуд, Вестпорт, Ко. Mayo, Ирландия. **Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии можно по адресу:** ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холдинательный переулок, д. 3, корт. 1, стр. 4. Тел.: +7(495) 778-98-25. Телефонный центр: 8-800-350-98-25 (звонок по России бесплатный). Факс: +7(495) 778-98-2, e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com. Сообщение о нежелательных явлениях следует направлять в адрес компании ООО «Аллерган СНГ САРЛ» по телефону +7 (495) 7789825, 8 800 2509825 (звонок по России бесплатный), факсу: +7 (495) 7789826 или по e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com