



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Article translation

**Raphael Schiffmann<sup>1</sup>, Derralynn A. Hughes<sup>2</sup>, Gabor E. Linthorst<sup>3</sup>, Alberto Ortiz<sup>4</sup>, Einar Svarstad<sup>5,6</sup>, David G. Warnock<sup>7</sup>, Michael L. West<sup>8</sup> and Christoph Wanner<sup>9</sup>**

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.08

### **Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference**

<sup>1</sup>Institute of Metabolic Disease, Baylor Research Institute, Dallas, Texas, USA; <sup>2</sup>Department of Haematology, Royal Free London NHS Foundation Trust, & University College London, UK; <sup>3</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands; <sup>4</sup>Unidad de Dialisis, IIS-Fundacion Jimenez Diaz/UAM, IRSIN, Madrid, Spain; <sup>5</sup>Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; <sup>6</sup>Department of Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; <sup>7</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA; <sup>8</sup>Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada; <sup>9</sup>Department of Medicine, Division of Nephrology, University Hospital of W zburg, W zburg, Germany

### Citation:

Skryninh, diahnostyka ta menedzhment patsientiv z khvoroboiu Fabri: zakliuchennia diskusii noi konferentsii «Khvoroba nyrok: pokrashchennia hlobalnykh rezul'tativ» (KDIGO). Per z anhi Fomina SP, Pichkur NO. Ukr zhurn nefrol dial. 2018;2(58):49-61. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.08

### Article history:

*Received 12 March 2018*

*Accepted 28 March 2018*

© S.P. Fomina, N.O. Pichkur, 2018. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina [sfomina@meta.ua](mailto:sfomina@meta.ua)



Стаття відкритого доступу, надрукована у *Kidney International* (2017), Vol. 91, p. 284-93, поширюється відповідно до умов ліцензії **CC BY-NC-SA**

Переклад виконано на замовлення ГО “Всеукраїнська орфанна метаболічна академія”.

С. П. Фоміна<sup>1</sup>, Н.О. Пічкур<sup>2</sup>

## Скринінг, діагностика та менеджмент пацієнтів з хворобою Фабрі: заключення дискусійної конференції «Хвороба нирок: покращення глобальних результатів» (KDIGO)

<sup>1</sup>ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, Київ

<sup>2</sup>Центр орфанних захворювань, Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України

**Резюме.** Пацієнтів з хворобою Фабрі (ХФ) відносять до групи високого ризику розвитку хронічної хвороби нирок та серцево-судинних захворювань. Застосування специфічної високоартісної терапії покращує перебіг цього рідкісного захворювання. Дана конференція KDIGO розглянула суперечливі питання діагностики, скринінгу та менеджменту ХФ, включаючи ферментозамісну терапію та неспецифічну терапію супроводу для різних форм ХФ. Незважаючи на значні досягнення медичної допомоги та поліпшення наслідків захворювання, поглиблення знань щодо патогенезу цього глікофінголіпідозу та визначення оптимального віку пацієнтів для початку лікування залишаються актуальними, а пошук більш ефективних специфічних методів лікування – доцільним.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, ферментозамісна терапія, хвороба Фабрі, нефропатія при хворобі Фабрі, стандарт лікування.

Хвороба Фабрі (ХФ; реєстраційний номер в ОМІМ: 301500) - це X-зчеплена лізосомальна хвороба накопичення, спричинена дефіцитом активності  $\alpha$ -галактозидази А, що призводить до збільшення кількості глікофінголіпідів з кінцевими залишками  $\alpha$ -D-галактози, зокрема, глоботріаозилцераміду (GL-3, Gb3, CTN) та глоботріаозилфінгозину (лізо-GL-3, лізо-Gb3). Прогресуюче зростання цих ліпідів в кровообігу та накопичення практично у всіх типах клітин і органах супроводжується мультисистемним пошкодженням. Уражені особи мають значний ризик розвитку периферійної нейропатії, прогресуючої хвороби нирок з протеїнурією, фіброзу серця з наступним порушенням серцевого ритму та провідності, прогресуючої гіпертрофічної кардіоміопатії та, найчастіше, ішемічного цереброваскулярного інсульту [2]. Хоча захворювання успадковується за X-зчепленим типом, воно вражає як чоловіків, так і жінок.

Протягом останніх років діагностика та менеджмент ХФ вагомо покращилися, однак вилікувати від цієї хвороба неможливо, а існуюча терапія далека від оптимальної. Нашою метою було підсумувати сучасні знання та їх недоліки щодо скринінгу, діагностики та терапії ХФ, запропонувати програму досліджень для регуляції невирішених суперечливих питань.

### Скринінг та діагностика.

**Клінічні прояви і діагностичні дослідження.** Клінічні характеристики ХФ представлено в таблиці 1. У чоловіків діагноз встановлюють за специфічною активністю  $\alpha$ -галактозидази А в периферичних лейкоцитах, яка зменшується у хворих до 25-30% від середнього рівню в контролі [2, 4-7]. Рівень активності  $\alpha$ -галактозидази А є певним предиктором проявів класичної хвороби чи хвороби з пізнім початком. Ферментативна активність у гемізигот в класичному випадку відсутня або дуже низька (<3%) [2]. Широка фенотипова мінливість, як і в багатьох інших генетичних захворюваннях, існує навіть серед пацієнтів з однаковою мутацією GLA. Фенотип ХФ з пізнім початком (некласична форма ХФ) представлено частіше кардіальним варіантом [8]. Тільки на п'ятому чи шостому десятилітті життя у таких пацієнтів з'являються типові клінічні прояви захворювання, але часто відсутні ранні ознаки, такі як ангіокератоми, акропарастезії, помутніння рогівки чи проблеми з потовиділенням. В більш легких в клінічному плані варіантів захворювання спостерігають в основному місенс-мутації GLA та мінливу залишкову ферментативну активність. Зокрема, мутацію N215S може супроводжувати залишкова ферментативна активність у плазмі та/або лейкоцитах, близька до нормального діапазону. Одним з винятків є сплайс-мутація, поширена серед пацієнтів тайванського походження, які мають 10% залишкової ферментативної активності, та на четвертому чи п'ятому десятилітті життя формують гіпертрофію лівого шлуночка серця [4].

Фоміна Світлана Петрівна  
sfomina@meta.ua

Таблиця 1

## Прояви хвороби Фабрі

Дитинство та підлітковий вік (≤16 років)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>акропарестезія/больовий криз</i>: хронічне або епізодичне відчуття печіння в долонях рук або підшвах ніг, що посилюється зміною температури, лихоманкою, стресом, фізичними вправами та алкоголем;</li> <li>– <i>ангіокератоми</i>: маленькі опуклі темно-червоні плями, які виникають поступово, можуть знаходитися на сідницях, статевих органах, внутрішній поверхні стегон, спині та в порожнині рота;</li> <li>– <i>офтальмологічні відхилення</i>: лійковидна кератопатія (непрозорі ділянки у формі лійки), задня субкапсулярна катаракта, тортуюзні судинні ураження сітківки і кон'юнктиви, розширені судини на верхній повіці;</li> <li>– сенсоневральна втрата слуху;</li> <li>– гіпогідроз або ангідроз;</li> <li>– зростаюча альбумінурія;</li> <li>– неспецифічні розлади кишечника в анамнезі;</li> <li>– апатичність (млявість) та швидке виснаження в анамнезі</li> </ul>
Раннє повноліття (17-30 років)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– подальше поширення ангіокератом;</li> <li>– висока альбумінурія (&gt;1 г/24 години);</li> <li>– набряки або лімфостаз;</li> <li>– лихоманка;</li> <li>– гіпогідроз або ангідроз;</li> <li>– лімфаденопатія;</li> <li>– чутливість до підвищення температури оточуючого середовища;</li> <li>– діарея, біль в животі;</li> <li>– серцеві розлади: брадикардія, короткий інтервал PR, гіпертрофія лівого шлуночка, порушення провідності</li> </ul>
Пізнє повноліття (>30 років)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>серцеві захворювання</i>: фіброзні зміни, гіпертрофія лівого та правого шлуночків, патології серцевих клапанів та порушення серцевого ритму, раптова серцева смерть, стенокардія, діастолічна серцева недостатність, трансплантація серця;</li> <li>– <i>хронічна хвороба нирок</i>: у тому числі термінальна стадія ниркової хвороби, що потребує замісної ниркової терапії (діаліз або трансплантація);</li> <li>– інсульт або транзиторні ішемічні атаки;</li> <li>– глухота з гострим або хронічним початком</li> </ul>

Майже у 60% гетерозиготних жінок випадкова X-інактивація може призвести до експресії активності  $\alpha$ -галактозидази A в плазмі або лейкоцитах у межах нормального діапазону [9]. Через це у більшості жінок для діагностики ХФ необхідне секвенування гену GLA. Окрім точкових мутацій, описано мутації зі зсувом рамки та малі делеції у межах екзонів та екзон-інтронних зв'язків, великі делеції та інтронні мутації [2]. Визначення підвищеного рівня глоботріазилцераміду (Gb3) у певних тканинах повинно стати вирішальним в діагностиці ХФ за наявності варіантів GLA невідомої значущості [10]. Помилкова оцінка мутації як патогенної може призвести до недоречного застосування високо-вартісної специфічної терапії - ферментозамісної терапії (ФЗТ), унеможливить правильний діагноз. У випадку, коли встановлено низьку ферментативну активність, а при Sanger секвенуванні екзонів та екзон-інтронних зв'язків не виявлено жодної мутації, слід доповнити обстеження мультиплексною ампліфікацією лігованих зондів та оцінкою специфічних інтронних мутацій [11].

Субстрати (включаючи Gb3 та лізо-Gb3) можуть накопичуватися в плазмі та сечі. Хоча аналіз

сечі на гліколіпіди може бути корисним для визначення патогенності або фенотипу, він недостатній для скринінгу, оскільки підвищений рівень Gb3 в сечі спостерігають у пацієнтів без ХФ за наявності окремих серцевих захворювань або при нефротичному синдромі [12].

**Стратегії скринінгу у пацієнтів з хворобою Фабрі.** Останні скринінгові дослідження у новонароджених, кожне з яких охопило щонайменше 30 000 немовлят, визначило значно більшу поширеність ХФ, ніж вважалося раніше: у 1 з 3100 чоловіків Північно-Західній Італії [13], 1 з 3000 чоловіків у Австрії, 1 з 1300 чоловіків на Тайвані, 1 з 7800 чоловіків у штаті Вашингтон (США) та 1 з 1500 чоловіків у штаті Міссурі (США). Попередній показник поширеності був значно нижчим: у 1 з 117 000 в Австралії [14], 1 з 468 000 в Нідерландах [15], і лише 1 з 833 000 в Португалії [16].

**Скринінг груп високого ризику.** Скринінг, проведений серед молодих людей з інсультом, виявив ХФ у 0.5% [17], в популяції з гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка – у 0.9% [18], у пацієнтів з ідіопатичною гіпертрофічною кардіоміопатією – у 0.5-1% [5, 19], але у чоловіків - 4% [20],

у діалітичних пацієнтів – 0.11-0.17% [21-23]. У несе- лективних пацієнтів з типовими хворобами серця встановлено ХФ лише у 0.2% випадків [12]. Скри- нінгові дослідження можуть помилково вказувати на більшу поширеність, що обумовлено доброякіс- ним поліморфізмом (наприклад, D313Y) [24, 25].

У пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) без уточненої причини захворювання нирок та за відсутності нефробиопсії можна припустити ХФ, провести відповідне тестування, особливо за наявності обтяженого сімейного анамнезу. Труд- нощі в розпізнаванні ХФ через високомінливий та неспецифічний фенотип, відсутність позитивного сімейного анамнезу принаймні в 5% випадків та низький показник поширеності в багатьох регіонах світу призводять до того, що у більшості пацієнтів діагноз уточнюють запізно або взагалі не встанов- люють [26]. виправити ситуацію може тільки за- провадження широкого скринінгу пацієнтів з груп ризику.

**Родинний скринінг.** Х-зчеплена природа успад- кування ХФ робить каскадний скринінг в сім'ях ефективним діагностичним заходом з охопленням в середньому 3-х поколінь навколо пацієнта з під- твердженим діагнозом. Доцільна зустріч пацієнта з генетичним консультантом або терапевтом для створення інформативного родоводу і полегшення спілкування з іншими членами родини з можливим ураженням для подальшого спрямування їх до ме- дичного генетика на консультацію та проведення

тесту. В такій ситуації важливо враховувати ризик несвоечасної діагностики у членів сім'ї та необхід- ність зберігання таємниці приватного життя для першого носія [27].

Багато пацієнтів цінують можливість обгово- рення наслідків тестів з клінічним генетиком і мо- жуть зважитися пройти попередню генетичну діа- гностику, пренатальне тестування або постнаталь- ну діагностику. Діагноз ХФ у пацієнта чоловічої статі має особливі діагностичні наслідки для його матері та дочок, котрі матимуть позитивні резуль- тати тесту, за відсутності нових мутацій чи непа- тернальності. У хворих осіб жіночої статі ризик ХФ для будь-якого нащадка чоловічої або жіночої статі становитиме 50% [27]. Після генетичної діагности- ки пацієнти мають пройти повне клінічне обсте- ження та почати лікування (таблиця S1).

**Недостатність знань та рекомендації для по- дальших досліджень** (таблиця 2). Справжня по- ширеність ХФ невідома, але майбутній системний скринінг в загальній популяції може допомогти в її визначенні. Ще однією проблемою є прогнозу- вання патогенності деяких варіантів GLA. Оскіль- ки скринінг новонароджених на наявність ХФ в деяких країнах вже ефективно розпочато, майбутні дослідження мають оцінити етичні та психологіч- ні аспекти ранньої діагностики захворювання, яке буде чи не буде клінічно маніфестувати протягом наступних декількох років чи десятиліть.

Таблиця 2

### Недостатність знань та рекомендації для подальших досліджень

Скринінг та діагностика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• з'ясувати роль генних варіантів невизначеної значущості;</li> <li>• дослідити потенційні генотип-фенотипові відносини;</li> <li>• визначити показання до початку специфічного лікування залежно від мутації GLA;</li> <li>• з'ясувати відповідь на специфічну терапію залежно від тяжкості мутації GLA;</li> <li>• створити незалежний, прозорий та доступний реєстр пацієнтів з ХФ за їх зго- дою, що включатиме дані щодо фенотипу і генотипу та повний опис феноти- пів;</li> <li>• оцінити корисність кардіологічного скринінгу пацієнтів з коротким інтера- лом PR;</li> <li>• ідентифікувати оптимальні інструменти скринінгу;</li> <li>• відстежувати результати програм скринінгу на ХФ у новонароджених;</li> <li>• з'ясувати роль відхилення Х-інактивації в гетерозиготах;</li> <li>• дослідити механізм пошкодження органів у пацієнтів жіночої статі;</li> <li>• використовувати біомаркери для діагностики;</li> <li>• досягти більшого розуміння глікоspfінголіпідного патогенезу та базової клі- тинної патології</li> </ul>
Початок терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• визначити термін початку лікування у пацієнтів без симптомів або з низкою симптомів, пацієнтів жіночої статі, пацієнтів з неklasичною формою хвороби;</li> <li>• отримати більше інформації про природний перебіг захворювання у пацієнтів жіночої статі з класичною формою, пацієнтів з неklasичною формою, про на- слідки ФЗТ в цих групах;</li> <li>• провести дослідження Х-зчепленої інактивації у жінок та доцільності раннього початку терапії</li> </ul>

Схеми лікування	<ul style="list-style-type: none"> <li>• визначити критерії та біомаркери для індивідуалізації дози;</li> <li>• оцінити комбіновану терапію: редукцію синтезу субстрату та ФЗТ або фармакологічні шаперони;</li> <li>• розробити стандартизовану оцінку нейтралізуючих антитіл та оцінити вплив на схеми лікування (використовуючи досвід лікування хвороби Помпе)</li> </ul>
Кінцеві точки (наслідки)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дати характеристику відсутності ефекту від лікування, встановити, чи прогресування ХФ під час ФЗТ свідчить про відсутність ефекту;</li> <li>• встановити відтерміновані наслідки різних схем дозування в різних популяціях пацієнтів;</li> <li>• встановити пізні (дуже відтерміновані) наслідки ХФ у пацієнтів з початком ФЗТ в дитинстві за клінічними проявами і накопичення гліколіпідів в тканинах (наприклад, кардіоміоцитах, подоцитах, клітинах гладких м'язів судин);</li> <li>• виявити вплив ФЗТ на патологію серця та центральної нервової системи, клапанні дефекти та дилатацію висхідної аорти, лімфостаз;</li> <li>• встановити наслідки неklasичної форми ХФ у пацієнтів, які отримують ФЗТ;</li> <li>• дослідити патофізіологію ураження легень та вплив ФЗТ, а також роль 2-агоністів [86, 114];</li> <li>• запровадити уніфікований опис та класифікацію популяцій, які обстежуються, у майбутніх звітах з ефективності терапії, що будуть враховувати генотип, фенотип, стать і вік при ініціації терапії;</li> <li>• провести дослідження відтермінованих наслідків у (педіатричних) пацієнтів з початком ФЗТ за відсутності симптомів або за наявності низки симптомів;</li> <li>• накопичити гістологічні докази щодо кліренсу Gb3 на тлі ФЗТ у стабільних клітинах: клітинах гладких м'язів судин, кардіоміоцитах, подоцитах;</li> <li>• дослідити патофізіологію та лікування ураження шлунково-кишкового тракту та лімфостазу;</li> <li>• розробити більш чутливі наслідки, повідомлені пацієнтами</li> </ul>

Примітки: 1. ФЗТ ферментозамісна терапія;  
2. ХФ хвороба Фабрі.

**Ферментозамісна терапія.** Сьогодні ФЗТ із використанням рекомбінантної людської -галактозидази А (агалсидази) є єдиною доступною терапією, яка спрямована на етіологію ХФ (таблиця S2). Ефективність агалсидазу- і агалсидазу-вивчено в клінічних дослідженнях з різними первинними кінцевими точками, що утруднило їх порівняння. Проте оцінка сурогатних кінцевих точок для обох ферментів в плацебо-контрольованих дослідженнях дозволила регуляторним органам затвердити їх використання (таблиця S3). Ці дослідження було виконано протягом коротких періодів часу спостереження, оцінено різні клінічні кінцеві точки, залучено переважно типових пацієнтів (чоловічої статі). Отримані результати не можуть дати повні докази і через те, що ХФ є рідкісною хронічною хворобою з повільним прогресуванням, природним перебігом протягом 4-х десятиліть, неоднорідними проявами в широкому діапазоні. Екстраполювати дані досліджень на довгостроковий менеджмент пацієнтів або інші популяційні групи з ХФ складно. Однак отримання нових доказів з плацебо-контрольованих досліджень через етичні та техніко-економічні аспекти малоймовірно. Додаткова інформація можлива при аналізі серій випадків та постмаркетингових баз даних, які мають певну обмеженість, але дозволяють припустити, що чим раніше розпочато терапію, тим краще ре-

зультат. Це підтверджує гіпотеза найбільшої терапевтичної ефективності для кліренсу гліколіпідів (очищення від них) при призначенні ФЗТ до появи вторинного незворотного пошкодження тканин.

**Ініціація ФЗТ.** Існуючі рекомендації щодо початку та припинення ФЗТ базуються на експертній думці [28, 29]. Наукових даних, які окреслюють оптимальний вік для початку ФЗТ, немає. Уніфіковані рекомендації відсутні, а умови та вік хворого для ініціації ФЗТ відрізняються залежно від країни. Загалом прийнято, що поява клінічних ознак або симптомів ХФ є показанням до початку ФЗТ. Для нирок це - розвиток ХХН (наприклад, альбумінурія, зниження швидкості клубочкової фільтрації [ШКФ], прогресуюче зниження ШКФ), якщо ФЗТ не було започатковано раніше для лікування позаниркових проявів, наприклад - болю [30]. Переваги раннього початку лікування (до незворотного пошкодження тканин) мають бути збалансовані щодо навантаження шотжимневих інфузій у малолітніх осіб. У нещодавньому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) у хворих дітей за відсутності змін з боку ШКФ та співвідношенні альбумін-креатинін в сечі (UACR) <30 мг/г артеріопатія Фабрі та сегментарне стирання ніжок подоцитів були виявлені в усіх зразках нефробиопсії [31], що засвідчило швидке прогресування ураження нирок та необ-

хідність початку ФЗТ до появи клінічно очевидного пошкодження нирок з проявами у вигляді протеїнурії або зниження ШКФ. Так само неузгоджені і критерії припинення лікування.

**Гліколіпідні депозити.** Плацебо-контрольовані РКД у пацієнтів з ХФ послідовно підтвердили, що 6-місячний курс ФЗТ зменшує рівні Gb3 у плазмі та сечі, накопичення його в ендотелії капілярів (таблиця S3). Кліренс Gb3 в інших клітинах, що повільно діляться, може тривати роками. Спостереження впродовж 5-ти років надало окремі обмежені докази дозозалежного кліренсу (очищення) подоцитів у молодих пацієнтів [32]. Цей результат ще не прийнято в якості сурогатного маркера сприятливого терапевтичного ефекту для нирок.

**Ниркові, серцеві та церебральні захворювання.** Було висунуте припущення, що ФЗТ уповільнює прогресування ураження нирок при ХФ та сприяє зменшенню проявів гіпертрофічної кардіоміопатії, особливо вагомо при призначенні до початку фібротичних змін. Проте, застосування ФЗТ не супроводжується зниженням частоти інсультів. Ці результати обмежуються окремими порівняльними дослідженнями, але дають змогу припустити дозозалежний характер розвитку подій. Тільки в одному плацебо-контрольованому дослідженні вивчено ефект ФЗТ (агалсидаза- в дозі 1.0 мг/кг/2 тижні) при тяжких захворюваннях нирок, серця та центральної нервової системи. Після спланованого коригування на вихідний дисбаланс встановлено незначне зменшення кількості клінічних подій (таблиця S3) [33]. В одному реєстрі пацієнтів визначено зниження частоти несприятливих клінічних подій при застосуванні агалсидази- протягом 6-ти місяців, але загалом дані щодо зменшення частоти таких подій на фоні ФЗТ порівняно з природнім перебігом хвороби відсутні [34, 35]. Існують неопубліковані свідчення про можливе уповільнення розвитку ускладнень у пацієнтів, які отримували агалсидазу- [36]. Відмінності в наслідках на фоні ФЗТ можуть бути пояснені значною клінічною гетерогенністю пацієнтів, включених в дослідження (таблиця S3).

Протеїнурія належить до факторів, пов'язаних із прогресуючою втратою функції нирок при ХХН [37]. У дослідженні 3-ї фази ефективності агалсидази- у пацієнтів з класичною ХФ та рівнем протеїнурії <1.0 г/доба було визначено стабілізацію функції нирок протягом 5-ти років спостереження [38]. Навпаки, у пацієнтів з класичною ХФ та протеїнурією >1.0 г/доба, що за даними первинної нефробиопсії в більшості була асоційована з фіброзом, утворенням рубців в більш ніж половині клубочків, відзначена прогресуюча втрата функції нирок, часто - до 5-ї стадії ХХН [38]. Ці дані були доповнені результатами спостереження впродовж 10-ти років. Важливими факторами, пов'язаними з прогресуючою втратою функції нирок, виявилися вік пацієнта на момент початку ФЗТ та середнє

співвідношення протеїн-креатинін в сечі <0.5 г/г (<0.5 г/доба, <50 мг/ммоль) за період спостереження [39, 40]. У пацієнтів з неконтрольованою протеїнурією або уповільненою ШКФ (<60 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>), призначення тільки ФЗТ не запобігало подальшому погіршенню функції нирок.

Результати подальшого спостереження в 3-й фазі були включені в різні рекомендації з лікування, при цьому було висунуте припущення доцільності відмови від ФЗТ у випадку появи клінічних проявів більш тяжкого ураження нирок, що супроводжується високим рівнем протеїнурії або втратою функції нирок. Ця рекомендація не стосується значної кількості пацієнтів з ХФ, у яких під час первинного обстеження виявлено альбумінурію (співвідношення альбумін-креатинін >30 мг/г) і зниження функції нирок [41], або можливості початку ФЗТ до появи проявів пошкодження органів [32, 42, 43]. В таких випадках доцільне виконання нефробиопсії для визначення ступеню пошкодження клітин (наприклад, стирання ніжок подоцитів) та органів (наприклад, гломерулярного склерозу та фіброзу, гіпертрофії гладких м'язів судин, артеріопатії), які можуть розвинути до появи клінічних ознак ураження нирок.

ФЗТ може зменшити гіпертрофію лівого шлуночка, якщо на момент початку її відсутній фіброз [44, 45], проте фібротичні зміни в міокарді прогресуватимуть під час ФЗТ, особливо при важкому ступені (ураження більше 3 сегментів). Зменшення гіпертрофії лівого шлуночка не відносять до підтвердженого сурогатного маркера покращення серцево-судинних наслідків. Немає доказів відновлення або запобігання змінам показників електрокардіограми або клінічної аритмії. За відсутності належної контрольної групи, невідомо, чи уповільнюється швидкість погіршення стану у пацієнтів з найбільш важкими формами хвороби, яка продовжує прогресувати під час ФЗТ [35, 46]. Наразі саме кардіальна патологія залишається найбільш поширеною причиною смерті у пацієнтів з ХФ, а не термінальна ниркова недостатність [3, 47].

Встановлено, що ризик інсульту у пацієнтів з ХФ збільшується в 5.5-12.2 рази порівняно з загальною популяцією залежно від вікової групи [48]. Під час ФЗТ інсульти продовжують виникати [39, 49, 50]. В тривалому дослідженні, проведеному у Великобританії, визначено більш частий розвиток інсультів у пацієнтів віком більше 40 років, які отримували ФЗТ [40]. В цій роботі інсульт або транзиторні ішемічні атаки документовано у 19 з 212 пацієнтів, які отримували ФЗТ, тоді як за відсутності ФЗТ діагностовано лише 1 подію у 76 хворих (p=0.01, точний критерій Фішера), що можливо обумовлено призначенням ФЗТ особам з більш серйозними проявами хвороби. У іншому плацебо-контрольованому РКД інсульт перенесли 2 з 31 пацієнта (6.45%) у групі плацебо та 0 з 51 - в групі, що отримувала агалсидазу- (0%, p=0.14) [33]. ФЗТ

попереджувало появу нових уражень білої речовини мозку порівняно з плацебо (post-hoc аналіз)[51].

**Інші симптоми.** У плацебо-контрольованих РКД, визначено, що як агалсидаза-, так і агалсидаза- зменшують ступінь болю у дорослих [52, 53], але поліпшення стану було виявлено і в групі плацебо. У загальній клінічній практиці ФЗТ в найкращому випадку мав помірний ефект [35] в знеболенні, хоча молодші пацієнти можуть дати кращу відповідь, ніж старші. Є повідомлення про збільшення частоти відвідування школи при проведенні ФЗТ [54-56]. Представники пацієнтів підтвердили суттєве покращення загального стану дорослих і дітей при досягненні знеболення. Постмаркетинговий аналіз реєстру хворих та інші окремі клінічні дані засвідчили зменшення шлунково-кишкових симптомів при застосуванні ФЗТ [57, 58].

У двох роботах визначено сприятливий вплив ФЗТ при незначній або помірній втраті слуху [59, 60], але нещодавній подовжений аналіз продемонстрував незворотність втрата слуху, якщо вона відбулася до початку терапії [61]. Декілька постмаркетингових досліджень реєстрів підкреслили поліпшення якості життя (QoL) при застосуванні ФЗТ, однак отримані результати непереконливі [62].

**Дозування.** Заплутаність у питанні підбору дози обумовлене різницею інструкцій двох наявних препаратів агалсидази, в яких дозування відрізняється в 5 разів. Тому будь-яке обговорення дози має починатися на визначенні конкретного ферментного препарату, який потрібно оцінити. За відсутності належних РКД, які безпосередньо порівнюють дози від 0.2 до 1.0 мг/кг/2 тижні, для індивідуального прийняття рішення вибір клініциста має ґрунтуватися на доступних плацебо-контрольованих РКД, серії випадків та результатах клінічного дослідження Канадської ініціативи щодо ХФ (Canadian FD Initiative clinical trial) (таблиця S3).

Ефект дози, принаймні у деяких осіб, полягав в кліренсі (виведенні) Gb3 з подоцитів та збереженні функції нирок у молодих пацієнтів в серії випадків з повторною нефробиопсією. Було запропоновано подвоєння частоти застосування агалсидази- в дозі 0.2 мг/кг у пацієнтів із прогресуючою хворобою ниркою, з частоти 1 раз на два тижні - до 1 раз на тиждень [32, 63]. Найбільше рандомізоване проспективне дослідження (head-to-head), що порівняло агалсидазу- з агалсидазою- у дорослих, мало недостатню потужність, але надало результати 5-ти річного спостереження за хворими, які отримували агалсидазу- в дозі 1.0 мг/кг/2 тижні та агалсидазу- в дозі 0.2 мг/кг/2 тижні, де первинною кінцевою точкою були важкі клінічні події. Між групами порівняння не визначено значущої різниці у виживанні за умови відсутності несприятливих подій: hazard ratio становив 1.46, що свідчило на певну більшу ефективність агалсидази-, але не було виключено впливу відмінностей у характеристиках

груп пацієнтів на момент включення в дослідження [64]. Нещодавній аналіз 8-ми річних даних (представлених у вересні 2016 року на засіданні Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism - Товариства дослідження вроджених порушень метаболізму) засвідчив hazard ratio на рівні 1.17 (статистично незначущі відмінності) при розмірі вибірки пацієнтів - 115 осіб. Існують окремі докази кращого біохімічного кліренсу (очищення) при використанні більшої дози агалсидази [65, 66], але прийняття рішення стосовно ефективності лікування неможливо через те, що висновки ґрунтуються на оцінці біомаркерів, зв'язок яких з наслідками захворювання неуточнено [67].

Обмежений ефект ФЗТ можливо обумовлює комбінація таких факторів, як: (i) відтермінування лікування (затримка ініціації) до появи незворотного пошкодження органів, (ii) перерви в лікуванні, що залишають пацієнта з низьким рівнем функціонального ферменту кожен другий тиждень, (iii) неповне проникнення інфузійного білка до тканин, (iv) наявність антитіл до агалсидази, (v) відсутність РКД з достатньою потужністю для визначення дуже невеликого клінічного ефекту та (vi) не повністю зрозумілий механізм відповіді на ФЗТ [68]. Щотижневі інфузії, новий препарат - галактозидази А з більш тривалим періодом напіввиведення, використання маленьких молекул - фармакологічних шаперонів [69] або зменшення синтезу субстрату можуть допомогти у вирішенні деяких з зазначених обмежень.

**Тривалість спостереження.** Рекомендації для подальшого спостереження перелічені в таблиці S1. Пацієнти з ХФ повинні мати доступ до координованої медичної допомоги в спеціалізованих експертних центрах через місцевого терапевта або безпосередньо відвідуючи такий центр.

Поява антитіл притамана значній кількості пацієнтів чоловічої статі з типовою ХФ, а також - деяким жінкам, та негативно впливає на відомі біомаркери визначення субстрату. Повторне накопичення Gb3 в шкірі за даними біопсії та більш вагоме прогресування хвороби відзначають у пацієнтів з високими титрами антитіл [70, 71].

**Недостатність знань та рекомендації щодо подальших досліджень** (таблиця 2). Ми не знаємо, коли слід ініціювати ФЗТ, і в якому віці. Чи існує граничний вік або стадія хвороби, за яких користь ФЗТ стає мінімальною? Ці аспекти можуть різнитися для різних систем організму. Крім того, бракує клінічних досліджень за участі лише жінок з ХФ, які б чітко визначили суть ефекту ФЗТ у жінок.

**Неспецифічна стандартна терапія супроводу.**

**Серцеві та цереброваскулярні захворювання: серцева недостатність, ішемічна хвороба, аритмія та інсульт.** На смерть від серцевих проблем припадає більшість випадків смертності у пацієнтів обох статей з ХФ [72, 73], а кардіоміопатію документують у 90% спостережень [74]. Типовим явищем є

низький артеріальний тиск [18]. Серцева недостатність може бути мультифакторіальною, і це потребує, окрім ФЗТ, відповідного загального лікування. Багато пацієнтів не переносять призначення -блокаторів і через брадикардію можуть потребувати застосування кардіостимулятора [75]. Допоміжне лікування серцевої хвороби включає блокатори ренін-ангіотензинової системи, які в цілому сприяють зменшенню м'язової гіпертрофії [76, 77]. Позитивний ефект цих препаратів особливо добре відомий за наявності ХХН та гіпертензії [78]. Хоча біль у грудях та задишка можуть стати проблемою при діагностиці, слід визначати ішемічну хворобу серця і лікувати пацієнтів з ХФ так само, як і пацієнтів без ХФ.

Часто трапляються серцеві аритмії та порушення провідності, поширеним явищем є брадикардія та фібриляція передсердь [75]. Може виявитися недооціненим ризик інсульту у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь, часто безсимптомною, - багатьом в такому випадку потрібна антикоагулянтна терапія [68]. Показання до її призначення, ймовірно, більш жорсткі, ніж зазначено в загальних настановах ESC (European Society of Cardiology – Європейського товариства кардіологів) [79], не дивлячись на ризик церебральних мікрокровотеч [80]. Оскільки страждають малі та великі судини мозку, рекомендовано використовувати ефективні антитромбоцитарні препарати для запобігання первинного та вторинного інсульту у пацієнтів з ХФ, незалежно від того, отримували вони ФЗТ чи ні [81]. Імплантація кардіостимулятора необхідна у випадках симптоматичної та вираженої брадикардії [82]. Злоякісні аритмії у пацієнтів

чоловічої статі зазвичай пов'язані з фіброзом при прогресуючій гіпертрофічній кардіоміопатії, але у жінок вони можуть виникати раніше, ще до розвитку явної гіпертрофії лівого шлуночка [83]. У цих пацієнтів слід зважити можливість імплантації кардіовертера-дефібрилятора [84, 85].

**Захворювання легень.** Задишка як частий симптом у багатьох пацієнтів ускладнює диференціальну діагностику між порушенням систолічної або діастолічної функції серця та ураженням легень чи дихальних шляхів. В декількох невеликих дослідженнях та описах клінічних випадків було повідомлено про поєднання різних етіологічних механізмів обструктивних та рестриктивних симптомів з боку легень, а останній систематичний огляд не зробив узгоджених висновків з даних літератури [86]. При аналізі реєстру було встановлено, що 23 з 67-х пацієнтів мають обструкцію дихальних шляхів, подібну до хронічної обструктивної хвороби легень, при цьому в осіб з ХФ обструктивна хвороба легень підтверджена в 10 разів частіше, ніж в загальній популяції.

**Нейропатичний біль (хронічний біль та больовий криз).** Нейропатичний біль, пов'язаний з периферичною нейропатією, вважають основним клінічним проявом ХФ в дитинстві або ранньому повнолітті (середній вік початку хвороби становить 9 років у чоловіків та 16 років - у жінок, хоча відомі випадки з маніфестацією симптомів у 5 років) [87, 88]. РКД, присвячених лікуванню нейропатичного болю при ХФ, не проводили. В таблицях 3 та 4 представлено підходи до лікування хронічного нейропатичного болю і больового кризу при ХФ.

Таблиця 3

## Додаткова терапія при хронічному болі

Препарат	Доза	Обмеження при використанні	
		з боку серця	з боку нирок
Карбамазепін [115, 116]	250-800 мг/д	може перешкоджати активності інших лікарських засобів (наприклад, варфарину)	відсутні
Габапентин [117]	повільне титрування з 100 до <2400 мг/д	відсутні	обережно при ХХН
Фентоїн [118]	300 мг/д	відсутні	відсутні
Прегабалін [89]	75-300 мг/д	відсутні	обережно при ХХН
ТСА [119]	25-150 мг/д	аритмії	відсутні
Дулоксетин [120]	60-120 мг/д	відсутні	відсутні

Примітки: 1. ТСА (tricyclic antidepressant) - трициклічні антидепресанти;

2. ХХН - хронічна хвороба нирок.



Таблиця 4

## Додаткова терапія при больовому кризі

Препарат	Доза	Досвід у пацієнтів з ХФ та побічні ефекти	Обмеження з боку серця та/або нирок
В/в лідокаїн [121]	2-5 мг/кг	хороша клінічна відповідь	аритмії
Трамадол [122]	100-400 мг/д	обережність при застосуванні SSRI, SNRI або TCA	обережно при ХХН та епілепсії
Морфін [122]	титрування до 30–120 мг кожні 12 годин	моніторинг залежності; закреп	відсутні
Оксикодон [91]	титрування до 20-60 мг кожні 12 годин	моніторинг залежності; закреп	відсутні
Диклофенак [91]	50-150 мг/д	ризик шлунково-кишкової кровотечі	обережно при ХХН

Примітки: 1. в/в - внутрішньовенний;

2. SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) - селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну;

3. SNRI (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) - інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну;

4. TCA (tricyclic antidepressant) - трициклічні антидепресанти;

5. ХХН - хронічна хвороба нирок.

Механізми появи нейропатії при ХФ ще не повністю зрозумілі, однак існує гіпотеза, що накопичення субстрату у спинномозкових вузлах, стеноз та оклюзії vasa nervorum, активація ектопічних та нестабільних натрієвих каналів та TRPV-каналів (Transient Receptor Potential Channel - канали транз'єнтного рецепторного потенціалу, підродина Vanilloid) як маркерів пошкодження нервів, призводять до розвитку акропарестезій та больового кризу [89]. Знеболюючі препарати зазвичай мають аналогічну ефективність при різних причинах болю, за винятком невралгії трійчастого нерва, хронічної радикулопатії та нейропатії ВІЛ, а докази рівня А свідчать на користь трициклічних антидепресантів, прегабаліну, габапентину, трамадолу та опіоїдів (при різних захворюваннях), дулоксетину, венлафаксину, лідокаїну для місцевого застосування і пластирів капсаїцину (при окремих станах). Корисною є комбінована терапія із використанням трициклічних антидепресантів, габапентину та габапентину-опіоїдів [90]. Блокатори натрієвих каналів (карбамазепін) мають доведений сприятливий вплив на симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, а також - на емоційні (депресивні) симптоми [91, 92].

Ураження нирок. Накопичення Gb3 встановлено в багатьох типах ниркових клітин вже на 17-му тижні вагітності [93] та в плаценті пацієнтів з ХФ [94]. Результати нефробиопсії засвідчили залежне від віку прогресуюче збільшення вмісту Gb3 в подоцитах та кореляцію між раннім пошкодженням нирок та альбумінурією [95]. Ранній початок ФЗТ може призупинити прогресування ураження нирок у дітей з нормаальбумінурією або мікроальбумінурією протягом 5-ти років лікування [32]. Було при-

пушено наявність кореляції між кумулятивною дозою ФЗТ, кліренсом (очищенням) Gb3 з подоцитів і зменшенням ступеню альбумінурії [32]. Важливо, що перехід від накопичення Gb3 в подоцитах до ранніх фаз пошкодження, про яке свідчить стирання ніжки подоцитів, відбувається до клінічно підтвердженого збільшення вмісту альбуміну в сечі або екскреції протеїну [42]. Нещодавно були представлені випадки збільшення втрати подоцитів з сечею ще до початку клінічно підтвердженої протеїнурії [43, 96]. Фази накопичення Gb3 в тканинах, пошкодження клітин, пошкодження органів та прогресуючої втрати функції нирок викладено на рис. 1.

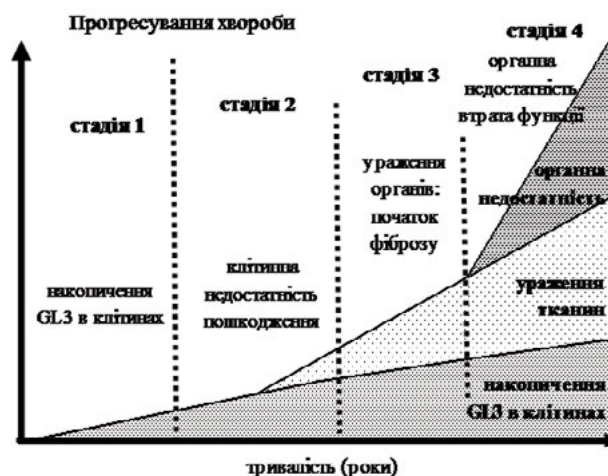


Рис. 1 Нефропатія, викликана хворобою Фабрі: накопичення GL3, клітинне пошкодження, пошкодження органів та прогресуюча втрата функції нирок (адаптовано [123]).

Зазвичай діагностика раннього зниження ШКФ у пацієнтів з ХФ та ХХН ускладнюється неточністю розрахунку ШКФ на основі креатинінемії. Завищення справжньої ШКФ особливо актуальне для багатьох пацієнтів з ХФ чоловічої статі. Вимірювана ШКФ (наприклад, за допомогою йогексолу) може стати корисною для оцінки нефропатії [97, 98]. Однак значне ураження нирок може виникнути раніше змін у вимірній або розрахованій ШКФ (див. рис. 1).

До основних заходів по зменшенню екскреції білка та альбуміну при всіх формах ХХН відносять блокади ренін-ангіотензинової системи за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину, що супроводжується покращенням ниркових та кардіальних наслідків [37]. Мінуси та плюси застосування таких засобів в контролі протеїнурії та пов'язаного з цим зниження артеріального тиску в тому, що обов'язкове зниження протеїнурії при будь-якій формі ХХН не є метою. Найкращі існуючі докази були отримані з мета-аналізу досліджень по недіабетичній ХХН при призначенні пацієнтам інгібіторів АПФ: визначена вагома перевага використання цих препаратів порівняно з іншими варіантами контролю гіпертензії при протеїнурії >500 мг/доба [99]. Встановлено, що блокада ренін-ангіотензинової системи перешкоджала переходу від мікроальбумінурії до альбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом, однак цей ефект втрачався після припинення терапії та не мав стійкого сприятливого впливу на функцію нирок [100-102]. Визначено, що ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину щодо зменшення екскреції протеїну та альбуміну не пов'язана з первинною метою – впливом на системний артеріальний тиск, доведено незалежний зв'язок екскреції альбуміну з уповільненням прогресуючої втрати функції нирок (аналіз post hoc) [103]. Незважаючи на вказані обнадійливі дані, більшість останніх досліджень по запобіганню мікроальбумінурії або жорсткому контролю протеїнурії при діабетичній нефропатії викликають розчарування [104].

Існує пряма залежність між втратою функції нирок і статтю, а також ступенем протеїнурії як до, так і після початку ФЗТ [105-107]. Так, в одноцентровому дослідженні [106] показано стабілізацію функції нирок у 6 пацієнтів з класичною ХФ з групи високого ризику прогресування ХХН до термінальної ниркової недостатності: у них досягнуто контролю протеїнурії на рівні <0.5 г/доба на тлі ФЗТ в дозі 1 мг/кг кожні 2 тижні. Ця робота була відзначена в European Renal Best Practice (Європейської найкращої клінічної практики в нефрології), але не включена у загальні рекомендації через очікування підтвердження висновків у більшій групі пацієнтів з класичною ХФ [108]. Нещодавнє дослідження (open-label) показало успішне титрування та підтримання співвідношення протеїн-креатинін

в сечі на рівні 0.5 г/г у 18 з 24-х пацієнтів після 24-ти місячного курсу застосування інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину [109]. Однак, незважаючи на успішний контроль протеїнурії, лише у 6-х хворих функція нирок залишилася стабільною, в решти 12-ти пацієнтів документована подальше її погіршення з тією ж швидкістю, що й у 6-ти пацієнтів з високим неконтрольованим рівнем протеїнурії [109]. Єдине, що відрізняло пацієнтів з контрольованою протеїнурією і функцією нирок від тих, у кого стабільної функції нирок не було досягнуто, виявився вік початку ФЗТ. Аналогічні результати щодо сприятливішої відповіді на призначення агалсидази-*b* у тих, хто почав ФЗТ у молодому віці, отримано в 10-ти річному спостереженні 3-ї фази дослідження [39].

Окрім пацієнти з ХФ мають дотримуватися загальних рекомендацій з ведення ХХН, які включають оптимізацію артеріального тиску, припинення куріння, обмеження солі в раціоні харчування та контроль гіперліпідемії [37]. Доцільно розглянути можливість нефробиопсії для підтвердження нефропатії, викликаної ХФ, оцінки ступеню незворотності ураження нирок [30, 110], діагностики інших захворювань у разі додакових ознак з боку нирок [111]. Також існують терапевтичні підходи, які передбачають зменшення інтервалу дозування ФЗТ [63], використання амілориду в якості антипротеїнуричного агенту [112] та парикальцитола – для блокади ренін-ангіотензинової системи [113]. Для покращення ниркових наслідків при ХФ необхідні проспективні дослідження, які охоплюють більшу кількість пацієнтів.

**Недостатність знань та рекомендації щодо подальших досліджень** (таблиця 2). Найбільшою проблемою залишається розмежування частки специфічної терапії, такого як ФЗТ, від загального ефекту неспецифічної, але потужної стандартної терапії супроводу, зазначеної вище. Подальші дослідження повинні зосередитися на пошуку додаткових заходів щодо рено- та кардіопротекції, яких не вдається досягти специфічним лікуванням.

**Заключення.** ХФ – це комплексне мультисистемне захворювання з переважно неспецифічними симптомами та ознаками. Її діагностика вимагає значної настороженості для проведення відповідного обстеження у симптоматичних пацієнтів та виконання скринінгу серед певних груп ризику. Загальна стандартна терапія супроводу дуже ефективна в зменшенні симптомів та лікуванні ускладнень захворювання. ФЗТ є специфічним варіантом лікування першої лінії, що може уповільнити прогресування хвороби нирок та полегшити клінічні симптоми, однак не має значних переваг для покращення серцево-судинних і цереброваскулярних наслідків. Додаткові специфічні лікарські засоби, такі як модифікована *-*галактозидаза А з більш тривалим періодом напіввиведення та кращою проникністю в тканини, фармакологічні шаперони

та субстрат-редуюча терапія можуть ще більше покращити стан пацієнтів.

Розкриття інформації та перелік використаної літератури (див. [онлайн версію англomовної статті](#)).

Додаткові матеріали (перелік використаної літератури для кожної таблиці – див. [онлайн версію англomовної статті](#)).

Таблиця S1

### Рекомендації для подальшого спостереження

Радити пацієнтам звертатися за допомогою до експертних центрів
Контроль альбумінурії та рШКФ згідно KDIGO СКД (ХХН)
Проведення первинної біопсії нирки (для порівняння стану подоцитів в подальшому), результати якої має переглянути гістолог з досвідом в галузі хвороби Фабрі [1]
Проведення біопсії нирки у разі підозри на відповідну патологію
Проведення МРТ серця та ехокардіографії, ЕКГ та добового холтеровського моніторингу
Проведення тесту з фізичним навантаженням за наявності клінічних показань
Проведення МРТ головного мозку (ураження білої речовини мозку вказують на більший ризик виникнення інсульту [2])
Вимірювання рівнів Gb3 або лізо-Gb3 в сечі та плазмі, що може бути корисним для оцінки ефекту антитіл до анти-агалсидази
Оцінка больового синдрому та QoL
Збереження зразків біосередовищ хворого для майбутніх досліджень

Примітки: 1. спостереження має проводитися у всіх країнах з будь-яким рівнем доходів, де застосовують ферментозамісну терапію; результати первинної біопсії нирки можуть бути корисними тільки у випадку аналізу їх експертом з ниркової патології;

2. скорочення: ХХН хронічна хвороба нирок, рШКФ розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, ЕКГ електрокардіограма, KDIGO Хвороба нирок: покращення глобальних результатів, МРТ магнітно-резонансна томографія, QoL якість життя.

Таблиця S2

### Препарати агалсидази

	Агалсидаза-	Агалсидаза-
Походження	людський рекомбінантний білок	людський рекомбінантний білок
Отриманий з	клітин фібросаркоми людини	клітин яєчників китайського хом'ячка
Наявність	в усьому світі, за винятком США	в усьому світі, включаючи США
Дози, випробувані в дослідженнях фази 1	0.007; 0.014; 0.028; 0.056; 0.1 мг/кг (за одне введення)	0.1; 1.0; 3.0 мг/кг/2 тижні (5 доз поспіль)
Доза, випробувана в основних плацебо-контрольованих дослідженнях	0.2 мг/кг/2 тижні	1.0 мг/кг/2 тижні
Доза, рекомендована інструкцією	0.2 мг/кг/2 тижні	1.0 мг/кг/2 тижні
Спосіб застосування	внутрішньовенний	внутрішньовенний
Активність -Gal A в лейкоцитах, AUC протягом 2 тижнів (mean (95% CI), (год*нмоль/год/мл) [3]	672 63.6	4765 25.5

Примітки: 1. AUC площа під кривою залежності концентрації від часу;

2. CI довірчий інтервал.

Таблиця S3 (зі змінами)

## Ключові плацебо-контрольовані випробування агалсидази в фазах 2-4

Фаза клінічного дослідження	Препарат і доза (мг/кг/2 тижні) [джерело]	Тривалість плацебо-контрольованого етапу, n (кількість рандомізованих учасників)	Первинна кінцева точка дослідження (агалсидаза порівняно з плацебо)	Коментар
2	Агалсидаза- $\alpha$ 0.2 [4]	6 міс., n=26	біль: зменшився (p=0.02)	нефробіопсія: зменшилась мезангіальна експансія, збільшилась частка гломеруло-склерозу, труднощі при інтерпретації ШКФ: проведення ТКТ010*
3	Агалсидаза- $\alpha$ 0.2 [5]	6 міс., n=15	серцевий Gb3: p>0.05 (-19 проти +9%)	маса серця (МРТ): зменшилась (-4 проти +9%, p=0.041); маса серця (ЕхоКГ): p>0.05 (-6 проти +6%)
3	Агалсидаза- $\alpha$ 0.2 [6*]	6 міс., n=80	зміна рШКФ за рік: p>0.05 (агалсидаза- $\alpha$ -2.9 $\pm$ 8.7 проти плацебо -7 $\pm$ 32.9 мл/хв/1.73 м <sup>2</sup> )	поєднано три дослідження
3	Агалсидаза- $\beta$ 1.0 [7, 8]	6 міс., n=58	депозити: % пацієнтів зі зменшенням депозитів в ендотелії ниркових мікросудин (69 проти 0%, p<0.001)	біль: зменшився в групах агалсидази та плацебо
4	Агалсидаза- $\beta$ 1.0 [9, 10]	медіана 18 міс. (до 35), n=82	час до першої клінічної події: (HR 0.47 [CI 0.21-1.03]; p=0.06)***	групи не збалансовані за віком і рівнем протеїнурії

## Примітки:

- \*"A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical trial of alpha-galactosidase A replacement in patients with Fabry disease" - Study TKT010, Transkaryotic Therapy Inc., завершено в 2002 році;
- \*\*[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3917B2\\_01\\_TKT%20Replagal%20Background%20.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3917B2_01_TKT%20Replagal%20Background%20.pdf);
- \*\*\*аналіз Intention-to-treat (всіх рандомізованих пацієнтів), сплановане коригування на вихідний дисбаланс щодо протеїнурії;
- скорочення: МРТ магнітно-резонансна томографія, ЕхоКГ ехокардіографія, ШКФ швидкість клубочкової фільтрації, p>0.05 відмінності статистично не значущі, HR Hazard Ratio, CI довірчий інтервал.

Циркулюючий Gb3 (агалсидаза порівняно з плацебо)	Депозити в ендотелії нирок (агалсидаза порівняно з плацебо)	Серцевий Gb3 (агалсидаза порівняно з плацебо)	Прогресування ураження білої речовини мозку
зменшився на 54% (12.1-5.6 проти 11.0-10.2 нмоль/мл, p=0.005)	зменшились, неспецифічні зміни, p=0.002 зменшились на 60% від вихідного рівня $2.0 \pm 0.23$ , на 24-му тижні $-1.2 \pm 0.26$ , n=12 порівняно з вихідним рівнем $1.6 \pm 0.29$ та $0.2 \pm 0.28$ , n=9, p=0.003)**	дані відсутні	дані відсутні
?	дані відсутні	p>0.05 (-19 проти +9%)	дані відсутні
дані відсутні	дані відсутні	дані відсутні	дані відсутні
зменшився на >90% (з майже 14 до <1.2 проти з 14.0 до 10 нг/мл, p<0.001)	зменшились на 84% (з $1.9 \pm 0.8$ до $0.4 \pm 0.7$ , n=29 проти з $2.2 \pm 0.7$ до $2.1 \pm 0.8$ , n=29, p<0.001)	зміни в кардіоміоцитах відсутні. Зменшення показника клітин ендотелію на 66% (з $0.9 \pm 0.4$ до $0.3 \pm 0.5$ проти з $0.9 \pm 0.5$ до $1.2 \pm 0.6$ ; p<0.001)	дані відсутні
дані відсутні	дані відсутні	дані відсутні	в цілому p>0.05; більш повільне прогресування у віці ≤50 років: $+0.3 \pm 1.7$ (p>0.05) проти $+1.4 \pm 2.1$ , p=0.026)