

# Эффективность применения миглустата у пациентов с болезнью Ниманна–Пика типа С (обзор литературы)

Ю.А. Селивёрстов

Болезнь Ниманна–Пика типа С – прогрессирующее орфанное заболевание из группы лизосомных болезней накопления с преимущественным поражением центральной нервной системы и органов ретикулоэндотелиальной системы. Эта нозология является одним из немногих наследственных нейрометаболических заболеваний, для которого разработана патогенетическая субстратредуцирующая терапия с помощью препарата миглустат. В статье приведен обзор имеющейся в литературе информации по эффективности применения миглустата у пациентов с болезнью Ниманна–Пика типа С. Отмечено, что в большинстве сообщений наблюдалось клиническое улучшение при назначении миглустата у пациентов с различными формами неврологического дефицита. Сделан вывод о том, что миглустат является препаратом, позволяющим замедлить прогрессирование болезни Ниманна–Пика типа С как у детей, так и у взрослых пациентов.

**Ключевые слова:** лизосомные болезни накопления, нейродегенерация, болезнь Ниманна–Пика типа С, гликофинголипиды, миглустат, эффективность применения.

Болезнь Ниманна–Пика типа С (БНП-С) – это редкое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, сопровождающееся поражением нервной системы и внутренних органов и встречающееся у представителей всех этнических групп. Болезнь Ниманна–Пика типа С приводит к преждевременной смерти: большинство пациентов умирают в течение 5–20 лет после дебюта заболевания.

Приблизительно 95% случаев БНП-С связано с мутациями в гене *NPC1*, и примерно в 4% случаев заболевание развивается вследствие мутации в гене *NPC2*. Мутации в этих генах приводят к нарушению внутриклеточного транспорта липидов, что обуславливает накопление последних в перинуклеарных лизосомах. Накопление неэстерифицированного холестерина, сфингомиелина, фосфолипидов и гликофинголипидов в печени и селезенке приводит к развитию висцеральных проявлений БНП-С, таких как органомегалия и печеночная недостаточность, в то время как накопление глюкозилцерамида, лактозилцерамида, а также ганглиозидов  $G_{M2}$  и  $G_{M3}$  в головном мозге может быть причиной появления неврологических симптомов при этом заболевании.

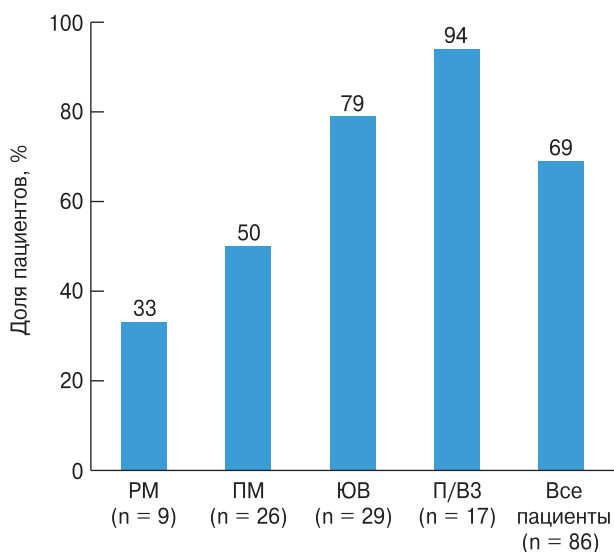
Неврологические проявления БНП-С могут манифестировать в любом возрасте и характеризуются большим разнообразием. Ранее считалось, что это заболевание дебютирует в младенческом и детском возрасте, однако, согласно эпидемиологическим данным, полученным за последние 20 лет, стало выявляться всё больше случаев

БНП-С, развившейся во взрослом возрасте. Течение заболевания зависит от возраста дебюта неврологических нарушений – формы с ранним началом прогрессируют быстрее по сравнению с таковыми с поздним началом.

В настоящее время не существует методов излечения от БНП-С, в связи с чем целью терапии таких пациентов является улучшение качества жизни, а также стабилизация или замедление скорости прогрессирования заболевания. Применение миглустата (Завеска) – обратимого ингибитора глюкозилцерамидсинтазы – приводит к уменьшению синтеза гликофинголипидов. Этот препарат изначально был зарегистрирован в Европейском союзе для лечения болезни Гоше I типа, а в 2009 г., на основании результатов рандомизированного контролируемого клинического исследования, долгосрочных продленных исследований и ретроспективного наблюдательного когортного исследования, – и для терапии прогрессирующих неврологических проявлений БНП-С у детей и взрослых. Впоследствии по этим же показаниям миглустат был зарегистрирован и в ряде других стран, включая РФ. Результаты дальнейших наблюдательных когортных исследований, анализа отдельных клинических случаев и их серий подтвердили данные ранее проведенных клинических исследований.

С этих позиций в первую очередь интерес представляет проведенный М.С. Patterson et al. анализ данных пациентов, включенных в международный регистр БНП-С (далее – Регистр) [1]. Из 283 пациентов Регистра авторами были проанализированы данные 92 больных, получавших длительную терапию миглустатом – не менее 1 года. Средняя продолжительность наблюдения составила  $2 \pm 0,7$  года. Средний возраст дебюта неврологических симптомов составил  $9,8 \pm 8,6$  года, варьируя от нескольких месяцев до 44,6 года. При этом средний возраст установления диагно-

**Юрий Александрович Селивёрстов** – канд. мед. наук, науч. сотр. 5-го неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.  
Контактная информация: doctor.goody@gmail.com



Доли пациентов с улучшением/стабилизацией состояния при обследовании на визите динамического наблюдения на фоне непрерывной терапии миглустатом (по [1]). Продолжительность периода наблюдения у пациентов различалась; данные представлены по группам, сформированным на основании возраста неврологического дебюта БНП-С: РМ – ранняя младенческая группа, ПМ – поздняя младенческая группа, ЮВ – ювенильная группа, П/ВЗ – подростковая/взрослая группа.

за составил  $13,7 \pm 10,9$  года (от 0,1 до 44,7 года). У 2 пациентов с дебютом указанных симптомов в возрасте 2 и 6 лет, у которых отмечались повышенная дневная сонливость, неловкость при движениях и нарушения координации, диагноз был установлен только после 20 лет. В целом средний общий балл инвалидизации (composite disability score) при включении в Регистр составил  $0,37 \pm 0,23$  с разбросом от 0 (нет нарушений) до 1 (максимальная выраженность нарушений). Наиболее частыми неврологическими нарушениями, наблюдавшимися у пациентов, были атаксия (70% случаев), парез вертикального зрения (68%), дизартрия (63%), когнитивные нарушения (56%), дисфагия (44%), дистония (43%), эпилептические приступы (33%) и катаплексия (24%). Из висцеральных симптомов у 58% пациентов в анамнезе отмечалась желтуха новорожденных, у 35% – гепатомегалия и у 51% – спленомегалия в младенческом возрасте.

Из 92 пациентов 82 (89%) получали лечение миглустатом до включения в Регистр, 9 (10%) – начали терапию при включении в Регистр, а 1 пациент начал принимать миглустат вскоре после включения в Регистр. Средняя продолжительность лечения миглустатом от начала терапии до последнего визита динамического наблюдения составила  $3,9 \pm 1,9$  года (за начало применения миглустата принимали начало самого последнего периода непрерывного приема миглустата, предшествовавшего включению в Регистр). Средняя продолжительность лечения миглустатом до включения в Регистр составила  $1,9 \pm 1,8$  года, варьируя от 0 до 7,6 года. Средняя продолжительность терапии миглу-

статом в течение периода наблюдения (т.е. от включения до последнего визита динамического наблюдения) составила  $2 \pm 0,7$  года. Средняя продолжительность лечения в период наблюдения и средняя продолжительность лечения до включения в Регистр были сопоставимы среди подгрупп пациентов с неврологическим дебютом заболевания.

Для категориального анализа прогрессирования заболевания по возрасту неврологического дебюта была доступна информация о 86 пациентах. В 75, 71, 77 и 74% случаев было отмечено улучшение (т.е. снижение балла по соответствующим шкалам) функции передвижения, выполнения различных манипуляций, общения (речь) и глотания соответственно. В целом улучшение/стабилизация состояния (т.е. уменьшение или неизменность балла по трем из четырех доменов инвалидизации между включением в Регистр и последним визитом динамического наблюдения) выявлены у 2/3 пациентов ( $n = 59$ ; 69%). При этом доля больных с улучшением/стабилизацией состояния была более высокой в группах с неврологическим дебютом БНП-С: в ранней младенческой группе – 33%, в поздней младенческой группе – 50%, в ювенильной группе – 79%, в подростковой/взрослой группе – 94% (рисунк).

За период наблюдения не было выявлено никаких непредвиденных нежелательных явлений. В целом в проанализированной популяции отмечались такие связанные с применением миглустата явления, как хроническая диарея, тромбоцитопения и эпилептические приступы. Хроническая (т.е. продолжающаяся более 3 мес) диарея зарегистрирована у 11% пациентов в период наблюдения и у 2% – до начала лечения. Тромбоцитопения отмечалась у 43 пациентов (54%) в период наблюдения и у 18 пациентов (20%) до начала терапии миглустатом, при этом в 98% случаев тромбоцитопения была легкой или умеренной степени тяжести. Эпилептические приступы до начала терапии миглустатом отмечались в целом у 21 пациента (23%); по доступным данным о пациентах в период наблюдения, у 13 больных (33%) были зарегистрированы впервые возникшие приступы. Тремор до начала терапии миглустатом имел место у 23 больных (25%), и у 2 пациентов он появился в период наблюдения. У 4 пациентов (4%) до начала лечения была диагностирована полиневропатия, и у 1 больного она развилась в период наблюдения. Тем не менее, учитывая прогрессирующий характер БНП-С, разграничить нежелательные явления вследствие лечения миглустатом и нежелательные явления, обусловленные естественным течением заболевания, довольно сложно.

Таким образом, описанная когорта пациентов с БНП-С, получавших терапию миглустатом в течение продолжительного периода, является репрезентативной в своем роде и отражает характерные варианты неврологического дебюта заболевания. У большинства пациентов отмечались стабилизация или уменьшение выраженности функциональных нарушений, включая способность к передвижению,

Оценка эффективности миглустата при БНП-С по результатам анализа отдельных клинических случаев или их серий (адаптировано из [5])

Источник	Характеристика пациентов с БНП-С на момент начала лечения	Продолжительность терапии	Влияние миглустата на неврологические проявления и иные симптомы
<b>Применение миглустата у детей</b>			
Abi-Warde M. et al. [6]	6 пациентов в возрасте 2–13 лет	6–22 мес	Ответ на терапию был различным: у 2 пациентов отмечалась стабилизация неврологического дефицита, а у 4 – его нарастание; наблюдалась тенденция к стабилизации заболевания у пациентов на ранних его стадиях
Bandeira A. et al. [7]	3-летний пациент с тяжелой младенческой формой	1 год	Стабилизация симптомов в первые 6 мес лечения с последующим прогрессированием заболевания
Chien Y.H. et al. [8]	5 пациентов в возрасте 9–14 лет с младенческой или юношеской формой	4–6 лет	Общее улучшение функции глотания (оценивалась с помощью ВРСИГ) в первые 6 мес лечения с последующей стабилизацией; когнитивный статус оставался стабильным; способность к передвижению оставалась стабильной в течение 2 лет с последующей тенденцией к ухудшению
Fecarotta S. et al. [9]	4 пациента в возрасте 0,9–12 лет с тяжелой младенческой, поздней младенческой или юношеской формой	3–4 года	Три пациента с дисфагией при исходном осмотре: отмечалось раннее улучшение функции глотания (оценивалась с помощью ВРСИГ) и урежение эпизодов аспирации; описанное клиническое улучшение сохранялось на протяжении 4 лет лечения миглустатом. Один пациент без нарушений глотания при исходном осмотре: функция глотания оставалась стабильной в течение 40 мес терапии миглустатом. Улучшение функции глотания сопровождалось уменьшением выраженности или стабилизацией неврологического дефицита
Haliloglu G. et al. [10]	2 пациента в возрасте 12–18 лет с младенческой или юношеской формой	17 и 4 мес	У обоих пациентов неврологический дефицит стабилизировался
Hasanoğlu A. et al. [11]	4 пациента в возрасте 1–5 лет с младенческой формой	Не указана	У 2 пациентов отмечены стабилизация или уменьшение выраженности неврологического дефицита; у 1 пациента лечение было прекращено в связи с неукротимой диареей; для 1 пациента результаты лечения не представлены
Héron B. et al. [12]	20 пациентов в возрасте от 2 мес до 14 лет с неонатальной, ранней и поздней младенческой или юношеской формой	От 2 мес до 5 лет	Неонатальная висцеральная форма: оценить течение заболевания невозможно, так как пациент умер в возрасте 4 мес. Ранняя младенческая форма: неврологические нарушения прогрессировали у 6 пациентов; у 1 больного – первоначально уменьшились, но потом увеличились; еще у 1 пациента – стабилизировались. Поздняя младенческая форма: неврологический дефицит увеличился у 2 пациентов; у 2 больных – транзиторно усилился, но потом уменьшился; у 2 пациентов – стабилизировался; еще у 2 – уменьшился. Юношеская форма: неврологический дефицит у 1 пациента увеличился; у 1 больного – усилился, а затем уменьшился; еще у 1 пациента – уменьшился с последующей стабилизацией. При МРС не было выявлено изменений, которые коррелировали бы с ответом на проводимое лечение
Karimzadeh P. et al. [13]	16 пациентов в возрасте от 8 мес до 22 лет с неонатальной, ранней и поздней младенческой или юношеской формой	6–26 мес	Неонатальная форма: уменьшение выраженности неврологических нарушений у 1 пациента. Ранняя младенческая форма: уменьшение выраженности неврологических нарушений у 1 пациента и их стабилизация – также у 1 пациента. Поздняя младенческая форма: уменьшение выраженности неврологических нарушений у 2 пациентов и стабилизация неврологического дефицита у 3 пациентов. Юношеская форма: неврологический дефицит стабилизировался у 6 пациентов; 2 больных с тяжелыми неврологическими нарушениями скончались вследствие аспирационной пневмонии спустя примерно 2 мес
Kolnikova M. et al. [14]	3 пациента с юношеской формой; возраст не указан	Не указана	Стабилизация неврологического дефицита; у 1 пациента развитие острого психотического эпизода на фоне лечения послужило причиной прекращения лечения
Paciorkowski A.R. et al. [15]	3-летний пациент с неонатальной формой	1 год	Несмотря на лечение, отмечалось прогрессирование деменции и двигательных нарушений

Таблица. Продолжение

Источник	Характеристика пациентов с БНП-С на момент начала лечения	Продолжительность терапии	Влияние миглустата на неврологические проявления и иные симптомы
Pérez-Poyato M.S. et al. [16]	3 пациента в возрасте 1–14 лет с ранней и поздней младенческой или юношеской формой	2–4 года	Раннее начало лечения при появлении первых неврологических симптомов привело к замедлению прогрессирования неврологического дефицита, в то время как терапия с началом на стадии развернутых неврологических нарушений была менее эффективной
Pineda M. et al. [17]	16 пациентов в возрасте 1–15 лет с ранней и поздней младенческой или юношеской формой	0,5–4 года	При ранней и поздней младенческой форме отмечалось нарастание неврологических и когнитивных нарушений и степени инвалидизации. При юношеской форме неврологический дефицит, степень инвалидизации и когнитивные функции оставались относительно стабильными. У пациентов с ранней и поздней младенческой формой отмечалось прогрессирующее снижение метаболизма головного мозга (по данным позитронно-эмиссионной томографии), в то время как при юношеской форме уровень метаболизма оставался относительно стабильным
Santos M.L. et al. [18]	10-летний пациент	1 год	Уменьшение выраженности неврологических нарушений, степени инвалидизации, когнитивных нарушений, депрессии, а также нарушений внимания и эмоциональной сферы в течение 1 года
Skorpen J. et al. [19]	4-летний пациент с поздней младенческой формой и частыми эпилептическими приступами	4 года	Ожидаемое нарастание неврологического дефицита было отсрочено; состояние пациента было относительно стабильным, с улучшением качества жизни как самого пациента, так и членов его семьи; пациент скончался в возрасте 8 лет (возможно, вследствие внезапной остановки сердца)
Sreekantam S. et al. [20]	5-месячный пациент с ранней младенческой формой	4 года	Раннее начало лечения способствовало стабилизации состояния пациента; отмечено медленное уменьшение выраженности неврологических нарушений
Tektürk P. et al. [21]	10-летний пациент с рефрактерным эписиндромом	3 мес	Эпилептические приступы прекратились, регрессировали нарушения глотания; остальные неврологические нарушения стабилизировались
Zarowski M. et al. [22]	9-летний пациент с катаплексией	16 мес	Приступы катаплексии регрессировали через 6 мес лечения; остальные неврологические нарушения стабилизировались (с небольшим улучшением некоторых из них)
<b>Применение миглустата у взрослых, в смешанных по возрасту группах и в группах с неизвестным возрастом пациентов</b>			
Canda E. et al. [23]	2 пациента; возраст пациентов и возраст дебюта не указаны	Не указана	Стабилизация заболевания и уменьшение выраженности неврологических симптомов
Fecarotta S. et al. [24]	22 пациента в возрасте 0,6–44 года	0,5–3,5 года	У большинства пациентов отмечены уменьшение выраженности или стабилизация неврологических нарушений
Galanaud D. et al. [25]	3 пациента в возрасте 21–38 лет с юношеской или взрослой формой	3 года	Небольшое уменьшение выраженности или стабилизация нарушений глотания, дизартрии, когнитивных нарушений и (или) ограничений передвижения. Улучшение в течение 12–18 мес с последующей их стабилизацией показателей дисфункции белого вещества головного мозга (нормализация пиков холина)
Ginocchio V.M. et al. [26]	10 пациентов в возрасте 4–31 год с ранней и поздней младенческой или юношеской формой	В среднем 4 года	Замедление скорости прогрессирования неврологических нарушений по сравнению с естественным течением БНП-С; ответ на лечение миглустатом был лучше у пациентов с юношеской формой, нежели с младенческой
Jacklin E. et al. [27]	11 пациентов в возрасте 7–29 лет	2–7 лет	Первоначальная стабилизация прогрессирования заболевания с последующим клиническим ухудшением
Jamrozik Z. et al. [28]	21-летний пациент с атаксией с поздним началом	Не указана	Флуктуирующие улучшения координации движений, ходьбы, глотания, речи и нормализация настроения; на фоне лечения развился парез зрения
Jesús S. et al. [29]	33-летний пациент с дебютом во взрослом возрасте	Не указана	Уменьшение тяжести инвалидизации; отсутствие влияния на саккадические движения глаз
Lourenco C. et al. [30]	12 пациентов; возраст пациентов и возраст дебюта не указаны	1 год	У 1 пациента отмечено уменьшение выраженности когнитивных нарушений, у 9 – их стабилизация и у 2 – их дальнейшее нарастание



Таблица. Окончание

Источник	Характеристика пациентов с БНП-С на момент начала лечения	Продолжительность терапии	Влияние миглустата на неврологические проявления и иные симптомы
Sedel F. et al. [31]	13 пациентов; возраст пациентов и возраст дебюта не указаны	0,5–1 год	Улучшение показателя отношения холина к N-ацетиласпартату (уменьшение) в белом веществе головного мозга у 11 пациентов в первые 6–12 мес лечения миглустатом; клиническое улучшение отмечено у нескольких пациентов спустя 1 год; у 1 пациента с положительной динамикой показателей МРС отмечено клиническое ухудшение. Ухудшение показателя отношения холина к N-ацетиласпартату (повышение) в белом веществе головного мозга у 2 пациентов в первые 6 мес лечения; информация по их дальнейшему наблюдению недоступна

Примечание. Миглустат назначался после дебюта неврологических симптомов.  
Обозначения: ВРСИГ – видеорентгеноскопическое исследование акта глотания, МРС – магнитно-резонансная спектроскопия.

глотанию и пр. Это согласуется с данными предыдущих опубликованных исследований по миглустату. Так, по результатам ретроспективного когортного исследования, включавшего 66 пациентов с БНП-С, стабилизация или уменьшение выраженности неврологических проявлений заболевания, оцениваемых по тем же шкалам, наблюдались более чем у 3/4 пациентов на фоне терапии миглустатом в течение 0,05–4,51 года [2]. Еще в одном рандомизированном контролируемом 12-месячном клиническом исследовании по применению миглустата у пациентов с БНП-С также были продемонстрированы стабилизация или улучшение функций передвижения и глотания как в подгруппе взрослых больных (29 человек), так и у детей в возрасте 4–12 лет (10 пациентов) [3].

Учитывая небольшое число пациентов в Регистре, не получавших терапию миглустатом, анализ влияния последнего на скорость прогрессирования БНП-С проводят с использованием данных о естественном течении этого заболевания, полученных в двух ретроспективных когортных исследованиях [2, 4]. Согласно этим работам, повышение среднего показателя (95% доверительный интервал (ДИ)) естественного прогрессирования составило 0,11 (0,04; 0,18) и 0,12 (0,09; 0,15) балла в год соответственно. В то же время у проанализированных пациентов Регистра, получавших миглустат, средняя (95% ДИ) величина прогрессирования была меньше и составила 0,038 (0,018; 0,059) балла в год.

В таблице приведены сообщения об эффективности применения миглустата после дебюта неврологической симптоматики в отдельных клинических случаях или сериях наблюдений. В большинстве этих сообщений отмечается клиническое улучшение при назначении миглустата у пациентов с тем или иным неврологическим дефицитом. Вместе с тем из представленных данных видно, что применяемая субстратредуцирующая терапия лишь замедляет течение БНП-С, но не предотвращает ее дальнейшего прогрессирования. При этом лучшие клинические результаты (особенно уменьшение выраженности дисфагии) на-

блюдались при назначении миглустата на ранних стадиях заболевания.

Таким образом, на сегодняшний день миглустат является единственным препаратом, зарегистрированным показанием к применению которого служит БНП-С. В отсутствие иных альтернатив для специфической терапии этого заболевания миглустат является препаратом, позволяющим замедлить прогрессирование БНП-С как у детей, так и у взрослых пациентов.

### Список литературы

- Patterson M.C., Mengel E., Vanier M.T., Schwierin B., Muller A., Cornelisse P., Pineda M.; NPC Registry investigators. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann–Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 65.
- Pineda M., Wraith J.E., Mengel E., Sedel F., Hwu W.L., Rohrbach M., Bembi B., Walterfang M., Korenke G.C., Marquardt T., Luzy C., Giorgino R., Patterson M.C. Miglustat in patients with Niemann–Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 243–249.
- Patterson M.C., Vecchio D., Prady H., Abel L., Wraith J.E. Miglustat for treatment of Niemann–Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 765–772.
- Wraith J.E., Guffon N., Rohrbach M., Hwu W.L., Korenke G.C., Bembi B., Luzy C., Giorgino R., Sedel F. Natural history of Niemann–Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2009; 98(3): 250–254.
- Lyseng-Williamson K.A. Miglustat: a review of its use in Niemann–Pick disease type C. *Drugs* 2014; 74: 61–74.
- Abi-Warde M., Barth M., Brassier A., Arnoux J., Barbier V., Dubois S., Caillaud C., Calmon R., Uettwiller M., Latour P., Vanier M.T., de Lonlay P., Boddaert N., Valayannopoulos V. Pediatric Niemann–Pick C disease: clinical and MRI outcome using tensor diffusion imaging (DTI) in a series of 11 pediatric patients, 6 of them treated with miglustat. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(Suppl. 3): S193.
- Bandeira A., Morais L., Santos M., Martins E. One year treatment with miglustat in infantile Niemann–Pick type C. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(Suppl. 1): S147.
- Chien Y.H., Peng S.F., Yang C.C., Lee N.C., Tsai L.K., Huang A.C., Su S.C., Tseng C.C., Hwu W.L. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann–Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(1): 129–137.
- Fecarotta S., Amitrano M., Romano A., Della Casa R., Bruschini D., Astarita L., Parenti G., Andria G. The videofluoroscopic swallowing

- study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann–Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(3): 540–547.
10. Haliloglu G., Yuce A., Gurakan F., Topcu M. Miglustat treatment in Niemann–Pick disease type C (NP-C): clinical experience in two patients [abstract no. P05.11]. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(Suppl. 1): S52.
  11. Hasanoğlu A., Küçükçongar A., Tümer L., Ezgü F., Kasapkara Ç. Use of miglustat in four children with infantile-onset Niemann–Pick disease type C [abstract no. P-629]. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(2 Suppl.): S277.
  12. Héron B., Valayannopoulos V., Baruteau J., Chabrol B., Ogier H., Latour P., Dobbelaere D., Eyer D., Labarthe F., Maurey H., Cuisset J.M., de Villemeur T.B., Sedel F., Vanier M.T. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 36.
  13. Karimzadeh P., Tonekaboni S.H., Ashrafi M.R., Shafeghati Y., Rezayi A., Salehpour S., Ghofrani M., Taghdiri M.M., Rahmani-far A., Zaman T., Aryani O., Shoar B.N., Shiva F., Tavasoli A., Houshmand M. Effects of miglustat on stabilization of neurological disorder in Niemann–Pick disease type C: Iranian pediatric case series. *J Child Neurol* 2013; 28(12): 1599–1606.
  14. Kolnikova M., Sýkora P., Behúlová D. Efficacy and tolerability of miglustat in patients with Niemann–Pick C disease [abstract no. P05.1]. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(Suppl. 1): S49.
  15. Paciorkowski A.R., Westwell M., Ounpuu S., Bell K., Kagan J., Mazzarella C., Greenstein R.M. Motion analysis of a child with Niemann–Pick disease type C treated with miglustat. *Mov Disord* 2008; 23(1): 124–128.
  16. Pérez-Poyato M.S., Gordo M.M., Marfa M.P. Initiation and discontinuation of substrate inhibitor treatment in patients with Niemann–Pick type C disease. *Gene* 2012; 506(1): 207–210.
  17. Pineda M., Pérez-Poyato M.S., O'Callaghan M., Vilaseca M.A., Poci M., Domingo R., Portal L.R., Pérez A.V., Temudo T., Gaspar A., Peñas J.J., Roldán S., Fumero L.M., de la Barca O.B., Silva M.T., Macías-Vidal J., Coll M.J. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann–Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metab* 2010; 99(4): 358–366.
  18. Santos M.L., Raskin S., Telles D.S., Löhr A., Liberalesso P.B., Vieira S.C., Cordeiro M.L. Treatment of a child diagnosed with Niemann–Pick disease type C with miglustat: a case report in Brazil. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(Suppl. 2): S357–361.
  19. Skorpen J., Helland I.B., Tennøe B. Use of miglustat in a child with late-infantile-onset Niemann–Pick disease type C and frequent seizures: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6: 383.
  20. Sreekantam S., Simmons L., Santra S., Vijay S., Chakrapani A. Effect of miglustat on neurological outcome in early infantile Niemann–Pick C: a case report [abstract no. P-701]. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(2 Suppl.): S295.
  21. Tektürk P., Güzel V., Yapici Z., Kayserili H., Eraksoy M. A child with Niemann–Pick type C presenting with antiepileptic drug-resistant epilepsy and treatment with miglustat [abstract no. P820]. *J Neurol* 2011; 258(1 Suppl.): S231.
  22. Zarowski M., Steinborn B., Gurda B., Dvorakova L., Vaskova H., Kothare S.V. Treatment of cataplexy in Niemann–Pick disease type C with the use of miglustat. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 84–87.
  23. Canda E., Kagnici M., Kose M., Ucar S., Coker M. Follow-up of Niemann–Pick type C patients: Ege University experience [abstract no. P-675]. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(2 Suppl.): S288.
  24. Fecarotta S., Astarita L., Bruschini D., Pisani L., Romano A., Del Giudice E., Mansi G., Amitrano M., Dolezalova H., Della Casa R. Efficacy of miglustat on the neurological involvement in Italian patients with Niemann–Pick disease type C [abstract]. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 70.
  25. Galanaud D., Tourbah A., Lehericy S., Leveque N., Heron B., Billette de Villemeur T., Guffon N., Feillet F., Baumann N., Vanier M.T., Sedel F. 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann–Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. *Mol Genet Metab* 2009; 96(2): 55–58.
  26. Ginocchio V.M., D'Amico A., Bertini E., Ceravolo F., Dardis A., Verigni D., Bembi B., Dionisi-Vici C., Deodato F. Efficacy of miglustat in Niemann–Pick C disease: a single centre experience. *Mol Genet Metab* 2013; 110(3): 329–335.
  27. Jacklin E., Imrie J., Jones S., Wraith E. Review of 11 patients with NPC1 treated with miglustat [abstract no. 70]. *Mol Genet Metab* 2016; 99(2): S22.
  28. Jamrozik Z., Szczudlik P., Lugowska A., Weiß S., Rolfs A., Czartoryska B., Kwieciński H. A case report of 'variant' biochemical phenotype of Niemann–Pick C disease and a discussion of therapeutic options. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47(1): 86–89.
  29. Jesús S., Cáceres-Redondo M.T., Carrillo F., Bautista J., Cordones I., Escudero M., Coll N.H., Mir P. The adult form of Niemann–Pick type C with the biochemical variant mutation on treatment with miglustat. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Sydney (16–20 junio 2013). *Mov Disord* 2013; 28(Suppl. 1): S121.
  30. Lourenco C., Van der Linden V., Camelo J., Santos M., Albuquerque R., Ribeiro E., Marquesjr W. Substrate reduction therapy in the treatment of neuropilidoses: Niemann–Pick type C as a paradigm [abstract no. 421-P]. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(Suppl. 1): S133.
  31. Sedel F., Audoin B., Chabrol B., Tourbah A., Vanier M., Galanaud D. Follow up using NMR spectroscopy of 13 adult Niemann–Pick C patients treated with Zavesca [abstract no. O-069]. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(3 Suppl.): S259.

## A Review of Miglustat Efficacy in Treatment of Niemann–Pick Disease Type C

*Yu.A. Seliverstov*

Niemann–Pick disease type C (NP-C) is a rare progressive lysosomal storage disorder which affects primarily central nervous system and organs of the reticuloendothelial system. NP-C is one of the few hereditary neurometabolic disorders for which disease-specific treatment with miglustat is available. Miglustat reduces accumulation of glycosphingolipids in the brain and delay progression of neurological symptoms. Comprehensive review of the available data on miglustat efficacy in patients with NP-C is presented. Remarkably, the majority of patients treated with miglustat improved in terms of their neurological deficit. Current data suggest that miglustat allows to reduce the progression of clinically relevant neurological symptoms both in paediatric and adult patients with NP-C.

**Key words:** lysosomal storage disorders, neurodegeneration, Niemann–Pick disease type C, glycosphingolipids, miglustat, efficacy.