

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-210-12-42-48

УДК 615.036.2:615.036.8

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИДУРСУЛЬФАЗА В ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ХАНТЕРА В КАЗАХСТАНЕ

Алима К. АЛЬМАДИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-4501-5639>,
Венера М. АЛМАТОВА², Алтыншаш Х. ДЖАКСЫБАЕВА³,
Қарлығаш С. АБСАТТАРОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>

¹ЧУ «Казакстанское агентство по оценке технологий здравоохранения», г. Нур-Султан, Республика Казакстан,

²ОО «Национальный центр рациональной клинической практики», г. Нур-Султан, Республика Казакстан,

³НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казакстан



Альмадиева А.К.

Редкие генетические заболевания встречаются с частотой 1 случай на 10 тысяч населения. По данным ВОЗ, это около 7% всего населения земного шара. В Казакстане, по официальным данным на 2018 год, орфанными заболеваниями страдают около 1000 детей, из них 30 детей с мукополисахаридозом.

Цель исследования. Сравнительная оценка клинической эффективности применения препарата идурсульфазы для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера в условиях здравоохранения Республики Казакстан.

Материал и методы. Литературный поиск по искомой теме был проведен в базах данных (Medline, Embase, Кокрановская библиотека, TRIP-database, Google Scholar). Выявлено 115 ссылок, из которых пять были включены в анализ: рандомизированные контролируемые клинические исследования, сравнивающие длительный прием идурсульфазы, для лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа, МПС II), в сравнении с идурсульфазой бета.

Результаты и обсуждение. Новейшие результаты из Регистра данных реальной клинической практики при синдроме Хантера (The Hunter Outcome Survey, HOS) свидетельствуют о том, что лечение идурсульфазой связано с повышением выживаемости (приблизительно на 12 лет), поскольку у пациентов, применявших идурсульфазу, риск смерти сократился примерно на 53% по сравнению с пациентами, не получавшими лечение.

Выводы. Идурсульфазы оказывает благотворное влияние на накопление гликозаминогликанов путем снижения их накопления в клетках тканей. В связи с редкостью заболевания и малочисленностью пациентов, участвовавших в опубликованных исследованиях, необходимо понимать важность лечения пациентов с синдромом Хантера. Имеющиеся доказательства свидетельствуют об эффективности уже применяемого препарата идурсульфазы в ферментозаместительной терапии (ФЗТ) МПС II, который значительно улучшил состояние пациентов и повлиял на повышение их качества жизни, связанное со здоровьем.

Ключевые слова: синдром Хантера, МПС II типа, идурсульфазы, эффективность.

Для цитирования: Альмадиева А.К., Алматова В.М., Джаксыбаева А.Х., Абсаттарова К.С. Сравнительный анализ клинической эффективности применения препарата идурсульфазы в длительной терапии пациентов с синдромом Хантера в Казакстане // Медицина (Алматы). - 2019. - №12 (210). - С. 42-48. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-210-12-42-48

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ҚАЗАҚСТАНДА ХАНТЕР СИНДРОМЫНА ШАЛДЫҚҚАН ПАЦИЕНТТЕРГЕ ИДУРСУЛЬФАЗА ДӘРІНІҢ ҰЗАҚ ҚОЛДАНУДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТҮРДЕ БАҒАЛАУ

Әлима К. ӘЛМАДИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-4501-5639>,
Венера М. АЛМАТОВА², Алтыншаш Х. ЖАҚСЫБАЕВА³,
Қарлығаш С. ӘБСАТТАРОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>,

¹«Денсаулық сақтау технологиясын бағалау жөніндегі Қазакстандық агенттігі»,
Нұр-Сұлтан қ., Қазакстан Республикасы,

²«Тиімді клиникалық тәжірибе ұлттық орталығы», Нұр-Сұлтан қ.,
Қазакстан Республикасы,

³«Астана медицина университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазакстан Республикасы

Сирек генетикалық аурулар 10 мың адамға шаққанда 1 жағдайға келеді. ДДСҰ мәліметтері бойынша бұл әлем халқының шамамен 7% құрайды. Қазакстанда 2018 жылға арналған ресми мәліметтер бойынша орфан ауруларынан шамамен 1000 бала, оның ішінде 30 бала мукополисахаридозымен ауырады.

Контакты: Альмадиева Алима Казбековна, MD, генеральный директор ЧУ «Казакстанское агентство по оценке технологий здравоохранения», г. Нур-Султан, e-mail: info@kazahta.kz

Contacts: Alima K Almadiyeva, MD, MPh and CEO of the Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Nur-Sultan c., e-mail: info@kazahta.kz

Поступила 19.12.2019

Рецензент: Жумаева Гульжан Шынтаевна, ведущий специалист отдела науки, Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казакстан, г. Нур-Султан, e-mail: gulzhanzhumayeva@gmail.com

Зерттеудің мақсаты. Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жағдайында Хантер синдромымен ауыратын науқастарды ұзақ емдеу үшін идурсульфазы препаратын қолданудың салыстырмалы түрде клиникалық тиімділігін бағалау.

Материал және әдістері. Деректер базасында (Medline, Embase, Cochrane Library, TRIP-мәліметтер базасы, Google Scholar) әдеби тақырып бойынша ізденістер жүргізілді. 115 анықтама анықталды, олардың бесеуі анализге енгізілді: Идурсульфазаны Хантер синдромымен (мукополисахаридоз II, MPS II) пациенттерді емдеу үшін ұзақ уақыт пайдалануды салыстырмалы рандомизацияланған бақыланатын клиникалық зерттеулер ід салыстырған.

Нәтижелері және талқылауы. Хант нәтижелерін зерттеу (HOS) клиникалық тәжірибе деректерінің тізіліміндегіне сәйкес соңғы нәтижелер идурсульфазаны емдеу өмір сүру деңгейінің жоғарылауымен (шамамен 12 жасқа) байланысты екенін көрсетеді, өйткені идурсульфазаны қолданатын пациенттердің өлім қаупі емделмеген науқастармен салыстырғанда 54% төмен.

Қорытынды. Идурсульфазы гликозаминогликандардың ұлпалардың жасушаларында жинақталуын азайту арқылы олардың жинақталуына пайдалы әсер етеді. Аурудың сирек кездесетіндігіне және жарияланған зерттеулерге қатысатын пациенттердің аздығына байланысты Хантер синдромы бар науқастарды емдеудің маңыздылығын түсіну қажет. Қол жетімді деректер науқастардың жағдайын едәуір жақсартып, денсаулығына байланысты олардың өмір сүру сапасын жақсартуға әсер ететін MPS II ферментті алмастыру терапиясында қолданылған идурсульфазы препаратының тиімділігін көрсетеді.

Негізгі сөздер: Хантер синдромы, II типті мукополисахаридоз, идурсульфазы, тиімділігі.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL EFFICIENCY OF idursulfase IN LONG THERAPY OF PATIENTS WITH HUNTER SYNDROME IN KAZAKHSTAN

Alima K ALMADIYEVA¹, <https://orcid.org/0000-0003-4501-5639>,
Venera M ALMATOVA², Altynshash Kh JAXYBAYEVA³,
Karlygash C ABSATTAROVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>

¹Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

²National Center for Clinical Care Excellence, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

³Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Rare genetic diseases occur with a frequency of 1 case per 10 thousand of the population. According to WHO, this is about 7% of the world's population. In Kazakhstan, according to official data for 2018, about 1000 children suffer from orphan diseases, including 30 children with mucopolysaccharidosis.

Study purpose. Comparative evaluation of the clinical efficacy of the idursulfase for long-term treatment of patients with Hunter syndrome in the healthcare sector of the Republic of Kazakhstan.

Material and methods. Literary search on the desired topic was carried out in databases (Medline, Embase, Cochrane Library, TRIP-database, and Google Scholar). 115 references were identified, of which five were included in the analysis: randomized controlled clinical trials comparing long-term administration of idursulfase for the treatment of patients with Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II, MPS II), compared with idursulfase β .

Results and discussion. The latest findings from the Hunter Outcome Survey (HOS) registry of clinical practice data indicate that idursulfase treatment is associated with an increase in survival (by about 12 years), as patients who use idursulfase have a 54% lower risk of death compared to untreated patients.

Conclusion. Idursulfase has a beneficial effect on the accumulation of glycosaminoglycans by reducing their accumulation in tissue cells. Due to the rarity of the disease and the small number of patients participating in published studies, it is necessary to understand the importance of treating patients with Hunter syndrome. The available evidence indicates the effectiveness of the idursulfase already used in enzyme replacement therapy of MPS II, which significantly improved the condition of patients and influenced the improvement of their quality of life associated with health.

Keywords. Hunter syndrome, mucopolysaccharidosis II, idursulfase, efficacy.

For reference: Almadiyeva AK, Almatova VM, Jaxybayeva AKh, Absattarova KC. Comparative analysis of clinical efficiency of idursulfase in long therapy of patients with Hunter syndrome in Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;12(210):42-48 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-210-12-42-48

Мукополисахаридоз II типа (МПС II или синдром Хантера) относится к группе наследственных заболеваний, при котором нарушается катаболизм гликозаминогликанов (ГАГ) [1].

Частота заболевания синдромом Хантера в мире по оценочным данным [1, 2] составляет от 0,69 до 1,19 на

100 000 живорождений. Заболеваемость МПС II различается среди разных групп населения, причем показатели варьируются от 1,39 на 100 тыс. живорожденных мальчиков в Северной Ирландии до 0,19 на 100 тыс. живорожденных мальчиков в Британской Колумбии. Азиатские страны имеют более высокий уровень заболеваемости МПС II по

сравнению с другими типами мукополисахаридозов [3].

Согласно данным статистической формы №12 «Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации и контингентах больных, состоящих под диспансерным наблюдением» Министерства Здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК), в 2019 году в РК на диспансерном учете состояло 37 больных с мукополисахаридозами, из них детей - 30, взрослых - 7 человек.

Лечение пациентов с МПС II доступно в форме ферментозаместительной терапии (ФЗТ) с идурсульфазой, предназначенной для замены природного фермента, усиливающего катаболизм определенных накопленных ГАГ, которые патологически депонируются в тканях разных типов у пациентов с МПС II. На сегодняшний день не существуют альтернативных идурсульфазе препаратов, одобренных официальными авторизованными агентствами.

Цель исследования - проведение сравнительной оценки клинической эффективности препарата идурсульфаза для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера в условиях здравоохранения РК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск источников литературы был проведен в соответствии с критериями PICOS в международных базах: Medline, Кокрановская библиотека, DARE, Google Scholar, Trip Database. Специфические методологические фильтры применялись для ограничения поискового фокуса: исследования, проведенные на человеке за последние 10 лет, имеющие дизайн критических обзоров, отчетов по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ), систематических обзоров (СО), рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или метаанализов (МА). При обзоре полнотекстовых статей был сделан акцент на контролируемые клинические испытания, сравнивающие длительный прием идурсульфаза при лечении синдрома Хантера (МПС II). Из 22 отобранных для анализа исследований было исключено 15, так как в полнотекстовых статьях отсутствовала информация по:

- изменению уровня ГАГ в моче, изменению объемов

печени и селезенки (% от массы тела), показателю теста 6-минутной ходьбы, показателю форсированной жизненной емкости легких (ЖЕЛ), структуре и функции сердца (индекс массы левого желудочка);

- неврологическим симптомам (оториноларингологические, окружность головы, помутнение роговицы, состояние сетчатки, синдром запястного канала);

- функциональному состоянию и качеству жизни пациентов с синдромом Хантера с функциональными результатами для шкалы клинического понимания (HS-FOCUS) или опросника оценки состояния здоровья MPS (MPS-HAQ);

- частоте встречаемости и уровню антител IgG к идурсульфазе и побочные эффекты, связанные с лечением, особенно симптомы, связанные с повторными инфузиями идурсульфаза (IRR).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сравнительный обзор были включены 7 статей из основного поиска. В исследовании [4, 5], сравнивающем идурсульфазу и идурсульфазу бета *in vitro* и *in vivo* на человеческих и мышинных фибробластах, использовалась культура из 9 фибробластов людей, страдающих болезнью Хантера (табл. 1).

При микроскопии фибробластов идурсульфаза и идурсульфаза бета были одинаково поглощены клетками. Идурсульфаза бета проявляла более быстрое поглощение, чем идурсульфаза, в двух типах фибробластов пациентов. В группе идурсульфаза бета была выявлена более высокая активность гликолизирования накопленных ГАГ в лизосомах фибробластов.

Исследование на мышах показало одинаковое снижение уровня ГАГ во всех органах, кроме головного мозга. Образование антител в плазме оценивалось в долгосрочной перспективе (6 мес.). Антитела IgG начали появляться в плазме крови через 8-12 недель после начала терапии. При исследовании биохимических свойств идурсульфаза бета проявляла повышенную эффективность *in vitro* при более низкой концентрации препарата, эффективность *in vivo* в отношении деградации ГАГ в тканях выявила более низкое образование антител против лекарственного средства.

Таблица 1- Фармакологические показатели идурсульфаза и идурсульфаза бета

Ферментативная активность	Идурсульфаза	Идурсульфаза бета
Chung Y.K., Sohn, Y.B., Sohn J.B. et al., 2014 [4]	27,8±0,9 nmol min ⁻¹ µg ⁻¹	42,6±1,1 nmol min ⁻¹ µg ⁻¹
Kim C., Seo J., Chung Y., et al., 2016 [5]	27,76±0,94 nmol/min/µgprotein	42,58±1,11 nmol/min/µgprotein
Содержание манноза 6-фосфата		
Chung Y.K., Sohn, Y.B., Sohn J.B. et al., 2014 [4]	2,42±0,28 mol/mol protein	2,38±0,07 mol/mol protein
Сульфатазная активность		
Chung Y.K., Sohn, Y.B., Sohn J.B. et al., 2014 [4]	68,12±2,22%	79,40±0,92%
Kim C., Seo J., Chung Y., et al., 2016 [5]	68,12%	79,40%
Содержание сиаловой кислоты		
Chung Y.K., Sohn, Y.B., Sohn J.B. et al., 2014 [4]	12,38±0,36 mol/mol protein	12,31±0,65 mol/mol protein
Kim C., Seo J., Chung Y., et al., 2016 [5]	20,08±0,06	18,94±0,28

Следует отметить, что эти работы являются нерандомизированными исследованиями, результаты показателей идурсульфазы и идурсульфазы бета были проведены на культурах клеток и на мышцах с очень коротким wash-out периодом (пауза в клиническом испытании, чтобы нивелировать влияние предыдущего лечения), и соответственно, они относятся к исследованиям с низкой степенью доказательности.

В систематическом обзоре J.Pérez-López, et al. 2018 [1] анализированы результаты 5 исследований (табл. 2), включавших всего 27 пациентов с МПС-II.

В систематический обзор da Silva EM, et al. 2016 [11] были включены 96 рандомизированных пациентов с МПС II. Они были разделены на три группы: плацебо (n=32); идурсульфаза 0,5 мг/кг еженедельно (n=32); и идурсульфаза 0,5 мг/кг каждую вторую неделю (n=32). После 53 недель лечения участники, принимавшие идурсульфузу 0,5 мг/кг еженедельно, продемонстрировали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо на тест ходьбы на расстояние, пройденное за шесть минут (6MWT), средняя разница (MD) 37,00 (95% ДИ от 6,52 до 67,48). В группе, получавших идурсульфузу каждую вторую неделю, также наблюдалось улучшение, но незначительное по сравнению с плацебо, средняя разница MD 23,00 (95% ДИ от 4,49 до 50,49). Экскреция ГАГ с мочой и объемы печени и селезенки были значительно снижены по сравнению с исходным уровнем в обеих схемах введения идурсульфазы. Идурсульфаза хорошо переносилась, и большинство возникающих при лечении нежелательных явлений соответствовало естественному анамнезу нелеченного МПС II.

Анализ выживаемости (Pano A., et al., 2015), сравнивающий продолжительность выживаемости у пролеченных и нелеченных пациентов, демонстрирует увеличение выживаемости при лечении идурсульфазой (приблизительно на 12 лет), а модель многомерной регрессии Кокса демонстрирует на 53,5% более низкий риск смерти для пролеченных пациентов по сравнению с нелеченными пациентами [12].

В работе Y.B. Sohn, et al., 2018 [13] исследовали пациентов с тяжелой формой МПС II с прогрессирующими

ми нейродегенеративными изменениями головного мозга в дополнение к соматическим симптомам. Современная ФЗТ не улучшает и не предотвращает прогрессирующую нейродегенерацию головного мозга у пациентов с тяжелой формой МПС II, потому что рекомбинантный фермент не может преодолеть гематоэнцефалический барьер. В этом исследовании оценивалась эффективность церебро-вентрикулярного введения ФЗТ с идурсульфазой бета (IDS бета, GreenCross Corp., Yongin, Korea) у мышей с МПС II. Было показано, что при длительном введении идурсульфазы бета гистологически достоверно снижалось содержание гепарансульфата в веществе головного мозга, что коррелировалось с его содержанием в спинномозговой жидкости.

В исследовании Y.B. Sohn, et al. 2014 [14] был рандомизирован 31 пациент в 3 группы лечения: группа сравнения (идурсульфаза, Elaprase®), 0,5 мг/кг/нед; группа идурсульфазы бета 0,5 мг/кг/нед (Hunterase®); и группа идурсульфазы бета 1,0 мг/кг/нед. (Hunterase®) (табл. 3).

L-H Ngu, et al., 2017 [15] сообщает в своем исследовании о случае у 13-летнего малазийского пациента с МПС II, у которого возникли неприятные инфузионные реакции при лечении идурсульфазой, но он хорошо переносил и положительно реагировал на лечение идурсульфазой бета (табл. 4).

Реакции, связанные с инфузией, сравнимы с аналогичными реакциями, наблюдаемыми при использовании других препаратов ФЗТ, для лечения лизосомальной болезни накопления, и других инфузированных белков, таких как моноклональные антитела (например, инфликсимаб). Текущие данные не позволяют определить частоту или тяжесть проявлений побочных реакций, связанных с инфузией, у лиц моложе пяти лет с тяжелой респираторной недостаточностью или с тяжелым заболеванием ЦНС. Необходимы дальнейшие исследования и более длительное наблюдение для лучшего понимания эффектов ФЗТ. Попытка оценить влияние антител против идурсульфазы во время длительной заместительной терапии МПС II не установила четкой связи между побочными эффектами, связанными с инфузией и уровнем антител [16].

Таблица 2 – Результаты изменений параметров после начала терапии идурсульфазой

	Изменение ГАГ в моче от базовых значений	Снижение объема печени и селезенки (% от массы тела)	Изменения теста 6-мин. ходьбы (12 мес.)	Антитела IgG к идурсульфазы
Okuyama et al. [6]	79,9%±2,2% (среднее ± SEM) через 12 мес.	33,2%±4,0% (liver); 31,0%±5,5% (spleen) (12 мес.)	увеличение 37,4%±18,1%	60%
Tomanin et al. [7].	73,6% (12 мес.)	доля пациентов с положительным результатом 0,57 (CI 95% 0,184, 0,901)	улучшение примерно на 20%	-
Dalmau et al. [8].	36% и 86% (12 мес.)	снижение гепатомегалии у двоих пациентов	не было изменений	-
Parini et al. [9].	у обоих пациентов наблюдалось снижение	у обоих пациентов наблюдалось снижение гепатомегалии	не было изменений	не было или слегка повышены
Muenzer et al. [10]	43%±24% (среднее значение ± SD) (12 мес.)	36,8% (6 мес.) (печень); 20% (6 мес.) (селезенка)	10,9%±7,15% (12 мес.)	75%

Таблица 3 - Измерение первичных и вторичных точек исследования

Показатели	Идурсульфазы 0,5 мг/кг/нед (n=11) Elaprase®	Идурсульфазы бета 0,5 мг/кг/нед (n=10) Hunterase®	Идурсульфазы бета 1,0 мг/кг/нед (n=10) Hunterase®
Уровень ГАГ в моче в начале исследования	129,1 (±59,9)	164 (±53,1)	124,7 (±36,1)
Уровень ГАГ в моче после 12 нед.	102,5 (±55)	110,9 (±44,1)	71,9 (±24,4)
Уровень ГАГ в моче после 24 нед.	105,3 (±59,6)	114,4 (±45)	74,5 (±27,3)
6MWT, %	-2,7±9,2 (8)	+23,5±16,9 (6)	+12,7±11,9 (7)
FVC, %	+1,2±8,4 (5)	+7,9±11,3 (3)	+15,8±7 (4)
LVMi, %	1,7±18 (10)	-5,1±18,5 (10)	-5,9±25,1 (10)
LVEF, %	+2,9±11,9 (9)	+2,5±10,8 (10)	-1,4±7,4 (10)

Адаптировано по Y.B. Sohn, S.Y Cho et al., 2014 [16]

Таблица 4 - Данные клинических измерений исследования [15]

Исследование	До начала ФЗТ	После 24 мес. лечения идурсульфазой (Elaprase®)	После 20 мес. лечения идурсульфазой бета (Hunterase®)
Рост	26,3 (3 центилей)	28 (<3 центилей)	36 (<3 центилей)
Вес	126 (3 центилей)	133 (<3 центилей)	133 (<3 центилей)
Окружность головы, см	55 (97 центилей)	54 (50–98 центилей)	54 см (50–95 центилей)
Размер печени и селезенки	Печень пальпируется на 5 см ниже правого реберного края по среднеключичной линии. Селезенка не пальпируется	Печень и селезенка не пальпируются	Печень и селезенка не пальпируются
Тест 6-минутной ходьбы (6MWT)	440 м	460 м	515 м
Уровень ГАГ в моче, мг/ммоль креатинина	34,6-50,6	19,74-52,64	12,17-26,1
Офтальмологическая оценка	Отсутствие помутнения роговицы и других нарушений зрения	Нет помутнения роговицы Тест глаза с диаграммой Снеллена на двусторонней основе 6/6	Нет помутнения роговицы Тест глаза с диаграммой Снеллена на двусторонней основе 6/6
Оценка слуха	Нормально с обеих сторон (с использованием тимпанометрии и аудиометрии чистого тона)	Нормально с обеих сторон (с использованием чисто тональной аудиометрии)	Нормально с обеих сторон (с использованием чисто тональной аудиометрии)

*Адаптировано по L-H Ngu, W.O. Peifee, H.Y. Leong et al., 2017 [15]

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ эффективности применения идурсульфазы и идурсульфазы бета свидетельствует о высокой гетерогенности обнаруженных доказательств. Однако достоверно подтверждено, что на сегодняшний день в опубликованных источниках сообщено значительно больше о результатах оценки клинической эффективности идурсульфазы (Элапраза®), чем о результатах клинической эффективности идурсульфазы бета (Хантеразы®).

Достоверно обнаружено, что препарат идурсульфазы (Элапраза®) оказывает благотворное влияние на накопление ГАГ путем снижения его депонирования в клетках тканей (55%±27,07), вследствие чего снижается уровень ГАГ в моче и уменьшается гепатоспленомегалия, а выживаемость пациентов повышается приблизительно на 12 лет. У пациентов, применявших идурсульфазу, риск воз-

никновения смерти вследствие заболевания сократился приблизительно на 53% по сравнению с пациентами, не получавшими лечение.

Идурсульфазы является научно обоснованным препаратом, предназначенным для устранения первопричины заболевания, а в сочетании с соответствующей поддерживающей терапией остается основным препаратом ведения пациентов с МПС II. В сравнении с идурсульфазой поиск доказательств клинической эффективности препарата идурсульфазы бета не позволил обнаружить исследования с дизайном высокого качества (выше уровня C по шкале GRADE), так как большинство опубликованных результатов было получено экспериментальным путем на культурах клеток и животных (мыши), что, соответственно, не позволяет преждевременно назначать препарат идурсульфазы бета пациентам с МПС II типа.

ВЫВОДЫ

В связи с редкостью заболевания и малочисленностью пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, в будущем требуется проведение большего количества исследований с дизайном высокого качества. Поскольку в Казахстане проблемы терапии орфанных заболеваний актуальны, диагностика и лечение МПС II требуют применения усовершенствованных подходов с учетом рекомендаций передовых научных клинических исследований. Несмотря на редкость заболевания, сложность ведения и лечения пациентов, исследования по применению идурсульфазы в терапии МПС позволили повысить осведомленность о заболевании как среди медицинского сообщества, так и среди пациентов, что, несомненно, влияет на повышение качества диагностики и своевременного доступа к ФЗТ. Однако необходимо понимать, что вследствие недостатка доказательств в пользу иных методов лечения МПС II, пациентам должны назначаться проверенные лекарственные препараты, имеющие высокий либо умеренный уровень доказательности (уровень А и/или В по GRADE) и выше.

Таким образом, идурсульфаза (Элапраза®) является единственным научно обоснованным препаратом среди современных методов лечения пациентов с МПС II, предназначенным для устранения первопричины заболевания, а в сочетании с соответствующей поддерживающей терапией остается основным лекарственным средством, дающим пациентам с МПС II шанс прожить дольше, сохранив физическую и умственную активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Pérez-López J, Moltó-Abada M, Muñoz-Delgado C, Morales-Conejoc M, Ceberio-Hualded L, Del Toro M. Efficacy of Idursulfase therapy in patients with Mucopolysaccharidosis type II who initiated enzyme replacement therapy in adult age. A systematic review of the literature // *Mol Genet Metab.* – 2018. – Vol. 124 (3). – P. 216-227. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.04.013
- 2 Bradley L.A., Haddow H.R.M., Palomaki G.E. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review // *Genet. Med.* – 2017. – Vol. 19 (11). – P. 1187–1201. DOI: 10.1038/gim.2017.30
- 3 Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tylki-Szymanska A., Jegó V, Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS) // *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 161. DOI: 10.1186/s13023-017-0712-3
- 4 Chung Y.K., Sohn Y.B., Sohn J.M., Lee J., Chung M.S., Kwun Y., Kim C.H., Lee J.Y. et al. A biochemical and physicochemical comparison of two recombinant enzymes used for enzyme replacement therapies of hunter syndrome // *Clycoconj J.* – 2014 May. – Vol. 31 (4). – P. 309-15. doi: 10.1007/s10719-014-9523-0. Epub 2014 Apr 30
- 5 Kim C., Seo J., Chung Y., Ji H.J., Lee J., Sohn J., Lee B. et al. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo // *J Hum Genet.* – 2017 Feb. – Vol. 62 (2). – P. 167–174. Published online 2016 Nov 10. doi: 10.1038/jhg.2016.133
- 6 Okuyama T., Tanaka A., Suzuki Y., Ida H., Tanaka T., Cox G.F. et al. Japan Elaprased Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II) // *Mol Genet Metab.* – 2010. – Vol. 99 (1). – P. 18–25. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006
- 7 Tomanin R., Zanetti A., D'Avanzo F., Rampazzo A., Gasparotto N., Parini R. et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in pediatric hunter patients, an independent study of 3.5 years // *Orphanet J Rare Dis.* – 2014. – No 9. – P. 129

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Альмадиева Алима Казбековна - статистический анализ и фармакоэкономическое моделирование данных по найденным исследованиям. Проведение анализов чувствительности для оценки устойчивости полученных результатов;

Алматова Венера Муқановна - поиск научной литературы, синтез и анализ научных данных по теме исследования, оценка качества и обзор существующих практик;

Джаксыбаева Алтынишай Хайруллаевна - консультация и освещение вопросов по клинической эффективности, сравнительная клиническая оценка препарата. Клинические выводы и экспертное заключение;

Абсаттарова Карлыгай Сейтомаровна - систематизация и оформление текста научной статьи.

Конфликт интересов

Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения настоящим подтверждает, что при выполнении исследования конфликта интересов не возникло.

REFERENCES

- 1 Pérez-López J, Moltó-Abada M, Muñoz-Delgado C, Morales-Conejoc M, Ceberio-Hualded L, Del Toro M. Efficacy of Idursulfase therapy in patients with Mucopolysaccharidosis type II who initiated enzyme replacement therapy in adult age. A systematic review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2018;124 (3):216-227. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.04.013
- 2 Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet. Med.* 2017;19(11):1187–1201. DOI: 10.1038/gim.2017.30
- 3 Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tylki-Szymanska A, Jegó V, Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):161. DOI: 10.1186/s13023-017-0712-3
- 4 Chung YK, Sohn YB, Sohn JM, Lee J, Chung MS, Kwun Y, Kim CH, Lee JY, et al. A biochemical and physicochemical comparison of two recombinant enzymes used for enzyme replacement therapies of hunter syndrome. *Clycoconj J.* 2014 May; 31(4):309-15. doi: 10.1007/s10719-014-9523-0
- 5 Kim C, Seo J, Chung Y, Ji HJ, Lee J, Sohn J, Lee B, et al. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo. *J Hum Genet.* 2017 Feb;62(2):167–174. doi: 10.1038/jhg.2016.133
- 6 Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprased Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010; 99(1):18–25. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006
- 7 Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, Rampazzo A, Gasparotto N, Parini R, et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in pediatric hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:129
- 8 J Dalmau Serra, I Vitoria Minana, R Calderon Fernandez,

- 8 J. Dalmau Serra, I. Vitoria Minana, R. Calderon Fernandez, I. Cortell Aznar, Clinical response to long term enzyme replacement treatment in children, adolescent and adult patients with hunter syndrome // *Med. Clin (Barc.)*. – 2015. – Vol. 145 (9). – P. 392–398. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.06.015
- 9 Parini R., Rigoldi M., Tedesco L., Boffi L., Brambilla A., Bertolletti S. et al. Enzymatic replacement therapy for hunter disease: up to 9 years' experience with 17 patients // *Mol Genet Metab Rep.* – 2015. – No 3. – P. 65–74. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.03.011
- 10 Muenzer J., Gucsavas-Calikoglu M., McCandless S.E., Schuetz T.J., Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Mol Genet Metab.* – 2007. – Vol. 90 (3). – P. 329–337. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001
- 11 da Silva E.Mk., Strufaldi M.W.L., Andriolo R.B., Silva L.A. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // *Cochrane Database Sys Rev.* – 2011. – No 11. - CD008185. DOI: 10.1002/14651858.CD008185.pub2
- 12 Pano A., Barbier A.J., Bielefeld B., Whiteman D.A., Amato D.A. Immu-nogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Orphanet J Rare Dis.* – 2015. – 10. – P. 50. DOI: 10.1186/s13023-015-0265-2
- 13 Young Bae Sohn, A Ko, Mi-ran Seon, Soyeon Lee. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology // *J Inherit Metab Dis.* - 2018. – Vol. 41 (6). – P. 1235-1246. DOI: 10.1007/s10545-018-0221-0
- 14 Sohn Y.B., Cho S.Y., Park S.W. et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome) // *Orphanet J Rare Dis.* – 2013. - No 8. - P. 42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42
- 15 Ngu L-H, Peitee W.O., Leong H.Y. et al. Case report of treatment experience with idursulfase beta (Hunterase) in an adolescent patient with MPS II // *Mol Genet Metab. Rep.* - 2017 Sep. - No 12. – P. 28–32. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.002
- 16 Giugliani R., Harmatz P., Jones S.A., Mendelsohn N.J., Vello-di A., Qiu Y. et al. Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients // *Mol Genet Metab Rep.* – 2017. – No 12. – P. 2–7. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.01.014
- I Cortell Aznar. Clinical response to long term enzyme replacement treatment in children, adolescent and adult patients with hunter syndrome. *Med. Clin (Barc.)*. 2015;145(9):392–398. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.06.015
- 9 Parini R, Rigoldi M, Tedesco L, Boffi L, Brambilla A, Bertolletti S, et al. Enzymatic replacement therapy for hunter disease: up to 9 years' experience with 17 patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;3:65–74. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.03.011
- 10 Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab.* 2007; 90(3):329–337. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001
- 11 da Silva EMk, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva L.. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Sys Rev.* 2011;11:CD008185. DOI: 10.1002/14651858.CD008185.pub2
- 12 Pano A, Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DA, Amato DA. Immu-nogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:50. DOI: 10.1186/s13023-015-0265-2
- 13 Young Bae Sohn, A Ko, Mi-ran Seon, Soyeon Lee. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41(6):1235-1246. DOI: 10.1007/s10545-018-0221-0
- 14 Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42
- 15 Ngu L-H, Peitee WO, Leong HY, et al. Case report of treatment experience with idursulfase beta (Hunterase) in an adolescent patient with MPS II. *Mol Genet Metab. Rep.* 2017 Sep;12:28–32. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.002
- 16 Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, Mendelsohn NJ, Vello-di A, Qiu Y, et al. Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:2–7. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.01.014