

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-56-61>

# Опыт применения препарата аталурен при миодистрофии Дюшенна в Москве: первые итоги

Т.Н. Кекеева<sup>1</sup>, Н.Л. Печатникова<sup>1</sup>, И.П. Витковская<sup>1–3</sup>, В.С. Какаулина<sup>1</sup>, Н.А. Краснощекова<sup>1</sup>, Ю.Е. Мартыненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; Россия, 127254 Москва, ул. Добролюбова, 11;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Татьяна Николаевна Кекеева [Kekeeva.genetic@gmail.com](mailto:Kekeeva.genetic@gmail.com)

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, проявляющееся, как правило, у мальчиков в возрасте 2–5 лет и имеющее прогрессирующее течение. Согласно данным о естественном течении болезни, пациенты с МДД к возрасту 13 лет утрачивают способность к самостоятельной ходьбе. В большинстве случаев летальный исход наступает в 20–30 лет от кардиореспираторных осложнений.

В последние годы появились препараты для патогенетической терапии данного заболевания. Один из таких препаратов – аталурен (Трансларна®). Он применяется у пациентов с МДД, вызванной образованием стоп-кодона (нонсенс-мутации) в гене *DMD*, ответственном за развитие заболевания.

В данной статье приведен опыт применения препарата аталурен (Трансларна®) у мальчиков – жителей города Москвы, страдающих МДД.

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Дюшенна, патогенетическая терапия, аталурен, Трансларна®

**Для цитирования:** Кекеева Т.Н., Печатникова Н.Л., Витковская И.П. и др. Опыт применения препарата аталурен при миодистрофии Дюшенна в Москве: первые итоги. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):56–61. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-56-61>

## The experience of using ataluren in Duchenne muscular dystrophy in Moscow: first results

T.N. Kekeeva<sup>1</sup>, N.L. Pechatnikova<sup>1</sup>, I.P. Vitkovskaya<sup>1–3</sup>, V.S. Kakaulina<sup>1</sup>, N.A. Krasnoschekova<sup>1</sup>, Yu.E. Martynenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

<sup>2</sup>Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Ministry of Health Russia; 11 Dobrolyubova St., Moscow 127254, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Tatyana Nikolaevna Kekeeva [Kekeeva.genetic@gmail.com](mailto:Kekeeva.genetic@gmail.com)

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked inherited neuromuscular disorder typically manifesting in boys aged 2–5 years, characterized by a progressive course. According to natural disease progression data, individuals with DMD typically lose the ability to walk independently by the age of 13. In most cases, the disease leads to cardiorespiratory complications, resulting in a lethal outcome between the ages of 20–30.

In recent years, there have been therapeutic agents developed for the pathogenic treatment of this condition. One such medication is ataluren (Translarna®), used in patients with DMD caused by the formation of a “stop codon” (nonsense mutation) in the *DMD* gene, responsible for the development of the disease.

This article presents the experience of applying ataluren (Translarna®) in boys residing in Moscow who suffer from Duchenne muscular dystrophy.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, pathogenic therapy, ataluren, Translarna®

**For citation:** Kekeeva T.N., Pechatnikova N.L., Vitkovskaya I.P. et al. The experience of using ataluren in Duchenne muscular dystrophy in Moscow: first results. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):56–61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-56-61>

## Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание из группы дистрофинопатий, вызванное мутациями в гене *DMD*, кодирующем белок дистрофин.

Дефицит или нарушение функции дистрофина клинически характеризуется развитием мышечной слабости, преимущественно в проксимальных отделах, а также кардиомиопатии. В связи с замещением поврежденных мышц жировой и соединительной тканью у пациентов развивается характерный симптом — гипертрофия икроножных мышц, которую чаще называют псевдогипертрофией, подчеркивая тем самым, что увеличение объема происходит не за счет мышечной, а за счет соединительной и жировой ткани. Кроме того, системный дефицит дистрофина может проявляться нарушением когнитивных функций: задержкой речевого развития, расстройствами аутистического спектра, трудностями в обучении и др.

Заболевание наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, поэтому чаще проявляется у лиц мужского пола. Первые симптомы заболевания, как правило, неспецифичны: утомляемость, неловкость при ходьбе, трудности при подъеме по лестнице и при беге.

Характерным биохимическим маркером является повышение уровня креатинфосфокиназы.

Возраст установления диагноза МДД во многом зависит от настороженности врачей, возможности диспансерного определения уровня креатинфосфокиназы и доступности молекулярно-генетической диагностики.

При естественном течении заболевания, в среднем к 13 годам, пациенты с МДД теряют возможность самостоятельно передвигаться. Смерть наступает к 20–30 годам от кардиореспираторных осложнений [1–3].

Патогенез МДД связан с мутациями в гене дистрофина (*DMD*), приводящими к развитию дефицита и/или нарушению синтеза и функции одноименного белка. Ген дистрофина — один из самых больших генов человека; так, 10–15 % от общего количества возможных мутаций составляют нонсенс-мутации (изменения нуклеотидной последовательности в гене, приводящие к образованию стоп-кодона и, как следствие, прекращению сборки белка) [4].

Аталурен (Трансларна®) — препарат для лечения МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене *DMD*. Аталурен позволяет транслирующей рибосоме считывать информацию с мРНК, содержащей преждевременный стоп-кодон, и синтезировать полноразмерный белок.

Препарат выпускается в саше, содержащих аталурен в дозах 125, 250 и 1000 мг в виде порошка для приема внутрь.

Согласно инструкции, препарат показан для лечения МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина, у ходячих пациентов старше 2 лет. Противопоказаниями к его назначению являются повышенная чувствительность к аталурену или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, совместное применение внутривенных антибиотиков группы аминогликозидов, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 2 лет [5].

**Цель настоящей работы** — суммирование опыта применения аталурена за период с 2021 по 2023 г. на базе Референс-центра врожденных и наследственных заболеваний, генетических отклонений, орфанных и других редких заболеваний ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (далее — Центр) у мальчиков — жителей города Москвы, страдающих МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина.

## Материалы и методы

Стационарное обследование пациентов с МДД проводилось в отделении наследственных нарушений обмена веществ, амбулаторные консультации — в медико-генетическом отделении. Медицинская помощь оказывалась в плановой и — при необходимости — в экстренной форме.

Работа на базе многопрофильного стационара позволяет проводить обследование и консультирование пациента с МДД с применением мультидисциплинарного подхода, учитывающего все особенности и симптомы конкретного пациента. Организация работы в рамках Центра позволяет реализовать систему замкнутого цикла наблюдения за пациентом, при которой ребенок с МДД в случае необходимости может быть госпитализирован для комплексного обследования, подбора терапии, назначения симптоматической терапии, а в дальнейшем передан для диспансерного наблюдения и динамической оценки в амбулаторное звено. При этом осмотр и оценку по двигательным шкалам проводит один и тот же врач-специалист как на стационарном, так и на амбулаторном этапе, что позволяет минимизировать погрешности при тестировании, а также учитывает индивидуальные особенности течения заболевания у каждого пациента.

С 2021 г. по настоящее время (2023 г.) в Центре наблюдаются и получают терапию препаратом аталурен

16 пациентов с диагнозом МДД, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*. За анализируемый период 8 больным была инициирована патогенетическая терапия на базе Центра. Часть пациентов были включены в группу наблюдения после завершения клинических исследований аталурена на базе других медицинских учреждений.

С учетом разницы в периоде наблюдения для объективизации полученных результатов в рамках публикации представлен анализ данных 11 пациентов с МДД, обусловленной нонсенс-мутацией (табл. 1, 2).

Минимальный период наблюдения составил 1 год.

В качестве оценки двигательных функций использовалась шкала NSAA (North Star Ambulatory Assessment, амбулаторное обследование «Северная

звезда»), состоящая из 17 пунктов, оцениваемых в баллах от 0 до 2 (максимальная оценка — 34 балла).

Инициальные оценки по шкале NSAA для некоторых детей, начавших прием препарата аталурен в рамках клинических исследований, недоступны. Также следует отметить трудности при оценке эффективности терапии с применением данной шкалы у детей раннего возраста (младше 4 лет), а также у детей с поведенческими нарушениями. Разница в 3 балла по шкале NSAA (при условии инициальной оценки >8 баллов) расценена как допустимая погрешность при тестировании.

Эффективность терапии аталуреном для пациентов, не поддающихся оценке по шкале NSAA, оценивалась на основании развернутого неврологического статуса.

**Таблица 1.** Возрастные характеристики пациентов, получающих аталурен

**Table 1.** Age characteristics of patients, receiving ataluren

Пациент Patient	Возраст появления первых симптомов The age at which the first signs appear	Возраст установления диагноза Age of diagnosis	Возраст начала ГТ The age of the beginning HT	Возраст инициации тера- пии аталуреном The age of initiation of ataluren therapy
1	6 мес* 6 months*	1 год 1 year	4 года 4 years	3,5 года 3.5 years
2	10 мес* 10 months*	12 лет 12 years	12 лет 12 years	12 лет 7 мес 12 years 7 months
3	1 год* 1 year*	2 года 2 years	3 года 4 мес 3 year 4 months	3 года 8 мес 3 years 8 months
4	3 мес* 3 months*	6 мес 6 months	Не получает Does not accept	2 года 2 мес 2 years 2 months
5	4 мес* 4 months*	9 мес 9 months	4,5 года 4.5 years	2 года 4 мес 2 years 4 months
6	2 года 2 years	3,5 года 3.5 years	4,5 года 4.5 years	5,5 года 5.5 years
7	1,5 года 1.5 years	5 лет 5 years	6 лет 6 years	8 лет 8 years
8	4 мес* 4 months*	4 года 4 years	8 лет 8 years	8,5 года 8.5 years
9	4 года 4 years	4 года 10 мес 4 year 10 months	5 лет 5 years	7,5 года 7.5 years
10	1,5 года 1.5 years	5 лет 5 years	5 лет 7 мес 5 years 7 months	6 лет 9 мес 6 years 9 months
11	5 лет 5 years	9 лет 9 years	9 лет 9 years	11,5 года 11.5 years

\*Повышение уровней трансаминаз и креатинфосфокиназы в анализах крови.

**Примечание.** ГТ — гормональная терапия (преднизолон, дефлазакорт).

\*Increased levels of transaminases and creatine phosphokinase in blood tests.

Note. HT — hormone therapy (prednisone, deflazacort).

Таблица 2. Динамическая оценка на фоне терапии по шкале NSAA

Table 2. Dynamic assessment during the therapy by NSAA score

Пациент Patient	Возраст начала ПТ The age of initiation of PT	Период наблюдения* Observation period*	Динамика по шкале NSAA, баллы Dynamics by NSAA, score	Количество баллов при последней оценке по шкале NSAA NSAA score during last examination
1	3,5 года 3.5 years	2 года 2 years	+2	25
2	12 лет 7 мес 12 years 7 months	10 мес 10 months	–2	6
3	3 года 8 мес 3 years 8 months	2,5 года 2.5 years	0	25
4	Нет данных No data	1 год 1 year	Нет данных No data	Нет данных No data
5	Нет данных No data	2 года 2 years	Нет данных No data	12
6	5,5 года 5.5 years	2 года 2 years	+3	30
7	8 лет 8 years	5 лет 5 years	–1	30
8	8,5 года 8.5 years	4 года 4 years	–10	6
9	7,5 года 7.5 years	5 лет 5 years	–3	28
10	6 лет 9 мес 6 years 9 months	3,5 года 3.5 years	–2	24
11	11,5 года 11.5 years	5 лет 5 years	0	16

\*Для пациентов, включенных в группу наблюдения после завершения клинических исследований, использовались данные оценки по шкале NSAA в рамках клинических исследований (в случае наличия этих данных в медицинских документах).

**Примечание.** ПТ – патогенетическая терапия.

\*For patients enrolled in post-clinical study follow-up, clinical study NSAA scores were used (if available in medical records).

Note. PT – pathogenetic therapy.

С целью объективной оценки терапии препаратом аталурен приведенные результаты сравниваются с данными мультицентрового регистра STRIDE (Spoofing, Tampering, Repudiation, Information disclosure, Denial of service, Escalation of privilege – поддельные атаки, вмешательство, отрицание, раскрытие информации, отказ в обслуживании, повышение привилегий) – действующего наблюдательного международного реестра безопасности и эффективности применения аталурена (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02369731), опубликованными промежуточными результатами на 9 июля 2018 г., а также с естественным течением заболевания без патогенетического лечения [6].

## Результаты

В анализируемой группе пациентов средний возраст появления первых симптомов составил 1 год 7 мес (от 3 мес до 5 лет). Согласно публикациям, большинству пациентов с МДД диагноз ставится в возрасте от 3 до 5 лет [7, 8]. По данным регистра STRIDE, средний возраст появления первых симптомов составил 2,8 года [6]. Вероятнее всего, это связано с включением в регистр данных о взрослых пациентах с МДД, тогда как в группу пациентов Центра включены только дети. Средний возраст установления диагноза у пациентов Центра составил 4,3 года (от 6 мес до 12 лет).

По данным литературы, возраст начала гормональной терапии варьирует и обычно составляет около 4–5 лет [9]. Все дети, кроме пациента 4, помимо терапии препаратом аталурен получают гормональную терапию. Средний возраст назначения гормональной терапии пациентам Центра составил 5,6 года (от 3 лет 4 мес до 12 лет). По данным регистра STRIDE, средний возраст начала гормональной терапии составил 6,87 года. В данных литературы отсутствуют четкие указания, какой конкретно глюкокортикостероид должен использоваться у пациентов с МДД [10, 11]. Пациенты Центра получают как преднизолон, так и дефлазакорт.

Самый ранний возраст инициации терапии препаратом аталурен в описанной группе пациентов составил 2 года 2 мес.

По данным оценки по шкале NSAA, у 2 (22 %) из 9 пациентов отмечается отрицательная динамика (пациенты 2 и 8), у 78 % отсутствует прогрессирование заболевания на основании проведенных оценок (разница в  $\pm 3$  балла при инициальном количестве баллов по шкале NSAA  $>8$  оценивалась как погрешность).

У пациентов с отрицательной динамикой по шкале NSAA (пациенты 2 и 8) планируется оценка по другим параметрам, таким как анализ функций внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Пациентам 4 и 5, которым не удалось провести тестирование по шкале NSAA, динамическая оценка проводилась на основании развернутого анализа неврологического статуса.

**Пациент 4.** Неврологический статус на момент инициации терапии аталуреном (возраст 2 года 2 мес): при осмотре мышечный тонус близок к физиологическому, сухожильные рефлексы живые, походка не изменена, подъем с пола без использования приемов Говерса, поднимается и спускается по лестнице с поддержкой одной рукой.

Через 1 год от начала терапии (возраст 3 года 3 мес): неврологический статус и двигательная активность без отрицательной динамики. Клинических проявлений МДД по-прежнему не наблюдается. Эффект от проводимой терапии положительный (отсутствует прогрессирование заболевания).

**Пациент 5.** Неврологический статус на момент инициации терапии аталуреном (возраст 2 года 4 мес): мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов, походка с элементами миопатической, при подъеме с пола использует приемы Говерса, по лестнице поднимается приставным шагом. Следует отметить, что у ребенка также диагностированы задержка психоречевого развития, поведенческие нарушения. Односторонняя расщелина твердого и мягкого нёба в анамнезе.

Через 2 года от начала терапии (возраст 4 года 4 мес): неврологический статус без отрицательной динамики. Ходит самостоятельно. Эффект от проводимой терапии положительный (отсутствует прогрессирование заболевания).

Согласно данным проведенного исследования STRIDE касательно безопасности применения аталурена, у 20,2 % пациентов отмечались различные нежелательные реакции при его применении, хотя в 1,4 % случаев препарат был отменен [6]. Все пациенты Центра переносят препарат удовлетворительно, на фоне приема аталурена нежелательных явлений не отмечено ни у одного из пациентов.

### Обсуждение

Пациентам, показавшим наилучшие результаты в динамике по шкале NSAA, диагноз был установлен рано, в возрасте от 12 мес до 3,5 года, патогенетическая терапия была назначена в возрасте 3,5–5,5 года.

Наихудшие результаты в динамике по шкале NSAA отмечены у пациента с поздно установленным диагнозом и, следовательно, с поздней инициацией патогенетической терапии (пациент 2) и у пациента со сниженной комплаентностью (пациент 8), включавшей нерегулярный прием препарата, нерегулярные курсы реабилитационной терапии.

Пациенты в возрасте 11,0–16,5 года (группа риска утраты амбулаторности при естественном течении заболевания) на фоне патогенетической терапии до настоящего времени сохраняют способность к самостоятельной ходьбе, что можно оценить как положительный эффект на фоне применения патогенетической терапии.

### Выводы

На фоне применения препарата аталурен отмечается клинический эффект в виде стабилизации состояния пациентов (отсутствует прогрессирование заболевания, имеются стабильные показатели по данным тестирования по шкале NSAA) и улучшения двигательных навыков у пациентов с ранним началом патогенетической терапии.

Очевидно, что эффект от применяемой терапии зависит от возраста установления диагноза и возраста инициации патогенетической терапии.

Наблюдение за пациентами показывает, что максимальная эффективность патогенетической терапии достигается на фоне регулярных занятий физической реабилитацией, своевременного обследования для выявления сопутствующей патологии и осложнений основного заболевания.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. P. 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. P. 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17(4):347–61. DOI: 10.1016/S14744422(18)30025-5
3. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. P. 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol* 2018;17(5):445–55. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7
4. Ferlini A., Neri M., Gualandi F. The medical genetics of dystrophinopathies: Molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul Disord* 2013;23(1):4–14. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.09.002
5. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/translarna-85538>. Register of Medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/translarna-85538>. (In Russ.)
6. Mercuri E., Muntoni F. Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res* 2020;9(5):341–60. DOI: 10.2217/ce-2019-0171
7. Osorio A.N., Cantillo J.M., Salas A.C. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia* 2019;34(7):469–81. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.01.001
8. Bushby K.M., Hill A., Steele J.G. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999;353:557–8
9. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
10. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T. et al. CINRG Investigators long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: A prospective cohort study. *Lancet* 2018;391(10119):451–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32160-8
11. Brooke M.H., Fenichel G.M., Griggs R.C. et al. Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting results in a trial of prednisone. *Arch Neurol* 1987;44(8):812–7. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520200016010

### Вклад авторов

Н.Л. Печатникова: написание и научное редактирование статьи;  
Ю.Е. Мартыненко: получение данных для анализа и их анализ, написание статьи;  
В.С. Какаулина: получение данных для анализа и их анализ;  
Т.Н. Кекеева: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;  
Н.А. Краснощекова: обзор публикаций по теме статьи;  
И.П. Витковская: научное редактирование статьи.

### Authors' contributions

N.L. Pechatnikova: writing and scientific editing of the article;  
Yu.E. Martynenko: obtaining data for analysis and analyzing it, writing the article;  
V.S. Kakaulina: obtaining data for analysis and analyzing it;  
T.N. Kekeeva: review of publications on the topic of the article, writing the article;  
N.A. Krasnoshechkova: review of publications on the topic of the article;  
I.P. Vitkovskaya: scientific editing of the article.

### ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Кекеева / T.N. Kekeeva: <https://orcid.org/0000-0002-4986-5748>  
Н.Л. Печатникова / N.L. Pechatnikova: <https://orcid.org/0000-0002-2445-132X>  
И.П. Витковская / I.P. Vitkovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1558>–  
В.С. Какаулина / V.S. Kakaulina: <https://orcid.org/0000-0002-3764-2766>  
Н.А. Краснощекова / N.A. Krasnoshechkova: <https://orcid.org/0000-0003-2255-6096>  
Ю.Е. Мартыненко / Yu.E. Martynenko: <https://orcid.org/0000-0002-0899-9627>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы».

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the ethics committee of Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

**Статья поступила:** 04.12.2023. **Принята к публикации:** 21.12.2023.

**Article submitted:** 04.12.2023. **Accepted for publication:** 21.12.2023.