

Информационные материалы

Резолюция совета экспертов в отношении патогенетической терапии мышечной дистрофии Дюшенна у детей в неамбулаторной стадии заболевания с применением препарата аталурен

Состав рабочей группы:

Артемяева Светлана Брониславовна, к.м.н., зав. неврологическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российская Федерация;

Влодавец Дмитрий Владимирович, доцент, к.м.н., руководитель Российского детского нервно-мышечного центра, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российская Федерация;

Гузева Валентина Ивановна, д.м.н., проф., главный внештатный детский специалист Минздрава России по неврологии, заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; член президиума Российского общества неврологов, Российская Федерация;

Джаксыбаева Алтыншаш Хайруллаевна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой неврологии НАО «Медицинский университет Астана»; главный детский внештатный невролог Республики Казахстан, Республика Казахстан;

Жевнеронок Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры детской неврологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; главный специалист по нервно-мышечным заболеваниям Республики Беларусь, Республика Беларусь;

Кузенкова Людмила Михайловна, д.м.н., проф., начальник Центра детской психоневрологии, профессор кафедры «Педиатрия и общественное здоровье» Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Российская Федерация;

Лепесова Маржан Махматовна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой неврологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»; президент Ассоциации детских неврологов Республики Казахстан, Республика Казахстан;

Мырзалиева Бахыт Джусупжановна, магистр медицинских наук, старший преподаватель кафедры неврологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»; координатор по нервно-мышечным заболеваниям при ГУ «Управление общественного здравоохранения города Алматы», Республика Казахстан;

Печатникова Наталья Леонидовна, руководитель генетической службы ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Российская Федерация;

Подклетнова Татьяна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Российская Федерация;

Суслов Василий Михайлович, к.м.н., доцент кафедры реабилитологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Российская Федерация;

Пелипенко Ирина Владимировна, заведующая неврологическим отделением ОБУЗ «Областная детская клиническая больница» Комитета по здравоохранению Курской области; главный внештатный специалист, детский невролог Курской области, Российская Федерация;

Лука Белло, MD, Ph.D., профессор, отделение детской неврологии университета Падовы, Италия;

Никулина Бутояну, MD, Ph.D., заведующая отделением детской неврологии Университета медицины и фармацевтики имени Карола Давила, Бухарест, Румыния

Expert council resolution on the use of pathogenetic therapy with Ataluren in patients with non-ambulatory Duchenne muscular dystrophy

Members of the working group:

Svetlana B. Artemyeva, MD, Ph.D., Head of the Neurological department of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishev of the Pirogov Russian National Research University (Russia);

Dmitry V. Vlodavets, MD, Ph.D., Associated Professor, Head of the Russian Children's Neuromuscular Center, leading researcher of the Department of psychoneurology and epileptology of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishev, Associate Professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics named after Academician L.O. Badalyan of the Pediatric Faculty of the Pirogov Russian National Research University (Russia);

Valentina I. Guzeva, MD, Ph.D., DSci., Professor, Chief freelance children's specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation in Neurology, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Member of the Presidium of the Russian Society of Neurologists (Russia);

Altynshash K. Dzhasysbayeva, MD, Ph.D., DSci., Prof., Head of the Neurological department of Astana Medical University, the Chief Children's Freelance Neurologist of the Republic of Kazakhstan (Kazakhstan);

Irina V. Zhauniaronak — MD, PhD, Associated Professor of the Department of pediatric neurology of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Chief Specialist in Neuromuscular Diseases of the Republic of Belarus (Belarus);
Ludmila M. Kuzenkova, MD, Ph.D., DSci., Prof., Head of the Centre for Children's Psychoneurology, Head of the Department of psychoneurology and psychosomatic pathology of the National Medical Research Centre for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, professor of the Department of pediatrics and pediatric rheumatology, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University (Russia));
Marzhan M. Lepessova, MD, Ph.D., DSci., Prof., Head of the Department of Neurology of the Kazakh-Russian Medical University, President of the Association of Pediatric Neurologists of the Republic of Kazakhstan, Almaty (Kazakhstan);
Bakhyt D. Myrzaliev, MD, Master of Medicine, Senior Lecturer, Department of neurology, Kazakh-Russian Medical University, Coordinator for Neuromuscular Diseases at the Public Health Department, Almaty (Kazakhstan);
Natalia L. Pechatnikova, MD, Head of the Orphan Center at the Morozov Clinical Hospital in Moscow (Russia);
Tatyana V. Podkletnova, MD, Ph.D., senior researcher of the Laboratory of nervous diseases in children of the National Medical Research Centre for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia);
Vasily M. Suslov, MD, Ph.D., Associated Professor of the department of rehabilitation of the Faculty of postgraduate and additional postgraduate education of St. Petersburg State Pediatric Medical University (Russia);
Irina V. Pelipenko, MD, Head of the Neurological department of the Regional Children's Clinical Hospital of the Health Committee of the Kursk Region, Chief Freelance Specialist, Pediatric Neurologist of the Kursk Region (Russia);
Luca Bello, MD, Ph.D., Prof., Department of pediatric neurology, University of Padova (Italy);
Butoianu Niculina, MD, Ph.D., Head of the Department of pediatric neurology of Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest (Romania)

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — это редкое хроническое прогрессирующее наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *DMD* [1–9].

В результате мутации в гене *DMD* снижается выработка белка дистрофина, являющегося структурным стержневидным белком, соединяющим цитоскелет мышечных волокон с окружающим его внеклеточным матриксом. Недостаток белка дистрофина приводит к развитию характерной клинической картины в виде постепенного развития мышечной слабости, регресса двигательных навыков, утрате самостоятельной ходьбы к 9,5–13,0 годам, развитию кардиомиопатии и дыхательных нарушений и смерти на 2–4-м десятилетии жизни. Прогрессирующая МДД также часто сопровождается когнитивными нарушениями [1–9].

Около 10–15% мутаций в гене *DMD* приходится на нонсенс-мутации, приводящие к преждевременному образованию стоп-кодона в кодирующей белок области мРНК и нарушению синтеза белка дистрофина [1–3].

Препарат аталурен представляет собой молекулу, которая позволяет транслирующей рибосоме считать информацию с мРНК, содержащей преждевременный стоп-кодон, и синтезировать полноразмерный белок. Восстанавливая продукцию дистрофина, лечение аталуреном способствует сохранению мышечной массы и продлению функции у пациентов с прогрессирующей МДД, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD* [10].

Согласно инструкции по применению, препарат может быть использован у ходячих пациентов старше 2 лет [10]. Однако имеются данные о положительном опыте применения аталурена в неамбулаторной стадии болезни в реальной клинической практике. Так, опубликован позитивный опыт применения аталурена у 4 неамбулаторных пациентов в Германии, в котором авторы отмечают положительное влияние препарата на дыхательную функцию (по данным спирометрии), сердечно-сосудистую функцию (по данным электрокардиографии), а также на мышечную силу верхних конечностей, хороший профиль безопасности [1]. Экспертный

консенсус немецких и австрийских специалистов рекомендует оценивать прогрессию заболевания и после потери амбулаторности (оценка функции верхней конечности, оценка функции дыхания) и продолжать приём аталурена и после потери амбулаторности [8]. Существуют рекомендации Шведской экспертной группы, которые рекомендуют продолжать лечение аталуреном до снижения функции жизненной ёмкости лёгких менее 30% и/или снижении функции верхней конечности по шкале Брук (Brook scale) до 6 баллов, что происходит много позже потери амбулаторности [9]. В 2021 г. были озвучены новые данные регистра STRIDE, которые показали, что аталурен продлевает время самостоятельного хождения пациентов в среднем на 5,4 года (ранее было 3,5), а также значительно влияет на сохранение дыхательной функции, что крайне важно для неамбулаторных пациентов [11].

В связи с вышеизложенным 20 мая 2022 года состоялось онлайн-заседание Экспертного совета по МДД на тему «Опыт применения аталурена у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в неамбулаторной стадии. Анализ актуальных данных». В заседании приняли участие ведущие детские неврологи России, Казахстана, Беларуси, а также эксперты из Италии и Румынии. В рамках заседания эксперты обсудили вопросы лечения и мониторинга неамбулаторных пациентов с МДД, проанализировали имеющиеся данные литературы по данной теме, поделились имеющимся опытом в странах СНГ, в Восточной и Западной Европе. Особый фокус был сделан на вопросах оценки моторной и респираторной функций в динамике, применении глюкокортикостероидов (ГКС) и патогенетической терапии у пациентов в неамбулаторной стадии МДД.

Применение патогенетического препарата аталурен у неамбулаторных пациентов с МДД становится всё более актуальным вопросом по мере накопления положительного опыта применения патогенетической терапии у амбулаторных пациентов. Эксперты отметили, что, несмотря на отсутствие полномасштабных клиниче-

ских исследований в этой когорте пациентов, имеющиеся и регулярно появляющиеся новые данные реальной клинической практики говорят о том, что продолжение применения аталурена в неамбулаторной стадии МДД является обоснованным и позволяет дольше сохранять дыхательную функцию и функцию верхних конечностей. Так, согласно результатам голосования, 91% участников считают целесообразным продолжение терапии аталуреном у пациентов после потери амбулаторности. При этом 18% из проголосовавших дополнительно отметили, что наибольшая эффективность терапии аталуреном на неамбулаторной стадии ожидается в том случае, когда пациент длительно принимал аталурен на амбулаторной стадии заболевания.

Экспертами Н.Л. Печатниковой и И.В. Пелипенко был представлен опыт применения аталурена у исходно неамбулаторных пациентов с МДД без предшествующего приёма данного препарата в амбулаторной стадии. При оценке моторных функций при помощи международных шкал врачи отметили устойчивую стабилизацию, а в одном случае — даже значительное улучшение состояния пациента, в то время как до начала терапии аталуреном у данных пациентов наблюдалась выраженная прогрессия заболевания. Эффект от использования препарата также отмечали родители пациентов. По итогам голосования 100% экспертов считают, что применение препарата аталурен в неамбулаторной стадии заболевания принесёт пользу пациентам с МДД. При этом 82% экспертов считают, что при решении вопроса об инициации терапии аталуреном в неамбулаторной стадии МДД необходимо учитывать тяжесть состояния пациента, включая наличие декомпенсированных осложнений со стороны сердечной и лёгочной функций, выраженных нарушений глотания и нутритивного статуса. Необходимо отметить, что данные о применении аталурена в неамбулаторной стадии на сегодняшний день ограничены. Сбор данных продолжается. Врач должен учитывать это при назначении препарата в неамбулаторной стадии.

Отвечая на вопрос, как долго следует продолжать терапию аталуреном после потери амбулаторности, 45% экспертов считают, что терапия аталуреном в неамбулаторной стадии не должна прекращаться независимо от течения заболевания; 44% экспертов ответили, что терапию следует продолжать до снижения уровня функции жизненной ёмкости лёгких более 30% и/или оценке по шкале Брук, равной 6 баллам (пациент не может поднести руки ко рту, верхние конечности более не выполняют полезных функций); 11% экспертов считают, что лечение аталуреном должно продолжаться до тех пор, пока сохраняется стабилизация состояния пациента (нет ухудшения моторных функций). Для корректного мониторинга состояния пациентов необходимо внедрить систему оценки функционального статуса пациентов и обучить врачей, ведущих пациентов с МДД, данным методикам.

Обсуждался также вопрос применения ГКС у пациентов с МДД после потери амбулаторности. Эксперты отметили, что терапия ГКС и патогенетическая терапия являются взаимодополняющими, могут использоваться совместно, но ни в коем случае не заменяют друг друга. 100% экспертов считают, что терапия ГКС должна продолжаться на неамбулаторной стадии заболевания; 78% экспертов — что продолжать лечение необходимо независимо от тяжести состояния пациента, если не отмечаются выраженные побочные эффекты, делающие приём ГКС невозможным; 22% экспертов проголосовали за то, что приём ГКС должен быть продолжен, но только до развития поздней неамбулаторной стадии заболевания (пока сохранены функции верхних конечностей и возможность поддержания позы).

Во время заседания был представлен обзор методик мониторингирования состояния моторных функций у пациентов с МДД в неамбулаторной стадии заболевания. Эксперты согласились, что использование шкал для оценки моторных функций в динамике является важнейшим аспектом в ведении пациентов с МДД на всех стадиях заболевания. При этом у каждого пациента во время осмотров необходимо использовать одни и те же методы исследования. Оптимальными для оценки моторных функций у неамбулаторных пациентов шкалы RULM/PUL считают 70% экспертов; 20% предпочли модифицированную шкалу Хаммерсмита; 10% — шкалы MFM-32 и MFM-20. Шкала Брук также была признана удобной в использовании, однако она по сути является частью шкал RULM/PUL, что делает применение последней более всесторонним. В то же время шкала Брук может быть использована для экспресс-оценки состояния верхних конечностей.

Эксперты отметили, что на сегодняшний день врачи-неврологи в странах СНГ недостаточно регулярно проводят оценку моторной и дыхательной функций у пациентов с МДД, что негативно сказывается на разработке общего плана лечения и реабилитации данных пациентов. В связи с этим следует акцентировать внимание врачей на данных методах исследования у пациентов с прогрессирующей МДД и проводить соответствующие образовательные программы.

Была также затронута проблема недостаточной диагностики МДД. Несмотря на то что сегодня имеются и полностью доступны все необходимые средства для своевременной диагностики этого заболевания, от момента первых симптомов до постановки диагноза зачастую проходит несколько лет. Как возможный метод оптимизации сроков диагностики МДД обсуждался вопрос введения скринингового исследования креатинфосфокиназы в рамках диспансеризации у детей от 1 до 2 лет. По результатам голосования 78% экспертов высказались в поддержку данной методики, из них 56% экспертов считают внедрение данной практики безусловно обоснованным; 22% экспертов считают внедрение данной практики потенциально обоснованным, но перед этим необходимо просчитать соот-

ношение «затраты/эффективность»; 22% экспертов считают маловероятной целесообразность введения данной практики.

Основные выводы заседания Экспертного совета:

1. У пациентов с МДД, вызванной нонсенс-мутацией, целесообразно продолжать патогенетическую терапию аталуреном и после потери амбулаторности. Имеющиеся данные демонстрируют значительное замедление развития дыхательной недостаточности и утраты функции верхних конечностей у пациентов на неамбулаторной стадии МДД при приёме препарата аталурен.

2. У пациентов с МДД следует продолжать терапию ГКС после потери амбулаторности.

3. Необходимо регулярно проводить оценку моторной и дыхательной функций у пациентов с МДД с использованием признанных международным врачебным сообществом методов и шкал.

4. С целью минимизации неверной интерпретации результатов оценки двигательной функции (постановка более низких баллов) на фоне терапии аталуреном целесообразно проводить оценку моторных функций по шкалам в одной и той же клинике или у специалистов, имеющих соответствующую квалификацию.

5. Внедрение скрининга уровня креатинфосфокиназы у детей от 1 до 2 лет в рамках диспансеризации может значительно улучшить раннюю диагностику МДД и других нервно-мышечных заболеваний.

*Заседание Экспертного Совета проводилось при поддержке биофармацевтической компании «PTC Therapeutics» (США).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ebrahimi-Fakhari D., Dillmann U., Flotats-Bastardas M., Poryo M., Abdul-Khaliq H., Shamdeen M.G., et al. Off-label use of ataluren in four non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy: effects on cardiac and pulmonary function and muscle strength. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 316. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00316>
2. McDonald C.M., Muntoni F., Penematsa V., Jiang J., Kristensen A., Bibbiani F., et al. Tulinus. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J. Comp. Eff. Res.* 2022; 11(3): 139–55. <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0196>
3. Matthews E., Brassington R., Kuntzer T., Jichi F., Manzur A.Y. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2016(5): CD003725. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003725.pub4>
4. Lue Y.J., Lin R.F., Chen S.S., Lu Y.M. Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2009; 25(6): 325–33. [https://doi.org/10.1016/s1607-551x\(09\)70523-6](https://doi.org/10.1016/s1607-551x(09)70523-6)
5. Gandolla M., Antonietti A., Longatelli V., Biffi E., Diella E., Delle Fave M., et al. Test-retest reliability of the Performance of Upper Limb (PUL) module for muscular dystrophy patients. *PLoS One.* 2020; 15(9): e0239064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239064>
6. Mercuri E., Muntoni F., Osorio A.N., Tulinus M., Buccella F., Morgenroth L.P., et al. 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. <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0171>
7. Landfeldt E., Sejersen T., Tulinus M. A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Acta Paediatr.* 2019; 108(2): 224–30. <https://doi.org/10.1111/apa.14568>
8. Bernert G., Hahn A., Köhler C., Meyer S., Schara U., Schlachter K., et al. Expert recommendation: treatment of nonambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Nervenarzt.* 2021; 92(4): 359–66. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-01019-3>
9. Landfeldt E., Lindberg C., Sejersen T. Improvements in health status and utility associated with ataluren for the treatment of nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2020; 61(3): 363–8. <https://doi.org/10.1002/mus.26787>
10. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аталурен. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=35b3ba88-619c-47a1-be41-ec0eba8d7000
11. PTC Therapeutics. STRIDE data show Translarna™ delays loss of ambulation by more than five years in boys with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. Available at: <https://ir.ptcbio.com/news-releases/news-release-details/stride-data-show-translarnatm-delays-loss-ambulation-more-five>

REFERENCES