

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ СПИНРАЗА , ЗОЛГЕНСМА И РИСДИПЛАМА У ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ

Бобомуродов Махсад Ахмет угли, студент 4 курса лечебного факультета Орловского государственного медицинского института И.С Тургенева.

Айвазов Аслан Мурадович, студент 4 курса лечебного факультета Орловского государственного медицинского института И.С Тургенева.

Каримов Шахзод Обиджонович, студент 4 курса лечебного факультета Орловского государственного медицинского института И.С Тургенева.

Одинабобоев Мухриддин Бахриддин угли, студент 4 курса лечебного факультета Орловского государственного медицинского института И.С Тургенева.

Научный руководитель: Коротких Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и неврологии Орловского государственного медицинского института И.С Тургенева.

Аннотация: Спинальная мышечная атрофия (СМА) — это генетическое нарушение, которое приводит к прогрессивной дистрофии скелетных мышц и потере двигательных навыков. СМА является одним из наиболее распространенных причин генетической смерти младенцев и раннего детства. Результаты показали, что оба препарата эффективны в улучшении функции мышц и снижении риска прогрессирования СМА. Однако, у пациентов, получавших лечение золгенсмой, было отмечено более значительное улучшение функции мышц и более продолжительный период ремиссии. Выводы данного исследования могут помочь в выборе наиболее эффективного лечения для пациентов с СМА.

Ключевые слова: спинраза, золгенсма, спинальная мышечная атрофия, белок SMN.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE USE OF SPINRAZ, ZOLGENSMA AND RISDIPLAM IN PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Bobomurodov Makhsad Akhmet ugli, 4th year student of the medical faculty of the Oryol State Medical Institute I.S. Turgenev.

Aivazov Aslan Muradovich, 4th year student of the Medical Faculty of the Oryol State Medical Institute I.S. Turgenev.

Karimov Shahzod Obidjonovic, 4th year student of the Medical Faculty of the Oryol State Medical Institute I.S. Turgenev.

Odinaboboev Mukhriddin Bakhriddin ugli, 4th year student of the medical faculty of the Oryol State Medical Institute I.S. Turgenev.

Academic adviser: Korotkikh Mikhail Yurievich - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Neurology of the Oryol State Medical Institute I.S. Turgenev.

Annotation: Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic disorder that leads to progressive skeletal muscle dystrophy and loss of motor skills. SMA is one of the most common causes of genetic death in infants and early childhood. The results showed that both drugs are effective in improving muscle function and reducing the risk of progression of SMA. However, patients treated with zolgensma showed a more significant improvement in muscle function and a longer period of remission. The findings of this study can help in choosing the most effective treatment for patients with SMA.

Keywords: spin raza, zolgen sma, spinal muscular atrophy, SMN protein.

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — это генетическое нарушение, которое приводит к прогрессивной дистрофии скелетных мышц и потере двигательных навыков. СМА является одним из наиболее распространенных причин генетической смерти младенцев и раннего детства. Болезнь вызвана дефицитом белка SMN (Survival Motor Neuron), который необходим для выживания моторных нейронов спинного мозга.

В настоящее время существуют три препарата для лечения СМА: спинраза (nusinersen), золгенсма (onasemnogene aberavovect-xioi) и рисдиплам (risdiplam). Препараты предназначены для увеличения выработки белка SMN, но они различаются по своим механизмам действия, методам введения [1].

Спинраза (нусинерсен) - это антисмысловый олигонуклеотид, который увеличивает экспрессию белка SMN2 и таким образом компенсирует дефицит белка SMN. Спинраза была одобрена FDA для лечения СМА в 2016 году. [2]

Золгенсма (оназагенцепарвовекс) — это генетический вектор, содержащий копию гена SMN1, который вводится пациентам через вену. Золгенсма была одобрена FDA для лечения СМА в 2019 году [3].

Рисдиплам (рисдиплам) - модификатор сплайсинга предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена выживаемости двигательных нейронов 2 (SMN2), разработанный для тераСМА), причиной которой являются мутации в хромосоме 5q, что приводит к недостаточности белка SMN. Рисдиплам корректирует сплайсинг SMN2, сдвигая баланс с исключения экзона 7 на включение экзона 7 в транскрипте мРНК, приводя к образованию функционального и стабильного белка SMN. Таким образом, рисдиплам лечит СМА путем увеличения и сохранения уровней функционального белка SMN [4]. Одобрен ассоциацией FDA в 2020 году.

Отличия препаратов Spinzara, Zolgensma и Risdiplam

Spinzara, Zolgensma и Risdiplam — это инновационные лекарственные препараты, которые разработаны для лечения СМА. Spinzara является антисмысловым препаратом, который содержит нуклеотидный аналог нуклеозида, называемый нусинерсен. Нусинерсен способствует увеличению количества выживших моторных нейронов, благодаря чему замедляется прогрессирование заболевания. Препарат применяется путем инъекции под кожу, обычно в район поясницы [5].

Zolgensma, в свою очередь, является генной терапией, которая вводит в организм пациента нормальную копию гена SMN1, который отвечает за производство белка, необходимого для нормальной функции моторных нейронов. Препарат вводится однократно внутривенно. Благодаря этому пациент получает стабильное производство белка SMN, что способствует сохранению жизни моторных нейронов и улучшению функциональных возможностей [5].

Risdiplam же также относят в генной терапии, но как выше было сказано, препарат корректирует сплайсинг SMN2, сдвигая баланс с исключения экзона 7 на включение экзона 7 в транскрипте мРНК, приводя к образованию функционального и стабильного белка SMN.

Механизм действия препаратов

1. Спинраза

Спинраза является анти-сенсным олигонуклеотидом, который способствует повышению экспрессии функционального белка SMN, увеличивая процент включения экзона 7 в мРНК гена SMN2 [7].

2. Золгенсма

Золгенсма — это генная терапия на основе вируса аденоассоциированного вектора 9 (AAV9), который содержит функциональный ген SMN1. Введение Золгенсмы позволяет заменить отсутствующий или дефектный ген SMN1, восстанавливая экспрессию белка SMN [7].

Спинзара (также известная как нусинерсен) работает за счет увеличения выработки белка, называемого моторным нейроном выживания (SMN) в организме. Этот белок необходим для выживания двигательных нейронов, которые контролируют движение мышц. Zolgensma (также известный как onasemnogene aberavovoc) - это генная терапия, которая доставляет в организм функциональную копию гена SMN1, который мутирует у пациентов со СМА.

Введение: Спинраза вводится в виде инъекции в спинномозговую жидкость, для чего требуется процедура люмбальной пункции. Золгенсма вводится в виде однократной внутривенной инфузии.

Дозировка: Спинраза вводится сериями

3. Рисдиплам равномерно распределяется во всем организме, в т.ч. в ЦНС, проникая через ГЭБ и соответственно приводя к увеличению уровня белка SMN в ЦНС и по всему организму. Концентрации рисдиплама в плазме и белка SMN в крови отражают распределение и фармакодинамические эффекты рисдиплама в тканях, а именно в мышечной ткани и тканях мозга. Во всех клинических исследованиях применение рисдиплама приводило к устойчивому и длительному увеличению уровня белка SMN. В течение 4 недель после начала лечения медианный уровень белка SMN был более чем в 2 раза выше по сравнению с исходным значением, согласно измерениям в крови. Повышение уровня белка SMN сохранялось на протяжении периода лечения <2 лет у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и у пациентов с поздней манифестацией СМА [4].

Показания к применению

Препараты одобрены для лечения всех типов СМА. Спинраза может быть использована у пациентов любого возраста, в то время как Золгенсма одобрена для применения у детей в возрасте до 2 лет [7, 8].

Эффективность

Было показано, что Спинраза улучшает двигательную функцию у младенцев, детей и взрослых со СМА. Клинические испытания продемонстрировали, что у пациентов, получавших Спинразу, наблюдается улучшение мышечной силы и двигательной функции по сравнению с пациентами, не получавшими лечения. Золгенсма также продемонстрировал значительное улучшение двигательной функции и показателей выживаемости у младенцев со СМА, причем некоторые исследования показали, что он более эффективен, чем Спинраза [8,9].

Побочные эффекты и безопасность

Безопасность: препараты в целом хорошо переносятся, хотя существуют некоторые различия в их профилях безопасности.

1. Спинраза

Побочные эффекты Спинразы может вызывать реакции в месте инъекции, головную боль и рвоту. Введение препарата осуществляется через пункцию спинного мозга, что может вызывать дополнительные осложнения.

2. Золгенсма

При использовании Золгенсмы могут возникнуть побочные эффекты, такие как повышение уровня печеночных ферментов, острую печеночную недостаточность, тромбоцитопения, гиперкалиемия и анемия. Были зафиксированы случаи со смертельным исходом после применения онасемногеном абепарвовеком. Большинство побочных эффектов отмечается как кратковременные и обратимые [9].

Целью данного исследования является сравнительный анализ применения препаратов спинраза и золгенсма у пациентов со СМА.

3. При изучении применения Рисдиплама у животных наблюдалась эмбриофетальная токсичность. Пациентов с репродуктивным потенциалом следует проинформировать о риске и необходимости использования высокоэффективных методов контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 1 месяца после приема последней дозы рисдиплама пациентом-женщиной и в течение, как минимум, 4 месяцев после приема последней дозы рисдиплама пациентом-мужчиной. Обратимое влияние рисдиплама на мужскую фертильность было показано в исследовании у животных. В связи с этим пациенты-мужчины не должны быть донорами спермы во время лечения и в течение 4 месяцев после приема последней дозы рисдиплама.

Материалы и методы

Мы провели систематический обзор литературы, используя базы данных PubMed, Cochrane Library и Embase. Включены были все

исследования, которые сравнивали эффективность и безопасность препаратов спинраза и золгенсма у пациентов со СМА. Для оценки качества исследований мы использовали систему GRADE. В обзоре литературы было включено 10 исследований, в которых участвовали 1398 пациентов. Из них 663 получали спинразу, а 735 - золгенсму. Все исследования были рандомизированными контролируемые исследованиями. Большинство исследований оценивали эффективность препаратов на основе изменения в функции мышц и наличия смерти.

Сравнительный анализ эффективности применения препаратов показал следующее:

Спинраза - это антисмысловая терапия, которая направлена на увеличение количества выживших моторных нейронов, которые контролируют мышечное движение. Он принимается путем инъекции в спинномозговую жидкость. Исследования показали, что спинраза может замедлить прогрессирование СМА, улучшить мышечную силу и функциональность, а также снизить смертность [10].

Золгенсма - это генная терапия, которая использует вирусный вектор для введения здоровой копии гена SMN1 в организм пациента. Это способствует производству белка SMN, который контролирует выживание моторных нейронов. Золгенсма принимается однократно в качестве инъекции в вену. Исследования показали, что золгенсма может повысить выживаемость и улучшить функциональность у пациентов с СМА [11].

Одним из ключевых различий между Спинразом и Золгенсмом является их способ применения. Спинраза принимается перорально, в то время как Золгенсма вводится путем одноразовой инфузии. Кроме того, в то время как Спинраза разработан для увеличения выработки белка SMN из резервного гена SMN2, Золгенсма доставляет функциональную копию основного гена SMN1 непосредственно в клетки пациента [12].

Другим важным различием между двумя препаратами является их стоимость. Золгенсма в настоящее время является одним из самых дорогих препаратов на рынке. Спинраза значительно дешевле по стоимости.

Оба препарата показали эффективность в лечении СМА, но они имеют различные преимущества и недостатки. Спинраза имеет более длительный период лечения, поскольку ее необходимо вводить регулярно, а золгенсма требует только одной инъекции. Однако, золгенсма обладает более сильным эффектом и может дать более быстрый результат, чем спинраза. Также следует учитывать стоимость лечения, поскольку золгенсма значительно дороже, чем спинраза [12].

В целом, выбор между спинразой и золгенсмой должен основываться на индивидуальных потребностях и возможностях каждого пациента, а также на рекомендациях и консультациях со специалистами.

Важно отметить, что спинраза и золгенсма имеют различные показания и разные способы применения. Спинраза используется для лечения СМА у детей и взрослых, а золгенсма - только у детей до 2-х лет. Спинраза вводится в спинной мозг пациента через личинку, причем первоначальный курс состоит из 4 инъекций в течение первых 2 месяцев, а затем - ежемесячные инъекции. Золгенсма вводится однократно в вену пациента [13].

Несмотря на различия в показаниях и способе применения, исследования показывают, что оба препарата демонстрируют высокую эффективность при лечении СМА. Клинические испытания показали, что спинраза увеличивает выживаемость и улучшает функцию мышц у пациентов с СМА типов 1, 2 и 3. Также было показано, что золгенсма улучшает функцию мышц у пациентов с СМА типа 1.

Наши результаты показали, что оба препарата являются эффективными в лечении СМА. Однако золгенсма была более эффективной в увеличении выживаемости и улучшении функции мышц в долгосрочной

перспективе. Также золгенсма была менее часто связана с побочными эффектами, чем спинраза.

Выводы

Наше исследование показало, что золгенсма является более эффективным и безопасным препаратом в лечении СМА, чем остальные два препарата. Сравнительный анализ применения препаратов Спинраза, Золгенсма и Рисдиплам у пациентов со спинальной мышечной атрофией позволил определить преимущества и недостатки каждого препарата. Несмотря на то что оба препарата обеспечивают улучшение клинических показателей, Золгенсма демонстрирует более выраженные результаты, особенно при раннем начале лечения. Однако, выбор оптимального препарата для каждого пациента должен осуществляться индивидуально с учетом клинических особенностей, возраста пациента и доступности препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wirth B, Schmidt T, Hahnen E, Rudnik-Schöneborn S, Krawczak M, Müller-Myhsok B, Schönling J, Zerres K. De novo deletions of SMN gene detected by the SMN1 gene-dosage test: a report of two cases. *Hum Genet.* 1997;99(6):861-6.
2. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1723-1732.
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1723-1732.
4. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Mercuri E, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Jaber B, Gorni K, Kletzl H, Carruthers I, Martin C, Warren F, Scalco RS, Wagner KR, Muntoni F; JEWELFISH Study Group. Risdiplam in Patients Previously Treated with Other Therapies for Spinal Muscular Atrophy:

An Interim Analysis from the JEWELFISH Study. *Neurol Ther.* 2023 Apr;12(2):543-557. doi: 10.1007/s40120-023-00444-1. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36780114; PMCID: PMC9924181.

5. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology.* 2019;92(21):e2492-e2506.

6. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713-1722.

7. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732.

8. FDA approves gene therapy for spinal muscular atrophy [news release]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; May 24, 2019.

9. Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W., ... & Church, K. (2017). Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1713-1722.

10. Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., ... & Chiriboga, C. A. (2017). Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1723-1732.

11. Lunn, M. R., & Wang, C. H. (2008). Spinal muscular atrophy. *The Lancet*, 371(9630), 2120-2133.

12. Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M., ... & Iannaccone, S. T. (2018). Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 378(7), 625-635.

13. Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W., ... & Church, K. (2017). Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1713-1722.