

2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. 2018. Т2. 3262 с.

3. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" // СПС КонсультантПлюс.

УДК 615.036.8

**Солодовченко Д.С., Бакуринских А.А.
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ
МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Solodovchenko D.S., Bakurinskikh A.A.
MODERN DRUGS FOR THE TREATMENT OF SPINAL MUSCULAR
ATROPHY**

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: darya.solodovchenko.00@mail.ru

Аннотация. В статье представлен обзор литературных данных по вопросу лечения спинальной мышечной атрофии на современном этапе развития фармакологии. Рассмотрены актуальные в данный период времени препараты.

Annotation. The article presents a review of the literature data on the treatment of spinal muscular atrophy at the current stage of pharmacology development. The current drugs in this period of time are considered.

Ключевые слова: обзор литературы, спинальная мышечная атрофия, спинраза, золгенсма.

Key words: literature review, spinal muscular atrophy, spinraza, zolgensma.

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – тяжелое нервно-мышечное заболевание, ведущая генетическая причина детской смертности. Заболевание характеризуется дегенерацией альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга, приводящей к прогрессирующей мышечной слабости. Неврологические исследования показывают, что болезнь вызывает быструю и необратимую дегенерацию двигательных нейронов [6].

Спинальная мышечная атрофия является вторым по распространенности нервно-мышечным заболеванием. Частота случаев составляет примерно 10 случаев на 100 000 живорождений [6]. Считается, что каждый 40–50-й житель

Земли является носителем дефектного гена SMN1, а вероятность наличия данного заболевания у детей в семье двух носителей мутировавшего гена составляет 25% [5]. С точки зрения фармакологии данная проблема сохраняет свою актуальность – выбор препаратов на фармакологическом рынке и их доступность для пациентов с таким тяжелым заболеванием как СМА.

На сегодняшний день существует два препарата, способные помочь больным со спинальной мышечной атрофией. Один из препаратов (Спинраза), зарегистрирован в России, второй (Золгенсма) - производится в США. Оба препарата дорогостоящие. Золгенсма попал в книгу рекордов Гиннеса, как самое дорогое лекарство в мире. Цена одного флакона препарата для одной инъекции составляет 2,5 миллиона долларов. Выходит, что несмотря на существование терапии данного заболевания, она является недоступной для большинства пациентов.

Цель исследования – проанализировав литературные источники, изучить лекарственные препараты, используемые для лечения спинальной мышечной атрофии, представленные на фармакологическом рынке.

Материалы и методы исследования

Проведён обзор литературы отечественных и зарубежных авторов с помощью таких электронных ресурсов как PubMed, eLIBRARY, КиберЛенинка, Энциклопедия лекарственных препаратов РЛС, Drugs.com.

Результаты исследования и их обсуждение

Термин «спинальная мышечная атрофия» (СМА) является широким понятием, объединяющим группу заболеваний, сопровождающихся дегенерацией двигательных нейронов в спинном мозге и (или) стволе головного мозга [3]. В настоящее время под термином СМА понимают самую часто встречающуюся форму данного заболевания, которая получила название проксимальная спинальная мышечная атрофия, или СМА 5q.

Патогенез данного заболевания связывают с двумя вариантами аномалий, передающихся по наследству. У человека есть две формы гена SMN - теломерная (SMN1) и центромерная (SMN2), отличающаяся одним нуклеотидом в 7-м экзоне. Первый вариант аномалии заключается в том, что данная нуклеотидная замена приводит к изменению сплайсинга РНК и отсутствию 7-го экзона транскриптов гена SMN2. По этой причине ген SMN2 является источником синтеза измененной, нестабильной и быстро разрушающейся изоформы белка SMN Δ 7, не способного компенсировать последствия делеции SMN1 [1, 9]. Второй вариант связан с возможностью синтеза неправильно функционирующего белка SMN, что позволяет сохранить некоторую функцию моторных нейронов и обеспечить более легкое течение заболевания. И хотя количество белка, продуцируемого геном SMN2, составляет меньшее количество, чем было бы произведено геном SMN1, предполагается, что данного количества может быть достаточно для того, чтобы серьезность течения СМА модулировалась количеством копий гена SMN2. Таким образом, число копий гена SMN2 обратно коррелирует с началом и клинической тяжестью спинальной

мышечной атрофии [7, 8]. Так или иначе, все пациенты с СМА не имеют функционирующего гена SMN1 и, таким образом, зависят от своего гена SMN2, каким бы неэффективным он ни был в производстве белка SMN, необходимого для выживания [8].

До конца 2016 года не существовало никакого лечения спинальной мышечной атрофии. Вся терапия состояла исключительно из вспомогательных мер. Исследования и клинические испытания по решению данной проблемы продолжаются. На сегодняшний день используются два препарата - Спинраза и Золгенсма.

Спинраза (Нусинерсен) – единственный препарат, зарегистрированный в Российской Федерации. Механизм действия препарата заключается в связывании с интронным сайленсером сплайсинга (ISS N1), что способствует вытеснению факторов сплайсинга, которые в норме подавляют данный антисмысловой нуклеотид. Благодаря этому, экзон 7 сохраняется в мРНК SMN2, синтезируется нормальная мРНК SMN2, которая транслируется в белок SMN с сохраненной функциональной активностью [2].

На 30 июня 2019 года лечение Спинразой прошли около 8,5 тысяч человек. Эффективность препарата оценивалась в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с младенческой формой СМА (ENDEAR6) и пациентов с более поздней манифестацией (CHERISH7) и подтверждалась открытыми исследованиями у младенцев на доклинической стадии заболевания (NURTURE8) и пациентов с поздним началом СМА, которые получали терапию в более старшем возрасте (CS 2/CS 129) [4].

Среди побочных эффектов препарата отмечены: головная боль, боль в спине, тошнота и рвота, запоры, симптомы простуды, аллергические реакции, кровотечения, боль в груди, одышка, почечные нарушения. Наиболее распространенной побочной реакцией, встречающейся у 55% пациентов, является инфекция нижних дыхательных путей. У детей на фоне приема Спинразы может возникать отставание в росте [10].

Второй препарат – Золгенсма (Онасемногена обепаровевек), разработанный компаниями Novartis и AveXis. Золгенсма предназначен для лечения СМА у детей. Механизм действия препарата предполагает аденовирусную доставку в организм трансгена SMN, кодирующего функциональный белок SMN. Трансген встраивается в ядра моторных нейронов. Подтверждена быстрая и устойчивая экспрессия SMN в мотонейронах всех отделов головного и спинного мозга. Сама экспрессия обусловлена возможностью проникновения через гематоэнцефалический барьер капсида нереплицирующегося рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора серотипа 9 (AAV9). Быстроту и устойчивость экспрессии определяет энхансер цитомегаловируса и куриного бета-актина в качестве гибридного промотора. После того, как ген прибывает в нужную локацию, вектор разрушается и выводится из организма [5]. Таким образом данная терапия устраняет генетическую первопричину заболевания.

Первое клиническое исследование с Золгенсмой (AVXS-101) включало 15 младенцев с СМА 1 типа с 2 копиями SMN2 (<8 месяцев). Все пациенты получали однократную внутривенную дозу соединения в низкой (n = 3) или высокой дозе (n = 12). В течение периода наблюдения 9 из 12 детей, получавших высокую дозу Золгенсмы, смогли сидеть без поддержки более 30 секунд. Сравнение с когортой подтвердило улучшение выживаемости, двигательной функции и основных показателей при лечении AVXS-101. Безопасность и эффективность препарата продолжает изучаться и на сегодняшний день в различных исследованиях [9]. Имеются доказательства, что Золгенсма способен восстановить экспрессию SMN в мотонейронах, лишенных SMN1, после однократного внутривенного введения. Препарат нацелен на доставку в организм корректной копии поврежденного гена для остановки прогрессирования патологии, поскольку СМА – заболевание моногенное [5].

Говоря о сравнительной характеристике изученных нами препаратов можно отметить следующие особенности:

1. Спинраза – это последовательность генов, направленная на включение 7 экзона гена SMN и последующее сохранение функциональной активности белка SMN. Золгенсма – это адено-ассоциированная вирусная генотерапия.

2. Золгенсма поставляет копию гена, кодирующего белок SMN, позволяя организму пациента построить недостающий белок. Спинраза исправляет ошибку сплайсинга РНК, приводящую к пропуску экзона 7, что ведет к усилению включения этого экзона в белок SMN и позволяет ему функционировать так же, как SMN1.

3. Оба препарата применяются для лечения СМА, но Золгенсма предназначена для использования у пациентов до 2 лет, в то время как Спинраза одобрена как у детей, так и у взрослых.

4. Лечение Спинразой подразумевает введение четырех нагрузочных доз (первые три вводятся с интервалом 14 дней, а четвертая доза – через 30 дней после третьей). Золгенсма же является препаратом для одноразового лечения.

5. Золгенсма имеет большую эффективность, чем Спинраза в отношении лечения СМА I типа у детей [10].

В заключении можно отметить тот факт, что лечение этими препаратами, безусловно, имеет преимущество перед отсутствием лечения.

Выводы:

1. Спинальная мышечная атрофия является частым и тяжелым заболеванием, несомненно требующим лекарственной терапии.

2. Современный рынок фармакологических препаратов не богат препаратами для лечения спинальной мышечной атрофии. Кроме того, с экономической точки зрения, единицы пациентов могут позволить себе лечение.

3. Эффективность препаратов Спинраза и Золгенсма была протестирована не одним клиническим исследованием, но по-прежнему рождаются новые проблемы терапии. Ни тот ни другой препарат не предполагает полного

излечения пациентов. Они могут лишь обеспечить лучшее качество жизни на определенный период времени.

Список литературы:

1. Лусевич А.И. Спинальные мышечные атрофии / Лусевич А.И., Щербакова Е.С. // Аллея науки. – 2020. – Т. 1. – № 7. – С. 448-452.
2. Нусинерсен // Реестр лекарственных средств России URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_7030.htm (дата обращения: 11.03.2021).
3. Селивёрстов Ю.А. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения / Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. // Нервные болезни. – 2015. – № 3. – С. 9-17.
4. Терапия для пациентов со спинальной мышечной атрофией теперь доступна в России / Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 4. – № 39. – С. 50.
5. Шайгородский А.А. Использование “Золгенсма” в лечении спинальной мышечной атрофии / Шайгородский А.А., Митюшников Е.Б. // Международный студенческий научный вестник. – 2021. – № 1. – С. 68.
6. Clinical Review Report: Nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q SMA [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533989/> (дата обращения 11.03.2021).
7. Erin E. Neil, Elizabeth K. Bisaccia. Nusinersen: A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. // *Pediatr Pharmacol Ther.* 2019 May-Jun; 24(3). P. 194–203.
8. Kolb SJ, Kissel JT. Спинальная Мышечная Атрофия. *Neurol Clin.* 2015 Nov; 33(4): 831-46.
9. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1-13.
10. Zolgensma vs Spinraza: What are the key differences // *Drugs.com* URL: <https://www.drugs.com/medical-answers/zolgensma-spinraza-key-differences-3555030/> (дата обращения: 10.03.2021).

УДК 615.065

Стаховская Т.С., Зекрин А.Э., Бакуринских А.А., Ларионов Л.П.

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА НА РОСТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Stakhovskaya T.S., Zekrin A.E., Bakurinskikh A.A., Larionov L.P.

THE EFFECT OF MORPHINE ON TUMOR CELLS GROWTH

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology