КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ у пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією першого типу

Спінальна м'язова атрофія — спадкова хвороба, для якої характерна дегенерація спінальних мотонейронів, що призводить до прогресуючої втрати сили м'язів. Тяжкість її проявів варіює від малосимптомних форм у дорослих пацієнтів до захворювань немовлят із летальним прогнозом, що донедавна був неминучим. До вашої уваги представлено огляд публікації K.F. Oechsel і M.S. Cartwright «Combination therapy with onasemnogene and risdiplam in spinal muscular atrophy type 1» видання *Muscle Nerve* (2021 Oct; 64 (4): 487–490), присвяченої аналізу ефективності комбінованої терапії у пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією.

Причиною розвитку спінальної м'язової атрофії (СМА) вважають гомозиготну делецію 7-го та/або 8-го екзонів гена SMN1 (локус 5q13 п'ятої хромосоми), що призводить до порушення процесу сплайсингу фрагментів матричної РНК протеїну з однойменною назвою SMN (*survival of motor neuron* — білок виживання мотонейрона). Результатом є синтез нестійкого і менш активного білка, який не забезпечує виконання своєї функції, призводячи до загибелі спінальних мотонейронів. Класифікація СМА відображає функціональний стан пацієнтів, тобто тяжкість хвороби: прояви СМА 1-го типу є найтяжчими, 2-го типу — проміжної тяжкості, 3-го типу — найлегшими.

Натепер Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування СМА схвалило три препарати: нусінерсен, онасемноген абепарвовек і рисдиплам.

Як відомо, нусінерсен не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому єдиним ефективним способом його введення є інтратекальна ін'єкція. Це антисмисловий олігонуклеотид, що специфічно зв'язується з репресором у 7-му екзоні гена SMN2, модулює механізм дефектного сплайсингу РНК і забезпечує завдяки цьому продукування більшої кількості повнорозмірних функціональних молекул білка SMN2 (Finkel et al., 2016, 2017). На початку терапії пацієнти зі СМА отримують чотири навантажувальні дози нусінерсену, надалі вводять підтримувальну дозу препарату що чотири місяці пожиттєво.

Онасемноген абепарвовек — це препарат замісної генної терапії, створений на основі нереплікованого рекомбінантного аденоасоційованого вірусу (AAV9), який містить комплементарну ДНК (молекулу ДНК, синтезовану на матриці РНК за участю ферменту РНК-залежної ДНК-полімерази) гена SMN людини та доставляє її до моторних нейронів (Mendell et al., 2017; ZOLGENSMA, FDA, 2021). Застосовують онасемноген абепарвовек для одноразового внутрішньовенного введення, яке рекомендоване дітям віком до двох років.

Рисдиплам — це невелика молекула, яка є модифікатором сплайсингу попередника матричної РНК (пре-мРНК). Завдяки зв'язуванню з пре-мРНК SMN2 вона сприяє збільшенню кількості функціональних молекул білка SMN, що синтезується в клітинах центральної нервової системи, м'язів та інших периферичних тканин (Ratni et al., 2018; Poirier et al., 2018). Крім того, рисдиплам є першим препаратом для щоденного перорального приймання, схваленим FDA для лікування пацієнтів зі СМА (RISDIPLAM, FDA, 2021). Даних про подвійну терапію — онасемногеном абепарвовеку із подальшим щоденним прийманням рисдипламу — поки бракує. K.F. Oechsel і M.S. Cartwright представили у своїй статті результати застосування зазначеної схеми лікування у чотирьох дітей зі СМА та оцінили ефективність і переносимість цієї подвійної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Автори здійснили ретроспективний огляд електронних медичних протоколів лікування чотирьох дітей, які отримували терапію онасемногеном абепарвовеком, а потім рисдипламом, у клініці Асоціації дитячої м'язової дистрофії Інституту регенеративної медицини в місті Уейк Форест (Північна Кароліна, США). Зібрані дані містять відомості: вік на момент встановлення діагнозу; інформацію про генетичні тести, зокрема кількість копій гена SMN2; тип СМА; застосовувані препарати; методи лікування, наприклад способи респіраторної та нутритивної підтримки; оцінку моторики та пов'язаної історії хвороби. Експертна рада Медичної школи в Уейк Форест відмовилася від вимоги щодо надання інформованої згоди для цієї серії випадків.

Результати дослідження

Четверо дітей зі СМА першого типу — всі з нульовими копіями SMN1, троє з двома копіями SMN2 та одна з трьома копіями SMN2, отримували комбіновану терапію онасемногеном абепарвовеком та рисдипламом. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів наведено в таблиці.

Таблиця. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів зі СМА 1-го типу

Характеристики	Пацієнтка 1	Пацієнт 2	Пацієнтка 3	Пацієнт 4
Стать	Жіноча	Чоловіча	Жіноча	Чоловіча
Вік дебюту симптомів, міс.	0,75	6	2	3
Вік на момент встановлення діагнозу, міс.	2	9	9	3
Кількість копій гена SMN2	2	3	2	2
Вік на момент застосування онасемногену абепарвовеку, міс.	3	9	9	23
Вік на початок приймання рисдипламу, міс.	58	15	17	33
Інтервал між застосуванням онасемногену абепарвовеку та рисдипламу, міс.	55	6	8	10
Застосування терапії нусінерсеном	Так	Ні	Ні	Так
Вік на момент початку застосування нусінерсену, міс. / кількість отриманих доз	23/11	–	–	5/7
Побічні ефекти після приймання онасемногену абепарвовеку	Підвищення біохімічних показників функцій печінки	Підвищення біохімічних показників функцій печінки	Підвищення біохімічних показників функцій печінки; тромбоцитопенія	Підвищення біохімічних показників функцій печінки; тромбоцитопенія
Побічні ефекти після початку приймання рисдипламу	Втомлюваність і слабкість, припинилися через 2 тижні	Не було	Не було	Втомлюваність і слабкість, припинилися через 2 тижні
Добова доза рисдипламу	2,9 мг	1,875 мг	1,875 мг	3,525 мг
Метод респіраторної підтримки	Неінвазивна вентиляція легень щоночі	Не застосовують	Неінвазивна вентиляція легень протягом 16 год/добу	Трахеостомія і вентиляція легень протягом 14 год/добу
Метод нутритивної підтримки	Оральна	Оральна	Харчування через гастростому	Харчування через гастростому
Рухові досягнення під час останнього оцінювання	Рухає інвалідний візок із ручним керуванням	Повзає і сидить без підтримки	Сидить без сторонньої допомоги	Рухає інвалідний візок із ручним керуванням
Вік на момент останнього оцінювання, міс.	65	17	23	38

Адаптовано згідно з Oechsel K.F. and Cartwright M.S. Combination therapy with onasemnogene and risdiplam in spinal muscular atrophy type 1. *Muscle Nerve*. 2021 Oct. Vol. 64, № 4. P. 487–490.

Випадок 1-й

Пацієнтка 1 отримала лікування препаратом онасемноген абепарвовек через місяць після встановлення діагнозу СМА, і згодом їй призначили терапію нусінерсеном. Вважалося, що поліпшення її стану за приймання нусінерсену досягло плато, і через чотири місяці після отримання останньої дози нусінерсену пацієнтку перевели на терапію рисдипламом. Після початку приймання рисдипламу пацієнтка відчувала легку втомлюваність і слабкість верхніх кінцівок, які зникли впродовж двох тижнів. Більше про проблеми під час лікування не повідомлялося.

Випадок 2-й

Пацієнт 2 отримав терапію препаратом онасемноген абепарвовек після проведення діагностики СМА. У нього спостерігалися незначні поліпшення протягом місяця після проведення інфузії, зокрема збільшення сили нижніх кінцівок і досягнення контролю голови / тулуба. Як відомо, у пацієнта була проблема недостатнього збільшення маси тіла після приймання онасемногену абепарвовеку, яка посилилась у віці 14 місяців, через п'ять місяців після отримання інфузії онасемногену абепарвовеку, коли було діагностовано кампілобактерний ентерит. На той момент пацієнт почав приймати терапію азитроміцином, і симптоми зникли. Через затримку збільшення маси тіла та брак постійних рухових досягнень було розпочато терапію рисдипламом. А через два місяці після початку приймання рисдипламу в пацієнта поліпшилася рухова активність і збільшилася сила верхніх і нижніх кінцівок; він міг рухатися та сидіти без сторонньої допомоги, що було неможливо місяцями раніше. За ці два місяці маса його тіла збільшилася на 10 %.

Випадок 3-й

Пацієнтка 3 отримала лікування препаратом онасемноген абепарвовек після встановлення діагнозу СМА. Через сім місяців після проведення інфузії онасемногену абепарвовеку була госпіталізована з приводу гострої

хронічної дихальної недостатності, вторинної щодо СМА, яка потребувала постійної неінвазивної вентиляції легень. Через дихальну декомпенсацію та брак поліпшення рухової функції під час госпіталізації було розпочато терапію рисдипламом. У пацієнтки не виявлено побічних ефектів на тлі цього лікування. А вже через шість місяців після початку приймання рисдипламу вона могла сидіти без сторонньої допомоги та ковтати невелику кількість рідини, зокрема власну слину, чого не здатна була робити до проведення терапії рисдипламом.

Випадок 4-й

Пацієнт 4 почав отримувати лікування нусінерсеном через два місяці після встановлення діагнозу СМА. Попри терапію нусінерсеном, у нього спостерігалося зниження дихальної функції, тому було проведено інфузію онасемногену абепарвовеку через чотири місяці після отримання останньої дози нусінерсену. Хоча у пацієнта спостерігалося значуще поліпшення стану після інфузії онасемногену абепарвовеку, лікарі дійшли висновку, що воно досягло плато і початок додаткової терапії рисдипламом був виправданим. Упродовж двох тижнів після початку приймання рисдипламу пацієнт відчував утомлюваність, зниження сили в кінцівках і посилення секреції з органів дихання. Симптоми втомлюваності та зниження м'язової активності зникли протягом наступного місяця, проте застійні явища зберігалися. Через 14 тижнів після початку приймання рисдипламу пацієнта госпіталізували з приводу інфекції SARS-CoV-2. А ще через два тижні після одужання його знову госпіталізували з поствірусною пневмонією. Після госпіталізації він переніс терапію рисдипламом без явних побічних ефектів. Як відомо, під час свого останнього візиту пацієнт був здатний відштовхуватися ногами, сидячи в інвалідному візку, чого не міг робити до початку приймання рисдипламу.

Як зазначають автори, після лікування онасемногеном абепарвовеком у всіх чотирьох пацієнтів спостерігалося плато терапевтичної користі та було розпочато щоденне застосування рисдипламу. Минущу втомлюваність і слабкість зафіксували у двох пацієнтів після початку приймання рисдипламу, які зникли впродовж місяця. Одного пацієнта госпіталізували з тяжким гострим респіраторним синдромом, спричиненим інфекцією коронавірусу-2 (SARS-CoV-2) і поствірусною пневмонією, яка розвинулася через кілька тижнів після початку приймання рисдипламу. Інших побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням комбінованої терапії онасемногеном абепарвовеком та рисдипламом, не виявлено. Усі пацієнти демонстрували об'єктивне та суб'єктивне поліпшення стану.

Обговорення

Оскільки у розробленні підходів до лікування пацієнтів зі СМА відбувається постійний прогрес, прогноз щодо цього тяжкого захворювання продовжує ставати сприятливішим. Як відомо, СМА 1-го типу, за якої застосовують лише підтримувальну терапію, через дихальну недостатність майже завжди призводить до летального результату до досягнення дитиною дворічного віку (Farrar et al., 2013). У разі використання всіх трьох схвалених FDA методів лікування СМА було підтверджено поліпшення рухової функції та часу виживання (Finkel et al., 2017; Mendell et al., 2017; Lowes et al., 2017; Baranello et al., 2021). Хоча про найефективнішу комбінацію із трьох схвалених FDA методів лікування СМА ще не повідомлялося, K.F. Oechsel і M.S. Cartwright зазначають, як вони виявили в дослідженій когорті пацієнтів зі СМА, що послідовна терапія онасемногеном абепарвовеком і рисдипламом добре переноситься і може бути корисною.

Усі четверо дітей із цієї серії розпочали лікування СМА після появи симптомів, отримували інфузії препаратом онасемноген абепарвовек та подальшу щоденну пероральну терапію рисдипламом. Коли було помічено поліпшення стану після терапії онасемногеном абепарвовеком, лікування рисдипламом розпочинали після досягнення плато терапевтичного ефекту. Зокрема, у двох пацієнтів після приймання рисдипламу спостерігалася минуща втомлюваність і незначна м'язова слабкість, проте у всіх чотирьох пацієнтів підтверджено суб'єктивне та об'єктивне поліпшення стану протягом місяця від початку терапії цим препаратом.

Науковці наголошують, що одним з обмежень цієї серії випадків є короткий період спостережень після початку терапії рисдипламом, оскільки її було розпочато нещодавно. Початкове випробування третьої фази, присвячене оцінюванню ефективності рисдипламу (дослідження безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки та ефективності застосування рисдипламу в немовлят зі спінальною м'язовою атрофією 1-го типу — FIREFISH), продемонструвало значуще поліпшення стану дітей лише за два місяці отримання терапії, а через 23 місяці 81 % дітей були живими й не потребували штучної вентиляції легень (Baranello et al., 2021).

K.F. Oechsel і M.S. Cartwright також виявили значуще поліпшення стану пацієнтів упродовж кількох місяців після лікування рисдипламом, розпочатого після отримання інфузії онасемногену абепарвовеку. Автори зазначають, що представлене дослідження обмежене з огляду на невелику когорту пацієнтів і мінливість у часі використання комбінованої терапії. Показники тесту дитячої лікарні Філадельфії для оцінювання рухових функцій при нейром'язових захворюваннях у новонароджених (CHOP-INTEND) або інших об'єктивних шкал не аналізували систематично в пацієнтів цієї групи, що обмежує можливість відстежування темпів поліпшення їхнього стану за допомогою комбінованої терапії.

Висновки

Підсумовуючи, K.F. Oechsel і M.S. Cartwright зазначають, що комбінована терапія препаратами онасемноген абепарвовек та рисдиплам у пацієнтів зі СМА 1-го типу є ефективною і добре переноситься. У всіх пацієнтів застосування такої схеми лікування сприяло об'єктивному та суб'єктивному поліпшенню стану. На думку авторів, потрібні подальші масштабні проспективні дослідження, які допоможуть визначити, чи є комбіноване лікування ефективнішим за монотерапію, а також виявити рідкісні побічні реакції, що можуть виникнути в разі комбінованої терапії.

Підготувала ***Наталія Купко***