

С.И. ПАВЛОВА, В.Р. ПРОКОПЬЕВА, О.И. МИЛОВА, А.А. ПАВЛОВ

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ У ДЕТЕЙ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, белок SMN, ген SMN1, ген SMN2, шкалы оценки двигательных функций, патогенетическая терапия, нусинерсен, рисдиплам.

С 2020 г. в Чувашской Республике начали использовать патогенетическую фармакотерапию спинальной мышечной атрофии у детей. К настоящему времени накоплены результаты более чем двухлетнего применения нусинерсена и рисдиплама.

**Целью исследования** стало обобщение опыта патогенетической фармакотерапии спинальной мышечной атрофии с оценкой факторов, определяющих ее эффективность у детей в Чувашской Республике.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 15 стационарных больных спинальной мышечной атрофией, проходивших лечение в условиях психоневрологического отделения БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии за период с 2020 по май 2023 гг. Эффективность терапии оценивалась с помощью клинических шкал оценки двигательных функций, рекомендованных для пациентов со спинальной мышечной атрофией.

**Результаты исследования.** В группе пациентов с тяжелыми проявлениями (I тип спинальной мышечной атрофии) клинические улучшения двигательных функций на фоне лечения наблюдались у 50%, отсутствовала положительная динамика у 30%, у 20% было зарегистрировано ухудшение. Следует обратить внимание на тот факт, что при раннем начале терапии (до 6 месяцев после манифестации заболевания) у 100% пациентов наблюдали хотя бы незначительный прирост двигательных функций. Ни у одного из пациентов со спинальной мышечной атрофией I или II типов при позднем начале не только не отмечалось эффективности нусинерсена и/или рисдиплама, но и неоднократно происходило ухудшение двигательных функций. За период наблюдения детей даже при констатации фактов улучшения моторной функции в баллах, зачастую прогрессировали нарушение глотания и дыхательная недостаточность, что требовало перевода на зондовое кормление и продолженной искусственной вентиляции легких. При этом фактов возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты не отмечено.

**Выводы.** Анализ фармакотерапии нусинерсеном и рисдипламом у детей со спинальной мышечной атрофией в Чувашской Республике свидетельствует о лучшем эффекте патогенетической терапии при раннем ее начале и меньшей исходной степени тяжести заболевания. Следует констатировать, что ни в одном из случаев не наблюдалось значимого улучшения качества жизни. Кроме того, с целью эффективного использования этих препаратов следует разработать объективные методы оценки выживаемости мотонейронов и качества жизни, а также рекомендовать сроки инициации патогенетической терапии.

**Введение.** Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – это тяжелое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации мотонейронов передних рогов спинного мозга. Основной причиной развития заболевания является гомозиготная мутация гена *SMN1*, локализованного на длинном плече хромосомы 5 (5q13). Эта мутация приводит к дефициту белка выживаемости мотонейронов SMN. У здоровых людей белок SMN кодируется двумя генами: геном *SMN1*, а также его центромерной копией *SMN2*. Следует отметить, что из продуктов гена *SMN2* только около 10–20% является функционально полноценным SMN-белком [14].

При СМА наиболее частыми мутациями *SMN1* являются гомозиготные делеции экзонов 7 или 7-8. Однако в 5% случаев встречаются компаунд-мутация: делеция 1 копии гена *SMN1* и точечная мутация в другом аллеле. Поскольку в результате мутации продукт гена *SMN1* становится полностью функционально неполноценным, число копий гена *SMN2* определяет тяжесть СМА: чем больше копий гена *SMN2*, тем больше синтезируется белка выживаемости мотонейронов и тем легче протекает заболевание.

В зависимости от возраста манифестации и тяжести течения заболевания выделяют несколько клинических типов СМА. СМА типа 0, или врожденная СМА, – наиболее тяжелая форма болезни с внутриутробной манифестацией: двигательная активность у новорожденных практически отсутствует, без обеспечения дыхательной поддержки ребенок погибает. СМА типа I (болезнь Верднига–Гоффмана) манифестирует в возрасте до 6 месяцев, при этом отмечаются выраженная проксимальная мышечная слабость, задержка моторного развития, неспособность ребенка сидеть без поддержки, трудности при глотании, сосании, дыхании, без лечения такие дети погибают обычно до 2-летнего возраста [14]. СМА типа II (болезнь Дубовица) проявляется в возрасте 6–18 месяцев, характеризуется менее тяжелым течением. При этом типе СМА дети могут сидеть, но не могут ходить самостоятельно. Около 70% пациентов доживают до 25 лет, остальные погибают в подростковом возрасте от дыхательной недостаточности [6]. СМА типа III (болезнь Кугельберга–Веландер) возникает в возрасте от 18 месяцев до 18 лет. Больные СМА типа III могут самостоятельно передвигаться до определенного возраста, в последующем утрачивая эту способность. СМА типа IV появляется в возрасте старше 18 лет, больные способны передвигаться самостоятельно, дыхательные нарушения в большей части случаев не развиваются [13].

До недавнего времени не существовало патогенетического и этиотропного лечения СМА. В настоящее время в клинической практике применяются уже несколько лекарственных препаратов для патогенетической и генозаместительной терапии. Препарат патогенетической терапии нусинерсен является антисмысловым олигонуклеотидом, который увеличивает долю транскриптов мРНК с включением экзона 7, способствуя образованию большего количества белка *SMN*. Нусинерсен вводится интратекально, рекомендован для пожизненного введения. Другим патогенетически направленным препаратом является рисдиплам. Это низкомолекулярное соединение, модифицирующее сплайсинг пре-мРНК гена *SMN2*, что способствует увеличению экспрессии белка *SMN*. Рисдиплам применяется ежедневно перорально, пожизненно.

Для генозаместительной терапии используется лекарственный препарат онасемноген абепарвовек, механизм действия которого основан на введении в организм функционирующей копии гена *SMN1* с помощью аденовирусного вектора. Согласно инструкции по медицинскому применению онасемноген абепарвовек вводится внутривенно однократно.

С 2020 г. в Чувашской Республике начали использовать патогенетическую фармакотерапию СМА: препараты нусинерсен и рисдиплам, тогда как, по данным Государственного реестра лекарственных средств, препарат онасемноген абепарвовек был зарегистрирован в России только с ноября 2022 г., (в настоящее время лишь единицы получили этот препарат в ЧР). Таким образом, к настоящему времени накоплены результаты более чем двухлетнего применения нусинерсена и рисдиплама.

**Цель исследования** – обобщение опыта патогенетической фармакотерапии СМА с оценкой факторов, определяющих ее эффективность у детей в ЧР.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных 15 пациентов со СМА, проходивших лечение в условиях психоневрологического отделения БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии за период с 2020 г. по май 2023 г. (таблица). Диагноз СМА был установлен на основании клинической картины (соматический и неврологический статусы) и подтвержден результатами ДНК анализа в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Следует отметить, что диагноз СМА детям в ЧР устанавливают только в БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава ЧР, поэтому данное исследование учитывает всех детей с диагнозом СМА в ЧР за указанный период.

**Характеристика пациентов Чувашской Республики со СМА, получавших патогенетическую фармакотерапию нусинерсеном и/или рисдипламом в период с 2020 по 2023 г.**

Параметры		Тип СМА		
		1-й	2-й	3-й
Количество пациентов		10	4	1
Пол	мужской	3	1	
	женский	7	3	1
Возраст пациентов на момент начала патогенетической терапии	до 6 месяцев	2	0	0
	старше 6 месяцев	8	4	1
Число копий гена SMN2	2	9	1	
	3	1	3	
	4			1
Патогенетическая терапия	нусинерсен	3	1	1
	нусинерсен/рисдиплам	3	2	
	рисдиплам	1	1	
Искусственная вентиляция легких	до проведения патогенетической терапии	3	0	0
	за время наблюдения	7	0	0
Нарушение глотания	до проведения патогенетической терапии	5	0	0
	за время наблюдения	9	0	0
	перевод на зондовое кормление за время наблюдения	1	0	0
	установка гастростомы за время наблюдения	4	0	0
Способность самостоятельно сидеть	до проведения патогенетической терапии	0	0	0
	за время наблюдения	0	0	0
Способность ходить	до проведения патогенетической терапии	0	0	0
	за время наблюдения	0	0	0

Всем пациентам до начала патогенетической терапии проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы, электрокардиография, ультразвуковое обследование органов брюшной полости, почек, сердца, рентгенография органов грудной клетки, позвоночника, крупных суставов), консультации врачей специалистов (гастроэнтеролог, диетолог, кардиолог, пульмонолог, ортопед, детский хирург, педиатр).

**Патогенетическая фармакотерапия.** Препараты нусинерсен и рисдиплам использовались в строгом соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Нусинерсен вводили эндолумбально по стандартной методике с анестезиологическим пособием или без него, рисдиплам вводили перорально. Пациенты находились под наблюдением невролога и анестезиолога-реаниматолога

в психоневрологическом отделении. На фоне проводимой фармакотерапии оценивали общее двигательное развитие, моторную функцию: на фоне применения нусинерсена с периодичностью 1 раз в 4 месяца, рисдиплама – 1 раз в 12 месяцев.

**Оценка двигательных функций.** В соответствии с действующими клиническими рекомендациями для оценки моторной функции применялись следующие шкалы: шкала HINE (Hammersmith Infant Neurological Exam) – с целью общей оценки двигательной активности у ребенка со СМА I типа (в возрасте до 24 месяцев) [5]; шкала HFMSE (The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) – для функциональной оценки двигательной активности у пациентов со СМА с 2-летнего возраста [12]; шкала RULM (Revised Upper Limb Module) – для функциональной оценки движений в руках у детей и взрослых со СМА II и III типов с 2-летнего возраста [10], шкала CHOP-INTENT (the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test 104 of Neuromuscular Development) – для оценки двигательных функций у пациентов со СМА, неспособных к самостоятельному передвижению [8].

**Статистическая обработка результатов.** Для анализа данных использованы методы описательной статистики с применением программного комплекса Microsoft Excel.

**Результаты и обсуждение.** На сегодняшний день официальная статистика по СМА как в ЧР, так и в Российской Федерации отсутствуют. В 2020 г. в рамках научного эпидемиологического исследования получены данные о распространённости СМА на территории РФ в 25 регионах [1]. По результатам этого исследования ожидаемая общая заболеваемость СМА в РФ составила от 0,82 до 1,21 на 100 000 населения. Исходя из настоящего анализа в ЧР в 2020 г. общая заболеваемость составила 1,16, в 2021 г. – 0,39, в 2022 – 0 на 100 000 детского населения.

Данная работа представляет опыт применения патогенетической терапии у детей со СМА в ЧР. Проведена оценка эффективности применения патогенетической терапии у пациентов со СМА I–III типов в условиях психоневрологического отделения БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии. Необходимо отметить, что выборка пациентов, получивших патогенетическую терапию, была разнородна по возрасту, типу СМА, количеству копий SMN2, инициации патогенетической фармакотерапии и включала пациентов с разными двигательными нарушениями.

Всего за период 2020–2023 гг. в ЧР диагноз СМА был установлен 20 детям. Из них 5 пациентов не получали патогенетическую терапию: представители 2 пациентов (СМА I и II типов) отказались от нее; 1 пациент сменил место регистрации (переезд в другой регион); 1 пациент – в связи с летальным исходом; 1 пациент находится на стадии дообследования и уточнения диагноза. Таким образом, на сегодняшний момент проведен анализ медицинских карт 15 пациентов со СМА в возрасте от 2 месяцев до 13 лет, из которых было 10 детей со СМА I типа, 4 детей со СМА II типа и 1 ребенок со СМА III типа (см. таблицу).

Во всех случаях диагноз СМА был подтвержден с помощью генетических тестов. Так, у 14 пациентов была выявлена гомозиготная делеция 7-8 экзонов гена SMN1, у 1 пациента зарегистрирована делеция 7-8 экзонов гена SMN1 и точечная мутация с. 815A>G (р. Tyr272Cys, CM951174) в 6 экзоне гена SMN1 в компаунд-гетерозиготном состоянии. Практически у всех пациентов (9 детей) со СМА I типа определялись 2 копии гена SMN2 (у 1 ребенка – 3 копии), при СМА II типа большинство пациентов имели 3 копии гена SMN2 (у 1 ребенка – 2 копии),

а при СМА III типа – 4 копии гена SMN2. Необходимо отметить, что в одной и той же группе пациенты с большим числом копий имели более сохраненные моторные функции. Все 15 пациентов получали патогенетическую терапию лекарственными препаратами нусинерсен и/или рисдиплам. Однако в связи с тем, что эти препараты стали доступными к назначению с 2020 г. лечение у разных пациентов было инициировано в разные сроки от манифестации заболевания или установки диагноза.

В группе пациентов со СМА I типа у 5 пациентов патогенетическая терапия нусинерсеном была инициирована в ранние сроки – уже через 1–6 месяцев после установки диагноза СМА, для 4 пациентов введение нусинерсена стало доступно позже: от 8 месяцев до нескольких лет после манифестации заболевания. Так, например, в группе позднего начала лечения 1 пациенту со СМА I типа было назначено лечение рисдипламом только через 7 лет после установки диагноза.

Как показал ретроспективный анализ положительная динамика в объективном статусе и при оценке моторной функции по баллам наблюдалась только при раннем начале применения нусинерсена: не позднее чем через 6 месяцев после установки диагноза СМА [2]. Так, у этих пациентов после 4 введений нусинерсена наблюдали незначительный прирост по шкале CHOPINTEND (+1,8) и отсутствие эффекта по шкале HINE, а после 6 введений нусинерсена прирост показателя увеличился до +8,5 балла CHOPINTEND и +1,75 балла по шкале HINE [10, 14]. Однако у пациентов, которые начали получать нусинерсен поздно наблюдалась отрицательная динамика при оценке моторной функции по любым шкалам: с летальным исходом у одного пациента. Некоторые пациенты (4 человека) ввиду неэффективности лечения нусинерсеном были переведены на терапию рисдипламом. Пациент с очень поздним началом терапии рисдипламом также характеризовался отсутствием эффекта и летальным исходом.

Необходимо отметить, что в группе пациентов со СМА I типа до инициации патогенетической терапии на ИВЛ находилось 3 детей, в последующем несмотря на проводимую патогенетическую терапию у 4 пациентов прогрессировала дыхательная недостаточность, которая привела к переводу на ИВЛ.

Группа пациентов со СМА II типа и III типов генетически характеризовались наличием 3–4 копий гена SMN2, что обеспечило исходно более высокие показатели моторных функций по двигательным шкалам [15]. Однако в этой группе не было пациентов с ранним началом патогенетического лечения, пациенты стали получать нусинерсен и/или рисдиплам только через 5 и более лет после установленного диагноза СМА. В этой группе терапию нусинерсеном получали 2 ребенка; ещё 2 пациента лечили нусинерсеном с последующим переходом на терапию рисдипламом ввиду терапевтической неэффективности нусинерсена, 1 ребенок получал только рисдиплам.

По результатам оценки моторных функций у 3 пациентов со СМА II типа по шкале RULM отмечена отрицательная динамика: средний расчетный балл уменьшился от –3 до –7. Только у 1 пациента наблюдали увеличение до +4 за период с 2020 по 2023 г. [7]. По шкале HFMSE у всех пациентов отмечена отрицательная динамика, средняя оценка уменьшилась до –3,25 балла.

Пациенты с III типом СМА были наиболее сохраненные. Несмотря на то, что в этой группе мы наблюдали эффекты патогенетической терапии лишь при позднем ее начале (через 13 лет после установки диагноза), у 1 пациента через 4 введения нусинерсена была незначительная положительная динамика только по шкале HFMSE +2 балла. Следует подчеркнуть, что через 6 введений

этого препарата средняя оценка двигательных функций улучшилась: по шкале по шкале RULM +8, по шкале HFMSE +6 баллов [7].

По данным систематического обзора рандомизированных клинических исследований, положительные результаты патогенетического лечения пациентов со СМА I типа наблюдались также при раннем начале терапии с исходно большим количеством копий гена SMN2 [2]. Эффективность терапии в группе пациентов со СМА II типа и III типов также зависела от количества копий гена SMN2.

В целом в группе пациентов с наиболее тяжелыми проявлениями (СМА I типа) клинические улучшения двигательных функций верхних и нижних конечностей на фоне проведения патогенетического лечения нусинерсеном и рисдипламом были неярко выраженными и наблюдались у 5 пациентов (50%), отсутствовала положительная динамика терапии у 3 пациентов (30%), у 2 пациентов (20%) было зарегистрировано ухудшение по сравнению с исходным уровнем двигательных функций. Однако следует обратить пристальное внимание на тот факт, что при раннем начале терапии (до 6 месяцев после манифестации СМА) у 100% пациентов наблюдали хотя бы незначительный прирост двигательных функций (изменения по шкале CHOP INTEND были наиболее значимыми), при этом улучшение чаще всего происходило лишь после 4–6 введений нусинерсена [4]. Ни у одного из пациентов со СМА I или II типов (0% пациентов) при позднем начале не только не отмечалось эффективности патогенетической терапии нусинерсеном и/или рисдипламом, но и неоднократно происходило ухудшение двигательных функций.

С целью оценки эффективности патогенетической терапии в настоящее время рекомендовано использовать систему шкал, которые позволяют оценивать двигательную активность с подсчетом баллов. Однако рутинный подсчет баллов не отражает общую двигательную активность и качество жизни пациента: способность к самостоятельному дыханию, глотанию, передвижению (сидение, ползание, ходьба). Так, за период оценки детей со СМА в Чувашской Республике даже при констатации фактов улучшения моторной функции в баллах зачастую прогрессировали нарушение глотания и дыхательная недостаточность, что требовало перевода на зондовое кормление (вплоть до установок гастростомы) и продолженной ИВЛ (см. таблицу).

В литературе описаны различные нежелательные реакции на введение нусинерсена или рисдиплама [3, 9, 11]. За более чем два года анализа случаев СМА в ЧР фактов возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты отмечено не было. Однако для того, чтобы обратить внимание на то, что позднее начало терапии характеризовалось отсутствием эффекта, в 6 случаях были заполнены карты-извещения.

Низкая эффективность, отсутствие эффекта или даже констатация отрицательной клинической динамики на фоне патогенетической терапии может быть обусловлена различными внутренними (генетические особенности популяции ЧР) и внешними факторами. Наиболее вероятным, на наш взгляд, является то, что СМА является прогрессирующим заболеванием. Ухудшение состояния пациентов связано с постепенно нарастающей гибелью мотонейронов в отсутствие нейротрофических факторов. Несомненно, при значительной утрате мотонейронов у пациентов введение нусинерсена или рисдиплама (модуляторов сплайсинга пре-мРНК в мотонейроне) оказывается совершенно неэффективным и, по нашему мнению, не может быть рекомендовано с учетом не только экономической нецелесообразности и крайне высокой стоимости препаратов, но и в первую очередь из-за утраты мишени для патогенетического воздействия.



За время наблюдения пациентов со СМА в ЧР у 4 пациентов, получавших патогенетическую терапию, наступил летальный исход. Это были пациенты со СМА I и II типов. Во всех случаях летального исхода патогенетическая терапия нусинерсеном и/или рисдипламом была начата довольно поздно: более чем через 6 месяцев после манифестации заболевания и установки диагноза СМА. Анализ летальных исходов показал отсутствие причинно-следственной связи между приемом лекарственных препаратов (нусинерсена/рисдиплама) и наступлением летального исхода.

**Выводы.** Таким образом, анализ фармакотерапии нусинерсеном и рисдипламом у детей со СМА в ЧР свидетельствует о лучшем эффекте патогенетически направленной терапии при раннем ее начале и меньшей исходной степени тяжести СМА. Следует констатировать, что ни в одном из случаев наблюдения за пациентами не было значимого улучшения качества жизни. Кроме того, с целью эффективного использования этих препаратов следует разработать объективные методы оценки выживаемости мотонейронов и качества жизни пациента, а также рекомендовать сроки инициации патогенетической терапии.

#### Литература

1. Первое наблюдательное эпидемиологическое исследование по определению распространенности спинальной мышечной атрофии на территории Российской Федерации / В.И. Стародубов, О.В. Зеленова, И.П. Витковская и др. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020. №4. С. 298–316. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00115.
2. Abbas K.S., Eltaras M.M., El-Shahat N.A., Abdelazeem B. et al. The safety and efficacy of nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)*, 2022, vol. 58(2), p. 213. DOI: 10.3390/medicina58020213.
3. Acsadi G., Crawford T.O., Müller-Felber W., Shieh P.B. et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study. *Muscle Nerve*, 2021, vol. 63(5), pp. 668–677. DOI: 10.1002/mus.27187.
4. Albrechtsen S.S., Born A.P., Boesen M.S. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy – a systematic review. *Dan. Med. J.*, 2020, vol. 67(9), A02200100.
5. Bishop K.M., Montes J., Finkel R.S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammsmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve*, 2018, vol. 57(1), pp. 142–146. DOI: 10.1002/mus.25705.
6. Cancés C., Richelme C., Barnerias C., Espil C. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 2. *Arch Pediatr.*, 2020 vol. 27(7S), pp. 18–22. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30272-4.
7. Coratti G., Cutrona C., Pera M.C., Bovis F. et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2021, vol. 16(1), p. 430. DOI: 10.1186/s13023-021-02065-z.
8. Glanzman A.M., McDermott M.P., Montes J., Martens W.B. et al. Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR); Muscle Study Group (MSG). Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.*, 2011, vol. 23(4), pp. 322–326. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04.
9. Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Rose K., Servais L. et al. FIREFISH StudyGroup. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol.*, 2022, vol. 21(12), pp. 1110–1119. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8.
10. Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J., Ramsey D. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle Nerve*, 2017, vol. 55(6), pp. 869–874. DOI: 10.1002/mus.25430.
11. Mercuri E., Deconinck N., Mazzone E.S., Nascimento A. et al. SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2022, vol. 21(1), pp. 42–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7.
12. Pera M.C., Coratti G., Forcina N., Mazzone E.S. et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.*, 2017, vol. 17(1), p. 39. DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9.
13. Salort-Campana E., Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr.*, 2020, vol. 27(7S), pp. 23–28. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30273-6.

14. Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M., Asselman F.L. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2019, vol. 12(12), p. 6281. DOI: 10.1002/14651858.

15. Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M., Asselman F.L. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2020, vol. 6, no. 1(1), p. 6282. DOI: 10.1002/14651858.

---

ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

ПРОКОПЬЕВА ВИТАЛИНА РОДИОНОВНА – врач-клинический фармаколог, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (p.vitalina82@mail.ru).

МИЛОВА ОКСАНА ИГОРЕВНА – заведующая психоневрологическим отделением, врач-невролог, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (milova.rdkb@yandex.ru).

ПАВЛОВ АНАТОЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – главный врач, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (doctorpavlov@mail.ru).

---

Svetlana I. PAVLOVA, Vitalina R. PROKOPEVA, Oksana I. MILOVA, Anatolii A. PAVLOV

#### ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF PATHOGENETIC PHARMACOTHERAPY FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN CHILDREN IN THE CHUVASH REPUBLIC

**Key words:** spinal muscular atrophy, SMN protein, SMN1 gene, SMN2 gene, motor function assessment scales, pathogenetic therapy, Nusinersen, Risdiplam.

Since 2020, pathogenetic pharmacotherapy of spinal muscular atrophy in children has been introduced into use in the Chuvash Republic. To date, the results of more than two years of using Nusinersen and Risdiplam have been accumulated.

**The aim of the study** was to generalize the experience of pathogenetic pharmacotherapy for spinal muscular atrophy with an assessment of the factors determining its effectiveness in children in the Chuvash Republic.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of medical records of 15 inpatient patients with spinal muscular atrophy who were treated in the settings of the neuropsychiatric department of the Republican Children's Clinical Hospital under the Health Ministry of Chuvashia for the period from 2020 to May 2023 was carried out. The effectiveness of therapy was evaluated using clinical scales for assessing motor functions recommended for patients with spinal muscular atrophy.

**Study results.** In the group of patients with severe manifestations (type I spinal muscular atrophy), clinical improvements in motor functions during treatment were observed in 50%, there was no positive dynamics in 30%, deterioration was registered in 20%. Attention should be paid to the fact that at the early start of therapy (up to 6 months after the disease manifestation), at least a slight increase in motor functions was observed in 100% of patients. On the other hand, the effectiveness of Nusinersen and/ or Risdiplam was observed in none of the patients with type I or II spinal muscular atrophy at late therapy, but these patients also repeatedly observed deterioration of motor functions. During the period of observing the children, even when the facts of improvement in motor function in points were established, swallowing disorders and respiratory failure often progressed, which required probe feeding and continued artificial pulmonary ventilation. At this, no facts of developing undesirable adverse reactions to medications were noted.

**Conclusions.** The analysis of pharmacotherapy with Nusinersen and Risdiplam in children with spinal muscular atrophy in the Chuvash Republic indicates a better effect of pathogenetic therapy at its early onset and a lower initial severity of the disease. It should be noted that there was no significant improvement in the quality of life in any of the cases. In addition, in order to effectively use these drugs, objective methods should be developed to assess the survival of motor neurons and the quality of life, as well as to recommend the timing of pathogenetic therapy initiation.

#### References

1. Starodubov V.I., Zelenova O.V., Vitkovskaya I.P. et al. *Pervoe observatsionnoe epidemiologicheskoe issledovanie po opredeleniyu rasprostranennosti spinal'noi myshechnoi atrofii na territorii Rossiiskoi Federatsii* [The first observational epidemiological study to determine the prevalence of spinal



muscular atrophy in the Russian Federation]. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki*, 2020, no. 4, pp. 298–316. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00115.

2. Abbas K.S., Eltaras M.M., El-Shahat N.A., Abdelazeem B. et al. The safety and efficacy of nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)*, 2022, vol. 58(2), p. 213. DOI: 10.3390/medicina58020213.

3. Acsadi G., Crawford T.O., Müller-Felber W., Shieh P.B. et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study. *Muscle Nerve*, 2021, vol. 63(5), pp. 668–677. DOI: 10.1002/mus.27187.

4. Albrechtsen S.S., Born A.P., Boesen M.S. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy – a systematic review. *Dan. Med. J.*, 2020, vol. 67(9), A02200100.

5. Bishop K.M., Montes J., Finkel R.S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammsmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve*, 2018, vol. 57(1), pp. 142–146. DOI: 10.1002/mus.25705.

6. Cancès C., Richelme C., Barnerias C., Espil C. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 2. *Arch Pediatr.*, 2020 vol. 27(7S), pp. 18–22. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30272-4.

7. Coratti G., Cutrona C., Pera M.C., Bovis F. et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2021, vol. 16(1), p. 430. DOI: 10.1186/s13023-021-02065-z.

8. Glanzman A.M., McDermott M.P., Montes J., Martens W.B. et al. Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR); Muscle Study Group (MSG). Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.*, 2011, vol. 23(4), pp. 322–326. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04.

9. Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Rose K., Servais L. et al. FIREFISH StudyGroup. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol.*, 2022, vol. 21(12), pp. 1110–1119. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8.

10. Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J., Ramsey D. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle Nerve.*, 2017, vol. 55(6), pp. 869–874. DOI: 10.1002/mus.25430.

11. Mercuri E., Deconinck N., Mazzone E.S., Nascimento A. et al. SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2022, vol. 21(1), pp. 42–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7.

12. Pera M.C., Coratti G., Forcina N., Mazzone E.S. et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.*, 2017, vol. 17(1), p. 39. DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9.

13. Salort-Campana E., Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr.*, 2020, vol. 27(7S), pp. 23–28. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30273-6.

14. Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M., Asselman F.L. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2019, vol. 12(12), p. 6281. DOI: 10.1002/14651858.

15. Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M., Asselman F.L. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2020, vol. 6, no. 1(1), p. 6282. DOI: 10.1002/14651858.

---

**SVETLANA I. PAVLOVA – Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (flavonoid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).**

**VITALINA R. PROKOPEVA – Clinical Pharmacologist, Vice Head, Chuvash Republic Children Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (p.vitalina82@mail.ru).**

**OKSANA I. MILOVA – Head of Psychoneurological Department, Chuvash Republic Children Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (milova.rdkb@yandex.ru).**

**ANATOLII A. PAVLOV – Head of Chuvash Republic Children Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (doctorpavlov@mail.ru).**

---

**Формат цитирования:** Павлова С.И., Прокопьева В.Р., Милова О.И., Павлов А.А. Анализ эффективности патогенетической фармакотерапии спинальной мышечной атрофии у детей в Чувашской Республике [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 33–41. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-33-41.