

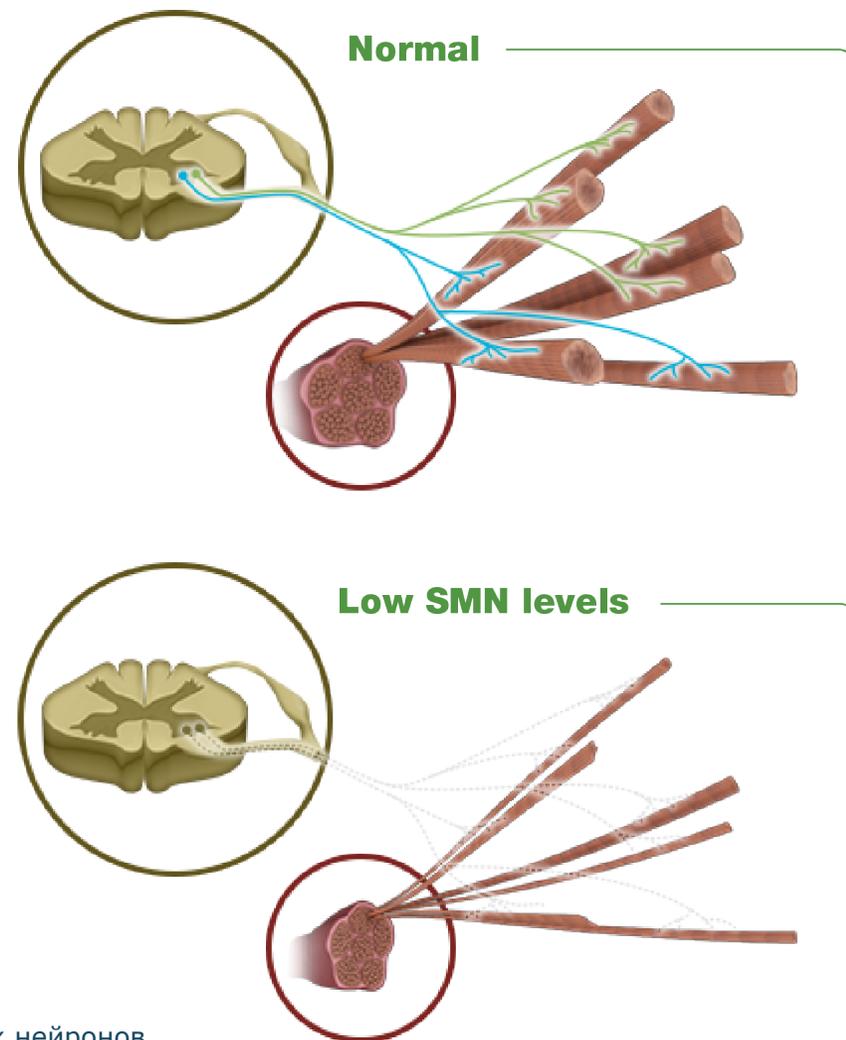
# Оценка двигательного развития и патогенетическая терапия СМА

Материал предназначен для медицинских и  
фармацевтических работников

CP-285414

# Спинальная мышечная атрофия (СМА)

СМА это генетическое, аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дегенерацией мотонейронов в передних рогах спинного мозга, вызванное нехваткой белка SMN<sup>1-3</sup>



СМА = спинальная мышечная атрофия; SMN, survival motor neuron = белок выживаемости моторных нейронов.

1. Wang CH, et al. J Child Neurol. 2007;22(8):1027-1049. 2. Lunn MR and Wang CH. Lancet. 2008;371(9630):2120-2133.

3. Kolb SJ and Kissel JT. Arch Neurol. 2011;68(8):979-984. 4. d'Ydewalle C and Sumner CJ. Neurotherapeutics. 2015;12(2):303-316.

Image modified from d'Ydewalle and Sumner<sup>4</sup>

# СМА: характеристика

- Заболевание характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией, поражающей от проксимальных до дистальных мышц<sup>1-3</sup>
- СМА разделяется на 5 подгрупп: с учетом возраста дебюта болезни и потенциальных возможностей двигательного развития<sup>1,4</sup>



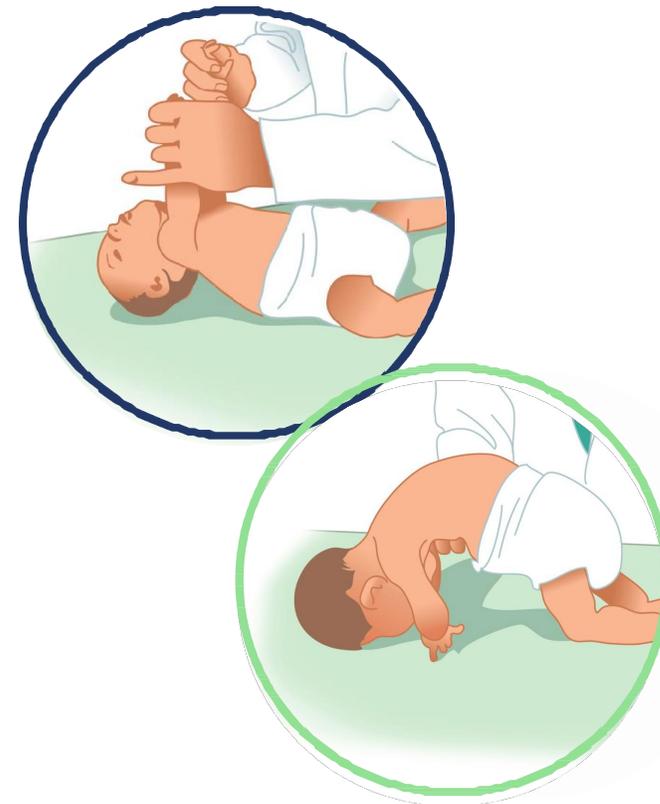
Image from Betteridge, 2014<sup>5</sup>

СМА = спинальная мышечная атрофия;

1. Wang CH, et al. J Child Neurol. 2007;22(8):1027–1049.
2. Lunn MR and Wang CH. Lancet. 2008;371(9630):2120–2133.
3. D'Amico A, et al. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:71.
4. Kolb SJ and Kissel JT. Arch Neurol. 2011;68(8):979–984.
5. Betteridge C. The Floppy Baby. NHS Health Education: Kent, Surrey and Sussex. July 2014. <http://www.kssdental.org.uk/sites/kssdeanery/files/The%20floppy%20baby%20-%207th%20July%202014.pdf> [Accessed December 2018].

# Клинические проявления и симптомы СМА

- Синдром «вялого ребенка»
- Гипотония и нарушение удержания головы
- Поза «лягушки»
- Слабый плач
- Слабый кашель
- Глотание, кормление и сглатывание слюны нарушаются в возрасте от 1 года
- Атрофия и фасцикуляция языка
- Слабость и гипотония конечностей и туловища
- Слабость межреберных мышц (диафрагма изначально сохранена)
- Парадоксальный тип дыхания
- Колоколообразное туловище с деформацией грудной клетки и выступающей брюшной полостью



СМА - спинальная мышечная атрофия.  
[https://www.togetherinsma-hcp.com/en\\_us/home/disease-education/sma-symptoms.html](https://www.togetherinsma-hcp.com/en_us/home/disease-education/sma-symptoms.html)

# Стандарты по уходу за пациентами со СМА – 2017г : методика

Обновленные стандарты по уходу за пациентами со СМА  
включают 9 составляющих<sup>1-2</sup>

Часть 1

1. Диагностирование и генетика
2. Физическая терапия и реабилитация
3. **Ортопедический уход**, рост и здоровье костей

Часть 2

4. Лечебное питание
5. Поддержка дыхательной системы
6. Уход при острых состояниях
7. Вовлечение других органов
8. Медикаментозная терапия
9. Вопросы этики и **паллиативного ухода**

## Функциональная классификация пациентов со СМА



1. Mercuri E, et al. *Neuromuscular Disorders* 2018;28(2):103-115. 2. Finkel RS, et al. *Neuromuscular Disorders* 2018;28(3): 197-207.

# Категории оценки состояния пациентов с СМА

- Выживаемость или необходимость в дыхательной поддержке<sup>1</sup>
- Этапы развития двигательной функции (ВОЗ, HINE)<sup>2</sup>
- Функциональные шкалы оценки двигательной функции (CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT, MFM)<sup>1</sup>
- Легочная функция (респираторные инфекции, исследования во время сна, откашливание)<sup>3</sup>
- Питание (необходимость использования желудочного зонда)<sup>4</sup>
- Опыт пациентов (функциональные возможности, качество жизни, боль, усталость и т.д.)<sup>3,5,7</sup>
- Биомаркеры<sup>6,7,8</sup>

6MWT, six-minute walk test; CHOP INTEND, Childrens' Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders; HFMSE, Hammersmith functional motor scale-expanded; HINE, Hammersmith infant neurological examination; MFM, motor function measure; SMA, spinal muscular atrophy; RULM, revised upper limb module; WHO, World Health Organization.

1. Finkel R, et al. Neuromuscul Disord. 2015;25:593–602. 2. De Sanctis, R, et al. Neuromuscul Disord. 2016;26(11):754–759. 3. Kaufmann P and Muntoni B. Neuromuscul Disord. 2007;17(6):499–505. 4. Hurst R, et al. J Child Neurol. 2014;29(11):1467–1472. 5. Slade A, et al. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:61. 6. Rensch SR, et al. J Neuromuscul Dis. 2015;2:119–130. 7. Arnold WD, et al. Ann Neurol. 2013, September: 74 (3) 8. Sumner CJ, et al (eds). Academic Press, 2017:383–397.

# Функциональные шкалы для оценки двигательной функции у пациентов с СМА

## Международные рекомендации по уходу за пациентами с СМА

	Не способные сидеть (Тип 1)	Способные сидеть (Тип 2/неамбулаторный Тип 3)	Способные сидеть (амбулаторный Тип 3)
<i>Двигательное развитие</i>			
HINE			
<i>Функциональная шкала</i>			
CHOP-INTEND			
HFMSE			
RULM			
MFM			
<i>Измерение выносливости</i>			
6MWT			

6MWT, six-minute walk test; CHOP INTEND, Childrens' Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders; HFMSE, Hammersmith functional motor scale-expanded;

HINE, Hammersmith infant neurological examination; MFM, motor function measure; SMA, spinal muscular atrophy; RULM, revised upper limb module;

1. Mercuri, et al. Neuromuscul Disord. 28 (2018);25; 103-115.

# Этапы развития двигательной функции у детей

- Этапы развития моторики ВОЗ для здоровых детей (4-24 мес).
- Используются для оценки лечения у досимптоматических пациентов с СМА в исследовании NURTURE

Windows of achievement for six gross motor milestones  World Health Organization



Reference: WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatrica Supplement 2006;450:86-95.

- Шкала HINE-2 – разработана для оценки двигательной способности у младенцев (2-24 мес)<sup>1</sup>
- Шкала HINE-2 является более детализированной по сравнению с этапами развития двигательной функции ВОЗ. HINE-2 позволяет определить промежуточные этапы развития двигательной функции для достижения общего развития
- Используются в исследованиях NURTURE и ENDEAR (младенческая манифестация)

<b>Head control</b>	Unable to maintain head upright normal up to 3m	Wobbles normal up to 4m	Maintained upright all the time normal from 5m		
<b>Sitting</b>	Cannot sit	With support at hips  normal at 4m	Props  normal at 6m	Stable sit  normal at 7-8m	Pivots (rotates)  normal at 9m
<b>Voluntary grasp – note side</b>	No grasp	Uses whole hand	Index finger and thumb but immature grasp	Pincer grasp	
<b>Ability to kick in supine</b>	No kicking	Kicks horizontally but legs do not lift	Upward (vertically)  normal at 3m	Touches leg  normal at 4-5m	Touches toes  normal at 5-6m
<b>Rolling</b>	No rolling	Rolling to side (normal at 4m)	Prone to supine (normal at 6m)	Supine to prone (normal at 6m)	
<b>Crawling or bottom shuffling</b>	Does not lift head	On elbow  (normal at 3m)	On outstretched hand  (normal at 4m)	Crawling flat on abdomen  (normal at 8m)	Crawling on hands and knees  (normal at 10m)
<b>Standing</b>	Does not support weight	Supports weight (normal at 4m)	Stands with support (normal at 7m)	Stands unaided (normal at 12m)	
<b>Walking</b>		Bouncing	Cruising (walks holding on) (normal at 12m)	Walking independently (normal at 15m)	

1. Dubowitz LM, et al. *Brain Dev.* 1980;2:3-14;
2. Haataja L, et al. *J Paediatr.* 1999;135:153-161;
3. Romeo DM, et al. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12:24-31

[https://www.who.int/childgrowth/standards/mm\\_windows\\_graph.pdf?ua=1](https://www.who.int/childgrowth/standards/mm_windows_graph.pdf?ua=1) accessed 14 April 2020

# В клинических исследованиях нусинерсена функциональные шкалы были использованы в соответствии с особенностями СМА популяций

- Этапы моторного развития (WHO, HINE)<sup>2</sup>
- Функциональные шкалы оценки двигательной функции (CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT)<sup>1</sup>

Клинические исследования нусинерсена	Популяция	Метод оценки	
		Этапы моторного развития	Двигательная функция
NURTURE <sup>3</sup>	Досимптоматические (≤6 нед) Тип 1/2	WHO, HINE-2	CHOP INTEND
ENDEAR <sup>4</sup>	Младенческая манифестация (≤7 мес) Тип 1	HINE-2	CHOP INTEND
CHERISH <sup>5</sup>	Поздняя манифестация (от ≥2 до ≤12) Тип 2/3		HFMSE, RULM

6MWT, six-minute walk test; CHOP INTEND, Childrens' Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders; HFMSE, Hammersmith functional motor scale-expanded; HINE, Hammersmith infant neurological examination; MFM, motor function measure; SMA, spinal muscular atrophy; RULM, revised upper limb module; WHO, World Health Organization.

1. Finkel R, et al. Neuromuscul Disord. 2015;25:593–602. 2. De Sanctis, R, et al. Neuromuscul Disord. 2016;26(11):754–759. 3. DeVivo DC, et al. Neuromuscul Disord. 29 2019, 842 856 4. Finkel RS, et al. N Engl J Med. 2017;377:1723-32. 5. Mercuri E, et al. N Engl J Med. 2018;378:625–35

# Различные шкалы двигательной функции используются для оценки прогрессирования, тяжести и эффекта лечения в реальной практике

Результаты, обычно используемые в реестрах (например регистр SMArtCARE<sup>1</sup>)

CHOP INTEND	HFMSE	RULM	6-MWT
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все дети &lt;2 лет</li> <li>• Не способные сидеть &gt;2 лет</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все способные сидеть &gt;2 лет</li> <li>• Если балл CHOP INTEND &gt;50: использовать комбинацию CHOP INTEND и HFMSE</li> <li>• Если балл CHOP INTEND &gt;60: использовать HFMSE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все пациенты в возрасте от &gt;2 лет, кто используют вспомогательные средства передвижения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все способные ходить &gt;3 лет</li> </ul>

Adapted from Pechmann, R et al. 2019<sup>1</sup>

RWE-Real Word Evidence; 6MWT, six-minute walk test; CHOP INTEND, Childrens' Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders; HFMSE, Hammersmith functional motor scale–expanded; SMA, spinal muscular atrophy; RULM, revised upper limb module;

Pechmann et al, Orphanet J Rare Dis. 2019; 14: 18.

**Методика Королевской больницы Хаммерсмит  
для оценки неврологического статуса у детей  
раннего возраста с диагнозом СМА (HINE в  
отношении СМА)**

# Шкала HINE-2 при СМА с ранним манифестацией

## The Hammersmith Infant Neurological Examination, часть 2

Разработана для здоровых детей

Возраст - от 2 месяцев до 2 лет

Включает 8 пунктов

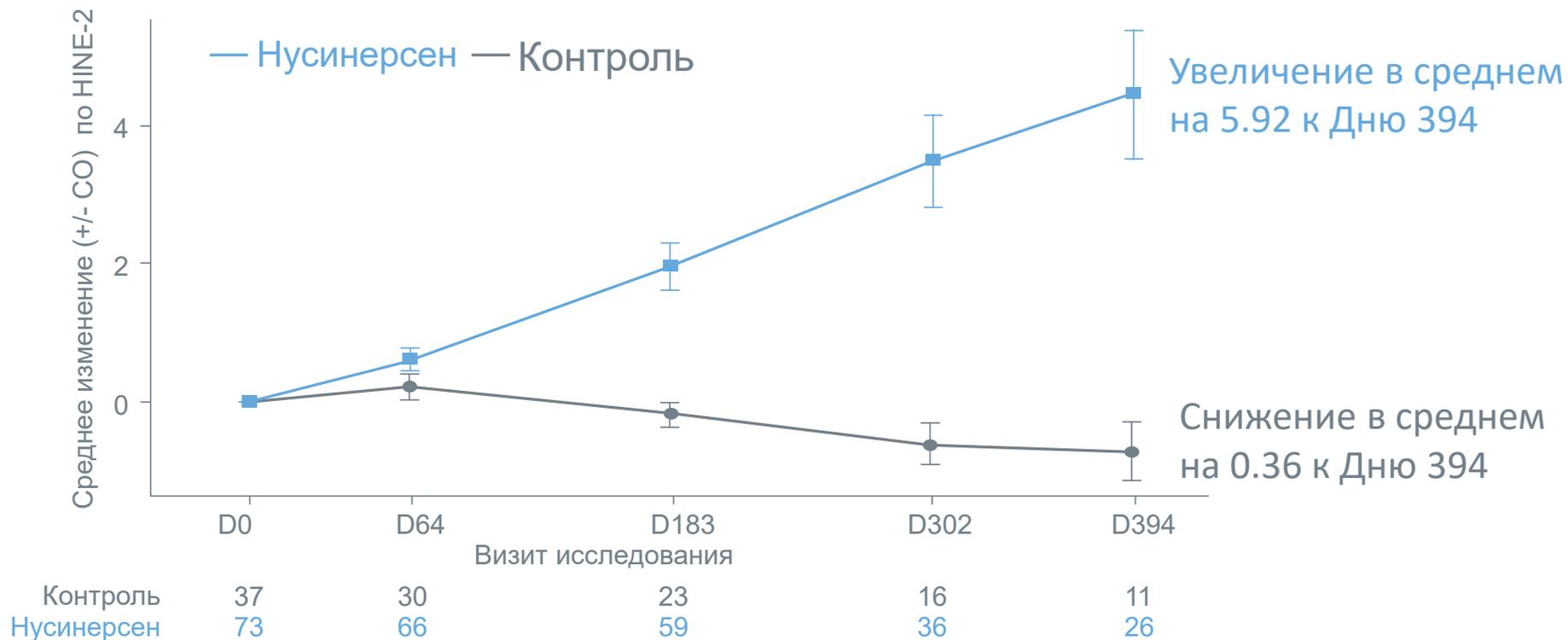
Максимальный балл - 26

<b>Сознательный захват</b>	Не брыкается отсутствие захвата	Использует всю ладонь руки	Слабый захват указательным и большим пальцами	Сильный захват	
<b>Способность брыкаться (в положении лежа)</b>	Нет способности брыкаться	Ноги не поднимаются горизонтально	Ноги поднимаются вверх (вертикально)	Может коснуться голени	Может коснуться пальцев ног
<b>Удержание головы</b>	Не может удерживать голову в вертикальном положении	Неустойчивость качания головы из стороны в сторону		Полное удержание головы в вертикальном положении	
<b>Способность переворачиваться</b>	Не может переворачиваться	Поворачивается на бок	Переворачивается с живота на спину и со спины на живот	Переворачивается со спины на живот и с живота на спину	
<b>Способность сидеть</b>	Не может сидеть	Сидит с поддержкой за бедра	Сидит с опорой	Сидит уверенно без опоры	Может поворачиваться в положении сидя
<b>Способность ползать</b>	Не может держать голову	Ползает на локтях	Ползает на вытянутых руках	Ползает на животе	Ползает на руках и коленях
<b>Способность стоять</b>	Не может выдержать вес собственного тела	Может выдержать вес собственного тела	Стоит с поддержкой	Стоит без посторонней помощи	
<b>Способность ходить</b>	Не ходит	Шатается	Медленно перемещается, держась за что-либо	Ходит без поддержки	
<b>УЛУЧШЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ</b>					

HINE, Hammersmith Infant Neurological Examination; HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded; Roberto De Sanctis et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2016 Nov; 26(11): 754–759.

# Показатели по шкале HINE-2 у детей, получавших нусинерсен демонстрировали стабильный рост, не переходящий в плато

Результаты окончательного анализа исследования ENDEAR



HINE, Hammersmith Infant Neurological Examination

R.S. Finkel et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy, N Engl J Med 2017;377:1723-32.c

**Тест детской больницы Филадельфии для  
оценки двигательных функций при  
нейромышечных заболеваниях у  
новорожденных (CHOP INTEND)**

# Шкала CHOP INTEND при СМА с ранним началом

## Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders

Разработана Детской больницей Филадельфии для оценки двигательных навыков у пациентов со СМА, не способных к самостоятельному передвижению

Включает 16 пунктов.

Каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов

Максимальный балл – 64

Предполагается оценка движений конечностей некоторым пунктам в градусах. Проводится визуально, без дополнительных инструментов.

Пункт	Диапазон количественной оценки ответа (0-4)
 1 Спонтанные движения верхних конечностей	Нет движений в конечностях (0)—Поднимает локти с поверхности в положении лежа на спине (4)
 2 Спонтанные движения нижних конечностей	Нет движений в конечностях (0)—Поднимает стопы/колени с поверхности в положении лежа на спине (4)
 3 Захват рукой	Не пытается сохранить захват (0)—Сохраняет захват кистью с плечом, поднятым с кровати (4)
 4 Движения головой	Голова падает в сторону, отсутствуют попытки возратить голову в срединное положение (0)—Движение из положения максимального поворота к срединному положению (4)
 5 Приводящие мышцы бедра	Нет попыток удержать колени над поверхностью (0)—Удерживает колени над поверхностью кровати >5 секунд или поднимает стопы над поверхностью (4)
 6 Поворот на бок (за голени)	Таз пассивно поднимается от опорной поверхности (0)—При применении вытяжения в конце маневра переворачивается на живот, выпрямляя голову через бок (4)
 7 Поворот на бок (за предплечья)	Поворачивает голову в сторону; тело остается вялым или плечо пассивно поднимается (0)—Поворачивается на живот, выпрямляя голову через бок (4)
 8 Сгибание руки в плечевом и локтевом суставах	Отсутствие попытки (0)—Отрывает ладонь от поверхности антигравитационным движением руки (4)
 9 Сгибание руки в плечевом и локтевом суставах	Не предпринимает попытки поднять руку (0)—Отводит и сгибает руку в плечевом суставе до 60°, берет игрушку (4)
 10 Разгибание ноги в коленном суставе	Отсутствие видимого разгибания ноги в коленном суставе (0)—Разгибание ноги в коленном суставе до >45° (4)
 11 Сгибание ноги в тазобедренном суставе и тыльное сгибание стопы	Отсутствие активных движений в тазобедренном, коленном или голеностопном суставе (0)—Сгибание ноги в тазобедренном или коленном суставе >30° (4)
 12 Удержание головы	Нет реакции; голова висит (0)—Из положения с опущенной головой поднимает голову и держит ее в вертикальном положении, а также поворачивает голову из стороны в сторону (4)
 13 Сгибание руки в локтевом суставе, оценка по пункту 14	Отсутствие видимого сокращения (0)—Сгибает руку в локтевом суставе (4)
 14 Сгибание шеи, оценка по пункту 13	Отсутствие мышечного сокращения (0)—Поднимает голову с кровати (4)
 15 Разгибание головы/шеи, рефлекс Ландау	Не разгибает голову (0)—Вытягивает голову к горизонтальной плоскости или выше (4)
 16 Изгиб позвоночника, рефлекс Галанта	Нет реакции (0)—Поворачивает таз по направлению к стимулу вне оси (4)

CHOP-INTEND, The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; СМА, спинальная мышечная атрофия.

Glanzman et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord. 2010 Mar;20(3):155-61.

# ТЕСТ CHOP-INTEND: Интерпретация баллов<sup>1,2</sup>

При естественном течении СМА 1 типа показатели CHOP INTEND снижаются в среднем на 1,27 балла в год<sup>1</sup>

	Бальная оценка по тесту CHOP-INTEND (максимум 64 балла) <sup>2</sup>
Нижний предел нормы для здоровых детей в возрасте от 3 до 12 месяцев	40
Исходные результаты для детей с СМА I типа и 2 копиями гена <i>SMN2</i>	<40
Средний исходный балл для пациентов с СМА I типа	20–22
Возможная корреляция с контрольной точкой развития навыка сидения	>50

CHOP-INTEND, тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у младенцев; СМА, спинальная мышечная атрофия

1. Finkel RS, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014;83:810-817;

2. [Интернет] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2016/12/WC500217540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2016/12/WC500217540.pdf) По состоянию на апрель 2017 г.

# Преимущества и ограничения шкалы CHOP INTEND

## Преимущества

- Превосходная межэкспертная и интраэкспертная достоверность<sup>1,2\*</sup>
- Разработан специально для пациентов с нервно-мышечными заболеваниями<sup>1</sup>
- Включает активные (спонтанные, целенаправленные) и вызванные рефлексорные движения<sup>1,2</sup>
- Оценка включает как движения при устранении силы тяжести (более низкие баллы), так и антигравитационные движения (более высокие баллы)<sup>1</sup>
- Доступны обучающие видео, а также текстовые протоколы и руководства по оценке<sup>3</sup>
- Проводится за небольшой период времени<sup>1</sup>
- Хорошо переносится<sup>1</sup>
- Успешно применялся в рамках клинических исследованиях СМА I типа<sup>1</sup>

## Ограничения

- Не включает оценку дыхания или кормления<sup>1</sup>

\*Показано на небольшой выборке участников с СМА

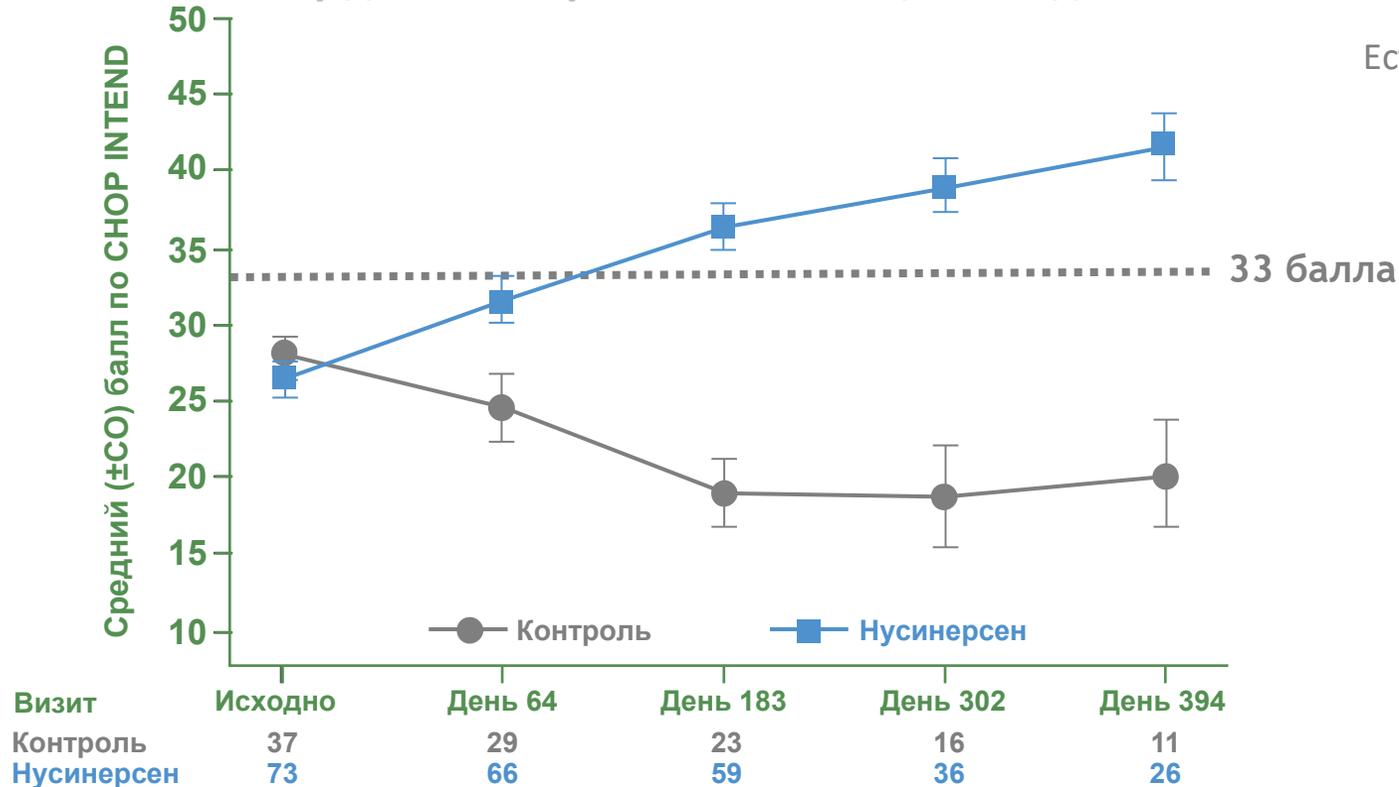
\*\* Как шкала моторного развития младенцев Альберта, так и тест состояния моторики у младенцев оценивают функцию на уровне эффективности и обладают чувствительностью к задержке моторного развития. Несмотря на то, что иногда СМА относят к нарушениям развития, при оценке данными методами могут получаться завышенные результаты, которые, возможно, не отражают уникальные паттерны слабости

CHOP-INTEND, тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у младенцев; ASO, антисмысловой олигонуклеотид  
1. [Интернет] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2016/12/WC500217540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2016/12/WC500217540.pdf) По состоянию на апрель 2017 г 2. Glanzman AM et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord. 2010 Mar;20(3):155-61.

# Оценка двигательных функций по шкале CHOP INTEND

при терапии пациентов с ранней манифестацией СМА препаратом нусинерсен в исследовании ENDEAR

Средний балл по шкале CHOP INTEND увеличивался с течением времени у детей, получавших нусинерсен, и снижался у детей, получавших имитацию введения



1. Finkel RS, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology 2014;83(9):810-817.

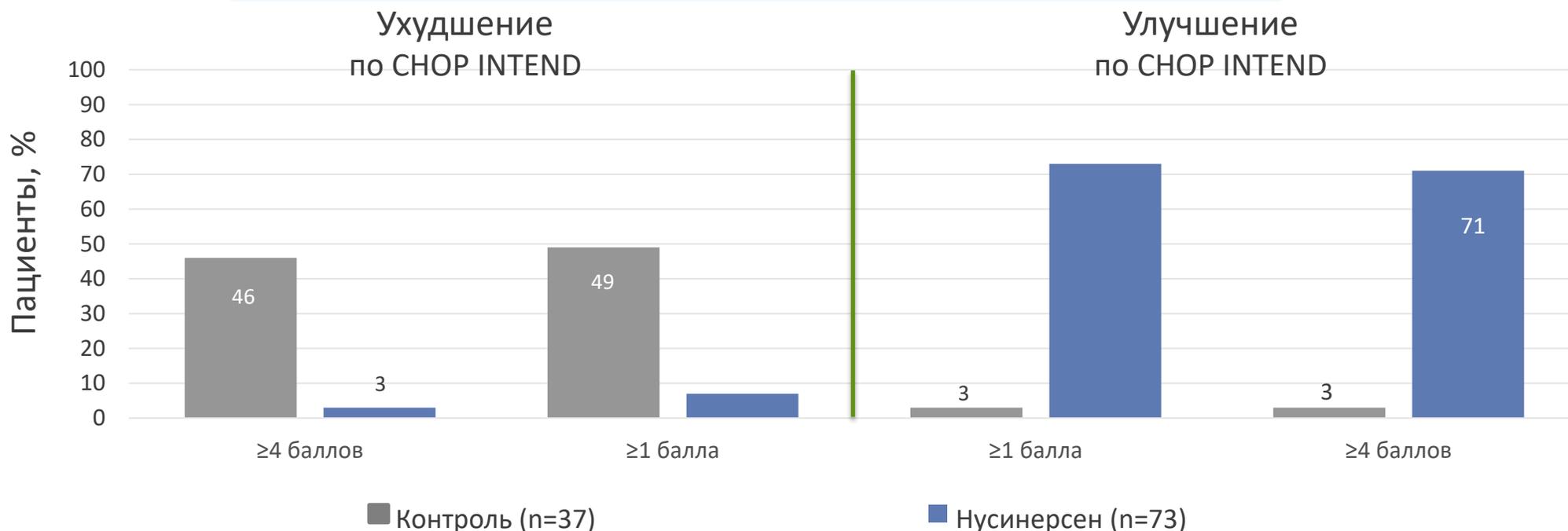
2. Kolb SJ, et al.; Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol 2017;82(6):883-891.

# Достоверно больше участников в группе нусинерсена достигли ответа по шкале CHOP INTEND

Окончательный анализ ENDEAR: Оценка по шкале CHOP INTEND<sup>1</sup>

Клинически значимый ответ по шкале CHOP INTEND:

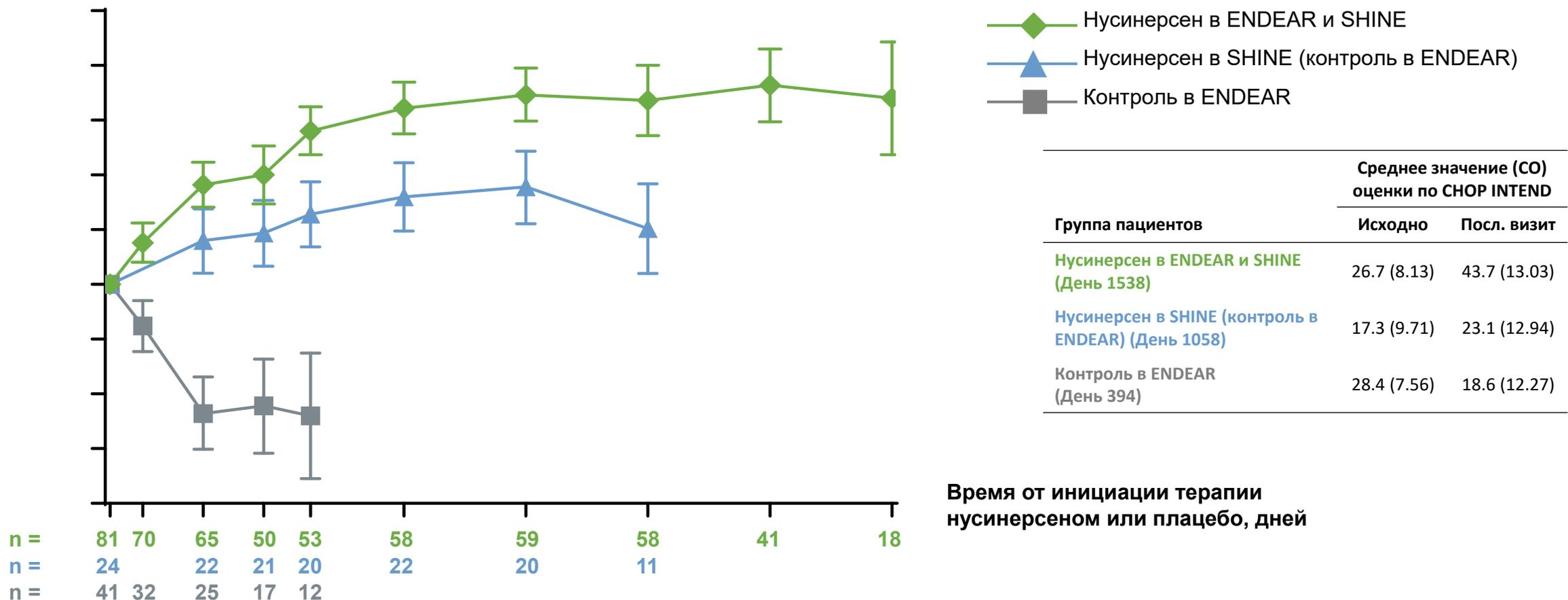
≥ 4 баллов<sup>2</sup>



1. R.S. Finkel, Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy, N Engl J Med 2017;377:1723-32.

2. Glanzman AM, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). Pediatr Phys Ther. 2011;23:322-326.

# Оценка по CHOP INTEND улучшалась при терапии нусинерсеном<sup>a</sup> при продолжительности терапии >4 лет



Castro D et al. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results From Longer-term Treatment From the Open-label SHINE Extension Study. American Academy of Neurology Annual Meeting, 2020. S12.008

# Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE)

# Шкала HFMSE при СМА с более поздним началом

HFMSE разработана и валидирована специально для СМА

- Шкала HFMSE включает в себя 33 элемента, каждый из которых оценивается баллом от 0 до 2<sup>a</sup>
- Общий балл варьируется от 0 до 66; более низкий балл связан с меньшей двигательной способностью
- В среднем, требует 12 минут для проведения



HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded; СМА, спинальная мышечная атрофия.

D. Ramsey et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. PLoS One. 2017; 12(2): e0172346.

# Шкала HFMSE при СМА с более поздним началом

Отслеживает прогрессию развития двигательной дисфункции.<sup>3</sup>

Учитывает различия ходячих и лежачих пациентов.<sup>2</sup>

Проста в использовании, доступно детальное руководство по использованию и обучающие материалы.<sup>3</sup>

Применяется как в качестве клинического, так и исследовательского метода.<sup>4</sup>

Коррелирует с другими клиническими и физиологическими показателями, например, с тестом оценки крупной моторики, форсированной жизненной ёмкостью легких, изометрической мышечной силой, количеством копий гена *SMN2*.<sup>1,5</sup>

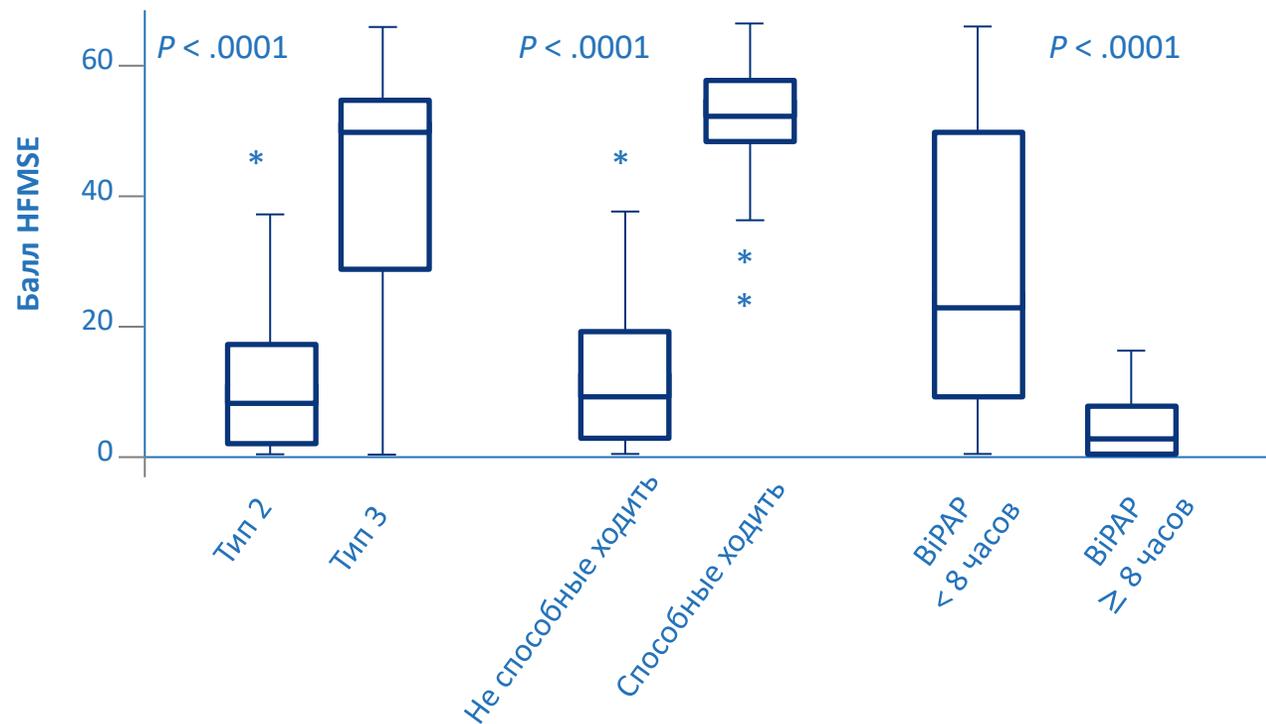
СМА, спинальная мышечная атрофия.

1. Руководство по HFMSE [Интернет] <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/Hammersmith%20Functional%20Motor%20Scale%20Expanded%20for%20SMA%20Type%20II%20and%20III%20-%20Manual%20of%20Procedures.pdf>; 2. O'Hagen JM, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:693-697;
3. Main M, et al. The Hammersmith Functional Motor Scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paed Neuro*. 2003;7:155-159; 4. Montes J, et al. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2009;24:968-978

# Шкала HFMSE отображает характеристики, свойственные каждому типу СМА

- Связь между шкалой HFMSE и генотипом, двигательной функцией, дыхательной функцией изучалась у пациентов с 2 и 3 типом СМА<sup>1,2</sup>
- Показатели HFMSE позволили дифференцировать фенотип пациента (n = 70):<sup>1</sup>
  - SMN2 количество копий ( $P = .0007$ )
  - Использование BiPAP от < 8 до  $\geq 8$  ч/день ( $P < .0001$ )
  - Амбулаторный статус ( $P < .0001$ )
  - Тип СМА ( $P < .0001$ )
- Показатели HFMSE указывают на положительный эффект<sup>1,2</sup>:
  - Потенциал двигательной функции
  - Жизненные способности
  - Сила мышц (выпрямление колена; сгибание колена и локтя)

Показатели HFMSE у разных групп пациентов<sup>1</sup>



BiPAP, bilevel positive airway pressure; SMN, survival motor neuron. Asterisks denote significant differences between subjects.

1. Glanzman AM, et al. *J Child Neurol.* 2011;26Z:1499-1507. 2. Kaufmann P, et al. *Neurology.* 2012;79:1889-1897.

# HFMSE: Преимущества и недостатки

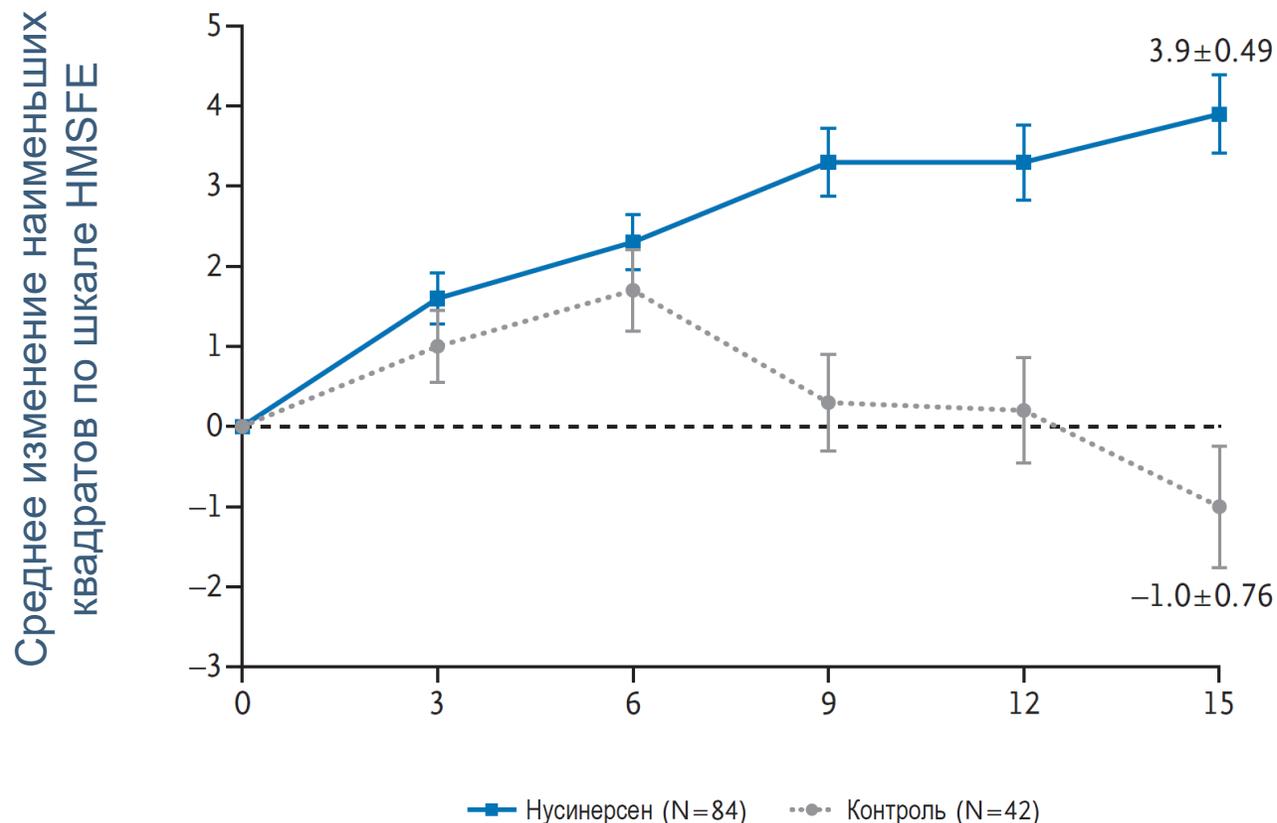
Преимущества	Недостатки
Разработана специально для оценки двигательной функции у пациентов с 2 и 3 типом СМА (включая амбулаторных СМА пациентов) <sup>1</sup>	Отклонение по баллам HFMSE становится более значимым со временем, в особенности для пациентов с 3 типом СМА <sup>7</sup>
Проверенная взаимосвязь с особенностями течения СМА, включая естественное развитие заболевания, и долгосрочный опыт наблюдения <sup>2-4</sup>	Имеются ограничения в оценки способностей верхних конечностей, что может быть более релевантным для слабых, неамбулаторных пациентов со СМА <sup>7,a</sup>
Является клинически значимым методом оценки по мнению <b>родителей/персонала по уходу</b> <sup>5,6</sup>	
Проста в использовании, с минимальной нагрузкой для пациента (быстрота по времени) <sup>1,8</sup>	

\*The Upper Limb Module (ULM), an assessment of arm function, has been specifically designed to address this point.<sup>8</sup>

1. O'Hagen JM, et al. Neuromuscul Disord. 2007;17:693-7. 2. Glanzman AM, et al. J Child Neurol. 2011;26Z:1499-507. 3. Kaufmann P, et al. Neurology. 2012;79:1889-97. 4. Mercuri E, et al. Neuromuscul Disord. 2016;26:126-31. 5. Pera MC, et al. BMC Neurol. 2017;17:39. 6. McGraw S, et al. BMC Neurol. 2017;17:68. 7. Finkel R, et al. Neuromuscul Disord. 2015;25:593-602. 8. Together in SMA™ with Biogen. [https://www.togetherinsma-hcp.com/en\\_us/home/sma-care/motor-function-measures](https://www.togetherinsma-hcp.com/en_us/home/sma-care/motor-function-measures). Accessed March, 2020.

# Улучшение по шкале HFMSE наблюдалось на протяжении всего лечения, по сравнению с контролем

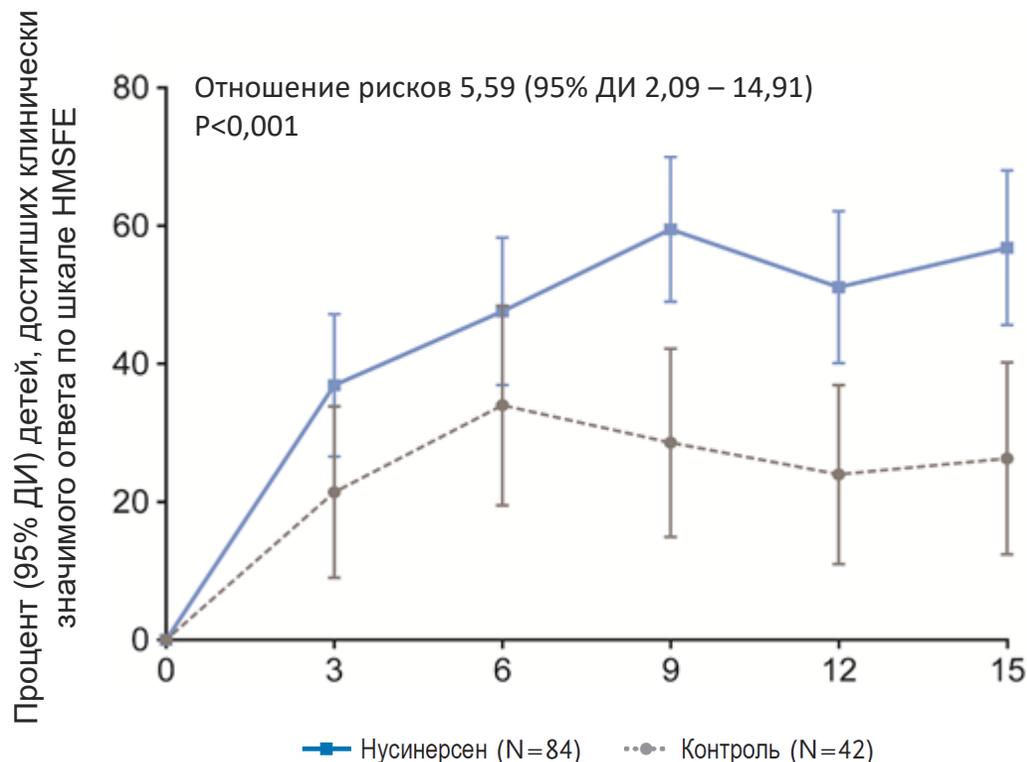
Окончательный анализ исследования CHERISH, 15 мес. терапии



HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale. Оценка по шкале HFMSE может составлять от 0 до 66, более высокие баллы указывают на лучшую двигательную функцию.  
E. Mercuri et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625-635

# Достоверно больше пациентов имели клинически значимый результат в группе терапии нусинерсеном

Данные 15 месяцев участия в исследовании CHERISH<sup>1</sup>



Клинически значимый ответ по шкале HFMSE:  
≥ 3 баллов<sup>2</sup>

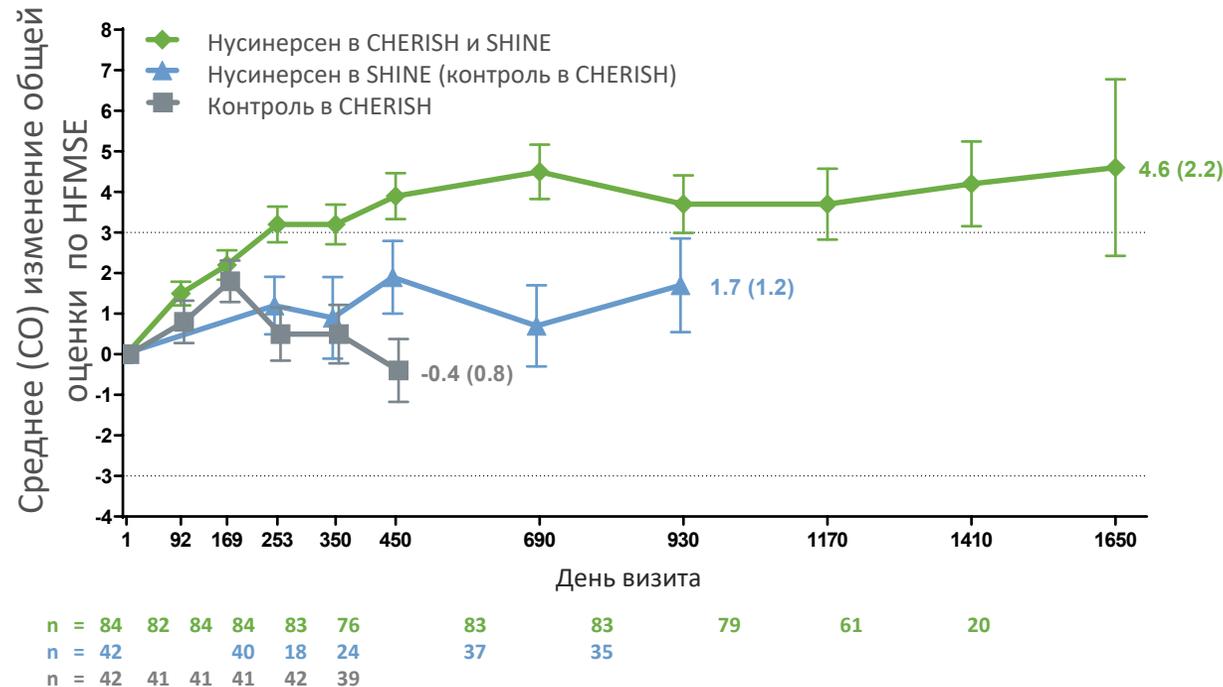
1. Mercuri et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018;378:625-35.

2. Williams V, et al. Minimal clinically important differences of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in later-onset spinal muscular atrophy: results from the phase 3 CHERISH trial. Presented at: 31st Annual Meeting of the American Academy of Managed Care Pharmacy; 25-28 March 2019; San Diego, CA, USA.

# Наблюдается устойчивое положительное влияние нусинерсена при оценке по шкале HFMSE в долгосрочном периоде

Большие улучшения наблюдались у пациентов, непрерывно получавших нусинерсен в исследованиях CHERISH и SHINE

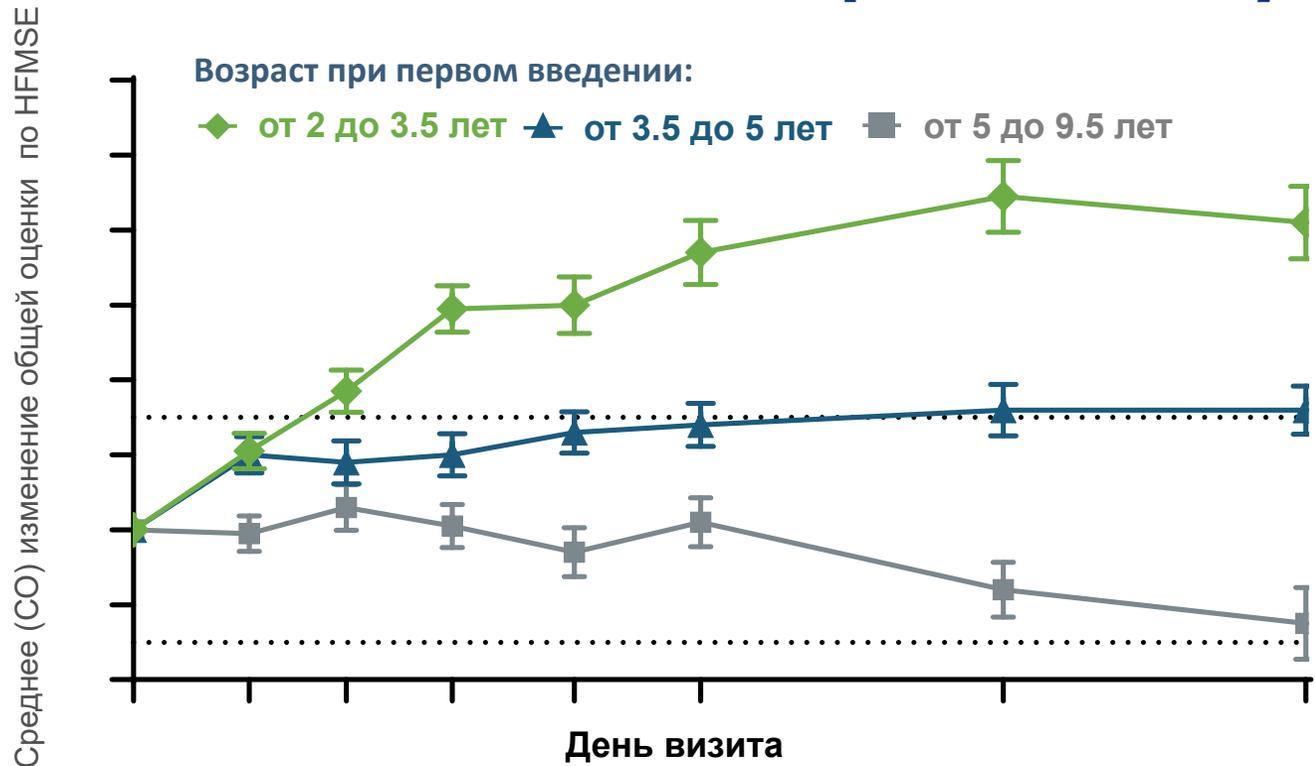
Изменение общей оценки по шкале HFMSE в CHERISH/SHINE



Группа	Среднее (CO) значение оценки по HFMSE	
	Исходно	Последний визит
Нусинерсен в CHERISH и SHINE (День 1650)	22.4 (8.33)	26.1 (13.75)
Нусинерсен в SHINE (контроль в CHERISH) (День 930)	19.8 (8.39)	21.3 (9.53)
Контроль в CHERISH (День 450)	19.9 (7.23)	19.5 (8.26)

Chiriboga CA et al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study. American Academy of Neurology Annual Meeting, 2020. P6.5-007

# У пациентов более младшего возраста при первом введении наблюдались более выраженные улучшения по HFMSE



n =	35	31	31	35	31	31	35	35
n =	46	30	31	46	40	37	41	46
n =	33	20	22	32	27	22	33	33

Возраст при первом введении	Среднее (CO) значение оценки по HFMSE	
	Исходно	День 930
от 2 до 3.5 лет	22.6 (8.21)	30.8 (10.24)
от 3.5 до 5 лет	19.2 (7.02)	22.4 (8.81)
от 5 до 9.5 лет	22.1 (7.82)	19.6 (10.15)

Возраст при первом введении	Процент (n/N) с изменением ≥ 3 баллов ко Дню 930	
	Ухудшение на ≥ 3 балла	Улучшение на ≥ 3 балла
от 2 до 3.5 лет	0 (0/35)	83 (29/35)
от 3.5 до 5 лет	15 (7/46)	61 (28/46)
от 5 до 9.5 лет	48 (16/33)	21 (7/33)

Пунктирная линия обозначает границу клинической значимости изменений по HFMSE (≥ 3 баллов).

Mueller-Felber W et al. Longer-term Nusinersen Treatment According to Age at First Dose: Results From the SHINE Study in Later-onset Spinal Muscular Atrophy. EAN – 6th Congress, 23–26 May 2020

# Пересмотренный модуль оценки двигательной функции верхних конечностей (RULM)

# Шкала RULM при СМА с более поздним началом

RULM разработана и валидирована специально для СМА

Оценка двигательной функции верхних конечностей

Расширяет диапазон HFMSSE для слабых пациентов со СМА

Включает 20 пунктов

<b>1</b> Входящая оценка	<b>11</b> Поднимите вес 200 г и перенесите его из одного круга в другой (от средней линии к внешнему кругу на проверяемой стороне) без скольжения.
<b>2</b> Перенести руки с колен на стол	<b>12</b> То же, что в предыдущем пункте, но с 500 г. грузом
<b>3</b> Завершите путь, приведя машину к финишу, не останавливаясь и не снимая карандаш с бумаги.	<b>13</b> Поднимите вес 200 г и перенесите его из одного круга в другой (от внутреннего к внешнему кругу на противоположной стороне), не скользя по средней линии.
<b>4</b> Поднять монеты / жетоны	<b>14</b> Перенести груз весом 500 г с колен на стол или на уровень глаз
<b>5</b> Поместить монеты/жетоны в стакан: на столе (горизонтально), на уровне плеча (вертикально), оба теста	<b>15</b> Поднимите обе руки над головой (отведение плеч)
<b>6</b> Потянуться плечом в сторону и коснитесь монеты / жетона: поднести руку к плечу и выше.	<b>16</b> Перенести груз на 500 г выше уровня плеч (отведение плеча)
<b>7</b> Нажать на выключатель одной рукой	<b>17</b> То же, что #16, но с весом 1 кг (отведение плеча)
<b>8</b> Разорвать бумагу	<b>18</b> Поднимите руку выше уровня плеча (сгибание плеча)
<b>9</b> Открыть контейнер	<b>19</b> Перенести вес на 500 г выше уровня плеч (сгибание плеча)
<b>10</b> Поднять 200г чашку ко рту	<b>20</b> То же, что #19, но с весом 1 кг (сгибание плеча)

RULM, Revised Upper Limb Module; СМА, спинальная мышечная атрофия.

Mazzone ES. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. Muscle Nerve. 2017 Jun;55(6):869-874.

# Шкала RULM при СМА с более поздним началом

Используется для расширения диапазона HMFSE.<sup>2</sup>

Сочетанное использование шкал RULM и HMFSE позволяет фиксировать изменения в различных подгруппах пациентов, у которых на исходное количество баллов и функциональные изменения могут влиять несколько факторов, таких как возраст.<sup>2</sup>

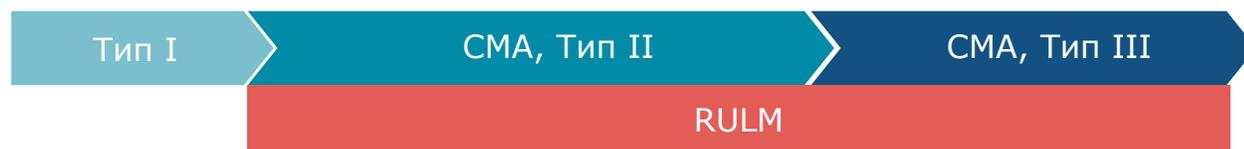
Хорошо проработанный метод с хорошей надежностью и достоверностью.

Удобно применять для более слабых, неходячих пациентов со СМА II типа.<sup>1</sup>

Особенно хорошо подходит для выявления изменений двигательной функции, когда ходячий пациент утрачивает способность ходить.

Быстрое и легко проводимое обследование (от 10 минут).<sup>1</sup>

20 показателей; большинство из них оцениваются по 3-балльной шкале (2 = выполнение без помощи; 1 = выполнение без помощи, но неклассическим способом; 0 = неспособность выполнить самостоятельно).

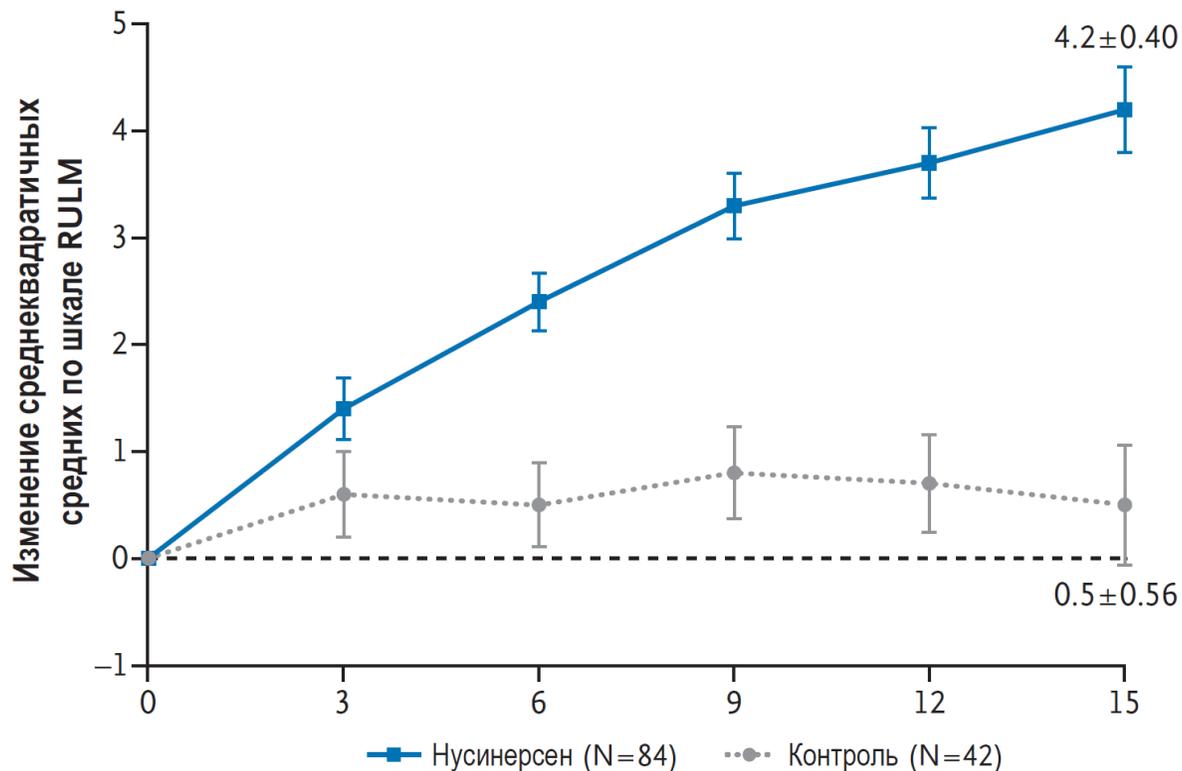


СМА, спинальная мышечная атрофия; RULM, пересмотренный модуль оценки двигательной функции верхних конечностей

Mazzone E, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. Muscle and Nerve. 2017; 55(6):869-874

# Значительное улучшение функции верхних конечностей по шкале RULM

У пациентов со СМА с более поздним началом в исследовании CHERISH<sup>1</sup>



**Клинически значимый ответ по шкале RULM:  
≥ 2 баллов<sup>2</sup>**

Показатели RULM варьируются от 0 до 37, более высокие показатели указывают на лучшую функцию.

RULM = Revised Upper Limb Module

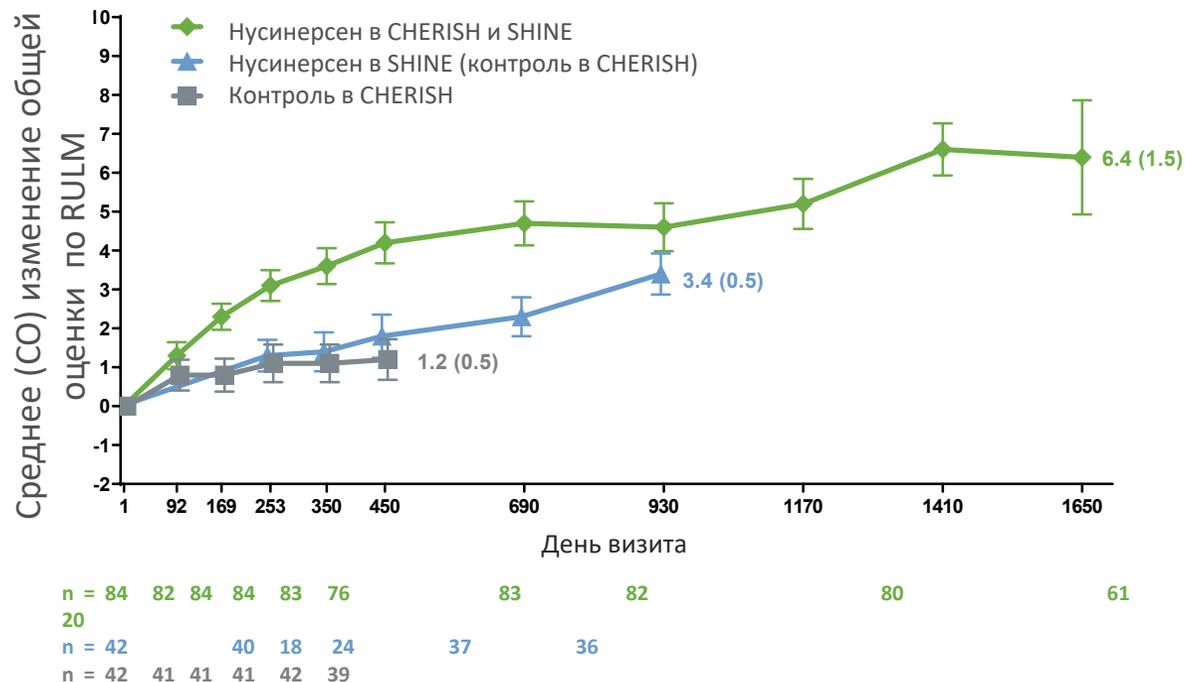
1. E. Mercuri et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625-635

2. Pera MC, et al; iSMAC Consortium Group. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. Muscle Nerve. 2019;59(4):426-430.

# Оценка по RULM улучшалась со временем при терапии нусинерсеном в долгосрочном периоде

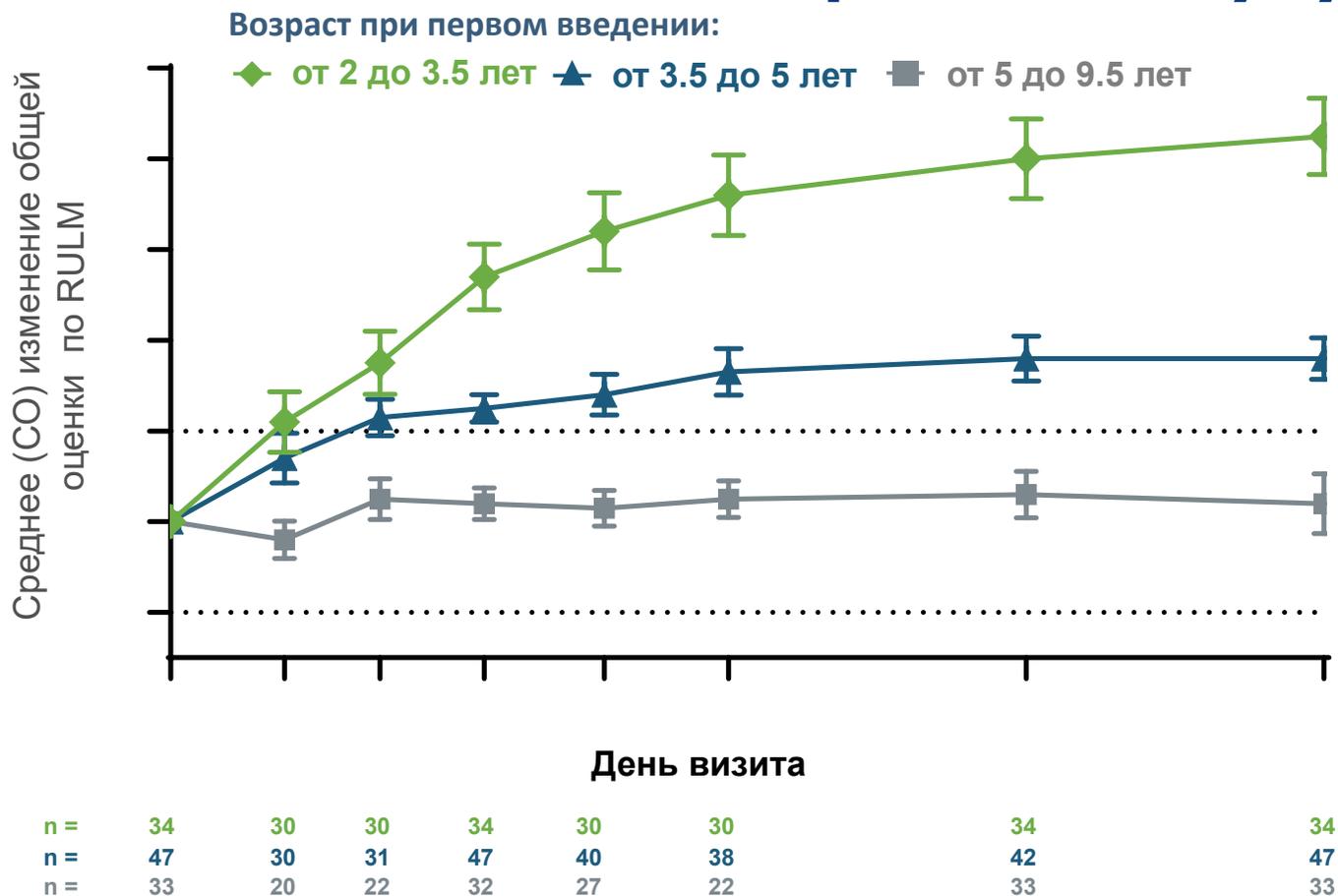
Большие улучшения наблюдались у пациентов, непрерывно получавших нусинерсен в исследованиях CHERISH и SHINE

## Изменение общей оценки по шкале RULM в CHERISH/SHINE



Группа	Среднее (CO) значение оценки по RULM	
	Исходно	Последний визит
Нусинерсен в CHERISH и SHINE (День 1650)	19.4 (6.15)	24.9 (5.58)
Нусинерсен в SHINE (контроль в CHERISH) (День 930)	19.5 (4.22)	22.5 (4.20)
Контроль в CHERISH (День 450)	18.4 (5.73)	19.5 (4.35)

# У пациентов более младшего возраста при первом введении наблюдались более выраженные улучшения по RULM



Возраст при первом введении	Среднее (CO) значение оценки по RULM	
	Исходно	День 930
от 2 до 3.5 лет	17.2 (5.42)	25.8 (4.83)
от 3.5 до 5 лет	18.5 (4.56)	22.1 (4.90)
от 5 до 9.5 лет	22.1 (5.58)	22.5 (5.93)

Возраст при первом введении	Процент (n/N) с изменением $\geq 2$ баллов ко Дню 930	
	Ухудшение на $\geq 2$ балла	Улучшение на $\geq 2$ балла
от 2 до 3.5 лет	0 (0/34)	94 (32/34)
от 3.5 до 5 лет	4 (2/47)	79 (37/47)
от 5 до 9.5 лет	27 (9/33)	39 (13/33)

RULM = Revised Upper Limb Module

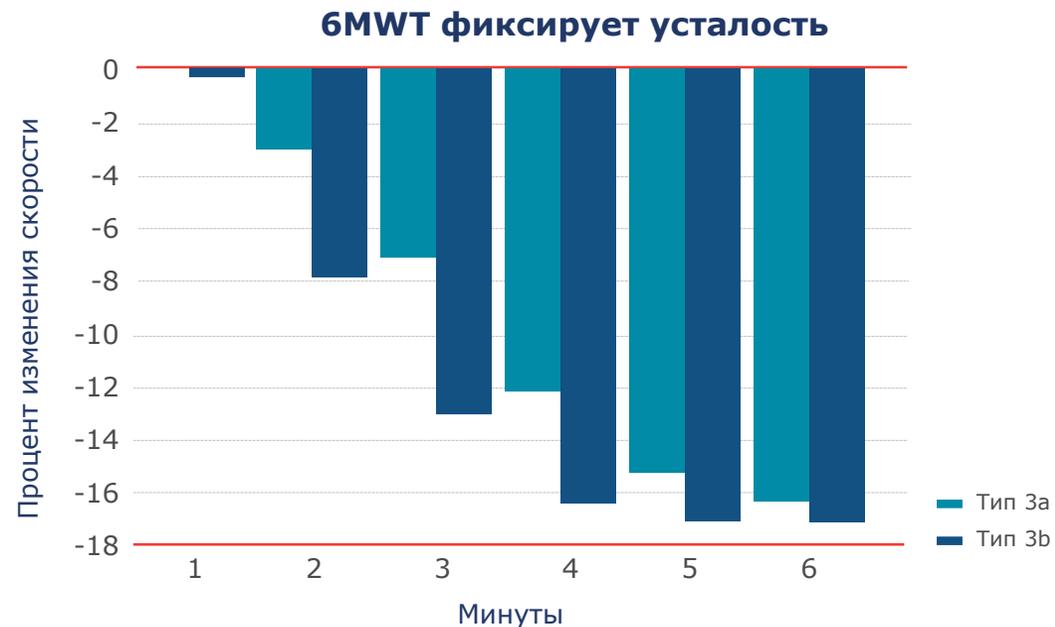
Mueller-Felber W et al. Longer-term Nusinersen Treatment According to Age at First Dose: Results From the SHINE Study in Later-onset Spinal Muscular Atrophy. EAN – 6th Congress, 23–26 May 2020

# ТЕСТ на 6-МИНУТНУЮ ХОДЬБУ

# ТЕСТ С 6-МИНУТНУЮ ХОДЬБУ (6MWT)

- Используется для оценки способности ребенка быстро ходить по твердой ровной поверхности в течении 6 минут<sup>1-3</sup>
- Отражает способность переносить повседневные физические нагрузки<sup>1,2</sup>
- Чувствителен к изменениям, вызванным усталостью, у пациентов с СМА<sup>1</sup>
- Пост в проведении, не требует специального оборудования<sup>1,2</sup>
- Отличный показатель надежности воспроизводимости<sup>2,3</sup>
- Положительно соотносится с:<sup>2-4</sup>
  - Пиковым потреблением кислорода
  - ШКАЛА HFMSE
  - Мануальным обследованием мышц нижних конечностей
  - Динамометрией сгибания колена
- Соотносится обратным образом с десятиминутной ходьбой/бегом<sup>3</sup>
- Различает тяжесть заболевания (в отличие от HFMSE)<sup>3</sup>

По данным теста 6MWT у пациентов с СМА происходит снижение двигательной утомляемости на 17% (не наблюдается у пациентов с другой нервно-мышечной патологией)<sup>2</sup>



HFMSE - расширенная функциональная моторная шкала Хаммерсмит, СМА - спинальная мышечная атрофия.

1. 6MWT <https://www.thoracic.org/statements/resources/pfet/sixminute.pdf>. По состоянию на апрель 2017 г.; 2. Montes J, et al; Neurol. 2010;74:833-838;

3. Young SD, et al. Muscle Nerve. DOI: 10.1002/mus.25120

# Заключение

## У пациентов со СМА с ранним началом



- Шкалы HINE-2 и CHOP INTEND являются золотым стандартом оценки двигательного развития
- В клинических исследованиях препарата нусинерсен продемонстрирован статистически и клинически значимый ответ при оценке по шкалам HINE и CHOP INTEND

## У пациентов со СМА с более поздним началом



- Шкалы RULM и HFMSE валидированы для оценки двигательного развития при СМА
- В клинических исследованиях препарата нусинерсен продемонстрирован статистически и клинически значимый ответ при оценке по шкалам HFMSE и RULM



E. Mercuri et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625-635

R.S. Finkel, Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy, N Engl J Med 2017;377:1723-32.

D. Ramsey et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. PLoS One. 2017; 12(2): e0172346.

Glanzman AM et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord. 2010 Mar;20(3):155-61.

Mazzone E, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. Muscle and Nerve. 2017; 55(6):869-874

**Шкалы двигательного развития доступны для скачивания  
после регистрации на сайте:  
<https://kz.janssenmedicalcloud.kz/ru>**