

НАДАННЯ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ зі спінальною м'язовою атрофією в умовах пандемії COVID-19

Пандемія коронавірусної хвороби суттєво позначається на наданні медичної допомоги пацієнтам зі спінальною м'язовою атрофією. Крім того є занепокоєння, що пацієнти зі спадковими генетично-детермінованими захворюваннями можуть мати підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19. Схвалені нині лікарські засоби для лікування спінальної м'язової атрофії поліпшують виживаність і рухову функцію таких пацієнтів, проте їх застосування потребує посиленого використання ресурсів системи охорони здоров'я та залучення висококваліфікованих медпрацівників. До вашої уваги представлено огляд статті A. Veerapandian et al. «Spinal muscular atrophy care in the COVID-19 pandemic era», опублікованої у виданні *Muscle and Nerve* (2020 Apr. 24), де група провідних фахівців у галузі дитячої неврології з американських та європейських університетів, зокрема із Центру експериментальних досліджень у галузі лікування неврологічних захворювань на базі Дитячої дослідницької лікарні св. Юди (Experimental Neurotherapeutics, St. Jude Children's Research Hospital, USA), розробила рекомендації з надання допомоги пацієнтам зі спінальною м'язовою атрофією під час пандемії.

Коронавірусна хвороба 2019 р. (COVID-19), викликана вірусом SARS-CoV-2, призвела до пандемії та надзвичайної ситуації у сфері охорони громадського здоров'я. Цей вірус є висококонтагіозним і швидко передається від людини до людини краплинним та контактним шляхами. Симптоми COVID-19: висока температура, кашель, втома, задишка, біль у горлі, головний біль, діарея та послаблення здатності відчувати запахи та смаки. Тяжкі наслідки цієї хвороби, зокрема пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром і смерть, частіше виникають в осіб літнього віку та пацієнтів із супутніми патологіями (Ludwig and Zarbock, 2020; Wan et al., 2020; Zheng et al., 2020). Хоча було зареєстровано декілька несподіваних смертей раніше цілком здорових молодих людей і підлітків (Du et al., 2020; Jeng, 2020).

У нещодавньому щотижневому звіті Центрів контролю та профілактики захворювань США (CDC) зазначається, що більшість дітей, госпіталізованих із COVID-19 у США (медична інформація щодо яких була доступною), мали одне або декілька супутніх патологій, як-от хронічне захворювання легень, серцево-судинні хвороби та супресія імунної відповіді (CDC COVID-19 Response Team, 2020).

Автори зауважують, що наразі немає специфічної противірусної терапії, а лікування коронавірусної хвороби є лише симптоматичним. Водночас вони наголошують, що фізичне дистанціювання, як один із найважливіших нині заходів для обмеження поширення COVID-19,

призвело до нагальних змін у реорганізації системи охорони здоров'я (CDC COVID-19 Response Team, 2020; Hoehl et al., 2020; Wei et al., 2020). Якщо екстрену та невідкладну допомогу наразі надають пацієнтам у медичних закладах, як і раніше, то планові та неекстрені послуги забезпечують тільки служба телемедицини або взагалі відстрочують (Cohen et al., 2020).

Підстави для створення настанов

Спінальні м'язові атрофії — це група тяжких спадкових генетично-детермінованих захворювань, для яких характерна прогресуюча дегенерація мотонейронів передніх рогів спинного мозку, що призводять до прогресивного розвитку слабкості м'язів та їх атрофії. Загалом пацієнти із цією патологією мають підвищений ризик респіраторних інфекцій і, можливо, можуть мати і підвищений ризик розвитку тяжких симптомів COVID-19.

Як зазначають експерти, нині бракує даних про те, як саме надзвичайна ситуація в галузі охорони громадського здоров'я, викликана коронавірусною хворобою, та перебудова системи охорони здоров'я можуть позначитися на якості надання медичної допомоги пацієнтам зі спінальною м'язовою атрофією. Поки що також недостатньо даних доказової медицини щодо перебігу COVID-19 у таких пацієнтів.

На фармацевтичному ринку нині доступні та схвалені Управлінням із контролю якості харчових продуктів

і лікарських засобів США (FDA) препарати для лікування спинальної м'язової атрофії, нусінерсен і онасемноген абепарвовек-ксайой, які змінюють якість життя та природний перебіг захворювання, сприяючи поліпшенню рухової функції таких пацієнтів і підвищенню їхньої виживаності (FDA, 2018, 2020; Ramdas and Servais, 2020). Але зазначені препарати не дають змоги повністю подолати хворобу, тому пацієнти (особливо ті, у кого ознаки спинальної аміотрофії з'явилися відразу після народження) продовжують жити із серйозними супутніми патологіями. Вони можуть мати тяжкі ураження легень і потребувати щоденної підтримувальної терапії, а також ретельного дотримання відповідних схем лікування (Veerapandiyan, 2019).

Як зауважують експерти, застосування обох схвалених препаратів також потребує посиленого використання ресурсів системи охорони здоров'я.

Для розроблення рекомендацій щодо надання медичної допомоги пацієнтам зі спинальною м'язовою атрофією під час нинішньої надзвичайної ситуації в галузі охорони здоров'я група авторів створила експертну комісію, до якої було залучено фахівців у галузі нервово-м'язових захворювань. Провідні експерти з лікування неврологічних захворювань із США та Європи отримали запрошення доєднатися до цієї комісії. Основним способом їхнього спілкування була електронна пошта. Автори ретельно, крок за кроком, розглядали важливі питання з надання допомоги пацієнтам зі спинальною м'язовою атрофією під час пандемії та намагалися досягти консенсусу у виробленні відповідних рішень. Власне, настанови, що відображають консенсусну точку зору всіх учасників цього процесу, були прийняті одногослосно.

Медична допомога пацієнтам зі спинальною м'язовою атрофією в умовах пандемії COVID-19

Передусім в умовах пандемії, пацієнти зі спинальною м'язовою атрофією та члени їхніх сімей, як зазначають експерти, мають дотримуватися національних і місцевих рекомендацій, а також усіх додаткових настанов для осіб, які мають підвищений ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 (CDC, 2020; ECDC; 2020). Зокрема, необхідно виконувати клінічні поради, що стосуються лікування коронавірусної хвороби і діють у медичних закладах, де такі пацієнти отримують медичну допомогу.

Як зауважують автори, зростання захворюваності на COVID-19 створює величезне навантаження на систему охорони здоров'я та медичних працівників, що призводить до тимчасового призупинення надання планових і/або неекстрених послуг і процедур. У деяких випадках ці обставини можуть перешкоджати плановому обслуговуванню пацієнтів зі спинальною м'язовою атрофією. Лікування згаданого нервово-м'язового захворювання є критично важливим для здоров'я та нормального самопочуття пацієнтів, які потерпають від нього, а тому не може розцінюватися як необов'язкове чи неекстрене. Особливо це стосується дітей дошкільного віку з інфантильною формою спинальної м'язової атрофії.

Нусінерсен вводиться інтратекально. Рекомендована схема лікування: чотири навантажувальні дози протягом

перших двох місяців, далі — підтримувальні дози кожні чотири місяці. В інструкції для медичного застосування лікарського засобу на території США зазначено інформацію щодо пропуску введення нусінерсену: якщо отримання навантажувальної дози було відстрочено або пропущено з певної причини, слід ввести її якнайшвидше, дотримуючись мінімального інтервалу 14 днів між дозуваннями препарату, і надалі продовжувати лікування за призначеною схемою. Якщо отримання підтримувальної дози було відстрочено або пропущено, необхідно ввести її якомога швидше та продовжувати застосування препарату що чотири місяці (FDA, 2018).

У відповідь на запит про додаткову інформацію щодо цього питання компанія Біоген (Biogen, США) надала дані моделювання фармакокінетики лікарського засобу, отримані на підставі аналізу зразків цереброспинальної рідини та плазми 370 пацієнтів, які брали участь у програмі клінічних досліджень (неопубліковані дані компанії Біоген; особисте спілкування за допомогою електронної пошти і телефонних дзвінків). Вищі концентрації нусінерсену в цереброспинальній рідині корелюють з ефективнішим поліпшенням рухової функції пацієнтів і зниженням рівня нейрофіламентів. Щоб підтримувати такий вміст нусінерсену в цереброспинальній рідині, треба вводити препарат що чотири місяці (Finkel et al., 2017; Luu et al., 2017; Mercuri et al., 2018).

За даними моделювання фармакокінетики на етапі підтримувальної терапії, одна затримка введення вказаного препарату на місяць призводить до зниження концентрації нусінерсену в цереброспинальній рідині приблизно на 10 %. Якщо пацієнт продовжить дотримуватися стандартної схеми введення підтримувальних дозувань лікарського засобу, то рівноважна концентрація нусінерсену в цереброспинальній рідині відновиться. У разі, якщо пацієнт пропустить введення дози препарату через чотири місяці, а замість цього отримає її через пів року, то наступну дозу нусінерсену слід призначити через два місяці, як було заплановано спочатку. Тобто в такий спосіб рівноважна концентрація лікарського засобу в цереброспинальній рідині вирівнюється. Проте, якщо змінити стандартну схему введення препарату і ввести наступну дозу препарату через чотири місяці після затриманої процедури, то період відновлення рівноважної концентрації нусінерсену в цереброспинальній рідині буде занадто довгим.

А. Veerapandiyan et al. наголошують, що необхідно докласти всіх зусиль, щоб якнайшвидше ввести пацієнтові пропущену дозу нусінерсену та надалі ретельно дотримуватися початкової схеми застосування препарату для отримання максимального ефекту такого медикаментозного втручання.

Генотерапевтичний препарат онасемноген абепарвовек-ксайой слід вводити одноразово у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 60 хвилин із подальшим спостереженням упродовж кількох годин в умовах медичного закладу. Після цього декілька тижнів під час імуносупресивного лікування кортикостероїдами має тривати ретельний амбулаторний нагляд і лабораторний моніторинг стану пацієнта. Хворі на спинальну м'язову атрофію, які отримують інфузію препарату онасемногену

абепарвовек-ксайой, потребують застосування пероральних кортикостероїдів принаймні протягом двох місяців.

Як зазначають експерти, пацієнтам, які приймають кортикостероїди, слід рекомендувати самостійно не припиняти таку терапію, якщо тільки це не буде обговорено та схвалено неврологом, який їх спостерігає. Особам, які отримують терапію кортикостероїдами, та членам їхніх сімей в умовах пандемії COVID-19 необхідно особливо ретельно дотримуватися фізичного дистанціювання та інших рекомендованих запобіжних заходів.

Генна терапія також потребує частого лабораторного контролю для вчасного виявлення порушень функції печінки, підвищеного рівня тропоніну та тромбоцитопенії. Вносити зміни до стандартного графіка моніторингу можна лише після обговорення цього питання з лікарем-неврологом. Для мінімізації ризиків, якщо це клінічно доцільно, варто розглянути такі альтернативні варіанти, як забір зразків крові пацієнта вдома та спілкування з лікарем за допомогою телемедицини.

Лікування спінальної м'язової атрофії, як правило, передбачає участь спеціальної команди медичних працівників і безпечні умови, а під час пандемії це може бути складно. За таких умов автори рекомендують медичним працівникам співпрацювати з такими пацієнтами, щоб уникнути відстрочення лікування. Рання та безперервна терапія дає змогу досягати кращих результатів, які можуть допомогти уповільнити прогресування хвороби та розвиток ускладнень, особливо в дітей з інфантильною формою спінальної м'язової атрофії (Finkel et al., 2017; Mercuri et al., 2018; Dangouloff and Servais, 2019; Mendell et al., 2017).

Як зазначають A. Veerapandiyar et al., рішення щодо такого лікування має бути індивідуалізованим та узгоджуватися як із пацієнтом, так і членами його родини та лікарем, зважаючи на місцеві умови, політику конкретного медичного закладу та заходи профілактики COVID-19. Страхів компанії зазвичай вимагають проведення стандартизованих фізикальних обстежень перед курсом такої терапії та в обов'язковому порядку — після або під час лікування, для забезпечення документального підтвердження його впливу на стан пацієнта.

На думку науковців, в умовах пандемії коронавірусної хвороби такі обстеження потрібно відкласти, щоб мінімізувати ризики інфікування ослаблених пацієнтів. У деяких ситуаціях можна робити часткове оцінювання їхнього функціонального стану за допомогою засобів телемедицини.

Автори наполегливо рекомендують забезпечувати безперервне лікування пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією препаратами нусінерсен і онасемноген абепарвовек-ксайой навіть за браку можливості проведення повного формального клінічного та фізикального оцінювання ефективності терапії. Неврологи можуть обговорювати ці потреби з організаціями, які оплачують таким пацієнтам відповідну медичну допомогу.

Клінічну необхідність проведення постійних фізіотерапевтичних, реабілітаційних і логопедичних процедур треба оцінювати в кожному конкретному випадку та припиняти або продовжувати їх після досягнення згоди між лікарем і пацієнтом.

Виявлення спінальної м'язової атрофії та ранній початок терапії

Програми первинного обстеження новонароджених дають змогу виявляти пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією та розпочинати лікування ще до появи симптомів захворювання, що значно поліпшує результати терапії (De et al., 2019).

Скринінг новонароджених для діагностики спінальної м'язової атрофії нині проводять або впроваджують у понад 30 штатах США (Newborn Screening for SMA, 2020). Нині загальний вплив пандемії COVID-19 на програми скринінгу новонароджених для діагностики спадкових генетично-детермінованих захворювань не з'ясовано. Проте автори вважають, що це може асоціюватися із затримкою впровадження системи первинного обстеження новонароджених у певних штатах через спрямованість ресурсів системи охорони здоров'я на боротьбу з коронавірусною хворобою. Власне, можуть бути обмежені можливості проведення обстежень осіб під час візитів і забору зразків крові для аналізу, адже багато медичних закладів в умовах пандемії COVID-19 суттєво звужують візити пацієнтів для обстежень або переходять на засоби телемедицини (Cohen et al., 2020).

A. Veerapandiyar et al. акцентують на тому, що для забезпечення максимальної безпеки пацієнтів і їхніх опікунів в умовах пандемії необхідно проводити термінове обстеження немовлят зі спінальною м'язовою атрофією, виявленою під час скринінгу новонароджених, а також якомога швидше розпочинати лікування з дотриманням усіх регіональних рекомендацій і правил медичного закладу, зумовлених надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я.

Висновки

Пандемія COVID-19 створює величезні виклики для всієї медичної галузі, тому рекомендації щодо конкретних захворювань швидко змінюються. Основні положення, на дотриманні яких наполягають автори, є такими:

- лікування спінальної м'язової атрофії необхідно вважати обов'язковим і не відстрочувати або переривати, якщо це можливо;
- важливо продовжувати дотримуватися початкової схеми застосування препарату нусінерсен після затримки введення однієї дози;
- стандартизовані фізикальні обстеження для оцінювання ефективності терапії, які потрібні для збереження страхового покриття вартості лікування пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією, мають бути адаптовані до поточної ситуації.

Експерти також рекомендують медичним працівникам суворо дотримуватися встановлених правил боротьби з COVID-19 і тісно співпрацювати з місцевими органами влади й керівництвом лікувальних закладів для забезпечення своєчасної та безперервної медичної допомоги пацієнтам зі спінальною м'язовою атрофією з урахуванням потенційних ризиків коронавірусної хвороби.

Підготувала **Наталія Купко**