

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНЗУС ЗА ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА

На иницијатива на:



Национална Алијанса за Невромускулни
заболувања и невронаука ГАНГЛИОН Скопје

во соработка со:



Македонско невролошко здружение



Здружение на педијатрите на Македонија



Здружение на физијатри на Македонија

Декември, 2021 година

Благодарност до Авторите

Доцент д-р Иван Барбов

Професор д-р Аспазија Софијанова

Професор д-р Драгана Петровска Цветковска

Доцент д-р Валентина Коевска

Д-р Гоце Калцев

СОДРЖИНА

1. СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА	6
2. ПАТОГЕНЕЗА НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА	6
3. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА	7
4. ДИЈАГНОЗА НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА	8
5. ФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА	10
5.1. NUSINERSEN	10
5.2. RISDIPLAM	17
6. ФИЗИКАЛНА ТЕРАПИЈА И МЕДИЦИНСКА РЕХАБИЛИТАЦИЈА	22
7. ОРТОПЕДСКИ ИНТЕРВЕНЦИИ	23
8. ЛЕКУВАЊЕ НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ НАРУШУВАЊА И НАРУШУВАЊА НА ГОЛТАЊЕТО	24
9. РЕСПИРАТОРНА НЕГА	25
10. ИТНИ СОСТОЈБИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО СМА	27
11. ЦЕЛИ И ОЧЕКУВАЊА ОД ТРЕТМАНОТ НА ПАЦИЕНТИТЕ СО СМА	28
КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА	31

СПИСОК НА КРАТЕНКИ

CMA	спинална мускулна атрофија
SMN1 ген	survival motor neuron 1 ген
SMN	survival motor neuron
mRNA	messenger ribonucleic acid
пред-mRNA	пре-messenger ribonucleic acid
EMG	електромиографија
ENG	електроенцефалографија
CPK	креатинин фосфокиназа
MLPA	мултиплексна лигатура
NGS	секвенционирање на нова генерација
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
МАЛМЕД	Агенција за лекови и медицински средства на Република Северна Македонија
CHOP INTEND	Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development
RULM	Revised Upper Limb Module
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
MFM	Motor Function Measure
6MWT	6-minute walk test
NIV	неинвазивна вентилација
CPAP	Continuous positive airway pressure

FVC	форсиран витален капацитет
SaO ₂	артериска кислородна сатурација
paO ₂	парцијален притисок на кислород во артериска крв
paCO ₂	парцијален притисок на јаглероден диоксид во артериска крв
CO ₂	јаглероден диоксид
i.v.	интравенско
NG-сонда	назогастрична сонда
G-сонда	гастростомна сонда
REM	Rapid Eye Movement
NREM	Non-Rapid Eye Movement

Во Република Северна Македонија, процесот на откривање, дијагностика, третман, рехабилитација и следење на пациентите со спинална мускулна атрофија (СМА) се одвива во повеќе здравствени установи. Пациентите со СМА, во зависност од нивната возраст, се лекуваат на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести, Скопје како и на ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија, Скопје, како национални референтни центри за спинална мускулна атрофија во нашата држава. Сепак, менаџментот на СМА е мултидисциплинарен во кој се вклучени и други здравствени работници и установи како ЈЗУ Универзитетската клиника за физикална медицина и рехабилитација, Скопје како и Клиниката за ортопедија при ЈЗУ Универзитетска клиника за ТОАРУЦИЛ, Скопје кои значајно придонесуваат во физикалната терапија, рехабилитација и евалуацијата како и хируршкиот третман на компликациите кај пациентите.

ЗАБЕЛЕШКА:

Сите здравствени работници вклучени во дијагностика, рехабилитација, лекување, нутриција и акутна грижа на пациентите со СМА треба да ги имплементираат и следат последните објавени препораки:

- Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care (Mercuri E et al. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:103–11) достапно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290580/>
- Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics (Finkel R et al. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:116–125), достапно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305137/>.

1. СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА

Спинална мускулна атрофија (СМА) претставува ретко, вродено, генетско, невродегенеративно заболување, кое се карактеризира со дегенерација на периферните алфа-мотоневрони во предните рогови на 'рбетниот мозок и моторните јадра на кранијалните нерви, што доведува до прогресивна мускулна слабост и атрофија.

СМА е најчестата генетска причина за доенечка смрт, со инциденца од 1 на 6.000 до 10.000 живородени.

2. ПАТОГЕНЕЗА НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА

СМА е последица на мутација и/или делеција во *SMN1* генот кој го кодира протеинот за преживување на моторниот неврон 1 (анг. survival motor neuron 1, SMN1), кој се наоѓа во 5q11.2-q13.3. Приближно 96% од пациентите имаат делеција на егзоните 7 и 8 од генот *SMN1*, а во ретки случаи само на егзонот 7. Кај 3-4% од случаите пронајдена е друга мутација во комбинација со типичната делеција. СМА се наследува автосомно рецесивно, двете копии на *SMN1* генот треба да имаат мутации/делеции за да се изрази фенотипот на болеста. Локусот SMN на 5-от хромозом, исто така, содржи *SMN2* ген кој структурно е блиску до *SMN1* генот. *SMN2* генот е непроменет кај пациентите со СМА, бројот на копии се движи од 1 до 6 и може да ја одреди сериозноста на болеста. *SMN1* генот ја кодира главната количина на SMN протеинот со целосна должина, додека 90% од *SMN2* mRNA не вклучува егзон 7, со што се синтетизира нефункционален SMN протеин кој брзо се деградира. SMN протеинот има особено важна улога во нормалното функционирање на алфа-мотоневроните. Намалени нивоа на SMN протеин се забележани во 'рбетниот мозок, во периферните клетки, вклучувајќи ги скелетните мускули, крвните клетки и фибробластите кај пациентите со СМА во споредба со нивоата кај здравите лица.

3. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА

Главните симптоми на болеста се мускулна хипотонија, прогресивна проксимална мускулна слабост, поизразена во долните екстремитети, намалена мускулна маса (скелетна мускулна атрофија), губиток на постигнатата моторна функција и кај понапредната фаза на болеста булбарна слабост. Меѓуребрените респираторни мускули се слаби со релативно поштедување на дијафрагмата, што резултира со граден кош во форма на „свонче“ и парадоксално дишење. Во формата која се појавува на почетокот на детството, постои мускулна хипотонија и слабост со помалку изразена булбарна и респираторна зафатеност. Мускулната атрофија води до компликации поврзани со болеста кои можат да влијаат врз преживувањето: на пр. искривување на 'рбетниот столб (сколиоза), повторувачки епизоди на пневмонија, тешкотии со спиење и исхрана, потреба од респираторна, нутритивна, ортопедска и поддршка при одење. Симптомите исто така вклучуваат васкуларни дефекти, срцеви аритмии и метаболни абнормалности. Сите овие симптоми водат кон губиток на квалитетот на живот на пациентите со СМА.

СМА се класифицира во следните типови, врз основа на возраста и на максимално постигнати моторни пресвртници, *Табела 1*.

Тип	Тежина	Година на појава на симптоми	Постигната моторна функција			Типични симптоми	Типично SMN2 број на копии*	Животен век
			Можат да седат	Можат да стојат	Можат да одат			
0 ^{2,3}	Тешка	пренатално	×	×	×	• Тешка хипотонија	1	<6 месеци
1 ⁴⁻⁸	Тешка	0–6 месеци	×	×	×	• Респираторно затајување	2	<2 години
2 ⁴⁻⁸	средна	<18 месеци	✓	×	×	• Респираторни компликации • Врзан за инвалидска количка	3	>2 години
3 ⁴⁻⁸	Лесна	>18 месеци	✓	✓	потпомогнато	• Мускулна слабост	3–4	Нормален
4 ^{3,9}	Лесна	>5 години	✓	✓	✓	• Многу спора прогресија на мускулната слабост	>4	Нормален

*Бројот на SMN2 копии варира од 1 до 6 кај пациентите со СМА, со обратна врска забележана помеѓу типот на СМА и бројот на SMN2 копии

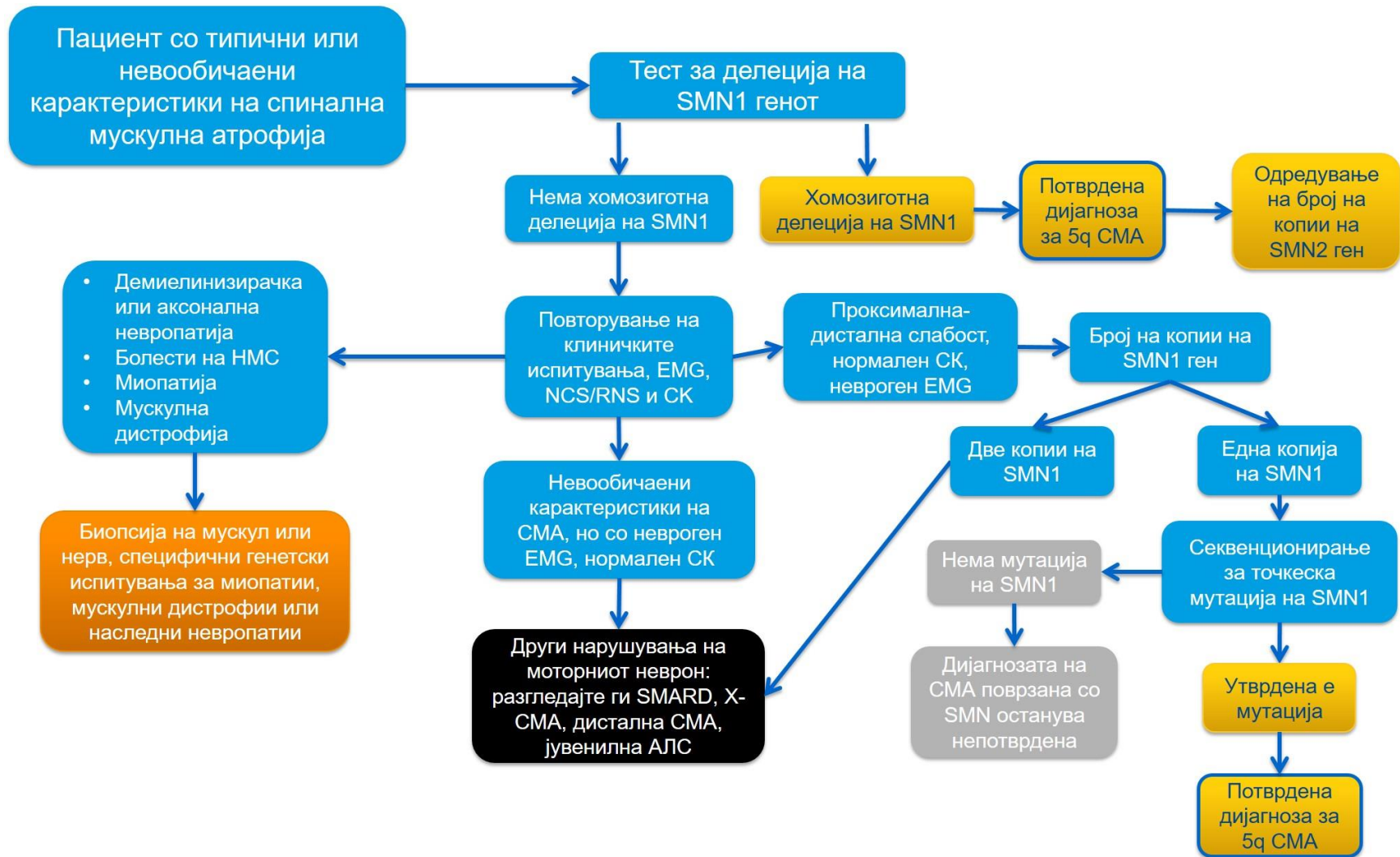
Табела 1. Класификација на спинална мускулна атрофија

4. ДИЈАГНОЗА НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА

Дијагнозата на СМА се поставува врз основа на:

- Клинички карактеристики:
 - хипотонија,
 - општа симетрична мускулна слабост поизразена проксимално наспроти дистално со задржана сензација,
 - тетивните рефлекси се отсутни или намалени.
- Слабоста во нозете е поизразена наспроти слабоста во рацете
- Студија за EMG, со податоци за повреда на предниот рог
- Нивото на СРК се движи од нормално до малку зголемено
- Конечната дијагноза се поставува со молекуларно-генетско тестирање (*Слика 1*). Златен стандард во генетската верификација е квантификацијата на SMN1 и SMN2 зависна од мултиплексна лигатура (MLPA) или квантитативна верижна реакција на полимераза или со секвенционирање на нова генерација (NGS), (*Слика 1*).

Во повеќето случаи, бројот на копии на SMN2 генот ја одредува сериозноста на болеста, иако постојат и исклучоци. Пациентите со СМА тип 1 обично имаат 2 копии на SMN2 генот, 3 копии кај оние со СМА тип 2, 4 копии кај СМА тип 3 и кај оние со СМА тип 4 има 4-6 копии на SMN2 генот.



Слика 1. Алгоритам за дијагностика на спинална мускулна атрофија

5. ФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА

Еден од начините за фармаколошко лекување на СМА е преку зголемување на производството на функционален SMN протеин во телото. Овој начин на лекување со антисенс олигонуклеотид (nusinersen или risdiplam) често се нарекува и „SMN-базиран“ пристап бидејќи е насочен кон SMN2 генот. Постојат и други пристапи за третман на СМА кои се насочени кон директна замена или поправка на мутираниот SMN1 ген како што е генската терапија со onasemnogene aobparvovес. Овој третман е одобрен во мај 2019 година од страна на Администрацијата за храна и лекови на САД (анг. Food and Drug Administration, FDA) и во мај 2020 година од Европската агенција за лекови (анг. European Medicines Agency, EMA). Досега, овој лек не е регистриран во нашата држава.

Подолу се прикажани само одобрените лекови во нашата држава. За листа на одобрени лекови за третман на СМА во Република Северна Македонија, пристапете на: <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/>.

5.1. NUSINERSEN

Nusinersen (SPINRAZA[®]▼, трговска марка на Biogen) е модифициран антисенс олигонуклеотид кој е насочен кон специфична секвенца во рамките на интронот 7 на SMN2 пред-mRNA за да промовира вклучување на егзон 7 и со тоа да синтетизира поголема количина од функционален SMN протеин. Ова е првиот лек, одобрен за третман на сите форми на 5q СМА. Во декември 2016 година е одобрен од страна на Администрацијата за храна и лекови на САД (анг. Food and Drug Administration, FDA), мај 2017 година од Европската агенција за лекови (анг. European Medicines Agency, EMA) а септември 2021 година е одобрен од страна на Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) на Република Северна Македонија). **Во Република Северна Македонија, nusinersen е индициран за лекување на спинална мускулна атрофија предизвикана од мутација на хромозомот 5q.**

Nusinersen се применува интратекално по пат на лумбална пункција. Препорачаното дозирање е 12 mg/5 ml по примена. Лекувањето започнува со четири ударни дози (loading dose) на 0, 14, 28 и 63 ден. После тоа потребно е да се применуваат дози на одржување, еднаш на 4 месеци, (Збирен извештај за особините на лекот Spinraza.)

Најчести несакани реакции се главоболка, повраќање, болка во грбот, инфекции на горниот и долниот респираторен тракт, констипација, белодробна ателектаза, протеинурија итн.

Критериуми за започнување на третман со nusinersen

1. Пациентот треба да ги исполни следниве критериуми/услови:

- Генетски докажана 5q СМА, заради мутации во SMN1 генот,
- Пациенти кои имаат применети стандарди за нега на СМА,
- Дополнително се потребни индивидуални форми на СМА:

Кај пациенти со СМА тип 1

- Пациент со/без симптоми за СМА на возраст од 1 недела.
- Пациент со најмалку 2 копии на SMN2 генот.
- Пациентот треба да има SaO₂ >95% без потреба од континуирано помогнато дишење (вклучувајќи и CPAP - постојан позитивен притисок во дишните патишта) или дополнителен кислород.

Кај пациенти со СМА тип 2 и тип 3

- Пациент со најмалку 2 копии на SMN2 генот.
- Пациентот не е зависен од асистирана вентилација или кислород - SaO₂ >96%

2. Во моментот, на пациентот не му е потребна континуирана инвазивна вентилација.

Nusinersen не треба да се користи во комбинација со други лекови за третман на СМА

(на пр. risdiplam или onasemnogene aberavovesc), бидејќи во моментот нема докази за подобар ефект со комбинирање на неколку третмани.

Критериуми за прекин на третманот со nusinersen:

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите; ИЛИ
- Историја на заболување на централниот или периферниот нервен систем, што може да ја отежне интратекалната администрација; ИЛИ
- Тешка сколиоза што може да го спречи интратекалното администрирање на лекот; ИЛИ
- Историја на имплантиран шант; ИЛИ
- Учество во клиничка студија за СМА; ИЛИ
- Нарушување во згрутчувањето на крвта, што ќе ја направи администрацијата на лекот опасна за пациентот; ИЛИ
- Потреба од континуирана инвазивна вентилација; ИЛИ
- Нема докажано унапредување или одржување на моторната функција (проценето со тестови за мерење на моторната функција соодветно на возраста) по започнување на третманот кај пациенти во моментот на започнување на третманот.

Одлуката да се прекине третманот треба да се заснова на две проценки поделени во интервал не подолг од 12-недели, секоја направена во рок од шест недели.

Критериуми за евалуација на ефектот од третманот и продолжување на третманот:

Евалуацијата на ефектот од третманот со nusinersen и продолжување на третманот се изведува 3 месеци после шестата и пред седмата доза, а потоа на секои 12 месеци, ако продолжи третманот.

1. Кај пациентот не смее да се влоши ниту еден од следните параметри:

Кај пациенти со СМА тип 1 евалуацијата на моторните функции се изведува според некоја од следните скали:

- CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
- HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2)

Кај пациенти со СМА тип 2 евалуацијата на моторните функции се изведува според некоја од следните скали:

- Вкупен скор од моторната скала на HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)
- RULM (Revised Upper Limb Module)
- Вкупен скор на MFM (Motor Function Measure)

Кај пациенти со СМА тип 3 евалуацијата на моторните функции се изведува според некоја од следните скали:

- Вкупен скор на моторната скала HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)
- RULM (Revised Upper Limb Module)
- Вкупен скор на MFM (Motor Function Measure)
- 6-минутен тест на одење (анг. 6-minute walk test, 6MWT) - доколку е можно самостојно одење

2. Респираторна функција, оценета со спирометрија, проценка на paO_2 и $paCO_2$ за период од време без дополнително додавање на кислород.

Потребни услови за администрација на лекот во медицинска здравствена установа:

- Соба за апликација,
- Протоколи за интратекална апликација,
- Болничка соба за следење по интратекалната администрација,
- Персонал со искуство во интратекална манипулација, дијагностицирање и следење на пациенти со СМА,

- Услови и персонал за апликација на анестезија, доколку е потребно, и
- Услови за реанимација, доколку е потребно.

Специјалисти што се неопходни за подготовка на пациентот, спроведување на постапката и следење на пациентот:

- педијатар,
- невролог,
- пулмолог,
- кардиолог,
- анестезиолог,
- физиотерапевт,
- медицинска сестра, и
- радиолог, доколку е неопходно.

Времетраење на престој во болница – 48 часа

- Денот пред апликација на nusinersen треба да се направи:
 - проверка на комплет крвна слика, коагулација, уреа, креатинин,
 - консултација со анестезиолог, ако треба да се даде анестезија,
 - локално тестирање на хиперсензитивност на локални анестетици, доколку е предвидена локална анестезија,
 - евалуација на моторната функција (пред првата апликација, 3 месеци по шестата доза и последователно на секои 12 месеци),
- На денот на апликација на nusinersen:
 - набавка на лекот од болничката аптека,
 - пополнување на потребните документи (медицинска историја за пациентот, распоред и термин за терапија со nusinersen),
 - евалуација на антропометриски индикатори - висина и телесна тежина,
 - доколку е потребно, според одлука на лекарот што ја дава терапијата, може да се примени:
 - локална анестезија со:

- лидокаин - крема
- лидокаин - раствор за инјектирање 20 mg/ml-10 ml (локална инфилтрациона анестезија по скарификација).
- општа анестезија по претходна консултација со анестезиолог, пулмолог и кардиолог со кетамин (*Ketamine*), мидазолам (*Midazolam*) или калинокс (*Kalinox*) (50%/50% компримиран медицински гас - N₂O, кислород O₂)
- Администрирање на лекот:
 - Прва апликација (ден 0): пациентот не треба да јаде 2 часа пред инјектирањето и профилот на коагулација треба да биде во рамките на нормите (проценети од лекар).
 - Следни апликации: на гладно, најмалку 1 час пред инјектирањето.
 - Вијалата со nusinersen се вади од фрижидер најмалку 30 минути пред апликацијата.
 - По повлекувањето на nusinersen во шприцот, а доколку не се аплицира веднаш, лекот треба да се чува на темно (до 6 часа).
 - Подготовка на оперативна количка со потребната опрема за лумбална пункција.
 - i.v. шприцеви (за интравенско инјектирање), (3 парчиња) од по 10 ml, триделни шприцеви.
 - Две црни игли за лумбална пункција (22 G 0,7 x 38 mm од 22 G 0,7 x 90 mm).
 - Стерилни компреси x 8 стерилни гази (2 пакувања), *Opsite*, постоперативни (6,5 x 5 cm).
 - Три епрувети за ликвор од 2 ml.
 - Стерилни ракавици, престилки, маски, хируршки чаршафи без отвори.
 - Средство за дезинфекција.
 - Вијалата не се протресува.

- Извадениот волумен на ликвор преку лумбална пункција е идентичен со количината на лекот nusinersen во една вијала за една постапка (5 ml). Извадениот волумен на ликвор се распоредува во трите епрувети, кои треба веднаш да се означат и да се складираат на температура од -80°C.
- Лекот nusinersen треба да се дава бавно, во тек на 2-3 минути.
- Еден час по процедурата, пациентот треба да биде во антидекубитална положба (да лежи на страна).
- Обезбедување опрема за кардио-респираторен мониторинг (доколку е потребно).
- Следење на пациентот по постапката
 - Проверете ја состојбата на: час 0 / час 1 / час 2 (T°/дишење/пулс/сатурација) при првата постапка, а во следните, само во 1-от час.
 - Дозволено е јадење по првиот час, доколку пациентот е добро.
 - Следење на синдром по пункција.
 - Следење на местото на инјектирање за локални реакции.
 - Општа состојба: температура, повраќање
 - Лекарот ќе го испише пациентот од болница откако ќе ја процени неговата состојба. Пациентот може да ја напушти клиниката по апликацијата, не порано од 2 часа при првата процедура или 1 час при следните процедури, доколку јадел, пиел течности и се чувствува добро.
 - Подготовка на медицинската документација на пациентот
 - Враќање на празната вијала и нејзиното пакување во болничката аптека. Таа не се фрла.

▼ Овој лек подлежи на дополнителен мониторинг кој ќе придонесе за брза идентификација на нови информации за безбедноста на лекот. Здравствените работници се замолуваат да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции.

5.2. RISDIPLAM

Risdiplam (EVRYSDI[®]▼, трговска марка на Roche) е лек кој се прима орално. Тој е модификатор за врзување на SMN2 пре-mRNA, и тоа за две специфични места на интрон 7 и на егзон 7. Тоа овозможува подобро препознавање и промоција на спојувањето на егзон 7. Тој се задржува и се произведува зрела SMN2 mRNA со целосна должина која овозможува брзо и трајно зголемено производство на доволни количини на функционален SMN протеин во крвта. Risdiplam е мала молекула, дизајнирана да ја премине крвно-мозочната бариера и има системска дистрибуира во ЦНС и во другите ткива во телото после орална администрација.

Risdiplam е првиот одобрен лек за орална употреба кој може да се администрира во домашни услови, одобрен од страна на Администрацијата за храна и лекови во САД во август 2020 година, Европската агенција за лекови во март 2021 година и во јули 2021 година е одобрен од страна на Агенција за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) на Република Северна Македонија. **Во Република Северна Македонија е индициран за третман на 5q СМА, кај пациенти на возраст од 2 месеца и постари, со клиничка дијагноза на СМА тип 1, тип 2 или тип 3 или со една до четири SMN2 копии.**

Risdiplam се доставува во стаклено килибарно шише кое содржи 60 mg risdiplam во 2,0 g прашок за перорална суспензија (0,75 mg/ml). Нерастворениот прашок треба да се чува на собна температура во оригиналното стаклено шише заштитено од светлина.

Risdiplam мора да се раствори од страна на квалификувано лице/здравствен работник како орален раствор пред да биде издаден. Подготовката на орален раствор вклучува процес во 6 чекори:

1. Нежно потчукнете го дното на шишето за да се размеша прашокот.
2. Отстранете го капачето со притисок надолу а потоа свртете на лево (обратно од стрелките на часовникот). Не фрлајте го капачето.
3. Внимателно истурете 79 mL прочистена вода или стерилна вода за инјекции во шишето.

4. Држете го шишето на масата со една рака. Вметнете го адаптерот за шише на притисок во отворот со туркање надолу со другата рака. Проверете дали тоа е комплетно притиснато на отворот на шишето. Ова ќе помогне да се превенира евентуално истекување.
5. Ставете го капачето на шишето. Осигурете се дека капачето на шишето е затворено после растворање. Ова ќе помогне да се превенира евентуално истекување. Свртете го капачето на десно (во правец на стрелките на часовникот) за да го затворите шишето. Проверете дали шишето е комплетно затворено и потоа затресете го 15 секунди. Почекајте 10 минути. Треба да добиете просирен раствор. Потоа повторно протресете 15 секунди.
6. Пресметајте го датумот на „Не користете за лекување по“ на оралниот раствор како 64 дена по растворањето. (Забелешка: Денот на растворање се смета како Ден 0). На пример, ако растворањето е на 1. април, датумот на „Не користете за лекување по“ ќе биде 4. јуни. Впишете го датумот на лепенката на шишето и на пакувањето. Вратете го шишето во оригиналното пакување, со шприцевите (во џебовите), Внатрешното упатство и Инструкциите за употреба. Чувајте ја амбалажата со лекот во фрижидер во исправена позиција. Ова ќе помогне да се превенира евентуално истекување.

По растворање, шишињата треба да бидат спакувани во нивните оригинални надворешни картонски кутии, заштитени од светлина. Шишињата со risdiplam мора да се чуваат во фрижидер на температура од 2°C до 8°C постојано, во исправена позиција за да се избегне истекување. Ако шишето со risdiplam е оставено надвор од фрижидерот, повторно ставете го во фрижидер што е можно побрзо. Врз основа на студии за стабилност, оралниот раствор на risdiplam може да се остави на собна температура неколку часа (на пр. 2-3 часа) еднаш или двапати во периодот на траење. Овие услови немаат никакво влијание врз стабилноста на risdiplam. Затоа, не фрлајте го шишето со risdiplam ако е оставено на собна температура. Шишињата можат да бидат однесени дома од страна на самиот пациент/лицето кое се грижи за пациентот или друго овластено лице. Пациентот треба да

се советува секогаш да го одржува шишето во исправена положба минимизирајте ја можноста за појава на какво било истекување.

Препорачаната дневна доза на risdiplam која се зема еднаш во текот на денот е одредена од возраста и телесната тежина (погледнете ја *Табела 2.* (Збирен извештај за особините на лекот Evrysdi.) Risdiplam се зема орално еднаш дневно после оброк во приближно исто време секој ден, со употреба на орален шприц (6 ml/12 ml) за повеќекратна употреба, обезбедени во пакувањето и/или преку гастростомна сонда (G-сонда) или преку назогастрична сонда (NG-сонда).

Табела 2. Дозен режим на risdiplam за различна возраст и телесна тежина

<i>Возраст и телесна тежина</i>	<i>Препорачана дневна доза</i>
2 месеци до < 2 години	0,20 mg/kg
≥ 2 години (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 години (≥20 kg)	5 mg

Најчести несакани реакции се инфекции на горниот респираторен тракт, пневмонија, пирексија, констипација, назофарингитис, главоболка, бронхитис, дијареа, ринитис.

Критериуми за вклучување на третман со risdiplam:

1. Пациентот треба да ги исполни следниве критериуми/услови:

- Генетски докажана 5q СМА, заради мутации во SMN1 генот,
- Пациенти кои имаат применети стандарди за нега на СМА,
- Дополнителни барања при поединечни форми на СМА:

Кај пациенти со СМА тип 1

- Пациент на возраст од 2 месеци или повеќе.
- Пациент со најмалку 2 копии на SMN2 генот.
- Пациентот треба да има SaO₂ >95% без потреба од континуирано помогнато

дишење (вклучувајќи и СРАР - постојан позитивен притисок во дишните патишта) или дополнителен кислород.

Кај пациенти со СМА тип 2 и тип 3

- Пациент со најмалку 2 копии на SMN2 генот.
- Пациентот не е зависен од асистирана вентилација или кислород - SaO₂ >96%

2. Во моментот, на пациентот не му е потребна континуирана инвазивна вентилација.

Risdiplam не треба да се користи во комбинација со други лекови за третман на СМА (на пр. nusinersen или onasemnogene aberavovoc), бидејќи во моментот нема докази за подобар ефект со комбинирање на неколку третмани.

Критериуми за прекин на третманот со risdiplam:

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите; ИЛИ
- Присуство на тешки бубрежни и хепатални заболувања; ИЛИ
- Учество во клиничка студија за СМА; ИЛИ
- Потреба од континуирана инвазивна вентилација; ИЛИ
- Нема докажано унапредување или одржување на моторната функција (проценето со тестови за мерење на моторната функција соодветно на возраста) по започнување на третманот кај пациенти во моментот на започнување на третманот.

Одлуката да се прекине третманот треба да се заснова на две проценки поделени во интервал не подолг од 12-недели, секоја направена во рок од шест недели.

Критериуми за евалуација на ефектот од третманот и продолжување на третманот, пред почетокот на третманот и на секои 12 месеци потоа:

Евалуацијата на ефектот од третманот со risdiplam и продолжување на третманот се

изведува на секои 12 месеци, ако продолжи третманот.

1. Кај пациентот не смее да се влоши ниту еден од следните параметри:

Кај пациенти со СМА тип 1 евалуацијата на моторните функции се изведува според некоја од следните скали:

- CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
- HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2)

Кај пациенти со СМА тип 2 евалуацијата на моторните функции се изведува според некоја од следните скали:

- Вкупен скор од моторната скала на HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)
- RULM (Revised Upper Limb Module)
- Вкупен скор на MFM (Motor Function Measure)

Кај пациенти со СМА тип 3 евалуацијата на моторните функции се изведува според некоја од следните скали:

- Вкупен скор на моторната скала HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)
- RULM (Revised Upper Limb Module)
- Вкупен скор на MFM (Motor Function Measure)
- 6-минутен тест на одење (анг. 6-minute walk test, 6MWT) - доколку е можно самостојно одење

2. Респираторна функција, оценета со спирометрија, проценка на paO_2 и $paCO_2$ за период од време без дополнително додавање на кислород.

▼ Лекот подлежи на дополнителен мониторинг кој ќе придонесе за идентификација на нови информации за безбедноста на лекот. Здравствените работници се замолуваат да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции.

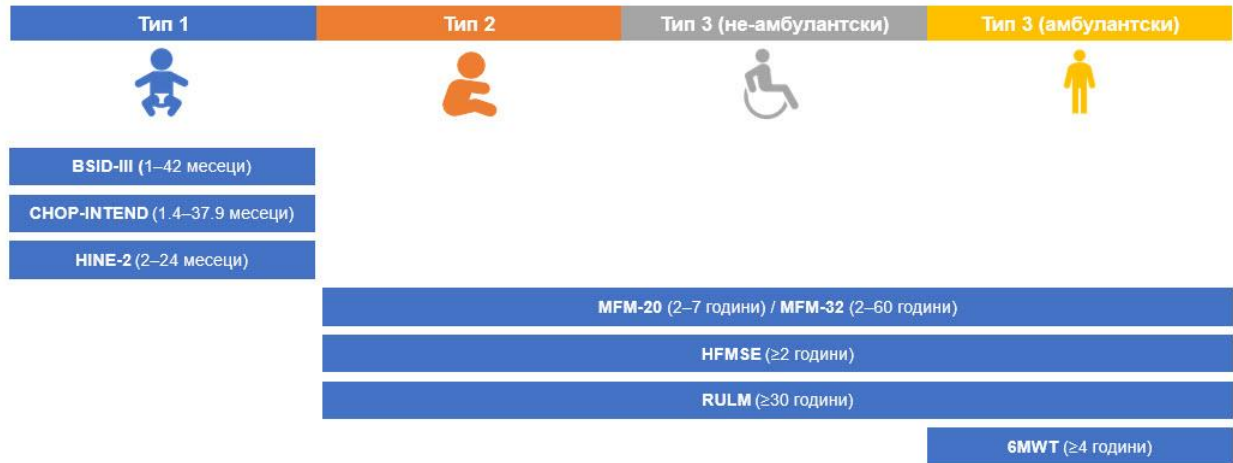
6. ФИЗИКАЛНА ТЕРАПИЈА И МЕДИЦИНСКА РЕХАБИЛИТАЦИЈА

Во рамките на физикална терапија и рехабилитација се применуваат вежби од типот на активни вежби, активно-потпомогнати и пасивни вежби. Од особено значење се вежбите за истегнување, позиционирање, вежба за мобилност, респираторните вежби и обуката за употреба на ортози и ортопедски помагала. Тие се конзистентни со типот и тежината на СМА и се изведуваат под контрола на физијатар, а се спроведуваат од страна на физиотерапевт со искуство во невромускулни нарушувања. Цели на физиотерапевтската рехабилитација се:

- превенција и совладување на контрактури (колкови, колена, скочни зглобови, рамена, лактови, прсти на шаките),
- превенција и корекција на деформитетите на 'рбетниот столб - сколиоза,
- одржување и зголемување на обемот на движењата во сите зглобови,
- едукација и спроведување на секојдневните активности и
- одржување на функционалната способност, а со тоа и подобар квалитет на живот.

Ефикасноста и успешноста на третманот кај пациентите со СМА може да се измери со помош на Скали за мерење на моторната функција, *Слика 3*. Која скала ќе се користи зависи од типот на болеста, возраста и амбулаторниот статус. Нивното изведување и интерпретација е во надлежност на квалификуван физијатар со искуство во работа со невромускулни заболувања и запознаен и обучен за изведување на истите. Кај СМА, овие тестови се вршат најмалку еднаш на 12 месеци. Децата со СМА тип 1 обично не можат да седат без поддршка па кај нив мерките за исходот од лекувањето се насочени кон преживување, како и следење на моторниот развој т.е. постигнување на нови моторни пресвртници и промени во способностите на моторната функција. Пациентите со СМА тип 2 и 3 имаат помалку тежок фенотип во споредба со тип 1 и обично се дефинираат како амбулантни или не-амбулантни. Мерките за исходот од лекувањето се насочени кон можноста за подобрување на моторната функција и според тоа, потенцијално постигнување на нови моторни пресвртници. Како и да е моторните скали може да се користат за следење на прогресијата, стабилизацијата или регресијата на болеста додека

пациентот прима терапија. Која специфична скала ќе се користи за проценка на моторната функција зависи од тежината на болеста, возраста и амбулаторниот статус, *Слика 3*.



6MWT, 6-minute walk test; BSID-III, Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; CHOP-INTEND, Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; HINE-2, Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2; MFM, Motor Function Measure; RULM, Revised Upper Limb Module.

Слика 3. Специфични скали за проценка на моторната функција кај СМА

7. ОРТОПЕДСКИ ИНТЕРВЕНЦИИ

Кај пациенти со СМА тип 1 и 2, пред созревање на коските, на секои 6 месеци, треба да се следи сколиоза над 20° , а потоа еднаш годишно. Употребата на спинални шини се препорачува за хипотонични деца со сколиоза над 20° , кај кои достигнувањето на зрелоста на коските трае подолги периоди. Пациентот се упатува на ортопедска хирургија, кога аголот на Коб е $\geq 50^\circ$ или се зголемува за $\geq 10^\circ$ годишно. Се проценуваат дополнителни фактори, како што се влошување на респираторната функција, изразена кифоза, нарушена телесна рамнотежа. Евалуацијата на капацитетот на вентилирање е од суштинско значење пред и по оперативната интервенција. На пациентите на возраст од 8-10 години им се имплантираат стабилизатори, што овозможува раст на коските. Кај пациенти над 12 години се врши спинална фузија.

Еднострана или билатерална корекција на колкот и зглобни контрактури се изведуваат кај пациенти со значителна болка.

8. ЛЕКУВАЊЕ НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ НАРУШУВАЊА И НАРУШУВАЊА НА ГОЛТАЊЕТО

Кај сите форми на СМА важно е да се процени присуството на гастроезофагеален рефлукс, опстипација, одложен гастричен исцедок или повраќање.

Кај пациенти со СМА тип 1, типична е булбарна слабост со дисфагија и масетерски контракции. Додека не се постави трајна гастростома (G-сонда), потребни се привремени назогастрични (NG-сонда) или назојејунална сонда. Нутриционист треба да ги земе предвид потребните количини хранливи материи, течности и електролити кои треба да се земаат за оптимален раст.

Кај пациенти со СМА тип 2, нарушувањата на голтањето се вообичаени и бараат употреба на назогастрична сонда за да помогне во обезбедувањето на потребните количини хранливи материи. Овие пациенти, како и пациентите со СМА тип 3 кои го изгубиле независното одење, се изложени на зголемен ризик од обезност со оглед на ограничените движења. Во такви случаи, тие се упатуваат на нутриционист за оптимална исхрана. Важно е добро да се приспособи внесот на витамин Д за да се спречи остеопенија и остеопороза.

9. РЕСПИРАТОРНА НЕГА

Респираторните нарушувања се типични за пациенти со СМА. За СМА тип 1, од особено значење е оксиметријата и капнографијата на секои 3 месеци, а проценката за време на спиењето е пообјективна. Ако се открие хиповентилација, важно е да се обезбеди оптимална проодност на дишните патишта - рачно и механички - Cough Assist[®] или VitalCough[®]. Првично, притисокот на инсуфлација и екскуфлација треба полека да се зголемува за 30-40 cm H₂O позитивен или негативен притисок. Неинвазивна вентилација со позитивен притисок треба да се практикува кај сите симптоматски деца со СМА, пред да се манифестираат симптомите на респираторна инсуфициенција. Одлуката за начинот на вентилација ја донесува анестезиолог реаниматор со искуство во областа на невромускулни нарушувања. Помош за дишење при индицирана неинвазивна вентилација со позитивен притисок треба да се користи кај сите доенчиња со симптоми и пациенти кои не седат, пред истите да развијат знаци на респираторна инсуфициенција. CPAP не треба да се користи за третман на хронична респираторна инсуфициенција, но може да се користи со претпазливост за одржување на функционален резидуален респираторен капацитет кај помали пациенти кои не можат да се синхронизираат со вентилаторот во режим на неинвазивна вентилација (NIV) и кои не се експлицитно хиперкапнични. Ова важи и за послабите што не седат. Исклучително е важно да се изберете соодветна маска, најмалку два вида, и прво да се користи маска за носот. Кај пациенти кои не седат, многу се препорачува со клиничка титрација да се иницира NIV и да се стави фокус на корекција на размената на гасови и намалување на напорот на респираторните мускули. Инвазивна вентилација се користи при недоволен ефект на неинвазивната вентилација. Трахеотомијата е опција кај поединечни пациенти каде што неинвазивната вентилација е недоволна или неуспешна или ако не е достапна соодветна маска. Одлуката треба да биде индивидуална, во зависност од клиничкиот статус, прогнозата и квалитетот на животот и да се базира на дискусија со семејството.

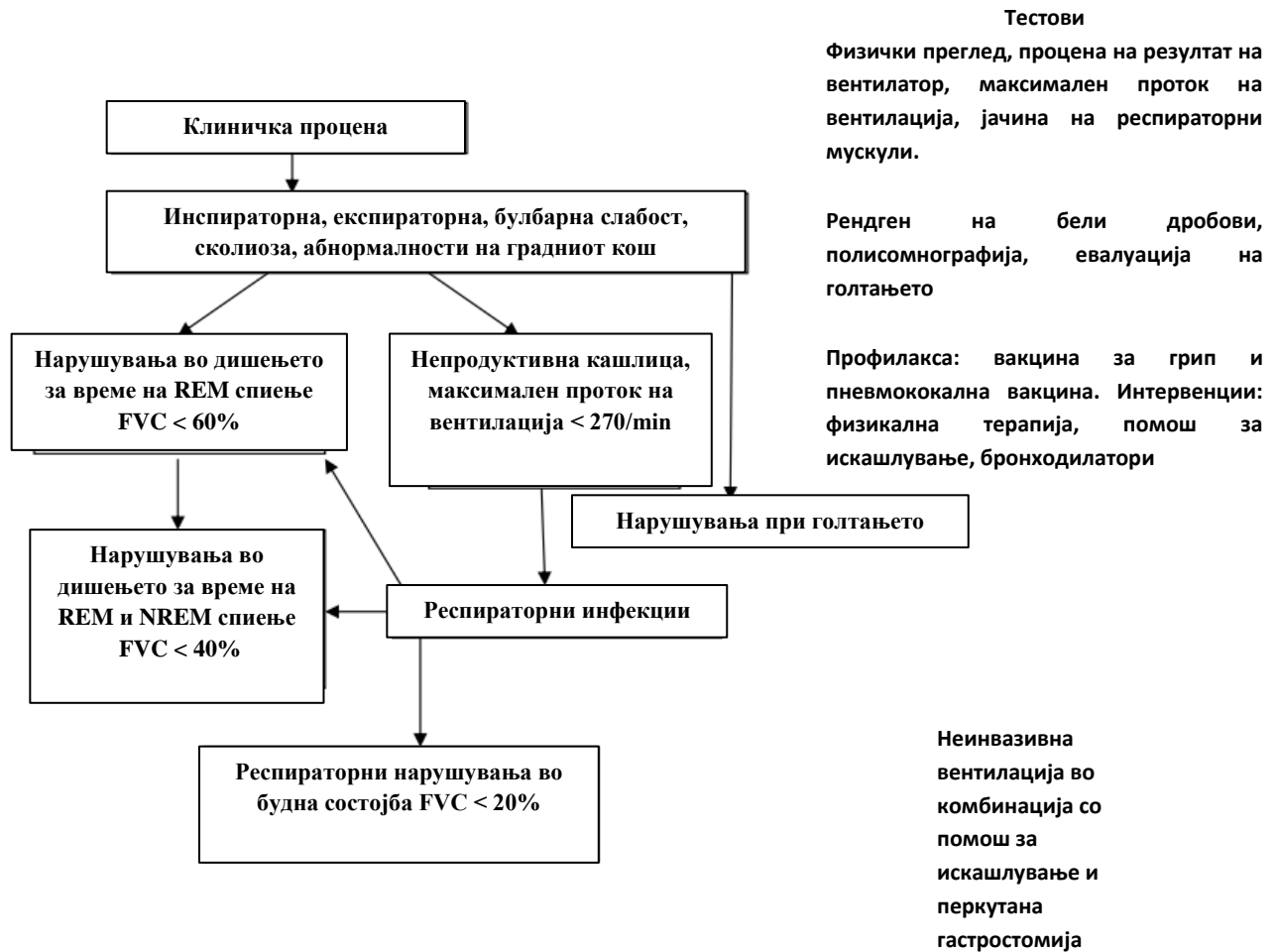
Се препорачуваат и методи за подобрување на кашлањето - рачно, преку Амби или уреди за помош при кашлање.

Бронходилататори се користат во случај на сомнеж за астма. Муколитици не треба да се користат долг временски период.

Кај пациенти со СМА тип 2 и 3 се препорачува спирометрија на секои 6 месеци, а во случај на сомнеж за ноќна хиповентилација, се препорачува полисомнографија.

Кај пациенти со непродуктивна кашлица, од особено значење е одржувањето на проодноста на дишните патишта со рачни или апаратски методи, аналогни на оние за СМА тип 1. Кога ќе се открие откажување на дишењето, се препорачува двостепена неинвазивна вентилација. Иако тоа ретко е потребно за пациентите со СМА тип 2 и 3, ако се присутни знаци на респираторна инсуфициенција и ако нема ефект од неинвазивна вентилација се преминува на инвазивна вентилација.

На *Слика 4* е прикажан алгоритам за следење и респираторна нега на пациенти со СМА.



Слика 4. Клинички алгоритам за дијагностика и респираторна нега на пациенти со спинална мускулна атрофија

10. ИТНИ СОСТОЈБИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО СМА

Рекурентни респираторни инфекции може да ја влошат состојбата на пациентите со СМА и може да има потреба од итна хоспитализација со последователно обновување на проодноста на дишните патишта, неинвазивна или инвазивна вентилација и терапија со кислород. Додавањето кислород не треба да се администрира емпириски, без да се следи CO_2 и не треба да се користи како алтернатива за вентилацијата со позитивен

притисок. Во зависност од состојбата на пациентот, се аплицираат антибиотици, парентерална исхрана, враќање на балансот на вода-електролит.

11. ЦЕЛИ И ОЧЕКУВАЊА ОД ТРЕТМАНОТ НА ПАЦИЕНТИТЕ СО СМА

Целите и очекувањата од третманот кај пациентите со СМА зависат од типот на болеста и сериозност на истата. Генерално, здравствените работници ги имаат следниве очекувања од третманот:

- преживување, особено се однесува за пациентите со СМА тип 1,
- одржување и унапредување на булбарната функција,
- подобрување на респираторната функција,
- стабилизација на болеста и превенција на понатамошен губиток на моторните функции,
- унапредување на моторните функции, бидејќи и дури и мали промени во способноста и мускулната сила, особено во горниот дел од телото се сметаат за клинички значајни,
- задржување на независноста што е можно подолго,
- задржување на моторната функција на горните екстремитети, кај пациентите со СМА тип 1 и 2,
- позитивно влијание на секојдневните активности,
- ослободување од болка поврзана со контрактури на зглобовите и/или сколиоза.

Дополнително во *Табела 3* се прикажани ретки форми на проксимална не5q СМА кои се вклучени во диференцијалната дијагноза на спинална мускулна атрофија.

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНЗУС ЗА ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА

(OMIM)	Ген	Локус	Фенотип	Клинички симптоми
АВТОЗОМНО ДОМИНАНТНИ				
<i>Рана појава на симптоми</i>				
(181405)	TRPV4	12q24.11	Скапулоперонеална СМА	Прогресивна скапулоперонеална мускулна слабост и ларингеална парализа
(158600)	DYNC1H1	14q32.31	СМА која ги опфаќа долните екстремитети - 1	Проксимална мускулна слабост на долните екстремитети
(615290)	BICD2	9q22.31	СМА која ги опфаќа долните екстремитети – 2	Проксимална мускулна слабост на долните екстремитети Вродени зглобни контрактури кои влијаат на централниот моторен неврон
<i>Доцна појава на симптоми</i>				
(182980)	VAPB	20q13.32	СМА со доцна појава на симптоми, тип <i>Finkel</i>	Проксимална мускулна слабост, мускулни грчеви и фасцикулации
(615048)	-	22q11.2-q13.2	СМА, тип <i>Jokela</i>	Проксимална мускулна слабост, мускулни грчеви и фасцикулации
(604484)	TFG	3q12.2	СМА, тип <i>Okinawa</i>	Благи сензорни нарушувања, болни мускулни грчеви, миотонија, дисфагија
(159001)	LMNA	1q22	СМА која го опфаќа и срцето	Прогресивна мускулна слабост и кардиомиопатија
(602433)	SETX	9q34	Доцна СМА со пирамидални знаци	Проксимална и дистална мускулна слабост, тремор на рацете, тетивни рефлекси
АВТОСОМНО РЕЦЕСИВНИ				
<i>Рана појава на симптоми</i>				
(159950)	ASAH1	8p22	СМА со прогресивна миоклона епилепсија	Рефракторна терапија, миоклонична епилепсија, дисфагија, респираторна слабост
(607596)	VRK1	14q32.2	Понтоцеребрална хипоплазија со инфантилна СМА	Псевдоцеребеларна хипоплазија, микроцефалија, ментална ретардација
(614678)	EXOSC3	9p13.2	Понтоцеребрална хипоплазија со појава на симптоми за СМА во детството	Псевдоцеребеларна хипоплазија, микроцефалија, ментална ретардација
(611890)	GLE1	9q34.11	Артрогрипоза која го вклучува и периферниот моторен неврон	
(614707)	SLC52A3, SLC52A2		Синдром Браун-Вјалето-Ван Лер	Понтобулбарна зафатеност и невросензорна глупост
<i>Доцна појава на симптоми</i>				
XXXX	HEXB	5q13.3	СМА	Проксимална мускулна слабост на долните

				екстремитети
ПОВРЗАНИ СО X				
Рана појава на симптоми				
(301830)	UBA1	Xp11.23	Летална инфантилна СМА со артриптопаза	Хипотензија, аритмии, дисморфни карактеристики, зглобни контрактури
Доцна појава на симптоми				
(313200)	AR	Xq12	Булбоспинална СМА, Кенедиова болест	Слабост на проксималните и булбарните мускули, ендокрини нарушувања

Табела 3. Генетски причини и клинички карактеристики на не5q спинална мускулна атрофија

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Verhaart I, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12:124.
- D'Amico A, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:71.
- Prior TW. *Genet Med.* 2010; 12:145–152.
- Crawford TO and Pardo CA. *Neurobiol Dis.* 1996; 3:97–110.
- Viollet et al. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 113: 1395–1411.
- Genetics Home Reference. достапно на: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/spinal-muscular-atrophy>. пристапено: ноември 2021 г.
- Viollet L and Melki J. *Handbook of Clin Neuro: Ped Neuro Part III.* 2013; 113:8.
- Dubowitz V. *Eur J Ped Neuro.* 1999; 3:49–51.
- Treat NMD, достапно на: http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/sma/english/sma_soc_en.pdf, пристапено: ноември 2021 г.
- Butchbach M. *Front Mol Biosci.* 2016; 3:7.
- Prior TW. *Genet Med.* 2010; 12:145–152.
- Crawford TO, et al. *PLoS One.* 2012; 7:4.
- Munsat T. *Neuromuscul Disord.* 1991; 1:81.
- Munsat T and Davies K. *Neuromuscul Disord.* 1992; 2:423–428.
- Bladen CL, et al. *J Neurol.* 2014; 261:152–163.
- D'Amico A, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:71.
- Bayley N. *J Psychoed Assess* 2007;25:180–198.
- Glanzman AM et al. *Neuromuscul Disord* 2010;20:155–161.
- Cure SMA. Voice of the patient report. 2018. достапно на: <https://www.curesma.org/wp-content/uploads/2018/01/SMA-VoP-for-publication-1-22-2018.pdf>. Пристапено: декември 2020 г.
- De Sanctis R et al. *Neuromuscul Disord* 2016;26:754–759.
- Vuillerot C et al. *Arch Phys Med Rehab* 2013;94:1555–1561.

- de Lattre C et al. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:2218–2226.
- Trundell D et al. Presented at the Cure SMA Annual Conference, 28 June–1 July 2019, Anaheim, CA, USA.
- O’Hagen JM et al. *Neuromuscul Disord* 2007;17:693–697.
- Mazzone E et al. *Muscle Nerve* 2017;55:869–874.
- Young S et al. *Muscle Nerve* 2016;54:836–842.
- Montes J et al. *Neurology* 2010;74:833–838.
- Централен регистар на лекови, виртуелен магацин и агрегатор за собирање на најниски цени на лекови, достапно на: <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/>, пристапено: ноември 2021 г.
- МАЛМЕД, Збирен извештај за особините на лекот Spinraza (nusinersen).
- МАЛМЕД, Збирен извештај за особините на лекот Evrysdi (risdiplam).
- Mercuri E et al. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:103–11.
- Finkel R et al. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:116–125.

Национална Алијанса за Невромускулни Заболувања и Невронаука

ГАНГЛИОН Скопје

☎ +389 78 444 161

Скопје, Република Северна Македонија

ganglionskopje@yahoo.com

www.ganglion.com.mk

[Ganglion Skopje | Facebook](#)



Ganglion

Дизајнот и печатењето на Националниот Консензус за дијагноза, третман и следење на спинална мускулна атрофија е со поддршка на Рош Македонија ДООЕЛ Скопје и Медис Македонија ДООЕЛ Скопје.