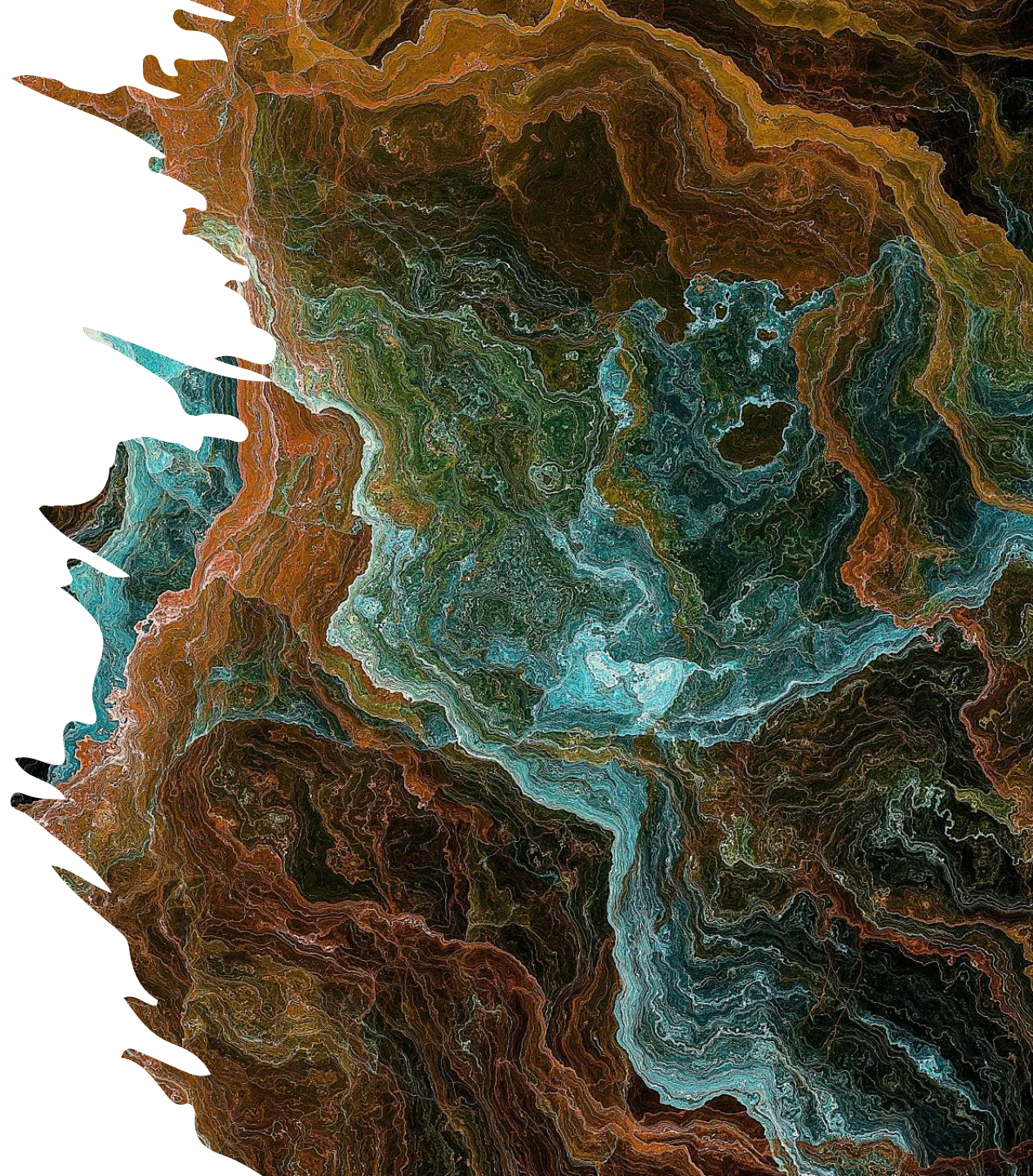


Cik stipri esam cīņā pret muskuļu vājumu?

M. Dīriks

Bērnu neirologs

BKUS, Neuroķirurģijas un neiroloģijas klīnika



Neiromuskulāro slimību paradigmas maiņa



Pēdējo divdesmit gadu laikā sasniegumi neiromuskulāro traucējumu jomā ir mainījuši ārstēšanas situāciju, ieviešot vairāk **ģenētisko testu, labākas laboratoriskās analīzes, jaunas inovatīvas terapijas**, kas vērstas uz konkrētiem slimības ceļiem un mehānismiem, un **multidisciplināru pieeju aprūpei**.

Šie sasniegumi ir ļāvuši precīzāk diagnosticēt un labāk ārstēt slimības, kas pacientiem var izmainīt dzīvi.

Multidisciplināra pieeja



Aprūpes komanda



Bēnu klīniskā
universitātes
slimnīca

Pacienta neiromuskulāras funkcijas novērtēšana

2 reizes gadā → CHOP Intend → HFMSE, RHS

Rehabilitācija

Pacienta izglītošana
Fizioterapija
Kontraktūru profilakse
Palīgīdzekļu pielāgošana

Ortopēdiska aprūpe

Kontraktūru un skoliozes terapija/ķirurģija

Elpošanas funkciju novērtējums

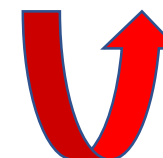
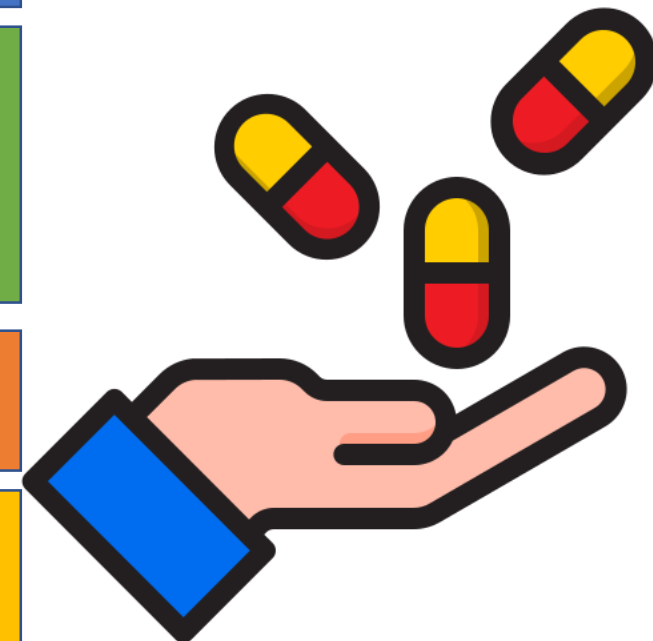
Vakcinācija – obligāta gripas vakcinācija, Pneumo -23, Covid19, Poligrāfija

Barošanas funkciju novērtējums

Svara pieaugums, rīšanas traucējumi, aizcietējumi, diētas pielāgošana

Psihosociāla aprūpe

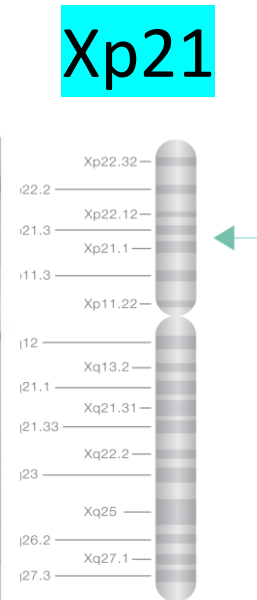
Ģimenes atbalsts; agrīna attīstības, uzvedības un mācīšanās novērtēšana; intervence



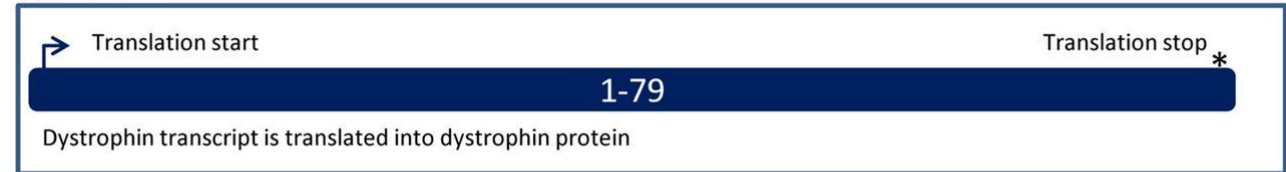
Dišēnu muskuļu distrofija (DMD)



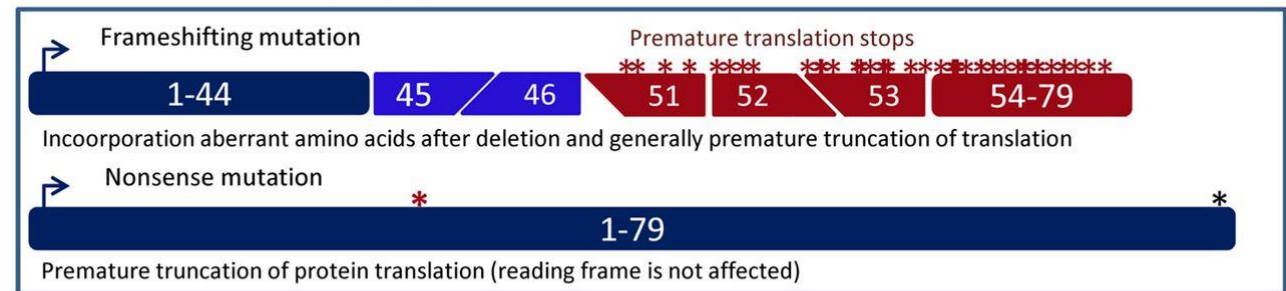
- Incidence - 1:3500 - 6000
- LV ~ 4 - 5 jauni DMD pacienti gadā
- Izplatība - 7/100 000
- LV ~ 140 DMD pacientu populācijā



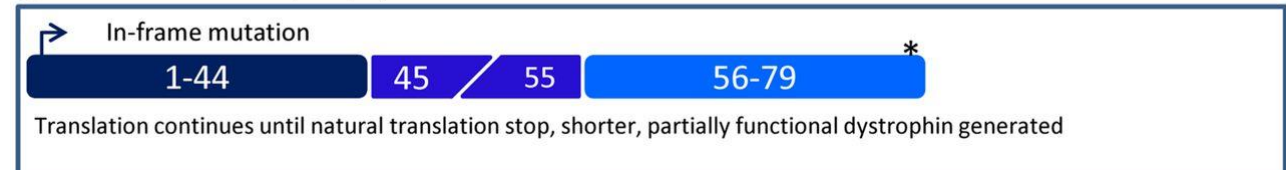
A Normal



B Duchenne muscular dystrophy



C Becker muscular dystrophy

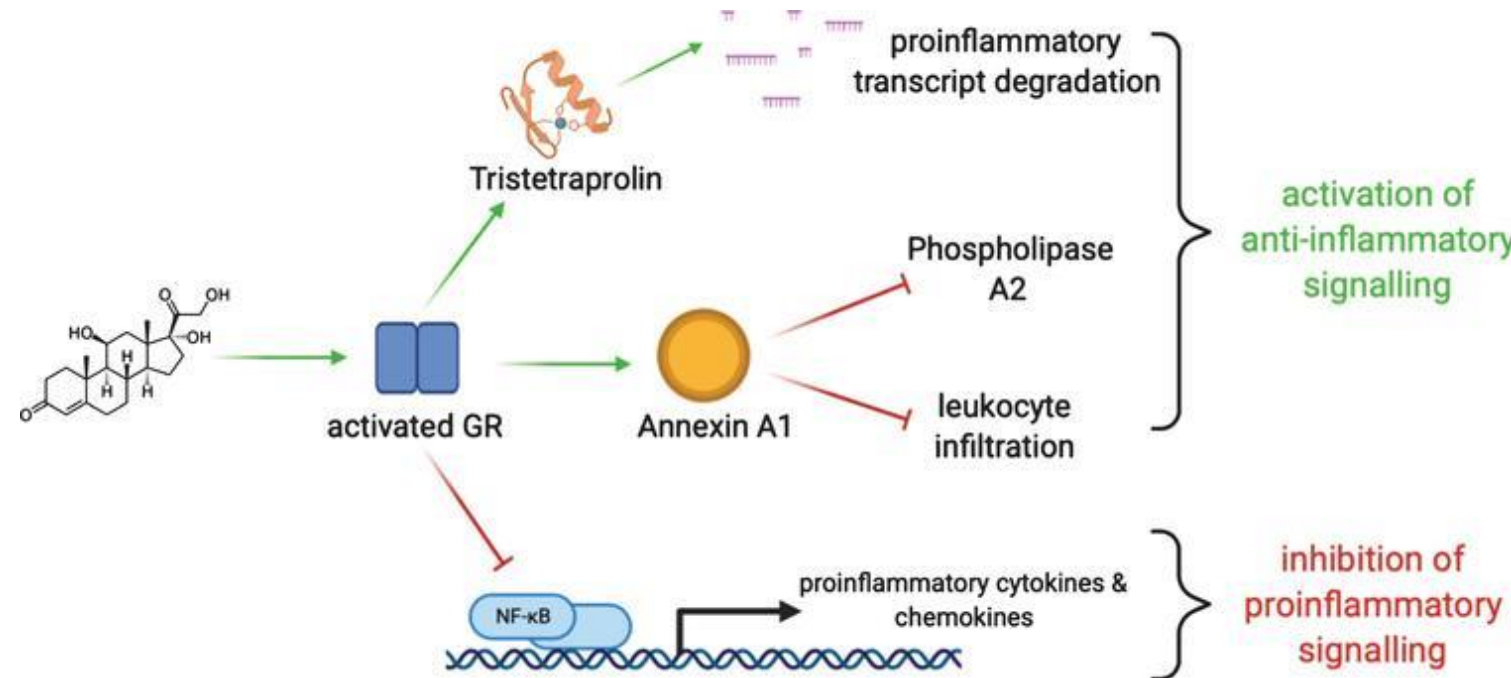


DMD terapijas stratēģijas – Glikokortikoīdi



- Deflazakorts un prednizons/prednizolons ir pašreizējie SoC kortikosteroīdi pacientiem ar DMD.
- Prednizona/prednizolona sākumdeva: 0,75 mg/kg dienā.
- Deflazakorta sākumdeva: 0,9 mg/kg/dienā.

- 2 gadus veci un vecāki bērni



→ Kalcijs, vitamīns D, AKE inhibitori un proton sūkņa inhibitori ^{1,2}

DMD terapijas stratēģijas – Atalurens

C Small mutations (20%)

Nonsense mutation (10%)



Small mutation within exon (insertion, deletion) (7%)



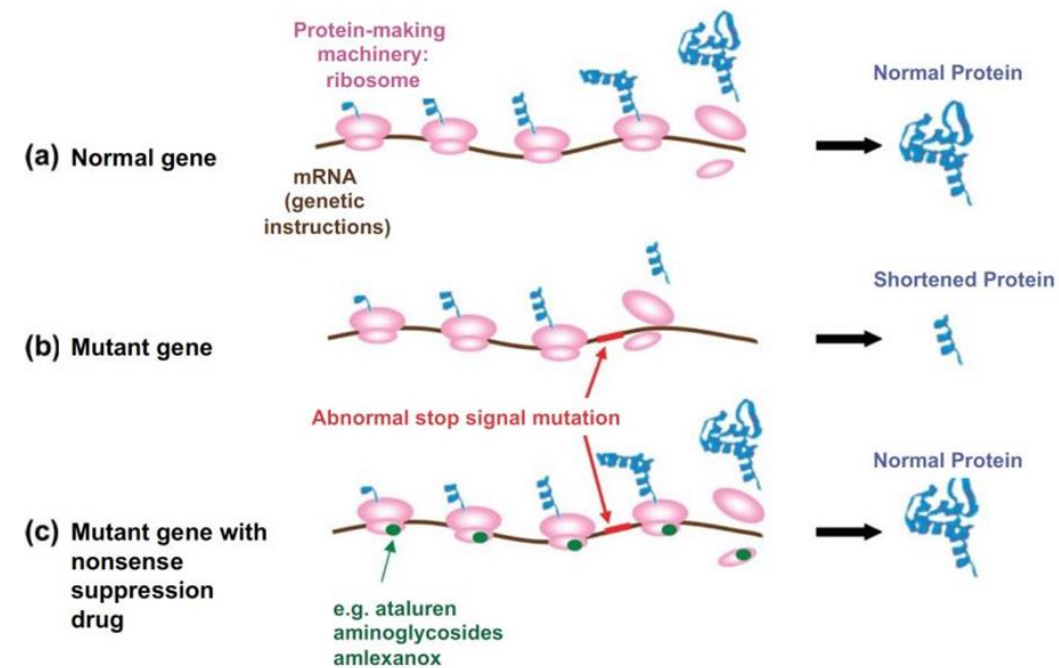
Splice site mutation (3%)



Exon not included in mRNA



- Stop kodons

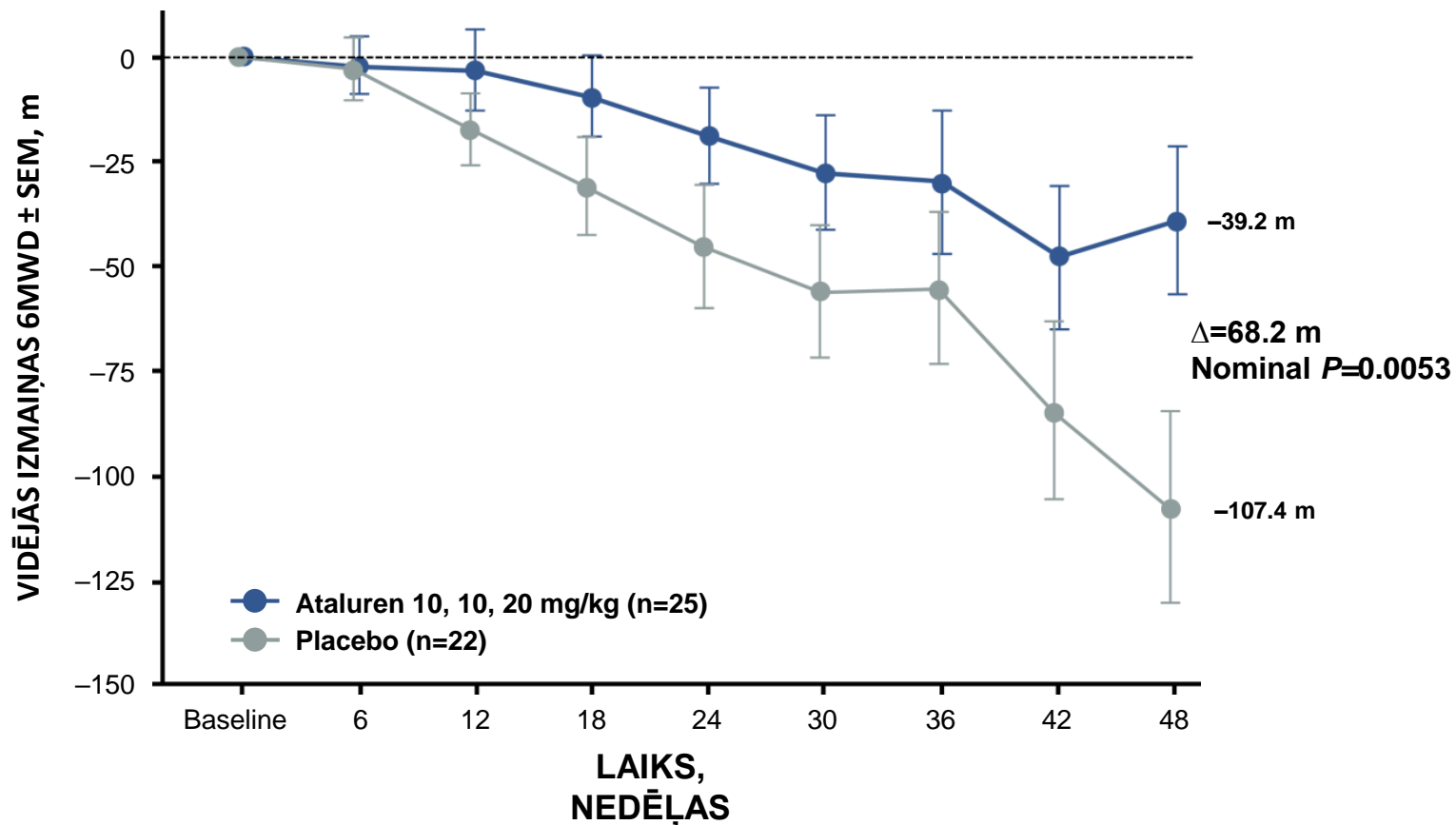


DMD terapijas stratēģijas – Atalurens



6MWD samazināšanās, lietojot Ataluren pret placebo pacientiem

ar sākotnējo 6MWD < 350 m

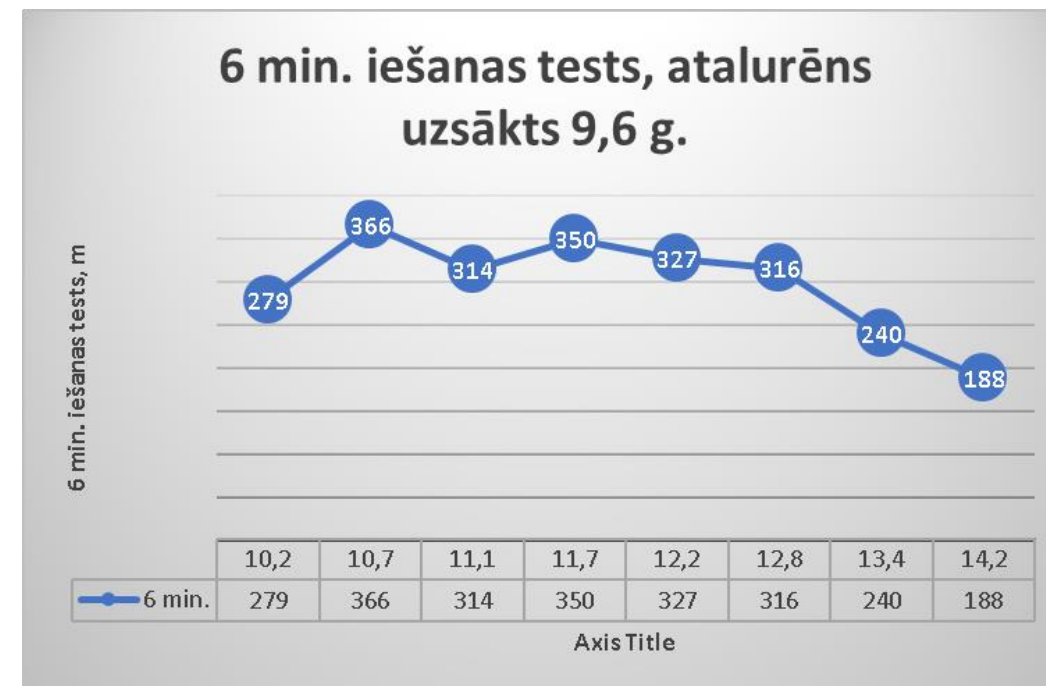
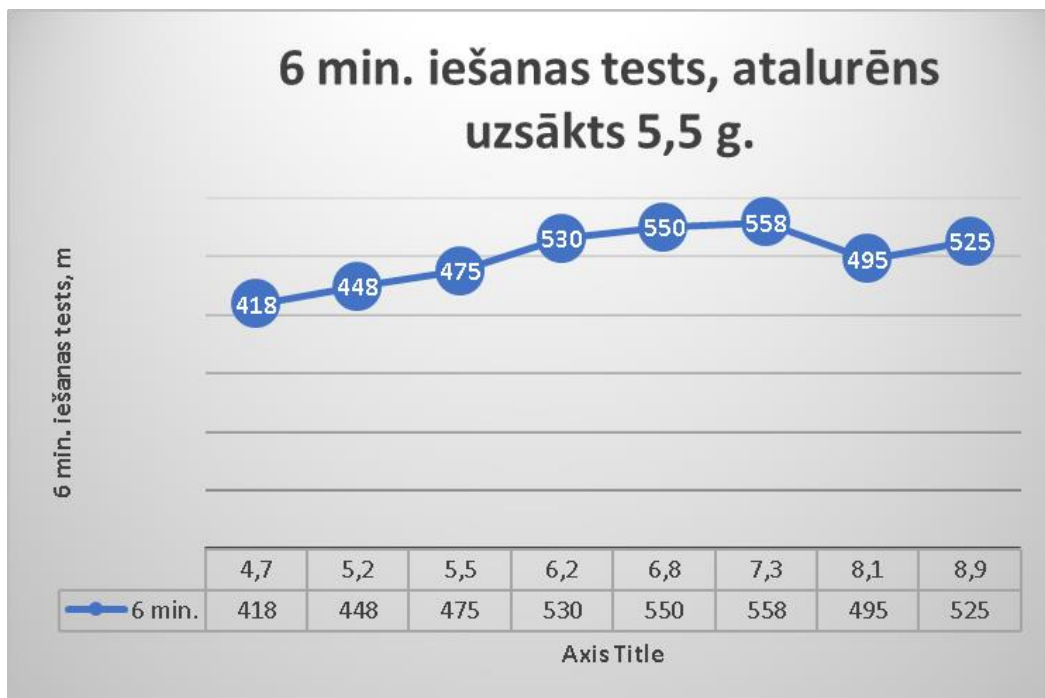


- Ārstēšana ar atalurēnu izraisīja mazāku lejupslīdi, salīdzinot ar placebo.
- **40 mg/kg (10/10/20)** - sadalīts 3 devās ar 6 stundu intervālu
- **Biežākās blakusparādības:** vemšana, apetītes samazināšanās, svara zudums un galvassāpes.
- Pacienti ar saglabājušos spēju staigāt, 2 gadus veci un vecāki pacienti
- Laba panesamība

DMD terapijas stratēģijas – Atalurens



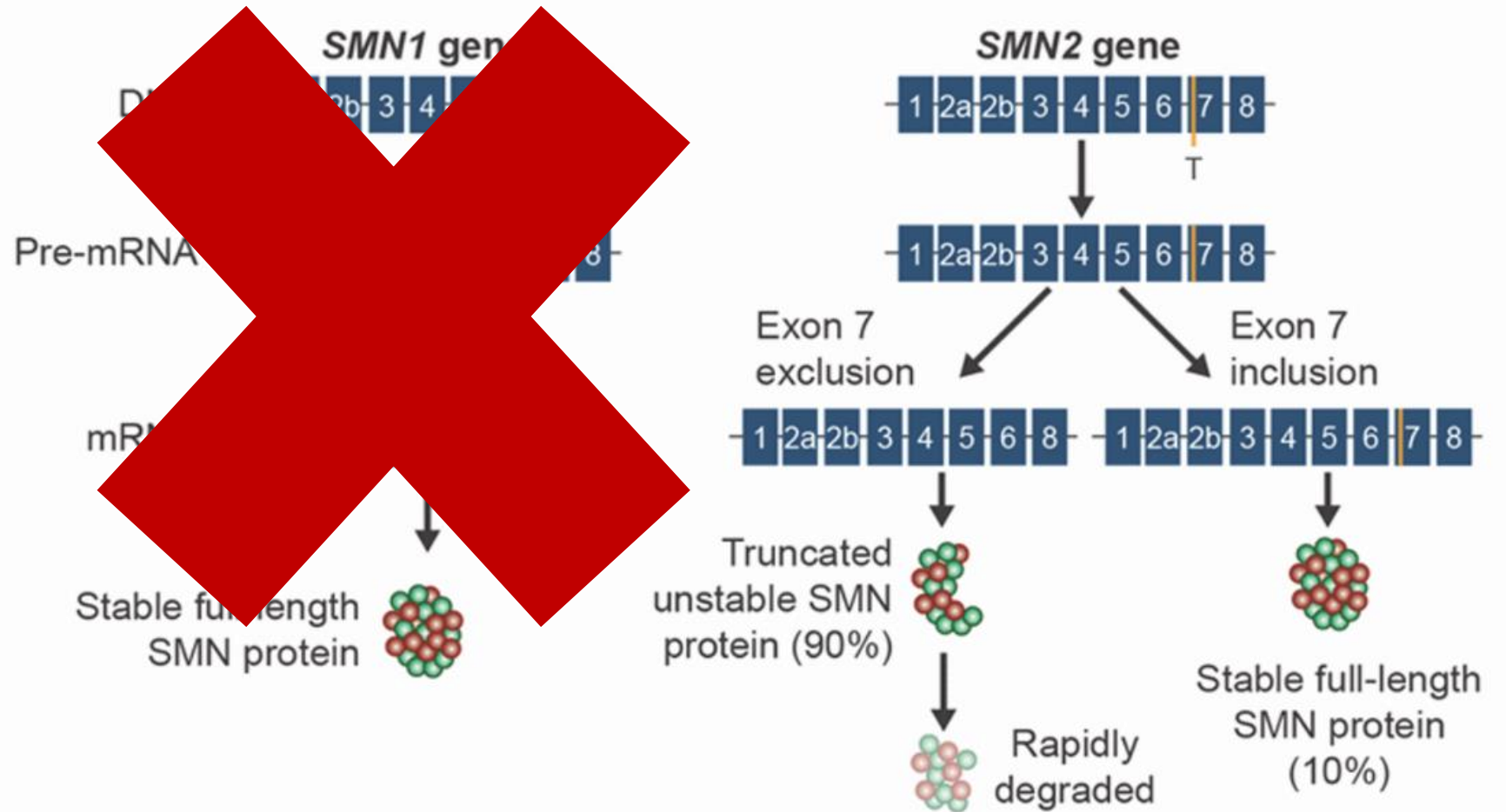
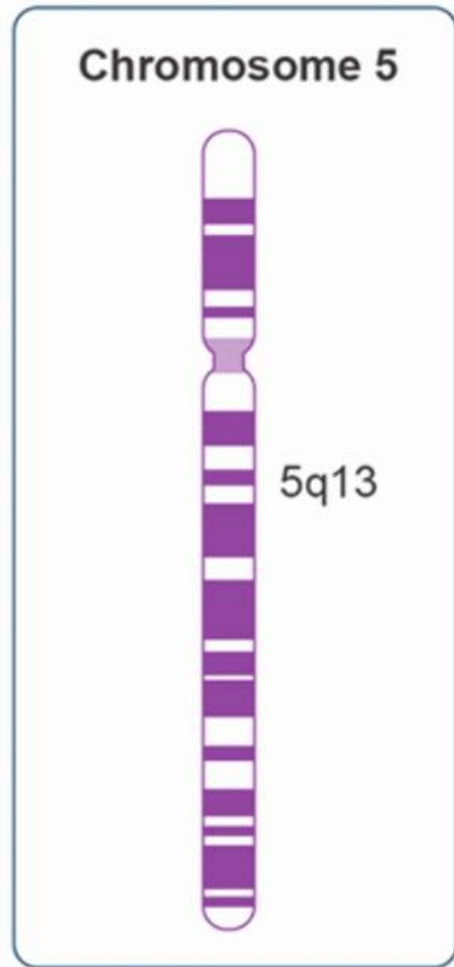
- 3 pacienti saņēma Ataluren
- 1 - dažus mēnešus, 2 turpina (8 gadi 11mēneši; 14 gadi 5 mēneši).
- Ar ārstēšanu saistītu nevēlamu notikumu nav.





- AR saslimšana (**Heterozigoti 1:50**)
- Incidence 1:11000 jaundzimušo (**LV 1:9091**)
- Prevalence 1 – 2 : 100000 (**40 pacientu LV šobrīd**)

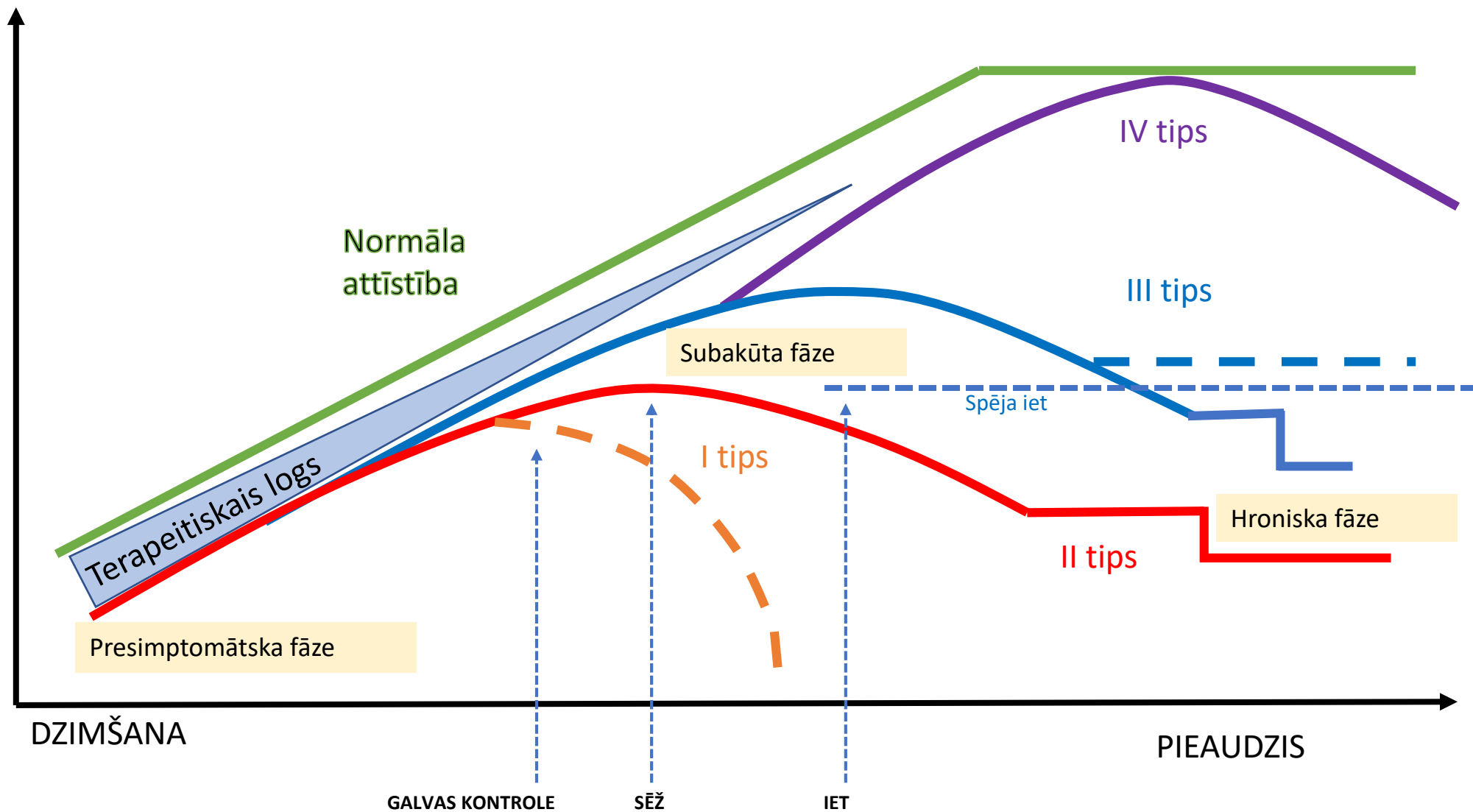
5qSMA: Ģenētiskais mehānisms



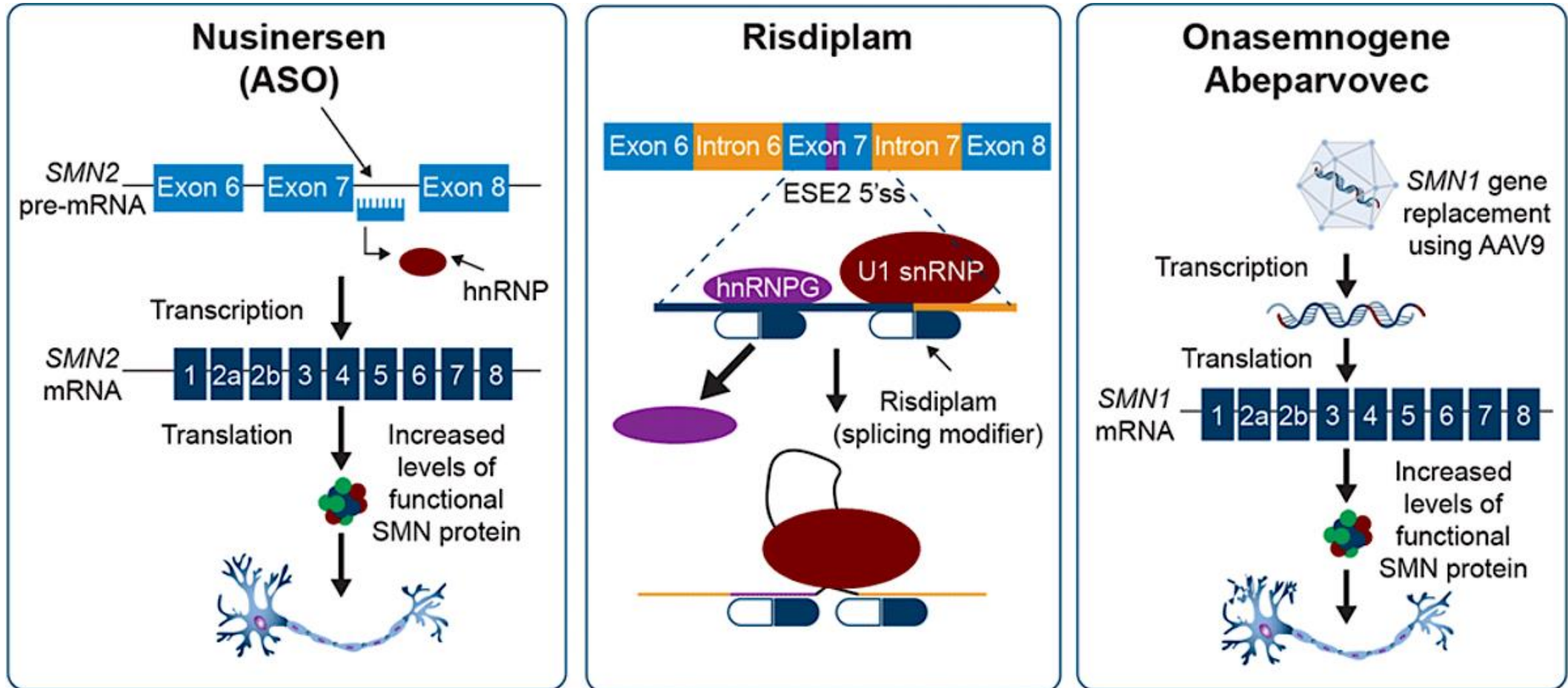
5q SMA slimību tipi

Fenotips	SMN2 kopiju skaits	Manifestācijas vecums	Sagaidāmais dzīves ilgums	Apgūstamo motoro iemaņu robeža	Citas pazīmes
SMA 0	1	prenatāli	<6 mēneši	neapgūst	Smaga neonatāla hipotonija Agrīna elpošanas nepietiekamība Faciāla diplēģija
SMA I	2	<6 mēneši	<2 gadi	Sēž tikai ar atbalstu	Vieglas locītavu kontraktūras
SMA II	3	6-18 mēneši	Saīsināts, bet 70% nodzīvo līdz 25 g.v.	Patstāvīgi sēž, ja apsēdina	Pirkstu tremors
SMA III	3 vai 4	>18 mēneši	Normāls	Staigā patstāvīgi	
SMA IV	4-8	Pieaugušā vecumā	Normāls	Normālas iemaņas	

5qSMA klīniskā norise

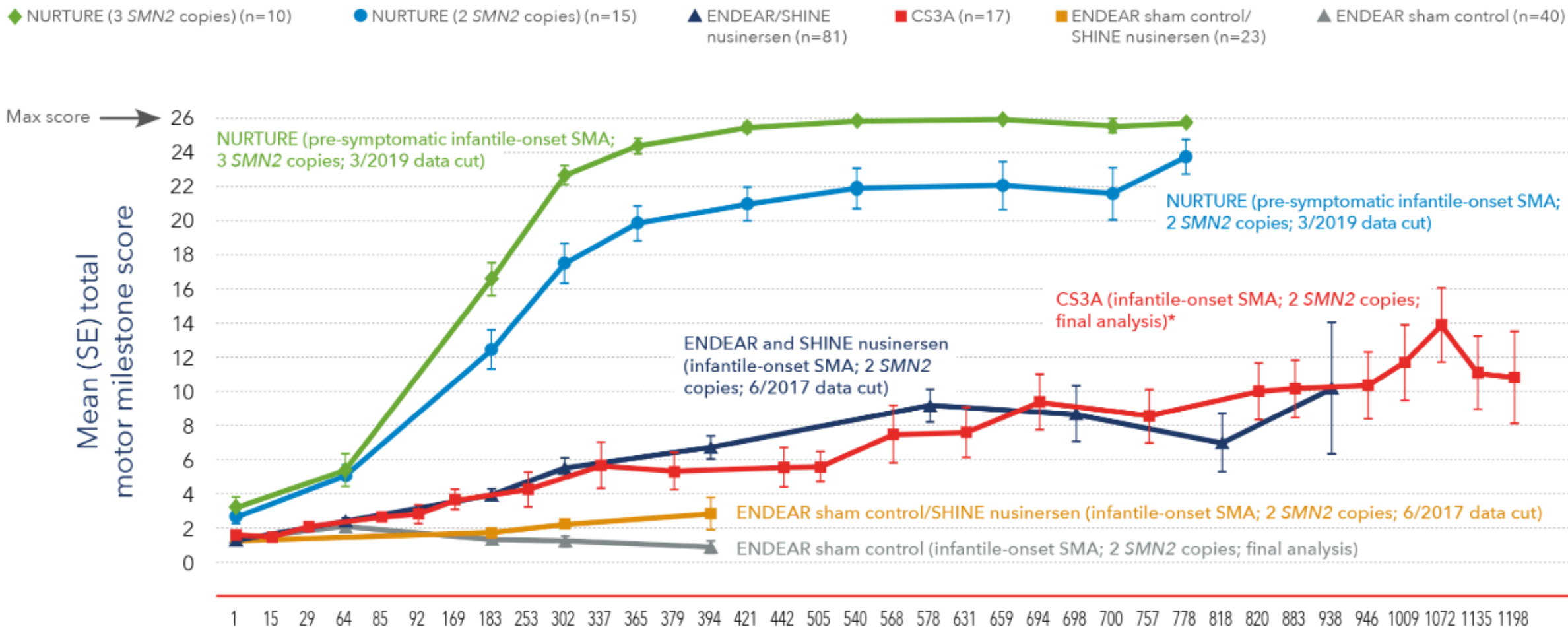


5qSMA: terapijas mehānisms¹

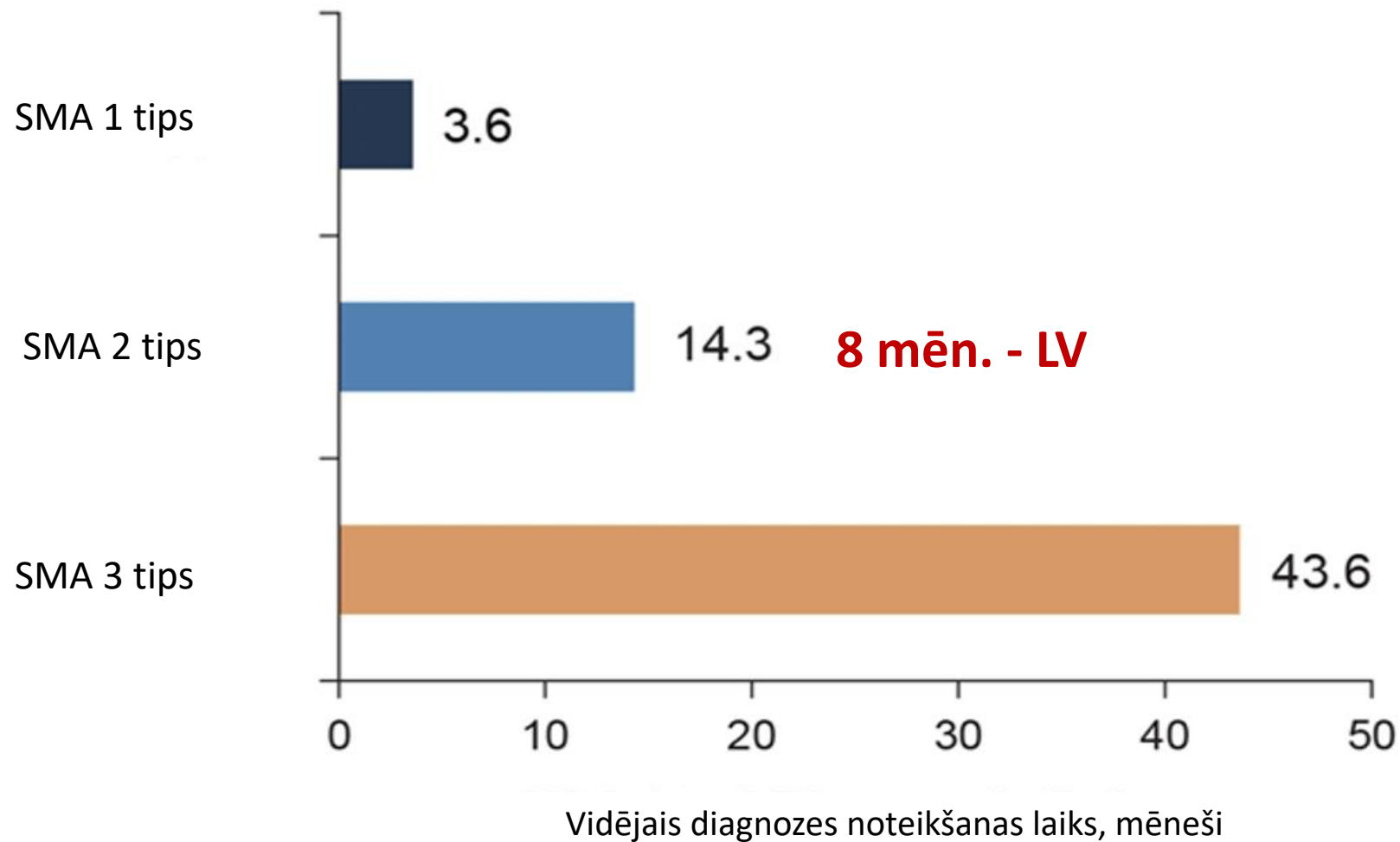


1. Rao VK et al. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24:S3-S16. 2. Sivaramakrishnan M et al. *Nat Comm.* 2017;8:1476.

5qSMA terapijas stratēģija: Nusinersen – NURTURE vs ENDEAR



5qSMA: diagnozes laiks

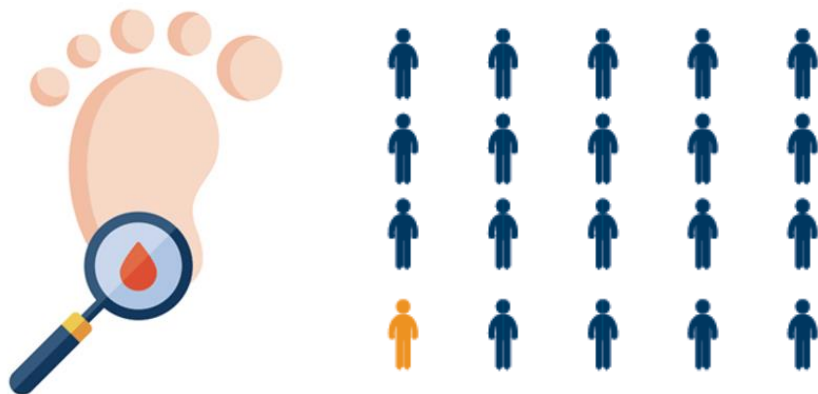


Article

New-Born Screening for Spinal Muscular Atrophy: Results of a Latvian Pilot Study

Linda Gailite ^{1,*}, Olga Sterna ^{1,2}, Maija Konika ^{1,2}, Aleksejs Isakovs ¹, Jekaterina Isakova ¹, Ieva Micule ², Signe Setlere ³, Mikus Diriks ³ and Madara Auzenbaha ^{1,2}

- LV – pilotprojekts – 2021. gadā
- > 10 000 jaundzimušo
- Skrīnings identificē homozigotu SMN1 7 eksona vai introna delēciju – 95%
- Ja ir viena SMN1 gēna kopija – iespēja, ka ir punktveida mutācija – 5% (neskrīnē)





- Meitene dzimusi no III gr. II dzemdībām laikā
- Ņemot jaundzimušo sijājošo diagnostiku, vecāki piekrīt piedalīties pilotprojektā
- 13 dienu vecumā saņemta ziņa no laboratorijas, ka vienam no paraugiem identificēta *SMN1* gēna delēcija
- 14 dienu vecumā meitenei konsultē pediatrs, neirologs, ģenētiķis
- Atkārtoto analīzes, lai apstiprinātu parauga identitāti un nosaka *SMN2* kopiju skaitu



- Atkārtotās analizēs konstatē:
 - *SMN1* delēcija homozigotiskā stāvoklī
 - *SMN2* 3 kopijas
 - Apstiprināta ***spinālās muskuļu atrofijas diagnoze presimptomātiskā stadijā***
- 17 dienu vecumā uzsākta terapija ar intratekālu Nursinesen ievadi pēc shēmas
- 18 dienu vecumā meitenīte no stacionāra apmierinošā stāvoklī izrakstīta



Presimptomātiska 5qSMA paciente: šobrīd

- Pašlaik 2 gadi un 5 mēnešus jauna
- Viņa turpina saņemt nozīmētās Nusinersen injekcijas ik 4 mēnešus.
- Līdz šim nav konstatēti simptomi, kas apstiprinātu 5qSMA klīnisku diagnozi.
 - CHOP INTEND – 64 (maksimālais punktu skaits)

Paplašina jaundzimušo skrīningu

▶ Atskaņot tekstu

Publicēts: 28.03.2023.

[Informācija presei](#)



Pamatojoties uz bērnu speciālistu rekomendācijām, no 2023. gada aprīļa tiek paplašināts jaundzimušo skrīnings, lai savlaicīgi atklātu un ārstētu patoloģijas. Skrīnings tiek uzsākts spinālai muskuļu atrofijai (SMA) un smagam kombinētam imūndeficītam (SKID).



Presimptomātisks 5qSMA pacients

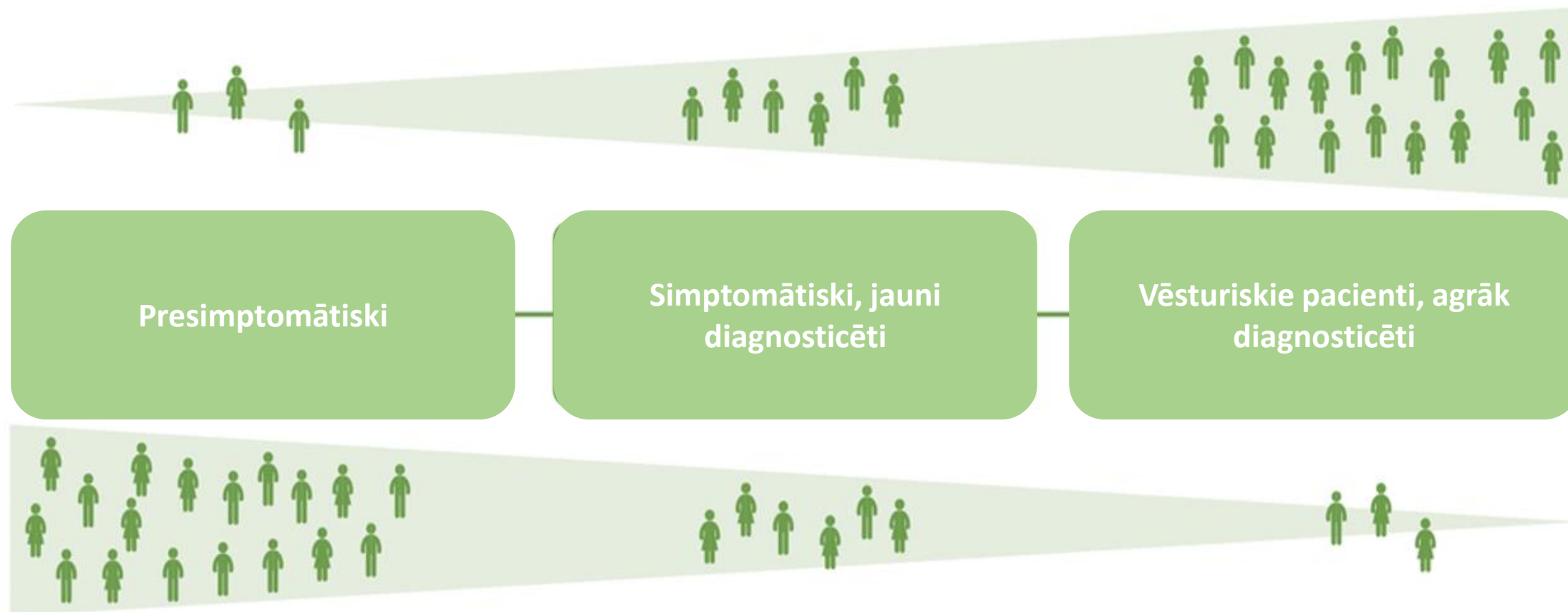
- Zēns dzimis no VII gr. IV dzemdībām laikā
- Ņemot jaundzimušo sijājošo diagnostiku, 9 dienu vecumā saņemta ziņa no laboratorijas, ka identificēta *SMN1* gēna delēcija
- 10 dienu vecumā zēnu konsultē pediatrs, neirologs, ģenētiķis
- Atkāрто analīzes, lai apstiprinātu parauga identitāti un nosaka *SMN2* kopiju skaitu, apstiprinās *SMN1* gēna bialēliska delēcija un *SMN2* 3 kopiju skaits



- Apstiprināta *spinālās muskuļu atrofijas diagnoze presimptomātiskā stadijā*
- 17 dienu vecumā uzsākta terapija ar intratekālu Nursinesen ievadi pēc shēmas
- 18 dienu vecumā zēns no stacionāra apmierinošā stāvoklī izrakstīta

- Turpina līdz šim saņemt Nusinersen injekcijas pēc plāna
- 6 mēn. vecumā zēnam ir viegla motora aizture – veļas līdz sāniem

5qSMA - Nākotnes scenārija izmaiņas SMA pacientiem, kuri saņems terapiju¹





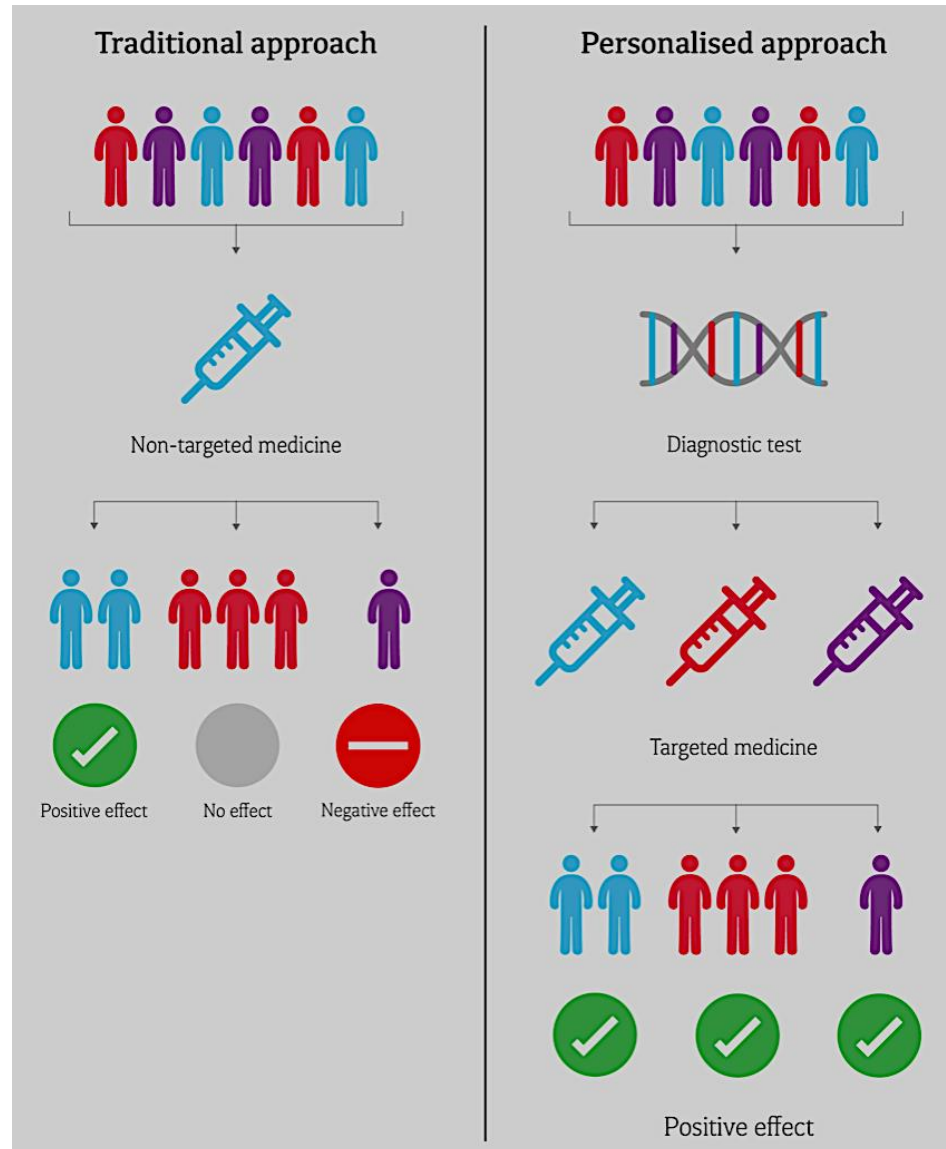
Neiromuskulārās saslimšanas – diagnostiskās stratēģijas

Labi terapeitiskie rezultāti nav iespējami bez agrīnas diagnozes.

- Jaundzimušo sijājoša diagnostika – 5qSMA
- Laba sadarbība ar ģenētiķi
- Paātrināts ceļš primārās aprūpes pacientiem aizdomu gadījumā
- SMA tests neirologa apmeklējuma laikā
- Informētība par slimībām:
 - Agrīno simptomu atpazīšana
 - Hiperkēmija pie DMD



Neiromuskulārās saslimšanas – terapijas stratēģijas nākotnē?



Precīziju medicīna

tuva nākotne??



Paldies par uzmanību!