

## Diagnóza a léčba spinální svalové atrofie: 2. část: Respirační a akutní péče; léky, suplementa a imunizace; jiné orgánové systémy; etika

Richard S. Finkel <sup>a,1</sup>, Eugenio Mercuri <sup>b,1,\*</sup>, Oscar H. Meyer <sup>c</sup>, Anita K. Simonds <sup>d</sup>, Mary K. Schroth <sup>e</sup>, Robert J. Graham <sup>f</sup>, Janbernd Kirschner <sup>g</sup>, Susan T. Iannaccone <sup>h</sup>, Thomas O. Crawford <sup>i</sup>, Simon Woods <sup>j</sup>, Francesco Muntoni <sup>k</sup>, Brunhilde Wirth <sup>l</sup>, Jacqueline Montes <sup>m</sup>, Marion Main <sup>k</sup>, Elena S. Mazzone <sup>b</sup>, Michael Vitale <sup>n</sup>, Brian Snyder <sup>o</sup>, Susana Quijano-Roy <sup>p</sup>, Enrico Bertini <sup>q</sup>, Rebecca Hurst Davis <sup>r</sup>, Ying Qian <sup>s</sup>, Thomas Sejersen <sup>t</sup> for the SMA Care group

<sup>a</sup> Nemours Children's Hospital, University of Central Florida College of Medicine, Orlando, USA; <sup>b</sup> Paediatric Neurology Unit, Catholic University and Centro Clinico Nemo, Policlinico Gemelli, Rome, Italy; <sup>c</sup> Division of Pulmonology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA; <sup>d</sup> NIHR Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>e</sup> Division of Pediatric Pulmonary, Department of Pediatrics, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, American Family Children's Hospital, Madison, Wisconsin, USA; <sup>f</sup> Division of Critical Care, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>g</sup> Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany; <sup>h</sup> Division of Pediatric Neurology, Departments of Pediatrics, Neurology and Neurotherapeutics, University of Texas Southwestern Medical Center and Children's Medical Center, Dallas, USA; <sup>i</sup> Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA; <sup>j</sup> Policy Ethics and Life Sciences Research Centre, Newcastle University, Newcastle, UK; <sup>k</sup> Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital, London, UK; <sup>l</sup> Institute of Human Genetics, Center for Molecular Medicine and Institute for Genetics, University of Cologne, Germany; <sup>m</sup> Department of Rehabilitation and Regenerative Medicine and Neurology, Columbia University Medical Center, New York, USA; <sup>n</sup> Department of Orthopaedic Surgery, Columbia University Medical Center, New York, USA; <sup>o</sup> Department of Orthopaedic Surgery, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>p</sup> Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Unit of Neuromuscular Disorders, Department of Pediatric Intensive Care, Neurology and Rehabilitation, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Hôpitaux Universitaires Paris-Ile-de-France Ouest, INSERM U 1179, University of Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, France; <sup>q</sup> Unit of Neuromuscular & Neurodegenerative Disorders, Dept of Neurosciences & Neurorehabilitation, Bambino Gesù Children's Research Hospital, Rome, Italy; <sup>r</sup> Intermountain Healthcare, University of Utah, Salt Lake City, USA; <sup>s</sup> SMA Foundation, New York, USA; <sup>t</sup> Department of Women's and Children's Health, Paediatric Neurology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Došlo 4. září 2017; došlo v revidované podobě 6. listopadu 2017; přijato 13. listopadu 2017

Mockrát děkujeme za překlad obrázků a tabulek Daně Pšenkové, za překlad textu Antonínu Hradilkovi a za korekturu textu Janě Haberlové. Smáci, z.s.

### Souhrn

Je překládána druhá část dvoudílného dokumentu novelizujícího doporučení standardní péče při spinální svalové atrofii publikovaného v r. 2007. Tato část novelizuje doporučení týkající se respirační a akutní péče a otázek, které se objevily v posledních několika letech, jako je postižení dalších orgánů u těžkých forem spinální svalové atrofie a působení léků. Pozornost je věnována také etickým otázkám a rozhodování mezi paliativní a podpůrnou péčí. Tato doporučení nabývají na důležitosti vzhledem ke klinickým studiím z poslední doby a vyhlídce, že komerčně dostupné léky zřejmě změní průběh této nemoci a přežití pacientů.

## 1. Úvod

Předkládáme druhou část dvoudílného dokumentu, jehož cílem je novelizovat doporučení o standardech péče publikované v r. 2007 [1]. Obsahuje novelizaci některých částí pojednávaných v dřívější publikaci, také ale otázky, které byly v původní publikaci zmíněny jen krátce, jako je akutní péče, postižení dalších orgánů a etické otázky. Nedávné klinické studie [2, 3] a schválení prvního léku pro SMA U.S. Food and Drug Administration v prosinci 2016 a následně Evropskou lékovou agenturou v květnu 2017 vedlo k zařazení přehledu o léčivech ve snaze popsat současné znalosti o lécích používaných v uplynulém desetiletí a krátce pojednat o nových terapeutických přístupech, které začínají být k dispozici. Tato novelizace se také zabývá tím, jak nové léčebné metody mění postoje rodiny a lékařů směrem k proaktivnějšímu přístupu, zejména u spinální svalové atrofie (SMA) I. typu. Stejně jako ve své první části, zahrnuje tato aktualizace výsledky skupin expertů věnujících se dané oblasti, kteří po důkladné rešerši literatury použili delfskou analýzu k identifikaci oblastí, v nichž je možné dospět k závěrům na základě literatury, a zjištění, zda je možné dosáhnout mezi experty konsensu. Detaily použité metodiky jsou popsány v první části a ve zprávě z nedávného workshopu [4].

## 2. Respirační péče

Je obecně známo, že spinální svalová atrofie ovlivňuje respirační systém způsobem závislým na typu SMA, konkrétně na závažnosti ztráty funkce svalů [5].

## 3. Neseďící

### 3.1. Posouzení klinického stavu

Základem klinického posouzení by mělo být fyzikální vyšetření (Tabulka 1). Screening neseďících pro respirační selhání má zahrnovat vyšetření pulzní oxymetrií a kapnografií ((EtCO<sub>2</sub>, parciální tlak CO<sub>2</sub> na konci výdechu) nebo transkutánní CO<sub>2</sub> (TcCO<sub>2</sub>) v bdělém stavu) a monitorování spánku nebo pneumogram se záznamem CO<sub>2</sub> v případech, kdy je sebemenší podezření na hypoventilaci. Údaje z literatury a závěry expertů doporučují vyšetření spánku k potvrzení, zda má pacient ve spánku poruchu dýchání nebo respirační selhání a potřebuje neinvazivní ventilaci pozitivním přetlakem (NIV) [6]. U neseďících pacientů s SMA je doporučováno vyšetření na klinice zprvu každé 3 měsíce.

### 3.2. Zákroky

V posledním desetiletí se změnil přístup k léčbě pulmonálních projevů SMA od reaktivního k proaktivnímu. Podpora drenáže dýchacích cest a ventilace byla zahajována pouze v případech, kdy byla jasně indikována. Nyní jsou tyto léčebné zákroky zahajovány dříve v průběhu onemocnění [7]. Respirační fyzioterapeut by měl zahájit a kontrolovat asistovanou drenáž dýchacích cest a terapii rozsahu dýchacích pohybů.

Tabulka 1  
Posouzení respirace, zákroky a doporučení

	Vyšetření	Zákroky	Doporučení
Nesedící	Fyzikální vyšetření Vyšetření hypoventilace (CO <sub>2</sub> na konci výdechu) Polysomnografie nebo pneumogram u všech symptomatických pacientů k rozhodnutí, zda potřebuje zahájit NIV Klinické zhodnocení gastroezofageálního refluxu	Podpora drenáže dýchacích cest Odsávání ústy Hned zahájit fyzioterapii/respirační terapii: Manuální fyzioterapie hrudníku Insulační/exsulační podpora kašle  Podpůrná ventilace dvouúrovňovou NIV u symptomatických pacientů  Nebulizovaná bronchodilatancia u pacientů s astmatem nebo pozitivní odpovědí na bronchodilatancia Obvyklá imunizace, palivizumab po 24 měsíců, každoroční vakcinace proti chřipce po 6 měsících věku	Hodnocení klinického stavu zprvu každé 3 měsíce, pak každých 6 měsíců Podpora drenáže dýchacích cest oronasálním odsáváním, fyzioterapií/respirační terapií a podporou kašle je kritická u všech nesedících s neefektivním kašlem  Ventilace by měla být zahájena u všech symptomatických pacientů. Někteří experti ji doporučují před zjevným respiračním selháním k úlevě dyspnoe. Rozhodnutí o tom by mělo být individuální. NIV by měla být zahájena při klinickém hodnocení dostatečné výměny plynů nebo při polysomnografii. Masku pro NIV by měl adjustovat zkušený fyzioterapeut, vybrat dvě masky s různými místy kontaktu s pokožkou. Mukolytika by neměla být podávána dlouhodobě.
Sedící	Fyzikální vyšetření Spirometrie (kde je možná v závislosti na věku a spolupráci) Polysomnografie nebo pneumogram u všech pacientů se sebemenším podezřením na noční hypoventilaci Zhodnocení gastroezofageálního refluxu	Podpora drenáže dýchacích cest Hned zahájit fyzioterapii/respirační terapii: Manuální fyzioterapie hrudníku Insulační/exsulační podpora kašle Podpůrná ventilace dvouúrovňovou NIV u symptomatických pacientů  Nebulizovaná bronchodilatancia u pacientů s podezřením na astma Obvyklá imunizace, každoroční vakcinace proti pneumokokům a chřipce	Klinické hodnocení by mělo být prováděno každých 6 měsíců. Podpora drenáže dýchacích cest je kritická u všech pacientů s neefektivním kašlem  Ventilace by měla být zahájena u všech symptomatických pacientů. Někteří experti ji doporučují během akutních respiračních infekcí kdy umožní kratší hospitalizaci. NIV by měla být zahájena během polysomnografie nebo při klinickém pozorování dostatečné výměny plynů. Masku pro NIV by měl adjustovat zkušený fyzioterapeut, vybrat dvě masky s různými místy kontaktu s pokožkou. Mukolytika by neměla být podávána dlouhodobě.
Chodící	Klinické vyšetření s hodnocením efektivity kašle a detailním vyšetřením možných známek noční hypoventilace	Podpůrná léčba v případě potřeby Obvyklá imunizace, každoroční vakcinace proti chřipce a pneumokokům	Známky slabého odkašlávání, opakované infekce nebo podezření na noční hypoventilaci by mělo být důvodem ke konzultaci s pneumologem

### 3.3. Drenáž dýchacích cest

Manuální fyzioterapie hrudníku spojená s mechanickou insulací/exsulací (např. přístroji CoughAssist nebo VitalCough) by měla být základním způsobem terapeutické drenáže dýchacích cest a měla by být poskytována všem nesedícím (Tabulka 1). Vzhledem k důležitosti agresivního přístupu ke zvládnutí nasedajících respiračních onemocnění [6, 8-12], by měly být techniky drenáže dýchacích cest zaváděny proaktivně buď na základě klinického posouzení efektivity kašle, nebo měření největší rychlosti proudění vzduchu při kašli (což není u kojenců

rutinně prováděno) [6]. Při zavádění přístroje na podporu kašle by měl být tlak insuflace a exsuflace postupně zvyšován až na 30-40 cm vodního sloupce pozitivního a negativního tlaku [10], nebo postupně zvyšován na maximální tolerovanou hodnotu.

Pokud není výrazněji postižen plicní parenchym s obstrukcí malých dýchacích cest a zadržováním vzduchu v alveolech při výdechu (air trapping), není s použitím přístrojů na podporu kašle spojeno signifikantní riziko pneumotoraxu. Při jejich použití může dojít k aerofágii a distenzi žaludku, toto riziko a následné riziko aspirace může být omezeno odvdzdušením GIT sondy, aby se předešlo distenzi žaludku.

I když existují kazuistiky svědčící pro to, že využití mechanické insuflace nebo NIV pomáhá předejít deformitám hrudní stěny [10, 13, 14], nebylo dosaženo shody, zda je rozumné tento výsledek vždy očekávat, ani na podrobnostech, jak toho nejlépe dosáhnout (dodatková tabulka S1).

Odsávání orální cestou s mechanickou vývěvou a katetrem je u nesedících kritickou součástí drenáže dýchacích cest a mělo by být využíváno u všech pacientů s neefektivním kašlem.

Terapie vysokofrekvenční oscilací hrudní stěny (Vest) nepřispívá k odstraňování sekretů v případě neefektivního kašle.

### *3.4. Ventilace*

Neinvasivní ventilace s pozitivním přetlakem (NIV) by měla být využívána u všech symptomatických kojenců [8-10, 14, 15] a u nesedících předtím, než se objeví příznaky respiračního selhání, aby byli "připraveni" na respirační selhání, předešlo se/byla minimalizována deformita hrudní stěny a byla poskytnuta úleva při dušnosti.

Kontinuální přetlak v dýchacích cestách (CPAP) by neměl být používán při chronické respirační insuficienci, může však být dočasně s opatrností využit k udržení klidového plicního objemu (funkční reziduální kapacity (FRC)) u mladších pacientů, kteří nedokážou synchronizovat dech s ventilátorem v režimu NIV a nejsou výrazně kyperkapničtí. Totéž platí o slabých nesedících. Mělo by se myslet na to, že CPAP může pacienty s SMA unavovat a mohou nastat problémy při snaze ukončit jeho trvalé využití.

Silně je doporučováno, aby masku vybíral a adjustoval zkušený kliník, stejně tak používání přinejmenším dvou pohodlných masek dosedajících na obličej v různých místech a počáteční využívání nosní masky. Rozhodně je doporučováno zahájit NIV u nesedících s využitím klinické titrace s cílem upravit výměnu plynů a snížit dechovou práci.

Ventilace tracheostomií se nabízí u některých pacientů, u nichž je NIV nedostatečná nebo neúčinná nebo nelze pro ventilaci použít masku. O této možnosti by se mělo rozhodovat individuálně podle klinického stavu, prognózy a kvality života na základě diskuse s rodinou.

### *3.5. Léky*

Při podezření na astma by měla být k dispozici nebulizovaná bronchodilatancia. Nebulizovaná mukolytika, 3% nebo 7% hypertonický roztok nebo dornáza alfa (Pulmozyme) by neměly být dlouhodobě používány, protože neexistují nálezy, které by jejich užití podporovaly. Navíc, pokud je používán 3% nebo 7% hypertonický roztok déle, než je z terapeutických důvodů potřebné, může zředit sekreci o normální viskozitě a zvýšit tak zahlenění. Glykopyrolát by měl být k léčbě hypersalivace používán s velkou obezřetností, dávkování by mělo být upraveno právě k dosažení žádoucího účinku, aby se předešlo desikaci sekretů, která může podporovat vznik hlenových zátek. Nebyl dosažen konsensus o injekci botulotoxinu do slinných žláz nebo dalších metodách ke snížení orální sekrece. Palivizumab by měl být podáván v sezóně respiračního syncytiálního viru (RSV) s ohledem na regionální riziko RSV během prvních 24 měsíců věku, po 6 měsících věku by mělo být prováděno každoročně očkování proti chřipce. Mělo by být pamatováno na gastroezofageální reflux, a pokud je nalezen, měl by být léčen.

## **4. Sedící**

### *4.1. Posouzení klinického stavu*

Základem posouzení klinického stavu má být fyzikální vyšetření doplněné klinickým hodnocením efektivity kašle. Existuje shoda, že všichni sedící a chodící pacienti schopní podstoupit spirometrii by tak měli být vyšetřeni při každé návštěvě.

Nebylo dosaženo jednoznačné shody o významu měření nejvyšší proudové rychlosti při kašli ani o tom, kdy provádět při péči o sedící vyšetření spánku. Studie spánku by však měla být vždy provedena u symptomatických pacientů, nebo když existuje sebemenší podezření na noční hypoventilaci, aby se zjistilo, zda pacient trpí spánkovou poruchou dýchání nebo respirační insuficiencí a potřebuje dvouúrovňovou NIV [6].

U sedících je doporučována kontrola na klinice každých 6 měsíců.

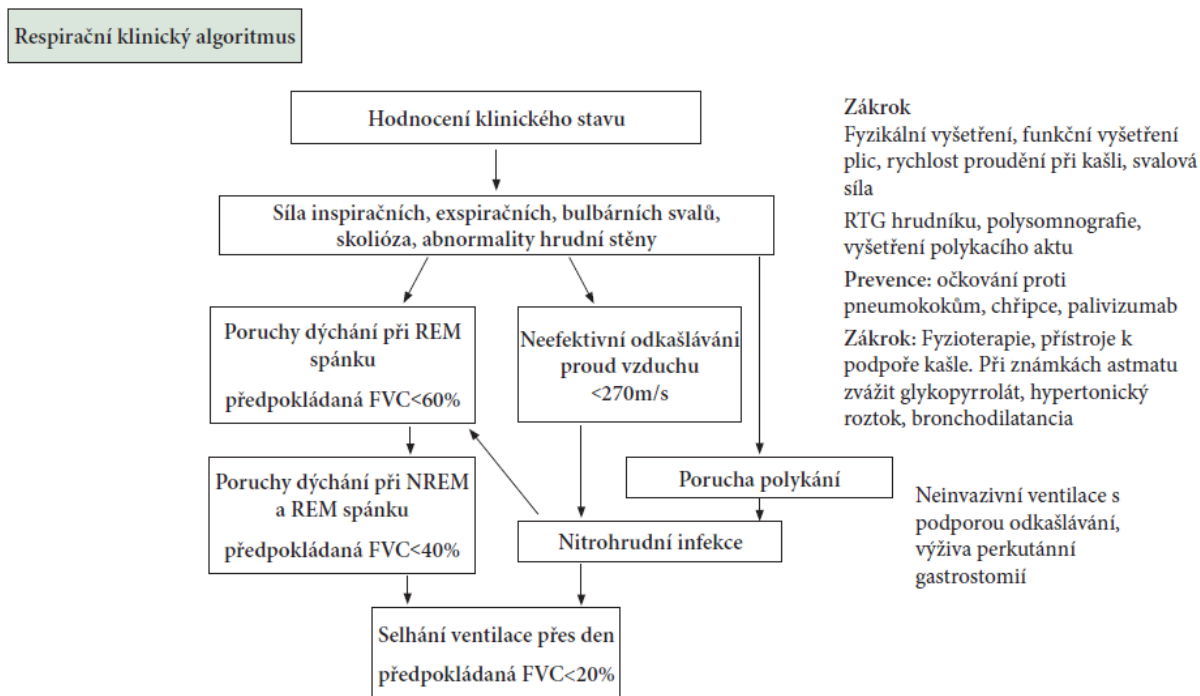
## **5. Zákroky**

### *5.1. Drenáž dýchacích cest*

Manuální fyzioterapie hrudníku spojená s mechanickou insuflací-exsuflací (např. CoughAssist nebo VitalCough) by měla být k dispozici všem pacientům s neefektivním kašlem. Měla by být zavedena proaktivně na základě klinického hodnocení efektivity kašle nebo měření nejvyšší proudové rychlosti [6]. Otázky spojené s různými postupy byly popsány v oddílu o nesedících.

## 5.2. Ventilace

Podobně jako u neseďících by u všech symptomatických pacientů měla být používána neinvazivní ventilace pozitivním tlakem (NIV) [8-10, 14, 15]. Nejlepší přístup je individuální podle potřeb každého pacienta a jeho kvality života. Vyšetření spánku by mělo být využito k rozhodování, kdy má pacient spánkovou poruchu dýchání nebo respirační insuficienci a potřebuje používat dvouúrovňovou NIV, poté titrovat její nastavení [6] (Obr. 1).



Obrázek 1. Respirační klinický algoritmus (REM: Rapid eye movement, rychlé pohyby očí; NREM, non-REM; FVC: usilovná vitální kapacita)

Jak je popsáno u neseďících, kontinuální přetlak v dýchacích cestách (CPAP) by, až vzácné výjimky, neměl být používán.

Potřeba ventilace tracheostomií je méně častá než u neseďících, u některých slabých sedících však může být NIV nedostatečná nebo neúčinná. Stejně jako u neseďících by rozhodování mělo být založeno na klinickém stavu a diskusi s rodinou, případně pacientem, pokud to jeho věk dovoluje.

## 5.3. Léky

Měla by být k dispozici nebulizovaná bronchodilatancia pokud je vážné podezření na astma nebo po jejich podání dojde ke zřetelnému zlepšení stavu. Nebulizovaná mukolytika by neměla být používána dlouhodobě. Každoroční imunizace proti chřipce a pneumokokům by měla být prováděna podle standardních pediatrických doporučení pro pacienty s chronickým neuromuskulárním onemocněním.

## **6. Chodící**

### *6.1. Posouzení klinického stavu*

Většina chodících pacientů se SMA typu III má normální funkci plic, byť s malým zhoršením pozorovatelným během 4 let jedné studie průběhu choroby [5, 16]. Nicméně, klinické posouzení by u těchto pacientů mělo zahrnovat pečlivé posouzení efektivity kašle při infekcích horních cest dýchacích a mělo by se pátrat po jakýchkoli příznacích spánkové apnoe (chrápání, probouzení, ranní bolesti hlavy, somnolence přes den). Při jakémkoli z těchto příznaků by mělo následovat vyšetření pneumologem, případně vyšetření plicních funkcí a vyšetření spánku. Stejně by se mělo postupovat při předoperačním vyšetření.

### *6.2. Zákroky*

U chodících pacientů s SMA nejsou indikovány žádné proaktivní zákroky. Pokud jsou identifikovány specifické problémy při hodnocení klinického stavu, má být poskytována podpůrná léčba. Imunizace je stejná jako u sedících.

### *6.3. Akutní péče*

Akutní péče o děti a dospělé s SMA navazuje na doporučenou pečlivou respirační a multidisciplinární ambulantní péči. Jedinci postižení SMA jsou zvláště náchylní k akutní respirační dekompenzaci v souvislosti s běžnými infekcemi, aspirací a nedostatečnou drenáží sekretů [1, 17, 18]. Základní difuzní svalová slabost často při nasedajícím onemocnění exacerbuje. Vzhledem ke zvýšeným metabolickým nárokům a ztrátě je nutno uvažovat o nutriční podpoře a omezení lačnění [19-21]. Akutní hospitalizace může být nutná u jedinců s SMA, pokud prožívají řadu běžných nemocí (např. virové respirační infekce, gastroenteritidu s dehydratací nebo apendicitidu), potřebují ošetření akutních zlomenin, nebo ženy s SMA rodí, navíc k plánovaným chirurgickým zákrokům (např. zavedení gastrostomické sondy, osteotomie femuru a instrumentace na páteři a jiné preventivní přístupy, podpůrné a paliativní zákroky). Je nutná důkladná rozvaha, ať už je hospitalizace plánovaná nebo ne, v neuromuskulárním centru, kde je pacient v péči, nebo v jiném zařízení (Tabulka 2). Následující pravidla jsou určena převážně pro nesedící a sedící, v některých ohledech se ale mohou týkat i slabých chodících dětí a dospělých typu III, kteří také často přicházejí s nějakým stupněm postižení respiračních funkcí nebo s problémy s výživou a jsou při nasedajícím akutním onemocnění vystaveni vyššímu riziku (Doplňková tabulka S2).

### *6.4. Hodnocení klinického stavu a péče při akutním onemocnění v domácím prostředí*

Měly by být připraveny individuální plány péče, k nimž patří posouzení vitálních známek (např. snížená saturace kyslíkem a tachykardie) a určení symptomů, které povedou k intenzifikaci péče, včetně konkrétních doporučení ohledně drenáže dýchacích cest, ventilace, výživy, hydratace, antibiotik a pohotovostních kontaktů (Tabulka 2).

Pro každého pacienta by měly být vytvořeny protokoly podle v místě poskytovaných služeb, dostupnosti pohotovostní medicíny a nemocniční kapacity poskytnout péči dětem a dospělým s SMA a dalšími neuromuskulárními poruchami.

Pokud je to vhodné, rodinám by měla být poskytnuta technika pro domácí péči k monitorování respiračních funkcí a poskytování s tím spojené podpory, například aktivní drenáže dýchacích cest a dvouúrovňové NIV aby bylo možné předcházet hospitalizaci nebo udržet co nejlepší stav před hospitalizací. Zařízení - pokud je k dispozici - by měla rodina vzít s sebou k případnému použití během převozu.

Tabulka 2

Cíle a strategie akutní péče, doporučení postupu: Domácí péče a doprava.

Domácí péče	Individuální anticipatorní plány péče mají popisovat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• drenáž dýchacích cest</li> <li>• ventilaci</li> <li>• výživu</li> <li>• antibiotika</li> <li>• kontakty v nouzi</li> </ul> Celkové hodnocení stavu, přehled znaků a příznaků Kritéria pro předání zdravotnické pohotovosti  Komunikace s pohotovostními službami a poskytovateli akutní péče	Posílená drenáž dýchacích cest, dvouúrovňová NIV a podávání kyslíku má předejít hospitalizaci a/nebo optimalizovat stav před přijetím Místní pohotovostní služby by měly předem znát individuální potřeby nemocného.  Posouzení respiračního stavu a podpora dýchání mají být nejvyšší prioritou nezávisle na indikaci hospitalizace Kritéria mají zahrnovat závažnost klinických znaků a příznaků ve vztahu k možnostem poskytovatelů domácí péče (zdravotníci a rodina), vybavení (podpora a monitorování) Rodina by měla mít přehled péče vyžadované stavem pacienta, seznam poskytovatelů primární péče, ošetrovací protokoly a předem napsaný resuscitační protokol.
Pohotovostní služby v místě doprava	Místní pohotovostní služby  Způsob dopravy  Tříáž pohotovostních služeb  Nemocniční úroveň  Osobní zdravotnické prostředky během dopravy	Poskytovatelé neodkladné péče mají být certifikováni pro pokročilou kardiopulmonální resuscitaci a mají mít schopnost poskytnout nemocným typu I a II neninvazivní a tracheální ventilaci. Způsob dopravy z domova do zařízení neodkladné péče byl měl být stanoven podle podmínek každého případu. Přijetí v nejbližším zařízení by mělo být zváženo podle závažnosti stavu, vzdálenosti od terciárního zařízení, dostupnosti pediatrického transportního týmu, stavu okolního prostředí a cílů péče. Děti a mladí dospělí s SMA typu I a II mají být hospitalizováni v centru terciární péče, ať je přijetí plánované nebo akutní. Rodina by měla vzít s sebou pro použití během transportu domácí vybavu (např. NIV, zařízení na podporu odkašlávání, masky, odsávačku, oxymetr, gastrostomické adaptéry).

(NIV: neinvazivní ventilace (s dvouúrovňovým pozitivním přetlakem, ne s kontinuálním pozitivním přetlakem); SMA: spinální svalová atrofie)

Součástí předvídaté - anticipatorní - péče by měla být diskuse s rodinou o možnostech chronické i akutní respirační péče již v počátcích průběhu nemoci, předem napsané protokoly o resuscitaci by měly být k dispozici každému zdravotníkovi během převozu nebo na pohotovostním příjmu. Rodina by také měla mít připravený seznam potřebných specializací a neuromuskulárních odborníků včetně pneumologů.



Kritéria přijetí do akutní péče by měla zohlednit závažnost klinických příznaků a znaků ve vztahu k možnostem a omezením technologií domácí péče a jejich poskytovatelů.

#### *6.5. Převoz z domova do zdravotnického zařízení a posouzení klinického stavu při akutním příjmu*

Rozvaha o hospitalizaci by měla vycházet z povahy zdravotnického zařízení a úrovně péče, závažnosti onemocnění a očekávaných zákroků včetně respiračních protokolů, výživy a hydratace. Nasedící a sedící by měli být odesíláni do terciárních center se zkušeností s SMA. Přijetí v nejbližším zařízení by mělo být zvažováno podle očekávané léčby, vzdálenosti od terciárního centra, dostupnosti pediatrického transportního týmu a dalších okolností jako je okolní prostředí.

Zapojení neuromuskulárního týmu je během akutní péče nezbytné.

Pohotovostní zdravotnické služby by měly být tvořeny školeným personálem schopným zajistit přiměřenou úroveň ventilace a podporu základních životních funkcí.

Způsob dopravy z domova do zařízení akutní péče by měl být posuzován individuálně za účasti neuromuskulárního týmu.

#### *6.6. Zdravotnické zařízení/požadavky na úroveň péče*

Posouzení respiračního stavu a respirační podpora by měla být nejvyšší prioritou [22-25] (Tabulka 3). Léčebný přístup by měl zahrnovat proaktivní opatření včetně optimalizace podpory dýchání s dvouúrovňovým pozitivním přetlakem (tj. NIV, ne CPAP) se záložní dechovou frekvencí (administrované neinvazivní cestou, tracheostomií nebo endotracheální kanylou) a podporou drenáže sekretů před empirickou suplementací kyslíkem.

Suplementace kyslíkem by neměla být podávána empiricky bez použití NIV a bez monitorování výměny CO<sub>2</sub>. Suplementace kyslíkem by neměla být před extubací ukončena náhle, ale postupně až na minimální úroveň. Neměla by být používána místo ventilační podpory pozitivním přetlakem.

Multidisciplinární tým (neuromuskulární specialisté a pneumologové) by měl být kontaktován, aby pomohl s ošetrovacími protokoly, měl by v něm být lékař, obvykle neurolog nebo pediatrický neurolog, který zná průběh choroby a možné komplikace [26, 27]. Měla by být zajištěna spoluúčast rodiny [28, 29].

Jak bylo popsáno v oddílu o nutriční péči, při akutním onemocnění by se mělo zabránit lačnění, aby se předešlo metabolické acidóze, hyper/hypoglykémii a poruchám metabolismu mastných

kyselin [20, 21, 30-32]. Naprosto nutné je udržovat přiměřenou hydrataci a elektrolytovou rovnováhu.

Při perorální výživě slabšího dítěte během nasedajícího onemocnění by se mělo dbát na riziko aspirace.

Kritéria určující potřebu endotracheální intubace by měla být vypracována s ohledem na několik faktorů včetně omezení pohyblivosti krční páteře a dolní čelisti, omezení polohování a přání pacienta a rodiny.

Tabulka 3

Cíle a strategie akutní péče, doporučení: Hospitalizace a sedace/anestézie

Nemocnice	Cíle péče	Cíle péče, včetně přání ohledně resuscitace, zákonného zástupce (u nezletilých), indikace zavedení tracheostomické kanyly a dalších zákroků mají být stanoveny předtím, než nastane potřeba akutní péče. Pokud tomu tak není, konzultující týmy by se měly zapojit do diskuse s týmem akutní péče a rodinou.
	Protokoly respirační péče	Kyslík nemá být podáván empiricky bez dvouúrovňové NIV. Co nejdříve se má energicky postupovat podle respiračních protokolů. Důraz má být na proaktivní opatření, noninvasivní podporu, použití pozitivního přetlaku a podporu drenáže dýchacích cest před empirickou suplementací kyslíkem.
	Podpora drenáže dýchacích cest	Podpora drenáže dýchacích cest má být prioritou během akutního respiračního onemocnění.
	Respirační podpora na pohotovostním oddělení	Neinvasivní podpora dýchání má být zavedena co nejdříve.
	Úloha týmu konzultantů	Poskytovatelé akutní péče mají kontaktovat poskytovatele odborné péče (napr. neuromuskulární, respirační), aby se podíleli na tvorbě protokolů akutní péče.
	Endotracheální intubace	Kritéria pro endotracheální intubaci mají být stanovena záhy při příjmu. Na problematický stav dýchacích cest se má myslet mimo jiné při kontrakturách žvýkacích svalů, omezené pohyblivosti krční páteře, omezené možnosti polohování.
	Kritéria pro extubaci	Pokud bylo zlepšení stavu plic dokumentováno RTG, má extubaci předcházet reexpanze. Na přechodnou dobu po extubaci má být využita NIV. Podávání kyslíku by mělo být před extubací sníženo na minimum, nemělo by být používáno místo ventilace pozitivním tlakem.
	Hodnocení stavu před anestézií/sedací	Sedace a anestézie má být prováděna v terciárním středisku se zkušeností s léčbou SMA. Konzultace s poskytovateli respirační péče, týmem konzultantů a anesteziologem obeznámeným s ošetřováním SMA mají proběhnout před sedací nebo celkovou anestézií.
Sedace a anestézie	Vyšetření před anestézií	U všech typů SMA by se mělo přistupovat zdrženlivě k plánované/neakutní sedaci/anestézií během nasedajícího onemocnění. Kardiologický skrínink, polysomnografie a zhodnocení stavu výživy mohou být součástí hodnocení před anestézií.
	Sedace/anestézie	Respirační podpora (tj. NIV a podpora odkašlávání) může být nasazena před sedací nebo anestézií ke zlepšení stavu před výkonem a k desenzizaci. Má být prováděno za monitorování. Monitorování má zahrnovat kapnografii.
	Péče po sedací nebo anestézií	Energická podpora drenáže dýchacích cest (podpora odkašlávání při intubaci a extubaci) má být nedílnou součástí péče po anestézií. Je třeba se vyhnout nadměrnému podávání kyslíku místo pozitivního přetlaku a NIV po extubaci.
	Analgézie	V pooperačním období zvážit analgézií opiáty. U všech typů SMA lze uvažovat o regionální analgézií.

(NIV: neinvasivní ventilace (dvouúrovňová pozitivním přetlakem, ne kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách); SMA: spinální svalová atrofie).

Měla by být stanovena kritéria pro extubaci a protokol k jejímu provedení (viz dodatková tabulka S3).

Neexistují jednoznačné nálezy, na jejichž základě by bylo možné doporučit při nasedajícím akutním onemocnění empirické podávání antibiotik nebo objemovou resuscitaci (s výjimkou léčby sepse), virologické vyšetření nebo jinou diagnostiku. V těchto otázkách by měl ošetřující personál vycházet z klinického stavu při příjmu, přítomnosti implantovaných prostředků, nedávných chirurgických zákroků v anamnéze a dřívějšího podávání antibiotik.

Zapojení fyzioterapie, ergoterapie, psychologa, logopeda, odborníků pro paliativní péči a endokrinologa a dermatologa může prospět dalším aspektům péče a snížit riziko zlomenin kostí.

#### *6.7. Rozvaha o ukončení hospitalizace*

O propuštění z hospitalizace by se mělo uvažovat již brzy po přijetí a s pacientem/rodinou, nemocničním týmem a poskytovateli primární péče identifikovat cíle, kterých má být při hospitalizaci dosaženo. Tento plán by měl stanovit podmínky, za nichž je možné propuštění, potřebu posílení ambulantní péče, následnou péči a indikace urgentní opakované hospitalizace. Podmínky propuštění založené na klinickém stavu budou záviset na možnostech a schopnostech rodiny a týmu poskytujícího ambulantní péči.

#### *6.8. Předoperační vyšetření [33], rozvaha o anestezii/sedativech [34, 35] a zvládnutí bolesti*

Je možné zvážit polysomnografii a zhodnocení stavu výživy jako součást vyšetření před anestezii. Kardiologické vyšetření není doporučováno, pokud není podezření na dysfunkci srdce u starších pacientů nebo následkem poruch nesouvisejících s SMA. O postižení dýchacích cest by se mělo uvažovat mimo jiné při kontrakturách žvýkacích svalů, omezené pohyblivosti krční páteře, omezené možnosti polohování. U pacientů se všemi typy SMA by se mělo přistupovat velmi zdrženlivě k plánované/neakutní sedaci/anestezii. Analgésie opiáty by měla být součástí plánu pooperační péče s předpokladem zajištění přiměřené NIV a podpory odkašlávání.

Regionální analgésie je vhodná u všech typů SMA, může snížit potřebu systémových analgetik s jejich následným účinkem na útlum dýchání a střevní motilitu. Při indikaci zavedení epidurálního katetru se musí z praktického hlediska vzít v úvahu preexistující skolióza. Monitorování při anestezii nebo sedaci během výkonu má vedle oxymetrie zahrnovat i kapnografii, aby se předešlo apnoické nebo hypopnoické oxygenaci.

V dotazníkové akci podle delfské metody nebyla posuzována další doporučení, včetně nových terapeutických přístupů k ovlivnění genové exprese a dalších zákroků u jedinců s SMA. Například zajištění podmínek pro opakované intrathékalní podávání léků jako jsou nedávno schválené antisense oligonukleotidy bude vyžadovat důkladné plánování bezpečné péče odpovídající vývoji jedince, včetně sedace a radiologické podpory během výkonů a možných dopadů na ortopedickou péči. Očekávané zavedení náhrady genů s využitím virových vektorů a dalších agens ovlivňujících onemocnění/jeho symptomy může také vyžadovat zajištění mnohostranné akutní péče. Skutečnost, že se průběh tohoto onemocnění a jeho rozpoznávání

fenotypy změnit, by měla vést všechny poskytovatele péče (akutní, chronické, nemocniční, ambulantní), aby se zapojili do informované diskuse a přizpůsobili stávající pravidla akutní péče.

## 7. Léky, suplementa, imunizace

Až donedávna neexistovala farmakologická terapie, která by dokázala u SMA změnit průběh onemocnění. Přehled publikovaný skupinou Cochrane v r. 2012 popsal šest randomizovaných placebem kontrolovaných studií léčby SMA s podáváním kreatinu, fenylbutyrátu, gabapentinu, tyreotropin uvolňujícího hormonu, hydroxyurey a kombinace valproátu a acetyl-L-karnitinu [36, 37]. Žádná z těchto studií neukázala statisticky významný účinek na stav účastníků s SMA typu II a III. Jiné studie popsaly další možné terapeutické přístupy, například podávání beta sympatomimetika albuterolu (salbutamol), po němž nastalo slibné funkční zlepšení v otevřených studiích [38, 39].

Bez ohledu na chybné závěry z randomizovaných placebem kontrolovaných studií jsou některé z těchto látek, především albuterol, v některých zemích používány v klinické praxi u sedících a chodících pacientů.

Antibiotika nebo léky/suplementa podporující kostní zdraví, jako vitamin D, vápník a bisfosfonát jsou doporučovány s výjimkou vitaminu D, který je vzácně podáván profylakticky, používán převážně podle potřeby při deficienci. O těchto látkách pojednává oddíl věnovaný kostnímu zdraví a výživě.

Silně byla doporučována každoroční imunizace proti pneumokokům a chřipce, jak je uvedeno v oddílu o pulmonální péči.

V době vytváření konsenzuálních stanovisek nebyl dokončen registrační proces u žádné z látek posuzovaných v klinických studiích a tyto látky nebyly komerčně dostupné. Nedávno schválila US Food and Drug Administration i Evropská léková agentura antisense nukleotid nusinersen (komerční název Spinraza) po dokončení 3. fáze klinického hodnocení u SMA typu I a II a látka je v několika zemích komerčně dostupná [3, 40, 41]. Počáteční výsledky byly pro pacienty a rodiny velmi příznivé, ale protože je nusinersen podáván intrathékálně, jeho spolehlivé podávání a následné monitorování vyžaduje odpovídající institucionální infrastrukturu. Vzhledem k ceně léku je také nejisté jeho dlouhodobé hrazení pojišťovny.

Neuroprotektivní látka olesoxim byla hodnocena v klinické studii 3. fáze u SMA typu II a III, avšak bez jednoznačného závěru. Druhotná analýza ukázala, že olesoxim může přispívat udržení motorické funkce u pacientů s SMA [42]. V klinických studiích jsou také se slibnými předběžnými výsledky hodnoceny další přístupy, jako je využití malých molekul ke zvýšení hladiny proteinu SMN nebo náhrada genu *SMN1* za použití virového vektoru [43] a v příštích několika letech se situace pravděpodobně rychle změní.

## 8. Postižení dalších orgánových systémů

SMA je primárně poruchou motoneuronů, defektní protein SMN je ale ubikvitně exprimován ve fetálním i postnatálním období ve všech buňkách [44-46]. Probíhá proto diskuse o tom, do jaké míry mohou být u pacientů s SMA postiženy další tkáně. Studie na zvířecích modelech a některé kazuistiky jednotlivých případů nebo malých sérií ukazují postižení dalších orgánových systémů, jako jsou periferní nervy, mozek, svaly, srdce, cévy a pankreas (přehled viz [47-50]). Zatímco postižení dalších tkání může mít význam pro volbu léčebných přístupů, pouze malá část pacientů s SMA jeví zřetelné projevy postižení dalších orgánů.

U silně postižených kojenců s SMA typu I byly pozorovány hemodynamicky významné postižení srdce. Nedávné přehledy literatury [50, 51] identifikovaly řadu případů s vrozenými vadami srdce, jako jsou defekty atriálního nebo komorového septa. U všech těchto pacientů šlo o těžký průběh od narození, označovaný někdy jako typ 0, s respiračním selháním při porodu. Všichni měli jedinou kopii *SMN2* [51]. U dlouhodobě přežívajících s SMA I. typu na ventilační podpoře mělo 15 z 63 (24%) pacientů těžkou symptomatickou bradykardií, což naznačuje možnou současnou dysfunkci autonomního nervového systému [52].

U typů II a III je naopak postižení srdce mnohem méně časté. Existuje několik zpráv o abnormalitách srdečního rytmu u SMA typu III [53, 54]. Nedávné studie u SMA typu II a III doporučují, že u těchto pacientů není nutné pravidelné kardiologické sledování, protože je velice nepravděpodobné, že se u nich projeví EKG nebo echokardiografické známky kardiomyopatie [33, 35].

Jak bylo uvedeno v oddílu o nutriční péči, byly u pacientů s SMA popsány ojedinělé případy dysfunkce pankreatu včetně diabetu a poruch metabolismu glukózy [56]. U pacientů s SMA typu I, II a III byla identifikována hyperleptinémie [57]. U pacientů a lidských neuronových buněčných linií byla popsána dysfunkce mitochondrií [21, 58, 59].

Experti byli zajedno, že cílené vyšetřování postižení dalších orgánů by mělo být obecně založeno na klinických příznacích, není tedy u většiny pacientů nutné. Možnou výjimkou je vyloučení srdečních vad u těžce postižených kojenců s SMA typu I a monitorování metabolismu glukózy u všech typů SMA. Bez ohledu na imobilizaci mnoha pacientů s SMA není považována za nutnou profylaktická antikoagulace, pokud nejsou přítomny další rizikové faktory.

Protože cílem intrathékalní podávání nusinersenu jsou primárně motoneurony [40], objevují se obavy, že se v jiných tkáních kromě centrálního nervového systému mohou následkem deficitu proteinu SMN projevit známky dysfunkce. Motorické postižení může být napraveno, přitom se mohou objevit jiné příznaky. Je doporučováno monitorování pacientů léčených nusinersenem vzhledem k možnosti vzniku těchto projevů.

## 9. Etické otázky

Mezinárodní interdisciplinární skupina, v níž byli zastoupeni kliničtí lékaři, znalci bioetiky, rodiče, zástupci pacientů a specialisté v oboru pediatrické paliativní péče, se soustředila na poskytování paliativní péče a s ní spojené etické problémy.

Dřívější verze doporučení standardní péče [1] zdůrazňovala nejednotu názorů a rozpory ohledně paliativního, respektive intervenčního přístupu. Když nebyla dostupná léčba, mnoho rodin se domnívalo, že intervenční přístup, především tracheostomie, vede ke konfliktu mezi kvalitou života a jeho délkou, spíše prodlužuje trápení, než aby ulevil od tíže onemocnění [26, 52, 60, 61]. Dřívější komise došla ke konsensu, že zatímco není morální závazek k žádné z terapií, existuje hluboká odpovědnost prezentovat možnosti péče otevřeným a vyváženým způsobem, poskytovat přesné informace, že volba mezi paliativní a intervenční podpůrnou léčbou není pouze binární volbou.

Novelizovaný přehled literatury přinesl jen málo nových ověřených poznatků a žádný konsensus ohledně standardů paliativní péče v případě SMA [62-65]. Pracovní skupina proto stále nedokázala dojít ke konsensu o paliativní péči a mohla jen poukázat na vážné etické otázky, které musí doprovázet rozhodnutí o péči, nyní také s ohledem na nejnovější terapeutické přístupy u SMA. Skupina identifikovala 3 klíčové oblasti pro další analýzu: 1) koncept paliativní péče v případě SMA, 2) přístup k pacientovi a rozhodování, 3) přecházení přehnaným očekáváním.

I když byl koncept paliativní péče mnohokrát definován a reinterpretován, je zapotřebí jej považovat za vyvíjející se vnímavý proces, především pokud se týče možností léčby SMA, které nejsou neměnné [66]. SMA všech typů neodpovídá modelu choroby s nezvratně infaustním průběhem [67, 68]. Nedávná dostupnost nových typů léčby poskytuje velmi podstatný důvod k naději na změnu prognózy, je však potřeba dále vyjasnit několik otázek, než bude možné přistoupit k formulaci standardů paliativní péče u SMA [40, 41], včetně komunikace o významu paliativní péče se společenstvím SMA. Přes nedávný trend zdůrazňující úlohu paliativní péče při zlepšování kvality života, s počátkem velmi záhy v průběhu nemoci, paliativní péče je stále spojována s péčí na konci života. Je proto zapotřebí změna směrem k přístupu, podle něž má paliativní péče svou úlohu vedle kurativní péče u chronických invalidizujících onemocnění s dlouhou prognózou. Hlavním úkolem tedy je překonat dvoukolejný model, který staví proti sobě aktivní léčbu a paliativní péči, ve prospěch modelu komplementarity. Bez pochyby i tak zůstanou etické problémy vyžadující klinické zkušenosti a rozumný úsudek. Jedním z těchto problémů je rozhodování o intenzitě péče v případech, kdy musí být vyvážen “terapeutický poměr” mezi vedlejšími účinky a přínosy. Dalším je rozhodování v přechodných fázích průběhu onemocnění, kdy progresse choroby svědčí ve prospěch paliativní péče a přerušeni život prodlužujících zásahů [69]. Problém, jak v tomto proměnlivém prostředí usměrnit očekávání, zvláště když jsou tato očekávání ovlivněna mnoha různými navzájem si odporujícími názory,

ještě dále komplikuje úkol vypracovat standardy péče. Je nutné brát ohled i na omezené prostředky a kulturní rozdíly, zvláště v situaci, kdy různý přístup k prostředkům v různých částech světa nevyhnutelně povede k nerovnosti.

Objevují se i nové otázky o volbě paliativní péče u pacientů zařazených do klinických studií [70]. Nedávný průzkum mezi klinickými lékaři účastnicími se studií, klinickými hodnotiteli a koordinátory z různých zemí se přiklonil k názoru, že je na místě mít v těchto případech předem definovanou úroveň nutriční a ventilační podpory.

## 10. Závěry

Spinální svalová atrofie se projevuje různým stupněm postižení motoneuronů a s tím souvisejícími doprovázejícími chorobami. Účinná a systematická péče o nemocné SMA vyžaduje koordinaci mezi mnoha klinickými specialisty ke zvládnutí okamžitých i očekávaných problémů. Tato novelizovaná doporučení standardní péče byla vypracována, aby seznámila se současným názorem expertů na nutnou péči a tam, kde je to na místě, na optimální přístup. Když jsme revidovali výsledky, byli jsme překvapeni rozporu mezi literaturou a analýzou delfskou metodou. I když bylo v mnoha ohledech dosaženo pokroku v řadě léčebných přístupů, které měly obrovský dopad na přežívání, nástup a závažnost komplikací, literatura přinášející doklady o tom byla chudá. Jen málo studií přineslo doklady založené na přiměřeném plánu a většina článků psala o klinických pozorováních a malých sériích. Na rozdíl od toho, bez ohledu na nedostatek doporučení založených na výsledcích studií, došlo k jasnému konsensu ohledně mnoha aspektů péče o pacienty s SMA. V mnoha ohledech, například časném provedení chirurgických zákroků na páteři a instrumentální podpoře vykašlávání, byla většina expertů, ne-li všichni, přesvědčena o dopadu těchto doporučení na změnu průběhu onemocnění. V těchto případech se zdálo, že by velké randomizované studie byly pro posouzení efektivity lepší, přesto průběh onemocnění před jejich zavedením a poté dostačoval k jejich doporučení jako součásti běžné praxe. Zatímco chybění zpráv založených na formálních důkazech ztěžuje hodnocení účinnosti jednotlivých zásahů, nedávné jednoznačné zlepšení přežití u typu I a začátku progresu u všech typů SMA spolu ospravedlňuje zavedení těchto zákroků.

Hlavním cílem těchto doporučení je trvale usilovat o zlepšení kvality života a omezení dopadu nemoci na pacienty. Zatímco je mnoho z doporučení závislých na technologii, všechna vycházejí z pohledu na pacientovy klinické znaky a příznaky a s nimi spojené rizikové faktory. Doporučení jsou založena na současném funkčním zařazení pacienta: nesedící, sedící a chodící. Musí být respektována autonomie pacienta a rodičů a jejich etických názorů. Tyto směrnice by měly být aplikovány s ohledem na přání a složitost postavení jednotlivých pacientů, ne jako striktní doktrína. Individuální otázky odpovědnosti, které mají být zváženy, jsou, mimo jiné, věk pacienta, jeho celkový klinický stav a rozsah jemu poskytované podpůrné péče, místní dostupnost klinické expertízy, rozsah zaručené zdravotní péče a nové možnosti léčby. Po zavedení prvního schváleného léku pro léčbu pacientů s SMA je zvláště důležité spojit optimální

péči s léčebnými postupy, které zásadně mění průběh onemocnění. Tato skupina identifikovala otázky, které zůstávají v mnoha oblastech podpůrné léčby pacientů s SMA a vyvolají další výzkum. Další výzkum je také potřebný v dalších oblastech, jako je psychiatrické a emoční zdraví, nebo v dalších oblastech ve vztahu k optimalizaci každodenních činností. Protože se naprostá většina přístupů k péči týká nejzávažnějších fenotypů s nástupem obtíží v dětském věku, bude také zapotřebí další práce k zodpovězení otázek týkajících se starší populace včetně teenagerů a dospělých. Další úsilí je také potřeba k identifikaci nových modelů podpory rodin a lékařů pro zlepšení péče v místě bydliště a snížení počtu návštěv a hospitalizací v centrech terciární péče.

### **Poděkování**

Autoři děkují Evropskému neuromuskulárnímu konsorciu (ENMC), TREAT-NMD, SMA Europe, SMA support UK, SMA Foundation, Cure SMA a nadaci Italian Telethon za jejich podporu.

### **Dodatek: Dodatečný materiál.**

Dodatečná data k tomuto článku naleznete na [doi:10.1016/j.nmd.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004).

### **Literatura**

Odkazy na články citované v textu naleznete v online verzi na [doi:10.1016/j.nmd.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004)