

УТВЕРЖДАЮ:



Главный невролог
Министерства здравоохранения Российской Федерации
М.Ю. Мартынов

Ведение пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии COVID-19

Временные методические рекомендации

Версия 1

19.04.2020 г.

Рабочая группа: Бойко А.Н., Лащ Н.Ю., Спирин Н.Н., Сиверцева С.А., Мартынов М.Ю.

Ведение пациентов с рассеянным склерозом в контексте пандемии COVID-19

Пациент с диагнозом рассеянный склероз

Пациенты с рассеянным склерозом (РС) в сочетании с COVID-19 должны получать специализированную медицинскую помощь в полном объеме, в соответствии со стандартами и протоколами, определенными Приказами Минздрава России №1542н от 24.12.2012, №1085н от 14.05.2015 с коррекцией на тяжесть состояния, связанного с вирусной инфекцией и спектром принимаемых противовирусных препаратов.

Соблюдение всех принципов порядка оказания специализированной медицинской помощи пациентам с РС (маршрутизация, диагностика, симптоматическое и специализированное патогенетическое лечение) обязательно к исполнению в условиях той медицинской организации, куда определен прием пациентов для стационарного лечения и амбулаторного наблюдения.

РС - хроническое аутоиммунно воспалительное и нейродегенеративное заболевание ЦНС, которым страдают более 150 тыс. человек в Российской Федерации. Особенностью заболевания является наличие постоянного аутоиммунного процесса, характеризующегося периодами обострения, ремиссиями или неуклонного прогрессирования. Большинство пациентов получают патогенетическую терапию препаратами, изменяющим течение рассеянного склероза (ПИТРС), ожидаемо необходимым эффектом которой является лимфопения и лейкопения, что в период вирусной пандемии дает основание для определения пациентов с РС в группу повышенного риска по COVID-19.

Все пациенты, в том числе, с неврологическими заболеваниями должны тщательно выполнять все рекомендации по снижению риска заражения COVID-19, разработанных Росздравнадзором и Министерством здравоохранения РФ.

В настоящее время нет никаких данных о том, как коронавирус COVID-19 влияет на течение РС и результаты лечения.

В период пандемии COVID-19 пациенты с РС должны рассматриваться дифференцированно в трех категориях, по отношению к вирусной инфекции:

1. Первая группа - пациенты с РС, которые не имели контактов с больными COVID-19, не выезжали за границу последний месяц. Пациенты должны строго соблюдать режим самоизоляции, выполнять все рекомендации лечащего врача, продолжают применять ПИТРС, без изменений.

2. Вторая группа -пациенты с РС, контактировавшие с носителем COVID-19, входящие в группу риска. Продолжают соблюдать самоизоляцию или карантинные меры, продолжают применять ПИТРС, изменение терапии в период пандемии не желательно.
3. Третья группа -пациенты с РС, имеющие подтвержденный диагноз COVID-19 (легкая, средней степени тяжести и тяжелая). Возможно продолжение терапии инъекционными ПИТРС (глатирамера ацетат, интерфероны бета 1a и 1b), не рекомендуется назначать новые препараты ПИТРС или менять терапию. В ряде рекомендаций отмечена целесообразность отмены терифлуномида, диметилфумарата, финголимода с заменой на инъекционные ПИТРС, перенесение сроков повторного введения окрелизумаба, алемтузумаба, кладрибина в таблетках, увеличение интервала в\в инфузий натализумаба с 4 недель до 6 недель

Лечение обострений РС в условиях пандемии COVID -19

1. Проведение пульс-терапии по стандартному протоколу (метилпреднизолон 1.000 мг в/в капельно 3-5 инфузий) у пациентов с отсутствием признаков вирусной инфекции. Желательно проведение теста на коронавирусную инфекцию перед началом терапии. Проведение дополнительной беседы с пациентом и родственниками о рисках проведения данной терапии.
2. У пациентов с РС из группы риска необходимость назначения пульс-терапии оценивается индивидуально с учетом рисков польза/вред для данного пациента. У пациента с обострением РС легкой степени, возможно проведение сосудистой и метаболической терапии на дому, без использования гормонотерапии. Обострения средней и тяжелой степени тяжести подлежат госпитализации для проведения пульс-терапии
3. Пациенты с РС и подтвержденным диагнозом COVID-19 должны быть госпитализированы в инфекционное отделение с обязательным совместным наблюдением инфекциониста и невролога. В данном случае назначение гормонотерапии нежелательно, если только польза не превышает риск осложнений. При необходимости можно рассмотреть возможность назначения иммуноглобулинов.

Тактика проведения ПИТРС в период пандемии COVID -19

Вопрос о ведении ПИТРС в условиях пандемии всегда решается индивидуально. Однако, используя доступную информацию из центров РС Италии, Великобритании и Международной федерации обществ РС, с учетом опыта ведущих экспертов РС в России,

предлагаем следующие практические рекомендации по терапии ПИТРС в условиях пандемии COVID-19.

1. При стабильном состоянии пациента, хорошей переносимости лечения, продолжить ПИТРС, без изменений.
2. Все инъекционные препараты (глатирамера ацетат, интерферон бета 1a и 1b) можно продолжить у всех трех групп пациентов с РС.
3. При установке диагноза РС впервые, назначать ПИТРС или отложить до разрешения пандемии решается индивидуально с учетом состояния пациента и активности демиелинизирующего процесса. В этой ситуации препаратом выбора могут быть глатирамера ацетат или бета-интерфероны. Препараты имеют хороший профиль безопасности, отсутствие негативных лекарственных взаимодействий, а интерфероны обладают противовирусной активностью и являются препаратом из списка рекомендованных ВОЗ к использованию в лечении новой коронавирусной инфекции.
4. Препаратами, вызывающими лейкопению и лимфопению (диметилфумарат, финголимод, терифлуномид), нежелательно начинать терапию в период пандемии COVID-19 (по данным китайских врачей коронавирус вызывает лейкопению и лимфопению). При отсутствии вирусной инфекции у пациента, лечение можно продолжить без изменений. При наличии риска заражения (группа 2) лечение можно продолжить с обязательным контролем анализов крови (количество лейкоцитов и лимфоцитов) 1 раз в три месяца, при наличии контакта с инфицированным пациентом, контроль анализов крови после окончания карантина у пациента (через 2-3 недели от контакта).
5. Пациентам с высокоактивным РС из первой группы, не имеющим риска коронавирусной инфекции, целесообразно продолжить курс препаратами второй линии (финголимод, натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб, кладрибин в таблетках) в условиях полной самоизоляции. Отмена курса может привести к обострению РС.
6. Пациентам из второй группы, начинать терапию иммуносупрессивными препаратами (финголимод, окрелизумаб, алемтузумаб, кладрибин в таблетках) не рекомендуется до окончания пандемии. Возможно рассмотреть вопрос о временном назначении бета интерферонов или натализумаба, системное иммуносупрессивное действие которого наименее выражено. В то же время пока не известно, как блокирование молекул адгезии влияет на течение пневмонии и каков риск развития прогрессирующей лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов с высоким показателем JC вируса в крови (более 1,5).

7. У пациентов РС с верифицированным диагнозом COVID-19 возможно продолжить терапию глатирамера ацетатом или бета интерферонами. В некоторых рекомендациях отмечена целесообразность отмены терифлуномида, диметилфумарата, финголимода с заменой на инъекционные ПИТРС, перенесение сроков повторного введения окрелизумаба, алемтузумаба, кладрибина в таблетках до купирования инфекции, увеличение интервала в/в инфузий натализумаба с 4 недель до 6 недель.
8. Продолжение в/в инфузионной терапии окрелизумабом 1 раз в 6 месяцев у пациентов с РС во время пандемии желательно отложить, по крайней мере, на несколько месяцев (1-3) до уменьшения риска коронавирусной инфекции. По возможности, на дому сделать анализ количества CD19+ клеток в крови. При низком уровне CD19+ клеток (менее 3%) решение о повторном введении препарата можно точно временно отложить.
9. При лечении финголимодом необходимо учитывать влияние препарата на деятельность сердечно сосудистой системы. В настоящее время известно, что вирусная инфекция и пневмония, помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, увеличивают риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз коронавирусной инфекции. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов (респираторные фторхинолоны, макролиды), противомаларийных препаратов, применяемых в настоящее время в качестве этиотропных препаратов для лечения COVID-19).
10. Все новые назначения ПИТРС или при изменении терапии должны быть назначены после полного необходимого обследования пациента, согласно планам управления рисков, оценкой результатов обследований лечащим неврологом и при согласовании с самим пациентом и его родственниками степени рисков каждого вида терапии в условиях пандемии

Беременность у пациенток с РС в период пандемии COVID-19

В настоящее время нет никаких конкретных рекомендаций для беременных женщин с РС. В целом, этиотропное лечение COVID-19 женщин в период беременности и кормления грудью в настоящее время не разработано. Противомаларийные препараты противопоказаны к применению во время беременности. Что касается ПИТРС, в клинических рекомендациях Ассоциации британских неврологов указано, что применение

интерферона бета и ГА безопасно во время беременности. Отрицательного воздействия на плод не доказано. Преимущество грудного кормления на фоне лечения превышает риски развития нежелательных явлений. В условиях пандемии рекомбинантный интерферон бета-1b является одним из препаратов, который используется для лечения COVID-19. Решением врачебной комиссии интерферон бета-1b может быть рекомендован для лечения COVID-19 у беременных с РС.

В качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против COVID-19 по жизненным показаниям. Лечение должно быть начато как можно раньше, что в большей степени обеспечивает выздоровление. Противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением вирусного заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки от начала заболевания. При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам и решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери. Также в настоящий момент нет никаких конкретных рекомендаций для детей с РС.

Неврологические осложнения COVID -19 и РС

Инфекция вирусом COVID-19 поражает в первую очередь дыхательные пути и легкие, вызывая острый респираторный синдром, в отношении которого с 11 февраля 2020 года используют термин «тяжелый острый респираторный синдром - ТОРС». Новый коронавирус экспрессирует рецептор для ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) для того, чтобы проникать в клетки. Имеются убедительные данные, что ACE2 экспрессируется в мозге человека, что делает необходимым анализ прямых эффектов вируса на нервную систему. Поражение нервной системы при COVID-19 можно разделить на две группы: 1) непосредственное поражение коронавирусом COVID-19 центральной и периферической нервной системы; и 2) изменения течения других неврологических заболеваний на фоне инфекции COVID-19, особенно на фоне ТОРС и гипоксии мозга.

Первый обзор неврологических проявлений инфекции SARS-CoV-2 проведен у 78 из 214 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, получавшим лечение в госпитале в городе Ухань (Китай). Неврологические симптомы были следующие: симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС) (головная боль, головокружение, нарушение сознания, атаксия, инсульты и эпилепсия); симптомы поражения периферической нервной системы (невралгии); скелетно-мышечные симптомы (миалгии). Опубликован первый случай острой геморрагической некротизирующей

энцефалопатии, ассоциированной с COVID-19. У 62 летнего мужчины описан дебют COVID-19 с симптом острой невралгии глазодвигательного нерва.

Тактика ведения пациентов с РС в амбулаторных условиях

1. Пациентам с РС, по возможности, исключить плановые посещения поликлиник и центров РС.
2. Консультации пациентов желательно организовать с применением телемедицинских технологий, по телефону или при посещении врачом\медсестрой\фельдшером с соблюдением безопасной дистанции и с применением индивидуальных средств защиты.
3. Выписку рецептов желательно проводить на 180 дней при терапии более 6 месяцев или на 90 дней при терапии менее 6 месяцев, при возможности в электронном виде и с доставкой лекарств пациентам на дом (бесконтактная передача) с соблюдением режима хранения конкретного препарата согласно инструкции.
4. Для проведения регулярных в/в инфузий (натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб) при невозможности увеличения интервала лечения проводить в условиях дневного стационара. В дневном стационаре целесообразно выделение отдельной палаты с койками (в каждом регионе определяется местными органами власти по потребности с учетом количества пациентов на данной терапии), отдельным медицинским персоналом (медсестра и врач), для уменьшения риска заражения коронавирусной инфекцией.
5. Провести дополнительно беседу с членами семьи, проживающими совместно с пациентом с РС или с людьми, осуществляющими уход на постоянной или периодической основе об обязательном выполнении рекомендаций Росздравнадзора и Минздрава РФ по снижению риска заражения COVID-19.
6. Особого патронажного наблюдения требуют пациенты с коморбидной патологией, имеющие, кроме РС, заболевания легких, сердца и другие иммунокомпетентные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз, онкологические заболевания, болезни крови). При отсутствии признаков COVID-19 продолжить постоянную терапию всех имеющихся заболеваний. При наличии коронавирусной инфекции тактика ведения осуществляется согласно рекомендациям

Минздрава России (пятая версия Временных методических рекомендаций от 09.04.2020)

7. При первичном и последующих плановых телефонных контактах с пациентом или родственниками следует опрашивать о наличии кашля, повышенной температуры, симптомах затрудненного дыхания, повышенной температуре тела, изменении обоняния. При положительных ответах пациента необходимо направить в наблюдательные или инфекционные отделения, согласно профилю пациента. При этом на пациента нужно надеть защитную маску.

Тактика ведения пациентов в стационаре с РС в условиях пандемии COVID-19

1. В соответствии с приказом Минздрава России от 19 марта 2020 г. № 198н, руководству медицинских организаций рекомендовано рассмотреть возможность переноса сроков оказания плановой медицинской помощи в стационарных условиях. Госпитализация пациентов для оказания специализированной медицинской помощи в плановой форме производится исключительно при наличии направления, выданного лечащим врачом медицинской организации, к которой пациент постоянно прикреплен по предварительному согласованию с администрацией лечебного учреждения.
2. Принятие решения о необходимости госпитализации пациентов с коронавирусной инфекцией регулируется приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». Это также касается пациентов с РС, у которых диагностирована коронавирусная инфекция или высокий риск заражения.
3. Однако, в период пандемии возможно развитие обострения РС, поэтому при необходимости пациента следует направить на лечение в дневной стационар или стационар полного дня.
4. В неперепрофилированных отделениях целесообразно предусмотреть разделение коек (палат) для пациентов с РС на два типа – «чистые койки»- для пациентов первой группы и «возможно инфицированные» для пациентов из второй группы.

Персонал отделения также желательно разделить для предотвращения перекрестного заражения.

5. Для всех пациентов с РС, поступивших в непрофильные стационары с признаками острой респираторной инфекции или пациентов, у которых развились подозрительные симптомы уже в стационаре, провести комплексное обследование на выявление признаков коронавирусной инфекции и обеспечить перевод в медицинское учреждение по лечению инфекции COVID -19
6. Не рекомендуется использование инструментов, таких как неврологический молоточек и/или игла для исследования болевой чувствительности для предотвращения распространения инфекции.
7. Не рекомендуется проводить люмбальную пункцию в условиях неперепрофилированного отделения при подозрении на коронавирусную инфекцию у пациента с РС. Проведение люмбальной пункции по жизненным показаниям при условиях соблюдения мероприятий санитарно-эпидемиологического контроля с использованием соответствующего уровня защиты персонала в зависимости от COVID статуса пациента (подозреваемый, вероятный, подтвержденный).
8. Выполнение МРТ головного и спинного мозга проводится по показаниям, в том числе с введением контрастного вещества, при условиях соблюдения мероприятий санитарно-эпидемиологического контроля с использованием соответствующего уровня защиты персонала в зависимости от COVID статуса пациента (подозреваемый, вероятный, подтвержденный).
9. При поступлении пациента с РС в приемное отделение с клиникой остро или подострой возникшей неврологической симптоматикой, особенно при наличии температуры, необходимо исключить инфекционное поражение нервной системы (энцефалит, менингит, менингоэнцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, ПМЛ при наличии иммуносупрессивной терапии). Для этого пациента переводят в инфекционный стационар.
10. При поступлении в неперепрофилированный стационар пациенту с РС, получающему иммуносупрессивную терапию, желательно проведение скринингового анализа на COVID-19 (мазок из ротоглотки и носоглотки) и КТ легких для исключения бессимптомной пневмонии.

Некоторые вопросы взаимодействия препаратов

1. Хлорохин/гидроксихлорохин – блокирует репликацию вируса, подавляет его цитопатическое действие и предотвращает стимуляцию неспецифического воспалительного ответа, которая отмечена у пациентов с COVID-19 (применение включено в рекомендации Китайской национальной комиссии по здравоохранению, однако первичные данные пока не опубликованы). Было проведено открытое исследование с участием 36 пациентов: хлорохин 200 мг в сутки 3 раза в день – 10 дней повышал частоту отрицательных анализов на вирусную РНК на 6-е сутки заболевания в сравнении с отсутствием такой терапии (70% против 12,5%, но увеличивался интервал QT) - может потребоваться снижение дозы бета-блокаторов). Применение этих препаратов с финголимодом не может быть рекомендовано. В связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом этих препаратов, их применение с некоторыми ПИТРС должно быть очень осторожно, с учетом механизмов действия и потенциальной пользы и риска для пациента.
2. Лопинавир + ритонавир посредством ингибирования ферментов группы СYP3A4 цитохрома P450 могут влиять на активность ингибиторов P2Y12. Проведенное рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало, что монотерапия лопинавиром+ритонавиром заболевания, вызванного SARS-CoV-2, не сокращала сроки госпитализации и не демонстрировала большую эффективность, чем стандартная симптоматическая терапия. В связи с этим применение препарата в монотерапии может быть рекомендовано только при наличии противопоказаний к назначению хлорохина, гидроксихлорохина, мефлохина.
3. Лопинавир + ритонавир потенциально могут взаимодействовать с амлодипином, дилтиаземом, верапамилом, увеличивая концентрацию препаратов в крови. Требуется контроль интервалов PQ и QT на ЭКГ. Доза амлодипина и дилтиазема может быть снижена на 50%. Это следует учитывать у пациентов с коморбидной патологией.
4. Следует избегать одновременного применения ривароксабана с ингибиторами P-гликопротеина и СYP450 3A4.
5. Азитромицин, хлорохин/ гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир имеют риск кардиотоксичности и жизнеугрожающих аритмий (могут вызывать

удлинение QT и желудочковую тахикардию по типу пируэт). Для контроля кардиотоксичности необходимо проведение инструментального (оценка QTc при ЭКГ до начала лечения и далее 1 раз в 5 дней) и клинического мониторинга, в том числе интервала QT) у пациентов с ОНМК

6. Интерферон бета-1b (ИФН-β1b) обладает антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В текущих клинических исследованиях инфекции MERS-CoV ИФН-β1b используется в комбинации с лопинавир+ритонавир. Считается, что в настоящее время интерфероны являются препаратом выбора первой линии у пациентов с РС
7. Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) в виде раствора для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. Этот вариант возможно рассматривать как дополнение к ПИТРС у некоторых пациентов с РС.
8. Умифеновир применяется у пациентов с COVID-19, однако отсутствуют доказательства его эффективности и безопасности
9. Обсуждаются варианты использования при COVID-19 ремдесивир, фавипиравир

Литература

1. Abdul Mannan Baig, Areeba Khaleeq, Usman Ali, Hira Syeda/ Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11 (7): 995–998
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25728.
3. Ling Mao, Mengdie Wang, Shanghai Chen, Quanwei He, Jiang Chang, Candong Hong, Yifan Zhou, David Wang, Yanan Li, Huijuan Jin, Bo Hu Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. *MedRxiv preprint* <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
4. International MG/COVID Working Group, S. Jacob, S. Muppidi, A. Guidon, J. Guptill, M. Hehir, J.F. Howard, I. Illa, R. Mantegazza, H. Murai, K. Utsugisawa, J. Vissing, H. Wiendl, R.J.

5. Разъяснения Минздрава России относительно оказания плановой медицинской помощи от 8 апреля в 12:19 <https://covid19.rosminzdrav.ru/>
6. Временные методические рекомендации (профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 5 (08.04.2020). <https://covid19.rosminzdrav.ru/>
7. Dobson R, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: ‘Association of British Neurologists’ guidelines. *Pract Neurol* 2019;0:1–9. doi:10.1136/practneurol-2018-002060
8. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Волчкова Е.В. и др. Временные методические рекомендации лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 Версия 1 (12.04.2020)