

Farmakoterapie myasthenia gravis

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

Neurologická klinika LF MU a FN, Brno

Farmakoterapie myasthenie je založena na dvou pilířích: symptomatické léčbě a na patogeneticky orientované terapii. Symptomatické terapii dominují inhibitory cholinesterázy, především pyridostigmin. Jako izolovanou používáme tuto terapii pouze u nemocných s nevýznamnými, zpravidla okulárními potížemi. Ostatní nemocní a ti, u kterých nebylo tymektomií dosaženo dostatečné remise, jsou kandidáty patogeneticky orientované léčby: základním lékem je prednison, event. v kombinaci s azathioprinem, cyklosporinem nebo mykofenolátem. Terapeutická plazmaferéza a podávání imunoglobulinů je rezervováno pro terapii myastenické krize (život ohrožující těžká slabost včetně respirační insuficience) nebo jinak rezistentní závažnou symptomatiku.

Klíčová slova: myasthenie, terapie, imunoglobulin, plazmaferéza, imunosupresivní léčba, tymektomie.

Pharmacotherapy of myasthenia gravis

Therapy of myasthenia gravis is based on two parts: symptomatic and disease modifying procedures. Among cholinesterase inhibitors (symptomatic therapy) pyridostigmine is widely used. This medication is administered in patients with the ocular or very mild form of myasthenia. In other patients immunosuppressive medication should be introduced. The key role plays prednisone and/or other steroid sparing drugs as azathioprine, cyclosporine, or mycophenolate mophetil. Plasma exchange or intravenous immunoglobulin is indicated in patients with myasthenic crisis or other severe resistant symptoms.

Key words: myasthenia, therapy, immunoglobulin, plasmapheresis.

Neurol. pro praxi 2010; 11(2): 95–99

Seznam zkratk

IVIG – intravenózní imunoglobulin

TPF – terapeutická plazmaferéza

Myasthenie je onemocnění, kdy jsme zpravidla terapeuticky úspěšní. Kromě rychlé úlevy po inhibitory cholinesterázy ale nejsme zpravidla úspěšní rychle. Tato prodleva v nástupu účinků (event. i přechodné zhoršení) klade na lékaře a jeho zkušenosti s léčbou zvláštní nároky. Neúspěšnou terapii je třeba vždy analyzovat ve smyslu revize diagnózy, compliance ze strany pacienta či chybné interpretace příznaků. Léčbu myasthenie lze rozdělit na symptomatickou a podpůrnou na jedné straně a na terapii patogeneticky orientovanou na straně druhé. Patogeneticky orientovaná léčba klade velké nároky na spolupráci lékaře a pacienta, nese řadu rizik a vyžaduje dobrou spolupráci s lékařem primární péče a dalšími specialisty.

1. Symptomatická léčba

A. Inhibitory cholinesterázy

Pyridostigmin

Jde v současnosti o základní preparát, který používáme k symptomatickému tlumení potíží. Standardní dávkou je 30–60 mg každých 4–6 hodin. Lék má ale velké terapeutické rozpětí a někteří nemocní vystačí i s dávkami 2 × 15 mg, u jiných je nutné (zcela výjimečně) podat den-

ně až 1 g (16 tbl á 60 mg). Limitujícím faktorem pro zvyšování dávky jsou cholinergní vedlejší účinky. Ty jsou dány akumulací acetylcholinu na muskarinových receptorech hladkých svalů a žláz se zevní sekrecí (průjemy, nauzea, zvracení, slinění, slzení, někdy i bronchospasmus) a aktivací svalových nikotinových receptorů (svalové křeče, fascikulace).

Efekt pyridostigminu (ale i nežádoucí účinky) je silnější při podání nalačno (půl hodiny před jídlem). Gastrointestinální potíže lze potlačit loperamidem (Imodium®) nebo antimuskarinovými preparáty (propantelin, atropin).

Neostigmin

Účinkuje kratší dobu (3–4 hodiny) a používá se spíše jako doplňková terapie pro zvládání zátěžových situací (jídlo a podobně).

Dlouhodobě působící **distigmin** nebo **ambenonium** (5–6 hodin) se používají méně často. Rezervujeme je pro nemocné, kteří špatně snášejí standardní terapii pyridostigminem. U distigminu je, vzhledem k dlouhodobému působení (až 36 hodin), zvýšené riziko kumulace a nežádoucích cholinergních účinků.

B. Alternativní způsoby výživy

Potíže s kousáním a polykáním vyžadují dočasnou modifikaci stravovacích návyků. V případě úplné neschopnosti polykat je třeba zajistit dočasně výživu zpravidla nazogastrickou sondou. Trvalé řešení charakteru gastrostomie

nebývá zpravidla nutné. Při bulbární slabosti je třeba sledovat nejen množství a kalorickou hodnotu stravy, ale především objem vypitých tekutin a tyto údaje zaznamenávat. Při dlouhodobé dysfagii zaznamenáváme hmotnost pacienta a kontrolujeme nutriční laboratorní parametry: albumin, celkovou bílkovinu v séru, hodnoty železa atd.

C. Ventilační podpora

Zhoršené dýchání, které vyžaduje některou z forem přístrojové podpory, je známkou myastenické krize. Dalším důvodem pro endotracheální intubaci je neschopnost odkašlat a možnost toalety dýchacích cest. Rozhodujícím ukazatelem je tzv. usilovná vitální kapacita (forced vital capacity = FVC). Ostatní známky a parametry mají buď doplňující nebo informativní charakter. Z hlediska diagnózy možné respirační insuficience sledujeme známky námahové dušnosti, frekvenci dýchání, projevy dyspnoe vleže, tachykardii, potíže se spánkem a zapojení pomocných dýchacích svalů. Pokles FVC pod 1 litr nebo 25–30 % normálních hodnot ukazuje na závažné riziko respiračního selhání. Hodnoty krevních plynů a acidobazické rovnováhy mají v tomto kontextu malý význam, protože se manifestují až při pokročilé insuficienci. Léčbou je invazivní nebo neinvazivní ventilační podpora. U respirační insuficience zapříčiněné svalovou slabostí není indikována kyslíková terapie.

2. Imunomodulační léčba

Cílem této léčby je potlačit imunopatologický děj natolik, že pacient nemá žádné trvalé potíže a nepotřebuje symptomatickou léčbu.

A. Kortikosteroidy: prednison, prednisolon, metylprednisolon

Podávání kortikoidů vede k remisi nebo významnému ústupu symptomů u ¾ nemocných. Zlepšení nastává během prvních 6–8 týdnů léčby. Na počátku (asi do 7. dne) se u 1/3 léčných objevuje přechodné zhoršení, které trvá asi 1 týden. Jsou-li před zahájením léčby přítomny závažné symptomy (bulbární slabost, respirační insuficience), jejichž zhoršení by vedlo k ohrožení života (umělá plicní ventilace), je vhodné dávkovat steroidy velmi opatrně nebo „předléčit“ nemocného plazmaferézou nebo podat intravenózní imunoglobulin.

Zpravidla se postupuje jedním z následujících dvou způsobů:

1. Zahájení léčby prednisonem dávkou 20 mg denně, vzestupnou titrací o 10 mg každých 7–14 dnů až do dosažení remise (max. 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti). Tento postup se považuje za nejbezpečnější stran přechodného zhoršení indukovaného steroidy. Následuje sestupná titrace až do nejnižší účinné dávky, což bývá asi 5–20 mg denně. U části pacientů je možné nakonec úplné vysazení kortikoidů, někteří naopak vyžadují trvale vyšší dávku, např. 40 mg a při snižování dávky relabují.
2. Bolusové podání intravenózního metylprednisolonu (5×500 mg nebo $2-3 \times 1$ g), následované sestupnou dávkou prednisonu (1 mg/kg/t.hm.). Tato terapie je vhodná jako alternativa trvalého podávání kortikoidů u nemocných s okulární myastenií nebo u nemocných na umělé plicní ventilaci.

Při léčbě steroidy se vyskytuje řada známých nežádoucích účinků. Redistribuce tuku a vzestup hmotnosti, steroidní diabetes, hypertenze, retence sodíku, osteoporóza, vředová choroba a deprese jsou hlavní. Vedlejší účinky zpravidla mizí při dávce kolem 10 mg denně (20 mg obden). Na ochranu žaludeční sliznice se podávají H_2 antagonisté nebo antagonisté protonové pumpy, doporučujeme dietu s nízkým obsahem tuků a sodíku, dostatečný příjem vápníku a kalia, u starších pacientek pravidelné měření kostní denzity. Významným problémem dlouhodobé léčby je steroidní myopatie. Riziko stoupá při dávce > 30 mg prednisonu denně a je závislé na kumulativní dávce. Myopatie nebývá izolovaným

příznakem hyperkortikalizmu. Častěji bývají postiženy ženy. Steroidní myopatie nepředstavuje zpravidla diferenciálně diagnostický problém vůči exacerbaci myastenie: bývá omezena na kořenové svaly a nedochází při ní k typickému cirkadiálnímu kolísání a unavitelnosti. Hlavním léčebným (i preventivním) opatřením je snížení dávky kortikoidů na nejnižší účinnou hladinu a dostatek pohybu (především izometrické cvičení) a přísun proteinů ve stravě.

B. Imunosupresiva

Je používána řada preparátů, jejichž volba spíše než medicínu založenou na důkazech odráží tradice jednotlivých regionů a zkušenosti a zvyky lékařů (Sathasivam, 2008; Díaz-Manera et al., 2009). Dalšími faktory, které ovlivňují výběr imunosupresiva, jsou legislativní omezení regulátorů (SÚKL, EMA, FDA) a plátců péče (ZP). Terapii imunosupresivy má řídit lékař s dostatečnými zkušenostmi s touto terapií a pacient musí být schopen dobré spolupráce nebo má takové pečovatele. Obecně jsou považována za léky šetřící kortikoidy a měly by být použity vždy, kdy udržovací dávka prednisonu je větší než 20 mg denně nebo nemocný trpí významnými vedlejšími účinky i při menší dávce. Na řadě pracovišť jsou preferována před kortikoidy, které mají závažné a časté vedlejší účinky. Podávání imunosupresiv však také není prosto rizik. Nejvýznamnější je celkové snížení antiinfekční imunity, zvýšené riziko nádorového onemocnění a snížení fertility.

Azatioprin

Nejpoužívanější lék v této indikaci. Prospektivní randomizovanou studií bylo prokázáno (Witte et al., 1984), že signifikantně redukuje dávku kortikoidu potřebnou k udržení remise a redukuje počet relapsů. Obvyklá dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (výjimečně 3 mg). Terapeutický účinek začíná zpravidla až po 3 měsících, někdy ale musíme čekat 8–12 měsíců. Trvá ještě 2–3 měsíce po vysazení. Lze podávat i v jedné denní dávce. Až 20 % nemocných má známky akutní idiosynkrazie, jejímž podkladem je genetický polymorfismus v enzymu tiopurin S-metyltransferáze. Hladinu tohoto enzymu lze testovat komerčně dostupnými ELISA kity. Idiosynkrazie se projevuje celkovou nevolí, zvracením, průjmem, chřipkovými příznaky, exantémem a vzestupem jaterních testů. Lék je třeba vysadit a nelze ho již znovu podávat. Při léčbě azatioprinem je třeba provádět pravidelné kontroly krevního obrazu. Ideální hodnotou je rozmezí bílých krvinek mezi 3–4 tis. Tato hodnota

ukazuje na dostatečnou imunosupresi a je ještě bezpečná. Při poklesu pod 2,5 tis. stačí často přechodně lék vysadit. Lék způsobuje rezistenci na warfarin a allopurinol výrazně zvyšuje jeho toxicitu.

Cyklosporin A

Retrospektivní studie prokázaly efekt u většiny pacientů léčených cyklosporinem, ať už byl podáván samostatně nebo v kombinaci s kortikoidy. Počáteční dávka je 4–6 mg/kg tělesné hmotnosti a den, po dosažení remise stačí dávka 1–2 mg, rozdělujeme do dvou denních dávek. Měření hladiny cyklosporinu v séru je zatím předmětem kontroverzí. Nemáme žádná spolehlivá data o správném terapeutickém rozmezí u autoimunitních chorob. Spolehlivé údaje jsou pouze z oblasti transplantační medicíny, zde jsou však používány dávky často několikrát větší. Hladina pro dlouhodobé podávání je různými autory udávána v širokém rozmezí 75–500 ng/ml. Dávku lze také adjustovat podle hodnoty kreatininu, neměla by přesáhnout 150 % úroveň před zahájením léčby. U většiny pacientů dojde po podání cyklosporinu k ústupu potíží během 1–2 měsíců. Léčba cyklosporinem je podstatně nákladnější než předchozí léčebné alternativy, je tedy považována spíše za terapii záložní, kterou používáme v případě neúčinnosti terapie azatioprinem, jeho nesnášenlivosti nebo při vedlejších účincích, event. v případě, že potřebujeme dosáhnout rychlejšího terapeutického efektu.

Hlavními nežádoucími účinky léčby cyklosporinem je renální toxicita s následnou hypertenzí. Je způsobena reverzibilním ovlivněním tubulární funkce. Pokud to lze, snížíme dávku, jinak podáváme antihypertenziva. Velmi častým je hirsutismus (30–50 %) a hyperplazie gingiv (15 %). Časté jsou také zažívací potíže: nauzea, zvracení, pocit tlaku v žaludku.

Mykofenolát mofetil

Jde o novější imunosupresivum specificky působící na lymfocyty, potlačuje tvorbu protilátek i buněčnou imunitu. Podává se v dávce 2×1 g. Efekt můžeme pozorovat již po 2 týdnech, nejpозději nastává do 2 měsíců. Hlavními vedlejšími účinky jsou průjem, zvracení, leukopenie, sepse a oportunní infekce. U 5 % nemocných se vyskytuje krvácení do zažívacího traktu. Dlouhodobé podávání je spojeno se zvýšeným výskytem lymfomu (0,4–1 %). Nemá být podáván s azatioprinem pro zvýšené riziko myelosuprese a antacidy, vhodná je naopak kombinace s kortikoidy a cyklosporinem A.

Takrolimus

Patří do stejné skupiny makrolidových imunosporesiv jako cyklosporin, které inhibují proliferaci aktivovaných T buněk cestou kalcium – kalcineurinové cesty. Jde o záložní terapii, se kterou u nás nejsou velké zkušenosti, protože v ČR je lék rezervován pro účely transplantační medicíny.

Cyklofosfamid

Záložní lék pro pacienty rezistentní na předchozí terapeutické režimy. Zpravidla se používají měsíční intravenózní pulzy v dávce 500 mg/m², po dosažení remise se doba mezi pulzy postupně prodlužuje. Taktéž lze podávat perorálně v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Při kumulativní dávce kolem 100 g prudce stoupá riziko vzniku nádorového onemocnění. Po dvou letech je třeba zpravidla léčbu ukončit a nahradit jinou alternativou. Hlavními vedlejšími účinky jsou útlum krvetvorby, oligospermie, ovariální dysfunkce: anovulace, poruchy menstruačního cyklu a alopecie. Dále hemoragická cystitida (60 % cyklofosfamidů se vylučuje ledvinami). Pozor na dávkování u nemocných s poruchou funkce ledvin, je třeba dbát na dostatečnou hydrataci, podávat mesnum (Uromitexan®). Kontrolujeme pravidelně 1x měsíčně KO, JT, moč (hematurie!).

Metotrexát

Lék oblíbený revmatology není v této indikaci příliš používán. Zpravidla podáváme v jedné perorální dávce týdně 10–20 mg. Kontrolujeme pravidelně KO a jaterní testy (riziko útlumu krvetvorby a hepatopatie), 1x ročně se provádí rtg plic k vyloučení pneumonitidy.

Rituximab

Jde o chimérickou anti CD20 monoklonální protilátku, která vede k depleci B lymfocytů. Dosud byly publikovány jen malé soubory a jednotlivé případy (Lebrun et al., 2009; Nelson et al., 2009), zpravidla s dobrým efektem, ale dosud nebyla provedena žádná rozsáhlejší kontrolovaná studie. K nežádoucím účinkům této infuzní terapie patří horečka, třesavka, nauzea, zvracení a bronchospazmus.

C. Intravenózní imunoglobulin

Intravenózní imunoglobulin je lékem volby u myastenické krize či farmakologicky refrakterní myastenie. Podávají se zpravidla 2 g/kg tělesné hmotnosti rozděleně po 5 dnů (0,4 g/kg tělesné hmotnosti každý den). Zlepšení se objevuje během 1 týdne u 50–100 % léčených a trvá týdny

Tabulka 1. Nejčastější patogeneticky orientovaná farmakoterapie u MG

lék	dávka	začátek účinku	maximum	monitorování
prednison	iv. bolus nebo po 2 mg/kg/den, 1 denní dávka	2–3 týdny	3–6 měsíce	hmotnost, TK, glykemie, ionty, kostní denzita, kalciurie
azatioprin	2–3 mg/kg/den, p.o. (100–250 mg) 1–3 denní dávky	3–12 měs.	1–2 roky	KO včetně MCV, trombo, při nasazování JT
mykofenolát	2 x 1 g denně, p.o.	2 týdny	2 měsíce	KO
cyklosporin	2–5 mg/kg/den p.o. 2 denní dávky	2–12 týdnů	3–6 měsíce	TK, urea, kreatinin, cholesterol, JT, moč (proteinurie)

Legenda: iv. = intravenózně, p.o. = perorálně, MCV = střední objem erytrocytů, KO = krevní obraz, JT = jaterní testy

Tabulka 2. Jednotlivá imunosupresiva podle medicíny založené na důkazech

látka	třída důkazů	doporučení
kortikoidy	třída II	lék první volby pro krátkodobou terapii
azatioprin	třída I	lék první volby pro dlouhodobou terapii
cyklosporin	třída I	zvážit u pacientů, kteří netolerují nebo nereagují na azatioprin, mykofenolát, metotrexát, takrolimus
cyklofosfamid	třída II	zvážit u pacientů, kteří netolerují nebo nereagují na azatioprin, mykofenolát, metotrexát, takrolimus a cyklosporin
metotrexát	žádná	lék druhé volby pro dlouhodobé užití u nemocných, kteří netolerují nebo nereagují na azatioprin
mykofenolát	žádná	lék třetí volby pro dlouhodobé užití u nemocných, kteří netolerují nebo nereagují na azatioprin, metotrexát nebo takrolimus
takrolimus	třída I	lék třetí volby pro dlouhodobé užití u nemocných, kteří netolerují nebo nereagují na azatioprin, metotrexát nebo mykofenolát

Třída I: randomizované, placebem kontrolované studie; třída II: kontrolované bez randomizace nebo randomizované, ale s malým počtem nemocných; třída III: nekontrolované studie; třída IV: kazuistiky

až měsíce. Vedlejší účinky, které nastávají během aplikace (třesavka, bolesti hlavy a vzestup TK), léčíme symptomaticky. Vzácnými komplikacemi jsou selhání ledvin, retinální nekróza, aseptická meningitida a leukopenie.

Před první aplikací je třeba vyšetřit hladinu imunoglobulinů, protože u IgA deficientních osob hrozí riziko anafylaktické reakce. Pro tyto nemocné existují v nezbytně nutných případech imunoglobuliny se sníženým obsahem IgA.

D. Terapeutická plazmaferéza

Na léčbu reaguje většina pacientů. Nevýhodou je nutnost masivního žilního vstupu a neselektivní odstranění všech krevních bílkovin. Následkem je snížená obranyschopnost. Počet plazmaferéz se řídí typem přístroje a objemem plazmaferézované krve (tzv. plazmatickými objemy). Efekt přetrvává 4–10 týdnů (Batocchi et al., 2000). Plazmaferéza je indikována ke krátkodobému zlepšení stavu (např. před operací), či ke zvládnutí myastenické krize (Gajdos et al., 2009). Variantou plazmaferézy je imunoabsorpce, kdy se selektivně odstraňují imunoglobuliny, resp. některé třídy imunoglobulinů. Účinnost není větší než u klasické TPF,

má méně komplikací a je finančně náročnější (Shibuja et al., 1994).

Neexistují žádné klinické studie či důkazy týkající se dlouhodobého efektu TPF či její kombinace s imunosupresivními režimy (Skeie et al., 2006). Plazmaferéza je stejně účinná jako podání IVIG, vzhledem k většímu množství komplikací jsou však v současnosti preferovány imunoglobuliny.

E. Tymektomie

Neexistují nepochybná data ověřená prospektivní kontrolovanou studií, která by prokazovala efekt této léčebné alternativy. Analýza dosud publikovaných dat ukazuje, že pacienti, kteří podstoupili tymektomii, byli dvakrát častěji v remisi a měli asi 1,6x větší pravděpodobnost asymptomatického průběhu. Pro pacienty se seropozitivní myastenii se tymektomie doporučuje jako jedna z možností, která zvyšuje pravděpodobnost remise či zlepšení. Tymektomie také snižuje celkovou dlouhodobou mortalitu (Christensen et al., 1998). Efekt tymektomie je největší při časně intervenci u mladých nemocných, věková hranice je však relativní a neexistuje žádné nezpochybnitelné věkové kritérium.

Někteří autoři považují za hranici věk 40–45 let, jiní operují do 60. Efekt operace se zpravidla objeví až po půl roce a pokračuje ještě 2–5 let. Tymektomie se nedoporučuje provádět u okulární myastenie a u ACHR seronegativních forem, které nejsou patogeneticky spojeny s poruchou tymu. U nemocných s tymomem je samozřejmě indikována chirurgická exstirpace brzlíku v jakémkoliv věku, omezením jsou jen obecné kontraindikace operačního zákroku.

F. Experimentální terapie

V případech refrakterních na obvyklou imunomodulační terapii jsou zkoušeny, tak jako u jiných autoimunitních chorob, další postupy, jako je vysokodávkovaná terapie Cyklofosamidem (200 mg/kg) s následným podáním růstových faktorů (Drachman et al., 2008) nebo allogenní transplantace kostní dřeně (Strober et al., 2009).

3. Okulární myastenie

Asi u 15% nemocných je myastenie trvale omezena pouze na extraokulární svaly: hovoříme o okulární myastenii. V léčbě zpravidla vystačíme pouze s inhibitory cholinesterázy a kortikoidy, event. azatioprinem. V iniciálním stadiu se naskytá otázka, zda půjde o okulární myastenii nebo o první příznaky generalizované formy, která asi ve 20–30% začíná očnými příznaky a zda lze patogeneticky orientovanou léčbou tuto progresi zastavit. Některá retrospektivní data naznačují, že patogeneticky orientovaná léčba vede k zastavení progresu do obrazu generalizované myastenie, jasné důkazy (prospektivní klinické studie) však nejsou k dispozici (Monsul et al., 2004).

4. Myastenická krize

Tento život ohrožující stav potká 10–20% nemocných s myastenii (Juel, 2004). Souběžně se snažíme eliminovat vyvolávající faktor (nejčastěji infekce), zajistit dostatečnou ventilaci a toaletu dýchacích cest (včetně inkubace a umělé ventilace) a podat rychle působící imunomodulační léčbu, tedy IVIG nebo plazmaferézu.

5. Terapie v graviditě

Gravidita není důvodem pro přerušení terapie. Při zahájení imunosupresivní terapie u ženy

ve fertilním věku, která plánuje rodinu, je však nutné přihlížet k potenciálně teratogennímu efektu podávaných léků.

6. Doporučení EFNS (Skeie et al., 2006)

- Po stanovení diagnózy MG nasazení inhibitorů cholinesterázy.
- Tymektomie u pacientů s tymomem.
- ACHR pozitivní pacienti s časnou generalizovanou myastenii a nedostatečnou odpovědí na inhibitory by měli být zváženi k tymektomii, ideálně do 1 roku po vypuknutí nemoci.
- Imunosupresivní terapie by měla být zvážena u všech pacientů s progresivními symptomy.
- Doporučeno zahájit prednisonem, lze-li očekávat dlouhodobou léčbu, je na místě zavedení steroidy šetřící imunosuprese, zpravidla azatioprin.
- U nonrespondérů nebo pacientů, kteří tuto terapii netolerují, podáváme další uvedené léky.
- IVIG a TPF jsou určeny ke krátkodobé léčbě: zvládnutí myastenické krize a zlepšení stavu před operací.

7. Myastenie a léky

Jde o oblast, kde vládne v široké lékařské veřejnosti mnoho mýtů a neodůvodněných obav, které vedou často k neoprávněně nedostatečné léčbě nemocných s myastenii.

Léky indukující myastenii

D-Penicilamin

Užívá se k léčbě Wilsonovy choroby či revmatoidní artritidy. Indukuje řadu autoimunitních chorob včetně myastenie. Příznaky penicilaminem indukované myastenie jsou zpravidla lehčí, ale jsou známy i případy s respirační insuficiencí a umělou plicní ventilací. Choroba se neliší od „normální“ myastenie (včetně protilátek proti ACHR), nebývají ale postiženy okohybné svaly. Uvádí se, že k indukci dochází u 1–7% nemocných 2–12 měsíců po zahájení terapie penicilaminem. Zastavení terapie vede u většiny nemocných k ústupu myastenie v ho-

rizontu 2–6 měsíců. Po roce je bez potíží 70% nemocných, u části z nich však dojde k trvalé indukci choroby.

Interferon alfa

Taktéž indukuje řadu autoimunitních onemocnění. Myastenie se může objevit za 6–9 měsíců po zahájení léčby, neliší se od běžného klinického průběhu. Byly popsány i závažné myastenické krize.

Léky zhoršující neuromuskulární převod

Některé léky zhoršují průběh myastenie svou interferencí s nervosvalovým přenosem, žádný z nich ale není absolutně kontraindikován. Vždy záleží na úrovni kompenzace a zvážení medicínské naléhavosti podávání takového léku, tedy na úvaze riziko verus prospěch.

Magnézium

Magnézium interferuje s neuromuskulárním přenosem inhibicí uvolňování acetylcholinu. Dochází ke kompetitivní blokádě influxu kalcia do nervového zakončení. Hypermagnezémie se podobá spíše Lambertovu-Eatonovu myastenickému syndromu než myastenii. Dochází k potenciaci účinku myorelaxanci na nervosvalovou ploténku. Zhoršení příznaků myastenie se objevuje zpravidla po parenterální aplikaci Mg+. Po perorální aplikaci jen příležitostně.

Botulotoxin

Terapie botulotoxinem je kontraindikována u nemocných s myastenii jen relativně. U dobře kompenzovaných nemocných, kteří by výrazně profitovali z této terapie, není na místě při dostatečné opatrnosti jim tuto terapii neposkytnout.

Myorelaxancia

Jak depolarizující, tak nedepolarizující myorelaxancia patogeneticky interferují s neuromuskulárním přenosem. U nemocných s myastenii může dojít k prolongované nervosvalové blokádě. Pokud je nutné použít neuromuskulární blokátory (operace), volí se nedepolarizující, krátce působící preparáty, jejichž účinek lze zrušit inhibitory cholinesterázy.

Aminoglykosidy

Zhoršují neuromuskulární přenos a zhoršují myastenii bez ohledu na způsob aplikace. Slabost je závislá na dávce a sérové koncentraci antibiotika. Některé ovlivňují presynaptickou, jiné postsynaptickou část přenosu, některé obojí.

Tabulka 3. Kategorizace rizika léčiv používaných u myastenie v těhotenství (dle FDA)

nejsoú důkazy rizika	pyridostigmin, prednison
riziko nelze vyloučit	neostigmin, cyklosporin A, mykofenolát mofetil, IVIG
prokázané riziko	azatioprin
kontraindikovaný lék	metotrexát

Terapeuticky se doporučuje, samozřejmě kromě vysazení, aplikace inhibitorů a infuze kalcia.

Chinidin (chinin, chlorochin)

Chinidin zhoršuje uvolňování acetylcholinu, ve vysokých dávkách ovlivňuje i postsynaptickou oblast.

Betablokátory, blokátory kalciového kanálu a antiepileptika

Tyto léky se objevují zvl. v příbalových letácích v relativních kontraindikacích. Jasně důkazy o významném zhoršení slabost u nemocných s myastenii však chybí.

Literatura

1. Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, Tonalì P. Therapeutic Apheresis in Myasthenia Gravis. *Ther Apher* 2000; 4: 275–279.
2. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sørensen T, Kjær M, Højer-Pedersen E, Rasmussen MJ, Lehfeldt E. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 78–83.

3. Díaz-Manera J, Rojas-García R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1329–1342.

4. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 305–314.

5. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis (Review) 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library 2009, Issue 2. Dostupné na <http://www.thecochranelibrary.com>.

6. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004; 24: 75–81.

7. Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol* 2009; 16: 246–250.

8. Nelson RP Jr, Pascuzzi RM, Kessler K, Walsh LE, Faught PP, Ramanuja S, Pescovitz MD, Loehrer PJ Sr. Rituximab for the treatment of thymoma-associated and de novo myasthenia gravis: 3 cases and review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009; 10: 170–177.

9. Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, Lesser RL, Goldstein JM. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2004; 217: 131–133.

10. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant druha in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract* 2008; 4: 317–327.

11. Shibuya N, Sato T, Osame M, Raketami T, Doi S, Kawanami S. Immunoabsorption therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 578–658.

12. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission Disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13: 691–699.

13. Strober J, Cowan MJ, Horn BN. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; 66: 659–661.

14. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984; 15: 602–605.

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA
Neurologická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
svohanka@fnbrno.cz

