

Leczenie zachowawcze miastonii

Pharmacological treatment for myasthenia gravis

Maria H. Strugalska-Cynowska

Zespół Nerwowo-Mięśniowy, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

Słowa kluczowe: inhibitory esterazy cholinowej, leczenie immunomodulujące, steroidoterapia, MG z grasiczakiem

Key words: cholinesterase inhibitors, immunoregulatory therapy, steroid therapy, MG with *thymoma*

Pierwszy przypadek chorej z objawami miastonii został opisany w 1672 roku, a do końca XX wieku nie znano przyczynowego leczenia tej choroby. Wśród chorych z zajęciem mięśni opuszkowych i oddechowych śmiertelność była bardzo wysoka.

Na początku XX wieku zwrócono uwagę, że u chorych na miastenię występują zmiany w grasicy — przetrwanie gruczołu poza wiek dojrzewania, a niekiedy znaczny przerost z przejściem w gruczolaka lub grasiczaka. Wprowadzono leczenie chirurgiczne. W 1934 roku Mary Walker zwróciła uwagę, że objawy nadmiernej męczliwości i osłabienia mięśni u chorych na miastenię przypominają objawy zatrucia kurarą. Wprowadziła do leczenia fizostygmine, zastąpioną później neostygminą i następnie inhibitorami esterazy cholinowej o dłuższym okresie działania. Zastosowanie leków immunosupresyjnych i immunomodulujących poprawiło znacznie standard życia chorych [1].

Intensywna opieka z dobrym zabezpieczeniem kontrolowanego oddechu zapewniła chorym bezpieczeństwo w czasie przełomu miastenicznego.

Leki cholinergiczne

Edrofonium (Tensilon, amp. po 10 mg) — działa bardzo szybko po podaniu dożylnym, czyli po około 5 minutach i tylko przez 5 minut, dlatego ma raczej zastosowanie diagnostyczne.

Pirydstygmina (Mestinon) — tabletki w dawce 60 mg i 180 mg; lek zaczyna działać po 2–3 godzinach od przyjęcia, a okres jego działania wynosi 4 godziny, więc powinien być podawany w takich odstępach czasu.

Ambenonium (Mytelase) — dostępna w Polsce forma to tabletki po 10 mg; czas działania leku jest podobny do czasu działania Mestinonu. Oczywiście, leki te wykazują niepożądane działanie cholinergiczne. Trudno przewidzieć, który z leków — Mytelase czy Mestinon — będzie lepszy dla danego chorego, najlepiej więc podać pacjentowi oba leki na próbę (np. leczenie każdym z nich przez 10 dni). Pacjent sam powinien zdecydować, który lek powoduje większą poprawę i wykazuje mniej działań niepożądanych. Chorzy najczęściej wybierają Mestinon.

Neostygmina (Polstigminum) — tabl. po 15 mg i amp. po 0,5 mg; lek działa po około pół godzinie i przez około pół godziny. Polstigminum ma największe zastosowanie jako lek dodatkowy u chorych, którzy mają bardzo nasilone objawy opuszkowe. Podanie Polstigminum na pół godziny przed posiłkiem pozwala choremu bezpiecznie go spożyć.

Tabela 1. Leczenie po operacji grasiczaka

Grasiczak otorbiony (I)	Grasiczak naciekający	
Operacja radykalna	Operacja radykalna (III i IV)	Operacja paliatywna (IV i V)
+ radioterapia, jeśli torebka była naciekająca (II)	+ radioterapia + radioterapia	+ chemioterapia + chemioterapia
Rokowanie jak w tymiektomii przetrwałej grasicy	Dobre rokowanie	

Omówione wyżej leki cholinergiczne powodują działania niepożądane i należy je przyjmować kilka razy w ciągu dnia. Obecnie jest przygotowywany lek o wstępnej nazwie Monarsen (EN101). Jest to czynnik oligonukleotydowy, który hamuje aktywność acetylocholinesterazy na poziomie molekularnym wewnątrz komórki. Dotychczasowe badania wykazują, że jest równie skuteczny jak pyridostygmina (Mestinon), a daje mniej nasilone objawy niepożądane i podawany jest jeden raz na dobę.

Leczenie kortykosteroidami — prednizon (Encorton)

Terapia prednizonem musi być prowadzona konsekwentnie, okres leczenia nie może być krótszy niż 6 miesięcy. W pierwszych dniach leczenia (do 2 tyg.) może wystąpić pogłębienie objawów chorobowych. W czasie terapii kortykosteroidami kontynuuje się leczenie inhibitorami esterazy cholinowej i podaje potas do 3 g/d.

Dawka prednizonu i czas trwania kuracji zależą od stanu pacjenta. Jeżeli chory nie toleruje leku doustnie, można w tym czasie podawać go domięśniowo (np. dostępny u nas Ultracorten H lub Fenicort). Kurację rozpoczyna się od dawki 1–1,5 mg/kg mc. i kontynuuje do uzyskania poprawy, przez około 3 tygodnie, a następnie powoli redukuje.

Leczenie metyloprednizolonem

Metyloprednizolon (dostępny u nas Solu-Medrol) w dawce 1,0 we wlewie dożylnym podaje się przez 3 kolejne dni, po jednodniowej przerwie następny — 4. wlew, dzień przerwy i ostatni — 5. wlew. W czasie kuracji pozostawiamy leki cholinergiczne. U części chorych utrzymuje się przewlekłe leczenie małymi dawkami prednizonu, cyklofosfamidem lub azatiopryną, u innych tylko leczenie objawowe. Leczenie steroidami, mimo wielu efektów niepożądanych, ratuje jednak życie w chorobie autoimmunologicznej.

Azatiopryna (Imuran)

Lek jest stosowany w dawce 100–200 mg/d., jednorazowo rano. U chorych po tymiektomii, wykonanej z powodu naciekającego grasiczaka, może być podawany łącznie z prednizonem 20–40 mg/d. Podstawowe wskazania do leczenia azatiopryną to brak poprawy po stosowaniu steroidów lub też przeciwwskazanie do steroidoterapii. Poprawa w czasie leczenia występuje najwcześniej po 6 tygodniach, średnio po półrocznej kuracji, która powinna trwać 2–3 lata. W czasie leczenia należy kontrolować liczbę płytek krwi.

Cyklofosfamid (Endoxan)

Jest stosowany dożylnie i doustnie [2]. Dożylnie podaje się w dawce jednorazowej, doustnie 100–200 mg, również jednorazowo. Poprawy należy oczekiwać między trzecim a szóstym tygodniem leczenia. Najczęściej podaje się lek codziennie przez około 3 miesiące, a następnie, stosując 10-dniowe przerwy, w cyklach 10-dniowych. Często cyklofosfamid stosowany jest łącznie z prednizonem u chorych po zabiegu naciekającego grasiczaka.

Metotreksat

Okazał się lekiem skutecznym, szczególnie w przypadkach miastonii występującej łącznie z innymi chorobami autoimmunologicznymi, jak reumatoidalnym zapaleniem stawów. Podaje się go raz w tygodniu $\pm$ 7,5 mg, doustnie, pod kontrolą prób wątrobowych.

Plazmafereza

Jest to zabieg „wypłukujący” przeciwciała z krążącej krwi, polegający na oddzieleniu masy komórkowej od plazmy i ponownym wprowadzeniu do łożyska naczyniowego krwinek i płynów zastępujących usuniętą surowicę, najlepiej roztworu albumin. Jednorazowa wymiana osocza powinna wynosić około 3 litry. Plazmafereza jest oczywiście leczeniem wyłącznie wspomagającym, najbardziej efektywnym w przełomach. Jest stosowana przed tymektomią i po niej oraz jako uzupełnienie farmakologicznego leczenia immunosupresyjnego.

Immunoglobuliny

Wskazania do podawania immunoglobuliny (IgG) są podobne jak w przypadku leczenia plazmaferezami. Mechanizm działania IgG w miastonii jest dotąd niezupełnie wyjaśniony, nie stwierdzono stałego i wyraźnego obniżenia miana przeciwciał w czasie leczenia. Mimo to u wielu pacjentów opornych na inne metody leczenia, uzyskuje się za pomocą IgG pożądany efekt (ok. 70%). IgG podaje się dożylnie, w dawce 400 mg/kg mc., zwykle przez 5–6 dni. W niektórych ośrodkach uzupełnia się to leczeniem podtrzymującym, podając IgG co miesiąc przez pół roku. Leczenie to, w porównaniu z plazmaferezami, jest łatwe (lek podaje się dożylnie) i stosunkowo bezpieczne, ale bardziej kosztowne.

Mykofenolat mofetilu jest estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego. Lek o nazwie Cellcept (Hoffmann-La-Roche) powinien być stosowany w dawce 1,0 mg, dwa razy dziennie, doustnie, przez rok, łącznie z kosteroidami [3].

Nowe leki przygotowywane obecnie to przeciwciała monoklonalne.

W trakcie badań są preparaty u chorych na miastenię i chorobę nowotworową oraz miastenię seronegatywną,

a MuSK pozytywną. Stosowany już preparat nosi nazwę **Rituximab**. Jest to chimeryczne (mysio-ludzkie), przeciwciało anty CD20, stosowany w leczeniu nowotworów. Był również stosowany w innych chorobach autoimmunologicznych, takich jak toczeń trzewny, demielinizacyjne polineuropatie, a w miastonii u chorego z chłoniakiem.

Leczenie zespołu Lamberta-Eatona (LEMS)

Postać nowotworową tego zespołu należy leczyć objawowo. Chorzy z postacią LEMS pochodzenia nienowotworowego dobrze reagują na leczenie immunomodulujące steroidami i immunoglobulinami [4]. W obserwacji dziesięcioletniej mamy trzech pacjentów z LEMS pochodzenia nienowotworowego z rozpoznaniem potwierdzonym obecnością przeciwciał przeciw kanałom wapniowym, którzy na wyżej wspomnianym leczeniu są sprawni i pracują zawodowo.

Leczenie ocznej postaci miastonii

W tej postaci miastonii chorzy często nie reagują na leczenie objawowe inhibitorami estera cholinowej, a mają bardzo nasilone objawy dwojenia obrazów. Należy wtedy włączyć leczenie steroidami. Ostatnio publikowane są doniesienia, że leczenie steroidami zapobiega uogólnianiu się objawów choroby [5].

Amerkańska Akademia Neurologii wprowadza międzynarodowe badanie randomizowane leków stosowanych w miastonii, dla ustalenia najbardziej skutecznej terapii. Należą do nich:

- mykofenolat mofetilu;
- immunoglobuliny;
- prednizon w postaci miastonii ocznej;
- monarsen (EN101);
- tymektomia.

W 2008 roku powinno ukazać się podsumowanie wyników oceny leczenia.

Piśmiennictwo

1. Strugalska-Cynowska H., Hausmanowa-Petrusewicz I. Terapia w miastonii i zespołach miastenicznych. *Neurol. Prakt.* 2004; 2: 105–114.
2. Lin P.T., Martin B.A., Weinacker A.B. i wsp. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve* 2006; 33: 433–435.
3. Mersiggioli M.N., Cifaloni E., Al-Hayk K.A. i wsp. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis. *Neurology* 2003; 61: 1438–1440.
4. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin. Neurol.* 2003; 23: 191–198.
5. Monsul N.T., Patwa H.S., Knorr A.M. i wsp. The effects of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J. Neurol. Sci.* 2004; 217: 131–133.

Adres do korespondencji: dr med. Maria H. Strugalska-Cynowska
Zespół Nerwowo-Mięśniowy
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
ul. Pawińskiego 5, 02–106 Warszawa
e-mail: neurmyol@cmdik.pan.pl