

Współczesne leczenie miastonii i perspektywy na przyszłość

Maria H. Strugalska-Cynowska

Zespół Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. J. Mossakowskiego PAN w Warszawie

STRESZCZENIE

Podstawą artykułu są dane z najnowszej literatury i własne doświadczenia autorki w leczeniu chorych z miastenią. Wciąż podstawowe leczenie objawowe stanowią inhibitory esterazy cholinowej. Obecnie trwają badania nad nowym przedstawicielem tej grupy — Monarsenem (EN101), który powoduje mniej nasilone działania niepożądane. Lek ten może być przyjmowany tylko raz na dobę. Przed wprowadzeniem do terapii przewiduje się jego zastosowanie w badaniach randomizowanych. Tymektomia, z udoskonalaniem metod zabiegu, jest wciąż powszechnie stosowana nie tylko do usuwania samego gruczolu, ale i ognisk ektopowych grasicy, aby zapobiec jej odrostom pooperacyjnym i dalszemu wytwarzaniu przeciwciał. Wyniki tego zabiegu będą poddane randomizacji. Leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące jest konieczne u ponad 50% chorych. Podstawę terapii immunosupresyjnej stanowią kortykosteroidy, głównie prednizon. Również w tym przypadku leczenie będzie oceniane w badaniach randomizowanych, szczególnie w celu wykazania, czy rzeczywiście zapobiega ono uogólnianiu się objawów miastonii ocznej, jeśli lek jest wcześniej zastosowany.

Obserwuje się większe rozpowszechnienie leków immunomodulujących. Immunoglobuliny podane dożylnie ratują życie w przełomie miastenicznym. Wyniki tego leczenia mają być poddane ocenie w badaniach z randomizacją. Spośród leków podawanych długotrwale duże nadzieje wiąże się z mykofenolanem mofetylu, który pozostaje w trakcie badań. Spośród nowych leków — obecnie opracowywanych — należy wymienić rituksymab i etanercept, które są przeciwciałami monoklonalnymi, stosowanymi również w leczeniu nowotworów.

Słowa kluczowe: inhibitory esterazy cholinowej, tymektomia, leczenie immunomodulujące

Adres do korespondencji: dr med. Maria H. Strugalska-Cynowska
 ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa
 tel./faks: 0 22 658 45 01
 e-mail: neurmyol@cmdik.pan.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 3, 151-157
 Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
 Copyright © 2006 Via Medica

Wstęp

Powszechnie uważa się, że pierwszy przypadek chorej z objawami miastonii opisano w 1672 roku, a do XX wieku nie znano przyczynowego leczenia tej choroby. Wśród pacjentów 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 gruczolu poza wiek dojrzewania, a niekiedy znaczny przerost z przejściem w grasiczaka. Wprowadzono próby chirurgicznego usunięcia grasicy i uzyskiwano poprawę stanu zdrowia pacjentów. 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 neostygmianą.

Leczenie inhibitorami esterazy cholinowej znacznie zmniejszyło śmiertelność z powodu miastonii i poprawiło komfort życia chorych skazanych wcześniej na inwalidztwo.

Kolejnym osiągnięciem w latach 50. XX wieku było wprowadzenie inhibitorów esterazy cholinowej o dłuższym okresie działania, takich jak pirydostygmina (Mestinon) i ambenonium (Mytelase), i powodujących mniejsze działania niepożądane. Mimo to śmiertelność była nadal wysoka i sięgała 30%. W latach 70. wprowadzono kortykosteroidoterapię oraz kolejne leki immunosupresyjne i immunostymulujące. Intensywna opieka z dobrym zabezpieczeniem kontrolowanego oddechu zapewniła chorym bezpieczeństwo w czasie przełomu miastenicznego.

Obecnie w większości przypadków rokowanie jest na tyle dobre, że chorzy mogą prowadzić normalny tryb życia rodzinnego i zawodowego. Tym bardziej istotne jest szybkie rozpoznanie choroby i ustalenie prawidłowej terapii indywidualnie dla każdego pacjenta [1].

Lekami podstawowymi, stosowanymi łącznie z leczeniem immunosupresyjnym, są preparaty cholinergiczne. Powodują one zwolnienie rozkładu acetylocholino, co ułatwia łączenie się jej z receptorem i przekazywanie impulsu z nerwu do mięśnia.

Leki cholinergiczne

Do leków cholinergicznych stosowanych w miastemii należą:

- edrofonium (Tensilon, ampułki po 10 mg) — działa bardzo szybko po podaniu dożylnym, to znaczy po około 5 minutach i tylko przez 5 minut, w związku z tym ma raczej zastosowanie diagnostyczne;
- pirydostygmina (Mestinon) — tabletki w dawkach 60 mg i 180 mg; lek zaczyna działać po 2–3 godzinach od przyjęcia, a okres jego działania wynosi 4 godziny, powinien więc być podawany w takich właśnie odstępach czasu;
- ambenonium (Mytelase) — w Polsce dostępne są tabletki po 10 mg; czas działania leku jest podobny do czasu działania pirydostygminy (Mestinonu); leki te wykazują niepożądane działanie cholinergiczne; trudno przewidzieć, który z preparatów — Mytelase czy Mestinon — okaże się lepszy dla danego chorego, najlepiej więc podać pacjentowi oba leki na próbę (np. terapia każdym z leków przez 10 dni), a pacjent sam powinien zdecydować, który lek powoduje większą poprawę i wykazuje mniej działań niepożądanych; chorzy najczęściej wybierają Mestinon;
- neostygmina (Polstigminum) — tabletki po 15 mg i ampułki po 0,5 mg; lek działa po około półgodzinie i przez około pół godziny; Polstigminum stosuje się najczęściej jako lek dodatkowy u chorych leczonych Metylase lub Mestinonem, u których objawy opuszkowe są bardzo nasilone; podanie Polstigminum pół godziny przed jedzeniem pozwala choremu bezpiecznie spożyć posiłek; neostygminę w iniekcji należy podawać z atropiną w celu zmniejszenia działania muskarynowego.

Omówione leki cholinergiczne wykazują działania niepożądane i chory powinien je przyjmować kilka razy w ciągu dnia, co jest znaczną niewygodą. Obecnie jest przygotowywany lek

o wstępnej nazwie Monarsen (EN101) — czynnik oligonukleotydowy, który hamuje aktywność acetylocholinesterazy na poziomie molekularnym wewnątrz komórki. W dotychczasowych badaniach wykazano, że jest równie skuteczny jak pirydostygmina (Mestinon), wywołuje mniej nasilone działania niepożądane i stosuje się go raz na dobę. Oczekiwane są badania randomizowane tego leku.

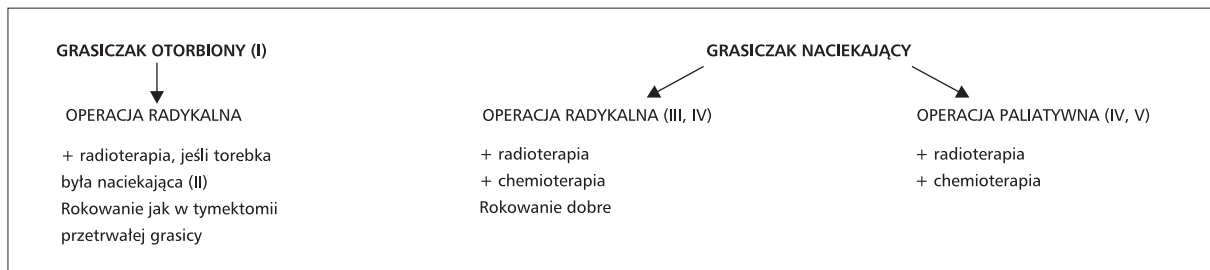
Tymektomia

Bezwzględny wskazaniem do tymektomii jest podejrzenie obecności grasiczaka na podstawie badań obrazujących (najczęściej tomografii komputerowej przedniego górnego śródpiersia). Zabieg należy wykonać u każdego chorego, niezależnie od wieku, jeżeli nie ma przeciwwskazań internistycznych.

Grasiczak jest guzem naciekającym sąsiadujące tkanki i dlatego powinien być usunięty jak najszybciej. Masaoka i wsp. (1981) podał następujące stopnie naciekania tego guza:

- I — otorbiony, nienaciekający torebki;
- II — naciekający własną torebkę;
- III — naciekający otaczającą tkankę tłuszczową;
- IV — naciekający opłucną, osierdzie i duże naczynia;
- V — przerzuty (do płuc i wątroby).

Postępowanie i rokowanie po operacji zależy od tego, na jakim etapie naciekania guza wykonano zabieg i jak bardzo był on radykalny. Wyniki zabiegu wykonanego do III etapu włącznie są takie, jak w przypadku przetrwałej grasicy. W przypadku naciekania, nawet ograniczonego do własnej torebki guza, konieczne jest uzupełnienie zabiegu radioterapią [2] (ryc. 1). Spośród chorych po zabiegu grasiczaka naciekającego 80% wymaga stałego leczenia immunosupresyjnego, co umożliwia przeżycie w dobrym stanie ponad 10 lat. Większość autorów uważa, że tymektomia to leczenie bezpieczne i efektywne [1–3]. Stale dyskutuje się problem, czy przed tymektomią powinno się podawać kortykosteroidy i wykonywać plazmaferezę. Według doświadczeń autorki i wsp. [1] steroidy przed tymektomią należy podawać u chorych z objawami opuszkowymi i zaburzeniami oddechu. Przygotowuje ich to do zabiegu i zapobiega konieczności stosowania intubacji oraz kontrolowania oddechu. Plazmaferezę, w miarę możliwości, trzeba wykonać przed zabiegiem i po nim. Poprawę po usunięciu przetrwałej grasicy ocenia się różnie. Na ogół przyjmuje się, że pełną remisję (pacjent bez objawów cho-



Rycina 1. Postępowanie w leczeniu grasiczków

roby i niezającywający leków) uzyskuje się w 30–35% przypadków. U 30% pacjentów występuje remisja farmakologiczna (pacjent bez objawów choroby przyjmujący leki). Pozostali operowani wymagają stałego leczenia, gdyż utrzymują się objawy kliniczne o różnym nasileniu [4, 5]. Wiąże się to najprawdopodobniej z faktem, że poza przetrwałą grasicą czy grasiczakiem, w śródpiersiu, głównie w tkance tłuszczowej, mogą występować ektopowe ogniska tkanki grasiczej, które mogą być miejscem wytwarzania przeciwciał. W związku z tym wprowadza się leczenie operacyjne, tak zwaną tymektomię maksymalną, z usunięciem tkanki tłuszczowej z dostępnych miejsc całego śródpiersia [3], aby uniknąć, z jednej strony, dalszego wytwarzania przeciwciał, a z drugiej — odrostu grasicy. Taki typ zabiegu znacznie poprawia wyniki leczenia [3, 5].

Leczenie kortykosteroidami

Prednizon (Encorton)

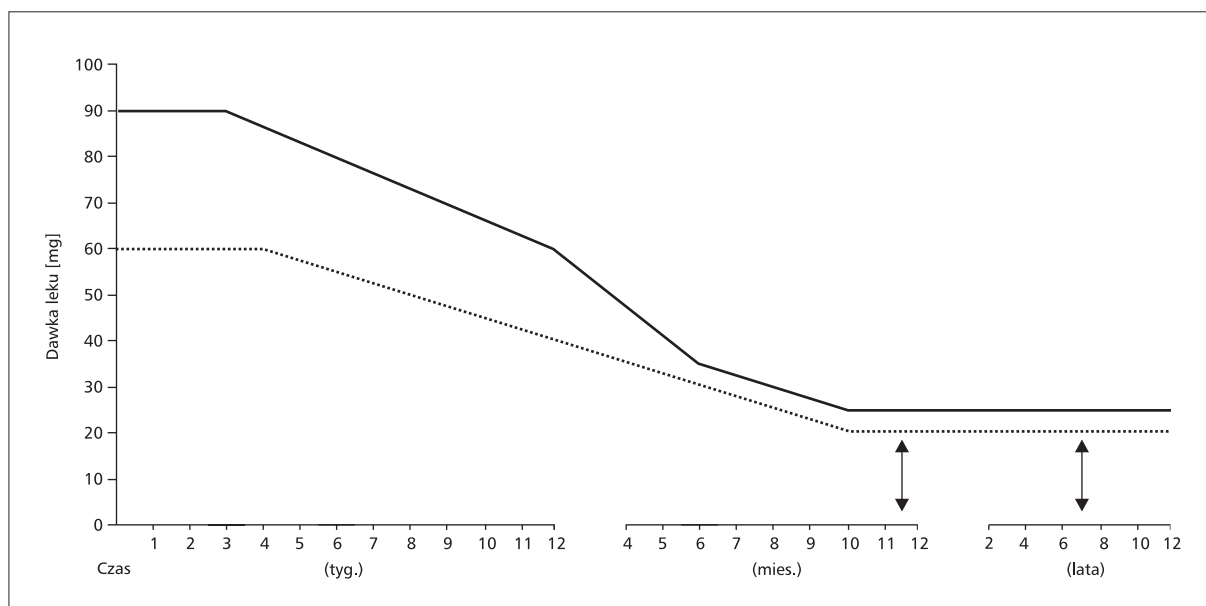
Wskazania do leczenia prednizonem są następujące:

- ciężka postać miasteni z objawami opuszkowymi i zaburzeniami oddechu;
- zapobieganie przedłużonej intubacji i konieczności kontrolowania oddechu przed tymektomią u chorych z zaburzeniami oddechu;
- ponowne wystąpienie objawów choroby w okresie pełnej remisji;
- po zabiegu naciekających guzów grasicy;
- brak poprawy u chorych przyjmujących maksymalną dawkę leków cholinergiczných;
- oczna postać miasteni ze szczególnie silnym dwojeniem obrazów, niereagująca na leki cholinergiczne.

Terapię prednizonem trzeba prowadzić konsekwentnie; okres leczenia nie może być krótszy niż 3 miesiące. W pierwszych dniach leczenia (do 2 tygodni) objawy choroby mogą się pogłębić. W czasie terapii steroidami kontynuuje się leczenie ob-

jawowe inhibitorami esterazy cholinowej, dodaje się leki osłaniające błonę śluzową przewodu pokarmowego (głównie żołądka) i podaje potas — do 3 gramów na dobę, niezależnie od stężenia potasu w surowicy.

Dawka prednizonu i okres leczenia zależą od stanu pacjenta [6, 7]. Jeżeli chory nie toleruje leku doustnie, można w tym czasie podawać go domięśniowo (np. w Polsce są dostępne preparaty: Ultracorten H oraz Fenicort). Terapię rozpoczyna się od dawki 1–1,5 mg/kg mc. i kontynuuje do uzyskania poprawy, przez około 3 tygodnie, a następnie powoli zmniejsza się dawkę leku. Autorka i wsp. na podstawie własnych doświadczeń ustalili schemat podawania leku (ryc. 2): stosuje się go w dawce jednorazowej wcześniej rano, po bardzo małym posiłku. Istnieją też inne sposoby stosowania prednizonu. Część autorów uważa, że, aby uniknąć lub zminimalizować działania niepożądane steroidoterapii i zapewnić ochronę nadnerczy, powinno się go podawać w dawce jednorazowej, wcześniej rano, co drugi dzień. Inni twierdzą, że pacjenci lepiej znoszą powolne wprowadzanie leku i rozpoczynają od małych dawek, które następnie stopniowo zwiększają. Jeszcze inni badacze dzielą dawkę na 2–3 porcje w ciągu dnia. Według autorki artykułu i wsp. [1] najlepsze wyniki uzyskuje się, podając prednizon codziennie w dawce jednorazowej, wcześniej rano, około godziny 6., i rozpoczynając od maksymalnej dawki, czyli 1–1,5 mg/kg mc., według podanego schematu (ryc. 2). Po uzyskaniu poprawy dawkę leku należy zmniejszać powoli; nie wolno odstawiać leku nagle, nawet po uzyskaniu pełnej remisji. Najpierw trzeba odstawić leki cholinergiczne, a dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Terapia powinna trwać co najmniej pół roku. Nagłe odstawienie leku lub zbyt krótki okres leczenia powodują nawrót choroby. Po zmniejszeniu dawki leku należy obserwować chorego i w razie pogorszenia jego stanu wrócić do poprzedniej dawki;



Rycina 2. Schemat stosowania prednizonu (dawka 1–1,5 mg/kg mc.)

niekiedy dawkę 20–30 mg prednizonu trzeba stosować miesiącami, a nawet latami.

Niepożądane działania leczenia kortykosteroidami są następujące:

- zwiększenie masy ciała;
- zaburzenia miesiączkowania — 25%;
- zespół Cushinga — 15%;
- osteoporoza — 20%;
- złamania kości — 3%;
- infekcje — 10%;
- półpasiec — 10%;
- owrzodzenie żołądka — 3%;
- nadciśnienie tętnicze — 10%;
- zaburzenia psychiczne — 3%;
- zaćma — 1%.

Aby zminimalizować te objawy, chorym zaleca się dietę niskowęglowodanową.

Wyniki leczenia prednizonem są następujące:

- u 21% chorych uzyskuje się pełną remisję po jednym kursie leczenia;
- 18% leczonych wymaga długotrwałej terapii, trwającej 5–10 lat;
- 41% leczonych wymaga powtarzania kursów leczenia;
- 20% chorych nie odpowiada na leczenie kortykosteroidami.

W retrospektywnych wielośrodkowych badaniach [6, 7] wykazano, że kortykosteroidy (głównie prednizon) stanowią podstawę immunosupresyjnego leczenia miastonii. Bardzo ważną jest obserwacja, że w ocznej postaci miaste-

nii wcześniej podane leki z tej grupy [7] zapobiegają uogólnieniu się objawów choroby. W celu potwierdzenia tej tezy badania nad stosowaniem prednizonu w ocznej postaci miastonii będą randomizowane.

Przyczyną ponownych rzutów choroby mogą być następujące okoliczności:

- nagłe zmniejszenie dawki lub odstawienie prednizonu;
- infekcje;
- zabiegi operacyjne;
- szczepienia;
- ciąża.

Metylprednizolon

Leczenie dużymi dawkami metyloprednizolonu stosowanego we wlewach dożylnych (tzw. leczenie szokowe) stosuje się u chorych, u których po terapii prednizonem występują bardzo nasilone działania niepożądane lub u pacjentów niereagujących na terapię prednizonem, a wszystkie inne sposoby leczenia wyczerpano. Metyloprednizolon (dostępny w Polsce preparat : Solu-Medrol) w dawce 1,0 we wlewie dożylnym podaje się przez 3 kolejne dni. Po jednodniowej przerwie podaje się następny — 4. wlew, potem jest dzień przerwy i podaje się ostatni, 5. wlew. W czasie terapii niezmiennie stosuje się leki cholinergiczne, dodaje się potas i leki osłaniające błonę śluzową żołądka. Po 3. lub 4. wlewie objawy miastonii mogą się nasilić, a poprawa następuje po około 2 tygodniach od ostatniego wlewu.

U części chorych utrzymuje się długotrwałe leczenie małymi dawkami prednizonu, cyklofosfamidem lub azatiopryną, u innych — tylko leczenie objawowe, a wlewy z metyloprednizolonu powtarza się w odstępach rocznych lub kilkumiesięcznych.

Leczenie kortykosteroidami, mimo wielu działań niepożądanych, ratuje życie w chorobie autoimmunologicznej.

Azatiopryna (Imuran)

Azatioprynę stosuje się w dawce 100–200 mg na dobę, jednorazowo — rano. U chorych po tymektomii, wykonanej z powodu naciekającego grasiczaka, można ją podawać łącznie z prednizonem w dawce 20–40 mg na dobę. Podstawowe wskazania do leczenia azatiopryną to brak poprawy po stosowaniu steroidów lub też przeciwwskazanie do steroidoterapii. Poprawa występuje najwcześniej po 6 tygodniach, średnio po półrocznej terapii, która w sumie powinna trwać 2–3 lata. W czasie leczenia należy kontrolować liczbę płytek krwi.

Cyklofosfamid (Endoxan)

Cyklofosfamid stosuje się dożylnie i doustnie. Dożylnie podaje się go w dawce jednorazowej, doustnie — 100–200 mg, również jednorazowo. Poprawę należy oczekiwać między 3. a 6. tygodniem leczenia. Najczęściej podaje się lek codziennie przez około 3 miesiące, a następnie, stosując 10-dniowe przerwy, w cyklach 10-dniowych. Często cyklofosfamid stosuje się łącznie z prednizonem u chorych po zabiegu naciekającego grasiczaka.

Metotreksat

Metotreksat okazał się skuteczny szczególnie w przypadkach miastennii występującej łącznie z innymi chorobami autoimmunologicznymi, na przykład w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Podaje się go raz w tygodniu, w dawce \pm 7,5 mg, doustnie, okresowo kontrolując aktywność enzymów wątrobowych we krwi.

Plazmafereza

Plazmafereza 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 to oczywiście leczenie wyłącznie wspomagające, najbardziej efektywne w przełomach miastenicznych.

Jest stosowana przed tymektomią i po niej oraz jako uzupełnienie farmakoterapii immunosupresyjnej.

Immunoglobuliny

Wskazania do podawania immunoglobuliny (IgG) [8] są podobne jak wskazania do leczenia plazmaferezami. Mechanizm działania IgG w miastennii nie został, jak dotąd, do końca wyjaśniony; nie stwierdzono stałego i wyraźnego obniżenia miana przeciwciał w czasie leczenia. Mimo to u wielu pacjentów opornych na inne metody terapii za pomocą IgG uzyskuje się pożądaną efekt (ok. 70%). Immunoglobuliny 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. Taka terapia, w porównaniu z plazmaferezami, jest łatwa (lek podaje się dożylnie) i stosunkowo bezpieczna, ale kosztowniejsza [8].

Nowe leki immunosupresyjne stosowane u pacjentów po przeszczepach, to mykofenolat mofetilu [9] i takrolimus, które okazały się wysoce skuteczne również w miastennii, w przypadkach opornych na dotychczasowe leczenie.

Takrolimus

Takrolimus jest lekiem o mechanizmie działania zbliżonym do cyklosporyny. Preparat dostępny na rynku to Prograf (Fujisawa). Dawka dobową wynosi 250 mg; lek stosuje się doustnie, przez 3 miesiące [6].

Mykofenolan mofetylu

Mykofenolan mofetylu jest estrem 2-morfolineotylowym kwasu mykofenolowego. Preparat o nazwie CellCept (Hoffmann-La-Roche) powinien być stosowany w dawce 1,0 mg, 2 razy na dobę, doustnie, przez rok [9], łącznie z kortykosteroidami.

Przeciwciała monoklonalne

Nowe leki obecnie przygotowywane to przeciwciała monoklonalne. W trakcie badań są preparaty stosowane u chorych na miastenię i chorobę nowotworową [10] oraz miastenię seronegatywną a MuSK (*muscular skeleton kinase*) pozytywną [11]. Wykorzystywane są one także w eksperymentalnej miastennii u zwierząt [12]. Stosowany już preparat nosi nazwę Mabthera 100 mg (**rituximab**). Jest to chimeryczne [mysio-ludzkie], przeciwciało anty-CD20, stosowane w leczeniu nowotworów. Podawano go również w innych chorobach autoimmu-

nologicznych, takich jak toczeń trzewny, polineuropatie demielinizacyjne, a w miastennii — u chorego z chłoniakiem [10]. CD3 — specyficzne przeciwciała monoklonalne — stosuje się w leczeniu miastennii eksperymentalnej. Obecnie jest poddawany próbom klinicznym [12].

Prowadzenie chorych z zaostrzeniem objawów

Należy wspomnieć o prowadzeniu chorych z miastennią w okresie zaostrzenia objawów choroby, czyli w przełomie z zaburzeniami oddechu. W takiej sytuacji najistotniejsze są intubacja i oddech kontrolowany.

Rozróżnia się przełom miasteniczny i cholinergiczny. Miasteniczny jest spowodowany gwałtownym postępem choroby, stosowaniem niewystarczających dawek leków lub zmniejszeniem wrażliwości chorego na te leki. Przełom cholinergiczny jest następstwem przedawkowania inhibitorów esterazy cholinowej.

Aby ustalić rodzaj przełomu, należy podać endrofonium (Tensilon) dożylnie. W przełomie miastenicznym nastąpi poprawa, a w cholinergicznym — nasilenie objawów. W okresie prowadzenia leczenia z użyciem respiratora odstawia się inhibitory esterazy cholinowej (nawet na parę dni). Jeżeli chory przyjmuje już leki immunosupresyjne, podaje się je nadal, a jeśli nie, a przewiduje się ich wprowadzenie, jest to dobry moment, by to zrobić. W przełomie miastenicznym stosuje się plazmaferezę i/lub immunoglobuliny. Po uzyskaniu poprawy należy pamiętać o wprowadzeniu odpowiedniego, dalszego leczenia immunologicznego.

Prowadzenie chorej w czasie ciąży

Ciąża może wyzwolić pierwsze objawy miastennii. Należy wtedy wprowadzić leczenie objawowe i, jeżeli zachodzi taka konieczność, steroidoterapię. Kobiety chore na miastennię powinny planować ciążę w okresie remisji lub tylko podczas leczenia objawowego. Kortykosteroidoterapia i leczenie objawowe nie są przeciwwskazane w ciąży [13]. W pierwszym jej okresie, do 12. tygodnia, objawy choroby mogą się nasilić, natomiast w 2. połowie często zupełnie ustępują. Poród w zasadzie powinien się odbyć siłami natury, chyba że istnieją inne wskazania położnicze. Niekiedy po porodzie znów stwierdza się nasilenie objawów miastennii. Jeżeli kobieta w czasie ciąży była leczona na przykład Mestionem, nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią dziecka przy dawce wynoszącej ± 240 mg na dobę. W razie wystąpienia przełomu miaste-

nicznego w ciąży leczenie prowadzi się standardowo [13].

Miastenia przejściowa noworodków

U około 10–12% noworodków urodzonych przez matki z miastennią występuje przejściowa miastenia noworodków. Nie ma żadnej zależności między wystąpieniem tego zespołu u noworodka a stanem klinicznym i mianem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, *acetylcholine receptor*) u matki. Objawy wiotkości i osłabienie mięśni występują w ciągu pierwszej doby i utrzymują się od kilku dni do 2 tygodni. Nasilenie objawów najczęściej nie jest znaczne, należy jednak kontrolować oddech i karmić dziecko przez sondę, a w razie potrzeby podawać neostygminę w dawce 0,05–0,2 mg/kg mc.

W zespołach miastenicznych uwarunkowanych genetycznie terapia immunologiczna nie wywołuje żadnych efektów; inhibitory esterazy cholinowej mogą działać korzystnie w wadach wytwarzania acetylocholin, cholinesterazy czy też w przypadku nieprawidłowości dotyczących receptorów acetylocholinowych. Natomiast w zespole miastenicznym wolnego kanału uzyskano poprawę dzięki leczeniu fluoksetyną stosowaną w dawce 60–100 mg na dobę [14].

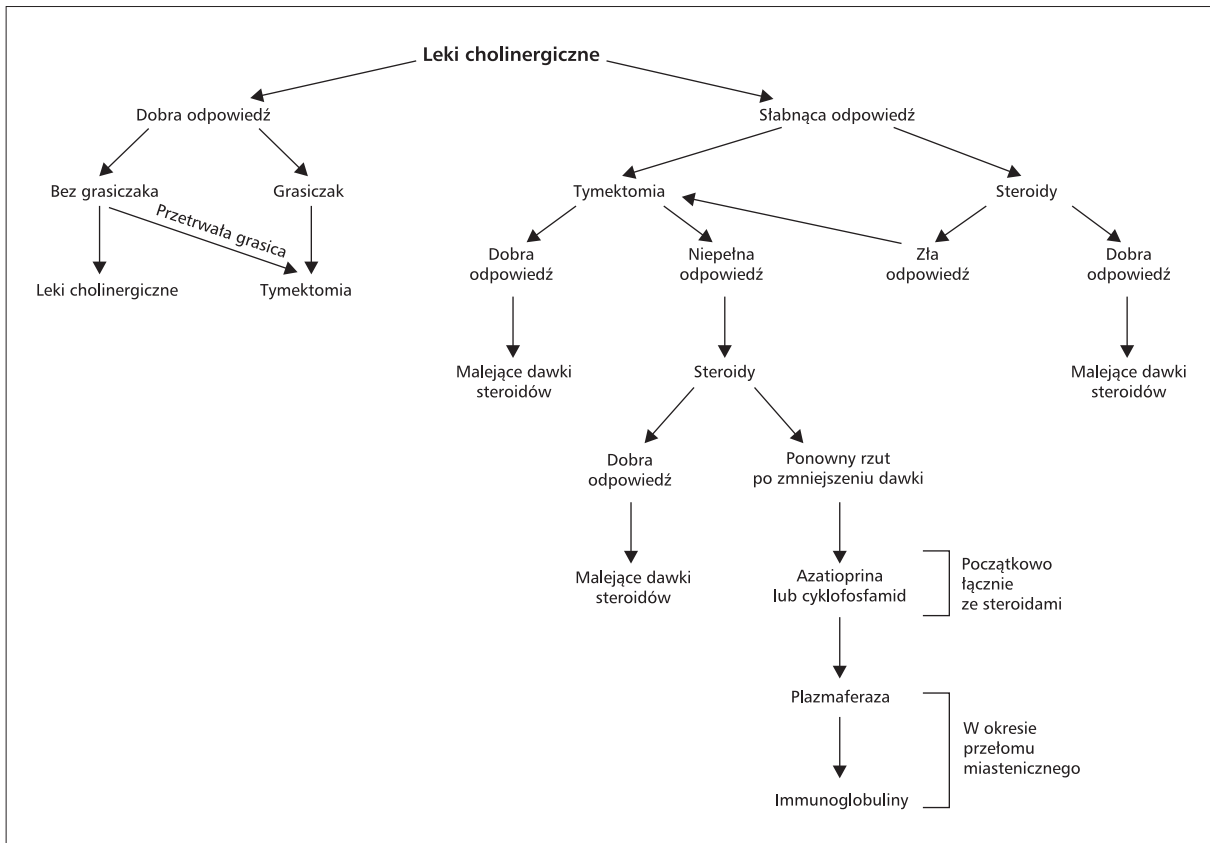
Amerykańska Akademia Neurologii [15] prowadzi międzynarodowe badanie randomizowane nad lekami i sposobami leczenia stosowanymi w miastennii, aby ustalić najbardziej skuteczną terapię. Należą do nich:

- mykofenolan mofetylu;
- immunoglobuliny;
- prednizon — w ocznej postaci miastennii;
- Monarsen (EN101);
- tymektomia.

Podsumowanie

Leczenie miastennii jest długotrwałe i wymaga dobrej współpracy chorego z lekarzem oraz wsparcia rodziny. Pacjentowi należy wyjaśnić istotę choroby i przedstawić plan leczenia w celu uzyskania pełnej remisji, to znaczy ustąpienia objawów i odstawienia leków, lub remisji farmakologicznej, czyli ustąpienia objawów przy dalszym stosowaniu leków. Poza stosowaniem farmakoterapii chory musi prowadzić odpowiedni tryb życia, unikać infekcji oraz sytuacji stresowych, a także mieć zapewniony odpoczynek itp.

Na rycinie 3 przedstawiono propozycję schematu leczenia, a w tabeli 1 — dawki podstawowych leków stosowanych w miastennii.



Rycina 3. Schemat leczenia miastonii

Tabela 1. Orientacyjne dawki leków

Lek	Dawka dobową
Leki cholinergiczne	
Polstigminum	3 × 15 mg p.o.; 0,5 mg i.m. lub i.v. 3 ×
Mestinon	180–240 mg p.o.
Mytelase	30–60 mg p.o.
Kortykosteroidy	
Encorton	1 mg/kg mc. p.o.
Fenicort	25 mg i.m. lub i.v.
Solu-Medrol	1 g we wlewie (± 5 dni) i.v.
Azatiopryna	100 mg/d. (± 3 lata) p.o.
Immunoglobuliny	400 mg/kg mc. (3 lub 5 dni) i.v.
Plazmaferaza	0,5 l osocza/10 kg mc. (± 5 zabiegów) i.v.

PIŚMIENNICTWO

- Strugalska-Cynowska H., Hausmanowa-Petrusewicz I. Terapia w miastonii i zespołach miastenicznych. *Neurol. Prakt.* 2004; 2 (4): 105–114.
- Lucchi M., Ambrogi M.C., Durantil L. i wsp. Advanced stage thymomas et thymic carcinomas: results of multimodality treatments. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1840–1844.
- Zieliński M., Pankowski J., Harazda M. i wsp. Małoinwazyjna tymektomia maksymalna z dostępu szyjno-podmostkowo-wideotorakoskopowego — technika zabiegu i wyniki wczesne 48 operacji. *Pol. Przegl. Chir.* 2003; 75: 1044–1056.
- Kostera-Pruszczyk A., Emeryk-Szajewska B., Strugalska-Cynowska H. i wsp. Clinical electrophysiological and immunological remissions after thymectomy in myasthenia gravis. *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113: 615–619.
- Wagner A.J., Cortes R.A., Strober J. i wsp. Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis thoracoscopic US open. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 50–54.
- Sieb P.-J. Myasthenia gravis: emerging new therapy options. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5: 303–307.
- Monsul N.T., Patwa H.S., Knorr A.M. i wsp. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J. Neurol. Sci.* 2004; 217: 131–133.
- Illa I. IVIg in myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies. *J. Neurol.* 2005; 14: 14–18.
- Mersiglioli M.N., Ciafaloni E., Al-Hayk K.A. i wsp. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis. *Neurology* 2003; 61 (10): 1438–1440.
- Takagi K., Yoshiada A., Iwasaki H. Anti-CD20 antibody (Rituximab) therapy in a myasthenia gravis patient with follicular lymphoma. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 548–550.
- Hain B., Jordan K., Deschauer M. i wsp. Successful treatment of MuSK antibody positive myasthenia gravis with Rituximab. *Muscle Nerve* 2006; 33: 575–580.
- Xu R., Wang J., Chen G. i wsp. The effect of CD3-specific monoclonal antibody on treating experimental autoimmune myasthenia gravis. *Cellular Molecular Immunology* 2005; 2 (6): 462–465.
- Kwieciński H., Strugalska H., Łyżwa-Prawecka M. Przelom miasteniczny w czasie ciąży: opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Pol. Tyg. Lek.* 1995; 50: 40–44.
- Harper C.M., Fakodome T., Engel A.G. Treatment of slow-channel congenital myasthenia syndrome with fluoxetine. *Neurology* 2003; 60: 1710–1713.
- Jaretzki A., Barohn R.J., Ernstoff R.M. i wsp. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research Standards. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 327–334.