

MYASTÉNIA GRAVIS V AMBULANCII PRAKTICKÉHO LEKÁRA

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava – Ružinov

Myasténia gravis (MG) je zriedkavé autoimunitné ochorenie zapríčinené autoprotiľátkami proti acetylcholinovým receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej kináze (MuSK – muscle specific kinase) na nervosvalovom spojení. Protilátky zapríčiňujú poruchu neuromuskulárnej transmisie, ktoré sa prejavuje charakteristickou kolísavou slabosťou a unaviteľnosťou v priečne pruhovanom svalstve. Postihnuté môže byť okulárne, tvárové, orofaryngeálne, trupové, končatinové svalstvo, svaly ramenných a panvových pletencov v akejkoľvek kombinácii a intenzite. Ptóza alebo diplopia je prvým príznakom ochorenia asi u 50 – 60 % pacientov. Ťažkosti so žuvaním, prehĺtaním alebo rozprávaním sú iniciálnym príznakom MG u 20 – 30 % pacientov. U 10 – 15 % pacientov je iniciálny príznakom slabosť niektorej izolovanej svalovej skupiny, napr. extenzory šije alebo prstov, flexory bederného kĺbu, dorzálne flexory členku. Charakteristickým prejavom myasténie sú zreteľné zmeny v intenzite svalovej slabosti v priebehu krátkych časových období, typická je tendencia k zhoršovaniu v priebehu dňa. Slabosť sa charakteristicky zhoršuje aj pri prolongovanej záťaži postihnutých svalov. Priebeh MG je variabilný, ale spravidla progresujúci. Pri klinickom vyšetrení pacientov so suspektnou MG sa treba zamerať na detekciu slabosti a príslušných príznakov v jednotlivých svalových skupinách, resp. jednotlivých svaloch. Diagnózu MG potvrdzujú reparačný farmakologický test (intravenózne podanie neostigminu), EMG vyšetrenia a dôkaz autoprotiľátok proti AChR a proti MuSK. V liečbe sa používajú inhibitory cholinesterázy, imunosupresívne preparáty, tymektómia a procedúry na krátkodobú intervenciu krízových stavov (plazmaferéza, intravenózne imunoglobulín). Uvedené liečebné metódy, obvykle v kombinácii, docielia remisiu alebo zlepšenie u 90 % pacientov s MG.

Kľúčové slová: myasthenia gravis, svalová slabosť a unaviteľnosť, príznaky, klinické vyšetrenie, diagnostika, liečba.

MYASTHENIA GRAVIS IN GENERAL PRACTITIONER'S OUT-PATIENTS'S DEPARTMENT

Myasthenia gravis (MG) is an uncommon autoimmune disorder caused by autoantibodies to the muscle acetylcholine receptors (AChR) or to muscle specific kinase (MuSK) at the neuromuscular junction. Autoantibodies are responsible for a defect in neuromuscular transmission, causing the characteristic fluctuating weakness and exhaustibility in voluntary muscles. Ocular, facial, oropharyngeal, shoulder, hip, trunk and limbs muscles may be involved in varying combinations and degrees of severity. Ptosis or diplopia is the usual initial symptom in 50 – 60% of patients. Difficulty in chewing, swallowing, or talking is the initial symptom in 20 – 30% of patients. In about 10 – 15% patients, the initial symptoms are due to weakness of single muscle groups, such as neck or finger extensors, hip flexors, or ankle dorsiflexors. Characteristic clinical features of MG are dramatic changes in severity of weakness over brief periods, typically worsening as the day goes on. Weakness also typically worsens after prolonged use of affected muscles. The course of MG is variable, but commonly progresses over time. Physical examination of patients with suspected MG must be performed in a way that will detect varying weakness in specific muscle groups. Diagnostic procedures that confirm the diagnosis of MG are intravenous administration of neostigmin, EMG and presence of autoantibodies to AChR and MuSK. Treatment of MG focuses on anticholinesterases, immunosuppressive agents, thymectomy and short-term interventions such as plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. These treatments, usually in combination, produce remission or improvement in about 90% of MG patients.

Key words: myasthenia gravis, muscle weakness and exhaustibility, symptoms, clinical examination, diagnosis, treatment.

Via pract., 2008, roč. 5 (6): 256–261

Úvod

Myasténia gravis (MG) je prototypom **autoimunitného autoprotiľátkami sprostredkovaného ochorenia**. Až 80 – 90 % pacientov s MG má autoprotiľátku proti postsynaptickým acetylcholinovým receptorom a 8 – 10 % pacientov má autoprotiľátku proti svalovo špecifickej kináze na postsynaptickej platničke nervosvalového spojenia (1).

Význam včasnej diagnostiky

Včasné stanovenie diagnózy MG a voľba adekvátneho, optimálneho terapeutického postupu sú rozhodujúci faktormi, ktoré ovplyvňujú prognózu pacientov s MG (1). Pri analýze vplyvu rôznych klinických a laboratórnych ukazovateľov na terapeutickú účinnosť imunosupresívnej liečby a tymektómie sa zistilo, že **najvýznamnejší prognostický faktor je doba trvania MG od vzniku do započatia liečby**

(1, 2). S trvaním MG sa rozsah ireverzibilných štruktúrnych zmien postsynaptickej platničky a acetylcholinových receptorov zväčšuje a súčasne sa obmedzujú ich prirodzené regeneračné schopnosti. Preto pri neskorom určení diagnózy MG a tým pri oneskorenej liečbe je nádej na úplné vyliečenie alebo podstatné zlepšenie klinického stavu (inhibitory cholinesterázy, kortikoterapia, imunosupresívne farmaká, tymektómia, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulín) podstatne menšia ako v iniciálnych štádiách ochorenia (1). Okrem toho nepoznaná, resp. neliečená MG spravidla progreduje a môže vyústiť do myastenického krízy so zlyhaním respiračného svalstva.

Uvedené fakty podčiarkujú význam včasnej diagnostiky MG. S pacientmi v iniciálnych fázach MG sa obvykle ako prví stretávajú vo svojich ambulanciách praktickí lekári, ktorí ich prostredníctvom rájonných neuroológov a niekedy aj priamo odosiela-

jú do *Centra pre neuromuskulárne ochorenia, FNsP Bratislava – Ružinov*. Cieľom článku je poukázať na **možnosti klinickej diagnostiky MG v ambulancijných podmienkach**.

Epidemiológia

Myasténia gravis postihuje jedincov oboch pohlaví v ktoromkoľvek veku, bez rasovej, etnickej a socioprofesijnej predilekcie (1, 2, 3, 4). **Prevalencia** myasténie gravis v Slovenskej republike bola k 1. januáru 2008 **193,5 na 1 milión populácie**. Priemerná ročná **incidencia** myasténie gravis na Slovensku za obdobie rokov 1998 – 2007 je **14,8 nových prípadov na 1 milión obyvateľstva**. Údaje o incidencii a prevalencii myasténie majú stúpajúcu tendenciu, sú podmienené významným zlepšením diagnostiky a liečby MG, a tiež narastajúcim výskytom autoimunitných ochorení (1, 5).

Myasténia gravis vzniká častejšie u žien ako u mužov v pomere 1,5 : 1 (1, 5, 6, 7). U žien vzniká MG najčastejšie v 2. a 3. dekáde, u mužov v 6. a 7. dekáde (1, 4, 5). Priemerný vek žien pri vzniku MG bol na Slovensku je 45,4 rokov (1). Priemerný vek slovenských mužov pri vzniku MG je 56,7 rokov (1). U 10 % pacientov vzniká MG v detskom veku pred 15. rokom života (1, 3, 7).

Klinický obraz

Klinické prejavy MG sú veľmi variabilné, čo je podmienené značnými interindividuálnymi rozdielmi v distribúcii, intenzite a vývoji myastenickej symptomatológie. Tieto rozdiely sa vysvetľujú rôznym časovým uplatnením heterogénnych autoimunitných mechanizmov v imunopatogenéze a patofyziológii MG (1, 3, 4, 7). Správne určenie diagnózy MG pri jej nízkom výskyte je pre lekára vždy veľkou výzvou. Všeobecne možno konštatovať, že MG sa manifestuje **patologickou svalovou slabosťou**, ktorá je združená s abnormálnou unaviteľnosťou pri fyzickej záťaži. Tieto ťažkosti sa upravujú, často len čiastočne, v kľude a po podaní inhibítorov cholinesterázy.

Iniciálne príznaky myasténie gravis

V iniciálnom štádiu ochorenia môže byť postihnutý ktorýkoľvek sval, ale určité svalové skupiny bývajú predilekčne postihnuté:

- 1. Postihnutie vonkajších okohybných svalov (diplopia) a/alebo postihnutie m. levator palpebrae superior (ptóza)** sú najčastejším iniciálnym príznakom myasténie asi u 50 – 60% pacientov. (1, 3, 4, 5, 6, 7). MG sa môže manifestovať aj izolovanou slabosťou musculus orbicularis oculi, ktorá sa prejaví zníženou frekvenciou žmurkania a neschopnosťou dovrieť oko (8). Asi u 10 % pacientov s okohybnou symptomatológiou nedôjde ku generalizácii myastenických symptómov ani po 3 – 4 rokoch trvania, vtedy ide o okulárnu formu MG (1, 3, 4, 5, 7). Generalizácia okulárnej formy MG však môže nastať aj po viacročnom trvaní ochorenia. Okohybné príznaky sa v priebehu trvania myasténie manifestujú celkovo až u 85 – 90 % pacientov (1, 3, 7, 9). Určité vlastnosti vonkajších okohybných svalov znamenajú predispozíciu k ich častému symptomatickému postihnutiu pri MG (1, 9). Patria k nim: a) už ľahká slabosť niektorého z externých okohybných svalov spôsobí diplopiu vychýlením vizuálnych osí; b) okohybné svaly majú vyššiu frekvenciu nervosvalových spojení (resp. menšie motorické jednotky); c) okohybné svaly majú nižšiu koncentráciu ACh receptorov a tak aj nižšiu funkčnú rezervu („safety factor“) neuromuskulárnej transmisie (9). Pacienti s MG sa subjektívne sťažujú na rozmazané videnie alebo diplopiu

kolísavej intenzity a na ptózu, ktorá je často asymetrická. Udvávajú, že príznaky sa zhoršujú oslnením, osvitom, prolongovanou vizuálnou záťažou (čítanie, sledovanie TV, šoférovanie). Viacerí pacienti pozorujú, že v prítomí alebo pri nosení tmavých okuliarí sa diplopia zmiernuje;

- 2. Slabosť svalstva inervovaného bulbárnymi nervami** býva iniciálnym príznakom myasténie v 15 – 20 % (1, 3, 5, 6, 7, 10). Prejavuje sa poruchami artikulácie (dysartria), fonácie (zmeny hlasu, rhinolalia), slabosťou mäkkého podnebia (pri pití regurgitácia tekutín nosom), slabosťou jazyka (dysartria, ťažkosti s posúvaním potravy v ústnej dutine) a poruchami prehĺtania (riziko aspirácie častí potravy);
- 3. Slabosť mimického svalstva alebo žuvacieho svalstva** sa vyskytuje ako iniciálny príznak MG u 5 až 10 % pacientov (1, 3, 4, 5, 7). Slabosť mimického svalstva sa prejavuje „ospalým (smutným)“ výrazom tváre, neschopnosťou našpíliť pery, neschopnosťou vyslovovať perové hlásky a neschopnosťou písať. Prejavom oslabenia mimického svalstva býva aj neschopnosť dovrieť očné štrbiny (slabosť *m. orbicularis oculi*). Slabosť žuvacieho svalstva sa prejavuje poruchami hryzenia a žuvania potravy. Slabosť žuvacích svalov sa prejaví aj poklesom dolnej čeľuste, ktorú si pacienti počas jedenia charakteristicky prtláčajú rukou;
- 4. Postihnutie končatinového svalstva** v proximálnej distribúcii býva iniciálnym prejavom MG asi u 5 – 10 % pacientov s MG (1, 3, 4, 5, 7). Pri prirodzenej progresii a generalizácii myasténie sú postihnuté končatinové svaly až u 70 – 80 % pacientov. Proximálne svalstvo na horných končatinách býva častejšie postihnuté ako na dolných, ale aj z charakteru používania končatín vyplýva, že pacienti si viac uvedomujú postihnutie svalov HK ako DK. Udvávajú ťažkosti pri česaní, umývaní vlasov, sprchovaní, pri vešaní prádla, majú problémy pri chôdzi do schodov, prípadne pri chôdzi mávajú pády;
- 5. Slabosť niektorej izolovanej svalovej skupiny** býva iniciálnym príznakom MG cca u 10 % pacientov (1, 3, 7, 11, 12, 13). Napr. slabosť extenzorov šije sa prejavuje poklesom, prepádaním hlavy do anteflexie a pacienti si hlavu typicky podopierajú rukou (1, 7, 12). Postihnutie extenzorov prstov sa prejavuje flekným držaním prstov a neschopnosťou vystrieť prsty (1, 11). MG sa môže iniciálne manifestovať aj izolovaným postihnutím flexorov bedrového kĺbu alebo extenzorov nohy (1, 3, 5);
- 6. Slabosť diafragmy, interkostálnych svalov a akcesórnych svalov** zapríčiňuje dyspnoické ťažkosti a môže pacienta vitálne ohroziť. Pri

prevažnom postihnutí diafragmy má dyspnoe inspiračný charakter, pri oslabení interkostálnych a abdominálnych svalov viac expiračný charakter. Výraznejšie respiračné ťažkosti sa vyskytujú predovšetkým v rámci progresívnej generalizovanej myastenickej symptomatológie. V ojedinelých prípadoch sa MG iniciálne manifestuje aj pod obrazom selektívneho postihnutia dýchacieho svalstva, čo môže spôsobovať značné diagnostické ťažkosti (1, 13).

Priebeh myasténie

Intenzita manifestácie prvých myastenických príznakov je podobne variabilná ako uvedená rôznorodosť ich distribúcie. U väčšiny pacientov sa myasténia manifestuje plazivo s kolísajúcou intenzitou príznakov (1, 4, 5, 7). Iniciálne príznaky bývajú ohraničené na určité svalové skupiny, prípadne len na jeden sval. Neskôr, po rôznom časovom odstupe a s variabilnou progresiou, dochádza ku generalizácii myastenickej symptomatológie. Vznik myastenických ťažkostí alebo ich zvýraznenie môže byť spôsobené vplyvom viacerých exogénnych nox (1, 3, 5, 6, 7, 14, 15, 16, 17). Najčastejšie ide o febrilné ochorenia, najmä infekty horných dýchacích ciest, operácie, lieky s inhibičným vplyvom na neuromuskulárnu transmisiu (aminoglycidové a polypeptidové antibiotiká, tetracyklíny, beta-blokátory, antiarytmiká, neuroleptiká) a tiež psychický stres. **K závažným zhoršeniam MG aj s vitálnym ohrozením** pacientov útlmom respiračného svalstva môže dôjsť najmä **po kurariformných myorelaxanciách, celkových anestetikách a po intravenóznom podaní magnezia** (1, 5, 6, 7, 15). Pacienti s MG majú absolútnu kontraindikáciu k užívaniu d-penicilamínu. Je dobre známe, že užívanie d-penicilamínu, najmä u pacientov s reumatoidnou artritídou, môže indukovať myasténiu (16).

U žien dochádza niekedy k zvýrazneniu myastenickej symptomatológie počas menštruácie (1, 3, 17). Počas tehotenstva máva MG tendenciu k spontánnemu zlepšovaniu a vznik myasténie v tehotenstve je vzácny (1, 18). V puerpériu sú popisované zhoršenia myastenickej symptomatológie a môže tiež dochádzať k prvomanifestáciám MG (1, 18). Rozdiely medzi tehotenstvom a puerpériom sa vysvetľujú hormonálnymi vplyvmi a imunosupresívnym pôsobením alfa-fetoproteínu plodu na matku (18). Po pôrode dochádza k rýchlemu poklesu alfa-fetoproteínu v sére matiek, čím sa vysvetľujú zhoršenia myasténie v puerpériu.

Tranzitórna neonatálna myasténia vzniká asi u 7 – 15 % novorodencov matiek s MG v dôsledku transplacentárneho prieniku materských autoprotilátok do tela plodu počas tehotenstva (1, 4, 6, 7, 18). Nejde o aktívne ochorenie, ide vlastne o prejav

Tabuľka 1. Diagnostika myastenie gravis.
Detailná anamnéza
Klinické vyšetrenie Simpsonov test Gorelickov príznak Seemanova skúška Trendelenburgov príznak statické záťažové testy (výdrž) dynamické záťažové testy (opak. pohyby)
Reparačný farmakologický test 0,5 mg neostigminu (1 amp. Syntostigmin) i. v.
Elektromyografické vyšetrenia repetitívna stimulácia SFEMG (single fiber EMG)
Autoprotiľátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR) svalovo špecifickej kináze (MuSK)
CT alebo MR mediastína diagnostika tymómov

„pasívnej imunizácie“. Prognóza tranzitórnej neonatálnej myastenie je výborná. Novorodenci reagujú veľmi priaznivo na adekvátne dávky inhibítorov cholinesterázy a antireceptorické autoprotiľátky vymiznú do 2 až 5 týždňov po pôrode.

Myastenické krízy. Prírodným priebehom MG, provokáciou exogénnymi toxikami, ale aj nedostatočnou imunosupresívnou liečbou (oneskorený začiatok liečby; nízke dávky imunosupresív), môže prísť relatívne náhle k vzniku myastenickej krízy (1, 3, 5, 6, 7). Varovným signálom hrozacej myastenickej krízy je zvýraznenie slabosti faciobulbárnych svalov, neschopnosť prehĺtať, nemožnosť odkašľať, nepokoj pacienta a nástup dýchavice. Liečba myastenickej krízy vyžaduje úzku spoluprácu neurológa (riadi imunopatogenetickú liečbu – kombinovaná imunosupresívna liečba, podávaná v prípade potreby nazogastrickou sondou, plazmaferéza a/alebo vysoké dávky intravenózne podávaných imunoglobulínov) a lekára intenzívnej medicíny.

Myastenia gravis a pridružené ochorenia

MG a týmus

MG je obligátne spojená s abnormitami týmusu. U mladých jedincov cca do veku 45 až 50 rokov býva prítomná hyperplázia týmusu, nad touto vekovou hranicou je obligátnym nálezom involúcia, resp. atrofia týmusu (1, 3, 5, 6, 7). Okrem toho 10 až 15 % pacientov má MG asociovanú s tymómom (1, 3, 7, 19, 20, 22). Dve tretiny tymómov majú benígny charakter. Jednu tretinu tvoria malígne tymómy, ktoré majú invazívny rast, vzdialené metastázy sú však veľmi vzácne (19, 20).

MG a autoimunitné ochorenia

Približne 15 až 20 % pacientov s MG má pridružené jedno alebo aj viac autoimunitných ochorení

(1, 3, 4, 7, 19, 20). Najčastejšie ide o **autoimunitné ochorenia štítnej žľazy, autoimunitné hematologické ochorenia, reumatoidnú artritídu a Sjögrenov syndróm**. Z autoimunitných neurologických ochorení bývajú s MG asociované **polymyozitída, Lambert-Eaton myastenický syndróm, neuromyotónia a sclerosis multiplex**. Asociácie MG s týmito ochoreniami môžu spôsobovať značné diagnostické problémy a vyžadujú obvykle intenzívny a veľmi dôsledný terapeutický manažment (1, 21).

Diagnostika

Určenie diagnózy MG u pacientov s rozvinutou generalizovanou symptomatológiou je pomerne jednoduché. U ostatných prípadov správne určenie diagnózy MG spôsobuje často značné problémy. Autoimunitný proces môže postihnúť akýkoľvek sval a svaly v najrôznejšej kombinácii a tak myastenia gravis pri kolísavej intenzite svojich príznakov môže imitovať rôzne neurologické a iné ochorenia (1, 3, 6, 7). Z katamnestických štúdií vyplýva, že u 45 až 80 % pacientov býva MG najprv mylne diagnostikovaná (1, 3, 5, 7). Z mylných diagnóz pripadá jedna tretina na nesprávne neurologické diagnózy, jedna tretina na psychiatrické diagnózy a jedna tretina na iné diagnózy.

K vyšetrovacím metódam pri podozrení na myasténiu gravis patria:

- 1. detailná anamnéza** a analýza subjektívnych ťažkostí, vplyvu provokačných (zhoršujúcich) faktorov na obvykle kolísavú intenzitu subjektívnych ťažkostí, atď;
- 2. neurologické vyšetrenie, resp. myologické vyšetrenie** (1, 3, 7). Patria sem najmä *statické (výdrž) a dynamické (opakované pohyby) záťažové testy*, ktoré umožnia demaskovať latentnú svalovú slabosť alebo zvýrazniť už prítomnú svalovú slabosť. Najčastejšie používané testy sú:
 - *Simpsonov test* – pri miernej ptóze sa pacient 1 min. pozerá nahor, aktivuje sa aj m. frontalis a dochádza k zvýrazneniu ptózy;
 - *Gorelickov príznak* – pri bilaterálnej asymetrickej ptóze: pacient pozerá nahor a prstom pasívne elevujeme viečko na strane výraznejšej ptózy. Na kontralaterálnej strane dochádza v priebehu niekoľkých sekúnd k úplnému poklesu, k uzavretiu očnej štrbiny (23) Tento fenomén je patologický pre MG, i keď jeho patofyziologická podstata nie je objasnená. Pri asymetrickej ptóze iného pôvodu (endokrinné oftalmopatie, oftalmoplégia plus syndróm, okulárna myozitída, atď) Gorelickov príznak nie je nikdy prítomný (1, 3, 23);
 - *Seemanova skúška* – čítanie nahlas, demaskujú sa poruchy výslovnosti, fonácie;

Tabuľka 2. Liečba myastenie gravis.
Inhibitory acetylcholinesterázy pyridostigmin (Mestinon) drg a 60 mg
Kortikoterapia Prednizón – úvodná dávka 1,5 mg/kg hmotnosti/deň
Imunosupresívne preparáty Azatioprin (Imuran tbl a 50 mg) – najpoužívanejší – úvodná dávka 2 – 4 mg/kg hmotnosti/deň – udržiavacia dávka 1 – 2 mg/kg hmotnosti/deň Cyklofosfamid (Endoxan tbl a 50 mg) – veľa nežiadúcich účinkov Mykofenolát mofetil (CellCept tbl á 250 mg, á 500 mg) – perspektívny liek
Tymektómia – pac. s MG, hyperpláziou týmusu, autoprotiľátkami proti AChR – pac. s MG, tymómom a autoprotiľátkami proti AChR
Plazmaferéza hlavné indikácie – krízové intervencie
Intravenózne humánny imunoglobulín hlavné indikácie – krízové intervencie

- *Trendelenburgov príznak* (statický záťažový test) – stoj na jednej nohe. Pri slabosti v oblasti lumbosakrálneho svalstva dôjde na kontralaterálnej strane k postupnému poklesu panvy. Trendelenburgov príznak je pozitívny napr. aj u pletencových foriem svalových dystrofií, pokles panvy je pri nich okamžitý, pri MG je obvykle postupný;
- *Dynamické záťažové testy* – možno nimi testovať šijové svaly a hlavne akékoľvek končatinové svaly;
- 3. reparačný farmakologický test.** Inhibitory cholinesterázy aplikované intravenózne (syntostigmin – neostigminum monomethylsulfuricum 1 amp. – 0,5 mg) zlepšujú nervosvalový prenos zvýšením počtu interakcií medzi ACh a postsynaptickými ACh receptormi (1, 3, 7, 22). Efektívnosť testu sa hodnotí najmä klinicky, ale môže sa aj repetitívnou stimuláciou. Test je diagnosticky pozitívny, ak sa klinický nález alebo EMG dekrement pri repetitívnej stimulácii zlepšia alebo úplne upravia.
- 4.** Diagnózu MG definitívne potvrdzujú **EMG vyšetrenia a dôkaz autoprotiľátok proti AChR alebo proti MuSK**. Prehľad diagnostických vyšetrení pri MG je v tabuľke 1.

Liečba

Inhibitory acetylcholinesterázy

Brdzia enzymatickú hydrolyzu acetylcholínu (ACh) na nervosvalovom spojení. Zväčšujú množstvo ACh a tak zvyšujú počet interakcií medzi molekulami ACh a postsynaptickými ACh receptormi, resp. zlepšujú neuromuskulárnu transmisiu (1, 6). U veľkej väč-

šiny pacientov s MG spôsobia podstatné zlepšenie myastenickej symptomatológie. Najpoužívanejším preparátom je **pyridostigín** (Mestinon). Obvyklá počiatočná dávka je 4x1 drg a 60 mg o 7-11-15-19 hod. V noci Mestinon obvykle nie je potrebné podávať. Mestinon je síce liekom prvej línie, ale ochorenie ovplyvňuje len symptomaticky, vôbec nemá vplyv na imunopatogézu MG. Takmer u všetkých pacientov s MG je potrebné súčasne s podávaním Mestinonu aplikovať aj niektorý imunoterapeutický postup, najčastejšiu klasickú imunosupresívnu liečbu – prednizon a/alebo azatioprin (1). V tabuľke 2 je prehľad liečebných postupov u pacientov s MG.

Kortikoterapia

Prednizón pôsobí imunosupresívne na viaceré humorálne a celulárne zložky imunitného systému, ktoré sa uplatňujú v imunopatogéze MG (1, 6). Úvodná dávka prednizónu je 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti. K zlepšovaniu svalovej sily, ústupu myastenických príznakov dochádza v prvých 6–8 týždňoch kortikoterapie, výrazné zlepšenie alebo remisia nastúpi obvykle neskôr. Základnou podmienkou pre postupné znižovanie prednizónu je stálosť optimálneho klinického zlepšenia MG. Preto je u každého pacienta s MG nutný prísne individuálny prístup k liečbe. Predčasný začiatok znižovania prednizónu a rýchla redukcia dávok prednizonu sú najčastejším príčinami zlyhania kortikoterapie pri MG, ktoré sa prejavuje závažnými exacerbáciami MG. Najčastejšími vedľajšími prejavmi kortikoterapie sú nadváha a cushingoidná facies, ktoré pri znižovaní a najmä po vysadení prednizónu ustúpia. Z ostatných nežiadúcich prejavov sa vyskytujú osteoporóza, steroidný diabetes, akcelerácia katarakty, glaukóm, vzácne steroidná myopatia (1). Profylakticky sa podávajú blokátory H2 receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy, preparáty vápnika a vitamín D, podľa potreby sa substituujú draslík, vhodná je diéta s nízkym obsahom sodíka a glycidov, vyšším prísunom bielkovín.

Imunosupresívne preparáty

Azatioprin (Imuran). Doba podávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu u väčšiny pacientov presahuje 2 roky. V týchto prípadoch, najmä ak je výška udržiavacej dávky prednizónu pomerne vysoká, je indikovaná aj imunosupresívna liečba azatioprinom. Táto skutočnosť sa v úvode liečby nedá predvídať. Preto je u väčšiny pacientov s MG, najmä s ťažšími formami, hneď od začiatku indikovaná kombinovaná imunosupresia prednizónom a azatioprinom (1). V úvode liečby je azatioprin indikovaný v dávke 2–4 mg/kg telesnej váhy denne (1). Samotné podávanie azatioprinu má nevýhodu v neskorom nástupe jeho imunosupresívneho účinku, ktorý sa môže prejaviť až po 3–6 me-

siacoch liečby (1). Azatioprin je však ideálny liek pre dlhodobú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu (1, 6, 25). Udržiavacia imunosupresívna dávka azatioprinu je 1–2 mg/kg telesnej hmotnosti denne a pacientmi je aj dlhé roky veľmi dobre tolerovaná. Nežiaduce účinky azatioprinu sú zriedkavé (1). Patria k nim leukopénia a/alebo trombocytopenia, hepatotoxicita, intrahepatálna cholestáza a výnimočne celková reakcia na azatioprin (hypersenzitívna reakcia). Liečba je obvykle dlhoročná, vyžaduje pravidelnú dispenzarizáciu v Centre pre neuromuskulárne ochorenia v Bratislave a v spolupráci s praktickými lekármi kontroly krvného obrazu, hepatálnych testov v 3-mesačných intervaloch.

Ostatné imunosupresívne preparáty sú:

- **cyklofosfamid** (Endoxan) sa používa v liečbe MG len výnimočne. Má síce dobrý imunosupresívny účinok, ale pomerne časté a závažné nežiaduce účinky;
- **cyklosporín** (Sandiumun, Consupren) má tiež dobré imunosupresívne účinky, ale jeho použitie je spojené s rizikom častejších vedľajších účinkov;
- **mykofenolát mofetil** (CellCept) je najnovší sľubný imunosupresívny preparát, ktorý sa môže stať konkurentom azatioprinu. Jeho nevýhodou je vysoká cena, je niekoľkonásobne drahší ako Imuran.

Tymektómia

Na tymektómiu (TE) sú indikovaní pacienti s MG do veku 45–50 rokov, ktorí majú hyperpláziu týmusu a pozitívne autoprotilátky proti ACh receptorom (1, 2) Ide približne o 30 % chorých z celkového počtu pacientov s MG. V hyperplastických týmusoch sa nachádzajú myoidné bunky, ktoré majú na svojom povrchu ACh receptory. Porucha imunotolerancia a iniciácia autoimunitného procesu vzniká pri hyperplázii týmusu priamo v ňom. Druhú skupinu indikovanú na TE tvoria pacienti s MG, ktorú majú týmóm a autoprotilátky proti ACh receptorom (1, 2). Pacienti s MG sú na TE indikovaní len v dobrom klinickom stave (farmakologická remisia; mierna symptomatológia), čo sa u väčšiny pacientov dosahuje kortikoterapiou, imunosupresívnymi preparátmi a v prípade potreby plazmaferézou alebo vysokými dávkami intravenózne aplikovaného imunoglobulínu (1, 25).

Plazmaferéza

Efekt plazmaferézy (PE) spočíva v eliminácii cirkulujúcich autoprotilátok. Cieľom PE je navodiť rýchle zlepšenie klinického stavu pacienta v týchto indikáciách (1): akútne, fulminantné formy MG; akútne exacerbácie MG; hroziace myastenické krízy. Účinok PE je v týchto krízových situáciách spravidla

veľmi dobrý, ale jeho trvanie je krátke – asi 2 týždne. Preto je vždy nutná súčasná kombinovaná imunosupresívna liečba (obvykle prednizon a azatioprin). Indikované sú obvykle 4 kúry PE, ich cena je viac ako 100 000 Sk.

Intravenózne humánny imunoglobulín

Vysoké dávky intravenózne podávaných imunoglobulínov (IVIg), izolovaných z plazmy zdravých darcov, sa ukázali pri MG ako účinné na základe viacerých otvorených nekontrolovaných štúdií, ale aj na základe randomizovaných kontrolovaných štúdií (1, 25). Indikácie na IVIg sú podobné ako pri PE: akútne, fulminantné formy MG; akútne exacerbácie MG; myastenické krízy. V slovenskom Centre pre neuromuskulárne ochorenia postupujeme pri závažných stavoch MG, ako sú najmä myastenické krízy a hroziace myastenické krízy, tak, že najprv indikujeme kúry plazmaferézy a hneď po nich IVIg, pričom nevyhnutnou a základnou súčasťou terapeutického režimu je imunosupresia (prednizón v kombinácii s azatioprinom) (1, 25). Zlepšenia po samotnom IVIg sú výrazné, ale trvajú len 3–4 týždne, vždy je nutná súčasná imunosupresívna liečba (1, 25). IVIg je ekonomicky veľmi nákladná liečba: 150 g imunoglobulínu, ktorý je potrebný na 5-dňovú liečbu 75 kg vážiaciho pacienta v dávke 0,4g/kg telesnej hmotnosti/deň, stojí 250 000 Sk.

Záver

V ére pred imunosupresívnou liečbou a ďalšími možnosťami imunoterapie dosahovala letalita pacientov s MG 30–50 % (1, 25). Okrem toho miera diagnostického záchyťavania MG v tomto období bola nízka. Predpokladá sa, že pomerne značná časť myastenikov zomierala pod mylnými diagnózami. Situácia sa významne zmenila zlepšením diagnostických možností pri MG. Pri včasnej diagnostike a pri správnom zvolení optimálneho liečebného postupu u každého pacienta s MG by v súčasnosti mala byť letalita nulová, ani jeden pacient by nemal zomrieť v kauzálnnej súvislosti s MG. Liečba asi polovice pacientov s MG je dlhoročná a vyžaduje pravidelnú dispenzarizáciu v Centre neuromuskulárne ochorenia v spolupráci s praktickým lekárom. Jej účelom je monitorovanie účinnosti liečby a monitorovanie vedľajších účinkov liečby (pravidelné kontroly krvného obrazu, hepatálnych testov, glykémie, očné vyšetrenia – katarakta, kostná denzitometria – osteoporóza, atď).



doc. MUDr. Peter Špalek, PhD

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNŠP Bratislava – Ružinov Ružinovská 6, 826 06 Bratislava e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

- Špalek P. Myasténia gravis. Ces Slov Neurol Neurochir 2008; 71/104: 7–24.
- Spalek P, Schnorrer M, Sitarova K. Thymectomy in 347 myasthenia gravis patients (1990–2006). Eur J Neurol 2007; 14 (Suppl 1): 270–271.
- Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis. Groningen: Neurological Press 1997.
- Newsom-Davis J, Beeson D. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes: autoimmune and genetic disorders. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC. Disorders of voluntary muscles. Cambridge: University Press 2001: 660–672.
- Grob D. Natural history of myasthenia gravis. In: Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Oxford: University Press 1999: 131–145.
- Špalek P. Ochorenia nervosvalového prenosu. In: Rovenský J et al. Reumatológia v teórii a praxi. Martin: Osveta 1998: 651–659.
- Sanders DB, Andrews PI, Barohn RJ et al. Myasthenia gravis. Continuum 1999; 5: 11–78.
- Gangadhar DV, Johnson LN, Borchert M. Isolated weakness of the orbicularis oculi muscle from myasthenia gravis. Neuro-ophthalmology 1989; 9: 32–329.
- Kaminski HJ, Spiegel P, Ruff RL. Why are eye muscles frequently involved in myasthenia gravis? Neurology 1990; 40: 1663–1669.
- Llabrés M, Molina-Martinez FJ, Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2005; 76: 1297–1300.
- Nicolle MW. Wrist and finger drop in myasthenia gravis. J Clin Neuromusc Dis 2006; 8: 65–69.
- Spengos K, Vassilopoulos S, Papadimas G et al. Dropped head syndrome as prominent clinical feature in MuSK-positive myasthenia gravis with thymus hyperplasia. Neuromuscul Dis 2008; 18: 175–177.
- Dushay KM, Zibrak JD, Jensen WA. Myasthenia gravis presenting as isolated respiratory failure. Chest 1990; 97: 232–234.

- Špalek P. Antibiotiká a neuromuskulárna transmisia. Prakt Lék 1982; 62: 130–132.
- Ambler Z. Inhibiční vliv léku na nervosvalový prenos. Farmakoter Zpravy 1989; 35: 49–53.
- Mičeková D, Ondrašík M, Špalek P, Švec V. Myasthenia gravis pri liečbe reumatoidnej artritídy D-penicilamínom. Prakt Lék 1986; 66: 649–650.
- Leker RR, Karni A, Abramsky O. Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. J Neurol Sci 1988; 156: 107–111.
- Spalek P, Soskova M, Oros M. Myasthenia gravis, pregnancy and transient neonatal myasthenia. Neuromusc Dis 2002; 8: 735–736.
- Spalek P, Hancinova V, Schnorrer M, Vincent A. Thymomas, myasthenia gravis, associated autoimmune diseases and antibodies against antigens at neuromuscular junction. Europ J Neurol 2006; 13 (Suppl. 2): 255–256.
- Špalek P. Týmómy a paraneoplastická autoimunita. Čes Slov Neurol Neurochir 2002; 65/98: 376–373.
- Piňha J, Ambler Z. Nejčastější chyby a omyly v diagnostice a terapii myasthenia gravis. Neurológia pre prax 2004; 5: 285–290.
- Špalek P. Diagnostika a liečba ochorenia neuromuskulárnej transmisie a primárne myogénnych ochorení. Habilitačná práca. Bratislava: LF Univerzity Komenského 1990.
- Gorelick PB, Rosenberg M, Pagano RJ. Enhanced ptosis in myasthenia gravis. Arch Neurol 1981; 38: 531–532.
- Odabasi Z, Brooks JA, Kim DS et al. Ice-pack test in myasthenia gravis: electrophysiological basis. J Clin Neuromusc Dis 2000; 1: 141–144.
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe neurologických ochorení. Klin Immunol Alergol 2008; 2:

Tretie vydanie Manuálu pre lekárov a lekárníkov na Slovensku

Čo môže záujemca v tejto knihe nájsť?

- receptúrne skratky a ich význam
- referenčné názvy liekových foriem v humánnej medicíne
- vyhláška č. 559 MZ SR, ktorou sa ustanovuje zoznam ATC skupín liekov, pri ktorých je možný výdaj náhradného generického lieku
- zoznam a kódy ZP
- zoznam skratiek odborností lekárov
- zoznam Orphan liekov
- interakcie liečiv s potravinami
- humánne HVLP – registre liekov podľa liečiv, ATC skupín, IS a podľa abecedy
- homeopatické lieky – registre podľa IS a podľa abecedy

REC

Baxter

RECOMBINATE 1000 IU plv iol Rp. 16/0364/07-5
 RECOMBINATE 250 IU plv iol 16/0362/07-5
 RECOMBINATE 500 IU plv iol 16/0363/07-5

B02BD02 Baxter AG, Wien, Rakúsko
 IS: Antihemoragiká. Z: Recombinant factor VIII coagulationis (AHF) 250 IU, 500 IU alebo 1000 IU v 1 inj. liekove. E: Liečba a profylaxia krvácajúcich príhod u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII), pri peroperačnej liečbe pacientov s hemofiliou A. Kt: Osoby, u ktorých sa vyskytli ťažké alergické reakcie na hovádzie a myšie bielkoviny alebo na bielkoviny škrípkov alebo na zložky lieku. Gravídita. D: Dôkrokovanie a dlhá substitučná liečba závisí od závažnosti koagulačnej poruchy, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta. Liečba by sa mala začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe koagulačných porúch a spolu s laboratóriom, v ktorom je možné merať koncentrácie plazmatického antihemofilického faktora. P: 24

VALEANT

RECOTENS 10 mg tbl Rp. 83/0431/07-5
 RECOTENS 5 mg tbl 83/0430/07-5

C09CA01 Valeant Czech Pharma s.r.o., Česko
 IS: Deriváty dihydropyridínu. Z: Amlodipín 5mg, alebo 10mg ut amlodipílnumbesytát v 1 tablete. E: Esenc, hypertenzia, chron. stabilná a vazospast. angina pectoris. Kt: Precitlivosť na zložky lieku, záväť, hypotenzia, šok, vrátane kardogén. šoku, srdcové zlyhanie po akút. infarkte myokardu počas prvých 28 dní, obštrukcia výtok. traktu ľavej komory, nestab. angina pectoris. D: Dosp.: Inic. na liečbu hypertenzie a anginy pectoris 5 mg 1x denne. Ak sa počas 2 - 4 týžd. nedosiahne požad. terap. účinok, dávku možno zvýšiť na max. dávku 10mg denne jednorazovo v závislosti od ind. odp. pacienta. U pacientov s anginou pectoris sa amlodipín môže používať v monoterapii alebo v komb. s ďalšími antianginózn. látkami. P: 36

RECOXA 15 tbl Rp. 29/0163/05-5
 RECOXA 7,5 tbl 29/0162/05-5

M01AC06 Zentiva, Česko
 IS: Nesteroidové antilgistiká. Z: Meloxicam 7,5 mg alebo 15 mg v 1 tablete. E: Symptomatická liečba reumatických chorôb. Kt: Precitlivosť na zložky lieku, aktívny peptický vred alebo recidivujúci peptický vred, gastrointestinálne krvácanie, cerebrovaskulárne krvácanie alebo iné poruchy krvácania, závažná pečenná insuficiencia, nedialyzovaná (nedialyzovateľná) ťažká renálna insuficiencia, deti a mladisti do veku 15 r., tehotenstvo a dojčenie, závažné nekontrolované zlyhanie srdca. D: Osteoartróza: 7,5 - 15 mg/deň. Reumatoidná artritída: 15 mg/deň, podľa terapeutického odpovede možno dávku znížiť na 7,5 mg/deň. Ankylozujúca spondylitída: 15 mg/deň. Max. denná dávka je 15 mg. Starší pacienti a pacienti so zvýšeným rizikom nežiaducich liekových reakcií: 7,5 mg/deň. Pacienti so zvýšeným rizikom nežiaducich liekových reakcií by mali začať liečbu dávkou 7,5 mg denne. P: 36

REDUCTIL 10 mg cps Rp. 08/0118/99-5
 REDUCTIL 15 mg cps 08/0118/99-5

A08BA Abbott Laboratories, Slovensko
 IS: Anorektiká. Z: Monohydrát hydrochloridu sibramínu 10mg, alebo 15 mg v 1 kapsule. E: Liečba obezity v prípadoch, keď je lekársky indikovaný úbytok hmotnosti, ako podpora liečby pri chudnutí obezých pacientov s nadmerným prísunom potravy a s indexom tel. hm. (BMI) 30 kg/m² alebo vyšším, obezých pacientov s nadmerným prísunom

1736



MANUÁL – Lieky registrované v Slovenskej republike 2008

Objednávací kupón

Meno Priezvisko

Spoločnosť IČO

Adresa IČ DPH

Tel Fax

Email Podpis

počet. ks

MC: 360 Sk/ ks

Objednávku pošlite na adresu:

BE TRADE spol. s r.o.
 Röntgenova 14
 851 01 Bratislava

Príjem objednávok aj na www.slais.sk
 vyplnením formulára