

# Myastenie gravis:

## Současné možnosti farmakoterapie

Stanislav Vohánka



# Farmakoterapie

## ■ Symptomatická

- Inhibitory CHE
  - Syntostigmin, Pyridostigmin, Distigmin, (Ambenonium)

## ■ „Kauzální“

- Kortikoidy
  - Zhoršení 1-3 T po nasazení
    - Postupné zvyšování
    - „Předléčení“ menší dávkou IVIG
- Imunosupresiva
- IVIG
- TPF

Omezené množství nepochybných důkazů (kat. A)  
o správné terapeutické strategii

# Inhibitory CHE

- Syntostigmin (tbl 15 mg, inj 5 mg)
  - Začátek do 45 min, max. 1-2 h, trvání 3-6 h, 6-8 dávek
  - Maximální DD po 150 mg, im/iv 40 mg
- Pyridostigmin (tbl 60 mg)
  - Maximální DD 1200 mg 2-4 (6) dávky
- Distigmin (tbl 5 mg)
  - Poločas 38-40 h, max. 2 tbl denně
- Diagnostika
- Dávkování
- Vedlejší účinky
- Dlohodobá efektivita

# Inhibitory CHE + Anti MuSK MG

- 71% nemocných neodpovídá na terapii
- 22% má ICHR hypersenzitivitu
  - Fascikulace
  - Hypersalivace
  - Poruchy vizu
  - Abdominální křeče

*Hatanaka Y. et. Al. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. Neurology. 2005 Nov 8;65(9):1508-9.*

# IS terapie

- Kdy začít
  - Asi časně
- Jaký lék
- Kombinace?
- Dávkování
- Trvání
  - Selhání terapie a relapsy

# Imunosupresiva

- **AZA** 2-3 mg/Kg/den po, (100-250 mg),
  - Efekt nastupuje za 3-6 (12) m, maximum do 2 let
- **CsA** 1-5 mg/Kg/den, 2x
  - Nástup po 2- 12 T, vrchol 3-6 m
- **MFM** 1g 2xd
  - T.č. záložní terapie v kombinaci s CsA+steroidy
  - Nástup 1- 12 m
- **CFM**- trvale p.o. nebo pulzy
  - záložní terapie
- **MTX** do 25 mg/T
- **Tacrolimus** 2.5- 4 mg 1-2 x denně (*Prograf tbl 0.5, 1 a 5 mg*)
  - *Stejnou cestou jako CsA blokuje IL2*

# Cyklosporin A

- Inhibuje T helper buňky a blokuje produkci a sekreci především IL2
- Kalcineurinový inhibitor
- Tbl 25, 50, 100 mg, solutio. Consupren<sup>®</sup>, Equoral<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup>, Sandimmun Neoral<sup>®</sup>
- Iniciální dávka 2,5 mg, za měsíc až 6 týdnů, pokud nereaguje zvýšit o 1 mg až do 5 mg (7mg) / kg/ den
- Efekt do 3, max. 6 měsíců

# Cyklosporin A

- **Nefrotoxicita s následnou hypertenzí**
  - Reverzibilní ovlivnění renální hemodynamiky,
  - Ovlivnění renální tubulární funkce- strukturální změny buněk proximálního tubulu.
    - Snížit dávku o 30% ev. na nejnižší účinnou
    - Antihypertenziva.
- **Hepatotoxicita**
  - 4% nemocných zvl. v prvním měsíci
    - snížit dávku



# Cyklosporin A

- Neurotoxicita
  - Závažné příznaky u 0,1%
- Zažívací potíže
  - Anorexie, pocit tlaku v žaludku, nausea a zvracení-často.
  - Vzácně kolitida
- Hirsutismus
  - až u 30-50%,
- Hyperplazie gingiv
  - 10- 15%

# Cyklosporin A

- **Většina údajů o komplikacích se týká transplantovaných, kde jsou podávány podstatně vyšší dávky (10-15 mg/Kg).**
- **Hladina cyklosporinu není nutné pravidelně sledovat ?!**
- **Sledujeme TK, urea a kreatinin, (JT), albuminurii**

# Sledování hladin

- Nejsou studie s pevnými daty z oblasti autoimunitních chorob.
- Sledování hladiny CsA v souvislosti s rejekcí štěpu po transplantaci.
- Hladina  $C_0$ 
  - 300-500 ng/ml (100-250... Dalakas a Karpati)
  - Hladina  $C_2$
  - koreluje nejlépe s rizikem rejekce graftu (ledvina):
  - 1700 ng/ml                      první týden
  - 1500 ng/ml                      první měsíc
  - 1300 ng/ml                      do 3. měsíce
  - potom postupně do **udržovací dávky 800 ng/ml**

# Sledování hladin

- Hladina  $C_2$
- Odhaluje především vysokou hladinu CsA, která by při monitoraci  $C_0$  zůstala skryta.

# Mykofenolat Mophetil

- MPA Inhibuje inosin monofosfát dehydrogenázu (IMPDH): inhibice de novo syntézy guanozinových nukleotidů. Specifická cesta pro lymfocyty.
- Potlačení produkce protilátek i buněčné imunity

Většina známých údajů je z oblasti transplantační medicíny

# Mykofenolát Mophetil

- CellCept<sup>®</sup>, tbl 250 a 500 mg, Myfortic<sup>®</sup>
- 2x 0.5- 1.5 g (1g), většinou v kombinaci s CsA a steroidy
- Průjem, zvracení, leukopenie, neutropenie (31.-180. den), sepse, oportunní infekce
- Krvácení do GIT (do 5%)

# Mykofenolát Mophetil

- Nemá být podáván s AZA: zvýšené riziko myelosuprese
- Nepodávat s antacidy
- 0.4-1.0% riziko rozvoje lymfomu
- Metabolity převážně vylučovány močí

# Imunoterapie

- **IVIG**
  - 2g/Kg, 0.4g/Kg/den, zpravidla 120- 150 g
  - Snadná aplikace, minimum NÚ
  - Vysoká cena
- **TPF** (Selektivní imunoabsorpce)
  - Více komplikací než IVIG
  - Rychlejší nástup účinku než IVIG
  - Vysoké celkové náklady
  - Nevhodná pro dlouhodobou terapii
- **Krize a záložní terapie...**



# Exacerbace

## ■ Léky s jasným efektem zhoršujícím myastenii

- neomycin, streptomycin, gentamicin, kanamycin
- chlorochin
- myorelaxancia
  - depolarizující i nedepolarizující
- botulotoxin
- chinidin prokainamid, prokain, magnézium;  $\beta$ -blokátory, Ca- blokátory
- *Žádný z těchto léků není absolutně kontraindikován*

## ■ Léky indukující myastenii

- penicilamin, (hydantoináty, chlorochin, chinidin, prokainamid)
- Interferon alfa

**Děkuji za pozornost**