



EFNS/ENS Guidelines for the Treatment of Ocular Myasthenia
European Journal of Neurology 2014; 21: 687–93.

EFNS ir ENS nuorodos apie akių miastenijos gydymą

E. Kerty
A. Elsaïs
Z. Argov
A. Evoli
N. E. Gilhus

Santrauka. Pagrindimas ir tikslas: Įgytos autoimuninės akių miastenijos simptomai pasireiškia išorinių akies raumenų silpnumu, lemiančiu dvejinimąsi ir akių vokų ptozę. Šios nuorodos pateikia patarimus apie geriausią klinikinę praktiką, pagrįstą šiuolaikinėmis klinikinėmis ir mokslinėmis žiniomis bei ekspertų sutarimu.

Paieškos taktika: Įrodymai šioms nuorodoms rinkti MEDLINE ir Cochrane duomenų bazėse. Darbo grupė peržiūrėjo originalių straipsnių ir sisteminių apžvalgų įrodymus. Įrodymai suklasifikuoti (I, II, III, IV) ir rekomendacijos sugraduotos (A, B arba C), remiantis EFNS nuorodomis. Kai trūko įrodymų, bet buvo aiškus sutarimas, pateiktos geros praktikos nuorodos.

Išvados: Akių miasteniją tikslinga pradėti gydyti piridostigminu (geros praktikos nuoroda). Jei šis vaistas nepalengvina simptomų, tikslinga kas antrą dieną skirti kortikosteroidų tabletėmis (rekomendacijų lygis C). Jei gydymas kortikosteroidais nelemia geros simptomų kontrolės arba jei reikalingos didelės steroidų dozės, reikėtų pradėti gydymą azatioprinu (rekomendacijų lygis C). Jei akių miastenija yra susijusi su timoma, indikuotina timektomija. Kitais atvejais timektomijos reikšmė, gydant akių miasteniją, yra prieštaringa. Steroidai ir timektomija gali pakeisti akių miastenijos ligos eigą ir apsaugoti nuo miastenijos generalizacijos (geros praktikos nuoroda).

Raktažodžiai: miastenija, akių miastenija, gydymas.

Neurologijos seminarai 2014; 18(62): 291–295

TIKSLAI

Miastenija (M) yra autoimuninė liga, pažeidžianti posinaptinę neuroraumeninės jungties membraną. Akių simptomai ligos pradžioje yra būdingi daugeliui pacientų. Nors yra patvirtintos generalizuotos miastenijos gydymo nuorodos [1], jos netinka akių miastenijai gydyti, kai gydymo taktika yra prieštaringa. Nors egzistuoja EFNS nuorodos apie autoimuninių neuroraumeninės jungties laidumo sutrikimų gydymą, jose atskiras dėmesys akių miastenijai neskiriamas [1].

Iš anglų kalbos vertė I. Sereikė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

Gydymo tikslas – sumažinti pacientų simptomus ir, esant galimybei, apsaugoti nuo ligos generalizacijos, sukeliant minimalius nepageidaujamus reiškinius.

PAGRINDIMAS

Miastenija (M) yra įgyta autoimuninė liga. Daugelis pacientų turi antikūnus prieš nikotininius acetilcholino receptorių (AChR); kai kuriems pacientams nustatomi antikūnai prieš posinapsinius su AChR susijusius baltymus, pavyzdžiui, raumeniui specifinę tirozino kinazę (MuSK), ir su žemo tankio lipoproteinu susijusiu 4 receptoriumi (Lrp4). Nepaisant pažangos, nustatant antikūnus, kai kuriems pacientams jokių antikūnų nerandama („sero-negatyvi“ miastenija).

Beveik visi pacientai su M kažkuriuo ligos metu jaučia akių simptomus. Nors dažnai akių simptomai yra pirmiausi, daugumai pacientų liga progresuoja iki generalizuotos miastenijos, ir tik 15 % pacientų liga pasireiškia vien tik akių simptomais [2]. Daugumai pacientų liga progresuoja per pirmuosius metus nuo simptomų pradžios, 80 % atvejų – per pirmuosius dvejus metus [2–4]. Jei pacientams su akių simptomais per 2 metus neišsivysto generalizuota M, mažai tikėtina, kad išsivystys vėliau [5]. Kai silpnumas pasireiškia tik išoriniuose akių ir viršutiniame akies voką keliančiame raumenyje, liga vadinama akių miastenija [6]. Šia forma gali sirgti abiejų lyčių ir visų amžiaus grupių pacientai. Ptozė gali būti vienpusė ar abipusė, dažniausiai asimetrinė [7]; svyruoja nuo lengvo voko nusileidimo iki beveik visiško raumens paralyžiaus. Oftalmoparezė taip pat labai įvairi ir gali imituoti beveik bet kurį akių judesių sutrikimą. Beveik visiems pacientams su dvejimusi pasireiškia ptozė [8]. Vyzdžio funkcija nesutrunka. Jei akių miastenija įtariama remiantis anamneze ir klinikiniais radiniais, tikslinga atlikti tuos pačius tyrimus, kaip ir tiriant generalizuotą M, siekiant patvirtinti diagnozę, t. y. reikia vertinti atsaką į edrofoniumo testą, šalčio mėginį ir ramybės mėginį, antikūnų ir neurofiziologinius tyrimus. 40–70 % akių miastenija sergančių pacientų įprastiniais metodais nustatomi anti-AChR antikūnai [9, 10]; anti-AChR antikūnų nustatymo jautrumas reikšmingai padidėja taikant ląstelinius nustatymo metodus su AChR klasteriais [11]. Dideli antikūnų kiekiai ir timoma, esant akių miastenijai, nustatomi retai, ir susiję su didesne antrinės generalizacijos rizika [12]. Tik pavieniai akių miastenijos atvejai yra susiję su MuSK antikūnais [13–15]. Duomenų apie ryšį su anti-Lrp4 antikūnais nėra [16–18]. Antikūnų nustatymas patvirtina autoimuninės miastenijos diagnozę. Pacientams, kuriems antikūnų nenustatoma ir įtariama seronegatyvi M, ji turi būti patvirtinta farmakologiniais mėginiais ir (ar) elektrofiziologiniais tyrimais.

Antikūnai prieš nuo įtampos priklausomus kalio kanalus Kv1.4 dažniau nustatomi Japonijoje M sergantiems pacientams ir nurodo sunkesnę ligos eigą. Šie antikūnai neseniai nustatyti esant lengvai ar vyraujančiai akių miastenijai baltosios rasės asmenims [19]. Diagnostinė šių antikūnų reikšmė kol kas nežinoma.

Žemo dažnio ritminė nervo stimuliacija yra mažai jautri (jautrumas – 11–39 %), bet labai specifiška (specifiškumas – 89–98 %), diagnozuojant akių miasteniją [20]. Žiedinio akies (*m. orbicularis oculi*), žiedinio burnos (*m. orbicularis oris*) ir nosinio (*m. nasalis*) raumenų tyrimas padidina nustatomos patologijos dažnį, tačiau šiuos tyrimus pacientai toleruoja blogai.

Pavienės skaidulos elektromiografija, jautriausias neuroraumeninio laidumo tyrimas, tiriant veido raumenis, yra labai jautrus M diagnozavimo metodas [21, 22], klaidingai teigiami atvejai nustatomi esant akių neuropatijai ir miopatijai [23].

Akių miastenijos diagnostika gali būti sudėtinga pacientams be antikūnų ir su nebūdingais požymiais (pvz., ilgai sergant gali nebebūti fluktuacijų). Dažnai kartu pasi-

reiškia skydliaukės funkcijos sutrikimas ir endokrininė orbitopatija, tai gali apsunkinti diagnostiką, o skydliaukės funkcijos sutrikimo gydymas gali pagerinti miasteninį silpnumą.

Akių miastenija dažnai laikoma lengva liga, nors gali turėti reikšmingos įtakos paciento kasdieninei veiklai ir progresuoti į generalizuotą formą. Ptozė ir dvejimimas – tai negalių sukeltys simptomai, kuriuos reikia gydyti. Trūksta duomenų iš randomizuotų, prospektyvinių, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų. Gydymas dažniausiai grindžiamas stebėjimo tyrimais, atvejų aprašymais ir klinicine patirtimi.

PAIEŠKOS TAKTIKA IR SUTARIMO PASIEKIMAS

Literatūros ieškota MEDLINE ir Cochrane Library duomenų bazėse. Raktažodžiai buvo miastenija ir akių miastenija kartu su žodžiais „gydymas“, „vaistai“, „terapija“, „imunosupresija“, „klinikinis tyrimas“ ir „timektomija“. Įtraukti anglų kalba publikuoti straipsniai, kuriuose buvo pateikiama susijusi informacija [24]. Moksliniai įrodymai, susiję su gydymu, suskirstyti į I–IV klases, rekomendacijos vertintos A–C lygiais remiantis EFNS nuorodomis [24]. Jei A–C lygių rekomendacijoms nebuvo pakankamai duomenų ir esant visų darbo grupės narių sutarimui, buvo siūloma „geros praktikos nuoroda“. Sutarimas pasiektas po kelių juodraščių aptarimų tarp darbo grupės narių.

REKOMENDACIJOS

Acetilcholinesterazės inhibitoriai

Acetilcholinesterazės inhibitoriai (AChE-I) pagerina laidumą, neuroraumenine jungtimi padidindami acetilcholino prieinamumą likusiems ACh receptoriams. Dažniausiai skiriamas piridostigminas. Pradedama skirti po 30 mg 3–4 kartus per dieną, dozę galima didinti iki 60 mg 4–5 per dieną pagal klinikinį poveikį ir toleravimą. Standartinė dozė pediatrijoje yra 7 mg/kg/dienai [1]. Didžiausia dozė parenkama pagal nepageidaujamų reiškinių pasireiškimą.

Neostigminas yra trumpai veikiantis AChE-I, dažniausia pradinė dozė yra 15 mg tabletės kas 4 val. ar 0,5–2,5 mg į veną, raumenis ar po oda kas 1–3 val., neviršijant 10 mg/dienai. Įprastinė dozė pediatrijoje yra 2 mg/kg/dienai, padalijus kas 3–4 val.

AChE-I pranašumas yra greitas veikimas, saugumas ir nedaug dėl ilgalaikio vartojimo atsirandančių nepageidaujamų reiškinių.

Trumpalaikiai nepageidaujami reiškiniai yra dažni, juos sukelia padidėjusi acetilcholino koncentracija nikotininėse ir muskarininėse sinapsėse. Dažniausias muskarininis nepageidaujamas reiškinys yra seilėtekis, pilvo spaz-

mai, viduriavimas, prakaitavimas, pykinimas ir bradikardija; nikotininiai reiškiniai yra raumenų fascikuliacijos ir mėšlungis.

AChE-I geriau veikia ptozę nei dvejinimąsi. Ilgalaikio stebėjimo rezultatai rodo, kad pacientai galiausiai pasirenka kitas gydymo galimybes [25, 26]. AChE-I neturi įtakos ligos generalizacijai [12, 27].

Nėra atliktų AChE-I randomizuotų placebo kontroliuojamų tyrimų. Tačiau atvejų aprašymuose ir klinikinėse situacijose stebimas objektyvus klinikinis poveikis (IV klasės įrodymas). Darbo grupės nariai sutiko, kad AChE-I turėtų būti pirmo pasirinkimo simptominis vaistas akių miastenijai gydyti (geros praktikos nuoroda).

IMUNINĘ SISTEMĄ VEIKIANTIS GYDYMAS

Kortikosteroidai

Kortikosteroidai veikia imuninę sistemą skirtingais būdais, pavyzdžiui, reguliuoja citokinų gamybą [28], sukelia T limfocitų apoptozę [29], slopina uždegimą skatinančių citokinų transkripciją [30]. Remiantis keliais retrospektyviniais atvejų aprašymais, gydymas kortikosteroidais reikšmingai pagerino akių miasteniją [12, 31]. Klausimas, ar ankstyvas gydymas steroidais sumažina generalizacijos riziką, yra prieštaringas [32, 33]. Retrospektyviniai tyrimai rodo mažesnę generalizacijos dažnį pacientams su akių miastenija, gydomiems kortikosteroidais [12, 34, 35]. Kai kuriems pacientams su generalizuota M ligos eiga laikinai pablogėja, pradėjus gydymą didelėmis steroidų dozėmis. Kai kuriems pacientams gali būti nenustatyta generalizuota M, tuomet rekomenduojama 10–20 mg prednizolono ar prednizono skirti kas antrą dieną, didinant po 5–10 mg kas 5 dienas iki reikšmingo simptomų pagerėjimo. Akių miastenijai gydyti dažniausiai pakanka mažesnės dozės, nei esant generalizuotai M (50–60 mg kas antrą dieną). Simptomams praėjus, dažniausiai po 4–6 savaičių, rekomenduojama lėtai mažinti steroidų dozę iki mažiausios veiksmingos dozės ar visiško gydymo nutraukimo [12, 35]. Maždaug trečdaliui pacientų reikia ilgalaikio gydymo [2, 35–37] dėl ligos paūmėjimų. Dėl galimų ilgalaikio gydymo kortikosteroidais nepageidaujamų reiškinų kai kurie ekspertai rekomenduoja juos skirti tik esant sunkiai akių miastenijos formai [32]. Kortikosteroidų nepageidaujami reiškiniai yra nutukimas (įskaitant „mėnulio veidą“), hipertenzija, diabetas, oportunistinės infekcijos, osteoporozė, glaukoma, katarakta, plaukų slinkimas (moterims) ir skrandžio opos. Šie nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo dozės ir gydymo trukmės. Išvengti svorio didėjimo padės dieta su sumažintu angliavandenių ir druskos kiekiu; osteoporozės prevencijai rekomenduojamas vitaminas D ir bisfosfonatai.

Stebėjimo tyrimuose aprašomas geras kortikosteroidų poveikis kontroliuojant akių simptomus (III klasės įrodymas), tačiau efektyvumas nėra tirtas dvigubai koduotuose

placebu kontroliuojamuose tyrimuose. Šešiuose iš aštuonių tyrimų patvirtintas naudingas kortikosteroidų poveikis, mažinant progresavimo į generalizuotą formą riziką [2, 12, 27, 38–42] (III klasė).

Gydymas vien tik AChE-I dažniausiai neišsprendžia akių sutrikimų. Darbo grupės nariai sutaria, kad prednizolono ar prednizono tabletės turėtų būti pirmo pasirinkimo vaistai, kai akių miastenijai reikalingas imunosupresinis gydymas (rekomendacijų lygis C).

Azatioprinas

Azatioprinas yra purino analogas, veikiantis kaip purino antagonistas. Jis slopina DNR sintezę ir ląstelių proliferaciją [43]. Azatioprinas yra dažniausiai skiriamas nesteroidinis imunosupresantas M gydyti. Gydymą azatioprinu reikėtų pradėti, jei steroidų dozės negalima sumažinti iki saugaus lygio, arba skirti kartu su steroidais, jei pacientui yra steroidų nepageidaujamų reiškinų rizika (gliukozės tolerancijos sutrikimas, antsvoris, osteoporozė). Terapinis poveikis gali pasireikšti po kelių mėnesių, dažniausiai po 3–10 nuolatinio gydymo mėnesių. Gydymo pradžioje dažniausiai skiriama 2,5–3 mg/kg/dienai, palaikomoji dozė – 1 mg/kg/dienai. Azatioprino sukelti nepageidaujami reiškiniai (pvz., leukopenija, trombocitopenija, pykinimas, vėmimas, hepatotoksiškumas ar vėžio rizika) dažniausiai pasireiškia skiriant didesnes dozes [44]. Bendrą kraujo ir kepenų funkcijos tyrimus tikslinga atlikti gydymo pradžioje, ir kartoti kas savaitę 4 savaites, kas 3 mėnesius pirmaisiais metais ir vėliau kas 6 mėnesius. Beveik 11 % populiacijos yra tiopurino metiltransferazės geno mutacijų heterozigotai ir 0,3 % homozigotai, jiems yra didesnė azatioprino sukeltos mielosupresijos rizika.

Dviejuose tyrimuose vertintas azatioprino poveikis, abiejuose nustatytas teigiamas efektas, apsaugant nuo akių formos progresavimo į generalizuotą M [12, 40] (III klasės įrodymas). Azatioprinas, dažniausiai skiriant jį su prednizolonu, reikšmingai sumažino progresavimą į generalizuotą M (12 %, lyginant su 64 % pacientams be imunosupresinio gydymo) [12] (III klasės įrodymas). Placebu kontroliuojamame randomizuotame tyrime įrodyta, kad prednizolono ir azatioprino kombinacija yra veiksmingesnė nei vien tik prednizolonas, gydant generalizuotą M [45] (I klasės įrodymas). Iki gydymo azatioprinu rekomenduojama ištirti dėl tiopurino metiltransferazės deficito.

Darbo grupės nariai sutiko, kad, jei gydymas steroidais nepakankamai kontroliuoja simptomus arba reikia skirti dideles steroidų dozes, tikslinga pradėti gydymą azatioprinu, siekiant sumažinti steroidų dozę iki mažiausios veiksmingos (C rekomendacijų lygis).

Mikofenolato mofetilis

Mikofenolato mofetilis slopina nukleino rūgšties sintezę ir B bei T limfocitų replikaciją [46]. Perspektyviniame stebėjimo tyrime tirtas 31 pacientas, sergantis akių miastenija. 87 % pacientų, vartojusių kortikosteroidus ir pakeitusių

gydymą į mikofenolato mofetilį, liko tik su akių miastenija vidutiniškai 4,2 metų. 4 pacientai nutraukė gydymą mikofenolato mofetiliu dėl nepageidaujamų reiškinių ir visiems 4 būklė progresavo iki generalizuotos M [47]. Simptomų pasikartojimas, įskaitant ptozę ir (ar) dvejinimąsi, pasireiškė 23 % ir buvo gydytas piridostigminu. Kadangi šie pacientai buvo pradėti gydyti kortikosteroidais, sunku nustatyti, ar mikofenolato mofetilis, ar prednizolonas pakeitė ligos eigą. Tačiau šis tyrimas rodo, kad mikofenolato mofetilis gali būti skiriamas kaip preparatas, leidžiantis sumažinti steroidų dozes, ilgalaikiam akių miastenijos gydymui (IV klasės įrodymas, geros praktikos nuoroda). Vidutinė mikofenolato mofetilio dozė buvo 1 g/dienai, t. y. mažesnė nei gydant generalizuotą M. Poveikis dažniausiai stebimas po kelių savaičių [48]. Mikofenolato mofetilio nepageidaujami reiškiniai dažniausiai yra lengvi, retai pasireiškia infekcijos, mielosupresija ir hepatotoksiškumas. Bendras kraujo tyrimas turi būti atliktas gydymo pradžioje ir kartojamas kas savaitę pirmąsias 4 savaites, du kartus per mėnesį 2 mėnesius, pirmuosius metus kas mėnesį, ir vėliau kas 6 mėnesius.

Ciklosporinas A ir takrolimas

Ciklosporinas A ir takrolimas yra kalcineurino inhibitoriai, slopinantys aktyvuotų T ląstelių branduolių faktorius [49]. Ciklosporino skyrimas akių miastenijai gydyti aprašytas tik pavieniais atvejais, tuomet gautas geras klinikinis atsakas (IV klasė, geros praktikos nuoroda). Reikšmingi galimi nepageidaujami reiškiniai yra nefrotoksiškumas ir hipertenzija.

Takrolimas, kaip monoterapija, aprašytas retrospektyviniame akių miastenijos gydymo tyrime, keturiems pacientams stebėtas geras rezultatas [50] (IV klasės įrodymas). Randomizuotame dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame taip pat dalyvavo pacientai su akių miastenija, įrodyta, kad takrolimas leidžia vidutiniškai sumažinti steroidų dozes [51] (III klasė, geros praktikos nuoroda).

Metotreksatas

Nedideliame viengubai koduotame metotreksato, lyginant su azatioprinu (kaip vaistų, mažinančių steroidų dozes), tyrime įrodyta, kad metotreksato efektyvumas ir toleravimas yra panašus į azatioprino, jis veiksmingai leidžia sumažinti steroidų dozes [52] (III klasės įrodymas, geros praktikos nuoroda).

Kiti imunitetą slopinantys vaistai

Nėra sisteminių pranešimų apie kitų imunitetą slopinančių vaistų, pavyzdžiui, ciklofosfamido, etanercepto ir rituksimabo, poveikį gydant akių miasteniją.

Trumpalaikis gydymas

Didelės imunoglobulinų dozės ir plazmaferezė yra trumpalaikis gydymas, rekomenduojamas esant sunkiems ge-

neralizuotos miastenijos atvejams ir neindikuotinas pacientams su vien tik akių simptomais (geros praktikos nuoroda).

Timektomija

Nors stokojama randomizuotų tyrimų, timektomija rekomenduojama pacientams, sergantiems su timoma nesusiėjusia generalizuota M, didinant remisijos ar pagerėjimo tikimybę [53]. Pooperacinis pagerėjimas gali būti ilgalaikis, tuomet sunku atskirti operacijos ir imunosupresinio gydymo poveikį.

Timektomija retai atliekama pacientams su akių miastenija, tuomet, kai kitoks gydymas nepakankamai veiksmingas [20]. Remisija stebėta 6–50 % atvejų [2, 12, 54, 55] (III klasės įrodymas). Kai kuriuose tyrimuose stebėta, kad pacientams po timektomijos mažiau tikėtinas progresas iki generalizuotos M ir labiau tikėtina visiška remisija [56–58] (III klasės įrodymas). Retrospektyvinėje 110 pacientų su akių miastenija, kuriems atlikta plati transsternalinė timektomija, apžvalgoje nustatyta, kad 84,6 % pacientų simptomai pagerėjo po vidutiniškai 33,5 mėnesio stebėjimo [59].

Darbo grupė nutarė, kad timektomija nerekomenduojama kaip pirmojo pasirinkimo gydymas asmenims, sergantiems akių miastenija, bet turėtų būti aptariama, kai medikamentinis gydymas yra neveiksmingas (geros praktikos nuoroda).

Pagalbiniai prietaisai

Mechaninis voko pakėlimas, esant voko užkretimui, vokų pakeltukais ar juostele trumpą laiką yra veiksmingas ir gerai toleruojamas metodas [60] (IV klasės įrodymas). Ilgalaikis nešiojimas gali sukelti ragenos pažeidimą. Esant fiksuotai ptozei, gali būti naudinga voko pakėlimo operacija [61] (IV klasės įrodymas). Lęšiai gali būti veiksmingi pacientams su stabilium akių judesių sutrikimu, kai akies nukrypimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo. Akių raumenų operacijos naudingos gali būti retai, kai yra fiksuotas užsietęs žvairumas (geros praktikos nuoroda). Okliuziniai akiniai ar kontaktiniai lęšiai pagerins dvejinimąsi, nors monokulinis matymas sumažina regos lauką [62] (IV klasės įrodymas). Pagalbinis prietaisas pacientui gali būti siūlomas kaip medikamentinio gydymo alternatyva, net ir trumpam laikui.

REKOMENDACIJOS

Gydyti akių miasteniją reikėtų pradėti piridostigminu. Jei šis gydymas nėra veiksmingas, tikslinga pradėti skirti kortikosteroidus tabletėmis kas antrą dieną. Jei gydymas steroidais nepakankamai kontroliuoja simptomus arba reikia skirti dideles steroidų dozes, reikia pradėti gydyti azatioprinu ir mažinti steroidų dozes. Pacientams su timoma rekomenduojama timektomija. Keli tyrimai rodo, kad timektomija gali apsaugoti nuo M generalizacijos. Pateikiamos rekomendacijos dažniausiai yra C lygio ar kaip geros prakti-

kos nuoroda. Siekiant nustatyti skirtingo imunosupresinio gydymo efektyvumą, gydant akių miasteniją, reikalingi gerai sumodeliuoti, randomizuoti, placebo kontroliuojami daugiacentriai tyrimai su gana ilgu stebėjimo periodu. Atcityje tyrimuose reikia vertinti akių simptomų pagerėjimą, progresavimo į generalizuotą formą riziką ir nepageidaujamus reiškinius.

INTERESŲ KONFLIKTAI

Autoriai nepateikia finansinių ar kitokių interesų konfliktų.

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2014; 21: 687–93.