Национален консенсус за диагностика и лечение на myasthenia gravis

Под редакцията на

Акад. проф. Д-р И. Миланов, д.м.н. и доц. Д-р М. Миланова, д.м.

София, 14.04.2026 година

По инициатива на:

Асоциация за двигателни нарушения и множествена склероза

Българско дружество по неврология

Национален консенсус за диагностика и лечение на myasthenia gravis

Днес, 14.04.2026 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагноза и лечение на myasthenia gravis:

Акад. проф. Ив. Миланов .....

Акад. проф. Л. Трайков .....

Проф. И. Търнев .....

Проф. Е. Василева .....

Проф. В. Божинова .....

Проф. Д. Масларов .....

Проф. А. Капрелян .....

Проф. Л. Хараланов .....

Проф. К. Генов .....

Проф. П. Атанасова .....

Проф. М. Дановска .....

Доц. М. Миланова .....

Доц. С. Иванова .....

Доц. Н. Топалов .....

Доц. Д. Богданова .....

Myasthenia gravis е неврологично заболяване, което се среща рядко в общата практика и това затруднява неговата диагноза и лечение. Въпреки че има широко разпространено съгласие относно използването на много медикаменти за лечение на миастения, няма международно приет стандарт за това. Тъй като myasthenia gravis е хетерогенно заболяване, не съществува универсален терапевтичен подход за всички пациенти. Малкото рандомизирани проучвания при тези пациенти имат ограничена обобщеност, а неконтролираните проучвания са с ограничена значимост. Настоящият консенсус е съобразен с международните препоръки и личния ни опит и има за цел да насочи клиницистите относно подхода за диагностика и лечение на myasthenia gravis.

Миастения гравис (МГ) е автоимунно заболяване, причинено от антитела против ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускулно-специфичната тирозин киназа (MuSK) и други AChR-свързани протеини в постсинаптичната мембрана. Характеризира се с болестна уморяемост на напречно-набразденатa мускулатура и мускулна слабост, поради нарушено предаване на нервните импулси на нивото на нервно-мускулния синапс.

Болестността е около 15-25/100 000, с годишна заболяемост от 1 на 100 000 население. Началото на заболяването при анти-AChR форма е бимодално – с ранен пик около 30 години и късен – около 70-80 години. В Европа повечето пациенти са с начало на оплакванията след 50 годишна възраст. При миастения с ранно начало отношението на жени към мъже е 3:1, докато при миастения с късно начало страдат по-често мъжете. Факторите на околната среда са все още слабо проучени. МГ с анти-MuSK антитела има географско различие в Европа с характерен южно-северен градиент – най-много случаи се наблюдават в Средиземноморието, а най-малко в Скандинавските страни.

Етиологията е свързана с влиянието на генетични и фактори на околната среда. Доказателство за това е конкордантността от 35% при монозиготни и 5% при хетерозиготни близнаци за развитие на МГ. Открити са множество гени, включително HLA гени, отговорни за повишения риск за развитие на МГ. Докато някои от тях водят до различни автоимунни заболявания, други са по-специфични за МГ и определени типове МГ. Половите хормони също играят роля за предиспозицията към МГ. Те могат да обяснят и различното полово разпределение при миастения с ранно начало и миастения с късно начало и по-високото разпространение на заболяването сред млади жени и такива след раждане. Предполага се ролята на различни вируси, атакуващи тимуса. Някои имунотерапии против тумори, както и други автоимунни и ревматологични заболявания могат да индуцират myasthenia gravis.

Патогенезата е с автоимунна, при участие на тимусната жлеза. Нарушението на нервно-мускулното предаване е свързано със значителна редукция на количеството на ацетилхолиновите рецептори в постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс. Увреждането се дължи на антитяло-медииран и комплемент-зависим автоимунен отговор с продукция на антитела. Последните могат да се разделят на две големи групи – антитела към трансмембранни или външно-клетъчни протеини и към вътреклетъчни. Първата група антитела патологични за МГ директно (като анти-AChR антителата) или индиректно (като анти-MuSK антитела и анти-ниско-плътностен липопротеин рецептор-свързан протеин 4 (LPR4) антитела) засягат функцията на AChR в нервно-мускулния синапс, което води до нарушен йонен транспорт през мускулната мембрана и намалена мускулна контракция. Антитела към вътреклетъчните протеини (титин, рианодинови рецептори, кортактин) най-вероятно не са патологични за МГ, но могат да се използват като клиничен маркер за определяне на тежестта на заболяването, наличието на тимома или миопатия. Поради своята висока специфичност, последните не са застъпени в клиничната практика.

Подгрупи на myasthenia gravis

Myasthenia gravis с ранно начало

Пациентите с тази форма наброяват около 20% от всички болни. Отношението на жените към мъжете е приблизително 3:1. Тази форма се асоциира с HLA-B8, DR3 и други автоимунни генни рискови локуси. При тях са налични анти-AChR антитела. Пациентите с тимома са изключени от тази група. Възможно е наличието на тимусна фоликуларна хиперплазия.

Клинично първите симптоми възникват преди 50 годишна възраст. Характерна е генерализирана мускулна слабост, като цялата клинична картина се разгръща в първите три години на болестта. Характерна е и коморбидността с други автоимунни заболявания.

Миастения гравис с късно начало

Пациентите с тази форма представляват около 40% от всички болни. Налични са анти-AChR антитела. Заболяването е по-често при мъжете и показва слаба асоциация с някои HLA гени (B7, DR2). Рядко се среща тимусна патология, поради което пациентите не отговарят на тимектомия.

Клинично първите симптоми настъпват след 50 годишна възраст. Характерна е генерализирана мускулна слабост, като цялата клинична картина се разгръща в първите три години на болестта.

Миастения гравис, свързана с тимом

Тази форма се приема за паранеопластично заболяване. Тимом се среща при 10-15% от пациентите с миастения гравис. Разпространен е при всички възрасти с еднакво разпределение по пол. Миастения гравис е най-често срещането автоимунно заболяване, свързано с тимом. При 30% от пациентите с наличен тимом се развива миастения гравис. При почти всички болни се наблюдават анти-AChR антитела и генерализирана форма на заболяването. При наличие на тимом могат да се установят различни видове антитела. В серума на около 30% от пациентите положителни на анти-AChR, се доказват и анти-титин антитела**.** Те са налични в до 85% от болните с тимом-асоциирана миастения. Анти-рианодин антитела се откриват при 70% от пациентите с анти-AChR и тимом. Анти-кортактин антитела се намират при 20% от пациентите без антитела срещу AChR и MuSK, както и при 5% от пациентите с анти-AChR. В рутинната практика тези антитела не се изследват.

Миастения гравис, асоциирана с анти-MuSK антитела

MuSK е протеин, който се експресира в постсинаптичната мускулна мембрана и участва в поддържането на функцията на AChR. Около 1-10% от пациентите с МГ имат анти-MuSK антитела. Рядко се наблюдават анти-MuSK и анти-AChR антитела при един и същи пациент. При тези пациенти не се наблюдава тимусна патология и съответно не са показни за тимектомия.

Клинично пациентите показват засягане предимно на булбарните и краниални мускули. Около 1/3 от пациентите имат птоза и диплопия. В повече от 40% от пациентите се наблюдава като първи симптом булбарна слабост като може да се установи още лицева, фарингеална и слабост на езика, заедно със слабост в шийната и дихателната мускулатура. Крайниците рядко са засегнати.

Миастения гравис, асоциирана с анти-LRP4 антитела

Среща се по-често при жените. LRP4 се експресира в постсинаптичната мускулна мембрана и представлява рецептор, благоприятстващ активирането на MuSK, който е необходим за поддържането на функцията на AChR. Антитела се установяват при 2-27% от пациентите, негативни за анти-AChR и анти-MuSK. Проучване установява анти-LRP4 антитела при 15% от пациентите с анти-MuSK, при 8% от пациенти с анти-AChR антитела и при 4% от пациенти с други невроимунни болести. При около 2/3 от пациентите тимусът е атрофичен и нормален за възрастта, но са докладвани и случаи с тимусна хиперплазия. При малка част от пациентите с миастения се установяват анти-агрин антитела, обикновено в комбинация с анти-MuSK или анти-

LRP4 и рядко с анти-AChR.

Клинично повечето от пациентите са с очна или генерализирана мускулна слабост. При около 20% се наблюдава само очна слабост.

Антитяло-негативна генерализирана миастения гравис

Представлява хетерогенна група, като някои пациенти имат антитела с нисък афинитет или с ниска концентрация, недоловима с настоящите имунни технологии. Някои пациенти могат да имат патологични антитела към неидентифицирани още антигени. При тези пациенти трябва да се изключат други заболявания, наподобяващи myasthenia gravis.

Очна миастения гравис

Среща се във всяка възраст, по-често при жените. При повече от половината пациенти се наблюдават анти-AChR антитела, докато анти-MuSK се срещат рядко.

Клинично очната мускулна слабост е най-честият начален симптом, но само при 15% от пациентите засягането остава само в очите. При пациентите с изолирана очна форма е повишен рискът за развитие на генерализирана форма на заболяването.

Тежестта на миастенията се определя по добре познатата у нас скала на Ossermann, напоследък по-често се използва клиничната класификация на Американската фондация по МГ (табл. 1).

Табл. 1. Клинична класификация на Американската фондация по миастения гравис (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA Clinical Classification)

Клас I – всякаква очна слабост

Клас II – Лека генерализирана мускулна слабост. Може да е налична и очна мускулна слабост от всякаква тежест

Клас II а – Предимно са засегнати крайниците, аксиалната мускулатура или и двете. Може да са засегнати в по-малка степен орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете

Клас II б – Предимно са засегнати орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете. Може също да са засегнати в по-малка или еднаква степен аксиалната и мускулатурата на крайниците

Клас III – Средно-тежка мускулна слабост, засягаща друга освен очната мускулатура. Може също да е засегната очната мускулатура в различна степен

Клас III а – Преобладаващо засягане на мускулатурата на крайниците, аксиалната мускулатура или и двете. Може в по-малка степен да е засегната орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете.

Клас III б – Преобладаващо е засегната орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете. Може също да са засегнати в по-малка или еднаква степен аксиалната и мускулатурата на крайниците или и двете.

Клас IV – тежка мускулна слабост, засягаща друга освен очната мускулатура. Може също да е засегната очната мускулатура в различна степен

Клас IV а – Преобладаващо е засегната мускулатурата на крайниците, аксиалната мускулатура или и двете. Може в по-малка степен да е засегната орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете.

Клас IV б – Преобладаващо е засегната орофарингеалната, дихателната мускулатура или и двете. Може също да са засегната в по-малка или еднаква степен аксиалната и мускулатурата на крайниците или и двете.

Клас V – При извършена оро-трахеална интубация, със или без механична вентилация, с изключение на интубиране при рутинни постоперативни грижи. Използването на назо-гастрална сонда без интубация класифицира пациента в Клас IV б

Диагноза

Клинично основната проява е настъпването на бърза уморяемост на мускулите при активност, като най-често се засягат мускулите инервирани от краниалните нерви (КН), мускулите на трупа и проксималните мускули на крайниците. Външните очни мускули и леваторът на клепача се засягат най-често и в най-тежка степен. Характерно е, че се наблюдава в еднаква степен птоза на клепачите и нарушение в затварянето на очната цепка (m. orbicularis oculi), при запазени зенични реакции на светлина и акомодация и наличие на диплопия, дължаща се на преумора на различни мускулни групи. За откриване на очна форма на заболяването могат да се приложат и някои клинични тестове:

- Засилване на птозата (симптом на завесата) – влошаване на птозата в по-малко засегнатото око, при повдигане на клепача на по-засегнатото око
- Тест с лед – подобряване с повече от 2 mm в птозата след 2 минутно приложение на лед върху орбитата/клепача

Мускулната уморяемост с намалена сила в лицевата и дъвкателната мускулатура

затрудняват храненето и придават на лицето характерен хипомимичен вид, понякога с придържане на долната челюст поради невъзможно затваряне на устата. Нарушена е фонацията с носов, накъсан до невъзможен говор. В по-напредналите случаи е затруднено гълтането, често течностите излизат през носа на болните. Невъзможна е флексията на шията спонтанно и срещу съпротива и пациентите често запазват положението на главата като си помагат с ръка. В по-късни етапи са затруднени сресването на косата, храненето, говорът, изкачването по стълби и ставането от легло.

Друга характерна клинична особеност е засилването на симптомите в хода на деня поради преумора на определени мускулни групи – например на външните очни мускули при четене и гледане на телевизия, на мускулите на фонацията след по-продължителен разговор или на проксималните мускули на крайниците след физическа активност. Някои пациенти имат влошаване рано сутрин, което се свързва по-скоро с недостатъчна продължителност на ефекта на вечерната доза медикамент. В началото на заболяването и при по-леките му форми мускулната умора се преодолява сравнително бързо след покой (приложение 3).

Не се наблюдава промяна в рефлексната дейност, сетивната функция, както и на дейността на сърцето и на гладките мускули.

Тестове с антихолинестеразните инхибитори (АХИ - neostigmine, edrophonium) се провеждат след измерване на мускулната сила с динамометрия или на виталния капацитет преди и след приложение на съответния медикамент. Това тестуване може да се проведе със neostigmine, приложен интрамускулно (1,5 mg) или бавно венозно (0,5 mg). Подобрението следва да се отчете от 15-та минута до 2-ия час след апликацията. За предотвратяване на мускариновите ефекти е желателна премедикация с atropin. Отчитането на подобрението може да стане клинично, но е по-добре то да бъде потвърдено електромиографски. Негативният тест не изключва наличието на МГ, но е насочващ за търсене на друга причина за мускулната слабост. Поради наличие на нежелани реакции в практиката се използва тест с приема на 1 табл. pyridostigmine (60 mg) и отчитане на клинично подобрение след 45-60 мин.

Титър на антителата трябва да се изследва при всички пациенти с клинична анамнеза, предполагаща миастения. При повечето пациенти се наблюдават анти-AChR антитела, а при негативен резултат се изследват анти-MuSK. Тъй като в началото антителата може да не се установят и да се позитивират в последствие, е необходимо при начален негативен резултат, изследването да се повтори след 6 месеца. Анти-AChR и анти-MuSK антителата са много специфични и в съчетание с подходящ клиничен

преглед на практика поставят диагнозата myasthenia gravis. Точността на диагностика на анти-AChR чрез имунопреципитиращ метод (RIPA) варира между 97–99%. Много рядко могат да бъдат открити и при пациенти с латерална амиотрофична склероза и при такива с наличен тимом (тези пациентите са изложени на риск от развитие на МГ). Анти-MuSK антитела никога не са намирани извън МГ.

Неврографското изследване е най-често използваният метод за установяване на нарушения в нервно-мускулното предаване. Включва репетитивна нервна електростимулация (РНС) с ниски честоти (1-3-5 Hz) и отчитане на типичен декрементен отговор (спадане на амплитудата) на сумарния моторен акционен потенциал (СМАП). Налице е положителен декремент в до 95% от случаите с генерализирана форма на миастения и при 40% от пациентите с очна форма. За положителен декремент (1:5) се приемат стойности над 10% спадане на амплитудата.

По-чувствителен и специфичен метод за установяване на субклинични нарушения в нервно-мускулното предаване е ЕМГ на единично мускулно влакно (single-fiber). Този метод е положителен при 96% от пациентите с генерализирана форма на миастения и при 80% от случаите с очна форма. Оценява нервно-мускулният jitter. При миастения той е абнормно увеличен, дори и в клинично незасегнати мускулни групи, при които РНС не показва декремент.

КТ на предния медиастинум за установяване на тимом или хиперплазия на тимусната жлеза има съществено значение в диагностиката. Схематичният алгоритъм за диагностика на МГ е представен на фиг. 1

Диференциална диагноза

Диагнозата на МГ в някои случаи може да бъде много трудна, поради факта, че редица заболявания протичат със слабост на мускулите, инервирани от КН или на мускулите на тялото и крайниците. В хода на някои автоимунни заболявания може да се включи като съпътстващ процес и МГ, което затруднява поставянето на диагнозата – например при хипо- и хипертиреоидни състояния, лупус и др.

Много често при очната форма на МГ се налага да се изключат други причини, водещи до подобни оплаквания – надядрени увреждания при различни заболявания (прогресираща надядрена външна офталмоплегия, спиноцеребеларна и оливоцеребеларни атрофии, процеси в горните отдели на мозъчния ствол с различна етиология), очна форма на мускулна дистрофия, множествена склероза, синдром на Guillain - Barre (окулофарингеален и Miller - Fisher вариант).

В широката диференциална диагноза на МГ попадат и вродени, генетично обусловени миастенни синдроми, митохондриални заболявания и окулофарингеална мускулна дистрофия.

При тежко, предимно булбарно миастенно засягане, е необходимо да се направи диференциална диагноза с процеси, които ангажират мозъчния ствол – туморни, съдови, амиотрофична латерална склероза и др.

Генерализираната слабост при МГ трудно се разграничава от подобна симптоматика при миопатии, полимиозити, хипертиреоидизъм, синдром на Guillain - Barre, порфиринова полиневропатия, хипер- и хипокалиемична периодична парализа. За правилно поставяне на диагнозата е необходимо да се обърне внимание на разликите в рефлексната дейност, сетивността, параклиниката и електрофизиологичната находка.

Някои токсични увреждания на нервно-мускулното предаване или на периферните нерви могат да имитират миастения – дифтериен токсин, ботулинов токсин, инсектициди, антибиотици, ухапвания от змии и паяци, растителен D - tubocurarine и др.

Фосфороорганичните вещества, използвани като пестициди, инхибират необратимо ацетилхолинестеразата. Те се абсорбират през белия дроб, гастроинтестиналния тракт и кожата, след което предизвикват мускаринови и никотинови ефекти. При тежки отравяния настъпва депресия на дихателния център в продълговатия мозък. След острия токсичен период в следващите 24-96 часа се наблюдава прогресивна мускулна слабост, а по-късно се развива дистална аксонна полиневропатия, която е по-изразена за краката, отколкото за ръцете. Ефектите на всички фосфороорганични вещества с изключение на нервно-паралитичните газове са преходни.

При *синдрома на Lambert-Eaton* също се наблюдава нарушение на невро-мускулното предаване и миастеноподобна картина, която има типични клинични и електрофизиологични разлики от МГ.

Лечение

Насочено е към постигане на задоволителен контрол на симптомите и минимизиране на риска от нежелани лекарствени реакции. Тази цел може да се постигне чрез индивидуален терапевтичен подход. МГ се третира съгласно сходни принципи, до голяма степен независимо от статуса на антителата. Лечебните стратегиите могат да бъдат разделени на симптоматично лечение, което улеснява

нервно-мускулното предаване и имуносупресивно лечение, насочено към подлежащия патологичен имунен отговор (фиг. 2 и фиг. 3).

Симптоматично лечение

Антихолинестеразните средства блокират обратимо ензима ацетилхолинестераза и забавят хидролизата на ацетихолина. Най-често в практиката се използва pyridostigmin (Mestinon, Kalymin). *Pyridostigmin* е средство на избор за симптоматично лечение на МГ особено в ранните етапи на заболяването и при леки, особено очни форми на МГ. Обичайната доза на pyridostigmin е 30 mg до 90 mg на 4-6 часа. Медикаментът се титрира до най-ниската ефективна доза. В началото на лечението и при по-леките форми може да се започне с 30 mg (1/2 табл.) 3-4 пъти дневно, след което може да се повиши до 60 mg (1 табл.) 4 пъти дневно и когато е необходимо до 90 mg 4-5 пъти дневно. Ефектът на медикамента започва след 20 минути с максимум на първия час и продължителност 3-4 часа. При недостатъчен ефект може да се увеличи еднократната доза или да се съкрати интервалът между приеманите дози. Максималната еднократна доза при по-големи интервали на прилагане е 180 mg. За вечерния прием е допустимо приложение на таблетни форми с контролирано освобождаване (не са налични в нашата страна). При повишаване на дозата съществува опасност от развитие на нежелани лекарствени реакции, от страна както на никотиновите и така и на мускариновите рецептори. Такива нежелани реакции рядко се появяват при дози под 300 mg/дневно. Най-честите мускаринови явления са чревен хипермотилитет (стомашни крампи, диария), увеличено слюноотделяне, повишена дихателна и гастроинтестинална секреция и брадикардия. Основните никотинови странични явления са мускулни фасцикулации и крампи. Холинергичните кризи с тежко клинично увреждане в днешно време са редки, поради ранното включване на имуносупресивна терапия, която намалява нуждата от високи дози на симптоматичното лечение. При пациенти с анти-MuSK МГ, антихолинестеразното лечение не се препоръчва, поради неефективност и повишен риск от поява на странични реакции.

Таргетната симптоматична терапия с моноклонални антитела, които не модифицират имунопатологията се прилага при контраиндикации, нетолериране или недостатъчен контрол на заболяването при прилагане на адекватни дози от антихолинестеразните средства. Могат да се добавят инхибитори на терминалния комплемент C5, Fc рецепторните инхибитори и инактивиращи цитокините, като efgartigimod alfa, zilucoplan, rozanolixizumab.

Модулаторите на неонаталния Fc рецептор (FcRn блокери) се прилагат при високо активна генерализирана миастения с AChR-антитела. Свързват се с Fc рецептора и го блокират, като по този начин активират деградирането и намаляват циркулиращите нива на патогенните IgG и потискат активирането на комплемента . Това води до повлияване на трите патогенетични механизма при пациенти с AChR-позитивна миастения - блокада на невромускулните синапси, интернализация и деструкция на AChR и активиране на комплемента. Неонаталният Fc рецептор (FcRn) е отговорен за трансфера на майчините антитела при миастения към новородените деца. FcRn е експресиран в различни клетки (включително ендотелните) и тъкани и играе роля в рециклирането на IgG, повишавайки неговия полуживот в кръвообращението, като намалява неговата деградация в лизозомите. FcRn селективно се свързва с IgG антителата и ги предпазва от лизозомна деградация, като по този начин ги рециклира в кръвната циркулация. Не модифицират имунопатологията при миастения, поради което се препоръчват като допълнение към стандартната терапия.

Високо активна генерализирана МГ може да бъде дефинирана като:

- Умерена или тежка МГ (≥MGFA II б) и/или поне две тежки влошавания/миастенни кризи, изискващи терапия с интравенозни имуноглобулини или афереза, в рамките на една година след поставяне на диагнозата, въпреки адекватна симптоматична, кортикостероидна и имуносупресираща терапия
- Персистиращи значими за ежедневното функциониране симптоми (≥MGFA II а) и тежко влошаване/миастенна криза в рамките на последната календарна година, въпреки адекватна симптоматична, кортикостероидна и имуносупресираща терапия.
- Персистиращи значими за ежедневното функциониране симптоми, дори и при лека/умерена форма на заболяването (≥MGFA II а), за повече от 2 години, въпреки адекватна симптоматична, кортикостероидна и имуносупресираща терапия.

Efgartigimod alfa (Vyvgart – Argenix B.V.) е Fc фрагмент на човешко IgG1 антитяло, създаден с повишен афинитет към неонаталния Fc рецептор (FcRn). Свързва се с FcRn, което води до намаляване на нивата на циркулиращия IgG, включително на патогенните IgG автоантитела. Не повлиява нивата на останалите имуноглобулини (IgA, IgD, IgE или IgM) или на албумина.

Разрешен от Европейската агенция по лекарствата през 2022 г. като допълваща терапия към стандартната терапия за лечение на възрастни пациенти с генерализирана myasthenia gravis, които са положителни за антитела срещу рецептори за ацетилхолин (AChR).

Клиничното проучване фаза 3 ADAPT при пациенти с генерализирана миастения позитивни за AChR антитела показва подобрение на клиничните симптоми и намаляване на количеството на антителата срещу AChR. Началото на отговора се наблюдава в рамките на 2 седмици след началната инфузия при 84% от AChR серопозитивните респондери. Клиничната ефективност е проследена в продължение на над 1-3 години в продължението на клиничното проучване - ADAPT+.

Прилага се в доза 10 mg/kg като 1-часова интравенозна инфузия, на цикли от инфузии веднъж седмично в продължение на 4 седмици при първоначално три фиксирани цикъла на приложение през 4 седмици. Следващи цикли на лечение се прилагат съгласно клиничната оценка. Може да се прилага и подкожно.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са главоболие, инфекции на горните дихателни пътища и на пикочните пътища.

Критерии за започване на лечение на миастения гравис с efgartigimod alfa

I. Включващи

1. Високо активна генерализирана МГ с AChR-антитела при недостатъчен контрол на заболяването с адекватна стандартна терапия
2. Пациенти с нежелани реакции и/или противопоказания за стандартна терапия
3. Необходимост от високи дози кортикостероиди като поддържаща терапия (>10 mg prednisolone)
4. Имуносупресивна терапия за период по-дълъг от 10 години
5. Липса на изключващи критерии

Пациенти, които отговарят на 1 или повече критерии 1-4 и изпълняват критерий 5 са показани за лечение с efgartigimod alfa.

II. Изключващи

1. Пациенти под 18 години
2. Пациенти с отрицателни резултати от серологични тестове за наличие на антитела срещу AChR
3. Нива на серумен IgG < 6 g/L
4. Пациенти с генерализирана МГ клас V според MGFA класификацията

5. Пациенти лекувани с плазмафереза или интравенозни имуноглобулини в рамките на 1 месец преди започване на лечението

6. Пациенти лекувани с моноклонални антитела в рамките на 6 месеца преди започване на лечението

7. Пациенти с активна хепатит В инфекция, серопозитивни за хепатит С или диагностицирани със СПИН

8. Пациенти с активна бактериална, вирусна или гъбична системна инфекция

Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Забременяване на пациентка

2. Сериозни странични реакции от лечението и сериозни инфекции по време на лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението след два цикъла на приложение

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с efgartigimod alfa

I. Преди започване на лечението:

1. Актуални изследвания (до 1 - месечна давност) на пълна кръвна картина с диференциално броене, серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин, електролити, серумен IgG

2. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В, С и HIV. При пациенти с активна инфекция приложението на efgartigimod alfa трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

II. Преди всеки последващ цикъл на инфузия:

1. ПКК с диференциално броене

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин, електролити, CRP

Rozanolixizumab (Rystiggo - UCB Pharma*)* е хуманизирано анти-FcRn IgG4 моноклонално антитяло, със силен афинитет към FcRn рецепторите. Намалява серумната концентрация на IgG, включително на патогенните IgG автоантитела, чрез инхибиране на свързването на IgG с неонаталния Fc рецептор (FcRn). Това води до бързо и устойчиво намаляване на общите серумни концентрации на IgG с 45% спрямо изходното ниво в рамките на 1 седмица и максимално намаление от 73% след около 3 седмици. След спиране на приложението, концентрациите на IgG се възстановяват до изходните нива в рамките на приблизително 8 седмици.

Разрешен е за употреба в Европейския съюз от началото 2024 г. въз основа на данните за ефикасност и безопасност от проучването фаза 3 MycarinG - рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, при пациенти с генерализирана миастения, положителни за антитела срещу AChR или MuSK. Лечението демонстрира значими подобрения спрямо изходното ниво в средните оценки по скалите MG-ADL, QMG, MGC и MG Symptoms PRO, като отговорът е бърз, с подобрения спрямо плацебо, наблюдавани още на 8-ия ден. Резултатите при пациентите, положителни за антитела срещу MuSK, са сходни с тези в общата популация.

Rozanolixizumab е показан като допълнение към стандартната терапия за лечение на генерализирана миастения гравис при възрастни пациенти, положителни за антитела срещу ацетилхолиновите рецептори (AChR) или срещу мускулно-специфичната тирозинкиназа (MuSK).

Прилага се като подкожна инфузия в дози около 7 mg/kg (7 mg и 10 mg/kg са с еднаква ефективност), на цикли от 1 инфузия седмично в продължение на 6 седмици. Следващи цикли се прилагат въз основа на клиничната оценка.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, диария и пирексия.

Критерии за започване на лечение на миастения гравис с rozanolixizumab

I. Включващи

1. Високо активна генерализирана МГ с антитела срещу AChR при недостатъчен контрол на заболяването с адекватна стандартна терапия
2. Високо активна генерализирана МГ с антитела срещу MuSK при недостатъчен контрол на заболяването с адекватна стандартна терапия
3. Пациенти с нежелани реакции и/или противопоказания за стандартна терапия
4. Необходимост от високи дози кортикостероиди като поддържаща терапия (>10 mg prednisolone)
5. Имуносупресивна терапия за период по-дълъг от 10 години
6. Липса на изключващи критерии

Пациенти, които отговарят на 1 или повече критерии 1-5 и изпълняват критерий 6 са показани за лечение с rozanolixizumab.

II. Изключващи

1. Пациенти под 18 години
2. Пациенти с отрицателни резултати от серологични тестове за наличие на антитела срещу AChR или срещу MuSK

3. Нива на серумен IgG < 6 g/L

4. Тегло под 35 кг

5. Пациенти с генерализирана МГ клас V според MGFA класификацията

6. Пациенти лекувани с плазмафереза или интравенозни имуноглобулини в рамките на 1 месец преди започване на лечението

7. Пациенти лекувани с моноклонални антитела в рамките на 6 месеца преди започване на лечението

8. Пациенти с активна хепатит В инфекция, серопозитивни за хепатит С или диагностицирани със СПИН

9. Пациенти с активна бактериална, вирусна или гъбична системна инфекция

Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Забременяване на пациентка

2. Сериозни странични реакции от лечението и сериозни инфекции по време на лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението след три цикъла на приложение

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с rozanolixizumab

I. Преди започване на лечението:

1. Актуални изследвания (до 1 - месечна давност) на пълна кръвна картина с диференциално броене, серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин, електролити, серумен IgG, CRP

2. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В, С и HIV. При пациенти с активна инфекция приложението на rozanolixizumab трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

II. Преди всеки последващ цикъл на инфузия:

1. ПКК с диференциално броене

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин, електролити, CRP

Комплементните инхибитори се прилагат при високо активна генерализирана миастения с AChR-антитела. Не се прилагат при пациенти с анти-MuSK антитела от IgG4 субклас, които не активират комплемента. Потискат активирането на комплемента, който води до увреда на мембраната и морфологията на невромускулните синапси. Намаляват локалното възпаление и хемотаксичната активност на

комплементния фактор 5a (C5a) в невромускулните синапси. Основен рисков фактор е повишеният риск от менингококова инфекция, който налага ваксинация. Поради това, че не модифицират имунопатологията при миастения се препоръчва едновременен прием на имуносупресори.

Ravulizumab (Ultomiris – AstraZeneca) е хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет към комплеметния протеин C5, спира разцепването му на C5a и C5b и предотвратява формирането на мембранно атакуващия комплекс (MAC). Така ограничава свръхактивацията на комплемента и има щадящ ефект върху нервно-мускулния синапс.

Одобрен е от Европейската агенция по лекарствата през 2022 г., въз основа на данни от проучването CHAMPION-MG – глобално, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово фаза 3 проучване, оценяващо безопасността и ефикасността му при възрастни с генерализирана миастения гравис (гМГ). Значителен ефект от лечението, оценен по скалите MG-ADL и QMG е наблюдаван от 1-вата и продължава до 26-тата седмица, с приемлив профил на безопасност, сравним с плацебо.

Ravulizumab има полуживот от 49,6-64,3 дни поради подобрено рециклиране чрез FcRn спрямо предшественика му eculizumab. Дозировката зависи от теглото на пациентите, както следва: (1) от 40 до <60 kg се прилага начална доза от 2400 mg, последвана от поддържащи дози от 3000 mg, започващи от 2-рата седмица, а след това на всеки 8 седмици; (2) от 60 до <100 kg се прилага начална доза от 2700 mg, последвана от поддържащи дози от 3300 mg, започващи от 2-рата седмица, след това на всеки 8 седмици; (3) от 100 kg и повече се прилага начална доза от 3000 mg, последвана от поддържащи дози от 3600 kg, започващи от 2-рата седмица, след това на всеки 8 седмици. Пациентите, подложени на плазмафереза или плазмена обмяна, или получаващи интравенозен имуноглобулин, се нуждаят от допълнително дозиране.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, диария и гадене. Пациентите трябва да получат менингококова ваксина най-малко 2 седмици преди започване на лечението; в противен случай трябва да получат подходяща антибиотична профилактика до 2 седмици след ваксинацията.

Ravulizumab е показан като допълнителна терапия към стандартното лечение при пациенти с гМГ, позитивни за анти-AChR антитела.

Критерии за започване на лечение на миастения гравис с ravulizumab

I. Включващи

1. Високо активна генерализирана МГ с антитела срещу AChR при недостатъчен контрол на заболяването с адекватна стандартна терапия

2. Пациенти с нежелани реакции и/или противопоказания за стандартна терапия

3. Необходимост от високи дози кортикостероиди като поддържаща терапия (>10 mg prednisolone)

4. Имуносупресивна терапия за период по-дълъг от 10 години

5. Документирана ваксинация срещу *Neisseria meningitidis*

6. Липса на изключващи критерии

Пациенти, които отговарят на 1 или повече критерии 1-4 и изпълняват критерий 5 и 6 са показани за лечение с ravulizumab.

II. Изключващи

1. Пациенти на възраст под 18 години

2. Пациенти с тегло под 40 kg

3. Пациенти с отрицателни серологични тестове за наличие на антитела срещу AChR

4. Пациенти с гМГ от клас V по MGFA

5. Пациенти с нелекувана инфекция с *Neisseria meningitidis* в началото на лечението

Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Бременност и кърмене.

2. Сериозни странични реакции от лечението и сериозни инфекции по време на лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението след два цикъла на приложение

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с ravulizumab

I. Преди започване на лечението:

1. Актуални изследвания (до 1 - месечна давност) на пълна кръвна картина с диференциално броене, серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин, електролити, CRP

2. Скрининг за латентни инфекции - хепатит B, C и HIV

II. Преди всяко последващо лечение:

1. ПКК с диференциално броене

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин, електролити, CRP

Zilucoplan (Zilbrysq - UCB Pharma S.A.*)* е синтетичен макроцикличен пептид с 15 аминокиселини, който инхибира ефектите на комплементния протеин C5 чрез двоен механизъм на действие, което води до намаляване на образуването и цитолитичната активност на мембранно атакуващия комплекс (MAC).

Одобрен е от Европейската агенция по лекарствата през 2023 г. въз основа на данните за ефикасност и безопасност от проучването RAISE - рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 проучване. Ефектът от лечението, оценен чрез промяната спрямо изходното ниво в средната оценка по скалите MG-ADL, QMG, MGC и MG-QoL15r, показва значимо подобрение, като започва бързо на седмица 1, продължава да нараства до седмица 4 и се запазва до седмица 12.

Прилага се в доза 0,3 mg/kg като подкожна инжекция веднъж дневно. Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на инжектиране и инфекции на горните дихателни пътища. Преди започване на терапията пациентите трябва да бъдат ваксинирани срещу Neisseria meningitidis.

Zilucoplan е показан е като допълнение към стандартната терапия за лечение на генерализирана миастения гравис при възрастни пациенти, положителни за антитела срещу ацетилхолиновия рецептор (AChR).

Критерии за започване на лечение на миастения гравис с zilucoplan

I. Включващи

1. Високо активна генерализирана МГ с антитела срещу AChR при недостатъчен контрол на заболяването с адекватна стандартна терапия
2. Пациенти с нежелани реакции и/или противопоказания за стандартна терапия
3. Необходимост от високи дози кортикостероиди като поддържаща терапия (>10 mg prednisolone)
4. Имуносупресивна терапия за период по-дълъг от 10 години
5. Документирана ваксинация срещу Neisseria meningitidis
6. Липса на изключващи критерии

Пациенти, които отговарят на 1 или повече критерии 1-4 и изпълняват критерии 5 и 6 са показани за лечение с zilucoplan.

II. Изключващи

1. Пациенти под 18 години
2. Пациенти с отрицателни резултати от серологични тестове за наличие на антитела срещу AChR

3. Пациенти с генерализирана МГ клас V според MGFA класификацията

4. Пациенти лекувани с плазмафереза или интравенозни имуноглобулини в рамките на 1 месец преди започване на лечението

5. Пациенти лекувани с моноклонални антитела в рамките на 6 месеца преди започване на лечението

6. Пациенти с активна хепатит В инфекция, сифилис, серопозитивни за хепатит С или диагностицирани със СПИН

7. Анамнеза за менингококова инфекция

8. Пациенти с активна бактериална, вирусна или гъбична системна инфекция

Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Забременяване на пациентка

2. Сериозни странични реакции от лечението и сериозни инфекции по време на лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението в рамките на 16 седмици

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с zilucoplan

I. Преди започване на лечението:

1. Актуални изследвания (до 1 - месечна давност) на пълна кръвна картина с диференциално броене, серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин, електролити, серумен IgG, CRP

2. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В, С и HIV. При пациенти с активна инфекция приложението на zilucoplan трябва да се отложи до овладяване на инфекцията.

II. Преди всяко последващо лечение:

1. ПКК с диференциално броене

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея, креатинин, електролити, CRP

Имуносупресивно лечение

Използва се при всички пациенти, при които не е постигнат задоволителен резултат от приложението на антихолинестеразно лечение. Кортикостероидите и azathioprine са лекарства на първи избор за имуносупресия при пациенти с МГ. Други имуносупресивни медикаменти на втора линия са cyclosporin A, methotrexate, mycophenolate mofetil, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide (приложение 2).

Кортикостероидно (КС) лечение се започва, когато ефектът от самостоятелното приложение на антихолинестеразни средства или комбинацията им с тимектомия е незадоволителен. Кортикостероидите имат действие върху имунната система посредством индуциране на Т-лимфоцитната апоптоза и потискане на транскрипцията на възпалителни цитокини. Проучвания са показали подобрение при кортикостероидно лечение на пациенти с очна форма на миастения. Има данни, че лечението на очна форма с КС намалява честотата на генерализирането на заболяването. Приложението на кортикостероиди може да става във възходящи или низходящи дозировки. В първия случай при генерализирана форма се започва с 10-20 mg prednisolone и дозата постепенно се покачва (10 mg седмично или по-бавно) до 60-80 mg еднократно дневно. При алтернираща подход се редуват ден с пълна доза и ден с ниска доза (може да бъде по-ниска от основната или нулева). Максималната доза се задържа до настъпване на ефект, траещ най-малко 2-3 месеца и постепенно се намалява за месеци до най-ниската ефективна доза. При очната форма дозата може да се покачва по-бързо (на 5 дни) и симптомите често се контролират от по-ниски максимални дози (50-60 mg). Намаляването на кортикостероидите става по-бавно от покачването им. Примерна схема за намаляване на кортикостероидното лечение е снижаване на дозата с 10 mg/месечно до 40 mg за алтернираща ден, след което намаляване с 5 mg/месечно до 20 mg за алтернираща ден, след което намаляване с 2,5 mg/месечно до 10 mg в алтернираща ден. Под 10 mg в алтернираща ден, намаляването се извършва с 1 mg/месечно, до достигане на поддържаща доза от 7-8 mg. Намаляването може да става алтернираще с нулева или по-добре с редуване на по-висока и по-ниска доза. Ефектът от кортикостероидното лечение настъпва за около месец (4-16 седмици) и подобрение се установява при около 70-80% от пациентите. Високите начални парентерални дози methylprednisolone (100-120 mg urbason i.v.) могат да доведат до първоначално влошаване на симптоматиката и изискват мониториране в болнично заведение с възможност за дихателна реанимация. Обикновено се използват за критично болни пациенти в комбинация с други терапевтични методи (плазмафереза и/или имуноглобулини). В този случай след постигане на терапевтичен ефект, дозата също се намалява по начина указан по-горе. Необходимо е да се вземат под внимание и страничните ефекти на продължителното кортикостероидно лечение – акне, остеопороза, наддаване на тегло, повишаване на артериалното налягане, стомашно-чревни усложнения, развитие на диабет, миопатия, катаракта, глаукома, тревожност, депресия, безсъние, психози и др. Това налага системно ограничаване на

въглехидратите и солта, както и приложение на антиацидни средства, използването на витамин D и бифосфонати при пациенти, получаващи продължително кортикостероиди. При пациенти със захарен диабет не се препоръчва алтернираще лечение с кортикостероиди, а всекидневно поради по-добрия контрол на кръвната захар.

Използването на имуносупресивни медикаменти, едновременно с кортикостероидите, се започва при кортикостероидни нежелани реакции, считани за значими от пациента или лекуващия лекар, при неадекватен отговор към кортикостероидното лечение или когато е невъзможно намаляване на кортикостероидното лечение, поради рецидив на симптомите (над 15-20 mg поддържащо кортикостероидно лечение се смята за индикация за започване на имуносупресивно лечение).

Azathioprine е пуринов аналог, който действа като пуринов антагонист и инхибира синтезата на ДНК и пролиферацията на клетките. Той се приема за имуносупресивно средство на първи избор при болни с МГ. Доказан е като стероид-щадящо лечение в рандомизирано проучване. Лечението с него се започва, когато КС не могат да се намалят в безопасни дози или едновременно с КС при пациенти с риск за странични реакции. Започва се с 50 mg (1 табл.) веднъж дневно, след което се покачва с 50 mg/седмично до достигане на нива от 2,5 mg/kg/дневно. Тази доза се подържа за 10-12 месеца, след което постепенно се намалява до 1 mg/kg/дневно. Началният терапевтичен отговор се наблюдава след 4-12 месеца от началото на лечението с максимален ефект след 6-24 месеца. Съществуват доказателства, че комбинацията от КС с azathioprine е по-ефективна, с по-дълги периоди на ремисия и с по-малко странични реакции в сравнение с монотерапия. Няколко проучвания са показали ефективност и намален риск от прогресия при лечение на очна форма на заболяването с azathioprine. Рязкото спиране на лечение с azathioprine може да доведе до поява или влошаване на миастенните симптоми, до развитие на миастенна криза, дори при пациенти с пълна или стабилна клинична ремисия. Някои пациенти могат да имат непоносимост към azathioprine, проявяващ се в първите 2 седмици на лечението с грипоподобни симптоми – температура, неразположение и повръщане. Нежеланите реакции се изразяват в левкопения, анемия, тромбоцитопения и хепатит, поради което е необходимо изследването на пълна кръвна картина и чернодробна функция преди започване на лечението, след което седмично за първите 4 седмици, на 3 месеца в първата година, след което на 6 месеца. Увеличението на чернодробните ензими се

нормализира след намаляване на дозата, докато персистиращият хепатит или панкреатит са индикация за спиране на медикамента. Azathioprine трябва да се намали, когато левкоцитите спаднат под 4 x 10^9/L и да се спре при спадане под 3 x 10^9/L. При пациентите, започващи лечение с azathioprine е желателно изследване за генетичен вариант на ензима тиопурин С-метилтрансфераза (TPMT), който инактивира azathioprin. При генетично ниско ниво на ензима е възможна тежка миелосупресивна реакция, поради което тези пациенти не трябва да се лекуват с azathioprin. Някои пациенти, при дългосрочно лечение с azathioprin, развиват кожни хиперкератози и кожни тумори, което налага периодичната оценка на състоянието на кожата.

Cyclosporin е имуносупресивен агент, който потиска Т-клетъчната функция чрез инхибиране на калциневринната сигнализация. Ефикасността му при лечение на миастения гравис е потвърдена в малко рандомизирано проучване, но са необходими допълнителни по-мащабни изследвания. В проучване групата пациенти, лекувани със cyclosporin, е показала подобрение в мускулната сила и намаляване на титъра на анти-AChR антитела, в сравнение с контролна група пациенти. Лечението започва с дози от 3-5 mg/kg, разделени в два приема. Подобрение при лечение с Cyclosporin се наблюдава по-бързо – най-често в рамките на 4-8 седмици. След постигането му се започва намаляване на дозата до 2-2,5 mg/kg в два отделни приема. Нежеланите реакции от лечението са повече, в сравнение с azathioprine. Те включват опортюнистични инфекции, миелосупресия, хипертрофия на венците, гастроинтестинални нарушения, нефротоксичност с хиперкалиемия и артериална хипертония. Някои специфични странични реакции са тремор, снижен епилептичен праг и рядко възникването на обратима задна левкоенцефалопатия. Това, заедно с множеството взаимодействия с други лекарства, прави лечението с cyclosporin ограничено за малък брой пациенти с МГ, при неуспех на терапия с други лекарства. Желателен е периодичен контрол с изследване на левкоцитите, чернодробната и бъбречната функция.

Mycophenolate mofetil е имуносупресивен медикамент, който инхибира синтеза на пуриновите нуклеотиди и нарушава селективно пролиферацията на лимфоцитите. Две рандомизирани проучвания не са установили допълнителна полза на Mycophenolate mofetil като монотерапия спрямо prednisolone или като стероид-щадящ медикамент. Най-вероятно негативният резултат се дължи на дизайна на проучванията, тъй като множество по-малки други са го посочили като ефикасен при пациенти с миастения гравис, включително с терапевтично-резистентно протичане. Допуска се използването на медикамента при нетолериране или липса на отговор при лечение с azathioprine.

Лечението започва с дози от 500 mg/дневно с покачване до 1,5-2 g/дневно. Ефективност настъпва след 2-3 месеца, с максимална полза след 6-18 месеца. Едно проучване е установило, че Mycophenolate mofetil е ефективно стероид-щадящо средство и при дългогодишна терапия на очна форма на миастения гравис. При него поддържащата доза е била 1 g/дневно. Страничните реакции обикновено са леки и рядко могат да възникнат миелосупресия и хепатотоксичност. Желателно е проследяване на пълна кръвна картина при започване на лечението, след което седмично за четири седмици, след което два пъти месечно за два месеца, след което месечно за първата година и на всеки 6 месеца след това.

Methotrexate е имуносупресор, който инхибира синтеза на ДНК, РНК и протеини и води до намаляване на пролиферацията на лимфоцитите. Въпреки че проучванията относно ефикасността на methotrexate при лечение на миастения са оскъдни, оралният methotrexate може да се приложи като стероид-щадяща терапия при пациенти с генерализирана миастения гравис, които не толерират или не отговарят на други стероид-щадящи медикаменти с по-добър клиничен профил. Лечение с дози 7,5-25 mg/седмично, в комбинация с фолиева киселина, е показало ефикасност като имуносупресивна терапия на втора линия за лечение на миастения. Поради по-малкото взаимодействия с други лекарства, methotrexate се предпочита пред cyclosporin при възрастни полиморбидни пациенти.

Cyclophosphamide е силен супресор на В-лимфоцитната активност и синтеза на антитела, а във високи дози има ефект и върху Т-лимфоцитите. Рандомизирано проучване е установило значимо подобрение в мускулната сила и използване на по-ниска доза кортикостероид при пациенти, приемащи двата медикамента, спрямо плацебо група, приемаща само кортикостероид. Венозното приложение на cyclophosphamide позволява намаляване на дозата на кортикостероидите, без влошаване в мускулната силна. Поради високия риск от токсичност, включващ супресия на костния мозък, опортюнистични инфекции, токсичност на пикочния мехур, риск от възникване на неоплазии, медикаментът се използва при пациенти с миастения гравис, които не толерират или не отговарят на терапия със стероиди плюс azathioprine, methotrexate, cyclosporin и mycophenolate mofetil.

Tacrolimus инхибира пролиферацията на активираните Т-клетки, чрез калциневринната сигнализация (подобно на действието на cyclosporin). Няколко проучвания са установили клинична полза от медикамента (3-5 mg/дневно) при лечение на терапевтично-резистентна миастения гравис. Поради сходното си действие като

cyclosporin, страничните лекарствени реакции също са сходни и са силно дозо-зависими. *Tacrolimus* е нефро- и невротоксичен и взаимодейства с множество други лекарства.

Моноклоналните антитела таргетиращи имунната система имат предимства пред конвенционалното имуносупресивно лечение по отношение на по-бързото начало на действие, селективно действие, благоприятен профил на страничните ефекти и потенциала за трайна и дългосрочна ремисия. Въпреки че имуносупресивните агенти са ефективни при повечето пациенти с миастения, много от тях са свързани с дългосрочни странични ефекти, често непоносими за пациентите. От друга страна е необходимо дълго време, за да достигнат ефективност. Прилагат се при високо активно заболяване, рефрактерно към стандартните имуносупресивни медикаменти.

Рефрактерни към стандартното лечение са 10% от пациентите, които отговарят на 5 критерия: -не отговарят адекватно на стандартното лечение, -невъзможност за намаляване на имуносупресивното лечение без клиничен пристъп или необходимост от прилагане на спасителна терапия (интравенозен имуноглобулин, PLEX или имуноадсорбция), -наличие на тежки или непоносими странични ефекти от имуносупресивната или симптоматична терапия, -наличие на коморбидни заболявания, ограничаващи прилагането на конвенционална терапия, -чести миастенни кризи при прилагане на симптоматична или имуносупресивна терапия. Рефрактерна миастения се наблюдава по-често при жени и при пациенти с анти-MuSK антитела.

Rituximab е анти-CD20 моноклонално антитяло, което води до намаляване на B-лимфоцитите. Използва се при пациенти, които са резистентни на стандартна имуносупресия, в два режима – 375 mg/m^2/седмично за четири последователни седмици или по 1 000 mg на първи и петнадесети ден. Повечето пациенти се нуждаят от повече от 1 курс на лечение. Поради липса на установен протокол решението за повторни курсове се взима на база на клиничното наблюдение и изследване на B-клетъчната субпопулация. Международните препоръки са в полза на започване на ранно лечение с Rituximab при пациенти с анти-MuSK антитела, които имат незадоволителен контрол след първоначалната имуносупресия. Ефикасността в проучвания при терапевтично резистентна анти-AChR миастения гравис е несигурна, но лечение с Rituximab се приема като опция ако други медикаменти не се толерират добре или не са достатъчно ефективни. Докладвани са три случая на прогресивна мултифокална

левкоенцефалопатия при пациенти на лечение с Rituximab и предшестващо имуносупресивно лечение с други медикаменти.

Тимектомия

Трябва да се приложи при почти всички пациенти с тимом. Всички пациенти на които им предстои тимектомия трябват да имат стабилен контрол на миастенните симптоми, постигнат периоперативно с правилно лечение. При пациенти с генерализирана МГ и налични анти-AChR антитела, на възраст между 18 и 50 години, тимектомията е желателно да се приложи в ранните етапи на заболяването, като се разчита на подобрение в клиничния изход и намаляване на нуждите от имуносупресивно лечение, както и нуждата от хоспитализация при екзацербация на заболяването. Ползите от тимектомия при пациенти над 50 годишна възраст и дългогодишна давност на заболяването е все още спорна.

Въпреки липсата на рандомизирани проучвания, тимектомията може да се приложи при пациенти с генерализирана форма на миастения, без открити анти-AChR антитела, при липса на ефект от приложена имуносупресивна терапия.

Не се препоръчва тимектомия при очна форма на заболяването, освен при подбрани пациенти с анти-AChR антитела и липса на ефект от лечението с антихолинестеразни и имуносупресивни медикаменти. Някои проучвания са открили дългогодишна полза след тимектомия при пациенти с очна форма на миастения гравис и както и намаляване на честотата на генерализиране на заболяването. Данните от литературата сред пациенти с анти-MuSK МГ не са установили ползи от тимектомията, поради което тя не е подходяща за тях. Ретроспективно проучване е показало сходни резултати след тимектомия при 3-годишно проследяване при пациенти с анти-AChR антитела и при антитяло-негативни. Подобрение или ремисия след тимектомия са постигнати при 57% от антитяло-негативните и при 51% от анти-AChR позитивни пациенти.

Не се препоръчва тимектомия при пациенти с анти-LPR4 и анти-agrin антитела.

Трансстерналният достъп за тимектомия се използва широко, но в последно време по-малко инвазивните процедури като торакоскопска и роботизирана тимектомия, навлизат в клиничната практика. Препоръките са за използване на по-малко инвазивните техники, тъй като те са доказали сходни резултати с по-агресивните. Премахването на тимома се извършва с цел премахване на тумора и може да не доведе до подобрение на МГ. Цялата тимусна жлеза трябва да бъде отстранена заедно с тумора.

По-нататъшното лечение на тимома зависи от хистологичната класификация и степента на хирургична ексцизия. Непълно резецираните тимоми трябва да се лекуват след операция с интердисциплинарен подход на лечение (лъчетерапия, химиотерапия). При пациенти в напреднала възраст или полиморбидни пациенти с тимома при подходящ клиничен статус може да се обмисли палиативна лъчетерапия. Малки тимоми могат да бъдат проследени без лечение, освен ако не се увеличат или не станат симптоматични.

Поддържащи мерки

Въпреки липсата на убедителни доказателства в литературата, се предполага положителен ефект върху заболяването от редуциране на телесното тегло и модификация на дневната активност. Скорошно проучване е показало добър толеранс, подобрено качество на живот и подобрена мускулна сила при пациенти с лека степен на заболяването, подложени на контролирани тренировки сравнени с такива, подложени само на стандартно лечение. Няколко доклада са посочили ползи от упражнения за дихателната мускулатура. Важно значение има и беседата с пациента върху естеството на заболяването, промените в начина на живот, възможните начини на лечение, както и възможните ефекти на приемани медикаменти и субстанции върху хода на миастенията (медикаменти, които могат да влошат МГ и алтернативни медикаменти - приложение 1).

Миастения гравис и бременност

Научната литература е оскъдна и не може да даде основание за препоръки на базата на клинични проучвания. Счита се, че миастенията не се влошава по време на бременност, но по-често се наблюдават екзацербации след раждането. Миастения гравис се среща рядко, поради което липсва специфична информация за медикаментите по време на бременност. Много от данните са екстраполирани от проучвания за употреба на имуносупресанти при други автоимунни заболявания по време на бременност.

Преди бременността пациентките в детеродна възраст следва да се посъветват с лекуващия си невролог и да получат информация за лечението по време на бременност и възможните странични ефекти от него. Оптимално е бременността да бъде планирана при стабилизирана миастения. Ако се обсъжда тимектомия, правилно е тя да се проведе преди бременността. Трябва да се определи състоянието на щитовидната жлеза преди забременяването, като следва да се постигне еутироиден статус. Пациентките трябва да

получат инструкции да не прекъсват действащата имуносупресивна терапия и pyridostigmine по време на бременност. При планиране на бременност е уместно да се избягват медикаментите с известен тератогенен ефект (methotrexate и mycophenolate mofetil). Ако те не могат да се спрат е уместно на жените да се даде информация относно риска за плода и необходимостта за контрацепция.

По време на бременността лечението следва да се осъществява от интердисциплинарен екип включващ невролог, личен лекар, гинеколог и анестезиолог. Бременните със стабилна миастения най-често нямат влошавания по време на бременността и раждането. Пациентките трябва да бъдат информирани да не променят терапията си и че употребата на prednisolone, azathioprine, cyclosporine и pyridostigmine е безопасна за тях и за плода (табл. 1). Кортикостероидите са имуномодулиращо средство на избор. Желателно е при необходимост да се прилагат само през II и III триместър, в по-ниски дози. В Европа azathioprine се предписва широко на бременни и е некортикостероиден имуносупресор на избор. В САЩ същият медикамент се счита за високо рисков и не се прилага. Пациентките с непланирана бременност на лечение с methotrexate и mycophenolate mofetil трябва да знаят за тератогенния ефект на медикаментите и че не трябва те да се спират рязко поради риск от влошаване, без при това да може да бъде избегнат тератогенният им ефект.

Тироидната функция трябва да се проследи по време на ранната бременност, особено ако не е изследвана предварително.

Бременните с МГ трябва внимателно да се проследяват за инфекции, особено на уринарния тракт и при наличие на такива, трябва веднага да се лекуват с антибиотици. Пациентките и лекуващия екип трябва да разполагат със списък за медикаментите, които могат да влошат myasthenia gravis.

Уместно е провеждане на скенер на плода на 12-та и 20-та гестационна седмица. След 24-та гестационна седмица трябва да се следят движенията на плода, а 2-4 седмици преди раждането да се установи размера на матката – за полихидрамнион и подвижност на фетуса. При пациентки с МГ рядко се среща като усложнение на плода артрогрипоза. При наличие на бременност с артрогрипоза трябва активно да се търси миастения у майката.

Таблица 1. Сигурност на медикаментите за лечение на МГ при бременност и кърмене

Медикамент	**Нежелани реакции**	**Забележка**	**Употреба при бременност**	**Употреба при кърмене**
Pyridostigmine	Не са докладвани	Обичайна употреба. Могат да се обсъдят по-чести приеми.	Да	Да
Prednisolone	Липсват убедителни данни за лицево-челюстни малформации. Повишен риск от гестационен диабет, хипертония и инфекции	Употреба в минимални възможни дози. Активно търсене на гестационен диабет.	Да	да
Azathioprine	Левкопения	Обичайна употреба. Мониториране на левкоцити и чернодробни ензими	Да	Да
Cyclosporine/ Tacrolimus	Повишен риск от гестационен диабет при Tacrolimus	Обичайна употреба. Мониториране на левкоцити, чернодробни, креатинин и диабет.	Да	Да
Mycophenolate mofetil	Тератогенен риск изчислен до 25%	Спиране на лечението и започване на друго по възможност преди бременността. Не се спира рязко при непланирана бременност.	Не	неизвестна
Methotrexate	Тератогенен риск изчислен до 15 - 20%	Период на очистване преди бременност – 3 месеца. Не се спира рязко при непланирана бременност.	Не	Не
Интравенозен имуноглобулин	Не са докладвани		Да	Да

За *раждането* следва да се подсигурят подходящи условия с възможност за интензивни грижи за майката и бебето – гинеколог, анестезиолог, неонатолог, невролог на разположение. При жените със стабилна миастения трябва да се предпочете вагинално раждане. Цезарово сечение се предприема само по акушерски показания. Жените трябва да продължат приема на pyridostigmine по време на раждането.

Пациентките, които приемат хронично стероиди (>7,5 и <15 mg), е уместно да получат за раждането стрес-доза кортикостероид.

Много от анестетиците, които се приемат за противопоказани, могат да се употребяват без проблем при подходящо мониториране. Въпреки това, когато е възможно се предпочита епидурална/спинална, пред обща анестезия. Стандартна практика за обща анестезия е увод с thiopental или propofol, последвани от деполяризиращ мускулен релаксант за интубацията. Анестезията се поддържа с инхалационни анестетици и опиоиди. Пациентките са много чувствителни към недеполяризиращите мускулни релаксанти, които трябва да се прилагат в по-ниски дози и да се избягват по възможност. Трябва да се избягва употребата на магнезиев сулфат за профилактика на еклампсия. При наличие на еклампсия с гърчове, магнезиев сулфат следва да се прилага с повишено внимание и при наличие на условия за интубация и вентилация.

При пациентки с миастения трябва винаги да се има предвид, че съществува възможност за *преходна неонатална МГ*, независимо от тежестта на заболяването на майката. Заболяването се характеризира с хипотония, мускулна слабост, булбарна и дихателна недостатъчност, поради което раждането трябва да се осъществява в клиники с възможност за неонатална ресусцитация.

След раждането.

Състоянието на майката трябва внимателно да се проследява, тъй като може да настъпи влошаване, особено при хирургична интервенция или наличие на инфекция. При пациентки с МГ трябва да се насърчава кърменето, което не е противопоказано при прием на prednisolone, azathioprine и pyridostigmine.

Състоянието на детето може да се влоши часове до няколко дни след раждането, със симптомите на преходна неонатална миастения. Състоянието не корелира с тежестта на болестта на майката. Уместно е мониториране на бебето за булбарни и дихателни отклонения за около 2-3 дни. Най-внимателно следва да се проследяват децата на майките с MUSK форма на МГ, тъй като при тях се наблюдават най-сериозни нарушения. Честотата на неонатална миастения е между 9 и 30%.

Лечението на неонаталната миастения е поддържащо – назогастрална сонда за хранене и прием на pyridostigmine и адекватно поддържане на дишането. При по-тежки случаи може да се обсъди приложение на имуновенин. Трансфузионното лечение следва да се прилага само по изключение при много тежки случаи. Провеждането на

неврография изисква специални умения и е трудно приложимо, но остава единственият метод за диагностика в неонаталния период.

Въпреки че неонаталната миастения като цяло е преходна, при бебета на майки с антитела към феталния ацетилхолинов рецептор, може да се развие продължителна миопатия с велофарингеална недостатъчност.

Миастения в детска възраст се среща рядко (10% от всички случаи), по-често при китайски деца, като в повечето случаи формата остава очна. Диагностичният процес протича като при възрастни, но серонегативните случаи са повече, което налага изследвания за антитела или за конгенитален миастенен синдром, независимо че последният не е бил открит след раждането. При деца също следва да се търси тимом, но той е много по-рядка патология в тази възраст. Спонтанната ремисия се среща по-често и трябва да бъде направен опит да се спести терапията с имуносупресанти, ако това е възможно. Възможни са късни малигнени усложнения при лечение с azathioprine. При деца с персистираща симптоматика въпреки оптимално медикаментозно лечение, може да обсъди тимектомия.

Конгениталните миастенни синдроми са хетерогенна група от редки състояния, които се характеризират с миастенна симптоматика при раждане, в ранна детска възраст и по-късно. Типично се наблюдават птоза, офталмоплегия, булбарна дисфункция, стридор и по-рядко дихателна недостатъчност. Синдромът възниква поради различни мутации в гените свързани с протеините на ацетилхолиновия рецептор, не е имуномедииран и поради това не се повлиява от имуномодулиращо и супресивно лечение. Синдромът е труден за диагностика и е обект на дейността на високо специализирани центрове по невромускулни заболявания. Понякога конгениталния миастенен синдром се проявява по време на бременност и след раждане. Рискът за предаване на синдрома на плода е нисък, а пациентките се третират като такива с автоимунна миастения.

Миастенна и холинергична криза

Миастенната криза (МК) е клинична диагноза дефинирана като развитие на дихателна недостатъчност и необходимост от неинвазивна или инвазивна вентилация при болни с МГ. МК настъпва при около 15-30% от болните с миастения, най-често в първите 2-3 години след поставяне на диагнозата. Много рядко може да бъде първа проява на заболяването. Винаги се установява физически и/или емоционален стрес като причина за възникване на кризата. При над 30% от кризите се касае за инфекция, най-

често белодробна. На второ място се установяват аспирационни пневмонити при влошена булбарна функция и на фона на имуносупресия. Други причини водещи до криза са операции, бременност, употреба на медикаменти, висока температура, лош контрол на основното заболяване, емоционален дистрес. При пациенти с тежки форми на МГ, кризата може да се предизвика от грешки в лечението с кортикостероиди и ацетилхолинестеразни инхибитори.

Заплашващата миастенна криза се дефинира като бързо клинично влошаване на МГ, което би могло да доведе бързо (дни, седмици) до криза.

„Червени флагове“ за заплашваща миастенна криза са:

- Фебрилно състояние с инфекция лекувана с антибиотици в предходните 2 седмици
- Обратна аспирация – излизане на храна и течности през носа
- Затруднение в преглъщането – почистване на гърлото или кашляне при хранене
- Затруднено откашляне
- Афонична дизартрия – отслабване на гласа при говорене и носов говор
- Увисване на главата напред – изразена слабост в екстензорите на шията
- Увисване на долната челюст и новопоявила се лицева слабост
- Промени в дихателните параметри – напр. витален капацитет под 20 ml/kg тегло

Холинергична криза може да се развие при предозиране на лечението с кортикостероиди и ацетилхолинестеразни инхибитори. При нея мускулната слабост и дихателната декомпенсация са придружени от мускаринергични (миоза, брадикардия, диария, гадене, повишена саливация, зачервена и топла кожа) и никотинергични (крампи, фасцикулации) белези на предозиране. Холинергичните кризи са много по-редки от миастенните и клинично не винаги се различават лесно. Повишената саливация, която е основен белег на холинергичната криза, трудно може да се отграничи от затрудненото преглъщане на секрети при МК. Неврологичната диференциална диагноза на кризите и други заболявания водещи до остра мускулна слабост са обобщени в таблица 2.

Таблица 2. Диференциално диагностични белези на миастенна криза и остра мускулна слабост

Клинична оценка	**Миастенна криза**	**Холинергична криза**	**Синдром на Guillain-Barre**

Външна офталмоплегия	70%	-	Само при вариант Miller-Fisher
Зеници	Нормални, реактивни	Тесни, реактивни	Нормални, може да са нереактивни
Птоза	70-80%	-	+/-
Мускулна слабост	100%	++	+++
Фасцикулации по крайниците	не	+++	+/-
Коленен рефлекс	++	++	-
Рефлекс на Babinski	-	-	-
Сетивност	норма	Норма	Понякога нарушена
Автономни симптоми	- *	+++	+

*Пациентите с миастенна криза могат да имат автономни симптоми по други причини – тахикардия при сепсис, температура, хипоксия.

Клинична оценка	**Полимиозит**	**Ботулизъм**	**Болести на двигателния неврон**	**Болести на миелона**
Външна офталмоплегия	-	++	-	-
Зеници	Нормални, реактивни	Дилатирани, нереактивни	Нормални, реактивни	Тесни, реактивни
Птоза	-	+/-	-	+/-
Мускулна слабост	+++	+++	+++	+++
Фасцикулации по крайниците	+	-	+++	+/-
Коленен рефлекс	+	-	+++ или -	+++ или -
Рефлекс на Babinski	-	-	+	+/-
Сетивност	норма	променена	Норма	сетивно ниво
Автономни симптоми	-	+++	-	+

Лечение на кризите

При наличие на „червени флагове“ за заплашваща криза и динамично влошаване на симптомите пациентите трябва веднага да бъдат хоспитализирани в отделения или клиники за интензивни грижи. Трябва да се мониторират стриктно по отношение на гълтателната и дихателната функция:

- При затруднения в гълтането – поставяне на назогастрална сонда за хранене и прием на медикаменти.
- При липса на тежка дисфагия и начална дихателна декомпенсация може да се предприеме опит за неинвазивна вентилация, която може да спести инвазивната вентилация при голям брой болни.
- Критериите за предприемане на интубация и изкуствена белодробна вентилация са известни на специалистите по реанимация. Миастенната криза обаче е клинична диагноза. В случаите с myasthenia gravis данните от пулсоксиметрията и изследването на кръвните газове не са достатъчни за мониториране на болния и определяне на индикациите за интубация, тъй като спадането на кислородната сатурация и PaO_2, както и покачването на $PaCO_2$, настъпват късно в хода на развитие на кризата. Наличието на нормална сатурация и $PaCO_2$ не изключва миастенна криза. Изследването на външните параметри на дишането (витален капацитет и отрицателна сила на вдишване) е препоръчително на всеки 2 часа, но е трудно клинично осъществимо в условията на спешност и препоръките са приети в практиката от проучвания при пациенти със синдром на Guillain-Barre. Поради липса на клинични проучвания при пациенти с миастенна криза тези критерии са широко приети в практиката (таблица 3). Практическо приложение намират някои по-лесни за употреба тестове, като тест на еднократното вдишване („single-breath тест”). При еднократно вдишване пациентът се кара да брои, като нормалните стойности са до над 40. Друга възможност е да накараме пациентът да поеме дълбоко въздух и да задържи дъха си. Стойности под 10 секунди показват значително намален витален капацитет. Допълнителна информация ни дава влошаването на дихателната честота, дихателното усилие с участие на допълнителна дихателна мускулатура и принудително положение в леглото. Изследването на дишането, кардио-респираторното мониториране, неврологичните симптоми (очни движения, наличие на дисфония и дисфагия, слабост в шията и крайниците, фасцикулации) и автономната функция (тахи- и брадикардия, ритъмни нарушения, хипотония, хипертония, изпотяване) оформя крайната картина на миастенната криза.

- При интубация при възможност се избягва допълнителна мускулна релаксация. В условията на криза трябва да се избягват деполяризиращите мускулни релаксанти, тъй като отговорът към тях е непредвидим. Дозите на не-деполяризиращите релаксанти се редуцират до най-малко ½ от обичайните. При пациенти с миастенна криза може да се използва будна седация с обезболяване с propofol, fentanyl, remifentanil, бензодиазепини, lidocaine или ketamine.
- Режими на вентилация – подходящи са обдишване под налягане, ранно включване на асистирани режими под налягане, задължителни синхронизирани режими по обем.
- Често използвани в интензивната терапия медикаменти, които могат да влошат миастенията са аминогликозиди, хинолони, макролиди, антиконвулсанти, бета-блокери, включително за локално приложение, антиаритмични, мускулни релаксанти, контрасти и др.
- Екстубацията се извършва при стабилни параметри на външното дишане и задоволителна кашлична функция.
- Ранна трахеотомия се предприема при очертаваща се продължителна криза.
- Необходимо е проследяване на дихателната функция – мониториране, рентгенография, наличие на делир на фона на белодробна вентилация.
- Лечение на съпътстващите усложнения – инфекции, електролитен дисбаланс, хипопротеинемия, съпътстващи заболявания, стрес, обездвижване, престой в интензивна клиника.

Таблица 3. Параметри показващи прага за вентилаторно подпомагане при МК

Критерий/тест	**Норма**	**Необходимост от интубация/вентилация**	**Екстубация**
Витален капацитет ml/kg телесно тегло	>60 ml	<20 ml	>25 ml
Негативно налягане при вдишване см H_2O	>60 cm	<20-30 cm	>40 cm
Позитивно налягане при издишване см H_2O	>100 cm	<40 cm	>50 cm
Тест на единичното вдишване - броене	До 40-50	До 15-20	-

Лечението по време на МК и при заплашваща миастенна криза е мултимодално и включва остра симптоматична и етиологична терапия, започване на дългосрочна имуносупресираща терапия и интензивно лечение (виж по-горе).

- *Острата симптоматична терапия* включва pyridostigmine табл. през устата или през сонда 3-6 пъти по 60-90 mg при максимална доза 540 mg дневно. Може да бъде заместен с венозен pyridostigmine в съотношение към пероралния като 1:30 (не е наличен у нас). Pyridostigmine може да бъде заместен с neostigmine ампули 0,5 mg 1 ml като пероралната доза от 360 mg pyridostigmine дневно се равнява на 4,5 mg дневно neostigmine венозно или мускулно. Повишената бронхиална секреция от приложението на парентералните форми може да бъде повлияна от 0,5 до 1 mg atropine подкожно. При пациенти, които вече са интубирани е уместно холинестеразната терапия да се спре за ден-два.
- *Острата етиологична терапия* на миастенна криза основно е с плазмафереза и интравенозни имуноглобулини. Към момента липсва категоричен отговор кой от двата метода е по-ефективен, с лека тенденция за по-добър и по-бърз ефект от аферезата при наличие на повече рискове (сепсис, труден достъп) и трудности при нейното приложение. Ефектът и на двете лечения настъпва в рамките на дни до седмица, което дава възможност на другите имуномодулиращи терапии да започнат да действат (таблица 4). Курсът на лечение включва 5-6 плазмафереза или 0,4 g/kg/ден интравенозни имуноглобулини за 5 последователни дни. Лечението с имуноглобулини не е подходящо при бъбречна недостатъчност. При заплашваща криза дозата на имуноглобулините може да се редуцира до 1,5 – 2 mg/kg/ден за 2-3 дни.
- *Интравенозна пулс терапия с methylprednisolone* се цитира в някои проучвания. Дозата е 500–2000 mg/ден в продължение на 3-5 последователни дни, последвана от намаляване по различни схеми. Този режим на лечение може да доведе до преходно влошаване на миастенните симптоми, потенциално индуциращи миастенна криза поради директен мембранен ефект на кортикостероидите. Освен това острата стероидна миопатия може да допринесе за цялостното влошаване на клиниката в тази ситуация. Нямаме личен опит с този режим на лечение при миастения и считаме, че той би могъл да се използва само при явни миастенни кризи и в комбинация с плазмафереза, имуноадсорбция или интравенозна имуноглобулинова терапия в интензивно отделение.
- *Дългосрочна имуномодулираща терапия*

1. Кортикостероиди – при започване на лечението, особено с по-високи дози може да се наблюдава първоначално влошаване на симптомите. Терапията условно се разделя на такава при влошаване без дихателна недостатъчност и при криза с изкуствена вентилация. В първия случай се предприема покачване на дозата със седмично увеличаване от 10 mg prednisolone (еквивалент на 2 табл. от другите кортикостероиди) до обща доза 60 mg ежедневно или алтернираще. Намаляването на дозата става по-бавно на 2-3 седмици със задържане на някои дози, ако е необходимо. При криза и интубиран пациент лечението може да започне с високи дози кортикостероид – 100 mg prednisolone или 80-100 mg methylprednisolone, като дозата се намалява на 10-14 дни до 20-40 mg, а по-късно и на по-големи интервали.
2. Azathioprine – започва се с 50 mg седмично през първата седмица, 100 mg през втората и до 150 mg през третата седмица. Необходимо е изследване на лимфоцитите, левкоцитите и трансаминазите 6-8 седмици след началото на терапията и корекция или спиране на лечението при отклонения. При наличие на TPMT (тиопурин С-метилтрансфераза) дефицит алтернативно може да се използва mycophenolate mofetil.
3. Rituximab (няма одобрение за тази индикация) – в случай на неповлияваща се миастенна криза при оптимално лечение, може да се мисли за ескалираща терапия с rituximab 1 g двукратно през 14 дни, като дозата може да се повтори след 1 година или при покачване на CD19, както и при възвръщане на симптомите.

Таблица 4. Време до настъпване на ефекта на терапиите за миастения

Вид терапия	**Време до ефект**
Плазмафереза/имуноабсорбция	Няколко дни
Интравенозни имуноглобулини	Няколко дни
Кортикостероиди	Месец – възможно е първоначално влошаване
Azathioprine	6-12 месеца

Myasthenia gravis в условията на Covid 19

Covid 19 е ново заболяване вследствие на коронавирус (SARS-CoV-2), предизвикващ тежък остър дихателен синдром. Симптомите са в различна степен на изразеност и включват температура, кашлица, диария, загуба на вкус и обоняние,

дихателна декомпенсация. По настоящем почти всички страни по света са обхванати от заболяването и то е обявено за пандемия от СЗО. Към момента не съществуват данни как вирусът засяга болните с миастения и тези на имуносупресивно лечение. Теоретично пациентите с миастения често са на имуномодулираща и супресираща терапия и могат да развият слабост на дихателната мускулатура, което би довело до по-тежко протичане на инфекцията.

Съществуват множество терапевтични препоръки за лечение на Covid 19, което води до объркване. Липсват системни литературни данни за лечение на миастения и Covid 19, поради което най-разумно би било да се спазват националните препоръки за лечение и на двете заболявания.

Лечение. Пациентите с миастения следва да не прекъсват системното си лечение без препоръка от лекуващ лекар. Това се отнася в най-голяма степен за pyridostigmine. Ако са на имуносупресивно лечение, пациентите трябва особено строго да спазват социална дистанция, вкл. градски транспорт и лекарски прегледи лице в лице, ако това е възможно. При спиране на имуносупресиращото лечение следва да се преценят много точно ползите и рисковете.

При провеждане на лечение с вливания на имуноглобулини и плазмафереза трябва се прецени риска от заразяване при болнично лечение. Към момента липсват данни, че плазмаферезата и интравенозните имуноглобулини носят допълнителен риск за инфекция с Covid 19. По принцип тези лечения следва да се запазят за пациенти с остри влошавания и кризи. По изключение те могат да се провеждат и като поддържаща терапия, при наличие на противопоказания за друг вид лечение. Към момента липсват данни, че инхибирането на C5 фракцията на комплемента с eculizumab, може да доведе до по-чести инфекции и по лош изход при Covid 19.

Особено внимание трябва да се обръща при необходимост от започване на B-клетъчна терапия (не е налична в нашата страна) и по възможност, при липса на риск от кризи, началото и следва да бъде отложено.

Средствата за лечение на Covid 19 (chloroquine, azithromycin, антивирусни) са с недоказан ефект и най-често са в списъка на медикаментите, които влошават миастенията.

Ваксинация не бива да се извършва с живи ваксини. Според последните препоръки на MGFA (Американската фондация по миастения гравис) наличните към момента ваксини са безопасни за приложение.

Ако пациентите с миастения, все пак се заразят с вируса, данните към момента сочат, че симптоматиката най-често е лека и трябва да се следват международните и национални препоръки за лечение на миастения. Може да има необходимост за покачване на дозата на кортикостероидите. Ако пациентите са с тежка симптоматика, те трябва да бъдат хоспитализирани и при наличие на сепсис, имуносупресивната терапия може временно да се спре. Стандартното лечение с azathioprine и mycophenolate mofetil може да бъде продължено, тъй като ефектът от дозата е протрахиран и очистването от ефекта на медикамента би отнело много време при риск от загуба на трудно постигнатата с месеци имуносупресия. Внимателно трябва да се преценява намаляването или увеличаването на дозата на имуносупресантите.

Литература

1. Alhaidar, M.K., Abumurad, S., Soliven, B., Rezania, K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. J. Clin. Med., 2022, 11, 1597.

2. Evoli, A., Antonini, G., Antozzi, C., DiMuzio, A., Habetswallner, F., Iani, C., Inghilleri, M., Liguori, R., Mantegazza, R., Massa, R., Pegoraro, E., Ricciardi, R., Rodolico, C. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Neurol. Sci., 2019, 40, 6, 1111-1124.

3. Gilhus, N.E., Tzartos, S., Evoli, A. et al. Myasthenia gravis. Nat. Rev. Dis. Primers, 2019, 30, 5.

4. Gilhus, N.E., Verschuuren, J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol., 2015, 14, 10, 1023-1036.

5. International MG/COVID-19 Working Group, Jacob, S., Muppidi, S., et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. J. Neurol. Sci., 2020, 412, 116803.

6. Jaretzkim A, 3rd, Barohnm R.J., Ernstoff, R.M., Kaminski, H.J., Keesey, J.C., Penn, A.S., Sanders, D.B. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology, 2000, 55, 1, 16-23.

7. Je, G., Ghasemi, M. Myasthenia gravis and pregnancy. World J. Obstet. Gynecol., 2020, 9, 1, 1-10.

8. Kerty, E., Elsais, A., Argov, Z., Evoli, A., Gilhus, NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. Eur. J. Neurol., 2014, 21, 5, 687-693.

9. Lacomis, D. Myasthenic crisis. Neurocrit. Care, 2005, 3, 3, 189-194.

10. Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S.G., Wiendl, H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. J. Neurol., 2016, 263, 8, 1473-1494.

11. MGFA Official Statement on the COVID-19 Vaccine for the MG Community (Updated on February 11, 2021).

12. Narayanaswami, P., Sanders, D.B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N.L., Massey, J., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D., Verschuuren, J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology, 2021, 19, 96, 3, 114-122.

13. Norwood, F., Dhanjal, M., Hill, M., James, N., Jungbluth, H., Kyle, P., O'Sullivan, G., Palace, J., Robb, S., Williamson, C., Hilton-Jones, D., Nelson-Piercy, C.. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2014, 85, 5, 538-43.

14. Osserman, K.E., Genkins, G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mt. Sinai J. Med., 1971, 38, 497–537.

15. Ramos-Fransi, A., Rojas-García, R., Segovia, S., Márquez-Infante, C., Pardo, J., Coll-Cantí, J., Jericó, I., Illa, I., Aguilo, A.M.A., Alberola, B.L., Blanco, B.J., Pons, C.C., Diaz-Manera, J., Torron, F.M.R., Sobrino, G.T., Caravaca, G.M.T., Sola, G.A., Gutierrez, G.G., de Munain Arregui, L.A., Pineiro, M.A., Grimon, M.M.D., Munoz Blanco, J.L., Negro, P.A.L., Querol, L., Mantecon, S.T. Myasthenia gravis: Descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. European Journal of Neurology, 2015, 22, 1056–1061.

16. Roper, J., Fleming, M.E., Long, B., Koyfman, A. Myasthenia Gravis and Crisis: Evaluation and Management in the Emergency Department. J. Emerg. Med., 2017, 53, 6, 843-853.

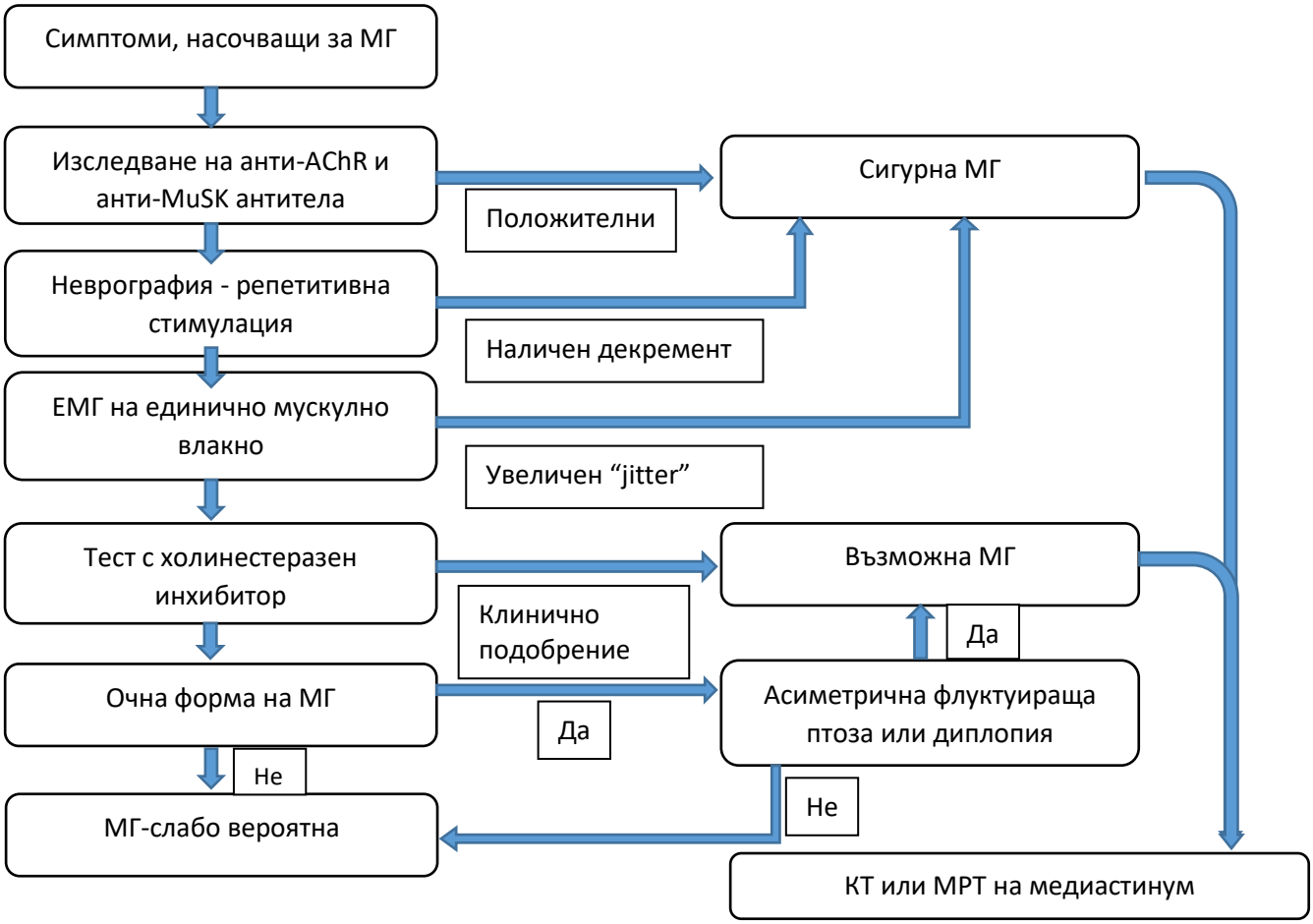
17. Sanders, D.B., Wolfe, G.I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N., Massey, J.M., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D.P., Verschuuren, J., Narayanaswami, P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology, 2016, 87, 4, 419-425.

18. Skeie, G.O., Apostolski, S., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Harms, L., Hilton-Jones, D., Melms, A., Verschuuren, J., Horge, H.W. European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur. J. Neurol., 2010, 17, 7, 893-902.

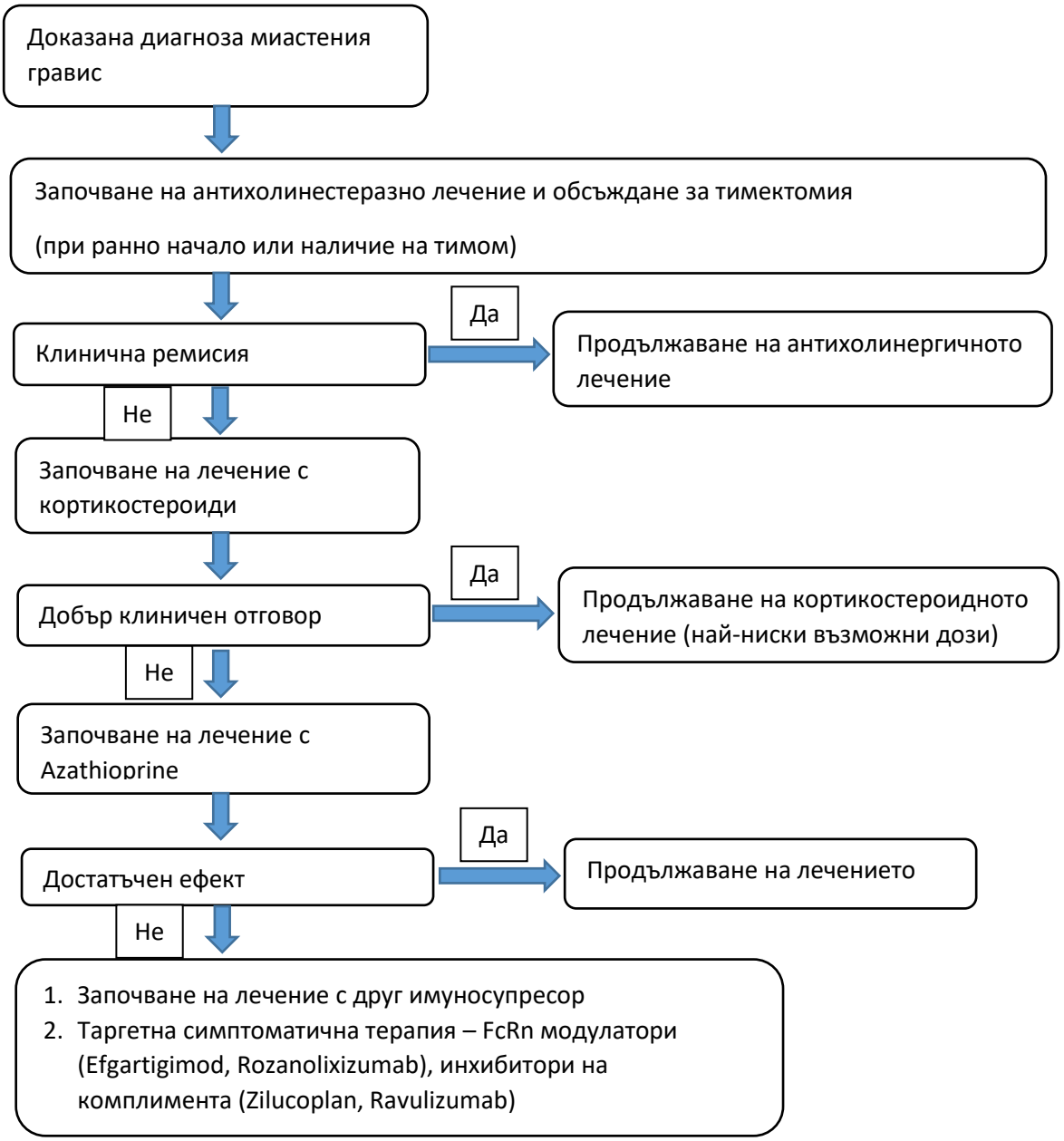
19. Sussman, J., Farrugia, M.E., Maddison, P., Hill, M., Leite, M.I., Hilton-Jones, D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. Pract. Neurol., 2015, 15, 3, 199-206.

20. Stetefeld, H., Schroeter, M. SOP myasthenic crisis. Neurol. Res. Pract., 2019, 19, 1.

Фиг.1. Алгоритъм за диагностика на миастения



Фиг. 2 Алгоритъм за лечение на миастения



Фиг. 3. Алгоритъм за лечение на генерализирана и очна МГ

Алгоритъм за лечение на генерализирана myasthenia gravis
1. Започване на лечение с pyridostigmine
2. При пациенти с анти-AChR антитела и на възраст под 50 години да се обмисли тимектомия.
3. Ако симптомите не се овладеят с pyridostigmine се започва лечение с кортикостероиди.
4. Ако симптомите се възвърнат при намаляване на дозата на кортикостероидите на 7,5 – 10 mg/дневно (15-20 mg при алтернираща схема) или повече, се започва и имуносупресивно лечение.
Алгоритъм за лечение на очна myasthenia gravis
1. Започване на лечение с pyridostigmine
2. Ако симптомите не се овладеят с pyridostigmine се започва лечение с кортикостероиди.
3. Ако симптомите се възвърнат при намаляване на дозата на кортикостероидите на 7,5 – 10 mg/дневно (15-20 mg при алтернираща схема) или повече, се започва и имуносупресивно лечение.
4. При пациенти с анти-AChR антитела и очна форма на миастения, които не отговарят адекватно на лечение с pyridostigmine и които са с контраиндикации за имуносупресивно лечение или са рефрактерни на такова лечение или го отказват, може да се приложи тимектомия.

Приложение 1. Медикаменти, обострящи myasthenia gravis - възможни механизми на действие и техните алтернативи

Медикаменти обострящи миастенията	Алтернативни лекарства
I. Антибиотици	
Нарушават нервно-мускулното предаване. Ефектът е възможно дозо-зависим.	
Аминогликозиди: Amikacin, Gentamicin, Kanamycin, Neomycin, Netilmicin, Streptomycin, Tobramycin **Пеницилини:** с внимание при тежка миастения; Ampicillin – само под наблюдение и оценка на миастенните симптоми **Хинолони/инхибитори на гиразата** Ciprofloxacin, Levofloxacin, Enoxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Moxifloxacin **Карбапенеми:** Imipenem + Cilastatin, Meropenem **Кетолиди:** Telithromycin **Линкозамиди:** Clindamycin, Lincomycin, Neomycin + Bacitracin, Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, Roxithromycin **Тетрациклини:** Minocycline, Doxycycline (внимателно при комбинирани препарати) Metronidazole **Антимикотици:** Itraconazole, Fluconazol, Amphotericin B **Антималарийни:** Proguanil Chinine Chloroquine	**Аминогликозиди:** Paromomycin **Цефалоспорини:** Ceftriaxone, Cefalotin, Cefotaxime, Cefuroxime, Cefoxitin, Amoxicillin/Clavulanic acid, Kefandol, Cephalexin Chloramphenicol Nitrofurane Glykopeptide Teicoplanin Vancomycin Fosfomycin Oxazolidinone Linezolid **Сулфонамиди:** от практиката – възможни проблеми при комбинираните препарати: Sulfamethoxazole + Trimethoprim Trimethoprim – без проблеми при монотерапия, особено при инфекции на пикочната система Rifampicin, Ethambutol Pyrimethamine + Sulfadoxin Streptogramine **Оксазолидини** Linezolid Aztreonam Atovaquone, Ketoconazole, Caspofungin, Nystatin, Terbinafine Mefloquine
Антивирусни медикаменти: Няма наблюдения за влошаване на миастенията **ХИВ антивирусни средства: същото**	Acyclovir, Ganciclovir, Famciclovir, Valacyclovir Zidovudine, Lamivudine + Zidovudine, Abacavir, Efavirenz **Инхибитори на невраминидазата:** Oseltamivir, Zanamivir

Антихелминтни: Pyrantel Pamoate	(при други антивирусни препарати, съгласно опита до сега, също няма опасност от влошаване на миастенията) Mebendazol, Niclosamide, Praziquantel
II. Мускулни релаксанти	
Блокиране на нервно-мускулното предаване	
Suxamethonium, Gallamin, Chlormezanone, Dantrolene	Baclofen, Tizanidine Под анестезиологичен контрол и строго указание за седация преди анестезия Tetrazepam **За релаксация:** Alcuronium chloride, Atracurium, Pancuronium bromide, Vecuronium bromide
III. Сърдечно-съдови медикаменти	
Антиаритмици: Блокиране и/или инхибиране на AChR рецептори Блокери на натриевите канали Chinidine, Ajmalin, Procainamid, Lidocain, Propafenone, Mexiletine **Бета-блокери:** Propranolol, Metoprolol, Pindolol, Sotalol, Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Oxprenolol, Carvedilol **Блокери на калциевите канали:** Nifedipine, Nisoldipine, Nitrendipine, Nimodipine, Amlodipine **Диуретици:** Benzothiadiazine, Furosemid, Acetazolamide, Torasemide	Digitalis **ACE инхибитори:** Captopril, Lisinopril, Ramipril, Enalapril **Ангиотензин-рецепторни блокери:** Candesartan, Valsartan, Losartan **Централно действащи симпатиколитици:** Clonidine, Moxonidin, α-Methyl Dopa, Reserpin-Mefrusid **Алфа-рецепторни блокери:** Prazosin, Doxazosin, Urapidil Phenoxybenzamine, Bunazosin Dihydralazin, Minoxidil, Na nitroprusside Spironolactone Етакринова киселина Piratenid
IV. Антиконвулсанти + седативи	
Бензодиазепини: Midazolam Diphenylhydantoin Ethosuximide Gabapentin Paraldehyde Магнезиев сулфат	Carbamazepin, Oxcarbazepine Валпроева киселина Lamotrigine Levetiracetam Topiramat Pregabalin Primidone/ Барбитурати в ниски дози. Може да има проблеми при високи дози
V. Снижаващи холестерола и триглицеридите	
Статини: *Няма доказателства да влошават Миастения гравис*	Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin **Фибрати:** Bezafibrate, Etofibrat, Fenofibrate **Анионообменни смоли:** Cholestyramine **Инхибитори на резорбцията на холестерола:** Ezetimibe, Ezetimibe + Simvastatin
VI. Психотропни медикаменти	

Намаляват синтеза и освобождаването на ацетилхолин; нарушаване на нервномускулното предаване	
Литиев карбонат Haloperidol Chlorpromazine **Трициклични антидепресанти:** Imipramine, Amitriptyline, Clomipramine **Бензодиазепини:** Lorazepam, Alprazolam Buspirone Droperidol Amphetamine	Levomepromazine Thioridazine **Трициклични антидепресанти:** Mianserin, Maprotiline hydrochloride, Trimipramine **Инхибитори на обратното захващане на серотонина:** Escitalopram, Citalopram, Fluvoxamine, Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline **Също така в ниски дози:** Chlordiazepoxide, Chloralhydrate, Mirtazapine, Reboxetine
VII. Антиревматични лекарства/ Нестероидни противовъзпалителни лекарства	
Намаляване на възможността за свързване на ацетилхолина. Намаляване на мембранната възбудимост	
Thiopronine Chloroquine D-Penicillamine Colchicine Съдържащи хинин лекарства и напитки	Acetylsalicylate acid Indomethacine Diclofenac Ibuprofen COX-2 инхибитори
VIII. Спазмолитици	
Възможно е приложението на атропин в ниски дози при силни холинергични странични ефекти или холинергични кризи N-Butyl scopolamine Bromide Oxybutynin Tolterodine Ipratropium bromide Chinine	Drofenin Papaverine
IX. Аналгетици	
Morphine Flupirtin maleat Metamizol Propyphenazone (?) Codeine (?)	Acetylsalicylate acid Buprenorphine Hydromorphone Indomethacin Levomethadone Oxycodone Paracetamol Pethidine Piritramide Tolidine Tramadol
X. Капки за очи (с повишено внимание при очна миастения гравис)	
Бета блокери: Timolol, Betaxolol Guanidine sulfate Капки за очи, съдържащи пилокарпин	

Внимание при комбинирани препарати, съдържащи кортикостероиди и антибиотици!	
XI. Хормони	
Прогестерони Контрацептиви с естрогени + прогестерони Кортикостероиди Тироидни хормони	
XII. Антипаркинсонови медикаменти	
Мускаринови антагонисти: Trihexyphenidyl Budipine Amantadine	L-Dopa **Допаминови агонисти:** Bromocriptine, Lisuride, Pramipexole, Ropinirole Biperiden (?) Rasagiline, Rotigotine Entacapone
XIII. Други лекарства	
Aprotinin Botulinum Toxin D, L-Carnitine Ciclosporin (?) много рядко Индуцирана от цитрат хипокалциемия за антикоагулация, напр. при плазмафереза Interferon Alpha 2b Interferon Beta 1b Контрастни вещества, съдържащи йод Кортикостероиди (под контрол, поради риск от влошаване в началото на лечението) Лекарства съдържащи магнезий Никотинови пластири Piperazine Pyrantel Pamoate Средства за сън и транквиланти: Zolpidem, Zopiclone Инхибитори на “имунната контролна точка”	

Приложение 2. Преглед на наличните имуносупресивни медикаменти за лечение на myasthenia gravis

Лекарство	**Механизъм на действие**	**Странични реакции**	**Противопоказания**
Azathioprine	Пуринов аналог Инхибира синтеза на ДНК Намалява Т- и В-клетъчната пролиферация	Увеличаване на чернодробните ензими, гадене, макроцитоза, панкреатит, алопеция	Нарушена чернодробна функция, левкопения, малигнени хематологични заболявания или ниска активност на тиопурин метилтрансфераза
Mycophenolate mofetil	Инхибира пуриновата синтеза Намалява Т- и В-клетъчната пролиферация	Гадене, диария, левкопения, увеличаване на чернодробните ензими, артериална хипертония	Наличен тумор, левкопения, преди зачеване или по време на бременност
Cyclosporine	Инхибитор на калциневрина Намалява транскрипцията на IL-2 Блокира активацията на Т-клетките	Нефротоксичност, артериална хипертония, хипертрихоза, хиперплазия на венците, замаяност, главоболие, енцефалопатия	Нарушена бъбречна функция, тежка артериална хипертония, наличен тумор
Tacrolimus	Инхибитор на калциневрина. Намалява транскрипцията на IL-2 Блокира активацията на Т-клетките	Артериална хипертония, тремор, диабет, нефротоксичност, миокардна хипертрофия, енцефалопатия	Нарушена бъбречна функция, тежка хипертония, синдром на вроден дълъг QT-интервал, тумор

Methotrexate	Аналог на фолата Нарушава ДНК синтезата Намалява Т- и В-клетъчната пролиферация	Стоматит, гадене, загуба на коса, левкопения, олигоспермия, увеличаване на чернодробните ензими	Нарушена чернодробна функция, дисфункция на костния мозък, преди зачеване или по време на бременност
Cyclophosphamide	Алкализиращ агент Нарушава ДНК репликацията Потиска повече В-, отколкото Т-клетките	Гадене, повръщане, треска, загуба на коса, чернодробна дисфункция, повишаване на чернодробните ензими, цистит, олигоспермия, миелосупресия	Нарушена чернодробна функция, дисфункция на костния мозък, преди зачеване или по време на бременност
Rituximab	Анти-CD20 моноклонално антитяло Изчерпва В-клетките чрез цитотоксичност и провокира апоптоза	Инфузионни реакции, хипотония, левкопения, леки инфекции, аритмии, диспнея, реактивация на HBV, HCV и JCV, сърдечна недостатъчност	Неутропения, исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност, преди зачеване или по време на бременност

Приложение 3.

Скала за обективна оценка на миастения гравис

Име на пациента ----------

Години---------- Медикамент---------- Лекар----------

Тест	Точки	Дата и час
Проба на Barre (1 т. за 10 s)	0-15	
Проба на Mingazzini (1 т. за 5 s)	0-15	
Повдигане на главата: Невъзможно с/у собствена тежест с/у съпротива	 0 5 10	
Самостоятелно ставане от легнало положение: Невъзможно възможно	 0 10	
Нарушения на окуломоториката: Диплопия Птоза Норма	 0 5 10	
Затваряне на клепачите: Без покриване на корнея С покриване на корнея Signe de cils норма	 0 5 7 10	
Дъвчене: невъзможно Лошо норма	0 5 10	
Гълтане: Невъзможно Лошо Норма	0 5 10	
Говор: невъзможен Носов Норма	0 5 10	
Медикация		
Витален капацитет		
Дихателна честота		