



Міастенія: відповіді на поширені питання на основі настанов світу

Спікер: Марчук Маргарита Сергіївна

лікар-невролог, аспірант кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця

Конспект

ЗМІСТ

Актуальність:

Інтеграція міжнародних протоколів лікування міастенії в українську клінічну практику є нагальною потребою. Захід фокусується на новітніх даних щодо патогенезу, діагностики та фармакотерапії, що дозволяє підвищити ефективність ведення пацієнтів з цим орфаним нервово-м'язовим захворюванням.

Мета:

Систематизувати знання лікарів щодо діагностики та лікування міастенії. Надати огляд актуальних міжнародних клінічних настанов, представити сучасні алгоритми ведення пацієнтів та обговорити підходи до терапії для оптимізації клінічної практики.

Питання, що розглядаються:

- Які діагностичні алгоритми рекомендовані для пацієнтів з підозрою на серонегативну міастенію?
- Які переваги та обмеження має електронейроміографія (ЕНМГ) та метод дослідження нервово-м'язової передачі (декремент-тест)?
- Як обрати оптимальну стартову терапію: антихолінестеразні препарати, кортикостероїди чи їх комбінація?
- Які критерії вибору імуносупресивної терапії другої лінії (азатіоприн, мікофенолату мофетил, такролімус)?
- Яка роль тимектомії у пацієнтів з AChR-позитивною та AChR-негативною міастенією без тимоми?
- Які сучасні підходи до лікування міастенічного кризу: порівняльна ефективність плазмаферезу та ВВІГ?
- Яка тактика ведення пацієнтів, рефрактерних до стандартної імуносупресивної терапії?
- Як здійснювати моніторинг безпеки довготривалої імуносупресивної терапії?

- Особливості менеджменту міастенії у вагітних та в періопераційному періоді.

Структура конспекту:

- ▶ Діагностика міастенії: огляд міжнародних підходів
- ▶ Проведення фармакологічного тесту
- ▶ Призначення антихолінестеразних препаратів
- ▶ Призначення глюкокортикостероїдів
- ▶ Алгоритми подальшого лікування (терапевтичні шляхи)
- ▶ Ведення пацієнтів з резистентною формою міастенії
- ▶ Гайди та рекомендовані джерела для самовивчення

Міастенія: огляд світових настанов

Діагностика міастенії: огляд міжнародних підходів

Діагностика міастенії (МГ) базується на поєднанні клінічних даних, анамнезу та специфічних тестів. Різні країни мають схожі, але дещо відмінні підходи до підтвердження діагнозу.

Німецьке неврологічне товариство (2023)

- **Основа діагнозу:** анамнез та фізикальні ознаки виснажливої та динамічної м'язової слабкості.
- **Підтвердження (мінімум 1 з наступних):**
 - Діагностика аутоантитіл (AChR, MuSK та ін.).
 - Електрофізіологічне тестування (ритмічна стимуляція, джиттер).
 - Фармакологічне тестування (прозериновий тест).

Клінічний протокол Казахстану (2016)

Протокол виділяє 4 групи критеріїв, на основі яких визначається достовірність діагнозу:

1. Клінічні дані
2. Фармакологічні (прозеринова проба)
3. Електроміографічні (декремент-тест, джиттер)
4. Імунологічні (антитіла)

Кількість критеріїв	Достовірність діагнозу
4	Безперечний
3	Достовірний

Кількість критеріїв	Достовірність діагнозу
2	Можливий
1	Сумнівний

Японські клінічні рекомендації (2022)

Японські гайдлайни пропонують комплексну оцінку:

- **А. Симптоми:** птоз, диплопія, слабкість м'язів обличчя, дизартрія, дисфагія, слабкість шиї, кінцівок, дихальні розлади. Характерні легка втомлюваність та добові коливання.
- **В. Патогенні аутоантитіла:** до AChR або MuSK.
- **С. Порушення нервово-м'язової передачі:** позитивні тести на стомлюваність повік, пакет з льодом, едрофоній (Tensilon), ритмічна стимуляція, збільшення джитеру.
- **Д. Підтримуюче заключення:** покращення стану після плазмаферезу в анамнезі.

Однозначний діагноз (Японія):

1. Наявність симптомів (пункт А) **ТА** наявність антитіл (пункт В).

АБО

2. Наявність симптомів (пункт А) **ТА** позитивні тести на порушення нервово-м'язової передачі (пункт С) **ТА** виключення інших захворювань.

Китайські рекомендації (2016)

- **Клінічні симптоми:** неоднорідний розподіл слабкості, мінливість, посилення протягом дня та після навантаження.
- **Фармакологічна відповідь:** позитивний тест на неостигмін.
- **ЕНМГ:** декремент >10% при ритмічній стимуляції; >2 затримок (>55 мс) при стимуляції одиночного волокна.
- **Тести на антитіла (±):** Anti-AChR, -MuSK, -LRP-4. Спікер зазначає, що LRP-4 вказується як "не основний" антитіла.

Як провести фармакологічний тест?

Фармакологічний тест з інгібіторами ацетилхолінестерази (наприклад, неостигміном/прозеринном) є важливим діагностичним інструментом. Правильне дозування та оцінка є критичними.

Рекомендації Казахстану

- **Дозування (0,05% розчин неостигміну метилсульфату підшкірно):**
 - Вага 50-60 кг: 1.5 мл
 - Вага 60-80 кг: 2.0 мл
 - Вага 80-100 кг: 2.5 мл
 - Діти: 1.0 мл
- **Оцінка:** через 40-90 хвилин після введення.
- **Інтерпретація:**
 - **Позитивна:** повна або неповна компенсація симптомів.
 - **Сумнівна:** часткова компенсація.
 - **Негативна:** відсутність змін.
- При мускаринових ефектах (брадикардія, гіперсалівація) вводять 0.2-0.5 мл 0.1% розчину атропіну.

Китайські рекомендації

- **Дозування:** 1.0-1.5 мг неостигміну метилсульфату внутрішньом'язово для дорослих. Дітям 0.02-0.03 мг/кг (не більше 1.0 мг).
- **Оцінка:** кожні 10 хвилин протягом 1 години. Тест проводиться на м'язі зі значними симптомами (напр., м'язи шиї, дельтоподібний).
- **Інтерпретація:**
 - < 25% компенсації: виключає діагноз.
 - > 60% компенсації: підтверджує діагноз.
 - 25-60% компенсації: сумнівний результат, потребує додаткових тестів.

Як призначати антихолінестеразні препарати?

Підхід до призначення антихолінестеразних препаратів (АХЕП), переважно піридостигміну броміду, варіюється, але ключовим є індивідуальний підбір дози.

Великобританія (2015)

Рекомендують титрувати дозу для пошуку найменшої ефективної:

1. **Старт:** 30 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки) 4 рази на день протягом 2-4 днів.
2. **Збільшення:** 60 мг (1 таблетка) 4 рази на день протягом 5 днів.
3. **Подальше збільшення (за потреби):** 90 мг 4 рази на день протягом тижня.

Німеччина (2023)

Застосування залежить від тяжкості захворювання. Максимальна доза піридостигміну - **720 мг/добу**.

Казахстан (2016)

- Тривалість дії неостигміну 2-4 год, піридостигміну 4-6 год.
- **Принцип дозування:** наступна доза приймається за 30 хвилин до закінчення дії попередньої.
- Пацієнтів слід навчати самостійно коригувати дозу залежно від стану.

Міжнародний консенсус (2020)

- Холінергічні симптоми передозування малоімовірні при дозах ≤ 300 мг/добу.
- Оптимальна доза — до **480 мг/добу**.
- Доза коригується індивідуально, залежно від симптомів.

Китай (2016)

Дозу підбирають індивідуально. Максимальна добова доза — **480 мг**, розподілена на 3-4 прийоми.

Загальний висновок щодо АХЕП

Домінує думка, що пацієнт, після навчання, може сам визначати час та дозу прийому препарату в межах встановлених лікарем. Важливо не приймати наступну дозу, поки діє попередня, щоб уникнути холінергічного кризу.

Як призначати глюкокортикостероїди?

Глюкокортикостероїди (ГКС) є основою імуносупресивної терапії. Існують різні схеми їх призначення.

Великобританія

- **Схема "повільного старту":** Почати з 10 мг преднізолону через день, збільшувати на 10 мг кожні 3 прийоми до покращення стану.
- **Максимальна доза:** 100 мг через день або 1.5 мг/кг.
- Зниження дози починається лише після досягнення ремісії протягом 2-3 місяців.

Німеччина

- Доза 0.5-1.5 мг/кг маси тіла.
- **Схема:** 10-20 мг/добу, збільшуючи на 5-10 мг на тиждень до досягнення ремісії.

Казахстан

- 1 мг/кг/добу (не менше 50 мг). При загостренні 60-150 мг/добу з переходом на прийом через день через 5-7 днів.
- **Підтримуюча доза:** 20-30 мг через день.

Японія

Особливий підхід Японії

Японські експерти вважають терапію високими дозами ГКС за схемою "ескалації-деескалації" **застарілою** через значні побічні ефекти. Вони рекомендують:

- **Низькодозова терапія:** ≤ 5 мг/добу при очній формі, ≤ 10 мг/добу при генералізованій (максимум 20 мг у важких випадках).
- **Рання комбінація:** Одночасне або раннє призначення інгібіторів кальциневрину (такролімус, циклоспорин) разом з ГКС.

Міжнародний консенсус

- **Варіант 1 (повільний старт):** 10-20 мг/добу, збільшуючи на 5 мг щотижня.
Цільова доза 1 мг/кг.
- **Варіант 2 (високий старт):** 60-80 мг/добу, з подальшим переходом на прийом через день і повільним зниженням.

Китай

- 0.5-1.0 мг/кг/добу або 20 мг/добу з поступовим збільшенням на 5 мг кожні 3 дні до 60-80 мг.

Клінічний випадок №1

Пацієнт

Жінка

Скарги

Симптоми генералізованої міастенії.

Анамнез

Деталі не вказано.

Обстеження та дослідження

- Оцінка за шкалою QMGs (Quantitative Myasthenia Gravis score).
- Оцінка якості життя за шкалою GRAS Quality of Life (початково 12 балів).
- Оцінка повсякденної активності за шкалою NEGras ADL.

Діагноз

Генералізована міастенія.

ЛІКУВАННЯ (детально)

Медикаментозне:

- Преднізолон, початкова доза 80 мг/добу з поступовим зниженням до 40 мг/добу.

Динаміка та результати

На тлі терапії досягнуто суттєвого покращення стану. Показник за шкалою якості життя GRAS покращився з 12 до 4 балів (чим менше, тим

краще). За шкалою NEGras ADL також відзначено значне покращення до нульового показника за симптомами. Це демонструє ефективність терапії ГКС.

Рекомендації

Подальше спостереження та можливе повільне зниження дози преднізолону до мінімально ефективної.

Ключові висновки з випадку

Терапія високими дозами глюкокортикостероїдів є ефективною для досягнення контролю над симптомами міастенії.

Як визначити подальший шлях?

Якщо монотерапія АХЕП та ГКС недостатня, переходять до імуносупресивної терапії другої лінії. Алгоритми дещо відрізняються в різних країнах.

Країна / Організація	I етап	II етап	III етап
Великобританія	Піридостигмін (± тимектомія для AChR+ пацієнтів < 45 років)	Преднізолон	Імуносупресія (Азатіоприн, Мікофенолату мофетил, Метотрексат та ін.), якщо є рецидив на дозі преднізолону >7.5-10 мг/добу.
Німеччина	ГКС та/або Азатіоприн (± тимектомія) додатково до симптоматичної терапії.	Інші цитостатики (Мікофенолату мофетил, Циклоспорин, Такролімус).	-
Казахстан	АХЕП + препарати калію.	Глюкокортикоїди.	Цитостатики (Азатіоприн, Мікофенолату мофетил, Циклоспорин, Циклофосфамід).
Японія	На початку хвороби одразу комбінована терапія: низькі дози ГКС + інгібітор кальциневрину (Такролімус/Циклоспорин) + АХЕП.		
Міжнародний консенсус	АХЕП	Глюкокортикостероїди	Нестероїдні імуносупресанти (можна призначати як II етап, якщо ГКС протипоказані).
Китай	Інгібітори	ГКС ± Азатіоприн	Інші

Країна / Організація	I етап	II етап	III етап
	холінестерази		цитостатики.

Клінічний випадок №2

Пацієнт

Чоловік

Скарги

Суттєві скарги, пов'язані з генералізованою міастенією.

Анамнез

Деталі не вказано.

Обстеження та дослідження

- Оцінка якості життя.
- Оцінка повсякденної активності (ADL).
- Моніторинг показників функціонування органів.

Діагноз

Генералізована міастенія.

ЛІКУВАННЯ (детально)

Медикаментозне:

- Метилпреднізолон, початкова доза 64 мг/добу.
- Азатіоприн, доза 250 мг/добу.

Динаміка та результати

Спостерігалася позитивна динаміка. Дозу метилпреднізолону вдалося поступово знизити з 64 мг до 8 мг. Після зниження дози ГКС було тимчасове погіршення, однак згодом азатіоприн проявив свою дію, і

стан стабілізувався. Відзначено суттєве покращення якості життя та показників повсякденної активності (ADL). Показники функціонування органів залишалися в межах норми.

Рекомендації

Продовження терапії азатіоприном та метилпреднізолоном у підтримуючій дозі, регулярний моніторинг стану та лабораторних показників.

Ключові висновки з випадку

Азатіоприн є ефективним препаратом другої лінії, що дозволяє значно знизити дозу стероїдів. Важливо пам'ятати про відтермінований початок дії препарату (потрібно почекати ефекту).

Клінічний випадок №3

Пацієнт

Жінка

Скарги

Симптоми генералізованої міастенії, що погано контролювалися на монотерапії ГКС.

Анамнез

Тривалий прийом преднізолону. Мінімальна доза, до якої вдавалося знизити препарат, становила 28,5 мг/добу.

Обстеження та дослідження

- Оцінка якості життя та ADL.
- Загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити).
- Біохімічний аналіз крові (креатинін, глюкоза, печінкові проби).

Діагноз

Генералізована міастенія, стероїд-залежна форма.

ЛІКУВАННЯ (детально)

Медикаментозне:

- Преднізолон (поточна доза 28,5 мг/добу).
- Такролімус (інгібітор кальциневрину), титровано дозу 3-7 мг/добу.

Динаміка та результати

На тлі додавання такролімусу досягнуто суттєвого та стійкого покращення: скарги практично зникли. Це дозволило успішно знизити дозу преднізолону з 28,5 мг до 15 мг на добу. Покращилися показники якості життя та ADL. Лабораторні показники (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, креатинін, глюкоза, печінкові проби) залишалися в нормі, що свідчить про добру переносимість терапії.

Рекомендації

Продовження комбінованої терапії з подальшими спробами повільного зниження дози преднізолону.

Ключові висновки з випадку

Інгібітори кальциневрину (такролімус) є ефективною опцією для пацієнтів зі стероїд-залежною міастенією, що дозволяє зменшити дозу ГКС та досягти кращого контролю над хворобою.

Як рятувати при резистентній формі?

Резистентна міастенія — це стан, коли стандартні схеми лікування не дають бажаного ефекту. У таких випадках застосовують більш агресивні методи терапії.

Підходи до лікування резистентних форм:

- **Великобританія:** Повернення до високих доз преднізолону, плазмаобмін, внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) — але лише при загостренні, не як підтримуюча терапія.
- **Німеччина:** Збільшення дози АХЕП до 720 мг, інгібітори комплементу (екулізумаб), модулятори FcRn (ефгартігімод), ритуксимаб, ВВІГ, плазмаферез.
- **Казахстан:** ВВІГ (400 мг/кг/добу 5 днів), "пульс-терапія" ГКС (1000-2000 мг), плазмаферез (до 5 процедур).
- **Японія:** "Раннє швидкодіюче лікування" (EFT) — плазмаферез, ВВІГ, пульс-терапія метилпреднізолоном або їх комбінація. Повторювати до досягнення мети (доза преднізолону ≤ 5 мг/добу).

- **Міжнародний консенсус:** ВВІГ, плазмаферез, циклофосфамід, ритуксимаб.
- **Китай:** Пульс-терапія, ритуксимаб, ВВІГ, плазмаферез.

Ведення пацієнтів на ШВЛ (протокол Казахстану)

NB! У період проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) повністю виключається введення АХЕП. Одночасне використання ШВЛ та АХЕП є неприпустимим.

Після стабілізації стану проводять пробу з введенням АХЕП (неостигміну) і тимчасовим відключенням від апарату ШВЛ (без екстубації). Якщо пацієнт може дихати самостійно 1.5-2 години, пробу повторюють кілька разів на добу. Якщо спроби невдалі, пацієнта знову підключають до ШВЛ і не вводять АХЕП до наступної доби. Якщо самостійне дихання не відновлюється протягом 3-4 діб, накладають трахеостому.

Клінічний випадок №4

Пацієнт

Жінка

Скарги

Тяжкий міастенічний криз, що потребував інтенсивної терапії.

Анамнез

Пацієнтка перебувала на штучній вентиляції легень (ШВЛ).

Обстеження та дослідження

Оцінка стану в динаміці, моніторинг вітальних функцій.

Діагноз

Резистентна генералізована міастенія, міастенічний криз.

ЛІКУВАННЯ (детально)

Медикаментозне:

- Преднізолон 40 мг/добу.
- Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ).

Немедикаментозне:

- Плазмаферез (PLEX).
- Штучна вентиляція легень (ШВЛ).

Динаміка та результати

На тлі комбінованої інтенсивної терапії (ВВІГ, плазмаферез, ГКС) стан пацієнтки значно покращився. Зазначається, що доза преднізолону (40 мг) була відносно невисокою для її маси тіла, що підкреслює ключову роль додаткових методів лікування (ВВІГ, PLEX) у подоланні кризи. Покращилась якість життя та інші показники.

Рекомендації

Поступове відлучення від ШВЛ, підбір підтримуючої імуносупресивної терапії.

Ключові висновки з випадку

Комбінація плазмаферезу, ВВІГ та ГКС є ефективною стратегією для лікування міастенічного кризи та резистентних форм захворювання.

Клінічний випадок №5

Пацієнт

Жінка

Скарги

Тяжка, рефрактерна до стандартної терапії генералізована міастенія.

Анамнез

Пацієнтка потребувала високих доз ГКС для контролю симптомів (96 мг метилпреднізолону на добу).

Обстеження та дослідження

Довготривалий моніторинг стану за допомогою шкал та клінічних даних.

Діагноз

Резистентна генералізована міастенія.

ЛІКУВАННЯ (детально)

Медикаментозне:

- Метилпреднізолон (початкова доза 96 мг/добу).
- Циклофосфамід (пульс-терапія) у накопичувальній дозі до 12 г протягом кількох років (2015-2021).

Динаміка та результати

Результат терапії циклофосфамідом був феноменальним. Вдалося знизити добову дозу метилпреднізолону з 96 мг до 4 мг. Досягнуто

значного покращення стану за всіма показниками, що дозволило пацієнтці повернутися до нормального життя. Використання спеціалізованої бази даних для відстеження стану пацієнта дозволило об'єктивно оцінити високу ефективність лікування.

Рекомендації

Продовження спостереження на мінімальній підтримуючій дозі метилпреднізолону.

Ключові висновки з випадку

Циклофосфамід може бути високоефективним препаратом для лікування найтяжчих, рефрактерних форм міастенії, дозволяючи досягти тривалої ремісії та значно зменшити стероїдне навантаження.

<https://medev.com>

ГАЙДИ ТА РЕКОМЕНДОВАНІ ДЖЕРЕЛА ДЛЯ САМОВИВЧЕННЯ

Клінічні гайди та протоколи:

- Wiendl, H., et al. (2023). Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 16. (Керівництво з лікування міастенічних синдромів, Німецьке неврологічне товариство).
- Клінічний протокол Міністерства охорони здоров'я республіки Казахстан щодо лікування міастенії (2016).
- Murai H, et al. (2023). The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*, 14(1), 19–27. (Японські клінічні рекомендації 2022).
- Li ZY. (2016). China guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 3, 1-9. (Китайські рекомендації з діагностики та лікування міастенії).
- Sussman, J., et al. (2015). Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Practical neurology*, 15(3), 199–206. (Настанови з лікування міастенії, Асоціація британських неврологів).
- Narayanaswami, P., et al. (2021). International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*, 96(3), 114–122. (Міжнародні консенсусні рекомендації щодо лікування міастенії, оновлення 2020 року).

Рекомендована література:

- Інформація відсутня у наданих матеріалах.

Корисні онлайн-ресурси:

- Інформація відсутня у наданих матеріалах.

Додаткові матеріали для поглибленого вивчення:

- Інформація відсутня у наданих матеріалах.

<https://medevent.academy>

Контакти спікера

Марчук Маргарита Сергіївна

Телефон: +380509271790

Email: margaritamarchuk1994@gmail.com

Сайт: medhelp.net.ua

MedEvent Academy

Офіційний сайт: medevent.academy

Email: info@medevent.academy

Курси у записі: medevent.academy/katalog-kursiv-dlia-likariv



YouTube



Facebook



Telegram

