

Т.В. Романова

Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

## Консервативное лечение миастении в условиях миастенического центра

Представлен анализ результатов лечения 373 пациентов, включенных в регистр больных миастенией Самарской области. Средняя длительность заболевания составила  $9,7 \pm 7,6$  года. Лечение включало назначение антихолинэстеразных (АХЭП) и иммуносупрессивных препаратов. В большинстве случаев для достижения ремиссии и хорошей компенсации состояния было необходимо применение АХЭП в сочетании с иммуносупрессией глюкокортикоидами (ГК) и/или цитостатиками. Эффективность ГК-терапии и цитостатиков существенно не различалась. Проведен анализ побочных эффектов лечения. Стабилизации процесса и улучшения состояния на фоне проводимой терапии удалось достигнуть в 88,2% случаев.

**Ключевые слова:** миастения; лечение; антихолинэстеразные препараты; глюкокортикоиды; цитостатики.

**Контакты:** Татьяна Валентиновна Романова [tvrom63@mail.ru](mailto:tvrom63@mail.ru)

**Для ссылки:** Романова Т.В. Консервативное лечение миастении в условиях миастенического центра. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):28–33.

### Medical treatment for myasthenia gravis at a Myasthenia Center

T.V. Romanova

Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia

The paper analyzes the results of treatment in 373 patients included in the Samara Region's register of myasthenia gravis. The average disease duration was  $9.7 \pm 7.6$  years. Treatment encompassed symptom control with acetylcholinesterase inhibitors and immunosuppressive therapy. To achieve remission and good compensation, most cases needed the combined use of anticholinesterase inhibitors and immunosuppression with glucocorticoids and/or cytostatics. The efficiency of glucocorticoid and cytostatic therapies did not differ essentially. The adverse reactions of the treatment were evaluated. Therapy could achieve stabilization and improvement in 88.2% of cases.

**Key words:** myasthenia gravis; treatment; anticholinesterase inhibitors; glucocorticoids; cytostatics.

**Contact:** Tatyana Valentinovna Romanova [tvrom63@mail.ru](mailto:tvrom63@mail.ru)

**For reference:** Romanova T.V. Medical treatment for myasthenia gravis at a Myasthenia Center. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;(4):28–33.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2451>

Миастения является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется слабостью и патологической утомляемостью различных групп поперечно-полосатых мышц, возникающими в результате нарушения нервно-мышечной проводимости [1–3]. Нормальная передача нервно-мышечного импульса страдает вследствие образования аутоантител к ряду антигенных мишеней нейромоторного аппарата [4]. Распространенность миастении колеблется от 5 до 20 на 100 тыс. населения [5–7]. В последние десятилетия формировались представления о патологических механизмах, лежащих в основе развития миастении, разрабатывались методы воздействия на различные звенья ее патогенеза. Основные направления консервативного лечения миастении в настоящее время включают улучшение нервно-мышечной передачи и коррекцию аутоиммунных расстройств [1–4, 8].

Лечение больных миастенией в большинстве случаев начинается с назначения антихолинэстеразных препаратов (АХЭП). Данный вид лечения является симптоматическим и основывается на том, что уменьшение числа активных хо-

линорецепторов до некоторой степени компенсируется увеличением концентрации ацетилхолина в результате подавления активности холинэстеразы.

История применения АХЭП начинается с революционной работы М. Walker (1934), убедительно продемонстрировавшей эффективность простиigma у больных миастенией [9]. Вопрос о целесообразности применения АХЭП решается после выполнения фармакологической пробы. В дальнейшем проводится индивидуальный подбор суточной дозы АХЭП для каждого пациента [2, 3, 9]. До настоящего времени АХЭП занимают важное место в лечении миастении, так как позволяют быстро добиться улучшения, создают основу для патогенетической терапии. В нашей стране наиболее широко применяются таблетированная форма пиридостигмина бромид в качестве средства базовой терапии и инъекционная форма неостигмина метилсульфата в качестве средства «скорой помощи». Суточная доза пиридостигмина варьирует от 90 до 420 мг в 3–5 приемов, но может достигать 900 мг [10]. Далекое не у всех пациентов удается получить хорошую компенсацию состояния только на фоне приема АХЭП, а их передозировка

приводит к серьезным побочным эффектам [11]. У значительной части пациентов ремиссия невозможна без назначения иммуносупрессивных препаратов [1, 2, 12]. Большинство исследователей считают, что такую терапию необходимо начинать с применения глюкокортикоидов (ГК) [9, 13, 14]. ГК действуют на Т-клеточное звено иммунитета, уменьшают выработку специфических антител, что сопровождается клиническим улучшением [12, 15]. ГК не только влияют на аутоиммунные механизмы болезни, но и непосредственно улучшают нервно-мышечную передачу, стимулируя выделение ацетилхолина из терминалей аксона [16]. При длительном пероральном применении ГК улучшение отмечается в 47–93% случаев [12]. В стадии декомпенсации показано назначение высоких доз препарата (1,0–1,5 мг/кг в сутки), а в наиболее тяжелых случаях прибегают к пульс-терапии – введению до 1500 мг преднизолона внутривенно [1, 4].

В комплексе лечебных мер широко применяют цитостатики. Препаратом первого выбора считается азатиоприн, второго выбора – циклоспорин А (ЦСА), циклофосфамид, такролимус, микофенолата мофетил и ритуксимаб [4, 13, 14, 17]. По соотношению показателей эффективности и безопасности предпочтение отдают азатиоприну. При его длительном приеме примерно у 76% пациентов удается достичь ремиссии и отказаться от использования АХЭП [14, 18]. Недостатком лечения азатиоприном является медленное наступление эффекта [6, 17]. Препараты второго выбора применяют при тяжелом прогрессирующем течении миастении и недостаточном эффекте преднизолона и азатиоприна [13].

Микофенолата мофетил и такролимус – новые иммуносупрессивные препараты, первоначально использовавшиеся в трансплантологии. Микофенолата мофетил оказывает селективное ингибирующее влияние на пролиферацию В- и Т-лимфоцитов. Такролимус – иммуносупрессант из группы природных макролидов. Ведутся клинические исследования эффективности данных препаратов у больных миастенией [9, 13, 14].

Ограничения в применении цитотоксических препаратов связаны с их серьезными побочными эффектами в виде угнетения кроветворения, гепато- и нефротоксичности, снижения сопротивляемости инфекциям [2, 18].

В последние годы проводятся клинические исследования для определения наиболее эффективной и безопасной схемы лечения различными иммуносупрессивными препаратами (в качестве монотерапии и в различных комбинациях) [16, 18, 19]. Однако эта проблема далека от своего разрешения и необходимо продолжение исследований в данном направлении.

**Цель** настоящей работы – анализ результатов консервативного лечения миастении в условиях регионального миастенического центра.

**Пациенты и методы.** Представлены результаты лечения больных миастенией в Самарском областном миастеническом центре, созданном в 1999 г. на базе областной клинической больницы и кафедры неврологии и нейрохирургии Самарского государственного медицинского университета. К 2009 г. был сформирован областной регистр больных миастенией. В анализ включены сведения о 373 пациентах с длительностью заболевания от 2 до 44 лет (в среднем – 9,7±7,6 года). Женщины составили 70,5%, мужчины – 29,5%, возраст больных колебался от 13 до 85 лет (в среднем – 51,3±17,4 года). Генерализованная форма миастении была у 84,7%, глазная форма – у 15,3% больных.

Диагноз верифицировали на основании результатов клинического обследования, декремент-теста, прозериновой пробы, компьютерной или магнитно-резонансной томографии средостения и гистологического исследования вилочковой железы в случаях проведения тимэктомии. Исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам выполнено у 22,5% больных.

Пациенты получали АХЭП (пиридостигмина бромид) и иммуносупрессивную терапию (ГК и цитостатики).

Анализ эффективности лечения проводился согласно международной классификации клинического эффекта:

- полная безмедикаментозная ремиссия – отсутствие симптомов заболевания >1 года без специфической терапии (эффект А);
- медикаментозная ремиссия – отсутствие симптомов заболевания либо минимальные проявления на фоне постоянного приема АХЭП или иммуносупрессивных препаратов (эффект В);
- хорошая компенсация состояния – существенный регресс симптомов и отсутствие прогрессирования болезни на фоне постоянной антихолинэстеразной и/или иммуносупрессивной терапии (эффект С);
- отсутствие эффекта терапии: прогрессирование заболевания, обострения с частотой ≥1 раза в год, наличие стойких миастенических проявлений, ухудшающих работоспособность и самообслуживание пациентов (эффект D).

Статистическую обработку результатов проводили в операционной системе Windows XP с использованием программы MS Excel, пакета прикладных программ Statistica 6.0. Средние значения показателей представлены со стандартными ошибками ( $M \pm m$ ). Достоверность различий средних значений показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Лечение больных миастенией в большинстве случаев начинали с назначения АХЭП. Вопрос о дозах и схеме применения АХЭП решали на основании данных прозериновой пробы с учетом степени компенсации миастенических симптомов, наличия побочных явлений. Суточную дозу АХЭП подбирали индивидуально для каждого пациента. Суточная доза пиридостигмина колебалась от 30 до 360 мг, средняя – 116,3±81,1 мг. При генерализованной форме миастении средняя суточная доза пиридостигмина составила 121,9±79,7 мг; при глазной – 82,5±7,2 мг.

К моменту анализа 98 (26,3%) пациентов не получали АХЭП. Из них у 10,7% констатирована безмедикаментозная ремиссия после успешно проведенной тимэктомии; 5,1% не нуждались в приеме пиридостигмина в связи с хорошим эффектом терапии цитостатиками (3%) или ГК (2,1%), 7,8% – в связи с легким (эпизодическим) течением заболевания и 2,7% – в связи с незначительным эффектом АХЭП (относительная прозеринорезистентность).

В табл. 1 указаны средние суточные дозы пиридостигмина в зависимости от особенностей течения заболевания и применения других видов лечения.

Средняя суточная доза пиридостигмина уменьшалась с увеличением длительности заболевания, что может свидетельствовать об определенной стабилизации состояния пациентов, в том числе вследствие проводимой терапии. Наиболее значимое уменьшение дозы АХЭП было связано с хирургическим лечением (тимэктомией). Также обращает на

Таблица 1. Средние суточные дозы пиридостигмина в зависимости от клинических особенностей болезни

Характеристика больных	Генерализованная форма		Глазная форма	
	средняя суточная доза, мг	p	средняя суточная доза, мг	p
Длительность течения, годы:				
1–5 (1)	142,3±79,1		103,0±69,4	
6–10 (2)	109,7±82,5*	0,006	77,6±80,8	
>10 (3)	111,4±78,6**	0,003	62,0±82,1	
Возраст начала болезни, годы:				
<40 (1)	107,0±80,7		50,8±79,0	
>40 (2)	137,4±75,0*	0,0005	110,0±65,1*	0,003
Хирургическое лечение:				
тимэктомия (1)	95,9±84,8		72,0±98,6	
без операции (2)	139,1±70,3*	0,000001	83,5±76,0	
Терапия ГК:				
не проводилась (1)	101,6±75,4		78,9±78,1	
однократный курс (2)	118,6±76,2		88,1±76,9	
повторно или постоянно (3)	156,2±79,6**	0,000003	99,2±74,9	
Цитостатическая терапия:				
не проводилась (1)	122,4±78,6		73,5±77,5	
проводилась (2)	119,1±82,3		145,7±36,5	0,01

**Примечание.** Цифры в скобках (1), (2), (3) – группы сравнения. \* – достоверные различия между 1-й и 2-й группами сравнения; \*\* – достоверные различия между 1-й и 3-й группами сравнения.

себя внимание снижение потребности в симптоматической терапии на фоне лечения цитостатиками. Отмечены достоверные различия в дозах АХЭП в зависимости от возраста начала болезни как при генерализованной, так и при глазной форме миастении.

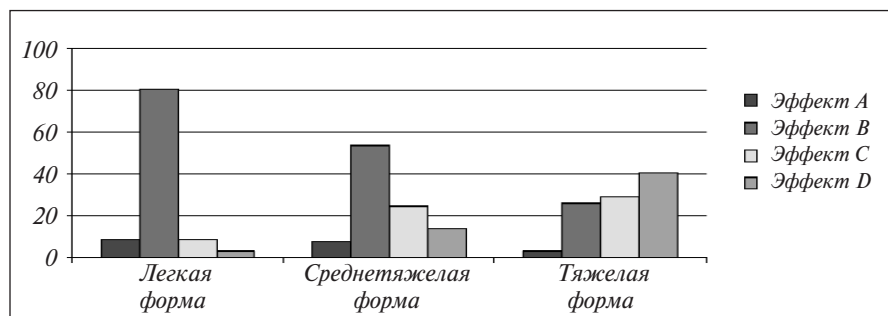
У пациентов с генерализованной формой миастении проведено сравнение суточной дозы препарата в зависимости от тяжести течения болезни. Средняя суточная доза закономерно была наименьшей (99,1±73,3 мг) при легкой степени тяжести миастении. При среднетяжелой и тяжелой миастении средняя суточная доза пиридостигмина составила 118,4±75,1 и 173,3±82,3 мг соответственно. Различия показателей было достоверным при сравнении групп с легким и тяжелым течением и при сравнении групп со среднетяжелым и тяжелым течением при высоком уровне значимости различий (p<0,0001).

Значительной части больных для достижения ремиссии и компенсации состояния требовалась иммуносупрессия. ГК-терапию проводили для купирования обострений

заболевания; при его прогрессирующем течении; при среднетяжелой и тяжелой степени выраженности симптомов на фоне недостаточной эффективности АХЭП; в период подготовки к тимэктомии; в послеоперационном периоде.

Преднизолон назначали в дозе 1 мг на 1 кг массы тела ежедневно до улучшения или стабилизации состояния, что занимало 10–45 дней. В дальнейшем переводили больных на прием препарата через день с постепенным медленным снижением дозы до полной отмены преднизолона (при сохранении достигнутой степени улучшения и стабильном состоянии) или назначали поддерживающую дозу, которая обычно составляла 30–50% начальной. В тяжелых случаях начальную дозу преднизолона повышали до 1,5–5 мг/кг и вводили внутримышечно дробно. После достижения улучшения сразу переходили на пероральный прием препарата в дозе 1 мг/кг. Первый курс преднизолона длился 6–12 мес. При ухудшении состояния после прекращения приема ГК в течение 6 мес назначали более длительный повторный курс с использованием поддерживающей дозы или решали вопрос о назначении цитостатических препаратов.

Ряд авторов подчеркивает, что в начале терапии преднизолоном может наступить ухудшение состояния [17, 19]. В нашем наблюдении такое ухудшение отмечено в 37,1% случаев и проявлялось нарастанием мышечной слабости и утомляемости, бульбарных симптомов. Ухудшение состояния в начале лечения ГК чаще всего наблюдалось у пациентов старшей возрастной группы с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. В связи с такой первоначальной реакцией на большие дозы ГК тера-



**Рис. 1.** Эффективность терапии ГК в зависимости от степени тяжести генерализованной миастении. По оси абсцисс – степень тяжести, по оси ординат – число больных (в %), у которых достигнута различная степень компенсации

пию преднизолоном и его аналогами начинали в условиях стационара, дозу препарата повышали постепенно в течение 3–7 дней.

Терапию ГК получали 57,1% больных. На постоянной терапии преднизолоном находились 4,8% пациентов; повторные курсы гормонотерапии проводили в 16,4% случаев; однократный курс лечения преднизолоном получили 35,9% больных. У 95,3% больных, получавших ГК, имелась генерализованная форма миастении, у 4,7% – глазная. Средний возраст больных в начале болезни составил  $41,8 \pm 19,2$  года. При генерализованной миастении преобладала среднетяжелая форма (52,2%). На долю легкой и тяжелой форм приходилось 17,7 и 18,2% соответственно. Бульбарные проявления доминировали в клинической картине у 62,6% больных. Эффективность ГК-терапии при генерализованной форме миастении в зависимости от степени ее тяжести на момент начала лечения представлена на рис. 1. В целом гормональная терапия была эффективна в 80,3% случаев.

После курса ГК-терапии у 7,5% больных отмечалась безмедикаментозная ремиссия, у 50,2% – компенсация состояния на фоне приема АХЭП. Дозу пиридостигмина снижали в среднем на  $28,4 \pm 29,6$  мг/сут.

Иммуносупрессивная терапия с применением ГК была эффективна и в группе самых тяжелых пациентов. Даже если улучшения состояния достигнуть не удавалось, прогрессирование болезни прекращалось. У 11,3% пациентов стабилизации состояния на фоне приема преднизолона не наблюдалось.

Терапия ГК сопровождается развитием серьезных побочных эффектов, которые в ряде случаев ограничивают ее применение.

Нами была проанализирована частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне приема преднизолона и его аналогов (табл. 2).

НЯ в виде выраженных вегетативно-сосудистых реакций явились причиной прекращения ГК-терапии в 7 (3,2%) случаях. У 1 больной желудочно-кишечное кровотечение и декомпенсация сахарного диабета (СД) привели к развитию полиорганной недостаточности и смерти. Среди побочных эффектов наиболее часто регистрировали увеличение массы тела, вегетативные кризы, артериальную гипертонию и эрозивно-язвенные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки. Для снижения риска развития осложнений ГК-терапии всем больным рекомендовали прием ингибиторов протонной помпы, препаратов кальция, низкоуглеводную диету, контроль артериального давления и сахара крови.

Частота осложнений в большей степени зависела от длительности применения ГК. При однократном курсе преднизолона, принимаемого пациентом через день, побочные явления развивались значительно реже. Исключе-

Таблица 2. Частота НЯ, развившихся на фоне приема ГК

НЯ	Количество больных (%)
Лейкоцитоз	163(76,5)
Увеличение массы тела на 5–10 кг	149(69,9)
>10 кг	98(46,0)
	18(8,4)
Эрозивно-язвенный гастрит и дуоденит осложнившийся кровотечением	47(22,1)
	5(2,3)
Вегетативные кризы	34(15,9)
Артериальная гипертония	27(12,7)
Нарушение менструального цикла	11/94(11,7)*
СД (впервые развившийся)	19(8,9)
Прогрессирование катаракты с выраженным нарушением зрения	17(8,0)
	2(0,9)
Остеопороз (клинически значимый) осложнившийся переломами	15(7,0)
	3(1,4)
Повышение частоты простудных заболеваний	12(5,6)
Рецидивирующая герпетическая инфекция	5(2,3)
Миопатия	5(2,3)
Синдром Кушинга	3(1,4)

**Примечание.** \* – показатель рассчитывали у пациенток детородного возраста.

ние составляли эндокринно-обменные и желудочно-кишечные нарушения. Развитие клинически выраженного миопатического синдрома, подтвержденного данными электромиографии, было выявлено только в случаях непрерывного приема ГК >10 лет.

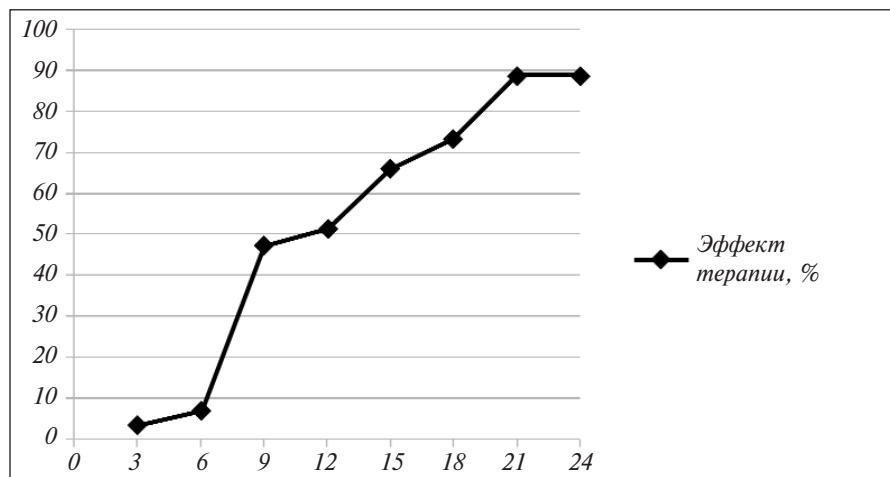
Вторым фактором, влияющим на частоту побочных эффектов ГК-терапии, был возраст. Такие осложнения лечения, как клинически значимый остеопороз, прогрессирование катаракты, СД, артериальная гипертония развивались в подавляющем большинстве случаев у больных 60 лет и старше.

Среди проблем, связанных с применением ГК при миастении, необходимо отметить возможность регресса симптомов после окончания терапии. Длительность эффекта ГК-терапии после ее завершения в нашем наблюдении колебалась от 4 нед до многих лет. Временным критерием, характеризующим стабильный эффект курса ГК-терапии, считали 6 мес. После курсового лечения преднизолоном стабильный эффект отмечался у 76,4% больных. Наибольшее число пациентов со стойким эффектом (80,4%) было среди прошедших курс гормональной терапии в первый год заболевания.

В случае ухудшения состояния ранее чем через 6 мес решали вопрос о назначении постоянного длительного приема ГК в поддерживающей дозе или переходе к терапии цитостатиками.

В Самарском миастеническом центре проводили лечение азатиоприном и ЦСА. Цитостатическую терапию >18 мес получали 72 (19,3%) пациента. Из них 44,4% составили больные старше 60 лет. Большая часть больных (84,7%) получала азатиоприн в дозе 1,5–2 мг/кг в сутки. Максимальная длительность приема азатиоприна – 74 мес.





**Рис. 2.** Динамика достижения компенсации в зависимости от длительности приема азатиоприна. По оси абсцисс — длительность лечения (в месяцах), по оси ординат — число пациентов (в %), у которых достигнута компенсация

**Таблица 3.** Частота НЯ при применении цитостатиков

НЯ	Азатиоприн (n=76), абс. (%)	ЦСА (n=12), абс. (%)
Миалгии/артралгии	12(15,8)	—
Желудочно-кишечные расстройства	7(9,2)	1(8,3)
Нарушение кроветворения	5(6,6)	1(8,3)
Гепатотоксичность	4(5,3)	—
Алоpecia	9(11,8)	—
Кожная сыпь	4(5,3)	—
Гирсутизм	—	1(8,3)
Гипертрофия десен	—	1(8,3)
Злокачественные новообразования	3(3,9)	—
Парестезии	—	2(16,7)
Головная боль	2(2,6)	3(25,0)

ЦСА использовали в дозе 2–2,5 мг/кг в сутки. Наибольшая длительность приема ЦСА составила 28 мес. Цитостатики применяли в группе пациентов с тяжелым и средне-тяжелым прогрессирующим течением болезни. Непосредственными показаниями к назначению цитостатической терапии являлись отсутствие эффекта или нестойкий эффект ГК, развитие выраженных НЯ при длительной иммуносупрессивной терапии. У 11,1% больных применение цитостатиков привело к безмедикаментозной ремиссии; у 18,1% сохранялась хорошая степень компенсации на фоне приема АХЭП после прекращения лечения азатиоприном или ЦС; у 26,4% достигнута ремиссия вследствие приема цитостатиков без применения АХЭП; у 33,3% сохранялась стабильная компенсация на фоне приема цитостатиков и небольших доз АХЭП. В целом лечение было эффективным в 88,9% случаев.

Особенность терапии азатиоприном состояла в том, что эффект наступал достаточно медленно. В нашем наблюдении первые признаки улучшения были отмечены через 2–7 нед после начала лечения, средний срок наступления улучшения —  $13,5 \pm 5,3$  мес. На рис. 2 представлено количество больных с компенсацией состояния в зависимости от длительности приема азатиоприна.

При лечении ЦСА эффект наступал быстрее, средняя длительность терапии составила  $4,5 \pm 1,7$  мес. Дозы АХЭП на фоне лечения цитостатиками снизились в среднем на  $60,4 \pm 60,3$  мг/сут.

При отсутствии компенсации проявлений миастении после 24 мес постоянного приема цитостатиков или ухудшении состояния на 2-м году приема препарата терапия считалась неэффективной.

Ограничения в применении цитостатиков связаны с их серьезными НЯ (табл. 3).

Терапию азатиоприном в связи с развитием серьезных НЯ отменили у 15 (19,7%) пациентов. Чаще всего причинами прекращения приема препарата были выраженные желудочно-кишечные расстройства в виде тошноты, рвоты, диареи (у 4 пациентов), угнетение кроветворения в виде лейкопении и тромбоцитопении (у 2), анемии (у 1). У 3 больных отмена азатиоприна была связана с повышением уровня билирубина, печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы. Появление кожной сыпи привело к прекращению цитостатической терапии у 2 больных. Все перечисленные НЯ развились в первые 2 мес приема препарата, прекращение терапии привело к нормализации состояния.

У 3 пациентов через 4–6 мес лечения азатиоприном обнаружены онкологические заболевания (рак легкого, желудка и аденокарцинома простаты), терапия была прервана. В данном случае сделать однозначный вывод о канцерогенном влиянии азатиоприна сложно, так как длительность приема, а следовательно, и суммарная доза препарата были относительно невелики. Во всех остальных случаях НЯ были легкими или умеренными. Симптомы регрессировали при снижении дозы препарата и не требовали отмены терапии.

У 1 пациентки лечение ЦСА было прервано через 4 мес в связи с развитием лейкопении и анемии, а также гирсутизма и гипертрофии десен.

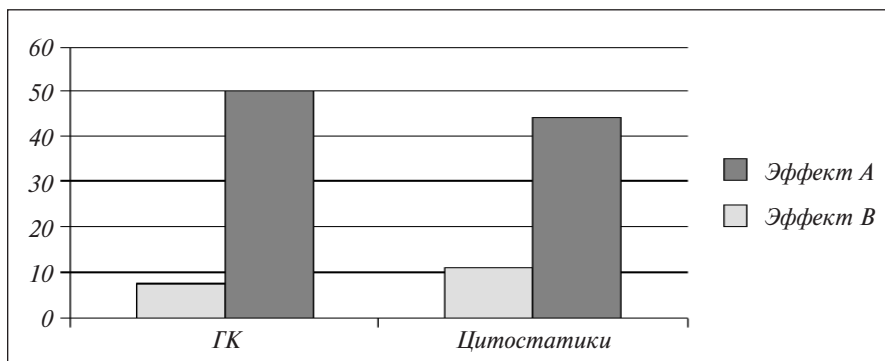
Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии ГК и цитостатиками дало сходные результаты. При лечении преднизолоном и его аналогами безмедикаментозная и медикаментозная ремиссия (эффект А+В) достигнута

у 57,7% больных. В группе пациентов, получавших цитостатическую терапию, аналогичный показатель составил 55,6%. В этой группе было больше больных с безмедикаментозной ремиссией. Если учесть, что цитостатики назначали тем больным, у которых применение ГК оказалось недостаточно успешным, можно говорить о более высокой эффективности цитостатической терапии. На рис. 3 представлены результаты лечения ГК и цитостатиками.

Таким образом, современные достижения в лечении миастении позволяют считать ее потенциально курябельной. В нашем исследовании на фоне терапии стабилизации процесса и улучшения состояния удалось достигнуть в 88,2% случаев. Лечение включало два этапа: контроль симптомов благодаря применению АХЭП и иммуносупрессию. Компенсация состояния только при использовании АХЭП отмечена в 30,3% случаев. Средняя суточная доза пиридостигмина уменьшалась с увеличением длительности заболевания. Потребность в АХЭП значительно снижалась после тимэктомии и на фоне лечения цитостатиками.

В большинстве случаев для достижения компенсации состояния применяли АХЭП в сочетании с иммуносупрессией ГК и/или цитостатиками. Терапию ГК получали 57,1% больных. Она была эффективна в 80,3% случаев. У больных с наиболее тяжелой формой миастении ГК-терапия оказывалась эффективной в 59% случаев.

Цитостатическую терапию >18 мес получали 19,3% больных. Лечение цитостатиками дало хороший результат в 88,9% наблюдений. Отмечена практически одинаковая эффективность терапии ГК и цитостатиками. Тем не менее лечение цитостатиками привело к безмедикаментозной ремиссии у большего числа пациентов, и в случае необходимости продолжения поддерживающей терапии АХЭП дало возможность более существенно снизить дозу препарата. Недостатками данного вида лечения являются медленное наступление эффекта и риск развития серьезных НЯ. Комплексное этапное и индивидуально подобранное лечение миастении в подавляющем большинстве случаев позволяет улучшить клиническое состояние и продлить жизнь пациентов.



**Рис. 3.** Сравнение эффективности лечения больных миастенией ГК и цитостатиками. По оси абсцисс – вид лечения, по оси ординат – число пациентов (в %), у которых достигнута безмедикаментозная (эффект А) и медикаментозная (эффект В) ремиссия

## ЛИТЕРАТУРА

- Кузин МИ, Гехт БМ. Миастения. Москва: Медицина; 1996. 224 с. [Kuzin MI, Gekht BM. Miasteniya. Moscow: Meditsina; 1996. 224 p.]
- Лайсек РП, Барчи РЛ. Миастения. Москва: Медицина; 1984. 272 с. [Laysek RP, Barchi RL. Miasteniya. Moscow: Meditsina; 1984. 272 p.]
- Kaminski HJ. Myasthenia gravis and related disorders. Springer Verlag. 2008; 310.
- Санадзе АГ. Миастения и миастенические синдромы. Москва: Литера; 2012. 255 с. [Sanadze AG. Miasteniya i miastenicheskie sindromy. Moscow: Litera; 2012. 255 p.]
- Ишмухаметова АТ, Мусин РГ, Хидиятова ИМ, Магжанов РВ. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан. Неврологический журнал. 2006;6:16–21. [Ishmukhametova AT, Musin RG, Khidiyatova IM, Magzhanov RV. Epidemiological investigation of myasthenia gravis in Bashkortostan Republik. Nevrologicheskiy zhurnal. 2006;6:16–21.]
- Пономарева ЕН. Миастения: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения. Минск: МЕТ; 2002. 175 с. [Ponomareva EN. Miasteniya: klinika, patogenez, differentsial'naya diagnostika, taktika vedeniya. Moscow: MET; 2002. 175 p.]
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010;10:46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46.
- Matney SE, Huff DR. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Consult Pharm. 2007;22(3):239–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.4140/TCP.n.2007.239>.
- Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(1):89–96. DOI: 10.1007/s11910-010-0151-1.
- Punga AR, Sawada M, Stalberg EV. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(3):300–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20935>.
- Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;16(2):CD006986. DOI: 10.1002/14651858.CD006986.pub2.
- Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010;43(5–6):428–35. DOI: 10.3109/08916930903518107.
- Diaz–Manera J, Rojas–Garcia R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis. Expert Opin Pharmacother. 2009;10(8):1329–42. DOI: 10.1517/14656560902950619.
- Kawaguchi N. Immunosuppressive / immunomodulating therapies in myasthenia gravis-at present and in the near future. Brain Nerve. 2011;63(7):737–43.
- Luther C, Adamopoulou E, Stoeckle C et al. Prednisolone treatment induces tolerogenic dendritic cells and a regulatory milieu in myasthenia gravis patients. J Immunol. 2009;183(2):841–8. DOI: 10.4049/jimmunol.0802046. Epub 2009 Jun 19.
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2010;17(7):893–902. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>.
- Penisson–Besnier I. Treatment of autoimmune myasthenia. Rev Neurol (Paris). 2010;166(4):400–5.
- Hart IK, Sharshar T, Sathasivam S. Immunosuppressant drugs for myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(1):5–6. DOI: 10.1136/jnnp.2008.144980.
- Schneider–Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD002828.