Suvremeno liječenje miastenije gravis

Višić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:213317

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Višić

SUVREMENO LIJEČENJE MIASTENIJE GRAVIS

Diplomski rad

Akademska godina:

2016./2017.

Mentor:

doc. dr. sc. Ivica Bilić, dr. med

Split, srpanj, 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Višić

SUVREMENO LIJEČENJE MIASTENIJE GRAVIS

Diplomski rad

Akademska godina:

2016./2017.

Mentor:

doc. dr. sc. Ivica Bilić, dr. med

Split, srpanj, 2017.

SADRŽAJ

1.UVOD.....1

1.1. Opći podaci.....2

1.1.1. Patofiziologija..... 2

1.1.2. Epidemiologija.....3

1.1.2. Uloga timusa.....3

1.1.4. Histopatologija.....4

1.1.5. Klinička slika.....4

1.1.6. Dijagnoza.....6

1.1.7. Diferencijalna dijagnoza.....7

1.2. Povijesni osvrt.....7

1.2.1. Umjetna respiracija.....8

1.2.2. Farmakoterapija.....9

1.2.3. Timektomija.....10

1.2.4. Radioterapija.....11

1.2.5. Plazmafereza.....11

1.2.6. Imunoglobulini.....12

1.3. Terapija.....12

1.3.1. Simptomatsko liječenje.....13

1.3.1.1. Piridostigmin.....13

1.3.1.2. Drugi inhibitori acetilkolinesteraze.....14

1.3.1.3. Podnošljivost.....15

1.3.2. Imunosupresivno liječenje.....15

1.3.2.1 Kortikosteroidi.....16

1.3.2.1.1. Prednizon.....16

1.3.2.1.2. Nuspojave.....17

1.3.2.2. Nesteroidni imunosupresivi.....17

1.3.2.2.1. Azatioprin.....18

1.3.2.2.2.Ciklosporin A.....19

1.3.2.2.3. Mikofenolat mofetil.....19

1.3.2.2.4. Rituksimab.....20

1.3.3. Timektomija.....21

1.3.4. Liječenje akutnih pogoršanja.....23

1.3.4.1. Potporne mjere.....23

1.3.4.2. Specifično liječenje.....24

1.3.4.2.1.Izmjena plazme.....24

1.3.4.2.1.1. Plazmafereza.....24

1.3.4.2.1.2. Imunoadsorpcija.....25

1.3.4.2.2. Imunoglobulini.....26

1.4. Liječenje MuSK pozitivnog oblika miastenije gravis.....27

1.5. Liječenje miastenije gravis u trudnoći.....27

2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....29

3. MATERIJALI I METODE.....31

4. REZULTATI.....33

5. RASPRAVA.....38

6. ZAKLJUČAK.....42

7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....44

8. SAŽETAK.....49

9. SUMMARY.....51

10. ŽIVOTOPIS.....53

1. UVOD

Miastenia gravis (MG) je autoimuna neuromuskularna bolest i najčešći primarni poremećaj neuromuskularne spojnice. (1, 2) Najčešće je uzrokovana stečenim imunološkim poremećajem, no u nekim slučajevima rezultat je genetskih grešaka koje rezultiraju promjenama u području spojnice. (2) Karakterizirana je bezbolnom, promjenjivom slabošću skeletnih mišića koja se pogoršava u naporu, a poboljšava odmorom. (1)

Naziv miastenia gravis dolazi od grčkih naziva za mišić i slabost te od latinskog *gravis*, što znači težak, ozbiljan. (3)

1.1. Opći podaci

1.1.1. Patofiziologija

Značajka neuromuskularnih bolesti je poremećaj prijenosa živčanog impulsa sa živčanog na mišićno vlakno u smislu smanjenja ili nemogućnosti prijenosa, što vodi u poremećaj motoričkih fukcija. Normalno, pristizanjem akcijskog potencijala do presinaptičkih živčanih završetaka, otvaraju se voltažni kalcijski kanali te porast unutarstanične koncentracije kalcija izaziva otpuštanje neurotransmitora acetilkolina u sinaptičku pukotinu. Acetilkolin se veže za nikotinske receptore na postsinaptičkoj membrani mišićnog vlakna, što uzrokuje otvaranje natrijskih kanala i utok natrija koji dovodi do depolarizacije mišićnog vlakna. (4)

Prema lokalizaciji patoloških promjena, razlikujemo presinaptičke i postsinaptičke poremećaje. Miastenija gravis ubraja se u postsinaptičke poremećaje. S obzirom na etiologiju, razlikujemo autoimuni i kongenitalni oblik. Češći je autoimuni oblik koji je prisutan u 90% bolesnika, a nastaje zbog nastanka antitijela na postsinaptičke nikotinske acetilkolinske receptore membrane poprečnoprugastog mišićnog vlakna, anti-AchR antitijela. Rezultat je blokada u širenju akcijskog potencijala zbog čega se mišićno vlakno ne može kontrahirati. (4) Postoje tri mehanizma kojima anti-AchR antitijela nakon vezanja za receptore prekidaju neuromišićni transport. Prvim se pokreće sustav komplementa, što rezultira formiranjem kompleksa koji napada membrane i posljedičnog lokaliziranog uništenja postsinaptičke membrane, s gubitkom normalnih nabora. Drugim mehanizmom dolazi do međusobnog povezivanja receptora te njihove endocitoze i degradacije unutar mišićnog vlakna, čime se smanjuje broj receptora na njegovoj membrani. Treći način je sprječavanje vezanja acetilkolina za vlastite receptore. (5)

Anti-AchR antitijela nisu detektabilna u svih bolesnika. (4) Oko 10% oboljelih je seronegativno, a u 40% takvih prisutna su anti-Musk antitijela. (2) To su antitijela na mišić specifičnu tirozin kinazu, koja je ključna za grupiranje postsinaptičkih acetilkolinskih receptora tijekom fetalnog razvoja i ostaje važna za sazrijevanje i održavanje adultne neuromuskularne spojnice. (6)

Novije studije otkrile su, kod dijela dvostruko seronegativnih bolesnika, autoantitijela protiv s lipoproteinskim receptorom niske gustoće povezanog proteina 4 (LRP4). To je agrinski receptor ključan za formiranje i održavanje neuromuskularne spojnice. (7) LRP4, kao i MuSK, nije uključen izravno u neuromuskularni prijenos, već u sazrijevanje motoričke završne ploče. (8) Agrin koji se otpušta sa živčanog završetka, veže se za LRP4 te taj kompleks aktivirajući MuSK usmjerava oblikovanje neuromuskularne spojnice. Navedeno blokiraju anti-LRP4 antitijela dvama mehanizmima: endocitozom receptora te aktivacijom komplementa koji dovodi do fragmentacije i razaranja neuromišićne spojnice. (7)

1.1.2. Epidemiologija

Incidencija i prevalencija miastenije gravis rastu, dijelom kao rezultat napretka u dijagnostici, a dijelom zbog duljeg preživljenja oboljelih zahvaljujući poboljšanju terapije. (1) Prevalencija je 1 na 10.000-20.000 osoba. (4) Može se javiti u svakoj životnoj dobi, pogađa sve etničke grupe i oba spola, no češća je kod žena mlađih od 40 godina i muškaraca starijih od 60 godina. (9) Globalno gledano, žene obolijevaju tri puta češće od muškaraca. (4)

1.1.3. Uloga timusa

Timus je žlijezda koja ima važnu ulogu u razvoju imunološkog sustava u ranoj životnoj dobi. Nešto je veći u djetinjstvu, raste do puberteta, a zatim se smanjuje do potpune involucije i zamjene masnim tkivom u odrasloj dobi. Kod nekih odraslih oboljelih od MG, žlijezda ostaje uvećana. (9) Abnormalnost timusa prisutna je 80% bolesnika. (4) Nejasna je priroda povezanosti s miastenijom gravis, iako bi, budući da je timus središnji organ imunološke autotolerancije, bilo logično pretpostaviti da poremećaji timusa uzrokuju poremećaj autotolerancije i posljedično nastanak autoantitijela na acetilkolinske receptore. Sadrži sve elemente potrebne za patogenezu bolesti: stanice koje izražavaju AchR antigen,

antigen prezentirajuće te imunokompetentne T stanice. Uvećanje žlijezde događa se zbog hiperplazije germinativnih centara, gdje se odvija interakcija pomagačkih T limfocita i B limfocita te posljedična proizvodnja antitijela. Kada se tkivo timusa, izolirano od oboljelih od miastenije gravis, implantira u imunodeficijentnog miša, proizvodi anti-AchR antitijela. Međutim, još je nejasno je li uloga timusa u patogenezi MG primarna ili sekundarna. (2)

U deset posto slučajeva riječ je o tumoru, većinom benignom (timom), dobro diferenciranom i inkapsuliranom, te se može kirurški ukloniti u cijelosti. Pacijenti s timomom uglavnom imaju ozbiljniju bolest, višu razinu antitijela i izraženije abnormalnosti u nalazima elektromiografije. Timom je učestaliji što se simptomi jave ranije. (2)

1.1.4. Histopatologija

Mišićna biopsija radi se u svrhu isključenja alternativnih dijagnoza. Broj mišića dostupnih za biopsiju je ograničen. Obično se uzima uzorak mišića udova *(m. quadriceps, m. deltoideus)*, a u kongenitalnoj miasteniji gravis uzorak međurebrenih mišića. Ono što se zasada zna jest da se histopatologija uzoraka uzetih od oboljelih koji su seropozitivni te od onih seronegativnih, ali s pozitivnim anti-MuSK antitijelima, razlikuje. U bioptatima koji pripadaju pacijentima s anti-AchR antitijelima uočene su fokalne i uglavnom nespecifične promjene, a radi se o atrofiji mišićnih vlakana, dok su mišići bolesnika s anti-MuSK antitijelima relativno očuvani od atrofije, ali slike njihove ultrastrukture pokazuju blage miopatske promjene. (1)

1.1.5. Klinička slika

U kliničkoj slici karakteristična je promjenjiva slabost skeletnih mišića nakon fizičke aktivnosti i prolazno poboljšanje nakon odmora. Iako može zahvatiti bilo koji voljni mišić u organizmu, uglavnom je pogođena okularna, mimična te orofaringealna muskulatura. Nastup simptoma može biti iznenadan i nerijetko se uzrok ne prepozna odmah. Dvije trećine bolesnika javlja se zbog spuštanja kapaka i dvoslika. U dijela pacijenata inicijalni simptomi su otežano gutanje, disfonija, smetnje govora, nazalan prizvuk u glasu i poteškoće sa žvakanjem, a u svega 10% slabost mišića ekstremiteta. (2)

S obzirom na dominantne simptome i znakove, miastenija gravis dijeli se na okularni, generalizirani i neonatalni oblik. Za čisti okularni oblik, tipične su dvoslike i spuštanje kapaka. Zjenice nisu zahvaćene. Ako su nakon dvije godine simptomi i dalje ograničeni na mišiće oka, posrijedi je dobroćudni tip bolesti. U slučaju širenja izvan okularnih mišića, razvija se lakši ili teži generalizirani oblik obilježen, osim okularnim smetnjama, i fluktuacijom bulbarnih simptoma. Smetnje se pojačavaju kasnije tijekom dana i prolazno smanjuju nakon odmora odmorom. (4) Simptomi fluktuiraju tijekom kratkog perioda, a onda postaju progresivni kroz nekoliko godina, u aktivnoj fazi, nakon čega slijedi inaktivna faza u kojoj i dalje postoje fluktuacije, ali zbog umora, bolesti ili drugog čimbenika. (2) Napredovanjem, bolest zahvaća i veće mišiće, a progresija ide obično u kraniokaudalnom smjeru, tako da su udovi posljednji zahvaćeni. (2, 6) Nakon petnaest do dvadeset godina slabost postaje fiksna te je kod najteže zahvaćenih mišića reducirana mišićna masa. (2) Sistemske bolesti, naročito virusne respiratorne infekcije, emocionalni stres, hipotiroidizam ili hipertiroidizam, neki lijekovi, trudnoća i menstrualni ciklus mogu uzrokovati egzacerbaciju miastenije gravis u vidu miasteničkih kriza čiji je vodeći znak respiratorna insuficijencija kao posljedica zatajenja dišne muskulature. (2, 4)

U stupnjevanju težine MG, najčešće se koristi podjela prema Ossermanu: (4)

Tip 1 – čisti okularni oblik

Tip 2a – blagi generalizirani i okularni oblik, sporo progresivan, bez kriza, zadovoljavajućeg odgovora na lijekove

Tip 2b – umjereno teški generalizirani oblik s blažim bulbarnim simptomima; bez kriza, odgovor na lijekove je manji od zadovoljavajućeg

Tip 3 – akutni fulminantni oblik s brzom progresijom simptoma, s respiratornim krizama i slabim odgovorom na lijekove

Tip 4 – teški kasni oblik (4, 10)

Prolazni neonatalni oblik prisutan je u 20% novorođenčadi rođenih od oboljelih majki. Uzrokuju ga antitijela koja preko posteljice ulaze u djetetovu cirkulaciju. Javljaju se mlohavost, poteškoće pri plakanju i hranjenju koji prolaze kako se smanjuje titar antitijela. Zbog izraženih bulbarnih simptoma, moguća je aspiracijska pneumonija koja dovodi do respiratornih komplikacija. Osim neonatalnog, djeca mogu imati kongenitalni oblik koji je

uzrokovan genskim defektom presinaptičkih ili postsinaptičkih proteina. Manifestira se generaliziranim oblikom, kao i miastenija gravis uzrokovana lijekovima. Neki od lijekova koji mogu uzrokovati taj toksični oblik bolesti su aminoglikozidi, penicilamin, interferon, alfa-fenitoin, trimetadion. (4)

1.1.6. Dijagnoza

Za postavljanje dijagnoze miastenije gravis, važna je anamneza, iz koje je vrijedan podatak o tipičnoj fluktuaciji simptoma pri umoru. U bolesnika s okularnim tipom bolesti forsirano gledanje prema gore u trajaju od 2 minute može pojačati ptozu. Osim anamneze i kliničke slike, važan je i rezultat tenzilonskog testa ili testa s neostigminom. U tenzilonskom testu intravenski se pacijentima daje 10 mg tenzilona, to jest, edrofonij klorida, što u bolesnika s miastenijom gravis dovodi do poboljšanja mišićne snage. Oporavak nastupa brzo, ali je kratkotrajan. (4) Edrofonij je korisniji u bolesnika s ptozom i oftalmoplegijom, nego u onih sa slabošću drugih mišića. (2) U drugom testu intramuskularno se primjenjuje neostigmin u dozi 1,5 mg. Može izazvati muskarinsko kolinergičke nuspojave kao što su abdominalni grčevi, mučnina, usporen rad srca i pojačano lučenje sline, pa je prije primjene potrebno pripremiti antidot atropin sulfat. Oporavak mišićne snage je dulji i uglavnom traje oko jedan sat. (4)

CT snimkom medijastinuma može se, ukoliko postoji, uočiti timom. Laboratorijskim pretragama detektiraju se antitijela na acetilkolinske receptore te anti-MuSK antitijela. (4) U nekim slučajevima, kod bolesnika s manifestnom bolešću antitijela su odsutna u vrijeme pojave simptoma, a kasnije se mogu dokazati. Serumska koncentracija anti-AchR antitijela je različita među pacijentima sa sličnim stupnjem mišićne slabosti. Koncentracija može biti povećana kod oboljelih od sistemskog eritematoznog lupusa, amiotrofične lateralne skleroze, kod upalne neuropatije ili zdravih rođaka osoba s miastenijom gravis. Mogući su i lažno pozitivni nalazi ukoliko je krv za testiranje uzeta u roku od 48 sati od operacije tijekom koje su se koristili opća anestezija i mišićni relaksansi. Kod nekih bolesnika negativna su i anti-MuSK i anti-AchR antitijela, no uredni laboratorijski nalazi ne isključuju bolest. (2) U tom slučaju, dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, odgovoru na inhibitore acetilkolinesteraze i elektrodijagnostičkim pretragama. Elektromioneurografija (EMNG) s repetitivnom supramaksimalnom stimulacijom pokazuje pad amplitude akcijskog potencijala mišića, no može biti i uredna kod bolesnika s blagom kliničkom slikom ili kod okularnog oblika. (4) Kod

oboljelih je amplituda odgovora na četvrti ili peti niskofrekventni živčani podražaj minimalno 10% manja od početne vrijednosti. (2) *„Single fiber"* elektromiografija najosjetljiviji je test i abnormalan je u gotovo svih oboljelih, a ukazuje na povećanu varijabilnost između akcijskih potencijala na istom vlaknu. (2, 4) Ovim testovima potrebno je isključiti miopatiju i distrofije u bolesnika kod kojih su pogođeni ekstraokularni mišići. (4)

Često se miastenija gravis ne prepozna odmah po javljanju bolesnika, pa tako može proći i nekoliko mjeseci, pa čak i godina prije no što se postavi ispravna dijagnoza. To se odnosi na blage oblike bolesti. Neobična distribucija i variranje simptoma, mogu navesti na sumnju na psihijatrijski poremećaj. Osim toga, bulbarni simptomi upućuju na intrakranijsko zbivanje, pa se obrada pogrešno usmjeri na otkrivanje moždanog udara ili tumora, a fokalna slabost i mišićna atrofija kod nekih bolesnika s pozitivnim anti-MuSK antitijelima sugeriraju miopatiju ili bolest motoneurona. (2)

1.1.7. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnodijagnostički, u obzir dolaze rana faza multiple skleroze, Miller-Fisherova varijanta Guillian-Barreovog sindroma, Lambert-Eatonov miastenični sindrom, bolest donjeg motoneurona, periodička paraliza, tumor moždanog debla, progresivna vanjska oftalmoplegija, bolest štitnjače, botulizam. (4)

1.2. Povijesni osvrt

Većinu napretka u liječenju miastenije gravis u zadnjih 125 godina možemo pripisati učinkovitosti općih medicinskih mjera kao što su napredak u respiratornoj skrbi i otkriće antibiotika. Kako je miastenija gravis tek 70-ih godina 20. stoljeća postala model autoimune bolesti, jasno je da većina terapije primjenjivane dotad nije imala racionalne temelje, a samo zahvaljujući sretnoj slučajnosti, učinkovitost acetilkolinesteraze aplicirane 1930-ih usmjerila je pažnju na neuromuskularnu spojnicu. (11)

Prvi opisani slučaj miastenije gravis vjerojatno je onaj američkog starosjedioca, poglavice Opechancanough-a umrlog 1664., a koji su zabilježili virginijski kroničari. Opisali su njegov izrazit umor, „macerirano meso", gubitak tonusa, nemogućnost hoda i „kapke toliko teške da nije mogao gledati ukoliko ih nisu pridržavali sluge". (5) Njemački liječnik Wilhelm

Erb bio je prvi koji je uočio, 1878. godine, da možda postoji poseban oblik bulbarne paralize koji ne slijedi tipičan tok progresivne bulbarne paralize. Također je prvi pokušao liječiti to stanje. (11) On je troje svojih pacijenata liječio galvanskom strujom. Kod pedesetpetogodišnjeg pacijenta postignuta je remisija, ali danas možemo zaključiti da se radilo o spontanoj remisiji, dok kod ostalih nije postignuto poboljšanje. (3) Elektrostimulacija je napuštena do dvadesetog stoljeća. Dapače, Hermann Oppenheim, u svojoj monografiji iz 1901. godine, preporučio je odmor i izbjegavanje mišićnog naprezanja. U sljedećoj dekadi, miastenija gravis liječena je i organoterapijom, organskim ekstraktima nadbubrežne žlijezde, štitnjače, hipofize i jajnika, pod pretpostavkom da se radi o endokrinom poremećaju i da se ove žlijezde, posebno štitnjača i timus, neutraliziraju. To je potkrijepljeno i nalazima tumora timusa prilikom obdukcije pacijenata oboljelih od miastenije, te slučajnim otkrićem poboljšanja simptoma nakon timektomije pacijentice s miastenijom gravis koja je indicirana zbog hipertireoze. U daljnjim pokušajima terapije korišteni su radioaktivni torij i rentgensko zračenje u području timusa. Rezultati su bili varijabilni. Sve to je dovelo do opisa miastenije kao „izvora obeshrabrenja za pacijenta i noćne more za liječnika." (11)

1.2.1.Umjetna respiracija

Umjetna respiracija u liječenju miastenije gravis prvi put se spominje 1890. godine u časopisu *Brain*, ali ne opisuje se točan postupak provođenja. Iako su liječnici u to vrijeme bili upoznati s traheostomijom i ventilacijom pozitivnim tlakom preko nazotrahealnih tubusa, nisu koristili te metode zbog straha od komplikacija poput emfizema i pneumotoraksa. S vremenom su konstruirani različiti uređaji koji su funkcionirali na principu intermitentnog negativnog tlaka. Najpoznatija su takozvana „čelična pluća" koja su u uporabu ušla 1929. godine, a u Sjedinjenim Američkim Državama su se koristila do 1960-ih. Ventilacija pozitivnim tlakom ponovno se počela upotrebljavati 50-ih godina, kada se u Europi pojavila epidemija poliomijelitisa. Osim umjetne ventilacije, napretku u liječenju miastenije gravis pridonijela su i otkrića sulfonamida i penicilina kao terapija upale pluća koja bi često pogoršala simptome. (11)

1.2.2. Farmakoterapija

Harriet Edgeworth, američka liječnica koja je sama bolovala od miastenije gravis, uzimala je efedrin i amjodaron za liječenje menstrualnih grčeva i shvatila da jedan od tih lijekova ima blagotvoran učinak na njene tegobe i dovodi do poboljšanja mišićne snage. Kasnije, 1929. g. pokusom je dokazala da je za to zaslužan efedrin. (3) Pravi terapijski proboj dogodio se 1934. godine kada je londonska liječnica Mary Walker od kolege neurologa čula da je MG kao otrovanje kurareom. Sjetila se da je njegov antidot fizostigmin i odlučila ga injicirati pacijentu oboljelom od miastenije gravis, s dramatično pozitivnim rezultatima. Uskoro je upotrijebila novi sintetski lijek, prostigmin koji je također pokazao učinkovitost u privremenom ublažavanju simptoma. (3, 11) Svoja otkrića opisala je u pismu upućenom časopisu *Lancet* u kojem je prvi put upotrijebila naziv „kriza“ za akutna pogoršanja kliničke slike. (11)

Od 1935. godine, kada je uveden u uporabu, neostigmin je postao neosporen lijek izbora u terapiji miastenije gravis. Međutim, zbog njegovog kratkog učinka, mogućnosti razvoja tolerancije i kolinergičkih nuspojava, nastavljena je potraga za optimalnim lijekom, između ostalog, i izmjenom same molekule neostigmina. Westerberg je 1951. godine predložila tenzilon kao terapiju, ali je zbog kratkotrajnog učinka ubrzo napušten. Mestinon, ili piridostigmin bromid, primijenjen 1945. godine, u istoj dozi kao neostigmin, pokazao se kao neuspješan pokušaj, ali devet godina poslije, izvješća su pokazala da četiri puta više doze piridostigmina izazivaju neostigminu jednak odgovor, uz manju toksičnost i bolje podnošenje od strane većine bolesnika. Piridostigmin je postao lijek izbora za kratkoročni tretman simptoma. (11)

Adrenokortikoropni hormon (ACTH) izoliran iz prednjeg režnja hipofize 1943. godine, pet godina poslije postao je komercijalno dostupak kao „kortikotropin“. Primijenjen je u bolnici u New York-u u dozi od 500 mg, kroz 5 dana na petnaestero pacijenata s MG te je kod desetero njih, u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko tjedana od primjene, postignuta značajna remisija. Tijekom 1950-ih godina objavljena su brojna izvješća o uspjehu i neuspjehu primjene kortikotropina. Većini bolesnika s početkom terapije stanje se pogoršavalo, no uskoro bi došlo do poboljšanja kliničke slike. Pedesetih godina su pripravljeni i sintetski glukokortikoidi, prednizon i prednizolon, namijenjeni oralnoj uporabi, s četiri puta jačim protuupalnim učinkom od prirodnog kortikotropina te slabijim učinkom na retenciju soli i vode. Prednizon je u Danskoj, 1971. godine pri put upotrijebljen u terapiji MG,

s potpunom ili gotovo potpunom remisijom u šestero od sedmero pacijenata, bez početnog pogoršanja. Nakon toga nizala su se i druga izvješća sa sličnim rezultatima, kao i ona o prednostima i rizicima dugotrajne terapije visokodoziranim prednizonom te režimu liječenja koji su i danas predmet rasprave. (11)

Imunološki aspekti terapije došli su u obzir tek 1960. godine kada je Arthur Strauss dokazao prisutnost antitijela u serumu oboljelog od MG, nakon čega je John Simpson postavio hipotezu da je miastenija gravis autoimuna bolest. To je bio poticaj za pokušaj liječenja lijekovima koji su sintetizirani u svrhu liječenja limfoma i leukemija, ali je otkriveno da su korisni i u supresiji limfocita te imunološke reakcije poslije transplantacije bubrega, no to je loše krenulo. Četvero pacijenata u New York-u koji su primili 6-merkaptopurin u dozi od 5 mg/kg, razvilo je depresiju koštane srži, miasteničku krizu i umrlo. S druge strane, priča o imunosupresiji bila je znatno pozitivnija u Europi. U Belgiji i Francuskoj primijenjen je azatioprin, koji se u jetri metabolizira u 6-merkaptopurin, s poboljšanjem nakon latencije od nekoliko tjedana. Sljedeći antitumorski lijek korišten u liječenju miastenije gravis je alkilirajući agens ciklofosfamid apliciran dvama oboljelima koji su imali i tumor timusa te je postignuto znatno poboljšanje. Na Filipinima, 1981. godine izvješteno je o iznimnom uspjehu uporabe ciklofosfamida s prednizonom kod 42 pacijenata, a veliki dio njih je bilo u remisiji i bez lijekova dvije godine poslije, iako su se suočili s ozbiljnim nuspojavama kao što su leukopenija i nastanak malignih tumora. Od bioloških agensa za imunosupresiju u terapiji miastenije gravis prvi je korišten ciklosporin, 1986. godine, nakon čega su izvješća nekoliko centara potvrdila da uzimanje ciklosporina kroz jednu godinu pomaže pacijentima prekinuti terapiju kortikosteroidima, no mnogi su prestali uzimati i ciklosporin zbog toksičnosti, kao i indukcije maligniteta. Nadalje, mikofenolat mofetil korišten nakon transplantacije bubrega, pokazao je manju toksičnost. Prvi prikaz slučaja o njegovoj uspješnoj uporabi u liječenju teškog refraktornog oblika miastenije gravis objavljen je 1998. godine. (11)

1.2.3. Timektomija

Kontroverznu timektomiju prvi je obavio američki kirurg Alfred Blalock 1939. godine, kod mlade pacijentice s miastenijom i tumorom timusa. (11) Operaciju je izveo kada su se simptomi smirili, s tim da je pacijetica prije i poslije zahvata dobila neostigmin te je prošla i preoperativnu radioterapiju. Oporavila se te je dvadeset i jednu godinu poslije bila u dobrom općem stanju, osim povremenih relapsa uzrokovanih respiratornim infekcijama. (3)

U Europi se 1950-ih godina timektomija smatrala najboljom nadom za mlade pacijente. S druge strane, liječnici iz američke Mayo Klinike objavili su zaključak da se timektomija ne preporučuje osim u slučaju tumora timusa zbog potencijalne malignosti. Londonski kirurg Goeffrey Keynes radio je na oba kontinenta i shvatio je da klinike izvještavaju o različitim kategorijama pacijenata, pa se ni rezultati ne mogu uspoređivati. Konačno su se složili da je timektomija korisna kod odabranih pacijenata i jednako učinkovita u usporedivih pacijenata oba spola. (3)

1.2.4. Radioterapija

Zračenje timusa obično se izostavlja iz izvješća o terapiji MG, iako je imalo zagovornika kroz 20. stoljeće. U Mississippiju su 1983. godine objavljeni rezultati dvadesetogodišnjeg praćenja šesnaestero pacijenta s miastenijom gravis bez timoma koji prošli zračenje timusa, bez steroida i operativnog zahvata. Kod onih koji su preživjeli rezdoblje od nekoliko mjeseci nakon terapije, postignuto je poboljšanje. (11)

Luca Durelli u Torinu je 1993. godine rezimirao praćenje dvanaestero timektomiranih oboljelih od MG koji su prošli zračenje timusa, slezene i svih limfnih čvorova, s objektivnim poboljšanjem u 50% slučajeva. (11)

1.2.5. Plazmafereza

Još u ranim opisima miastenije gravis, pretpostavljeno je da u krvi oboljelih cirkulira tvar nalik na kurare. U Švicarskoj je 1960. godine osmero pacijenta podvrgnuto hemodijalizi s nedvojbenim poboljšanjem u trajanju od 2 do 3 tjedna kod petero njih koji su bolovali od teškog oblika. Kao moguće objašnjenje predloženo je uklanjanje blokirajuće tvari niske molekulske mase pomoću dijalize. Nakon što je 1964. godine uočeno da svakodnevna limfna drenaža torakalnog limfnog voda *(ductus thoracicus)* reducira broj limfocita i imunoglobulina iz periferne krvi i rezultira imunosupresivnim učinkom u bubrežnoj transplantaciji, koji traje koliko i drenaža, drenaža je učinjena kod tridesetero pacijenata s MG kako bi se postiglo brzo privremeno olakšanje simptoma, te jedino kod jednoga od njih nije postignut cilj. Posljedično tomu, drenaža je postala vrijedna u akutnom liječenju miasteničkih kriza, te je sugerirala da redukcija antitijela poboljšava kliničku sliku. Isto je omogućeno razvojem tehnike nazvane

plazmafereza ili izmjena plazme, koja je 1970-ih primijenjena u liječenju nekoliko bolesti za koje se pretpostavilo da su posredovane antitijelima. U San Franciscu, 1977. Peter Dau je plazmaferezu u liječenju MG, zbog privremenog učinka izmjene plazme, kombinirao s azatioprinom, s povoljnim rezultatima. (11)

1.2.6. Imunuglobulini

Imunoglobulini korišteni u terapiji miastenije gravis su antitimocitni imunoglobulini koji su prvi puta 1971. aplicirani intramuskularno kod desetero pacijenta, kroz 28 do 73 dana, od kojih je petero bilo timektomirano, a petero nije. Tijekom petogodišnjeg praćenja tih pacijenata, utvrđeno je da oni kojima je uklonjen timus imaju najbolji odgovor koji je trajao oko dvije godine. Do 1979. godine intravenska primjena bila je riskantna zbog alergijskih reakcija, no tada je otkriveno da se to može izbjeći pročišćavanjem gama globulina pod posebnim uvjetima. Uskoro su objavljene brojne studije o koristi imunoglobulina, često uspoređujući intravenske imunoglobuline s plazmaferezom, s učinkovitošću u oba slučaja. (11)

1.3. Terapija

Za svakog pacijenta, individualan plan liječenja mora biti organiziran tako da se može prilagoditi terapijskom odgovoru. (8) Krajnji cilj je postići kompletnu stabilnu remisiju, definiranu kao odsustvo simptoma i znakova MG bez ikakvih lijekova, tijekom minimalno jedne godine, s tim da je prihvatljiva izolirana slabost vjeđa. (12, 13) Zahvaljujući širokom spektru terapijskih opcija koje su danas dostupne, najveći dio oboljelih živi uglavnom normalnim životom. (8)

Idealne terapijske preporuke trebale bi se temeljiti na visokokvalitetnim znanstvenim dokazima, ponajviše dvostruko slijepim i kontroliranim prospektivnim studijama s dovoljnim brojem ispitanika. Razočaravajuće je malo takvih studija za miasteniju gravis. Stoga se preporuke temelje na istraživanjima niže kvalitete ili ponekad čak na izvješćima o slučajevima, kliničkom iskustvu i znanju o liječenju drugih bolesti. Važno je znati, i za pacijenta, i za liječnika, koja terapijska opcija je potkrijepljena visokokvalitetnim dokazima, a koja je se oslanja na iskustvo i dokaze prikupljene sticajem okolnosti. (14)

Liječenje miastenije gravis može se podijeliti na:

1. **Simptomatsko liječenje**
    a. inhibitori acetilkolinesteraze (inhibitori AchE)
2. **Imunosupresivno liječenje**
    a. kortikosteroidi
    b. nesteroidni imunosupresivi
3. **Timektomija**
4. **Liječenje akutnih pogoršanja**
    a. plazmafereza
    b. imunoadsorpcija
    c. intravenski imunoglobulini (8)

Za svaku terapijsku opciju potrebno je različito vrijeme da se postigne poboljšanje, što treba imati u vidu prilikom planiranja liječenja. (8)

1.3.1. Simptomatsko liječenje

Prva linija liječenja miastenije gravis su oralni inhibitori enzima acetilkolinesteraze (AchE). (12) Njihov mehanizam djelovanja je kompetitivna blokada AchE, koja je smješena u izvanstaničnom matriksu postsinaptičke membrane i razlaže acetilkolin na kolin i acetat, te na taj način povećavaju razinu i produljuju dostupnost acetilkolina u sinapsi. Učinkoviti su u slučajevima blage i umjerene MG, u kojima pacijenti imaju dovoljno preostalih AchR. (15) Poboljšanje mišićne slabosti nastupa nekoliko sati nakon primjene i učinak može biti toliko dramatičan da neki autori terapijski odgovor smatraju dijelom definicije bolesti. (8, 16) Njihova korist ipak je privremena i djelomična, tako da je većini pacijenta s vremenom potrebna i imunosupresivna terapija. (17)

1.3.1.1. Piridostigmin

Najčešće korišten inhibitor AchE je piridostigmin bromid. Njegov učinak uglavnom nastupa unutar 30 minuta, doseže vrhunac za 2 sata te traje 3 do 4 sata, no pacijenti mogu razviti različit individualan odgovor, stoga liječnik mora prilagoditi dozu i interval doziranja za svakog pojedinog pacijenta. Pogodan je za dugotrajno liječenje kod pacijenata sa srednje

teškom neprogresivnom bolešću te kao dodatna terapija za teške slučajeve kod kojih je potrebna i imunoterapija. (8) Piridostigmin je dostupan kao preparat za peroralnu i parenteralnu primjenu. Peroralno se najčešće upotrebljava tableta s trenutnim otpuštanjem lijeka u dozi 60 mg. Sirup (12 mg/ml) namijenjen je pedijatrijskoj populaciji i pacijetima koji se hrane preko nazogastrične sonde. Intravenski i intramuskularno primjenjuju se ampule od 2 ml koje sadrže 5 mg lijeka u 1 ml. U nekim državama postoji i pripravak za peroralnu uporabu s produljenim oslobađanjem (180 mg) koji se uzima prije spavanja, a propisuje se za noćne i ranojutarnje simptome. (12, 18) Studija koja je ispitivala takav preparat, ukazala je na mogućnost povećanja ukupne dnevne doze piridostigmin bromida, uz istodobno smanjenje broja dnevnih doza te smanjenje broja i ozbiljnosti nuspojava, te stoga i bolju kvalitetu života, što je posebno korisno mladim, radno aktivnim pacijentima. (18)

Farmakodinamičke studije pokazale su da razina piridostigmina u plazmi korelira sa smanjenjem aktivnosti AchE i poboljšanjem funkcionalnih parametara mišićne aktivnosti, ali individualni odgovor varira zbog različite farmakokinetike. Nadalje, dulje djelovanje piridostigmina dokazano je kod starijih pacijenata, no ipak se doza ne prilagođava na temelju dobi. Indikacija za smanjenje doze je zatajenje bubrega, budući da se pridostigmin u velikim količinama nepromijenjen izlučuje bubrezima. (17)

Početna doza piridostigmina kod odraslih je 30-60 mg, svakih 4-6 sati, a povećava se s obzirom na klinički status. (17) Dnevna doza ne bi smjela premašiti 600 mg, osim u iznimnim slučajevima. (8) Pacijenti kojima su potrebne doze veće od preporučenih kandidati su za druge terapijske opcije. (12)

1.3.1.2. Drugi inhibitori acetilkolinesteraze

Neostigmin je analog piridostigmin bromida i može se primjenjivati peroralno, dok se neostigmin metilsulfat daje intramuskularno ili intravenski. U usporedbi s piridostigmin bromidom, neostigmin ima kraći učinak, manje je učinkovit i češće uzrokuje muskarinske nuspojave.

Ambenonij klorid rijetko se koristi zbog dugotrajnog djelovanja i sklonosti nakupljanju.

Edrofonij je kratkodjelujući inhibitor acetilkolinesteraze i koristi se uglavnom u dijagnostičkim testovima. (12)

1.3.1.3. Podnošljivost

Nuspojave uzrokovane inhibitorima AchE izazvane su kolinergičkom stimulacijom muskarinskih acetilkolinskih receptora na glatkim mišićima i autonomnim žlijezdama te stimulacijom nikotinskih receptora na skeletnim mišićima. Događaju se u otprilike trećine pacijenata. (17)

Najčešće muskarinske nuspojave su probavni poremećaji, poput ubrzane peristaltike, boli u trbuhu, mučnine, povraćanja i proljeva, te bronhalna hipersekrecija, pojačano znojenje, bradikardija i hipotenzija. Iste se mogu kontrolirati oralnom ili parenteralnom primjenom atropina (0,5 – 1 mg za odrasle; 0,01 mg/kg za djecu). (17) Nikotinske nuspojave su rjeđe, a uglavnom uključuju mišićne grčeve, fascikulacije, opću slabost i zamagljen vid. (12, 17)

Bolesnici stariji od 60 godina skloniji su razvoju kolinergičkih nuspojava, dok duljina terapije nema utjecaja. (12) Primjena inhibitora AchE može biti prekinuta za vrijeme miasteničkih kriza da bi se, zbog utjecaja na mehaničku ventilaciju, smanjila sekrecija bronhalnih žlijezda te žlijezda slinovnica, te se ponovno uvodi kada se stanje bolesnika poboljša i kada je spreman za ekstubaciju. (17)

Bolesnici s MuSK pozitivnim oblikom miastenije gravis lošije odgovaraju na piridostigmin i većina ih treba imunosupresivnu terapiju. (12) Također, lošije podnose piridostigmin koji može uzrokovati pogoršanja bolesti, kao i mišićne grčeve i fascikulacije. (17)

Piridostigmin je kontraindiciran kod pacijenata s mehaničkom opstrukcijom probavnog i mokraćnog trakta, a potreban je oprez kod oboljelih od bronhalne astme, bradiaritmija, te kod bolesnika s nedavnom koronarnom okluzijom. (17)

1.3.2. Imunosupresivno liječenje

Pacijenti koji imaju znatne simptome unatoč terapiji piridostigminom ili ponovno razviju simptome nakon privremenog odgovora na isti, kandidati su za imunosupresivno

liječenje, kao i stariji od 60 godina, seronegativni bolesnici te oni s MuSK pozitivnim ili AchR pozitivnim oblikom MG, s umjerenim ili teškim simptomima. (19, 20) Kao prva linija imunosupresiva koriste se kortikosteroidi, točnije prednizon, a pacijentima s neadekvatnim odgovorom uvodi se druga linija imunosupresivnih lijekova. (20) U izboru lijeka druge linije treba misliti na više čimbenika, poput komorbiditeta koji mogu biti kontraindikacija za pojedini preparat, potrebnog vremena za odgovor na terapiju, te cijene liječenja. (19)

1.3.2.1 Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su najjeftiniji, najpouzdaniji i brzodjelujući imunomodulacijski lijekovi za liječenje MG. Ova procjena više se oslanja na kliničko iskustvo nego na kontrolirane studije. (8) Ipak, oralni kortikosteroidi široko su korišteni u liječenju miastenije gravis i lijek su prvoga izbora kada je potrebna imunosupresija, posebno kod mlađih bolesnika u generativnoj dobi. (17,19) Retrospektivne studije pokazuju poboljšanje u 80% oboljelih, dok ograničeni dokazi iz sustavnih preglednih članaka iz Cochrane knjižnice ukazuju na njihovu kratkotrajnu dobrobit. (17)

Kortikosteroidi se obično koriste kao privremena terapija dok se istitrira doza nesteroidnog imunosupresivnog lijeka, te dok isti ne počne djelovati. (21) Najčešće se upotrebljava prednizon zbog potentnog imunosupresivnog djelovanja te poluživota koji odgovara alternirajućem režimu doziranja. (12) Nedavna studija pokazala je da prednizon može odgoditi ili čak smanjiti prijelaz okularnog oblika u generaliziranu MG. (17)

1.3.2.1.1. Prednizon

Prednizon se primjenjuje u visokim dozama (0,75-1,0 mg/kg/dan) tijekom nekoliko mjeseci u početnom liječenju umjereno teškog i teškog oblika MG, dok je za okularni oblik potrebna niža doza, 20 mg/dan. (17, 22) Početno niže doze koriste se u blažim slučajevima ili kod dominantno okularnog oblika MG. (22) Poboljšanje nastupa najranije za nekoliko dana, postaje očito za 2 do 4 tjedna, dok vrhunac dostiže za nekoliko mjeseci. (23) Primjena srednjih do visokih doza dovodi do remisije u 30% slučajeva, a znatno poboljšanje nastupa u 50% pacijenata. Međutim, u 50% bolesnika koji primaju visoke doze kortikosteroida, dolazi do prolaznog pogoršanja, obično 5-10 dana od početka terapije, a traje 5-6 dana. Zbog toga se

kortikosteroidi u visokim dozama daju jedino hospitaliziranim bolesnicima koji istovremeno primaju i imunoglobuline ili su podvrgnuti plazmaferezi. (19) Osim toga, steroidima inducirano pogoršanje može se izbjeći i postupnim povišenjem doze ili njihovom primjenom svaki drugi dan. (15) Jednom kada remisija nastupi, doza se polako snižava do najmanje učinkovite doze. (17) Početna redukcija doze je 5-10 mg/mjesec, a kada se spusti ispod 5 mg/dan, daljnje snižavanje može se pokušati s 1 mg/mjesec kako bi se izbjegao relaps. (24)

1.3.2.1.2. Nuspojave

Nuspojave dugotrajne uporabe kortikosteroida uključuju sva obilježja Cushingovog sindroma: osteoporozu, hipertenziju, hiperglikemiju, šećernu bolest, pretilost, gastritis ili peptički ulkus, kataraktu, kožne promjene, oportunističke infekcije i sepsu te elektrolitni disbalans, prvenstveno hipokalijemiju. (15, 23) Zbog svega navedenog pacijenti trebaju biti redovito kontrolirani i po potrebi liječeni. (23)

1.3.2.2. Nesteroidni imunosupresivi

Nekoliko nesteroidnih imunosupresivnih lijekova koristi se u liječenju miastenije gravis i zajedničko im je to što je za potpuni učinak potrebno nekoliko mjeseci. Mogu se koristiti sami, kao alternativa kortikosteroidima ili u kombinaciji s njima kao *lijekovi koji štede steroide*. (12) Kao i kod drugih terapijskih opcija za MG, i imunosupresivi imaju nedostatne dokaze o učinkovitosti, te su potrebne dulje, veće i dobro oblikovane studije. (17)

Nesteroidni imunosupresivi trebali bi se dodati kortikosteroidima u sljedećim slučajevima:

- razvoj nuspojava kortikosteroida koje liječnik ili sam pacijet smatra značajnima
- neodgovarajući odgovor na kortikosteroide
- nemogućnost sniženja doze kortikosteroida bez relapsa (13)

U obzir dolaze azatioprin, ciklosporin, mikofenolat mofetil te rituksimab, kao nova terapijska opcija. (8, 13)

1.3.2.2.1. Azatioprin

Azatioprin je najčešće korišteni nesteroidni imunosupresiv. (17) Djeluje kao purinski analog te blokira sintezu DNK, prvenstveno djelujući na T i B limfocite te tako uzrokuje limfopeniju. (15, 25) Također ima protuupalni učinak. Uglavnom se koristi kao dodatan lijek, kako bi se smanjila doza kortikosteroida, ali može se koristiti i sam kao dugoročna terapija održavanja. (25) Službeni znanstveni dokazi o njegovoj učinkovitosti u liječenju MG nedostatni su, ali kontrolirane studije pokazuju superiornost kombinacije prednizolona i azatioprina u usporedbi sa samim prednizolonom. (14)

Trebala bi se razmotriti tri aspekta liječenja azatioprinom. Prvo, pacijenti mogu razviti akutnu idiosinkratičnu reakciju s generaliziranom slabošću, vrućicom, kožnim reakcijama, mučninom i povraćanjem već nakon prve doze. U slučaju izraženih probavnih nuspojava, odmah se mora obustaviti primjena lijeka. Ako dođe do ozbiljne leukopenije ili drugih nepodnošljivih reakcija, lijek bi se trebao zamijeniti drugim imunosupresivnim pripravkom. Drugo na što treba misliti je spor nastup djelovanja. (25) Poboljšanje se očekuje za 3-6 mjeseci, a puni učinak za 1-2 godine. (14) Zbog toga terapija azatioprinom započinje u kombinaciji s prendizonom, kako bi se postigao brži učinak. (8) Treće, moguće su ozbiljne interakcije lijekova s azatioprinom. Primjerice, alopurinol blokirajući enzim ksantin-oksidazu dovodi do pretvorbe azatioprina u 6-tiouričnu kiselinu koja se nakuplja u organizmu te može uzrokovati štetnu supresiju koštane srži. Stoga, ukoliko je neophodna terapija alopurinolom, doza azatioprina snižava za 25% ili se uvode lijekovi koji potiču izlučivanje mokraćne kiseline. (25)

Početna doza azatioprina je 1 mg/kg/dan podijeljena u dvije doze, te se postupno povisuje do 2-3 mg/kg/dan. (15)

Incidencija teških nuspojava azatioprina iznenađujuće je niska unatoč činjenici da se kod velikog broja pacijenata koristi kao dugoročna terapija. (25) Najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, osip, hepatototoksičnost, leukopenija i trombocitopenija. (15) Umjerene probavne smetnje mogu se ublažiti podjelom doze na tri ili više doza koje se uzimaju nakon obroka. Tolerira se trostruki porast jetrenih enzima jer se vrijednosti normaliziraju nakon redukcije doze. (25) Također je važno imati na umu oportunističke infekcije te malignome tijekom dugotrajnog liječenje. (15) Najčešća ozbiljna nuspojava kronične uporabe lijeka je razvoj limfoma. (25) Zabranjena je njegova uporaba u trudnoći, unatoč manjkavim dokazima

o teratogenosti. (14) Također, savjetuje se uporaba kontracepcije za vrijeme liječenja i barem još nekoliko mjeseci nakon završetka terapije. (25)

Tijekom prvog mjeseca liječenja, mora se jednom tjedno kontrolirati kompletna krvna slika, zatim jednom mjesečno do kraja prve godine, a onda svakih 3-6 mjeseci. (15) Ako je ukupni broj leukocita niži od 3×10^9, primjena azatioprina treba se obustaviti na nekoliko dana i nastaviti s nižom dozom nakon što broj leukocita poraste iznad $3,5\times10^9$. Dugoročno, doza se treba prilagoditi tako da broj bijelih krvih stanica bude između 4×10^9 i 5×10^9. Kod pacijenata koji su na kombiniranoj terapiji azatioprinom i kortikosteroidima, leukociti su povišeni zbog steroidima uzrokovane neutrofilije s pratećom limfopenijom. U tom slučaju, preporučuje se prilagoditi dozu tako da je tijekom kombiniranog liječenja donja granica broja leukocita 6-8×10^9. (23)

1.3.2.2.2. Ciklosporin A

Ciklosporin A blokator je kalcineurina te na taj način sprječava aktivaciju i proliferaciju T stanica. (15) Prvi je učinkoviti lijek za liječenje MG koji je ispitan u prospektivnoj dvostruko slijepoj kontroliranoj studiji. Indirektnom usporedbom s azatioprinom, ciklosporin A se pokazao jednako učinkovitim, ali s bržim učinkom (2-4 tjedna) te s češćim nuspojavama. Većina nuspojava je povezana s dozom i trajanjem terapije. Optimalna doza se određuje mjerenjem razine lijeka 12 sati nakon zadnje primjene. Liječenje započinje s 5 mg/kg lijeka, podijeljeno u dvije dnevne doze. U slučaju porasta kreatinina doza se snižava, a po potrebi se i obustavlja primjena ciklosporina, kao i u slučaju alergijske ili idiosinkratične reakcije. Najozbiljnije nuspojave su o dozi ovisna nefrotoksičnost te jetreni poremećaji. Ostale neželjene reakcije uključuju arterijsku hipertenziju, tremor, hirzutizam te debljanje. (25) Lijek je rezerve zbog navedenih ozbiljnih nuspojava, brojnih interakcija, relativno visoke cijene i potrebe za redovitim mjerenjem doze lijeka u krvi. (8)

1.3.2.2.3. Mikofenolat mofetil

U transplantacijskoj medicini, mikofenolat je dokazano koristan te se čini učinkovitiji od azatioprina. U neuroimunološkim bolestima koristi se kao alternativa azatioprinu. (25) Djeluje blokiranjem biosinteze purina te na taj način sprječava proliferaciju T i B limfocita.

Nedovoljno je dokaza o njegovoj koristi u liječenju miastenije gravis, no kliničko iskustvo podupire učinkovitost u dugoročnoj terapiji bolesti. (24)

Početna doza je 500-1000 mg, dva puta dnevno, dok je uobičajena doza održavanja 1000-1500 mg dva puta dnevno. Dobro se podnosi. Od nuspojava najčešće su mučnina, proljev i infekcije. Opisani su i rijetki slučajevi bakterijskog meningitisa, virusnog encefalitisa i virusnog enteritisa. Moguća je i leukopenija, ali rijetko do te mjere da je potrebno obustaviti primjenu lijeka. Ipak, potrebne su mjesečne kontrole krvne slike tijekom prvih šest mjeseci liječenja, a zatim rjeđe. (24) U usporedbi s azatiprinom, hepatotoksičnost je niža, ali je rizik sekundarnih limfoma neznatno veći. Također, za razliku od azatioprina, kombinacija s alopurinolom nije problematična. (23) Mikofenolat mofetil kontraindiciran je u trudnoći, a žene u generativnoj dobi koje su na terapiji ovim lijekom trebaju koristiti kontacepciju. (24)

Nekoliko studija pokazalo je da se doza ne bi smjela brzo snižavati, niti mikofenolat mofetil naglo ukidati iz terapije zbog opasnosti od relapsa, iako su relapsi blagi, prolazni i odgovaraju na povećanje doze lijeka. Neki autori preporučuju početak snižavanja dnevne doze nakon 5 godina stabilnosti, s tim da se ne bi trebala snižavati za više od 500 mg svakih 12 mjeseci. (24)

1.3.2.2.4. Rituksimab

Rituksimab je monoklonsko antitijelo usmjereno protiv CD20 biljega na membranama B limfocita, te dovodi do smanjenja broja B limfocita. (24) Prvobitno se koristio za liječenje Hodgkinovog limfoma, a u posljednjih deset godina rabi se i u terapiji autoimunih bolesti. (20) Prvi izvještaj o njegovoj uporabi objavljen je 2004. godine, o pacijentici koja je bolovala od MG i Hodgkinovog limfoma, te je tijekom liječenja limfoma slučajno otkriveno subjektivno i objektivno poboljšanje simptoma miastenije. (20, 26) Rastući broj slučajeva u kojima se lijek koristi podupiru njegovu uporabu u teškim oblicima generalizirane miastenije gravis otporne na druge imunosupresive. (24) Posebno je djelotvoran kod pacijenta s pozitivnim anti-MuSK antitijelima. (27)

Rituksimab se primjenjuje intravenski, u dozi od 375 mg/m^2 tjedno, četiri tjedna uzastopno ili 1000 mg svaka dva tjedna, dvije doze. Doza niža od 500 mg primijenjena u razmaku od dva tjedna također se čini učinkovitom. (24) Učinak je brz, pa se tako već tjedan dana nakon prve doze lijeka B limfociti ne mogu detektirati, što traje 6-8 mjeseci. Zatim sporo

raste njihov broj, ali čak nakon deset mjeseci ostaje vrlo nizak. (20) Također, nakon samo jednog ciklusa rituksimaba, dramatično pada titar anti-MuSK antitijela, dok titar anti-AchR antitijela ostaje nepromijenjen. (8) Farmakokinetski podaci sugeriraju da bi se, kod bolesnika s relapsom ili nepotpunim odgovorom, 4-6 mjeseci nakon početnog ciklusa liječenja trebalo razmotriti ponavljanje infuzije rituksimaba, a koristan dodatak kliničkom statusu u određivanju potrebe za istim je broj B limfocita. (27)

Česte nuspojave uglavnom su povezane s intravenskom infuzijom, a obuhvaćaju vrućicu, crvenilo kože, svrbež i mučninu. (20) Primjenom hidrokortizona ili difenhidramina prije infuzije rituksimaba ublažavaju se navedene reakcije. Najozbiljnija neželjena reakcija je progresivna multifokalna leukoencefalopatija, koja je vrlo rijetka. (8, 20)

1.3.3. Timektomija

Iako nisu provedene kontrolirane randomizirane studije o koristi timektomije u liječenju miastenije gravis, kliničko iskustvo nedvojbeno podupire timektomiju kao terapijsku opciju, koja povećava vjerojatnost remisije i smanjuje rizik dugotrajne imunosupresivne terapije. (14, 15) Svi oboljeli s timomom trebali bi se podvrgnuti kirurškom zahvatu uklanjanja istoga, bez obzira na tip MG. (13, 19) Glavni razlog za timektomiju kod tih pacijenata je uklanjanje potencijalno infiltrirajućeg tumora. (14)

Kod bolesnika bez timoma, timektomija se preporuča u slučaju generaliziranog oblika MG, posebno kod mlađih od 60 godina, te kod pacijenata s pozitivnim anti-AchR antitijelima. (12) Među ovim bolesnicima, oni s hiperplazijom timusa pokazuju najbolju potpuno stabilnu remisiju. (28) Vjerojatnost remisije bez lijekova kod timektomiranih dva puta je veća nego u bolesnika kojima nije odstranjen timus. (24)

Učinak timektomije uglavnom nastupa za godinu dana te je remisija najvjerojatnija u razdoblju od 5 do 10 godina nakon zahvata. (15)

Predloženo je nekoliko kirurških tehnika uklanjanja timusa. (15) Rutinski se obavljaju neinvazivna videoasistirana torakoskopija te transcervikalna i transtorakalna torakotomija. Usporedba tehnika uvelike je retrospektivna. Općenito, potrebno je usporediti korist mogućnosti maksimalne resekcije tkiva koju pruža invazivan pristup s dobrobitima minimalno invazivnih tehnika nakon kojih slijedi kraći oporavak. (29) Tkivo timusa trebalo bi

se kompletno odstraniti zajedno s tumorom, a daljnji postupak ovisi o patohistološkom nalazu preparata. Kod nepotpuno reseciranog timoma, primjenjuje se interdisciplinarni tretman – radioterapija, kemoterapija. (13) Meta analiza koja je u šest studija, u kojima su sudjelovali oboljeli od MG, bez timoma, uspoređivala videoasistiranu torakoskopiju sa središnjom sternotomijom, pokazala je kod prve kraću hospitalizaciju, manji gubitak krvi i sličan opseg resekcije tkiva timusa kao kod torakotomije. Dugoročna stopa odgovora za minimalno invazivne tehnike doseže 40% za potpunu stabilnu remisiju, s 20%-tnim pobolom povezanim s postupkom, što je usporedivo s invazivnijim metodama. (29)

Kod bolesnika s timomom koji su stariji ili boluju od više bolesti, može se razmotriti palijativna radioterapija. Mali timomi mogu se pratiti bez intervencija, osim ako se povećavaju ili postaju simptomatski. Timektomija se treba razmotriti kod pacijenata s generaliziranom seronegativnom MG u slučaju neadekvatnog odgovora na imunosupresive ili u svrhu izbjegavanja ili minimaliziranja teško podnošljivih neželjnih reakcija imunosupresivnog liječenja. Trenutačni dokazi ne podupiru provođenje timektomije kod pacijenata s antitijelima usmjerenima na MuSK, LRP4 ili agrin. (13) Nema općeprihvaćenog dogovora o donjoj i gornjoj dobnoj granici za uklanjanje timusa, indikacijama za timektomiju u okularnoj MG, niti o prednostima ranog provođenja navedenog postupka u usporedbi s kasnim, i obrnuto. Ipak, postoje preporuke o navedenim stavkama, pa tako većina stručnjaka preporučuje timektomiju pacijentima starosti između 10 i 50 godina, te u roku od tri godine od postavljanja dijagnoze. (23) Najčešće se ne provodi kod starijih od 60 godina zbog visoke incidencije involucije timusa te rizika samoga postupka koji nadilazi potencijalne dobrobiti. (19)

Pacijentima koji prije zahvata imaju respiratorne ili bulbarne simptome, obavezno se prije timektomije daju imunoglobulini ili se podvrgavaju plazmaferezi, te bi to trebalo biti dovoljno da prevladaju postoperativni period. (19)

Kada se pravilno izvede, timektomija ima nisku stopu mortaliteta, no ipak se treba obavljati u centrima s bogatim iskustvom u ovom tipu kirurgije. (14, 23) Potreban je neurološki pregled pacijenta netom prije operacijskog zahvata te stalne procjene neurološkog statusa postoperativno. (14)

1.3.4. Liječenje akutnih pogoršanja

Liječenje miasteničkih kriza ne razlikuje se među seropozitivnim i seronegativnim pacijentima. Brzo prepoznavanje prijeteće respiratorne paralize ključ je uspješnog liječenja. Kod pacijenata s pozitivnim anti-AchR antitijelima prvi slabe međurebreni i pomoćni dišni mišići, a zatim ošit, dok u MuSK pozitivnom obliku MG, zatajenju disanja prethodi slabost bulbarne muskulature. (30) Prijeteće krize zahtijevaju hospitalizaciju te nadzor disanja i bulbarnih funkcija, s mogućnošću transporta u jedinicu intenzivne njege u slučaju progresije u manifestnu krizu. (13) Znakovi upozorenja razvijaju se danima, a uključuju kratkoću daha, nerazgovjetan govor, poteškoće gutanja, progresivnu respiracijsku slabost te slabost vrata s ortopnejom i jakim znojenjem. Blijeda ili cijanotična koža upućuju na životno ugrožavajuću hipoksemiju. (23)

Stručnjaci se slažu da su osim ranog prepoznavanja i eventulne prevencije krize, eliminacija potencijalnih okidača, kao što je liječenje infekcija, održavanje elektrolitne ravnoteže, primjerena prehrana te pružanje intenzivne njege, nužni za stabilizaciju pacijenta i trebali bi se planirati tako da odgovaraju individualnim potrebama svakoga pojedinca. (31)

1.3.4.1. Potporne mjere

Rana intubacija i mehanička ventilacija možda su najvažniji koraci u terapiji miasteničkih kriza. Prednost se daje orotrahealnoj intubaciji, dok je traheostomija uglavnom nepotrebna, budući da intubacija često ne traje više od dva tjedna. (32) Pravilo 20/30/40 korisno je u odluci o intubaciji:

- forsirani vitalni kapacitet < 20 ml/kg
- negativni udisajni tlak < 30 mmHg
- vršni izdisajni tlak < 40 mmHg

Navedeni parametri povezani su s neučinkovitim kašljem te slabom eliminacijom sekreta, slabošću inspiratornih mišića te hipoksemijom. Životno prijeteća hipoksemija s parcijalnim tlakom kisika nižim od 60 mmHg nastupa kasno u neuromuskularnom zatajenju disanja i obično se poboljšava na primjenu kisika. Apsolutne indikacije za primjenu kisika uključuju srčani ili respiratorni arest, velike promjene plinskog sastava krvi i bulbarnu disfunkciju s potvrđenom aspiracijom. Za vrijeme mehaničke ventilacije, trebali bi se iz terapije isključiti

inhibitori acetilkolinesteraze jer su tada nepotrebni i mogu naštetiti. Nije točno utvrđeno kada se može ponovno započeti s njihovom primjenom, ali preporučuje se to učiniti kada pacijenti pokažu kliničko poboljšanje, prije odvajanja od respiratora. (33)

1.3.4.2. Specifično liječenje

Osnovne specifične terapijske mjere u liječenju miasteničkih kriza su intravenski imunoglobulini (IVIg) i plazmafereza. Koriste se kao kratkoročna terapija prijetećih i manifestnih kriza te kod pacijenata sa značajnom respiratornom ili bulbarnom insuficijencijom. Često se istovremeno uvode steroidni i drugi imunosupresivi kako bi se postigao trajan odgovor. No, budući da kortikosteroidi mogu uzrokovati prolazno pogoršanje mišićne slabosti, bilo bi dobro pričekati nekoliko dana da se pokaže učinak plazmafereze ili imunoglobulina prije početke steroidne terapije. Iako klinička istraživanja sugeriraju jednaku učinkovitost plazmafereze i IVIg, stručnjaci su suglasni da je plazmafereza ipak učinkovitija i brža metoda. (13) Retrospektivna serija slučajeva pokazala je da je kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji koji su podvrgnuti plazmaferezi veća učestalost ekstubacije nakon dva tjedna, u usporedbi s onima koji su primali imunoglobuline.(29) IVIg su indicirani u slučaju kontraindikacija za plazmaferezu. (23) Izbor između ove dvije terapijske opcije ovisi i o drugim bolestima pacijenta te dostupnosti pojedine metode. (13)

1.3.4.2.1. Izmjena plazme

Izmjena plazme je metoda kojom se izvantjelesno iz pacijentove krvi izdvajaju komponente krvi, u svrhu liječenja stanja koja su uzrokovana patogenom supstancijom u krvotoku. Terapijska izmjena plazme obilježena je selektivnim uklanjanjem plazme i zamjenom iste drugom tekućinom, albuminima (5%) i kristaloidima ili, u rijetkim slučajevima, svježe smrznutom plazmom. (19, 31) Postupak se provodi filtracijom ili razdvajanjem plazme, a u novije vrijeme i antigen-specifičnim metodama imunoadsorpcije, koje omogućuju vraćanje nepatogenih komponenti krvi natrag u krvotok. (8)

1.3.4.2.1.1.. Plazmafereza

Plazmaferezom se direktno uklanjaju anti-AchR antitijela iz cirkulacije, a kliničko poboljšanje korelira sa smanjenjem razine antitijela. Učinak plazmafereze obično je vidljiv u

roku od nekoliko dana, ali traje samo 3-6 tjedana. Također, razina antitijela za nekoliko tjedana vraća se na početnu razinu ukoliko pacijent ne prima imunoterapiju. (19)

Standardni tijek liječenja sastoji se od pet izmjena (3-5 L plazme svaka) kroz 7-14 dana. Iako se u nekim okolnostima izmjene vrše dnevno, svaki drugi dan je učinkovitije u smanjenju razine antitijela zbog vremena koje je potrebno da se ekstravaskularni imunoglobulini vrate u ravnotežu nakon svake izmjene plazme. (19) Zbog gubitka proteina plazme tijekom ovoga postupka, nužna je nadokanada albumina. (34) Tijekom plazamafereze gubi se i fibrinogen, što može dovesti do poremećaja homeostaze, te je dodatan razlog da se pričeka 1-2 dana prije sljedećeg postupka. (23)

Venski pristup moguć je preko centralnog venskog katetera ili perifernih vena. Nedavna restrospektivna studija pokazala je da se kod većine pacijenata može uspješno koristiti pristup preko perifernih vena, koji smanjuje i rizik ozbiljnih, potencijalno letalnih komplikacija postupka. (8) Plazmafereza se ne koristi kao dugoročna terapijska metoda jer ponavljane izmjene plazme često dovode do problema s venskim putem. (19) Broj postupaka te interval između njih mora se odrediti za svakoga pacijenta posebno, uzimajući u obzir cjelokupno stanje pacijenta, težinu MG i potencijalne nuspojave. (12)

MuSK pozitivni oblik MG pokazuje dramatičan odgovor na plazmaferezu, što je posebno važno u naporima da se prevlada dugotrajna i teška bulbarna insuficijencija, što je često u ovom tipu bolesti, iako je razlog još nejasan, ali moguća je povezanost s aktivnošću anti-MuSK antitijela koja ne vežu komplement, za razliku od anti-AchR antitijela, te stoga uzrokuju drugačiji tip oštećenja neuromuskularne spojnice. (12)

Neposredne komplikacije obično se odnose na izvantjelesne linije, antikoagulaciju i nadomjesne tekućine, te uključuju pretjerano krvarenje, pneumotoraks i pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja. Odgođene komplikacije uključuju stanje hiperkoagulabilnosti te infekcije pogodovane imunosupresijom. (32)

Kontraindikacije za plazmaferezu su nestabilna hemodinamika, aktivno unutarnje krvarenje i nestabilna angina pectoris, a kontraindikacije povezane s imunosupresijom važne su zbog sepse i septičkog šoka. (32)

1.3.4.2.1.2. Imunoadsorpcija

Idealna metoda izmjene plazme trebala bi uklanjati samo specifična autoantitijela povezana s patogenezom bolesti koja se liječi, ostavljajući sve ostale komponente plazme

nepromijenjene, međutim, takav specifičan pristup još nije dostupan u kliničkoj praksi, no imunoadsorpcija cirkulirajućih imunoglobulina predstavlja kompromis. (12) Plazma prolazi kroz matriks koji veže samo imunoglobuline, dopuštajući tako ostalim komponentama plazme da se vrate u krvotok, što rezultira značajnim smanjenjem potrebe za nadomjesnim tekućinama. (35) Također, interakcija s koagulacijskim čimbenicima je zanemariva. Barem dva volumena plazme obrađuju se u svakom pojedinom postupku kako bi se potpuno iskoristio kapacitet matriksa. (12)

Imunoadsorpcija se koristi kod pacijenata s teškim oblikom miastenije gravis otpornim na liječenje, kod bolesnika kojima su potrebne učestale plazmafereze da bi se održalo zadovoljavajuće stanje, te kod onih s kontraindikacijama za kortikosteroide u visokim dozama ili druge imunosupresive. (12)

1.3.4.2.2. Imunoglobulini

Korištenje visokih doza intravenskih imunoglobulina postiglo je široku primjenu u terapiji autoimunih neuroloških bolesti, što se može objasniti jednostavnom primjenom u usporedbi s plazmaferezom te relativno bezazlenim dugoročnim nuspojavama. (31)

Kao i kod plazmafereze, djelovanje IVIg započinje za manje od tjedan dana i traje 3-6 tjedana. (19) Mehanizam djelovanja složen je i nije potpuno razjašnjen. Izgleda da IVIg utječu na imunološku homeostazu, djelujući na više razina. Djelovanje koje je najizravnije povezano s miastenijom gravis vjerojatno je modulacija patogenog odgovora autoantitijela. Drugi mehanizmi uključuju inhibiciju aktivacije komplementa te interferenciju s kompleksom koji napada membrane, kao i modulaciju Fc receptora, blokiranje patogenog odgovora citokina, supresiju funkcije T limfocita te djelovanje na prepoznavanje antigena. (31)

IVIg primjenjuju se u dozi od 2 g/kg (400 mg/kg/dan), obično tijekom dva do pet dana. (19, 32) Kod starijih, te pacijenata s bubrežnom bolešću ili kongestivnim srčanim zatajenjem, poželjno je dozu podijeliti na više dana. (19)

Nuspojave se smatraju benignima kod pacijenata bez značajnih komorbiditeta, kao što su bubrežna bolest, dijabetes, hiperkoagulabilnost i hipertenzija. (31) Najčešće neželjene reakcije povezane su s brzinom infuzije, a uključuju glavobolju, vrtoglavicu, zimicu te retenciju tekućine. Čini se da je akutna nefrotoksičnost, koja nastaje u nekih pacijenata, povezana s visokim sadržajem saharoze u nekim preparatima IVIg, a rizik je veći u slučaju postojeće bubrežne bolesti. (19) Primjena IVIg kontraindicirana je kod bolesnika koji imaju i

deficit imunoglobulina A zbog moguće anafilaktičke reakcije, iako je rijetka kod onih koji se liječe zbog neuromišićnih bolesti. (19, 30) Treba imati na umu i moguće interakcije, jer imunoglobulini mogu utjecati na imunološki odgovor na određena živa virusna cjepiva, kao što su cjepiva protiv ospica, rubeole, varičele i zaušnjaka. (32)

1.4. Liječenje MuSK pozitivnog oblika miastenije gravis

Bolesnici s pozitivnim anti-MuSK antitijelima imaju težu kliničku sliku i varijabilniji odgovor na terapiju. Liječenje započinje s piridostigminom, iako se smatra manje učinkovitim u ovom obliku bolesti. (14) Također, u uobičajenim dozama često uzrokuje nuspojave. Pacijenti nerijetko ostaju ovisni o prednizonu, unatoč pratećoj terapiji lijekovima koji štede steroide. Kod pacijenata s nezadovoljavajućim odgovorom na početnu imunoterapiju, trebao bi se razmotriti rituksimab kao rana terapijska opcija. Ovi bolesnici dobro odgovaraju na plazmaferezu, dok se IVIg čine manje učinkoviti. (13) Timektomija se ne preporučuje jer timus u ovom slučaju nema promjene kakve su prisutne u AchR pozitivnom obliku. (8)

1.5. Liječenje miastenije gravis u trudnoći

Utjecaj trudnoće na simptome miastenije gravis varijabilan je i nepredvidiv. (23) Ipak, trudnoća i porođaj kod oboljelih žena obično prolaze bez komplikacija, iako su, zbog produljenog porođaja, češće operativne intervencije. (14) Važno je planirati trudnoću, kako bi se predvidilo dovoljno vremena za stabilizaciju kliničkog statusa i umanjio rizik za fetus. Nakon što postignu kontrolu nad bolešću, većina žena ostaje stabilna tijekom trudnoće. (13)

Prva linija liječenja MG u trudnoći je oralni priridostigmin, dok se intravenski inhibitori acetilkolinesteraze ne bi smjeli koristiti jer mogu uzrokovati kontrakcije maternice.(13) Ista opasnost prijeti u slučaju predoziranja oralnim inhibitorima AchE, zbog čega je važno misliti na potrebu prilagođavanja doze zbog promjena crijevne apsorpcije te bubrežne funkcije koje nastupaju u trudnoći. (36)

Lijek izbora za imunosupresiju je prednizon. Prema postojećim informacijama, uporaba azatioprina i ciklosporina je relativno sigurna kod trudnica kod kojih prednizonom nije postignut zadovoljavajući učinak ili ga loše podnose. Unatoč tomu što je navedena tvrdnja opće prihvaćena, azatioprin se u Sjedinjenim Američkim Državama smatra visokorizičnim, na temelju maloga broja studija na životinjama te izvješća o slučajevima, dok je u Europi nesteroidni lijek izbora. (13)

Plazmafereza i IVIg sigurni su za uporabu u slučaju akutnih pogoršanja, a timektomija bi se trebala razmotriti ranije, tijekom planiranja trudnoće. (29) Važno je napomenuti da se u liječenju eklampsije ne preporučuje magnezijev sulfat zbog blokirajućeg učinka na neuromuskularnu spojnicu. (13)

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

1. utvrditi suvremenost liječenja miastenije gravis na Klinici za neurologiju KBC-a Split
2. analiza liječenja miastenije gravis u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2016.godine

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Ovo istraživanje po ustroju je retrospektivno, te obuhvaća razdoblje od 5 godina (2012.-2016. godina). Pretraživanjem protokola Klinike za neurologiju, na temelju dijagnoze G70.0 (miastenija gravis), prikupljeni su podaci o broju oboljelih te matični brojevi povijesti bolesti prema kojima su iste izvučene iz arhive KBC-a Split.

Iz povijesti bolesti zabilježeni su sljedeći podaci: spol i dob pacijenata, način prijema, ishod liječenja, trajanje hospitalizacije, rezultati seroloških testova, rezultati prostigminskog testa i testa neuromuskularne spojnice, nalaz MSCT-a toraksa, terapija pri prijemu, terapija za vrijeme hospitalizacije, terapija po otpustu, podaci o sadašnjoj bolesti i statusu.

Parametri iz statusa uključeni u analizu su ptoza, dvoslike, disfagija, disartrija, disfonija, rinolalija, dispneja, test zamaranja kapaka, test brojanjem, otežan hod i slabost.

3.2. Subjekti istraživanja

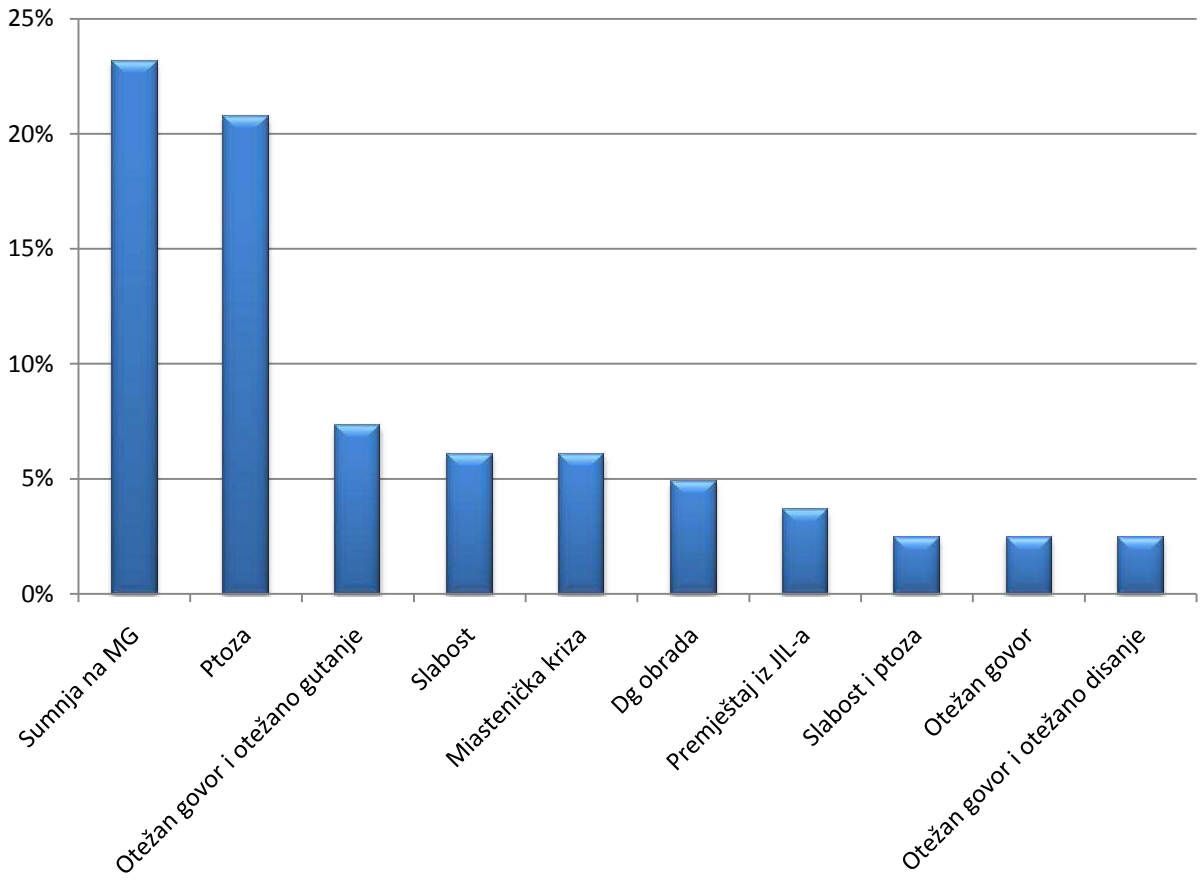
Subjekti istraživanja su pacijenti hospitalizirani na Klinici za neurologiju pod dijagnozom miastenije gravis. Od ukupno 66 pacijenata koji su primljeni na odjel, iz analize ih je isključeno troje koji nisu primali terapiju te su uz to imali nekarakterističnu kliničku sliku i negativne testove i serološke nalaze.

4. REZULTATI

Analiza je provedena na 63 pacijenata, prosječne dobi 61 godina, u rasponu od 27 do 81 godine. Od navedenih pacijenata, 43 su žene (73%) i 17 muškaraca (27%). Nema značajne razlike u dobi između muškaraca (prosječna dob: 63 god) i žena (prosječna dob: 60 god).

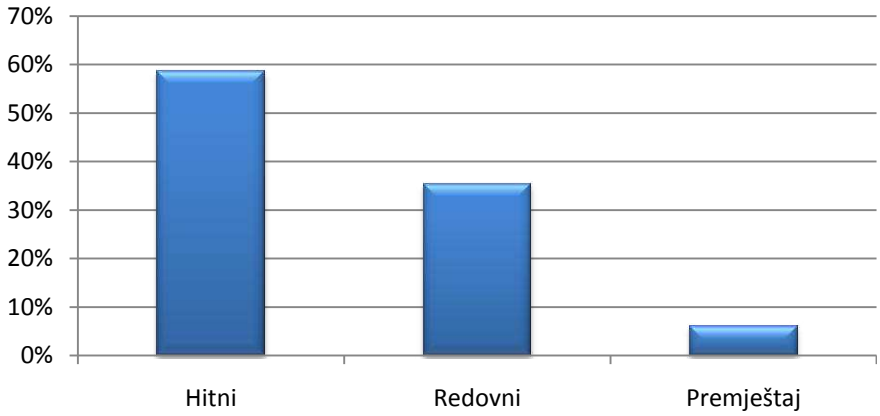
U promatranom razdoblju zabilježene su 82 hospitalizacije, a osmero pacijenata je više puta hospitalizirano: petero pacijenata je imalo 2 hospitalizacije, jedan pacijent 3, jedan 5 i jedan 6 hospitalizacija, a u analizu testova, terapije i satusa je uključena prva hospitalizacija. Prosječno trajanje hospitalizacije je 11 dana u rasponu od 1 do 54 dana.

Provedena je analiza zastupljenosti najčešćih razloga hospitalizacije, te je na *Slici 1.* vidljivo je da su sumnja na miasteniju gravis i ptoza najčešći razlozi hospitalizacije, a slabost i ptoza, otežan govor te otežan govor uz otežano disanje daleko najrjeđi razlozi.



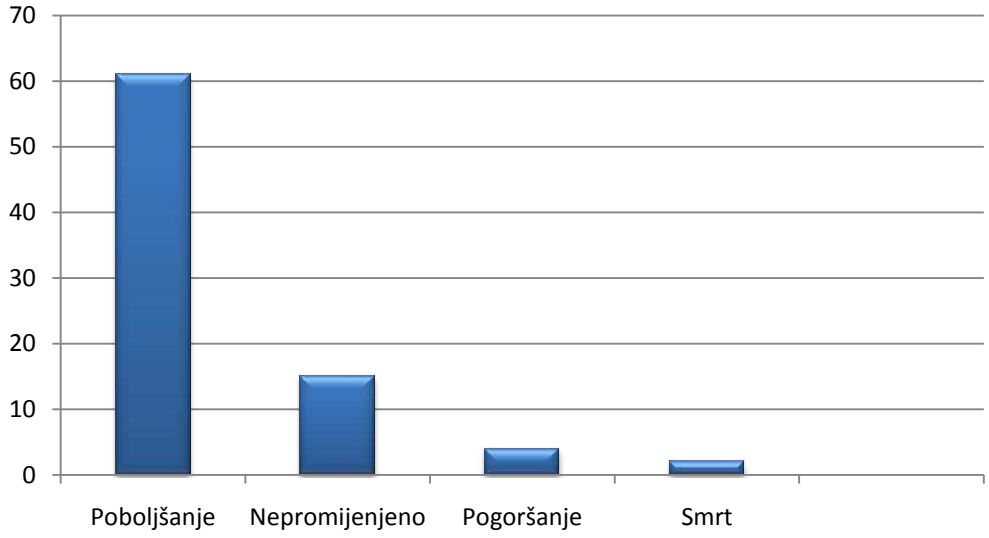
Slika 1. **Postotak zastupljenosti najčešćih razloga hospitalizacije**

Kao što je vidljivo iz *Slike 2.*, više od polovice pacijenata primljeno je putem hitnog prijema.



Slika 2. **Postotak zastupljenosti prijema pacijenta u hospitalizaciju**

Analiza ishoda hospitalizacija pokazala je kako je poboljšanje (61 slučaj) najčešći ishod, dok su 2 hospitalizacije završile smrtnim ishodom. Rezultati analize prikazani su na *Slici 3.*



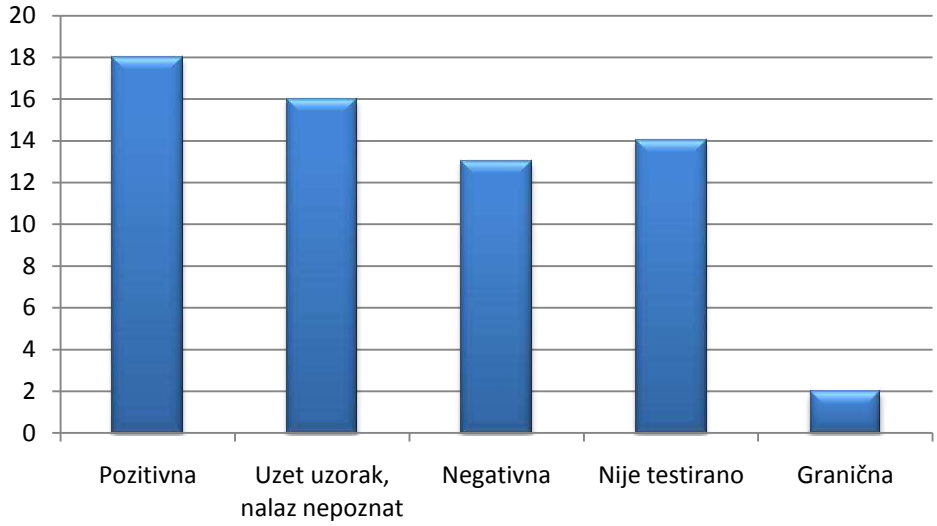
Slika 3. **Postotak zastupljenosti pojedinih ishoda hospitalizacije**

Kod 45 pacijenata urađen je MSCT toraksa, te je kod dvoje bolesnika pronađen timom, međutim samo za jednu pacijenticu imamo podatak o timektomiji koja je potom obavljena. Istoj pacijentici je tijekom druge hospitalizacije MSCT snimkom toraksa utvrđen

recidiv timoma, no nemamo podataka o reoperaciji. Na temelju podataka iz anamneze, znamo da je četvero pacijenata ranije timektomirano.

Kod hospitaliziranih pacijenata provedena su serološka testiranja (anti-AchR i anti-MuSK antitijela), kao i prostigminski test i test neuromuskularne spojnice (NM spojnice).

49 pacijenata testirano je na prisutnost anti-AchR antitijela. Rezultati analize prikazani su na *Slici 4*. Nalaz je bio pozitivan kod 18 pacijenata, dok za 16 pacijenata nismo imali uvid u nalaz iako je za vrijeme hospitalizacije uzet uzorak krvi. Kod 36 pacijenata kod kojih je utvrđivana prisutnost anti-MuSk antitijela, nije dobiven niti jedan pozitivan nalaz.



Slika 4. **Rezultati testiranja pacijenata na anti-AchR antitijela**

Kod 33 pacijenata proveden je prostigminski test, te je bio pozitivan kod 31 pacijenta. Test neuromuskularne spojnice urađen je kod 30 bolesnika, a bio je pozitivan u njih 6.

Analizirana je terapija prije, za vrijeme prve hospitalizacije, te terapija propisana otpusnim pismom nakon prve hospitalizacije, a lijekovi od interesa su piridostigmin, azatioprin, mikofenolat mofetil i prednizon. Iz *Tablice 1.* vidi se koliko je pacijenata primalo pojedinu terapiju. 22 bolesnika je i prije hospitalizacije uzimalo piridostigmin, a za vrijeme boravka u bolnici njih 57, što je statistički značajna razlika ($t(62) = -8.80$, $p<0.01$). Od 35 pacijenta koji su tek počeli uzimati piridostigmin, 7 ih je osim piridostigmina primalo i prednizon, od toga dvoje od ranije, zbog drugih oboljenja. Terapije prednizonom, kao ni drugim imunosupresivima nisu se značajno razlikovale prije, tijekom i poslije hospitalizacije.

Tablica 1. **Broj pacijenata na pojedinoj terapiji**

Lijek	Prije hospitalizacije	Za vrijeme hospitalizacije	Nakon hospitalizacije
Piridostigmin	22	57	56
Prednizon	20	26	21
Azatioprin	3	3	1
Mikofenolat mofetil	1	1	1

Tijekom prve hospitalizacije kod 10 pacijenata je urađena plazmafereza, a IVIg je primalo 2 bolesnika.

Analiziran je i status pacijenata pri prvom prijemu, a rezultati su prikazni u *Tablici 2*. Daleko najčešći nalaz prilikom hospitalizacije je ptoza, a najrjeđi su otežan hod, dispneja te pozitivan test zamaranja kapaka koji je i proveden kod samo troje pacijenata. Test brojanjem je kod 1 od 8 testiranih pacijenata bio negativan.

Tijekom boravka u bolnici, četvero bolesnika je doživjelo respiratornu insuficijenciju. Kod 41 pacijenta dijagnoza miastenije gravis postavljena je tijekom hospitalizacije, dok je ostalima bolest ranije dijagnosticirana.

Tablica 2. Broj pacijenata s pojedinim patološkim nalazom u statusu

Status	Broj pacijenata
Ptoza	40
Dizartrija	19
Dvoslike	14
Disfonija	14
Disfagija	13
Rinolalija	8
Test brojanjem	7
Slabost	7
Otežan hod	5
Dispneja	5
Test zamaranja kapaka	3

5. RASPRAVA

Istraživanje obuhvaća petogodišnje razdoblje tijekom kojega je hospitalizirano 63 pacijenata uključenih u analizu. Cilj provođenja istraživanja je analiza terapije miastenije gravis na Klinici za neurologiju KBC-a Split te, na temelju tih rezultata, utvrđivanje pratimo li svjetske trendove liječenja.

Analiziran je i status pacijenata prilikom prijema u bolnicu te epidemiološke značajke i serološki status ispitanika.

Prema podacima dostupnima na mrežnim stranicama američkog Instituta za neurološke bolesti i moždani udar (NINDS), te Američke udruge za miasteniju gravis (MGFA), pojavnost bolesti povezana je sa spolom i dobi, pa je tako češća u žena, pogotovo mlađih od 40 godina, dok je za muškarce karakteristično da se javlja nakon 60. godine. (2, 9) Navedeno se ne može u cijelosti primijeniti na naš uzorak. Većina pacijenata jest ženskoga spola, no ne postoji značajna razlika u dobi između muškaraca koji su prosječne starosti 63 godine i žena, koje su prosječne starosti 60 godina. Ipak, treba napomenuti da najmlađi pacijenti, u dvadesetima ili tridesetima, jesu žene.

Što se tiče serološkog statusa naših pacijenata, nepoznat je za gotovo polovicu njih. Prvi razlog tomu je to što je nekim bolesnicima dijagnoza miastenije gravis postavljena godinama prije hospitalizacije koju smo mi analizirali, a u anamnezi nisu navedeni rezultati ranije provedenih seroloških testova. Drugi razlog je to što, iako je većini uzet uzorak krvi za određivanje prisutnosti anti-AchR i anti-MuSK antitijela, nemamo uvid u sve nalaze. Dostupni rezultati pokazali su kod svega 28,6% pacijenata pozitivna anti-AchR antitijela, što se ne uklapa u podatke iz literature, dok nema niti jednoga pozitivnog nalaza na anti-MuSK antitijela. Za usporedbu ćemo uzeti rezultate 34-godišnjeg retrospektivnog istraživanja provedenog u Sveučilišnom medicinskom centru Duke, u Sjevernoj Karolini, a koje je proučavalo čimbenike koji utječu na ishod, između ostalih i serološki status. U njihovom uzorku od 268 pacijenata, 74% je imalo pozitivna anti-AchR antitijela, 5% anti-MuSK antitijela, a 22% pacijenata je bilo dvostruko seronegativno. (37) Druge studije govore i o većem postotku bolesnika s pozitivnim anti-AchR antitijelima, od 80% do 85%. (12, 38)

Pacijenti kojima je bolest tek otkrivena hospitalizacijom, za vrijeme boravka u bolnici počeli su primati piridostigmin. S obzirom na veliki broj novodijagnosticiranih slučajeva, postoji značajna razlika u broju pacijenata na terapiji piridostigminom prije hospitalizacije i tijekom, odnosno nakon hospitalizacije. U ovom istraživanju piridostigmin je prvi lijek koji su bolesnici dobili nakon postavljanja dijagnoze. Iako se koriste još od 50-ih godina prošloga stoljeća kao prva linija terapije svih oblika MG, dokazi o učinkovitosti inhibitora AchE dostupni su samo iz prikaza slučajeva i kliničke prakse. (17)

Većina pacijenata s vremenom treba i imunosupresivnu terapiju, ali i tu su manjkavi dokazi iz kontroliranih studija. Rezultati koji su nam dostupni potječu iz 20 i više godina starih istraživanja, pa tako i onog provedenog u Italiji 1990. godine, na uzorku od 1152 pacijenata, od kojih je 1141 (99%) pacijent liječen inhibitorima AchE, 625 (54%) ih je uz to primalo i kortikosteroide, a druge imunosupresive 205 (18%) pacijenata. (40)

Od 35 pacijenata iz našeg istraživanja, kojima je tijekom hospitalizacije tek uveden piridostigmin, kod njih petero je istovremeno uveden i prednizon kako bi se bolest stavila pod konrolu, no ukupno gledano, s obzirom na to da su neki pacijenti bili na terapiji prednizonom kada su ušli u istraživanje, nema značajne razlike u terapiji prije, tijekom i nakon hospitalizacije. Prednizon je prvi izbor po pitanju imunosupresije, što je u skladu s podacima iz brojnih preglednih članaka na temu liječenja MG. Mantegazza i sur. zaključuju kako je od oralnih steroida koji se preporučuju kao prva linija imunoupresije za MG upravo prednizon najčešće korišten zbog učinkovitog imunosupresivnog djelovanja i poluživota koji omogućuje uzimanje lijeka svaki drugi dan. (12) Jedan od članaka izvještava o kontroliranoj studiji koja je procjenjivala učinkovitost terapije generalizirane MG prednizonom. (24) Međutim i ta studija je provedena davne 1976. godine, zbog čega podaci nisu u skladu s temom ovoga istraživanja, a to je suvremenost liječenja. Ipak ćemo spomenuti kako su tim istraživajem Howard i sur. kod 7 od 13 bolesnika, koji su svaki drugi dan primali naizmjenično prednizon i placebo, primijetili poboljšanje. (41) Na temelju novih dokaza, 70-75% pacijenata liječenih prednizonom postigne značajno poboljšanje ili remisiju. (22)

Nesteroidni imunosupresivi koriste se kao lijekovi koji štede steroide. Analizirani pregledni članci kao takve najčešće navode azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklosporin, takrolimus i rituksimab kao najnoviju opciju. Pacijenti iz našeg istraživanja koji su uz prednizon uzimali i nesteroidnu imunosupresiju, u prvom redu su uzimali azatioprin, tek u jednom slučaju pacijent je uz prednizon i azatioprin uzimao i mikofenolat mofetil, te se njegova terpija nije mijenjala. Kod dvoje pacijenata od troje koji su liječeni azatioprinom, nakon hospitalizacije tijekom koje im je urađena plazmafereza, ukinut je azatioprin. Guptill i sur. (22), zatim Diaz-Manera i sur. (20) te Sieb (8) u svojim radovima pišu o azatioprinu kao prvom izboru lijeka koji štedi steroide, a kao drugi izbor spominju mikofenolat mofetil, što je u skladu i s podacima iz drugih izvora kojima smo se služili.

Statland i Cifaloni izvijestili su o novim spoznaja u terapiji MG i zaključili da su plazmafereza i IVIg podjednako učinkoviti u liječenju teških oblika bolesti i miasteničkih kriza. Usporedili su i cijenu postupaka, te se pokazalo da su IVIg povezani s manjim troškovima, ali i rjeđim komplikacijama, no, budući da je težina bolesti na početku liječenja

nepoznata, moguće je da su dobili ovakav rezultat jer su pacijenti na plazmaferezi bili u težem stanju. (29) Većina naših pacijenata primljenih zbog pogoršanja liječena je plazmaferezom, te je 8 od 10 pacijenata otpušteno u poboljšanom stanju. Svega dvoje bolesnika primalo je IVIg, a jednome od njih urađena je i plazmafereza, u oba slučaja ishod je poboljšanje.

Osim farmakološke, provodi se i kirurška terapija MG. U jednoj retrospektivnoj studiji na 43 pacijenata autori su izvijestili o svom iskustvu u kirurškom liječenju. Svim pacijentima je urađena totalna timektomija, a patohistološkim nalazom timom je potvrđen u 14 slučajeva. Nakon 12-16 mjeseci, kod 14 pacijenata je postignuta potpuna remisija, djelomična remisija kod njih 11, stabilizacija bolesti kod 16 pacijenata, te je kod dvoje primijećeno pogoršanje simptoma. (39) Nažalost, našim istraživanjem nije prikupljeno dovoljno podataka o timektomiji, ni ishodu iste, pa nije moguće postavljati zaključke, ni uspoređivati rezultate s rezultatima svjetskih studija.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju analize podataka prikupljenih istraživanjem te njihove usporedbe s novijim podacima iz svjetske literature možemo zaključiti da se liječenje miastenije gravis na Klinici za neurologiju KBC-a Split u promatranom petogodišnjem razdoblju provodilo u skladu sa suvremenim liječenjem u svijetu.

Zbog nedostatka ili zastarjelosti podataka iz kontroliranih studija, u ovom istraživanju su osnovni izvor informacija bili novi pregledni članci koji objedinjuju sve terapijske opcije liječenja MG. Prednost takvih članak je to što osiguravaju aktualne informacije, no nedostaju konkretni brojčani podaci s kojima bi uspoređivali naše rezultate, pa ćemo napomenuti ono što stoji u zaključku spomenutih članaka, a to je da su potrebne kontrolirane studije za sve terapijske opcije liječenja miastenije gravis, kako bi se razrješile nedoumice, razjasnile sive zone, te konačno dobilo znanstveno uporište za terapiju, jer suvremenost podrazumijeva medicinu utemeljenu na dokazima, a ne iskustvu.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Angelini C, Martignago S, Biscigli M, Albertini E. Myasthenia Gravis with Anti-MuSK Antibodies: Clinical Features and Histopathological Changes. U:Pruitt JA, editor. A Look into Myasthenia Gravis [Internet]. InTech;2011 [citirano 27. 12. 2016.] Dostupno na: https://www.intechopen.com/books/a-look-into-myasthenia-gravis/myasthenia-gravis-with-anti-musk-antibodies-clinical-features-and-histopathological-changes
2. MGFA: Clinical Overview of MG, 2015 [Internet]. Myasthenia Gravis Foundation of America; 2015 June [citirano 12.12. 2016.] The Myasthenia Gravis Foundation of America, dostupno na: http://www.myasthenia.org/HealthProfessionals/ClinicalOverviewofMG.aspx
3. Keynes G. The History Of Myasthenia Gravis. Med Hist. 1961;5:313–326.
4. Brinar V, Žagar M, Jurjević A. Neuromišićne bolesti. U: Brinar V, Hajnšek S, Malojčić B i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 410-415.
5. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006;116(11):2843-54.
6. Oh SJ, Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis Current Status. J Clin Neurol. 2009;5(2):53–64.
7. Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D, Bean J, Jung J, Wu H, i sur. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. J Clin Invest. 2013;123(12):5190-202.
8. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clin Exp Immunol. 2014;175(3):408–18.
9. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. 2016 [citirano 12.12.2016.]. Dostupno na: http://www.ninds.nih.gov/disorders/myasthenia_gravis/detail_myasthenia_gravis.htm
10. MGFA: Education Materials [Internet]. Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015 June [citirano 12.12. 2016.] dostupno na: http://myasthenia.org/HealthProfessionals/EducationalMaterials.aspx
11. Keesey JC., A history of treatments for myasthenia gravis. Semin Neurol. 2004;24(1):5-16.
12. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:151-60.
13. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87(4):419-25.

14. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia Gravis. A Review of Available Treatment Approaches. Autoimmune Dis. 2011;2011:847393. Epub 2011 Oct 5. doi:10.4061/2011/847393.
15. Kim JY, Park KD, Richman DP. Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis. J Clin Neurol. 2011;7(4):173-83.
16. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014 [citirano 10.5.2017.]; (10) Dostupno na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006986.pub3/full
17. Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. Clinical Drug Investig. 2011;31(10):691-701.
18. Sieb JP, Kohler W. Benefits from sustained-release pyridostigmine bromide in myasthenia gravis: results of a prospective multicenter open-label trial. Clin Neurol Neurosurg. 2010;112(9):781-4
19. UpToDate [Internet] 2016 [citirano 12.5.2017] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-myasthenia-gravis
20. Diaz-Manera J, Rojas Garcia R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis: an update. Expert opin Pharmacother. 2012;13(13):1873-83.
21. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. Nat Clin Pract Neurol. 2008;4(6):317-27.
22. Guptill JT, Soni M, Meriggioli MN. Current Treatment, Emerging Translational Therapies, and New Therapeutic Targets for Autoimmune Myasthenia Gravis. Neurotherapeutics. 2016;13(1):118-31.
23. Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord. 2008 Sep;1(2):36-51.
24. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. J Neurol Sci. 2016;369:294-302.
25. Gold R, Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. Neurotherapeutics. 2008;5(4):535-41.
26. Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2004;77(2):196-7.
27. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. Muscle Nerve. Epub 2017 Feb 6. doi: 10.1002/mus.25597.

28. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2014;18(3):381-9.
29. Statland JM, Ciafaloni E. Myasthenia gravis: Five new things. Neurology Clinical practice. 2013;3(2):126-33.
30. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. QJM. 2009;102(2):97-107.
31. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. J Neurol Sci. 2007;261(1-2):127-33.
32. Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, Alkawi A, Khatri I, Yahia AM, I sur. An Update on Myasthenic Crisis. Current treatment options in neurology. 2005;7(2):129-41.
33. Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. Arqu neuropsiquiatr. 2013;71(9a):627-39.
34. Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E, Mansouri-Thalegani B, Mullges W, Toyka KV, i sur. Immunoadsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration. Ther Adv Neurol Disord. 2016;9(4):297-303.
35. Lazaridis K, Evaggelakou P, Bentenidi E, Sideri A, Grapsa E, Tzartos SJ. Specific adsorbents for myasthenia gravis autoantibodies using mutants of the muscle nicotinic acetylcholine receptor extracellular domains. J Neuroimmunol. 2015;278:19-25.
36. Massey JM, De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis. Continuum (Minneapolis, Minn). 2014;20(1):115-27.
37. Andersen JB, Gilhus NE, Sanders DB. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2016;54(6):1041-1049
38. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. J Autoimmun. 2014;48-49:143-8.
39. El Hammoumi M, Arsalane A, El Oueriachi F, Kabiri el H. Surgery of myasthenia gravis associated or not with thymoma: a retrospective study of 43 cases. Heart Lung Circ. 2013;22(9):738-41
40. Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, i sur. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. J. Neurol. 1990;237(6):339-44.

41. Howard FM Jr, Duane DD, Lambert EH, Daube JR. Alternate-day prednisone: preliminary report of a double-blind controlled study. Ann N Y Acad Sci. 1976;274:596-607.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Analiza liječenja miastenije gravis na Klinici za neurologiju KBC-a Split u petogodišnjem razdoblju (2012.-2016.g) i utvrđivanje suvremenosti liječenja.

Materijali i metode: Retrospektivno su iz povijesti bolesti pohranjenima u arhivi KBC-a Split prikupljeni podaci o pacijentima hospitaliziranima na Klinici za neurologiju pod dijagnozom miastenije gravis u razdoblju od 1. siječnja 2012. godine do 31. prosinca 2016. godine. Prikupljeni su i analizirani podaci o spolu, dobi, prijemu, otpustu, trajanju hospitalizacije, neurološkom te serološkom statusu, nalazima prostigminskog testa i testa neuromuskularne spojnice, nalazu MSCT-a toraksa, te terapiji koji su primali prije, tijekom i nakon hospitalizacije.

Rezultati: Analiza je provedena na 63 pacijenata prosječne dobi 61 godina, od toga su 43 žene i 17 muškaraca. Zabilježene su 83 hospitalizacije prosječnog trajanja 11 dana. Gotovo 60% pacijenata hospitalizirano je hitnim prijemom, a ishod većine hospitalizacija (74%) je poboljšanje. Kod pacijenata koji su više puta hospitalizirani, analiza statusa, dijagnostičkih testova i terapije obavljena je prema podacima iz prve hospitalizacije. 18 od 49 testiranih pacijenata ima pozitivna anti-AchR antitijela, a niti jedan od 36 testiranih nema pozitivna anti-Musk antitijela. Piridostigmin je već pri prijemu uzimalo 22 pacijenata, a za vrijeme hospitalizacije njih 57, što je značajna razlika. Ostale terapije (prednizon, azatioprin i mikofenolat mofetil) se nisu značajno razlikovale prije, tijekom i nakon hospitalizacije. Za vrijeme hospitalizacije, 2 bolesnika je primalo IVIg, a kod 10 njih je urađena plazmafereza.

Zaključak: Na temelju analize podataka prikupljenih istraživanjem te njihove usporedbe s novijim podacima iz svjetske literature možemo zaključiti da je liječenje miastenije gravis na Klinici za neurologiju KBC-a Splitu u skladu sa suvremenim liječenjem u svijetu.

9. SUMMARY

Contemporary treatment of myasthenia gravis

Objectives: Analysis of treatment of myasthenia gravis at the Department of Neurology, University Hospital Center Split in Split, Republic of Croatia in the five-year period (2012-2016) and determination of modernity of treatment.

Matherials and methods: Data of patients hospitalized at the Clinic of Neurology under the diagnosis of myasthenia gravis in the period from January 1, 2012 to December 31, 2016 were retrospectively gathered from medical histories stored in the hospital archives. Data that were analysed included patients age, gender, type of hospital admission and discarge, duration of hospitalization, neurological and serological status, results of prostigmin test and neuromuscular junction testing, MSCT image of thorax and data about treatment before, during and after hospitalization.

Results: The analysis was conducted on 63 patients with an average age of 61 years, out of which were 43 women and 17 men. There were 83 hospitalizations of an average duration of 11 days. Almost 60% of patients were admitted in hospital by emergency, and the outcome of most hospitalizations (74%) was an improvement. In patients who have been hospitalized several times, analysis of status, diagnostic tests and therapy was performed according to data from the first hospitalization. 18 out of 49 patients who have been tested for presence of anti-AchR antibodies had positive results, and none of the 36 tested had positive anti-MuSK antibodies. 22 patients were already taking pyridostigmine when admitted in hospital, and 57 during hospitalization, which is a significant difference. Other therapies (prednisone, azathioprine and mycophenolate mofetil) did not differ significantly before, during and after hospitalization. During hospitalization, 2 patients received IVIg and 10 of them received plasmapheresis.

Conclusion: Based on the analysis of the data collected by the research and their comparation with the latest data from the world literature we can conclude that the treatment of myasthenia gravis at the Department of Neurology in University Hospital Center Split is in accordance with contemporary treatment in the world.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Kristina Višić

Datum i mjesto rođenja: 27.7.1992.g, Split

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Viljci 1A, Ljubitovica

Tel: 091 942 41 97

E-mail: kristina.visic@gmail.com

OBRAZOVANJE

1999.- 2007. OŠ kralja Zvonimira, PŠ Ljubitovica

2007.- 2011. Zdravstvena škola Split, smjer farmaceutski tehničar

2011.- 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno znanje engleskog jezika.