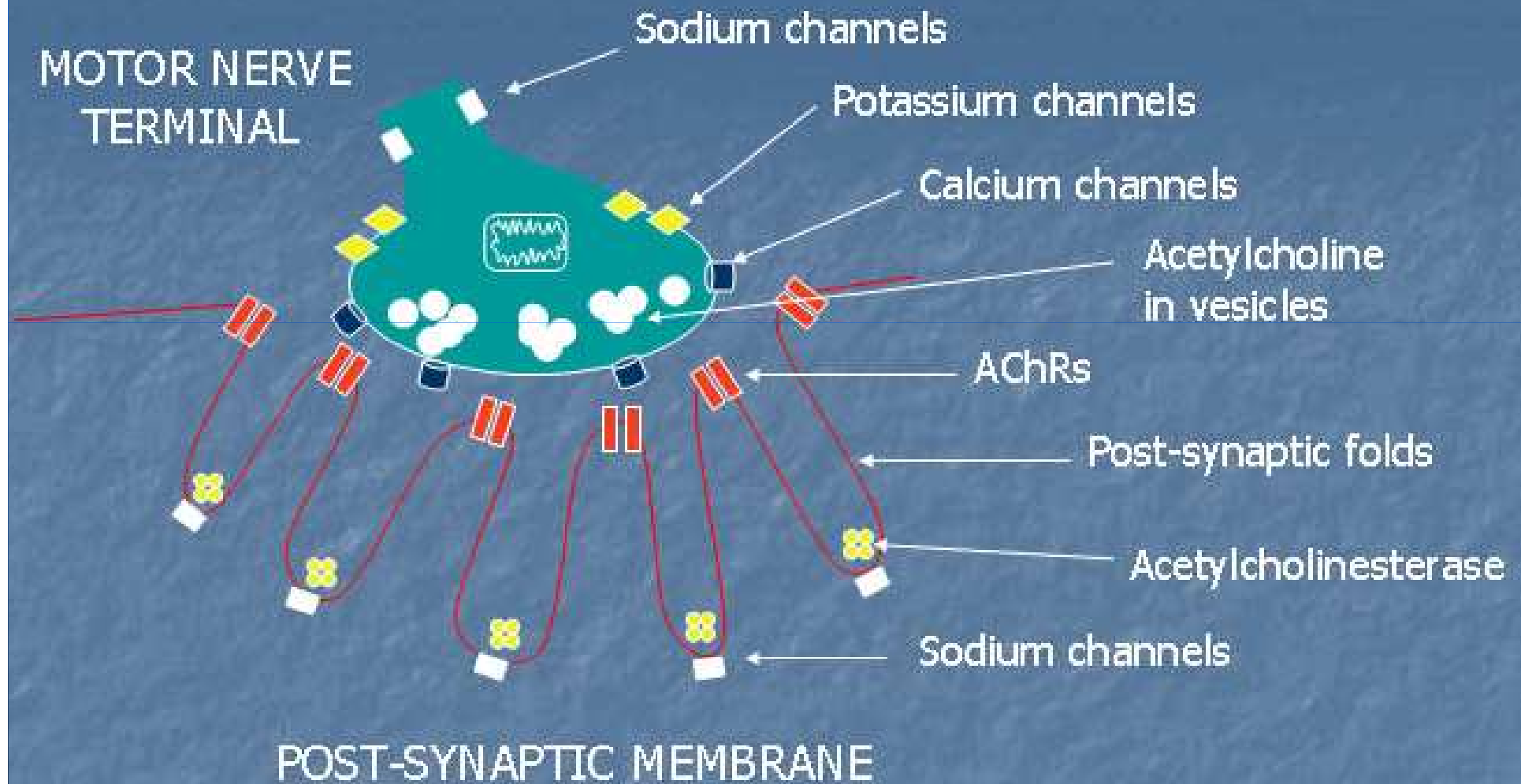


Racionální terapie kortikosteroidy u myasthenia gravis, rizika a benefit léčby

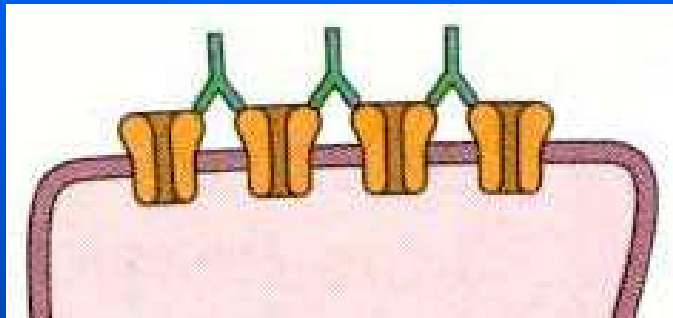
Iveta Nováková
Neurologická klinika VFN, Praha

Nervosvalový přenos

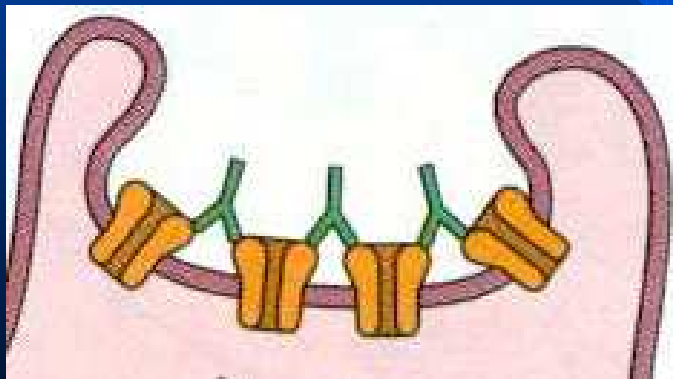


Nervosvalový přenos

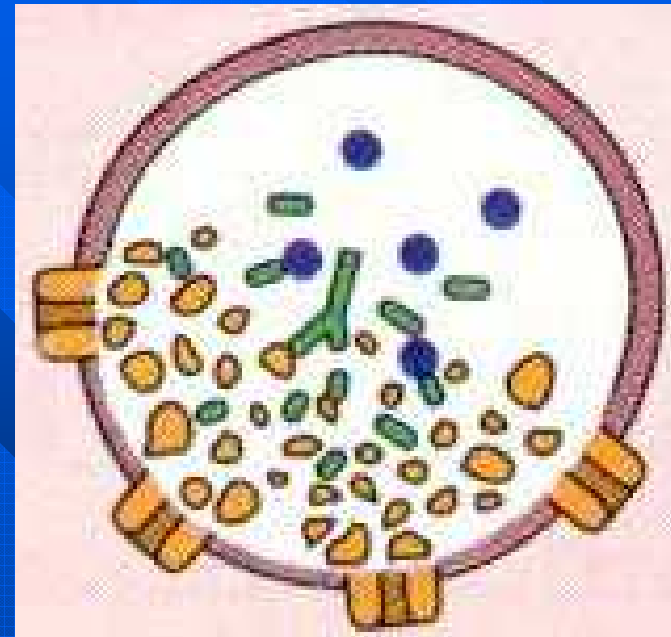
- Funkční blokáda
- Destrukce nervosvalové ploténky



- AChR protilátky se příčně vážou na AChR



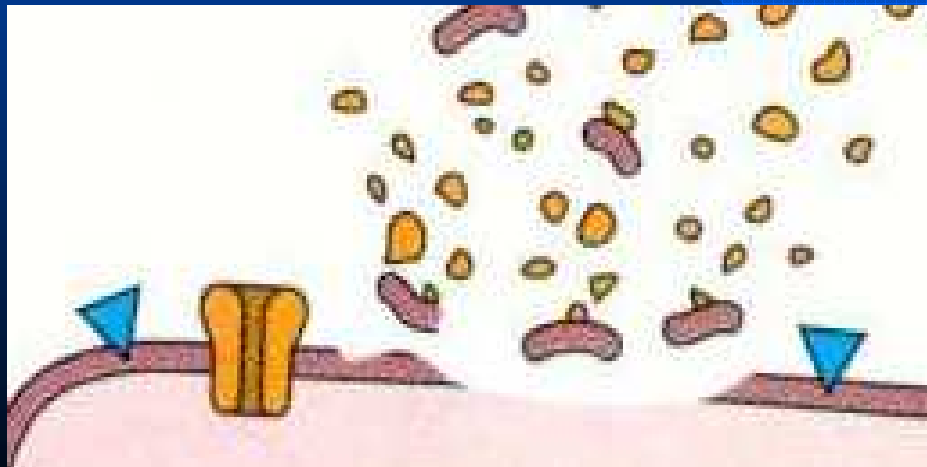
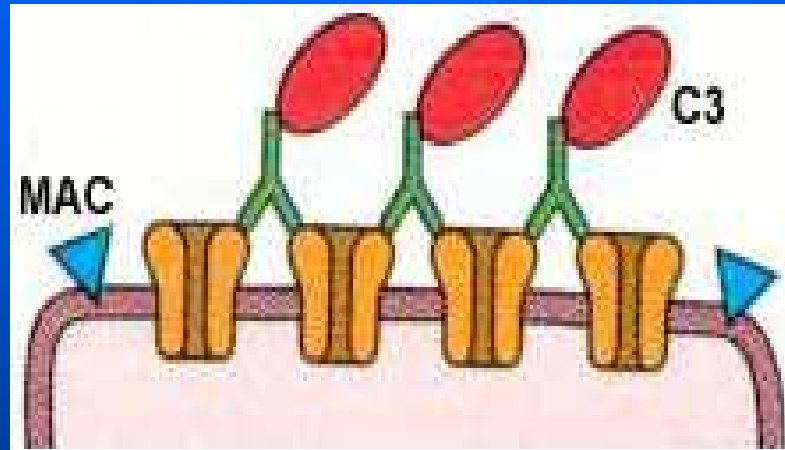
- Akcelerovaná endocytóza



- Degradace internalizovaných receptorů protilátkami

Nervosvalový přenos

■ Destrukce nervosvalové ploténky komplementem



- Vazba komplementu na komplex protilátky - AChR
- Membrane-attack complex (MAC)
- Destrukce post synaptické membrány
- Úbytek záhybů na post synaptické membráně
- Redukce počtu AChR
- Rozšíření synaptické štěrbině

Terapie myastenia gravis /MG/

- symptomatická
- imunosupresivní a imunomodulační
- dlouhodobá / k navození klinické remise/
- akutní

Symptomatic therapy

- Inhibitory acetylcholinesterase
/ICHE/
 - » *pyridostigmin /Mestinon/*
 - » *ambenonium /Mytelasa/*
 - » *neostigmin /Syntostigmin/*
 - » *distigmin /Ubretid/*

Imunosupresivní a imunomodulační léčba

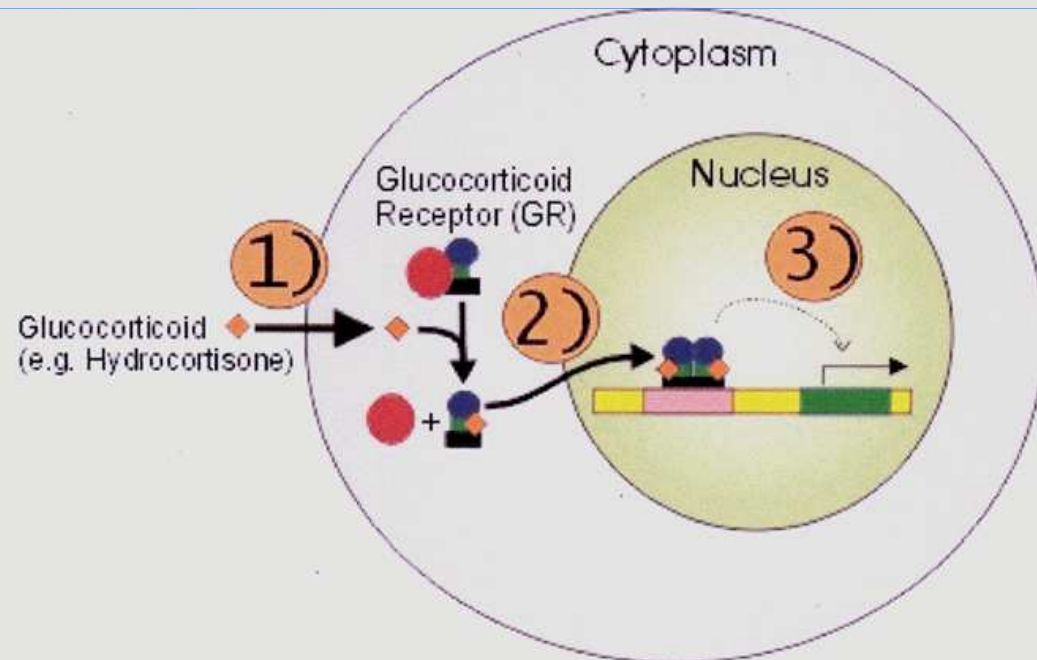
- pokud není efektivní léčba ICHE
 - není indikace k thymectomii
 - v rámci přípravy na thymectomii
 - není-li výraznější zlepšení po thymectomii
-
- prednison či prednisolon
 - azathioprin
 - cyclosporin A
 - cyklofosfamid
 - mofetil mycophenolate
 - tacrolimus
 - plasmaferesa /PE/, imunoabsorbce
 - IVIG

Mechanismus účinků kortikoidů

Působení kortikosteroidů (CS) není ještě zcela objasněno.

- CS difundují do nitra buněk,
- zde působí přes cytoplazmatické receptory v cytosolu a vytvářejí kortikoid-receptorové komplexy.
- po navázání CS na receptor dochází k difuzi tohoto komplexu do buněčného jádra a vážou se na jadernou DNA, se kterou vytvářejí komplexy zvané glucocorticoid response elements-GREs.

Výsledkem této interakce je indukce nebo inhibice genové transkripce interakcí s promotorovou částí cílových genů.



Kortikoidy v léčbě MG

- immunosupresivní a protizánětlivý účinek
- suprimují proliferaci T- a B -lymfocytů na specifické stimuly
- inhibují produkci zánětlivých cytokinů
- interferují s funkcí makrofágů

Výhody

- efekt u většiny pacientů
- u těhotných
- relativně krátký nástup účinku

Nevýhody

- u 2–5 % pacientů po 1.–3. týdnu přechodné zakolísání stavu

Účinek kortikoidů na nervosvalový přenos

- negativně jej ovlivňují antagonismem vůči ACh a bloádou AChR kanálů
- pozitivní efekt je zvýšená syntéza ACh a narůstající exprese AChR

Doporučené dávkování kortikoidů u MG

- postupné zvyšování dávek (nově či u relapsů), po jednoznačném efektu postupné snižování
- ranní či ranní a polední dávka

Nasazení kortikoidů u MG

- při pomalé progresi v ambulantním režimu
- při fulminantním rozvoji onemocnění při hospitalizaci (PE, IVIG),
- náhlé nasazení kortikoidů rizikové - zablokování AChR
- při okulární formě (menší efekt ICHE, v kombinaci s azathioprinem), včasné nasazení kortikoidů snižuje pravděpodobnost konverze do generalizované formy
- u dětí – retardace růstu
- u pacientů s pozdní manifestací onemocnění - rizikové

Kortikoterapie z jiné indikace u pacientů s MG

- mohou snižovat svalovou výkonnost
 - » **deplece bílkovin a draslíku**
 - » **zablokování AChR**
- masti, spray, tablety
- hydrokortison, kortizon, prednisolon, prednison, triamcinolon, dexamethazon atd.

Astma bronchiale u MG

- inhalační kortikoidy nekombinované: beklometazon (Ecobec, Beclomet, Aldecin), budesonid (Pulmicort, Inflammid, Miflonid) a flutikazon (Flixotide).
- stoupá léčba kombinovanými steroidními preparáty Symbicort (budesonid + formoterol) a Seretide (flutikazon + salmeterol).
- z nazálních kortikosteroidů je nejvíce oblíben flutikazon. Přípravek Flixonase předepisuje často 76 % lékařů

Nežádoucí účinky kortikoidů

- osteoporosa
- steroidní myopatie
- steroidní diabetes
- hypokalemie
- vředová choroba (inhibitor protonové pumpy či blokátory H2 receptorů)
- psychické rozlady
- leukocytóza
- hypertenze
- zvýšená vnímavost k infekcím atd.