

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

МІАСТЕНІЯ ГРАВІС

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2022

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Комаріда Олександр Олегович Машкевич Олександра Григорівна Гріценко Олександр Володимирович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи; генеральний директор Директорату медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи; керівник експертної групи з питань раціонального застосування лікарських засобів Директорату фармацевтичного забезпечення Міністерства охорони здоров'я України;
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Гриб Вікторія Анатоліївна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету;
Кальбус Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;
Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Яцишин Роман Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейко Івано-Франківського національного медичного університету;
Панасюк Олена Леонідівна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Пашковський Вадим Іванович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою);

Семеряк Орест Михайлович	керівник центру нервово-м'язових захворювань комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (за згодою);
Тер-Вартаньян Семен Христофорович	головний лікар медичного центру товариства з обмеженою відповідальністю «Інститут ревматології» (за згодою);
Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;
Личко Володимир Станіславович	доцент кафедри нейрохірургії та неврології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
-------------------------	--

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Мяловицька Олена Анатоліївна	професор кафедри внутрішньої медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д.мед.н., професор;
Товажнянська Олена Леонідівна	завідувачка кафедри неврології Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
Скорочення	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	6
Вступ	7
ДОСЛІДЖЕННЯ, ПОЧАТКОВА ОЦІНКА, ДІАГНОСТИКА	8
ПОЧАТКОВИЙ ПЛАН ЛІКУВАННЯ	11
ЛІКУВАННЯ ОЧНОЇ МІАСТЕНІЇ ГРАВІС	11
ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ МІАСТЕНІЇ ГРАВІС	15
ПАЦІЄНТИ, ЯКІ НЕ ДОСЯГАЮТЬ РЕМІСІЇ НА ПРЕДНІЗОЛОНІ	19
ІМУНОСУПРЕСІЯ.....	19
СТАЦІОНАРНЕ ЛІКУВАННЯ МІАСТЕНІЇ	32
МІАСТЕНІЯ У ВАГІТНИХ.....	33
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	36

Скорочення

AchR – рецептори ацетилхоліну

MuSK – м'язово-специфічна тирозин-кіназа

MG-C (MG-Composite) – композитна шкала оцінки міастенії

MG-ADL – шкала оцінки повсякденної активності при міастенії

MG-QOL – шкала оцінки якості життя при міастенії

ПІС – постінтервенційний статус

СМП – статус (стан) мінімальних клінічних проявів

РКД – рандомізоване клінічне дослідження

КТ – комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) є результатом синтезу та адаптації для системи охорони здоров'я України версією клінічних настанов Myasthenia Gravis: Association of British Neurologists' Management Guidelines (2015) (<https://pn.bmj.com/content/15/3/199>), International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis (update 2020 - <https://n.neurology.org/content/96/3/114> та первинний документ 2016 - <https://n.neurology.org/content/87/4/419.long>), що були обрані мультидисциплінарною робочою групою як приклади найкращої практики надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з міастенією та ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних та лікувальних втручань, фармакоterapiї та організаційних принципів її надання. Клінічні настанови були обрані на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Члени МРГ визначили, що Британська настанова Myasthenia Gravis: Association of British Neurologists' Management Guidelines (2015) є найбільш прийнятною для системи охорони здоров'я України з точки зору доступності діагностичних та лікувальних заходів, доступності викладення рекомендацій та можливості їх використання у реальних умовах. Проте, зазначена настанова не містить ряду термінологічних визначень, а також ряду лікувальних можливостей, що з'явилися після її виходу. Тому ці дані було взято з настанов International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis (2016 та оновлення 2020).

Пропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

Клінічна настанова щодо надання медичної допомоги пацієнтам з міастенією має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення щодо ведення пацієнта з урахуванням клінічної та імунологічної форми міастенії, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

На момент розробки даної клінічної настанови окремі лікарські засоби для лікування міастенії не зареєстровані, тому відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» незареєстровані лікарські засоби, можуть використовуватися в інтересах

вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

Визначення рівнів доказовості

До цього часу кількість рандомізованих контрольованих клінічних досліджень щодо лікування міастенії є обмеженою, враховуючи гетерогенність захворювання, відносно невисоку захворюваність та поширеність. Саме тому у КН, що лягли у основу синтезу даної КН, рівень доказовості рекомендацій не наводиться, проте всі рекомендації є результатом консенсусу міжнародних експертів з лікування міастенії та є відображенням найкращої клінічної практики.

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis - 2016:

Вступ

Набута міастенія (міастенія гравіс - МГ) – це порушення нервово-м'язової передачі, що виникає внаслідок зв'язування аутоантитіл з компонентами нервово-м'язового синапсу, найчастіше - рецептора ацетилхоліну (АХР). Захворюваність на міастенію коливається від 0,3 до 2,8 на 100 тис. населення¹; вважається, що на міастенію хворіють більше ніж 700 тис людей у всьому світі.

Використання імуномодуючої терапії стало головним фактором у покращенні прогнозу для пацієнтів з МГ за останні роки². Слід зважати різні варіанти лікування в контексті індивідуальних факторів пацієнта.

Визначення термінів та понять:

- **Цілі лікування МГ.** При оцінці за класифікацією робочої групи MGFA пост-інтервенційного статусу (ПІС) – стан мінімальних проявів (СМП)³ або краще при рівні побічних реакцій не вище рівня 1¹¹ за СТСАЕ для медикаментозних засобів.

- **СМП:** у пацієнта немає симптомів або функціональних обмежень від МГ, але виявляється слабкість при обстеженні деяких м'язів. Цей клас визначає, що деякі пацієнти, які за іншими показниками відповідають визначенню ремісії, мають легку слабкість.

- **Побічні ефекти препарату СТСАЕ 1 ступеня:** безсимптомні або лише легкі симптоми; втручання не показано.

- **Визначення ремісії.** Пацієнт не має симптомів або ознак МГ. Слабкість змикання повік є допустимою, але при ретельному огляді немає слабкості жодного іншого м'яза. Таким чином, пацієнти, які приймають антихолінестеразні засоби (АХЕ) щоденно з симптоматичною метою, виключаються з цієї категорії.

- **Визначення очної МГ (грунтуючись на дисфункції внаслідок МГ у визначений момент часу і незалежно від тривалості захворювання).** MGFA Клас І³: слабкість будь-якого очного м'язу. Можлива слабкість закривання очей. Сила всіх інших м'язів обличчя, бульбарних м'язів і м'язів кінцівок нормальна. (Відомо, що деякі пацієнти повідомляють про втому, в той час коли

тест на силу при оцінці нормальний. Лікарю слід використовувати клінічне судження при віднесенні стомлення до генералізованої МГ за відсутності об'єктивних даних за позаочну слабкість).

• **Визначення загрози міастенічного кризу.** Швидке клінічне погіршення МГ, що, на думку лікуючого лікаря, може у короткий строк призвести до криза (дні-тижні).

• **Визначення явного (маніфестного) міастенічного кризу** (концепція кризу ґрунтується на клінічних наслідках — це серйозний, небезпечний для життя стан, швидке погіршення МГ та потенційне порушення дихання через вентиляційну або бульбарну дисфункцію). MGFA Клас V³: Погіршення міастенічної слабкості, що потребує інтубації або неінвазивної вентиляції (щоб уникнути інтубації), за винятком випадків, коли ці заходи використовується під час рутинного післяопераційного лікування (використання зонда для годування без інтубації – пацієнт відноситься до класу IV-B за MGFA)³.

• **Визначення рефрактерної МГ.** ПІС³ не змінюється або погіршується після кортикостероїдів і щонайменше 2 інших імуносупресорів, що застосовуються в адекватних дозах протягом достатнього часу, із постійними симптомами або побічними ефектами, що обмежують функціонування, за визначенням пацієнта і лікаря.

Коментар робочої групи: В Україні побічні дії/реакції за класифікацією СТСАЕ не класифікують у рутинній практиці, проте вона використовується при проведенні міжнародних багатоцентрових клінічних досліджень.

Myasthenia Gravis: Association of British Neurologists' Management Guidelines:

ДОСЛІДЖЕННЯ, ПОЧАТКОВА ОЦІНКА, ДІАГНОСТИКА

Діагностичні тести

1. Антитіла до ацетилхолінових рецепторів (АХР) в сироватці крові: дослідження першої лінії для неургентних пацієнтів.

2. Тиреоїдна панель: усім пацієнтам.^{IV}

3. Антитіла до м'язово-специфічної кінази (MuSK) в сироватці крові: усім пацієнтам з відсутністю антитіл до АХР.

4. Нейрофізіологічне дослідження. Може допомогти встановити діагноз у серонегативних пацієнтів з підозрою на МГ. Повинно проводитися фахівцем, який має досвід з лікування міастенії гравіс. Початковим тестом є повторювана стимуляція нервів; якщо остання є негативною, доцільно провести голкову електроміографію одиночного м'язового волокна.^V Особливу увагу слід зосередити на дослідженні групи м'язів з клінічними проявами.

5. МРТ головного мозку: пацієнти з симптомами, що подібні до очної міастенії та з негативними результатами серологічного і нейрофізіологічного обстеження можуть мати структурні ураження головного мозку.

6. Сканування тимусу: усім пацієнтам з підозрою на міастенію, незалежно від клінічних особливостей (очна/генералізована) або результатів серологічного

дослідження (серопозитивна/негативна), повинна бути здійснена візуалізація тимусу. Тип візуалізації (КТ або МРТ) необхідно обирати виходячи із локальних можливостей.

7. Направлення до фахівця з лікування міастенії: у випадках, коли при негативних результатах обстеження все одно залишається підозра на міастенію або коли є підозра на вроджену міастенію.

8. Едрофоній/ Тензілоновий тест. При діагностичних сумнівах скеруйте пацієнта до фахівця з міастенії гравіс.^{VI}

Примітки:

^{IV} Інші аутоімунні захворювання часто зустрічаються у пацієнтів з міастенією гравіс; дисфункція щитовидної залози, навіть скрита, може негативно впливати на перебіг міастенії. Дефіцит вітаміну В₁₂ частіше зустрічається у пацієнтів з міастенією гравіс та може викликати зміни в загальному аналізі крові, включаючи збільшення середнього об'єму еритроцитів і зниження кількості лейкоцитів (імітуючи дію азатіоприну). Для практичного лікування міастенії гравіс може бути корисним вимірювання рівня вітаміну В₁₂.

^V Голкова електроміографія одиночного м'язового волокна не є специфічною. Вона є інформативною при міастенії, але разом з тим може бути хибно позитивною і при інших різноманітних станах, таких як денервація та міопатичні стани. Це дослідження повинно проводитися тільки нейрофізіологом з досвідом в порушеннях нервово-м'язової передачі.

^{VI} Едрофонієвий тест може бути важким для інтерпретації. Стани, що імітують міастенію, можуть призвести до позитивного результату, крім того існує загроза серцевих ускладнень. Якщо результати серологічного та нейрофізіологічного дослідження не дають змогу встановити діагноз, необхідно звернутися до поради фахівця.

***Коментар робочої групи:** Замість Едрофоній/Тензілонового тесту в Україні застосовують прозериновий тест. На даний час цей тест є додатковим (не обов'язковим). У разі проведення прозеринового тесту його результати мають бути задокументованими у медичній документації, в т.ч. у медичній документації пацієнта.*

Для пацієнтів, що мають бульбарні прояви, доцільно проводити спірометрію з визначенням ФЖЄЛ.

Підтвердження діагнозу та підтипу захворювання

- AchR / MuSK серопозитивна / серонегативна
- Тимома / немає тимоми^{VII}
- Очна^{VIII} / генералізована
- Вроджена: (може імітувати серонегативну аутоімунну міастенію)
- Ймовірна міастенія, але діагностичні тести негативні: розглянути можливість м'язової патології або скерувати до фахівця з лікування міастенії.

Примітки:

^{VII} Гіперплазія тимусу є патоморфологічним діагнозом та не може бути оцінена при скануванні. Сканування здійснюється тільки з метою виключення тимоми.

^{VIII} Необхідно зауважити, що у більшості пацієнтів з очною міастенією генералізована міастенія розвивається впродовж наступних двох років.

Коментар робочої групи: Замість форми міастенії (очна/генералізована) більш доцільно визначати клас міастенії за класифікацією MGFA.

Клінічна класифікація міастенії MGFA

Клас I	Очна форма. Будь-яка слабкість очних м'язів. Може бути слабкість закриття очей. Сила всіх інших м'язів - нормальна.
Клас II	Легка м'язова слабкість (крім очних м'язів). Може супроводжуватися слабкістю очних м'язів будь-якої вираженості.
II – A	Домінує слабкість мускулатури кінцівок і / або аксіальної мускулатури. Може супроводжуватися МЕНШ вираженою слабкістю орофарингеальної мускулатури.
II – B	Домінує ураження орофарингеальної мускулатури і / або дихальної мускулатури. Може також включати МЕНШ виражену АБО ЕКВІВАЛЕНТНУ поразку мускулатури кінцівок і / або аксіальної мускулатури.
Клас III	Помірна м'язова слабкість (крім очних м'язів). Може супроводжуватися слабкістю очних м'язів будь-якої вираженості.
III – A	Домінує слабкість мускулатури кінцівок і / або аксіальної мускулатури. Може супроводжуватися МЕНШ вираженою слабкістю орофарингеальної мускулатури.
III – B	Домінує ураження орофарингеальної мускулатури і / або дихальної мускулатури. Може також включати МЕНШ виражену АБО ЕКВІВАЛЕНТНУ поразку мускулатури кінцівок і / або аксіальної мускулатури.
Клас IV	Виражена м'язова слабкість (крім очних м'язів). Може супроводжуватися слабкістю очних м'язів будь-якої вираженості.
IV – A	Домінує слабкість мускулатури кінцівок і / або аксіальної мускулатури. Може супроводжуватися МЕНШ вираженою слабкістю орофарингеальної мускулатури.
IV – B	Домінує ураження орофарингеальної мускулатури і / або дихальної мускулатури. Може також включати МЕНШ виражену АБО

	<i>ЕКВІВАЛЕНТНУ</i> поразку мускулатури кінцівок і / або аксіальної мускулатури.
Клас V	<i>Інтубація супроводжується / або не супроводжується механічною вентиляцією (крім рутинного післяопераційного ведення). При використанні назогастрального зонда без інтубації пацієнтів відносять до класу IV - B.</i>

Приклади формулювання діагнозу: Міастенія, асоційована з антитілами до репторів ацетилхоліну, клас II-A.

Міастенія, асоційована з антитілами до м'язово-специфічної тирозинкінази, клас III-B.

Міастенія, серонегативна форма за антитілами до до репторів ацетилхоліну та до м'язово-специфічної тирозинкінази, клас I.

ПОЧАТКОВИЙ ПЛАН ЛІКУВАННЯ

- *Вибір стаціонарного лікування:* У випадках виражених бульбарних порушень на ранніх стадіях захворювання, низької життєвої ємності легень, дихальних порушень або прогресуючого погіршення.

- *Вибір амбулаторного лікування:* У випадках очних порушень, легкої або помірної слабості кінцівок та легких бульбарних розладів.

- *Очна міастенія гравіс:* Дивись розділ «Лікування очної міастенії гравіс».

- *Генералізована міастенія гравіс:* Дивись розділ «Лікування генералізованої міастенії гравіс».

ЛІКУВАННЯ ОЧНОЇ МІАСТЕНІЇ ГРАВІС^{IX X}

Початкове лікування очної міастенії гравіс^{XI}

1. Розпочати прийом піридостигміну згідно протоколу. Дивись розділ «Протокол підвищення дози піридостигміну».

2. У випадках позитивного результату дослідження антитіл до АХР в сироватці крові та віку пацієнта менше 45 років: одразу розглянути можливість тимектомії.^{XII XIII}

3. При наявності симптоматики, не дивлячись на прийом піридостигміну, розпочати прийом преднізолону за альтернуючою схемою (через день).^{XIV} Дивись розділ «Протокол початку прийому преднізолону для амбулаторних пацієнтів з очною міастенією».

4. Якщо симптоматика відновлюється на тлі зниження добової дози преднізолону до нижньої межі 7,5-10 мг (або до 15-20 мг при прийомі препарату за альтернуючою схемою), необхідно розглянути можливість імуносупресивної терапії.^{XV} Дивись розділи «Пацієнти, які не досягають ремісії з преднізолоном» та «Імуносупресивна терапія».

Примітки:

^{IX} Нещодавно опубліковане керівництво EFNS/ENS наводить ідентичні поради.

^X Існує мало доказів щодо рекомендованих тут схем дозування піридостигміном та преднізолоном; немає досліджень, які б порівнювали між собою різні схеми лікування. Це керівництво базується на практиці експертів у цій галузі. Підкреслюється важливість визначення оптимальної дози для кожного пацієнта. Недостатнє дозування, особливо кортикостероїдів, є найпоширенішою причиною збереження симптоматики.

^{XI} Приблизно у 50% пацієнтів з очною міастенією розвивається генералізована міастенія протягом наступних 2-х років і у 75% - протягом наступних 3-х років від початку захворювання. Ця трансформація є більш ймовірною у пацієнтів з позитивними результатами серологічних тестів.

^{XII} Багато експертів схиляються до тимектомії, особливо до менш травматичної торакоскопичної тимектомії з відеопідтримкою, у молодих людей з серопозитивною генералізованою міастенією гравіс. Деякі експерти розглядають торакоскопичну тимектомію з відеопідтримкою при суто очній міастенії. Тимектомія, ймовірно, є найефективнішою, якщо її проводити на ранніх стадіях, скажімо, протягом 2-х років від появи симптомів. Тимектомія, ймовірно, не є корисною при верифікованій очній міастенії гравіс, ризик генералізації якої є невеликим.

^{XIII} Лікування з використанням торакоскопичної тимектомії з відеопідтримкою, навіть до початку застосування кортикостероїдів, може бути прийнятним варіантом для деяких пацієнтів. Оскільки тимектомія має повільний ефект, цей варіант є прийнятним лише для пацієнтів із легким перебігом захворювання.

^{XIV} Альтернуюча схема прийому кортикостероїдів, ймовірно зменшує розвиток побічних ефектів. Щоденний прийом кортикостероїдів може бути доречним у деяких категорій пацієнтів, таких як хворі на цукровий діабет.

^{XV} В принципі, імуносупресивну терапію слід розпочинати лише після рецидиву, викликаного відміною кортикостероїдів. У деяких пацієнтів зі складними медичними проблемами вищі дози кортикостероїдів можуть бути кращими, ніж імуносупресія та навпаки. Неможливо дати беззаперечні вказівки щодо цільової дози кортикостероїдів. У деяких пацієнтів навіть низькі дози кортикостероїдів викликають побічні ефекти; в цих випадках можна вдаватися до імуносупресивної терапії. У виняткових випадках цю проблему слід обговорити з фахівцем з лікування міастенії.

***Коментар робочої групи:** Замість преднізолону можна використовувати метилпреднізолон з відповідним перерахуванням дози (5 мг преднізолону = 4 мг метилпреднізолону). Хворим на міастенію не рекомендовано використовувати дексаметазон. Пульс-терапію високими дозами глюкокортикоїдів при міастенії не проводять.*

Протокол підвищення дози піридостигміна^{XVIA XVIB}

Титрувати до виявлення мінімальної ефективної дози:

- Початково 30 мг (1/2 таблетки) чотири рази на день протягом 2-4 днів.
- Потім 60 мг (1 таблетка) чотири рази на день протягом 5 днів з підбором годин прийому препарату.
- Потім збільшуйте дозу до 90 мг чотири рази на день протягом 1 тижня, якщо це потрібно. Тривалість дії препарату є досить варіабельною, тому деякі

пацієнти потребують п'ятиразового його прийому протягом дня. Якщо протягом декількох тижнів прийому піридостигміна не настає задовільного контролю симптоматики, необхідно розпочати прийом преднізолону.

Лікування побічних ефектів: Пропантелін або мебеверин можуть застосовуватися з метою корекції холінергічних побічних ефектів.

Відміна:

При використанні монотерапії піридостигміном необхідно призначати мінімальну ефективну дозу.

- У випадках зникнення симптоматики при додаванні тільки преднізолону, знижувати дозу піридостигміна повільно по 30-60 мг в тиждень або до повної відміни лікарського засобу, або до визначення мінімальної ефективної дози.

Примітки:

^{xvIA} Піридостигмін застосовується обережно у пацієнтів з обструктивним захворюванням дихальних шляхів, брадиаритміями, порушенням функції нирок і нещодавньою коронарною оклюзією.

^{xvIB} В інформаційному листі про лікарський засіб зазначено, що пропантелін протипоказаний при міастенії гравіс: це невірно, оскільки він входить до стандартного лікування побічних ефектів піридостигміна.

***Коментар робочої групи:** станом на 01.09.2022 року лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою пропантелін в Україні не зареєстровано. Можна призначати мебеверин 200 мг двічі на день при розвитку побічних дій під час застосування піридостигміна (спазми в шлунку, нудота, блювання, діарея, посмикування і судоми м'язів, потовиділення, слиновиділення, затуманений зір).*

Протокол початку прийому преднізолону для амбулаторних пацієнтів з очною міастенією^{xvII}

Розпочати прийом преднізолону в дозі 5 мг за альтернуючою схемою^{xvIII} - 3 прийоми з наступним збільшенням дози на 5 мг через кожні 3 прийоми препарату до покращення симптоматики. Максимальна доза преднізолону для очної міастенії гравіс складає 50 мг через день або 0,75 мг/кг через день.

Клінічна ремісія міастенії при лікуванні кортикостероїдами діагностується як відсутність симптоматики після відміни піридостигміна.

Деякі пацієнти є резистентними до кортикостероїдів або реагують дуже повільно. Після 3-х місяців лікування, при відсутності ефекта пацієнти повинні бути скеровані до фахівця з лікування міастенії.

Преднізолон може як викликати цукровий діабет, так і погіршувати його перебіг, що повинно контролюватися.^{xix} Щоденний прийом преднізолону, порівняно з прийомом за альтернуючою схемою, може покращувати контроль глікемії у пацієнтів, які приймають гіпоглікемічну терапію.

Примітки:

^{xvii} Є дані про те, що найбільшою помилкою в лікуванні міастенії є нездатність своєчасно викликати ремісію за допомогою кортикостероїдів. Існує тенденція щодо намагання уникати великих доз кортикостероїдів. При добрій переносимості, найвища доза преднізолону складає 0,75 мг/кг при очній формі. Іноді спостерігається посилення проявів міастенії, спричинене кортикостероїдами. Це особливо пов'язано з початком прийому високих доз кортикостероїдів. Посилення проявів міастенії може виникати у пацієнтів, які дотримуються режиму дозування, рекомендованого в даній настанові, однак цей феномен також можна сплутати з природним прогресуванням захворювання протягом тижня або двох, поки не стане очевидним позитивний ефект від кортикостероїдів. При виникненні сумнівів зверніться за порадою до експерта.

^{xviii} Побічні ефекти, ймовірно, мінімізуються при використанні альтернуючої схеми.

^{xix} У пацієнтів з цукровим діабетом слід проводити моніторинг після додавання кортикостероїдів. Фахівці знають про можливість виникнення цукрового діабету, іноді через кілька місяців після початку лікування преднізолоном. Надання конкретних вказівок з цього приводу виходить за рамки даного керівництва. Слід використовувати локальні настанови.

Коментар робочої групи: *Альтернуюча схема прийому кортикостероїдів – це їх прийом через день.*

Пацієнти, які тривало приймають препарати кортикостероїдів, доцільно проводити моніторинг глікозильованого гемоглобіну раз на 4 місяці, а також слід рекомендувати дотримуватися низьковуглеводної дієти. Кушингоїдний синдром не слід розглядати як тяжку побічну дію при використанні глюкокортикоїдів, його розвиток не вимагає швидкої відміни або зниження дози глюкокортикоїдів. Якщо у пацієнта значно погіршується якість життя внаслідок розвитку кушингоїдного синдрому, слід розглянути раннє призначення азатіоприна.

Протокол протекції кісткової системи у пацієнтів, які отримують кортикостероїди

Використовуйте локальні узгоджені настанови.

Відміна преднізолону при очній міастенії гравіс^{xI}

Дозу преднізолону необхідно знижувати до мінімальної ефективної дози тільки після отримання ремісії (відсутність симптоматики після відміни піридоцимїну) протягом щонайменше 2-3 місяців:

- Знижувати на 5 мг протягом календарного місяця до дози 20 мг за альтернуючою схемою.

- Потім знижувати на 2,5 мг протягом календарного місяця до дози 10 мг за альтернуючою схемою.

- Дозу 10 мг за альтернуючою схемою необхідно знижувати на 1 мг протягом календарного місяця. Дивись розділ «Підтримуюча доза кортикостероїдів та критерії додавання імуносупресивної терапії» для певної цільової дози преднізолону.

- При поверненні симптоматики необхідно дотримуватись вказівок щодо рецидиву міастенії (дивись розділ «Оцінка та менеджмент пацієнтів з рецидивом міастенії»).

Примітки:

^{XI} Приблизно у 50% пацієнтів з очною міастенією розвивається генералізована міастенія протягом наступних 2-х років і у 75% - протягом наступних 3-х років від початку захворювання. Ця трансформація є більш ймовірною у пацієнтів з позитивними результатами серологічних тестів.

Коментар робочої групи: *Мінімальне дозування таблетованих форм преднізолону в Україні – 5 мг, а метилпреднізолону – 4 мг. Зниження дози преднізолону на 1 мг протягом календарного місяця є неможливою, тому можна знижувати дозу преднізолону на 2,5 мг (або, за можливості поділити таблетку на 4 частини – на 1,25 мг) протягом календарного місяця, а при використанні метилпреднізолону – на 2 мг/місяць (за можливості поділити таблетку на 4 частини – на 1 мг/місяць).*

Підтримуюча доза кортикостероїдів та критерії додавання імуносупресивної терапії

- Доза преднізолону вище 15-20 мг за альтернуючою схемою є, ймовірно, надто високою для довготривалого використання і, відповідно, є показанням для додавання імуносупресивної терапії азатиоприном.^{XX}

- Виражені побічні ефекти кортикостероїдів є показанням до додавання імуносупресивної терапії з метою зниження підтримуючої дози кортикостероїдів.

Примітки:

^{XX} Існує мало переконливих доказів щодо абсолютно безпечної дози кортикостероїдів при їх тривалому використанні. Так як різноманітні ускладнення можуть контролюватися через протекцію кісткової системи, корекцію артеріального тиску та ліпідів крові, в окремих медичних випадках більш високі підтримуючі дози кортикостероїдів можуть бути більш оптимальним вибором, ніж імуносупресивна терапія. Однак, в принципі неспроможність контролювати симптоми міастенії за допомогою «безпечної» дози кортикостероїдів є основним показанням для початку імуносупресивної терапії.

ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ МІАСТЕНІЇ ГРАВІС^{XXI}

Початкове лікування генералізованої міастенії гравіс

1. Розпочати прийом піридостигміна згідно із протоколом. Дивись розділ «Протокол підвищення дози піридостигміна».

2. При позитивному результаті дослідження антитіл до АХР в сироватці крові та віку пацієнта менше 45 років: розглянути тимектомію.^{XXII}

3. Якщо наявні симптоми міастенії, незважаючи на піридостигмін, розпочніть прийом преднізолону (зазвичай призначають через день)^{XXIII}. Дивись розділ «Протокол початку прийому преднізолону для амбулаторних пацієнтів із генералізованою міастенією».

4. Якщо після відміни преднізолона в дозі 7,5–10 мг/добу (або 15–20 мг через день) або при більшій дозі виникає рецидив, призначте імуносупресанти.^{xxiv} Імуносупресанти також можна застосовувати для пацієнтів із побічними ефектами, пов'язаними з прийомом низьких доз кортикостероїдів^{xxv}. Дивись розділи «Пацієнти, які не досягли ремісії за допомогою преднізолона» та «Імуносупресія».

Примітки:

^{xxi} Існує мало доказів щодо рекомендованих тут схем дозування піридостигміна та преднізолона, і не було досліджень, які б порівнювали схеми лікування. Ці настанови базуються на практиці експертів у цій галузі. Акцент робиться на визначенні оптимальної дози для кожного пацієнта. Недостатнє дозування, особливо кортикостероїдів, є найпоширенішою причиною збереження симптомів.

^{xxii} Багато експертів схиляються до тимектомії, особливо до менш травматичної торакоскопичної тимектомії з відеопідтримкою, у молодих людей з серопозитивною генералізованою міастенією гравіс. Тимектомія, ймовірно, є найефективнішою, якщо її проводити на ранніх стадіях, скажімо, протягом 2-х років від появи симптомів.

^{xxiii} Вважається, що альтернативний режим прийому через день, зменшує побічні ефекти. Деяким пацієнтам, наприклад хворим на цукровий діабет, може підійти щоденний прийом кортикостероїдів.

^{xxiv} У принципі, за винятком певних обставин, імуносупресивну терапію цитостатиками починають лише після рецидиву, спричиненого відміною кортикостероїдів. Деяким пацієнтам зі складними медичними проблемами більші дози кортикостероїдів можуть бути кращими, ніж імуносупресія, або навпаки. У виняткових випадках слід обговорити з фахівцем з лікування міастенії.

^{xxv} Неможливо надати абсолютні вказівки щодо мінімальних потреб у кортикостероїдах. Буде кілька пацієнтів, у яких навіть низькі дози стероїдів викликають побічні ефекти, і кого треба лікувати цитостатиками. Можуть бути вагомими причини, чому інших пацієнтів лікують дозами преднізолона, дещо вищими за рекомендовану, замість імуносупресивної терапії цитостатиками. Винятки слід обговорити з фахівцем з лікування міастенії.

Протокол підвищення дози піридостигміна^{xxvi}

Титруйте, щоб знайти найменшу ефективну дозу:

- ▶ Спочатку 30 мг (½ таблетки) чотири рази на день протягом 2–4 днів.
- ▶ Потім 60 мг (1 таблетка) чотири рази на день протягом 5 днів і експериментуйте з часом.
- ▶ Потім за потреби збільшуйте дозу до 90 мг чотири рази на день протягом 1 тижня. Тривалість дії різна, а деякі пацієнти потребують п'яти -кратного прийому на добу. Якщо піридостигміном не вдається задовільно контролювати симптоми протягом декількох тижнів, почніть преднізолон.

Примітка:

^{xxvi} Піридостигмін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів, бради-дисритмією, порушенням функції нирок і

нещодавньою коронарною оклюзією. В інформаційному листі про препарат зазначено, що пропантелін протипоказаний при міастенії: це невірно, оскільки це стандартне лікування побічних ефектів піридостигміна.

Усунення побічних ефектів піридостигміну: пропантелін чи мебеверин може полегшити холінергічні побічні ефекти.

Відміна:

► При застосуванні монотерапії піридостигміном призначити найменшу ефективну дозу.

► Якщо безсимптомний перебіг лише після застосування преднізолону, повільно відміняйте дозу по 30–60 мг на тиждень, до відміни, або використовуйте найменшу ефективну дозу.

Протокол початку прийому преднізолону для амбулаторних пацієнтів з генералізованою міастенією^{xxvii}

Почніть з 10 мг через день^{xxviii} протягом трьох прийомів і збільшуйте на 10 мг кожні три прийоми до покращення. Максимальна доза становить 100 мг через день або 1,5 мг/кг при генералізованій міастенії. *Для досягнення повної ремісії може знадобитися багато місяців.*

Ремісія міастенії при терапії кортикостероїдами визначається як відсутність симптомів і ознак після відміни піридостигміна.

У разі відсутності відповіді або побічних ефектів, пов'язаних із підвищенням рівня кортикостероїдів, зверніться до фахівця, щоб отримати рекомендації щодо використання плазмаферезу, внутрішньовенного імуноглобуліну або імуносупресії. Якщо після 3-х місяців лікування кортикостероїдами не досягнуто ремісії, зверніться за консультацією експерта.

Преднізолон може викликати або загострити цукровий діабет. Це слід контролювати.^{xxix} Застосування преднізолону щодня, а не через день, може покращити глікемічний профіль у пацієнтів, які приймають лікування для зниження глюкози в крові.

Примітки:

xxvii Докази свідчать про те, що найбільшою помилкою в лікуванні міастенії є несвоєчасна індукція ремісії за допомогою кортикостероїдів. Клініцисти намагаються уникати використання великих доз кортикостероїдів. Якщо пацієнт їх добре переносить, верхньою дозою є преднізолон 0,75 мг/кг при очній формі і 1,5 мг/кг - при генералізованій міастенії. Інколи може виникати спричинене кортикостероїдами погіршення міастенії. Це можна сплутати з постійним погіршенням симптомів, яке триває, доки кортикостероїди не почнуть допомагати, часто протягом тижня або двох. Якщо сумніваєтеся, зверніться за порадою до експерта.

xxviii Дозування через день, ймовірно, мінімізує побічні ефекти.

xxix Ми рекомендуємо спостерігати за пацієнтами з відомим цукровим діабетом після початку прийому кортикостероїдів. Іноді у пацієнтів без діабету розвивається цукровий діабет, навіть через кілька місяців після початку прийому преднізолону. Запропонувати

конкретні вказівки щодо моніторингу рівня глюкози в крові виходить за рамки цих рекомендацій; слід використовувати місцеві вказівки.

Протокол захисту кісток для пацієнтів, які отримують кортикостероїди

Використовуйте узгоджені місцеві вказівки.

Протокол відміни преднізолону при генералізованій міастенії^{xxx}

► Дозу преднізолону слід поступово зменшувати, шукаючи найменшу ефективну дозу, тільки після досягнення ремісії (відсутність симптомів та ознак міастенії після відміни піридостигміна) протягом принаймні 2–3 місяців.

- Зменшуйте дозу на 10 мг/місяць до 40 мг через день.
- Потім зменшуйте дозу на 5 мг/місяць до 20 мг через день.
- Потім зменшуйте дозу на 2,5 мг/місяць до 10 мг через день.
- При дозі менше ніж 10 мг через день зменшуйте на 1 мг/місяць, прагнучи підтримуючої дози 7 або 8 мг.
- Якщо симптоми рецидивують, то дотримуйтеся вказівок щодо рецидиву міастенії (див. розділ «Оцінка та лікування пацієнт з рецидивом міастенії»).

Примітка:

xxx Це типова швидкість зниження кортикостероїдів. Якщо є інші фактори, такі як серйозні побічні ефекти, кортикостероїди можуть бути відмінені швидше. Обговоріть з фахівцем з лікування міастенії.

Підтримуюча доза кортикостероїдів і критерії початку імуносупресії

- Доза кортикостероїдів вище 15–20 мг через день може, ймовірно, бути показанням до впровадження альтернативної імуносупресивної терапії азатиоприном.^{xxxі}
- Нестерпні побічні ефекти кортикостероїдів є показанням до введення цитостатиків для зниження підтримуючої дози кортикостероїдів.

Примітка:

xxxі Існує мало переконливих доказів щодо найбезпечнішої тривалої дози стероїдів. Оскільки деякі ускладнення можна контролювати за допомогою захисту кісток, артеріального тиску та ліпідів, можуть бути окремі випадки з іншими проблемами зі здоров'ям, у яких більші підтримуючі дози стероїдів будуть кращими, ніж імуносупресивна терапія цитостатиками. Однак, нездатність контролювати симптоми міастенії за допомогою «безпечної» дози кортикостероїдів, є основним показанням для початку лікування цитостатиками.

ПАЦІЄНТИ, ЯКІ НЕ ДОСЯГАЮТЬ РЕМІСІЇ НА ПРЕДНІЗОЛОНІ

Пацієнти, які не досягли ремісії симптомів за протоколом ескалації преднізолону

- ▶ Деякі пацієнти не відповідають на рекомендовані дози преднізолону. Це може бути результатом повільної відповіді на кортикостероїди, яка може тривати до 3 місяців, а іноді й значно довше.
- ▶ Найпоширенішою причиною відсутності відповіді пацієнта на кортикостероїди є використання недостатньої дози.^{xxxii}
- ▶ Якщо пацієнт не відповідає адекватно на цільову дозу через 3 місяці, зверніться за консультацією до фахівця з лікування міастенії.

Примітка:

xxxii Гарним джерелом ідей, якщо справи підуть не за планом, є посилання на Hilton-Jones [2].

ІМУНОСУПРЕСІЯ

Підтримуюча доза кортикостероїдів та критерії введення імуносупресивної терапії цитостатиками

- ▶ Рекомендуємо використовувати імуносупресивний засіб тільки в тому випадку, якщо пацієнт не досягає ремісії на монотерапії кортикостероїдами.^{xxxiii}
- ▶ Доза кортикостероїдів вище 15–20 мг через день, ймовірно, неприйнятна для тривалого застосування.^{xxxiv}
- ▶ Нестерпні побічні ефекти кортикостероїдів є показанням до запровадження імуносупресивної терапії для зниження підтримуючої дози кортикостероїдів.
- ▶ Імуносупресію цитостатиками слід розглянути на ранній стадії у пацієнтів з цукровим діабетом, остеопорозом або ішемічною хворобою серця, або значною бульбарною або дихальною слабкістю, яка не реагує швидко на кортикостероїди.
- ▶ Імуносупресивна терапія та вакцинація: вакцини менш ефективні у пацієнтів на імуносупресивній терапії. Живі вакцини абсолютно протипоказані, також існують підвищені ризики від живих ослаблених вакцин. Пацієнти, які потребують імуносупресивної терапії, мають оновити щеплення, можливо, від пневмококу, грипу, *Haemophilus influenzae* та *Varicella zoster*.^{xxxv} Якщо це можливо, лікарі повинні планувати вакцинацію (з аналізами крові для оцінки відповіді) перед початком імуносупресивної терапії.
- ▶ Кортикостероїди у високих дозах можуть зменшити імунну відповідь на вакцини, а щеплення живими вірусами повинно бути відкладено щонайменше на 1 місяць після припинення прийому високих доз кортикостероїдів.

Примітки:

xxxiii Основна стаття, яка показала збереження ефекту кортикостероїдів на тлі прийому азатіоприна [4], була інтерпретована як припущення, що всім пацієнтам потрібна терапія цитостатиками для досягнення безпечної підтримуючої дози преднізолону. Проте, багато пацієнтів, які досягли ремісії, можуть знаходитись на низьких дозах преднізолону без

необхідності імуносупресії. Немає жодного доказового способу виявлення пацієнтів, у яких не вдасться досягти ремісії при монотерапії кортикостероїдами, тому це слід спробувати у всіх.

xxxiv Існує мало переконливих доказів щодо найбезпечнішої тривалої дози кортикостероїдів. Оскільки певні ускладнення можна контролювати за допомогою захисту кісток, артеріального тиску та ліпідів, можуть бути окремі випадки з іншими проблемами зі здоров'ям, у яких більші підтримуючі дози стероїдів будуть кращими, ніж імуносупресія цитостатиками. Однак нездатність контролювати симптоми міастенії за допомогою «безпечної» дози кортикостероїдів, є основним показанням для початку терапії цитостатиками.

xxxv Слід дотримуватися місцевих або національних інструкцій.

Коментар робочої групи: Під високими дозами преднізолону слід розуміти 20 мг/день та вище. Пацієнтам з міастенією не протипоказано проведення вакцинації від COVID-19. Не рекомендовано застосовувати живі (убиті) вакцини. Рекомендовано застосовувати векторні вакцини.

Хворим на міастенію доцільно визначити титр або наявність антитіл до вірусу вітряної віспи, при їх відсутності слід рекомендувати проведення вакцинації.

Імуносупресія азатіоприном ^{xxxvi}

► Азатіоприн є препаратом першої лінії. Рівень тіопурин-метилтрансферазу (ТМРТ) слід вимірювати з огляду на зв'язок між дефіцитом ТМРТ і міелосупресією при застосуванні азатіоприном. Дефіцит ТМРТ не є протипоказанням до застосування азатіоприну, але може зменшити необхідну дозу. ^{xxxvii} Пацієнтам з дуже низькою активністю ТМРТ не слід приймати азатіоприн.

► Азатіоприн слід збільшувати протягом 1 місяця до підтримуючої дози 2,5 мг/кг. Аналізи крові повинні контролюватися щотижня (загальний аналіз крові, сечовина та електроліти, печінкові тести), оскільки доза титрується в бік збільшення. ^{xxxviii} Дозу може знадобитися змінити, враховуючи побічні ефекти або зміни у аналізах крові. Ми рекомендуємо використовувати місцеві протоколи спільного догляду.

► Азатіоприн повільно досягає максимального ефекту. ^{xxxix} Метою є досягнення підтримуючої дози преднізолону, меншої за 20 мг через 2 дні після 2 років. Недосягнення ефективності може бути наслідком неправильного дозування. Не всі пацієнти реагують на азатіоприн. Кортикостероїди слід відмінити, використовуючи описаний протокол. ^{xi}

► Ведеться дискусія щодо того, чи є прийом азатіоприну протипоказанням до застосування внутрішньоматкових засобів контрацепції. Це базується на кількох звітах про випадки. Ймовірно, немає вагомих причин уникати внутрішньоматкових засобів контрацепції, але слід звернутися за порадою до спеціаліста. При вагітності приймати азатіоприн можливо ^{xli}, також він вважається безпечним для матерів, які годують. ^{xlii}

► Міастенія може рецидивувати після відміни кортикостероїдів. Це може бути наслідком повільної відповіді на азатіоприн або використання занадто низької дози. Найнижча ефективна доза кортикостероїдів до рецидива є підтримуючою дозою. Якщо ця доза перевищує 20 мг в альтернуючі дні, це вважається рецидивом і вимагає вжиття заходів. Дивіться розділ «Оцінка та ведення пацієнта з рецидивом з міастенією».

***Коментар робочої групи:** Визначення рівня тіопурин-метилтрансферази є малодоступним в Україні на даний час. При використанні азатіоприну ступінь імуносупресії можна оцінювати за показниками клінічного аналізу крові.*

Примітки:

хххvі Існує низка імуносупресивних засобів, які можна успішно застосовувати при міастенії, незважаючи на відсутність надійних доказів їх застосування. Усі дослідження мають недостатню потужність або мають недоліки дизайну. Критерії відбору препаратів можуть включати безпеку під час вагітності, час до початку ефективності та ризик ускладнень, хоча в цих областях часто бракує доказів. На практиці ми рекомендуємо неспеціалістам лікувати пацієнтів кортикостероїдами для індукції ремісії та використовувати азатіоприн як засіб, альтернативний кортикостероїдам. Якщо це не вдається, пацієнта слід направити до експерта з міастенії, щоб він порадив альтернативні імуносупресанти.

хххvii Зверніть увагу, що рівні ТМРТ будуть змінені у пацієнтів, які мають отримати препарати крові. Пацієнтів із низькою концентрацією ТМРТ у сироватці крові можна лікувати меншими дозами азатіоприну. Деякі експерти рекомендують використовувати дозу 25 мг один раз на день. З огляду на докази, які співвідносять ефективність зі збільшенням середнього об'єму еритроцитів та/або зниженням кількості периферичних лімфоцитів, рекомендують титрувати дозу до появи гематологічної відповіді. 6-тіогуанінові нуклеотиди (6-TGN), які включені в ДНК, є активними метаболітами азатіоприну. 6-TGN почали використовувати для моніторингу переносимості та токсичності. Він не є широко доступним, але може використовуватися для визначення дозування.

хххviii Для ревматологічних та гастроентерологічних пацієнтів ефективність азатіоприну корелює зі зниженням кількості лімфоцитів та/або підвищенням середнього корпускулярного об'єму. При запальних захворюваннях кишківника макроцитоз є кращим маркером. Доказів щодо міастенії немає, але неофіційні спостереження свідчать про те, що відсутність відповіді на азатіоприн частіше спостерігається у пацієнтів без зміни цих показників. Ми рекомендуємо проводити лікування, використовуючи початкове дозування в мг/кг і дотримуючись місцевих протоколів спільного догляду. У разі виникнення труднощів слід звернутися до спеціаліста.

хххix Основне дослідження азатіоприну [4] показало ефективність через 2 роки, але не через 1 рік. Ймовірно, що це різниться між пацієнтами.

Xi Пацієнту, який приймає 100 мг преднізолону через день, знадобиться 14 місяців, щоб знизити його до безпечної підтримуючої дози.

Xli Азатіоприн широко розглядається препаратом з низьким ризиком під час вагітності та є препаратом вибору у Великобританії. У США він розглядається як препарат з високим ризиком. Ця відмінність базується на невеликій кількості досліджень на тваринах та звітів про випадки. Інші імуносупресивні препарати несуть більш певні ризики для плода.

Дослідження, переважно у пацієнтів з запальними захворюваннями кишківника, які приймають азатіоприн, пропонують дещо підвищений ризик низької ваги при народженні або дефекти міжпередсердної або шлуночкової перегородки, хоча інші дослідження показують, що вони пов'язані з активністю захворювання, а не з азатіоприном. Детальне обговорення цих питань виходить за рамки цих рекомендацій. Ризики та переваги слід обговорити з окремими пацієнтами.

Хліі Азатіоприн або не виявляється в грудному молоці, або міститься в дуже низькій концентрації. Єдине занепокоєння було б те, що вища концентрація може спостерігатися в грудному молоці матерів з низьким рівнем сироваткової концентрації ТМРТ. Безсимптомний низький рівень нейтрофілів може розвинути у немовлят, що спонукає деяких експертів рекомендувати спостереження за немовлятами, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні, хоча більшість вважає, що це непотрібно. Концентрація азатіоприну в грудному молоці значно падає через 4–6 год після прийому препарату. Детальне обговорення цих питань виходить за рамки цих рекомендацій.

Коментар робочої групи: в інструкції для медичного застосування лікарського засобу азатіоприн відсутнє показання для застосування у пацієнтів із міастенією.

Інші імуносупресанти

Мікофенолату мофетил, метотрексат, циклоспорин, ритуксимаб

Ці агенти відіграють роль у лікуванні міастенії з поганою відповіддю, коли азатіоприн не дає результатів або пацієнт не може його переносити. Поганий дизайн досліджень та невелика кількість вибірки означають, що література не корисна. Більшість пацієнтів повинні відповідати на піридостигмін, преднізолон та азатіоприн, якщо вони використовуються правильно. Ті, хто не відповідає на лікування або мають ускладнення лікування, повинні бути направлені до фахівця з лікування міастенії. При виборі агента другої лінії необхідно враховувати такі фактори, як супутні захворювання нирок і репродуктивні наміри; циклоспорин більше не вважається шкідливішим, ніж азатіоприн під час вагітності. Метотрексат є тератогенним для чоловіків і жінок і ефективна контрацепція є обов'язковою принаймні 3 місяці після припинення прийому препарату. Мікофенолату мофетилу може викликати вроджені вади розвитку, тому жінки повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час його застосування та щонайменше 6 тижнів після припинення.

Коментар робочої групи: в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів мікофенолату мофетилу, метотрексату, циклоспорину, ритуксимабу відсутні показання для застосування у пацієнтів із міастенією.

Можливі схеми використання імуносупресивної терапії при міастенії (off-label) наведено у таблиці нижче. Використання зазначених засобів слід розглядати при неможливості досягнути клінічного поліпшення при використанні глюкокортикоїдів та азатіоприна. Зазначені препарати мають призначатися фахівцями з лікування міастенії після обговорення всіх ризиків та переваг з пацієнтом.

Лікарські засоби, що використовуються для лікування міастенії

<i>Міжнародна непатентована назва</i>	<i>Початкова доза</i>	<i>Середньотерапевтична доза</i>	<i>Основні побічні дози</i>	<i>Застереження</i>
<i>Микофенолат мофетіл</i>	<i>500 мг двічі на день</i>	<i>2000-3000 мг/добу в 2 прийоми</i>	<i>Діарея, головний біль, шкірні реакції і ін.</i>	<i>Щомісяця проводять клінічний аналіз крові. Підвищення дози до 1000 мг двічі на день проводять через 1-2 тижні від початку лікування.</i>
<i>Циклоспорин</i>	<i>3-5 мг/кг/добу в 2 прийоми</i>	<i>5 мг/кг/добу в 2 прийоми</i>	<i>Головний біль, артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність, інсомнія, тремор та ін.</i>	<i>Застосовується рідко. Необхідно контролювати концентрацію електролітів плазми, магнію і функцію нирок (показники креатиніну в сироватці не повинні бути більші ніж в півтора рази перевищувати показники до початку лікування). Слід уникати прийому нестероїдних протизапальних засобів і калійзберігаючих діуретиків.</i>
<i>Циклофосфамід</i>	<i>150-200 мг внутрішньо (3-5 мг/кг/добу) або 250 мг/добу в/в з подальшим переходом на пероральні форми препарату.</i>	<i>150-200 мг внутрішньо (3-5 мг/кг/добу) або 250 мг/добу в/в з подальшим переходом на пероральні форми препарату.</i>	<i>Алопеція, нудота, блювання, анорексія і приєднання інфекцій.</i>	<i>Прийом препарату слід припинити при появі вираженої лейкопенії або інших серйозних побічних ефектів.</i>

<i>Міжнародна непатентована назва</i>	<i>Початкова доза</i>	<i>Середньотерапевтична доза</i>	<i>Основні побічні дози</i>	<i>Застереження</i>
<i>Метотрексат</i>	<i>0,02-0,08 мг в/м 2 рази на тиждень протягом 2-4 тижнів або по 25-50 мг в/в 2 рази на тиждень.</i>	<i>0,02-0,08 мг в/м 2 рази на тиждень протягом 2-4 тижнів або по 25-50 мг в/в 2 рази на тиждень.</i>	<i>Міелосупресія, мукозити, нудота, алопеція, цистит, блювання та ін.</i>	<i>Метотрексат слід використовувати як препарат резерву (при неефективності терапії першого та другого ряду).</i>
<i>Ритуксимаб</i>	<i>375мг/м² площі поверхні тіла в/в 1 раз на тиждень протягом 3-х тижнів з повторенням таких циклів лікування 1 раз на 6 місяців (за потреби).</i>	<i>375мг/м² площі поверхні тіла в/в 1 раз на тиждень протягом 3-х тижнів з повторенням таких циклів лікування 1 раз на 6 місяців (за потреби).</i>	<i>Лихоманку, шкірні висипання, нудоту, рідко - бронхоспазм та ін.</i>	<i>Ефект розвивається в середньому через 12 тижнів від початку лікування.</i>

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis – update 2020:

Ритуксимаб

Більшість досліджень щодо ритуксимабу є ретроспективними, в деяких поєднуються пацієнти з антитілами до AChR, MuSK або із серонегативною МГ. Мультицентровий сліпий проспективний огляд пацієнтів з МГ і антитілами до MuSK продемонстрував, що 14 з 24 (58%) пацієнтів, що лікувалися ритуксимабом, досягли СМП і потребували лише низькодозової імуносупресивної терапії в порівнянні із 5 з 31 (16%) з групи без ритуксимабу.¹⁹

У проспективному відкритому дослідженні 22 рефрактерних випадків МГ з антитілами до AChR, антитілами до MuSK і серонегативних МГ, показники ручного м'язового тестування при МГ виявили значне покращення порівняно з початковим рівнем при середньому періоді спостереження 29 ± 19 місяців у групах з антитілами до AChR та MuSK.²⁰ У іншому проспективному відкритому дослідженні 14 пацієнтів із рефрактерною МГ з антитілами до AChR, до MuSK або серонегативною МГ повідомляється про покращення показників ручного м'язового тестування при середньому періоді спостереження протягом 22 місяців.²¹ Час піку відповіді після одного циклу ритуксимабу був $4,5 \pm 1$ місяців. У ретроспективному мультицентровому дослідженні, що включало пацієнтів із МГ з антитілами до MuSK повідомляється, що ритуксимаб в дозі 375 мг/м² щотижнево протягом 4 тижнів і потім щомісячно протягом наступних 2 місяців був асоційований з нижчим рівнем рецидиву (18%) в порівнянні із

схемою з двома інфузіями по 1 г, розділених на 2 тижні (80%).²² Ретроспективне австрійське національне дослідження 56 пацієнтів з міастенією, позитивною за антитілами до AChR і позитивною за антитілами до MuSK, показало, що 26% пацієнтів мали ремісію через 3 місяці після лікування ритуксимабом у різних режимах дозування. 43% мали ремісію в середньому 20 місяців і 25% досягли СМП.²³ Одноцентрове ретроспективне дослідження, що включало 21 пацієнта з антитілами до AchR, 3х - з антитілами до MuSK і 4х-подвійно серонегативних пацієнтів з МГ, виявило, що м'язова сила значно покращилась від вихідного рівня на 6й місяць і була стабільною до 36 місяців, ПС покращився в 43% осіб через 6 місяців.²⁴ Ретроспективний комбінований аналіз раніше опублікованих випадків 169 пацієнтів з січня 2000 по серпень 2015 показує, що 72% MuSK- позитивних і 30% of AChR- позитивних пацієнтів з міастенією гравіс, що лікувалися ритуксимабом, досягли СМП або краще.²⁵ Кількість курсів ритуксимабу відрізнялась, але відмінності не мали впливу на ефект. Недавній систематичний огляд попередніх досліджень 165 пацієнтів з антитілами до AChR, що лікувалися ритуксимабом, стверджує, що, незважаючи на неоднорідні кінцеві результати, значне клінічне покращення спостерігалось у 113 пацієнтів (68%), при цьому 36% досягли ремісії.²⁶ До II фази рандомізованого клінічного дослідження з ритуксимабом (Beat-MG) було включено 52 пацієнта з генералізованою нетімوماتозною позитивною за антитілами до AChR міастенією на стабільній дозі преднізону протягом 4 тижнів або преднізон плюс інший імуносупресивний препарат протягом 6 місяців.²⁷ Два курси ритуксимабу з інтервалом у 6 місяців порівнювали з плацебо, причому основним результатом був ефект зменшення стероїдів ($\geq 75\%$ зниження середньої щоденної дози преднізону за 4 тижні перед 52 тижнем порівняно з 4-тижневим періодом до рандомізації). Дослідження було розроблено для оцінки недоцільності (непереваги). Попередні результати показали, що площа під кривою для преднізону істотно не відрізнялася між групами ритуксимабу і плацебо, причому 60% на ритуксимабі і 56% на плацебо досягли первинної кінцевої точки. Не було істотних відмінностей у середніх змінах за QMG або MG-composite (MGC) між групами. Дослідження показує, що при легкій або помірній симптоматичній генералізованій позитивній за антитілами до AChR міастенії ритуксимаб навряд чи матиме клінічно значущий ефект зменшення стероїдів понад 12 місяців.

При МГ повідомлялося про 3 випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії. Один був пов'язаний з ритуксимабом, хоча пацієнт раніше отримував інші імуносупресивні препарати²⁸, інший пацієнт отримував азатіоприн і преднізон²⁹, а третій пацієнт отримував преднізон, ВВІГ та азатіоприн.³⁰

Рекомендації: Рекомендація 1 не змінена з консенсусу 2016.¹

1. Ритуксимаб має розглядатися як рання терапевтична опція у пацієнтів із антитілами до MCK, що мають незадовільний ефект на початкову імунотерапію (медіана 9, діапазон 4–9).

2. Ефективність ритуксимаба при рефрактерній міастенії з антитілами до АХР не визначена. Це варіант для пацієнтів, які не мають результатів або погано переносять інші імуносупресивні агенти (медіана 8, діапазон 4–9).

Метотрексат

Дослідження щодо застосування метотрексату при МГ обмежені, а наявні дані не дають переконливих доказів ефективності. У ретроспективній серії випадків із 16 пацієнтів із МГ, які отримували метотрексат (тільки анотація), 8 пацієнтів зменшили дози піридостигміну, а 6 продемонстрували «клінічне покращення».³¹ Проспективна відкрита серія випадків, опублікована лише як реферат, повідомляє, що у 14 з 16 пацієнтів із МГ, які отримували метотрексат, покращився ППС під час середнього періоду спостереження 20,6 місяців.³² У одинарному сліпому дослідженні 24 пацієнти з генералізованою МГ, які отримували преднізон, були рандомізовані на прийом метотрексату (11) або азатіоприну (13).³³ Через 24 місяці середня доза преднізону, необхідна для досягнення та підтримки СМП, була нижчою як у пацієнтів, які отримували лікування метотрексатом, так і азатіоприном, але не відрізнялася між групами. Через 10 і 12 місяців доза преднізону була нижчою в групі метотрексату, але довірчий інтервал включає клінічно значущі та незначущі ефекти. Подібні пропорції обох груп досягли СМП, і не було відмінностей в активностях, вимірюваних за шкалами QMG або MG-ADL між групами.³³ Ретроспективне контрольоване дослідження, що включало 50 пацієнтів з МГ з антитілами до АChR, що приймали преднізон в дозі ≥ 10 мг/день.³⁴ Пацієнти були рандомізовані 1:1 на прийом метотрексату 20 мг/тиждень або плацебо. Не було різниці в показниках первинного результату, площі під кривою «доза-час» преднізону між 4-м і 12-м місяцями, а середня 12-місячна зміна показників QMG, ручної оцінки сили, MG-Quality of life, MG-ADL і MGC показала відсутність відмінностей між групами лікування.

Рекомендація

1. Незважаючи на те, що свідчень з РКД бракує, пероральний метотрексат може розглядатися як агент щодо зменшення стероїдів у пацієнтів з генералізованою міастенією, які не переносять або не відповідають на інші агенти, що дозволяють зменшити застосування стероїдів, з кращою доказовою базою на основі клінічних досліджень (медіана 9, діапазон 5–9).

Екулізумаб

Екулізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом проти молекули термінального компонента комплексу C5.³⁵ Екулізумаб попереджає формування мембран-атакуючого комплексу і зменшує руйнування, спричинене комплемент-фіксуючих антитіл до АChR.³⁶ У фазі II РКД з 14 пацієнтів з рефрактерною генералізованою МГ, позитивною за антитілами до АChR, наприкінці першого періоду лікування, 6/7 (86%) пацієнтів, які отримували екулізумаб, досягли первинної кінцевої точки зниження на 2 бали оцінки за QMG порівняно з 57% для плацебо.³⁷ Змішана модель повторних вимірювань даних усіх візитів виявила значні відмінності в оцінці за QMG на користь екулізумабу. Екулізумаб добре переносився. У міжнародному

багатоцентровому РКД фази III за участю 125 пацієнтів із рефрактерною генералізованою нетімоматозною МГ з антитілами до AChR (REGAIN) основний показник зміни оцінки за MG-ADL від базового рівня до 26 тижня, виміряного за допомогою коваріаційного аналізу найгіршого рангу, істотно не відрізнявся ($p = 0,0698$) між групами екулізумабу та плацебо.³⁸ Проте зміна оцінки за QMG за результатами найгіршого рангового аналізу коваріації, усіх заздалегідь визначених вторинних кінцевих точок (зміни в оцінках QMG, MGS та MG-QoL15 та аналізі оцінок QMG та MG-ADL у відповіді), а також багаторазовий аналіз чутливості показали значну користь для екулізумаб. За учасниками, які завершили 26-тижневе дослідження REGAIN, спостерігали у відкритому дослідженні (OLE) протягом 2 тижнів після завершення REGAIN.³⁹ Попередньо запланований проміжний аналіз OLE через медіану спостереження в 22,7 місяці виявив зменшення частоти загострень МГ на 75% порівняно з роком до REGAIN. Крім того, 56% (65/116) пацієнтів досягли СМП або фармакологічної ремісії. Величина відповіді на всі клінічні показники для пацієнтів, які отримували плацебо в REGAIN, які перейшли на прийом екулізумабу в OLE, була подібною до пацієнтів, які отримували екулізумаб у REGAIN. Клінічно значущу відповідь за оцінками MG-ADL і QMG спостерігали у 55% і 39,7% пацієнтів, відповідно. Екулізумаб добре переносився. Один випадок менінгококового менінгіту стався, незважаючи на вакцинацію в OLE, і пацієнта було успішно виліковано.

Вакцинація проти *Neisseria meningitidis* (як комбінована кон'югована вакцина Men ACWY, так і проти серогрупи B або MenB) необхідна щонайменше за 2 тижні до початку лікування екулізумабом. Кон'юговані вакцини ACWY, доступні в Сполучених Штатах, включають Menveo (1 доза, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) і Menactra (1 доза, одноразова ревакцинація через 4 роки після початкової дози, якщо необхідно, Sanofi Pasteur, Inc.). Два бренди вакцини MenB: Bexsero (2 дози, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) і Trumenba (3 дози, Pfizer, Inc.). Бренди не є взаємозамінними, і курс слід завершувати однією маркою вакцини для всіх доз. Вакцина не забезпечує повного захисту від менінгококового менінгіту. Якщо лікування екулізумабом розпочато до 2-тижневого періоду після вакцинації, рекомендовано отримувати антибіотики протягом принаймні 4 тижнів після імунізації. Рекомендації щодо покриття антибіотиками відрізняються. Пеніцилін VK 250–500 мг кожні 12 годин зазвичай є першою лінією хіміопрофілактики.^{40,41} Еритроміцин 500 мг двічі на день, азитроміцин 500 мг на день або ципрофлоксацин 500 мг на день є альтернативою для пацієнтів з алергією на пеніцилін^{40–42}. Щоправда, фторхінолони та макроліди можуть погіршити перебіг МГ. Тому хіміопрофілактика менінгококових інфекцій у пацієнтів з алергією на пеніцилін може бути складною, і може знадобитися консультація інфекціоніста.

Рекомендації

1. Екулізумаб слід розглянути при лікуванні тяжкої, рефрактерної, генералізованої міастенії з антитілами до AChR (медіана 9, діапазон 2–9).

2. Роль екулізумабу в лікуванні міастенії, ймовірно, буде змінюватися з часом. Поки не з'являться додаткові дані, що дозволять порівняти вартість та ефективність з іншими методами лікування, слід розглянути можливість застосування екулізумабу після того, як випробування інших імунотерапій не дали результатів щодо досягнення цілей лікування (медіана 9, діапазон 5–9).

3. Перед лікуванням екулізумабом слід дотримуватися рекомендацій Консультативного комітету з практики імунізації або інших місцевих вказівок щодо імунізації проти менінгококового менінгіту (медіана 9, діапазон 8–9).

4. Майбутні дослідження повинні включати оцінку тривалості терапії екулізумабом, необхідної для досягнення та підтримки цілей лікування, його ефективності в інших популяціях міастенії (МГ з тимомою та серонегативна МГ) та на інших стадіях захворювання (кризи МГ, загострення, рання терапія при неререфрактерній міастенії з антитілами до AChR) (медіана 8, діапазон 4–9)

Коментар робочої групи: станом на 01.09.2022 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою екулізумаб в Україні не зареєстровано.

Таблиця 1

Лікарські засоби, яких слід уникати або використовувати з обережністю у хворих на МГ^a

Препарат	Коментар
Аміноглікозидні антибіотики (наприклад, гентаміцин, неоміцин і тобраміцин)	Використовуються під час грамнегативних бактеріальних інфекцій. Можуть погіршувати перебіг МГ. Використовувати обережно, якщо немає альтернативного лікування.
Бета-блокатори	Зазвичай призначаються хворим на гіпертонію, захворювання серця та мігрень, але є потенційно небезпечними під час лікування МГ. Можуть погіршувати перебіг МГ. Використовувати обережно.
Ботулінітоксин	Блокатор пресинаптичного нервово-м'язового з'єднання. Уникати використання.
Хлорохін і гідроксихлорохін	Використовується для лікування/профілактики малярії та деяких аутоімунних захворювань. Може спровокувати МГ de novo або погіршити наявну МГ. Використовувати лише за необхідності та спостерігати за станом.
Глюкокортикостероїди	Стандартне лікування МГ, але може викликати тимчасове погіршення

Препарат	Коментар
	протягом перших 2 тижнів. Уважно стежити за цією можливістю.
Десферіоксамін (дефероксамін)	Хелатуючий агент, який використовується під час гемохроматозу. Може погіршувати перебіг МГ.
D-пеніциламін	Використовується при хворобі Вільсона і рідко при ревматоїдному артриті. Сильно пов'язаний із спричиненням МГ. Уникати використання.
Антибіотики групи фторхінолонів (наприклад, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин та офлоксацин)	Зазвичай призначаються як антибіотики широкого спектру дії, які асоціюються з погіршенням перебігу МГ. Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) занесло до «чорної скриньки» використання цих речовин у хворих на МГ. Використовувати обережно за потреби.
Інгібітори імунної контрольної точки (наприклад, іпілімумаб, пембролізумаб, атезолізумаб і ніволумаб)	Використовуються при деяких видах раку. Можуть провокувати МГ de novo або погіршувати перебіг наявної МГ. Застосовувати з обережністю залежно від онкологічного статусу.
Йодовмісні радіологічні контрастні речовини	Більш старі звіти свідчать про збільшення слабкості під час МГ, але сучасні контрастні речовини здаються безпечнішими. Використовувати обережно та спостерігати за станом.
Макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин, азитроміцин і кларитроміцин)	Зазвичай призначаються під час грампозитивних бактеріальних інфекцій. Можуть погіршувати перебіг МГ. Використовувати обережно за потреби.
Магній	Потенційно небезпечний за внутрішньовенного введення, наприклад, під час еклампсії впродовж пізньої вагітності або гіпомагніємії. Використовувати лише у разі крайньої необхідності та спостерігати за станом.
Прокаїнамід	Використовується за нерегулярного серцевого ритму. Може погіршувати перебіг МГ. Використовувати з обережністю.

Препарат	Коментар
Хінін	Іноді використовується під час судомів у нижніх кінцівках. Використання заборонено, в США – за винятком малярії.
Статини (наприклад, аторвастатин, правастатин, розувастатин і симвастатин)	Використовуються для зниження рівня холестерину в сироватці крові. Рідко можуть погіршувати або провокувати розвиток МГ. Уважно оцінювати погіршення перебігу МГ на початку лікування статинами.
Телітроміцин	Антибіотик під час негоспітальної пневмонії. Пов'язаний із гепатотоксичністю та ризиком подовження інтервалу QTc. Спричиняє тяжке, часто летальне погіршення перебігу МГ. Занесений до «чорної скриньки» FDA США щодо протипоказань до використання під час МГ. Препарат вилучено з більшості міжнародних ринків. Не слід використовувати у хворих на МГ.
Живі ослаблені вакцини (від кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи, інтраназального грипу, орального поліомієліту, аденовірусу типів 4 і 7, Zostavax (оперізувальний герпес), ротавірусу, черевного тифу, віспи та жовтої лихоманки)	Не впливають на перебіг МГ, але протипоказані хворим, які отримують імуносупресивну терапію через ризик побічних реакцій в результаті неконтрольованого росту ослабленого живого вірусу або бактерій.

^aПрийом багатьох лікарських засобів пов'язаний з погіршенням перебігу МГ. Однак зазначені комбінації не обов'язково означають, що ці лікарські засоби ніколи не слід призначати під час лікування МГ. Ускладнення часто є рідкісними або випадковими. Слід враховувати клінічну оцінку та співвідношення ризику та користі лікарського засобу, коли це вважається важливим для лікування пацієнта. Вище перераховано лікарські засоби, що мають найпереконливіші докази, які пов'язані з погіршенням перебігу МГ.

Коментар робочої групи: Лікар повинен проінформувати пацієнта про необхідність повідомляти інших фахівців про діагноз міастенії.

Myasthenia Gravis: Association of British Neurologists' Management Guidelines

ОЦІНКА ТА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З РЕЦИДИВУЮЧОЮ МІАСТЕНІЄЮ

Визначте, чи погіршення стану пацієнта є рецидивом міастенії, побічним ефектом лікування або іншим станом?^{xliii}

Чи погіршення стану викликано інтеркурентною інфекцією (найпоширеніша причина рецидиву після зниження дози препаратів)?

Чи приймав пацієнт лікарські засоби, що викликають міастенічну слабкість? (наприклад, антибіотики, бета-блокатори)?^{xliv}

Чи є погіршення наслідком змін в лікуванні, зокрема відміни стероїдів?

► Якщо можна знайти причину погіршення міастенії, то необхідно її усунути.

► Пацієнтів з погіршенням міастенії необхідно повернути до протоколу збільшення дози стероїдів, збільшуючи преднізолон доки симптоми не будуть контрольовані до цільової дози 1,5 мг/кг або 100 мг через день для генералізованої міастенії та 0,75 мг/кг або 50 мг через день для очної міастенії.^{xlv}

► Якщо рецидив стався при застосуванні дози преднізолону вище 15–20 мг через день у пацієнтів, які отримували лікування без застосування азатіоприна, то азатіоприн слід розпочати відповідно до описаного вище протоколу.

► Якщо міастенія погіршилася в результаті відміни прийому стероїдів у пацієнта, який отримує азатіоприн, то рецидив міг бути результатом занадто короткого періоду прийому азатіоприна до досягнення максимальної ефективності або занадто низької дози. У такому випадку слід підвищувати дозу преднізолону відповідно до протоколу до того, поки не відновиться контроль над симптомами. Відповідно до протоколу, потім дозу преднізолону необхідно знижувати до найменшої ефективної дози. Якщо це більше 20 мг через день, необхідна оцінка фахівця з лікування міастенії.

Примітки:

xliii Вичерпний перелік причин слабкості є поза сферою цих настанов. Пацієнти можуть описувати втому, яку може бути важко відрізнити від виснажливої м'язової слабкості. Розрізняють м'язову слабкість, спричинену стероїдами. Неврологічне погіршення поширене у пацієнтів з інтеркурентною інфекцією. Інші аутоімунні захворювання частіше зустрічаються при міастенії, такі як розлади щитовидної залози та дефіцит В12, і можуть спричинити неврологічні симптоми. Дегенеративні захворювання хребта, що призводять до мієлопатії або стенозу поперекового каналу, можуть викликати слабкість. У більшості випадків симптоми та ознаки не відповідають міастенії й ретельний збір анамнезу та обстеження з цілеспрямованими дослідженнями повинні встановити діагноз. Якщо є сумніви, слід звернутися по думку іншого невролога або експерта з міастенії.

xliv Ряд ліків може викликати міастенію або призвести до посилення слабкості у пацієнтів зі встановленою міастенією. Це особливо стосується деяких антибіотиків, наприклад аміноглікозидів. Деякі ліки визнані такими, що мають цей ефект, тоді як інші агенти описані у звітах про випадки. Клінічні рішення повинні залежати від обставин. Перелік ліків можна знайти на веб-сайті Асоціації Myasthenia Gravis у Великобританії

(<http://www.myaware.org/information-for-medical-professionals/39-xii-contraindications-of-drugs-that-can-make-myasthenia-worse>).

Більш детальний огляд можна знайти на вебсайті Myasthenia Gravis Foundation of America (<http://www.myasthenia.org/LinkClick.aspx?fileticket=JuFvZPPq2vg%3D>).

xlv Іноді, особливо коли пацієнту повільно відмінюють преднізолон з розрахунку 1 мг на місяць, повернення одного або двох з попередніх скорочень дози призведе до контролю міастенії. Якщо ні, поверніться до початкового підвищення дози стероїдів за протоколом.

СТАЦІОНАРНЕ ЛІКУВАННЯ МІАСТЕНІЇ

Загальні принципи

- Пацієнт повинен бути госпіталізований у випадку значних бульбарних симптомів, зниження показника життєвої ємності легень, респіраторних симптомів або прогресуючого погіршення.

- Обов'язковою є оцінка функції ковтання спеціалістом з розладів мови.
- Обов'язковою є систематична оцінка життєвої ємності легень.

Внутрішньовенне застосування імуноглобулінів при тяжких бульбарних та респіраторних симптомах^{xlvi}

- 1-2 г/кг загальна доза
- Цю дозу можна призначити по 0,5 г/кг протягом 2 днів, або 0,4 г/кг протягом 5 днів. Слідуйте локальній практиці.^{xlvii}
- Якщо симптоми персистують незважаючи на використання внутрішньовенних імуноглобулінів, необхідна консультація спеціаліста з міастенії щодо можливості застосування другої дози імуноглобулінів або застосування плазмафереза.^{xlviii}

Примітки:

xlvi При наявності симптомів тільки в кінцівках, лікування повинно бути розпочато кортикостероїдами. Ефект може бути повільним, під час досягнення якого, пацієнт може продовжувати погіршуватись. Це не повинно збентежувати з кортикостероїд-викликаним погіршенням. Внутрішньовенні імуноглобуліни мають рідкісні, але потенційно смертельним ускладнення, тому не повинні бути першою лінією терапії пацієнтів з міастенією. Кортикостероїди є терапією вибору для середньої та важкої міастенії. Примітка: тривалість ефекту внутрішньовенних імуноглобулінів складає 3-4 тижні, після чого стабільний пацієнт може погіршитись, якщо пацієнту не досягнена ефективна доза кортикостероїдів.

xlvii Внутрішньовенні імуноглобуліни підвищують в'язкість крові. Пацієнтам з відомою оклюзивною хворобою судин можна провести введення протягом більшої, а не меншої кількості днів. Обережна гідратація може бути відчутною профілактикою.

xlviii Ми надаємо перевагу внутрішньовенним імуноглобулінам, як терапії вибору, так як вона простіша і швидша для застосування. Плазмаферез може бути кращим при наявності специфічних факторів ризику для імуноглобулінів (тенденція до тромбозів, нестабільна стенокардія, недавній інсульт, недостатність імуноглобуліну А тощо).

Плазмаферез

- Може бути більш доречним у випадку наявності специфічних факторів ризику застосування внутрішньовенних імуноглобулінів.

Преднізолон

- Розпочинайте з дотримання рекомендацій стандартного протоколу для генералізованої форми міастенії. Дивись розділ «Протокол початку прийому преднізолону для амбулаторних хворих з генералізованою формою міастенії».

ВЕДЕННЯ МІАСТЕНІЇ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Пацієнти можуть потребувати інтенсивної терапії або посиленого нагляду для моніторингу дихальної функції.

Для вентильованих пацієнтів

- Розпочніть преднізолон в дозі 100 мг через день
- Розпочніть негайно внутрішньовенний імуноглобулін
- Запобігайте недоречного застосування препаратів магнія внутрішньовенно ^{xlix}
- Слід уникати застосуванню піридостигміна/неостигміна, так як вони можуть посилити секрецію

Примітка:

xlix Відмітьте, що антациди, проносні та біодобавки можуть містити магnezію.

Для не-вентильованих пацієнтів

- Розпочніть преднізолон за стандартним протоколом лікування генералізованої форми міастенії
- Розпочніть негайно внутрішньовенний імуноглобулін
- Уникайте застосування піридостигміна/неостигміна

МІАСТЕНІЯ У ВАГІТНИХ

- Дуже важливо планувати вагітність завчасно для забезпечення необхідного часу досягнення оптимального міастенічного статусу, тироїдної функції та медикаментозного режиму

- Рекомендовано участь мультидисциплінарної команди під час ведення вагітності, пологів та неонатального періоду

- Повинен бути досягнений достатній контроль за міастенією перед настанням вагітності, більшість жінок можуть бути заспокоєні, що їхній стан буде стабільним протягом вагітності та після пологів

- Метою повинен бути спонтанний вагінальний шлях пологів (треба активно заохочувати)

- Ті пацієнтки, які мають важкі симптоми міастенічної слабкості, повинні уважно спостерігатись мультидисциплінарною командою з негайним доступом до спеціалістів та послуг

- Новонароджені від матері з міастенією мають ризик транзиторної міастенічної слабкості (з початком протягом декількох днів від народження),

навіть якщо симптоми матері під достатнім контролем. Такі діти повинні мати доступ до неонатального відділення інтенсивної терапії.

- Рідкісним але впізнаним ускладненням міастенії може бути фетальний артрогрипоз.

- Не очікується, що піридостигмін може проникати через плаценту, також не було повідомлень про розвиток фетальних мальформацій. Те саме може бути зазначено і до грудного вигодовування.

- Преднізолон не продемонстрував зростання фетальних мальформацій.
- Азатіоприн виглядає безпечним при вагітності, так як і циклоспорин.
- Мікофенолат мофетіл та метотрексат не є безпечними під час вагітності.
- Метотрексат небезпечний при грудному вигодовуванні.

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis – update 2020:

Тимектомія

Багатоцентрове, рандомізоване, сліпе дослідження ефективності тимектомії під час МГ (MGTX) включало пацієнтів молодше 65 років з AChR-позитивною генералізованою нетимоматозною МГ тривалістю менше 5 років. Було проведено розширену трансстернальну тимектомію з призначенням преднізону за стандартною схемою дозування 66 хворим, тоді як 60 інших пацієнтів отримували лише стандартну схему дозування преднізону. Ефективність тимектомії спостерігалася в обох групах, про що свідчило середньозважене в часі зниження балу за шкалою QMG і середньозваженої в часі зниження дози преднізону через день. Під час оцінки ефективності вторинних терапевтичних впливів, які включали застосування азатіоприну, внутрішньовенне введення імуноглобуліну і госпіталізацію з приводу загострень МГ, також надано перевагу використанню комбінації тимектомії з преднізоном. Позитивний ефект спостерігався протягом першого року та зберігався протягом трьох наступних років. У аналітичному аналізі ані доза преднізону, ані показники шкали QMG суттєво не відрізнялися між двома групами у хворих віком 50 років і старше. Розширене MGTX дослідження залучило 68 (61%) учасників з початкового етапу, яке тривало ще протягом 2 років. Через 60 місяців нижчі середньозважені в часі кількісні оцінки за шкалою QMG та нижчі середньозважені в часі дози преднізону показали перевагу тимектомії в комбінації з преднізоном. В нещодавніх практичних рекомендаціях AAN зазначено, що клініцисти мають обговорювати можливість проведення тимектомії з хворими на генералізовану МГ з антитілами до AchR з застосуванням мінімально інвазивної техніки тимектомії, тому що залишається невизначеним, чи є перевага у ефективності, яка досягається розширеною при трансстернальній тимектомії, чи вона також може бути досягнута підходами з мінімальною інвазивністю (рівень B).

Рекомендації

1. а. У хворих на генералізовану МГ без тимоми з антитілами до AchR віком 18-50 років тимектомію слід розглядати на ранніх стадіях захворювання

для покращення клінічних результатів та мінімізації потреб в імунотерапії та госпіталізації, спричиненої загостренням захворювання (медіана 9, діапазон 2-9).

б. Тимектомію слід наполегливо рекомендувати хворим з генералізованою МГ із антитілами до AChR, якщо вони не відповідають на початкову адекватну імунотерапію або мають виражені побічні ефекти від неї (медіана 9, діапазон 5-9).

2. Тимектомія для МГ є плановою процедурою, яку слід виконувати, коли стан хворого є стабільним і вважається безпечним втручанням, але післяопераційний біль і механічні фактори можуть обмежити дихальну функцію (медіана 9, діапазон 8-9).

3. Ендоскопічні та роботизовані техніки тимектомії застосовуються все частіше, і вони є безпечними під час проведення їх в центрах з відповідним досвідом. Дані рандомізованих контрольованих порівняльних досліджень є недоступними. Ґрунтуючись на порівняннях у дослідженнях, менш інвазивні методики тимектомії дають такі ж результати, як і більш агресивні підходи (медіана 9, діапазон 4-9).

Рекомендації 4 і 5, які наведені нижче, не змінилися порівняно з рекомендаціями 2016 року.

4. Можливість проведення тимектомії можна розглядати у хворих із генералізованою МГ без виявлених антитіл до AChR, якщо вони не відповідають адекватно на імуносупресивну терапію або для уникнення/мінімізації тяжких побічних ефектів від неї. Сучасні дані не підтверджують показань до тимектомії у пацієнтів з MuSK, білком 4, подібним до рецептора ліпопротеїнів низької щільності, або антитілами до агріну (медіана 9, діапазон 6-9) (таблиця e-3, doi:10.5061/dryad.6hdr7sqxx).

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis - 2016:

Міастенія з антитілами до MuSK

1. Багато пацієнтів з MuSK-міастенією погано відповідають на антихолінестеразні засоби, а звичайні дози піридостигміну часто викликають побічні ефекти.

2. Пацієнти з MuSK-міастенією добре реагують на кортикостероїди і на багатьох імуносупресантів, що є спаринг-агентами стероїдів. Вони, як правило, залишаються залежними від преднізону, незважаючи на супутнє лікування спаринг-агентами кортикостероїдів.

3. MuSK-міастенія добре реагує на плазмаферез, тоді як ВВІГ здається менш ефективним.

4. Ритуксимаб слід розглядати як ранню терапевтичну опцію у пацієнтів з MuSK-міастенією, які мають незадовільну відповідь на початкову імунотерапію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Sussman J, Farrugia M, Maddison P, Hill M, Leite M, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. Practical Neurology. 2015;15(3):199-206.

1. Jacob S, Viegas S, Lashley D, et al. The Bare Essentials: Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Pract Neurol* 2009;9:364–71.
2. Hilton-Jones D. What to do when... The patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Pract Neurol* 2007;7:405–11.
3. Elsais A, Argov Z, Evoli A, et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014;21:687–93.
4. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomised double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778–83.
5. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:538–43.

Sanders D, Wolfe G, Benatar M, Evoli A, Gilhus N, Illa I et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Neurology. 2016;87(4):419-425.

1. Deenen JCW, Horlings CGC, Verschuuren JJGM, Verbeek ALM. The epidemiology of neuromuscular disorders: a comprehensive overview of the literature. *J Neuromuscul Dis* 2015;2:73–85.
2. Grob D, Brunner NG, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141–149.
3. Jaretzki A III, Barohn RB, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards: Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16–23.
4. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms [online]. Available at: <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/3005-ll68-ll-diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms>. Accessed August 14, 2015.
5. Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, et al. Diagnostik und therapie der myasthenia gravis und des Lambert-Eaton Syndroms. In: Diener HC, Weimar C, Deuschl G, et al, eds. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2012:830–856.
6. Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: putting into practice. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015;6:21–31.
7. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015; 15:199–206.
8. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85: 538–543.
9. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893–902.
10. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2001.
11. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 [online]. Available at: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Accessed May 25, 2016.
12. US Food and Drug Administration. Pregnancy and Lactation Final Rule [online]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>. Accessed November 11, 2015.

Narayanaswami P, Sanders D, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2020;96(3):114-122.

1. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016;87:419–425.
2. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. [online]. Available at: rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html. Accessed July 10, 2020.
3. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511–522.
4. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol* 2019;18:259–268.
5. Gronseth GS, Barohn R, Narayanaswami P. Practice advisory: thymectomy for myasthenia gravis (practice parameter update): report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2020;94:705–709.
6. Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): a randomized, controlled trial. *Muscle Nerve* 2016;53:363–369.
7. Europa TA, Nel M, Heckmann JM. Myasthenic ophthalmoparesis: time to resolution after initiating immune therapies. *Muscle Nerve* 2018;58:542–549.
8. Mineo TC, Ambrogi V. Outcomes after thymectomy in class I myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1319–1324.
9. Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 1988;235:272–276.
10. Hatton PD, Diehl JT, Daly BDT, et al. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review. *Ann Thorac Surg* 1989;47:838–840.
11. Liu Z, Feng H, Yeung S-CJ, et al. Extended transsternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1993–1999.
12. Roberts PF, Venuta F, Rendina E, et al. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:562–568.
13. Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the medical scientific advisory board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16–23.
14. Shrager JB, Deeb ME, Mick R, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:320–326; discussion 326-327.
15. Shrager JB, Nathan D, Brinster CJ, et al. Outcomes after 151 extended transcervical thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1863–1869.
16. Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:156–162.
17. Kim AG, Upah SA, Brandsema JF, Yum SW, Blinman TA. Thoracoscopic thymectomy for juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int* 2019;35:603–610.
18. Zhu K, Li J, Huang X, et al. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with nonthymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2017;38:1753–1760.
19. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for antiMuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017; 89:1069–1077.
20. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: extended prospective study results. *Muscle & Nerve* 2018;58:452–455.
21. Anderson D, Phan C, Johnston WS, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up. *Ann Clin Translational Neurol* 2016;3:552–555.

22. Cortés-Vicente E, Rojas-García R, D'íaz-Manera J, et al. The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. *Ann Clin Translational Neurol* 2018;5:710–716.
23. Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol* 2019;266:699–706.
24. Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, Eymard B, Laforet P, Benveniste O. Resistant myasthenia gravis and rituximab: a monocentric retrospective study of 28 patients. *Neuromuscul Disord* 2017;27:251–258.
25. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017;56:185–196.
26. Di Stefano V, Lupica A, Rispoli MG, Di Muzio A, Brighina F, Rodolico C. Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:392–395.
27. Nowak RJ, Coffey C, Goldstein J. AAN 2018 Emerging science abstracts: B- cell targeted treatment in myasthenia gravis (BeatMG)—a phase 2 trial of rituximab in myasthenia gravis: topline results. *Neurology* 2018;90:e2182–e2194.
28. Kanth KM, Solorzano GE, Goldman MD. PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents. *Neurol Clin Pract* 2016;6:e17–e19.
29. Dawson DM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1982;11:218–219.
30. Gedizlioglu M, Coban P, Ce P, Sivasli IE. An unusual complication of immunosuppression in myasthenia gravis: progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:155–157.
31. Hartman J, Rivner MH. Methotrexate in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2009;120:e123–e124.
32. Abdou A. Methotrexate for treatment of myasthenia gravis. *Neurology* 2007;68:A300.
33. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011;11:97.
34. Pasnoor M, He J, Herbelin L, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:57–64.
35. Dhillon S. Eculizumab: a review in generalized myasthenia gravis. *Drugs* 2018;78: 367–376.
36. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007;25:1256–1264.
37. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013;48:76–84.
38. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017;16:976–986.
39. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019;60:14–24.
40. Meningococcal infection and eculizumab/complement inhibitors [online]. Available at: pnhleeds.co.uk/professionals/meningococcal-infection-and-eculizumab-complement-inhibitors/. Accessed July 10, 2020.
41. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:319–329.

42. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW Jr, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:816–819.
43. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1974–1982.
44. Topalian SL. Targeting immune checkpoints in cancer therapy. *JAMA* 2017;318: 1647–1648.
45. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017;82:128–136.
46. Mohn N, Beutel G, Gutzmer R, Ivanyi P, Satzger I, Skripuletz T. Neurological immune related adverse events associated with nivolumab, ipilimumab, and pembrolizumab therapy-review of the literature and future outlook. *J Clin Med* 2019;8: 1777.
47. Moreira A, Loquai C, Pfohler C, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2019;106:12–23.
48. Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular complications of programmed cell death-1 (PD-1) Inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:63.
49. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017;89:1127–1134.
50. Dubey D, David WS, Reynolds KL, et al. Severe neurological toxicity of immune checkpoint inhibitors: growing spectrum. *Ann Neurol* 2020;87:659–669.
51. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019;7:319.
52. Xu M, Nie Y, Yang Y, Lu YT, Su Q. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neurologist* 2019;24:75–83.
53. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of immune checkpoint Inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease. *Ann Intern Med* 2018;169:133–134.
54. Cooper DS, Meriggioli MN, Bonomi PD, Malik R. Severe exacerbation of myasthenia gravis associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. *J Neuromuscul Dis* 2017; 4:169–173.
55. Puwanant A, Isfort M, Lacomis D, Zivkovic SA. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul Disord* 2019;29: 127–133.