

Роль циклоспорина в лечении тяжелых форм миастении: клиническое исследование 51 больного

Н.И. Щербакова, Е.М. Павлова, В.Б. Ланцова, Н.Г. Савицкая,
Э.В. Павлов, И.Г. Ретинская, В.Н. Закутняя

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва)

Около 15–20% пациентов с миастенией рефрактерны к стандартной стероидной терапии. Настоящее исследование посвящено оценке эффективности и анализу алгоритма применения нового иммуносупрессанта природного происхождения — циклоспорина А — в лечении тяжелых рефрактерных форм миастении. В работе впервые на большой группе пациентов с миастенией (51 больной, заболевший в возрасте от 5 до 80 лет) изучены механизмы воздействия циклоспорина (препарат сандиммун внутрь в дозе 2,5–5 мг/кг) на основные звенья нервно-мышечной передачи, представлены новые доказательства избирательной иммуномодулирующей активности циклоспорина, без угнетения всей иммунной системы больного. Установлены высокая эффективность и хорошая переносимость препарата при разных патогенетических подтипах миастении. Циклоспорин может быть рекомендован при рефрактерной стероидзависимой миастении, а также при комбинации миастении с тимомой, аутоиммунными заболеваниями и вирусными иммунодефицитными состояниями.

Ключевые слова: циклоспорин А, рефрактерная стероидозависимая миастения, миастенические кризы, лечение

Применение цитотоксических иммуносупрессантов в лечении больных миастенией вытекает из современных представлений о роли аутоагрессии в развитии патологического процесса при этом заболевании [1, 3–7]. С тех пор как в 70-е годы XX века были получены прямые доказательства предотвращения развития экспериментальной аутоиммунной миастении у животных при применении ряда цитостатических иммуносупрессантов [5] и показана возможность уменьшения количества антител под влиянием ряда из них [16], началась «эра» иммуносупрессивного лечения миастении.

Основные перспективы современной иммуносупрессивной терапии миастении связываются с иммуносупрессантами природного происхождения. Циклоспорин А, описанный еще в 1976 г. как противогрибковый антибиотик — циклический эндекапептид, выделяемый из грибов «*Tolypocladium inflatum*» и привлекавший к себе внимание благодаря иммуносупрессорным свойствам, является на сегодняшний день важнейшим для клиники иммуномодулятором, избирательно действующим на клеточную иммунную систему [6, 7, 10–15, 17–21].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности циклоспорина у больных миастенией, уточнение показаний к его назначению и определение места данного препарата в системе поэтапной патогенетической терапии заболевания.

Пациенты и методы исследования

Группу исследования составили 51 больной с генерализованной формой миастении, средний возраст $28,2 \pm 18,1$ лет,

соотношение мужчин и женщин 1:3. Сочетание миастении с тимомой наблюдалось в 9,8% случаев (5 пациентов), ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями — в 11,7% (6 случаев): аутоиммунный тиреозит, системный геморрагический васкулит, системная красная волчанка (СКВ), вирусный гепатит С, хронический рецидивирующий вирус простого герпеса, апластическая анемия. По дебюту заболевания 43,1% пациентов относились к группе детской и юношеской миастении с началом миастении в возрасте от 5 до 17 лет; 33,3% случаев дебютировали в возрасте 18–40 лет, 15,6% — в интервале от 40 до 60 и 7,8% — от 60 до 80 лет (рис. 1).

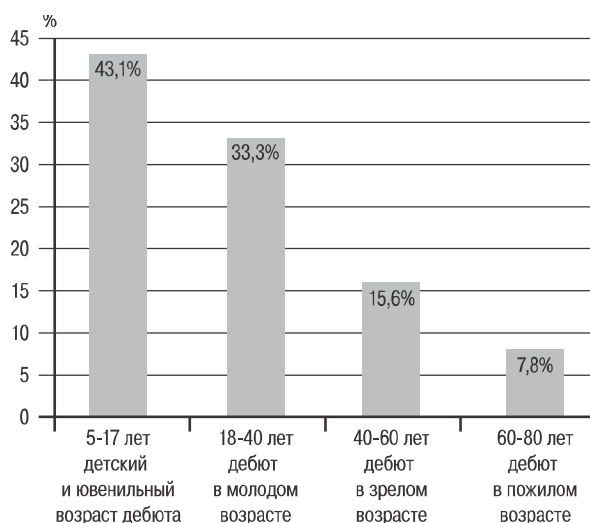


рис. 1: Распределение больных по возрасту дебюта заболевания.

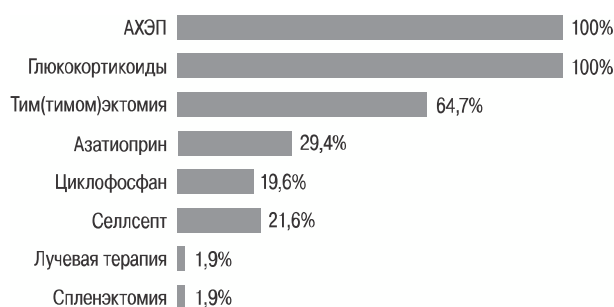


рис. 2: Частота применения различных видов патогенетической терапии в исследуемой группе больных перед началом лечения циклоспорином.

Все больные имели длительную историю лечения заболевания — от 3 до 20 лет, которая включала общепринятые виды фармакотерапии и хирургического лечения миастении: антихолинэстеразные препараты (АХЭП) — 100%, глюкокортикостероидные препараты (ГКС) — 100%, тим(тимом)эктомию (ТТЭ) — 64,7%. В ряде случаев больным уже проводились попытки назначения других цитостатических иммуносупрессантов: азатиоприн — 29,4% случаев, циклофосфан — 19,6%, микофенолата мофетил (селлсепт) — 21,6%. В двух случаях дополнительно проводились лучевая терапия на область вилочковой железы и спленэктомия (по 1,9% соответственно) (рис. 2).

Для изучения концентрации антител (АТ) к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) и специфической мышечной тирозинкиназе (МТК) использовали радиоиммунологический метод исследования. У большинства больных (74,6%) в сыворотке выявлялись АТ к АХР (АХР-позитивная группа), средние значения титра составили $14,2 \pm 11,7$ нмоль/л (при норме до 0,5 нмоль/л). В 17,6% случаях АТ к АХР не выявлялись, но обнаруживались АТ к МТК постсинаптической мембраны ($1,43 \pm 0,27$ нмоль/л при норме до 0,05 нмоль/л) — МТК-позитивная группа. Дважды негативными (по АХР и МТК), т.е. истинно серонегативными, были 7,8% случаев (рис. 3).

Для оценки тяжести клинических проявлений миастении и их изменений на фоне лечения циклоспорином использовалась международная клиническая классификация [8]. В соответствии с ней выделяют ряд последовательных градаций тяжести — от 1-й степени (изолированная слабость окулярных мышц любой выраженности) до 5-й (кризисные

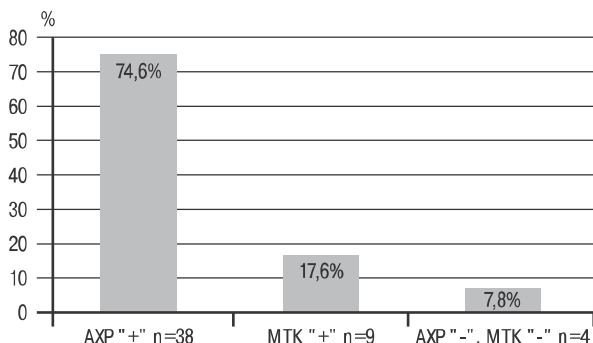


рис. 3: Распределение больных по иммуно-патогенетической форме миастении. АХР "+" — группа больных, в сыворотке которых выявлялись АТ к АХР; МТК "+" — группа больных, в сыворотке которых выявлялись АТ к МТК; АХР "-" МТК "-" — группа больных, у которых не удалось выявить АТ к АХР и МТК (дважды негативные, или истинно серонегативные больные миастенией). n — число больных.

состояния — интубация с или без механической вентиляции, использование зондового питания).

Анализ эффективности циклоспорина проводился по международной классификации клинического эффекта иммуносупрессивных препаратов [20]: «А» — стабильная полная ремиссия, «В» — медикаментозная (фармакологическая) ремиссия, «С» — легкие и минимальные проявления болезни, «D» — отсутствие изменений состояния на фоне лечения, «Е» — эскалации заболевания в период лечения, «F» — фатальный исход на фоне лечения.

Исследование влияния циклоспорина на нервно-мышечную передачу осуществлялось методом непрямой ритмической супрамаксимальной стимуляции мышцы на приборе «Нейромиан — МЕДИКОМ» (производства России, Таганрог).

Все больные принимали препарат сандиммун неорал (Novartis, Швейцария) в дозе 2,5–5 мг на 1 кг массы тела внутрь. Курс лечения проводился под контролем уровня креатинина, мочевины, билирубина, холестерина, печеночных ферментов, электролитов в крови, а также общего анализа крови. Устанавливался достоверный исходный уровень креатинина сыворотки в двух измерениях, предшествующих лечению (норма для мужчин: от 62 до 97 мкмоль/л, для женщин: от 53 до 80 мкмоль/л). Контроль креатинина осуществлялся с двухнедельными интервалами на протяжении первых 3 месяцев терапии, в дальнейшем — ежемесячно.

Результаты

Первое улучшение состояния в большинстве случаев отмечалось уже через 2 недели лечения. Максимальный клинический эффект был зарегистрирован к концу 3-го месяца терапии циклоспорином у 49 пациентов (96%). При этом степень тяжести течения изменялась от крайне тяжелой и неотложной (4–5) до средней и легкой (1–2). Как следует из данных, представленных на рис. 4, на фоне лече-

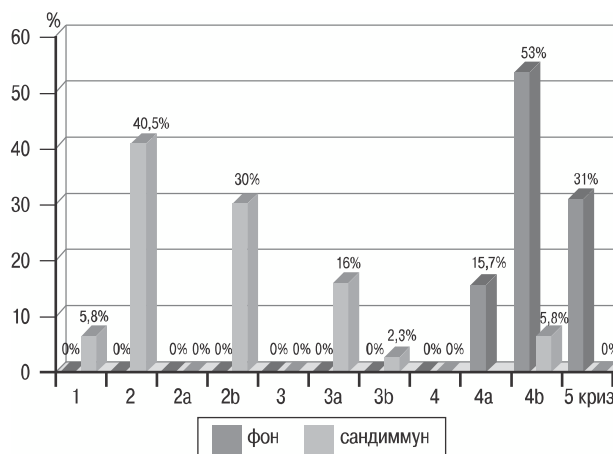


рис. 4: Распределение больных по степени тяжести миастении до начала лечения циклоспорином (фон) и через 6 месяцев лечения.

1 — глазная форма; 2–5 — генерализованная форма со слабостью окулярных мышц или без нее: 2 — легкая степень тяжести, 3 — средняя степень тяжести, 4 — тяжелая степень тяжести, 5 — неотложные состояния (кризы); а — преобладание слабости мышц туловища и (или) проксимальных мышц конечностей; б — преобладание слабости орорфарингеальных мышц и (или) дыхательных мышц.

таблица 1: Изменение средних суточных доз ГКС на фоне лечения циклоспорином.

Изменение средней дозы ГКС (мг) на фоне лечения	1 группа АХР "+" n=38	2 группа МТК "+" n=9	3 группа АХР "-" МТК "-" n=4
Фоновая доза	65,9±13,7	67,8±18,4	64,8±11,4
1-й месяц приема	50,6±11,2	52,8±14,2	54,4±11,2
2-й месяц приема	42,2±9,8	48,4±12,6	44,6±12,6
3-й месяц приема	34,6±12,4	44,6±10,8	40,8±10,1
4-й месяц приема	26,8±10,9	38,4±16,8	36,9±19,2
5-й месяц приема	24,7±10,9	32,8±12,1	31,1±18,2
6-й месяц приема	16,4±13,4	32,6±16,4	24,8±12,6
Минимальная поддерживающая доза ГКС на циклоспирине	6,1±4,8 (0-12 мг)	32,4±12,9 (24-40 мг)	16,8±11,3 (8-32 мг)

ния циклоспорином (сандиммуном) состояние пациентов существенно изменялось, трансформируясь из тяжелых и кризовых форм в средние и легкие генерализованные. В период лечения сандиммуном в 98% случаях полностью прекратили развиваться миастенические кризы.

По мере достижения клинического эффекта доза ГКС уменьшалась (табл. 1). Как видно из данной таблицы, прием сандиммуна давал возможность больным во всех группах существенно уменьшить средние суточные дозы ГКС до поддерживающих. Максимально снизили ГКС в АХР "+" группе, где конечная средняя суммарная доза ГКС составила 6,1±4,8 мг (от 0 до 12 мг). Больные МТК "+" группы и дважды серонегативные (АХР "-" МТК "-"), как правило, были более чувствительны к снижению ГКС, продолжая оставаться «стероидозависимыми» пациентами на протяжении всего периода лечения (32,4±12,9 мг и 16,8±11,3 мг соответственно).

На фоне лечения циклоспорином существенно уменьшалась потребность больных в приеме жизненно важных

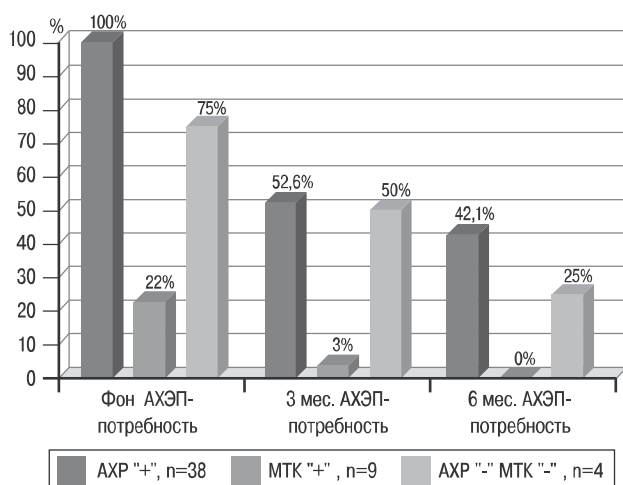


рис. 5: Изменение потребности в приеме жизненно важных АХЭП на фоне лечения циклоспорином.

По оси абсцисс – продолжительность лечения (фон – до лечения, 3 мес. и 6 мес. – через 3 и 6 месяцев лечения), по оси ординат – процент больных в каждой группе, принимающих калимин ежедневно.

таблица 2: Изменение течения миастении после курса лечения циклоспорином.

Изменение состояния на фоне лечения	АХР "+" n= 38	МТК "+" n= 9	АХР "-" МТК "-" n= 4
«А» – стабильная полная ремиссия	3 (8,1%)	0	0
«В» – фармакологическая ремиссия	28 (75,6%)	5 (55,5%)	3 (75%)
«С» – улучшение с сохранением легких симптомов болезни	4 (10,4%)	4 (45,5%)	1 (25%)
«Д» – состояние не изменилось	2 (5,2%)	0	0
«Е» – эксацербации в период лечения	1 (2,6%)	6 (66,7%)	2 (50%)
«F» – летальный исход	1	0	0

Примечание: Цифрой обозначено абсолютное число больных, в скобках указана соответствующая процентная величина.

АХЭП. Так, если до начала курса лечения доля пациентов, нуждающихся в ежедневном приеме калимина, в группах АХР "+", МТК "+", АХР "-" МТК "-" составила 100%, 22% и 75% соответственно, то уже через 3 месяца лечения калимин принимали 52,6%, 3% и 50% больных в этих же группах соответственно. К шестому месяцу лечения потребность в АХЭП сохранялась у 42,1% больных в группе АХР "+" и 25% в группе АХР "-" МТК "-". Пациенты группы МТК "+", которые исходно отличались плохой чувствительностью к АХЭП (22% имели слабо положительный и 78% – негативный эффект), через 6 месяцев лечения полностью отказались от приема калимина (рис. 5).

Изменение качества состояния больных на фоне курса лечения циклоспорином представлено в табл. 2. Как следует из таблицы, стабильная полная ремиссия и фармакологическая ремиссия («А», «В») достигались в группе АХР "+" у 8,1% и 75,6% больных соответственно. У больных группы МТК "+" и у дважды серонегативных пациентов преобладала фармакологическая ремиссия в 55,5% и 75% случаев соответственно, а некоторое улучшение («С») – в 45,5% и 25% случаев соответственно. В то же время при всех патогенетических формах случались эпизоды эксацербаций миастении («Е»), которые чаще всего были связаны попытками снижения дозы базисных ГКС-препаратов. Однако более склонными к эксацербациям были пациенты без АТ к АХР, пациенты в группе МТК "+" и дважды серонегативные больные. В то же время не все пациенты с повышенным титром АТ к АХР одинаково хорошо отвечали на циклоспорин. Обращали на себя внимание 2 случая с отсутствием изменений состояния, один из которых оказался летальным. В обоих случаях негативного ответа на циклоспорин пациентками были молодые женщины 17 и 34 лет, течение заболевания у каждой из них осложнялось сопутствующим тяжелым коллагенозом – системным васкулитом и системной красной волчанкой (летальный случай).

Изучение влияния циклоспорина на отдельные мышечные группы (окулярные, мимические, бульбарные, дыхательные, конечностные, туловищные, мышцы шеи) показало, что наиболее чувствительными к препарату были жизненно важные группы мышц (дыхательные и кранио-бульбарные) и мышцы конечностей (рис. 6).

Изучение влияния циклоспорина на нервно-мышечную передачу показало в большинстве случаев восстановление всех параметров синаптического проведения на фоне лечения (ЭМГ-пример показан на рис. 7). Как следует из при-



рис. 6А: Пациентка перед назначением циклоспорина.

Больная 3., 1963 г. р. Миастения, генерализованная форма с бульбарными и дыхательными нарушениями (степень тяжести 4b–5). Кризовое течение (повторные миастенические кризы в 1991, 1993, 2008 гг.). Титр АТ к АХР – 30,95 нмоль/л (норма < 0,5 нмоль/л). Давность заболевания – 20 лет. Рефрактерное течение болезни. Отсутствие эффекта на АХЭП, тимэктомии, монотерапии ГКС. Объективно: кахексия на фоне резко угнетенной функции глотания; паралич мимической мускулатуры, лагофталм 4 мм. Язык не может вывести из полости рта. Дистальный парез мышц кистей рук с провисанием III, IV, V пальцев.

веденного электромиографического примера, на фоне лечения произошло восстановление основных звеньев нервно-мышечной передачи: секрети, мобилизации и рецепции нейромедиатора ацетилхолина. Это проявлялось изменением соответствующих электрофизиологических параметров: увеличением М-ответа, уменьшением декрементов при высокой (40 имп/с, тетанус) и низкой частотах стимуляции – 3 имп/с (в период посттетанического облегчения).

Уменьшение дозы циклоспорина или временное прекращение приема были обусловлены развитием побочных эффектов, представленных в табл. 3.

Токсические проявления лечения циклоспорином наблюдались у 26 (52%) пациентов. Большинство побочных

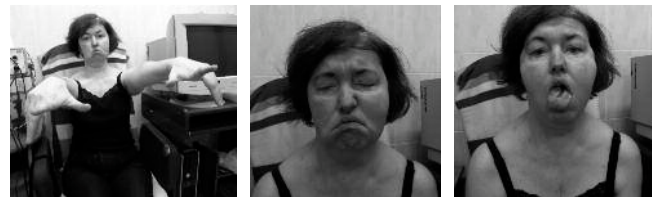


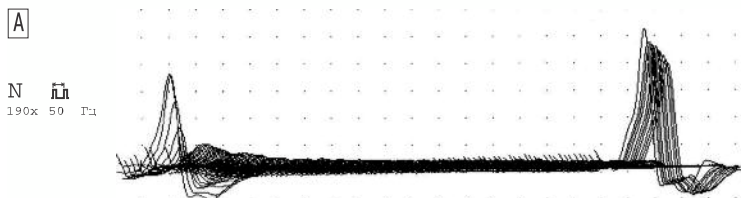
рис. 6Б: Та же пациентка на фоне 6 месяцев приема циклоспорина.

Степень тяжести состояния при очередном осмотре: 3b–4. Объективно: регрессировали дыхательные нарушения, появилась сила в мимической мускулатуре, регрессировал лагофталм, восстановилось дыхание и глотание. Значительно восстановлен объем движений мышц языка, при этом стала видна атрофия мышц языка. Больная начала нормально питаться, набрала вес. Восстановилась сила проксимальных мышц конечностей, но сохраняется прежний парез дистальных мышц, иннервируемых локтевым нервом.

Примечание: фотографии сделаны и печатаются с письменного согласия пациентки.

эффектов были дозозависимыми и устранялись после снижения суточной дозы препарата. Среди них: гипертрихоз (31,7%) и гиперплазия десен (15,6%) (рис. 8), оппортунистические инфекции (11,7%), парестезии (7,8%), гиперкалиемия (5,8%), артериальная гипертензия (1,9%). Транзиторный нефротоксический эффект наблюдался в 5,8% случаях, стойкое нарушение функции почек (повышение креатинина, мочевины, задержка калия), необратимое даже после отмены препарата – в 1,9%. В одном случае длительная аменорея у молодой женщины связывалась с приемом циклоспорина, однако оказалась «пропущенной» беременностью. Препарат принимался до 25-й недели беременности и был сразу отменен после ее определения.

Далее беременность протекала благополучно и завершилась самопроизвольными родами на 37-й неделе через



N	1	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198
↗ MВ, %	6,70	10	10	9	10	10	11	11	11	10	10	10	10	8	155	135	136	132	130	127	121	123
↘ MВ*mc, %	18,3	14	16	13	15	13	15	13	15	13	14	13	15	9	135	121	122	120	119	115	114	112
↖ mc, %	6,30	157	156	154	157	152	160	159	163	162	159	156	159	135	94,4	92,0	94,0	94,0	94,0	92,0	92,0	94,0



N	1	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190
↗ MВ, %	14,2	86	85	83	85	84	82	84	84	85	85	84	85	85	83	85	85	83	84	86	68
↘ MВ*mc, %	42,2	37	36	36	37	36	35	36	36	36	37	36	37	37	36	37	37	35	36	37	30
↖ mc, %	5,00	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	82,0

рис. 7: Электрофизиологическая оценка эффекта циклоспорина.

А. Больная Б., 21 год. ЭМГ-запись с мышцы, отводящей мизинец кисти. Амплитуда М-ответа – 6,7 мВ, декремент при стимуляции 50 имп/с (тетанус) – 92%.

Б. Та же больная и та же мышца через 6 месяцев приема циклоспорина. Амплитуда М-ответа – 14,2 мВ, декремент – 32%.

таблица 3: Побочные эффекты лечения циклоспорином у обследованных пациентов с миастенией.

Побочные эффекты	Частота (%), n=51
Повышение креатинина, гематурия, протеинурия, отеки: а) транзиторные побочные дозозависимые эффекты, обратимые на фоне снижения дозы; б) стойкий нефротоксический эффект, необратимый после отмены препарата	3 (5,8%) 1 (1,9%)
Артериальная гипертензия	6 (11,7%)
Головные боли	2 (3,9%)
Гиперплазия десен	8 (15,6%)
Гиперкалиемия	3 (5,8%)
Гипертрихоз	16 (31,4%)
Макро (генико) мастия	2 (3,9%)
Изменения веса тела	4 (7,8%)
Подкожные гематомы (синяки)	3 (5,8%)
Анемия	2 (3,9%)
Частые ОРВИ	1 (1,9%)
Цистит	6 (11,7%)
Парестезии, судороги	4 (7,8%)



рис. 8: Гиперплазия десен у одной из пациенток, принимавшей циклоспорин.

естественные родовые пути рождением здорового мальчика (3100 г, 52 см). Однако, несмотря на благоприятный исход беременности, следует помнить, что назначение циклоспорина молодым женщинам сопряжено с тератогенным риском.

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнений, что за диагнозом «миастения» скрываются весьма неоднородные группы больных, которые отличаются не только своим патогенезом и клиническими проявлениями, но и чувствительностью к различным видам терапии заболевания. Около 15–20% больных миастенией не отвечают на общепринятые виды лечения миастении, составляя так называемые «рефрактерные» формы заболевания. Именно такие пациенты — тяжелые по течению, устойчивые ко всем традиционным видам терапии, нуждающиеся в подборе новых методов лечения — составили группу исследования. Группа отличалась патогенетической неоднородностью (74,6% — АХР-позитивные, 17,6% — МТК-позитивные, 13,7% — истинные серонегативные больные) и широким клиническим многообразием — от возраста дебюта (5–80 лет) до сопутствующей патологии (в 10% миастения сочеталась с

тимомой, в 11,3% — с другими аутоиммунными заболеваниями). Тем не менее клинический эффект наблюдался при всех формах заболевания со 2-й недели приема препарата и достигал максимума к 6-му месяцу лечения. Схожие данные о сроках наступления эффекта и максимуме его действия приводят ряд других авторов [15, 20].

Не изменилось состояние на фоне лечения в двух случаях (3,9%) сочетания миастении с тяжелыми коллагенозами — системным васкулитом и системной красной волчанкой (летальный случай). В литературе отсутствие эффекта лечения циклоспорином встречается в 3–15% случаях без связи с тяжелой сопутствующей патологией [15, 18, 20]. В то же время в нашем исследовании препарат вызывал ремиссию во всех случаях сочетания миастении с тимомой, а также на фоне тиреоидита и апластической анемии, что вполне согласуется с данными других исследователей [7, 15]. Действительно, как пишут указанные авторы, циклоспорины из всех иммуносупрессантов показали свою наибольшую эффективность в случаях сочетания миастении с инвазивными тимомой и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Обращали внимания два наших случая сочетания миастении с вирусными заболеваниями: вирусом простого герпеса и вирусом гепатита С. В первом из них после включения в программу лечения циклоспорина прекратились высыпания вируса герпеса, не поддающиеся до этого повторным курсам противовирусной терапии, а во втором — существенно уменьшилась репликация вируса гепатита С; это согласуется с данными литературы о благотворном иммуномодуляторном эффекте циклоспорина на вирусные и иммунодефицитные состояния, даже такие тяжелые, как гепатит С и синдром приобретенного иммунодефицита человека [14, 17].

Как указывает большинство исследователей, циклоспорин эффективен при самых разных тяжелых и рефрактерных формах миастении [10–12, 21]. В нашем исследовании в период лечения циклоспорином у 98% больных полностью прекратили развиваться миастенические кризы. В значительной мере это могло быть связано с уменьшением суточных доз АХЭП или полным отказом больных от их приема в 57,8% случаях в группе АХР "+" и в 75% у дважды серонегативных больных; указанные наблюдения, по мнению большинства авторов, могут стать основой важных мер профилактики развития неотложных состояний при миастении [4, 19, 20].

На сегодня известно, что эффект циклоспорина не зависит от предшествующей терапии, и препарат с успехом используется в лечении стероидзависимых пациентов [6, 11]. Действительно, на фоне лечения 96% больным удалось впервые за всю историю заболевания (а это в ряде случаев был 18–20-й год заболевания) существенно уменьшить дозу стероидов. Причем это описанное в литературе «стероидо-сберегающее» («steroid-sparing») действие цитостатиков [13, 19] в полной мере проявилось в группе АХР "+". Больные группы МТК "+" и дважды серонегативные пациенты, как правило, были более чувствительны к снижению ГКС, продолжая оставаться стероидзависимыми, что согласуется с данными других авторов [9].

Проведенное исследование показало, что циклоспорин выгодно отличается от цитостатиков первой линии (азатиоприн, циклофосфан) более быстрым развитием клинического эффекта, хорошей переносимостью и относительно малым количеством побочных эффектов. Высокая эффективность циклоспорина позволяет рекомендовать

его назначение при всех рефрактерных формах миастении независимо от иммунопатогенеза заболевания, включать в программу ведения кризов, а также использовать в комбинированной терапии с ГКС при сочетаниях миастении с тимоматами, аутоиммунными заболеваниями и вирусными иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, циклоспорин на сегодняшний день вполне оправданно считается одним из наиболее перспективных иммуномодулирующих средств, точно воздействующих на ключевые механизмы иммунного ответа при миастении, и в полной мере может претендовать на свое место в системе поэтапного патогенетического лечения заболевания.

Список литературы

1. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982.
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996.
3. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. М.: АНО Учебный центр "Невромед-Клиника", 2008.
4. Шербакова Н.И., Павлова Е.М., Санадзе А.Г. и др. Клинический случай миастенического криза: возможные механизмы развития, особенности клинического течения и тактика ведения. Неврол. журн. 2010; 3: 35–41.
5. Abramsky O., Tarrab-Hazdai R., Aharonov A., Fuchs S. Immunosuppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by hydrocortisone and azathioprine. J. Immunol. 1976; 117: 225–228.
6. Antonioni G., Bove R., Filippini C., Millefiorini M. Results of open trial of cyclosporine in a group of steroido-dependent myasthenic subjects. J. Clin. Neurol. Neurosurg. 1990; 92: 317–321.
7. Aoyama K., Umegae N., Takahashi K. et al. A case of myasthenia gravis with an invasive thymoma. J. Rinsho Shinkeigaku. 1998; 38: 465–467.
8. Barohn R.J., McIntire D., Herbelin L. et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998; 841: 769–772.
9. Deymeer F., Gungor-Tuncer O., Yilmaz V. et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology 2007; 68: 609–611.
10. Frey F.J. Cyclosporine in autoimmune diseases. J. Schweiz Med. Wochenschr. 1990; 120: 772–786.
11. Giraud C., Pourrat O., Badia P. et al. Are long-term plasma exchanges and cyclosporin useful in management of severe chronic respiratory failure due to myasthenia gravis? Ann. Intern. Med. 1997; 148: 504–505.
12. Goulon M., Elkharrat D., Gajdos P. Treatment of severe myasthenia gravis with cyclosporin. A 12-month open trial. Presse Med. 1989; 18: 341–346.
13. Hart I.K., Sharshar T., Sathasivam S. Immunosuppressant drugs for myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2009; 80: 5–6.
14. Kurokawa T., Nishiyama T., Yamamoto R. et al. Anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis with HIV infection successfully treated with cyclosporin: a case report. Rinsho Shinkeigaku 2008; 48: 666–669.
15. Lavrnjic D., Vujic A., Rakocevic-Stojanovic V. et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. Acta Neurol. Scand. 2005; 111: 247–252.
16. Lefvert A.K., Matell G. Antibodies against human cholinergic receptor proteins in patients with myasthenia gravis: studies during immunosuppressive treatment. Preliminary report Acta Neurol. Scand. 1977; 201: 181–182.
17. Manna R., Verrecchia E., Fonnesu C. et al. Cyclosporine A: good response for patients affected by autoimmune disorders and HCV infection? Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2009; Suppl 1: 63–69.
18. Marchiori P.E., De Assis J.L., Scaff M. Failure of treatment of myasthenia gravis by cyclosporin-A: A case report. Arq. Neuropsiquiatr. 1989; 47: 91–93.
19. Sanders D.B., Siddiqi Z.A. Lessons from two trials of Mycophenolate Mofetil in myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008; 1132: 249–253.
20. Sanders D.B., Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. Autoimmunity 2010; 43: 1–8.
21. Sato A., Katsui T., Honma A. et al. A case of myasthenia gravis treated with cyclosporine and high-dose intravenous immunoglobulin. J. Nippon Naika Gakkai Zasshi. 1996; 85: 279–281.

The role of cyclosporin in the treatment of severe myasthenia: a clinical study of 51 patients

N.I. Shcherbakova, E.M. Pavlova, V.B. Lantsova, N.G. Savitskaya,
E.V. Pavlov, I.G. Retinskaya, V.N. Zakutnaya

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
The A.I. Burnazian Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (Moscow)*

Key words: cyclosporine A, refractory steroid-dependent myasthenia gravis, myasthenic crises, treatment

About 15–20% of myasthenic patients are refractory to standard steroid therapy. The present study was aimed at evaluation of efficacy and analysis of the algorithm of use of a novel immunosuppressant of natural origin, cyclosporine A, in the treatment of severe refractory forms of myasthenia gravis. In this work, for the first time on a large group of myasthenic patients (51 patients who became ill at 5–80 years of age), mechanisms of action of cyclosporine (sandimmun orally 2.5–5 mg/kg) on main levels of

neuro-muscular junction were studied, and new confirmation of selective immune-modulating activity of cyclosporine (without total decrease of patient's immune system) was presented. High efficacy and good tolerability of the drug in different pathogenic subtypes of myasthenia gravis were shown. Cyclosporin may be recommended in refractory steroid-dependent myasthenia, as well as in cases of combination of myasthenia with thymoma, autoimmune disorders and immunodeficiency viral infections.

Контактный адрес: Щербакова Наталья Ивановна — докт. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-34; e-mail: shnata@inbox.ru;

Павлова Е.М. — асп. лаб. клинической нейрофизиологии и нейродиагностики Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России;

Ланцова В.Б. — ст. науч. сотр. лаб. гемореологии и нейроиммунологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Савицкая Н.Г. — ст. науч. сотр. лаб. клин. нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Павлов Э.В. — врач лаб. клин. нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Ретинская И.Г. — врач научно-консультативного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Закутняя В.Н. — врач научно-консультативного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.