

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Еще раз о наболевшем...

Препараты, противопоказанные при миастении

Всем известно понятие ятрогенных заболеваний. Но меньше всего мы подозреваем себя в качестве этиопатогенетического фактора. В каких случаях лечащий врач может стать причиной обострения?



Наталья
Ивановна
ЩЕРБАКОВА

Д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения с лабораторией неврологии ФГБНУ НЦ «Научный центр неврологии»

В патогенезе миастении ведущую роль играют аутоиммунные механизмы, направленные против ацетилхолинового рецептора (АХР) поперечно-полосатых мышц (80–90 % случаев). При так называемой серонегативной форме миастении, когда нет антител к АХР, выявляются антитела к специфической мышечной тирозинкиназе (MuSK, в 40 % случаев) или к липопротеиновому рецептору низкой плотности (Lp4, в 9 % случаев). Показано, что пусковым механизмом при миастении кроме аутоиммунных могут быть и неиммунные факторы, которые посредством каскада патологических реакций запускают аутоиммунные процессы.

Среди причин, запускающих миастенический процесс, описан целый ряд лекарственных препаратов, непосредственно или опосредованно отрицательно влияющих на нервно-мышечную передачу (НМП). Многие из этих препаратов обладают иммуномодулирующими и иммуногенным потенциалом. В литературе описаны случаи дебюта миастении и развития миастенических кризов (МК) после внутривенного введения йодсодержащих контрастных веществ и даже ботулинического токсина типа А. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда вызывают центральный миорелаксирующий эффект, имея участки связывания на ГАМК-ергических рецепторах. Нейролептики могут изменять иммунный ответ, блокируя взаимодействие серотонина и дофамина с рецепторами. Кураре-подобные миорелаксанты (D-тубокурарин, ардуан) экранируют участки связывания ацетилхолина (АХ) на АХР. Схожим эффектом обладают такие антибиотики, как аминогликозиды, которые нарушают выделение медиатора АХ, блокируя потенциал-зависимые кальциевые каналы пресинаптической терминали аксона. Купренил (D-пеницилламин) стимулирует продукцию антител к АХР и приводит к развитию синдрома, клинически не отличимого от миастении. В последние годы получены новые доказательства регуляции иммунного ответа и клинического течения миастении метимазолом у пациентов с сопутствующей гиперфункцией щитовидной железы. Препараты магния подавляют высвобождение АХ из терминалей аксонов; последствия их негативного действия на НМП ряд ис-

следователей сопоставляют с эффектом кураре. Достоверность этих наблюдений проверена многочисленными экспериментами и многолетним клиническим опытом.

Во всех доступных руководствах по миастении имеются разделы с перечнем препаратов, назначение которых категорически исключается при подозрении на наличие у пациента патологии НМП. Несмотря на это продолжают встречаться случаи развития ятрогенной миастении. Обескураживают сообщения и рекомендации о введении магнезии в период обострения миастении с целью коррекции гипомагниемии, что приводит к развитию МК. Самое удивительное, что развитие угрожающего жизни состояния не останавливает врача, который уверенно вводит магнезию повторно и, конечно, получает очередной МК.

В этой связи представляется актуальным вновь обратиться к проблеме профилактики назначения препаратов, противопоказанных при миастении, и продемонстрировать их потенциальную опасность даже для клинически здоровых людей. В качестве иллюстрации приводим описание нескольких случаев дебюта миастении, спровоцированного применением одного из лекарственных средств.

Клинический пример №1. Пациентка Г., 1987 г.р., с 2010 г. наблюдается и получает лечение по поводу болезни Вильсона — Коновалова, с февраля 2011 г. получала D-пеницилламин (купренил) в дозе 1,25 г/сут, в июле 2011 г. к лечению добавлен сульфат цинка (Цинктерал) внутрь 620 мг/сут. На фоне лечения пациентка отметила динамичный птоз слева и двоение, которое усиливалось при нагрузке. Все эти симптомы не складывались в типичную картину гепатолентикулярной дегенерации, что послужило основанием заподозрить развитие синаптического дефекта, спровоцированного приемом D-пеницилламина. При осмотре выявлен динамичный птоз слева, асимметричный наружный офтальмопарез и соответственно диплопия. Сила мимической и скелетной мускулатуры — 5 баллов, бульбарных нарушений нет. Тонус мышц повышен по пластическому типу. Походка шаткая, неустойчивая, стремительная, «от опоры к опоре» с тремором конечностей. При ритмической стимуляции круговой мышцы глаза и дельтовидной мышцы нарушений НМП не выявлено. Через 40 мин после введения раствора прозерина 0,05 % — 2,0 мл уменьшился птоз и диплопия.

На основании полученных данных, отсутствия изменения тимуса при компьютерной томографии (КТ) средостения, поставлен сопутствующий диагноз — глазная форма миастении, спровоцированная приемом D-пеницилламина.

Назначена симптоматическая терапия калимином. Отмена препарата не привела к регрессу глазодвигательного синдрома, и к началу 2012 г. потребность в калимине сохранялась на прежнем уровне (180 мг/сут — 3 таблетки).

При уточнении анамнеза выяснилось, что в 2004 г., за четыре года до дебюта болезни Вильсона — Коновалова, пациентка наблюдалась у эндокринолога с тяжелым тиреотоксикозом и четыре года принимала тиамазол (мерказолил). По мере достижения эутиреоидного состояния препарат был постепенно отменен. Эта деталь анамнеза указывала на неблагоприятное аутоиммунное состояние, что позволило предположить неслучайность развития миастении на фоне приема D-пеницилламина, который в представленном случае, несомненно, выступил в роли триггера синаптического дефекта.

Клинический пример №2. Пациент К., 1951 г.р., в мае 2016 г. появился динамичный птоз справа, через месяц развился птоз слева. При сборе анамнеза выяснилось, что в 2015 г. по поводу открытоугольной глаукомы назначены глазные капли «Офтан тимолол». Учитывая совпадение активного применения капель с описанными выше жалобами, пациент вновь обратился к офтальмологу, который отменил капли в июле 2016 г. Однако глазные симптомы продолжали не только нарастать, но к ним присоединилась слабость жевательных мышц.

При осмотре: двусторонний динамичный асимметричный птоз, офтальмопарез справа и слева. Слабость мимических мышц — 1–2 балла, слабость бульбарных мышц и мышц конечностей. Через 40 мин после введения 0,05 % — 2,0 мл прозерина подкожно наступила положительная

ТАБЛ. Перечень лекарственных средств, вызывающих ухудшение при миастении.

Антимикробные средства	<p>Антибиотики:</p> <ol style="list-style-type: none"> аминогликозиды (гентамицин, стрептомицин, канамицин, мономицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, дидезоксиканамицин-В, нетилмицин); макролиды (доксциклин, эритромицин, тетрациклин, азитромицин); фторхинолоны (эноксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, флероксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин). <p>Антималарийные средства: хинины, хлорохины. Уросептики: препараты налидиксовой кислоты (палин)</p>
Противосудорожные препараты	Фенитоин и карбамазепин
Антипсихотические средства	Нейролептики (фенотиазины, сульпирид, клозапин)
Препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему	β-адреноблокаторы (все, включая тимолол — глазные капли) α- и β-блокаторы — лабетолол; блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин); антиаритмики I класса (хинидин и прокаинамид)
Салуретики	Гипотиазиды, фуросемид, кроме верошпирона и других спиронолактонов
Нервно-мышечные блокаторы	Миорелаксанты (реланиум), недеполяризующие миорелаксанты (кураре-подобные препараты — тубокурарин, ардуан); депполяризующие миорелаксанты (сукцинилхолин), центральные миорелаксанты (длительно действующие бензодиазепины, баклофен); местные анестетики (лидокаин); ботулотоксин (инъекции ботокса)
Другие средства	D-пеницилламин (купренил); α-интерферон; препараты магния (магния сульфат, панангин, аспаркам); йод-содержащие радиоcontrastные вещества; тиамазол (мерказолил), статины и габапентин — с осторожностью

реакция с неполным восстановлением силы мышц бульбарного отдела и конечностей, уменьшением слабости окулярной мускулатуры. Ритмическая стимуляция 3 имп/с выявила нарушения НМП миастенического типа в круговой мышце глаза и в дельтовидной мышце с декрементом М-ответа 42 и 30 % соответственно, обратимым при введении прозерина. В сыворотке крови выявлено повышение титра АТ к АХР до 10,6 нмоль/л (норма < 0,5). КТ средостения — без патологии.

В рассматриваемом случае очевидна связь миастении с продолжительным (11 мес) применением бета-блокаторов (β-АБ), содержащихся в глазных каплях. Спровоцированная аутоиммунная миастения дебютировала офтальмопарезом с быстрым переходом в генерализованную форму с вовлечением кранио-бульбарной мускулатуры, что потребовало назначения глюкокортикоидов (ГК).

Клинический пример №3. Пациентка В., 1925 г.р., с многолетним анамнезом неконтролируемой гипертонической болезни без клинических признаков миастении. В августе 2005 г. по поводу повышения артериального давления до 200/100 мм рт. ст. бригадой скорой помощи внутривенно введено 5,0 мл 25 %-ного раствора сульфата магния. Сразу после инъекции у пациентки развился птоз левого века, в течение 2 нед присоединились динамичное двоение, слабость скелетных мышц, утомляемость при жевании твердой пищи, с развитием бульбарного синдрома. В течение 2 мес из-за нарушения глотания потеряла в весе более 5 кг.

Исследование путем электромиографии (ЭМГ) выявило типичные для миастении нарушения НМП в круговой мышце глаза и двубрюшной мышце, обратимые на фоне введения прозерина. При КТ органов средостения выявлено образование переднего средостения — вероятно, гиперплазированная вилочковая железа (тимомы). Медикаментозная ремиссия была достигнута при назначении ГК-терапией в течение 2 мес.

Заключительный диагноз после длительного наблюдения: генерализованная миастения с бульбарными нарушениями, с поздним дебютом (80 лет). «Молниеносное» начало заболевания, спровоцированное введением сульфата магния. Неуточненное образование переднего средостения без признаков роста на про-

тяжении 5 лет последующего наблюдения по данным ежегодной КТ. Гипертоническая болезнь.

В данном случае в качестве триггера миастении выступил единственный эпизод внутривенного введения сульфата магния.

Сегодня известно более 40 лекарственных препаратов, ухудшающих НМП, вызывающих обострение миастении, но и способных спровоцировать ухудшение скрытого синаптического дефекта у клинически здоровых людей, выступая в качестве триггера аутоиммунной миастении.

Развитие миастении на фоне применения D-пенициллина по поводу ревматоидного артрита и болезни Вильсона — Коновалова впервые описано в 1975 г. D-пенициллин (купренил), препарат с комплексобразующим и иммуносупрессивным действием, может вызывать такие осложнения, как полимиозит, нефрит, системную красную волчанку, пемфигус и склеродермию, клинически не отличимые от спорадических случаев. Частота миастении, индуцированной приемом D-пенициллина, колеблется от 1 до 7 % и чаще встречается у пациентов, получающих препарат по поводу ревматоидного артрита. Миастения, индуцированная D-пенициллином, также не отличается от аутоиммунной миастении по клиническим, иммунологическим и ЭМГ признакам. Симптомы миастении обычно развиваются через 2–12 мес после начала лечения D-пенициллином и регрессируют бесследно через 2–6 мес после его отмены. Спровоцированное купренилом нарушение НМП обычно не требует длительной медикаментозной коррекции. Через год после отмены D-пенициллина симптомы миастении полностью регрессируют у 70 % пациентов, титр антитела (АТ) к АХР нормализуется, а при ЭМГ исследовании нет нарушений НМП. Механизм развития миастении на фоне лечения D-пенициллином до конца не изучен. Отсроченное начало симптомов, а также повышение титра АТ к АХР свидетельствуют в пользу запуска дополнительного аутоиммунного процесса.

Описаны случаи ухудшения миастении на фоне лечения разными представителями группы β-АБ. Точный механизм такого влияния не известен. В экспериментах на крысах показан дозозависимый блокирующий эффект лабеталола, атенолола, метопролола, надолола, пропранолола и тимолола как на пре-, так

и на постсинаптическом уровне. Риск обострения миастении увеличивается с продолжительностью приема β-АБ. В литературе описаны случаи обострения миастении при местном применении глазных капель «Офтан Тимолол». В нашем случае длительное (11 мес) применение глазных капель тимолола спровоцировало дебют глазной миастении, которая, несмотря на отмену препарата, прогрессировала с нарастанием офтальмопареза и вовлечением бульбарной и мимической мускулатуры. Несмотря на это некоторые авторы считают назначение β-АБ при миастении абсолютно безопасным. Наш опыт позволяет не согласиться с этим и рекомендовать проводить терапию β-АБ с осторожностью и, тем более, не назначать препараты в случаях прогрессирования или обострения миастении. Препараты, содержащие β-АБ, следует считать условно допустимыми в период стойкой компенсации миастении.

«Старо как мир», что назначение магнезии категорически противопоказано при миастении. В 1976 г. описан случай обострения после введения сульфата магния для лечения преэклампсии у пациентки с миастенией. Основным механизмом действия ионов магния на НМП заключается в блокировании входа ионов кальция в терминаль аксона и нарушении выделения АХ в синаптическую щель. Кроме того, магний обладает постсинаптическим кураре-подобным действием и способностью повышать активность ацетилхолинэстеразы, уменьшая вероятность контакта АХ с рецептором концевой пластинки синапса. В описываемом нами случае миастения дебютировала сразу после внутривенного введения сульфата магния. С учетом того, что для магния не описано аутоиммунного механизма, в данном случае, скорее всего, имеет место демаскирование скрытого синаптического дефекта.

Аналогичный случай описан Bashuk и Krendel в 1990 г.: у 19-летней женщины через 45 мин после родов повысилось артериальное давление, по поводу чего назначены повторные введения сульфата магния. Каждая последующая инъекция вызывала все более выраженную слабость вплоть до тетраплегии после 5-й инъекции. При ЭМГ исследовании выявлен декремент М-ответа и сделан вывод о дебюте миастении. В дальнейшем сила мышц у пациентки восстановилась, декремент не выявлялся, но сохранился джиттер-феномен и оставался повышенным титр АТ к АХР.

Исследования пациентов с миастенией и миастеническим синдромом Ламберта-Итона (МСЛИ) показали чрезвычайную чувствительность пациентов к введению сульфата магния даже в условиях нормальной или пониженной концентрации этого иона в крови. В конечном итоге было обосновано рекомендации не вводить препараты магния пациентам с установленным диагнозом миастении или МСЛИ. Поэтому невозможно оставить без внимания описание случая развития повторных МК после введения сульфата магния пациентке с известным диагнозом миастении в период обострения с целью коррекции гипомagneмии.

Наличие антител к рецептору тиреотропных гормонов (ТТГ), с выработкой которых связывают гиперпродукцию ТТГ, считается специфическим маркером диффузного токсического зоба (ДТЗ). При тиреотоксикозе отмечаются лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы и появление в периферической крови активированных Т-лимфоцитов. Однако ни один из известных механизмов не объясняет полностью потери аутопереносимости к белкам щитовидной железы. Частота тиреотоксикоза среди пациентов с миастенией, по данным литературных источников, достигает 17,5%. Точный механизм сочетания миастении и гипертиреоза не ясен, хотя имеются данные о том, что часто эти пациенты — носители гена HLA DQ3.

Применяемые для лечения тиреотоксикоза производные имидазола в желудочно-кишечном тракте полностью конвертируются в тиамазол, который помимо тиреостатического действия обладает иммуномодулирующим свойством. Становится ли тиреостатическая терапия триггером нового аутоиммунного заболевания или раскрывает латентные процессы, до конца не ясно. С учетом тяжелых побочных эффектов тиреостатическую терапию не рекомендуют проводить более 1–1,5 лет. Развитие миастении в клиническом примере №1 на фоне приема купренила, возможно, дополнительно было предопределено длительным (четыре года!) приемом мерказолила.

В случаях лечения пациентов с ДТЗ, эндокринной офтальмопатией, имеющих сходные с миастенией жалобы, требуются осмотр невролога и, при необходимости, проведение ЭМГ тестирования.

Перечень основных лекарственных препаратов, провоцирующих обострения миастении, приводится в таблице.

НОВОСТИ

Риск развития рассеянного склероза и уровень витамина D

Можно ли выделить среди новорожденных группу высокого риска, чтобы вовремя начать профилактику? Датские ученые обнаружили связь, но призывают не делать далеко идущих выводов.

Датские ученые сообщают о повышении риска развития рассеянного склероза (РС) в последующей жизни у новорожденных с низким уровнем витамина D в организме.

Материалом для исследования послужили образцы сухих пятен крови, взятой при скрининговом обследовании новорожденных, из Национального биобанка Дании. Исследователи выбрали образцы крови лиц, родившихся после 30 апреля 1981 г., и тех, у кого дебют РС был после 2012 г. Образцы крови 521 человека с РС сравнивали с 972 образцами людей того же пола и возраста, у кого РС не было. В этом исследова-



нии новорожденные с уровнем витамина D менее чем 30 нмоль/л рассматривались как дети с дефицитом витамина. Уровень витамина D от 30 до 50 нмоль/л признан недостаточным, а уровень, равный и более 50 нмоль/л, — как нормальный. Участники были разделены на пять групп на основании уровня витамина D — от менее чем 21 и до 49 нмоль/л и более. В группе с наи-

более низким уровнем витамина D было 136 человек, у которых впоследствии развился РС, и 193 человека — при отсутствии РС. В группе с высоким уровнем витамина D было 89 человек с РС и 198 человек — без РС. Оказалось, что пациенты из группы с высоким уровнем витамина D на 47% менее склонны к развитию РС в последующей жизни по сравнению с группой с низким уровнем витамина D. Ученые подчеркивают, что исследование не доказывает того, что повышение уровня витамина D снижает риск развития РС. Исследование имеет несколько ограничений. Для анализа витамина D было доступно только 67% образцов сухих пятен крови лиц, родившихся в течение заданного периода времени. Уровень витамина D определялся в однократном измерении. Участники исследования были в возрасте 30 лет и моложе, таким образом в него не были включены

те, у кого РС развился в более старшем возрасте. Кроме того, датское население преимущественно европеоидной расы, поэтому результаты не распространяются на другие группы населения. Кроме того, нельзя исключать, что несомненное значение имеет влияние других факторов в дальнейшей жизни новорожденного, в том числе и уровень витамина D в крови в последующем. В таком случае его добавление в рацион матери не уменьшит риск развития РС у потомства.

Источниками витамина D могут служить диета, пищевые добавки и солнечный свет. В пище витамин D в основном содержится в жирной рыбе, такой как лосось или скумбрия. Уровень этого витамина в организме должен быть необходимого уровня в пределах нормативных значений, не выше или ниже.