

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

پروتکل تشخیصی و درمانی

بیماری میاستنی گراویس

(Myasthenia Gravis)

نسخه دوم

پاییز ۱۴۰۰

تنظیم و تدوین :

نویسندگان :

دکتر شهریار نفیسی (نویسنده مسئول)، دکتر محمد حسین حریرچیان، دکتر علی اصغر اخوت، دکتر فرزاد فاتحی، دکتر

بنت الهدی ضیالددینی، دکتر نرگس کریمی

با همکاری :

دکتر بهناز انصاری، دکتر کیوان بصیری، دکتر رضا بوستانی، دکتر پیام صراف، دکتر مجید قاسمی، دکتر مهدی مقدسی

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر مهدی یوسفی، دکتر مریم خیری، دکتر پریا بهاروند

مقدمه :

میاستنی گراویس (MG^۱) یک بیماری خود ایمنی محل اتصال عصبی-عضلانی است که باعث ضعف عضلات چشمی، اندام، بولبار و تنفسی می شود. شیوع آن تقریباً ۱ در ۵۰۰۰ است. MG، بیماران در همه سنین را می تواند درگیر کند اما اوج درگیری در زنان جوان و مردان مسن بیشتر است. شیوع MG طی ۵۰ سال گذشته به طور مداوم در حال افزایش است که به دلیل تشخیص بهتر، بهبود روشهای درمانی و افزایش امید به زندگی می باشد. آنتی بادی علیه گیرنده استیل کولین (AChR) یا تیروزین کیناز مخصوص عضله (MuSK) در اکثر بیماران مبتلا دیده می شود، اما موارد منفی از نظر آنتی بادی تقریباً در ۵۰٪ موارد کاملاً چشمی و ۲۰٪ موارد ژنرالیزه رخ می دهد. شدت آن از ضعف خفیف محدود به عضلات چشمی ایجاد کننده پتوز و دوبینی (MG کاملاً چشمی) تا ضعف عمومی اندام و بولبار که ایجاد دیس آرتری خفیف تا شدید، دیسفاژی و مشکل در استفاده از عضلات اسکلتی (MG ژنرالیزه) متغیر است. تقریباً در ۱۵٪ بیماران، ضعف شدید عضلات تنفسی باعث نارسایی تنفسی محدود شونده (کریز میاستنیک*) می شود که یک اورژانس نورولوژیک واقعی است که نیاز به درمان سریع شامل مراقبت های ویژه تنفسی همراه با داروهای تعدیل کننده سیستم ایمنی شامل کورتیکواستروئیدها، داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی طولانی مدت مانند آزاتیوپرین و مایکوفنولات موفتیل، ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg) و پلاسمافرز دارند

(* کریز میاستنی): بحران میاستنی عارضه مهم MG است که با بدتر شدن ضعف عضلات تنفسی شامل دیافراگم ایجاد می شود؛ در نتیجه نارسایی تنفسی به لوله گذاری و تهویه مکانیکی نیاز می شود.

علائم بالینی و شک به بیماری :

اصلی ترین ویژگی بالینی MG نوسانات در ضعف عضله است به طوری که با تکرار انقباض در عضله مورد نظر، ضعف بدتر می شود و با استراحت بهبود می یابد. پتوز- بطور شایع نامتقارن- و دوبینی دو چشمی شایعترین علائمی است که در بیماران ایجاد می شود. بیمارانی که عضله های بولبار و عضله صورت آنها ضعیف است، تکلم نازال پس از صحبت کردن طولانی مدت پیدا می کنند و هنگام نوشیدن، مایعات از طریق بینی خارج می شود. علائم دیگر شامل تنگی نفس، دیس فاژی، ضعف در عضلات اندامها، ضعف عضلات گردن و افتادن سر می باشد.

طبقه بندی بیماری :

بر اساس سن، وجود آنتی بادی و نوع آن، پاتولوژی تیموس و محدوده عضلات درگیر بیماری میاستنی به موارد زیر تقسیم می شود:

- ۱- Ocular MG
- ۲- Early-onset generalized non-thymomatous ACR-positive MG
- ۳- Late-onset generalized non-thymomatous ACR-positive MG
- ۴- Thymomatous MG
- ۵- MuSK-positive MG
- ۶- Generalized seronegative MG

میاستنی Musk مثبت:

MusK MG یک بیماری نادر است که تقریباً نیمی از بیماران ACR-Negative MG را در بر می گیرد. درگیری عمدتاً عضلات بولبار و احتمال بالاتر نارسایی تنفسی زود هنگام، تصویری تهاجمی به آن می دهد که درمان های تهاجمی متعاقب آن را الزامی می کند. برخی از بیماران MusK +

MG به پیریدوستیگمین پاسخ نمی دهند. دوزهای استاندارد پیریدوستیگمین غالباً عوارض جانبی نیکوتینی قابل توجهی در این افراد ایجاد می کند (فاسیکولاسیون های منتشر و گرفتگی عضلات).

در حال حاضر، براساس داده های پاتولوژیک و بالینی، تیمکتومی در MusK MG توصیه نمی شود.

بیماران MusK+ به استروئیدها به صورت مناسبی پاسخ می دهند. تاثیر پلاسمافرز نیز در این بیماران بیشتر از ایمونوگلوبولین وریدی است. اکثر بیماران (۹۵ تا ۱۰۰ درصد در سری های مختلف) به درمان سرکوب سیستم ایمنی نیاز دارند. نسبت به میاستنی با استیل کولین آنتی بادی، آستانه شروع ریتوکسیماب در این نوع پایین تر است و این بیماران پاسخ بیشتری به درمان با ریتوکسیمب می دهند.

اقدامات تشخیصی: به ترتیب چه اقداماتی انجام می شود

۱- رد سایر علل احتمالی که میتواند توجه گر علائم بالینی و یافته های رادیولوژیک بیماری باشد.

۲- انجام آزمایشات روتین تشخیصی از قبیل:

CBC, ALT , AST , BUN , Cr , T4, TSH, ESR, CRP

۳- چک سطح سرمی آنتی بادی استیل کولین و MusK

۴- انجام Spinal CT قفسه سینه با کنتراست جهت بررسی پاتولوژی های تیموس

۵- انجام تست الکترودیآگنوستیک شامل نوار عصب و عضله جهت رد سایر علت های تقلیدکننده مثل میوپاتی ها و نوروپاتی، انجام تست تحریک مکرر عصبی آهسته (slow RNS)، انجام تست نوار عضله تک رشته ای (SFEMG) در صورت ضرورت بالینی

۶- تست تنسیلون در صورت ضرورت بالینی

۷- تست اسپرومتری

هنگامی که تشخیص بالینی میاستنی وجود دارد، تشخیص باید توسط آزمایشات پاراکلینیکی تأیید شود. این موارد شامل مطالعات الکترودیآگنوستیک (EDX)، آزمایش دارویی و سنجش آنتی بادی های سرم است. EDX شامل تحریک عصبی تکراری (RNS) و الکترومیوگرافی تک فیبر (SFEMG) می شود. آزمایش الکترو دیآگنوستیک در بیماران با آنتی بادی سرم منفی مفید است. مطالعات RNS ۲ هرتز تا ۵ هرتز در میاستنی ژنرالیزه نسبت به میاستنی چشمی حساس تر است. حساس ترین آزمایش برای تشخیص میاستنی، SFEMG است و وقتی در عضلات ضعیف مطالعه شود، نزدیک به ۱۰۰٪ موارد مثبت می شود. اگرچه یک SFEMG غیرطبیعی (افزایش jitter یا بلوک) برای میاستنی اختصاصی نیست و هم در سایر بیماری های اتصال عصبی عضلانی و هم در بیماری نوروپاتی حرکتی یا اختلالات میوپاتیکی می تواند مثبت شود.

پاسخ مثبت به مهار کننده های کولین استراز (ChEI) اگرچه اختصاصی نیست، اما در موارد میاستنی چشمی همراه با پتوز (به صورت پاسخ ابژکتیو بعد تزریق) از تشخیص میاستنی پشتیبانی می کند. معمولاً از عوامل کوتاه اثر مانند ادروفونیوم (تست تنسیلون) استفاده می شود. در MusK MG، تزریق ChEI در بسیاری از موارد منفی است، گرفتگی عضلات را تحریک می کند و حتی ممکن است باعث بدتر شدن بالینی شود. واکنش مثبت به ChEI در سندرم میاستنی مادرزادی و تا حدی در سندرم میاستنیک لامبرت-ایتون نیز مشاهده می شود. پاسخ مثبت کاذب در ALS، سندرم گیلن-باره گزارش شده است.

آزمایش سرولوژی یکی از ابزارهای تشخیصی در بیمار مشکوک به میاستنی است. آنتی بادی های متصل به AChR برای میاستنی بسیار اختصاصی است (۹۹-۹۷٪) و در حدود ۸۰٪ بیماران با میاستنی ژنرالیزه و ۵۰٪ بیماران با میاستنی چشمی دیده می شود. نتایج مثبت کاذب بسیار نادر است و در برخی از بیماران مبتلا به سایر بیماریهای خود ایمنی مانند سندرم گیلن-باره، در بیماران با تیموما بدون علامت و بیماران مبتلا به ALS دیده شده است. برخی از بیماران با آنتی بادی های متصل به AChR منفی ممکن است دارای آنتی بادی های مسدود کننده AChR و تعدیل کننده AChR باشند. این دو روش حساسیت آزمایش سرولوژی را ۵٪ دیگر افزایش می دهد. اگر آنتی بادی های AChR منفی باشند، آنتی بادی های MusK آزمایش می شوند. درصدهای بیماران سرونگاتیو ممکن است آنتی بادی AChR یا MusK با تیتراژ پایین داشته باشند که فقط با روش های cell-based قابل کشف باشد. آنتی بادی های agrin و LRP4 در برخی موارد منفی antiAChR / MusK گزارش شده است.

• ارزیابی حین درمان دارویی :

بیماران بر حسب شدت علائم و نوع درمان نیاز به ارزیابی های دوره ای شامل اسپرومتری و آزمایش شمارش سلول های خونی و پلاکت و آنزیم های کبدی ممکن است داشته باشند. جهت ارزیابی وضعیت بالینی و طبقه بندی بیماران در شروع و در پیگیری و پاسخ به درمان می توان از ابزارهایی استفاده کرد مثل طبقه بندی انجمن میاستنی امریکا* و پرسشنامه کیفیت زندگی بیماران میاستنی** که نسخه فارسی تایید شده دارد و ***MG-ADL. همچنین ارزیابی تیموس به وسیله CT قفسه سینه که به صورت دوره ای (بر حسب شرایط بیمار هر یک تا دو سال یکبار) انجام میشود.

* طبقه بندی بالینی انجمن میاستنی گرویس آمریکا

۱: فقط ضعف عضلات چشمی

۲a: ضعف خفیف بدن (به طور عمده اندام و/ یا ضعف عضلات محوری)، همچنین ممکن است شامل عضلات چشم شود

۲B: ضعف خفیف بدن (به طور عمده عضلات اوروفارنژیال و یا عضلات تنفسی)، همچنین ممکن است شامل عضلات چشم باشد

۳a: ضعف متوسط بدن (به طور عمده اندام و/ یا ضعف عضلات محوری)، همچنین ممکن است شامل عضلات چشم شود

۳b: ضعف متوسط بدن (به طور عمده عضلات اوروفارنژیال و یا عضلات تنفسی)، همچنین ممکن است شامل عضلات چشم باشد

۴a: ضعف شدید بدن (به طور عمده اندام و/ یا ضعف عضلات محوری)، همچنین ممکن است شامل عضلات چشم شود

۴b: ضعف شدید بدن (به طور عمده عضلات اوروفارنژیال و یا عضلات تنفسی)، همچنین ممکن است شامل عضلات چشم باشد

۵: انتوباسیون ± تهویه مکانیکی

**** پرسشنامه کیفیت زندگی میاستنی گراویس (MG-QOL15):**

بسیار زیاد	زیاد	تا حدودی	کمی	هرگز	
۴	۳	۲	۱	۰	
					۱. من از بیماری میاستنی ام خسته شدم.
					۲. من در استفاده از چشمانم مشکل دارم.
					۳. من به علت بیماری میاستنی در غذا خوردن مشکل دارم.
					۴. من به علت بیماری میاستنی ام، فعالیتهای اجتماعی ام را محدود کردم.
					۵. بیماری میاستنی توانایی من را برای لذت بردن از سرگرمی ها محدود می کند.
					۶. من به علت بیماری میاستنی ام در برآورده کردن نیازهای خانواده ام مشکل دارم.
					۷. من باید برای بیماری میاستنی خود چاره ای بیاندیشم.
					۸. بیماری میاستنی بر روی مهارتهای کاری و موقعیت شغلی من تاثیر منفی داشته است.
					۹. من به علت بیماری میاستنی ام در صحبت کردن مشکل دارم.
					۱۰. من به علت بیماری میاستنی ام در رانندگی مشکل دارم.
					۱۱. من از بابت بیماری میاستنی ام افسرده هستم.
					۱۲. من به علت بیماری میاستنی ام در راه رفتن مشکل دارم.
					۱۳. من به علت بیماری میاستنی ام برای حضور در اماکن عمومی مشکل دارم.
					۱۴. بیماری میاستنی زندگی من را تحت الشعاع قرار داده است.
					۱۵. من در انجام نظافت شخصی ام مشکل دارم.

نمره کل

MG Activities of Daily Living Scale: (MG-ADL) ***

فعالیت مورد نظر	0	1	2	3	نمره (۳۲۱۰)
صحبت کردن	عادی	تکلم نامفهوم یا تو دماغی به صورت منقطع	تکلم نامفهوم یا تو دماغی به صورت ثابت اما قابل فهم	تکلم غیرقابل فهم	
جویدن	عادی	با غذای جامد دچار خستگی می شود	با غذا های نرم هم دچار خستگی می شود	لوله معده دارد	
بلع	عادی	به ندرت دچار گیرکردن غذا در گلو می شود	به طور مکرر دچار گیرکردن غذا در گلو می شود که نیازمند تغییر در رژیم غذایی باشد	لوله معده دارد	
تنفس	عادی	تنگی نفس حین فعالیت	تنگی نفس در حالت استراحت	وابسته به ونتیلاتور(دستگاه تنفس مصنوعی)	
ناتوانی در انجام مسواک زدن یا شانه زدن	ندارد	نیازمند تلاش بیشتری است اما به دوره ی استراحت نیاز ندارد.	در انجام آن نیازمند دوره های استراحت در حین آن است.	یکی از این فعالیت ها را نمی تواند انجام دهد.(مسواک زدن یا شانه زدن)	
ناتوانی در انجام بلند شدن از صندلی	ندارد	خفیف،گاهی از دست ها کمک می گیرد.	متوسط،همیشه از دست ها کمک می گیرد.	شدید،نیاز به کمک فرد دیگری دارد.	
دوبینی	ندارد	رخ می دهد اما هر روز نه	به صورت روزانه رخ می دهد اما ثابت نیست	به صورت ثابت وجود دارد	
افتادگی پلک	ندارد	رخ می دهد اما هر روز نه	به صورت روزانه رخ می دهد اما ثابت نیست	به صورت ثابت وجود دارد	

الف - تعریف موارد با ریسک بالا :

۱- وجود علائم بالینی ضعف عضلانی تنفسی

۲- دیس فاژی و ضعف عضلات بولبار

۳- ضعف عضلات اکستانسور گردنی

ب - تعریف بیماران با ریسک پایین :

بیمارانی که فقط علائم چشمی دارند یا ضعف اندامی خفیف نوساندار پیدا می کنند.

درمان بیماران میاستنی از نظر نوع درمان به چهار دسته تقسیم می شوند :

الف : درمان علامتی

ب: تیمکتومی

ج : درمان ایمونومودولاتوری (الگوریتم شماره یک)

د: درمان فاز کریز میاستنی

• درمان علامتی:

خط اول درمان در بسیاری از موارد میاستنی گراویس مهارکننده های کولین استراز است که در بیماران با علائم خفیف ممکن است تنها درمان باشد. پیریدوستیگمین با توجه به طول عمر و عوارض کمتر داروی انتخابی این دسته دارویی است. دوز اولیه ۶۰-۳۰ میلی گرم یک تا سه بار در روز است که به تدریج زیاد می شود و به حداکثر دوز روزانه ۹۶۰ میلی گرم می رسد. و در صورتی که بیمار با دوز ۶۰ میلی گرم هر ۶ ساعت همچنان علامت دار باشد ایمونومودولاتورها باید شروع شود.

لازم به ذکر است که بیماران +MUSK در مقایسه با بیماران +ACR پاسخ کمتری به مهارکننده های کولین استراز می دهند و این بیماران بیشتر مستعد بروز عوارض با این گروه دارویی و بویژه ایجاد کریز کولینرژیک هستند و لذا در تجویز این داروها در بیماران +MUSK احتیاط بیشتری نمود. در صورت Remission دوز دارو هر هفته ۳۰-۶۰ میلی گرم کاهش میابد تا به حداقل دوز مورد نیاز یا قطع کامل دارو برسیم.

نئوستگمین داروی دیگری از این دسته است و دوز معمول خوراکی آن ۱۵-۷٫۵ میلی گرم هر ۶-۴ ساعت است.

در بیمارانی که به هر دلیلی (اختلال بلع یا عمل جراحی) قادر به استفاده خوراکی پیریدوستیگمین نیستند بایستی معادل ۱/۳۰ تا ۱/۶۰ دوز خوراکی آن را تزریق وریدی کنند. برای تزریق عضلانی ۱٫۵ میلی گرم نئوستیگمین معادل ۶۰ میلی گرم پیریدوستیگمین است. شایعترین عوارض این دسته دارویی علائم گوارشی است (تهوع، اسهال و درد شکم)، در این موارد داروهای انتی کولینرژیک کمک کننده است.

در کریز میاستنی که منجر به اینتوبه شدن بیمار میگردد، این داروها به علت افزایش ترشحات بزاقی قطع و با شروع Weaning مجددا شروع می شوند.

• تیمکتومی:

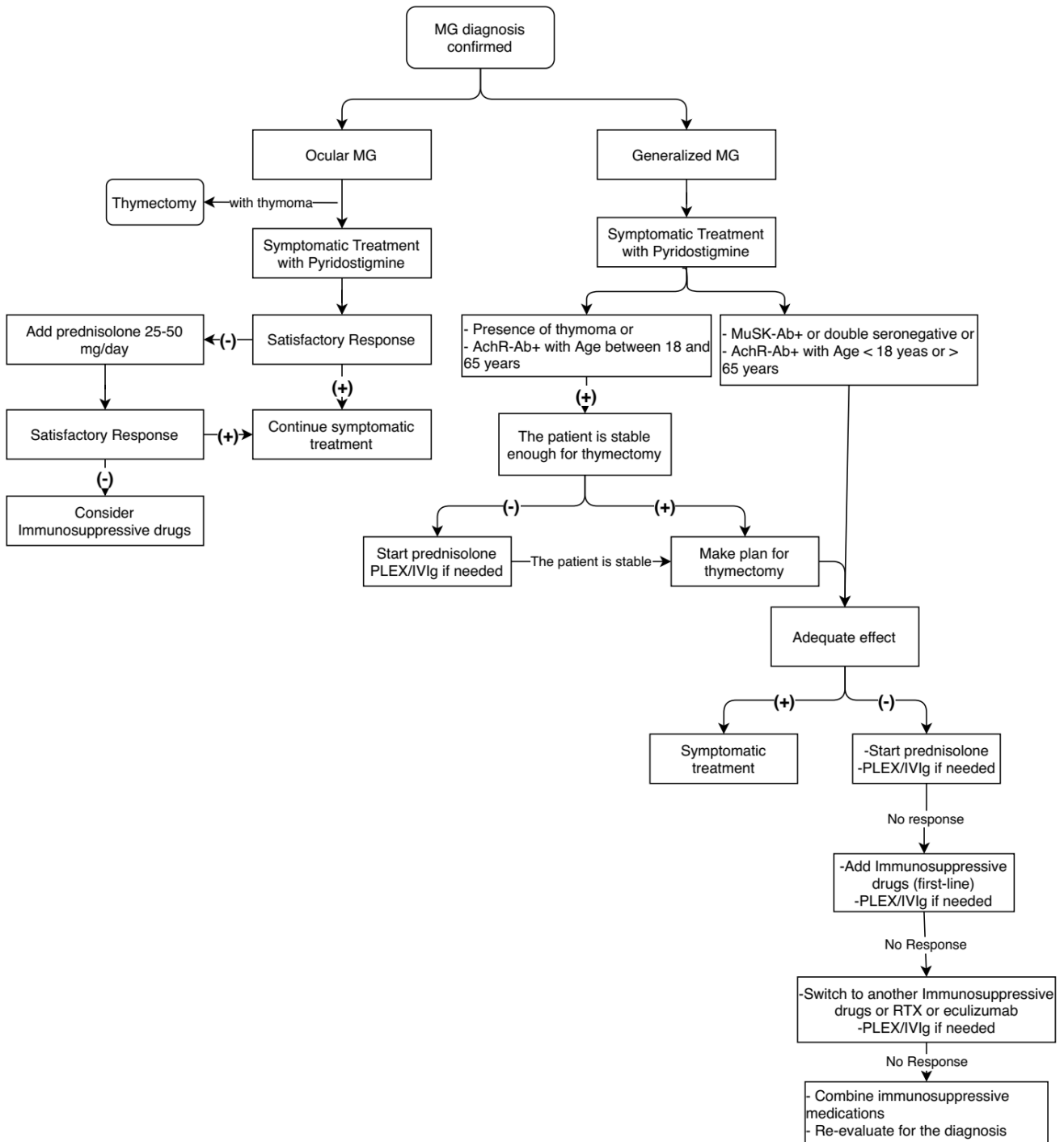
اندیکاسیون های تیمکتومی در بیماران میاستنی گراویس:

۱-بیمارانی که تیموما دارند.

۲-بیماران میاستنی ژنرالیزه AChR انتی بادی مثبت که سن بین ۱۸ تا ۶۵ سال دارند و منع مدیکال جهت انجام تیمکتومی نداشته باشد.

• درمان با داروهای ایمونوساپرسیو:

درمان ایمونوساپرسیو در همه بیماران که علائم آنها به مهارکننده های کولین استراز پاسخ نمی دهد، اندیکاسیون دارد. استروئیدها با توجه به شروع اثر سریعشان خط اول درمان محسوب می شوند و درمان های steroid sparing agent عموماً به عنوان درمان طولانی مدت شناخته می شوند. (الگوریتم شماره یک)



کورتیکواستروئیدها:

چندین رژیم کورتیکواستروئید برای MG توصیه شده است. یکی از رژیم هایی که بیشتر استفاده می شود، دوز بالای کورتیکواستروئید (۱-۱٫۵ میلی گرم در کیلوگرم در روز) است. در این رژیم، بهبود بالینی طی ۲-۴ هفته آینده پیش بینی می شود، اگرچه ممکن است بهبودی کامل تا چند ماه بعد انجام نشود. این روش برای ادامه درمان کورتیکواستروئیدی به صورت یک روز در میان پس از مشاهده

پاسخ بالینی درمان با دوز بالا توصیه می شود. یک استثنا در این اندیکاسیون بیمارانی است که سابقه بیماری دیابت یا فشار خون بالا دارند. در چنین مواردی، ما به دنبال تداوم استفاده از کورتیکواستروئید به صورت روزانه هستیم. پس از مشاهده پاسخ بالینی سریع، دوز کورتیکواستروئید به تدریج و با سرعت ۵-۱۰ میلی گرم در ماه کاهش می یابد. در دوزهای زیر ۲۰ میلی گرم در روز، سرعت کاهش ماهانه ممکن است ۲،۵ یا ۱،۲۵ میلی گرم در ماه باشد.

نگرانی اصلی در مورد رژیم با دوز بالا، بدتر شدن علائم بالینی ۱۰-۷ روز پس از شروع درمان است. بنابراین، این پروتکل فقط در شرایط بستری یا بیمارانی که کاملاً **stable** و علائم تنفسی و بولبر ندارند می تواند انجام شود.

رویکرد دوم شامل دوز کم (۵-۱۰ میلی گرم در روز) تجویز کورتیکواستروئید همراه با افزایش ۵-۱۰ میلی گرم هر ۵-۷ روز تا رفع علائم یا رسیدن حداکثر دوز ۱-۱،۵ میلی گرم در کیلوگرم در روز است. کورتیکواستروئید باید بر اساس پاسخ بالینی کاهش یابد. منفعت اصلی این روش، پایین آمدن شانس بدتر شدن اولیه در رژیم اول است، (هرچند به هزینه بهبود تأخیری).

برخی از متخصصان اخیراً **رویکرد سوم** را دنبال کرده اند: در ابتدا دوز متوسط پردنیزولون (به عنوان مثال ۲۰ میلی گرم در روز) تجویز می شود. اگر بهبودی بالینی در ارزیابی های بالینی ماهانه مشهود نباشد، افزایش بیشتر در نظر گرفته خواهد شد. مانند دو روش ذکر شده در بالا، کورتیکواستروئید باید به محض دستیابی به شرایط پایدار بالینی کاهش یابد.

به عنوان **رویکرد چهارم**، از پالس درمانی کورتیکواستروئید برای القا بهبودی در بیماران میاستنی استفاده شده است. با این حال، مطالعات بالینی کم است، بنابراین پالس درمانی به عنوان یک گزینه درمانی در **MG** توجه زیادی به خود جلب نکرده است. در بیماران با اشکال خفیف **MG**، از کورتیکواستروئید به عنوان تنها سرکوب کننده سیستم ایمنی استفاده می شود. با این حال، بیشتر بیماران **MG**، به ویژه آنهایی که بیماری متوسط و شدید دارند، برای مدت طولانی به دوزهای بالاتر کورتیکواستروئید احتیاج دارند.

قبل از شروع کورتون سنجهش تراکم استخوان و چک کردن سطح ویتامین **D** پایه توصیه می شود. همچنین بررسی از نظر **TB** شامل اسکن قفسه سینه و **PPD**، و عفونت های نهفته دیگر (تست سرولوژیک استرونیلویید استرکولاریس) توصیه می شود. برای همه بیمارانی که کورتون شروع می شود مکمل های کلسیم (۵۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز) و ویتامین **D** بمیزان ۴۰۰ تا ۸۰۰ واحد در روز توصیه می شود. در مردان با سن بالای ۵۰ سال و زنان پست مونوپوز یا هر فردی با استئوپنی یا استئوپورز، بیس فسفونات ها مثل الندرونیت ۷۰mg هفتگی شروع می شود.

داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی غیر استروئیدی (IS)

این درمان ها برای درمان طولانی مدت به عنوان خط دوم درمان می تواند جایگزین استروئیدها می شود و در بیماران با علائم خفیف میاستنی می تواند به عنوان مونوتراپی استفاده شود.

قبل شروع درمان باید عفونتهای فعال بخصوص هپاتیت های ویرال و **TB** رد شود. اثر آزاتیوپرین، مایکوفنولات موفتیل، متوترکسات، تاکرولیموس و سیکلوفسفامید در کارآزمایی های بالینی کنترل دارونما دو سوکور بررسی شده است.

آزاتیوپرین (**AZT**) قابل قبول ترین داروی **Corticostroid-sparing** در درمان **MG** است. در یک کارآزمایی تصادفی و دوسوکور بر روی ۳۴ بیمار، دوز پردنیزولون و نتیجه بالینی در طی یک دوره پیگیری ۳ ساله در بیمارانی که از پردنیزولون و **AZT** استفاده می کنند و کسانی که از پردنیزولون و دارونما استفاده می کنند، ارزیابی شدند. گروه دارونما بیشتر مستعد ابتلا به عود و شکست در درمان بودند. بعلاوه، یک افزایش شدید در تیترا **AChR** پس از دو سال در گروه دارونما مشاهده شد. اعتقاد بر این است که پاسخ بالینی با تأخیر طولانی ۴ تا ۶ ماه (حتی تا یک سال) ظاهر می شود. در هنگام استفاده از این دارو، نیاز به تست دوره ای کبد و شمارش سلول های خونی می باشد. درمان با دوز ۵۰mg روزانه (یک قرص) شروع و تا دوز ۲،۵ تا ۳ میلی گرم در روز به ازای هر کیلوگرم افزایش می یابد، بعد از حداقل دو سال در صورتی که شرایط بیمار مناسب باشد بتدریج دوز آن کاهش می یابد.

مایکوفنولات موفتیل یکی دیگر از IS های بالقوه موثر با مزیت اصلی پروفایل عوارض جانبی مطلوب است که توسط برخی از متخصصان نوروماسکولار به صورت خط دوم استفاده می شود. اگرچه مایکوفنولات موفتیل در ۲ آزمایش بالینی نتوانسته است به نتایج قابل توجهی برسد، با این حال، دوره های کوتاه مدت پیگیری (۳۶ هفته در یک مطالعه و ۱۲ هفته دیگر) و مزیت پیش بینی نشده پردنیزولون در این آزمایشات توسط برخی از متخصصان مورد انتقاد قرار گرفته است. دارو با دوز ۵۰۰ میلی گرم در روز شروع و تا ماگزیمم ۳ گرم در روز افزایش داده می شود، بهبودی در عرض ۲-۳ ماه گزارش شده است.

خط سوم درمان (Third line):

سیکلوسپورین: در مورد سیکلوسپورین، سیزده آزمایش بالینی بین سالهای ۱۹۸۷ و ۲۰۱۰ انجام شده است و بیشتر آنها تاثیر مثبت سیکلوسپورین را در MG نشان داده اند. با این حال، هیچ آزمایش کنترل دارونما دوسوکور وجود ندارد. دوز خوراکی این دارو، ۲-۴ میلی گرم در کیلوگرم در روز است، بنا به تجویز پزشک در ۲ هفته تا یک ماه اول و بر اساس سطح سرمی بین ۱۰۰-۲۰۰ نانوگرم در میلی لیتر دوز دارو تنظیم شود. CBC، تستهای کبدی و کارکرد کلیوی به صورت دوره ای چک شود. سطح سیکلوسپورین در خون بخصوص در مراحل اولیه درمان کمک کننده است.

این دارو با توجه به عوارض فراوان بعد از ناکارآمدی سایر داروها مد نظر قرار می گیرد.

تاکرولیموس: با دوز ۲ میلی گرم در روز شروع می شود و سپس به تدریج تا حداکثر ۱۰ میلی گرم زیاد می شود. سطح خونی هدف (۷-۸ نانوگرم در میلی لیتر) می باشد.

سیکلوفسفامید: سیکلوفسفامید ماهانه وریدی در ۲۳ بیمار MG با کنترل بیماری نامناسب یا عوارض جانبی مرتبط با کورتیکواستروئیدها به مدت ۱۲ ماه بررسی شده است. سیکلوفسفامید نتایج مطلوبی در بهبود قدرت عضلانی، کاهش دوز استروئید و پیریدوستیگمین و ضعف عضلانی بولبار دارد. این دارو در موارد مقاوم به درمان کاربرد دارد و دوز تزریقی آن ۵۰۰ میلی گرم در متر مربع سطح بدن است و بصورت ماهانه تزریق وریدی می شود.

آنتی بادی های مونوکلونال و درمان های نوظهور

ریتوکسیماب: یک آنتی بادی مونوکلونال است و به نظر می رسد که در همه فرم های میاستنی (بخصوص anti-MuSK) موثر باشد و در بیماران که به سایر درمانها مقاوم بودند، استفاده می شود. بار اول با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم تجویز می شود که می تواند بعد دو هفته بعد تکرار شود. برای ادامه درمان تزریق هر شش ماه یکبار تکرار شود. همچنین می توان بر اساس شرایط بیمار و سطح CD19 و CD20 بین ۵۰۰ میلی گرم تا ۱۰۰۰ میلی گرم حداقل برای دو سال تجویز نمود.

اکولیزوماب: پس از آزمایش موفقیت آمیز بالینی Eculizumab (آنتی بادی مهار کننده کمپلمان C5 مونوکلونال)، FDA این دارو را برای موارد ژنرالیزه مقاوم به درمان + AchR تأیید کرده است.

• درمان حاد میاستنی گراویس:

ارزیابی اختلال تنفسی: Vital Capacity کمتر از ۱ لیتر به معنی اختلال جدی عضلات تنفسی است و ممکن است بیمار به تهویه مکانیکی نیاز داشته باشد. پذیرش در ICU و کنترل عوامل مستعدکننده مثل عفونتها انجام می گیرد و در صورت وصل شدن به ونتیلاتور پیرویدوستیگمین قطع می شود.

PLEX و IVIG مؤثرترین درمان های موجود برای بیماران مبتلا به حمله حاد میاستنی است. اثربخشی این دو روش درمانی، مشابه می باشد و بر حسب شرایط بیمار و در دسترس بودن و عوارض احتمالی تصمیم گیری می شود.

IVIG با دوز 2g/kg به مدت ۲-۵ روز تجویز می شود و پروتکل استاندارد پلاسمافرز هم به صورت ۲-۳ لیتر در هر جلسه برای ۵ جلسه به مدت ۱۰-۷ روز با جایگزینی البومین ۲۰ درصد و نرمال سالین می باشد. دوز تزریقی کل ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن است.

همزمان با شروع IVIG یا PLEX کورتیکواستروئید با دوز بالا (۰,۷۵ تا ۱,۵ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن) شروع می شود. در شروع کورتیکواستروئید، می توان از فراورده تزریقی با دوز بالا (متیل پردنیزولون ۰,۵ تا ۱ گرم وریدی) برای ۳ تا ۵ روز استفاده کرد. اندیکاسیون دیگر PLEX/IVIG در بیماری است که قبل جراحی تیموس از نظر تنفسی ناپایدار هستند، می باشد. کنترااندیکاسیون های استروئید تراپی :

الف : حساسیت دارویی به متیل پردنیزولون

ب : سابقه بیماری اوسکولار نکروزیس سر استخوان فمور

ج : تشدید علائمی چون مشکلات قلبی عروقی یا بروز خونریزی گوارشی یا عدم کنترل قند خون به دنبال تجویز پالس متیل پردنیزولون

کنترااندیکاسیون های پلاسما فرزیس :

سپتی سمی و ناپایداری همودینامیک و عدم دسترسی به رگ مرکزی، آلرژی به آلبومین یا FFP یا هپارین، و اختلال انعقادی

کنترااندیکاسیون های نسبی: هیپوکسمی و مصرف ACE inhibitors در ۲۴ ساعت گذشته

کنترااندیکاسیون های IVIG : نارسایی قلبی یا کلیوی، کمبود IgA، حساسیت دارویی و ترومبومبولی

درمان میاستنی مرتبط با بارداری:

تزریق وریدی مهارکننده استیل کولین استراز اجتناب شود. جهت زایمان انستزی اسپینال ارجح واز داروهای بلوک کننده محل اتصال عصب-عضله اجتناب شود.

ملاحظات: در مادران مبتلا به میاستنی گراویس احتمال ایجاد میاستنی گراویس نوزادی گذرا در فرزندان متولد شده آنها به دلیل انتقال انتی بادی در ۴ درصد موارد وجود دارد لذا این نوزادان متولد شده این

مادران باید تحت نظارت بیشتری باشند پیریدوستیگمین در طول حاملگی و شیردهی بدون عارضه است.

پردنیزولون داروی انتخابی در حاملگی است، اما از دوز بالای 10mg در طول شیردهی باید اجتناب شود.

آزاتیوپرین و سیکلوسپورین، تراژنوستی کمیتری دارند و به عنوان ایمونوساپرسیو ارجح در بارداری توصیه می شوند. مایکوفنولات مفتیل درجه از بالاتری از تراژنوستیسته برخوردار است و متوتروکسات و سیکلوفسفاماید در طول بارداری منع مصرف دارد.

در اکلامپسی و پره اکلامپسی از تزریق سولفات منیزیم باید اجتناب شود.

میاستنی گراویس و واکسیناسیون:

واکسن های غیر فعال مثل انفلوانزا و پنوموکک بدون عارضه است. از واکسن های ضعیف شده زنده در بیماران MG که تحت درمان با IS هستند خودداری شود یا برنامه ریزی شود که ۲-۴ هفته قبل از شروع سرکوب سیستم ایمنی استفاده شود.

واکسیناسیون سالیانه انفلوانزا در بیماران توصیه می شود.

معیارهای عدم پاسخ و تغییر خطوط دارویی :

MG مقاوم به درمان از نظر بالینی بدین صورت تعریف می شود: عدم تغییر یا بدتر شدن علائم بعد از درمان کورتیکواستروئید و حداقل

دو سرکوب کننده سیستم ایمنی دیگر که در دوزهای کافی برای مدت زمان کافی داده شده است یا بروز عوارض جانبی غیر قابل تحمل.

در موارد مقاوم داروهای خط دوم و سوم مطابق الگوریتم شماره دو استفاده می شود.

افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:

متخصص بیماریهای مغز و اعصاب با تجربه کافی در درمان بیماری میاستنی ترجیحا فلوشیپ بیماریهای نوروموسکولار (عصبی-عضلانی)

ویژگی های ارائه کننده اصلی صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

متخصص بیماریهای مغز و اعصاب با تجربه کافی در درمان بیماری میاستنی ترجیحا فلوشیپ بیماریهای نوروموسکولار

تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

دستگاه الکترومیوگرافی برای انجام مطالعات الکترودیپانگنوستیک، امکانات آزمایشگاهی لازم برای تست های آزمایشگاهی

داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

براساس استانداردهای راهنمای تجویز دارو

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز پیریدوستگمین خوراکی در بیماران مبتلا به MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	توصیه ها و شرایط تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنتر اندیکاسیون						
پیریدوستگمین pyridostigmine bromide tablet oral 60 mg	سرپایی	نورولوژیست	خط اول دارویی در همه بیماران مبتلا به میاستنی گراویس توسط پزشک معالج	حساسیت به دارو انسداد مکانیکی روده ای و ادراری مصرف با احتیاط در بیماران با مشکلات برادی کاردی و آریتمی های قلبی، گلوکوما، نارسایی کلیوی و افراد مبتلا به آسم و COPD	به صورت خوراکی توسط بیمار در منزل استفاده می شود	شروع ۳۰-۶۰ میلی گرم سه بار در روز. با توجه به علائم بالینی بیمار به تدریج تا ۱۲۰ میگرم هر ۳ ساعت افزایش می یابد	بر حسب دستور پزشک به صورت نامحدود به عنوان سیمپتوماتیک تراپی	به عنوان سیمپتوماتیک تراپی استفاده میشود. از عوارض دارو پرش عضلانی، کرامپ شکم و افزایش ترشح بزاقی و اسهال می باشد.	مصرف دارو همراه غذا می تواند منجر به کاهش عوارض گوارشی گردد. در صورت داشتن عوارض موسکارینی گلیکوپیرولات ۱ میلی گرم، لوپیرامید ۲ میلی گرم و یا هیوسین ۰.۱۲۵ میلیگرم توصیه می شود	

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز کورتیکواستروئید خوراکی در بیماران مبتلا به MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توصیه های قبل و بعد از تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون				
پردنیزولون	سرپایی و در زمان بستری در بیمارستان ممکن است شروع شود	نورولوژیست	خط اول درمان ایمونوساپرسیو با دستور پزشک معالج برای میاستنی ژنرالیزه و اکولار در صورت عدم پاسخ به داروی مهارکننده کولین استراز	- حساسیت به دارو - استئوپورز درمان نشده - عفونت سیستمیک درمان نشده - زخم معده فعال	روزانه یا یک روز در میان بر اساس علائم بالینی بیمار و نظر پزشک معالج دوز دارو تغییر خواهد کرد	بر اساس صلاحدید پزشک تا زمان پاسخ مناسب و بهبودی علائم پیدایش عوارض یا عدم اثر بخشی و نیاز به تغییر خطوط دارویی تجویز می گردد.	* بررسی وزن بدن، فشار خون، قند خون، چربی خون، کاتاراکت، گلوکوم، دانسیتومتری استخوان و الکترولیت های سرم یک نوبت قبل از تجویز دارو سپس هر ۳-۶ ماه بعد از تجویز چک شود. در صورت ایجاد ضعف عضلانی به علت مصرف دوز بالای پردنیزولون، دوز دارو کاهش داده شود. * تست پوستی PPD قبل از شروع درمان توصیه می شود. * واکسیناسیون ها، از جمله واکسن های آنفلوانزا و پنوموکوک توصیه می شود، اما هیچ واکسن زنده ضعیف شده توسط بیماران تحت ایمونوتراپی نباید استفاده شود.	۱. رژیم کم کربوهیدرات و کم نمک و کم کالری توصیه می شود. ۲. یک معاینه افتالمولوژی و دانسیتومتری استخوان در زمان شروع درمان و سپس بررسی هر ۲۴-۱۲ ماه توصیه می شود ۳. در دوره های ویزیت حتما فشار خون بیمار کنترل گردد ۴. برای کاهش خطر شکستگی پاتولوژیک استخوان باید از مکمل های کلسیم (۵۰۰ میلی گرم ۲ تا ۳ بار در روز) و ویتامین D (۴۰۰ تا ۸۰۰ واحد در روز) استفاده شود. در صورت بروز استئوپورز وابسته به دارو، دارو درمانی از جمله بیس فسفونات توصیه می شود. ۵- پیشگیری از پنومونی پنوموسیستیس باید برای بیمارانی در نظر گرفته شود که

<p>تحت درمان با دوزهای قابل توجهی گلوکوکورتیکوئید (مثلاً ۲۰ میلی گرم یا بیشتر از پردنیزون در روز به مدت یک ماه یا بیشتر) در کنار داروی دوم سرکوب کننده سیستم ایمنی دوم قرار بگیرند.</p>								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز آزاتیوپرین خوراکی در بیماران مبتلا به MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	نواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	توصیه ها و شرایط تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون						
آزاتیوپرین	سرپایی	نورولوژیست	خط اول درمان از داروهای ایمونوساپرسیو غیر استروئیدی پاسخ نامناسب به کورتیکواستروئید در بیماران با موارد منع مصرف نسبی درمان با کورتیکواستروئیدها مانند فشار خون بالا، دیابت و پوکی استخوان، داشتن عوارض جانبی کورتیکواستروئیدها یا عدم تحمل به کورتیکواستروئید	*حساسیت به دارو مصرف با احتیاط: * در اختلالات هماتولوژی از قبیل لکوپنی *اختلال کبدی *نقص آنزیم تیوپرین متیل ترانسفراز *سرکوب مغز استخوان	منزل	۵۰ میلی گرم روزانه و سپس به تدریج افزایش هر ۲-۴ هفته تا به حداکثر در ۲-۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه	بر حسب صلاحدید پزشک تا زمان پاسخ به دارو یا بروز عوارض دارویی و تغییر خط درمانی. شروع اثر درمان ۴-۶ و حتی تا ۱۸ ماه است	چک CBC و تست های عملکرد کبدی (LFT)	CBC و LFT هر دو هفته در ماه اول و سپس ماهانه تا سه ماه چک شود و سپس هر سه تا شش ماه	* اگر تعداد گلبول های سفید خون به کمتر از ۴۰۰۰ در میلی متر مکعب کاهش یابد، دوز آزاتیوپرین را کاهش می دهیم و اگر به کمتر از ۳۰۰۰ میلی متر مکعب کاهش یابد و یا نوتروفیل کمتر از ۱۰۰۰ میلی متر مکعب رسید، دارو را قطع می کنیم. ما همچنین تعداد مطلق نوتروفیل ها را کنترل می کنیم تا مطمئن شویم تحت تأثیر قرار نگرفته است. اگر سطح آسپارات آمینوترانسفراز یا آلانین آمینوترانسفراز بیش از ۲-۳ برابر افزایش یابد، دارو را قطع کنید.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز مایکوفنولات مفتیل خوراکی در بیماران مبتلا به MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توصیه های قبل و بعد از تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون				
مایکوفنولات مفتیل	سرپایی	نورولوژیست	خط دوم داروی ایمونوساپرسیو غیر استروئیدی در بیمار مبتلا به میاستنی ژنرالیزه	حساسیت به دارو بارداری و شیردهی	از ۲۵۰ میلیگرم دو بار در روز شروع به تدریج هر ۴ هفته دوز افزایش تا به حداکثر ۱,۵ گرم دو بار در روز بر اساس شرایط بالینی بیمار و زیر نظر پزشک معالج برسد.	بر حسب صلاحدید پزشک تا زمان پاسخ به دارو یا بروز عوارض دارویی و تغییر خط درمانی	LFT, BUN و Cr, CBC شمارش لنفوسیت به صورت پایه و هر دو هفته برای یک ماه و سپس هر ماه و سه ماه هر سه ماه یکبار	در صورت لنفوپنی دارو قطع گردد. از عوارض دیگر دارو اختلالات گوارشی و اسهال می باشد دارو به صورت موقت قطع شود و در صورت بهبودی علایم با دوز کم شروع گردد. شروع اثر آن نسبت به آزاتیوپرین سریع تر است.

• تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز سیکلوسپورین خوراکی در بیماران مبتلا به MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توصیه های قبل و بعد از تجویز	شرایط تجویز	ملاحظات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون					
سیکلوسپورین A	سرپایی	نورولوژیست	خط دوم داروی ایمونوساپرسیو غیر استروئیدی در بیمار مبتلا به میاستنی ژنرالیزه	حساسیت به دارو نئوپلازی و عفونت کنترل نشده فشار خون کنترل نشده - مصرف با احتیاط و زیر نظر پزشک معالج : - در افراد مبتلا به تشنج و یا دارای ریسک فاکتور برای تشنج - در نارسایی کبدی و کلیوی	کپسول خوراکی ۲-۴ میلی گرم در کیلوگرم در روز در دو دوز منقسم، بنا به تجویز پزشک در ۲ هفته تا یک ماه اول و سپس تنظیم براساس سطح سرمی	بر حسب دستور پزشک به صورت نامحدود تا زمان عدم اثر بخشی و تغییر خط درمان	۱- چک CBC و تستهای عملکرد کبدی و کلیوی به صورت پایه و دوره ای ۲- بررسی سطح الکترولیت ها و قند خون به صورت پایه و دوره ای ۳- بررسی و مانیتور فشار خون به صورت پایه و دوره ای ۴- تست بارداری	دوز دارو، بر اساس سطح سرمی بین ۱۰۰-۲۰۰ ng/mL تنظیم شود	* از عوارض مهم دارو نورو توکسیسیته، نورو توکسیسیته (ترمور، سردرد و افزایش ICP)، افزایش فشار خون، عفونت و ریسک بروز بدخیمی می باشد.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز ریتوکسیماب در بیماران مبتلا به MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توصیه های قبل و بعد از تجویز
			اندیکاسیون	کنترل اندیکاسیون			
ریتوکسیماب	بر اساس میزان داروی تزریقی و چندمین نوبت تزریق و مشکلات مدیکال بیمار و نیز بر اساس نظر پزشک دریافت دارو ممکن است به شکل بستری یا بستری موقت در بیمارستان یا درمانگاه مجهز باشد.	نورولوژیست و نورولوژیست فلوشیپ نوروماسکولار	۱- میاستنی گراو Anti-MuSK مثبت ۲- میاستنی گراو ژنرالیزه مقاوم به پردنیزولون و داروهای ایمونوساپرسیو ۳- وجود منع مصرف یا عوارض جدی با سایر داروهای ایمونوساپرسیو	مطلق: همزمان با عفونت فعال / کنسر فعال و درمان نشده / نارسایی قلبی کلاس ۴ / هرگونه واکنش های تهدید کننده حیات حساسیت به دارو / هیپاتیت B و C بدون درمان نسبی: آریتمی / ترومبوسیتوپنی / لکوپنی / نارسایی کلیه	بزرگسال دوز اولیه یک گرم (یکبار یا دوبار بفاصله دو هفته) و سپس ۵۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم هر ۳-۶ ماه یا بر اساس CD19%	-هر شش ماه یکبار تکرار شود یا بر اساس شرایط بیمار و سطح CD19 , CD 20 بین ۵۰۰ میلی گرم تا ۱۰۰۰ میلی گرم حداقل برای دو سال	جهت شروع درمان دارویی قبل از تزریق بار اول آزمایشات ذیل انجام شود : CBC Diff -ALT, AST - HIV و HCVAb/HBcAb, HBSAg و HCG β سرمی برای خانم ها * در هر بار قبل از تزریق یا هنگام عود و با صلاح دید پزشک آزمایشات ذیل انجام شود : CBC -CD 20 , CD19 و HCG تستهای عملکرد کبدی و HCG β سرمی برای خانم ها

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز IVIG در بیماران مبتلا به MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون			
ایمونوگلوبولین وریدی	بستری و یا بستری موقت در بیمارستان یا در کلینیک	نورولوژیست	۱- خط اول دارویی در بیماران مبتلا کریز میاستنیک ۲- به عنوان درمان نگهدارنده در موارد مقاوم به درمان یا کنترا اندیکاسیون یا عدم تحمل مصرف داروهای ایمنومدولاتوری ۳- قبل از تایمکتومی/جراحی در صورت داشتن علائم بولبار یا تنفسی و ضعف ژنرالیزه	حساسیت به دارو نقص IGA نارسایی حاد کلیوی	۴۰۰ میلی گرم در کیلوگرم برای ۵ روز (دوز توتال ۲ گرم در کیلوگرم) -بعنوان درمان نگهدارنده، بر حسب شرایط بیمار از ۰,۵ تا ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن ماهانه	در زمان حمله و در کریز به مدت ۵ روز تزریق می شود و به صورت درمان طولانی مدت و دوره ای هر ماه تزریق می شود تا علائم بهبودی مشاهده گردد و یا در صورت صلاحدید پزشک معالج به داروی دیگر تغییر یابد.	در مدت زمان تزریق بیمار از نظر نارسایی حاد کلیوی، مننژیت آسپتیک و حوادث عروقی مانیتورینگ گردد.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز پلاسمافرز در بیماران مبتلا به MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	ملاحظات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون				
پلاسمافرز	بستری و بستری موقت در بیمارستان	نورولوژیست	۱ خط اول درمان در بیماران مبتلا کریز میاستنیک	۱-وجود مشکلات قلبی (بخصوص در موارد نارسایی مزمن قلبی	به صورت تزریقی ۵۰ سی سی در جلسه متوالی	حداکثر ۷ جلسه متوالی	۱-چک CBC و تستهای انعقادی و الکترولیت	اثر بخشی پلاسمافرز و ایمنوگلوبولین وریدی در میاستنی مساوی می باشد. چک کلسیم و تستهای انعقادی در زمان تزریق
			۲- به عنوان درمان نگهدارنده در موارد مقاوم به درمان یا کانترا اندیکاسیون یا عدم تحمل مصرف داروهای ایمونومدولاتوری	۲-وجود عفونت فعال و سپسیس	ترجیحا یک روز در میان	۲-انجام اکوکاردیوگرافی قبل از تزریق	در صورت مصرف داروی مهارکننده ACE ، ۲۴ ساعت قبل از پلاسمافرز دارو قطع شود..	
			۳-قبل از تایمکتومی/جراحی در صورت داشتن علایم بولبار یا تنفسی و ضعف ژنرالیزه	۳- کواگولاپاتی و ناپایداری همودینامیک	هر ۴-۶ هفته نیز تکرار شود		بیمارانی که حساسیت به هپارین دارند نباید در زمان پلاسمافرز از هپارین به عنوان آنتی کواگولانت استفاده کنند	

• تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز تاکرولیموس در بیماران MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توصیه های قبل و بعد از تجویز	ملاحظات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون				
تاکرولیموس	سرپایی	نورولوژیست	در میاستنی گراویس ژنرالیزه مقاوم به درمان و عدم پاسخ یا عدم تحمل به پردنیزولون و ایمونوساپرسیو غیر استروئیدی	حساسیت به دارو نئوپلازی و عفونت کنترل نشده فشار خون کنترل نشده مصرف با احتیاط در نارسایی کبدی و کلیوی	۲-۱۰ میلی گرم در روز (هر ۱۲ ساعت) به صورت خوراکی (سطح سرمی دارو ۷-۸ نانوگرم در میلی لیتر)	بر حسب دستور و صلاحدید پزشک تا زمان اثر بخشی دارو یا پیدایش عوارض دارویی و نیاز به تغییر خط درمان دارویی	۱- چک CBC و تستهای عملکرد کبدی و کلیوی به صورت پایه و دوره ای ۲- بررسی سطح الکترولیت ها و قند خون به صورت پایه و دوره ای ۳- بررسی و مانیتور فشار خون به صورت پایه و دوره ای ۴- تست بارداری	دوز دارو بر اساس سطح سرمی دارو قابل تغییر می باشد از عوارض مهم دارو نفروتوکسیسیته، عصبی (ترمور، سردرد)، افزایش فشار خون، هایپر گلیسمی و شروع جدید علایم دیابت ملیتوس، علایم گوارشی (تهوع، استفراغ و اسهال)، افزایش ریسک بروز عفونت و بدخیمی (به عنوان مثال لنفوم و پوست) می باشد.

• تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.



بسمه تعالی

راهنمای تجویز سیکلوفسفامید در بیماران مبتلا به MG

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توصیه های قبل و بعد از تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون				
سیکلوفسفامید	بستری و بستری موقت در بیمارستان یا کلینیک	نورولوژیست	در موارد مقاوم به درمان دارویی	حساسیت به دارو بارداری و شیردهی عفونت حاد و فعال اختلال انسدادی و عفونت در مجاری ادراری آپلازی مغز استخوان و ساپرس ایمنی شدید نارسایی شدید کبدی و کلیوی	۵۰۰ میلی گرم در متر مربع سطح بدن. تزریق وریدی ماهانه یا به صورت خوراکی ۱،۵-۲ mg/kg	بر اساس صلاحیت پزشک تا زمان پاسخ به دارو یا پیدایش عوارض یا عدم اثر بخشی و نیاز به تغییر خطوط دارویی تجویز می گردد. دور جمعی دارد نباید بیش از ۷۰ گرم باشد	Bil, LFT, ESR, CRP, * U/A, CBC, sr cr, GFR ، الکترولیت ها قبل از درمان و سپس هر هفته در ۴ هفته اول و هر ۲ هفته در ۵-۱۲ هفته بعد و بعد از ۱۲ هفته هر ماه تست PPD و عملکرد ریوی هم چنین جهت شروع درمان دارویی قبل از تزریق بار اول آزمایشات ذیل انجام شود: HCVAb/HBcAb, HBSAg	بیمار از لحاظ علایم سیستمیت هموراژی و سایر علایم سمیت کلیوی/ادراری، ریوی، قلبی و یا کبدی مانیتور گردد. در صورت بروز موارد زیر، دارو قطع گردد: Neutrophil<1500, Wbc<2500 plat<50000 افزایش آنزیمهای کبدی بیش از سه برابر، در صورت بروز علایم زیر دارو موقتا قطع و با پزشک معالج مشورت گردد: دیس پنه و سرفه های خشک، زخم و عفونت دهان و حلق در صورت MCV>105 ، سطح سرمی ویتامین B12 چک شود

• تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

منابع:

1. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines *Practical Neurology* 2015;15:199-206.
2. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018; 36(2): 311–337. doi:10.1016/j.ncl.2018.01.011
3. The MGFA Task Force On Mg Treatment Guidance. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2018 Jan 1;1412(1):95-101. <https://doi.org/10.1111/nyas.13537>
4. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International Consensus Guidance for the Management of Myasthenia Gravis. *Neurology*, 87(4), 419-425 - July 2016 <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002790>
5. Kovács E, Dankó K, Nagy-Vince M, Csiba L, Boczán J. Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with subcutaneous immunoglobulin *Ther Adv Neurol Disord.* 2017 Nov; 10(11): 363–366. Published online 2017 Jul 26. doi: 10.1177/1756285617722437
6. 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. *The Lancet. Neurology.* 2017 Dec;16(12):976-986. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30369-1
7. Wang L, Xi J, Zhang S, et al. Effectiveness and safety of tacrolimus therapy for myasthenia gravis: A single arm meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2019;63:160-167. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.02.004.
8. Zhou L, Liu W, Li W, Li H, Zhang X, Shang H, et al. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017 Sep;10(9):315-325. doi: 10.1177/1756285617721092. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28861121; PMCID: PMC5557184.
9. Habib AA, Ahmadi Jazi G, Mozaffar T. Update on immune-mediated therapies for myasthenia gravis. *Muscle & Nerve.* 2020;1–14.
10. Adiao KJB, Espiritu AI, Roque VLA, et al. Efficacy and tolerability of subcutaneously administered immunoglobulin in myasthenia gravis: A systematic review, *Journal of Clinical Neuroscience*, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.113>
11. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: A prospective, open-label trial. *Neurology* 89 September 12, 2017. Doi:10.1212/WNL.0000000000004365
12. Bourque PR, Pringle CE, Cameron W, Cowan J, Chardon JW (2016) Subcutaneous Immunoglobulin Therapy in the Chronic Management of Myasthenia Gravis: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* 11(8): e0159993. doi:10.1371/journal.pone.0159993
13. Oyama M, Okada K, Masuda M, et al. Suitable indications of eculizumab for patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020; 13: 1756286420904207. doi: 10.1177/1756286420904207

14. Zhou L, Liu W, Li W, et al. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebocontrolled study conducted in China. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(9): 315–325 DOI: 10.1177/1756285617721092
15. Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, Brown JN. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(2) 92–103 DOI: 10.1177/1756285615571873
16. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Contin Minneap Minn.* 2019;25:1767–1784.
17. Jaretzki A, 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.
18. Ostovan VR, Fatehi F, Davoudi F, Nafissi S. Validation of the 15-item myasthenia gravis quality of life questionnaire (MG-QOL15) Persian version. *Muscle Nerve.* 2016;54:65–70.
19. Morren J, Yubing LI. Myasthenia Gravis with Muscle-Specific Tyrosine Kinase antibodies: A narrative review. *Muscle Nerve* 2018;58:344-358.
20. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Practical Neurology* 2015;15:199-206.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.