



RIZIKOVÁ LÉČIVA u dg. myasthenia gravis

lékové skupiny	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
HYPNOTIKA	benzodiazepinová, flunitrazepam (Rohypnol), barbituráty	benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku midazolam ¹ zopiclon (Imovane) ²	melperon (Buronil), zolpidem (Hypnogen, Stilnox) – dle SPC je kontraindikován, ale v praxi je běžně užíván, pozor jen u nestabilní MG trazodon (Trittico), mirtazapine ³
ANTIPSYCHOTIKA (neuroleptika)	od nejvyššího rizika k nejmenšímu: olanzapin, klozapin, quetiapin ⁴ dále chlorpromazin, levopromazin, sulpirid, zuklopentixol, flupentixol Jestli je nutné léky z této skupiny podat, pak opatrně začít perorálně (p.o.) a v nižších dávkách. Lze očekávat, že parenterální a depotní formy budou více rizikové, raději nepodávat.	risperidon a haloperidol, tiapridal (možné opatrně, spíše per os, nižší dávky) sporné údaje bývají o chlorprothixenu	melperon (Buronil), udává se i aripiprazol (nemáme zkušenosti)
ANTIDEPRESIVA, THYMOSTABILI- ZÁTORY	Tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin, imipramin (Melipramin)). lithium (jestliže je užití nutné, pak s vědomím rizika a opatrným titrováním).	selektivní inhibitory, buspirone	SSRI – fluoxetin, sertralin, citalopram ⁵ a další, SARI, SNRI, tianeptin (Coaxil), mirtazapine, bupropion
ANXIOLYTika	téměř všechna – benzodiazepiny, bromazepam (Lexaurin), diazepam, klonazepam, oxazepam, chlordiazepoxid (Elenium)	perorální benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku – alprazolam (Neurol, Frontin, Xanax) ⁶	tofisopam (Grandaxin), hydroxyzin (Atarax) ⁷

1. Melatonin - považovali jsme ho dosud za nerizikový a nemáme s ním osobní negativní zkušenost, ale dle literatury existuje několik případů zhoršení, pravděpodobně z důvodu „upregulace“ imunitního systému a interakcí s glukokortikoidy a imunosupresivy

2. Zopiclon (Imovane) - má podobný charakter jako zolpidem, ale nemáme s ním zkušenosti, pravděpodobně je také možné ho podávat a KI je jen u nestabilní MG

3. Mirtazapine - je považován za bezpečný, nemáme s ním tak velké zkušenosti, 1x viděno zhoršení u velmi nestabilní pacientky

4. Quetiapine - je to lék používaný relativně často, u některých diagnóz nezaměnitelný, na našem pracovišti jsme nepozorovali zhoršení, ale dávkovat velmi opatrně, a to i u neurologicky stabilních pacientů.

5. Citalopram - nikdy jsme neviděli zhoršení, ale dle autorů Trillenberg P. et al, 2021 je citalopram rizikovější než escitalopram

6. Alprazolam (Neurol, Frontin, Xanax) - u stabilních pacientů by neměl být rizikový, ale jako standardní lék 1. volby ho v běžné praxi nepoužíváme nadále

7. Hydroxyzin (Atarax) - pozor na anticholinergní vedlejší účinky, v běžné praxi je nevidáme

lékové skupiny	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
ANTIEPILEPTIKA	většina je mírně riziková výrazně více jsou: fenobarbital, diazepam, oxcarbamazepin, ethosuximid gabapentin (existuje kazuistika rozvoje MG)	levetiracetam, carbazepin, vigabatrin, fenytoin, pregabalin (v nižších dávkách je většinou snášen) ⁸	jen vzácně případy zhoršení po valproátu (Depakine), lacosamidu, topiramátu, phenytoinu a lamotriginu (Lamictal)
ANALGETIKA		Ataralgin, Algifen (obsahují myorelaxancia), Coldrex, Morphin (jsou známy případy zhoršení po morphinu, proto nutné titrovat opatrněji, navíc ICHE mohou potencovat jeho efekt)	tramadol, paracetamol, paracetamol + kodein, ibuprofen, diclofenac, metamizol naproxen a další, opatrně lze i opiátové náplasti
DALŠÍ NEUROLOGICKÉ LÉKY			
NEURODEGENERATIVNÍ	procyclidin (Kemadrin), akineton (anticholinergika)	riluzol amantadin ⁹	levodopa a agonisti
DYSTONIE A SPASTICITA (centrální myorelaxancia)	botulotoxin baclofen, tizanidin (Sirdalud), guaifenesin (Guajacuran), mefenoxalon (Dorsiflex)		
ANTIMIGRENIKA			triptany, fremanezumab a další protilátky
KOGNITIVA	memantin		kognitiva – (inhibitory cholinesterázy) titrovat opatrně, ale většinou jsou snášeny bez obtíží
ANTIMIKROBIALNÍ LÉKY (ATB a další) ANTIVIROTICKÁ víz IMUNOLOGICKÉ LÉKY	<u>absolutně kontraindikován:</u> telithromycin (Ketek) další riziková dle závažnosti: aminoglykosidy (gentamycin, neomycin, kanamycin, méně relaxační účinek má amikacin a tobramycin) colistin fluorochinolony (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin) makrolidy¹⁰ (erytromycin, azithromycin, clarithromycin)	relativně nejméně riziková: sultamicilin-tosilát (Unasyn), piperacilin , amoxicilin (Augmentin), pivmecilinam (Pivinorm) a další deriváty PNC (jako nejvíce rizikový z této skupiny je ampicilin) nitrofurantoin tetracykliny (hlavně doxycyklin při léčbě neuroboreliózy většinou bez zhoršení), sulfonamidy (např. Biseptol) linkomycin, klindamycin (jestliže ano, pak spíše p.o. a u stabilizované formy MG) ¹¹	cefalosporiny, karbapenemy -imipenem (Imipenem Tienam), meropenem aciclovir (Herpesin, Zovirax), fluconazol (Mycomax), v zahraničních odkazech se ještě udává aztreonam

8. Pregabalin, gabapentin - obecně u neuropatických bolestí tyto léky většinou s postupnou titrací od nízké dávky podáváme, zhoršení vídáme výjimečně, samozřejmě preferujeme pregabalinu jako méně rizikový

9. Amantadin se někdy udává jako mírně rizikový, ale my ho používáme jako virostatikum a zhoršení jsme v našem centru nepozorovali

10. Makrolidy - standardně jsou řazeny mezi nejriskovější skupiny, ale občas je azithromycin a/nebo clarithromycin zmínován jen jako velmi mírně rizikové ATB

11. Klindamycin - CAVE: u vaginálních klindamycinových tablet je možná částečná systémová absorpce, máme 1 případ zhoršení

lékové skupiny	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
		vankomycin Normix (rifaximin), metronidazol ¹² antihelmentikum (pyrantel), rifampicin	
OČNÍ		betablokátory timolol, betaxolol (Betoptic), cyclofenolat, tropicamide, echothiphate, proparacaine acetazolamid	CAVE: Maxitrol i Tobrex obsahují riziková atb, ale většinou se snáší
GIT (žaludeční obtíže, průjem a zvracení)	NO-SPA carbo adsorbens a diosmektit (Smecta) ¹³	metoclopramid (Degan), thiethylperazin (Torecan) prochlorperazine, droperidol Fenolax (bisakodyl) krátkodobě ano Entecavir viz. virostatika	monohydrát atropin sulfát (Reasec), loperamid (Imodium) niforuxazid (Ercefuryl) ondasetron ranitidin, omeprazol a další léky této skupiny
ANTIHYPERTENZIVA a ANTIARYTMIKA	blokátory kalciových kanálů - zejména verapamil, dále ale i felodipine, nifedipine, diltiazem betablokátory - propranolol, carvediol, sotalol blok Na kanálu (Lidokain) - procainamid, lignokain blok K kanálu – amiodaron	novější blokátory kalciových kanálů - amlodipine (Agen) betablokátory - metoprolol (Betaloc, Egilok, Vasocardin), atenolol (Tenormin) blok Na kanálu - propafenon (Rytmonorm) ¹⁴ alfa blokátor (mehtyldopa - aldomet – dopegyt) ¹⁵	ostatní antihypertenziva ano Digoxin
HYPOLIPIDEMIKA	všechny statiny (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)		fibráty a ezetimib (Egitim, Ezetrol), přírodní produkty biologická léčba PCSK9 (Repatha, Praluent), ale pozor ¹⁶

12. Normix (rifaximin), Metronidazol - u těchto 2 posledních ATB jsme zaznamenali v krátké době 2 případy zhoršení, v obou případech se jednalo o léčbu divertikulitidy

13. Carbo adsorbens a diosmektit (Smecta) - rizikové jsou pro negativní vliv na vstřebávání ICHE

14. Co se týče antiarytmik, relativně nerizikový je digoxin; z těch rizikových (řazeno dle míry rizika) na prvním místě je možné podat propafenon (Rytmonorm), dále betablokátory, hlavně metoprolol (Betaloc) a atenolol (ostatní jsou již rizikové); nejvíce rizikové jsou amiodaron a blokátory kalciových kanálů

15. Mehtyldopa - aldomet (Dopegyt) - asi velmi vzácně může indukovat MG syndrom

16. Biologická léčba PCSK9 (Repatha, Praluent) - zatím není znám případ zhoršení myastenie po podání tohoto léku, ale jsou udávány jiné neurologické a autoimunitní komplikace, proto je nutná konzultace s ošetřujícím lékařem. V našem centru došlo k rozvoji zánečlivého onemocnění periferních nervů (CIDP)

lékové skupiny	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
ANTIREVMATIKA a ANTIMALARIKA	Penicilamin, deriváty chininu - chlorochin (Delagil), chinidin, hydroxychlorochin (Plaquenil) TNF alfa inhibitory (etanercept atd)		sulfasalzin, methotrexat, leflunomid, rituximab, tocilizumab, batoclimab
NA DÝCHACÍ CESTY	metacholinový bronchokonstriční test Stoptusin a další léky, co obsahují spasmolytika (např. guaifenesin)		na dráždivý kašel Sinecod, codein, na vlnhký kašel mukolytika jako ambroxol (např. Mucosolvan), ACC long, Erdomed kapky do nosu relativně všechny (např. Nasivin, Olynt) 1. pomoc u zhoršeného dýchání u astmatika na ICHE B2mimetikum (Berodual, Atrovent), obsahují fenoterol + ipratropium
IMUNOLOGICKÉ a VIROSTATIKA	bakteriální lyzáty (např. Immodin, Luivac, Isoprinosine)	Bronchovaxon pro infantibus 1 tbl. obden (používáme), Imudon velmi obezřetně při počínající infekci, ritonavir a peramivir Entecavir jako prevence hepatitidy B ¹⁷	imunoglobuliny, amantadin (Viregyl), oseltamivir (Tamiflu), zanamivir (Relenza), remdesivir, Lagevrio (monlnupiravir) tenofovir (Viread) jako prevence hepatitidy B ¹⁸
UROLOGICKÉ		anticholinergika - oxybutynin (Uroxal, Ditropan), trospium (Spasmed), propiverin (Mictonorm), solifenacin, butylscopolamin (Buscopan) a další blokátory alpha - adrenoceptoru - doxazosin, tamsulosin tricyklická antidepressiva při enuréze – imipramin (Melipramin)	darifenacin (Emselex), mirabegron (Betmiga) urologické léky účinkují na jiný typ receptoru a většinou se snáší blokátory alpha považujeme za méně rizikové než anticholinergika
léky používané k CELKOVÉ a LOKÁLNÍ ANESTÉZII, k ANALGOSE-DACI	celková: viz doporučení pro anesteziology!!! lépe tolerovány jsou depolarizující (succinylcholinjodid) periferní myorelaxancia lokální: prokain, benzokain, tetalin, kokain (estery)	lokální: bupivacain (Marcain) ¹⁹ , lignocaine (Xylocaine) analgosedace: za sledování lze použít: midazolam, fentanyl	lokální: Amidy – lokální anestézie: lidokain + prilokain (Emla), trimekain (Mesokain), mepivakain amido-estery: artikain (Supracain, Ubistezin) analgosedace: Oxid dusný, Propofol

17. Entecavir se používá jako prevence exacerbace hepatitidy B při léčbě rituximabem, nemáme s ním zkušenosti, dle literatury je popsáno několik zhoršení myastenických příznaků a 1x case report lékem indukované mitochondriální myopatie s dechovým selháním

18. Tenofovir (Viread) - nemáme s ním zkušenosti, v literatuře je jeden case report, použit u pacienta v myastenické krizi před podáním rituximabu

19. Bupivacain (Marcain) - patří mezi amidy, které jsou preferovány nad estery, jako mírně rizikový bývá pravděpodobně někdy zmíňován, protože má dlouhodobější účinek

lékové skupiny	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
GYNEKOLOGICKÉ	intravenózně (i.v.) inhibitory acetylcholiesterázy (ICHE) v graviditě magnesium i.v. při eklampsii	agonisti gonadotropního hormonu při IVF levonogestrol	antagonisti gonadotropního hormonu při IVF většina HAK bez problémů, šetrnější jsou s vyšším obsahem gestagenu
ONKOLOGICKÉ	Interferon alfa, Inhibitory tyrozinkinázy ²⁰ , checkpoint inhibitory ²¹ Anti PD-1, PDL1 (nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda) a další vincristin, oxaliplatina	fludarabine Eligard (leuprorelin) – jen u stabilních s opatrností lze podat i režim FOLFIRINOX s vynescháním atropinu Cisplatina, adiramycin, gemcitabin + capecitabin, monoterapie paclitaxelem ²² doxorubicin	gemcitabin v monoterapii cyclophosphamid
REHABILITACE	teplé procedury	některá elektroléčba, magnetorepie	
DALŠÍ	magnesium i.v. a p.o. nad 1000 mg/den desferoxiamin (Desferal) ²⁴ Dipyridamol ²⁵	bisulepin (Dithiaden) ²³ nikotinové náplasti a žvýkací gumy glatiramer acetate, IFN beta ²⁶ alemtuzumab ²⁷ Interleukin (IL)-2 jodizované kontrastní látky	calcium, kalium, magnesium p.o. do 1000 mg ostatní antihistaminika (Zodac), desloratidin (Aerius) a další denosumab (Prolia), biphosphonáty

20. Inhibitory tyrozinkinázy – léky užívané v onkologii, kde může vzniknout myastenický syndrom, ale jedná se o vzácnou komplikaci; dle současných znalostí by to asi nevylučovalo u stabilních pacientů zvážení této léčby, ale nutno individuálně s ošetřujícím lékařem

21. Checkpoint inhibitory – nutno přistupovat individuálně se zvážením benefit/risku a přání pacienta, za krytí vyšší dávkou glukokortikoidů; dle literatury bývá ale až 2/3 případů MG závažných

22. Celou zmínovanou skupinu cisplatinu – paclitaxel používá naše onkologie u pacientů s thymomem, čili měla by být pacienty s MG relativně snášena

23. Bisulepin (Dithiaden) – pro jistotu nepodáváme, rizikový je ale asi zejména u nestabilních pacientů, a to pro svůj tlumivý efekt

24. Desferoxiamin (Desferal) - může zhoršit myastenii při léčbě hematochromatózy

25. Dipyridamol - součást léku Aggrenox, udává se interakce s pyridostiminem

26. Glatiramer acetate (Copaxone), IFN beta – dle naší zkušenosti v běžné praxi zhoršení myastenie nevidíme

27. Alemtuzumab (Lemtrada) může indukovat MG

Více rizikové*

s četným zhoršením u pacientů s MG nebo jsou zmínována v každém dostupném seznamu rizikových léků

Mírně rizikové**

zhoršení jen výjimečně nebo není shodný názor

Vysvětlivky:

ATB – antibiotika

ICHE – inhibitory cholinesterázy

IFN – interferon

IVF – in vitro fertilizace

IL-2 – interleukin 2

MG – myasthenia gravis

PCSK9 – proproteinové konvertáz
subtilisin/kexinového typu

p.o. – perorálně, per os

i.v. – intravenózně

PD-1 – programovaná buněčná smrt 1

PDL-1 – ligand programované buněčné smrti-1

SSRI, SARI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
a noradrenalinu

SPC – souhrn údajů o přípravku

Obecná pravidla:

Mezi nejvíce rizikové léky řadíme anestetika, antibiotika, některé psychiatrické léky, statiny, betablokátory a blokátory kalciových kanálů, checkpoint inhibitory.

Při rozvaze, který lék použít je důležité si uvědomit mechanismus účinku léku a tím posoudit riziko:

- 1) přímý zásah do机制mu nervosvalového přenosu (magnesium, botulotoxin, ATB, anestetika)
- 2) akcentace svalové slabosti a únavy bez přímého zásahu do přenosu (benzodiazepiny)
- 3) riziko útlumu dechového centra (opiáty)
- 4) mechanismus navození autoimunitní MG (penicilamin, checkpoint inhibitory, interferon alfa, inhibitory tyrosine kinázy, ale i statiny, alemtuzumab a chlorochin)
- 5) nevhodná interakce s inhibitory acetylcholinesterázy (ICHE), např. u astmatiků:
 - ◆ může dojít k náhlému zhoršení dýchání při podávání ICHE (inhibitorků cholinesterázy), jako první pomoc je možné podat beta2 mimetikum (Berodual, Atrovent, obsahující fenoterol + ipratropium)
 - ◆ spasmolytika a anticholinergika (Atropin, butylscopolamin) tlumí cholinergní účinky ICHE

Obecně lze postupovat tak, že v případě nerizikové alternace je vhodné ji vybrat. A jestliže není jiná možnost, pak je nutné začít nižšími dávkami orálně a pacienta je třeba sledovat.

I medikace podávaná pacientům může mít svá úskalí:

- ◆ Při předávkování ICHE dochází k cholinergním příznakům (bradykardie, křeče, slinění) + svalová slabost.
- ◆ Diureтика mohou při prednisonové kúře akcentovat hypokalemii a tím svalovou slabost.
- ◆ Kortikoidy mohou zhoršovat svalovou slabost při intravenózním (i.v.) podání a při rychlém navýšení kortikoidů. Riziko zhoršení je zejména v prvních 14 dnech, a hlavně u těžkých bulbárních syndromů. I.v. aplikace těchto léků (zejména Methylprednisolonu, Dexamethazon v dávce 8 -16 mg není výrazně rizikový) by měla probíhat na JIP. Účinek kortikoidů mírně interferuje s nervosvalovým přenosem a také indikuje steroidní myopatií.

Vakcinaci u pacientů s MG

- ◆ Již nepovažujeme za tak striktně kontraindikovanou a u stabilních pacientů je možné některá očkování podat. Každé očkování ale v určitém procentu nebo promile případů zhoršení může indukovat.
- ◆ V současné době není kontraindikováno zejména očkování proti tetanu, COVID-19, chřipce a pneumokovi, tedy v případech, kdy rizika nemoci převažují na riziky očkování. Rozhodnutí je vždy individuální. Navíc u imunosuprimovaných pacientů není možné očkovat živými vakcínami. Vždy je nutná konzultace s ošetřujícím lékařem.
- ◆ U tetanu a vždy, kdy je to možné, doporučujeme zkontolovat hladiny protilátek a jsou-li dostatečné, pak očkování odložit.
- ◆ Imunologové doporučují provádět obecně vakcinaci u autoimunitně disponovaných pacientů za krytí antihistaminiky (např. Zodac, ne Dithiaden) v den vakcinace a den poté. Vhodná je i dávka po kortikoidům do 15 mg.

MUDr. Michaela Týblová a kolektiv MG centra

Zdroj:

osobní zkušenosti
www.myasthenia.org
www.uptodate.com
www.myastheniawa.info
www.smn.scot.nhs.uk

Shuja Sheikh at al. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. *Journal of Clinical Medicine*. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1537. <https://doi.org/10.3390/jcm10071537>
www.mdpi.com/journal/jcm
P. Trillenberg, A. Katalinic, K. Jumghamms and J Thern, „Worsening of myasthenia due to antiepileptic, antipsychotic, antidepressant and sedative medication: An estimation of risk based on reporting frequency,“ *Eur. J. Neurol.*, vol. 28, no. 7, pp. 2349–2356, Jul. 2021, doi: 10.1111/ene.14773