

RIZIKOVÁ LÉČIVA u pacientů s dg. myasthenia gravis

lékové skupiny	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
HYPNOTIKA	benzodiazepinová, flunitrazepam (Rohypnol), barbituráty	benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku midazolam melatonin ¹ zopiclon (Imovan) ²	melperon (Buronil), zolpidem (Hypnogen, Stilnox) - dle SPC je kontraindikován, ale v praxi je běžně užíván, opatrně jen u nestabilní MG. trazodon (Trittico), mirtazapin ³
ANTI PSYCHOTIKA (neuroleptika)	od nejvyššího rizika k nejmenšímu: olanzapin, klozapin, quetiapin ⁴ dále chlorpromazin, levopromazin, sulpirid, zুক্লópentixol, flupentixol jestli je nutné léky z této skupiny podat, pak opatrně začít perorálně 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, THYMOSTABILIZÁTORY	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), mirtazapin, bupropion
ANXIOLYTIKA	téměř všechna – benzodiazepiny, bromazepam (Lexaurin), diazepam, klonazepam, oxazepam, chlórdiazepoxid (Elenium)	perorální benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku – alprazolam (Neurol, Frontin, Xanax) ⁶	tofisopam (Grandaxin), hydroxyzin (Atarax) ⁷

- 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 interakci s glukokortikoidy a imunosupresivy.
- Zopiclon (Imovane) – má podobný charakter jako zolpidem, ale nemáme s ním zkušenosti, pravděpodobně je také možné ho podávat a kontraindikován je jen u nestabilní MG.
- Mirtazapin – považován za bezpečný, nemáme s ním tak velké zkušenosti, 1x viděno zhoršení u velmi nestabilní pacientky.
- Quetiapin – používaný relativně často, u některých diagnóz nezaměnitelný, na našem pracovišti jsme nepozorovali zhoršení, ale dávkovat velmi opatrně, a to i u neurologicky stabilních pacientů.
- Citalopram – nikdy jsme neviděli zhoršení, dle autorů Trillenberga P. et al, 2021 je citalopram rizikovější než escitalopram.
- Alprazolam (Neurol, Frontin, Xanax) – u stabilních pacientů by neměl být rizikový, ale jako standardní lék 1. volby ho v běžné praxi nadále nepoužíváme.
- Hydroxyzin (Atarax) – pozor na anticholinergní účinky, v běžné praxi je nevidáme.

<i>lékové skupiny</i>	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
ANTIEPILEPTIKA	mohou být všechna mírně riziková, nejvíce: fenobarbital, diazepam, oxcarbamazepin, ethosuximid	levetiracetam, carbamazepin, vigabatrin, fenytoin, gabapentin (vzácné riziko rozvoje MG)	jen vzácně případy zhoršení po valproátu (Depakine), lacosamidu, topiramátu, phenytoinu a lamotriginu (Lamictal) pregabalin (při pomalém titrování je většinou snášen) ⁸
ANALGETIKA		Ataralgin, Algifen (obsahují myorelaxancia), Coldrex, Morphin (vzácně může MG zhoršit, titrovat opatrněji, navíc ICHE mohou potencovat jeho efekt)	tramadol, paracetamol, paracetamol + kodein, ibuprofen, diclofenac, metamizol naproxen a další NSA, opatrně lze i opiátové náplasti
DALŠÍ NEUROLOGICKÉ LÉKY			
NEURODEGENERATIVNÍ	procyklidin (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		inhibitory cholinesterázy (titrovat opatrně, ale většinou jsou snášeny bez obtíží)
ANTIMIKROBIÁLNÍ LÉKY - ATB - ANTIVIROTIKA - ANTIMYKOTIKA - ANTIPARAZITIKA	absolutně kontraindikován: telithromycin (Ketek) další riziková dle závažnosti: <i>aminoglykosidy</i> (gentamycin, neomycin, kanamycin, méně relaxační účinek má amikacin a tobramycin) colistin <i>fluorochinolony</i> (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin) <i>makrolidy</i> ¹⁰ (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 ¹¹ (jestliže ano, pak spíše jen tablety a u stabilizované formy MG) vankomycin Normix (rifaximin), metronidazol ¹² antihelmetikum (pyrantel), rifampicin	cefalosporiny, karbapenemy - imipenem (Imipenem, Tienam), meropenem aciclovir (Herpesin, Zovirax), fluconazol (Mycamax), aztreonam (v zahraničí)

8. Pregabalin, gabapentin – obecně u neuropatických bolestí tyto léky většinou s postupnou titrací od nízké dávky podáváme, zhoršení vidáme výjimečně, preferujeme pregabaline 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 – tato skupina je nejspornější z rizikových, v některých seznamech jsou azithromycin a clarithromycin zmiňovány jen jako velmi mírně riziková ATB.

11. Klindamycin – CAVE: u vaginálních klindamycinových tablet je možná částečná systémová absorpce, viděli jsme jeden případ zhoršení.

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

<i>lékové skupiny</i>	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
OČNÍ		betablokátory timolol, betaxolol (Betoptic), cyclofenolat, tropicamide, echothiophate, proparacaine acetazolamid	CAVE: Maxitrol i Tobrex obsahují riziková atb, ale většinou se snáší
GIT - žaludeční obtíže - průjem - 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) niforuzazid (Ercefuryl) ondasetron ranitidin, omeprazol a další léky této skupiny
ANTIHYPER- TENZIVA a ANTIARYTMIKA	blokátory kalciových kanálů - zejména verapamil, 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), většinou je snášen dobře betablokátory - metoprolol (Betoloc, Egilok, Vasocardin), atenolol (Tenormin) blok Na kanálu - propafenon (Rytmonorm) ¹⁴ alfa blokátor (methyldopa-aldomet - dogeptyt) ¹⁵	ostatní antihypertenziva mimo blokátorů digoxin
HYPOLIPIDEMIKA	všechny statiny (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)		fibráty a ezetimib (Egitim, Ezetrol), přírodní produkty, biologická léčba PCSK9 (Repatha, Praluent ¹⁶), ale pozor, Inklisiran (Leqvio)
REVAMTOLOGIE a ANTIMALARIKA	Penicilamin, deriváty chininu - chlorochin (Delagil), chinidin, hydroxychlorochin (Plaquenil) TNF alfa inhibitory (etanercept atd.)		sulfasalzin, methotrexat, leflunomid, rituximab, tocilizumab, batoclimab
DÝCHACÍ CESTY	metacholinový bronchokonstrikční test Stoptusin a další léky, co obsahují spasmolytika (např. guaifenesin)		na dráždivý kašel Sinecod, codein na vlhký kašel mukolytika jako ambroxol (např. Mucosolvan), ACC long, Erdomed kapky do nosu relativně všechny (např. Nasivin, Olynt) první pomoc u astmatika na ICHE - B2mimetikum (Berodual, Atrovent)

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 (Betoloc) a atenolol (ostatní jsou již rizikové). Nejvíce rizikové jsou amiodaron a blokátory kalciových kanálů.

15. Methyldopa - 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 u jednoho pacienta k rozvoji zánětlivého onemocnění periferních nervů (CIDP).

<i>lékové skupiny</i>	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
IMUNOLOGICKÉ a VIROSTATIKA	bakteriální lyzáty (např. Immodin, Luivac, Isoprinosin)	Bronchovaxon pro infantibus 1 tbl. obden (používáme), Imudon velmi obezřetně při počínající infekci, ritonavir a peramivir Entecavir ¹⁷ jako prevence hepatitidy B	imunoglobuliny, amantadin ¹⁸ (Viregyt), oseltamivir (Tamiflu), zanamivir (Relenza), remdesivir, Lagevrio (molnupiravir) tenofovir (Viread) ¹⁹ jako prevence hepatitidy B
UROLOGICKÉ		anticholinergika – oxybutynin (Uroxal, Ditropan), trospium (Spasmed), propiverin (Mictonorm), solifenacin, butylscopolamin (Buscopan) a další blokátory alpha - adrenoceptoru - doxazosin, tamsulosin tricyklická antidepresiva 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 sildenafil
ANESTETIKA celková a lokální, analgosedace	lokální: prokain, benzokain, tetralin, kokain (estery) celková: viz doporučení pro anesteziology!!! lépe tolerovány jsou depolarizující (succinylcholinjodid) periferní myorelaxancia	lokální: bupivacain (Marcain) ²⁰ , lignocaine (Xylocaine) analgosedace - za sledování lze použít: midazolam, fentanyl	lokální: <i>amidy:</i> lidokain + prilokain (Emla), trimekain (Mesokain), mepivakain <i>amido-estery:</i> artikain (Supracain, Ubistezin) analgosedace: Oxid dusný, Propofol
GYNEKOLOGICKÉ	intravenózní ICHE v graviditě magnesium iv 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 ²¹ , checkpoint inhibitory ²² - Anti PD-1, PDL1 nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda) a další vincristin, oxaliplatina, etoposid ²³	Fludarabine Eligard (leuprorelin) – jen u stabilních s opatrností lze podat i režim FOLFIRINOX s vynecháním atropinu Cisplatina ²⁴ , adiramycin, gemcitabin + capecitabin, monoterapie paclitaxelem doxorubicin Interleukin (IL)-2	gemcitabin v monoterapii cyclophosphamid rituximab, belimumab

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

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

19. Tenofovir (Viread) – nemáme s ním zkušenosti, v literatuře je jeden case report, zatím je doporučován použít u pacienta v myastenické krizi před podáním rituximabu.

20. Bupivacain (Marcain) – patří mezi amidy, které jsou preferovány nad estery. Bývá někdy zmiňován jako mírně rizikový, pravděpodobně protože má dlouhodobější účinek.

odkazy 21 - 24 pokračují na další straně

21. Inhibitory tyrozinkinázy – jsou užívány v onkologii, kde může vzniknout myastenický syndrom, ale jedná se o vzácnou komplikaci. Dle současných znalostí by to asi nevyklučovalo u stabilních pacientů zvažení této léčby, ale nutno individuálně s ošetřujícím lékařem.
22. Checkpoint inhibitory – také nutno přistupovat individuálně se zvažím benefit/risku a přání pacienta, za krytí vyšší dávkou glukokortikoidů. Dle literatury bývá ale až 2/3 případů MG závažných.
23. Etoposid – nemáme velkou zkušenost, dle literatury může dojít k zhoršení MG, možná i blokádu NS přenosu, nejsme schopni posoudit, zda je výrazně nebo mírně rizikový.
24. Cisplatina – také na hranici mezi více a méně rizikovými léky, ale celou zmiňovanou skupinu (bud' cisplatina, adriamycin, cyklofosfamid nebo kombinace gemcitabin a capecitabin nebo monoterapii paclitaxelem s antialergickou premedikací kortikoidy - dexamethason) používá naše onkologie u pacientů s thymomem, čili měla by být pacienty s myastenií relativně snášena.

<i>lékové skupiny</i>	Více rizikové *	Mírně rizikové **	Možné podat
REHABILITACE	hřejivé procedury	některá elektroléčba, magnetorepie	
RŮZNÉ DALŠÍ			
Antiagregace	Dipyridamol ²⁵		
Antihistaminika		bisulepin (Dithiaden) ²⁶	ostatní antihistaminika cetirizin (Zodac), desloratidin (Aerius) a další
Ionty	magnesium iv a po nad 1000 mg/den desferoxiamin (Desferal) ²⁷		calcium, kalium, magnesium po do 1000 mg Maltofer <i>apod.</i>
Hubnutí			Ozempic (semaglutid) Saxenda (liraglutid) Mounjaro (tirzepatid) ²⁸
Kouření		nikotinové náplasti a žvýkací gumy	
Osteoporóza			denosumab (Prolia), biphosphonáty ²⁹ a <i>pravděpodobně i další léky na osteoporózu</i>
Radiologie		jodizované kontrastní látky	
Roztroušená skleróza		glatiramer acetate, IFNbeta ³⁰ alemtuzumab ³¹	

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

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

27. Desferoxiamin (Desferal) – může zhoršit myastenií při léčbě hematochromatózy.

28. Mounjaro (tirzepatid) – zatím není znám případ zhoršení myastenie po podání tohoto léku, ale jsou udávány jiné neurologické autoimunitní komplikace (CNS), pravděpodobně z důvodu uvolnění většího množství cytokinu včetně IL-6, mechanismus ale není přesný známý.

29. Alendronat (bifosfonáty) – může způsobit svalovou slabost, obecně ale negativní zkušenosti s bifosfonáty na našem pracovišti nemáme.

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

31. Alemtuzumab (Lemtrada) může indukovat MG.

Více rizikové* *s četným zhoršením u pacientů s MG nebo jsou zmiňována 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

NSA – nesteroidní antiflogistika

PCSK9 – proproteinové konvertázy subtilisin/kexinového typu

po – perorálně, per os

iv – 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 použit je důležité si uvědomit mechanismus účinku léku a tím posoudit riziko:

- 1) přímý zásah do mechanismu 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 (inhibitorů 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), někdy i k svalové slabosti.
- ♦ Diuretika mohou při prednisonové kúře akcentovat hypokalémii a tím svalovou slabost.
- ♦ Kortikoidy mohou zhoršovat svalovou slabost při intravenózním podání a při rychlém navýšení kortikoidů. Riziko zhoršení je zejména v prvních 14 dnech, a hlavně u těžkých bulbárních syndromů. Iv aplikace Methylprednisolonu by proto měla probíhat na JIP. Parenterálně podaný dexamethazon a hydrocortizone jsou většinou snášeny dobře. Kortikoidy ve vysokých dávkách mohou způsobit steroidní myopatii.

Vakcinaci u pacientů s MG

- ♦ Již nepovažujeme za tak striktně kontraindikovanou a u stabilních pacientů, kde rizika nemoci převažují nad riziky očkování, je možné vakcíny podat.
- ♦ Každé očkování ale v určitém procentu nebo promile případů zhoršení může indukovat.
- ♦ U imunosuprimovaných pacientů není možné očkovat živými vakcínami.
- ♦ V současné době lze očkovat zejména proti tetanu (včetně kombinace s černým kašlem), COVIDu-19, chřipce, pneumokokovi apod.
- ♦ Rozhodnutí je vždy individuální. Vždy je nutná konzultace s ošetřujícím lékařem.
- ♦ U tetanu a vždy, kdy je to možné, doporučujeme zkontrolovat hladiny protilátek a jsou-li dostatečné, pak očkování odložit.
- ♦ Očkování by nemělo probíhat při zhoršení stavu a dávkách prednisonu vyšších jak 20 mg Prednisonu.

MUDr. Michaela Týblová a kolektiv MG centra

Zdroj:

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

Shuja S. et 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
Trillenber P. et al, "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. Volney LS et al. *Gabapentin-induced exacerbation of myasthenia gravis. Muscle Nerve.* 2010 Jul;42(1):149. doi: 10.1002/mus.21708
Kesikburun S et al. Exacerbation of myasthenia gravis by alendronate. *Osteoporos Int.* 2014 Sep;25(9):2319-20. doi: 10.1007/s00198-014-2768-4. Epub 2014 Jun 17