VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE
U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | IČ: 00064165, tel.: 224 961 111 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz
Neurologická klinika | Kateřinská 30, 128 08 Praha 2

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS (MG)

Lékové skupiny	Rizikové		Možné podat
	Více rizikové*	**Mírně rizikové****	
Hypnotika	benzodiazepiny, flunitrazepam (Rohypnol), barbituráty	benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku – midazolam melatonin[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, 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), 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]
Antiepileptika	většina je mírně riziková, výrazně více rizikové jsou: fenobarbital, diazepam,	levetiracetam, carbazepin, vigabatrin, fenytoin,	jen vzácně případy zhoršení po valproátu (Depakine), lacosamidu, topiramátu,

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS (MG)

	oxcarbamazepin, ethosuximid, gabapentin (existuje kazuistika rozvoje MG)	pregabalin (v nižších dávkách je většinou snášen)[8]	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			
Neurodegenera-tivní	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		kognitiva – (inhibitory cholinesterázy) titrovat opatrně, ale většinou jsou snášeny bez obtíží
Antimikrobiální léky (ATB a další), antivirotika viz. imunologické léky	<u>absolutně kontraindikován</u>: telithromycin (Ketek) další riziková dle závažnosti: **aminoglykosidy** (gentamycin, neomycin, kanamycin, méně relaxační	relativně nejméně riziková: sultamicilin-tosilát (Unasyn), **piperacilin,** amoxicilin (Augmentin), pivmecilinam (Pivinorm) a další deriváty PNC (jako nejvíce rizikový z této skupiny je ampicilin)	cefalosporiny, karbapenemy – imipenem (Imipenem, Tienam), meropenem aciclovir (Herpesin, Zovirax), fluconazol (Mycomax),

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS (MG)

	účinek má amikacin a tobramycin) colistin **fluorochinolony** (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin) **makrolidy**[10] (erytromycin, azithromycin, clarithoromycin)	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] vankomycin Normix (rifaximin), metronidazol[12] antihelmetikum (pyrantel), rifampicin	v zahraničních odkazech se ještě udává aztreonam
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	Novější blokátory kalciových kanálů – amlodipine (Agen)	ostatní antihypertenziva mimo blokátorů

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS (MG)

	i felodipine, nifedipine, diltiazem **betablokátory** - propranolol, carvediol, sotalol blok Na kanálu (Lidokain)- procainamid, lignokain blok K kanálu – amiodaron	betablokátory – metoprolol (Betaloc, Egilok, Vasocardin), atenolol (Tenormin) blok Na kanálu – propafenon (Rytmonorm) [14] alfa blokátor (mehtyldopa – aldomet – dopegyt) [15]	Digoxin
Hypolipidemika	všechny statiny (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)		fibráty a ezetimib (Egitim, Ezetrol), přírodní produkty inclisiran, biologická léčba PCSK9 (Repatha, Praluent), ale pozor[16]
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 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) 1. pomoc u zhoršeného dýchání u astmatika na ICHE B2mimetikum (Berodual, Atrovent), obsahují fenoterol + ipratropium

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS (MG)

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 (Viregyt), oseltamivir (Tamiflu), zanamivir (Relenza), remdesivir, Lagevrio (monlnupiravir) tenofovir (Viread) jako prevence hepatitidy B [18]
Urologické léky		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
Léky používané k celkové a lokální anestezii, k analgosedaci	celková: viz. doporučení pro anesteziology!!! lépe tolerovány jsou depolarizující (succinylcholinjodid) periferní myorelaxancia lokální: prokain, benzokain, tetralin**,** 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
Gynekologické	intravenózně (i.v.) inhibitory acetylcholiesterázy (ICHE) v graviditě magnezium 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
Rehabilitace	teplé procedury	některá elektroléčba, magnetorepie	

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS (MG)

Další	magnezium i.v. a p.o. nad 1000 mg/den desferoxiamin (Desferal) [20]	bisulepin (Dithiaden) [21]	calcium, kalium, magnezium p.o. do 1000 mg
		nikotinové náplasti a žvýkací gumy	ostatní antihistaminika (Zodac), desloratidin (Aerius) a další
		glatiramer acetate, IFNbeta [23]	
	Dipyridamol[22]	alemtuzumab[24] Interleukin (IL)-2	denosumab (Prolia), biphosphonáty
		jodizované kontrastní látky	
Onkologické léky	Interferon alfa, Inhibitory tyrozinkinázy[25], checkpoint inhibitory[26] 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 vynecháním atropinu, Cisplatina, adiramycin, gemcitabin + capecitabin, monoterapie paclitaxelem[27] doxorubicin	gemcitabin v monoterapii cyclophosphamid

Vysvětlivky
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

Zkratky
ATB – antibiotika, ICHE – inhibitory cholinesterázy, IFN – interferon, IVF – in vitro fertilizace, IL-2 – interleukin 2, MG – myasthenia gravis, PCSK9 – proproteinové konvertázy subtilisin/kexinového typu, p.o. – perorálně, 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

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS (MG)

Komentáře k tabulce

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 nevídáme.
8. Pregabalin, gabapentin – obecně u neuropatických bolestí tyto léky většinou s postupnou titrací od nízké dávky podáváme, zhoršení vídáme výjimečně, samozřejmě 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 – standardně jsou řazeny mezi nejrizikovější skupiny, ale občas je azithromycin a/nebo clarithoromycin zmiňován jen jako velmi mírně rizikové ATB.
11. Klindamycin – CAVE: u vaginálních klindamycinových tablet je možná částečná systémová absorpce, máme jeden případ zhoršení.
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 (Rhytmonorm), 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 zánětlivého onemocnění periferních nervů (CIDP).
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. 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 zmiňován, protože má dlouhodobější účinek.
20. Desferoxiamin (Desferal) ¯ může zhoršit myastenii při léčbě hematochromatózy.
21. Bisulepin (Dithiaden) – pro jistotu nepodáváme, rizikový je ale asi zejména u nestabilních pacientů, a to pro svůj tlumivý efekt.

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS (MG)

22. Dipyridamol –součást léku Aggrenox, udává se interakce s pyridostiminem.
23. Glatiramer acetate (Copaxone), IFN beta – dle naší zkušenosti v běžné praxi zhoršení myastenie nevídáme.
24. Alemtuzumab (Lemtrada) může indukovat MG.
25. Inhibitory tyrozinkinázy – jsou léky užívané v onkologii, kde může vzniknout myastenický syndrom, ale jedná se o vzácnou komplikace. Dle současných znalostí by to asi nevylučovalo u stabilních pacientů zvážení této léčby, ale nutno individuálně s ošetřujícím lékařem.
26. Checkpoint inhibitory – také 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.
27. Celou zmiňovanou skupinu cisplatina – paclitaxel používá naše onkologie u pacientů s thymomem čili měla by být pacienty s myastenií relativně snášena.

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 mechanismu nervosvalového přenosu
(magnezium, 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 vybrat ji. 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 příznaků (bradykardie, křeče, slinění) + svalová slabost.
Diuretika mohou při prednisonové kúře akcentovat hypokalémii 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, Dexamenthazon v dávce 8–16 mg není výrazně rizikový) by měla probíhat na JIP.
Účinek kortikoidů mírně interferuje s nervosvalovým přenosem a také indikuje steroidní myopatii.

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS (MG)

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 neživými vakcínami, a to proti tetanu, černému kašli, COVID-19, chřipce a pneumokokovi, 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 zkontrolovat hladiny protilátek a jsou-li dostatečné, pak očkování odložit.
Imunologové doporučuji provádět obecně vakcinaci u autoimunitně disponovaných pacientů za krytí antihistaminiky (např. Zodac, ne Dithiaden) v den vakcinace a den poté. Vhodná je i dávka p.o. kortikoidů do 15 mg.

MUDr. Michaela Týblová, Ph.D. a kolektiv MG centra

Zdroje

Osobní zkušenosti
www.myastheniagravis.cz
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 https://www.mdpi.com/journal/jcm

P. Trillenberg, A. Katalinic, K. Junghanns, 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.