



Přehledy-názory-diskuse

Farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu u myasthenia gravis

MUDr. Jiří Piřha

Neurologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Souhrn

Piřha J. **Farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu u myasthenia gravis.** *Remedia* 2004;14:485–494.

Nervosvalový přenos může být negativně ovlivněn řadou toxinů či léčiv, které mohou manifestovat nebo zhoršit klinické příznaky myasthenia gravis. Zvážení benefitu léčby přidružených chorob a míry rizika případného zhoršení myasthenia gravis je někdy velmi obtížné. V současné době však lze ve většině případů nalézt vhodné léčebné alternativy, které dovolí vyhnout se potenciálně rizikovým lékům. Znalost negativních farmakologických vlivů může pacienty uchránit před riziky spojenými se zhoršením choroby, či dokonce s myastenickou krizí.

Klíčová slova: nervosvalový přenos – nervosvalová ploténka – myasthenia gravis – farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu.

Summary

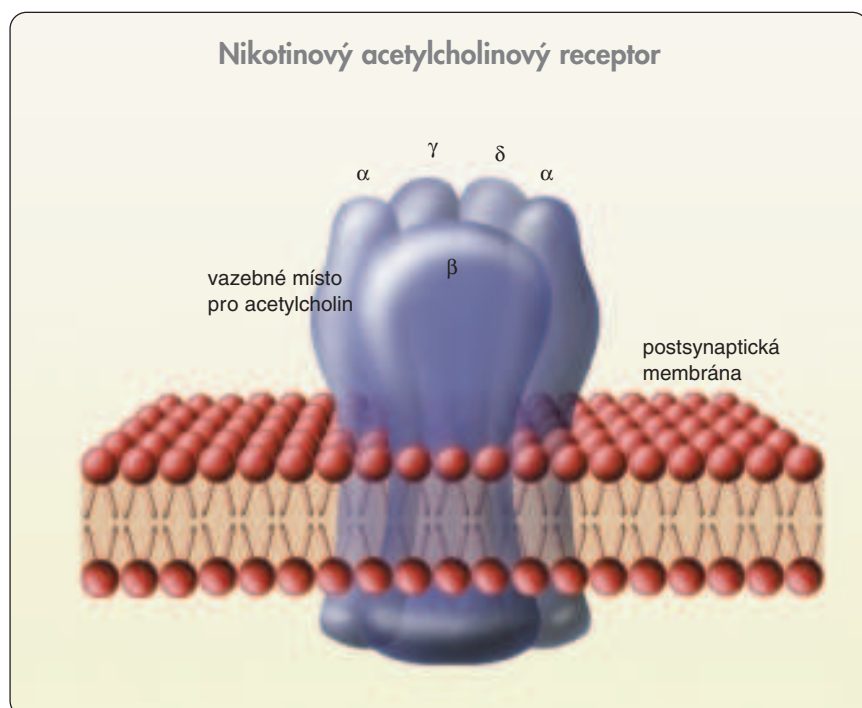
Piřha J. **Pharmacological effects on neuromuscular transmission in myasthenia gravis.** *Remedia* 2004;14:485–494.

Some toxins or pharmaceuticals may have negative effect on neuromuscular transmission and thus aggravate clinical symptoms of myasthenia gravis. In some cases, it may be very difficult to weigh potential benefit from the treatment of comorbidities against the level of risk of aggravation of myasthenia gravis. Nevertheless, in most cases therapeutic alternatives can currently be found to avoid prescription of high-risk medicines. Awareness of potential negative pharmacological effects is of relevance to the protection of the patient against risk of aggravation of the disease or even of myasthenic crisis.

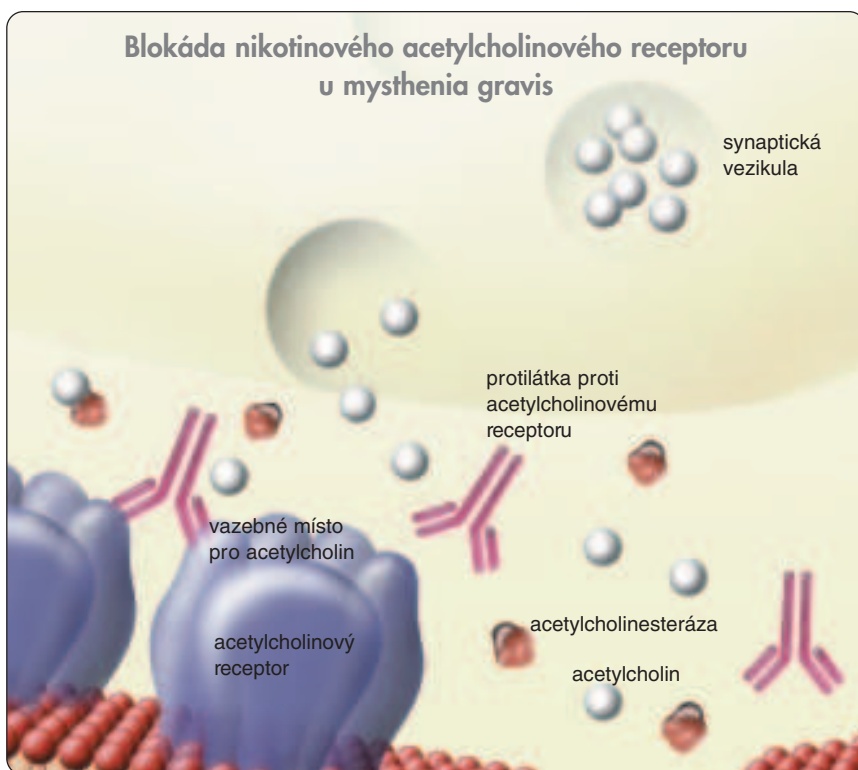
Key words: neuromuscular transmission – neuromuscular junction – myasthenia gravis – pharmacological effects on neuromuscular transmission.

Úvod

Myasthenia gravis (MG) je chronické autoimunitní onemocnění, při němž dochází k poruše nervosvalového přenosu. Ten je realizován jednoduchou synapsí tvořenou periferním zakončením motorického nervu a postsynaptickou membránou na příčně pruhovaném svalu. Presynaptická část obsahuje kromě jiného též synaptické vezikuly obsahující acetylcholin (ACh). Nervový akční potenciál zvýší influx iontů kalcia v oblasti terminálního zakončení periferního nervu po předchozí depolarizaci presynaptické membrány, což způsobí uvolnění ACh do synaptické štěrbiny. Acetylcholin se pak naváže na nikotinový acetylcholinový receptor (AChR), který je exprimován na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. Po této vazbě nastane zvýšený průnik iontů kalia a natria otevřením acetylcholinového ionoforu, dojde k depolarizaci postsynaptické membrány a následně svalové kontrakci. AChR je transmembránový protein, který se skládá z pěti podjednotek (2 heterodimery α , β , δ a ϵ) (obr. 1).



Obr. 1



Obr. 2

Elektrofyzilogicky lze neuromuskulární transmissi registrovat na postsynaptické membráně jako ploténkový potenciál (EPP). Miniaturní ploténkový potenciál (MEPP) je odrazem spontánního výlevu kvanta ACh obsaženého v jedné synaptické vezikule. Svalový akční potenciál se pak registruje v oblasti svalového vlákna v průběhu jeho kontrakce.

Porucha nervosvalového přenosu u MG je způsobena blokádu AChR patologickými autoprotiilátkami (obr. 2). Tyto protiilátky se dají prokázat u 80 % pacientů s MG, u dalších nemocných se mohou na blokádu nervosvalového přenosu podílet protiilátky proti svalové specifické tyrosinkináze (MuSK), která umožňuje inkorporaci AChR vazbou rapsynu do postsynaptické membrány. Rozhodující roli v imunopatogenezi MG hraje zejména v mladším věku thymus. Ten obsahuje myoidní buňky s antigenními epitopy AChR, které jsou rozpoznávány v kontextu s MHC molekulami jako cizorodé. Autoreaktivní T lymfocyty pak stimulují B buňky k produkci auto-protiilátek.

Překročením funkční rezervy v počtu blokováných či destruovaných receptorů se manifestují klinické příznaky onemocnění, které se projeví nadměrnou svalovou unavitelností a slabostí kosterního svalstva. Predilekčně jsou postiženy svaly okohybné, faciobulbární, šjívové a pletencové. Generalizovaná forma MG postihuje různé svalové skupiny, forma fokální pouze svaly extraokulární. Včasným stanovením diagnózy a moderními terapeutickými postupy je možné dosáhnout

u více než 80 % pacientů dlouhodobé klinické remise, přesto za některých okolností může dojít k exacerbaci choroby, která může vyústit dokonce do myastenické krize. Mezi rizikové faktory patří zejména psychický stres, infekty, ale i některá farmaka.

Diagnóza MG se opírá o klinické vyšetření, pokles amplitudy sumačního svalového akčního potenciálu při repetitivní stimulaci periferního nervu, případně o průkaz protiilátek proti AChR. U 10–15 % pacientů je MG asociována s thymomem.

Prevalence onemocnění u euroidní rasy je v mírném pásmu okolo 200 pacientů na 1 milion obyvatel. Častěji jsou onemocněním postiženy mladší ženy a starší muži. Onemocnění může být asociováno ve zvýšené míře s jinými autoimunitními chorobami, zejména z okruhu tyreogastrické skupiny či onemocnění pojiva.

Symptomatická terapie MG spočívá v podávání inhibitorů cholinesterázy, které zvyšují nabídku ACh v oblasti nervosvalové ploténky. Lékem první volby je pyridostigmin (Mestinon), dále se využívají neostigmin (Syntostigmin), ambenonium (Mytelase) a distigmin (Ubretid). Kortikoidy a imunosupresiva zasahují přímo do imunopatologických pochodů. Základním imunosupresivem je azathioprin (Imuran). U stabilizovaných pacientů, většinou ve věku do 60 let, se provádí thymektomie. Ke zvládnutí rychlé progresy choroby či k ovlivnění myastenické krize je užívána plaz-

maferéza či vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů [1].

K autoimunitní reakci může v ojedinělých případech dojít i v oblasti presynaptického zakončení periferního nervu. Protilátky proti vysokonapěťovým kalciovým kanálům mohou ovlivnit nervosvalový přenos u Lambertova-Eatonova myastenického syndromu (LEMS). U neuromyotonie, která se projevuje kromě svalové slabosti i myokloniemi, se mohou prokázat protiilátky proti kalciovým kanálům.

Řada rostlinných a živočišných toxinů a farmak zhoršuje nervosvalový přenos, nebo dokonce indukuje autoimunitní MG. Jejich účinek spočívá zejména v blokáde propagace nervového akčního potenciálu, ovlivnění transmembránové propagace iontů v oblasti terminálního zakončení periferního nervu nebo postsynapticky, v redukcii uvolnění ACh ze synaptických vezikul, blokáde a snížení exprese AChR a v ovlivnění svalové kontrakce (obr. 3). Z rostlinných toxinů je neznámější alkaloid kurare, který blokuje nervosvalový přenos tím, že vazbou na ACh zabrání průniku iontů natria a kalia AChR ionoforem. Stejně působí některé hadí jedy ze skupiny α -toxinů. Bungarotoxin blokuje uvolnění ACh z presynaptického zakončení. Jeho aplikace v experimentu zásadním způsobem objasnila molekulární mechanismy nervosvalového přenosu.

Farmaka, která ovlivňují neuromuskulární transmissi, mohou buď indukovat autoimunitní MG, či zhoršit klinické projevy choroby přímo, či zprostředkovaně snížením účinku léčiv u MG podávaných.

Léčiva, která mohou indukovat myasthenia gravis

Mezi léčiva, která mohou indukovat autoimunitní MG, patří zejména penicillamin a interferon- α . Manifestace MG byla opakovaně pozorována po provedení transplantace kostní dřeně. Počátek klinických příznaků je patrný během několika týdnů či měsíců od zahájení léčby. Průkaz protiilátek proti AChR je poměrně častý. Klinický obraz se podobá idiopatické MG. Zlepšení klinických příznaků většinou nekoreluje s vysazením léků. Kromě indukce MG mohou tyto léky manifestovat též zánětlivou myopatii či neuromyotonii [2].

Penicillamin

Penicillamin je indikován u Wilsonovy choroby, cystinurie, revmatoidní artritidy a jiných autoimunitních onemocnění. První zmínky o manifestaci MG po nasazení penicillaminu u pacientů léčených pro revmatoidní artritidu pocházejí z roku 1975 [3]. Po jeho užívání byly popsány projevy i jiných imunitně zprostředkovaných chorob. Jednalo se např. o systémový lupus erythemato-

des, nefritis s depozity imunitních komplexů, pemfigus, sklerodermii a polymyositidu. Je zajímavé, že vyšší incidence indukované MG se objevuje u pacientů léčených pro revmatoidní artritidu, oproti nemocným s Wilsonovou chorobou, což koresponduje s častější asociací MG s jinými autoimunitními chorobami. V těchto případech je možné, že MG byla přítomna subklinicky již před nasazením léčby [4].

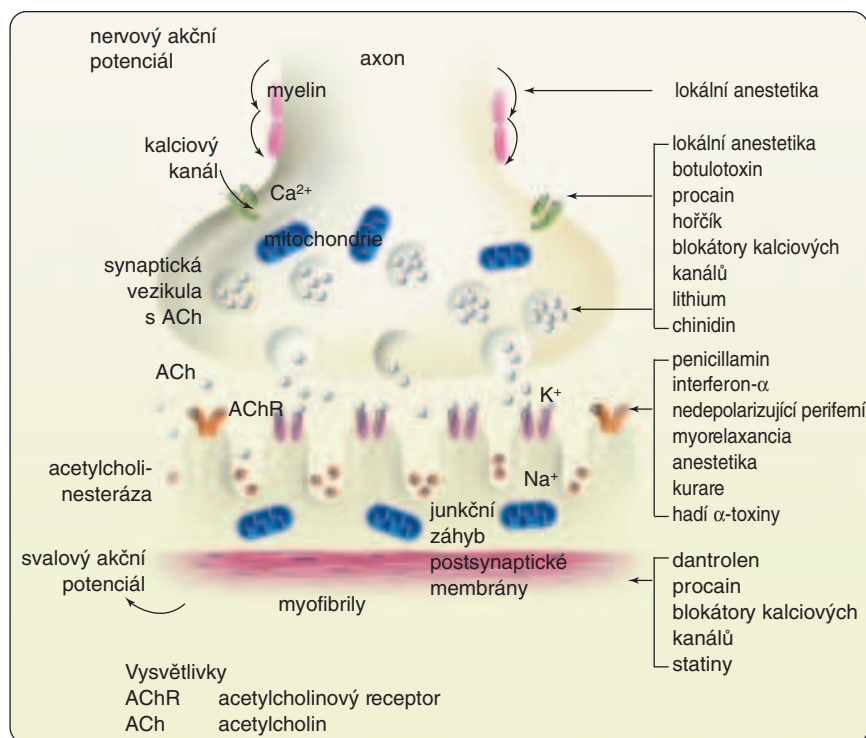
Myasthenia gravis se manifestuje u 1–7 % pacientů užívajících penicillamin [5]. První klinické příznaky se objevily od 2 do 12 měsíců od počátku jeho užívání. Po jeho vysazení došlo ke klinické remisi do jednoho roku u 70 % pacientů [6]. Klinické příznaky indukované MG jsou zpravidla mírné, často s izolovaným postižením extraokulárních svalů. Byly však popsány i případy s rychlou progresí a potřebou mechanické plicní ventilace [7]. U nemocných jsou nalézány zvýšené titry protilátek proti AChR, typické elektrofyziologické nálezy a ústup obtíží po nasazení inhibitorů cholinesterázy [8].

Mechanismus penicillaminem indukované MG není znám. Genetické studie prokazují zvýšený výskyt haplotypu DR1 HLA antigenů oproti idiopatické autoimunitní MG, kde se nachází větší zastoupení antigenů B8 a DR3 [9]. Studie s purifikovaným AChR, izolovaným z elektrického orgánu rejnoka, ukazují kovalentní vazbu ke dvěma receptorovým podjednotkám, a sice α a γ [10]. Redukce sulfoxidační kapacity pozorovaná u většiny pacientů může svědčit o zvýšené predispozici pacientů s nízkou sulfoxidací receptorů [11].

Interferon- α

Pacienti léčení interferonem- α mohou produkovat celou řadu autoprotilátek a autoimunitních chorob. První referenze o interferonem- α indukované MG pocházejí z roku 1995, kdy byl popsán případ séropozitivní generalizované MG u 66letého muže, u kterého se projeví první příznaky onemocnění 6 měsíců po zahájení terapie pro leukémii [12]. Sami jsme pozorovali manifestaci generalizované MG s fulminantním průběhem po nasazení interferonu- α u pacienta s idiopatickou polyglobulií. Další případy byly referovány u nemocných během léčby interferonem- α pro maligní onemocnění [13]. Generalizovaná MG se může objevit i při terapii interferonem- α pro hepatitidu C, i když byly popsány případy asociace MG s hepatitidou C nezávisle na léčbě interferonem [14].

Expresí interferonu- γ na motorické plátně transgenních myši navodí abnormální humorální reakci na postsynaptické membráně a způsobí generalizovanou svalovou slabost s abnormálními



Obr. 3 Farmakologická a toxická blokáda nervosvalového přenosu

nervosvalovým přenosem a zlepšením po podání inhibitorů cholinesterázy [15]. Ojedinelé pozorování indukce MG bylo popsáno v souvislosti s terapií glatirameracetátem u roztroušené sklerózy [16].

Transplantace kostní dřeně

Indukovaná MG a polymyositida je jedním z projevů pozdních postrtransplantačních komplikací v rámci „graft-versus-host disease“ [17,18]. První referenze pocházejí již z roku 1983, kdy byl popsán případ manifestace MG u pacienta s thymomem a průkazem antistriálních protilátek [19]. MG se projevuje jako v předchozích případech generalizovanou svalovou slabostí a unavitelností, častým průkazem protilátek proti AChR, u některých pacientů dokonce před transplantací. První příznaky byly pozorovány od několika měsíců do 10 let po transplantaci [20]. Většina pacientů se zlepšila až po nasazení imunopresivní terapie [19].

Léčiva, která mohou zhoršit klinické příznaky myasthenia gravis ovlivněním nervosvalového přenosu

Léčiva, která ovlivňují nervosvalový přenos, mohou svým působením manifestovat dosud latentní MG, či mnohem častěji mohou zhoršit příznaky již diagnostikovaného onemocnění.

Možné zhoršení klinických příznaků závisí na aktuálním stavu konkrétního pacienta, záleží též na míře rizika určitého typu léčiva. Zatímco některá farmaka mohou akcentovat známky klinické

slabosti a unavitelnosti téměř vždy, jiná jen za výjimečných situací, např. při souběhu s jinými provokujícími činiteli, např. infekcí, stresem, hormonální poruchou apod. U pacienta stabilizovaného, bez klinických příznaků onemocnění, je menší pravděpodobnost, že podáním rizikových léků dojde ke zhoršení choroby. I když existují poměrně bohaté literární zkušenosti, znalost průběhu choroby u konkrétního nemocného je výhodou při zvažování, do jaké míry je léčivo rizikové. Vždy je třeba zvážit nebezpečí potenciálně rizikového léčiva oproti jeho přínosu. Větší možnost zhoršení MG hrozí starším, polymorbidním pacientům, kteří užívají kombinace různých léčiv, kdy zpomalená biotransformace způsobuje kumulaci léčiv v organismu, a tím větší vliv na nervosvalový přenos.

Periferní svalová myorelaxancia

Periferní svalová relaxancia mají vysokou afinitu k nikotinovým AChR. Depolarizující farmaka současně působí jako agonisté ACh, čímž vyvolávají dlouhodobou depolarizaci postsynaptické membrány. Nedepolarizující relaxancia nejsou schopna působit jako agonisté, což brání depolarizaci postsynaptické membrány. Některá z nich působí i v oblasti presynaptické. U pacientů s MG či LEMS již relativně malé množství nedepolarizujících relaxancií vyvolá protražovaný nervosvalový blok. Dávka a délka podávání farmak, doprovodná léčba, elektrolytová dysbalance, renální insuficience a tíže nemoci ovlivňují trvání nervosvalové blokády [21]. Účinek

Tab. 1 LÉČIVA, KTERÁ JSOU U MYASTHENIA GRAVIS RIZIKOVÁ, DOSTUPNÁ V ČR

skupina	účinná látka	přípravek, léková forma
periferní myorelaxancia	pancuronium	Pavulon, inj
	vecuronium	Norcuron, inj
	atracurium	Atracurium besylate Genthon, inj; Tracrium, inj
	pipecuronium	Arduan, inj
	rocuronium	Esmeron, inj
	mivacurium	Mivacron, inj
	cisatracurium	Nimbex, Nimbex forte, inj
centrální myorelaxancia	botulotoxin	Botox, inj plv; Dysport, inj sic
	carisoprodol	Scutamil C, tbl obd
	baclofen	Baclofen, tbl
	tizanidin	Sirdalud, por tbl obd
	tolperison	Mydocalm, tbl obd, por tbl flm, inj
	thiocolchicosid	Muscoril cps por, inj sol
	tetrazepam	Myolastan, por tbl flm
	mephenoxalon	Dorsiflex, tbl; Dimexol, por tbl nob
	guaifenesin	Guajacuran, drg, inj
	dantrolen	Dantrolen, inf sic
	celková anestetika	thiopental
fentanyl		Fentanyl Torrex, inj; Fentanyl Janssen, inj
alfentanil		Rapifen, inj sol
sufentanil		Sufentanil Torrex, inj sol; Sufenta, Sufenta forte, inj
remifentanil		Ultiva, plv sol
ketamin		Narkamon, inj; Calypsol, inj sol
propofol		Propofol, inj/inf eml; Diprivan, inj eml
lokální anestetika esterového typu	procain	Injectio procaini chloridi, inj
anxiolytika	diazepam	Apo-diazepam, por tbl nob; Diazepam Desitin rect. tube, enm; Diazepam Biotika, inj sol; Diazepam Slovakofarma, tbl; Apaurin, inj sol; Stesolid, enm
	chlordiazepoxid	Defobin, drg; Elenium, drg
	medazepam	Ansilan, por cps dur
	oxazepam	Oxazepam, tbl
	lorazepam	Tavor, por tbl nob
	bromazepam	Lexaurin, por tbl nob
	alprazolam	Frontin, tbl; Neurol, por tbl nob; Neurol SR, por tbl flm; Helex, tbl; Xanax, por tbl nob; Xanax SR, tbl ret
hypnotika	buspiron	Anxiron, tbl; Buspiron Egis, tbl
	flunitrazepam	Rohypnol, inj, tbl obd
neuroleptika	midazolam	Midazolamm inj; Dormicum, inj sol, tbl obd
	lithium	Lithium carbonicum Slovakofarma, tbl; Contemamol, tbl ret
	chlorpromazin	Plegomazin, inj, por tbl obd

může zesilovat současné podávání kortikosteroidů [22]. U dlouhodobě ventilovaných pacientů může modifikovat klinický obraz polyneuromyopatie kritických stavů. Senzitivita pacientů k nedepolarizujícím relaxanciím je stejná u séropozitivních i séronegativních nemocných, zatímco pacienti s oční formou MG jsou k podání léčiv rezistentnější [23].

Se zvýšenou opatrností mohou být podána u nemocných s poruchou nervosvalového přenosu depolarizující myorelaxancia. Inhibice hydrolyzy ICHE může prodloužit jejich účinek. I když pacienti s MG lépe snášejí depolarizující relaxancia, může i jejich použití manifestovat latentní onemocnění. U pacientů se sníženou hladinou cholinesterázy v plazmě např. po provedené plazmaferéze byla popsána prolongovaná apnoe a svalová slabost i po podání depolarizujících farmak [24].

Centrální myorelaxancia

Botulotoxin je indikován u fokální dystonie a spasticity. Blokuje uvolnění acetylcholinu ze synaptických vezikul v terminálním zakončení periferního nervu. Dysfagie je nejčastější komplikací, která se může objevit do 2 týdnů po aplikaci botulotoxinu u spastické dystonie a dysfagie manifestované před léčbou [25]. U myastenických pacientů se může objevit svalová slabost i v oblastech vzdálených od místa aplikace [26]. Po aplikaci botulotoxinu byly popsány i případy myastenické krize [27]. Po lokální terapii botulotoxinem se manifestoval i LEMS [28]. Onemocnění s poruchou nervosvalového přenosu jsou tedy relativní kontraindikací k aplikaci botulotoxinu. Případy zhoršení MG byly popsány i u jiných centrálních myorelaxancií.

Zvláštní postavení má mezi těmito léčivy dantrolen. Jeho příznivý účinek se využíval při terapii spasticity např. u roztroušené sklerózy. Současná indikace dantrolenu je u maligní hypertermie a neuroleptického maligního syndromu. Mechanismus účinku spočívá v inhibici uvolnění kalcia ze sarkoplazmatického retikula [29]. I když bylo popsáno zhoršení myastenických příznaků po terapii dantrolenem, jeho podání z vitální indikace převyšuje riziko zhoršení MG [30].

Anestetika

U pacientů s prokázanou MG jsou známy případy protrahované svalové slabosti po podání celkových anestetik během operačních výkonů. Klinický obraz je někdy modifikován současnou aplikací periferních myorelaxancií. Inhalační anestetika mají přímý vliv na nervosvalový převod [31]. V experimentu tato farmaka snižovala senzitivitu k ACh a indukovala zkrácení otevření AChR se sníženou prostupností iontů natria a kalía [32].

Již v roce 1939 pozoroval Harvey myastenickou krizi po podání procainu [33]. Po celkovém podání procainu a lidocainu bylo patrné zhoršení myastenické slabosti u celé řady pacientů. Tyto léky mohou potencovat účinek jiných farmak blokuujících nervosvalový přenos. Lokální anestetika mají účinek presynaptický i postsynaptický. Snížením propagace nervového akčního potenciálu redukuje množství uvolněného ACh, současně dochází ke snížení senzitivity k ACh na postsynaptické membráně [34]. Lokální podání anestetik amidového typu je u MG relativně bezpečné, je třeba dát pozor na lékové interakce, protože zvyšují účinek nedepolarizujících periferních relaxancií, β -blokátorů apod.

Psychofarmaka

U skupiny anxiolytik a hypnotik jsou známy případy zhoršení svalové slabosti u pacientů s prokázanou MG. Zvláště rizikové jsou benzodiazepiny. Opakovaně bylo ověřeno, že bezpečně je podání hydroxyzinu a tofisopamu.

Subjektivní svalová slabost může být nežádoucím účinkem lithia. Po terapii lithiem byla popsána manifestace latentní MG [35]. Lithium může potencovat účinek ostatních léků blokuujících nervosvalový přenos [36]. Jeho mechanismus spočívá v tom, že se hromadí presynapticky, kompetitivně vytěsňuje kalcium, a tím ovlivňuje i syntézu ACh [37]. Jiné studie prokazují v experimentu snížený počet AChR v denervovaných svalových preparátech, což podporuje domněnku, že vzrůstá množství defektních receptorů bez ovlivnění jejich syntézy. První známky svalové slabosti se mohou objevit několik dnů po zahájení terapie lithiem.

U schizofrenních pacientů s MG byla patrná akcentace svalové slabosti po podání chlorpromazinu [38]. Ve studiích *in vitro* byl pozorován postsynaptický účinek s redukcí amplitudy MEPP a EPP bez změny obsahu ACh kvant nebo frekvence MEPP [39]. Jiné práce popisují prodloužený nervosvalový blok při kombinované terapii fenothiaziny a periferními svalovými relaxanciemi. Nárůst svalové slabosti byl pozorován i při terapii jinými psychofarmaky, např. amitriptylinem, haloperidolem apod.

Antiepileptika

Nemocní s MG mohou vykazovat vyšší incidenci epileptického syndromu. [40]. Phenytoin postihuje *in vitro* presynaptickou i postsynaptickou část nervosvalové transmise [41]. Některé studie ukazují, že phenytoin redukuje uvolnění kvant ACh presynapticky, současně ale nárůstem frekvence MEPP dochází ke zvýšení spontánního uvolňování ACh. Redukce amplitudy MEPP ukazuje i na postsynaptický účinek phenytoinu [42].

skupina	účinná látka	přípravek, léková forma
	fluphenazin	Moditen depot, inj
	perphenazin	Perfenazin Léčiva, tbl obd
	haloperidol	Apo-haloperidol, por tbl nob, gtt; Haloperidol-decanoat-Richter, inj; Haloperidol-Richter, inj, gtt, por tbl nob
	thioridazin	Thioridazin Léčiva, drg
	flupentixol	Fluanxol, drg; Fluanxol depot, inj
	zuclopenthixol	Cisordinol, por tbl flm; Cisordinol depot, inj; Cisordinol acutard, inj
	clozapin	Clozapin Desitin, por tbl nob; Leponex, tbl
	sulpirid	Sulpirol, por tbl nob, por cps dur; Prosulpin, tbl, por tbl nob; Dogmatil, por tbl nob, por cps dur, inj sol
	risperidon	Rispen, por tbl flm; Risperdal, sol, tbl obd, inj psut, por tbl dis
	amitriptylin	Amitriptylin Slovakofarma, tbl obd
antiepileptika	imipramin	Melipramin, tbl obd
	phenytoin	Sodanton, tbl; Epilan D Gerot, tbl; Epanutin parenteral, inj; Sanepil, tbl
	phenobarbital	Phenaemaletten, tbl; Phenaemal, tbl; Gardenal, inj sic; Luminal, inj
	gabapentin	Neurontin, cps
	carbamazepin	Apo-carbamazepin, tbl; Neurotop, tbl; Neurotop retard, tbl ret; Biston, tbl; Timonil petard, tbl; Tegretol CR, tbl ret
antirevmatika	ethosuximid	Petinimid, por cps mol, sir; Suxilep, gtt
	chloroquin	Delagil, tbl
	hydroxychloroquin	Plaquenil, tbl obd
	penicillamin	Metalcaptase, por tbl flm
anticholinergika	sulfasalazin	Sulfasalazin K, por tbl flm; Salazopyrin K-En, por tbl flm
	biperiden	Akineton, por tbl nob
	procyclidin	Kemadrin, por tbl nob
	benzatropin	Apo-benzotropine, tbl
	trospium chlorid	Spasmex, por tbl flm
	propiverin	Mictonetten, drg; Mictonorm, drg
blokátory vápníkových kanálů	oxybutynin	Ditropan, por tbl nob; Uroxal, por tbl nob
	amlodipin	Agen, por tbl nob; Amlozek, por tbl nob; Cardilopin, por tbl nob; Normodipine, por tbl nob; Orcal, por tbl nob, Zorem, por tbl nob; Norvasc, por tbl nob
	felodipin	Presid, por tbl ret; Auronal, por tbl ret; Plendil ER, por tbl ret; Felodipin-Ratiopharm, por tbl pro
	isradipin	Lomir, por tbl nob
	nifedipin	Corinfar retard, por tbl pro; Cordipin retard, tbl ret; Cordipin XL, tbl ret; Supracordin retard, tbl ret; Nifecard XL, por tbl ret
	nimodipin	Dilceren, tbl obd; Dilceren pro infusione, inf; Nimotop; por tbl flm; Nimotop S, inf, por tbl flm

skupina	účinná látka	přípravek, léková forma	
	nitrendipin	Nitrendipin-Ratiopharm, por tbl nob; Nitrepress, por tbl nob; Unipres, tbl; Lusopress, tbl; Baypress, por tbl nob	
	lacidipin	Lacipil, por tbl flm	
	nilvadipin	Escor, cps ret; Escor forte, cps ret	
	barnidipin	Vasexten, por cps rdr	
	verapamil	Verahexal, tbl obd; Verahexal KHK retard, por tbl pro; Verahexal RR, tbl ret; Verapamil AL, por tbl flm; Verapamil AL retard, por tbl ret; Verogalid ER, por tbl pro; Isoptin, por tbl flm; Isoptin SR, por tbl pro; Lekoptin, drg, inj, por tbl flm; Lekoptin retard, tbl	
antiarytmika	diltiazem	Blokalcin, por tbl nob; Blokalcin retard, por tbl pro; Diacordin, tbl; Diacordin retard, por tbl ret; Diacordin SR; cps ret	
	chinidin	Kinidin Dulures, por tbl pro	
	detajmium bitartrat	Tachmalcor, por tbl obd	
	prajmalin	Neo-Gilurytmal, por tbl flm	
β-blokátory	propafenon	Propafenon AL, tbl obd; Propanorm, por tbl flm; Prolekofen, inj, tbl obd; Profenorm, por tbl flm; Rytmonorm, tbl obd	
	metipranol	Trimepranol, tbl, inj	
	pindolol	Apo-pindolol, tbl	
	sotalol	Sotahexal, tbl; Sotalol AL, tbl; Sotalol SL, tbl; Sotalex mite, por tbl nob; Sotalex, por tbl nob, inj	
	bopindolol	Sandonorm, tbl	
	metoprolol	Metoprolol AL, tbl; Vasocardin, tbl; Vasocardin SR, por tbl pro; Betaloc ZOK, por tbl ret; Betaloc, tbl, inj; Betaloc SR, tbl ret; Egilok, tbl; Apo-metoprolol, tbl; Emzok, por tbl pro; Metoprolol AL, por tbl nob; Metoprolol AL retard, por tbl pro	
	atenolol	Atenolol AL, por tbl nob; Atehexal, por tbl flm; Atenobene, por tbl flm; Apo-atenolol, tbl; Tenormin, tbl obd, inj sol; Ateblocor, por tbl flm	
	acebutolol	Acecor, por tbl flm; Acebirex, por tbl flm; Sectral, por tbl flm; Apo-acebutolol, por tbl flm	
	betaxolol	Lokren, por tbl flm; Betaxa, por tbl flm	
	bisoprolol	Bisoprolol-Ratiopharm, por tbl nob; Bisocard, por tbl flm; Concor, tbl obd; Concor Cor, tbl obd; Bisogamma, por tbl flm; Kordobis, por tbl flm	
	celiprolol	Tenoloc, por tbl flm	
	esmolol	Breviblock, inj sol, inf cnc	
	carvedilol	Dilatrend, por tbl nob; Talliton, por tbl nob; Corgol, por tbl nob; Atram, por tbl nob	
	statiny	simvastatin	Simvastatin-Ratiopharm, por tbl flm; Simvax, por tbl flm; Simirex, por tbl flm; Simvacard, tbl obd; Simgal, por tbl flm; Simvor, por tbl flm; Zocor, por tbl flm; Simlip, por tbl flm; Vasilip, tbl obd

Klinická pozorování prokazují zhoršení svalové slabosti i MG po užívání barbiturátů a carbamazepinu. Studie *in vitro* ukazují, že barbituráty způsobují postsynaptickou blokádu, zatímco carbamazepin omezuje presynaptické funkce [43].

Údaje z poslední doby upozorňují na zhoršení séropozitivní MG do 3 měsíců po nasazení gabapentinu u pacientů se senzitivní bolestivou polyneuropatií či postherpetickou neuralgií [44,45]. Mechanismus ovlivnění neuromuskulární transmise gabapentinem není znám.

Antirevmatika

Chlorochin se kromě své původní indikace využívá k terapii revmatoidní artritidy, SLE a porphyria cutanea tarda. Kromě jiných neurologických komplikací, jako je periferní polyneuropatie a myopatie, může ovlivnit nervosvalový přenos. Účinkuje na presynaptické i postsynaptické úrovni, redukuje MEPP, způsobuje kompetitivní postjuncční blokádu. Chlorochin může přímým působením ovlivnit excitabilitu svalové membrány, může však indukovat autoimunitní MG, podobně jako penicillamin [46]. V prvním případě se klinické projevy svalové slabosti mohou objevit během prvního týdne po zahájení léčby a rychle ustupují po vysazení terapie [47]. V případě indukované autoimunitní MG u pacientů léčených pro revmatoidní artritidu a SLE se klinické příznaky onemocnění, fyziologické a imunopatologické projevy nelišily od idiopatické MG. Byly popsány případy manifestace MG při delším užívání chlorochinu v prevenci malárie [48].

Anticholinergika

Tato léčiva působí antagonisticky na muskarinových nebo nikotinových receptorech, či na obojích zároveň. V případech, kdy jsou indikována u pacientů s Parkinsonovou chorobou, selektivně ovlivňují muskarinové receptory v CNS a MG prakticky neovlivňují. V urologických indikacích byly popsány ojedinělé případy přechodného zhoršení myastenické slabosti při delším užívání těchto farmak.

Blokátory kalciových kanálů

Celá řada klinických pozorování svědčí o tom, že kalciové blokátory mají adverzní účinek na nervosvalové ploténce. V několika experimentálních pracích byla popsána redukce uvolňování ACh, ale i postsynaptická blokáda AChR [49]. Rozhodující roli má blokáda presynaptických P kalciových kanálů. [50]. Referován byl případ akutní respirační insuficience po podání verapamilu u pacienta s MG [51]. U pacienta s LEMS se dostavila exacerbace onemocnění po podání verapamilu [52].

β-blokátory

Podání β-blokátorů vedlo ke zhoršení příznaků MG [53]. U několika nemocných byla pozorována přechodná diplopie [54]. *In vitro* mikroelektrodové studie prokazují redukci amplitudy i frekvence MEPP, což prokazuje presynaptický i postsynaptický účinek β-blokátorů [55]. Oproti řadě klinických pozorování a experimentálním zkušenostem jiné práce neprokázaly při repetitivní stimulaci pokles amplitudy svalového akčního potenciálu po terapeutickém podání intravenózního propranololu [56].

Antiarytmika

Chinidin jako stereoizomer chininu může zvýraznit myastenickou slabost. Historické publikace dokonce doporučují aplikovat chinidin jako test v diferenciální diagnostice MG [57]. Řada prací upozorňuje na možnost provokace latentní nebo asymptomatické MG po podání chinidinu [58]. V terapeutických dávkách ovlivňuje ukládání či uvolňování ACh v synaptických vezikulách. Ve vyšších dávkách blokuje AChR. Po podání chinidinu byla pozorována akcentace svalové slabosti, navozená nedepolarizujícími i depolarizujícími svalovými relaxancii [58].

Statiny

S narůstající spotřebou hypolipidemik hrozí zvýšené riziko jejich nežádoucích účinků. U statinů je relativně vzácnou, zato závažnou komplikací myopatie. V literatuře však byl popsán i méně známý výskyt zhoršení či manifestace MG, zejména její oční formy [60,61].

Antibiotika

Již ze 40. a 50. let minulého století pocházejí zprávy o případech respiračního selhání po aplikaci antibiotik u experimentálních zvířat a u lidí [62]. Další práce prokazují zhoršení nervosvalového přenosu u nemocných s MG po podání antibiotik, často v kombinaci s jinými potenciálně rizikovými farmaky [63].

Aminoglykosidová antibiotika jsou jednou z nejrizikovějších skupin, které zhoršují nervosvalový převod a způsobují klinicky signifikantní svalovou slabost bez ohledu na způsob podání [64]. Klinické příznaky závisí na dávce a sérové hladině. ICHE, infuze kalcia a aminophenazon mohou přechodně zmírnit projevy svalové slabosti [65,66].

Elektrofyzilogické studie nervosvalových preparátů prokazují, že ovlivnění nervosvalového přenosu aminoglykosidovými antibiotiky je presynaptické či postsynaptické nebo kombinované a že závisí na konkrétním preparátu. Tobramycin více ovlivňuje presynaptické děje se sníženým uvolňováním ACh, oproti netilmicinu, který blokuje AChR na postsynaptické membráně [67]. Za-

skupina	účinná látka	přípravek, léková forma
antibiotika	lovastatin	Holetar, tbl; Apo-lovastatin, tbl; Medostatin, tbl; Mevacor, por tbl nob
	fluvastatin	Lescol, por cps dur; Lescol XL, por tbl pro
	atorvastatin	Sortis, por tbl flm; Tulip, por tbl flm
	gentamicin	Gentamicin Lek, inj sol
	amikacin	Amikin, inj sol
	streptomycin	Streptomycin, inj sic
	netilmicin	Netromycine, inj sol
	lincomycin	Neloren, inj; Lincocin, inj
	clindamycin	Dalacin, cps, inj; Kimicin, inj sol
	vankomycin	Edicin, plv sol; Vancocin, plv sol
	doxycyclin	Doxycyklin AL, tbl; Doxybene, cps, por tbl nob; Doxyhexal, tbl; Deoxymykoïn, tbl
	chloramphenicol	Chloramphenicol Léčiva, cps; Chloramphenicol ICN, inj plv sol
	erythromycin	Meromycin, plv sus; Erytromycin Ratiopharm TS, plv sus
	spiramycin	Rovamycine 1, 3, 5 mu plv inf
	azithromycin	Sumamed, cps, tbl obd, inj plv sol, plv sus; Azitrox, por tbl flm; Zitrocin, por tbl flm, por cps dur, inf plv sol, por gra sus
	ofloxacin	Zanocin, tbl obd; Taroflox, tbl obd; Ofloxin, tbl obd, inf; Tarivid, inf
	ciprofloxacin	Ciprum, por tbl nob; Cifloxinal, tbl obd; Ciplox, tbl obd, inf; Ciphin, tbl obd, inf; Cifran, tbl obd; Ciprinol, tbl obd, inf; Ciprobay, tbl obd, inf
	pefloxacin	Abaktal, tbl obd, inj
	norfloxacin	Gyrablock, por tbl flm; Nolicin, tbl obd
benzylpenicillin	Penicilin G, inj sic	
phenoxymethylpenicillin	Ospen, por tbl nob; Penbene, tbl obd; Pencid, tbl obd; V-penicilin, tbl	
penamecillin	Penclen, tbl	
benzathin benzylpenicillin	Retarpen, inj	
benzathin phenoxymethylpenicillin	Ospen sir, por sus	
procain benzylpenicillin	Prokain penicilin Biotika, inj	
kombinace penicilinů	Pendepon compositum, inj sic	
ampicillin	Unasyn inj plv sol; Penstabil, por plv sus; Ampicilin Biotika, inj sic	
trimethoprim	Triprim, tbl	
sulfamethoxazol/trimetoprim	Biseptol, tbl, inj; Cotrimoxazol AL forte, por tbl nob; Bismoral, tbl; Sumetrolim, sir, tbl; Primotren, inj	
imunostimulancia	bakteriální lyzáty	Ribomunyl, por tbl nob, gra; Biostim, cps; Imudon, orm tbl buc; Luivac, tbl; Broncho-Vaxom, cps; Uro-Vaxom, cps; Immodin, inj sic; Solcotrichovac, inj sus; IRS 19, spr nas
	levamisol	Decaris, tbl

skupina	účinná látka	přípravek, léková forma
hormony	inosin	Isoprinosine, tbl
	methylprednisolon	Medrol, por tbl nob; Solu-Medrol, inj sic; Depo-Medro, inj
	prednison	Prednison Léčiva, por tbl nob; Rectodelt, sup
	triamcinolon	Triamcinolon Léčiva, por tbl nob
	hydrocortison	Hydrocortison Jenapharm, por tbl nob; Hydrocortison ICN, inj
	betamethason	Diprophos, inj sus
minerály	dexamethason	Fortecortin, tbl; Dexamethazon Léčiva, por tbl nob; Dexamed, inj
	magnezium	Magnesium sulfuricum Biotika, inj; Tbl. magnesii lactici, tbl; Magne B6, tbl obd; Magnerot, por tbl nob; Magnosolv, por gra sol
oční léčiva	timolol	Timohehexal, oph gtt sol; Timolol-POS, gtt oph; Arutimol, oph gtt sol; Timo-Comod, oph gtt sol; Ophthan Timolol, gtt oph; Oftensin, gtt oph; Timoptol, oph gtt sol; Timoptol MSD, oph gtt sol
	betaxolol	Betoptic S, oph gtt sol; Betoptic, oph gtt sol
kontrastní látky	kontrastní látky obsahující jód	
adsorbencia	carbo activatus	Carbosorb, por plv, por tbl nob; Carbotox, por tbl nob; Carbocit, por tbl nob; Carbo medicinalis, tbl
	diosmectit	Smecta, plv por
ostatní	alfuzosin	Xantral SR, por tbl pro; Xantral Uno, por tbl pro
	tamsulosin	Omnice, por cps dur
	riluzol	Rilutek, por tbl flm
	amantadin	Viregyt-K, cps; PK-Merz, tbl obd, inf sol
	interferon- α	Roferon-A, inj; Introna, inj sol
	glatirameracetát	Copaxone, inj sic

tímco aminoglykosidová antibiotika interferují s neuromuskulární transmisí vzácně i u zdravých jedinců, u pacientů s MG dochází ke zhoršení klinických příznaků již po několika dnech léčby [68].

U erythromycinu prokazují elektrofyziologické studie presynaptický účinek [69]. Těžká exacerbace MG byla popsána jednu hodinu po užití 500 mg azithromycinu. U tohoto pacienta bylo nutné zavést na 5 dnů umělou plicní ventilaci [70]. Podávání makrolidových antibiotik je z hlediska ovlivnění nervosvalového převodu u MG velmi nebezpečné.

Další antibiotika jsou považována za riziková jednak vzhledem k tomu, že ovlivňují nervosvalovou transmisí v experimentu, ale i na základě ojedinělých klinických pozorování. Patří mezi ně tetracykliny, sulfonamidy, peniciliny, aminopenicilinová antibiotika a fluorochinolony [71]. Exacerbace MG byla pozorována po podání norfloxacinu [72]. Zatímco tetracyclin nebyl uváděn ve spojitosti se svalovou slabostí či abnormalitami *in*

vitro, jeho deriváty, např. rolitetracyclin a oxytetracyclin, způsobují akcentaci klinických projevů MG.

Clindamycin a linkomycin jsou linkosamidová antibiotika s odlišnou strukturou oproti aminoglykosidům. Tato farmaka ovlivňují presynaptické i postsynaptické děje, jak je patrné u elektrofyziologických studií, které prokazují redukcí frekvence MEPP a sníženou citlivost AChR [73].

Mezi další rizikovější antibiotika patří polypeptidová a glykopeptidová antibiotika. Colistin a polymyxin B jsou vzácně spojovány s manifestací svalové slabosti zejména u pacientů s renální insuficiencí či v kombinaci s jinými farmaky. Jejich mechanismus účinku je opět kombinovaný [74]. Vankomycin může zhoršit nervosvalový blok navozený sukcinylcholinem [75].

U ampicillinu byl pozorován v experimentu dekrement svalového akčního potenciálu při repetitivní stimulaci

a patologické nálezy během vyšetření single fibre EMG [76,77]. Klinické reference o účinku ampicillinu na manifestaci myastenické slabosti jsou ojedinělé.

Imunostimulancia

Klinické i experimentální práce o vlivu imunostimulačních farmak buď chemicky definovaných, či bakteriálních lyzátů apod. prakticky neexistují, i když je zřejmé, že u autoimunitních onemocnění může u predisponovaných jedinců jejich podávání stimulovat autoimunitní odpověď. Naše zkušenosti svědčí o tom, že u pacientů, u nichž není MG pod dokonalou kontrolou, je podávání těchto léčiv spojeno s rizikem exacerbace onemocnění.

Hormony

I když jsou kortikosteroidy jedněmi ze základních farmak ovlivňujících průběh MG svým imunosupresivním působením, u cca 50 % nemocných se může vyskytnout při podání vyšších dávek exacerbace choroby, v 10 % případů se dostaví myastenická krize [78]. Tento účinek je vysvětlován antagonismem vůči ACh nebo blokadou AChR kanálů [79]. Nasazením nízkých dávek, s jejich postupným zvyšováním, lze riziko časné exacerbace MG snížit [80].

V experimentu lze nalézt přímé ovlivnění nervosvalového přenosu kortikosteroidy. Je možno dokumentovat redukcí uvolnění ACh, porušený cholinergní transport a intracelulární depleci draslíku [81]. Účinek kortikosteroidů může být zprostředkován i imunitními mechanismy. U pacientů s exacerbací choroby kortikosteroidy byla nalezena zvýšená transformace lymfocytů. Areaktivní lymfocyty mohou být kortikosteroidy eliminovány, což může vést k proliferaci lymfocytů autoreaktivních [82].

Z klinických zkušeností je patrné, že příznaky MG mohou záviset na menstruačním cyklu a těhotenství. Estrogen a progesteron ovlivňují nervosvalový přenos nejspíše zprostředkovaně, přes imunitní systém. Zatímco historické práce zdůrazňují narůstající svalovou slabost po parenterální terapii estrogenu či zavedení perorální antikoncepce, aktuální zkušenosti tento fakt nepotvrzují [83]. Moderní kontraceptiva obsahují velmi nízké dávky estrogenů, takže riziko zhoršení MG je nižší než přínos podávání estrogenů. Testosteron naopak autoimunitní reakce potlačuje, čehož jsme byli svědky při terapii transsexualit. U pacientky léčené testosteronem došlo k dlouhodobé klinické remisi MG, takže bez problémů snesla opakované náročné plastické operace. Poruchy funkce štítné žlázy mohou být spojeny s narůstající svalovou slabostí jak u hypertyreózy, tak u hypotyreózy. Asociace zejména okulární formy s autoimunitními tyreopatiemi je poměrně častá.

Minerály

Hypermagnezémie přichází velmi vzácně při užívání léčiv, která obsahují ve zvýšené míře hořčík. Magnezium je obsaženo v některých antacidech a laxativech. S neuromuskulární transmisí interferuje inhibicí uvolnění ACh kompetitivní inhibicí intracelulárního průniku kalcia v terminálním zakončení periferního nervu [84]. U pacientů s MG nebo LEMS dochází ke zvýšené senzitivitě vůči magneziu při již mírně zvýšených hodnotách v séru [85,86]. Rizikovější je parenterální podání, např. při terapii eklampsie.

Snížená excitabilita svalové membrány s klinicky patrnou svalovou slabostí je pozorována při hypokalémii. Hypokalémie je někdy patrna u pacientů s MG, zejména léčených kortikosteroidy či diuretiky, a může zhoršit svalovou slabost a unavitelnost [86].

Kalcium hraje zásadní roli při realizaci nervosvalového přenosu. V této souvislosti je třeba upozornit na riziko hypokalémie během terapeutické plazmaferézy, navozené podáním citrátu [87].

Oftalmologika

β -blokátor timolol ve formě očních kapek byl referován jako léčivo, které vedlo ke zhoršení generalizované myastenické slabosti [88]. Podobné účinky byly pozorovány při terapii betaxololem [89]. Unikátní pozorování prolongované apnoe po injekci suxamethonia u pacienta léčeného očními kapkami obsahujícími ICHE lze vysvětlit protražovanou cholinergní depolarizací postsynaptické membrány [90].

Kontrastní látky

Řada experimentálních i klinických studií prokázala, že jodidované kontrastní látky mohou spouštět či zhoršit myastenické příznaky, byl popsán dokonce výskyt myastenické krize [91]. Riziko klinického zhoršení bylo patrné ve 2–3 % případů [92]. U pacienta s LEMS bylo rovněž pozorováno několikadenní respirační selhání po podání kontrastní látky, což bylo vysvětleno akutní hypokalémií, která vedla k presynaptické blokádě s redukcí uvolněného ACh [93]. Zatímco jodidované kontrastní látky mohou přímo ovlivňovat nervosvalový přenos, není vyloučena ani nespecifická alergická reakce. V případě aplikace kontrastní látky při vyšetření mediastina počítačovou tomografií je třeba počítat s možností zhoršení myastenické slabosti.

Ostatní léčiva

Ojedinelé jsou zprávy o možném zhoršení myastenických příznaků u ostatních léčiv podávaných zejména v neurologických indikacích. Amantadin snižuje postsynaptickou senzitivitu k ACh interakcím s AChR [94]. U pacienta

léčeného riluzolem pro amyotrofickou laterální sklerózu se vyvinula ptóza a diplopie. Nemocný měl elektrofyziologické i imunologické nálezy, které svědčily pro rozvoj MG. Otázkou je, zda v tomto případě nešlo o náhodnou asociaci obou nemocí [95].

Léčiva, která mohou zhoršit příznaky onemocnění omezeným vstřebáváním farmak podávaných u myasthenia gravis

Účinnost farmak indikovaných u MG může být ovlivněna podáváním adsorbentů. Týká se to nejen ICHE, které chorobu kontrolují přesně určenými dávkami, ale i imunosupresivní terapie. Lékaři někdy chybují tím, že se snaží průjmy, které se mohou dostavit jako nežádoucí účinek ICHE, ovlivnit podáváním léčiv, která paradoxně snižují účinnost terapie MG. V tomto případě je nutné buď dávky ICHE upravit, změnit dietní návyky, či v krajním případě využít jiná antidiarika.

Závěr

Tak jako je heterogenní MG ve svých klinických projevech, tak je individuální reaktivita pacientů na doprovodnou farmakoterapii. Nejvíce rizikovou skupinou léčiv jsou periferní svalová relaxancia, některá psychofarmaka a antibiotika. Indikaci každého léčiva je třeba pečlivě zvážit a ve sporných případech konzultovat s ošetřujícím neurologem.

Většina literárních údajů, které se týkají ovlivnění nervosvalového přenosu, jsou ojedinelá pozorování. Prospektivní nebo kontrolované studie týkající se adverzního působení léčiv na nervosvalové ploténce jsou k dispozici jen ve velmi omezené míře. Pokusy prováděné *in vitro* či elektrofyziologické studie ne vždy korelují s klinickým obrazem.

Předchozí informace nemohou zohlednit vyčerpávajícím způsobem všechna potenciálně riziková léčiva, nehledě k tomu, že každoročně jsou na trh uváděny nové látky, u nichž chybějí jakékoliv klinické zkušenosti s jejich vlivem na nervosvalový přenos. Přehled potenciálně rizikových léčiv je uveden v tab. 1.

Literatura

- [1] Pitha J. Imunitně podmíněné poruchy nervosvalového přenosu. In: Havrdová E, et al. Neuroimunologie. Praha, Maxdorf Jesenius, 2001;279–95.
- [2] Barrons RW. Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis. *Pharmacotherapy* 1997;17(6):1220–32.
- [3] Czlonkowska A. Myasthenia syndrome during penicillamine treatment. *Br Med J* 1975;2:726.
- [4] Albers JW, Hodach RJ, Kimmel DW, Treacz WL. Penicillamine-associated myasthenia gravis. *Neurology* 1980;30:1246–9.
- [5] Andonopoulos AP, ChrostouL, Genapoulou V, Tjioufas AG, Tsiakou EK. D-penicillamine induced myasthenia gravis in rheumatoid arthritis:

an unpredictable common occurrence? *Clin Rheumatol* 1994;13:586–8.

- [6] Bragemann W, Herath H, Ferbert A. Follow-up and immunologic findings in drug-induced myasthenia. *Med Klin* 1996;91:286–71.
- [7] Adleman HM, Winters PR, Mahan CS, Walach PM. D-penicillamine-induced myasthenia gravis: diagnosis obscured by coexisting chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Sci* 1995;309:191–3.
- [8] Vincent A, Newsom-Davis J, Marin V. Anti-acetylcholine receptor antibodies in D-penicillamine-induced myasthenia gravis. *Letters to the Editor. Lancet* 1978;1254.
- [9] Garlepp MJ, Dawkons RL, Christiansen FT. HLA antigens and acetylcholine receptor antibodies in penicillamine induced myasthenia gravis. *BJM* 1983;286:338–40.
- [10] Bever CT Jr, Chang HW, Penn AS, Jaffe IA, Bock E. Penicillamine-induced myasthenia gravis: effects of penicillamine on acetylcholine receptor. *Neurology* 1982;32:1077–82.
- [11] Seideman P, Ayes R. Reduced sulphoxidation capacity in D-penicillamine induced myasthenia gravis. *Clin Rheumatol* 1994;13:435–7.
- [12] Perez A, Perella M, Pastor E, Cano M, Escudero J. Myasthenia gravis induced by α -interferon therapy. *Am J Hematol* 1995;49:395–66.
- [13] Batocchi AP, Evoli A, Servidei S, Palmisani MT, Apollo F, Tonali P. Myasthenia gravis during interferon alpha therapy. *Neurology* 1995;45:382–3.
- [14] Reading PJ, Newman PK. Untreated hepatitis C may provoke myasthenia gravis. *Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:820.
- [15] Gu D, Wogensen L, Calcutt N, Xia C, Zhu S, Merlie JP, Fox HS, Lindstrom J, Powell HC, Sarvetnick N. Myasthenia gravis-like syndrome induced by expression of interferon in the neuromuscular junction. *J Exp Med* 1995;181:547–57.
- [16] Frese A, Bethke F, Ludeman P, Stogbauer F. Development of myasthenia gravis in patient with multiple sclerosis during treatment with glatiramer acetate. *J Neurol* 2000;247:713.
- [17] Bolger GB, Sullivan KM, Spence AM, Appelbaum FR, Johnston R, Sanders JE, Deeg HJ, Witherspoon RP, Doney KC, Nims J, Thomas ED, Storb R. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: relationship to chronic graft-versus-host disease. *Neurology* 1986;36:1087–91.
- [18] Padovan CS, Sostak P, Reich P, Kolb HJ, Muller-Felber W, Straume A. Neuromuscular complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Nervenarzt* 2003;74:159–66.
- [19] Smith CI, Aarli JA, Biberfeld. Myasthenia gravis after bone marrow transplantation: evidence for a donor origin. *N Engl J Med* 1983;309:1565–8.
- [20] Zaja F, Russo D, Silvestri F, Barrillari G, Fanin R, Cerno M, Marchini C, Baccarani M. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: a case report. *Bone Marrow Transplantation* 1995;15:649–53.
- [21] Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994;22:884–93.
- [22] Benzing G, Bove KE. Sedating drugs and neuromuscular blockade during mechanical ventilation. *JAMA* 1992;267:1775.
- [23] Itoh H, Shibata K, Nitta S. Sensitivity to vecuronium in seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis. *Anest Analg* 2002;95:109–13.
- [24] Baraka A. Suxamethonium block in the myasthenic patient. Correlation with plasma cholinesterase. *Anaesthesia* 1992;47:217–9.
- [25] Holzer SE, Ludlow CL. The swallowing side effects of botulinum toxin type A injection in spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 1996;106:86–92.

- [26] Olney RK, Aminoff MF, Grelb DJ, Lowenstein DH. Neuromuscular effects distant from site of botulinum neurotoxin injection. *Neurology* 1988;38:1780-3.
- [27] Borodic G. Myasthenic crisis after botulinum toxin. *The Lancet* 1998;352(9143):1832.
- [28] Erguth F, Claus D, Engelhardt A. Systemic effects of local botulinum toxin injections unmask the subclinical Lambert Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;56:1235-6.
- [29] Zhao F, Li P, Chen SRW, Louis ChF, Fruen BR. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca^{2+} release channels. *J Biol Chem* 2001;276:13810-6.
- [30] Mora CT, Eisekraft JB, Papatestas AE. Intravenous dantrolene in a patient with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1986; 64: 371-3.
- [31] Elder BF, Beal H, Dewald W, Sobb S. Exacerbation of subclinical myasthenia by occupational exposure to an anesthetic. *Anesth Analg* 1971;50:383-7.
- [32] Gage PW, Hamill OP. Effects of several inhalation anesthetics on the kinetics of postsynaptic conductance in mouse diaphragm. *Br J Pharmacol* 1976;57:263-72.
- [33] Harvey AM. The actions of procaine in neuromuscular transmission. *Bulletin of John Hopkins Hospital* 1939;65:223-38.
- [34] Hirst GDS, Wood DR. The neuromuscular paralysis produced by procaine. *Br J Pharmacol* 1971;41: 94-104.
- [35] Neil JF, Himmelhoch JM, Licata SM. Emergence of myasthenia gravis during treatment with lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1090-2.
- [36] Hill GE, Wong KC, Hodges MR. Potentiation of succinylcholine neuromuscular blockade by lithium carbonate. *Anesthesiology* 1976;44: 439-42.
- [37] Vizi ES, Illes P, Ronai A. The effect of lithium on acetylcholine release and synthesis. *Neuropharmacology* 1972;11:521-30.
- [38] McQuillen MP, Gross M, Johns. Chlorpromazine-induced weakness in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1963;8:286-90.
- [39] Agrov z, Yaari Y. The action of chlorpromazine at an isolated cholinergic synapse. *Brain Research* 1976;164:227-36.
- [40] Brumlik J, Jacobs RS. Myasthenia gravis associated with diphenylhydantoin therapy for epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1974;1:127-9.
- [41] Norris FH, Colella J, McFarlin D. Effect of diphenylhydantoin on neuromuscular synapse. *Neurology* 1964;14:869-76.
- [42] Yari Y, Pincus JH, Agrov Z. Phenytoin and transmitter release at the neuromuscular junction of the frog. *Brain Research* 1979;160: 479-87.
- [43] Alderdice MT, Tromner BA. Differential effects of the anticonvulsants phenobarbital, ethosuxamide and carbamazepine on neuromuscular transmission. *J Pharm Exp Therap* 1980; 215:92-6.
- [44] Boneva N, Brenner T, Agrov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;23:1204-8.
- [45] Scheschonka A, Beuche W. Treatment of postherpetic pain in myasthenia gravis: exacerbation of weakness due to gabapentin. *Pain* 2003;104:423-4.
- [46] De Bleecker J, De Reuck J, Quatacker J. Persistent chloroquine-induced myasthenia. *Acta Clin Belg* 1991;46:401-6.
- [47] Robberecht W, Bodnarik J, Bourgeois P, van Hees, Carton H. Myasthenic syndrome caused by direct effect of chloroquine on neuromuscular transmission. *Arch Neurol* 1989; 46:464-8.
- [48] Speak G. Malaria and myasthenics. *Pharmaceutical Journal* 1993;251:302.
- [49] Ribera AD, Nastuk WL. The actions of Verapamil at the neuromuscular junction. *Comp Biochem Physiol* 1989;93:137-41.
- [50] Protti DA, Reisin R, Mackinley TA, Uchitel OD. Calcium channel blockers and transmitter release at the normal human neuromuscular junction. *Neurology* 1996;46:1391-6.
- [51] Howard JR. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Sem Neurol* 1990; 10:89-102.
- [52] Krendell DA, Hopkins LC. Adverse effect of Verapamil in a patient with the Lambert Eaton syndrome. *Muscle and Nerve* 1986;9:519-22.
- [53] Herishanu Y, Rosenberg P. β -blockers and myasthenia gravis. *Ann Intern Med* 1975;83: 834-5.
- [54] Weber JCP. β -adrenoreceptor antagonist and diplopia. *Lancet* 1982;2:826-7.
- [55] Harry JD, Linden RJ, Snow HM. The effects of three β -adrenoreceptor blocking drugs on isolated preparations of skeletal and cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 1975; 52:275-81.
- [56] Jonkers I, Swerup C, Pirskanen R, Bjelak S, Mattel G. Acute effects of intravenous injection of β -adrenoreceptor and calcium channel antagonists and agonists in myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 1996;19:959-65.
- [57] Harvey AM, Whitehill MR. Quinine as an adjunct to prostigmine in the diagnosis of myasthenia gravis: a preliminary report. *Bulletin of John Hopkins Hospital* 1937;61:216-7.
- [58] Shy ME, Lange DJ, Howard JF. Quinidine exacerbating myasthenia gravis: a case report and intracellular recordings. *Ann Neurol* 1985;18:120.
- [59] Way WL, Katzung BG, Larson CP. Recurarization with quinine. *JAMA* 1969; 200:153-4.
- [60] Parmar B, Francis PJ, Ragge NK. Statins, fibrates and ocular myasthenia. *Lancet* 2002; 31:717.
- [61] Engel WK. Reversible ocular myasthenia gravis or mitochondrial myopathy from statins? *Lancet* 2003;4:85-6.
- [62] Robinson J, Molitor H. Some toxicological and pharmacological properties of grandamycin. *J Pharmacol Exo Thr* 1941;73:75-82.
- [63] McQuillen MP, Canter HE, O, Rourke JR. Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Arch Neurol* 1968;18:402-15.
- [64] Pittinger CB, Eryasa Y, Adamson R. Antibiotic induced paralysis. *Anesth Analg* 1970; 49:487-501.
- [65] Singh YN, Harvey AL, Marshall IG. Antibiotic induced paralysis of the mouse phrenic nerve hemidiaphragm preparation and reversibility by calcium and neostigmine. *Anesthesiology* 1978;48:418-24.
- [66] Singh YN, Marshall IG, Harvey AL. Reversal of antibiotic induced muscle paralysis of 3-4-diaminopyridine. *J Pharm Pharmacol* 1978;32: 249-50.
- [67] Waterman PM, Smith RB. Tobramycin-curare interaction. *Anesth Analg* 1977;56:587-8.
- [68] Hokanen E, Toibakka E. Streptomycin induced neuromuscular fatigue in myasthenia gravis. *Ann Clin Res* 1969;1:220-6.
- [69] Herishanu Y, Taustein I. The electromyographic changes induced by antibiotic. Preliminary study. *Conf Neuro* 1971;33:41-5.
- [70] Cadisch R, Streit E, Hartman K. Exacerbation of pseudoparalytic myasthenia gravis following azithromycin. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:388-10.
- [71] Roquer J, Cano A, Seoane JL. Myasthenia gravis and ciprofloxacin (letter to the editor). *Acta Neurol Scand* 1996;94(6):419-20.
- [72] Rausser EH, Ariano RE, Anderson BA. Exacerbation of myasthenia gravis by norfloxacin. *Ann Pharmacother* 1999;24:207-8.
- [73] Rubbo JT, Gergis SD, Sokoll MD. Comparative neuromuscular effects of lincomycin and clindamycin. *Anesth Analg* 1977;56:329-32.
- [74] Durant NN, Lambert JJ. The action of polymyxin B at the frog neuromuscular junction. *Br J Pharmacol* 1981;72:41-7.
- [75] Albrecht RF, Lanier WL. Potentiation of succinylcholine-induced phase II block by vancomycin. *Anesth Anal* 1993;77:1300-2.
- [76] Agrov Z, Brenner T, Abramski O. Ampicillin may aggravate clinical and experimental myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986;43:255-6.
- [77] Giralanda P, Venuto C, Mangiapane R. Effect of ampicillin on neuromuscular transmission in healthy men. A single fiber electromyographic study. *Eur Neurol* 1989;29:36-8.
- [78] Pascuzzi RM, Coslet HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neuro* 1984; 15:291-8.
- [79] Miller RG, Milner-Brown H, Mirka A. Prednisone-induced worsening of neuromuscular function in myasthenia gravis. *Neurology* 1986;36:729-32.
- [80] Seybold ME, Drachman DB. Gradual increasing doses of prednisone in myasthenia gravis: reducing the hazards of treatment. *New Engl J Med* 1974;290:81-4.
- [81] Wilson RW, Ward MD, Johns TR. Corticosteroids-a direct effect at the neuromuscular junction. *Neurology* 1974;24:1091-5.
- [82] Cohen IR, Stavey L, Feldman M. Glucocorticoids and cellular immunity *in vitro*. *J Exp Med* 1971;132:1055-70.
- [83] Brittain J, Lange LS. Myasthenia gravis and levonorgestrel implant. *Lancet* 1995;346:1556.
- [84] Del Castillo J, Engback L. The nature of neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol* 1954;124:370-84.
- [85] Bashuk RG, Krendell DA. Myasthenia gravis presenting as weakness after magnesium administration. *Muscle and Nerve* 1987;10:666.
- [86] Gutmann L, Takamori M. Effect of magnesium on neuromuscular transmission in the Eaton-Lambert syndrome. *Neurology* 1973;23: 977-80.
- [86] Critchley N, Herman KJ, Harrison M, Shelds RA. Value of exchangeable electrolyte measurement in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1977;40:250-2.
- [87] Wirguin I, Brenner T, Shinar E, Agrov Z. Citrate-induced impairment of neuromuscular transmission in human and experimental autoimmune myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1990;27:328-30.
- [88] Adams SL, Mathews J, Grammer LC. Drugs that may exacerbate myasthenia gravis. *Ann Emerg Med* 1984;13:532-8.
- [89] Alexander WD. Systemic effects with eye drops. *Br Medical Journal* 1981;282:1359.
- [90] Gesztes T. Prolonged apnea after suxamethonium injection associated with eye drops containing anticholinesterase agent. A case report. *Br J Anesth* 1996;38:408-9.
- [91] Eliashiv SD, Wirguin I, Brenner T, Agrov Z. Aggravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. *Neurology* 1990;49:1623-5.
- [92] Frank JH, Cooper GW, Black WC, Philips LH. Iodinated contrast agents in myasthenia gravis. *Neurology* 1987;37:1400-2.
- [93] Vanden Bergh P, Kelly JJ, Carter B, Munsat TL. Intravascular contrast media and neuromuscular junction disorders. *Arch Neurol* 1986;19:206-7.
- [94] Tsai MC, Mansour NA, Eldefrawi AT. Mechanism of action of amantadine on neuromuscular transmission. *Mol Pharmacol* 1978;14:787-803.
- [95] Restivo D, Bianconi C, Ravenni R, De Grandis D. ALS and myasthenia: an unusual association in patient treated with riluzole. *Muscle and Nerve* 2000;23:294-5.