

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

Lékové skupiny	Rizikové		Možné podat
	Více rizikové*	Mírně rizikové**	
Analgetika		Ataralgin, Algifen (obsahují myorelaxancia), Coldrex. Morfin (vzácně může MG zhoršit, titrovat opatrněji, navíc ICHE mohou potencovat jeho efekt)	tramadol, paracetamol, paracetamol + kodein, ibuprofen, diclofenac, metamizol, naproxen a další NSA, opatrně i opiátové náplasti
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) ¹ , 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
Antihistaminika		bisulepin (Dithiaden) ²	ostatní antihistaminika cetirizin (Zodac), desloratidin (Aerius) a další
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)	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 jen	cefalosporiny, karbapenemy - imipenem (Imipenem, Tienam), meropenem aciclovir (Herpesin, Zovirax), fluconazol (Mycamax), aztreonam (v zahraničí)

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

	<i>makrolidy</i> ³ (erytromycin, azithromycin, clarithromycin)	tablety a u stabilizované formy MG) ⁴ vankomycin	
		Normix (rifaximin), metronidazol ⁵	
		antihelmetikum (pyrantel), rifampicin	
Dýchací cesty	metacholinový bronchokonstrikční test		na dráždivý kašel Sinecod, codein, na vlhký kašel mukolytika jako ambroxol (např. Mucosolvan), ACC long, Erdomed.
	Stoptusin a další léky, co obsahují spasmolytika (např. guaifenesin)		kapky do nosu relativně všechny (např. Nasivin, Olynt)
			první pomoc u astmatika na ICHE - B2mimetikum (Berodual, Atrovent)
Gynekologické	intravenózní ICHE v graviditě	agonisti gonadotropního hormonu při IVF	antagonisti gonadotropního hormonu při IVF
	magnesium iv při eklampsii	levonogestrol	většina HAK bez problémů, šetrnější jsou s vyšším obsahem gestagenu
Hubnutí			Ozempic (semaglutid) Saxenda (liraglutid) Mounjaro (tirzepatid) ⁶
Hypnotika	benzodiazepinová, flunitrazepam (Rohypnol), barbituráty	benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku-midazolam melatonin ⁷ zopiclon (Imovan) ⁸	melperon (Buronil), zolpidem (Hypnogen, Stilnox) - dle SPC je kontraindikován, ale v praxi je běžně užíván, opatrně jen u nestabilní MG. trazodon (Trittico), mirtazapin ⁹
Ionty	magnesium iv a po nad 1000 mg/den desferoxiamin (Desferal) ¹⁰		calcium, kalium, magnesium po do 1000 mg Maltofer apod.
Imunologické a virostatika	bakteriální lyzáty (např. Immodin, Luivac, Isoprinosin)	Bronchovaxon pro infantibus 1 tbl. obden (používáme), Imudon velmi obezřetně při	imunoglobuliny, amantadin (Viregyt) ¹² , oseltamivir (Tamiflu),

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

	počínající infekci, ritonavir a peramivir	zanamivir (Relenza), remdesivir, Lagevrio (molnupiravir)
	Entecavir jako prevence hepatitidy B ¹¹	tenofovir (Viread) jako prevence hepatitidy B ¹³

INTERNÍ LÉKY

Antihypertenziva a antiarytmika	blokátory kalciových kanálů - zejména verapamil, ale i felodipine, nifedipine, diltiazem	novější blokátory kalciových kanálů -amlodipine (Agen), většinou je snášen dobře	ostatní antihypertenziva mimo blokátorů digoxin
	betablokátory - propranolol, carvediol, sotalol	betablokátory - metoprolol (Betoloc, Egilok, Vasocardin), atenolol (Tenormin)	
	blok Na kanálu (Lidokain), procainamid, lignokain	blok Na kanálu - propafenon (Rytmonorm) ¹⁵	
	blok K kanálu – amiodaron	alfa blokátor (mehtylidopa - aldomet – dopegyt) ¹⁶	
GIT (žaludeční obtíže, průjem a zvracení)	NO-SPA Carbo adsorbens a diosmektit (Smecta) ¹⁴	metoclopramid (Degan), thiethylperazin (Torecan).	monohydrát atropin sulfát (Reasec), loperamid (Imodium) niforuxazid (Ercefuryl)
		prochlorperazine, droperidol	ondasetron
		Fenolax (bisakodyl), krátkodobě ano Entecavir viz. výše virostatika	ranitidin, omeprazol a další léky této skupiny
Hypolipidemika	všechny statiny (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)		fibráty a ezetimib (Egitim, Ezetrol), přírodní produkty, biologická léčba PCSK9 (Repatha, Praluent), ale pozor ¹⁷ , Inkisiran (Leqvio)

NEUROLOGICKÉ LÉKY

Antiepileptika	mohou být všechna mírně riziková, nejvíce: fenobarbital, diazepam,	levetiracetam, carbazepin, vigabatrin, fenytoin,	jen vzácně případy zhoršení po valproátu (Depakine), lacosamidu, topiramátu,
-----------------------	--	---	--

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

	oxcarbamazepin, ethosuximid		phenytoinu a lamotriginu (Lamictal)
		gabapentin (vzácné riziko rozvoje MG)	pregabalin (při pomalém titrování je většinou snášen) ¹⁸
Antimigrenika			triptany, fremanezumab a další protilátky
Dystonie a spasticita (centrální myorelaxancia)	botulotoxin baclofen, tizanidin (Sirdalud), guaifenesin (Guajacuran), mefenoxalon (Dorsiflex)		
Kognitiva	memantin		inhibitory cholinesterázy- titrovat opatrně, ale většinou jsou snášeny bez obtíží
Neuro degenerativní	procyklidin (Kemadrin), akineton (anticholinergika)	Riluzol, amantadin ¹²	levodopa a agonisti
Oční		betablokátory timolol, betaxolol (Betoptic), cyclofenolat, tropicamide, echothipate, proparacaine	CAVE: Maxitrol i Tobrex obsahují riziková atb, ale většinou se snáší
		acetazolamid	
Onkologické léky	Interferon alfa, Inhibitory tyrozinkinázy ¹⁹ , checkpoint inhibitory ²⁰ - Anti PD-1, PDL1 (nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda) a další vincristin, oxaliplatina, etoposid ²¹	Fludarabine Eligard (leuprorelin) – jen u stabilních S opatrností lze podat i režim FOLFIRINOX s vynecháním atropinu. Cisplatina ²² , adiramycin, gemcitabin + capecitabin, monoterapie paclitaxelem doxorubicin Interleukin (IL)-2	gemcitabin v monoterapii cyclophosphamid rituximab, belimumab
PSYCHIATRICKÉ			
Anxiolytika	téměř všechna – benzodiazepiny, bromazepam (Lexaurin),	perorální benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku – alprazolam (Neurol, Frontin,	tofisopam (Grandaxin), hydroxyzin (Atarax) ²⁵

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

	diazepam, klonazepam, oxazepam, chlordiazepoxid (Elenium)	Xanax) ²⁴	
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 ²⁶ a další, SARI, SNRI, tianeptin (Coaxil), mirtazapin, bupropion
Antipsychotika (neuroleptika)	od nejvyššího rizika k nejmenšímu: olanzapin, klozapin, quetiapin ²³ dále chlorpromazin, levopromazin, sulpirid, zuklopentixol, 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)
Rehabilitace	Hřejivé procedury	některá elektroléčba, magnetorepie	
Revamologie a antimalarika	Penicilamin, deriváty chininu - chlorochin (Delagil), chinidin, hydroxychlorochin (Plaquenil) TNF alfa inhibitory (etanercept atd)		sulfasalzin, methotrexat, leflunomid, rituximab, tocilizumab, batoclimab
RŮZNÉ DALŠÍ			
Antiagregace	Dipyridamol ²⁷		
Kouření		nikotinové náplasti a žvýkáci gummy	
Osteoporóza			denosumab (Prolia), biphosphonáty ³⁰ a

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

Radiologie	jodizované kontrastní látky	pravděpodobně i další léky na osteoporózu
Roztroušená skleróza	glatiramer acetate, IFNbeta ²⁸ alemtuzumab ²⁹	
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 sildenafil

Více rizikové* s čteným 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, 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

Další komentáře k tabulce:

1. Bupivacain (Marcain) - patří mezi amidy, které jsou preferovány nad estery. Bývá někdy zmiňován jako mírně rizikový, pravděpodobně protože má dlouhodobější účinek.
2. Bisulepin (Dithiaden)- pro jistotu nepodáváme, rizikový je ale asi zejména u nestabilních pacientů, a to pro svůj tlumivý efekt.
3. Makrolidy- tato skupina je nejspornější z rizikových, v některých seznamech jsou azithromycin a clarithromycin zmiňovány jen jako velmi mírně riziková ATB.
4. Klindamycin - CAVE: u vaginálních klindamycinových tablet je možná částečná systémová absorpce, viděli jsme jeden případ zhoršení.
5. Normix (rifaximin), Metronidazol - u těchto 2 posledních ATB jsme zaznamenali v krátké době dva případy zhoršení, v obou případech se jednalo o léčbu divertikulitidy.

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

6. 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.
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.
8. 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.
9. Mirtazapin - je považován za bezpečný, nemáme s ním tak velké zkušenosti, 1x viděno zhoršení u velmi nestabilní pacientky.
10. Desferoxiamin (Desferal) - může zhoršit myastenii při léčbě hematochromatózy.
11. 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.
12. Amantadin se někdy udává jako mírně rizikový, ale my ho používáme jako virostatikum a zhoršení jsme v našem centru nepozorovali
13. Tenofovir (Viread) – nemáme s ním zkušenosti, v literatuře je jeden case report, zatím je doporučován použit u pacienta v myastenické krizi před podáním rituximabu.
14. Carbo adsorbens a diosmektit (Smecta)- rizikové jsou pro negativní vliv na vstřebávání ICHE.
15. Co se týče antiarytmik, relativně nerizikový je digoxin. Z těch rizikových (řazeno dle míry rizika) na prvním místě je možné podat propafenon (Rhythmorm), dále betablokátory, hlavně metoprolol (Betalog) a atenolol (ostatní jsou již rizikové). Nejvíce rizikové jsou amiodaron a blokátory kalciových kanálů.
16. Methyldopa - aldomet (Dopegyt) - asi velmi vzácně může indukovat MG syndrom.
17. 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 závažného onemocnění periferních nervů (CIDP).
18. Pregabalin, gabapentin - obecně u neuropatických bolestí tyto léky většinou s postupnou titrací od nízké dávky podáváme, zhoršení vidíme výjimečně, preferujeme pregabaline jako méně rizikový.
19. Inhibitory tyrozinkinázy – jsou 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
20. Checkpoint inhibitory – také nutno přistupovat individuálně se zvážением benefit/risku a přání pacienta, za krytí vyšší dávkou glukokortikoidů. Dle literatury bývá ale až 2/3 případů MG závažných
21. Etoposid – nemáme velkou zkušenost, dle literatury může dojít k zhoršení MG, možná i bloádou NS přenosu, nejsme schopni posoudit, zda je výrazně nebo mírně rizikový
22. Cisplatina je také na hranici mezi více a méně rizikovými léky, ale celou zmiňovanou skupinu (buď 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 myastenii relativně snášena

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

23. Quetiapin - je používán relativně často, u některých diagnóz nezaměnitelný, na našem pracovišti jsme nepozorovali zhoršení, ale dávkovat velmi opatrně, a to i u neurologicky stabilních pacientů.
24. Alprazolam (Neurol, Frontin, Xanax) - u stabilních pacientů by neměl být rizikový, ale jako standardní lék 1. volby ho v běžné praxi nadále nepoužíváme.
25. Hydroxyzin (Atarax) - pozor na anticholinergní účinky, v běžné praxi je nevidáme.
26. Citalopram – nikdy jsme neviděli zhoršení, ale dle autorů Trillenberga P. et al, 2021 je citalopram rizikovější než escitalopram.
27. Dipyridamol - součást léku Aggrenox, udává se interakce s pyridostiminem
28. Glatiramer acetate (Copaxone), IFN beta – dle naší zkušenosti v běžné praxi zhoršení myastenie nevidáme
29. Alemtuzumab (Lemtrada) může indukovat MG
30. Alendronat (bifosfonáty) – může způsobit svalovou slabost, obecně ale negativní zkušenosti s bifosfonáty na našem pracovišti nemáme.

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 (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 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 příznakům (bradykardie, křeče, slinění), někdy i k svalové slabosti.

Diuretika mohou při prednisonové kúře akcentovat hypokalémii a tím svalovou slabost.

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

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 na 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.myastheniawa.info

www.smn.scot.nhs.uk

Shuja S. 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>

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