

## RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

Lékové skupiny	Rizikové		Možné podat
	Více rizikové*	Mírně rizikové**	
<b>Hypnotika</b>	benzodiazepinová, flunitrazepam (Rohypnol), barbituráty	benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku-midazolam  melatonin <sup>1</sup>  zopiclon (Imovane) <sup>2</sup>	melperon (Buronil), zolpidem (Hypnogen, Stilnox) - dle SPC je kontraindikován, ale v praxi je běžně užíván, pozor jen u nestabilní MG. trazodon (Trittico), mirtazapine <sup>3</sup>
<b>Antipsychotika (neuroleptika)</b>	od nejvyššího rizika k nejmenšímu: olanzapin, klozapin, quetiapin <sup>4</sup>  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)
<b>Antidepresiva, thymostabilizá- tory</b>	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 <sup>5</sup> a další, SARI, SNRI, tianeptin (Coaxil), mirtazapine, bupropion
<b>Anxiolytika</b>	téměř všechna – benzodiazepiny, bromazepam (Lexaurin), diazepam, klonazepam, oxazepam, chlordiazepoxid (Elenium)	perorální benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku – alprazolam (Neurol, Frontin, Xanax) <sup>6</sup>	tofisopam (Grandaxin), hydroxyzin (Atarax) <sup>7</sup>
<b>Antiepileptika</b>	Většina je mírně riziková Výrazně více jsou: fenobarbital, diazepam, oxcarbamazepin, ethosuximid gabapentin (existuje kazuistika rozvoje MG)	levetiracetam, carbazepin, vigabatrin, fenytoin, pregabalin (v nižších dávkách je většinou snášen) <sup>8</sup>	Jen vzácně případy zhoršení po valproátu (Depakine), lacosamidu, topiramátu, phenytoinu a lamotriginu (Lamictal)

## RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

<b>Analgetika</b>		Ataralgin, Algifen (obsahují myorelaxancia). Coldrex. Morphin (jsou známy případy zhoršení po morfinu, 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
<b>Další neurologické léky</b>			
<b>Neurodegenerativní</b>	procyklidin (Kemadrin), akineton (anticholinergika)	Riluzol, amantadin <sup>9</sup>	levodopa a agonisti
<b>Dystonie a spasticita (centrální myorelaxancia)</b>	botulotoxin baclofen, tizanidin (Sirdalud), guaifenesin (Guajacuran), mefenoxalon (Dorsiflex)		
<b>Antimigrenika</b>			triptany, fremanezumab a další protilátky
<b>Kognitiva</b>	memantin		kognitiva – (inhibitory cholinesterázy) titrovat opatrně, ale většinou jsou snášeny bez obtíží
<b>Antimikrobiální léky (ATB a další), antivirotika viz. imunologické léky</b>	<u>absolutně kontraindikován:</u> telithromycin (Ketek)  další riziková dle závažnosti: <b>aminoglykosidy</b> (gentamycin, neomycin, kanamycin, méně relaxační účinek má amikacin a tobramycin)  colistin  <b>fluorochinolony</b>	relativně nejméně riziková: sultamicilin-tosilát (Unasyn), <b>piperacilin</b> , 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.	cefalosporiny, karbapenemy - imipenem (Imipenem, Tienam), meropenem.  aciclovir (Herpesin, Zovirax), fluconazol (Mycamax), v zahraničních odkazech se ještě udává aztreonam.

## RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

	(ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin)	Biseptol)	
	<b>makrolidy</b> <sup>10</sup> (erytromycin, azithromycin, clarithromycin)	linkomycin, klindamycin (jestliže ano, pak spíše p.o. a u stabilizované formy MG) <sup>11</sup>	
		vankomycin Normix (rifaximin), metronidazol <sup>12</sup>	
		antihelmetikum (pyrantel), rifampicin	
<b>Oční</b>		betablokátory timolol, betaxolol (Betoptic), cyclofenolat, tropicamide, echothiophate, proparacaine	CAVE: Maxitrol i Tobrex obsahují riziková atb, ale většinou se snáší
		acetazolamid	
<b>GIT (žaludeční obtíže, průjem a zvracení)</b>	NO-SPA Carbo adsorbens a diosmektit (Smecta) <sup>13</sup>	metoclopramid (Degan), thiethylperazin (Torecan).	monohydrát <b>atropin</b> sulfát (Reasec), loperamid (Imodium) niforuzazid (Ercefuryl) ondasetron ranitidin, omeprazol a další léky této skupiny
		prochlorperazine, droperidol	
		Fenolax (bisakodyl) krátkodobě ano Entecavir viz. virostatika	
<b>Antihypertenziva a antiarytmika</b>	<b>blokátory kalciových kanálů</b> - zejména verapamil, dále ale i felodipine, nifedipine, diltiazem	Novější blokátory kalciových kanálů -amlodipine (Agen)	ostatní antihypertenziva mimo blokátorů  Digoxin
	<b>betablokátory</b> - propranolol, carvediol, sotalol	betablokátory - metoprolol (Betaloc, Egilok, Vasocardin), atenolol (Tenormin)	
	blok Na kanálu (Lidokain)-	blok Na kanálu - propafenon (Rytmonorm) <sup>14</sup>	
	procainamid, lignokain	alfa blokátor (mehtyldopa - aldomet – dopegyt) <sup>15</sup>	
	blok K kanálu – amiodaron		

## RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

<b>Hypolipidemika</b>	všechny statiny (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)	fibráty a ezetimib (Egitim, Ezetrol), přírodní produkty biologická léčba PCSK9 (Repatha, Praluent), ale pozor <sup>16</sup>
<b>Antirevmatika a antimalarika</b>	Penicilamin, deriváty chininu - chlorochin (Delagil), chinidin, hydroxychlorochin (Plaquenil)  TNF alfa inhibitory (etanercept atd)	sulfasalzin, methotrexat, leflunomid, rituximab, tocilizumab, batoclimab
<b>Na dýchací cesty</b>	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
<b>Imunologické a virostatika</b>	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 <sup>17</sup>
<b>Urologické léky</b>	anticholinergika – oxybutynin (Uroxal, Ditropan), trospium (Spasmed), propiverin (Mictonorm), solifenacin, butylscopolamin (Buscopan) a další  blokátory alpha -	imunoglobuliny, amantadin (Viregyt), oseltamivir (Tamiflu), zanamivir (Relenza), remdesivir, Lagevrio (monInupiravir) tenofovir (Viread) jako prevence hepatitidy B <sup>18</sup> darifenacin (Emselex), mirabegron (Betmiga)  Urologické léky účinkují na jiný typ receptoru a většinou se snášejí. Blokátory alpha považujeme za méně rizikové než

## RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

		adrenoceptoru - doxazosin, tamsulosin	anticholinergika.
		tricyklická antidepresiva při enuréze – imipramin (Melipramin)	
<b>Léky používané k celkové a lokální anestézii, k analgosedaci</b>	celková: viz. doporučení pro anesteziology!!! lépe tolerovány jsou depolarizující (succinylcholinjodid) periferní myorelaxancia  lokální: prokain, benzokain, tetralin, kokain (estery)	lokální: bupivacain (Marcain) <sup>19</sup> , 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
<b>Gynekologické</b>	intravenózně (i.v.) inhibitory acetylcholiesterázy (ICHE) v graviditě  magnesium i.v. při eklampsii	agonisti gonadotropního hormonu při IVF  levonogestrol	antagonisti gonadotropního hormonu při IVF  většina HAK bez problémů, šetrnější jsou s vyšším obsahem gestagenu
<b>Rehabilitace</b>	teplé procedury	některá elektro léčba, magnetorepie	
<b>Další</b>	magnesium i.v. a p.o. nad 1000 mg/den desferoxiamin (Desferal) <sup>20</sup>  Dipyridamol <sup>22</sup>	bisulepin (Dithiaden) <sup>21</sup>  nikotinové náplasti a žvýkací gummy  glatiramer acetate, IFNbeta <sup>23</sup> alemtuzumab <sup>24</sup> Interleukin (IL)-2  jodizované kontrastní látky	calcium, kalium, magnesium p.o. do 1000 mg  ostatní antihistaminika (Zodac), desloratidin (Aerius) a další  denosumab (Prolia), biphosphonáty

## RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

<b>Onkologické léky</b>	Interferon alfa, Inhibitory tyrozinkinázy <sup>25</sup> , checkpoint inhibitory <sup>26</sup> Anti PD-1, PDL1 (nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda) a další vincristin, oxaliplatin	fludarabine Eligard (leuprorelin) – jen u stabilních S opatrností lze podat i režim FOLFIRINOX s vynecháním atropinu. Cisplatin, adiramycin, gemcitabin + capecitabin, monoterapie paclitaxelem <sup>27</sup> doxorubicin	gemcitabin v monoterapii cyclophosphamid
-------------------------	---	--	---

**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, 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

### Další 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 Trillenberga P. et al, 2021 je citalopram rizikovější než escitalopram

## RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

6. Alprazolam (Neurol, Frontin, Xanax) - u stabilních pacientů by neměl být rizikový, ale jako standardní lék 1. volby ho v běžné praxi nepoužíváme nadále
7. Hydroxyzin (Atarax) - pozor na anticholinergní vedlejší účinky, v běžné praxi je nevidáme
8. Pregabalin, gabapentin - obecně u neuropatických bolestí tyto léky většinou s postupnou titrací od nízké dávky podáváme, zhoršení vidáme 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 clarithromycin zmiňován jen jako velmi mírně rizikové ATB
11. Klindamycin - CAVE: u vaginálních klindamycinových tablet je možná částečná systémová absorpce, máme 1 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
22. Dipyridamol - součást léku Aggrenox, udává se interakce s pyridostiminem
23. Glatiramer acetate (Copaxone), IFN beta – dle naší zkušenosti v běžné praxi zhoršení myastenie nevidáme
24. Alemtuzumab (Lemtrada) může indukovat MG
25. 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
26. Checkpoint inhibitory – také nutno přistupovat individuálně se zvážení benefit/risku a přání pacienta, za krytí vyšší dávkou glukokortikoidů. Dle literatury bývá ale až 2/3 případů MG závažných

## RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

27. Celou zmiňovanou skupinu cisplatina – paclitaxel používá naše onkologie u pacientů s thymomem, čili měla by být pacienty s myastenii 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 (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) + 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, Dexamethazonu 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

**Vakcinaci u pacientů s MG** již nepovažujeme za tak striktně kontraindikovanou a u stabilních pacientů je možné některá očkování podat. Každé očkování ale v určitém procentu nebo promile případů zhoršení může indukovat.

V současné době není kontraindikováno zejména očkování proti tetanu, COVID-19, chřipce a pneumokokovi, tedy v případech, kdy rizika nemoci převažují nad riziky očkování.

## RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

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 doporučují provádět obecně vakcinaci u autoimunitně disponovaných pacientů za krytí antihistaminiky (např. Zodac, ne Dithiaden) v den vakcinace a den poté. Vhodná je i dávka po kortikoidů do 15 mg.

MUDr. Michaela Týblová a kolektiv MG centra

### **Zdroj:**

Osobní zkušenosti

[www.myasthenia.org](http://www.myasthenia.org)

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

[www.myastheniawa.info](http://www.myastheniawa.info)

[www.smn.scot.nhs.uk](http://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. Trillenber, 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.