

Lékové skupiny	Rizikové		Možné podat
	Více rizikové*	Mírně rizikové**	
Hypnotika	benzodiazepinová, flunitrazepam (Rohypnol), barbituráty	benzodiazepiny s krátkým poločasem účinku-midazolam zopiclon (Imovane) ¹	melperon (Buronil), zolpidem (Hypnogen, Stilnox) - dle SPC je kontraindikován, ale v praxi je běžně užíván, pozor jen u nestabilní MG. trazodon (Trittico), mirtazapine ²
Antipsychotika (neuroleptika)	od nejvyššího rizika k nejmenšímu: olanzapin, klozapin, quetiapin ³ 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, thymostabilizá- tory	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 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) ⁴	tofisopam (Grandaxin), hydroxyzin (Atarax) ⁵
Antiepileptika	všechny léky je nutné nasazovat s opatrností a v nižších dávkách. Výrazně více riziková jsou: fenytoin, fenobarbital, diazepam, karbamazepin, ethosuximid	gabapentin (existuje kazuistika rozvoje MG), pregabalin (v nižších dávkách je většinou snášen) ⁶	nejsou příliš známy případy zhoršení po valproátu (Depakine), levetiracetamu (Keppra) 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

Neurodegenerativní	procyklidin (Kemadrin), akineton (anticholinergika)	riluzol (občas) amantadin ⁷	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 účinek má amikacin a tobramycin) colistin fluorochinolony	relativně nejméně riziková: sultamicilin-tosilát (Unasyn), piperacilin , amoxicilin (Augmentin) 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)	cefalosporiny, karbapenemy (Imipenem (Tienam), Meropenem) aciclovir (Herpesin, Zovirax), fluconazol (Mycamax), v zahraničních odkazech se ještě udává aztreonam.
--	--	---	---

	(ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin)	linkomycin, klindamycin (jestliže ano, pak spíše p.o. a u stabilizované formy MG) ⁸	
		vankomycin Normix (rifaximin), metronidazol ⁹	
		makrolidy ¹⁰ (erytromycin, azithromycin, clarithromycin)	
		antihelmentikum (pyrantel), rifampicin	
Oční		betablokátory timolol, betaxolol (Betoptic), cyclofenolat, tropicamide	CAVE: Maxitrol i Tobrex obsahují riziková atb, ale většinou se snáší
		acetazolamid	
GIT (žaludeční obtíže, průjem a zvracení)	carbo adsorbens a diosmektit (Smecta) ¹¹	metoclopramid (Degan), thiethylperazin (Torecan). prochlorperazine, droperidol	monohydrát atropin sulfát (Reasec), loperamid (Imodium) niforuzazid (Ercefuryl) ondasetron ranitidin, omeprazol a další léky této skupiny
Antihypertenziva a antiarytmika	blokátory kalciových kanálů - zejména verapamil, dále ale i felodipine, nifedipine, diltiazem	blokátory kalciových kanálů - amlodipine (Agen)	ostatní antihypertenziva ano Digoxin
	betablokátory - propranolol, carvediol, sotalol	betablokátory - metoprolol (Betaloc, Egilok, Vasocardin), atenolol (Tenormin)	
	blok Na kanálu (Lidokain)-	blok Na kanálu - propafenon (Rytmonorm)	
	procainamid, lignokain	alfa blokátor (mehtyldopa - aldomet – dopegyt) ¹²	
	blok K kanálu – amiodaron		

Hypolipidemika	všechny statiny (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)	biologická léčba PCSK9 (Repatha, Praluent) ¹³	fibráty a ezetimib (Egitim, Ezetrol), přírodní produkty
Antirevmatika a antimalarika	Penicilamin, deriváty chininu - chlorochin (Delagil), chinidin, hydroxychlorochin (Plaquenil)		
	TNF alfa, etanercept		
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, Erdomet. Kapky do nosu relativně všechny (např. Nasivin, Olynt) 1. pomoc u zhoršeného dýchání u astmatika na ICHE B2mimetikum (Berodual, Atrovent), obsahují fenoterol + ipratropium
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	imunoglobuliny, amantadin (Viregyt), oseltamivir (Tamiflu), zanamivir (Relenza)
Urologické léky		anticholinergika – oxybutynin (Uroxal, Ditropan), trospium (Spasmed), propiverin (Mictonorm), 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 snášejí. blokátory alpha považujeme za méně rizikové než anticholinergika.

Léky používané k celkové a lokální anestézii, k analgosedaci	celková: viz. doporučení pro anesteziology!!! lépe tolerovány jsou depolarizující (succinylcholinjodid) periferní myorelaxancia	lokální: bupivacain (Marcain) ¹⁴ analgosedace, za sledování lze použít: midazolam, fentanyl	lokální: Amidy – lokální anestézie: lidokain + prilokain (Emla), trimekain (Mesokain), mepivakain. amido-estery: artikain (Supracain, Ubistezin)
	lokální: prokain, benzokain, tetralin, kokain (estery)		analgosedace: Oxid dusný, Propofol
Gynekologické	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
Rehabilitace	teplé procedury	některá elektroléčba, magnetorepie	
Další	magnesium i.v. a p.o. nad 1000 mg/den Interferon alfa checkpoint inhibitory Anti PD-1, PDL1 (nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda) a další desferoxiamin (Desferal) ¹⁷ dipyridamol ¹⁸	bisulepin (Dithiaden) ¹⁵ nikotinové náplasti a žvýkací gummy cisplatina, fludarabine Glatiramer acetate, IFN beta ¹⁶ Interleukin (IL)-2 jodizované kontrastní látky	calcium, kalium, magnesium p.o. do 1000 mg ostatní antihistaminika (Zodac), desloratidin (Aerius) a další

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

Klasickým příkladem je claritromycin a azitromycin, někde jsou řazeny mezi nejvíce riziková antibiotika (ATB) a někde je naopak zmiňují mezi ATB s relativně malým rizikem

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. 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
2. Mirtazapine - je považován za bezpečný, nemáme s ním tak velké zkušenosti, 1x viděno zhoršení u velmi nestabilní pacientky
3. Quetiapine - je to lék používaný relativně často, u některých diagnóz nezaměnitelný, někteří pacienti ho snášejí, ale dávkovat velmi opatrně, a to i u neurologicky stabilních pacientů.
4. Alprazolam (Neurol, Frontin, Xanax) - u stabilních pacientů by neměl být rizikový, ale jako standardní lék 1. volby ho v běžné praxi nedoporučujeme nadále
5. Hydroxyzin (Atarax) - pozor na anticholinergní vedlejší účinky, ale v běžné praxi je nevidáme
6. Pregabalin, gabapentin - obecně u neuropatických bolestí tyto léky většinou s postupnou titrací od nízké dávky podáváme, zhoršení vidáme výjimečně.
7. Amantadin se někdy udává jako mírně rizikový, ale my ho používáme jako virostatikum a za rizikový ho běžně nepovažujeme
8. Klindamycin - CAVE: u vaginálních klindamycinových tablet je možná částečná systémová absorpce
9. Normix (rifaximin), Metronidazol - u těchto 2 posledních ATB jsme zaznamenali v krátké době 2 případy zhoršení, v obou případech se jednalo o léčbu divertikulitidy
10. Makrolidy - standardně jsou řazeny mezi nejrizikovější skupiny, ale občas je azithromycin a/nebo clarithromycin zmiňován jen jako velmi mírně rizikové ATB
11. Carbo adsorbens a diosmektit (Smecta)- rizikové jsou pro negativní vliv na vstřebávání ICHE
12. Mehtyldopa - aldomet (Dopegyt) - asi velmi vzácně může indukovat MG syndrom
13. Biologická léčba PCSK9 (Repatha, Praluent) - zatím nejsou velké zkušenosti, proto je řazena do mírně rizikové léčby, ale lze očekávat dobrou snášenlivost
14. Bupivacain (Marcain) - patří mezi amidy, které jsou preferovány nad estery, jako mírně rizikový bývá pravděpodobně někdy zmiňován, protože má dlouhodobější účinek
15. Bisulepin (Dithiaden) – pro jistotu nepodáváme, rizikový je ale asi zejména u nestabilních pacientů, a to pro svůj tlumivý efekt
16. Glatiramer acetate, IFN beta – dle naší zkušenosti v běžné praxi zhoršení myastenie nevidáme

17. Desferoxiamin (Desferal) - může zhoršit myastenii při léčbě hematochromatózy

18. Dipyridamol - udává se interakce s pyridostiminem

Obecná pravidla:

Mezi nejvíce rizikové léky řadíme anestetika, antibiotika, některé psychiatrické léky, statiny, betablokátory a blokátory kalciových kanálů

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)

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 (Methylprednisolon a Dexamethazon) 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 ale Methylprednisolonu) by měla probíhat na JIP a spíše až v okamžiku myastenické krize, souběžně s PLEX (respektive na střídačku s PLEX)

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. Zejména proti tetanu, 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 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.

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

Zdroj:

Osobní zkušenosti

www.myasthenia.org

www.uptodate.com

www.myastheniawa.info

www.smn.scot.nhs.uk