

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

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 užítí 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 (včetně těch nerizikových) je nutné nasazovat s opatrností. Výrazně více riziková jsou: fenytoin, fenobarbital, diazepam, karbamazepin, ethosuximid	gabapentin (existuje kazuistika rozvoje MG), pregabalin (v nižších dávkách je většinou snášen) ⁶	Jen vzácně případy zhoršení po valproátu (Depakine), lacosamidu, levetiracetamu (Keppra) a lamotriginu (Lamictal)

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

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.

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

	(ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin)	linkomycin, klindamycin (jestliže ano, pak spíše p.o. a u stabilizované formy MG) ⁹	
	makrolidy ⁸ (erytromycin, azithromycin, clarithromycin)	vankomycin Normix (rifaximin), metronidazol ¹⁰	
		antihelmetikum (pyrantel), rifampicin	
Oční		betablokátory timolol, betaxolol (Betoptic), cyclofenolat, tropicamide, echothipate, proparacaine	CAVE: Maxitrol i Tobrex obsahují riziková atb, ale většinou se snáší
		acetazolamid	
GIT (žaludeční obtíže, průjem a zvracení)	NO-SPA Carbo adsorbens a diosmektit (Smecta) ¹¹	metoclopramid (Degan), thiethylperazin (Torecan). prochlorperazine, droperidol Fenolax (bisakodyl) krátkodobě ano Entecavir viz. virostatika	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	Novější 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) ¹²	
	procainamid, lignokain	alfa blokátor (mehtyldopa - aldomet – dopegyt) ¹³	
	blok K kanálu – amiodaron		

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

Hypolipidemika	všechny statiny (např. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)		fibráty a ezetimib (Egitim, Ezetrol), přírodní produkty biologická léčba PCSK9 (Repatha, Praluent), ale pozor ¹⁴
Antirevmatika a antimalarika	Penicilamin, deriváty chininu - chlorochin (Delagil), chinidin, hydroxychlorochin (Plaquenil) TNF alfa inhibitory (etanercept atd)		sulfasalzin, methotrexat, leflunomid, rituximab, tocilizumab
Na dýchací cesty	metacholinový bronchokonstrikční test. Stoptusin a další léky, co obsahují spasmolytika (např. guaifenesin)		na dráždivý kašel Sinecod, codein, na vlhký kašel mukolytika jako ambroxol (např. Mucosolvan), ACC long, Erdomed. Kapky do nosu relativně všechny (např. Nasivin, Olynt) 1. pomoc u zhoršeného dýchání u astmatika na ICHE B2mimetikum (Berodual, Atrovent), obsahují fenoterol + ipratropium
Imunologické a virostatika	bakteriální lyzáty (např. Immodin, Luivac, Isoprinosine)	Bronchovaxon pro infantibus 1 tbl. obden (používáme), Imudon velmi obezřetně při počínající infekci. ritonavir a peramivir Entecavir jako prevence hepatitidy B ¹⁵	imunoglobuliny, amantadin (Viregyt), oseltamivir (Tamiflu), zanamivir (Relenza), remdesivir, Lagevrio (monInupiravir) tenofovir (Viread) jako prevence hepatitidy B ¹⁶
Urologické léky		anticholinergika – oxybutynin (Uroxal, Ditropan), trospium (Spasmed), propiverin (Mictonorm), butylscopolamin (Buscopan) a další blokátory alpha - adrenoceptoru - doxazosin,	darifenacin (Emselex), mirabegron (Betmiga) urologické léky účinkují na jiný typ receptoru a většinou se snášejí. blokátory alpha považujeme za méně rizikové než anticholinergika.

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

		tamsulosin	
		tricyklická antidepresiva při enuréze – imipramin (Melipramin)	
Léky používané k celkové a lokální anestézii, k analgosedaci	celková: viz. doporučení pro anesteziology!!! lépe tolerovány jsou depolarizující (succinylcholinjodid) periferní myorelaxancia lokální: prokain, benzokain, tetralin, kokain (estery)	lokální: bupivacain (Marcain) ¹⁷ , lignocaine (Xylocaine) analgosedace, za sledování lze použít: midazolam, fentanyl	lokální: Amidy – lokální anestézie: lidokain + prilokain (Emla), trimekain (Mesokain), mepivakain. amido-estery: artikain (Supracain, Ubistezin) analgosedace: Oxid dusný, Propofol
Gynekologické	intravenózně (i.v.) inhibitory acetylcholiesterázy (ICHE) v graviditě 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 desferoxiamin (Desferal) ¹⁸ Dipyridamol ²⁰	bisulepin (Dithiaden) ¹⁹ nikotinové náplasti a žvýkáci gumy glatiramer acetate, IFNbeta ²¹ alemtuzumab ²² Interleukin (IL)-2 jodizované kontrastní látky	calcium, kalium, magnesium p.o. do 1000 mg ostatní antihistaminika (Zodac), desloratidin (Aerius) a další

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

Onkologické léky	cisplatina Interferon alfa, tyrosine kinase inhibitory, checkpoint inhibitory Anti PD-1, PDL1 (nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda) a další	fludarabine Eligard (leuprorelin) – jen u stabilních S opatrností lze podat i režim FOLFIRINOX s vynecháním atropinu	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. 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, na našem pracovišti jsme nepozorovali zhoršení, 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 nepoužíváme nadále
5. Hydroxyzin (Atarax) - pozor na anticholinergní vedlejší účinky, 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, samozřejmě preferujeme pregabaline jako méně rizikový.
7. Amantadin se někdy udává jako mírně rizikový, ale my ho používáme jako virostatikum a zhoršení jsme v našem centru nepozorovali
8. Makrolidy - standardně jsou řazeny mezi nejrizikovější skupiny, ale občas je azithromycin a/nebo clarithromycin zmiňován jen jako velmi mírně rizikové ATB

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

9. Klindamycin - CAVE: u vaginálních klindamycinových tablet je možná částečná systémová absorpce, máme 1 případ zhoršení
10. Normix (rifaximin), Metronidazol - u těchto 2 posledních ATB jsme zaznamenali v krátké době 2 případy zhoršení, v obou případech se jednalo o léčbu divertikulitidy
11. Carbo adsorbens a diosmektit (Smecta)- rizikové jsou pro negativní vliv na vstřebávání ICHE
12. 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 (Betaloc) a atenolol (ostatní jsou již rizikové) Nejvíce rizikové jsou amiodaron a blokátory kalciových kanálů.
13. Mehtyldopa - aldomet (Dopegyt) - asi velmi vzácně může indukovat MG syndrom
14. 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)
15. 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
16. Tenofovir (Viread) – nemáme s ním zkušenosti, v literatuře je jeden case report, použit u pacienta v myastenické krizi před podáním rituximabu
17. Bupivacain (Marcain) - patří mezi amidy, které jsou preferovány nad estery, jako mírně rizikový bývá pravděpodobně někdy zmiňován, protože má dlouhodobější účinek
18. Desferoxiamin (Desferal) - může zhoršit myastenii při léčbě hematochromatózy
19. Bisulepin (Dithiaden) – pro jistotu nepodáváme, rizikový je ale asi zejména u nestabilních pacientů, a to pro svůj tlumivý efekt
20. Dipyridamol - součást léku Aggrenox, udává se interakce s pyridostiminem
21. Glatiramer acetate (Copaxone), IFN beta – dle naší zkušenosti v běžné praxi zhoršení myastenie nevidáme
22. Alemtuzumab (Lemtrada) může indukovat MG

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)

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

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. Zejména proti tetanu, COVID-19, chřipce a pneumokokovi, tedy v případech, kdy rizika nemoci převažují na riziky očkování.

Rozhodnutí je vždy individuální. Navíc u imunosuprimovaných pacientů není možné očkovat živými vakcínami. Vždy je nutná konzultace s ošetřujícím lékařem.

U tetanu 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

www.uptodate.com

www.myastheniawa.info

www.smn.scot.nhs.uk

RIZIKOVÉ LÉKY U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS

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>