

# Místo farmakoterapie v léčbě myasthenia gravis

Jiří Piřha

Centrum myasthenia gravis při neurologické klinice 1. LF UK a VFN, Praha

Myasthenia gravis je autoimunitní onemocnění s produkcí protilátek proti některým proteinům na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky, zejména acetylcholinovému receptoru. V důsledku toho dochází k manifestaci svalové slabosti a unavitelnosti. Léčba je symptomatická, ovlivnění imunopatogeneze onemocnění spočívá v dlouhodobém podávání imunosupresiv nebo imunomodulačních léčiv. Tato léčba může být nespecifická s redukcí autoreaktivních B nebo T lymfocytů, nebo specifická, pomocí monoklonálních protilátek, které cílí na buněčné povrchové znaky. Léčba je chronická, s cílem navození klinické remise. K ovlivnění urgentních stavů s ohrožením života (myastenická krize) je používána léčba akutní. Některé léky mohou negativně ovlivnit nervosvalový přenos a tím manifestovat latentní onemocnění, nebo zhoršit průběh choroby.

**Klíčová slova:** myasthenia gravis, léčba, inhibitory cholinesterázy, imunosupresiva, biologická léčba.

## The role of pharmacotherapy in the treatment of myasthenia gravis

Myasthenia gravis is an autoimmune disease with antibody production against certain proteins on the postsynaptic membrane of the neuromuscular disorder, particularly the acetylcholine receptor. As a result, there is a manifestation of muscle weakness and fatigue. The treatment consists in the administration of symptomatic drugs, but influencing the immunopathogenesis of the disease, however, lies in the long-term administration of immunosuppressive agents or immunomodulators. This treatment may be nonspecific with the reduction of autoreactive B or T lymphocytes or specific by monoclonal antibodies that target cell surface features. Treatment is chronic, with the aim of inducing clinical remission. Impaired urgent states (myasthenic crisis) are being treated acutely. Some drugs may adversely affect neuromuscular transmission and thereby manifest latent illness or worsen the course of the disease.

**Key words:** myasthenia gravis, treatment, cholinesterase inhibitors, immunosuppressants, biological therapy.

## Úvod

Myasthenia gravis (MG) je chronické autoimunitní onemocnění s produkcí protilátek proti acetylcholinovému receptoru (AChR) na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. V posledních letech byly objeveny i další cílové antigeny, např. svalově specifická tyrozin kináza (MuSK), která shlukuje AChR tak, aby byl umožněn normální nervosvalový přenos. Produkce autoprotiátek je stimulována autoreaktivními T a B buňkami, za účasti komplementu, které u mladších pacientů vytvářejí v brzlíku lymfatické folikuly. Důsledkem produkce protilátek je destrukce postsynaptické membrány, event. poruchy funkce AChR. Pokud pokles funkčních

receptorů klesne pod kritický práh, dojde k manifestaci klinických příznaků (1).

MG se projevuje svalovou slabostí a unavitelností příčně pruhovaných svalů. Postiženy jsou zejména svaly extraokulární, orofaryngeální, šijové, pletencové, event. i respirační. Život ohrožující je myastenická krize se selháním respiračních svalů a nutností umělé plicní ventilace. Obtíže se zhoršují po svalové zátěži, zlepšují po odpočinku. Manifestaci MG nebo zhoršení příznaků lze pozorovat po infekcích, stresu, větších operačních výkonech nebo podání léků, které zhoršují nervosvalový přenos. Kromě klinického vyšetření přispívá ke stanovení diagnózy vyšetření protilátek, elektrofyzilogické vyšetření, event.

farmakologické testy. CT mediastina může prokázat přítomnost thymomu, který je asociován s MG u 8–13 % případů.

Léčba spočívá v dlouhodobém podávání inhibitorů cholinesterázy (ICHE), imunomodulační terapii a zvládnutí urgentních stavů. Specifické situace nastávají u dětí, starších, většinou polymorbidních pacientů, těhotných a kojících žen. U refrakterních forem onemocnění se zkouší biologická léčba. Mladší nemocní (do 50 let věku) jsou indikováni k thymektomii. Pokud je podezření na thymom, provádí se jeho extirpace. Některé léky mohou ovlivnit nervosvalový přenos a tím manifestovat latentní onemocnění, nebo MG zhoršit.

## Symptomatická léčba

Tato skupina léků zvyšuje nabídku acetylcholinu v oblasti nervosvalové ploténky. V roce 1935 skotská lékařka Mary Walker zjistila, že physostigmin přechodně zlepšuje klinické příznaky u pacientky s MG (2). ICHE reverzibilně blokuje cholinesterázu, která enzymaticky hydrolyzuje acetylcholin na nervosvalové ploténce. V důsledku toho dochází k prodloužení účinku uvolněných kvant acetylcholinu. Jde o léky, které zlepšují příznaky onemocnění, neovlivňují však nijak patogenezi choroby. V monoterapii se používají jen u malé části pacientů. Dávkování ICHE je velmi individuální, závisí na biologickém poločasu, tíži postižení a denních aktivitách. Častou chybou je přesné fixní časové podávání těchto léků bez ohledu na fyzickou zátěž či klidový režim v noci (3).

Hlavní nežádoucí účinky vyplývají z cholinergního muskarinového (průjemy, nauzea, zvracení, slinění, slzení, někdy i bronchospasmus) nebo nikotinového efektu (svalové křeče, fascikulace). Gastrointestinální potíže lze potlačit loperamidem, antimuskarinovými preparáty (propanthelin, atropin) či difenoxylátem. Všechny perorální preparáty kromě ambenonia jsou vázány na bromidový aniont, může se objevit alergie na brom či bromismus.

Pacienti s protilátkami proti MuSK buď ICHE netolerují, nebo se může projevit častěji hypersenzitivní reakce po jejich podání. Kumulace vysokých dávek inhibitorů, které se navyšují při případném zhoršení onemocnění, může vést ve vzácných případech k tzv. cholinergní krizi. Jde o depolarizační blokádu se svalovou slabostí, která může vyústit až v respirační insuficienci (ta je způsobená jak slabostí dýchacího svalstva, tak bronchospasmem). Od myastenické krize se liší především přítomností dalších nežádoucích účinků na muskarinových receptorech (bronchospasmus, slinění, mióza, bradykardie). Tyto příznaky lze potlačit atropinem podávaným i. v., event. s. c. v dávce 0,5–1 mg. Pacient vyžaduje vždy observaci na jednotce intenzivní péče s pečlivou monitorací vitálních funkcí.

**Pyridostigmin** je základním léčivem, které se podává k symptomatickému ovlivnění potíží.

Obvyklá dávka je 60–120 mg 2–4x denně nebo i dávka vyšší. Jeho biologická dostupnost je 1,5–6 hodiny, maximální hladina je dosažena po 3–4 hodinách. U dětí je maximální denní dávkou 7 mg/kg tělesné hmotnosti/den (t. hm.) rozdělené do 3–6 dávek. Efekt pyridostigminu

(ale i nežádoucí účinky) jsou silnější při podání nalačno (půl hodiny před jídlem). Někdy se doporučuje vzít první dávku na lačno a další po lehkém jídle. V ČR existuje pouze jako dražé o síle 60 mg, v zahraničí lze dostat i sirup a retardovaný preparát o síle 180 mg.

Standardní perorální dávkou **neostigminu** je 15 mg, lék účinkuje kratší dobu (3–4 hodiny) a používá se spíše jako doplňková terapie pro zvládání zátěžových situací (např. před jídlem). Maximální denní dávka je 150 mg. Podávání není závislé na jídle. Neostigmin existuje i v injekční formě jako sulfát, standardní dávka je 0,5 mg im, s. c nebo i. v. Maximální jednorázová dávka u dospělých je 1,5 mg. Parenterální dávky jsou asi 1/30 perorální medikace. U dětí se používají 2 mg/kg t. hm./den v 5–6 dávkách, parenterálně je maximální dávka 40 µg/kg t. hm./den každé 4 hodiny. Injekční forma se používá jako diagnostický test (zlepšení svalové slabosti, např. extraokulárních svalů po jeho podání) a k zvládání akutních potíží zvláště při obtížích s polykáním a akutní dušnosti.

Začátek účinku **ambenonia** je po 15–20 minutách, trvá 5–6 hodin. Obvyklá dávka je 5–10 mg 3–4x denně, maximální denní dávka je 200 mg. Účinkuje déle než neostigmin (5–6 hodin). Může mít méně nežádoucích účinků, zejména v oblasti gastrointestinálních obtíží. Je alternativou pro nemocné, kteří špatně snášejí standardní terapii pyridostigminem nebo mají alergii na brom.

**Distigmin** je dlouhodobě (až 36 hodin) působící ICHE, má zvýšené riziko kumulace a nežádoucích cholinergních účinků. V terapii myastenie se používá málo, většinou jako večerní dávka k překlenutí ranní slabosti. Základní dávka je 5 mg (maximálně 10 mg), intervaly podávání jsou 24 hodin, podává se v jedné denní dávce, i když se v klinické praxi může využít i v intervalu 12 hodin.

## Imunoterapie

Cílem tohoto typu léčby by mělo být dosažení kompletní, nebo alespoň částečné klinické remise. Před samostatnou léčbou **kortikosteroidy** (KS) jsou preferovány kombinace s imunosupresivy (IS). Z KS jsou nejčastěji používány prednison nebo metylprednisolon. Podávání kortikoidů vede k remisi nebo významnému ústupu symptomů u 70–80 % nemocných (4). Zlepšení nastává během prvních 6–8 týdnů léčby. Na počátku (asi do 7. dne) se u 1/3 léčených objevuje přechodné zhoršení, které může vést

až k rozvoji myastenické krize, zejména jsou-li před zahájením léčby přítomny závažné symptomy (bulbární slabost, respirační insuficience). Tehdy je vhodné zvyšovat dávky KS postupně. Existuje několik alternativ navyšování dávky. Zpravidla se zahajuje léčba prednisonem dávkou 10–20 mg denně, dávka se navyšuje o 10 mg každých 7 dnů až do dosažení remise (max. 1 mg/kg t. hm./den). Jinou variantou, např. u starších nemocných, je zvyšování o 5 mg každé dva dny. Tento postup se považuje za nejbezpečnější stran přechodného zhoršení indukovaného KS. Zvýšená dávka by se měla ponechat 6–8 týdnů. Následuje sestupná titrace až do nejnižší účinné dávky, což bývá asi 5–20 mg denně nebo obden. U oční formy onemocnění postačuje dávka KS 50 %. U části pacientů je možné nakonec jejich úplné vysazení (např. u mladších nemocných po thymektomii), někteří naopak vyžadují trvale vyšší dávku, např. 20–30 mg a při snižování dávky relabují. Alternativní podávání obden snižuje frekvenci nežádoucích účinků a navíc stimuluje vlastní produkci hormonů nadledvinek. Bolusové podání intravenózního metylprednisolonu (5x 125–250 mg), následované sestupnou dávkou prednisolonu (1 mg/kg t. hm./den), se podává zpravidla u nemocných se závažnou slabostí na umělé plicní ventilaci, kde je preferován rychlý efekt a další progresse klinických příznaků je málo pravděpodobná.

Při léčbě KS se vyskytuje řada známých nežádoucích účinků, které významně limitují léčbu a snižují compliance. Redistribuce tuku a vzestup hmotnosti, steroidní diabetes, hypertenze, retence sodíku, osteoporóza, vředová choroba a deprese jsou nejčastější. Starší pacienty obtěžuje „papírová kůže“ hlavně na předloktích s podkožními hematomy. Vedlejší účinky zpravidla ustupují při dávce kolem 10 mg denně. Na ochranu žaludeční sliznice se podávají H<sub>2</sub> antagonisté nebo antagonisté protonové pumpy, je doporučena dieta s nízkým obsahem tuků a sodíku, dostatečný příjem vápníku a kalia, pravidelné měření kostní denzity. Pacienti mají při podávání vyšších dávek KS zvýšené riziko tromboembolických komplikací, proto je doporučeno před nasazením KS vyšetřit genetické testy k vyloučení Leidenské mutace apod. Významným problémem dlouhodobé léčby je steroidní myopatie. Riziko stoupá při dávce vyšší než 30 mg prednisolonu denně a je závislé na kumulativní dávce. Hlavním léčebným (i preventivním) opatřením je snížení dávky kor-

tikoidů na nejnižší účinnou hladinu a dostatek pohybu (především izometrické cvičení) a přísun proteinů ve stravě.

Ze skupiny **imunosupresiv (IS)** je používána řada preparátů, z nichž jen velmi málo prokázalo účinnost v randomizovaných kontrolovaných studiích, tudíž se používají jako off label terapie. Jsou považovány za léky šetřící kortikoidy a měly by být použity vždy, kdy udržovací dávka prednisonu je větší než 20 mg denně nebo nemocný trpí významnými vedlejšími účinky i při menší dávce. Obvykle po několika letech podávání IS lze jejich dávky snížit, ale jejich úplné vysazení může vést k náhlému zhoršení MG (5).

Lékem první volby v kombinaci s KS je **azathioprin**. Je to purinový analog, jehož efektem je inhibice syntézy nukleových kyselin. V těle je lék konvertován na 6-merkaptopurin a metabolizován na 6-thioguaninové nukleotidy, které jsou cytotoxické. Tyto nukleotidy jsou metabolizovány thiopurin S-metyltransferázou a xanthin oxidázou. Dochází k poklesu proliferace T i B lymfocytů. Prospektivní randomizovanou studií bylo prokázáno, že azathioprin signifikantně redukuje dávku kortikoidů potřebnou k udržení remise a redukuje počet relapsů (6). Obvyklá dávka je 2–3 mg/kg těl. hm./den. Terapeutický účinek začíná zpravidla nejdříve po 3–5 měsících. Až 20 % nemocných má známky akutní idiosynkrazie, která se projevuje celkovou nevolí, zvracením, průjemem, chřipkovými příznaky, exantémem a vzestupem jaterních testů. Při léčbě azathioprinem je třeba provádět pravidelné kontroly krevního obrazu a jaterních testů. Genetický polymorfismus v enzymu thiopurin S-metyltransferázy může být příčinou pancytopenie. Hladinu tohoto enzymu je vhodné před nasazením léčby vyšetřit. Ideální hodnotou je rozmezí bílých krvinek mezi 3–4 tis./ $\mu$ l, resp. 800–1000 lymfocytů/ $\mu$ l. Tato hodnota ukazuje na dostatečnou imunosupresi a je ještě bezpečná. Při poklesu pod 2,5 tis. stačí často přechodně (dny až týdny) lék vysadit. Současné podávání kortikoidů vede k reaktivní leukocytóze, která ztěžuje monitoraci myelosuprese. Na účinnost potom ukazuje vzestup středního objemu erytrocytů (MCV = mean corpuscular volume). Hodnoty MCV vyšší než 100 svědčí o dobrém efektu imunosuprese a mírná makrocytární anémie není důvodem přerušení léčby. Chronická jaterní toxicita není častá, doporučuje se léčbu vysadit, pokud hodnoty transamináz překročí dvojnásobek normálních hodnot. Lék způsobuje rezistenci na warfarin.

Allopurinol výrazně zvyšuje jeho toxicitu, při nutnosti podávání redukuje dávku alespoň o 1/3 a pečlivě monitorujeme laboratorní parametry.

**Cyklosporin A** je kalcineurinový inhibitor, který potlačuje především CD4+ lymfocyty a blokuje produkci a sekreci interleukinu 2. Jeho účinnost byla ověřena jednou placebem kontrolovanou studií (7). Počáteční dávka je 4–6 mg/kg tělesné hmotnosti a den, po dosažení remise stačí dávka 1–2 mg, rozdělená do dvou denních dávek. Měření hladiny cyklosporinu v séru je předmětem kontroverzí. U autoimunitních chorob nejsou žádná spolehlivá data o správném terapeutickém rozmezí. Hladina pro dlouhodobé podávání je různými autory udávána v širokém rozmezí 75–500 ng/ml. Dávku lze také adjustovat podle hodnoty kreatininu, neměla by přesáhnout 150 % úrovně před zahájením léčby. U většiny pacientů dojde po podání cyklosporinu k ústupu potíží během 1–2 měsíců. Hlavními nežádoucími účinky léčby cyklosporinem je renální toxicita s následnou hypertenzí. Je způsobena reverzibilním ovlivněním buněk proximálního tubulu a jeho funkce. Velmi častým nežádoucím účinkem je hirsutismus (30–50 %) a hyperplazie gingiv (15 %). Časté jsou také zažívací potíže: nauzea, zvracení, pocit tlaku v žaludku. Vzácně se vyskytuje kolitida. Hepatotoxita se objevuje jen asi u 4 % nemocných, zvláště v prvním měsíci podávání. Někdy je dostatečným opatřením snížení dávky. Neurotoxické projevy se manifestují především třesem, závažné projevy poškození nervového systému jsou však vzácné (0,1 %).

**Mykofenolát mofetil** je v organismu metabolizován na mykofenolovou kyselinu, která inhibuje inosin monofosfát dehydrogenázu (IMPDH) čímž dochází k inhibici de novo syntézy guanozinových nukleotidů. Jde o specifickou cestu pro lymfocyty. Metabolity jsou převážně vylučovány močí. Dochází k potlačení produkce protilátek i buněčné imunity. Zvyšuje lymfocytární apoptózu, inhibuje expresi adhezivních molekul, redukuje sekreci TNF alfa a zvyšuje expresi interleukinu 10. V roce 2008 byly publikovány dvě prospektivní randomizované placebem kontrolované studie. Obě probíhaly 6 měsíců a neprokázaly efekt mykofenolátu proti placebo ani možnost snížení KS (8, 9). Tyto výsledky jsou však v rozporu s běžnou klinickou praxí, kdy léčba bývá efektivní ve více než 70 % případů (10). Podává se standardně v dávce 2x1 g. Účinek lze pozorovat již po 2 týdnech, nejpозději nastává do 2 měsíců. Hlavními nežádoucími účinky

jsou průjem, zvracení, leukopenie, resp. neutropenie, sepse a oportunní infekce (cytomegalovirová infekce, herpes zoster, progresivní multifokální leukoencefalopatie).

**Takrolimus** patří do stejné skupiny makrolidových imunosupresiv jako cyklosporin, které inhibují proliferaci aktivovaných T buněk cestou kalcium-kalcineurinové cesty. Je však 10–100x účinnější. Řada otevřených studií a kazuistik prokázala jeho účinnost u refrakterních forem MG v dávce 3–5 mg/den ve dvou dávkách (11). Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie prokázala účinnost takrolimu se statisticky významným snížením dávek KS proti placebo (12). Hlavní vedlejší účinky jsou gastrointestinální dyskomfort a parestzie. Takrolimus je hepatotoxický a neurotoxický a může zhoršovat hypertenzi a diabetes. Významné vedlejší účinky, které vedou k přerušení léčby, se vyskytují jen asi u 5 % pacientů.

**Methotrexát** je antimetabolit folátu a je používán spíše v revmatologických indikacích. V léčbě myastenie není jeho podávání časté. Zpravidla je podáván v jedné perorální dávce týdně 10–20 mg. S odstupem se užívá acidum folicum. Je doporučeno kontrolovat pravidelně krevní obraz a jaterní testy (riziko útlumu krvetvorby a hepatopatie), 1x ročně se provádí RTG plic k vyloučení pneumonitidy. Vzhledem k jeho dobrému bezpečnostnímu profilu se doporučuje jeho podávání u starších polymorbidních nemocných (13).

**Cyklofosfamid** je alkylační agens, který potlačuje především B buňky. Cyklofosfamid se používá výjimečně u farmakorezistentních MG (14). Zpravidla se používají měsíční intravenózní pulzy v dávce 500–1000 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg t. hm./den), po dosažení remise se doba mezi pulsy postupně prodlužuje. Lze jej podávat i perorálně v dávce 2–3 mg/kg těl. hm./den. Při kumulativní dávce 85–100 g však prudce stoupá riziko vzniku nádorového onemocnění, zejména močového měchýře, vhodné jsou proto urologické kontroly. Po dvou letech je třeba zpravidla léčbu ukončit a nahradit jinou alternativou. Hlavními vedlejšími účinky jsou útlum krvetvorby, oligospermie, ovariální dysfunkce – anovulace, poruchy menstruačního cyklu a alopecie. Rizikem je rozvoj hemoragické cystitidy (60 % cyklofosfamidu se vylučuje ledvinami). Je třeba opatrnosti u dávkování u nemocných s poruchou funkce ledvin, nutné je dbát na dostatečnou hydrataci, je kontrolován 1x měsíčně krevní obraz, jaterní testy a moč.

## Léčba urgentních stavů

Oslabením respiračních svalů může dojít k rozvoji myastenické krize s potřebou umělé plicní ventilace. V těchto případech je indikováno podání intravenózního imunoglobulinu (IVIG) nebo terapeutické plazmaferézy (TPF) či imunoabsorpce (IA).

IVIG ovlivňuje imunitní systém na mnoha úrovních včetně potlačení autoimunitního zánehu. Nežádoucí účinky IVIG zahrnují bolesti hlavy, alergické/anafylaktické reakce (zejména u IgA-deficientních pacientů), infekce (HIV nebo virové hepatitidy), žilní trombózu, aseptickou meningitidu a hemolýzu. IVIG by měl být aplikován v dávce 0,4 g/kg těl. hm denně 5 dnů po sobě. TPF či IA mechanicky odstraňuje patologické autoprotílátky. Při TPF se eliminuje 1–1,5 objemu plazmy, která se nahrazuje albuminem nebo mraženou lidskou plazmou většinou 5x každý druhý den. Kontraindikací je septický stav a porucha koagulace. Bylo prokázáno, že IVIG zkracuje dobu umělé plicní ventilace během myastenické krize stejně jako TPF nebo IA (15).

## Biologická léčba

U těžkých refrakterních forem MG je možné indikovat biologickou léčbu. Rituximab je chimerická myší/lidská monoklonální protilátka, namířená proti CD20 povrchovému znaku na B lymfocytech. Recentní práce analyzovala 169 pacientů s MG s protilátkami proti AChR nebo MuSK, prezentovaných v malých otevřených studiích. Ke zlepšení došlo u 72 % pacientů s MuSK protilátkami a 30 % s protilátkami proti AChR. Prediktory dobré léčebné odpovědi byla přítomnost protilátek proti MuSK, těžší klinický stav, mladší věk. Rituximab byl velmi dobře tolerován (16).

Eculizumab je terminální inhibitor komplexu, podílející se na tvorbě membrány atakujícího komplexu, který se účastní na destrukci postsynaptické membrány nervosvalové ploténky. Recentní randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie sice nesplnila primární cíl (statisticky významný pokles denních aktivit), sekundární cíle však ano (pokles škál MG, bezpečnost, kvalita živo-

ta apod.), přičemž se tyto parametry udržovaly i během extenze studie (17).

## Léčba během gravidity

V léčbě pyridostigminem a menšími dávkami KS je možné během těhotenství pokračovat. Současné údaje naznačují, že užívání azathioprinu je relativně bezpečné u nastávajících matek, které nejsou uspokojivě kompenzovány KS nebo je netolerují. Mykofenolát mofetyl a methotrexát zvyšují riziko teratogenity a jsou během gravidity a kojení kontraindikovány (18). Biologickou léčbu je nutné vysadit.

## Rizikové léky

Mezi léky indukující MG patří především **D-Penicilamin**. Klinické příznaky jsou zpravidla lehké, ale jsou známy i případy s respirační insuficíencí a umělou plicní ventilací. Uvádí se, že k indukci dochází u 1–7 % nemocných 2–12 měsíců po zahájení léčby (19). MG se může objevit za 6–9 měsíců po nasazení **interferonem alfa**. Byly popsány i závažné průběhy a myastenické krize (20).

Některé léky zhoršují průběh již diagnostikované MG svou interferencí s nervosvalovým přenosem, vždy však záleží na úrovni kompenzace a zvažování náležitosti podávání takového léku. **Magnézium** interferuje s neuromuskulárním přenosem inhibicí uvolňování acetylcholinu (21). Dochází ke kompetitivní blokádě influxu kalcia do nervového zakončení. Zhoršení příznaků MG se objevuje zpravidla po parenterální aplikaci Mg<sup>2+</sup>, podávaného v indikaci eklampsie v dávce vyšší než 2 g. Terapie **botulotoxinem** je kontraindikována u nemocných s myastenii jen relativně. U dobře kompenzovaných nemocných, kteří jsou indikováni k léčbě, je aplikace botulotoxinu možná. Na druhou stranu byl u MG popsán prolongovaný účinek botulotoxinu a dokonce rozvoj myastenické krize po jeho podání (22). Jak depolarizující, tak nedepolarizující **periferní myorelaxancia** patogeneticky interferují s neuromuskulárním přenosem. U nemocných s myastenii může dojít k prolongované nervosvalové blokádě. Pokud je

nutné použít neuromuskulární blokátory během operace, volí se nedepolarizující, krátce působící preparáty, jejichž účinek lze zrušit inhibitory cholinesterázy (23). Moderní anesteziologické postupy umožňují se těmto lékům vyhnout. U **antibiotik** bylo popsáno zhoršení MG po aminoglykosidech, makrolidech, chinolonech, tetracyklinu a polypeptidových a glykopeptidových preparátech (3). **Chinidin** (chinin, chlorochin) zhoršuje uvolňování acetylcholinu, ve vysokých dávkách ovlivňuje i postsynaptickou oblast. Vzácně bylo popsáno zhoršení nebo manifestace MG po užívání **statinů** (25). **Blokátory kalciových kanálů** mohou potenciálně interferovat s nervosvalovým přenosem. Bylo popsáno zhoršení neuromuskulárního jitteru po aplikaci verapamilu a amlodipinu u zdravých dobrovolníků (26) a referován případ akutní respirační insuficience po podání verapamilu (27). **Antiepileptika** jsou léky s patogeneticky velmi rozdílnými cílovými strukturami účinku. Existují sdělení, která popisují zhoršení myastenie po gabapentinu (28). Z psychofarmak jsou rizikové benzodiazepiny s výjimkou tofisopamu a hydrexianu, dále lithium, ojediněle bylo popsáno zhoršení svalové slabosti i po chlorpromazinu, amitriptylinu a haloperidolu.

## Závěr

Pokroky v léčbě MG umožnily snížit mortalitu onemocnění v posledních letech pod 0,5 %. U více než 70 % pacientů lze dosáhnout klinické remise, u některých dokonce bez farmakologické podpory. Jedná se převážně o mladé pacienty, kteří byli indikováni k thymektomii. Na druhou stranu však přibývají pacienti ve vyšších věkových kategoriích, kteří jsou často polymorbidní, což komplikuje a někdy omezuje léčebné možnosti. Kolem 10 % pacientů je refrakterních ke konvenční léčbě s nutností využít IS 2. volby nebo biologickou léčbu.

Léčba musí být kontinuální, systematická a bezpečná. V ČR je realizována v Centru myasthenia gravis Praha a v síti nervosvalových center.

## LITERATURA

1. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(3): 287–299.
2. Carvalho VM, Nogueira EAG, Rosa GR, et al. Mary Broadfoot Walker: 83 years since a historical discovery. *Arq Neuropsiqui-*

atr. 2017; 75(11): 825–826.

3. Vohánka S. Konzervativní terapie In: Pitha J. a kol. *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu*. Maxdorf Jessenius, 2000.
4. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for tre-

atment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 893–902.

5. Hohlfield R, Toyka KV, Besinger UA, et al. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine. *Ann Neu-*



rol 1985; 17: 238–242.

6. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, et al. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984; 15: 602–605.

7. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 539–551.

8. The Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 394–399.

9. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 401–406.

10. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in achr-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010; 41: 593–598.

11. Minami N, Fujiki N, Doi S, Shima K, Niino M, et al. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2011; 300: 59–62.

12. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(9): 970–977.

13. Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Pract Neurol* 2007; 7: 405–411.

14. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 6: 31–36.

15. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016; 263(8): 1473–1494.

16. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2017; 56(2): 185–196.

17. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017; 16(12): 976–986.

18. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016; 87(4): 419–425.

19. Andonopoulos AP, Chrostou L, Genapoulou V, Tyiufas AG, Tsiakou EK. D-penicillamine induced myasthenia gravis in rheumatoid arthritis: an unpredictable common occurrence? *Clin Rheumatol* 1994; 13: 586–588.

20. Pittha J. Farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu u myastenie gravis. *Remedia* 2004; 14: 485–494.

21. Bashuk RG, Krendell DA. Myasthenia gravis presenting as weakness after magnesium administration. *Muscle and Nerve* 1987; 10: 666.

22. Vohánka S, Mičánková B, Bednařík J. Long-term effect of locally administered botulinum toxin A on neuromuscular transmission: longitudinal single-fiber EMG study. *Movement Disorders* 2007; 22: 35.

23. Itoh H, Shibata K, Nitta S. Sensitivity to vecuronium in seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis. *Anesth Analg*. 2002; 95(1): 109–113.

24. Pittenger CB, Eryasa Y, Adamson R. Antibiotic induced paralysis. *Anesth Analg* 1970; 49: 487–501.

25. Parmar B, Francis PJ, Ragge NK. Statins, fibrates and ocular myasthenia. *Lancet* 2002; 31: 717.

26. Ozkul Y. Influence of calcium channel blocker drugs in neuromuscular transmission. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(9): 2005–2008.

27. Howard JR. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Sem Neurol* 1990; 10: 89–102.

28. Scheschonka A, Beuche W. Treatment of postherpetic pain in myasthenia gravis: exacerbation of weakness due to gabapentin. *Pain* 2003; 104: 423–424.