

Toxické myopatie

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.¹, prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.²

¹Neurologická klinika PKN a FZS Univerzity Pardubice

²Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. lékařská fakulta UK a FN Motol, Praha

Poškození kosterního svalu toxickou látkou je podkladem rozvoje toxické myopatie. Ve velké většině se jedná o toxické působení léků, méně již návykových látek, biologických či chemických toxinů. Toxická látka může poškodit kontraktilní elementy (aktin, myosin) či jiné bílkoviny svalu, jednotlivé orgány (např. mikrotubuly), poškodí metabolismus svalové buňky (např. mitochondrie), membránu svalu s iontovými kanály. Jednotlivé patofyziologické mechanismy vedou k různým patologickým i klinickým obrazům toxické myopatie. Stále přibývá léků s myotoxickým působením a rovněž přibývají nemocní s různě výraznou myopatií lékově podmíněnou. Nejčastější poškození svalu léky je při použití statinů. K nebolestivé myopatii vede léčba chlorochinem. Terapie zidovudinem (léčba HIV) může vést k proximální svalové slabosti s bolestmi a poruchou mitochondrií. Dlouhodobá léčba kortikosteroidy je příčinou nebolestivého oslabení proximálních svalů s výraznou atrofií vláken typu II. Myopatie kriticky nemocných je charakterizována svalovou slabostí, rozvojem atrofií, charakteristickým EMG nálezem. Ve svalové biopsii je nápadné chybění silných vláken (myozinu). Včasné rozpoznání myopatie a identifikace toxického léku je základem léčby i prevence toxických myopatií.

Klíčová slova: medikamenty, toxická myopatie, nekrotizující myopatie, mitochondriální myopatie, rabdomyolýza, svalová biopsie.

Toxic myopathies

Damage of skeletal muscle by a toxic substance can lead to toxic myopathy. In most cases there is a toxic effect of medicaments, in a lesser extent effects of abuse substances, biological or chemical toxins. A toxic substance can damage contractile elements (actin, myosin) or some other muscle proteins, individual organelles (e.g. microtubules), can disturb muscle cell metabolism (e.g. mitochondrias), muscle membrane with ionic channels. Individual pathophysiological mechanisms lead to various pathological or clinical pictures of toxic myopathies. There is an increasing number of medicaments with myotoxic effects and there are more patients with variably marked myopathy with pharmacological cause. The most common pharmacologically induced toxic myopathy is attributed by statins. The painless myopathy is associated with therapeutic use of chloroquin. Therapy with zidovudine (used in HIV therapy) may be associated with proximal muscle weakness, with muscle pain and mitochondrial damage. Long-lasting steroid therapy may cause painless weakness of proximal muscles with prominent type II fibre atrophy. Critically ill myopathy is characterized by muscle weakness, development of muscle atrophy, characteristic EMG findings. In muscle biopsy is a prominent loss of thick fibers (myosine). Early disclosure of myopathy and identification of the toxic medicament is a basis of therapy and prevention of toxic myopathies.

Key words: medicaments, toxic myopathy, necrotizing myopathy, mitochondrial myopathy, rhabdomyolysis, muscle biopsy.

Úvod

Expozice mnoha předepsaným lékům či rekreačně užívaným drogám, méně již průmyslovým či biologickým toxinům, vede k poškození svalu. U každého nemocného s příznaky myopatie je nezbytné vždy vyloučit iatrogenní

příčinu. Na rozdíl od mnoha jiných svalových chorob jsou myopatie indukované medikamenty potenciálně dobře reverzibilní. Pokud však medikament způsobující myopatii není rozpoznán a není vysazen, dochází k rozvoji svalového poškození a následně k disabilitě, které bylo

možné zabránit (Mastaglia et Needham, 2011). Je nezbytné si uvědomit, že některé léky a jiné toxické látky mohou zhoršit již přítomnou myopatii či vést k její manifestaci, a tím ke stanovení klinické diagnózy. Přitom vlastní příčina myopatie může zůstat po dlouhou dobu neobjasněna



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., edvard.ehler@nemocnice-pardubice.cz
Neurologická klinika PKN, a.s., Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(6): 386–390

Článek přijat redakcí: 29. 12. 2015

Článek přijat k publikaci: 2. 2. 2016

Tab. 1. Nejčastější léky a toxiny způsobující myopatii

Skupina léků/toxických látek	Léky/ toxiny
Léky snižující cholesterol	Statiny a fibráty způsobují toxickou myopatii jak samostatně, tak i některé současně podávané léky potencují myopatie (amiodaron, cyklosporin, makrolidová antibiotika, niacin, verapamil)
Antirevmatika/protizánětlivé/imunosupresiva	D-penicilamin, kolchicin, chlorochin, steroidy
Antinukleosidy (analoga)	Zidovudine, fialuridine
Kontaminované produkty	L-tryptofan, toxický olej, aluminium (vakcíny)
Dietní součásti	Germanium, emetin
Rekreační drogy	Amfetamin, kokain, heroin, alkohol
Ostatní	Antipsychotika, amiodaron, prokainamid
Intramuskulární injekce	„Needle myopathy“, fibrotizující látky, genová terapie

Tab. 2. Klinické projevy statinové myopatie

Typ postižení svalu	Charakteristika
Klinicky asymptomatický	HyperCK-émie
Myalgie	Ne vždy zvýšení CK, často slabost svalů
Perzistující svalové příznaky	Je zvýšení CK, slabost svalů přetrvává i po vysazení statinů
Nekrotizující autoimunitní myopatie	Bolesti, slabost svalů, progreduje i po vysazení statinů; svalová biopsie, autoprotilátky, imunoterapie
Rabdomyolýza	Těžká i smrtelná, mortalita 7,8 %

Tab. 3. Lékově podmíněné (drug-induced) myopatie

Formy myopatií dle patologického nálezu	Léky
Nekrotizující myopatie a rabdomyolýza	Statiny, fibráty, epsicapron, alkohol
Mitochondriální myopatie	Zidovudine, elevudine, statiny
Lysosomální myopatie (a neuromyopatie)	Chloroquine, amiodaron, perhexilin
Mikrotubulární myopatie (a neuromyopatie)	Kolchicin, vincristin
Myofibrilární myopatie	Emetin (akutní kvadruplegická myopatie)
Myopatie s atrofií vláken typu II	Kortikosteroidy
Zánětlivé myopatie	Statiny, interferony alfa, D-penicilamin
Myopatie se ztrátou silných vláken	Myopatie (neuromyopatie) kriticky nemocných
Fasciitis	Toxický olej, makrofágová fasciitis

a vzhledem k manifestaci „toxickým působením“ se po příčině ani nepátrá. Celá řada léků vede k toxickému poškození svalu přímo nebo nepřímo jiným patofyziologickým procesem – hypokalémií, indukci autoimunitního procesu nebo zánětlivou reakcí. Svalová vlákna podléhají nekróze na podkladě poškození svalové membrány, poruchy funkce jádra, mitochondrií a dalších buněčných organel (Amato et Russel, 2008).

Ze všech myotoxických látek jsou v popředí statiny, které se vyznačují poměrně vysokou incidencí myopatie s různým patofyziologickým mechanismem a rozdílnou reverzibilitou. K dalším často předepisovaným lékům s myotoxickým účinkem patří fibráty, kortikosteroidy, labetalol, lithium, penicilamin, propofol, amiodaron, chlorochin, valproát, vinca alkaloidy. Z návykových látek způsobuje toxickou myopatii alkohol a kanabinoide (tabulka 1). Jako další myotoxické látky se uvádějí různé živočišné a rostlinné jedy (hadí jed) (Mammen, 2013).

Vzhledem k narůstající četnosti výskytu myopatie v závislosti na lécích a toxických látkách uvádíme přehled toxických myopatií, jejich

klinického obrazu, patogeneze i možnosti prevence a terapie těchto z velké většiny reverzibilních poruch.

Klinické projevy toxických myopatií jsou různé – od hyperCK-émie, přes bolesti svalů až po těžkou svalovou slabost s myoglobinurií a následně s rozvojem atrofií svalů (tabulka 2). Vzhledem k typu poškození svalů či specifických organel je možno toxické myopatie klasifikovat do několika skupin (tabulka 3).

Nekrotizující myopatie je charakterizována různě výraznou nekrózou svalových vláken, která jsou před regenerací resorbována makrofágy. U toxické nekrotizující myopatie (na rozdíl od imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie) však není přítomna upregulace HLA-1 a ve svalu nejsou přítomny zánětlivé infiltráty. Příčinou bývají nejčastěji léky snižující cholesterol.

Zánětlivá myopatie má podobný biotický nálezu jako polymyozitida, včetně přítomnosti CD8+ lymfocytů napadajících non-nekrotická vlákna s overexpresí HLA-1. Bývá způsobena statiny, D-penicilaminem nebo intramuskulární injekcí genů.

Myopatie se ztrátou silných vláken (critical illness myopathy) bývá příčinou slabosti u těžkých stavů na jednotce intenzivní péče. Může být rovněž způsobena terapií kortikoidy, případně v kombinaci s nedepolarizujícími myorelaxanciemi.

Atrofie vláken typu II (rychlých svalových vláken, s výraznou únavností) může mít více příčin, avšak typický je výskyt při podávání kortikosteroidů. Přitom svaly nebývají bolestivé, u části nemocných nemusí být zvýšena hladina CK a EMG nálezu je v normě.

Mitochondriální myopatie se ve svalové biopsii projevují přítomností enzymové histochemických změn tzv. „ragged red“ či „ragged blue fibers“ v průkazu sukcinátdehydrogenázy (SDH) nebo přítomností COX (cytochrom-c-oxidáza) -negativních vláken. Bývá také zvýšena akumulace intrasarkoplazmatických lipidů. Vyskytuje se nejčastěji po podání analogů nukleosidů.

Lysosomální typ myopatie (autofagická vakuolární myopatie) se může vyvinout po podání amfifilních léků. Tyto léky rovněž obsahují hydrofobní komponentu, která reaguje s acidofilními strukturami membrány, což vede k poruše lysosomální funkce. V biotickém materiálu jsou tyto zvětšené lysosomy průkazné ve formě tzv. autofagických vakuol. Z léků je to nejčastěji chlorochin.

Myofibrilární myopatie. Typickým medikamentem této skupiny je emetin a charakteristickým nálezem je přerušování v oblasti Z-disků, což vede k rozpadu svalových vláken a k akumulaci myofibrilárních proteinů.

Antimikrotubulární myopatie. Typickým představitelem této skupiny je kolchicin, který inhibuje polymerizaci mikrotubulů, což vede k poruše cytoskeletální sítě s edém lysosomů s výskytem autofagických vakuol a tvorbě cytoplazmatických inkluzí.

Fasciitida je histologicky charakterizována zánětem a ztlustěním svalové fascie. V klinickém nálezu jsou v popředí indurace a bolesti svalů. Nejčastěji způsobují fasciitidu kontaminace L-tryptofanem a „toxic oil syndrome“.

Toxické léky způsobující myopatii

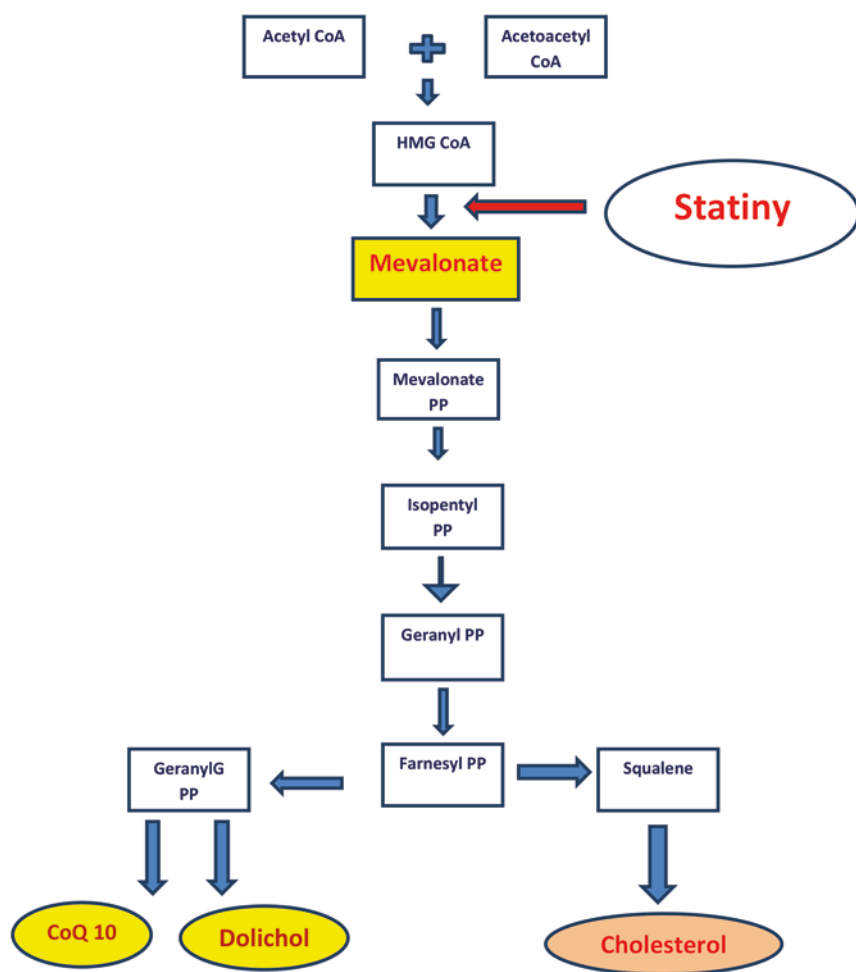
Statiny – léky snižující cholesterol

Statiny inhibují 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl koenzym A (HMG CoA) reduktázu, což je enzym katalyzující konverzi HMG-CoA na ky-

Tab. 4. Rizikové faktory statinem indukované myopatie

Rizikové faktory	Léky
Různá toxicita statinů	Atorvastatin > simvastatin, pravastatin, lovastatin
Duální terapie	Gemfibrosil + statin
Přítomnost myopatie	Svalová dystrofie, metabolická či zánětlivá myopatie
Genetická dispozice	SLCO1B1 a další
Léková interakce	Inhibitory cytochromu P450 (CYP3A4) – verapamil, cyclosporin

Obr. 1. Působení statinů v řetězci produkce cholesterolu. Statiny blokují tvorbu mevalonátu z HMGCoA (hydroxy-metyl-glutaryl-koenzymu A) a to blokádu HMGCoA-reduktázy. Tímto způsobem snižují produkci cholesterolu



selinu mevalonovou (prekurzor cholesterolu) (obrázek 1). I když jsou statiny celkem dobře tolerovány, asi u 20 % léčených nemocných dochází ke vzniku myalgii či křečí. Těžké formy toxické myopatie s obrazem až rabdomyolýzy jsou velmi řídké – asi 0,44 na 10 000 pacientů za rok. Většina případů – lehkých i těžkých s rabdomyolýzou – odezní do dvou měsíců po vysazení statinu.

Byla prokázána celá řada rizikových faktorů, které podporují vznik myopatie. Rizikovým faktorem je starší věk, hypotyreóza, obezita, přítomnost jaterní poruchy, hypertenze, diabetes mellitus, nízký BMI (Toth et al., 2008). Jednotlivé

statiny mají různý druh rizika rozvoje toxických příznaků. Pravastatin a fluvastatin mají riziko toxické myopatie největší a rosuvastatin nejmenší. Konkomitující medikace může výrazně přispět k rozvoji myopatie (tabulka 4). V rámci prevence rozvoje toxické myopatie je nutno před nasazením statinů odebrat krev na jaterní testy (včetně kreatinikázy). Kontrolní odběr je po šesti týdnech. Pokud je hladina transamináz a kreatinikázy nižší než trojnásobek horní hranice normy a nemocný nemá klinické známky myopatie, pak se pokračuje v terapii a další kontrola jaterních testů je po šesti měsících. Při

vzestupu jaterních testů nad trojnásobek horní hranice či při klinicky přítomné lehké myopatii statin po krátké přestávce přechází na statin s nižším rizikem rozvoje toxické myopatie – např. na rosuvastatin.

Rozvoj toxické myopatie je závislý na dávce statinů. Tak u 1,6 % nemocných užívajících 80 mg simvastatinu denně se rozvinula myopatie, zatímco pouze u 0,1 % nemocných na 20 mg denně. Rovněž léky zvyšující koncentraci statinů v krvi zvyšují incidenci toxické myopatie. Protože jsou atorvastatin, lovastatin a simvastatin metabolizovány cytochromem P450 (CYP, izoenzym 3A4), pak další léky, které jsou také metabolizovány tímto enzymem, zvyšují riziko statinové myopatie. Jedná se o antibiotika, fungicida, blokátory kalciového kanálu, antidepresiva, imunosupresiva. Protože pravastatin a rosuvastatin nejsou metabolizovány pomocí CYP3A4, nezvyšuje současná medikace těmito léky riziko myopatie. Na podkladě genetických studií byl prokázán polymorfismus genu SLCO1B1 jako genetický rizikový faktor pro statinovou myopatii (Dalakas, 2009). Tento gen kóduje protein odpovědný za vstup statinů do jater. U osob homozygotních pro polymorfismus SLCO1B1 je zvýšená sérová hladina statinů, což se hodnotí jako rizikový faktor toxické myopatie (Mammen, 2013).

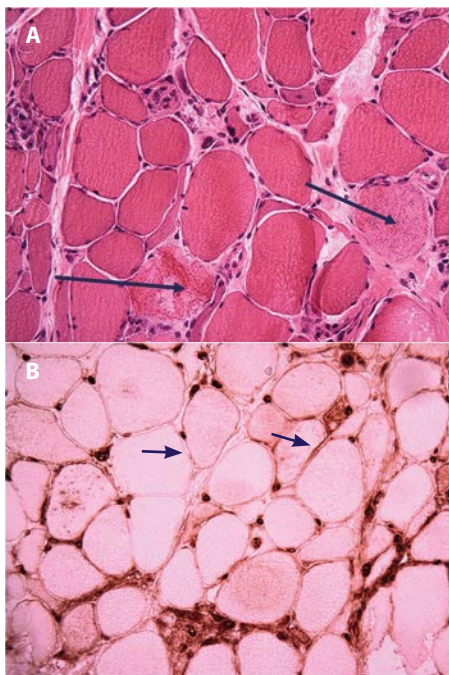
Statiny indukovaná toxická myopatie vzniká na podkladě jak snížené hladiny cholesterolu s následnou poruchou membrány svalových vláken, tak při nedostatku farnesyl pyrofosfátu a dalších látek nutných pro prenylaci proteinu. Může to být nedostatek ubiquitonu nezbytného pro transport elektronů v mitochondriích.

Statiny vyvolaná autoimunitní nekrotizující myopatie (IMNM – imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie) se vyvine jen zřídka, avšak pro svůj závažný průběh a obtížnou terapii je obávanou a závažnou komplikací. U těchto nemocných dochází také po vysazení statinu k další progresi myopatie s rozvojem proximální svalové slabosti, výrazně zvýšené hladiny CK s myoglobinurií a bolestmi svalů. V EMG se nacházejí fibrilace i pozitivní vlny, postupně pak užší a nižší MUP. Na MRI svalů je obraz edému svalů. Ve svalové biopsii se nachází nekrotizující myopatie s nekrotizací svalových vláken, přitom však nejsou přítomny zánětlivé infiltráty (obrázek 2A, B). V imunohistochemickém vyšetření je přítomna overexprese HLA-1 na povrchu svalových vláken, což je nález charakteristický také pro další autoimunitní zánětlivé myopatie. Velmi

Obr. 2A, B. Svalová biopsie – imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM) po terapii statiny

Žena, 69 let; po roce terapie statiny (atorvastatin) nástup svalové slabosti s elevací CK. I po vysazení statinů progresse slabosti (CK 79 μ kat/l).

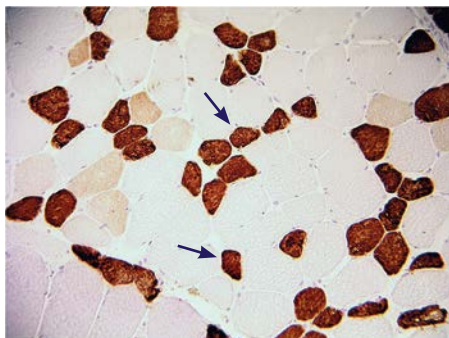
Ve svalové biopsii je v barvení hematoxylinem-eozinem (A) obraz nekrotizující myopatie bez přítomnosti zánětlivého infiltrátu. Pokud se pomocí imunohistochemické detekce prokáže overexprese HLA-1 na povrchu svalových vláken (B), tak tehdy se jedná o imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie



Obr. 3. Svalová biopsie – chronická steroidní myopatie

Muž, 42 let; před 3 lety diagnostikována sarkoidóza mediastinálních uzlin, pro kterou byl léčen metylprednisolonom (32 mg denně). Posledních 7 měsíců proximální svalová slabost DK s poruchou chůze. EMG – myogenní změny. CK: 2,2 μ kat/l

Na obrázku imunohistochemický průkaz těžkého řetězce myosinu (heavy chain myosin – fast) ve svalové biopsii. Vlákná 2. typu (hnědá) jsou v porovnání s vlákny 1. typu (bledě modrá) zřetelně menší – selektivní atrofie vláken 2. typu



vzácně byl v souvislosti s terapií statiny pozorován i rozvoj klasické polymyositidy (Kuncova et al., 2014). U nemocných jsou prokazatelné protilátky proti HMGCoA reduktáze. Terapie autoimunitní nekro-

tizující myopatie vyžaduje agresivní přístup. Dosud však nebyly stanoveny pevné zásady terapie (glukokortikoidy). Obvykle se doporučuje „triple therapy“ – vysoké dávky orálního prednisonu, intravenózní aplikace imunoglobulinů (IVIg) a další steroid šetřící lék (azathioprin, mykofenolát mofetil či metotrexát). Léčba nemocných trvá až několik let a známkou podstatné regrese aktivity myopatie je pokles CK a ústup proximální svalové slabosti.

Z praktického hlediska je postup při zjištění svalové bolesti a slabosti po nasazení terapie statiny následující. Nejprve se odeberou jaterní testy a CK. Nemocní, kteří mají normální hladinu CK a svalová síla je v normě, těm je možno léčbu statiny ponechat. Jedná se totiž o lehkou formu toxické myopatie. Případně se mohou statiny vysadit, aby se zjistilo, zda potíže a příznaky v průběhu týdnů a měsíců odezní. Pokud však potíže neodezní či se dokonce zhoršují, pak je nutno dále pátrat po příčině. Pokud potíže odezní, pak je možno nasadit jiný typ statinu – s nižším myotoxickým efektem.

Většina nemocných s myalgiemi indukovanými statinem je schopna dobře tolerovat rosuvastatin v dávce 5 mg obden.

U podstatné části nemocných s elevací svalových enzymů se jedná o „self-limited proces“. Pouze u nemocných s progredujícím úbytkem svalové síly a dalším nárůstem hyperCK-émie po vysazení statinů je nutno zvažovat autoimunitní nekrotizující myopatii a indikovat svalovou biopsii.

Jako přídatná léčba statinem indukované myopatie se doporučuje koenzym Q10 a selen. Na podkladě klinických studií se dodává i vitamin D.

Myopatie indukovaná jinými léky snižujícími cholesterol

Jedná se jednak o deriváty kyseliny fibrové (fibric acid) – fenofibrát a gemfibrozil, dále o niacin a ezetimibe. I když u všech těchto léků již byly popsány jednotlivé kazuistiky toxické myopatie, nejvíce zkušeností je s gemfibrozilem. U něj je riziko rozvoje myopatie vyšší než u statinů. Gemfibrozil interferuje s metabolismem statinů a zvyšuje plazmatickou koncentraci statinů. Výskyt rhabdomyolýzy je až 15 krát vyšší než u fenofibrátu, který je podáván spolu se statinem. Je zajímavé, že nemocní, u kterých se po statinech rozvinula rhabdomyolýza, mají zvýšený výskyt myopatie i po jiných lipidy snižujících léčích.

U niacinu byly opakovaně popisovány myalgie a krampy. Hladina CK bývá až 10krát zvýšená. Po vysazení niacinu se upraví potíže i CK. Niacin rovněž inhibuje HMG-CoA reduktázy, a tím může navodit toxickou myopatii stejným mechanismem jako statiny (Amato et Russel, 2008). Toxická myopatie způsobena fibráty má nekrotizující charakter.

Myopatie indukovaná D-penicilaminem

D-penicilamin se v současné době jen zřídka používá k léčbě Wilsonovy choroby, revmatoidní artritidy a dalších nemocí pojiva. Asi u 0,2–1,4% nemocných léčených penicilaminem se rozvine zánětlivá myopatie připomínající polymyozitidu a rovněž myasthenie, a to včetně tvorby autoprotilátek (Dalakas, 2009). Vysazení léku vede k úplné úpravě klinických potíží. D-penicilamin se pak může znovu nasadit v nižší dávce, a to bez recidivy zánětlivé myopatie (Amato et Russel, 2008).

Kolchicinem indukovaná myopatie

Kolchicin se používá v prevenci a léčbě exacerbací dny a rovněž v léčbě familiární středomořské horečky. U nemocných se může vyvinout myopatie (někdy i ve stejné době i neuropatie), což vede k rozvoji progredující svalové slabosti, zvýšené hladině CK a myogennímu nálezu v EMG (včetně fibrilací a pozitivních vln). V biopsii svalu se nachází obraz autofagické vakuolární myopatie. Po vysazení kolchicinu potíže do 4 týdnů odezní a dojde k normalizaci hladiny CK (Mammen, 2013).

Myopatie indukovaná cimetidinem

Vzácně se vyvine při léčbě cimetidinem (antagonista histaminových H₂ receptorů) zánětlivá myopatie. Klinicky se projevuje generalizovanou slabostí s myalgiemi a s výrazným zvýšením CK. Ve svalové biopsii se prokazují perivaskulární zánětlivé infiltráty z CD8+ lymfocytů. Nezřídka se však vyskytují rovněž kožní léze a takové případy připomínají nemocné s dermatomyozitidou.

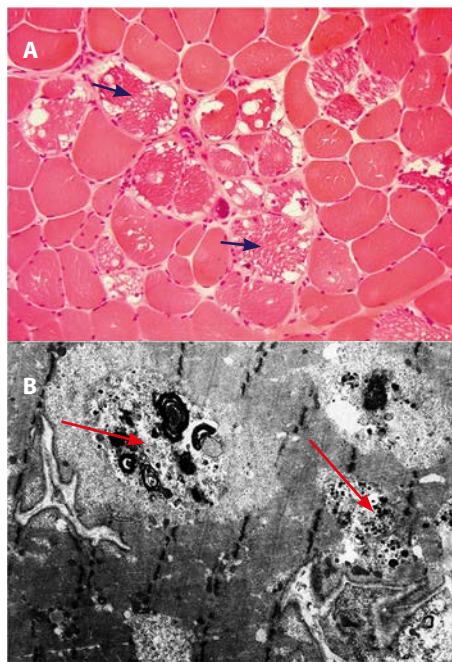
Myopatie indukovaná prokainamidem

Při léčbě prokainamide se občas vyskytují myalgie a proximální svalová slabost. Je zvýšená

Obr. 4A, B. Svalová biopsie – chlorochinová myopatie.

Žena, 45 let, 3 roky léčena pro SLE kombinací Medrol + Delagil. Poslední 3 měsíce svalová slabost. CK: 5,5 μ kat/l. Svalová biopsie indikována pro rozhodnutí o toxicitě steroidů nebo chlorochinového preparátu, případně k vyloučení myositidy při základním onemocnění

Už v barvení hematoxylinem-eozinem (A) je patrna přítomnost autofagické vakuolární myopatie. V ultrastrukturálním obrazu elektronového mikroskopu (B) je patrné, že vakuoly jsou tvořeny lysosomy s poruchou autofagie a hromaděním glykogenu a myelinových figur z "nestrávených" membrán



hladina CK, v EMG je průkaz mnohožehovité formy myopatie. Při biopsii svalu se nalézají perivaskulární lymfocytární infiltráty a někdy i nekrotická svalová vlákna. V patogenezi hraje roli lupus-like vaskulitis. Po vysazení prokainamidu myopatie odezní.

Myopatie vyvolaná alfa-interferonem

V léčbě virové hepatopatie a některých malignit (leukémie, melanom) se používá alfa-interferon. Vzácnými nežádoucími účinky léčby

je rozvoj autoimunitních poruch, a to včetně myastenien a myozitid. Hyperprodukce interferonu typu 1 (jako je alfa-interferon) se účastní na patogenezi dermatomyozitid.

Steroidní myopatie

Tato myopatie se projevuje nebolestivým rozvojem proximální svalové slabosti i s atrofií svalů, postihuje výrazně dolní končetiny. Přitom distální části končetin, okohybné, mimické i bulbární svaly jsou v normě, citlivost je zcela neporušena a jsou zachovány myotatické reflexy. Mnozí nemocní mají cushingoidní rysy, otoky v obličeji a usazování tuku na břiše. Již prednison v denní dávce 30 mg na den vyvolá steroidní myopatii a fluorované kortikosteroidy mají ještě větší potenciál pro poškození svalů. Více jsou ohroženy ženy. Svalová slabost se rozvíjí rychle – v průběhu několika týdnů. Hladina CK i dalších svalových enzymů může být normální. V EMG nejsou fibrilace ani pozitivní vlny a MUP mají normální tvar. Nejzávažnějších projevem je průkaz selektivní atrofie vláken typu 2 ve svalové biopsii (Mammen, 2013). Podávání kortikoidů obden u nemocných dlouhodobě léčených kortikoidy je nejúčinnějším preventivním opatřením (Amato et Russel, 2008) (obrázek 3).

Chlorochinová myopatie

Chlorochin a hydrochlorochin se užívají pro léčbu i prevenci malárie a v léčbě revmatoidní artritidy. Při užití jako antirevmatika u nemocných s revmatickou chorobou se myopatie vyskytuje až v 9,2 % nemocných. Ve svalové biopsii je obraz autofagické vakuolární myopatie. Chlorochin také způsobuje nebezpečnou vakuolární kardiomyopatii (obrázek 4 A, B).

Toxické mitochondriální myopatie

Při léčbě inhibitory reverzní transkriptázy nukleosidů (antiretrovirové léky) se může vy-

skytout inhibice mitochondriální DNA polymerázy a následně pak dochází k rozvoji myopatie. Po azidothymdinu se objevují myalgie, pomalu progredující svalová slabost, středně zvýšená CK a v EMG myopatický vzorec s fibrilacemi a pozitivními vlnami. Enzymovou histochemií se ve svalové biopsii prokáže akumulace SDH reaktivního produktu subsarkolemálně až do obrazu "ragged red fibers" a COXnegativní vlákna.

Critical illness myopathy

U nemocných v těžkém stavu, kteří jsou léčeni na JIP za použití vysokých dávek nitrožilně podaných kortikosteroidů a non-depolarizujících blokátorů neuromuskulárního přenosu, se může vyvinout generalizovaná myopatie. U těchto nemocných rychle narůstá proximální svalová slabost, rozvíjejí se atrofie svalů a velkým problémem bývá odstavení od ventilátoru. Hladina CK je normální či jen málo zvýšená, v EMG je normální senzitivní potenciál (SNAP) a nízký motorický potenciál (CMAP), četné fibrilace a pozitivní vlny při vyšetření EMG jehlou. Mortalita těchto nemocných je vysoká (30 %), avšak po přežití je velká naděje na podstatnou úpravu této myopatie.

Alkoholová myopatie

U chronických alkoholiků a zejména u nárazových pijáků alkoholu se poměrně často vyskytují myalgie a krampy, méně často již svalová slabost. Toxická myopatie alkoholiků je charakterizována zvýšenou hladinou CK, často i poškozením ledvinových funkcí, hojným výskytem fibrilací a pozitivních vln při EMG vyšetření. Při abstinenci se svalové slabosti a atrofie podstatně zlepší a to již v průběhu několika týdnů. Při opětovném abúzu alkoholu se však snadno znovu rozvinou.

LITERATURA

1. Amato AA, Russel JA. Neuromuscular disorders. McGraw Hill, New York, 2008: 737–761.
2. Argov Z. Statins and the neuromuscular system: a neurologist's perspective. Eur J Neurol 2015; 22: 31–36.
3. Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 832–838.
4. Francis L, Bonilla E, Soforo E, Neupane H, Nakhla H, Fuller C, Perl A. Fatal toxic myopathy attributed to propofol, methylprednisolone, and cyclosporine after prior exposure to colchicine and simvastatin. Clin Rheumatol 2008; 27: 129–131.
5. Gupta A, Gupta Y. Glucocorticoids-induced myopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Indian J Endocrinol Me-

tab 2013; 17: 913–916.

6. Han X, Qinney SK, Wang Z, Zhang P, Duke J, Desta Z, El-mendorf JS, Flockhart DA, Li L. Identification and mechanistic investigation of drug-drug interactions associated with myopathy: a translational approach. Clinical Pharmacology Therapeutics 2015; 98: 321–327.
7. Hilton-Jones D. Myopathies. Reviews in clinical gerontology 2001; 11: 131–147.
8. Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC. Disorders of voluntary muscle. Cambridge University Press, Cambridge, 2010: 471–483.
9. Kuncova K, Sedlackova M, Vencovsky J, Mann H, Tomcik M,

Wenchich L, Zamecnik J. Inflammatory myopathy associated with statins: report of three cases. Mod Rheumatol. 2014; 24(2): 366–371.

10. Mammen AL. Toxic myopathies. Continuum 2013; 19: 1634–1647.
11. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic neuropathies. Curr Neurol Neurosci Rep 2012; 12: 54–61.
12. Phillips PS, Haas RH. Statin myopathy as a metabolic muscle disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(7): 971–978.
13. Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanism of statin myopathy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(7): 955–969.