

Léky a nervosvalový přenos

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

Neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Neuromuskulární přenos může být ovlivněn řadou látek a léků, z nichž některé jsou pro tento účel záměrně využívány, zatímco u jiných jde o možný nežádoucí účinek. Mezi léky, cíleně ovlivňující nervosvalový přenos, patří depolarizující a nedepolarizující periferní myorelaxancia (využívaná k navození svalové relaxace během narkózy), botulotoxin (umožňující navození adekvátní svalové paralýzy při léčbě dystonických syndromů nebo spasticity) a inhibitory cholinesterázy (zmírňující klinické příznaky u myastenie). Neuromuskulární přenos může negativně ovlivnit i řada léků, podávaných v jiných indikacích, a to zejména v situaci, kdy je jeho funkce primárně narušena (tedy především u pacientů s myastenii). Jedná se např. o D-penicilamin, interferon alfa, magnézium, řada antibiotik, chinidin, prokainamid, statiny a blokátory kalciových kanálů. Myastenii mohou přechodně zhoršit také kortikosteroidy.

Klíčová slova: nervosvalová ploténka, myastenie, myorelaxancia, botulotoxin, inhibitory cholinesterázy.

Effects of drugs on neuromuscular junction

Neuromuscular transmission may be negatively influenced by many drugs and agents. Some of them are targeted to this purpose – most important are the following: depolarizing and non-depolarizing neuromuscular blocking agents (used to produce muscular paralysis in anesthetized patients), botulinum toxin (effectively weakening appropriate muscles for treatment of spasticity and dystonic syndromes) and cholinesterase inhibitors (used to reduce clinical symptoms in myasthenia gravis). Furthermore, several drugs may negatively influence the neuromuscular transmission as an undesirable side effect, particularly in case of pre-existed impaired function of neuromuscular junction (mainly in patients with myasthenia gravis). Among others, D-penicillamine, interferon alfa, magnesium, some antibiotics, quinidine, procainamide, statins, and calcium channel blockers may present with such an influence. Furthermore, transient worsening of myasthenia gravis may be evoked by corticosteroids.

Key words: neuromuscular junction, myasthenia gravis, neuromuscular blocking agents, botulinum toxin, cholinesterase inhibitors.

Praktický význam přenosu na nervosvalové ploténce zná lidstvo již velmi dlouho. Některé přírodní národy používají od nepaměti k lovu kurare nebo se setkaly s paralytickými účinky některých jedů z živočišné říše. V Evropě jsou nejméně od 10. století známy účinky klobásového jedu (Erbguth, 2004).

Abychom mohli téma dobře uchopit, je třeba nejprve rekapitulovat děje odehrávající se na nervosvalové ploténce. Má tři části: presynaptickou, synaptickou štěrbinu a část postsynaptickou. Presynaptická část je tvořena nemyelinizovaným rozšířením zakončením terminální větve alfa motoneuronu, které je zanořeno do sarkolemy. Uvnitř tohoto rozší-

ření jsou synaptické vezikuly naplněné molekulami acetylcholinu, což je klíčový mediátor přenosu vzruchu na této synapsi. Sarkolema je v postsynaptické oblasti výrazně zřasená a obsahuje nikotinové acetylcholinové receptory, což jsou pentamerické proteiny sestávající z dvou alfa podjednotek a jedné beta, epsilon (nebo fetální gama) a delta podjednotky. Nervový impulz aktivuje napětím řízené kalciové kanály s následným influxem kalciových iontů, které způsobují (pomocí kaskády dalších proteinů) exocytózu vezikul, a tedy uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbin. Aby došlo k otevření ionoforu, musí být aktivovány obě alfa podjednotky molekulami acetylcho-

linu. Vazba dvou acetylcholinových molekul na acetylcholinový receptor na postsynaptické části synapse (tedy na sarkolemě) otevírá kanál uvnitř receptoru a dochází k influxu natria do svalového vlákna a vzniku malého podprahového ploténkového potenciálu. Je-li aktivováno dostatečné množství receptorů, dojde k sumaci těchto miniaturních ploténkových potenciálů a vzniku akčního potenciálu. Cyklus je ukončen tak, že acetylcholin je degradován na acetát a cholin enzymem cholinesterázou rychlostí 25 tisíc molekul za sekundu. Dojde k uzavření sodíkových kanálů a vypuzením draslíkových iontů je obnoven klidový potenciál na svalové membráně.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA, vohanka.stanislav@fnbrno.cz
Neurologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(1): 11–14

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2016

Článek přijat k publikaci: 2. 2. 2017

Tab. 1. Poruchy nervosvalového přenosu

	Lokalizace	Cílová struktura odpovědná za poruchu	Etiologie
Lambert-Eatonův myastenický syndrom	Presynaptická	Napětím řízené vápníkové kanály	Autoimunitní Paraneoplastická
Botulizmus		Blokáda uvolňování ACh	Infekční (neurotoxická)
Myastenie	Postsynaptická	Nejčastěji α -podjednotka ACh receptoru	Autoimunitní Paraneoplastická
Kongenitální myastenické syndromy	Různá podle postiženého genu	Různé bílkoviny podílející se na struktuře nervosvalové ploténky	Mutace v genech nervosvalové ploténky a svalové membrány

Tab. 2. Inhibitory acetylcholinesterázy: dávkování (jednorázová dávka) a trvání účinku

	Perorálně	Parenterálně	Trvání účinku
Neostigmin	15 mg	0,5 mg (i.m., s.c., i.v.)	2,5–4 hodiny
Pyridostigmin	60 mg	-	6–8 hodin
Ambenonium	10 mg	-	4–8 hodin
Distigmin	5 mg	-	24–36 hodin

Léky přímo používané k ovlivnění neuromuskulárního přenosu

Jde o léky, které se cíleně používají k ovlivnění nervosvalového přenosu. A to ve smyslu krátkodobého svalového uvolnění při narkóze a chirurgickém zákroku nebo naopak dlouhodobého poškození nervosvalové ploténky z důvodů navození adekvátní svalové paralýzy při léčbě dystonických syndromů nebo spasticity (botulotoxin). Naopak inhibitory cholinesterázy se používají k mírnění myastenických příznaků zvyšováním nabídky acetylcholinu v synaptické štěrbíně.

Periferní myorelaxancia

V anesteziologii se používají dva typy periferních myorelaxancií: nedepolarizující a depolarizující. Nedepolarizující (atracurium, mivacurium, vecuronium, pancuronium, norcuronium) působí tak, že kompetitivně obsazují acetylcholinové receptory. Jednotlivé druhy se od sebe liší délkou trvání účinku a dalšími farmakologickými vlastnostmi. Jsou odvozeny od kurare, šípového jedu rostlinného původu používaného americkými indiány. Ke zrušení účinku těchto léků na konci anestezie se používají inhibitory cholinesterázy. Nevyhne se tím samozřejmě jak nežádoucím účinkům nikotinového (fascikulace, křeče, paradoxní svalová slabost), tak i muskarinového typu (nauzea, zvracení, zvýšená peristaltika, bronchiální sekrece). U pacientů s myastenií mají tyto látky určitý nepředvídatelný efekt. Většinou jde o výrazně zvýšenou citlivost nebo vliv současně podávaných inhibitorů cholinesterázy. Obecně je tedy spíše tendence se těmito látkami při anestezii

nemocných s myastenií vyhýbat, především pro riziko zvýšené a prolongované blokády. Tuto situaci významně zlepšuje zavedení léčivé látky sugammadex, což je modifikovaný g-cyklohextrín, který ireverzibilně (chelací) váže myorelaxancia aminosteroidního typu a ruší jejich účinek. Rychlost je 5x vyšší než antagonizace neostigminem, čímž se stává použití těchto myorelaxancií u rizikových pacientů výrazně bezpečnější (Wefki Abdelgawwad Shousha et al., 2014; Batistaki et al., 2016).

Depolarizující myorelaxancia jsou reprezentovány především sukcinylcholinem (suxamethonium, dekamethonium), které působí naopak jako agonisté a k myorelaxaci dojde abnormální aktivitou ploténky a depolarizačním blokem. Látka je rozkládána acetylcholinesterázou a její účinek není zrušitelný neostigminem. U nemocných s myastenií je potřeba pro adekvátní relaxaci podat vyšší dávku, ekvivalent se udává 2x a výše. Je to dáno určitou deplecí acetylcholinových receptorů na postsynaptické membráně a podáváním inhibitorů cholinesterázy (Marsh et Pittard, 2011; Racca et al., 2013).

Botulotoxin

Tato terapie se obecně považuje, vzhledem k přímému účinku na nervosvalovou ploténku, za kontraindikovanou u pacientů s poruchami nervosvalového přenosu. Botulotoxin A (Onabotulinumtoxin, Abobotulinumtoxin, Incobotulinumtoxin) působí cestou proteinu SNAP 25 (synaptosomy asociovaný protein) inhibicí exocytózy acetylcholinu s následnou destrukcí nervosvalové ploténky. Botulotoxin B (Rimabotulinumtoxin) působí na odlišné struktury (synaptobrevin). Konečný

efekt, tedy inhibice exocytózy acetylcholinu a destrukce ploténky, je stejný. U nemocných myastenií je terapie botulotoxinem kontraindikována relativně. Ve výjimečných případech dobře kompenzovaného stavu a za situace, kdyby nemocný výrazně z léčby profitoval a terapie nemá smysluplnou alternativu, není na místě – při dostatečné opatrnosti – tuto terapii odepřít. Změny nervosvalového přenosu ve vzdálených svazech jsou nevýznamné a nenarůstají ani po mnoha letech aplikace (Vohanka et al., 2007).

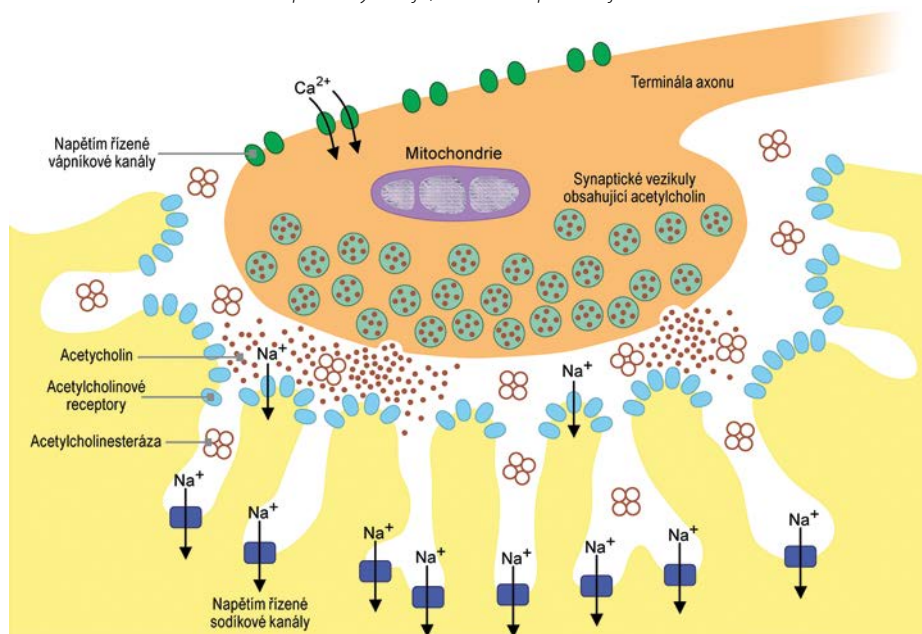
Inhibitory cholinesterázy

Jde o skupinu látek reverzibilně inhibujících cholinesterázu, která enzymaticky hydrolyzuje acetylcholin na nervosvalové ploténce (tabulka 2). Výsledkem je prodloužení účinku uvolněných kvant acetylcholinu. Jde o léky, které se používají k symptomatické úlevě nemocných s myastenií a Lambert-Eatonovým myastenickým syndromem. U druhé choroby však nezvyšují svalovou sílu, ale účinkem na muskarinových receptorech zmírňují některé vegetativní příznaky, např. suchost v ústech. Hlavní nežádoucí účinky vyplývají z cholinergního efektu: akumulace acetylcholinu na muskarinových receptorech hladkých svalů a žláz se zevní sekrecí (průjmy, nauzea, zvracení, slinění, slzení, někdy i bronchospasmus) a aktivace svalových nikotinových receptorů (svalové křeče, fascikulace). Tento efekt je často i limitujícím faktorem pro zvyšování dávky. Gastrointestinální potíže lze potlačit loperamidem nebo antimuskarinovými látkami (propanthelin, atropin). Kumulace vysokých dávek inhibitorů 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 bronchospazmem). Od myastenické krize se liší především přítomností dalších nežádoucích účinků na muskarinových receptorech (bronchospasmus, slinění, mióza, bradykardie).

Amifampridin (3,4-diaminopyridin)

Je indikován k léčbě presynaptických poruch nervosvalového přenosu: Lambert-Eatonova myastenického syndromu a některých typů kongenitální myastenie (Oh et al., 2016; Verma et al., 2016). Blokováním draslíkového kanálu prodlužuje trvání akčního potenciálu, čímž ovlivňuje napětím řízené vápníkové kanály.

Obr. 1. Schéma nervosvalové ploténky a dějů, které na ní probíhají



Výsledkem je větší množství intracelulárního Ca^{2+} a uvolňování acetylcholinu.

Léky, které mohou narušovat neuromuskulární přenos jako nežádoucí účinek

Jde především o nemocné s myastenii, kde vládne v široké lékařské veřejnosti mnoho mýtů a neodůvodněných obav, které vedou často k neoprávněně nedostatečné léčbě nemocných s myastenii. Vychází se často z jednotlivých případů, hlášení a kazuistik. Zda ke zhoršení myastenie došlo vlastní chorobou (obecnou zátěží) nebo použitými léky, není v mnoha případech jasné. Předběžná opatrnost je však při aplikaci rizikové medikace na místě a měl by jí indikovat lékař se zkušeností s léčbou myastenie.

D-Penicilamin – užívá se k léčbě Wilsonovy choroby či revmatoidní artritidy. Indukuje řadu autoimunitních chorob včetně myastenie. Příznaky penicilaminem indukované myastenie jsou zpravidla lehčí, ale jsou známy i případy s respirační insuficiencí a umělou plicní ventilací. Choroba se neliší od „normální“ myastenie (včetně protilátek proti cholinergním receptorům-AChR), nebývají ale postiženy okohybné svaly. Uvádí se, že k indukci dochází u 1–7 % nemocných 2–12 měsíců po zahájení terapie penicilaminem (Andonopoulos et al., 1994). Zastavení terapie vede u většiny nemocných k ústupu myastenie v horizontu 2–6 měsíců. Po roce je bez potíží 70 % nemocných (Brüggemann et al., 1996), u části z nich však dojde k trvalé indukci choroby.

Interferon alfa používaný k léčbě především virové hepatitidy C taktéž indukuje řadu autoimunitních onemocnění. Myastenie se může objevit za 6–9 měsíců po zahájení léčby, neliší se od běžného klinického průběhu. Byly popsány i závažné průběhy a myastenické krize (Congeni et Kirkpatrick, 2013). Byla popsána i indukce myastenie po terapii glatirameracetátem (Frese et al., 2000).

Řada léků zhoršuje myastenické potíže svou interferencí s nervosvalovým přenosem, některé mohou vyvolat v krajním případě myastenickou krizi, prakticky žádný z nich ale není absolutně kontraindikován. Vždy záleží na úrovni kompenzace a zvážení medicínské naléhavosti podávání takového léku, tedy na úvaze riziko versus prospěch (Argov, 2009).

Magnézium interferuje s neuromuskulárním přenosem inhibicí uvolňování acetylcholinu. Dochází ke kompetitivní blokádě influxu kalcia do nervového zakončení. Hypermagnezémie se podobá spíše Lambertovu-Eatonovu myastenickému syndromu než myastenii. Dochází k potenciaci účinku myorelaxancií na nervosvalovou ploténku. Zhoršení příznaků myastenie se objevuje zpravidla po parenterální aplikaci Mg^{2+} a může i myastenii demaskovat. Po perorální aplikaci je riziko minimální, vzhledem k častému používání potravinových doplňků s obsahem magnézia je vždy vhodné se na to pacientů ptát.

Antibiotika – především se jedná o **aminoglykosidová antibiotika** (gentamycin, amikacin, streptomycin), která zhoršují neuromuskulární pře-

nos a zhoršují myastenii. Slabost je závislá na dávce a sérové koncentraci antibiotika. Některé ovlivňují presynaptickou, jiné postsynaptickou část přenosu, některé obojí (Liu et Hu, 2005; Argov, 2009).

Dále bylo popsáno zhoršení myastenie i po řadě dalších antibiotik (makrolidy a jejich deriváty, chinolony, linkosamidy, polypeptidová a glykopeptidová antibiotika) (Argov, 2009; Wang et al., 2013). V praktických situacích je však vždy otázkou, zda došlo k exacerbaci myastenie při infekčním onemocnění nebo vlivem medikace a situaci je vždy třeba hodnotit kriticky případ od případu a posoudit tíži infekce a použité antibiotikum.

Chinidin a prokainamid jsou antiarytmika třídy Ia, která zhoršují uvolňování acetylcholinu a ve vysokých dávkách ovlivňují i postsynaptickou oblast (Yeh et al., 1992). Prokainamid byl popsán jako příčina myastenické krize (Godley et al., 1990).

Statiny jsou v současnosti masově používány ke snižování cévní mortality. Asi u 30 % pacientů s myastenii je indikováno podávání léků snižujících hladinu cholesterolu. Asi v 11 % případů dochází ke zhoršení myastenie. U poloviny nemocných nastává zhoršení časně (1–2 týdny po nasazení), u zbylých do čtyř měsíců. Zhoršení je signifikantní a nelze ho zaměnit např. za běžné myalgie, které vznikají po nasazení statinů (Cartwright et al., 2004; Oh et al., 2008). Vysvětlení tohoto efektu není zcela jasné, nejvíce se spekuluje o imunomodulačním efektu (Needham et al., 2007; de Sousa et Howard, 2008).

Betablokátory – starší práce uvádějí zhoršení myastenie (Herishanu et Rosenberg, 1975), novější literatura žádné důkazy neuvádí, není navíc jasný patofyziologický mechanismus zhoršení. Přestože nejsou konzistentní důkazy o klinickém zhoršení, je na místě při jejich podávání určitá opatrnost.

Blokátory kalciových kanálů tvoří širokou heterogenní skupinu látek, které mohou potenciálně interferovat s nervosvalovým přenosem. Bylo popsáno zhoršení neuromuskulárního jitteru po aplikaci verapamilu a amlodipinu u zdravých dobrovolníků (Ozkul, 2007) a referován případ akutní respirační insuficience po podání verapamilu (Howard, 1990).

Antiepileptika jsou léky s heterogenními cílovými strukturami účinku používané nejčastěji k léčbě epilepsie a neuropatické bolesti. Lze najít práce, které referují zhoršení myastenie po

gabapentinu (Boneva et al., 2000; Scheschonka et Beuche, 2003; Sheen et al., 2010).

Benzodiazepiny a další centrální myorelaxancia se obecně považují za kontraindikované u nemocných s myastenii a jinými poruchami nervosvalového přenosu pro jejich efekt na svalový tonus a sumaci s již existující slabostí.

Neinterferují ale nijak přímo s nervosvalovým přenosem a v recentní literatuře nelze dohledat žádné práce, které by popisovaly zhoršení myastenie po těchto lécích.

Kortikosteroidy jsou látky, které patří do standardního repertoáru při léčbě myastenie a jejich podávání vede k remisi nebo význam-

nému ústupu symptomů u 75 % nemocných. Je třeba mít na paměti, že po nasazení se asi u 1/3 nemocných objevuje do jednoho týdne přechodné zhoršení. Totéž může nastat při výrazné rychlé eskalaci dávky u již léčených pacientů. Nasazení vyšších dávek může vést i k rozvoji myastenické krize (Bae et al., 2006).

LITERATURA

- Andonopoulos AP, Terzis E, Tsibri E, Papasteriades CA, Papapetropoulos T. D-penicillamine induced myasthenia gravis in rheumatoid arthritis: an unpredictable common occurrence? Clin Rheumatol 1994; 13(4): 586–588.
- Argov Z. Management of myasthenic conditions: nonimmune issues. Curr Opin Neurol 2009; 22(5): 493–497. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832f15fa.
- Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas. 2006; 13: 1006–1010.
- Batistaki C, Tentes P, Deligiannidi P, Karakosta A, Florou P, Kostopanagiotou G. Residual neuromuscular blockade in a real life clinical setting: correlation with sugammadex or neostigmine administration. Minerva Anesthesiol 2016; 82(5): 550–558.
- Boneva N, Brenner T, Argov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2000; 23(8): 1204–1208.
- Brüggemann W, Herath H, Ferbert A. [Follow-up and immunologic findings in drug-induced myasthenia]. Med Klin (Munich) 1996; 91(5): 268–271.
- Cartwright MS, Jeffery DR, Nuss GR, Donofrio PD. Statin-associated exacerbation of myasthenia gravis. Neurology 2004; 63(11): 2188.
- Congenit JP, Kirkpatrick RB. Pegylated interferon induced myasthenia crisis – a case report. J Clin Neuromuscul Dis 2013; 14(3): 123–125. doi: 10.1097/CND.0b013e328318285257f.
- Erbguth FJ. Historical notes on botulism, clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. Mov disord 2004; 19(Suppl 8): S2–6.
- Frese A, Bethke F, Lüdemann P, Stögbauer F. Development of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during treatment with glatiramer acetate. J Neurol 2000; 247(9): 713.
- Godley PJ, Morton TA, Karboski JA, Tami JA. Procainamide-induced myasthenic crisis. Ther Drug Monit 1990; 12(4): 411–414.
- Herishanu Y, Rosenberg P. Beta blockers and myasthenia gravis. Annals of internal medicine 1975; 83: 834–835.
- Howard JF Jr. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. Semin Neurol 1990; 10(1): 89–102.
- Liu C, Hu F. Investigation on the mechanism of exacerbation of myasthenia gravis by aminoglycoside antibiotics in mouse model. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2005; 25(3): 294–296.
- Marsh S, Pittard A. Neuromuscular disorders and anaesthesia. Part 2: specific neuromuscular disorders. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain 2011; 11 (4): 119–123.
- Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. Neuromuscul Disord 2007; 17(2): 194–200.
- Oh SJ, Dhall R, Young A, Morgan MB, Lu L, Claussen GC. Statins may aggravate myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 38(3): 1101–1107. doi: 10.1002/mus.21074.
- Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszyk A, Alsharabati M, Dimachkie M, Blanco JM, Brannagan T, Lavrić D, Shieh PB, Vial C, Meisel A, Komoly S, Schoser B, Sivakumar K, So Y; LEMS Study Group. Amifampridine Phosphate (Firdapse®) Is Effective and Safe in a Phase 3 Clinical Trial in LEMS. Muscle Nerve 2016; 53(5): 717–725. doi: 10.1002/mus.25070.
- Ozkul Y. Influence of calcium channel blocker drugs in neuromuscular transmission. Clin Neurophysiol 2007; 118(9): 2005–2008.
- Racca F, Mongini T, Wolfier A, Vianello A, Cutrera R, Del Sorbo L, Capello EC, Gregoretti C, Massa R, De Luca D, Conti G, Tegazzin V, Toscano A, Ranieri VM. Recommendations for anesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. Minerva Anesthesiol 2013; 79(4): 419–433.
- Scheschonka A, Beuche W. Treatment of post-herpetic pain in myasthenia gravis: exacerbation of weakness due to gabapentin. Pain 2003; 104(1–2): 423–424.
- Sheen VL, Ohaegbulam C, Rencus T, Tandon D. Gabapentin-induced exacerbation of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2010; 42(1): 149. doi: 10.1002/mus.21708.
- de Sousa E, Howard J. More Evidence for the association between statins and myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 38(3): 1085–1086. doi: 10.1002/mus.21072.
- Verma S, Mazell SN, Shah DA. Amifampridine phosphate in congenital myasthenic syndrome. Muscle Nerve 2016; 54(4): 809–810. doi: 10.1002/mus.25230.
- Vohanka S, Micankova B, Bednarik J. Long-term effect of locally administered botulinum toxin A on neuromuscular transmission: longitudinal single-fiber EMG Study. Movement Disorders 2007; 22 (S16): S35.
- Wang SH, Xie YC, Jiang B, Zhang JY, Qu Y, Zhao Y, Li Y, Qiao SS, Xu CL. [Fluoroquinolone associated myasthenia gravis exacerbation: clinical analysis of 9 cases]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2013; 93(17): 1283–1286.
- Wefki Abdelgawwad Shousha AA, Sanfilippo M, Sabba A, Pinchera P. Sugammadex and Reversal of Neuromuscular Block in Adult Patient with Duchenne Muscular Dystrophy, sugammadex and reversal of neuromuscular block in adult patient with duchenne muscular dystrophy. Case Rep Anesthesiol 2014; 2014: 680568. doi: 10.1155/2014/680568.
- Yeh TM, Tami JA, Krolick KA. Exacerbated muscle dysfunction by procainamide in rats with experimental myasthenia gravis. Drug Chem Toxicol. 1992; 15(1): 53–65.