

# Nežiaduce účinky inhibítorov acetylcholinesterázy a ich závažné klinické prejavy pri liečbe myastenickej krízy

Peter Špalek<sup>1</sup>, Aktham Yaghi<sup>2</sup>, Egon Kurča<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

<sup>2</sup>Klinika intenzívnej medicíny a anesteziológie LF UK a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

<sup>3</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Myastenická kríza je život ohrozujúca exacerbácia myasténie gravis (MG) charakterizovaná neuromuskulárnym respiračným zlyhaním, vyžaduje si použitie invazívnej alebo noninvazívnej umelej pľúcnej ventilácie. Myastenickú krízu môže indukovať celý rad faktorov, najmä infekcie, zníženie dávok imunoterapie, viaceré prípravky/lieky môžu zvyšovať slabosť pri MG a v ťažkých stavoch indukovať myastenickú krízu. Myastenická kríza sa môže vyskytnúť aj spontánne ako prejav prirodzeného hyperaktívneho vývoja MG.

Detekcia závažných klinických príznakov (red flags) a dynamickej deteriorácie príznakov vyžaduje prijatie pacienta na jednotku intenzívnej starostlivosti. V dôsledku bulbárnych príznakov s aspiračnou alebo/a respiračnou insuficienciou, je rozhodujúca včasná intubácia a zabezpečenie dýchacích ciest. Intervenčná imunoterapia (IVIg) je kauzálnou liečbou. Súčasne je indikovaná imunosupresívna liečba kortikosteroidmi a azatioprínom alebo cyklosporínom. V súčasnosti v dôsledku vysoko efektívnej imunoterapie a pokrokom v manažmente intenzívnej starostlivosti letalita pri myastenickej kríze klesla pod 5 %.

Tento článok sme zamerali na vedľajšie účinky medikácie inhibítormi acetylcholinesterázy a ich klinické príznaky pri manažmente myastenickej krízy. Špecifickú pozíciu medzi nimi mala cholínergná kríza, ktorá sa vyskytovala najmä v minulosti pred érou imunosupresívnej liečby ako výsledok excesívneho predávkovania inhibítormi acetylcholinesterázy. Cholínergná kríza je podobná intoxikácii ornofosfátmi. Cholínergná kríza a myastenická kríza majú bronchospazmus, bronciálnu sekréciu, hypersaliváciu, bulbárnu symptomatológiu a respiračnú insuficienciu. Chabá myoplégia je typická pre obe formy. Odlišuje ich skutočnosť, že cholínergná kríza má výbavné šlachovookosticové reflexy, pri myastenickej kríze reflexy nie sú výbavné. Pri cholínergnej kríze je mióza špecifický príznak. Cholínergná kríza mávala v minulosti nepriaznivú prognózu. V súčasnosti by u pacientov s MG už nemalo dochádzať ku vzniku cholínergnej krízy. Vyskytujú sa však situácie, v ktorých sú po diagnostikovaní MG v liečbe ochorenia preferované len inhibítory acetylcholinesterázy. Dôvody odmietavého postoja k imunosupresívnej liečbe bývajú rôzne, vrátane postoja pacienta a jeho príbuzných.

Príznaky muskarínovej hyperaktivity patria tiež do skupiny vedľajších účinkov liečby inhibítormi acetylcholinesterázy. Môžu spôsobovať lokálne alebo generalizované vedľajšie prejavy. K všeobecným vedľajším prejavom patria bradykardia, abdominálne koliky, nauzea, hypersalivácia, bronchiálna hypersekrécia, hyperviskozita, obmedzená schopnosť klírens sekrécie, dysfágia, respiračná insuficiencia a vznik myastenickej krízy. Pacient musí byť prijatý na jednotku intenzívnej starostlivosti a veľmi starostlivo monitorovaný. Vitálna kapacita a maximálny inspiračný tlak musia byť pravidelne kontrolované. Rozhodujúca je včasná intubácia a zabezpečenie dýchacích ciest. Kauzálna liečba je intervenčná imunoterapia a imunosupresívna liečba. U intubovaných pacientov je indikované vysadenie medikácie anticholinesterázových prípravkov (pyridostigmín), aby sa redukovala masívna hypersekrécia. Pyridostigmín môže byť znovu nasadený, len ak celkový stav pacienta sa výrazne zlepšil po výraznom účinku imunoterapie, čo spolu s intenzívnou starostlivosťou výrazne obmedzí všetky príznaky muskarínovej hyperprodukcie.

**Kľúčové slová:** myastenická kríza, vedľajšie účinky inhibítorov acetylcholinesterázy, cholínergná kríza, pred érou imunosupresívnej liečby a v súčasnosti, muskarínová hyperaktivita

## Side effects of anticholinesterase medications and their clinical symptoms in management of myasthenic crisis

Myasthenic crisis is a life-threatening exacerbation of myasthenia gravis (MG) characterized by neuromuscular respiratory failure and requires the use of invasive or noninvasive ventilation. Myasthenic crisis may be precipitated by a variety of factors including infection, tapering of immunotherapy, number of drugs can increase the weakness in myasthenia gravis and in severe cases induce myasthenic crisis. Myasthenic crisis can occur spontaneously as part of the natural hyperactive history of myasthenia itself.

The detection of red flags and the dynamic deterioration of symptoms entail admission to the intensive care unit. Due to bulbar symptoma with aspiration and/or respiratory insufficiency, early intubation to secure the airway is essential. Interventional immunotherapy (IVIg) is a causal treatment. At the same time, immunosuppression with corticosteroids and azathioprine/cyclosporine should be initiated or optimized. Lethality in myasthenic crises at present is less than 5% due to highly effective immunotherapy and intensive care management.

We focus this article on side effects of anticholinesterase medications and their clinical symptoms in management

of myasthenic crisis. Special position among them had cholinergic crisis, which occurred in past before era of immunosuppressive treatment as a result of excessive overdoses of anticholinesterase medication. Cholinergic crisis is similar to intoxication by organophosphates. Cholinergic crisis and myasthenic crisis, both have bronchospasm, bronchial secretion, hypersalivation, bulbar symptomatology and respiratory insufficiency. Flaccid myoplegia is typical for both, in cholinergic crisis are the reflexes present, on the other side in myasthenic crisis are the reflexes absent. Cholinergic crisis had in the past very poor prognosis with miosis as specific sign. Nowadays, there should be no more patients with cholinergic crisis. However, few neurologists after diagnosing MG, prefer to treat MG patients only by anticholinesterases. Therefore, unfavourable prognosis for these patients is to be expected.

Symptoms of muscarinic hyperactivity belong also to a group of side effects of anticholinesterase medications and may cause general and side effects. General side effects include bradycardia, abdominal pain, nausea, hypersalivation, bronchial hypersecretion, hyperviscosity, difficulties to clearing secretion, severe dysphagia, respiratory failure and myasthenic crisis. Patient must be admitted to intensive care setting so that he can be closely monitored. Vital capacity and maximum inspiratory press should be measured frequently. Consider early use of nonventilatory support. For patients with myasthenic crisis who are intubated, we suggest withdrawal of anticholinesterase medication to reduce massive secretions. Pyridostigmine can be restarted only after the patient's condition has improved markedly with rapid immunotherapeutic treatment and reintubation.

**Keywords:** myasthenic crisis; side effects of anticholinesterase medications; cholinergic crises – before era of immunosuppressive therapy and at present; muscarinic overactivity

Neurológia 2024; 19 (2): 81-87

## Úvod

V Neurológii 2024, č. 1: 5-10 sme publikovali článok „Myastenickej krízy – základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu“ a 18. 4. 2024 sme ho v časovo obmedzenej forme (15 min.) predniesli na XVII. českom a slovenskom neuromuskulárnom kongrese v Brne<sup>(1,2)</sup>. Pozorní čitatelia článku a poslucháči prednášky zaregistrovali, že článok a prednáška boli zamerané na základné princípy a odporúčania imunoterapie a intenzivistického manažmentu u pacientov s hroziacou a rozvinutou myastenickej krízou, ktoré v posledných rokoch veľmi významne zlepšili prognózu pacientov s myastenickej krízou. K prednáške obaja predsedajúci bloku prednášok vyslovili názor, že pacienti v myastenickej kríze majú byť liečení aj symptomaticky intravenózne inhibítormi acetylcholinesterázy.

V časovo obmedzenej odpovedi sme uviedli len dva stručné argumenty:

- U pacientov s hroziacou myastenickej krízou i.v. podanie vyšších a častejšie podávaných dávok inhibítorov acetylcholinesterázy vyvolá plne rozvinutú myastenickej krízu s neistou prognózou (vysvetlenie v texte).
- Cholinergná kríza sa vyskytovala najmä v ére pred imunosupresívnou liečbou. Je výsledkom postupného predávkovania i.v. alebo perorálnej aplikácie inhibítorov acetylcholinesterázy. V súčasnosti sa vyskytuje zriedkavo, vzniku cholinergnej krízy zabraňuje patogenetická liečba. Aplikácia inhibítorov acetylcholinesterázy pacientovi s rozvinutou myastenickej krízou môže vyprovokovať závažné príznaky muskarínovej hyperaktivity a zhoršenie celkového klinického stavu (pozri ďalej v texte)

Cieľom nášho článku je poukázať:

- Na význam inhibítorov acetylcholinesterázy v symptomatickej liečbe myastenie gravis,
- Na závažné nežiaduce klinické účinky pri i.v. aplikácii inhibítorov acetylcholinesterázy u pacientov v hroziacej a rozvinutej myastenickej kríze.
- V podkapitole Cholinergná kríza vysvetľujeme patofyziológiu vývoja cholinergnej krízy a jej klinické odlišnosti od myastenickej krízy<sup>(3,4)</sup>. Rozvinutá myastenickej a cholinergnej kríza ma-

jú viaceré podobné klinické príznaky. Pri cholinergnej kríze bývajú prítomné aj mióza, excesívna hyperhidróza a prejavy SLUDGE syndrómu (pozri v texte). Klinicky hlavným odlišujúcim kritériom pri cholinergnej kríze je výbavnosť šlachovo-okosticových reflexov pri extrémnej svalovej slabosti, naopak pri rozvinutej myastenickej kríze sú reflexy nevýbavné.

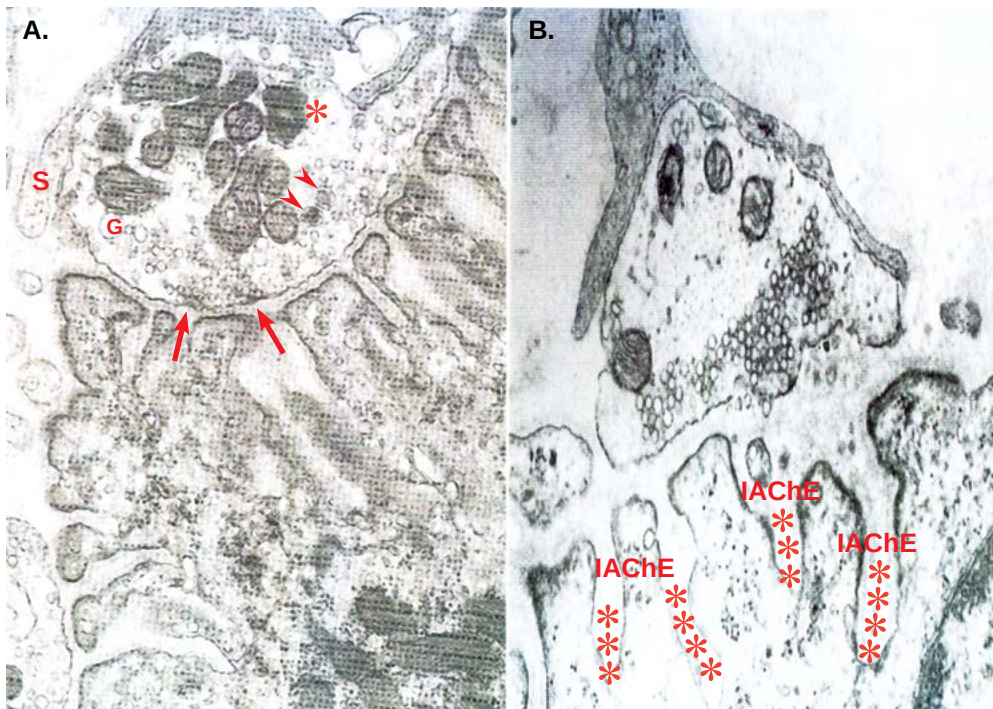
- Inhibítory acetylcholinesterázy spôsobujú aj nežiaduce príznaky muskarínovej hyperaktivity<sup>(3,4)</sup>. K závažným príznakom muskarínovej hyperaktivity patrí bronchiálna hypersekrecia, ktorá pri súčasnej hyperviskozite ohrozuje priechodnosť dýchacích ciest a spôsobuje závažnú respiračnú insuficienciu. Nutná je tracheostómia, riadená umelá pľúcna ventilácia, trvalá toaleta dýchacích ciest a cielená intenzivistická starostlivosť.
- Nikotínové vedľajšie účinky – sa vyskytujú zriedkavejšie, klinicky sú menej závažné. Manifestujú sa ako svalové kŕče, fascikulácie, resp. involutárne svalové záškľby<sup>(3,4,5)</sup>.

## 1. Inhibítory acetylcholinesterázy v liečbe myastenie gravis

Mediátorom nervovosvalového prenosu je acetylcholín (ACh), ktorý je uložený v tzv. vezikulách (resp. kvantách) v presynaptických zakončeníach motorických nervových zakončení. Jedno presynaptické zakončenie obsahuje približne 300 000 ACh kvánt, pričom v jednom kvante je 10 000 molekúl ACh<sup>(3,4,5,6,7)</sup>. Postsynaptická časť nervosvalového spojenia je tvorená tzv. motorickou platničkou. Jej povrch je invaginovaný do sekundárnych synaptických (tzv. junkčných) záhybov. V ústiach záhybov sú v maximálnej hustote lokalizované ACh receptory. U zdravého jedinca sa počet ACh postsynaptických receptorov na 1 motorickej platničke pohybuje medzi 30-40 miliónmi<sup>(5,7,10)</sup>.

Z presynaptického zakončenia uvoľní jeden nervový impulz 150 až 300 ACh kvánt (1,5 až 3 miliónov ACh molekúl). Z presynaptického zakončenia sa molekuly ACh uvoľňujú oproti miestam s najväčšou koncentráciou postsynaptických receptorov<sup>(5,7,8,9,10)</sup>. Určitá časť uvoľnených molekúl ACh vstupuje do interakcie s postsynaptickými receptormi. Väzba molekuly ACh s receptorom trvá len niekoľko milisekúnd. V jej priebehu dochádza k tvarovej zmene receptora a otvoreniu príľahlého

Obrázok 1. Neuromuskulárne spojenie – elektrónmikroskopický pohľad (Podľa A.G.Engel: The neuromuscular junction. In: Neuromuscular junction disorders. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 91. Elsevier, New York 2008: 103-147)



#### A. NORMÁLNE NEUROMUSKULÁRNE SPOJENIE (NMS)

a) Normálne tvarované štruktúry presynaptického zakončenia motoneurónu.

\* – mitochondrie; S – výbežok Schwannovej pošvy; G – Golgiho aparát; \\\ vezikuly s molekulami acetylcholínu

b) Normálna synaptická štrbina (tt) medzi presynaptickou a postsynaptickou časťou NMS

c) Normálna postsynaptická časť so sekundárnymi záhybmi (junkčné záhyby), na vrchole záhybov a v ich ústiach sú čiernou líniou (chrenová peroxidáza) znázornené postsynaptické acetylcholínové receptory (AChR), na 1 postsynaptickej platničke sa nachádza 30 miliónov AChR

#### B. ŤAŽKO DEŠTRUOVANÁ NMS autoprotílátkami proti AChR

V náleze dominujú výrazné štrukturálne zmeny postsynaptickej časti NMS:

1. Výrazne deformovaná postsynaptická platnička (pp)
2. Výrazne deštruované sekundárne synaptické záhyby (junkčné záhyby)
3. Výrazná redukcia počtu postsynaptických AChR v oblasti záhybov a postsynaptickej platničky
4. IACHe – inhibítory acetylcholinesterázy: predávkovanie

iónového kanála<sup>(7,11,12)</sup>. Na vyvolanie akčného potenciálu svalového vlákna treba otvorenie určitého množstva iónových kanálov. Počet interakcií medzi molekulami Ach a postsynaptickými Ach receptormi je daný určitou pravdepodobnosťou, ktorá závisí od množstva uvoľnených molekúl Ach a od počtu existujúcich funkčných postsynaptických Ach receptorov<sup>(11,12,13)</sup>. Za normálnych okolností ACh molekuly (150-300 kvánt) uvoľnené jedným nervovým impulzom z presynaptického axonálneho zakončenia vytvára s postsynaptickými receptormi 3 až 4x väčší počet interakcií (otvára 3 až 4x väčší počet iónových kanálov) ako treba pre vznik akčného potenciálu svalového vlákna<sup>(11,12,13)</sup>. Zdravý jediniec má teda vysokú funkčnú rezervu – bezpečnostný faktor (safety factor) neuromuskulárnej transmisie.

Každá zmena, ktorá znižuje pravdepodobnosť dostatočného množstva interakcií Ach molekúl s postsynaptickými receptormi, môže viesť k zlyhaniu nervovosvalového prenosu s klinickými príznakmi. U pacientov s myasténiou sa dávno pozorovali klinické, patologické a laboratórne prejavy, ktoré svedčili o autoimunitnej patogenéze. Simpson už v r. 1959 predpokladal, že celulózne elementy v týmuse produkujú autoprotílátky proti postsynaptickým Ach receptorom a spôsobujú štrukturálne zmeny na postsynaptickej platničke<sup>(13,15)</sup>. Simpsonova hypotéza potvrdzovala

priaznivé výsledky tymektómie u myastenikov v mladšom veku s hyperpláziou týmusu, ktoré publikoval v roku 1941 americký hrudný chirurg Alfred Blalock so svojimi kolegami<sup>(16)</sup>.

Hadie neurotoxíny majú špecifickú afinitu k ACh receptorom postsynaptickej platničky. Fambrough a Drachman v r. 1973 použili alfa-bungaro-toxín označený rádioaktívnym izotopom na rádiografické zmeranie počtu postsynaptických ACh receptorov<sup>(17)</sup>. Zistili, že myastenici majú oproti zdravým jedincom redukovaný počet Ach receptorov o 70 % na cca 8 miliónov, čo sa potvrdilo nálezmi aj na ďalších pracoviskách<sup>(5,6,7,10)</sup>. Patrick a Lindström v r. 1973 vytvorili imunizáciou králikov purifikovanými heterogénnymi Ach receptormi autoimunitný model myasténiie s typickými charakteristikami humánneho ochorenia<sup>(18)</sup>. Pri humánnom ochorení sa elektrónmikroskopickými štúdiami dokázali morfológické zmeny v oblasti postsynaptickej membrány, rozšírenie synaptickej štrbiny a sekundárnych synaptických junkčných záhybov s dominantným nálezom výraznej redukcie hustoty Ach receptorov o 70 %<sup>(10,11,12,13,17)</sup>. Pri AChR pozitívnych formách MG autoprotílátky spôsobujú priamu štrukturálnu deštrukciu a funkčnú alteráciu AChR na postsynaptickej platničke<sup>(1,10,12,18,19,20)</sup>. Zdraví jediniec majú na jednej postsynaptickej platničke 30–40 miliónov ACh receptorov – **obrázok 1a**. Dlhé

trvanie od vzniku MG do určenia správnej diagnózy a neskoré začatie imunopresívnej liečby predstavujú významný rizikový faktor pre vznik myastenických kríz<sup>(1,22,24,25)</sup>. S trvaním nediagnostikovanej a neliečenej myasténie gravis sa zväčšuje rozsah ireverzibilných štrukturálnych zmien na postsynaptickej platničke a významne klesá počet ešte funkčných Ach receptorov (**obrázok 1b**). Súčasne sa obmedzujú prirodzené regeneračné schopnosti postsynaptických ACh receptorov, ktorými pri normálnom počte Ach receptorov disponujú zdraví jedinci. Pri poklese Ach receptorov pod kritickú hranicu 70 % je u pacientov s MG zreteľne obmedzená prirodzená regeneračná schopnosť AChR<sup>(1,8,11,12,13,20)</sup>. Výsledkom je výrazne znížená funkčná rezerva (safety factor) neuromuskulárnej transmisie, preto ľahko dochádza k zhoršovaniu myastenickej symptomatológie, k akútnym exacerbáciám MG a v najťažších prípadoch ku vzniku myastenických kríz<sup>(1,21,22, 23,24,25)</sup>.

V článku „Myastenická kríza – základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu“ *Neurológia* 2024, č. 1, s. 5-10, sme sa zamerali na prezentáciu diagnostických príznakov (red flags) hrozacej myastenickej krízy a rozvinutej myastenickej krízy<sup>(1)</sup>. Názov článku vystihuje, že hlavnú pozornosť sme venovali základným princípom a odporúčaniam imunoterapie a intenzivistického manažmentu myastenickej krízy<sup>(1)</sup>. Pri dodržiavaní základných princíпов intervenčnej imunoterapie, kombinovanej imunopresívnej liečby a špecializovanej intenzivistickej starostlivosti klesla v 21. storočí letalita pri myastenických krízach pod 5 %, rozhodujúci vplyv majú komorbidity a vysoký vek. V posledných dvoch desaťročiach sme ani u jedného pacienta v myastenickej kríze nezaznamenali úmrtie v priamej súvislosti s MG<sup>(1,25,26)</sup>. Z preventívneho hľadiska zamedzuje vzniku myastenických kríz včasné určenie správnej diagnózy myasténie gravis a následná ordinácia imunopresívnej liečby v účinných dávkach, v prípade potreby intervenčná imunoterapia a v indikovaných prípadoch tymektómia<sup>(1,12,26,36, 37, 38,39)</sup>.

## 2. Nežiaduce klinické účinky inhibítorov acetylcholinesterázy v liečbe myastenickej krízy

Acetylcholinesteráza (AChE) je glykoproteín viazaný na bazálnu lamínu postsynaptickej membrány s najvyššou koncentráciou v oblasti sekundárnych (junkčných) záhybov<sup>(12,20,25, 28,30,32,33)</sup>. Funkciu AChE je rýchla hydrolýza ACh, ktorá ukončí každú epizódu neuromuskulárnej transmisie, a tým umožňuje opakovanú aktiváciu, kontrakciu svalových vlákien. Farmaká, ktoré inhibujú AChE, umožňujú uvoľneným molekulám ACh opakovanú a vo zvýšenom počte vstupovať do interakcie s postsynaptickými ACh receptormi<sup>(12,20,28,30,32,33)</sup>. Inhibítory AChE zvyšujú počet interakcií medzi uvoľnenými molekulami ACh a reziduálnymi postsynaptickými ACh receptormi, a tým symptomaticky zlepšujú poruchu neuromuskulárnej transmisie a klinické príznaky pacientov s MG.

Symptomatická aplikácia inhibítorov acetylcholinesterázy pacientom s pokročilou myasténiou gravis, hroziacou a rozvinutou myastenickou krízou pôsobí negatívne<sup>(1,7,11,21,24,29,35,36)</sup>:

- na poškodené postsynaptickej platničky a ACh receptory špecifickými autoprotilátkami,
- na poškodené sekundárne synaptické záhyby autoimunitnými mechanizmami,
- na výrazne znížený počet postsynaptických AChR (30 % oproti normálnemu počtu),

- na zvyšných postsynaptických AChR mení ich reaktivitu, spôsobuje ich desenzitizáciu. Bez včasnej ordinácie patogenetickej liečby môže u týchto pacientov vzniknúť rýchlo sa zhoršujúca myasténia gravis, hroziaca alebo rozvinutá myastenická kríza.

**Najobávanejší je náhly vznik rozvinutej myastenickej krízy** u pacientov s nespoznanou alebo zle liečenou hroziacou myastenickou krízou po i.v. aplikácii inhibítorov AChE, najmä vo vyšších dávkach.

Špalek a Kurča (2024) detailne popísali mechanizmy vzniku myastenických kríz a rôzne spúšťače náhleho zhoršenia myasténie, klinické prejavy vývoja myastenických kríz (red flags) a základné princípy – odporúčania imunoterapie a intenzivistickej liečby myastenických kríz<sup>(1)</sup>.

## 3. Cholinergná kríza

Vyskytovala sa najmä v minulosti pred érou imunopresívnej liečby, vznikla ako výsledok predávkovania inhibítorov AChE<sup>(28,30,31,32,34,35,38)</sup>. Preto sa cholinergná kríza podobá intoxikácii organofosfátmi.

U pacientov s MG výrazné zníženie interakcií medzi normálne uvoľňovaným počtom molekúl ACh z presynaptických zakončení a výrazne zníženým počtom postsynaptických ACh receptorov spôsobuje ich desenzitizáciu<sup>(5,6,11)</sup>. V ére imunopresívnej liečby sa cholinergná kríza objavovala najprv pri dlhšom používaní nízkych dávok pyridostigmínu v intervaloch cca 4 až 6 hodín<sup>(28,30,35,38)</sup>. Akútnu rozvinutú cholinergnú krízu vyvolávali postupne zvyšujúce sa dávky pyridostigmínu, skracovanie intervalov medzi nimi, a intravenózna aplikácia inhibítorov acetylcholinesterázy. Treba zdôrazniť, že cholinergná kríza je výsledkom predávkovania inhibítorov AChE a podobá sa intoxikácii organofosfátmi. Z klinického hľadiska je problematické odlišiť rozvinutú myastenickú krízu od akútnej cholinergnej krízy<sup>(22,29,31,34,35,38)</sup>. Cholinergná kríza a myastenická kríza sa manifestujú aj bronchospazmom, sípavým dýchaním, bronchiálnou hypersekréciou, bulbárnou symptomatológiou, respiračným zlyhávaním a cyanózou<sup>(24,29,30,31,34,38)</sup>. Akútnu cholinergnú krízu s chabou myoplégiou, respiračným zlyhávaním klinicky spoľahlivo oddiferencujú výbavné šlachovookosticové reflexy na rozdiel od myastenickej krízy, ktorá pri globálnej myoplégii, respiračnom zlyhávaní nemá šlachovookosticové reflexy výbavné<sup>(29,30,31,34,38)</sup>. Pri cholinergnej kríze je typickým nálezom aj mióza a prejavy SLUDGE syndrómu – salivácia, lakrimácia, urinárna inkontinencia, diarhoe, gastrointestinálne príznaky – nauzea, črevná hypermobilita, vracanie<sup>(29,35,38)</sup>.

Po zavedení kortikoterapie, imunopresívnej liečby a zreteľnom zlepšovaní klinického stavu pacientov s myasténiou gravis sa cholinergná kríza vyskytuje len zriedka<sup>(12,29,35,38)</sup>. Aktuálna potreba dávok inhibítorov acetylcholinesterázy sa podstatne zníži a pri dosiahnutí klinickej remisie myasténie možno ich úplne vysadiť<sup>(1,24,29,36,39,40)</sup>.

Ak sa v súčasnosti vyskytne cholinergná kríza u pacienta s myasténiou gravis, je veľmi pravdepodobne spôsobená chybnou ordináciou lekára. Pacientovi s myasténiou gravis neuroológ neordinoval patogenetickej liečby (imunoterapia, imunopresívna liečba), ale len symptomatickú liečbu inhibítorom acetylcholinesterázy. Autoprotilátky proti AChR bez patogenetickej liečby progresívne znižujú počet receptorov, zvyšné receptory senzibilizujú. Lekár ďalšie zhoršovanie stavu, generalizáciu a progresiu svalovej slabosti považuje za zhoršovanie myasténie

gravis. Neindikuje však vitálne odôvodnenú ordináciu patogenetickú liečby (imunosupresívna liečba, imunoterapia – IVIG, plazmaferéza). Ďalej pokračuje vo zvyšovaní dávkovania inhibítorov acetylcholinesterázy, ktoré nemajú na autoimunitné patomechanizmy myasténie gravis žiadny efekt, naopak ich zvyšovanie vyvolá akútnu cholinergnú krízu so závažnou symptomatológiou a infaustnou prognózou.

#### 4. Príznaky muskarínovej hyperaktivity – nežiaduce účinky inhibítorov acetylcholinesterázy

Patria k nim známe prejavy – nauzea, abdominálne koliky, hnačky, slzenie, výrazná lakrimácia, hypersalivácia<sup>(29,30,31,35)</sup>. Najzávažnejším príznakom muskarínovej hyperaktivity je bronchiálna hypersekrécia s výraznou hyperviskozitou, ohrozuje priechodnosť dýchacích ciest a pacienta vitálne respiračným zlyháváním. U pacientov v myastenickej kríze s prejavmi muskarínovej hyperaktivity je indikovaná tracheostómia, ktorá umožňuje aj dlhodobjšiu umelú pľúcnu ventiláciu, zabezpečuje lepší komfort pre dýchacie cesty, odsávanie bronchiálnej sekrécie<sup>(1,23,36,29,35)</sup>. Okrem dlhodobej umelej pľúcnej ventilácie treba monitorovať vitálne funkcie. K nežiaducim muskarínovým účinkom patria bradykardia a muskarínové arytmiie, v literatúre sú popísané prípady muskarínových arytmií, ktoré vyžadovali ordináciu antiarytmík<sup>(29,31)</sup>.

#### 5. Nikotínové vedľajšie účinky

Vyskytujú sa zriedkavejšie a klinicky sú menej závažné. Manifestujú sa ako svalové kŕče, fascikulácie, resp. involuntárne svalové záškľby<sup>(12,13,20,30,32)</sup>.

Pred érou imunosupresívnej liečby sa myasténia gravis liečila zriedka len symptomaticky perorálnymi inhibítormi acetylcholinesterázy. Pri dlhodobej expozícii perorálne inhibítory acetylcholinesterázy spôsobovali degeneráciu junkčných záhybov, stratu postsynaptických Ach receptorov, zníženie amplitúdy motorickej postsynaptickej platničky a klinicky postupne zvyžrazňovali svalovú slabosť až do myastenickej krízy.

#### Diskusia

V ére pred imunosupresívnou liečbou bola letalita u pacientov s diagnostikovanou MG vysoká > 80 %, k dispozícii bola len symptomatická liečba inhibítormi acetylcholinesterázy. U väčšiny pacientov sa myasténia gravis nediagnostikovala, väčšina pacientov zomierala pod chybnými diagnózami. Pred érou imunosupresívnej liečby bolo MG možné liečiť len symptomaticky perorálnymi inhibítormi acetylcholinesterázy (neostigmín, pyridostigmín). Pri pôsobení autoprotílátok proti AChR a súčasnej expozícii inhibítormi acetylcholinesterázy dochádzalo k progredujúcej degenerácii junkčných záhybov, strate postsynaptických Ach receptorov, zníženiu amplitúd motorických postsynaptických platničiek. Klinicky progredujúca svalová slabosť často vyústila do myastenickej krízy alebo cholinergnej krízy s fatálnou prognózou. Malá časť pacientov s MG sa nedostala do myastenickej krízy, dlhodobo prežívali s výraznými stacionárnymi reziduálnymi príznakmi MG. Uvedený stav sa označoval ako „burned out stage“ – vyhasnuté štádium, ktoré spôsobilo spontánne vyhasnutie aktivity autoimunitných procesov. Vyhasnuté štádium myasténie gravis dlhšie pretrvávalo, vznikalo cca u 5 % pacientov, ktorí neskôr zomierali na rôzne komplikácie, najmä infekčné.

Na Neurologickej klinike ILF v Bratislave som začal pracovať v roku 1973. V tomto roku sa definitívne potvrdilo, že myasténia gravis je autoimunitné ochorenie s autoprotílátkami, ktoré deštruuujú postsynaptické Ach receptory<sup>(17,18)</sup>.

Osobne som videl niekoľko pacientov s ťažkými klinickými stavmi zo 60. rokov. Boli odkázaní na pomoc druhých a zomreli na respiračné zlyhanie alebo rôzne komplikácie, najmä zápalové. Zo 60. rokov som stretol niekoľko pacientov s relatívne priaznivým priebehom myasténie, občas s prechodným výskytom spontánnych remisíí. Problematike myasténie gravis som sa začal intenzívne venovať od polovice 70. rokov. Intenzívnu podporu v mojich aktivitách mi poskytoval prednosta kliniky doc. MUDr. Karol Trávník, CSc. Výnimočné znalosti o myasténii gravis mal akademik Jozef Černáček, najvýznamnejšia slovenská, československá a medzinárodne uznávaná neurologická osobnosť. Napriek problémom v období normalizácie, bol zvolený v rokoch 1973-1977 za člena výboru a viceprezidenta Svetovej neurologickej spoločnosti. Hoci bol akademik Černáček o 40 rokov starší ako ja, stretávali sme sa sporadicky, ale zblížili sme sa odborne aj osobne. Bol mojím oponentom odbornej dizertačnej práce<sup>(9)</sup>. Spolu s prof. Hanzalom, doc. Orolínom, CSc., doc. MUDr. K. Trávníkom, CSc. ma v roku 1980 skúšali pri atestácii II. stupňa v neurológii. Akademik Černáček bol v roku 1990 predsedom habilitačnej komisie práce P. Špalek: Diagnostika a liečba ochorení neuromuskulárnej transmisie a primárne myogénnych ochorení.

Akademik Černáček začal pracovať v roku 1932 na prvej Klinike neurológie v ČSR v Prahe, ktorú založil prof. Haškovec. Akademik Černáček a doc. MUDr. Karol Trávník, CSc. po roku 1945 rozhodujúcou mierou prispeli k rozvoju neurológie vo všetkých regiónoch Slovenska. Akademik Černáček sa zaujímal o rozvoj diagnostiky, liečby, vznik centra pre myasténiu gravis, epidemiologické štúdie, interdisciplinárnu spoluprácu v SR, ČR a v zahraničí. Akademik Černáček sa dožil 97 rokov s mimoriadnymi neurologickými vedomosťami a intelektovými funkciami. Pri výročí svojich 95. narodenín ma pozval na priateľské odborné podujatie blízkych kolegov. Pre mňa bolo cťou a potešením, že som bol medzi nimi a mal prednášku zameranú na aktuálne pokroky v diagnostike a liečbe myasténie gravis v SR.

Najväčšie skúsenosti v Európe s vysokým počtom pacientov s myasténiou gravis, ktorí boli v 60. rokoch a začiatkom 70. rokov ešte pred érou imunosupresívnej terapie liečení len symptomaticky inhibítormi acetylcholinesterázy, publikoval Hans Oosterhuis<sup>(21,27,31,33,34)</sup>. Všetkých pacientov s MG osobne liečil a sledoval. Mal vynikajúce teoretické vedomosti, nezvyčajné klinické nadanie, mimoriadny pozorovací talent so zmyslom pre detaily. Spoznal som sa s ním v roku 1989. V oblasti myasténie gravis bol najlepší klinický expert v Európe. Stretávali sme sa na špecializovaných konferenciách pre myasténiu gravis, na ktorých som sa spoznal s jeho vynikajúcim žiakom Janom Kuksom, ktorý sa koncom roku 1998 stal nástupcom Hansa Oosterhuisa. Jan Kuks je už 35 rokov žičlivým priaznivcom slovenskej a českej neurológie. Naše časté stretnutia trvajú od roku 1989, jeho články pre myasténiu gravis, monografie a prednášky znamenali významný prínos.

V roku 1993 ma Hans Oosterhuis pozval na mesačný pobyt do Groningenu. Viedli sme dlhé zaujímavé rozhovory<sup>(38)</sup>. Cenné boli poznatky z obdobia pred érou imunosupresívnej liečby, vrátane odlišenia myastenickej a cholinergnej krízy, vznikajúcej ako dôsledok predávkovania inhibítormi acetylcholinesterázy. Vtedy

sa pre cholínergnú krízu, cholínergne predávkovanie považovala za špecifický príznak mióza. Od zavedenia imunosupresívnej liečby je výskyt cholínergnej krízy vzácny.

Iný problém predstavovala situácia, ak sa pacientom s nepoznanou a rýchle sa rozvíjajúcou myastenickou krízou zvyšovali dávky anti-ChE, dôsledkom bol vznik zmiešanej krízy so závažnou symptomatológiou a infaustnou prognózou. Stav zmiešanej krízy boli od cholínergnej krízy (výbavné šlachovookosticové reflexy) a od myastenickej krízy (nevýbavné reflexy) v niektorých prípadoch ťažko odlíšiteľné, lebo výbavnosť šlachovookosticových reflexov sa pri nich menila<sup>(35,38)</sup>.

Aj v rokoch 1960–1970 indukovali myastenickú krízu interkurentné infekcie, ako riešenie sa ordinovali cefalosporíny, ktoré jediné nemali vedľajšie účinky na myastenickú symptomatológiu, resp. inhibičný vplyv na neuromuskulárnu transmisiu<sup>(35)</sup>. Po ústupe príznakov infekcie sa arteficiálna respirácia znižovala/ukončila, postupne sa ordinovali v pomaly zvyšujúcich dávkach inhibítory AChE a došlo k úprave do pôvodného klinického stavu<sup>(39)</sup>.

Na Neurologickej klinike ILF v Bratislave sme od druhej polovice 70. rokov 20. storočia začali rozvíjať diagnostiku MG a liečbu myasténiou gravis s celoslovenskou pôsobnosťou, postupným rozvíjaním interdisciplinárnej spolupráce v SR, ČR a v zahraničí. Pre pacientov s myastenickými krízami bola rozhodujúca úzka a trvalá spolupráca s prim. KAIM UN Bratislava MUDr. Akthamom Yaghim, s ktorou sme začali v 80. rokoch<sup>(25)</sup>. Po roku 1989 sa so značnými ťažkosťami začala zlepšovať dostupnosť imunosupresívnych prípravkov, plazmaferázy a IVIG. Za prelom považujeme rok 2004, odkedy nezomrel ani jeden z 37 pacientov v myastenickej kríze v kauzálnej súvislosti s myasténiou gravis. Významnú rolu zohrávala a zohráva dôsledná intenzivistická starostlivosť, vrátane skorej ordinácie širokospektrálnych antibiotík, ktorými sa zvládnu aj závažné interkurentné infekcie a zápalové komplikácie<sup>(1,23,25,26)</sup>.

Na Slovensku sa dlhé roky vytvárala spolupracujúca skupina neurológov, ktorá zlepšovala diagnostiku, záchytnosť, výsledky liečby a prognózu pacientov s myasténiou gravis. Za dlhoročnú vynikajúcu klinickú, publikačnú a prednáškovú spoluprácu treba poďakovať prof. Egonovi Kurčovi, PhD., ktorý pri Neurologickej klinike JLF UK a UNM, Martin, založil Centrum pre neuromuskulárne ochorenia s MUDr. Monikou Koprúšákovou, PhD. a ďalšími spolupracovníkmi.

Prim. MUDr. Ladislav Gurčík, PhD. vedie Centrum pre neuromuskulárne ochorenia pri Neurologickom oddelení Nemocnice Agel Levoča, a. s. Disponuje mimoriadnymi teoretickými vedomosťami, klinickou erudíciou, je vynikajúci elektromyografista, venuje sa ultrazvukovým vyšetreniam, interpretácii MR vyšetrení a ďalších laboratórnych vyšetrení. Svojou odbornou kompetentnosťou, komunikáciou, empatiou a morálnymi zásadami vytvoril na pracovisku kolektív spolupracovníkov aktívnych v oblasti myasténiou gravis a neuromuskulárnych ochorení.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia na Neurologickej klinike SZU v Bratislave vedie MUDr. Ivan Martinka, PhD., ktorý disponuje kvalitnými teoretickými vedomosťami, klinickými skúsenosťami, prednáškovou a publikačnou činnosťou. Od MUDr. Ivana Martinku a MUDr. Františka Cibulčíka, PhD., ktorý je mimoriadne kvalitný elektromyografista, sa očakáva úspešné vedenie ďalších spolupracovníkov v problematike myasténiou gravis.

## Záver

V článku a v prednáške „Myastenická kríza – základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu“<sup>(1,2)</sup> sme sa zamerali na objasnenie základných príčin myastenickej krízy. Zdôraznili sme varovné klinické kríznyky (red flags) hroziacej a rozvinutej myastenickej krízy.

V terapeutických odporúčaniach sme zdôraznili základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu, ktoré sú rozhodujúce pre zvládnutie myastenickej krízy s priaznivou prognózou.

Od roku 2004 sme podľa týchto princíпов a odporúčaní liečili 39 pacientov v myastenickej kríze, všetci boli na umelej pľúcnej ventilácii. Stav 37 pacientov sa výrazne zlepšil, ani jeden nezomrel v kauzálnej súvislosti s myasténiou gravis. U 31 pacientov kombinovaná intervenčná imunoterapia (IVIG) a imunosupresívna liečba rýchlo zlepšovali príznaky myastenickej krízy. Obnovenie činnosti respiračného svalstva umožnilo zrušenie podporného alebo riadeného umelého dýchania a od tohto momentu bolo možno začať s perorálnym podávaním pyridostigmínu najprv v nízkych a neskôr primeraných terapeutických dávkach. U všetkých 37 pacientov sa stav postupne upravil do klinickej remisie a farmakologickej remisie. U niekoľkých pacientov sa stav zlepšil do výrazného klinického zlepšenia, ktoré okrem pokračovania v imunoterapii vyžadovalo aj symptomatickú liečbu nižšími dávkami pyridostigmínu. Exitovali len dvaja pacienti vo veku nad 80 rokov so závažnou kardiálnou komorbiditou a zápalovými komplikáciami.

U 39 pacientov s myastenickou krízou sme zaznamenali len ľahšie nežiaduce prejavy inhibítorov acetylcholínesterázy. Závažné nežiaduce príznaky sme nezaznamenali ani u jedného pacienta.

V zahraničnej odbornej literatúre je venovaných problematike myastenických kríz veľký počet prác už od 70. a 80. rokov 20. storočia. Tieto práce boli vždy kvalitné, ich prínos sa kontinuálne zvyšoval s pokrokmi v intervenčnej imunoterapii, kombinovanej imunosupresívnej liečbe a intenzivistickom manažmente myastenických kríz. V ére pred imunosupresívnou liečbou vznikali myastenické krízy u 50–60 % pacientov s vysokou letalitou. Častý výskyt mala v ére pred imunosupresívnou liečbou cholínergná kríza, ktorá vznikala ako výsledok predávkovania inhibítormi AChE s infaustnou prognózou (pozri v texte podkapitola Cholínergná kríza). V súčasnosti u správne liečených pacientov s myasténiou gravis výskyt myastenických kríz klesol pod 5 %. Myasténiou gravis je v kríze zriedka priamou príčinou úmrtia, letalitu významne ovplyvňujú vysoký vek a závažná komorbidita.

Dodržiavanie odporúčaných zásad v klinickej praxi zlepšuje individuálnu prognózu myastenikov a významne prispieva k ďalšiemu zlepšeniu úrovne celkovej starostlivosti o pacientov s myasténiou gravis v SR.

Rozhodujúcimi zásadami k trvalému zabezpečeniu a ďalšiemu zlepšovaniu veľmi dobrých výsledkov v liečbe pacientov s myastenickými krízami je striktné dodržiavanie odporúčaní – základných princíпов imunoterapie a intenzivistického manažmentu myastenických kríz. Z preventívneho hľadiska zamedzuje vznik myastenických kríz včasné určenie správnej diagnózy myasténiou gravis a následná ordinácia imunosupresívnej liečby v účinných dávkach, v prípade potreby intervenčná imunoterapia a v indikovaných prípadoch tymektómia.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, zkladateľ a vedúci – emeritus

Neurologická klinika UNB a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

### Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD

### Literatúra

1. Špalek P, Kurča E. Myastenická kríza - základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu. *Neurológia* 2024; 19: 5-10.
2. P. Špalek, E. Kurča. Myastenická kríza – základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu. XVII. český a slovenský neuromuskulárny kongres. Brno, 18.–19. 4. 2024.
3. Vincent A, Wray D.: Neuromuscular transmission: basic and applied aspects. In: *Studies in neuroscience*, No 12. Manchester University Press 1990: 1-294.
4. Berndt SF. *Pharmakologie der motorischen Endplatte* In: *Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse* Stuttgart, George Thieme Verlag 1977: 174-180.
5. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1978; 298: 136-142.
6. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1978; 298: 186-193.
7. Keeseey J. The most vulnerable synapse: historic aspects of neuromuscular junction disorders. In: *Neuromuscular junction disorders*. Handbook of Clinical Neurology. Ed. A.G.Engel. Elsevier Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto 2008: 1-25.
8. Špalek P. Myasthenia gravis – register a epidemiológia na Slovensku. Diagnostický význam stapediovej reflexometrie. Analýza účinnosti imunologických foriem liečby. Kandidátska dizertačná práca. LFUK Bratislava 1982: 1-143.
9. Drachman DB, Kao I, Pestromk A et al. Myasthenia gravis: a human disorder of acetylcholine receptors. In: *Pathogenesis of human muscular dystrophies*. Ed. P. Rowland. Amsterdam, Elsevier 1977: 121-132.
10. Engel AG, Tsujihata M, Sakakihara H et al. Ultrastructural evidence for acetylcholine receptor dysfunction in myasthenia gravis and its autoimmune model. In: *Pathogenesis of human muscular dystrophies*. Ed. P. Rowland. Amsterdam, Elsevier 1977: 133-142.
11. Vincent A. Immunology of acetylcholine receptors in relation to myasthenia gravis. *Physiol Rev* 1980; 80: 756-824.
12. Špalek P. Myasthenia gravis (minimonografia). *Ces Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
13. Engel AG. The neuromuscular junction. In: *Neuromuscular junction disorders*. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 91. Elsevier, New York 2008: 103-147.
14. Simpson JA. An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain* 1958; 81: 112-144.
15. Simpson JA. Myasthenia gravis: a personal view of pathogenesis and mechanism. *Muscle Nerve* 1978; No 1: 45-56; No 2: 151-156.
16. Blalock A, McGeheg H, Ford et al. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *JAMA* 1941; 117: 1529-1633.
17. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973; 182: 293-295.
18. Lindström J, Patrick J. Autoimmune response to acetylcholine receptor in myasthenia gravis and its animal model. In: *Pathogenesis of human muscular dystrophies and its animal model*. In: *Pathogenesis of human muscular dystrophies*. Ed. O. Rowland. Amsterdam Elsevier 1977: 121-131.
19. Lindström J, Campell BA, Nave B. Specificities of autoantibodies to acetylcholine receptors. *Muscle Nerve* 1978; 1: 140-145.
20. Pittha J. a kol. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového prenosu. Maxdorf, Jesenius. Praha 2010: 1-377.
21. Limburg PC, Oosterhuis HJ, The, T. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: relation between clinical parameters and antibody concentration. In: *Myasthenia gravis: pathogenesis and treatment*. University of Tokyo Press 1981: 223-232.
22. Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crises and death. *Ann NY Acad Sci* 1981; 377-670.
23. Spalek P, Yaghi A. Management of acute life-threatening forms of myasthenia gravis. Abstracts: Second Congress of Paneuropean Society of Neurology, and Congress in the Decade of the Brain. Vienna 1991: 30-31.
24. Fernandes J.A.M, Soares J.I. Neurocritical Care of Myasthenic Crisis. In: *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Kaminski HL, Kusner LL Eds. Current Clinical Neurology, 3d Edition. Humana Press 2018, Springer International Publishing AG. Cham, Switzerland.
25. Špalek P. Myasthenia gravis a týmus. V: *Princípy chirurgie*. Eds. Siman J, Kothaj P, Haruštiak S et al. Bratislava, Slovak Academic Press 2019: 570-586
26. Špalek P, Yaghi A, Martinka I, Veverka J. Základné princípy manažmentu myastenických kíz v Centre pre NMO a KAIM UN Bratislava (2004-2019) – výsledky a prognóza. *Via Practica* 2020; 17 (S1): 9-11.
27. Kalil AC, Netersky ML, Klompas N et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Inf Dis* 2016; 63 (1 September).
28. Oosterhuis HJGH. Treating a myasthenic patient – anticholinesterases. In: *Clinical neurology and neurosurgery monographs*. Vol. 5. Myasthenia gravis. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Melbourne, New York 1984: 175-179.
29. <https://www.uptodate.com/contents/search> Myasthenic crisis. Authors: Bird JS, Levine JM. Section editors: Shefner JM, Parsons PE, Rabinstein AA. Deputy editors: Goddeau RP, Jr, Finlay G. Literature review current through: July 2024.
30. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T and Cochrane Neuromuscular Group. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane database Syst Rev* 2014 Oct 13; 2014(10): CD006986. Doi:10.1002/14651858.CD006986.pub3.
31. Prado MB, Adiao KJ. Acetylcholinesterase inhibitors in myasthenic crisis: a systematic review of observational studies. *Neurocrit Care* 2021; 32: 528-544.
32. Oosterhuis HJGH. The reaction of myasthenic weakness to drugs: The effect of anticholinesterases. In: *Clinical neurology and neurosurgery monographs*. Vol. 5. Myasthenia gravis. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Melbourne, New York 1984: 82-84.
33. Engel AG, Lambert EH, Santa T: Study of long-term anticholinesterase therapy. *Neurology* 1973; 23: 1273-1281.
34. Oosterhuis HJGH. Myasthenic or cholinergic crises. Management of crises in the myasthenic patients. In: *Clinical neurology and neurosurgery monographs*. Vol. 5. Myasthenia gravis. Churchill Livingston. Edinburgh, London, Melbourne, New York 1984: 187-196.
35. Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis. Groningen. Groningen Neurological Press 1997: 1-252.
36. Schneider-Gold Ch, Gilhus NE. Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis. *The Adv Neurol Dis* 2021; 14: 1-12.
37. Špalek P, Kečkeš Š, Martinka I, Otrubová V. Naše skúsenosti s diagnostikou a liečbou MuSK pozitívnej myasthenie gravis v SR – súbor 55 pacientov. *Neurológia* 2023; 18: 133-140.
38. Kaminski HJ. Treatment of Myasthenia Gravis In: *Myasthenia gravis and related disorders*. Humana Press. Ed. H.J. Kaminski. New York 2019: 157-183.
39. Oosterhuis HJGH. Osobná komunikácia.
40. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G. et al. International Consensus Guideline for Management of Myasthenia gravis. *Neurology* 2021; 96: 114-122.