

МЕДИКАМЕНТОЗНІ ВЗАЄМОДІЇ при міастенії: що має знати кожен лікар

М.С. Марчук, аспірантка кафедри неврології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Рутинне призначення ліків, яке більшість пацієнтів переносить без ускладнень, для людини з міастенією іноді стає останнім поштовхом до розвитку бульбарних порушень або дихальної недостатності. Водночас механічне дотримання схеми приймання довгого переліку «заборонених» препаратів також шкодить: пацієнт залишається без адекватного лікування інфекції, без контролю аритмії, без допомоги з метою зменшення тривоги й корекції сну. Безпечна тактика починається не з «чорного списку», а із розуміння механізму, сили доказів і клінічного стану конкретного пацієнта.

Коли пацієнт із міастенією отримує новий препарат і через кілька годин або днів починає гірше ковтати, говорити чи дихати, це називається взаємодією лікарського засобу та хвороби. Препарат може знижувати обмежений резерв нервово-м'язової передачі, посилювати центральну респіраторну депресію, спричиняти міопатію або, значно рідше, запустити імунний процес із появою чи наростанням міастенічних симптомів.

Це не теоретичний ризик. У ретроспективному дослідженні за участю 2002 осіб із міастенією 27,6 % хоча б раз отримували препарати, що потребують підвищеної обережності. Після зіставлення груп погіршення протягом шести місяців спостерігали у 14,1 % експонованих та 3,6 % неекспонованих пацієнтів; відношення шансів становило 4,09. Майже половина ранніх погіршень розвинулася в перші 30 днів, найчастіше перед цим застосовувалися нервово-м'язові блокатори та солі магнію (Han et al., 2025).

Ці цифри не дозволяють вважати кожен препарат у переліку безпосередньою причиною погіршення. Адже в обсерваційних дослідженнях не завжди вдається відокремити дію ліків від впливу супутніх інфекцій, хірургічних втручань, електролітних порушень або «природних коливань» проявів хвороби.

Чому «звичайна» доза може виявитися клінічно значущою

У нормі в нервово-м'язовому синапсі потенціал кінцевої пластинки перевищує поріг, необхідний для генерації м'язового потенціалу дії. Цей запас називають коефіцієнтом надійності. Дослідження волокон міжреберних м'язів людини показало, що середній коефіцієнт надійності при міастенії становив приблизно 1,09 порівняно із 2,98 у групі контролю. Причиною є не лише втрата функціональних ацетилхолінових рецепторів (AChR), а й зменшення щільності потенціалзалежних натрієвих каналів у ділянці кінцевої пластинки, через що підвищується поріг запуску м'язового потенціалу дії (Ruff, Lennon, 2008).

Отже, при міастенії синапс працює майже «без запасу». Невелике зниження квантового вивільнення ацетилхоліну,

часткова блокада нікотинних AChR або погіршення збудливості м'язової мембрани можуть бути непомітними у здорової людини, але клінічно значущими в пацієнта з уже зменшеним коефіцієнтом надійності. Ризик особливо зростає за активної генералізованої міастенії, бульбарних симптомів, низького дихального резерву, ниркової недостатності, сепсису, після операції та при одночасному призначенні кількох препаратів, що діють на різні ланки передачі (Krenn et al., 2020; Sheikh et al., 2021).

У таблицях 1–4 узагальнені механістичні, клінічні і фармаконаглядні дані щодо лікування при міастенії (Krenn et al., 2020; Sheikh et al., 2021). Джерела, на яких ґрунтується оцінка ризику, наведено у відповідних рядках; запропонована тактика є авторською клінічною інтерпретацією цих даних, а не валідованим інструментом оцінювання абсолютного ризику чи окремою клінічною настановою.

Узагальнену оцінку потенційного ризику застосування лікарських засобів у пацієнтів із міастенією наведено в таблиці 1.

Антибіотики: між ризиком препарату і нелікованої інфекції

Пацієнти із міастенією отримують антибіотики з тих самих причин, що й інші: через інфекції дихальних і сечових шляхів, шкіри та м'яких тканин, післяопераційні ускладнення. Однак саме інфекція є одним із найчастіших тригерів загострення міастенії. У ретроспективному когортному дослідженні інфекційні захворювання передували приблизно 30 % тяжких загострень міастенії, тоді як приймання потенційно небезпечних ліків — 19 % (Gummi et al., 2019).

За даними, отриманими у 67 країнах, між 2016 і 2023 рр. споживання антибіотиків збільшилося із 29,5 до 34,3 млрд визначених добових доз — на 16,3 %; показник на 1 тис. населення на добу зріс на 10,6 % (Klein et al., 2024). Отже, пам'ятка для лікаря має містити не лише пункт «не можна», але й безпечніший маршрут вибору (табл. 2).

Аміноглікозиди: подвійний удар по синапсу

Гентаміцин, амікацин, тобраміцин, неоміцин і стрептоміцин — одна із груп препаратів, ризик яких найкраще обґрунтований. Аміноглікозиди знижують кальційзалежне вивільнення ацетилхоліну із пресинаптичного закінчення, а у більших концентраціях — чутливість постсинаптичної мембрани. Таким чином, вони одночасно зменшують кількість медіатора і відповідь на нього. Ефект посилюється при нирковій недостатності, високій системній експозиції, гіпокальціємії, застосуванні препаратів магнію та нервово-м'язових блокаторів (Krenn et al., 2020; Sheikh et al., 2021).

Таблиця 1. Авторська практична інтерпретація рівня ризику при застосуванні лікарських засобів у пацієнтів із міастенією

Рівень ризику	Трактування	Тактика
Уникати / фактично протипоказано	Є сильний механістичний сигнал, серйозні клінічні випадки, регуляторне попередження або передбачувана виразна блокада	Вибрати альтернативу; якщо є життєва необхідність — застосовувати лише за умов інтенсивного моніторингу
Небажано, якщо є рівноцінна альтернатива	Ризик підтверджують серії випадків, дані фармако-нагляду або відтворювані експериментальні результати	Не використовувати як першу лінію; врахувати активність міастенії, дозу, шлях введення, функцію нирок
З обережністю	Дані обмежені чи суперечливі; абсолютний ризик невисокий, але можливе тяжке погіршення	Мінімальна ефективна доза, одна зміна за раз, ранній контроль бульбарних та респіраторних симптомів
Переважно прийнятно	Немає переконливого прямого впливу на нервово-м'язову передачу	Призначати за стандартними показаннями; «прийнятно» не означає «ризик дорівнює нулю»

Таблиця 2. Практична оцінка ризику та рекомендації щодо застосування антибактеріальних препаратів у пацієнтів із міастенією

Препарат / група препаратів	Рівень практичного ризику та обґрунтування	Практична тактика
Телітроміцин	Уникати / фактично протипоказано (Bertrand et al., 2010; Perrot et al., 2006)	Обрати інший клас; є ризик прямої блокади нікотинівих AChR і тяжкого швидкого погіршення стану
Системні аміноглікозиди	Небажано, якщо є рівноцінна альтернатива (Krenn et al., 2020; Trillenberg, Thern, 2020)	Якщо незамінні — корекція дози за функцією нирок, контроль експозиції та респіраторний моніторинг
Системні фторхінолони	Небажано, якщо є рівноцінна альтернатива; регуляторне попередження та клінічні випадки швидкого погіршення (Jones et al., 2011; Trillenberg, Thern, 2020)	Застосовувати лише після оцінювання альтернатив, чутливості збудника і тяжкості інфекції
Еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин	Небажано, якщо є рівноцінна альтернатива; описані випадки швидкого погіршення (May, Calvert, 1990; Trillenberg, Thern, 2020)	Віддати перевагу іншому класу, особливо за нестабільної або бульбарної міастенії
Кліндаміцин, ванкоміцин, поліміксини	З обережністю; ризик більший за високої системної експозиції (Nguyen, Nanfro, 2018; Trillenberg, Thern, 2020)	Не відмовлятися у разі життєвих показань, але контролювати ранні ознаки погіршення стану
Нітрофурантоїн, тетрацикліни, метронідазол	З обережністю; докази обмежені або слабкі (Trillenberg, Thern, 2020)	Не вважати абсолютно забороненими; враховувати доступні альтернативи та попередні реакції
Пеніциліни, цефалоспори, карбапенеми, азтреонам	Переважно прийнятно (Trillenberg, Thern, 2020; Sheikh et al., 2021)	Часто є препаратами вибору відповідно до локалізації інфекції та антибіотикограми; спостерігати за клінічним станом
Ко-тримоксазол, лінезолід, рифампіцин	Переважно прийнятно; немає переконливого класового сигналу щодо погіршення міастенії (Trillenberg, Thern, 2020)	Застосовувати за показаннями з урахуванням медикаментозних взаємодій і профілю токсичності конкретного препарату

Використання системних аміноглікозидів слід уникати, якщо є ефективна альтернатива. Коли препарат необхідний через резистентність збудника, потрібні корекція дози відповідно до функції нирок, контроль експозиції та моніторинг ковтання, кашлю й дихання. Інгаляційні, вушні й очні форми мають нижчу, але не завжди нульову системну експозицію.

Фторхінолони: ризик може реалізуватися протягом доби

Ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин та офлоксацин здатні спричиняти концентраційно залежну нервово-м'язову блокаду; експериментальні дані вказують на переважно постсинаптичний ефект із порушенням функції нікотинового AChR-каналу, хоча можливе залучення й пресинаптичних механізмів (Sieb, 1998). У фармако-наглядовому аналізі 37 випадків медіана часу до погіршення становила лише одну добу; задишка виникла у 51 % пацієнтів, 30 % потребували штучної вентиляції легень, а 5 % померли. Повторне погіршення після реекспозиції описано у 16 % випадків (Jones et al., 2011).

Через тяжкість і швидкість реакції системні фторхінолони мають регуляторне попередження щодо погіршення перебігу міастенії й не повинні бути рутинним емпіричним вибором

за наявності альтернативи. Водночас абсолютний ризик при лікуванні невисокий: серед 918 проаналізованих епізодів погіршення зафіксували після 2,4 % курсів ципрофлоксацину і 1,6 % — левофлоксацину, а також 1,5 % — азитроміцину (макролідів) та близько 1,3 % — амоксициліну (із групи пеніцилінів). Однак 6 із 17 подій сягали рівня загрозливого або розвинутого кризу; в 88,2 % випадків альтернативним тригером могла бути сама інфекція (Uysal et al., 2025). Отже, невисока частота не скасовує потенційної тяжкості.

Макроліди й кетолід телітроміцин: не одна група ризику

Еритроміцин, кларитроміцин та азитроміцин пов'язували зі швидким погіршенням; для внутрішньовенного (в/в) еритроміцину описано відтворювану реакцію після кількох введень (May, Calvert, 1990). Механізм дії традиційних макролідів остаточно не встановлений, але швидкість реакції узгоджується із прямим впливом на передачу.

Телітроміцин — окрема, значно небезпечніша історія. Він блокує м'язові нікотинові AChR і нервово-м'язову передачу *in vitro* (Bertrand et al., 2010); у клінічній серії препарат швидко загострював відому або демаскував субклінічну міастенію (Perrot et al., 2006). Тож призначення

Таблиця 3. Практична оцінка ризику та рекомендації щодо застосування психотропних і неврологічних препаратів у пацієнтів із міастенією

Препарат / група препаратів	Рівень практичного ризику та обґрунтування	Практична тактика
Бензодіазепіни у високих дозах, парентеральний мідазолам, комбінація з опіоїдами	Небажано, якщо є рівноцінна альтернатива; ризик центральної гіповентилляції, обструкції верхніх дихальних шляхів та ослаблення кашльового рефлексу (Sheikh et al., 2021)	Уникати за нестабільної бульбарної або респіраторної міастенії; якщо застосування необхідне — забезпечити респіраторний моніторинг
Габапентин	Небажано, якщо є рівноцінна альтернатива; експериментальні дані та клінічні повідомлення про можливе погіршення міастенії (Boneva et al., 2000; Trillenberg et al., 2021)	Не розглядати як препарат першої лінії за активної міастенії; повільно титрувати дозу й контролювати появу або посилення слабкості
Прегабалін	З обережністю; імовірний ризик через споріднений із габапентином механізм дії; прямих клінічних даних недостатньо (Sheikh et al., 2021)	Не прирівнювати автоматично до габапентину; починати із низької дози, оцінюючи індивідуальну переносимість
Літій	Небажано, якщо є рівноцінна альтернатива; пре- і постсинаптичний вплив на нервово-м'язову передачу, описані клінічні випадки та фармаконаглядовий сигнал (Krenn et al., 2020; Trillenberg et al., 2021)	За можливості обрати альтернативу; якщо препарат незамінний — контролювати концентрацію літію, функцію нирок і ранні ознаки погіршення міастенії
Антипсихотики із високим антихолінергічним або седативним навантаженням	З обережністю; потенційне порушення нервово-м'язової передачі, дисфагія, седація та поодинокі клінічні випадки (She et al., 2017; Trillenberg et al., 2021)	Починати із низької дози; не використовувати депозиту на старті лікування; бажане спільне ведення пацієнта психіатром і неврологом
СІЗЗС/СІЗЗСН	Переважно прийнятно; негативний ефект препаратів цих класів не доведено, але наявні окремі фармаконаглядові сигнали (Trillenberg et al., 2021)	Переважно прийнятні; починати слід із низької дози, титрувати повільно та документувати вихідний неврологічний стан
Золпідем/зопіклон	З обережністю; дані щодо безпеки стосуються переважно стабільної міастенії без респіраторних порушень (Yan et al., 2023)	Застосовувати короточасно та лише за чіткими показаннями; не переносити дані щодо безпеки на пацієнтів із кризом або бульбарним загостренням

Примітки: СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, СІЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну.

телітроміцину необхідно уникати. Традиційні макроліди — не абсолютно заборонені, але є небажаним емпіричним вибором за наявності рівноцінної альтернативи.

Кліндаміцин, ванкоміцин, нітрофурантоїн і тетрацикліни: не слід змішувати різні рівні доказів

Кліндаміцин має прямий блокувальний потенціал, особливо за високої в/в експозиції. Після помилкового введення 2400 мг описано глибоку блокаду тривалістю близько 9 год (al Ahdal, Bevan, 1995). Приймання стандартної пероральної дози не рівнозначне цьому випадку, але високі системні дози при бульбарній слабкості потребують альтернативи або спостереження.

Для ванкоміцину доказова база слабша. В одному випадку через одну годину від початку інфузії негативна інспіраторна сила погіршилася із -40 до -18 см вод. ст., життєва ємність легень — із 2400 до 600 мл, і пацієнта інтубували (Nguyen, Nanfro, 2018). Один випадок не доводить класового ефекту, але виправдовує обережність для нестабільного хворого.

Нітрофурантоїн пов'язаний із рідкісним випадком очної міастенії, що регресувала після відміни препарату (Wasserman et al., 2000). Для тетрацикліну, доксицикліну та метронідазолу дані ще більш обмежені й неоднозначні; коректна категорія — не «заборонено», а «за можливості зважити альтернативу й ретельно спостерігати».

Навіть пеніциліни не дають підстав для слова «ніколи». Вони загалом залишаються одним із найкращих варіантів, але у серії з шести клінічних випадків погіршення міастенії виникло через кілька днів після початку приймання амоксицикліну й регресувало протягом 1–2 місяців (Vacchiano et al., 2020).

Як практичний висновок доцільно зауважити, що наперед слід визначити вогнище, тяжкість інфекції, імовірного збудника, наявність алергії та оцінити функцію

нирок, а надалі — обрати ефективний препарат із найвужчим спектром. Якщо β-лактам відповідає клінічній ситуації та антибіотикограмі, він зазвичай буде раціональнішим стартовим препаратом. Водночас вибір антибіотика має ґрунтуватися не лише на потенційному ризику для пацієнта з міастенією, а й на необхідності своєчасного контролю інфекції. При сепсисі чи резистентній інфекції слід запровадити термінове лікування: міастенія змінює вибір і моніторинг, а не скасовує принципи антибіотикотерапії.

Психотропні та неврологічні препарати: не плутати синаптичну блокаду із седацією

Тривожність, депресія, безсоння, нейропатичний біль та епілепсія потребують лікування. Не можна записувати до категорії «протипоказано» всі γ-аміномасляноергічні засоби, антидепресанти чи антипсихотики: ризик залежить від молекули, дози, седації, бульбарної функції та дихального резерву (табл. 3).

Бензодіазепіни: головна небезпека — вплив не на кінцеву пластинку, а на дихання

Що стосується бензодіазепінів у терапевтичних дозах, немає переконливого доказу клінічно значущої прямої блокади нервово-м'язового синапсу. Проблема інша: центральна респіраторна депресія, зниження тону верхніх дихальних шляхів, послаблення кашльового поштовху і маскування наростання втоми. Тому мідазолам та інші швидкодіючі препарати, особливо в/в форми й у поєднанні з опіоїдами, небезпечні для пацієнта із бульбарними симптомами, нічною гіповентилляцією або межевою життєвою ємністю легень (Sheikh et al., 2021).

Для стабільного пацієнта — це не абсолютна заборона: потрібні мінімальна доза, короткий курс і відмова від комбінації з іншими депресантами центральної нервової системи.

Таблиця 4. Практична оцінка ризику та рекомендації щодо застосування серцево-судинних препаратів у пацієнтів із міастенією

Препарат / група препаратів	Рівень практичного ризику та обґрунтування	Практична тактика
Сульфат магнію та препарати магнію із системною дією у високих дозах	Уникати / фактично протипоказано; механістично й клінічно підтверджений ризик (Singh et al., 2015; Krenn et al., 2020; Jessop, 2022)	Уникати призначення; за життєвими показаннями — застосовувати у відділенні інтенсивної терапії з готовністю до респіраторної підтримки
Хінідин, прокаїнамід, пропафенон	Небажано, якщо є рівноцінна альтернатива; клінічно значущий сигнал (Lecky et al., 1991; Krenn et al., 2020; Trillenberg et al., 2021)	Обрати інший антиаритмічний препарат відповідно до типу аритмії; аміодарон може бути одним із варіантів, але не є «безпечним за замовчуванням»
β-АБ (включно із тимололом у формі очних крапель)	З обережністю; ризик вищий за нестабільної міастенії, застосування неселективних препаратів і швидкого введення (Verkijk, 1985; Trillenberg et al., 2021)	Для лікування гіпертонії частіше розглядати іАПФ або БРА; за вагомого показання — β ₁ -селективний препарат у низькій дозі з клінічним моніторингом
Антагоністи кальцію	Небажано, якщо є рівноцінна альтернатива; описані клінічні випадки та фармаконаглядний сигнал (Pina Latorre et al., 1998; Trillenberg et al., 2021)	Не використовувати як першу лінію терапії за наявності рівноцісної альтернативи; дозу титрувати повільно
іАПФ, БРА	Переважно прийнято (Trillenberg et al., 2021)	Часто є раціональним вибором для лікування гіпертонії та серцевої недостатності, а також для нефропротекції за стандартними показаннями
Тіазидні, тіазидоподібні, петльові та калійзберігальні діуретики	Переважно прийнято; немає переконливих доказів прямого впливу засобів цього класу на нервово-м'язову передачу (Trillenberg et al., 2021)	Застосовувати за показаннями; контролювати рівні K ⁺ , Mg ²⁺ і Na ⁺ , функцію нирок та ознаки дегідратації
Нітрати, гідралазин, антиагреганти, антикоагулянти	Переважно прийнято; не встановлено специфічного сигналу щодо погіршення перебігу міастенії (Trillenberg et al., 2021)	Застосовувати за кардіологічними показаннями з урахуванням стандартних протипоказань та обмежень
α-АБ, івабрадин	З обережністю; для α-АБ виявлено фармаконаглядний сигнал, який потребує підтвердження; дані щодо івабрадину обмежені (Ohde Dalledone et al., 2016; Trillenberg et al., 2021)	Не характеризувати як гарантовано безпечні; застосовувати лише за відповідними показаннями та контролювати клінічний стан
Статини	З обережністю; рідкісний ранній ризик виникнення або загострення міастенії; абсолютний ризик низький (Xu et al., 2024)	Не відміняти автоматично; оцінити співвідношення користі й ризику, вихідні міастенічні симптоми та рівень креатинфосфокінази; посилити спостереження після початку терапії

Примітки: іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II.

Щодо небензодіазепінових снодійних (Z-препаратів), у 75 осіб зі стабільною міастенією зопідем або зопіклон протягом 4–5 тижнів не погіршували показник за шкалою повсякденної активності при міастенії (MG-ADL) і не спричиняли нових дихальних розладів. Оскільки пацієнтів із респіраторними проблемами виключали, висновок не можна переносити на криз або виразну бульбарну слабкість (Yan et al., 2023).

Габапентин і прегабалін: близькі за структурою молекули, але неоднакова доказова база

Габапентин зв'язується з α₂δ-субодиницею потенціал-залежних кальцієвих каналів і зменшує пресинаптичне вивільнення нейромедіаторів. У тваринній моделі міастенії він посилював декремент, а в людей описано появу або загострення слабкості, включно із повторними епізодами на тлі хронічного застосування (Boneva et al., 2000). За даними фармаконагляду, було виявлено більшу кількість повідомлень про погіршення перебігу міастенії дна тлі приймання габапентину порівняно з іншими протиепілептичними засобами (Trillenberg et al., 2021).

Для прегабаліну прямих клінічних даних значно менше; застереження ґрунтується переважно на спорідненому механізмі. Це виправдовує обережне ініціювання його приймання, але не твердження про однакову небезпеку. За нейропатичного болю слід відрізняти міастенічну слабкість від седативності й запаморочення.

Літій, антипсихотики та протинападкові препарати

Літій має кілька потенційно релевантних ефектів: може зменшувати синтез і вивільнення ацетилхоліну, конкурувати із кальцієм у пресинаптичному закінченні та впливати на кількість AChR у постсинаптичній мембрані. Описано як загострення відомої міастенії, так і демаскування субклінічного захворювання; фармаконаглядний сигнал узгоджується із цими випадками (Krenn et al., 2020; Trillenberg et al., 2021). Якщо літій незамінний, важливі стабільна функція нирок, уникнення токсичної концентрації, повільна титрація та узгоджений нагляд психіатра й невролога.

Фенотіазини можуть чинити курареподібний постсинаптичний ефект; антимукарінова й седативна дія додатково погіршують ковтання. Поодинокі погіршення описано і після приймання галоперидолу, клозапіну, оланзапіну, рисперидону та кветіапіну (She et al., 2017). Психоз не можна залишати без лікування: слід почати із низької дози препарату з меншим антихолінергічним навантаженням і не використовувати депо-форму до підтвердження переносимості пероральної.

Фенітоїн, карбамазепін і фенобарбітал, згідно із даними ранніх експериментальних досліджень та окремих клінічних спостережень, можуть порушувати нервово-м'язову передачу на пре- та/або постсинаптичному рівні (Gage et al., 1980; Alderdice, Trommer, 1980). Проте ризик судом від необґрунтованої відміни вищий; заміна має бути плавною й враховувати тип нападів.

Антидепресанти: заборони класу немає

У базі даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) непропорційно більше повідомлень про погіршення на тлі приймання сертраліну й циталопраму, тоді як для кількох інших антидепресантів показник був нижчим за середній у групі. Для частини сигналів немає клінічних випадків, які б підтверджували причинність (Trillenberg et al., 2021).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну не протипоказані як класи: доцільні низька стартова доза й поступове титрування з оцінюванням об'єктивних міастеничних ознак. Трициклічні антидепресанти частіше є другим вибором через антихолінергічний ефект, ортостаз і седацію, а не через доведену синаптичну блокаду.

Серцево-судинні препарати: коли «небажано» не означає «залишити без лікування»

Артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця та серцева недостатність часто супроводжують міастенію пізнього початку. За таких станів «чорні списки» особливо суперечливі: β -адреноблокатори (β -АБ) можуть погіршувати передачу, але бути корисними після інфаркту міокарда або при тахіаритмії (табл. 4). Слід враховувати як наявність міастенії, так і наслідки відмови від лікування.

Бета-адреноблокатори: ризик реальний, але залежить від показань і способу введення

В експериментах β -АБ дозозалежно зменшували нервово-м'язову передачу, причому пропранолол мав найвиразніший ефект. Обговорюють мембраностабілізуючу дію і блокаду β_2 -залежних механізмів, які підтримують стабільність кластерів АСhR. У клінічній когорті застосування β -АБ асоціювалося із більшою ймовірністю загострення, хоча причинність не можна відокремити від серцево-судинної коморбідності та супутніх клінічних чинників (Gummi et al., 2019; Krenn et al., 2020).

Не варто забувати про очні краплі: системна дія тимололу може вплинути на частоту серцевих скорочень (ЧСС) і нервово-м'язову передачу; описане погіршення міастенії після застосування офтальмологічної форми тимололу (Verkijk, 1985). За глаукоми варто розглянути аналоги простагландинів або місцеві інгібітори карбоангідрази.

При артеріальній гіпертензії β -АБ рідко являє собою єдиний терапевтичний варіант. За вагомого показання та стабільного перебігу міастенії можна розглянути призначення β_1 -селективного препарату в найменшій дозі та із раннім контролем. Уведення в/в, швидка титрація і неселективні засоби асоційовані з вищим ризиком.

Антагоністи кальцію та антиаритмічні препарати

Для верапамілу експериментально показано зменшення вивільнення ацетилхоліну та постсинаптичний ефект; для класу загалом механізм не можна звести лише до блокади L-каналів. У двох літніх пацієнтів терапія фелодипіном і ніфедипіном корелювала із погіршенням або появою міастеничних симптомів, а повторне введення в одному випадку викликало слабкість (Pina Latorre et al., 1998). Фармаконагляд також виявив сигнал щодо антагоністів кальцію, однак це не доводить однакового ризику кожної молекули (Trillenberg et al., 2021).

Призначення дигідропіридинового антагоніста кальцію не являє собою абсолютне табу для стабільного пацієнта, але часто є раціональнішим застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II. Верапаміл і дилтіазем потребують додаткової обережності через вплив на провідність, ЧСС і нервово-м'язову передачу.

Серед антиаритміків найкраще обґрунтована небезпека хінідину й прокаїнамідів (клас Ia), що мають пре- та постсинаптичні ефекти. Погіршення протягом годин описано і після приймання пропafenону (Lecky et al., 1991). Щодо аміодарону не показано надлишкового впливу на перебіг міастенії, але його застосування потребує додаткової клінічної обережності через тиреоїдну, легеневу й печінкову токсичність (Trillenberg et al., 2021).

Магній: один із найпередбачуваніших фармакологічних тригерів

Магній конкурує із кальцієм у пресинаптичному закінченні, зменшує вхід Ca^{2+} і квантове вивільнення ацетилхоліну, а також додатково знижує збудливість постсинаптичної мембрани. Для синапсу із майже вичерпаним коефіцієнтом надійності цього може бути достатньо, щоб перетворити помірну слабкість на дихальну недостатність (Krenn et al., 2020).

У 62-річній пацієнтки стандартна корекція дози в/в магнію посилила слабкість і призвела до інтубації (Singh et al., 2015). В іншому випадку дихання погіршувалося після кожного з трьох введень, перш ніж розпізнали зв'язок із препаратом (Jessop, 2022).

Слід уникати в/в уведення сульфату магнію без життєзберігальної потреби; за преекламсії тактику визначають мультидисциплінарно. Пероральні препарати магнію — зокрема магнію оксид, цитрат, лактат, аспарагінат, комбінації солей магнію із піридоксином, а також магнієвімісні антацидні та проносні засоби — також не є нейтральними щодо нервово-м'язової передачі.

Якщо не застосувати препарат магнію за *torsades de pointes* або тяжкої симптомної гіпомagneмії, ризик може бути фатальним. У таких випадках вводять мінімальні необхідні дози у відділенні інтенсивної терапії з готовністю підтримання вентиляції.

Статини: низький абсолютний ризик не виправдовує автоматичної відміни

Статини можуть спричиняти звичайні м'язові симптоми й рідко асоційовані з появою або загостренням міастенії. У масштабному популяційному дослідженні в перший місяць після початку приймання статину відносний ризик нового діагнозу міастенії зростав приблизно у шість разів, але абсолютна частота залишалася низькою — близько 52 випадків на 100 тис. людино-років. Для пацієнтів із уже встановленою міастенією найвищий відносний ризик загострення також спостерігали в перший місяць; після наступних 18 місяців надлишкового ризику не було виявлено (Xu et al., 2024).

Статин не слід відміняти «про всяк випадок» за високого серцево-судинного ризику. Варто документувати вихідні показники сили, відрізняти міопатію від втомлюваного птозу, дислопії, дисфагії чи дизартрії та забезпечити ретельне спостереження за станом пацієнта впродовж ~ 6 місяців.

За м'язового болю або проксимальної слабкості потрібні оцінювання рівня креатинфосфокінази й тиреотропного гормону, аналіз медикаментозних взаємодій і неврологічний огляд.

Що ще варто пам'ятати про препарати поза трьома основними групами

Глюкокортикоїди не є протипоказаними при міастенії, їх призначення залишається одним з основних методів лікування. Ризик пов'язаний із можливим транзиторним посиленням слабкості на початку терапії, особливо за високої стартової дози, генералізованої міастенії та виразних бульбарних або респіраторних симптомів. У пацієнтів із високим ризиком доцільно розпочинати лікування в умовах клінічного спостереження; за потреби перед призначенням високих доз кортикостероїдів можна розглянути застосування в/в імуніглобуліну або плазмаобмін для зменшення ймовірності початкового погіршення (Sanders et al., 2016; Sheikh et al., 2021).

Нервово-м'язові блокатори чинять найбільш виражений ефект: чутливість до недеполяризуючих міорелаксантів підвищена, а відповідь на сукцинілхолін непередбачувана. Анестезіолог має знати про діагноз міастенії; необхідні застосування мінімальної дози, кількісний нейром'язовий моніторинг і план повного відновлення. Ботулотоксин блокує вивільнення ацетилхоліну й може демаскувати або погіршувати міастенію (Han et al., 2025; Sheikh et al., 2021).

Місцеві анестетики не є абсолютно забороненими: важливі доза, супутня седация і респіраторний статус. Амідні засоби зазвичай передбачуваніші за естерні у пацієнта, який отримує антихолінестеразну терапію; артикаїн належить до амідних анестетиків і має коротку системну експозицію завдяки швидкому гідролізу естерної групи (Prabhu et al., 2019; Snoeck, 2012). У стоматології доцільні мінімальна ефективна доза, коротке втручання та відмова від «профілактичного» застосування антибіотика без показань.

Періопераційна тактика при міастенії не має ґрунтуватися на фіксованому переліку «дозволених» анестетиків. Вибір визначають:

- тяжкість бульбарної та респіраторної слабкості;
- характер втручання;
- можливість післяопераційного спостереження.

Приймання антихолінестеразних препаратів та глюкокортикоїдів зазвичай продовжують у періопераційному періоді; седативні засоби застосовують у мінімальній ефективній дозі. Використання нервово-м'язових блокаторів за можливості уникають. Якщо блок необхідний, перевагу надають малим титрованим дозам рокуронію під кількісним нейром'язовим моніторингом із реверсією сугамадексом і підтвердженням повного відновлення нервово-м'язової передачі перед екстубацією (Daum et al., 2021).

Побажання лікарю-практику

Найпоширеніша помилка під час роботи із переліками потенційно небезпечних препаратів — сприймати їх як список абсолютних протипоказань. Переконливості доказів суттєво відрізняється: поряд із препаратами з доведеним блокувальним ефектом наявні засоби, ризик яких ґрунтується лише на поодиноких клінічних випадках чи фармаконаглядних сигналах. Водночас погіршення після призначення антибіотика не обов'язково спричинене самим препаратом:

інфекція, гарячка, дегідратація та пропуски симптоматичної терапії нерідко мають не менше значення. Зокрема, у когортному дослідженні інфекцію розглядали як альтернативний тригер за 88,2 % подій (Uysal et al., 2025). Тому важливо враховувати дозу, шлях введення, функцію нирок, приховані джерела експозиції (наприклад, тимолол у формі очних крапель або магній у комбінованих засобах) і не розпочинати без необхідності терапію кількома потенційно проблемними препаратами одночасно. Не кожна слабкість після нового призначення є загостренням міастенії: седация, брадикардія, ортостатична гіпотензія, електролітні порушення, інфекційна астения та міопатія потребують окремого диференціального оцінювання.

Перед початком лікування достатньо відповісти на кілька практичних запитань:

1. Наскільки стабільним є перебіг міастенії?
2. Чи справді необхідний саме цей препарат?
3. Чи існує рівноцінна альтернатива?
4. Які чинники можуть підвищити експозицію або посилити респіраторний ризик?

Бажано коротко задокументувати вихідний стан пацієнта, насамперед щодо мовлення, ковтання, кашлю, сили м'язів шиї та дихання; за наявності бульбарних або респіраторних симптомів доцільно оцінити показник за MG-ADL, форсовану життєву ємність легень та негативну інспіраторну силу. Моніторинг має бути особливо ретельним у перші дні після призначення, а пацієнтові варто повідомити, що наростання дисфагії, дизартрії, слабкості, кашлю, ортопное або задишки потребує невідкладного оцінювання. Водночас побоювання щодо погіршення не повинно призводити до раптової відміни базисної терапії чи відмови від лікування сепсису, небезпечної аритмії або гострого коронарного синдрому: клінічне рішення завжди визначається співвідношенням ризику призначення, наслідків непризначення та доступності безпечнішої альтернативи.

Якісна медицина не залишає людину без лікування — вона робить його точнішим. Кожне рішення можна звести до трьох кроків: оцінити активність міастенії, визначити силу доказів для конкретного препарату і заздалегідь спланувати моніторинг. Це надійніше за довгий перелік заборон і корисніше для лікаря, який має приймати невідкладні рішення.

Література

1. al Ahdal O., Bevan D.R. Clindamycin-induced neuromuscular blockade // Can J Anaesth. – 1995. – 42 (7). – P. 614-617; doi:10.1007/BF03011880.
2. Bertrand D., Bertrand S., Neveu E., Fernandes P. Molecular characterization of off-target activities of telithromycin: a potential role for nicotinic acetylcholine receptors // Antimicrob Agents Chemothe. – 2010. – 54 (12). – P. 5399-5402; doi:10.1128/AAC.00840-10.
3. Boneva N., Brenner T., Argov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis // Muscle Nerve. – 2000. – 23 (8). – P. 1204-1208; doi:10.1002/1097-4598(200008)23:8<1204::AID-MUS7>3.0.CO;2-H.
4. Daum P., Smelt J., Ibrahim I.R. Perioperative management of myasthenia gravis // BJA Edu. – 2021. – 21 (11). – P. 414-419; doi:10.1016/j.bjae.2021.07.001.
5. Gummi R.R., Kukulka N.A., Deroche C.B., Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis // Muscle Nerve. – 2019. – 60 (6). – P. 693-699; doi:10.1002/mus.26689.

Повний список літератури із 36 джерел знаходиться в редакції