

Miastenijos eigą bloginantys veiksniai: naujausi tyrimai ir įžvalgos

Viktorija Kutniauskaitė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Gabrielė Žilionytė*

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Evelina Grušauskienė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika

Santrauka. Miastenija (lot. *myasthenia gravis*, MG) – tai autoimuninė liga, kuri pažeidžia nervo ir raumens jungtį, o dėl to atsiranda patologinis raumens nuovargis. Pagrindinis ligos simptomas – raumenų nuovargis, kuris yra ryškesnis pavargus, taip pat gali būti labiau pastebimas antroje dienos pusėje. Liga gali pažeisti veido arba visus kūno raumenis. Pastaraisiais metais ligos paplitimas ir sergamumas ja labai išaugo, todėl vis daugiau dėmesio skiriama ligos simptomus ūminančių veiksnių išaiškinimui ir jų poveikio mažinimui. Nėštumas gali būti vienas tokių veiksnių – jo metu miastenijos simptomai gali blogėti, ypač pirmąjį trimestrą ir (ar) po gimdymo, nepaisant ligos eigos sunkumo. Miastenijos simptomų pablogėjimą taip pat gali išprovokuoti tam tikrų vaistų, tokių kaip antibiotikai (pvz., azitromicinas, aminoglikozidai, fluorochinolonai) vartojimas. Kardiologijoje vartojami vaistai, kaip antai beta adrenoblokatoriai, taip pat gali turėti neigiamą poveikį. Be to, miastenija sergantiems pacientams nerekomenduojama vartoti magnio preparatų, nes jie gali sutrikdyti impulso perdavimą neuroraumeninėje jungtyje. Imunoterapija, naudojant imuninės kontrolės patikros taškų inhibitorius gydant onkologines ligas, taip pat gali sukelti miastenijos paūmėjimų. Svarbu paminėti, kad botulino toksinas, kuris yra naudojamas estetiškose procedūrose, taip pat sukelia raumenų silpnumą. Miastenijos simptomų pablogėjimą gali išprovokuoti ir daugelis kitų faktorių: padidėjusi kūno temperatūra, depresija, kvėpavimo sistemos infekcijos, nemiga. Taigi nėštumas, medikamentai, šiluma, skydliaukės ligos, depresija, infekcijos, nemiga – visi šie veiksniai miastenija sergantiems pacientams turi būti vertinami ir, jei galima, kontroliuojami, siekiant užtikrinti geresnę jų gyvenimo kokybę, lengvesnę ligos eigą. Šiame straipsnyje apžvelgiami literatūros duomenys apie miasteniją ūminančius veiksniai.

Raktažodžiai: miastenija, ūminantys veiksniai, neuroraumeninė jungtis.

* **Adresas:** Gabrielė Žilionytė, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas. El. paštas gabriele.zilionyte@stud.lsmu.lt

Received: 16/09/2025. **Accepted:** 15/01/2026

Copyright © Viktorija Kutniauskaitė, Gabrielė Žilionytė, Evelina Grušauskienė, 2025. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Factors Worsening the Course of Myasthenia: Latest Research and Insights

Summary. Myasthenia (Latin: *myasthenia gravis*, MG) is an autoimmune disease that affects the neuromuscular junction, leading to pathological muscle fatigue. The main symptom of the disease is muscle fatigue, which becomes more pronounced after exertion and may be especially noticeable later in the day. The disease may affect either facial muscles or all skeletal muscles of the body. In recent years, the prevalence and incidence of myasthenia have significantly increased, prompting greater attention toward identifying factors that exacerbate symptoms and minimizing their impact. Pregnancy is one such factor – as symptoms of myasthenia may worsen during pregnancy, particularly in the first trimester and/or postpartum, regardless of the overall severity of the disease. Symptom exacerbation may also be triggered by certain medications, such as antibiotics (e.g., azithromycin, aminoglycosides, fluoroquinolones). Cardiovascular drugs, such as beta-blockers, may likewise have a detrimental effect. The use of magnesium supplements is also not recommended for patients with myasthenia, as they can disrupt impulse transmission at the neuromuscular junction. Immunotherapy using immune checkpoint inhibitors in oncology can also induce exacerbations of myasthenia. It is important to note that botulinum toxin, used in aesthetic procedures, can also lead to muscle weakness. Many other factors may trigger symptom worsening as well, including an elevated body temperature, depression, respiratory infections, and insomnia. Thus, pregnancy, medications, heat, thyroid disorders, depression, infections, and insomnia – all these factors must be assessed and, wherever possible, controlled in patients with myasthenia so that to ensure an improved quality of life and a milder disease course. This article reviews literature data on factors exacerbating myasthenia.

Keywords: myasthenia, exacerbating factors, neuromuscular junction.

Įvadas

Miastenija yra dažniausia nervo ir raumens jungties patologija, kai sutrikdomas impulsas iš nervo į raumenį. Šią ligą sukelia antikūnai prieš neuroraumeninės jungties komponentus, dažniausiai prieš acetilcholino receptorius (toliau AChR), tačiau gali būti pažeidžiama ir raumenims specifinė tirozino kinazė arba su mažo tankio lipoproteinų receptoriais susijęs baltymas [1, 2]. Klasikinis ligos simptomas – raumenų silpnumas, kuris yra ryškesnis antroje dienos pusėje [3]. Pagal pažeidimo lokalizaciją skiriamos akių ir generalizuota miastenijos formos. Akių forma paprastai pasireiškia akių raumenų silpnumu, vieno arba abiejų vokų nukritimu (ptoze), neryškiu matymu arba dvejinimusi. Kai yra generalizuota forma, atsiranda veido išraiškos pokyčių, rijimo sutrikimų, dusulys, kalbos sutrikimas (dizartrija), kaklo, rankų ir kojų raumenų silpnumas [1].

Viena pavojingiausių miastenijos išraiškų – miasteninė krizė. Tai ūmus kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, atsirandantis dėl kvėpavimo raumenų silpnumo. Šiai būklei būdingas sumažėjęs kvėpavimo tūris ir viršutinių kvėpavimo takų raumenų silpnumas [4]. Šio straipsnio tikslas – pateikti išsamią literatūrą apie miasteniją galinčius paūminti veiksnius.

Straipsnių paieškos metodai. Mokslinių publikacijų buvo ieškota *PubMed* duomenų bazėje ir *Google Scholar* paieškos platformoje. Šiam darbui straipsnių atranka vyko nuo 2024-10-01 iki 2025-03-14. Paieškai buvo naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: „myasthenia“, „myasthenia gravis“, „exacerbating factors“, „triggers“, „drugs“, „pregnancy“, „heat“, „infections“, „thyroid diseases“, „insomnia“, „depression“. Siekiant apriboti straipsnių publikacijos laikotarpį pastaraisiais penkeriais metais, buvo taikomi filtrai.

Straipsnių atrankos ir atmetimo kriterijai. Į literatūros apžvalgą buvo įtraukti 2019–2024 m. publikuoti literatūros šaltiniai anglų arba lietuvių kalba, kurių prieinamas visas tekstas. Straipsniui atrinktos sisteminės analizės, klinikiniai tyrimai, klinikiniai atvejai, kuriuose buvo

aiškiai analizuojama miastenija ir ją sukeliantys veiksniai. Į tyrimą nebuvo įtraukti senesni nei 2019 m., mokami literatūros šaltiniai, kurių neprieinamas visas tekstas, taip pat publikatai bei šaltiniai, kuriuose analizuojamos su miastenijos paūmėjimu nesusijusios būklės ir veiksniai.

Epidemiologija

Miastenijos paplitimas ir dažnis pastaraisiais metais labai išaugo visame pasaulyje [5]. Tam įtakos turėjo geresnis ligos supratimas ir diagnozavimas [5, 6]. Atliktoje sisteminėje apžvalgoje, kurios tikslas buvo įvertinti miastenijos paplitimą ir sergamumą ja, ligos paplitimas svyravo nuo 20 iki 475 atvejų milijonui gyventojų, o vidutinis ligos paplitimas – 173,3 atvejo milijonui gyventojų. Sergamumo rodikliai svyravo nuo 2,3 iki 61,3 atvejo vienam milijonui asmenų [5]. J. Vissing ir kt. atliko stebimąjį, populiacija pagrįstą kohortinį tyrimą ir išanalizavo Danijos, Suomijos ir Švedijos pacientų nacionalinius sveikatos ir administracinius registrus. Bendras miastenijos dažnis buvo 1,34 (Danija), 1,68 (Suomija) ir 1,62 (Švedija) atvejo 100 000 gyventojų, o bendras paplitimas (tyrimo laikotarpiu) buvo 18,59 (Danijoje), 20,89 (Suomijoje) ir 23,42 (Švedijoje) 100 000 gyventojų [7]. Maždaug 15–20 proc. žmonių, sergančių miastenija, patiria bent vieną miasteninę krizę, o iki 50 proc. pacientų miasteninės krizės atsiradimo priežasties nustatyti nepavyksta [4]. R. R. Gummi ir kt. atlikto retrospektyviojo tyrimo metu buvo išanalizuoti miastenija sergančių pacientų medicininiai įrašai, siekiant nustatyti miastenijos paūmėjimą sukeliančius veiksniai. Rezultatai parodė, kad 212 tiriamųjų pasireiškė ligos paūmėjimai, dėl kurių 106 pacientams prireikė kreiptis į skubios pagalbos skyrių, ir 141 atveju reikėjo pacientus hospitalizuoti. Prie būklės pablogėjimo labiausiai prisidėjo infekcijos (30 proc.) ir vaistai, galintys sukelti miasteninę krizę (19 proc.). Taip pat pastebėta, kad pacientams, vartojantiems beta adrenoblokatorius, pasireiškė daugiau paūmėjimų [8].

Nėštumas

Miastenija dažnai serga jaunos moterys, pasiekusios antrą ir trečią dešimtmečius, kurie sutampa su jų reprodukciniais metais, todėl santykinai didelei grupei pacienčių nėštumo metu yra aktualus ligos valdymas ir paūmėjimas [9, 10]. Nėštumas yra susijęs su imuninių ir endokrininių signalų pokyčiais, kurie yra reikalingi palaikyti placentą, t. y. užtikrinti normalų placentos vystymąsi ir funkciją viso nėštumo metu, vaisiaus vystymąsi ir išgyvenamumą priešiškoje motinos imuninės sistemos aplinkoje. Miastenija sergančios moteris šie signalų pokyčiai gali sukelti ligos paūmėjimus [11]. Miastenijos simptomų paūmėjimas būdingesnis pirmąjį, antrąjį nėštumo trimestrą ir po gimdymo [1, 12–14].

Ligos metu pasireiškiantis raumenų silpnumas, cirkuliuojantys autoantikūnai, hiperplazinė užkrūčio liauka ir ligą slopinančių vaistų poveikis gali turėti įtakos tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatai nėštumo metu ir po gimdymo žindymo laikotarpiu. Tokie vaistai kaip piridostigminas, prednizolonas ir azatioprinas laikomi saugiais vartoti nėštumo metu. Na, o mikofenolatas, metotreksatas ir ciklofosfamidai yra teratogeniški, todėl jų neturėtų vartoti moterys, galinčios arba norinčios pastoti [10]. Taip pat neseniai atliktas tyrimas parodė, kad moterų, vartojančių mikofenolato mofetilį, savaiminio persileidimo dažnis yra 50 proc. [15]. Reikia atkreipti dėmesį, kad kelis paskutinius mėnesius iki pastojimo nerekomenduojama skirti rituksimabo [10]. Tai monokloninis antikūnas, prasiskverbiantis per placentą, kuris vis dažniau vartojamas miastenijai gydyti [16]. Taip pat reikia atminti, kad magnis, kuris yra skiriamas preeklampsijai gydyti, gali pabloginti miastenijos simptomus [17].

Nėštumo metu miastenija sergančios pacientės simptomai gali tapti ryškesni. Kartais gali pasireikšti sunkios, grėsmę gyvybei keliančios būklės, pavyzdžiui, kvėpavimo nepakankamumas, kuris yra pavojingas ir būsima motinai, ir kūdikiui [9]. Įvairūs tyrimai pateikia skirtingus duomenis apie tai, kaip nėštumas veikia miastenija sergančias moteris. Tačiau literatūroje minima, kad 30–59 proc. atvejų ligos eiga išlieka stabili, o net apie 20 proc. atvejų būna simptomų remisija [6]. Skirtingų studijų rezultatai yra gana kontroversiški. Vieno šaltinio teigimu, miastenija gali paūmėti net 30–40 proc. nėščiųjų [12]. H. Banner ir kt. atliktos sisteminės apžvalgos rezultatai teigia, kad ligos paūmėjimo rizika nėštumo metu yra 33,8 proc., miasteninės krizės rizika – 6,4 proc. ir 8,2 proc. po gimdymo [18]. J. Draxler ir kt. Vokietijoje atliktame retrospektyviajame tyrime analizuota 66 nėštumų eiga. Rezultatai parodė, kad net 40 pacienčių (63 proc.) miastenijos simptomai pablogėjo, tačiau šio tyrimo metu nebuvo nustatyta miasteninės krizės išsivystymo atvejų [19]. M. Alharbi ir kt. atliktame retrospektyviajame tyrime miastenijos būklės pasunkėjimas buvo net 50 proc. pacienčių: 18 proc. nėštumo metu, 25 proc. po gimdymo ir 7 proc. nėštumo ir gimdymo metu. Pastebėta, kad pacienčių, kurių ligos trukmė buvo dveji metai ar mažiau, grupėje būklė nėštumo metu pablogėjo dažniau (66,7 proc.). Paminėtina, kad nėštumo metu imunosupresinį gydymą nutraukusioms moterims taip pat buvo būklės pablogėjimas ir net miasteninė krizė [14]. Vis dėlto ligos eiga nėštumo metu yra labai kintama ir nenuspėjama, o vėlesnių nėštumų metu gali pasikeisti [12].

Taigi miastenija gali kelti didžiulį susirūpinimą nėštumo metu, gali turėti įtakos ir pacienčių psichologinei būklei. Nėštumas moteriai, kuri serga miastenija, gali sustiprinti ligos simptomus, ypač pirmąjį trimestrą arba po gimdymo, tačiau kita dalis pacienčių – net gali pasiekti remisiją. Todėl svarbus nuolatinis stebėjimas, daugiadalykis gydymas ir platus požiūris į nėščiosios būklę.

Vaistai

Literatūroje minimi ne vienos grupės vaistai, neigiamai veikiantys impulso perdavimą neuro-raumeninėje jungtyje ir taip bloginantys miastenijos simptomus, įskaitant miasteninės krizės išprovokavimą ar miastenijai būdingų simptomų sukėlimą, kai liga anksčiau nebuvo diagnozuota [20]. Yra du pagrindiniai mechanizmai, kuriais veikdami tam tikrų grupių vaistai gali sukelti miastenijos simptomų pablogėjimą: 1) sukeldami autoimuninę reakciją prieš neuroraumeninę jungtį; 2) sutrikdydami impulso perdavimą neuro-raumeninėje jungtyje, slopindami nervo veikimo potencialą, acetilcholino (toliau ACh) išsiskyrimą, sunaikindami ACh sinapsiniame plyšyje ar blokuodami AChR [21].

Sisteminės infekcijos yra vienas dažniausių miastenijos simptomų pablogėjimą provokuojančių veiksnių. Dėl to yra ypač svarbus tinkamos antibiotikoterapijos parinkimas, nes antibiotikai yra vieni dažniausių preparatų, prisidedančių prie miastenijos simptomų paūmėjimo [20, 21]. Jau minėtame R. R. Gummi ir kt. atliktame retrospektyviajame tyrime teigiama, kad dažniausiai su miastenijos pablogėjimu siejamas azitromicinas (27 proc. atvejų) [8]. Šis makrolidų nepadidaujamas reiškinys siejamas su neuroraumeninio impulso sutrikdymu presinapsėje. Taip pat literatūroje minima atvejų, kai paūmėjimą išprovokavo fluorochinolonų grupės atstovai: ciprofloksacinas, moksifloksacinas ir levofloksacinas. Šios grupės antibiotikai tiesiogiai veikia AChR, veikdami galinės plokštelės potencialą ir taip trukdydami perduoti signalą sinapsėje [21]. Taip pat žinoma apie neigiamą aminoglikozidų poveikį paūmėjant miastenijos simptomams. Aminoglikozidai sukelia konkurencinę neuroraumeninės jungties blokadą: slopina ACh išsiskyrimą presinapsinėje membranoje ir kartu sumažina posinapsinės membranos jautrumą ACh [20, 22]. Viename iš tyrimų buvo įvertintas kelių aminoglikozidų, įskaitant amikaciną, gentamiciną, ka-

namiciną, neomiciną, netilmiciną, streptomiciną ir tobramiciną, toksiškumas nervams ir raumenims. Rezultatai parodė, kad neomicinas buvo toksiškiausias, o tobramicinas – mažiausiai toksiškas iš visų tirtų aminoglikozidų [23]. Todėl teigiama, kad tobramicinas nesutrikdo neuro-raumeninės jungties funkcijos ir gali būti skiriamas miastenija sergantiems pacientams gydant aminoglikozidams jautrią bakterinę infekciją, kai kito antibiotiko pasirinkimas negalimas [20]. Penicilinų grupės preparatai yra laikomi saugiais, tačiau V. Vacchiano ir kt. aprašė šešis atvejus, kai miastenijos simptomai pablogėjo paskyrus amoksicilino ar amoksicilino su klavulano rūgštimi. Amoksicilino poveikis neuroraumeninėms jungtims vis dar nežinomas. Visgi teigiama, kad amoksicilinas retai gali būti žalingas gydant miastenija sergančius pacientus, tačiau po amoksicilino vartojimo jie turi būti atidžiai stebimi dėl galimų retų paūmėjimų [24].

Beta adrenoblokatoriai yra vieni dažniausiai vartojamų preparatų ir gali sukelti miastenijos simptomų pablogėjimą. Tai parodė ir jau minėtas R. R. Gummi ir kt. tyrimas – iš 127 miastenija sergančių tiriamųjų 61 vartojo beta adrenoblokatorius. Tame pačiame tyrime taip pat teigiama, kad pacientams, vartojantiems beta adrenoblokatorius, dažniau pasireiškė miastenijos paūmėjimai, tačiau tam galėjo turėti įtakos ir gretutinės ligos [8]. N. Petrucelli ir kt. atliktame retrospektyviajame tyrime paaiškėjo, kad beta adrenoblokatoriai sudarė 28,6 proc. visų miastenija sergančių pacientų vartojamų vaistų. Be to, buvo dokumentuotas vienas būklės paūmėjimas po labetalolio vartojimo [25]. Literatūroje taip pat minima, kad vietiniai beta adrenoblokatoriai, tokie kaip timololis ir betaksololis, skirti glaukomi gydyti, gali išprovokuoti miastenijos simptomų pablogėjimą [23]. Toks beta blokerių poveikis miastenija sergantiems asmenims nėra iki galo išaiškintas, tačiau manoma, kad jie gali blokuoti acetilcholino receptorius neuroraumeninėje jungtyje [26]. Todėl siekiant sumažinti miastenijos simptomų pablogėjimo riziką gydant širdies ir kraujagyslių ligas rekomenduojama vartoti diuretikus, AKF inhibitorius, angiotenzino receptorių blokatorius [27].

Bendrosios anestezijos taikymas miastenija sergantiems pacientams kelia nemenkų keblumų [28]. Svarstant apie neuroraumeninių blokatorių (toliau NMB) naudojimą chirurginių operacijų metu, pirmenybė turėtų būti teikiama nedepoliarizuojantiems NMB, tokiems kaip rokuroniumas, mivakuris, vekuronis ar pankuronis. Šie preparatai sukelia raumenų atsipalaidavimą grįžtamai blokuodami AChR [20]. Tačiau miastenija sergantys pacientai nedepoliarizuojantiems NMB yra daug jautresni dėl sumažėjusios raumenų masės ir jėgos, todėl sukeltos neuroraumeninės blokados gali užsitęsti ir tapti nenuspėjamos. Dėl šios priežasties turėtų būti skiriamos 25 proc. mažesnės nei įprastinės šių preparatų dozės ir procedūros metu nuolat sekamas raumenų atpalaiduojamasis poveikis, naudojant keturių impulsų mėginio atsakymo išraišką (angl. *train-of-four*, TOF) – standartizuotą neurofiziologinį stebėsenos metodą, kuriuo vertinamas nervų ir raumenų blokados gylis, greitai paeiliui perduodant keturis elektrinius impulsus periferiniam nervui [29, 30]. Depoliarizuojantys NMB, tokie kaip sukcinilcholinas, yra vengtini, nes jie gali sustiprinti jau esantį raumenų silpnumą ir sukelti gyvybei pavojingą hiperkalemiją [20]. Minėtų nedepoliarizuojančių NMB sukeltai neuroraumeninei blokadai nutraukti veiksmingai naudojamas modifikuotas gama ciklodekstrinas, geriau žinomas prekinio pavadinimu sugamadeksas [31]. Jis selektyviai ir negrįžtamai prisijungia prie šių NMB molekulių, cirkuliuojančių neuroraumeninėje jungtyje, šitaip mažindamas miorelaksantų koncentraciją neuroraumeninėje sinapsėje, dėl to palengva atkuriami įprasta ACh koncentracija [29]. Acetilcholinesterazės inhibitorius neostigminas kaip nedepoliarizuojančių NMB antidotas yra vengtinas, nes jo veikimas gali sukelti komplikacijas, tokias kaip pooperacinė liekamoji neuroraumeninė blokada ar cholinerginė krizė, atsirandanti dėl per didelio neuroraumeninės jungties stimuliavimo [28]. Literatūros šaltiniai teigia, kad opioidinių preparatų, tokių kaip fentanilis, buprenorfinas, hidromorfonas, metadonas,

morfinais, oksikodonas ir oksimorfonas, vartojimas chirurginių procedūrų metu miastenija sergančių pacientų grupėje yra saugus, tačiau juos reikia pradėti vartoti nuo mažiausios įmanomos dozės ir titruoti iki toleruojamų, nes didelės jų dozės gali slopinti kvėpavimo funkciją. Fentanilis ir propofolis yra sėkmingai naudojami kartu su nedepoliarizuojančiais NMB atliekant chirurgines procedūras, įskaitant timektomiją [20, 21].

Literatūros duomenimis, su depresija susiduria apie 36 proc. miastenija sergančių pacientų [32]. Tačiau antidepresantai taip pat yra siejami su miastenijos simptomų paūmėjimu. Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), tokie kaip sertralinas, fluoksetinas ir citalopramas, laikomi santykinai saugiais sergantiesiems miastenija, jei vartojami atsargiai. Šie vaistai didina serotonino kiekį sinapsėse, slopindami jo grįžtamąją reabsorbciją, tačiau turi minimalų anticholinerginį poveikį, todėl yra tinkamesni miastenija sergantiems pacientams [33, 34]. Priešingai, tricikliai antidepresantai, tokie kaip amitriptilinas ar imipraminas, yra kontraindikuotini, nes pasižymi stipriu anticholinerginiu poveikiu [34]. Svarbu paminėti, kad negydoma depresija gali pabloginti miastenijos simptomus, tačiau ir kai kurie antidepresantai gali sustiprinti raumenų silpnumą, todėl toks dvilypis ryšys tarp šių dviejų patologijų reikalauja atidaus dėmesio skiriant medikamentinį gydymą [35]. Literatūros šaltiniai teigia, kad kai kurie antipsichoziniai vaistai, tokie kaip chlorpromazinas, risperidonas, kvetiapienas, haloperidolis, slopindami ACh išsiskyrimą presinapsinėje membranoje ir sutrikdydami neuroraumeninio signalo perdavimą postsinapsinėje membranoje, gali sukelti miastenijos simptomų pablogėjimą [20]. Benzodiazepinų grupės vaistai taip pat laikomi kontraindikuotinais miastenija sergantiems pacientams dėl galimos per didelės sedacijos ir kvėpavimo slopinimo [35, 36].

Literatūroje magnis minimas kaip vienas iš miastenijos simptomus provokuojančių preparatų, nes jis slopina ACh išsiskyrimą neuroraumeninėje jungtyje ir mažina postsinapsinės membranos jautrumą ACh [20]. K. Jessop aprašė atvejį, kai miastenija sergančiai pacientei dėl prieširdžių virpėjimo ir lengvos hipomagnezemijos intraveniškai skirtas magnio sulfatas sukėlė ūminį kvėpavimo nepakankamumą, reikalavusį intubacijos ir mechaninės ventiliacijos [37]. A. Almohamed ir kt. aprašė kitą atvejį, kai skiriant magnio sulfatą preeklampsijos gydymui pacientei pasireiškė bulbariniai simptomai, dizartrijs, disfagija, ptozė ir diplopija. Atlikus laboratorinius tyrimus buvo aptiktas padidėjęs anti-MuSK autoantikūnų kiekis ir patvirtinta miastenijos diagnozė [38]. Todėl magnio preparatai miastenija sergantiems pacientams turi būti skiriami labai atsargiai, nes gali paūminti miastenijos simptomus [20].

Vis plačiau taikant imunoterapiją gydant onkologines ligas pastebėta, kad imuninės kontrolės patikros taškų inhibitoriai (angl. *immune checkpoint inhibitors*) gali sukelti platų spektrą nepageidaujamų būklių, viena iš jų yra miastenija [39]. Imuninės kontrolės patikros taškų inhibitorių veikimo mechanizmas miastenijos patofiziologijoje nėra iki galo aiškus, tačiau žinoma, kad šią būklę sukelia T ląstelių pokyčiai [40]. Imuninės kontrolės patikros taškų inhibitorių vartojimas siejamas su *de novo* miastenijos atsiradimu ir jau esamos ligos paūmėjimu [41]. Atlikti tyrimai teigia, kad imuninės kontrolės patikros taškų inhibitorių sukeltos miastenijos atsiradimo dažnis svyruoja nuo 0,22 proc. iki 0,87 proc. [42].

Galiausiai, botulino toksino naudojimas estetiškose procedūrose plečiasi visame pasaulyje. A tipo botulino toksino injekcijos išlieka pirmaujanti nechirurginė kosmetinė procedūra, pasižyminti dideliu veiksmingumu [43]. Botulino toksinas yra baltymas, blokuojantis ACh išsiskyrimą neuroraumeninės jungties presinapsinėje membranoje ir taip sukeldamas raumenų silpnumą [44]. Vietinė botulino toksino injekcija kosmetikos tikslais gali sukelti tolimų raumenų silpnumą ir išprovokuoti klinikinius simptomus, panašius į akies ar generalizuotą miasteniją, demaskuoti

iki tol nediagnozuotą ligą arba paūminti vaistais kontroliuojamą miasteniją [20]. Dėl to pacientai, sergantys miastenija, turėtų vengti vartoti botulino toksiną [21].

Taigi įvairių vaistinių preparatų ir medžiagų veikimo mechanizmas pasižymi impulso neu-roraumeninėje jungtyje sutrikdymu. Todėl svarbu atsargiai skirti medikamentus gretutinėms li-goms gydyti ir atidžiai stebėti pacientų būklę.

1 lentelė. Vengtini ir galimi vartoti vaistai sergant miastenija

| Vengtini vaistai | Galimas vartojimas, tačiau reikalingas papildomas saugumas |
|--|---|
| Depoliarizuojantys NMB | Nedepoliarizuojantys NMB |
| Fluorochinolonai | Opioidai |
| Makrolidai | Penicilinai |
| Aminoglikozidai (išskyrus tobramiciną) | Antidepresantai (SSRI) |
| Beta adrenoblokatoriai | AKF inhibitoriai |
| Antidepresantai (TCA ir BDZ) | ARB |
| Antipsichotikai | Diuretikai |
| Magnio preparatai | Imuninės kontrolės patikros taškų inhibitoriai |
| Botulino toksinas | |

Paaiškinimai:

AKF – angiotenziną konvertuojantis fermentas,

ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai,

BDZ – benzodiazepinai,

NMB – neu-roraumeniniai blokatoriai,

SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai,

TCA – tricikliai antidepresantai.

Kiti veiksniai, provokuojantys miastenijos simptomus

Nors miastenija dažniausiai siejama su fiziniu krūviu, kai kuriais atvejais simptomų pablogėjimą gali sukelti ir kiti išoriniai ar vidiniai veiksniai. 2 lentelėje apibendrinti paskutinių penkerių metų (2019–2024 m.) moksliniai tyrimai, kuriuose analizuoti kiti miastenijos simptomus bloginantys veiksniai. Pažymėtina, kad kai kurie veiksniai, pavyzdžiui, šiluma, kaip miasteniją provokuojantis veiksnys žinomas jau seniai, tačiau A. C. Hartford ir kt. atliktas kokybinis tyrimas dar kartą tai patvirtino ir papildė šias žinias empiriniais duomenimis – pacientai nurodė konkrečius simpto-mus, tokius kaip dipolija ar ptozė, kurie pasireiškėdavo esant aukštai aplinkos temperatūrai [45]. Skydliaukės sutrikimai, ypač autoimuninės kilmės, dažnai pasireiškia kartu su miastenija. Paste-bėtas ryšys tarp Graveso ligos ir padidėjusio miastenijos dažnio bei sunkumo [46]. Psichoemo-cinės būklės, pavyzdžiui, depresija ir stresas, taip pat daro įtaką ligos eigai – jie ne tik pablogina pacientų gyvenimo kokybę, bet ir padidina atkryčio riziką [47]. Infekcijos, ypač kvėpavimo takų, yra dažnas miastenijos paūmėjimo veiksnys dėl imuninės sistemos reaktyvacijos [48]. Miego su-trikimai (pvz., nemiga) pablogina nervų sistemos regeneracinius procesus ir yra susiję su padi-dėjusiu raumenų nuovargiu [49].

2 lentelė. Kiti veiksniai, provokuojantys miastenijos simptomus (2019–2024 m. duomenys)

| Autorius | Miasteniją provokuojantis veiksnys | Veikimo mechanizmas | Pagrindinės išvados |
|-----------------------------|------------------------------------|--|--|
| Hartford A. C. ir kt. [45] | Šiluma | Šiluma ir padidėjusi kūno temperatūra destabilizuoja AChR ir sutrikdo ACh išsiskyrimą | 24 tiriamieji asmenys įvardijo šilumą kaip veiksnį, provokuojantį rankų, kojų, kaklo raumenų silpnumą, bulbarinius simptomus, kvėpavimo sutrikimą, akių simptomus (diplopiją, akių vokų ptozę) |
| Virameteekul S. ir kt. [46] | Skyd liaukės ligos | Nors patogeninis ryšys tarp šių dviejų būklių nėra iki galo aiškus, manoma, kad pasireiškia imunologinis kryžminis reaktyvumas tarp neuroraumeninės jungties ir skyd liaukės komponentų | 97 tiriamiesiems buvo diagnozuotas skyd liaukės funkcijos sutrikimas kartu su miastenija. Nustatyta, kad miastenija sergančių pacientų skaičius didesnis sergant Graveso liga ir Hašimoto tiroiditu |
| Bogdan A. ir kt. [47] | Depresija | Pacientams, sergantiems miastenija, gali pasireikšti lėtinis pagumburio–hipofizės–antinksčių ašies ir imuninės sistemos reguliacijos sutrikimas, kuris ne tik pablogina ligą, bet ir sukelia antrines psichopatologines anomalijas | Standartizuotais testais įvertinus 155 miastenija sergančių asmenų psichologinę būklę paaiškėjo, kad didesnis depresijos simptomų balas bei aukštesnis streso ir neurotiškumo lygis reikšmingai koreliavo su dažnesniais miastenijos simptomų atkryčiais |
| Gilhus E. N. [48] | Kvėpavimo takų infekcijos | Sukeliama kryžminė imuninių ląstelių reaktyvacija ir aktyvuojami autoreaktyvūs T ir B limfocitai, sustiprinama autoimuninė ataka prieš neuroraumeninę jungtį | Trečdalis miastenijos simptomų pablogėjimo atvejų susiję su infekcijomis. Jos gali atsirasti ir kaip antrinė būklė dėl kvėpavimo raumenų silpnumo |
| Andersen K. L. ir kt. [49] | Nemiga | Dėl nemigos sutrinka įprastiniai atkuriamieji nervų sistemos procesai, dėl to sukeliama autonominiai sutrikimai ir pabloginamas ligos sunkumas | Iš 779 miastenija sergančių tiriamųjų 55 proc. jų nustatyta nemiga (ISI balas ≥ 8). Prasta miego kokybė turėjo didelę įtaką su miastenija susijusiam nuovargiui |

Paaiškinimai:

ACh – acetilcholinai,

AChR – acetilcholino receptoriai,

ISI – nemigos sunkumo indeksas (angl. *Insomnia severity index*).

Miastenijos simptomų paūmėjimą gali sukelti įvairūs papildomi veiksniai: nuo šilumos ir infekcijų iki psichologinio streso, miego trūkumo ar kitų autoimuninių ligų. Atkreipiant dėmesį į šiuos veiksnius gydymo procese, galima geriau suprasti ligos paūmėjimus, individualizuoti gydymą kiekvienam pacientui, taikyti prevencines priemones ir užkirsti kelią komplikacijoms. Nau-

jausi moksliniai tyrimai ne tik patvirtina seniau žinomus faktus, bet ir atskleidžia naujų aspektų, turinčių reikšmės geresnei pacientų priežiūrai.

Išvados

Apibendrinus galima teigti, kad miastenija yra sudėtingas neuroraumeninis sutrikimas, kurio simptomai gali pablogėti dėl įvairių veiksnių. Nėštumas gali sukelti ligos eigos pablogėjimą ar net išprovokuoti miasteninę krizę, todėl svarbi miastenija sergančių nėščiųjų priežiūra ir ligos valdymas, kad būtų užkirstas kelias simptomų paūmėjimui. Įvairių vaistų vartojimas, įskaitant kai kurių grupių antibiotikus, beta adrenoblokatorius, anestezijos metu naudojamus preparatus, antidepresantus, magnio preparatus, imuninės kontrolės patikros taškų inhibitorius ir botulino toksiną, gali sutrikdyti impulso perdavimą neuroraumeninėje jungtyje ir pabloginti miastenijos simptomus. Svarbu nepamiršti ir kitų aplinkos, psichologinių ir fiziologinių stresorių, kurie taip pat gali prisidėti prie simptomų pablogėjimo, pavyzdžiui, šiluma, depresija, nemiga, kvėpavimo takų infekcijos ir skydliaukės ligos. Miastenijos simptomus provokuojančių veiksnių supratimas yra svarbus siekiant gerinti pacientų ligos eigą ir parenkant individualizuotą gydymo planą. Todėl svarbu, kad ateityje būtų atlikta daugiau tyrimų, siekiančių išsiaiškinti įvairių veiksnių įtaką miastenijai, kad galėtume sumažinti jų poveikį ir pagerinti pacientų, sergančių miastenija, gyvenimo kokybę.

Praktinės rekomendacijos

1. Gydytojai turėtų atsargiai skirti vaistus, kurie gali pabloginti miastenijos simptomus. Svarbu kruopščiai peržiūrėti paciento esamą ir ruošiamą medikamentinio gydymo planą, kad būtų išvengta farmakoterapijos sukkelto ligos paūmėjimo.
2. Prieš nėštumą rekomenduojama nutraukti teratogeninių vaistų (mikofenolato, metotreksato ir ciklofosfamido) skyrimą likus bent keliems mėnesiams iki pastojimo, taip pat vengti rituksimabo paskyrimo keletą mėnesių prieš planuojant nėštumą. Nėštumo metu saugiais laikomi piridostigminas, prednizolonas ir azatioprinas. Atsižvelgiant į hormoninius bei imuninės sistemos pokyčius nėštumo metu, būtina individualizuota priežiūra ir glaudus bendradarbiavimas su akušeriais ginekologais, siekiant užtikrinti optimalią motinos ir vaisiaus sveikatą.
3. Rekomenduojama reguliariai vertinti pacientų skydliaukės funkciją ir stebėti, ar nepasireiškia psichikos sutrikimai, tokie kaip depresija, nes šios būklės gali pabloginti miastenijos simptomus. Tinkamas šių gretutinių ligų gydymas gali prisidėti prie būklės stabilizavimo.
4. Prieš atliekant chirurgines intervencijas būtina informuoti anesteziologijos komandą, kad pacientui diagnozuota miastenija. Operacijų metu vengti naudoti depoliarizuojančius neuroraumeninius blokatorius, pirmenybę teikti nedepoliarizuojantiems neuroraumeniniams blokatoriams. Neuroraumeninio blokatoriaus veikimui įvertinti rekomenduojama naudoti keturių impulsų mėginio atsakymo išraišką (angl. *train-of-four*, TOF).
5. Informuoti pacientus apie neigiamą šilumos ir prastos miego kokybės poveikį miastenijos simptomams. Miego higienos laikymasis ir perkaitimo vengimas gali padėti sumažinti simptomų paūmėjimus.
6. Svarbu mokyti pacientus atpažinti ankstyvus būklės paūmėjimo požymius ir kuo skubiau informuoti gydytojus apie simptomų blogėjimą ar nepageidaujamas reakcijas, siekiant išvengti sunkių komplikacijų.

Literatūra

1. Suresh AB, Asuncion RMD. Myasthenia gravis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>
2. do Vale Pascoal Rodrigues PR, Kay CSK, Ducci RDP, et al. Triple-seronegative myasthenia gravis: Clinical and epidemiological characteristics. *Arq Neuropsiquiatr* 2024; 82(1): 1–7. doi: 10.1055/s-0044-1779052
3. García Estévez DA, Pardo Fernández J. Myasthenia gravis. Update on diagnosis and therapy. *Med Clin* 2023; 161(3): 119–27. doi: 10.1016/j.medcli.2023.04.006
4. Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve* 2023; 68(1): 8–19. doi: 10.1002/mus.27832
5. Sciancalepore F, Lombardi N, Valdiserra G, et al. Prevalence, incidence, and mortality of myasthenia gravis and myasthenic syndromes: A systematic review. *Neuroepidemiology* 2025; 59: 579–92. doi: 10.1159/000539577
6. Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B. Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *J Clin Med* 2021; 10(11): 2235. doi: 10.3390/jcm10112235
7. Vissing J, Atula S, Savolainen M, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark, Finland and Sweden: A population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024; 95(10): 919–26. doi: 10.1136/jnnp-2023-333097
8. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 60(6): 693–9. doi: 10.1002/mus.26689
9. Kumar L, Kachhadia MP, Kaur J, et al. Choices and challenges with treatment of myasthenia gravis in pregnancy: A systematic review. *Cureus* 2023; 15(7): e42772. doi: 10.7759/cureus.42772
10. Gilhus NE. Myasthenia gravis can have consequences for pregnancy and the developing child. *Front Neurol* 2020; 11: 554. doi: 10.3389/fneur.2020.00554
11. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Exacerbations of autoimmune diseases during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(6): 101321. doi: 10.1016/j.beem.2019.101321
12. Roche P, Bouhour F. Myasthenia gravis and pregnancy. *Rev Neurol* 2021; 177(3): 215–9. doi: 10.1016/j.neurol.2020.09.015
13. Tanacan A, Fadiloglu E, Ozten G, Gunes AC, Orgul G, Beksac MS. Myasthenia gravis and pregnancy: Retrospective evaluation of 27 pregnancies in a tertiary center and comparison with previous studies. *Ir J Med Sci* 2019; 188(4): 1261–7. doi: 10.1007/s11845-019-02029-0
14. Alharbi M, Menon D, Barnett C, Katzberg H, Sermer M, Bril V. Myasthenia gravis and pregnancy: Toronto Specialty Center experience. *Can J Neurol Sci* 2021; 48(6): 767–71. doi: 10.1017/cjn.2021.2
15. Thai TN, Sarayani A, Wang X, Albogami Y, Rasmussen SA, Winterstein AG. Risk of pregnancy loss in patients exposed to mycophenolate compared to azathioprine: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(6): 716–24. doi: 10.1002/pds.5017
16. Shah S, Eckstein C. B cell depletion and pregnancy: Review and applications for MS treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 33: 153–7. doi: 10.1016/j.msard.2019.06.003
17. Merz WM, Fischer-Betz R, Hellwig K, Lamprecht G, Gembruch U. Pregnancy and autoimmune disease: Diseases of the nervous system, connective tissue, and the bowel. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119(9): 145–56. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0353
18. Banner H, Niles KM, Ryu M, Sermer M, Bril V, Murphy KE. Myasthenia gravis in pregnancy: Systematic review and case series. *Obstet Med* 2022; 15(2): 108–17. doi: 10.1177/1753495X211041899
19. Draxler J, Meisel A, Stascheit F, et al. Pregnancy in myasthenia gravis: A retrospective analysis of maternal and neonatal outcome from a large tertiary care centre in Germany. *Arch Gynecol Obstet* 2024; 310(1): 277–84. doi: 10.1007/s00404-024-07436-y
20. Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezanian K. Drugs that induce or cause deterioration of myasthenia gravis: An update. *J Clin Med* 2021; 10(7): 1537. doi: 10.3390/jcm10071537
21. Marriott M, Schwery A, VandenBerg A. Myasthenia gravis: What does a pharmacist need to know? *Am J Heal Pharm* 2023; 80(5): 249–57. doi: 10.1093/ajhp/zxac343
22. Pham Nguyen TP, Leonard CE, Bird SJ, Willis AW, Hamedani AG. Pharmacosafety of fluoroquinolone and macrolide antibiotics in the clinical care of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2021; 64(2): 156–62. doi: 10.1002/mus.27230

23. Krenn M, Grisold A, Wohlfarth P, et al. Pathomechanisms and clinical implications of myasthenic syndromes exacerbated and induced by medical treatments. *Front Mol Neurosci* 2020; 13: 156. doi: 10.3389/fnmol.2020.00156
24. Vacchiano V, Solli P, Bartolomei I, Lai G, Liguori R, Salvi F. Exacerbation of myasthenia gravis after amoxicillin therapy: A case series. *Neurol Sci* 2020; 41(8): 2255–7. doi: 10.1007/s10072-020-04387-5
25. Petrucelli N, Barra ME, Koehl JL. Evaluation of medication exposure on exacerbation of disease in patients with myasthenia gravis. *Neurohospitalist* 2024; 14(1): 52–7. doi: 10.1177/19418744231206256
26. Crescioli G, Finocchietti M, Paoletti O, et al. Potentially inappropriate drug use in myasthenia gravis: A real-world population-based cohort study in Italy. *Front Neurol* 2023; 14: 1–11. doi: 10.3389/fneur.2023.1293626
27. Trillenber P, Katalinic A, Thern J, Graf T. The risk of worsening of myasthenia by cardiovascular medication as reflected by reporting frequency. *Eur J Neurol* 2021; 28(9): 2965–70. doi: 10.1111/ene.14996
28. Kaye AD, Villafarra EA, Everett ES, et al. Safety and efficacy of sugammadex in management of patients with myasthenia gravis undergoing general anesthesia: A systematic review. *Heliyon* 2025; 11(2): e41757. doi: 10.1016/j.heliyon.2025.e41757
29. Van Den Bersselaar LR, Snoeck MMJ, Gubbels M, et al. Anaesthesia and neuromuscular disorders: What a neurologist needs to know. *Pract Neurol* 2020; 21(1): 1–14. doi: 10.1136/practneurol-2020-00263
30. Cook D, Simons DJ. Neuromuscular blockade. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 13, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538301/>
31. Radkowski P, Oniszczyk H, Opolska J, Podlińska I, Pawluczuk M, Onichimowski D. A review of muscle relaxants in anesthesia in patients with neuromuscular disorders including Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, Duchenne muscular dystrophy, Charcot-Marie-Tooth disease, and inflammatory myopathies. *Med Sci Monit* 2024; 30: e945675. doi: 10.12659/MSM.945675
32. Nadali J, Ghavampour N, Beiranvand F, et al. Prevalence of depression and anxiety among myasthenia gravis (MG) patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2022; 13(1): e2840. doi: 10.1002/brb3.2840
33. Arce MI, Breetz KA, Martin CA. Treatment of depression in adolescents with myasthenia gravis. *Cureus* 2024; 16(4): e58408. doi: 10.7759/cureus.58408
34. Garcia Pereira B, Barreto Alcântara GJ, Garcia de Alencar JC, de Paula Pessoa RM. The difficult management of depressive symptoms in a patient with myasthenia gravis: A case report. *Salud, Cienc y Tecnol* 2025; 5: 984. doi: 10.56294/saludcyt2025984
35. Mihalache OA, Vilciu C, Petrescu DM, et al. Depression: A contributing factor to the clinical course in myasthenia gravis patients. *Medicina (Kaunas)* 2023; 60(1): 56. doi: 10.3390/medicina60010056
36. Jordan H, Ortiz N. Management of insomnia and anxiety in myasthenia gravis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2019; 31(4): 386–91. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18120383
37. Jessop K. Intravenous magnesium sulfate inducing acute respiratory failure in a patient with myasthenia gravis. *BMJ Case Rep* 2022; 15(6): e250455. doi: 10.1136/bcr-2022-250455
38. Almohamed A, Karaja S, Qatza A, et al. An unusual initiation of an ocular form of MuSK-positive myasthenia gravis after magnesium administration: A rare case report. *Ann Med Surg* 2024; 86(7): 4231–5. doi: 10.1097/MS9.0000000000002193
39. Gao W, Wu L, Jin S, et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitors in a case with adverse events inducing myasthenia gravis. *J Immunother Cancer* 2022; 10(11): e005970. doi: 10.1136/jitc-2022-005970
40. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19(4): 479–88. doi: 10.1080/14740338.2020.1738382
41. Marco C, Simó M, Alemany M, et al. Myasthenia gravis induced by immune checkpoint inhibitors: An emerging neurotoxicity in neuro-oncology practice: Case series. *J Clin Med* 2022; 12(1): 130. doi: 10.3390/jcm12010130
42. Kaira K, Mouri A, Imai H, Yamaguchi O, Kagamu H. Clinical issue of myasthenia gravis related to immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2024; 26(9): 1113–9. doi: 10.1007/s11912-024-01571-0
43. Rho NK, Han KH, Kim HS. An update on the cosmetic use of botulinum toxin: The pattern of practice among Korean dermatologists. *Toxins (Basel)* 2022; 14(5): 329. doi: 10.3390/toxins14050329
44. Ma Q, Ran H, Ou C, et al. Is myasthenia gravis a contraindication for botulinum toxin? *J Clin Neurosci* 2022; 95: 44–7. doi: 10.1016/j.jocn.2021.11.010

45. Hartford CA, Sherman SA, Karantzoulis S, et al. Experience of daily life with generalized myasthenia gravis: A qualitative investigation and assessment of instrument content validity. *Neurol Ther* 2023; 12(6): 2079–99. doi: 10.1007/s40120-023-00544-y
46. Virameteekul S, Charoensri S, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Concurrence of myasthenia gravis and thyroid disorders: A retrospective database study. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2019; 34(2): 153–7. doi: 10.15605/jafes.034.02.05
47. Bogdan A, Barnett C, Ali A, et al. Prospective study of stress, depression and personality in myasthenia gravis relapses. *BMC Neurol* 2020; 20(1): 1–6. doi: 10.1186/s12883-020-01802-4
48. Gilhus NE. Myasthenia gravis, respiratory function, and respiratory tract disease. *J Neurol* 2023; 270(7): 3329–40. doi: 10.1007/s00415-023-11733-y
49. Andersen LK, Aadahl M, Vissing J. Fatigue, physical activity and associated factors in 779 patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2021; 31(8): 716–25. doi: 10.1016/j.nmd.2021.05.007