

TOXICKÉ A LÉKOVÉ MYOPATIE

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika LF MU a FN v Brně

K relativně častým toxickým nelékovým myopatiím patří alkoholická myopatie, zejména její akutní forma (alkoholická rabdomyolýza). Postihuje až 1/10 alkoholiků přijatých do nemocnice a manifestuje se bolestí v dolních končetinách následovanou slabostí a v těžších případech až myoglobinurií. K nově popsaným jednotkám patří myopatie kritického stavu, rozvíjející se u značné části nemocných v kritického stavu provázeném sepsí, multiorgánovým selháním a u části případů po předchozí léčbě kortikosteroidy a blokátory nervosvalového přenosu.

K nejzávažnějším a nejčastějším lékovým myopatiím patří steroidní myopatie (způsobená zvýšeným katabolizmem svalových proteinů), nekrotizující myopatie při léčbě statiny, fibráty či cyklosporinem a mitochondriální myopatie při léčbě AIDS zidovudinem. Ke specifickým komplikacím farmakologické léčby se současným svalovým postižením patří neuroleptický maligní syndrom a syndrom maligní hypertermie.

Klíčová slova: toxické myopatie, lékové myopatie, myopatie kritického stavu.

1. Toxické myopatie (nelékové)

1.1. Alkoholická myopatie

V současné době zahrnuje spektrum myopatií asociovaných s chronickým alkoholizmem tři klinické jednotky (5):

- akutní nekrotickou alkoholickou myopatií
- hypokalemickou myopatií
- chronickou alkoholickou myopatií.

1.1.1. Akutní alkoholická nekrotická myopatie (alkoholická rabdomyolýza)

Postihuje více než 10% alkoholiků přijatých do nemocnice pro některou z komplikací chronického alkoholizmu (18). Etiopatogeneze není přesně známa, předpokládán přímý toxický efekt je odvozen od experimentálních nálezů (22). Není vyloučena ani metabolická etiologie, neboť u alkoholiků existují odchylky v produkci laktátu během zátěžového ischemického testu (16).

Akutní rabdomyolýza se rozvine obvykle uprostřed období intenzivního záchvatu pití u chronického alkoholika (31), ale i po ojedinělém alkoholickém excessu či v období abstinenční epizody. Prvními symptomy jsou bolest a otoky svalů dolních končetin provázené krampy (31). Nejčastěji jsou v úvodu postiženy svaly lýtek a peroneální svalové skupiny. V případě postižení lýtkových svalů může začátek připomínat tromboflebitidu. V těžších případech je svalové postižení širší až generalizované a může vést k akutní rabdomyolýze s myoglobinurií, komplikovanou až akutním renálním selháním. Příznaky rabdomyolýzy se mohou kombinovat s abstinenčními příznaky (tremor, halucinóza, delirium tremens), ale svalové příznaky obvykle předcházejí. Mohou být přítomny i příznaky současné kardiomyopatie.

Laboratorně dochází k vzestupu kreatinínázy (CK) a myoglobinu během 48–72 hodin, k normalizaci dochází obvykle do 7–10

dnů (23). Svalová biopsie a EMG odpovídají obrazu nekrotizující myopatie.

Onemocnění má monofázický průběh a symptomy se rozvíjejí během několika hodin až dnů a obvykle odezní do několika týdnů, vzácně trvá slabost až několik měsíců (31). Jedinci, kteří prodělali ataku akutní rabdomyolýzy, mají zvýšenou dispozici k opakování příhody (7).

1.1.2. Akutní hypokalemická myopatie

Postihuje až 18% jedinců s alkoholickým abstinenčním syndromem (30). Na rozdíl od akutní rabdomyolýzy dominuje slabost pletencového svalstva, která se rozvine během několika hodin až dnů (31). Hladina kalia v séru je snížena na hodnoty mezi 1,5–2,5 mmol/l a hladina CK v séru je zvýšena. Příčinou hypokalemie u chronického alkoholizmu jsou obvykle gastrointestinální poruchy spojené se zvracením a průjmy. Léčba spočívá v korekci hypokalemie. Příznaky se normalizují během několika dnů až týdnů.

1.1.3. Chronická alkoholická myopatie

Tato jednotka není jednoznačně definována. Dominuje slabost pletencového svalstva, chybí bolest, reflexy a citlivost jsou zachovány. Biopsie ukazuje pouze nespecifické změny, EMG obraz odpovídá ne-nekrotizující myopatii s absencí spontánní aktivity a myopatickým typem změn morfologie akčních potenciálů motorických jednotek. Patofyziologie chronického postižení svalů u chronického alkoholizmu není známa; předpokládá se nutriční deficit (26), porucha syntézy proteinů a poškození volnými radikály (24).

Zvýšení CK v séru bez klinických příznaků myopatie se objevuje u 3/5 nemocných přijatých do nemocnice pro akutní alkoholovou intoxikaci (23) a u 1/5 chronických

alkoholiků; tato jednotka je označována jako „asymptomatická“ (31) či „subklinická“ alkoholická myopatie (22). Patofyziologie není známa.

1.2. Myopatie kritického stavu

Byla poprvé popsána v roce 1977 (19) jako kvadruplegie u astmatika, který byl léčen vysokými dávkami hydrokortizonu a nedepolarizujícího blokátoru nervosvalového přenosu (NBPN) pankuronia. Od té doby byla jednotka popsána v souvislosti s aplikací prakticky všech kortikosteroidů a řady NBPN a postupně označena jako akutní hydrokortizonová myopatie (19), akutní kvadruplegická myopatie (13), nekrotizující myopatie (12), myopatie silných vláken („thick filament myopathy“) (27) či myopatie kritického stavu (CIM) (11).

Existuje řada důkazů, že CIM je heterogenní onemocnění, ve které může vyústit řada patogenetických dějů (14). Současné myotoxické působení kortikosteroidů a NBPN je sice podpořeno experimentálními nálezy, v poslední době však přibývá popisů CIM i bez souvislosti s kortikosteroidy a NBPN. Existují alternativní hypotézy, považující CIM za katabolický proces v důsledku sepse a uvolnění prozánětlivých cytokinů nebo za poruchu excitability svalové membrány v důsledku porušené regulace iontových kanálů. V současné době se začíná na CIM spolu s CIP pohlížet ne jako na komplikaci kritického stavu s multiorgánovým selháním, ale spíše na jeho součást (další orgánové – neuromuskulární – selhání), označovanou jako polyneuromyopatie kritického stavu (CIPM) (8).

Výskyt CIM není přesně znám, neboť diferenciální diagnostika oproti CIP je obtížná pro překrývání elektrofyziologických a zčásti i histopatologických známek obou typů postižení a zejména pro jejich častou asociaci. CIP postihuje přibližně 70% nemocných se známými syndromy systémové zánětlivé odpovědi

(SIRS) (32), který je přítomen u 20–50% všech nemocných na jednotkách intenzivní péče (29). Systematické studie hodnotící výskyt CIP a CIM ukazují, že postižení kosterních svalů je v rámci kritického stavu minimálně stejně časté jako postižení periferního nervstva, a že předchází studie výskyt CIM podhodnotily (4).

Klinicky se onemocnění manifestuje generalizovanou svalovou slabostí, která se u kriticky nemocného obvykle manifestuje ve stadiu odpojování od ventilátoru. Slabost na rozdíl od většiny myopatií postihuje proximální i distální svaly či dominuje distální slabost (2), vzácně jsou postiženy okohybné a mimické svaly. Tonus je snížený, postupně se rozvíjí svalové atrofie, reflexy mohou být normální, snížené až atypicky nevybavné. Citlivost je typicky neporušená, často však dochází k překrývání se známkami CIP.

Zlatým standardem v diagnostice CIM zůstává svalová biopsie, která prokazuje tři typy patologických změn:

- atrofii vláken typu 2 (9, 17) – také tzv. „disuse atrophy“
- nekrozu svalových vláken, kolísající od mírné disperzní až po těžkou panfascikulární nekrozu charakteru rabdomyolýzy se zvýšením CK a myoglobinurii postižující vlákna obou typů bez přítomnosti zánětlivého infiltrátu (12, 17, 33)
- selektivní ztrátu silných (myosinových) filament, patrnou zejména při elektronmikroskopickém vyšetření (1, 17, 27) – tzv. myopatie silných filament či myopatie se ztrátou myozinu.

Zvýšení CK v séru je nespecifické, bývá přítomno i u nemocných s jasným obrazem CIP a u části kriticky nemocných bez známek nervosvalového postižení.

Elektrofyzilogické vyšetření může detekovat senzitivní polyneuropatii, neodliší však spolehlivě akutní nekrotizující myopatii od akutní axonální motorické neuropatie. Pomocí techniky přímé svalové stimulace lze detekovat poruchu excitability sarkolemy.

Od CIPM je nutné diferencovat další příčiny svalové slabosti u nemocného v kritickém stavu, zejména perzistující neuromuskulární blokádu (je změněná farmakokinetika NBNP – 6) a další neuromuskulární onemocnění jako příčinu či komplikaci kritického stavu (zejména Guillain-Barréův syndrom), případně dekompenzaci preexistujícího nervosvalového onemocnění (např. svalové dystrofie, polymyozitidy).

Kauzální léčba není známa. Preventivně je třeba omezit vliv potenciálně významných etiologických činitelů, tj. omezit či vyvarovat se aplikace NBNP, minimalizovat dávky kortikosteroidů, intenzivně léčit septický stav (antibiotika, podpora oběhu, zamezení malnu-

trice). Po odeznění kritického onemocnění je na místě časná mobilizace a rehabilitační péče. Pokud nemocní přežijí kritický stav, může být prognóza CIM dobrá.

2. Lékové myopatie

2.1. Klasifikace

Nežádoucí efekt léků na svaly se může projevit celou škálou poškození od nejlehčích až po nekrotizující proces. Jedno z možných dělení polékových myopatií přihlíží zejména ke klinické manifestaci a rozlišuje (15):

- A. bezbolestné myopatie, které se dále dělí na ty, které nejsou provázeny neuropatií (kortikosteroidy) a s neuropatií (kolchicin, chlorochin) a myastenii (D-penicilamin, antibiotika, beta-blokátory)
- B. bolestivé myopatie s neuropatií a bez ní; bolestivé myopatie se zánětlivou složkou včetně polymyozitidy (D-penicilamin, cimetidin, zidovudin) a myopatie bez zánětlivé složky (clofibrat, statiny, cyklosporin). Bolestivá myopatie s eosinofilií spojená s neuropatií bývá po L-tryptofanu.

Některé léky způsobují jeden specifický typ poškození svalů, u jiných najdeme více procesů z uvedené škály. Většinou se poruchy týkají izolovaně kosterních svalů, některé léky ale poškozují současně i myokard. Klinické projevy polékových myopatií se neliší od jiných svalových onemocnění. Většinou ustupují po snížení dávky léku nebo po jeho vysazení. Kombinace léků (např. fibráty a statiny nebo cyklosporin a kolchicin) mohou vést k těžkým myopatiím.

Poněkud přesnější je rozdělení podle histologických nálezů (15):

- A. nekrotizující myopatie (např. u statinů)
- B. vakuolární myopatie (např. u amiodaronu)
- C. mitochondriální myopatie (např. u zidovudinu)
- D. zánětlivé myopatie (např. u D-penicilaminu).

Histologické nálezy napomáhají v určení etiologie asi v 65% případů, v 10% bývají negativní a v 25% jsou nespecifické (10).

Mezi specifické polékové syndromy postižující kromě kosterního svalstva i další orgány a systémy patří syndrom maligní hypertermie a neuroleptický maligní syndrom (viz 2.7. a 2.8).

2.2.1. Steroidní myopatie

Patří mezi myopatie z poruchy syntézy proteinů či jejich zvýšeného katabolismu, vyvolaného chronickým užíváním glukokortikoidů nebo jejich vysokými hladinami vzniklými endogenně. Histologicky jde o prostou

atrofii predilekčně postižující svalová vlákna typu 2. Ovlivnění svalstva je přímo úměrné dávce a době podávání kortikosteroidů. Vzácně se myopatie manifestuje dříve než za čtyři týdny podávání (3). Větší tendenci k rozvoji myopatie mají fluorované kortikosteroidy. Kromě katabolického efektu mohou kortikosteroidy vést ke svalové slabosti rovněž mechanismem hypokalemie.

Klinicky se steroidní myopatie manifestuje pozvolným rozvojem slabosti končetin, především v oblasti pletence pánevního (zejména iliopsoas a kvadriceps); slabost je provázena rozvojem svalové atrofie a je obvykle nebolestivá, jen zřídka je provázena myalgiemi. Nejsou postiženy sfinktery, bulbární a obličejové svaly. Reflexy šlachové a okosticové jsou nepostiženy. Současně jsou obvykle přítomny příznaky hyperkorticizmu (cushingoidní obličej, akne).

Hladina CK v séru je obvykle normální stejně jako EMG nálezy. Svalová biopsie vykazuje nespecifické změny nebo selektivní atrofii 2. typu a je indikována pouze v případě diagnostických pochyb. Diferenciálně diagnosticky je obtížné odlišit steroidní myopatii od zhoršení v důsledku exacerbace základního onemocnění, pro které je nemocný léčen kortikosteroidy a které samo vede ke svalové slabosti, zejména pak v případně zánětlivých myopatiích.

Pro steroidní myopatii u zánětlivé myopatie léčené kortikosteroidy nesvědčí z klinického pohledu:

- rozvoj slabosti na počátku podávání kortikoidů (tam je třeba reagovat pokračováním v jejich podávání, případně zvýšením jejich dávky)
- slabost není provázena jinými známkami hyperkorticizmu, zejména cushingoidním habitem
- slabost postihuje i flexory hlavy
- slabost vzniká při dávce kortikosteroidů nižší, než je ekvivalent 30mg prednisonu denně
- chybění zlepšení svalové síly po izometrickém cvičení.

Určitou možnost diferenciace atrofie a zánetu nabízí magnetická rezonance.

Léčebně je třeba nejdříve snížit dávku kortikosteroidů (alespoň na dávku odpovídající ekvivalentu 30mg prednisonu či nižší), případně je vysadit, pokud to klinický stav umožňuje. Jde-li o Cushingovu chorobu, je třeba léčit její příčinu (např. adenom hypofýzy). Je vhodné změnit fluorizovaný kortikoid za jiný typ. Rozvoj myopatie rovněž zpomaluje zvýšený příjem proteinů a zatížení svalů izometrickými cviky, imobilita naopak rozvoj urychluje. Efekt těchto opatření se bohužel projeví až za několik týdnů, případně měsíců.

12. Nekrotizující myopatie

Jsou charakterizovány histologickými známkami nekrózy až rabdomyolýzy, doprovázené vzestupem CK a myoglobinu v séru a EMG nálezem abnormální spontánní aktivity. Typickým představitelem této skupiny jsou myopatie u léčby hypolipemiky (statiny, fibráty).

K myopatii mohou vést všechny známé statiny. Patofyziologický mechanismus těchto myopatií není zcela jasný. Jednou možností je snížení obsahu cholesterolu jakožto významného stavebního prvku v sarkolemě, což vede k její nestabilitě a propustnosti. Statiny však porušují i funkci mitochondrií, další možností je přímá myotoxická. Celková frekvence myopatických příznaků je 10–15% a je závislá na dávce. Nejčastější jsou izolované myalgie (v 6–14%), které se rozvíjejí 2–3 měsíce od počátku medikace, postihují pletencové svaly či jsou difúzní. Závažnější myopatie se svalovou slabostí, která symetricky postihuje pletencové svaly, se vyskytují v 0,02–2%, rabdomyolýza v 0,5%. Některé léky inhibují degradaci statinů enzymem CYP3A4 a tím zvyšují myotoxicitu statinů (cyklosporin, gembrozil, erytromycin, bezafibrát, verapamil, niacin, grapefruitová šťáva). Např. lovastatin vede k myopatii u 1% nemocných užívajících tento preparát a rabdomyolýza je přítomna asi v 0,04%, pokud se preparát podává izolovaně. V kombinaci s gemfibrozilem však dosahuje riziko vzniku myopatie asi 5%.

K nekrotizující myopatii mohou vést i fibráty, EAC, labetalol, propofol, cyklosporin a tacrolimus.

2.4. Lyzozomální (amfifilní) typ myopatie

Léky vedoucí k tomuto typu myopatie mají hydrofilní skupiny s aminoskupinami s pozitivním nábojem, které reagují s negativně nabitými součástmi fosfolipidů svalové membrány a organel. Tyto léky mohou vést rovněž k neuropatii. EMG nález odráží současné postižení svalu a periferních nervů. CK je obvykle zvýšena. Typickým histologickým rysem je přítomnost vakuol postihující zejména vlákna typu 1 a s pozitivní reakcí na kyselou fosfatázu. K lékům vyvolávajícím tento typ myopatie patří zejména amiodaron, chlorochin, kolchicin a vinkristin.

2.5. Zánětlivé myopatie

D-penicilamin a některé další léky (labetalol, tryptofan, fenytoin, lamotrigin, levodopa, cimetidin a prokainamid) mohou vyvolat zánětlivou myopatii obtížně odlišitelnou od polymyozitidy, včetně kardiomyopatie. Příznaky ustoupí po vysazení léku.

2.6. Mitochondriální myopatie

Myopatie indukovaná léčbou zidovudinem (azidotymidinem – AZT) tvoří v současné době nejčastější příčinu myalgií a svalové únavnosti u nemocných s AIDS (21). Až 8% nemocných léčených zidovudinem má myalgie (25), významná myopatie projevující se slabostí a únavností v oblasti pletencových svalů je přítomna v 1,5% (28). Klinicky prakticky nelze diferencovat AZT-indukovanou myopatii od AIDS-zánětlivé myopatie; zvýšení CK v séru více než 5–10x nad normu však svědčí proti AZT-indukované myopatii. Ve svalové biopsii jsou na rozdíl od myozitidy jen minimální zánětlivé změny. Typicky se nacházejí granulárně degenerovaná svalová vlákna s centrální či sarkolemální akumulací granulárního materiálu, tzv. „ragged red fibers“ a fokální depleci cytochrom-C oxidázy (21). AZT inhibuje aktivitu mitochondriální DNA polymerázy a je považován za specifický mitochondriální toxin. Není však jisté, zda může indukovat myopatii bez přítomnosti viru HIV.

2.7. Celková anestezie a syndrom maligní hypertermie

Některá anestetika (zejména halogenovaná) a depolarizující myorelaxancia (sukcynylcholin) mohou vést k obrazu akutní rabdomyolýzy spojené s hypertermií a metabolickou acidózou. Tento syndrom se závažnou prognózou je označován termínem maligní hypertermie. Alespoň u části nemocných je podmíněn genetickou poruchou vápníkového kanálu, tzv. ryanodinového receptoru.

2.8. Neuroleptický maligní syndrom

Jde o poměrně častý a velmi závažný polékový syndrom, jehož součástí je i významné svalové postižení. I když etiopatogeneze svalového postižení i celého syndromu není jasná, přesto je její znalost významná v rámci diferenciální diagnózy oproti akutním myopatiím a rabdomyolýzám i syndromu maligní hypertermie.

Příčinou je zřejmě náhlý nedostatek dopaminu na dopaminergních synapsích, přibývá však důkazů, že jde o širší postižení vyplývající z nerovnováhy různých transmitterových systémů nervového systému. Syndrom se klasicky rozvíjí po krátkodobém několikadenním, ale i chronickém podání zejména klasických neuroleptik blokujících D2 receptory nebo po vysazení agonistů dopaminových receptorů. Byl však popsán u řady dalších léků včetně atypických neuroleptik, litia a antiepileptik.

Klinicky se stav manifestuje hypertermií, poruchou vědomí, autonomními poruchami a celkovou svalovou ztuhlostí provázenou vzestupem CK v séru, může dojít až k myoglobinurii s následným renálním selháním. Není jasné, zda příčina hypertermie je centrální, či je vyvolána přímou myotoxickou a zdroj hyperpyrexie je spíše ve svalu než v hypothalamu (20).

Podobné příznaky vykazuje rovněž reakce na psychofarmaka postihující serotoninový systém, tzv. toxický serotoninový syndrom.

Léčebně je možno neuroleptický maligní syndrom ovlivnit bromokriptinem a lisuridem působícími na úrovni centrálních dopaminergních receptorů, nebo dantrolenem, který účinkuje na úrovni svalu a zabraňujícím uvolnění kalcia ze sarkoplazmatického retikula svalové buňky.

Literatura

1. Al-Lozi MT, Pestronk A, Yee WC, Flairs N, Cooper J. Rapidly evolving myopathy with myosin deficient muscle fibers. *Ann Neurol* 1994; 35: 273–279.
2. Apte-Kakade F. Rehabilitation of patients with quadriplegia after treatment of status asthmaticus with neuromuscular blocking agents and high dose corticosteroids. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 1024–1028.
3. Ascarí A, Vignos P, Moskowitz R. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976; 61: 485.
4. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1505–1514.
5. Bednarik J, Lukáš Z. Toxické myopatie (nelékové). In: Bednarik J (ed). *Nemoci kosterního svalstva*. Praha: Triton; 2001: 390–403.
6. Bizzarri-Schmid ND, Desai SP. Prolonged neuromuscular blockade with atracurium. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 209–212.
7. Curran JR, Wetmore SJ. Alcoholic myopathy. *Dis Nerv Syst* 1977; 33: 19.
8. De Letter MA, Schmitz P I, Visser L H, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, Van der Meche FG. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 2281–2286.
9. Deconinck N, van Parijs V, Beckers-Bleukx G, van den Bergh P. Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromusc Dis* 1998; 8: 186–192.
10. Fernandez-Sola J, Pedrol E, Masanes F, Casademont J, Grau JM, Urbano-Marquez A. Toxic myopathies: clinical, etiologic, and histologic study of 74 cases. *Med Clin* 1993a; 100: 721–724.
11. Gorson KC, Ropper AH. Generalized paralysis in the intensive care unit: emphasis on the complications of neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *J Int Care Med* 1996; 11: 219–231.
12. Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJM, Griffiths RD, et al. Necrotizing myopathy in critically ill patients. *J Path* 1991; 164: 307–314.
13. Hirano M, Ott BR, Raps EC, et al. Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, non-depolarizing blocking agents, or both. *Neurology* 1992; 42: 2082–2087.
14. Hund EF. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2544–2547.
15. Kadaňka Z. Lékové myopatie. In: Bednarik J (ed). *Nemoci kosterního svalstva*. Praha: Triton; 2001: 361–389.

16. Kanbe K, Nagase M, Udagawa E. Acute alcoholic rhabdomyolysis associated with abnormal ischemic exercise test. *Muscle Nerve* 1993; 11: 1269–1270.
17. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996; 40: 645–654.
18. Lafair JS, Myerson RM. Alcoholic myopathy with special reference to the significance of creatine phosphokinase. *Arch Intern Med* 1968; 122: 417–422.
19. MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977; 2: 615–620.
20. Martin DT, Swash M. Muscle pathology in the neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol* 1987; 235: 120–121.
21. Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, Geny C, Degoul F, Marsac C, Rouillet E, Gherardi R. Zidovudine myopathy: a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol* 1991; 29: 606.
22. Munsat TL, Neustein H, Higgins J, Chui L. Experimental acute alcoholic myopathy. *Neurology* 1973; 23: 407.
23. Myerson RM, Lafair JS. Alcoholic muscle disease. *Med Clin North Am* 1970; 54: 723–730.
24. Preedy VR, Peters TJ. Alcohol and muscle disease. *J Royal Soc Med* 1994; 87: 188–190.
25. Richman DD, Fischl MA, Greico MH, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317: 192–197.
26. Romero JC, Santolaria F, Gonzalez-Reimers E, Diaz-Flores L, et al. Chronic alcoholic myopathy and nutritional status. *Alcohol* 1994; 11: 549–555.
27. Sher JH, Shafiq SA, Schutta HS. Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979; 29: 100–106.
28. Simpson DM, Slasor P, Dafni U, et al. Analysis of myopathy in a placebo controlled zidovudine trial. *Muscle Nerve* 1997; 20: 382–385.
29. Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, et al. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 474–479.
30. Vetter WR, Cohn LH, Reichgott M. Hypokalemia and electrocardiographic abnormalities during acute alcohol withdrawal. *Arch Intern Med* 1967; 120: 536–541.
31. Victor M, Sieb JB. Myopathies due to drugs, toxins and nutritional deficiency. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 1994: 1697.
32. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99: 176–184.
33. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle & Nerve* 1994; 17: 285–292.