

# 重症肌無力症患者的藥物使用

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 童俊欽

中山醫學大學藥理學科講師 李建瑩、蔡敏鈴

## 摘要

重症肌無力症治療藥物常見有乙醯膽素分解酶抑制劑，藉抑制乙醯膽素分解酶活性來增加體內乙醯膽素濃度，進而達到改善肌無力症狀，如果肌無力的症狀單用乙醯膽素分解酶抑制劑沒有辦法控制，才會考慮使用免疫抑制劑或手術治療方式，臨床上也有許多藥物會誘發引起重症肌無力症或惡化肌肉無力症狀，例如麻醉藥、神經肌肉阻斷劑、少數抗生素等，因此肌無力症患者在藥物使用上是極需要注意的。

關鍵字：重症肌無力症、myasthenia gravis、藥物使用

## 壹、前言

隨著醫學進步『肌無力症』逐漸的被了解，在臺灣目前約有三千左右肌無力症病人<sup>1</sup>，其發生率約萬分之1.5，女性最常見的年齡層分佈為20~30歲，男性為50~60歲，而女性較男性發生率約高出1.5倍。

## 貳、病因學

先由字面來看顧名思義，『肌無力症』是指肌肉的無力與疲乏。它是一種慢性的自體免疫疾病，主要的原因是因為神經無法有效的把其訊號乙醯膽鹼 (ACh) 傳至乙醯膽鹼接受器所引起的肌肉無力症狀，也因此藥物亦可能會影響這訊號傳遞使病情加劇，是值得我們一同來了解關心的。

## 參、臨床表徵及診斷

因重症肌無力會影響到許多不同的肌

肉，例如控制眼球運動的肌肉，控制臉上表情、咀嚼、說話、吞嚥的肌肉以及四肢的肌肉。由於每個人受影響的肌肉不同，所以臨床症狀也就不相同。有百分之九十的病人，眼睛週遭的肌肉會受影響，於是出現眼皮下垂或複視的現象，這些病人往往會先求助於眼科醫師。除了眼睛症狀，重症肌無力還會影響其他肌肉，例如吞嚥困難、講話小聲或出現鼻音、下巴往下掉、四肢無力等，最可怕的是呼吸肌肉的無力，嚴重的話會呼吸衰竭，甚至可導致死亡。

診斷方式臨床可用簡單的 fatigue test 方式讓患者持續往上注視天花板，略經一段時間將清楚發現病人產生眼皮下垂 (ptosis)。或經藥物協助診斷，最常使用的藥物為 edrophonium，因為此藥作用快速 (30秒) 且作用時間短 (5分鐘)，觀察的重點為測定肌肉的客觀表現：如提眼瞼肌上抬功能改善。

測試過程中，必須了解有些其它神經肌肉疾病如漸凍人或心理性倦怠症患者會有假陽性反應，當然也有可能產生假陰性反應。此時可考慮以長效型 neostigmine (15毫克口服) 來測試。

## 肆、藥物治療

治療藥物常見有乙醯膽素分解酶抑制劑，藉抑制乙醯膽素分解酶活性來增加體內乙醯膽素濃度，進而達到改善肌無力症狀，如果肌無力的症狀單用乙醯膽素分解酶抑制劑沒有辦法控制，才會考慮使用免疫抑制劑，在經過正確的醫療診斷、藥物使用與妥善照顧，其實病人可以獲得正常的生活品質。以下是相關藥物治療簡介。

### 一、乙醯膽素分解酶抑制劑

Edrophonium 最先被用來做為臨床診斷<sup>2</sup>，其優點為快速作用、半衰期短，其測試劑量：靜脈注射0.1-0.2 mg；若無反應則提高劑量至1-2 mg；劑量最高可使用5-9 mg 緩慢靜脈注射。Pyridostigmine<sup>3</sup> (Mestinon) 為最常用作長期控制症狀藥物，一般口服每天60-1500 mg，一般每日劑量為600 mg，上限劑量1500 mg，注射使用劑量約為口服1/30 或2 mg IV 或 IM，每2-3小時注射。Neostigmine<sup>3</sup> (Prostigmin) 每3-4小時口服15 mg，每日上限劑量375 mg；注射使用劑量為0.5-2.5 mg (IV/IM/SC) 每1-3小時，劑量勿超過每天10 mg。

乙醯膽素分解酶抑制劑所造成副作用大致可分為兩大類，刺激 muscarinic 會產生噁心、嘔吐、腹瀉、腹部絞痛、唾液增加、痰液增加、頭痛、縮瞳、發汗等。而 nicotinic 刺激會產生肌肉痙攣、不自主性收縮或無力等現象。

### 二、類固醇及免疫抑制劑

其次，高劑量類固醇可壓制自體免疫反應，經常與乙醯膽素分解酶抑制劑並用加強改善肌無力症狀，雖然許多文獻指出類固醇治療期間亦可能引起的重症肌無力加重，儘管如此類固醇仍是肌無力患者第一線用藥<sup>4</sup>。免疫抑制劑常見的有 azathioprine (Imuran)、cyclosporine (Neoral、Sandimmune) 等的使用。

### 三、免疫球蛋白<sup>5</sup>

一般而言在重症肌無力危症患者才會考慮使用，使用劑量 IVIG 1 g/kg，臨床回朔性統計 IVIG 在重度患者使用會降低其對類固醇依賴，但對於慢性中度肌無力患者無明顯幫助。

### 伍、其他治療

1. 「血漿置換術」(plasmapheresis) 可直接從血漿中移除乙醯膽素接受器抗體，廣泛型重症肌無力患者血漿內大部分皆有濃度高低不一之“乙醯膽鹼受體抗體”(AChRAb)。血漿析離療法可以使抗體急速下降，並使病情迅速恢復。

2. 「胸腺切除術」(thymectomy) 經右側胸腔利用胸腔鏡施行胸腺切除手術來治療重症肌無力症，手術前不需作例行性血漿置換術，手術時病人在雙管氣管插管麻醉下採左側半躺姿勢。施行胸腺及前縱膈腔脂肪組織切除手術。手術過程僅需要三個壹公分刀口，平均手術時間150分鐘，大多數患者能在手術房或是麻醉恢復室拔除氣管插管，有兩例患者手術後需要使用呼吸器時間較長。經過平均3年的追蹤，九成患者獲得明顯症狀改善<sup>6</sup>。

藥物或其他治療之效果及時效如(表一)。

表一 重症肌無力症治療相關之藥物或其他治療效果及時效<sup>7</sup>

	療效開始時間	最大療效時間
症狀治療		
pyridostigmine	10至15分鐘	2小時
緩慢型免疫療法		
prednisone	2至3週	5至6個月
azathioprine	6至12個月	1至2年
mycophenolate mofetil	4至12個月	1年
cyclosporine	4至6個月	8至12個月
快速型免疫療法		
血漿置換術	1至7天	1至3週
注射免疫球蛋白	1至2週	1至3週
手術		
胸腺切除術	1至10年	1至10年

### 陸、避免使用的藥物

有些藥物可能會影響乙醯膽鹼 (ACh) 傳至乙醯膽鹼接受器進而引起的肌肉無力症狀，因此使病情加劇，是值得我們注意的，例如：aminoglycoside antibiotics、beta blockers、procainamide、quinidine、quinine、和 phenytoin 等藥物，會增加肌無力症狀，而 neuromuscular blocking agents 等，會暴露或惡化肌無力症狀。重症肌無力患者需盡量避免或注意使用藥物如表二。

表二 重症肌無力症患者需注意使用的藥物<sup>7</sup>

	藥理分類	藥物
1	麻醉藥	chloroprocaïne、diazepam、ether、halothane、ketamine、lidocaine、neuromuscular blocking agents、propanidid、procaine
2	抗生素	aminoglycosides：amikacin、gentamicin、kanamycin、neomycin、netilmicin、paromomycin、spectinomycin、streptomycin、tobramycin
		fluoroquinolones：ciprofloxacin、levofloxacin、norfloxacin

	藥理分類	藥物
		其他：ampicillin、clarithromycin、clindamycin、colistin、erythromycin、lincomycin、quinine、telithromycin、tetracyclines
3	抗癲癇藥	gabapentin、phenytoin、trimethadione
4	抗精神病藥	chlorpromazine、lithium、phenothiazines
5	抗風濕藥	chloroquine、penicillamine
6	心血管用藥	beta blockers、bretylum、procainamide、propafenone、quinidine、verapamil and calcium channel blockers
7	類固醇	corticotropin、methylprednisolone、prednisone
8	神經肌肉阻斷劑	botulinum toxin、magnesium sulfate and magnesium salts、methocarbamol
9	眼科製劑	betaxolol、echothiophate、timolol、tropicamide、proparacaine
10	其他	anticholinergics、carnitine、cholinesterase inhibitors、deferoxamine、diuretics、emetine (ipecac syrup)、interferon alpha、iodinated contrast agents、narcotics、oral contraceptives、oxytocin、ritonavir and antiretroviral protease inhibitors、statins、thyroxine

### 柒、結論<sup>8</sup>

正確且按時服用乙醯膽鹼分解酶抑制劑，並記錄服藥時間，以免因忘記或延遲服用而產生肌無力危象如：心搏過快、吞嚥困難、呼吸障礙、嚴重肌肉無力；重複服藥可能造成膽鹼激性危象如：心搏過快、唾液增加、出汗、嚴重肌肉無力、低血壓等。平時防止吞嚥困難造成吸入性肺炎，可於飯前30-45分鐘前服用抗膽鹼酯酶藥物，飯後服藥可減緩藥物引起腸胃道副作用；其次，維持正常、規律生活，注意身體的保養，外出時需配戴記有疾病資料之識別卡，以備緊急需要時可提供急救訊息，總之，要避免過度勞累及壓力過大的環境，盡量保持不讓病情惡化，以免產生危及生命的情況。

## 參考資料：

1. 社團法人中華民國肌無力症關懷協會。http://www.fmg.org.tw/引用日期2011/4/28.
2. M.E. Seybold : The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis. Arch Neurol 43 (1986), pp. 842-843.
3. MICROMEDEX: Pyridostigmine, Neostigmine, Last Modified: August 05, 2010.
4. MICROMEDEX: IVIG, Last Modified: August 05, 2010.
5. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. Apr 18 2005; CD002828.
6. Right Side Approach for Video-Assisted Thoracoscopic Thymectomy in Treating Myasthenia Gravis: Vol.8 No.3 (2003/07), p149-154.
7. Shawn J Bird, MD : Treatment of myasthenia gravis. Up-ToDay 2011.4.
8. 陳虹克：肌無力衛教手冊Q&A。http://jiawey66.myweb.hinet.net/A/areay/Q&A.htm引用日期2011/4/28.

# Pharmaceutical Care for Myasthenia Gravis Patients

Chun-Chin Tong<sup>1</sup>, Chien-Ying Li<sup>2</sup>, Min-Ling Tsai<sup>2</sup>

Department of Pharmacy, Chung Shan Medical University Hospital<sup>1</sup>

Department of Pharmacology, Chung Shan Medical University<sup>2</sup>

## Abstract

Drugs may exacerbate myasthenia. A separate issue is the recognition that some medications can cause a significant increasing of weakness in patients with myasthenia gravis. These include aminoglycoside antibiotics, beta blockers, procainamide, quinidine, quinine, and phenytoin. A number of other drugs may unmask or exacerbate myasthenia gravis, particularly the neuromuscular blocking agents used during anesthesia, which can lead to prolonged postoperative weakness and ventilator dependence.

SUMMER

