

1 例重症肌无力患者的个体化药学服务

陈 岷 杨莉萍* 胡欣

卫生部北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 (北京 100730)

【摘要】 目的: 探讨药师如何对重症肌无力患者提供个体化药学服务。**方法:** 临床药师与临床医师密切配合, 通过药物基因检测、审查药物相互作用、跟踪治疗药物监测结果、进行患者用药教育等方式, 提供药学服务。**结果:** 患者治疗方案调整后, 实验室检查无明显异常, 他克莫司血药浓度达到正常范围, 病情有所改善。**结论:** 临床药师加入临床治疗团队, 提供个体化药学服务可以提高临床药物治疗效果。

【关键词】 重症肌无力; 免疫抑制剂; 药物基因检测; 治疗药物监测; 药物相互作用

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.008

Individualized Pharmaceutical Care in One Patient with Myasthenia Gravis

CHEN Di, YANG Li-ping*, HU Xin. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Ministry of Public Health, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory; National Clinical Center of Respiratory Diseases, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective: To study on the way of pharmacists providing individualized pharmaceutical care to the patients with myasthenia gravis. **Methods:** Clinical pharmacists provide pharmaceutical care to this patient through detecting the drug-related genes, reviewing drug interactions, therapeutic drug monitoring. **Results:** After the adjustment of treatment, laboratory examination of the patient was showed no abnormalities, and the blood concentration of tacrolimus was in the normal range. And at the same time, the patient's condition was improved. **Conclusion:** It is useful in improving the therapeutic effect of clinical medicine with clinical pharmacists joining the clinical team and providing individualized pharmaceutical care.

【Keywords】 myasthenia gravis; immunosuppressive agents; drug gene detection; therapeutic drug monitoring; drug interactions

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是由乙酰胆碱受体抗体介导、细胞免疫依赖、补体参与、主要累及神经肌肉接头突触后膜乙酰胆碱受体的获得性自身免疫性疾病。临床主要表现为部分或全身骨骼肌无力和易疲劳, 活动后症状加重, 经休息或胆碱酯酶抑制剂治疗后症状减轻。主要治疗方法包括: 胆碱酯酶抑制剂治疗、免疫抑制药物治疗、静脉注射丙种

球蛋白、血浆置换、胸腺摘除手术治疗等。由于治疗通常需要使用免疫抑制剂, 而此类药品不良反应大、治疗窗窄, 且环孢素、他克莫司与多种药物存在相互作用, 因此 MG 的治疗需要临床药师提供个体化的药学服务, 包括药物基因检测与治疗药物监测技术为临床药物治疗提供参考依据, 审查药物相互作用调整用药, 观察记录药品不良反应等。

基金项目: 临床药学科国家临床重点专科建设项目 (2014-2018 年)

* 通讯作者: 杨莉萍 E-mail: yanglp_2000@hotmail.com

1 临床资料

患者男, 68 岁, 主因“反复右眼睑下垂 4 年余, 加重伴左眼睑下垂 7 个月”入院。患者 2009 年 2 月无明显诱因出现右眼睑下垂, 伴复视, 四肢无力, 晨轻暮重, 新斯的明试验(+), 考虑重症肌无力, 予甲泼尼龙 24mg, qd 及硫唑嘌呤 50mg · d⁻¹ 治疗后, 症状明显好转。药物逐渐减量, 共服用半年后自行停药, 再次出现右眼睑下垂, 四肢无力, 口服甲泼尼龙后症状有所减轻。2013 年 3 月患者感上述症状有所加重, 伴左眼睑下垂, 双眼视物模糊, 口服硫唑嘌呤 100mg · d⁻¹ 治疗, 无明显好转, 故来我院进一步诊治。

既往有高血压病史 7 年, 血压最高达 160/90mmHg, 现口服缬沙坦 80mg, qd。血脂异常 7 年, 先后使用普伐他汀、辛伐他汀, 现使用辛伐他汀 20mg, qn。查体发现腔隙性脑梗死、甲状腺结节及胆囊结石, 尿道结石术后 7 年。右眼白内障术后 2 年。否认药敏史。

入院诊断考虑肌无力原因待查, MG 可能性大; 高血压病 2 级 极高危组; 血脂异常; 腔隙性脑梗死; 甲状腺腺瘤; 胆囊结石; 右侧输尿管结石术后; 右眼白内障术后。

2 个体化药学服务

2.1 初始治疗方案

患者入院后, 初始治疗主要包括使用溴吡斯的明对症治疗、硫唑嘌呤免疫抑制治疗、缬沙坦降压治疗、辛伐他汀降脂治疗等。患者既往血管 B 超提示动脉粥样硬化, 有脑梗病史, 有糖尿病、高脂血症、血脂异常危险因素, 加用阿司匹林抗聚, 入院当日生化检验结果显示 ALT 90U · L⁻¹、AST 39 U · L⁻¹, 因此加用保肝药物水飞蓟宾葡甲胺片。初始治疗药物见表 1。

根据《重症肌无力诊断和治疗中国专家共识》^[1], 全身型 MG 只要胆碱酯酶抑制剂不足以完全改善症状, 就需要在应用胆碱酯酶抑制剂的基础上, 联合使用糖皮质激素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤或环孢素等免疫抑制剂治疗。患者硫唑嘌呤治疗时间半年余, 但效果不

佳, 可换用其他治疗方案。尽管胸腺切除为治疗 MG 的首选治疗方法, 但考虑该患者入院前服用激素、体型肥胖, 且家属因患者年龄较大不同意手术, 因此暂不行胸腺切除治疗。而大剂量丙种球蛋白冲击治疗价格昂贵, 通常用于危重症患者, 对于该患者暂不考虑。因此对于该患者而言, 激素及免疫抑制剂的使用为备选方案。

2.2 免疫抑制剂个体化用药方案

在调整治疗方案前, 临床药师对患者可能使用的免疫抑制类治疗药物进行相关的药物基因检测, 包括糖皮质激素、硫唑嘌呤、他克莫司, 以协助临床制定治疗方案。

检测结果显示: ①糖皮质激素相关的 *PAI-1* 基因为 4G/5G 杂合型、*ABCB1* 基因野生型。根据现有研究资料显示, 糖皮质激素相关的 *PAI-1* 4G/5G 杂合型, *ABCB1* 3435CC 野生型的患者使用大剂量激素易发生股骨头坏死, *PAI-1* 4G 等位基因发生股骨头坏死的风险高 5G 2~3 倍^[2]。*ABCB1* 3435C 比 T 突变型发生股骨头坏死的风险高。②硫唑嘌呤的相关基因为 *TPMT*1*1* 野生型, 患者 *TPMT* 酶活性正常, 不属于 *TPMT*3C* 突变者骨髓抑制的高风险人群。③他克莫司相关基因为 *CYP3A5*1*1* 野生型, 预测达目标浓度, 药物需要量大。研究显示, 他克莫司 *CYP3A5*1* 等位基因携带者肠道及肝脏中 *CYP3A5* 表达较高, *CYP3A5*3* 表达非常低, 使携带 *CYP3A5*3* 等位基因的患者服用同等剂量的他克莫司, 其血药浓度高, 而携带 *CYP3A5*1* 等位基因的患者, 尤其是纯合子,

表 1 重症肌无力 (MG) 初始治疗药物

| 药品名称 | 用量 | 用法用量 |
|----------|-------|---------|
| 溴吡斯的明片 | 60mg | 口服, tid |
| 消旋山莨菪碱片 | 5mg | 口服, tid |
| 硫唑嘌呤片 | 50mg | 口服, bid |
| 阿司匹林肠溶片 | 0.1g | 口服, qd |
| 缬沙坦胶囊 | 80mg | 口服, qd |
| 辛伐他汀片 | 20mg | 口服, qn |
| 水飞蓟宾葡甲胺片 | 100mg | 口服, tid |

血药浓度明显偏低^[3]。

结合药物基因检测的结果与临床情况,临床药师建议:该患者属于股骨头坏死的高风险人群,且为老年,有高血压、高脂血症病史,因此暂不考虑使用大剂量激素冲击的治疗。尽管患者 TPMT 酶活性正常,但是既往使用效果不佳,因此不再继续使用硫唑嘌呤。根据他克莫司相关的基因检测结果与患者体重,预计该患者需要使用较大剂量达到目标治疗浓度,因此建议增至 $3\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 达稳后查血药浓度。这样,可缩短他克莫司达到稳态目标浓度的时间,减少医疗费用。临床医生接受建议,经患者知情同意后,最终确定使用他克莫司进行免疫抑制治疗。

2.3 降脂药物个体化选择

患者既往血管 B 超提示动脉粥样硬化,有脑梗病史,并有高脂血症、血脂异常危险因素,因此需要进行降脂治疗。临床药师审核用药医嘱,该患者入院前一直使用辛伐他汀,由于辛伐他汀与他克莫司均经过 CYP450 3A4 代谢,存在竞争性抑制,易发生不良反应,且患者转氨酶已轻度升高,入院时 $\text{ALT } 92\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{AST } 40\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$,因此临床建议应调整药物,尽量减少药物的肝脏损害。常用的他汀类药物中,辛伐他汀与阿托伐他汀主要经 CYP450 3A4 代谢;瑞舒伐他汀只有 10% 经 CYP450 3A4 代谢;氟伐他汀主要经 CYP450 2C9 代谢;普伐他汀不经 CYP450 酶系代谢。而从临床疗效来看,氟伐他汀与普伐他汀的降脂作用稍弱于其他品种,若达到同等作用效果需要使用较大剂量。因此结合药物的代谢情况与疗效,临床药师建议使用瑞舒伐他汀 5mg , qn, 医生接受建议,将辛伐他汀更换为瑞舒伐他汀。此后患者转氨酶逐渐下降,1 周后复查生化 $\text{ALT } 76\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, 2 周后 $\text{ALT } 42\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.4 个体化用药干预与教育

临床药师跟踪他克莫司的治疗药物监测情况,该患者他克莫司使用第 3 周 ($3\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 1 周后),该药的全血血药浓度为 $8.56\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,在安全有效范围内。由于目前尚无他克莫司用

于 MG 患者明确的安全有效浓度范围,我院结合临床经验并参考移植患者的治疗窗,将稳态谷浓度范围初步定为 $5 \sim 10\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。第 4 周患者主诉四肢力量、吞咽功能轻微改善,考虑他克莫司治疗起效。而第 5 周他克莫司的血药浓度结果为 $4.12\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 3d 后再次复查为 $3.85\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

临床药师分析血药浓度下降的原因,先后排除了患者用药的依从性、取血检测以及药物之间的相互作用等原因,最终认为可能是食物影响了他克莫司的吸收。具体情况如下,由于天气转凉,患者病情波动,吞咽力量较差,胃口不佳,每日在两餐间及睡前,加餐肠内营养剂(安素)或其他食物(熟肉、面包、蛋糕),通常加餐后立即服用他克莫司。而他克莫司说明书指出,食物可以影响他克莫司的吸收,他克莫司需要在餐前 1h 或 2~3h 服用,同时国外的相关资料也明确提出食物,特别是脂肪含量较高的饮食会使该药的 AUC 和 C_{max} 下降,因此考虑该患者他克莫司的血药浓度下降与食物相关。

我院住院患者 3 餐时间分别为上午 7 时,上午 11 时和下午 6 时,临床药师建议患者尽量将安素与 3 餐同时食用,他克莫司的服用时间为上午 9 时和下午 9 时,其他加餐尽量与他克莫司分开,这样可避免食物对该药的影响。医生和患者接受建议,1 周后患者复查他克莫司血药浓度为 $7.82\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,其他检查项目无明显异常。

2.5 个体化出院带药教育

患者出院时临床药师制作用药时间表并注明用药注意事项,对患者进行用药教育。主要包括以下内容:①溴吡斯的明片和消旋山莨菪碱片需要在 3 餐前服用,更利于改善吞咽功能。②他克莫司需要与食物分开服用,用药期间避免饮用葡萄柚汁或使用葡萄柚;由于他克莫司可能与多种药物发生药物相互作用,因此患者加服其他药物时务必咨询医生或药师。③降压药物需要在晨起服用。④降脂药物最好在睡前服用。⑤由于某些

药物可加重 MG 症状,如氨基糖苷类、氟喹诺酮类、 β 受体阻滞剂、麻醉剂等,嘱患者需要在医生的指导下谨慎使用。⑥由于劳累、感冒、情绪波动、紧张、焦虑、抑郁等有可能加重 MG 病情,嘱患者注意休息、保暖,并尽量以平和、乐观、积极的态度生活。⑦叮嘱患者定期复查血常规、血生化以及血药浓度。

3 小结

MG 虽然为临床少见病种,但我院作为全国神经免疫和肌病研究和治疗中心,每年有近 200 例住院的 MG 患者。由于该类患者需要使用激素与免疫抑制剂,这些药品不良反应大、治疗窗窄,涉及到药物基因检测与治疗药物监测工作,同时环孢素、他克莫司与多种药物存

在药物相互作用,需要临床药师为临床提供个体化的药学服务,包括药物基因检测与治疗药物监测技术为临床药物治疗提供参考依据,审查药物相互作用调整用药,观察记录药品不良反应等。另外,由于很多药物会加重 MG,因此对患者的用药教育也至关重要。总之,临床药师在 MG 患者的治疗中可发挥重大作用。

【参考文献】

- [1] 中国免疫学会神经免疫学分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学组.重症肌无力诊断和治疗中国专家共识[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(6):401-409.
- [2] 李勇,何伟,张庆文.激素性股骨头坏死基因多态性与中医证型的关联性研究[J].新中医,2012,44(6):87-91.
- [3] 朱琳,华之卉,宋洪涛.他克莫司的药物基因组学与个体化用药[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(6):710-716.

1 例难辨梭状芽胞杆菌相关性腹泻用药分析

郭冬杰 赵莉 张相林*

卫生部中日友好医院药学部(北京 100029)

【摘要】目的:探讨引起难辨梭状芽胞杆菌相关性腹泻的原因和治疗方法。**方法:**分析临床中 1 例难辨梭状芽胞杆菌相关性腹泻的用药。**结果:**以临床药师的角度给出合理化建议,为临床用药提供参考。**结论:**临床药师应在实践中协助医生,加强抗生素管理,降低抗生素不良反应的发生率。

【关键词】难辨梭状芽胞杆菌相关性腹泻;抗生素相关性腹泻;抗菌药物;微生态制剂

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.009

Drug-use Analysis of a Case of Clostridium Difficile-associated Diarrhea

GUO Dong-jie, ZHAO Li, ZHANG Xiang-lin*. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】Objective: To explore the causes and the treatment of Clostridium difficile associated diarrhea. **Methods:** The drugs used for the treatment of a case of Clostridium difficile associated diarrhea was analyzed. **Results:** The clinical pharmacists give reasonable suggestions to provide references for clinical medication. **Conclusion:** Clinical pharmacists should assist doctors to strengthen the management of antibiotic usage and reduce the incidence of adverse reaction of antibiotics.

【Keywords】 clostridium difficile-associated diarrhea; antibiotic-associated diarrhea; antibacterials; probiotics

* 通讯作者: 张相林 E-mail: zryhyzxl@126.com