

· 药物治疗管理 ·

## 临床药师参与重症肌无力合并支气管哮喘病例的药学实践

李婷婷<sup>1a,2</sup>, 易湛苗<sup>1a,3,4\*</sup>, 张新宇<sup>1b</sup>

(1. 北京大学第三医院 a. 药剂科; b. 神经内科, 北京 100191; 2. 保定市第一中心医院 药剂科, 河北 保定 071000; 3. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100083; 4. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191)

**【摘要】** 1例重症肌无力合并支气管哮喘的中年男性患者, 既往肾肿瘤切除病史, 临床药师参与患者的药物治疗并对其进行药学监护。因患者哮喘控制欠佳, 为重症肌无力一线治疗方案即溴吡斯的明的用药禁忌, 且糖皮质激素用药初期可能引发重症肌无力危象, 治疗方案需要多重考虑后制定。临床药师通过文献调研, 利用药学专业知识, 协助医师制定治疗方案, 筛查用药合理性, 对患者进行药学监护及用药依从性宣教。临床药师为医师及患者提供个体化药学服务, 促进临床合理用药。

**【关键词】** 重症肌无力; 支气管哮喘; 临床药师

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)05-0081-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.018

### A case report on pharmaceutical service for a patient with myasthenia gravis complicated with bronchial asthma

LI Ting-ting<sup>1a,2</sup>, YI Zhan-miao<sup>1a,3,4\*</sup>, ZHANG Xin-yu<sup>1b</sup>

(1. a. Department of Pharmacy; b. Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy, Baoding No. 1 Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China; 3. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China; 4. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

**【Abstract】** A middle-aged male patient with myasthenia gravis and history of renal tumor resection was admitted into our hospital, and the clinical pharmacist participated in the treatment of the patient and provided pharmaceutical care. There was contraindication of the first-line treatment for myasthenia gravis due to poor asthma control, and glucocorticoid might cause myasthenia gravis crisis. The treatment plan needed to be carefully considered. Through literature research with pharmaceutical knowledge, the clinical pharmacist assisted the physicians in formulating treatment plans and selecting rational drug. In addition, the clinical pharmacist conducted pharmaceutical care and medication compliance counseling for the patient. Clinical pharmacists can provide individualized pharmaceutical service to physicians and patients, and promote rational drug use.

**【Key words】** myasthenia gravis; bronchial asthma; clinical pharmacist

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种获得性自身免疫性疾病, 发病机制为乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR) 抗体介导、细胞免疫依赖、补体参与, 累及神经肌肉接头突触后膜, 从而引起神经肌肉接头传递障碍<sup>[1]</sup>。临床主要以疲劳 (晨轻暮重、活动后加重、休息后减轻) 和无力为主要表现, 应用胆碱酯酶抑制剂治疗后好转。MG 的年平均发病率为 20/10 万人,

任何年龄组均可发病<sup>[1]</sup>。方案较为成熟和明确, 但合并哮喘的病例并不多见, 其中某些治疗药物存在禁忌证; 且临床多种药物可能加重 MG, 甚至诱发肌无力危象, 严重者可导致死亡<sup>[2-3]</sup>。因此, 药师应特别关注 MG 患者的用药, 尤其合并多重疾病的患者。本文就临床药师参与的 1 例重症肌无力合并支气管哮喘患者的诊疗进行讨论分析。

【收稿日期】 2018-12-05

【基金项目】 北京药学会 2018 年临床药学研究项目 (2018-01-04)

【作者简介】 李婷婷, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)82265737; E-mail: Litt\_1990@163.com

【通信作者】 \*易湛苗, 女, 博士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)82265740; E-mail: yizhanmiao@163.com

## 1 病史摘要

患者,男,57岁,主诉“言语不清、吞咽困难20 d”。门诊以“重症肌无力(Osserman II b型);支气管哮喘;双肺结节”于2018年10月19日收入北京大学第三医院(以下简称我院)。患者于20 d前,无明显诱因出现言语不利,说话大舌头,鼻音重,以说话多时明显;并吞咽困难,吞咽食物时感费力、缓慢,快速饮水时有呛咳;伴颈部沉重感,不能长时间抬头,站立时易出现腰酸感;上述症状晨起较轻,下午及晚上有加重。哮喘1周发作2~3次,有憋喘感。2 d前肌电图检查(我院):双斜方肌低频重复神经电刺激(RNS)低频刺激波幅可见明显递减现象;胸部CT(我院):双肺散在磨玻璃样结节,基本同前;相关血清抗体(北京大学第一医院):乙酰胆碱受体(AchR)抗体、乙酰胆碱酯酶(AchE)抗体、肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)抗体、连接素(Titin)抗体均为阴性,兰尼碱受体(RyR)抗体为临界值0.382,未用药治疗。患者18月前肾肿瘤切除病史,支气管哮喘6~8年,类风湿性关节炎20余年(自诉治愈后无再发)。

## 2 治疗经过

患者入院后10月19日—23日丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin G, IVIG)25 g,静脉滴注,每日1次,冲击治疗5 d,治疗后右眼睑下垂、说话大舌头、颈部沉重感较前好转;患者诉有痰不易咳出,10月19日予注射用糜蛋白酶4000 U+吸入用硫酸沙丁胺醇5 mg+氯化钠注射液4 mL,雾化吸入,每晚1次,同时患者自行服用氨茶碱片0.1 g,口服,每日2次,沙美特罗替卡松粉吸入剂(50 μg/250 μg)1吸,吸入,每日1次,硫酸沙丁胺醇气雾剂1吸,吸入,必要时。10月23日药师会诊后,化痰方案调整为吸入用乙酰半胱氨酸溶液0.3 g+吸入用布地奈德混悬液2 mL+氯化钠注射液4 mL,雾化吸入,每日1次。10月25日加用他克莫司胶囊治疗MG 1 mg,口服,每日2次,10月26日早晨患者诉头晕,同时检查结果显示多项免疫抗体检测指标呈阳性且患者补充类风湿性关节炎病史,遂暂时停用他克莫司,待综合呼吸科、胸外科、泌尿外科、风湿免疫科意见后确定MG治疗方案。10月29日患者肝功能相关指标较前升高(ALT: 90 U·L<sup>-1</sup>↑, AST: 71 U·L<sup>-1</sup>↑),考虑与丙球相关性大,暂观察。11月2日全院会诊:呼

吸科建议将患者支气管哮喘治疗药物调整为:噻托溴铵粉雾剂1吸,吸入,每日1次,沙美特罗替卡松粉吸入剂1吸,吸入,每日2次,孟鲁司特钠片10 mg,口服,每晚1次,急性发作可用硫酸沙丁胺醇气雾剂缓解,慎用溴吡斯的明;胸外科、泌尿外科、风湿免疫科表示,患者治疗MG及哮喘药物对各科无禁忌。结合患者自身意愿,11月5日起加用他克莫司胶囊1 mg,口服,每日2次。患者于11月6日出院,出院时MG症状较前好转。

## 3 MG治疗方案的制定与讨论

目前指南推荐MG的治疗方案包括对症治疗、免疫治疗、胸腺切除治疗,根据患者具体情况制定个体化治疗方案<sup>[4-5]</sup>。该患者胸部CT未提示胸腺异常,结合患者既往哮喘病史、肾肿瘤切除病史,对其药物治疗方案进行讨论。

### 3.1 哮喘对MG治疗药物选择的影响

胆碱酯酶抑制剂为治疗所有类型MG的一线药物,用于改善临床症状,可单药长期治疗轻型MG患者,其中溴吡斯的明为临床最常用的此类药物<sup>[6]</sup>。但因溴吡斯的明为可逆性的胆碱酯酶抑制剂,使胆碱能神经末梢释放的乙酰胆碱破坏减少,并能促进运动神经末梢释放乙酰胆碱,从而提高胃肠道、支气管平滑肌和全身骨骼肌的肌张力,可能诱发或加重哮喘。目前患者哮喘控制欠佳,故不考虑使用溴吡斯的明。

### 3.2 免疫治疗药物的选择

激素为MG治疗的一线药物,40%~50%的MG患者肌无力症状会在4~10 d内一过性加重并可能促发肌无力危象<sup>[1,6]</sup>。查阅相关文献,激素治疗致肌无力一过性加重可能与激素抑制神经递质的传递有关,高龄、感染、临床绝对评分升高、合并自身免疫性疾病等均是诱发重症肌无力危象的独立因素<sup>[7-8]</sup>。患者急性起病,累及咽喉肌群,激素治疗风险增加,故初始治疗方案选择IVIG冲击治疗。

非激素类免疫抑制剂作为该患者的维持治疗方案。患者18月前行肾肿瘤切除术,医师考虑长期服用免疫抑制有恶性癌变的风险,但机制及发病率尚未完全清楚,目前未有研究对各类免疫抑制剂致恶性癌变的风险比较。故本病例选择2~3周起效的他克莫司起始治疗,嘱患者2周后门诊复诊,根据症状控制情况调整服药剂量<sup>[9-10]</sup>。

## 4 药学监护

### 4.1 用药史采集

入院时患者的用药史采集至关重要,若用药史不全,可能会导致开具的入院医嘱中遗漏患者某种常规药物、重复用药,或发生药物相互作用等用药差错。该患者入院时,并未告知其平时服用的治疗哮喘药物,且入院后自行服用,大大增加了重复用药及药物相互作用的风险。临床药师通过询问用药史,获得患者用药信息,反馈给医师,避免了发生药品不良事件的风险。患者入院后自行服用药物的情况并不少见,临床药师应予以重视。

### 4.2 合理用药的药学监护

患者入院后予注射用糜蛋白酶雾化吸入进行化痰治疗,根据《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》<sup>[11]</sup>,该药国内无雾化剂型,对视网膜毒性较强,雾化时接触眼睛容易造成损伤;遇血液迅速失活,不能用于咽部、肺部手术患者;有报道指出该药对肺组织有损伤,吸入气道内可致炎症加重并诱发哮喘,故药师不建议该药雾化吸入使用<sup>[11]</sup>,改用吸入用乙酰半胱氨酸溶液。因患者哮喘控制欠佳、肺功能及用药依从性差,呼吸科建议加用噻托溴铵吸入剂,但药师认为噻托溴铵为长效抗胆碱药物,有诱发或加重 MG 的风险,应谨慎使用。嘱患者出院用药过程中注意观察自身肌无力症状的变化,如有加重倾向应及时就医。

### 4.3 不良反应的药学监护

患者入院时肝肾功能正常,10月29日查转氨酶较前升高,考虑与 IVIG 相关性大。有文献报道丙球合用激素后肝功能升高的病例,丙球说明书及文献未有丙球单药致肝酶升高,但临床实践发现,丙球单药使用致肝功能升高较为常见,且多见于输注丙球后 5~10 d,肝酶可升高 4~5 倍<sup>[12]</sup>。出院前患者未复查肝功能,出院后 1 周院外复查,转氨酶较前降低,继续当前治疗。

他克莫司常见不良反应包括消化道症状、头晕、震颤、血糖升高、肾功能损害。患者初次用药后诉有头晕,不除外他克莫司不良反应,多数头晕症状继续用药后可耐受,注意避免摔倒,同时应注意监测其他不良反应发生的可能。

### 4.4 患者用药教育

临床常用多种药物可能加重 MG,应谨慎使用,如庆大霉素、诺氟沙星等抗菌药物,美托洛尔、普鲁卡因胺等心血管药物,氯丙嗪、地西洋、利多卡

因、吗啡等作用于中枢神经系统的药物,临床药师建议患者服药前咨询医师或药师。结合患者 MG 及支气管哮喘疾病,对患者进行用药必要性、戒烟宣教,嘱其规律用药,定期复诊。生活中应注意保暖,避免受凉、避免劳累。

综上,在此例患者的药学服务实践过程中,临床药师协助医师采集用药史,利用自身专业知识,及时发现不合理用药,在患者治疗方案存在矛盾时,查阅相关文献并结合患者病情,为医师提供相关建议,同时对患者进行药物不良反应监护、用药依从性教育等,确保临床用药安全、有效。

## 【参考文献】

- [1] 饶明俐. 神经病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2017:423-425.
- [2] Satkunam N, Siddiqi Z A, Vethanayagam D. Severe asthma associated with myasthenia gravis[J]. Can Respir J, 2014, 21(1): e1-e3.
- [3] 刘欣,王连云,宇峥,等. 胸腺瘤、重症肌无力合并支气管哮喘 1 例[J]. 河北医药, 2014, 36(14): 2234-2236.
- [4] Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society[J]. J Neurol, 2016, 263(8): 1473-1494.
- [5] Guptill J T, Soni M, Meriggioli M N. Current treatment, emerging translational therapies, and new therapeutic targets for autoimmune myasthenia gravis[J]. Neurotherapeutics, 2016, 13(1): 118-131.
- [6] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫学分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2015 年版)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(11): 934-940.
- [7] 宋文明. 糖皮质激素冲击治疗后重症肌无力早期一过性加重的机制研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 41(1): 22-25.
- [8] 刘一民, 陈红兵. 糖皮质激素冲击治疗诱发重症肌无力危象临床特点和危险因素分析[J]. 中国医院药学, 2016, 36(2): 11-12.
- [9] 周德智, 沈月平. 他克莫司治疗重症肌无力的系统性回顾及 meta 分析[J]. 中国医药科学, 2017, 7(3): 41-44.
- [10] Zhao C B, Zhang X, Zhang H, et al. Clinical efficacy and immunological impact of tacrolimus in Chinese patients with generalized myasthenia gravis[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(4): 519-524.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(34): 2696-2708.
- [12] 李坚, 谢汝萍, 肖卫忠. 丙种球蛋白与糖皮质激素联用致肝功能异常 6 例[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(2): 138-139.

(本文编辑:郭美晨)