

重症肌无力伴胸腺瘤患者的围术期药物治疗管理一例

王文沛¹, 刘一^{1*}, 刘彦国², 樊榕榕², 任晓蕾¹, 徐哲¹, 张斌¹, 黄琳¹, 封宇飞¹

1. 北京大学人民医院 药剂科, 2. 胸外科, 北京 100044

【摘要】 通过临床药师参与1例重症肌无力(MG)伴胸腺瘤患者围术期治疗, 探讨MG伴胸腺瘤患者围术期药物治疗管理的要点, 为该类患者的治疗提供参考。临床药师查阅国内外胸腺瘤切除术治疗MG的围术期药物治疗相关文献, 协助临床确定围术期MG药物治疗方案, 重点对围术期MG的药物选择、用药时机、用药剂量等提出建议, 并密切关注用药风险。经过治疗, 患者围术期控制良好, 术后病情平稳, 顺利出院。临床药师应积极参与患者围术期药物治疗管理的全过程, 为临床提供循证依据和合理化用药建议, 配合临床医师确定个体化的治疗方案, 提高疗效, 减少用药风险。

【关键词】 重症肌无力; 胸腺瘤切除术; 围术期; 药物治疗管理

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)08-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.08.017

Perioperative drug management of myasthenia gravis with thymoma: a case report

WANG Wen-pei¹, LIU Yi^{1*}, LIU Yan-guo², FAN Rong-rong², REN Xiao-lei¹, XU Zhe¹, ZHANG Bin¹, HUANG Lin¹, FENG Yu-fei¹

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Thoracic Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是以骨骼肌收缩无力为主要特征的自身免疫性疾病。10%~21%的MG患者存在胸腺瘤^[1], 绝大多数胸腺瘤相关MG可检测出乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体, 胸腺切除术是目前治疗MG伴胸腺瘤的首选方法^[2], 40%~90%的患者术后能得到缓解^[3], 但术后有出现肌无力危象(myasthenic crisis, MC)的风险, 发生率大约为11.5%~18.2%^[4-5], MC导致围术期死亡的发生率高达3.1%~34%^[6]。在围术期实施有效的药物治疗管理对减少并发症、缩短住院时间、降低再入院风险及死亡风险有重要意义。本文介绍1例北京大学人民医院胸外科临床药师参与胸腺瘤伴MG患者的药学实践, 为临床提供循证依据和合理用药建议。

1 病例介绍

患者, 男, 71岁, 因“眼睑下垂6年, 吞咽困难1月余”入院, 于外院诊断为MG, 行静脉注射用人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)(用法用量不详)联合口服溴吡斯的明片90 mg q6 h治疗后症状好转, 胸部CT示: 前纵隔占位, 约6.1 cm×3.3 cm, 考虑胸腺瘤。为进一步诊治, 于2020年9月25日以“纵隔肿物”收住该院胸外科。既往史: 高血压4年, 口服苯磺酸氨氯地平片5 mg qd, 控制良好, 余无特殊。入院诊断: 纵隔肿物, 重症肌无力(ⅡB型), 高血压病。

2 治疗经过

入院后完善相关检查, 患者前纵隔肿物明确, 胸腺瘤可能性大, 有手术指征。行相关检查未见手术禁忌证, 于9月30日全麻下行胸腔镜胸腺扩大切除术。

基金项目: 北京大学人民医院研究与发展基金(RDY2019-39)

*通信作者: 刘一, E-mail: lyi1267@126.com

术前使用MG对症治疗药物胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitor, CHEI)溴吡斯的明 90 mg q6 h,用至手术日早晨06:00(术前8 h)。由于患有高血压,患者术前一直服用苯磺酸氨氯地平片 5 mg qd,钙离子拮抗剂可改善心肌氧供需平衡,治疗剂量对血流动力学无明显影响,故用至手术日早晨08:00(术前6 h)。考虑患者高龄、手术创伤较大、时间较长(>3 h),术后转入ICU监护治疗,予气管插管连接呼吸机辅助通气。术后第2天病情稳定,早08:19拔除胃管,09:15脱机拔管,14:14转回普通病房,当日恢复使用溴吡斯的明片,剂量减为60 mg q8 h,维持1 d后,调整为60 mg q6 h。10月2日拔除胸腔闭式引流管,复查胸片示肺复张可,未出现MC以及其他药物不良反应,于10月4日顺利出院。

3 讨论

在本例患者治疗过程中,医师就MG伴胸腺瘤患者治疗药物溴吡斯的明等术前使用方案,在手术当天是否继续使用、术后何时开启、术前及术后用量如何确定向临床药师提出了MG伴胸腺瘤患者围术期药物治疗管理的问题。针对以上问题,临床药师检索了中国知网、PubMed等数据库,以重症肌无力和围术期为主题查阅了最新的国内外相关指南和文献,通过循证医学的方法,探讨该类患者围术期药物治疗不同阶段的用药方案。

3.1 术前MG治疗药物的选择及用量

胸腺瘤切除术需要在MG疾病的稳定期实施手术,术前应合理应用MG治疗药物,为手术创造良好的条件,药物选择、用药剂量应结合患者的症状轻重来决定。本病例中患者1月前于外院行IVIG冲击治疗,已使其症状得到了有效控制,为手术创造了条件。IVIG主要用于病情快速进展、危及生命的情况,如肌无力危象、严重的球麻痹所致吞咽困难、肌无力患者胸腺切除术前和围术期治疗,可使绝大部分患者的病情得到快速缓解,5~10 d左右起效,作用可持续2个月左右,在稳定的中、重度MG患者中无须重复使用^[7-8]。该患者临床分型为ⅡB型,属于中度全身型,结合其分型和症状,术前无须再次使用IVIG。患者入院前一直使用CHEI溴吡斯的明治疗,该药是治疗所

有类型MG的一线药物,可缓解、改善绝大部分MG患者的临床症状^[7-8]。免疫抑制治疗药物糖皮质激素也是治疗MG的一线药物,可使70%~80%的患者症状得到明显改善^[7]。术前首选单独使用CHEI来降低患者肌无力症状,不急于加用激素,因为过早使用激素可能会掩盖术前肌无力的严重程度,诱发术后肌无力危象的发生^[9]。患者此前未联用激素治疗,已使症状缓解,因此临床药师建议本病例术前继续使用单药溴吡斯的明维持治疗。

术前CHEI剂量过高可能引发术中或术后胆碱能危象,增加术后呼吸支持率。因此在满足症状控制的手术条件下,术前应用CHEI应处于最低水平,以最大程度减少术后呼吸支持的发生率^[9]。溴吡斯的明剂量应个体化,一般成年人服用溴吡斯的明的首次剂量为60 mg,口服,每日3~4次,每日最大剂量不超过480 mg^[7-8]。国内外研究中溴吡斯的明术前单次剂量50~90 mg不等,每日3~4次,从初始剂量到稳定后使用维持剂量,直至症状缓解或最轻时再行手术^[9-15]。该患者1个月前出现较重的吞咽困难,剂量应用至90 mg q6 h达到了较好的症状控制,为继续保证术前症状的稳定,因此建议继续使用该剂量。

3.2 手术日MG治疗药物的应用

手术当日是否使用MG治疗用药,直接关系到术中局麻药和肌松药的疗效,也会对术后气道管理、肌力等产生一定影响。关于CHEI在手术当日是否使用,目前研究结论尚存争议。一些观点认为可以继续使用CHEI到手术当日,支持的理由主要有:①手术当天不使用溴吡斯的明会使MG患者容易出现肌无力、延髓肌无力以及肌松药敏感^[16];②使用CHEI不会阻碍肌松药的疗效,也不会增加术后呼吸功能不全的风险^[3]。还有一些观点认为手术当天应停用CHEI,反对的理由包括^[10,13]:①CHEI可致呼吸道分泌物增加,不利于呼吸道管理;②抑制血浆胆碱酯酶活性,可能影响酯类局部麻醉药和部分肌肉松弛药的代谢,从而延缓神经-肌肉传递功能的恢复;③CHEI可导致心动过缓、房室传导阻滞等不良反应。相比之下,更多研究选择使用CHEI至手术日清晨,并未强调与手术时间的具体间隔。结合国内外循证证据及患者的具体病情,考虑到预防MC和术后呼吸支持问题,临床药师与胸外科医师共同讨论决定,本例患者继续给予溴吡

斯的明 90 mg 至手术日清晨 06:00, 与该患者当日手术时间间隔约 8 h。

3.3 术后 MG 药物给药时机及用量

由于胸腺切除术后疗效并非立刻显现,且术后有发生肌无力危象的风险,国内外研究均认为胸腺瘤术后应继续使用 CHEI 或激素。目前国内外研究有术后 6 或 8 h 内口服或胃管给予 CHEI^[11-13],也有观点认为术后恢复 CHEI 给药时间从术后恢复口服能力开始,或从术后第 2 天或 24 h 后开始^[10]。UpToDate 建议若术后发生肌无力危象插管后,一般暂停使用,以免大量分泌物增加肺部管理的难度,成功拔管且吞咽困难基本缓解后重新使用^[17]。本例患者术后给予了气管插管连接呼吸机辅助通气,术后第 2 天病情稳定,脱机拔管且恢复吞咽能力后,临床药师结合上述循证证据,建议此时恢复 CHEI 给药。

在手术后的停药时间里会增加患者对 CHEI 的敏感性,因此术后 CHEI 的剂量应较术前减量,之后再逐渐调整剂量。有学者建议溴吡斯的明术后剂量应从每日 60 mg 开始,或者从术前剂量的一半开始,然后逐步增加剂量^[9-11]。患者术前使用溴吡斯的明维持剂量 90 mg q6 h 单药治疗,参考国内外研究的结果,临床药师建议患者在术后剂量调整为术前日剂量(180 mg)的 1/2,即 60 mg q8 h。待术后第 3 天患者的气道等状况趋于稳定,调整为 60 mg q6 h,直至出院。

综上,虽然外科治疗的重点是实施手术,但在外科治疗过程中的每一个不同阶段,药物治疗都起到了不可替代的作用。临床药师应当积极参与患者围术期药物治疗管理的全过程,为临床提供循证依据和合理的用药建议,配合临床医师确定个体化的治疗方案,减少患者围术期风险,提高患者的治疗效果。

【参考文献】

- [1] Gilhus N E, Longo D L. Myasthenia gravis[J]. New Engl J Med, 2016, 375: 2570-2581.
- [2] Angelini C. Diagnosis and management of autoimmune myasthenia gravis [J]. Clin Drug Investig, 2011, 31(1): 1-14.

- [3] Cata J, Lasala J, Williams W, et al. Myasthenia gravis and thymoma surgery: a clinical update for the cardiothoracic anesthesiologist [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33 (9): 2537-2545.
- [4] Watanabe A, Watanabe T, Obama T, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127: 868-876.
- [5] Ando T, Omasa M, Kondo T, et al. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis [J]. Eur J Cardio-thorac Surg, 2015, 48: 705-709.
- [6] Yu S S, Lin J, Fu X N, et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy in 178 generalized myasthenia gravis patients in a five-year follow-up study [J]. Int J Neurosci, 2014, 124(11): 792-798.
- [7] 中华医学会神经病学分会神经免疫组, 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 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(11): 934-940.
- [8] 中华医学会神经病学分会神经免疫组, 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(2020版) [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 1-12.
- [9] 秦雪梅, 鲁卫华, 金孝炬, 等. 重症肌无力患者基于临床分型的围术期准备 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1): 61-63.
- [10] Kadota Y, Horio H, Mori T, et al. Perioperative management in myasthenia gravis: republication of a systematic review and a proposal by the guideline committee of the Japanese association for chest surgery 2014 [J]. Gen Thorac Cardiovas, 2015, 63 (4): 201-215.
- [11] 李润智, 姜红菊, 赵锡江, 等. 重症肌无力的围术期治疗 [J]. 现代医学, 2007, 35(6): 485-486.
- [12] 车嘉铭, 杨孝青, 隋亮, 等. 重症肌无力胸腺瘤切除术的围术期处理方法 [J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(7): 1100-1101.
- [13] 陈群, 鲁卫华, 姜小敢, 等. 重症肌无力胸腺切除术后肌无力危象的临床分析 [J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(2): 171-173.
- [14] 李云飞, 李永坤, 汪银洲, 等. 重症肌无力患者胸腺切除术围手术期重症肌无力危象的危险因素分析 [J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(1): 16-19.
- [15] 胡波, 凌宝存, 徐文忠, 等. 重症肌无力胸腺切除围术期的处理 [J]. 实用医学杂志, 2018, 35(6): 516-517.
- [16] Tripathi M, Kaushik S, Dubey P. The effect of use of pyridostigmine and requirement of vecuronium in patients with myasthenia gravis [J]. J Postgrad Med, 2003, 49(4): 314-315.
- [17] UpToDate 临床顾问. 肌无力危象 [EB/OL]. (2020-10-15) [2020-11-28]. https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/myasthenic-crisis?search=%E9%87%8D%E7%97%87%E8%82%8C%E6%97%A0%E5%8A%9B&topicRef=5157&source=see_link.

收稿日期: 2021-03-03

本文编辑: 郭美晨