

· 药物与临床 ·

1 例甲巯咪唑致全血细胞减少及肝损伤患者的药学监护

韦春兰¹, 李文渊² (1. 中国人民解放军西部战区总医院药剂科, 四川 成都 610083; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 四川 成都 610072)

[摘要] 目的 探讨甲巯咪唑致全血细胞减少及肝损伤的治疗对策, 为临床药师参与此类患者的治疗提供用药参考。方法 临床药师结合病例特点, 从药品不良反应关联性评价、治疗效果评估、治疗方案调整和药学监护等方面提供药学服务。结果 医生采纳临床药师的建议, 患者药源性全血细胞减少及肝损伤情况好转, 生化指标基本恢复正常。结论 临床药师应充分了解药物的特点, 从治疗方案优化、药学监护方面发挥药学专业特长, 对改善患者临床结局具有积极意义。

[关键词] 甲巯咪唑; 全血细胞减少; 肝损伤; 药学监护

[中图分类号] R581.1; R575

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2021)01-0086-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202004025

Pharmaceutical care for a patient with pancytopenia and liver injury induced by methimazole

WEI Chunlan¹, LI Wenyuan² (1. Department of Pharmacy, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China; 2. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective** To explore the treatment of pancytopenia and liver injury induced by methimazole and provide medication therapy reference for clinical pharmacists in clinical practice. **Methods** The clinical pharmacists provided clinical interventions by the evaluation of adverse drug reactions, assessment of the therapeutic effects, adjustment of therapeutic regime based on the patient's disease condition. **Results** The physician adopted the recommendations from the clinical pharmacists. The patient with pancytopenia and liver injury induced by methimazole gradually recovered with biochemical indices back to normal levels. **Conclusion** The therapeutic outcome was improved with clinical pharmacist's knowledge on medication, optimization of therapeutic regime and implement of pharmaceutical care.

[Key words] methimazole; pancytopenia; liver injury; pharmaceutical care

甲巯咪唑(MMI)为硫脲类抗甲状腺药物(ATD), 是治疗甲状腺功能亢进症的一线药物, 其常见的不良反应为过敏性皮肤反应, 一般较轻微, 罕见的不良反应有血液系统异常(如全血细胞减少)和肝损伤等, 若未及时治疗可危及生命。全血细胞减少是指患者未接受过放、化疗, 至少连续2次外周血三系细胞数量均低于正常值, 即 $WBC < 4.0 \times 10^9/L$ ($ANC < 1.5 \times 10^9/L$)、 $RBC < 3.5(3.0) \times 10^{12}/L$ 或 $Hb < 110(100)g/L$ 、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ ^[1]。据报道, ATD致全血细胞减少的发生率在日本约为0.01%^[2], 在我国约为0.04%^[3], 同时合并肝损伤就更为少见。笔者对1例甲巯咪唑致全血细胞减少及肝损伤患者进行病例分析, 为治疗该类患者提供

用药参考。

1 病例资料

患者女, 30岁, 54 kg, 因“发热、咽痛、乏力3 d”于2019年10月6日入院。患者6个月前无明显诱因出现怕热多汗、多食易饥、易怒、心悸、失眠症状, 7月25日查甲状腺功能: FT_3 31.55 pmol/L, TT_3 7.38 nmol/L, FT_4 85.15 pmol/L, TT_4 260.5 nmol/L, $TSH < 0.005$ mIU/L, 甲状腺球蛋白抗体(TgAb) 267 IU/ml, 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) 72.4 IU/ml; 肝功能、血常规正常; 甲状腺摄碘率: 3 h 46.1%, 6 h 67.7%, 24 h 71.2%; 诊断为甲状腺功能亢进症, 予甲巯咪唑片 10 mg/次, 3次/d。9月2日复查甲功: $TSH 0.0014$ mIU/L, FT_3 7.17 pmol/L, FT_4 22.51 pmol/L, Anti-TSHR 7.57 IU/L; 血常规正常; 肝功: ALT 95 IU/L,

[作者简介] 韦春兰, 本科, 药师, Email: lan495@126.com

[通信作者] 李文渊, 硕士, 主管药师, Email: cqws1023@163.com

AST 53 IU/L; 予复方甘草酸苷片(含甘草酸苷 25 mg) 1片/次, 3次/d 保肝治疗。10月3日患者出现发热、咽痛伴乏力, 最高体温 40 °C, 自行服用对乙酰氨基酚片 0.75 g/次, 2次/d。10月5日患者病情无好转, 于本院急诊科查血常规: WBC $0.56 \times 10^9/L$, NEUT $0.031 \times 10^9/L$, Hb 94 g/L, PCT 16.24 ng/ml, 立即停用甲巯咪唑, 予莫西沙星、头孢哌酮舒巴坦、重组人粒细胞刺激因子等治疗 1 d, 复查血常规: WBC $0.64 \times 10^9/L$, NEUT $0.009 \times 10^9/L$, Hb 97 g/L, 为进一步治疗收住入院。患者无心、肝、血液系统疾病史, 无药物过敏史, 无低碘区居住史。

入院查体: T 40.4 °C, P 106 次/min, R 20 次/min, BP 133/68 mmHg; 皮肤及巩膜轻度黄染; 咽部黏膜充血, 扁桃体 II 度肿大、脓性分泌物附着; 甲状腺 I 度肿大、质软、无压痛、未扪及结节; 右下肢散在黄豆大小皮肤破溃。

入院诊断: 甲状腺功能亢进症, 中性粒细胞缺乏, 化脓性扁桃体炎。

2 住院期间主要临床信息及药物治疗经过

该患者在本院住院治疗期间的主要临床信息及药物治疗经过详见图 1。

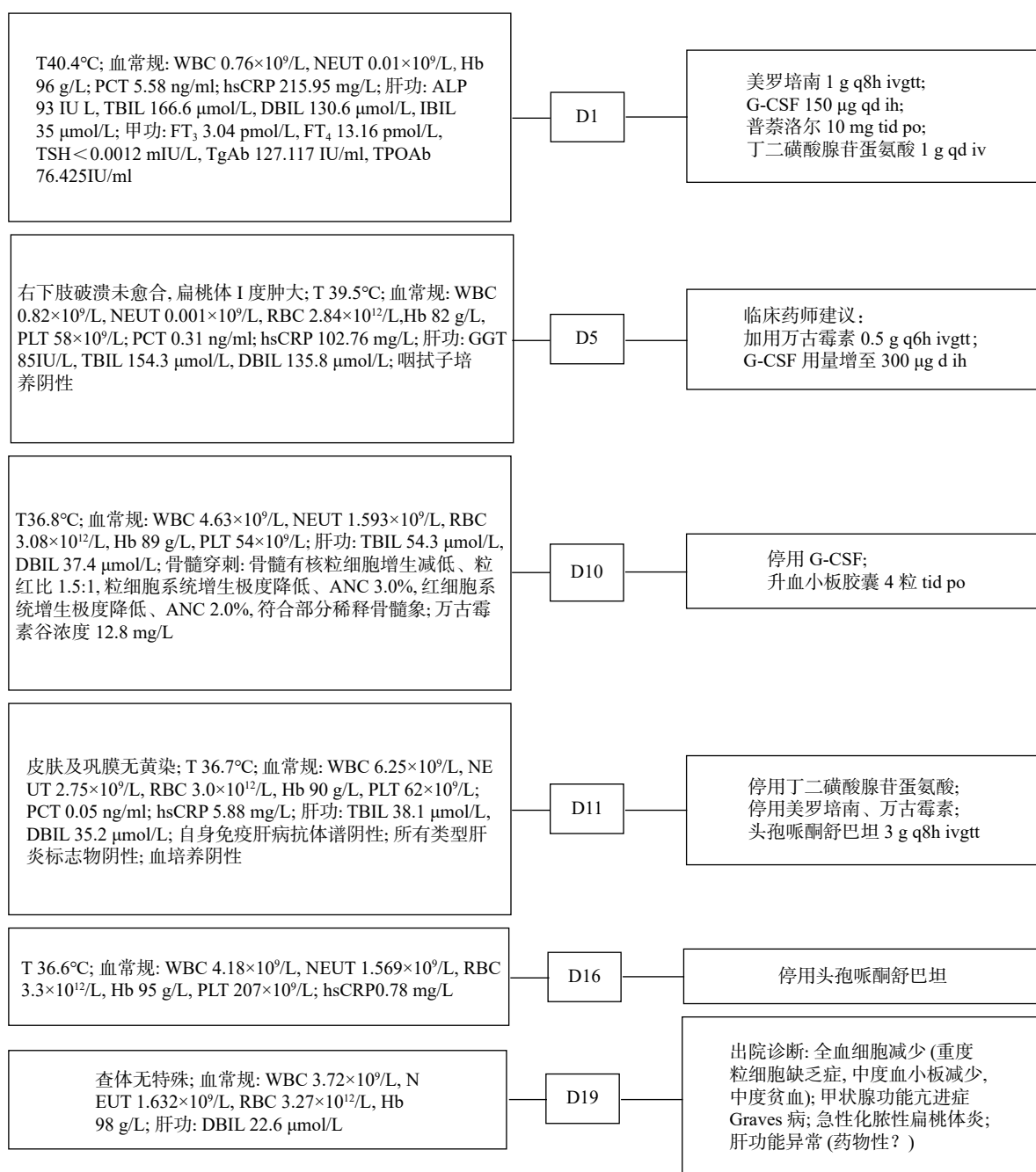


图 1 患者住院期间主要临床信息及药物治疗经过

3 讨论

3.1 甲硫咪唑致全血细胞减少及肝损伤的关联性评价

疾病方面,甲亢和严重感染性疾病均可致全血细胞减少。患者出现典型甲亢症状约3个月后开始口服 MMI 治疗,用药前血常规正常,服药后 FT₃、FT₄ 降至正常,可排除甲亢导致的全血细胞减少。患者初诊时严重中性粒细胞缺乏、轻度贫血,入院第5天 PCT、hsCRP 下降明显,仍发展为三系细胞减少,当感染治愈后中性粒细胞未恢复至正常值,可排除严重感染性疾病导致的全血细胞减少。药物方面,无复方甘草酸苷片各组分致全血细胞减少的报道,虽有甘草合剂致血小板减少的个案,但二者关联性不明确^[4]。日本一项 50 385 例的回顾性研究发现,MMI 致全血细胞减少的中位时间为 41 d(32~97 d),累计剂量为 1 200~2 109 mg,但发病机制尚不明确,可能与 ATD 致中性粒细胞缺乏的机制重叠,当严重的粒细胞缺乏不及时干预可发展为全血细胞减少^[2]。患者服用 MMI 71 d,累计剂量为 2 130 mg,根据 Naranjo 评估量表患者得分情况如下:该 ADR 先前有结论性报告(1分)、该 ADR 是在使用 MMI 后发生(2分)、存在客观证据证实该 ADR 与 MMI 有关(1分),总分 4 分,故患者全血细胞减少可能与 MMI 相关。

药物性肝损伤为排他性诊断,患者无肝病史、嗜酒史,经辅助检查可排除甲亢、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、脂肪肝、肝脏占位及胆囊结石导致的肝损伤,故考虑药物因素可能性大。MMI 致肝损伤大多发生在用药 12 周内^[5],主要为胆汁淤积型,其次为肝细胞损伤型和混合型。本例肝损伤首先表现为 AST 和 ALT 轻度升高,虽服用复方甘草酸苷片仍出现黄疸, TBIL>5ULN, R 值=1.74,为胆汁淤积型重度肝损伤^[6],根据 RUCAM 量表患者得分情况如下:首次服用 MMI 39 d 后出现肝脏生化学检查异常(2分)、排查其他原因(2分)、MMI 说明书中有肝毒性报告(2分),总分 6 分,故患者肝损伤很可能与 MMI 相关。

3.2 甲硫咪唑的停药指征

甲亢患者 ATD 疗程一般为 12~18 个月,但当 ANC \leq 0.5 \times 10⁹/L^[7](或 ANC<1.5 \times 10⁹/L^[8]),或转氨酶>3 ULN 或持续升高,或出现黄疸时应停药。患者入院时 NEUT 0.009 \times 10⁹/L,皮肤及巩膜可见黄染,因此需立即停用 MMI。由于 ATD 致粒细胞缺乏可能在再次服药时出现,且 ATD 之间有交叉反

应,不宜换用另一种药物,后续可采用放射性¹³¹I 或外科手术治疗。

3.3 全血细胞减少伴发热的药物治疗

3.3.1 抗感染治疗

患者 10 月 6 日 NEUT 0.01 \times 10⁹/L,危险度分层为高危,宜采取降阶梯抗感染的策略,初始方案须覆盖铜绿假单胞菌等严重 G⁻菌^[9]。患者使用美罗培南 4 d,体温波动于 39.5℃,扁桃体 I 度肿大,PCT 0.31 ng/ml,评估抗感染效果不佳。由于患者右下肢皮肤破溃未愈合,不排除该处为感染灶之一,因此,临床药师建议联用万古霉素加强抗金黄色葡萄球菌等 G⁺菌力度,于用药 48 h 后监测谷浓度以确保万古霉素达有效治疗浓度(10~15 mg/L)。患者经美罗培南联合万古霉素抗感染 5 d 后,体温下降至 36.8℃,生命体征平稳,选用头孢哌酮舒巴坦行降阶梯治疗。

3.3.2 升白细胞治疗

临床上通常使用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)以降低化疗药物引起的粒细胞缺乏者的感染风险,但二者未被批准用于非化疗药物导致的粒细胞缺乏症。GM-CSF 用于 ATD 诱导的粒细胞减少缺少文献报道,且可引起血小板下降。多数作者主张在严重粒细胞缺乏或预后不佳的重症患者中使用 G-CSF,以帮助其度过危险期^[3,10]。一项 Meta 分析表明,G-CSF 可有效缩短亚洲人群 ATD 致粒细胞缺乏的恢复时间 [WMD=-3.16 d(95%CI: -4.58~-1.74, P=0.000)]^[11]。因骨髓中成熟中性粒细胞约 2.5 \times 10¹² 个,而原始粒细胞分化为成熟中性粒细胞需 7~14 d,故使用 G-CSF 后,中性粒细胞绝对值(ANC)曲线呈双峰形。首先,G-CSF 促进骨髓中成熟粒细胞向外周血释放形成第 1 峰,由于新的成熟粒细胞未生成,此时不宜停药;其次,G-CSF 刺激骨髓粒系造血祖细胞加速增殖、分化、成熟和释放,使 ANC 降至最低点后再次逐渐上升形成第 2 个峰^[12]。根据 CTCAE5.0 标准,患者为中性粒细胞减少 4 级,使用 G-CSF 150 μ g/d 4 d 后,ANC 曲线第 1 个高峰不明显,可能与药物剂量不足或骨髓长时间被抑制有关。G-CSF 升高 ANC 呈剂量依赖性,一般给药剂量为 300 μ g/d 或 5 μ g/(kg·d),重症患者可根据临床效果增加剂量^[13-14],在 G-CSF 治疗无效时使用小剂量泼尼松可有效升高 ANC 水平。由于糖皮质激素可抑制免疫反应,患者当前感染严重,因此,临床药师建议将 G-CSF 的用量增至 300 μ g/d,同时警惕肌肉、骨骼疼痛等 ADR,糖皮质激素仅在 G-CSF

治疗无效后且在足量抗菌药物的前提下慎重使用^[15]。ANC $<0.1\times 10^9/L$ 是公认的预后不佳的因素之一,可作为G-CSF的停药指征^[16]。2015版《临床用药须知》指出,严重感染伴粒细胞减少者,ANC $\geq 1.0\times 10^9/L$ 时停用G-CSF。本例患者的ANC经第一个高峰后升至 $1.593\times 10^9/L$,此时感染已控制,予以停用G-CSF,合理把握了停药时机。

4 小结

全血细胞减少合并肝损伤是ATD罕见的严重不良反应,早诊断、早治疗则预后良好,否则可能继发严重感染从而威胁生命。因此,如何防范及早发现上述不良反应,需临床药师做好用药教育:①建议患者监测血常规,在治疗初期前3个月每周1次,维持治疗期间每月1次,当WBC $<4.0\times 10^9/L$ 但ANC $>1.5\times 10^9/L$ 时,通常不用停药,可服用维生素B₄等升白细胞药物。②提醒患者服药期间若出现咽喉疼痛、口腔炎、发热等症状,应立即就诊,并告知医生正在服用ATD。③建议患者在治疗初期的前3个月,每月监测1次肝功能,若出现厌食、上腹部疼痛、黄疸等症状时,应立即就诊。

【参考文献】

[1] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007.

[2] WATANABE N, NARIMATSU H, NOH J Y, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50, 385 patients with Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): E49-E53.

[3] YANG J, ZHU Y J, ZHONG J J, et al. Characteristics of anti-thyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: a retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years[J]. *Thyroid*, 2016, 26(5): 627-633.

[4] 于红专. 复方甘草合剂致血小板减少性紫癜并脑出血1例报告[J]. *中国中医急救*, 2006, 15(5): 450.

[5] 李岚, 夏东胜, 田春华, 等. 甲巯咪唑片安全性风险的分析及思考[J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(7): 393-397.

[6] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1769.

[7] ROSS D S, BURCH H B, COOPER D S, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1343-1421.

[8] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺功能亢进症[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(10): 876-882.

[9] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 353-359.

[10] SMITH T J, KHATCHERESSIAN J, LYMAN G H, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3187-3205.

[11] WANG Y H, LI X Y, YANG Q, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor effectively shortens recovery duration in anti-thyroid-drug-induced agranulocytosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 789.

[12] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 肿瘤化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(11): 868-878.

[13] ANDRÈS E, MALOISEL F, ZIMMER J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(1): 3-8.

[14] TAJIRI J, NOGUCHI S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy?[J]. *Thyroid*, 2005, 15(3): 292-297.

[15] JIN J G, GAO X Y, ZHANG W L. Treatment of methimazole-induced agranulocytosis with low-dose prednisone and ciclosporin following failed treatment with colony-stimulating factors[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 73(3): 422-424.

[16] ANDRÈS E, ZIMMER J, MECILI M, et al. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis[J]. *Expert Rev Hematol*, 2011, 4(2): 143-151.

【收稿日期】 2020-04-06 【修回日期】 2020-05-28

【本文编辑】 李睿旻