

1 例甲氨蝶呤治疗银屑病合并脑梗塞患者的病例分析

游丽娜¹, 皮婷¹, 姜坤^{2*}, 杨孝来³ (1.昆明市延安医院药学部, 昆明 650051; 2.云南昆钢医院药学部, 昆明 650302; 3.甘肃省人民医院药学部, 兰州 730000)

摘要: **目的** 通过对 1 例甲氨蝶呤治疗银屑病合并脑梗塞患者的病例进行分析, 为临床治疗过程中药物相互作用、不良事件的判断和治疗提供思路。**方法** 临床药师参与 1 例给予甲氨蝶呤治疗后出现严重黏膜炎、骨髓抑制的银屑病合并脑梗塞患者的治疗过程, 临床药师建议暂停服抗血小板药阿司匹林, 密切监测血常规、凝血功能等情况。**结果** 医师采纳临床药师建议, 嘱患者暂停服阿司匹林, 使用白介素-11 升血小板的同时, 密切监测血常规、凝血功能、血压控制情况。10 d 后, 病情基本恢复, 血象正常, 安排出院。**结论** 临床药师在临床工作中, 应积极发挥应有作用, 与临床医师通力协作, 积极开展药品不良事件监测工作, 详细询问患者既往用药史, 采取有效的干预措施, 共同促进合理用药, 提升治疗效果。

关键词: 甲氨蝶呤; 银屑病; 脑梗塞; 临床药师

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)09-1408-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.030

引用本文: 游丽娜, 皮婷, 姜坤, 等. 1 例甲氨蝶呤治疗银屑病合并脑梗塞患者的病例分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1408-1411.

One Case Analysis of Treatment by Methotrexate on Psoriasis Patient with Cerebral Infarction

YOU Lina¹, PI Ting¹, JIANG Kun^{2*}, YANG Xiaolai³ (1.Department of Pharmacy, Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming 650051, China; 2.Department of Pharmacy, Yunnan Kungang Hospital, Kunming 650302, China; 3.Department of Pharmacy, The People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide ideas for the clinical course of drug interactions and adverse events by analyzing a case for a psoriasis patient with cerebral infarction treated by methotrexate. **METHODS** Clinical pharmacist participated in the whole process of a psoriasis patient with cerebral infarction who was suffered severe mucositis and myelosuppression by taking methotrexate. Clinical pharmacist recommended to suspend the antiplatelet drug aspirin, closely monitoring blood routine, coagulation function and so on. **RESULTS** Physician adopted clinical pharmacist's suggestion, ask patients to stop taking aspirin and use interleukin-11 to elevate platelets while closely monitoring blood routine, blood coagulation function and blood pressure control. The patient was getting better after 10 d, the blood picture was getting normal and arranged discharge. **CONCLUSION** In clinical work, clinical pharmacists shall actively play its due role in collaboration with clinicians, carry out the monitoring of adverse drug events, and ask patients about the history of previous medication. In order to promote rational drug use and improve treatment effect.

KEY WORDS: methotrexate(MTX); psoriasis; cerebral infarction; clinical pharmacist

银屑病俗称牛皮癣, 以青壮年发病为主, 为免疫相关的慢性、复发性、炎症性皮肤病, 治疗的目的在于控制病情, 减缓向全身发展的进程, 减轻自觉症状及皮肤损害, 尽量避免复发, 提高患者生活质量^[1-2]。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)于 1948 年问世, 作为一种叶酸拮抗药, 最初用于治疗儿童白血病。1951 年有报道应用 MTX 治疗银屑病、银屑病性关节炎、类风湿关节炎具有较

好的疗效。1971 年, FDA 正式批准 MTX 为治疗银屑病的药物^[3]。长期小剂量 MTX 方案现已广泛用于治疗中、重度银屑病, 具有价廉、疗效可靠的优点。而 MTX 不良反应主要为胃肠道反应、肝肾功能损害、口腔等黏膜溃疡、骨髓抑制等, 大剂量尚可致高尿酸血症性肾病及明显骨髓抑制, 甚或贫血和血小板下降而致皮肤或内脏出血^[4]。本研究通过临床药师参与 1 例给予 MTX 治疗后出现

作者简介: 游丽娜, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 13529321227
E-mail: 163jiangkun520@163.com

E-mail: youlinakm@163.com

*通信作者: 姜坤, 男, 主管药师 Tel:

严重黏膜炎、骨髓抑制的银屑病合并脑梗塞患者的治疗过程,探讨临床药师在参与临床实践、提供药学监护中的方法和作用。

1 病例资料

患者,男,78岁,主因“口腔疼痛8d,加重伴红肿溃疡4d”入院。患者于2017年1月13日因银屑病复发,就诊于当地医院皮肤科,门诊予MTX 2.5 mg, bid,口服,复方丙酸氯倍他索软膏局部涂抹,2d后出现口腔黏膜疼痛,未予重视。疼痛逐渐加重,红肿溃疡形成、出血,伴咽痛,进食水加重,伴肛门溃疡,口腔、肛门疼痛明显,严重影响睡眠进食,无恶心呕吐,无皮疹,无尿血便血,无腹痛腹泻。于2017年1月20日就诊于甘肃省人民医院口腔科,给予聚维酮碘漱口,牛碱性成纤维细胞生长因子局部涂抹,自服阿莫西林每次1粒, bid,并停MTX,病情无好转。为进一步诊治来笔者所在医院,当日血常规示白细胞计数 $2.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,血小板计数 $80 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,门诊以“白细胞减少待查、口腔感染、肛周感染”收入血液科。既往病史:高血压病史30余年,口服硝苯地平控释片30 mg, qd,厄贝沙坦氢氯噻嗪片75 mg, qd,血压控制可;脑梗塞病史20余年,长期口服阿司匹林治疗,10余年前再次发生腔隙性脑梗塞(具体治疗不详)。

入院体格检查:体温 $36.8^\circ C$,脉搏每分钟91次,呼吸每分钟18次,血压135/89 mm Hg。面容痛苦,口唇大片溃疡,伴血迹,口腔黏膜红肿溃疡,上腭附着白斑,齿龈红肿溃疡,咽部充血明显,双侧扁桃体无肿大,其余无特殊。入院当日血常规示白细胞计数 $2.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞百分比61.5%,红细胞计数 $4.13 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,血红蛋白 $136.0 g \cdot L^{-1}$,血小板计数 $80 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,葡萄糖 $7.4 mmol \cdot L^{-1}$,钠 $134.2 mmol \cdot L^{-1}$,钙 $2.04 mmol \cdot L^{-1}$,磷 $0.64 mmol \cdot L^{-1}$,超敏C-反应蛋白 $26.0 mg \cdot L^{-1}$ 。

2 治疗过程

入院当日血常规示:白细胞 $2.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,属II度骨髓抑制,予重组人粒细胞刺激因子150 μg 皮下注射升白细胞。患者目前存在骨髓抑制并预计存在较长时间骨髓抑制,且口腔、肛门等部位溃疡形成、出血,故给予头孢唑肟2.0 g, q12h 静

脉滴注,联合伏立康唑0.2 g, q12h 静脉滴注,预防感染。给予碳酸氢钠、甲硝唑、亚叶酸钙等漱口,以预防口腔感染,促进黏膜修复;口服谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒、泮托拉唑胶囊以保护肠道黏膜;外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶涂于溃疡以促进创面愈合;继续服用硝苯地平控释片30 mg, qd;厄贝沙坦氢氯噻嗪片75 mg, qd控制血压;同时加强静脉营养对症支持治疗。入院第3天,复查血常规:血小板计数 $68 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,下降较快,给予酚磺乙胺、血凝酶等预防消化道出血,白介素-11升血小板。患者既往有脑梗塞病史,长期口服阿司匹林治疗,但目前血小板较低,临床医师与临床药师讨论后,权衡出血与再发脑梗风险,一致决定暂停服用阿司匹林,密切关注患者病情。1周后,患者口腔黏膜红肿溃疡减轻,诉疼痛减轻,皮肤黏膜无黄染及出血点。复查血常规:白细胞计数 $7.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞百分比62.2%,淋巴细胞计数 $1.16 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,红细胞计数 $3.50 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,血红蛋白 $114.0 g \cdot L^{-1}$,血小板计数 $192 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,血象逐渐回升。停静脉液体,嘱继续漱口液漱口,口服叶酸片、甲钴胺片补充造血原料,促进病情恢复。10d后,病情基本恢复,血象正常,安排出院。

3 讨论

MTX作为一种叶酸还原酶抑制剂,主要抑制二氢叶酸还原酶而使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸,从而使嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的生物合成过程中的转移作用受阻,导致DNA的生物合成受到抑制^[5]。其主要作用于细胞周期的S期,属细胞周期特异性药物,不影响休止期细胞,呈时呈依赖性,但因选择性差,干扰正常细胞的代谢,因而临床表现出不同程度的不良反应^[6]。通常以小剂量MTX治疗银屑病,患者耐受性较好,很少发生严重不良反应。结合本例患者现有病史及用药史,临床药师认为上述不良事件与MTX给药剂量、同时服用药物以及患者自身MTX相关代谢酶基因存在一定关系。

3.1 MTX 给药剂量

MTX作为系统治疗银屑病的一线药物,具有疗效佳和成本低的特点^[7]。中国银屑病治疗专家共识(2014版)指出^[1]:可以每周单次或分3次口服、

肌内注射或静脉滴注,通常用药 4~12 周临床显效。起始剂量每周 5~10 mg,平均剂量每周 10~15 mg;随着皮损改善,逐渐减量,每 4 周减 2.5 mg。而老年人初始剂量应更低,每周 2.5~5 mg(总量≤30 mg)。给药剂量必须根据个体来决定,必须进行血液学监测,每周应用 1 次 MTX,24 h 后服用叶酸 5 mg,之后每日 1 次,在不影响疗效的情况下可降低不良反应。本例患者为老年人,院外口服 MTX 片,每次 2.5 mg, bid,根据专家共识里的数据^[1],给药剂量偏大。患者连续用药 2 d 后出现口腔黏膜疼痛,未予重视,仍继续口服药物。后疼痛逐渐加重,红肿溃疡形成、出血,伴咽痛,进食水加重,伴肛门溃疡,口腔、肛门疼痛明显,遂停药 MTX,此时 MTX 累计给药量达 35 mg。MTX 常见不良反应有胃肠道刺激、黏膜溃疡、口腔炎等。短期应用有可能发生骨髓抑制,再生障碍性贫血;长期应用对肝功能可造成损伤。入院后,患者血小板减少明显,血象逐渐降低,临床药师认为上述黏膜反应及骨髓抑制为 MTX 所致,且院外 MTX 口服剂量偏大。小剂量 MTX 治疗银屑病每周单次或分 3 次的给药方法,区别于传统的每日给药,患者误用的风险较高,可致严重不良反应。国内外均有 MTX 误用中毒的文献报道^[8-9]。CFDA 于 2017 年 5 月 5 日发布第 75 期《药品不良反应信息通报》提醒关注 MTX 的误用风险^[10]。临床药师需充分认识并重视 MTX 可能出现的患者使用错误问题,同时对服用该药患者应做好用药指导,详细告知患者及家属正确的用药方法、疗程,加强依从性,遵医嘱使用,不可擅自停药,以免耽误疾病的治疗。

3.2 药物相互作用

阿司匹林可用于治感冒、发热、头痛、牙痛、关节痛、风湿病,还能抑制血小板聚集,预防和治疗缺血性心脏病、心绞痛、心肌梗塞、脑血栓形成,也可用于血管形成术及旁路移植术。临床药师查阅相关药品说明书发现,阿司匹林与 MTX 同用时,因其竞争性与血浆蛋白结合,使 MTX 从血浆蛋白结合部位游离出来,导致血药浓度升高而增加不良反应。魏筱华等^[11]报道 MTX 不良反应的发生率直接取决于 MTX 血药浓度的高低和持续时间的长短。而本例患者脑梗塞病史 20 余年,

既往口服阿司匹林治疗脑梗塞,阿司匹林可使血小板的环氧合酶乙酰化,减少血栓素 A₂ 的生成,对血栓素 A₂ 诱导的血小板聚集产生不可逆的抑制作用。结合阿司匹林长期用药史,临床药师认为阿司匹林与 MTX 同服,也是此患者发生不良事件的重要因素之一。目前患者出现骨髓抑制,尤以血小板降低明显,若继续服用阿司匹林,为数不多的血小板聚集作用更弱,黏膜出血、甚至颅内出血发生风险增高;而阿司匹林停药可能再次出现脑梗或心梗。临床医师与临床药师共同讨论,权衡利与弊,一致同意暂停服抗血小板药阿司匹林,使用白介素-11 升血小板的同时,密切监测血常规、凝血功能、血压控制情况。

3.3 MTX 相关代谢酶基因

MTX 在皮肤科应用广泛,但不良反应又限制了其临床使用。而且,其不良反应在不同患者间的差异较大,监测个体对 MTX 的反应具有重要临床意义^[12]。MTX 作为一种叶酸拮抗剂,对叶酸代谢途径中的多个酶具有抑制作用。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是 MTX 发挥药理作用过程中最关键的调节酶,该调节酶活性的高低与 MTX 的临床疗效发挥以及不良反应的发生有着密切的联系^[13]。近年来,国内外多个研究对 MTHFR 基因位点 C677T、A1298C 多态性与 MTX 不良反应存在相关性^[14-15],杨旭燕等^[16]报道, MTHFR677TT/CT 基因型患者使用 MTX 不良反应的发生率可能更高。本例患者为老年男性,给药前未行 MTX 相关代谢酶基因检测,若其为 MTHFR677TT/CT 基因型,则更易发生 MTX 相关的不良反应。鉴于患者服用 MTX 后出现上述一系列不良事件,建议下次用药前行 MTX 相关代谢酶基因检测,根据基因型调整给药剂量。

4 结语

MTX 是目前治疗银屑病最有效的药物之一,常见不良反应有胃肠道刺激、黏膜溃疡、口腔炎等。短期应用有可能发生骨髓抑制,再生障碍性贫血。长期应用对肝功能可造成损伤,故用药期间需定期监测血液学及肝功能情况。本例患者既往患有高血压、脑梗塞等疾病,服用药物较多,药物间存在相互作用,口服 MTX 期间应严格按照说明书剂量给药,密切观察不良反应,监测血象。

患者在服用 MTX 前进行 *MTHFR* 的 *C677T*、*A1298C* 基因型筛查, 有利于监控和预防严重不良反应的发生, 从而最大限度地保证患者安全、有效、合理用药。

REFERENCES

- [1] 中华医学会皮肤性病分会银屑病学组. 中国银屑病治疗专家共识(2014 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(3): 213-215.
- [2] ZHANG T, YU X X, XIN L, et al. Retrospective analysis of blood concentration monitoring of cyclosporine a in patients with psoriasis [J]. Pharm Today(今日药学), 2017, 27(6): 394-396.
- [3] LI L, XIA D S, TIAN C H. Misuse risk analysis of methotrexate and enlightenment to pharmacovigilance [J]. Chin J Pharmacov(中国药物警戒), 2017, 14(9): 538-540.
- [4] 王刚. 重症银屑病的治疗[J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(6): 327-329.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知[M]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [6] AN Y, XING Y, ZHEN J, et al. The adverse reaction analysis of high-dose methotrexate used in 30 cases of acute lymphoblastic leukemia [J]. Chin J Pharmacov(中国药物警戒), 2012, 9(4): 237-239.
- [7] LIU X M, LUAN L. Management and treatment of psoriasis for a long term [J]. Chin J Derm Venereol(中国皮肤性病杂志), 2013, 27(1): 1-4.
- [8] SHEN H X, ZHANG T, YU D B.. One patient with psychiatric symptom induced by methotrexate and cytarabine intrathecal injection [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2014, 33(9): 700-702.
- [9] SOUZA C F, SUAREZ O M, SILVA T F, et al. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient [J]. An Bras Dermatol, 2016, 91(3): 375-377.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报(第 75 期) [EB/OL]. (2017-05-05) [2017-05-17]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/172348.html>.
- [11] WEI X H, ZHEN X L, ZOU D Q, et al. The relationship between the plasma concentrations and adverse reactions of high dose methotrexate used in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(1): 79-81.
- [12] 李进峰, 闫秀娟, 张媛. 甲氨蝶呤引起急性肝损伤 1 例[J]. 北方药学, 2013, 10(11): 61.
- [13] BAUM L, WONG K S, NG H K, et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase gene A222V polymorphism and risk of ischemic stroke [J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(12): 1370-1376.
- [14] REN H Y, ZHOU X. Clinical investigation on the relationship between *MTHFR* 677 genotype and high dose MTX combined with calcium leucovorin treatment for the patients with osteosarcoma [J]. Anti-tumor Pharm(肿瘤药学), 2011, 1(1): 48-50.
- [15] TE LOO D M, HAGLEITNER M M, COENEN M J. Is there a role for the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C polymorphisms in methotrexate-induced liver toxicity? [J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(11): 1401-1403.
- [16] YANG X Y, XU D H. Influence of *C677T* polymorphism of 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase on methotrexate toxicity [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2007, 42(1): 69-72.

收稿日期: 2017-12-01

(本文责编: 李艳芳)