

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.030

# 1例甲巯咪唑致粒细胞缺乏伴发热甲亢患者的临床药学监护\*

夏海建<sup>1</sup>, 黄富宏<sup>1</sup>, 吴萍<sup>2</sup>, 徐雪<sup>1△</sup>

(1. 扬州大学附属医院, 江苏 扬州 225001; 2. 江苏省常州市第一人民医院, 江苏 常州 213003)

**摘要:**目的 为临床合理用药提供参考。方法 收集临床药师参与的1例甲巯咪唑致粒细胞缺乏伴发热甲亢患者的临床资料, 分析其药物治疗方案的合理性, 并开展药学监护。结果 患者的药物治疗方案基本合理; 且对其开展药学监护后, 其用药依从性得到提高, 药物治疗方案得到优化。结论 临床药师在甲巯咪唑致粒细胞缺乏伴发热患者的临床治疗过程中, 充分利用自身药学专业特长, 提升了合理用药水平, 可更好地为临床和患者服务。

**关键词:** 临床药师; 药学监护; 甲巯咪唑; 粒细胞缺乏伴发热; 甲状腺功能亢进

中图分类号: R95; R977.1+4

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)08-0097-03

## Clinical Pharmaceutical Monitoring for One Patient with Hyperthyroidism and Methimazole-Induced Agranulocytosis Associated with Fever

XIA Haijian<sup>1</sup>, HUANG Fuhong<sup>1</sup>, WU Ping<sup>2</sup>, XU Xue<sup>1</sup>

(1. The Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, China 225001, 2. Changzhou First People's Hospital, Changzhou, Jiangsu, China 213003)

**Abstract:** **Objective** To provide reference for rational clinical medication. **Methods** The clinical data of 1 case of hyperthyroidism and methimazole-induced agranulocytosis associated with fever were collected, the rationality of the drug treatment plan was analyzed, and pharmaceutical monitoring was carried out. **Results** The patient's drug treatment plan was basically reasonable; through the clinical pharmaceutical care, the patient medication compliance was improved, and the drug treatment program was optimized. **Conclusion** Clinical pharmacists participating in the treatment of patients with hyperthyroidism and methimazole-induced agranulocytosis associated with fever take the advantages of their specialty in pharmacy, which have improved the level of reasonable medication and can better serve the clinic and patients.

**Key words:** clinical pharmacists; pharmaceutical monitoring; methimazole; agranulocytosis with fever; hyperthyroidism

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)为常见内分泌疾病,临床多以抗甲状腺药物(主要包括甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶,前者为首选<sup>[1]</sup>)治疗。但甲巯咪唑可抑制骨髓中粒细胞的生成,造成粒细胞减少或缺乏,严重者可导致感染甚至败血症而死亡<sup>[2]</sup>。某院内分泌科收治1例因服用甲巯咪唑片导致粒细胞缺乏,同时伴有发热的危重患者,临床药师查阅相关资料,同时参与整个临床治疗过程,协助临床医师制订个体化药物治疗方案,并提供药学监护,更好地为临床和患者提供了药学服务。现报道如下。

### 1 临床资料

#### 1.1 病史简介

患者,女,43岁,体质指数22.00 kg/m<sup>2</sup>,因“怕热、多汗4月余,咽痛伴发热2天”于2017年11月10日入院。患者4个月前无明显诱因出现怕热、多汗、心悸、体重减轻5 kg,当时无明显颈痛不适,初始未重视。9月18日门诊就诊,查甲状腺功能示促甲状腺激素(TSH) < 0.005 μU/mL,游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>) 24.96 pmol/L,游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>) 70.38 pmol/L,促甲状腺素受体抗体(TRAb)阳性;甲状腺彩超示弥漫性病变,

诊断为甲状腺功能亢进。予甲巯咪唑片(赛治, Merck KGaA 公司, 国药准字 J20171078, 规格为每片10 mg) 10 mg, 每日2次抗甲亢治疗。10月31日, 患者门诊就诊复查血常规示白细胞计数(WBC) 2.29 × 10<sup>9</sup>/L, 中性粒细胞计数(N) 1.32 × 10<sup>9</sup>/L, 予利可君片(利血生, 江苏吉贝尔药业股份有限公司, 国药准字 H32025444, 规格为每片20 mg) 40 mg, 每日3次升白细胞治疗, 并嘱2 d后复查血常规, 患者未遵医嘱。11月7日, 患者受凉后出现咽痛伴发热, 体温最高38.0℃, 偶有畏寒、乏力, 2 d后来院就诊, 查血常规示 WBC 0.69 × 10<sup>9</sup>/L, N 0.01 × 10<sup>9</sup>/L, TSH 0.01 μU/mL, FT<sub>3</sub> 6.0 pmol/L, FT<sub>4</sub> 22.43 pmol/L。血液科门诊建议升白细胞、抗感染治疗, 为进一步诊治收入院。入院检查生命体征示体温39.4℃, 脉搏104次/分, 呼吸18次/分, 血压101/74 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 神志清晰, 精神稍萎, 发育正常, 体型中等, 营养良好, 颈软, 无抵抗, 气管居中, 无颈静脉怒张, 双侧甲状腺轻度肿大。辅助检查示血钾3.300 mmol/L, 降钙素原(PCT) 2.060 ng/mL, C反应蛋白(CRP) 173.0 mg/L, 入院当天至12月2日各次血常规检

\*基金项目: 江苏省扬州市科协软科学研究课题[201970]; 江苏省扬州市科技计划项目[YZ2018167]。

第一作者: 夏海建, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) haij-1988@163.com。

△通信作者: 徐雪, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱) 444562890@qq.com。

查中 WBC, N, PCT 结果见表 1; 甲状腺功能, TSH < 0.005  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , FT<sub>3</sub> 6.18 pmol/L, FT<sub>4</sub> 30.70 pmol/L。入院诊断为弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进、粒细胞缺乏、呼吸道感染。11 月 13 日, 胸部 CT 示两肺纹理增多, 但未提示肺炎。11 月 15 日, PCT 0.193 ng/mL, CRP 40.8 mg/L, 10 d 后分别为 0.045 ng/mL 和 3.0 mg/L。12 月 2 日, 查甲状腺功能示 TSH < 0.005  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , FT<sub>3</sub> 11.33 pmol/L, FT<sub>4</sub> 35.48 pmol/L。血生化、大便常规、尿常规、咽拭子培养、血培养、G 试验、内毒素定量测定、曲霉菌免疫学试验等多次复查均无明显异常。

## 1.2 主要治疗经过

患者入院后诊断为粒细胞缺乏症, 立即停用甲巯咪唑片, 给予注射用氢化可的松琥珀酸钠(琥珀氢考, 天津生物化学制药有限公司, 国药准字 H12020493, 规格为每瓶 50 mg)200 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注, 重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF, 瑞白, 齐鲁制药有限公司, 国药准字 S19990049, 规格为每支 100  $\mu\text{g}$ : 0.6 mL)300  $\mu\text{g}$  皮下注射, 12 h 1 次, 利可君片 40 mg(每日 2 次)、醋酸泼尼松片(山东新华制药股份有限公司, 国药准字 H37020647, 规格为每片 5 mg)10 mg(每日 3 次)、地榆升白片(成都地奥集团天府药业股份有限公司, 国药准字 Z20026497, 规格为每片 0.1 g)0.4 g(每日 3 次), 升白细胞治疗。入院第 10 天, WBC 和 N 恢复正常, 停用瑞白, 醋酸泼尼松片减量至 10 mg(每日 2 次)。入院第 12 天查 WBC  $13.04 \times 10^9/\text{L}$ , N 8.87  $\times 10^9/\text{L}$ , 醋酸泼尼松片再减量至 10 mg(每日 1 次)。入院第 23 天患者测体温 37.2  $^{\circ}\text{C}$ , 颈部淋巴结肿大, 前两日查血常规 WBC 分别为  $1.83 \times 10^9/\text{L}$  和  $1.45 \times 10^9/\text{L}$ , 予临时加用瑞白(用法不变)以升白细胞。

抗感染治疗: 患者入院前受凉并出现咽痛伴发热, 偶有咳嗽, 查 PCT 2.060 ng/mL, CRP 173.0 mg/L, 给予 0.9% 氯化钠注射液 100 mL + 注射用哌拉西林他唑巴坦钠(凯伦, 海南通用三洋药业有限公司, 国药准字 H19990187, 规格为每支 1.125 g)4.5 g 静脉滴注, 每 8 h 1 次, 持续治疗 3 d(包括门诊治疗 2 d), 仍高热不退, 升

级抗生素为亚胺培南西司他丁钠(泰能, 杭州默沙东制药有限公司, 国药准字 J20130123, 规格为每支以亚胺培南计 0.5 g)0.5 g + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, 每 8 h 1 次。入院第 4 天, 经泰能抗感染治疗后测体温 37.5  $^{\circ}\text{C}$ , 予加用注射用替考拉宁(他格适, Sanofi S. p. A. 公司, 进口药品注册证号 H20160586, 规格为每支 200 mg)400 mg + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, 每日 1 次, 同时将泰能加量至 1.0 g + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, 每 8 h 1 次, 并加用氟康唑胶囊(大扶康, Sanofi S. p. A. 公司, 进口药品注册证号 H20160586, 规格为每支 200 mg)100 mg 口服, 每日 1 次, 预防真菌感染。入院第 14 天复查血常规示, WBC 及 CRP 指标正常, 予停用抗菌药物。经升白细胞、抗感染治疗后, 患者体温正常, 无咳嗽咳痰, 血常规较前恢复, 炎症指标正常, 建议进一步使用同位素治疗甲亢。

## 2 用药及药学监护分析

### 2.1 中性粒细胞缺乏伴发热的抗菌药物选择

患者入院后多次查 N 绝对值均小于  $0.1 \times 10^9/\text{L}$ , 为严重粒细胞缺乏。粒细胞缺乏并发的严重感染往往是甲亢患者最主要的死亡原因, 故早诊断、早治疗尤为重要。根据《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)》<sup>[3]</sup>, 患者是粒细胞缺乏高危患者, 无多重耐药菌感染的危险因素, 选用的抗菌药物须是能覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性菌的广谱抗菌药物, 故先给予哌拉西林他唑巴坦钠。因体温未退, 故升级用药方案, 改用亚胺培南西司他丁钠。亚胺培南为碳青霉烯类抗生素, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌均有较强抗菌性。经亚胺培南西司他丁钠治疗 3 d, 患者体温仍有 37.5  $^{\circ}\text{C}$ , 考虑有革兰阳性耐药菌和真菌感染的可能, 加用替考拉宁和氟康唑加强抗感染治疗后, 患者体温恢复正常, 说明抗感染治疗有效。患者住院中抗感染治疗采用的是经验性升阶梯治疗方案, 药物选用符合相关指南<sup>[3-5]</sup>。临床药师指出, 应立即对确诊的粒细胞缺乏症患者选用广谱抗菌药物经验性治疗, 以预防感染或感染加重, 待细菌培养结果汇报后再作相应调整。

表 1 患者住院期间血常规检查结果( $\times 10^9/\text{L}$ )

| 日期        | WBC  | N    | PCT | 日期        | WBC   | N    | PCT | 日期        | WBC  | N    | PCT |
|-----------|------|------|-----|-----------|-------|------|-----|-----------|------|------|-----|
| 11 月 10 日 | 0.58 | -    | 73  | 11 月 17 日 | 2.13  | 0.40 | 22  | 11 月 25 日 | 3.25 | 0.91 | 80  |
| 11 月 11 日 | 0.30 | 0.01 | 63  | 11 月 18 日 | 3.40  | 1.31 | 50  | 11 月 26 日 | 2.23 | 1.23 | 105 |
| 11 月 12 日 | 1.13 | 0.01 | 56  | 11 月 19 日 | 4.78  | 1.87 | 37  | 11 月 27 日 | 5.81 | 4.88 | 128 |
| 11 月 13 日 | 0.52 | 0.01 | 50  | 11 月 20 日 | 7.22  | 4.36 | 35  | 11 月 28 日 | 3.14 | 2.45 | 143 |
| 11 月 14 日 | 0.82 | 0.03 | 28  | 11 月 21 日 | 7.49  | 4.07 | 43  | 11 月 29 日 | 1.83 | 1.28 | 150 |
| 11 月 15 日 | 1.64 | 0.02 | 18  | 11 月 22 日 | 13.04 | 8.87 | 43  | 12 月 1 日  | 1.45 | 0.75 | 172 |
| 11 月 16 日 | 1.20 | 0.21 | 28  | 11 月 23 日 | 9.00  | 3.45 | 52  | 12 月 2 日  | 6.13 | 4.90 | 181 |

注:“-”表示未检出。

## 2.2 甲亢并急性粒细胞缺乏症的升白细胞药物选择

患者入院后诊断为甲硫咪唑致粒细胞严重缺乏,并伴发严重感染,有危及生命可能,给予瑞白和醋酸泼尼松、以迅速升高粒细胞。瑞白能促进骨髓粒细胞前体分化、增殖和释放,增强成熟中性粒细胞的功能和外周血中性粒细胞的吞噬杀菌及趋化功能,也能增加外周WBC,是治疗粒细胞缺乏症的主要措施。给药至WBC升到 $(2.0 \sim 5.0) \times 10^9/L$ 时通常可停药,若高于 $10.0 \times 10^9/L$ 或周围血出现幼稚细胞时,应立即停药。给予糖皮质激素抑制自身免疫反应的同时,可减少粒细胞破坏,增加粒细胞生成。病程中,在停用瑞白和减量使用醋酸泼尼松后,患者WBC和N较前下降明显,故临时加用瑞白,加量使用醋酸泼尼松后,WBC和N恢复正常。此外,利可君为半胱氨酸衍生物,可增强骨髓造血功能,促进白细胞增生。地榆升白片为中成药,可促进造血白细胞因子,促进骨髓有核细胞的增殖。虽然目前尚无升白细胞药物的临床应用指南,但有文献研究表明,患者使用G-CSF和醋酸泼尼松联合利可君片及地榆升白片具有协同升白细胞和粒细胞的作用,故该患者升白细胞治疗药物选择合理<sup>[6-8]</sup>。临床药师建议,对粒细胞缺乏患者应采用多种升白细胞药联合治疗,同时密切监测血常规。

## 2.3 药学监护要点<sup>[9-10]</sup>

甲亢患者服用抗甲状腺药物治疗时的药学监护尤为重要。甲硫咪唑最常见的药品不良反应有粒细胞减少,甚至可见粒细胞缺乏及肝功能异常、肝细胞损害和胆汁淤积型肝炎等<sup>[11]</sup>。该患者在治疗甲亢过程中,口服甲硫咪唑时未遵医嘱进行血常规和肝功能检查,以致出现粒细胞缺乏等严重药品不良反应。故在服用甲硫咪唑期间(特别是开始使用1~2个月),应密切监测血常规和肝功能指标。入院后,患者粒细胞缺乏伴发热诊断明确,在积极升白细胞治疗过程中,应密切监护血常规及体温变化。

患者入院后粒细胞缺乏伴发热,给予偏大剂量的激素(氢化可的松琥珀酸钠)进行降温、抑制自身免疫、升粒细胞等治疗。大剂量应用糖皮质激素会引起血糖升高、诱发应激性溃疡、骨质疏松、诱发精神症状等不良反应。故应密切监测血糖和血钾水平,预防性抑酸、补钙等治疗的同时,继续密切监测血常规指标,根据粒细胞变化及时调整激素剂型和剂量。使用激素时应逐渐减少剂量,直至停用。此外,粒细胞缺乏伴使用激素患者最易发生严重的口腔感染,临床药师建议每天用复方氯己定含漱液漱口,并观察口腔黏膜的情况,预防感染。

粒细胞缺乏伴发热患者应尽早经验性应用抗菌药物治疗,可显著改善粒细胞缺乏伴发热患者的预后。临床药师应监测病原学指标及行药物敏感性试验,并根据结果及时调整抗菌药物。此外,在分析用药合理性、指导医师用药的同时,积极为患者提供用药指导、生活方式

指导和药品不良反应的鉴别与防范等药学服务,提高患者的用药依从性。

## 3 小结

甲硫咪唑致粒细胞缺乏症是一种少见而危险且不可预测的不良反应。在甲亢患者开始药物治疗的早期,应高度警惕粒细胞缺乏的发生,服用抗甲状腺药物的患者,应定期监测血常规指标,以尽早发现和治疗白细胞、粒细胞减少症。甲亢粒细胞缺乏患者一旦发生感染,应经验性使用能覆盖革兰阳性菌和革兰阴性菌(特别是铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性菌)的广谱抗菌药物,待病原学培养出结果后再调整抗菌药物。患者如在使用抗菌药物治疗后临床症状仍未得到有效改善,应考虑加用抗真菌药物治疗。本病例中,临床药师分析用药后认为临床医师用药合理,并根据治疗药物可能引起的不良反应进行针对性地预防和监测;同时,对患者进行用药教育指导,提高了患者的用药依从性。临床药师通过参与甲硫咪唑致粒细胞缺乏伴发热患者的临床治疗过程,利用自身药学专业特长,提升了合理用药水平,可更好地为临床和患者服务。

## 参考文献:

- [1] 中华医学会内分泌学分会,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.
- [2] 王晶晶,黄桦,张峻. 短期服用甲硫咪唑致中性粒细胞缺乏1例[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(17):1531.
- [3] 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.
- [4] 闫慧娟,黄薇,陈芳,等. 甲硫咪唑致粒细胞缺乏症伴发热1例并文献复习[J]. 首都医科大学学报,2016,37(6):834-836.
- [5] 冯淑娟,鲁琼. 3例甲硫咪唑致粒细胞缺乏症合并感染的治疗分析[J]. 中南药学,2014,12(9):928-931.
- [6] 张蛟. 糖皮质激素治疗抗甲状腺药物致粒细胞缺乏症的临床研究[J]. 中国实用医药,2016,11(4):107-108.
- [7] 杨娜,唐娜萍,龚建平,等. 某院肿瘤患者使用升白细胞药的情况分析[J]. 中国药师,2016,19(5):925-927.
- [8] 张喜平,张翔,杨红健,等. 多种口服升白药物联合粒细胞集落刺激因子治疗化疗相关白细胞减少症的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2015,20(3):246-251.
- [9] 刘彦儒. 1例甲硫咪唑致粒细胞缺乏的药学监护[J]. 医药导报,2017,36(Z1):124-125.
- [10] 雷有颖,杨燕,付联强,等. 对短期服用甲硫咪唑致粒细胞缺乏症患者的药学监护[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(10):1425-1427.
- [11] 魏安华,周道年,李娟. 甲硫咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢安全性的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(15):1417-1419.

(收稿日期:2019-09-30)