

# 小剂量甲氨蝶呤用药错误致慢性肾功能不全患者严重多系统损伤的药学监护一例

叶佳丹<sup>1,2</sup>, 张春燕<sup>1\*</sup>, 黄婧<sup>1</sup>, 任晓蕾<sup>1</sup>, 张晓红<sup>1</sup>

1. 北京大学人民医院 药学部, 北京 100044; 2. 中国医学科学院阜外医院 药剂科, 北京 100037

**【摘要】** 本文报道1例既往确诊为结节病并伴有慢性肾功能不全的61岁女性患者, 在错误服用甲氨蝶呤2.5 mg每日1次后, 引起严重口腔溃疡、严重皮疹、急性肾损伤及重度骨髓抑制。入院后临床药师协助医师制订个体化给药方案并进行药学监护, 停用甲氨蝶呤, 予叶酸进行解毒, 碱化尿液促进甲氨蝶呤排泄, 同时针对各不良反应进行对症处理, 患者好转后出院。

**【关键词】** 甲氨蝶呤; 慢性肾功能不全; 多系统损伤; 药学监护

**【中图分类号】** R979.1; R969.3

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2024)02-0084-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.016

## Pharmaceutical care of a chronic renal insufficiency patient with severe multisystem damage caused by medication error with low-dose methotrexate

YE Jia-dan<sup>1,2</sup>, ZHANG Chun-yan<sup>1\*</sup>, HUANG Jing<sup>1</sup>, REN Xiao-lei<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-hong<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

**【Abstract】** This article reports a case of a 61-year-old female patient with a previous diagnosis of sarcoidosis and chronic renal disease who developed severe oral ulcers, severe rash, acute kidney injury, and severe myelosuppression after mistakenly taking methotrexate at 2.5 mg once daily. After hospitalization, the clinical pharmacist assisted the physician develop an individualized dosing regimen and provided pharmaceutical care, which included discontinuing methotrexate, administering folic acid for detoxification, alkalinizing the urine to promote methotrexate excretion, and symptomatic treatment for each adverse reaction. The patient improved and was discharged from the hospital.

**【Key words】** methotrexate; chronic renal insufficiency; multisystem damage; pharmaceutical care

结节病是多系统疾病<sup>[1]</sup>, 病因未知, 特征为非干酪样肉芽肿浸润组织。肉芽肿可能发生于任何器官, 但最常受累的部位为肺、淋巴结等<sup>[2]</sup>。甲氨蝶呤是一种抗代谢药物, 小剂量(不超过25 mg/周)主要用于治疗自身免疫性疾病, 如类风湿性关节炎、结节病等<sup>[3]</sup>。小剂量甲氨蝶呤安全性良好, 但仍有部分患者出现较为严重甚至需要停止甲氨蝶呤治疗的不良反应。本文报告1例既往确诊结节病并伴有肾功能不全的患者, 在甲氨蝶呤用药错误后引起严重口腔溃疡、严重

皮疹、急性肾损伤及重度骨髓抑制, 并分析小剂量甲氨蝶呤不良反应的临床表现及危险因素, 为临床用药提供一定的警示作用。

## 1 病例介绍

患者, 女, 61岁, 既往确诊结节病1年。患者2023年1月就诊于外院, 化验示血肌酐(serum creatinine, Scr)910.0  $\mu\text{mol/L}$ , 肾脏活检病理提示结节病伴有肾功能损伤, 透析4次后患者Scr水平下降, 但仍高于

\*通信作者: 张春燕, 硕士, 主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: zhangchy66@163.com

300.0  $\mu\text{mol/L}$ ,予醋酸泼尼松 30 mg 每日 1 次,甲氨蝶呤 10 mg 每周 1 次,予叶酸(具体剂量不详)减少甲氨蝶呤不良反应及补钙、纠正贫血等对症治疗,于 2023 年 2 月 23 日出院。出院后患者自行口服甲氨蝶呤 2.5 mg 每日 1 次,停用叶酸片。2023 年 3 月 1 日患者出现全身暗红色皮疹,伴瘙痒,口腔黏膜红肿、溃疡,于 2023 年 3 月 3 日入住北京大学人民医院。

## 2 诊疗经过

患者 2023 年 2 月自外院出院后将甲氨蝶呤 10 mg 每周 1 次误服为 2.5 mg 每日 1 次,且自行停用叶酸片。考虑患者口腔溃疡及皮肤黏膜损伤可能与甲氨蝶呤毒性反应相关,入院后停用甲氨蝶呤,并予叶酸片 5 mg 每日 1 次。入院第 4 天(3 月 6 日)回报甲氨蝶呤血药浓度为 0.01  $\mu\text{mol/L}$ 。临床药师参与查房后发现甲氨蝶呤浓度在安全范围内,不建议予亚叶酸钙解救,疗效可能不佳,医师采纳建议。

患者入院时口腔黏膜及上腭均见有多发糜烂溃疡,进食进水均受限,颈部、躯干及四肢大片多发暗红斑,检测 Scr 450.0  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮(blood urea nitrogen, BUN) 40.3 mmol/L, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 273.0 mg/L, WBC  $2.0 \times 10^9/\text{L}$ ,红细胞计数(red blood cell, RBC)  $2.8 \times 10^{12}/\text{L}$ ,血小板计数  $83.0 \times 10^9/\text{L}$ , Hb 95.0 g/L, 计算得出 BUN/Scr 22.2。考虑在原结节病伴肾功能损伤的基础上,患者过量服用甲氨蝶呤导致肾小管间质损伤。同时,患者因口腔溃疡进食进水受限,且 BUN/Scr > 20.0,考虑存在部分肾前性因素。

针对上述症状分别对症治疗:予亚叶酸钙及重组人白细胞介素-11 粉针分别与 0.9% 氯化钠注射液配制成溶液每日漱口,入院第 11 天(3 月 13 日)患者口腔溃疡较前好转,停用上述药物;予氯雷他定片 10 mg 每晚 1 次抗过敏;糠酸莫米松乳膏每日 1 次涂抹患处,入院第 7 天(3 月 9 日)患者全身皮疹、破溃处结痂;予泼尼松 30 mg 每日 1 次治疗原发病及急性肾损伤,碳酸氢钠 1.0 g 每日 3 次,Scr 从 450.0  $\mu\text{mol/L}$  稳步下降至 186.0  $\mu\text{mol/L}$ ;予头孢哌酮钠舒巴坦钠粉针 1.5 g 溶于 100 mL 0.9% 氯化钠注射液,每 12 h 1 次静脉滴注,抗感染治疗无效后,第 6 天(3 月 8 日)升级抗菌

药物为美罗培南 0.5 g 每 12 h 1 次静脉滴注,CRP 降至 44.1 mg/L 后,降级为头孢曲松 2 g 每 12 h 1 次静脉滴注。感染基本得到控制,出院序贯头孢呋辛 0.25 g 每日 2 次;予罗沙司他胶囊 100 mg 每周 3 次,利可君片 20 mg 每日 3 次,间断加用重组人粒细胞刺激因子注射液。入院第 6 天(3 月 8 日)查血小板计数  $10 \times 10^9/\text{L}$ ,输注血小板 1 U 每日 1 次至 3 月 9 日,第 20 天(3 月 22 日)查 WBC  $9.1 \times 10^9/\text{L}$ , RBC  $1.8 \times 10^{12}/\text{L}$ , Hb 60.0 g/L,血小板计数  $242.0 \times 10^9/\text{L}$ ,三系较前好转。患者总体恢复可,准予出院。

## 3 讨论

甲氨蝶呤具有多种不良反应,且轻重程度相差较大。文献报道长期小剂量甲氨蝶呤治疗的不良反应发生率为 30%~80%,在某些情况下,小剂量甲氨蝶呤急性中毒也可能危及生命<sup>[4]</sup>。甲氨蝶呤是一种抗叶酸代谢药物,主要对增殖期的细胞产生毒性<sup>[5]</sup>,故不良反应常见于细胞更新频率快的器官,如血液、皮肤及胃肠系统等<sup>[6]</sup>。急性甲氨蝶呤中毒最常见的原因是剂量错误和合并用药,尤其是与部分抗菌药物和非甾体抗炎药联合使用。其他因素包括肾功能不全、大量酒精摄入、感染和高龄等<sup>[7]</sup>。

本例患者年龄较大,又误将甲氨蝶呤 10 mg 每周 1 次,服用为 2.5 mg 每日 1 次,虽然剂量仍属于小剂量范围,但短时累计量仍大于其正常使用量。除肾功能不全外,其他表现基本可以排除是由自身疾病引起,考虑为甲氨蝶呤毒性反应。肾功能不全考虑在原有结节病伴肾功能损伤的基础上,再次急性加重。甲氨蝶呤消除取决于肾小球的滤过和肾小管的分泌,该患者既往存在结节病伴肾功能损伤的基础,可能加重甲氨蝶呤毒性反应。而甲氨蝶呤及其代谢产物在肾小管中形成沉淀引起结晶性肾病<sup>[8]</sup>,又进一步加重肾功能损伤。

分析此次事件发生的主要原因为患者依从性差,使用了错误剂量与频次的甲氨蝶呤,且自行停用叶酸片。对于小剂量甲氨蝶呤的使用,常用方案为每周 1 次而非每日 1 次,部分患者可能难以理解并遵从该用法。国内也有个案报道小剂量甲氨蝶呤错服导致严重不良反应,大多经亚叶酸钙或叶酸及对症治疗后

好转<sup>[9]</sup>。甲氨蝶呤误用的风险应引起重视,《药品不良反应信息通报(第75期)》发布了《关注甲氨蝶呤片的误用风险》<sup>[10]</sup>。对于这类患者,肠道外给药尤其皮下注射甲氨蝶呤可能是一种理想的选择<sup>[11]</sup>。《2021年美国风湿病学会类风湿关节炎治疗指南》<sup>[12]</sup>推荐,对于口服甲氨蝶呤反应不佳或者不能耐受的类风湿性关节炎患者,应考虑皮下注射给药。这也为结节病患者肠道外使用甲氨蝶呤提供了一定的参考。

对于这种老年依从性不佳,又首次服用甲氨蝶呤的患者,临床药师应做好教育工作,让患者及家属充分了解甲氨蝶呤的正确服用方法,强调服用的剂量、频次以及合用叶酸片的必要性。并使患者了解药品服用后可能发生的不良反应及处理方法。同住家属应尽量监督患者服药,避免或减少因依从性不佳而出现严重不良反应,导致患者入院,影响原发病治疗,甚至危及生命。对于甲氨蝶呤这种毒性较大的药物,如患者实在难以正确遵循医嘱,可能需要考虑更换给药方式或更换治疗方案。

综上所述,小剂量甲氨蝶呤安全性较好,但部分患者仍有可能出现危及生命的严重不良反应。首先应加强患者教育,提高患者依从性,同时应叮嘱患者注意监测可能发生的不良反应,如不能耐受,应及时告知医师或药师,由医师判断是否需要停用甲氨蝶呤,并尽早对症进行处理。

#### 【参考文献】

[1] Obi ON, Saketkoo LA, Russell AM, et al. Sarcoidosis: updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches [J].

Front Med (Lausanne), 2022,9:991783.

[2] Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, et al. Pulmonary sarcoidosis [J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(5): 389-402.

[3] Kozminski P, Halik PK, Chesori R, et al. Overview of dual-acting drug methotrexate in different neurological diseases, autoimmune pathologies and cancers [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10):3483.

[4] Kivity S, Zafir Y, Loebstein R, et al. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(11):1109-1113.

[5] Lee HJ, Hong SK, Seo JK, et al. A case of cutaneous side effect of methotrexate mimicking Behcet's disease [J]. Ann Dermatol, 2011, 23(3): 412-414.

[6] Chamorro-Petronacci C, Garcia-Garcia A, Lorenzo-Pouso AI, et al. Management options for low-dose methotrexate-induced oral ulcers: a systematic review [J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2019, 24(2):e181-e189.

[7] Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis [J]. Lancet, 2012, 379(9823):1310-1319.

[8] Ghannoum M, Roberts DM, Goldfarb DS, et al. Extracorporeal Treatment for Methotrexate Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(4):602-622.

[9] 刘娟,陈志军.临床药师参与一例小剂量甲氨蝶呤致严重骨髓抑制、肝损伤及皮肤损伤治疗的病例分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(33):3.

[10] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第75期) [EB/OL]. (2017-05-05) [2023-06-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20170505153001254.html>.

[11] Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, et al. Methotrexate an old drug with new tricks [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20):5023.

[12] Fraenkel L, Bathon J, England B, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) [J]. 2021, 73(7): 924-939.

收稿日期:2023-07-13

本文编辑:任洁