

评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8):650-652

2 刘浩,郭代红,宋艳东,等. 氟比洛芬(酯)引起的肝损伤病例报告及文献评价[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(5):291-295

3 蒋俊杰,聂松柳. 氟比洛芬酯注射液致剧烈呕吐1例[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(11):701-702

4 祁峰,张婷,吴玲玲. 复方骨肽注射液、氟比洛芬酯注射液致不良反应1例[J]. 中国药师, 2014, 17(7):1202-1203

5 王迎虎. 氟比洛芬酯的药理及临床应用进展[J]. 天津药学, 2018, 30(2):58-71

6 Zhu TH, Chen SH, Li WY, et al. Flurbiprofen axetil loaded coaxial electrospun poly(vinyl pyrrolidone)-nanopoly(lactic-co-glycolic acid) core-shell composite nanofibers: Preparation, characterization, and anti-adhesion activity[J]. J Appl Polym Sci, 2015, 132(22):419-428

7 Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing[J]. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 2002, 42:553-583

(2019-08-07 收稿 2019-10-30 修回)

胺碘酮致甲状腺毒症 1 例

鄢欢 程虹 张觅

(武汉大学中南医院药学部 武汉 430000)

关键词 胺碘酮; 甲状腺毒症; 药品不良反应

中图分类号: R972⁺.2 **文献标识码**: B

文章编号: 1005-0698(2020)03-0215-02

患者男, 74岁, 因“纳差7月余, 伴呕吐1周入院”。患者7个月前无明显诱因出现纳差, 伴有轻度恶心, 曾入院行胃活检, 病理提示: 炎症改变。甲状腺功能: 血清促甲状腺素(TSH) 0.065 2 uIU · ml⁻¹, 血清总甲状腺素(TT₄) 13.46 μg · dl⁻¹, 血清游离甲状腺素(FT₄) 2.03 ng · ml⁻¹; 肿瘤标记物正常, 先后给予泮托拉唑注射剂、莫沙必利片、多潘立酮片及复方消化酶片等药物治疗, 症状未见明显好转, 1周前患者出现呕吐, 呕吐物为胃内容物, 无鲜血及咖啡样物质, 伴全身乏力, 门诊就诊。查甲状腺功能: 血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃) 5.96 pg · ml⁻¹, FT₄ 3.759 ng · dl⁻¹, 血清总三碘甲状腺原氨酸(TT₃) 2.292 ng · ml⁻¹, TT₄ 17.58 μg · dl⁻¹, TSH 0.015 uIU · ml⁻¹; 进一步查尿碘 1 245 μg · L⁻¹, 甲状腺球蛋白抗体(TGAb) 500.00 ng · ml⁻¹, 甲状腺激素受体抗体

(TRAb) 1.64 IU · ml⁻¹, 遂入院治疗。患者既往阵发性房颤病史5年, 自1年半以前开始口服胺碘酮片(赛诺菲制药有限公司, 批号: 6HG0509) 100 mg qd; 高血压病史8年, 口服酒石酸美托洛尔片 12.5 mg bid, 苯磺酸氨氯地平片 5 mg qd, 血压控制良好。体检: T 36.2℃, HR 78次/min, BP 126/63 mmHg, 起病以来患者体重下降8 kg, 全身皮肤黏膜无黄染, 甲状腺右叶可触及肿大, 伴结节。HR 78次/min, 心音低, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 无心包摩擦音。入院诊断: ①纳差原因待查; ②慢性浅表性胃炎; ③甲状腺功能亢进; ④阵发性心房颤动; ⑤高血压。

入院查血常规及肝肾功能基本正常; 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) < 15 IU · ml⁻¹ (阴性), TGAb 102.66 IU · ml⁻¹ (正常值 0~100 IU · ml⁻¹), TRAb < 1 IU · ml⁻¹ (阴性), 血清反三碘甲状腺原氨酸(rT₃) 1.32 ng · ml⁻¹ (正常值 0.2~0.64 ng · ml⁻¹)。甲状腺超声: 甲状腺弥漫性肿大伴实性结节; 甲状腺吸碘率检查: 甲状腺吸碘功能低下。结合患者临床症状、外院检查结果、既往用药史及甲状腺相关检查, 考虑为胺碘酮导致甲状腺毒症可能性大。评估患者房颤风险, 停用胺碘酮片, 改为普罗帕酮片 100 mg bid 治疗, 同时加用甲巯咪唑片 10 mg bid 抗甲状腺治疗。甲巯咪唑治疗 14 d, 患者甲状腺功能明显恢复, 停药出院。患者住院期间甲状腺功能变化见表 1。

表 1 患者住院期间甲状腺功能变化

住院 天数 (uIU · ml ⁻¹)	TSH	TT ₄ (μg · dl ⁻¹)	FT ₄ (ng · dl ⁻¹)	TT ₃ (μg · ml ⁻¹)	FT ₃ (pg · dl ⁻¹)
d4	0.006	21.51	4.28	1.52	5.76
d12	0.012	9.97	1.74	0.995	3.02
d20	0.103	6.61	1.01	0.699	1.85

2 讨论

该患者入院主要症状为纳差、呕吐, 多次检查甲状腺功能提示甲状腺功能亢进, 且患者近期有体重下降病史, 符合甲状腺毒症的诊断。导致甲状腺毒症常见的病因有 Graves 病、毒性多结节性甲状腺肿、碘甲亢、垂体性甲亢等。结合患者病情, 考虑胺碘酮的药品不良反应, 即胺碘酮诱发性甲状腺毒症(amiodarone-induced thyrotoxicosis, AIT)。具体分析: ①患者1年半前开始使用胺碘酮治疗, 7个月前出现纳差及呕吐等症状, 入院多次检查提示甲状腺功能亢进。有研究表明接受胺碘酮治疗的患者 15%~20%会发生甲状腺功能障碍, 通常发生于开始用药后的 4 个月至 3 年^[1], 该患者发生甲状腺毒症与使用胺碘酮有时间相关性。②胺碘酮说明书中明确指出该药可能导致甲状腺功能异常。临床研究发现胺碘酮可通过两种机制对甲状腺功能产生影响: 一种是碘的影响, 胺碘酮含 37.2%的碘, 每 100 mg 胺碘酮经过代谢可产生 6 mg 无机碘, 正常人每日碘摄入量约为 200~800 μg, 长期服

用该药,血中碘浓度远远超过了生理需要量,长期过量碘摄入可引起甲状腺功能异常。另一种是药物本身,胺碘酮对甲状腺滤泡细胞有直接的毒性作用,可导致破坏性甲状腺炎。胺碘酮,尤其是其代谢产物去乙基胺碘酮,能阻断 T₃ 与其核受体的结合,同时胺碘酮还可以抑制外周 T₄ 向 T₃ 的转化^[2]。③患者甲状腺相关抗体,甲状腺超声,甲状腺吸碘的检查结果不支持患者 Graves 病、毒性多结节性甲状腺肿、甲状腺自主性高功能腺瘤及垂体性甲亢的诊断,且患者使用的其他药物未见可导致甲状腺功能异常的报道,因此可排除疾病因素以及合并用药的影响。④患者停用胺碘酮并使用抗甲状腺药物治疗后病情好转。综上所述,患者甲状腺毒症很可能是由胺碘酮引起。

AIT 分为 I 型和 II 型两种类型。I 型是甲状腺激素的合成增加,II 型是破坏性甲状腺炎引起的 T₄ 和 T₃ 过量释放,这两种类型的发病机制、治疗和结局均不同^[3]。I 型 AIT 是由于 T₄ 和 T₃ 的合成增加。该型通常见于之前就有多个结节性甲状腺肿或潜伏性 Graves 病的患者。II 型 AIT 是破坏性甲状腺炎导致的 T₄ 和 T₃ 释放过量,甲状腺激素的合成没有增加,通常发生于没有基础甲状腺疾病的患者,是胺碘酮对甲状腺滤泡上皮细胞的直接毒性作用所致^[4],I 型和 II 型 AIT 的区别见表 2。

表 2 I 型和 II 型 AIT 的区别

项目	I 型 AIT	II 型 AIT
潜在的甲状腺异常	有	通常没有(可能存在小的甲状腺肿)
机制	甲状腺素合成增多	甲状腺滤泡细胞破坏
流行病学	缺碘地区患病率高	碘充足地区患病率高
胺碘酮使用时长	通常较短(1~2 年)	相对较长(可大于 2 年)
甲状腺形态	多结节或弥漫性甲状腺肿	偶见小的甲状腺肿
摄碘率	降低/正常/升高	显著降低甚至测不出
TT ₄ /TT ₃	通常<4	通常>4
甲状腺抗体	抗体滴度的升高	抗体通常阴性
自发缓解	不能	有可能
甲状腺超声	结节或弥散性甲状腺肿可见血流增加	通常正常(或小结节)无血流增加
之后发生甲减	少见	可能

I 型和 II 型 AIT 药物治疗推荐方案也不同,对于 I 型 AIT,硫脲类药物治疗有效,并且一般需要较大的剂量,如甲巯咪唑 30~40 mg · d⁻¹。高氯酸盐可阻止甲状腺进一步摄取碘,所以也有研究推荐在硫脲类治疗效果不佳时加用高氯酸盐可能有益^[5]。对于 II 型 AIT,目前推荐给予中等至大剂量的皮质类固醇如泼尼松 30~60 mg · d⁻¹ 治疗,2~4 周后逐渐减量,疗程 2~3 个月。但临床上往往难以严格鉴别 I 型和 II 型 AIT,为谨慎起见,有研究推荐初始治疗选择泼尼松

30~60 mg · d⁻¹ 加甲巯咪唑 30~40 mg · d⁻¹,症状快速缓解则提示为 II 型 AIT,然后甲巯咪唑可逐渐减量或停用,最初疗效不佳则提示为 I 型 AIT,可逐渐停用类固醇^[6]。

本例患者使用胺碘酮 1 年半;甲状腺毒症诊断明确;甲状腺右叶可触及肿大,伴结节;甲状腺超声检查提示甲状腺弥漫性肿大伴实性结节;甲状腺吸碘功能低下;给予小剂量甲巯咪唑 10 mg bid 治疗甲状腺功能逐渐恢复,以上线索提示患者 I 型 AIT 可能性大。

甲状腺功能异常是胺碘酮治疗过程中较常见的不良反应,用药过程中应做好严密药学监护:①用药前对患者危险因素充分评估,并且进行甲状腺超声及甲状腺功能的检查,排除潜在的甲状腺疾病。②临床研究发现在胺碘酮治疗的 2 个月之内,即可观察到 TT₄ 和 FT₄ 浓度的升高以及 TSH 浓度的升高,治疗 3~6 个月后,基线甲状腺功能正常的患者大多能够达到稳定状态^[7]。因此,在胺碘酮治疗后的 1 个月及 3 个月需要监测甲状腺功能,待甲状腺功能稳定后每半年检测一次甲状腺功能。③对于停用胺碘酮并且 AIT 治疗后甲状腺功能恢复正常的患者,目前有研究认为 24 个月内仍需要监测甲状腺功能^[8]。

参 考 文 献

- 1 Bogazzi F, Tomisti L, Di Bello V, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis[J]. G Ital Cardiol, 2017, 18(3): 219-229
- 2 Barvalia U, Amlani B, Pathak R. Amiodarone-induced thyrotoxic thyroiditis: A diagnostic and therapeutic challenge[J]. Case Rep Med, 2014, 12(12): 1-6
- 3 Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid[J]. Endokrynologia Polska, 2015, 66(2): 176-196
- 4 Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, et al. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan[J]. J Arrhythm, 2016, 32(6): 474-480
- 5 Khan A, Puttanna A, Raskauskiene D. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: type 1 or type 2? [J]. BMJ Case Rep, 2014, 12(27): 1-3
- 6 Eskes SA, Endert E, Fliers E, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2): 2011-2390
- 7 苏青 美国甲状腺协会/美国临床内分泌医师协会甲亢诊疗指南介绍[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(2): 增录 2a1-6
- 8 Shinohara T, Takahashi N. How Long Should We Check Thyroid Function After Amiodarone Withdrawal? [J]. Circ J, 2013, 77(12): 2875-2876

(2019-07-26 收稿 2019-12-12 修回)