

酚酸盐不良反应评价中的作用[J]. 中国医药科学, 2021, 11(9):58-62

13 Sulpher J, Dattilo F, Dent S, et al. Acute cardiogenic shock induced by infusional 5-fluorouracil [J]. Case Rep Oncol Med, 2014, 2014;819396

14 雷招宝. 曲克芦丁注射液致过敏性休克 35 例文献分析 [J]. 医药导报, 2009, 28(3):378-380

15 周源,戴助. 甘油果糖氯化钠注射液疑致过敏性休克 1 例[J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1260-1261

16 杨桂英. 法莫替丁致过敏性休克一例[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(10):877

17 Desai A, Mohammed T, Patel KN, et al. 5-Fluorouracil challenge after cardiotoxicity [J]. Am J Case Rep, 2020, 21: e924446

18 Chong JH, Ghosh AK. Coronaryartery vasospasm induced by 5-fluorouracil: Proposed mechanisms, existing management options and future directions [J]. Interv Cardiol, 2019, 14(2):89-94

19 Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity: Manifestations, mechanisms, and management [J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18(6): 1-12

20 Spasojevic I, Maksimovic V, Zakrzewska J, et al. Effects of 5-fluorouracil on erythrocytes in relation to its cardiotoxicity: membrane structure and functioning [J]. J Chem Inf Model, 2005, 45(6): 1680-1685

21 Wigle TJ, Tsvetkova EV, Welch SA, et al. DPYD and fluorouracil-based chemotherapy: Mini review and case report [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(5):199

(2021-05-13 收稿 2021-08-24 修回)

恶性肿瘤而行甲状腺部分切除,术后长期每日按时服用左甲状腺素钠片 100 μg,定期复查甲功五项,指标正常,甲状腺功能控制良好。2021 年 3 月确诊霉菌性阴道炎,用药后恢复正常,否认其他疾病。经腹部 B 超检查确诊子宫肌瘤(84 mm×47 mm)。拟给予亮丙瑞林治疗,28 d 为一个周期,致子宫肌瘤萎缩至符合手术条件后行海扶刀治疗。患者于 4 月 6 日下午 16 时许接受第一剂注射用醋酸亮丙瑞林微球(商品名:贝依,上海丽珠制药,规格:3.75 mg,批号:210305)3.75 mg 皮下注射,当晚 19 时左右出现头痛,自述较为剧烈,持续至入睡。次日患者来院咨询,此时已无头痛症状,行常规检查:BP 114/83 mmHg,HR 72 次/min,颅脑 MR 未见明显异常。鉴于治疗需要且头痛原因尚不明确,继续予亮丙瑞林治疗。5 月 3 日,患者皮下注射第二剂醋酸亮丙瑞林微球(厂家和批号同前)3.75 mg 完毕,留院观察。约 1.5 h 后,再次出现头痛,自述有逐渐加重感觉。体检:BP 110/85 mmHg,HR 85 次/min。给予布洛芬缓释胶囊 0.3 g,约 30 min 后头痛症状基本消失,1 h 后症状完全消失。患者诉近期情绪异常,状态低迷。甲状腺功能检查结果示:促甲状腺素(TSH) 0.01 μmol·L⁻¹(参考值:0.55~4.78 μmol·L⁻¹);总三碘甲状腺原氨酸(TT₃) 0.67 nmol·L⁻¹(参考值:0.92~2.79 nmol·L⁻¹);总甲状腺素(TT₄) 40.32 nmol·L⁻¹(参考值:58.1~140.6 nmol·L⁻¹);游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃) 2.76 pmol·L⁻¹(参考值:3.5~6.5 pmol·L⁻¹);游离甲状腺素(FT₄) 7.6 pmol·L⁻¹(参考值:11.5~22.7 pmol·L⁻¹);抗甲状腺过氧化物酶体(TPO-Ab) 38.00 IU·ml⁻¹(参考值:0~60 IU·ml⁻¹);总三碘甲状腺原氨酸(Rt3) 0.70 nmol·L⁻¹(参考值:0.31~0.95 nmol·L⁻¹);甲状腺球蛋白抗体(TgAb) 107.30 μg·L⁻¹(参考值:0~60 μg·L⁻¹);甲状旁腺激素(PTH) 5.06 ng·L⁻¹(参考值:1.59~6.89 pmol·L⁻¹)。提示甲减。内分泌科医生调整左甲状腺素钠片剂量为每日 150 μg。患者遵医嘱服药。5 月 31 日,患者行腹部 B 超检查,子宫肌瘤大小为 57 mm×32 mm,较前有所减小。甲功五项检查:TSH 0.01 μmol·L⁻¹↓,TT₃ 1.56 nmol·L⁻¹,TT₄ 82.36 nmol·L⁻¹,FT₃ 4.03 pmol·L⁻¹,FT₄ 19.58 pmol·L⁻¹;指标基本恢复正常。给予第三剂治疗,更换亮丙瑞林为注射用醋酸曲普瑞林 3.75 mg 皮下注射。注射后 2 h 患者无异样,自行离去。嘱患者定期复查甲状腺功能,未再出现类似不良反应。

注射用醋酸亮丙瑞林微球致严重头痛、甲状腺功能异常 1 例

阮平平 吕光辉 陈黎

[十堰市太和医院药学部(湖北医药学院附属医院)
湖北十堰 442000]

关键词 注射用醋酸亮丙瑞林微球;头痛;甲状腺功能减退;药品不良反应

中图分类号:R977.1⁺2 **文献标识码:**B

文章编号:1005-0698(2021)10-0715-02

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.014

1 病例资料

患者,女,44 岁,因自觉白带异常和子宫异常出血,2021 年 4 月 6 日上午来院就诊。患者自述 2019 年 6 月曾患甲状腺

2 讨论

患者两次使用亮丙瑞林微球后均出现头痛反应,根据患者自述且查体后明确出现甲状腺功能减退(以下简称“甲减”),调整左甲状腺素钠剂量和子宫肌瘤用药方案后,甲减症状得以控制,类似不良反应未再出现。上述症状的出现与使用醋酸亮丙瑞林微球在时间上存在先后顺序。采用诺氏(Naranjo)不良反应评估量表进行评估,结果见表 1,评分为

通信作者:陈黎 Tel:(0719)8801364 E-mail:1181490549@qq.com

8分,表明本病例中,注射醋酸亮丙瑞林微球与头痛和甲减症状的关联性为“很可能有关”。

表1 诺氏量表评价标准及其结果

相关问题	问题分值			得分理由
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	0	0	0	未曾有相关文献报道
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	0	0	患者在用药后出现该不良反应
3. 该 ADR 是否在停药或使用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	头痛症状出现后给予布洛芬止痛,症状得以缓解
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	0	0	患者第二次用药后仍然出现该不良反应
5. 是否存在其他原因能够单独引起该 ADR?	0	+2	0	患者长期服用左甲状腺素钠片,自述此前无此症状
6. 该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现?	0	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	0	0	0	未测定
8. 该 ADR 是否随剂量的增加而加重,或随剂量的减少而缓解?	0	0	0	正常使用,未增加或减少剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	0	0	0	患者未曾使用过此类药物
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	该药品说明书有提及,但发生率极低(< 0.1%)
总分值	8			

醋酸亮丙瑞林为促黄体生成释放激素(LH-RH)的高活性衍生物,注射后产生一过性的垂体-性腺系统兴奋作用,进而抑制垂体生成和释放促性腺激素(Gn),并且能抑制卵巢和睾丸对促性腺激素的反应,从而降低雌二醇的水平,近年来广泛应用于子宫内膜异位症和子宫肌瘤的治疗^[1]。醋酸亮丙瑞林具有较高的生物活性,作用强度是促黄体生成激素释放激素的100倍,对垂体有更为强大的作用。此外,醋酸亮丙瑞林的微球制剂是一种缓释制剂,恒定向血液中释放醋酸亮丙瑞林,故能有效且持久地产生高度有利垂体-性腺系统的抑制作用^[2]。

检索国内外期刊文献数据库,未见亮丙瑞林同类不良反应的病例报道。醋酸亮丙瑞林微球引起头痛,甲状腺功能异常的原因尚不明确,查阅资料,分析可能原因:①垂体的正常节律支持人体内激素处于稳态水平,由于亮丙瑞林对垂体的强大抑制作用,持续作用于垂体,干扰垂体的正常节律,抑制

垂体生成和释放 Gn。而 Gn 生成减少,负反馈调节机制^[3]引发促性腺激素释放激素(GnRH)持续刺激垂体,从而对垂体产生双重刺激作用,更加导致垂体的正常节律紊乱。章翔等^[3]、张艳姣等^[5]亦有相关不良反应的原因分析报道;②根据醋酸亮丙瑞林微球说明书中记载,该药在注射4h后血浆药物浓度达到峰值,此后在2d内,药物的血浆浓度逐步下降并稳定在0.3 ng·ml⁻¹。故用药后的初始时间内,可能由于血药浓度较高,对垂体的作用较强而导致患者出现头痛反应;③注射用醋酸亮丙瑞林微球的辅料中含有D-甘露醇,邹定贵等^[6]曾报道使用甘露醇致头痛反应的病例。不排除甘露醇的作用导致患者出现头痛症状;④三碘甲状腺原氨酸(T₃)和甲状腺素(T₄)的合成有赖于垂体分泌TSH,垂体功能异常直接影响TSH的合成和释放,进而影响到血液中FT₃、FT₄水平。患者甲状腺部分切除,正常的甲状腺生理功能低下,亮丙瑞林对垂体的功能强大抑制作用极易诱发甲状腺功能异常^[7];⑤不同患者对药物的敏感性有差异。

该病例提示临床使用亮丙瑞林应注意:①熟悉说明书中的禁忌证、药物相互作用、不良反应等;②用药前应询问患者过敏史或其他疾病史,是否服用其他药物,避免用药不适宜的情况;③建立用药后留观机制和随访机制,密切注意患者用药后出现的症状,发生不良反应后应及时调整用药方案。

参 考 文 献

- 1 郎景和. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793-800
- 2 杨柳. 促性腺释放激素类似物亮丙瑞林的临床应用进展[J]. 天津药学, 2021, 33(1): 71-75
- 3 Kim JS, Iremonger KJ. Temporally-tuned corticosteroid feedback regulation of the stress axis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(11): 783-792
- 4 章翔, 程岗. 继发性头痛的常见病因与处理[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(6): 509-512
- 5 张艳姣, 李智明, 闻智鸣. 腺垂体功能减退症误诊七例临床分析[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(2): 28-30
- 6 邹定贵, 周卓军. 甘露醇静滴致低颅压性头痛 62 例分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2013, 15(5): 41
- 7 胡艳艳. 甲状腺功能减退症与垂体发育不良和垂体增生的相关性研究[D]. 济南: 山东大学博士学位论文, 2014

(2021-05-12 收稿 2021-08-01 修回)