

· 药物与临床 ·

1 例胺碘酮引起甲状腺功能减退的病例分析

梁玲玲¹, 张新茹² (1. 解放军208医院药剂科, 吉林 长春 130062; 2. 吉林大学第二附属医院药剂科, 吉林 长春 130041)

[摘要] **目的** 通过对1例胺碘酮引起甲状腺功能减退(甲减)的病例分析, 探讨开展药学监护的方法和思路。**方法** 临床药师参与1例心房纤颤并发甲减患者的治疗过程, 通过查阅文献资料, 并结合患者病情、病史、用药史及相关检查结果, 分析患者甲减与长期应用胺碘酮的相关性。**结果** 临床药师认为该患者的甲减主要是由于其长期应用胺碘酮所致。**结论** 临床药师在药学监护中应与临床医师密切合作, 积极发挥职业敏感性, 及时发现并解决药物相关性问题的, 为临床治疗提供更好的药学服务。

[关键词] 胺碘酮; 甲状腺功能减退; 药学监护

[中图分类号] R473.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)05-0463-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.020

Case study on a patient with hypothyroidism induced by amiodarone

LIANG Lingling¹, ZHANG Xinru² (1. Department of Pharmacy, No. 208 Hospital of PLA, Changchun 130062, China; 2. Department of Pharmacy, Second Hospital Affiliated to Jilin University, Changchun 130041, China)

[Abstract] **Objective** To explore the methods and ideas of pharmaceutical care by analyzing a case of amiodarone induced hypothyroidism. **Methods** Through participating in the treatment for an atrial fibrillation case with hypothyroidism, the cause of hypothyroidism was analyzed by literature searching, patient's clinical and medication history review and other related examinations. **Results** Clinical pharmacists proposed that the patient's hypothyroidism was due to the long-term use of amiodarone. **Conclusion** Clinical pharmacists worked closely with physicians to provide rational medication treatment, improve therapeutic efficacy and reduce adverse drug reactions.

[Key words] amiodarone; hypothyroidism; pharmaceutical care

1 病例概况

患者,男,54岁,2013年出现活动后胸闷,伴心前区不适,就诊于当地医院,诊断为“心房纤颤”,给予药物治疗后好转出院。2014年再次发病,加用盐酸胺碘酮片和琥珀酸美托洛尔缓释片治疗至今。本次入院前1周,该患者胸闷气短症状再次发作,伴一过性黑矇,持续时间2~3s,每天发作3~5次,且伴心前区疼痛,收治入解放军208医院心内科,入院后诊断为“缺血性心脏病,不稳定型心绞痛,心律失常-心房纤颤”。

入院查体结果:心率为75次/min,血压153/98 mmHg。叩诊心脏相对浊音界正常,节律不齐,第一心音强弱不等。

辅助检查:甲状腺功能(甲功)三项示游离T₃ 3.23 pmol/L,低于正常值,高灵敏促甲状腺素 56.528 mU/L,高于正常值;自带全息动态心电图可见长间期,最长为2.6s,房颤律。

治疗过程:因患者入院时自带近期(2~3d)全息动态心电图示2.6s长间期,故暂停用盐酸胺碘酮片和琥珀酸美托洛尔缓释片,对其进行密切监护,并再次检查全息动态心电图。当天甲功三项示游离T₃低,高灵敏促甲状腺素高,考虑其甲状腺功能减退,进一步检查甲功八项,检测结果:血清总T₃ 0.89 nmol/L、甲状腺素 55.7 nmol/L、游离T₃ 3.09 pmol/L、游离T₄ 10.27 pmol/L,均低于正常值;甲状腺球蛋白 27 ng/ml、高灵敏促甲状腺素 66.852 mU/L,均高于正常值;仅甲状腺球蛋白抗体及甲状腺微粒体抗体正常。甲状腺彩超示甲状腺左叶结节。给予药物治疗后2周,复查甲功三项示游离T₃ 3.13 pmol/L,仍低,与最近一次检测结果相近,游离T₄正常,高灵敏促甲状腺素46.365 mU/L,虽有大幅下降,但仍高出正常范围。

[作者简介] 梁玲玲,本科,药师。Tel: 13843127069; Email: 714773451@qq.com

[通讯作者] 张新茹,博士,主管药师。Tel: 18743019889; Email: zhangxinru0130@163.com

2 药学监护与分析

入院后根据相关检查结果明确患者甲状腺功能减退(甲减),临床药师详细了解患者既往病史及用药史并与主治医生进行讨论,考虑患者出现上述情况的可能原因有:①桥本甲状腺炎;②甲状腺受损或使用抗甲状腺药物所致;③胺碘酮引起的不良反应。对此,临床药师逐一进行了分析。

2.1 桥本甲状腺炎所致 该患者住院期间行甲状腺彩超示甲状腺左叶结节,甲功三项示游离 T_3 降低,高灵敏促甲状腺素升高,考虑可能存在桥本甲状腺炎伴甲减,故检查甲功八项,结果甲状腺微粒体抗体及甲状腺球蛋白抗体均正常,且该患者无弥漫性甲状腺肿大,因此暂时排除桥本甲状腺炎可能。

2.2 甲状腺受损或使用抗甲状腺药物所致 甲状腺破坏主要包括手术治疗和 ^{131}I 治疗。其中甲状腺次全切除和 ^{131}I 治疗10年的甲减累积发生率分别为40%和40%~70%^[1-3]。使用抗甲状腺药物(如锂盐、硫脲类、咪唑类等)也可导致甲状腺功能低下。仔细询问该患者的病史及用药史,其明确否认甲状腺手术治疗史、 ^{131}I 治疗史以及抗甲状腺药物应用史,故可排除此项可能。

2.3 胺碘酮所致

2.3.1 碘蓄积过量 通常规格为200 mg的胺碘酮中含碘量约为75 mg,其中约10%可解离出游离碘^[4],胺碘酮的常规给药剂量为100~600 mg/d,按此计算,患者通过使用胺碘酮可摄入游离碘3~22 mg/d,而世界卫生组织推荐的人体每天最佳的摄碘量为150 μ g,不能超过300 μ g^[5],因此,胺碘酮的使用会导致人体每天摄碘量明显超标。过量的碘摄入一方面可加重自身免疫性甲状腺炎^[6];另一方面还会抑制甲状腺素的合成与释放^[7],并且该种情况对于本身存在甲状腺疾病的患者往往难以自行恢复,进而发生甲减^[8,9]。该患者有甲状腺结节,甲功八项结果提示无自身免疫性甲状腺炎,因此考虑该患者可能在服用胺碘酮期间发生碘蓄积过量,进而引发甲减。

2.3.2 代谢产物的毒性作用 胺碘酮在体内的主要代谢产物是乙基乙胺碘呋酮,该物质不仅可以影响甲状腺激素在体内的合成、代谢和转运,还对甲状腺滤泡有直接毒性,并呈剂量依赖性^[5],能促使甲状腺功能发生减退。

2.3.3 不良反应症状隐匿 胺碘酮导致的甲状腺功能减退部分症状和体征比较隐匿,存在非特异性,容易与心血管方面的疾病发生混淆,如心动过缓常被误认为是抗心律失常药所致。通常实验室检查会

出现游离 T_3 下降,游离 T_4 和高灵敏促甲状腺激素轻度升高,游离 T_4 与血清总 T_4 的比值正常。回顾该患者在整个病程中的临床体征及相关检查结果,除近期出现一过性黑矇、心动过缓外并无疲劳、怕冷、体重增加、记忆力减退、反应迟钝、嗜睡、抑郁等甲减的一般临床表现。

3 讨论

通过对该病例的监护以及对药物不良反应发生机制的分析,基本可以明确该患者的甲状腺功能减退是由于长期应用胺碘酮所致。

根据该患者目前的一般状况及相关检查结果,临床药师认为其治疗方案应进行相应调整,停用胺碘酮,加用左甲状腺素。由于该患者合并缺血性心脏病、不稳定型心绞痛、房颤,而左甲状腺素可能会加重冠心病、心肌缺血,引发快速型心律失常,此外,胺碘酮引起的甲减停药后可能自行恢复^[10],因此建议初始剂量要小,小幅调整剂量,必要时暂缓加量或减量,密切监测甲状腺功能,使血中游离 T_3 和游离 T_4 控制在正常范围内,高灵敏促甲状腺激素达正常范围中位数以下^[11]。

为控制患者的心室率同时还应给予琥珀酸美托洛尔。该药对心脏上的 β 受体选择性高,在控制心室率的同时,对外周组织中的甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸的转化几乎无影响,进而几乎不会影响甲状腺功能。但该药可能掩盖左甲状腺素引发的甲亢部分症状,因此合用过程中应注意监测甲状腺功能,根据相关结果调整左甲状腺素的给药剂量。

胺碘酮作为Ⅲ类抗心律失常药,与其他类型抗心律失常药相比,其在高效抗心律失常和低效致心律失常以及降低病死率等方面的优势使其在临床的应用越来越广泛,但与此同时,该药对其他组织器官的影响日益突出,尤其是长期用药后甲状腺功能异常的发生率越来越高。故临床药师对于拟进行胺碘酮长期治疗的患者,应建议医生对患者进行甲状腺功能筛查,对于筛查结果异常的患者应充分权衡利弊,慎重用药;对已合并甲状腺功能异常并且应用药物治疗的在院患者应进行合理、全面的用药监护,加强临床药师查房,注意观察患者是否有心率加快或减慢、心律不齐、血压改变、心前区不适等症状出现或异常改变。尤其是在治疗初期和调整剂量期间,对患者及其家属做好用药教育,以便患者在用药过程中进行自我监护;对于出院的患者应制订合适的随访计划,根据相关临床研究结果显示,患者在服用胺碘酮90 d后可出现甲减,服药180 d时甲减的发生率最高^[12],因此建议长期服用胺碘酮的患者应每

3个月复查一次甲状腺功能,并对其进行用药随访。

综上所述,对于这种临床常用、不良反应发生率高、不良反应症状隐匿的药物,临床药师应该给予足够重视,对需要长期用药的患者,药师应与医生充分交流,深度辩证,相互补充,做好提前预防、全面监护、积极宣教和及时随访,提高患者用药的安全性。

【参考文献】

- [1] 罗清礼. 甲状腺相关眼病[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 54-61.
- [2] Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, *et al.* Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease[J]. *J Intern Med*, 1995, 238(6):491-497.
- [3] Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, *et al.* Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease[J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(7):426-432.
- [4] Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, *et al.* Effects of amiodarone therapy on thyroid function[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6:34.
- [5] Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(6):735-751.
- [6] 陈雪梅,刘敏力,范源,等. 碘过量与桥本氏甲状腺炎之间关系的研究进展[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(12):169-174.
- [7] Teng X, Shan Z, Teng W, *et al.* Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure, and auto immunity in auto immune-prone NODH-2h4 mice[J]. *Clin Exp Med*, 2009, 9(1):51-59.
- [8] Pramyothin P, Leung AM, Pearce EN, *et al.* Clinical problem-solving. A hidden solution[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2123-2127.
- [9] 黄琨,刘品明,张少玲. 胺碘酮与甲状腺功能异常[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2014, 19(2):161-163.
- [10] 任志强. 72例胺碘酮治疗心律失常致甲状腺功能减退临床分析[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(29):150-151.
- [11] 乔庆红,傅颖,张柱,等. 慢性心衰合并甲状腺功能减退症的治疗分析[J]. *中国社区医药*, 2015, 31(6):17-19.
- [12] 邓世斌. 心律失常患者服用胺碘酮引起甲状腺功能减退的临床分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(3):606-607.
- [收稿日期] 2016-03-03 [修回日期] 2016-09-06
[本文编辑] 顾文华
- (上接第462页)
- [4] 刘春风,尹伟华,罗蔚锋. 帕金森病患者运动障碍和症状波动的影响因素[J]. *中华神经科杂志*, 2003, 36(6):411-413.
- [5] Zhang ZX, Chen H, Chen SD, *et al.* Chinese culture permeation in the treatment of Parkinson disease: a cross-sectional study in four regions of China[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 65.
- [6] Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, *et al.* Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(8):1064-1071.
- [7] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组, 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(1):56-60.
- [8] 江开达. 中华医学会精神科分会. 抑郁障碍防治指南[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2007:21.
- [9] Barone P, Poewe W, Albrecht S, *et al.* Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(6):573-580.
- [10] O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, *et al.* Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(1): 101-106.
- [11] Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, *et al.* Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of non-motor symptoms[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(2):195-202.
- [12] Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study[J]. *Mov Disord*, 2000, 15(4): 669-677.
- [13] Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, *et al.* Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(4): 414-418.
- [14] Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ, *et al.* Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 1997, 12(6): 871-876.
- [15] Shen CC, Tsai SJ, Perng CL, *et al.* Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study[J]. *Neurology*, 2013, 81(17): 1538-1544.
- [16] Breier A, Sutton V, Feldman PD, *et al.* Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(5): 438-445.
- [17] Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, *et al.* Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations[J]. *Mov Disord*, 2002, 17(5):1031-1035.
- [18] Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, *et al.* Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients[J]. *Neurology*, 2000, 55(6): 789-794.
- [19] Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 1998, 50(4):1195-1196.
- [20] Seppi K, Weintraub D, Coelmo H, *et al.* The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(3): S42-80.
- [收稿日期] 2015-12-14 [修回日期] 2017-03-28
[本文编辑] 顾文华