

中图分类号: R969.3; R541.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)22-0147-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.034



临床药师参与1例伴药物性甲状腺功能减退症房颤患者 药学监护实践

焦洋, 刘京, 韩在刚[△]

(北华大学附属医院药学部, 吉林 吉林 132011)

摘要:目的 促进特殊心律失常患者的合理用药。方法 回顾性分析医院收治的1例伴药物性甲状腺功能减退症(简称甲减)心房颤动患者的用药经过。患者曾因阵发性心房颤动予胺碘酮、普罗帕酮转律及行射频消融术,且术后规律使用美托洛尔、胺碘酮及华法林,心悸等症状仍反复发作。入院后予胺碘酮纠正心律失常等对症治疗,但根据实验室检查结果新诊断亚临床甲减,停用胺碘酮,改为普罗帕酮,后行射频消融术及多次调整用药方案,效果欠佳。临床药师结合病情并查阅文献,建议联用普罗帕酮及小剂量索他洛尔。结果 临床医师采纳建议,患者的临床症状、不良反应等均明显改善,心房颤动未再发作。结论 临床药师参与用药方案的制订和调整,为心房颤动伴药物性甲减等特殊心律失常患者的药物治疗提供了更多选择,促进了合理用药。

关键词:心律失常;药物性甲状腺功能减退症;索他洛尔;普罗帕酮;胺碘酮;临床药师;药学监护

Clinical Pharmacists' Practice in Pharmaceutical Care of Atrial Fibrillation Complicated with Drug - Induced Hypothyroidism: A Case Report

JIAO Yang, LIU Jing, HAN Zaigang

(Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin, Jilin, China 132011)

Abstract: Objective To promote the rational drug use of patients with special arrhythmias. **Methods** The treatment process of a patient with atrial fibrillation and drug - induced hypothyroidism admitted to the hospital was analyzed retrospectively. The patient was given previously amiodarone, propafenone for cardioversion and radiofrequency ablation due to paroxysmal atrial fibrillation, and treated with metoprolol, amiodarone and warfarin regularly after surgery, while symptoms such as palpitations still recurred. After admission, she was given the symptomatic treatment such as amiodarone for cardioversion. However, the subclinical hypothyroidism was diagnosed newly in this patient based on the laboratory examinations, so amiodarone was discontinued and replaced with propafenone, followed by radiofrequency ablation and medication regimen adjustments, while the treatment efficacy was unsatisfactory. Clinical pharmacists suggested the combination of propafenone and low - dose sotalol based on the patient's condition and literature. **Results** Clinical physicians adopted the above suggestions, and then the patient's clinical symptoms and adverse reactions improved obviously, and atrial fibrillation did not recur. **Conclusion** Clinical pharmacists' participation in the formulation and adjustment of medication regimens provides options of drug treatment for patients with special arrhythmias such as atrial fibrillation complicated with drug - induced hypothyroidism, and promotes rational drug use.

Key words: arrhythmia; drug - induced hypothyroidism; sotalol; propafenone; amiodarone; clinical pharmacist; pharmaceutical care

*基金项目:吉林省卫生健康科技能力提升项目[2021LC085;2022LC065]。

第一作者:焦洋,女,汉族,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学(心血管内科方向),(电子信箱)jiaoyang12333@126.com。

[△]通信作者:韩在刚,男,回族,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)2903492040@qq.com。

- [18] VUKELJA SJ, LOMBARDO FA, JAMES WD, et al. Pyridoxine for the palmar - plantar erythrodysesthesia syndrome[J]. Ann Intern Med, 1989, 111(8): 688 - 689.
- [19] KANG YK, LEE SS, YOON DH, et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand - foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double - blind, placebo - controlled study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(24): 3824 - 3829.
- [20] CHARALAMBOUS A, TSITSI T, ASTRAS G, et al. A pilot randomized double - blind, placebo - controlled study on the effects of the topical application of pyridoxine on palmar - plantar erythrodysesthesia (PPE) induced by capecitabine or pegylated liposomal doxorubicin (PLD) [J]. Eur J Oncol Nurs, 2021, 50: 101866.
- [21] HUANG XZ, CHEN Y, CHEN WJ, et al. Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine - induced hand - foot syndrome[J]. Int J Cancer, 2018, 142(12): 2567 - 2577.
- [22] LIAN S, ZHANG X, ZHANG Y, et al. Pyridoxine for prevention of hand - foot syndrome caused by chemotherapy agents: a meta - analysis[J]. Clin Exp Dermatol, 2021, 46(4): 629 - 635.

(收稿日期:2022-07-04;修回日期:2023-04-20)

心律失常是指心跳节律或速率发生异常改变,其中心房颤动及心房扑动较常见,临床主张尽早、尽可能复律,但大多数心律失常在使用抗心律失常药或电击复律成功后会复发,且电击复律不能作为长久治疗选择。射频消融对于部分心房颤动有较好的长期维持窦性心律作用,但由于其技术要求高,远期成功率不高,加之手术的并发症和费用等原因,限制了临床广泛应用,目前的临床指南也将心房颤动消融术用于心房颤动治疗的IIa类适应证。因此,需积极探讨防治持续性心房颤动的手段,尤其是在复律及维持窦性心律药物的选择与使用方面。临床常用于治疗心律不齐的药物包括胺碘酮、美托洛尔、普罗帕酮、索他洛尔等^[1],其中小剂量索他洛尔联合普罗帕酮治疗方案的报道较少。现就1例伴药物性甲状腺功能减退症(简称甲减)心房颤动患者抗心律失常治疗时的药物选择和剂量调整进行分析,探讨临床药师在该过程中发挥的作用,以进一步促进临床合理用药。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,55岁,体质量60 kg。因“发作性心悸10年余,加重2个月”于2021年10月23日入我院心内科就诊,入院诊断为心律失常(阵发性心房颤动、射频消融术后)。

患者于入院2年前常无明显诱因出现心悸,自觉心跳过快,每次持续数分钟至数小时不等,诊断为“阵发性心房颤动”,予胺碘酮及普罗帕酮转律,后持续应用胺碘酮,每次200 mg,每日1次。上述症状仍反复发作,在2020年8月于当地医院行射频消融术,规律应用美托洛尔、胺碘酮及华法林(具体用量不详)治疗,但自术后持续应用胺碘酮。术后3个月,心悸症状仍有发作,每次持续数日,心前区不适,偶有头晕、头痛、气短症状,入院前2个月患者自觉心悸症状发作频繁,持续时间逐渐延长。

入院体格检查,血压130/70 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),呼吸频率19次/分,体温正常,双肺未闻及干湿罗音,心率126次/分,律不齐,未闻及病理性杂

音,腹软,无压痛,双下肢无浮肿,双足背动脉搏动好。辅助检查,心电图提示心房颤动。

入院后给予抗凝(达比加群酯胶囊150 mg,口服,每日2次),抑酸、保护胃黏膜(雷贝拉唑钠肠溶片20 mg,口服,每日1次),纠正心律失常(胺碘酮200 mg,口服,每日1次)治疗。实验室检查示促甲状腺激素(TSH)9.8 mIU/L↑,游离甲状腺素(FT₄)、总甲状腺素(TT₄)正常,血脂检查无异常,补充诊断亚临床甲减,停胺碘酮,改为普罗帕酮150 mg,口服,每日3次。入院第4日行射频消融术,之后经多次药物调整治疗,仍存在心房颤动、房性期前收缩(房早)发作、心率慢等问题,于患者入院第14日请临床药师会诊。

临床药师经查阅大量文献资料^[2-7],建议调整给药方案(见表1),医师采纳,最终患者心率过低得到了解决,心房颤动得到控制,病情好转出院,嘱患者院外继续服用达比加群酯、索他洛尔、普罗帕酮(用法、用量均不变)。出院1周后随访,患者自述无任何不适,心房颤动未发作。患者本次入院期间(抗心律失常)主要用药情况见表1。抗凝、抑酸保护胃黏膜药物治疗方案不变。出院后3个月复查,患者心律失常未再发作,甲状腺指标均正常,心率62次/分。

2 讨论

2.1 亚临床甲减发生原因

患者入院后因检查甲状腺功能发现患亚临床甲减,该病因主要包括桥本甲状腺炎(HT,约占50%)或自身免疫性疾病(如1型糖尿病和白癜风等)。该患者并无以上病因,同时不伴甲状腺疾病,考虑为药物因素导致。甲减为胺碘酮常见药品不良反应(ADR)之一(发生率为22%)。患者入院2年前开始服用胺碘酮,服用时间较长,且患者停药10 d左右复查,甲状腺相关指标大幅提升,更加证实了该ADR与胺碘酮使用相关。由于该药所含碘在人体内保留时间很长,停药后不一定能在短期内恢复正常,因此建议3个月复查,根据病情评估,暂不对患者行甲减药物相关治疗。

表1 患者住院期间主要用药情况

Tab.1 Medication information of the patient during hospitalization

时间	患者情况	口服用药
入院第4日	行射频消融术	普罗帕酮10 mg,每日3次;美托洛尔12.5 mg,每日2次
入院第5日	频发房早、无心房颤动	普罗帕酮200 mg,每日3次;美托洛尔25 mg,每日2次
入院第7日	频发房早,心房颤动发作,15 min后复律	索他洛尔80 mg;美托洛尔25 mg;均每日2次
入院第10日	无房早,无心房颤动,心率40次/分	索他洛尔80 mg,每日2次
入院第11日	静息心率持续偏低(约45次/分)	索他洛尔40 mg,每日2次
入院第14日	静息心率波动于55~60次/分,心房颤动发作1次	索他洛尔40 mg,每日2次,普罗帕酮100 mg,每日3次
入院第17日	无心房颤动,心率58次/分;TSH 7.6 mIU/L↑,FT ₄ 和TT ₄ 正常	索他洛尔40 mg,每日2次;普罗帕酮100 mg,每日3次(出院带药)

2.2 抗心律失常药物选择与剂量调整

2.2.1 普罗帕酮、索他洛尔单用

1) 普罗帕酮^[8-10]。该药属 IC 类抗心律失常药,为强钠通道阻断剂,该患者在停用胺碘酮后换用普罗帕酮。后者直接作用于心房肌组织,明显抑制 0 相除极,延长其有效不应期、功能不应期,减慢传导,口服后 2~6 h 即可起效;同时具有弱 β 受体阻滞作用,对室性和室上性及预激时的房室折返性心动过速或心房颤动均有肯定疗效。

MCNAMARA 等^[11]对心房颤动相关治疗药物进行了汇总,提出胺碘酮、普罗帕酮、丙吡胺和索他洛尔对于心房颤动转化后维持窦性心律的有效性,有强证据。LAFUENTE - LAFUENTE 等^[12]也在心房颤动复律后维持窦性心律的抗心律失常药物分析中提出:所有分析药物均增加了因 ADR 而导致的停药次数,除胺碘酮,决奈达隆和普罗帕酮外,所有药物均增加了心律失常这一 ADR。其中一些药(丙吡胺、奎尼丁和索他洛尔)可能会升高死亡率。可见,抗心律失常药物普罗帕酮及胺碘酮效果较好且安全性也较高。该患者在不能选择胺碘酮的先决条件下,可首选普罗帕酮。

此外,SINGH 等^[13]指出,在无结构性心脏病时,静脉注射伊布利特、口服普罗帕酮(或氟卡尼)均能较好地将心房颤动或扑动心律转换为窦性心律。为维持窦性心律,普罗帕酮或氟卡尼是合理的选择。患者有结构性心脏病时,可优先选择胺碘酮、多非利特或索他洛尔。普罗帕酮多用于无器质性心脏病或心功能较好的患者,用于心房颤动的终止和维持治疗,国内外心房颤动相关指南中也多次提出其可作为无器质性病变心律失常患者的首选用药。本例患者无器质性心脏病,心功能较好,且尚未见普罗帕酮对甲减患者甲状腺功能有影响的报道,结合以上分析,该患者选择普罗帕酮适用,但患者使用且加大剂量后效果并不理想。

2) 索他洛尔^[14-20]。该药属 III 类抗心律失常药物,兼有 β - 受体阻滞作用,本例患者在普罗帕酮加大剂量效果仍不理想后,改为同样能将心房颤动心律转化为窦性心律后维持的索他洛尔。索他洛尔可抑制多种与交感神经兴奋有关的心律失常,且无膜稳定性、内在拟交感神经活性及心脏选择性。电生理检查表明,索他洛尔可延长 AH 间期,但对 HV 间期无影响,并可延长房室旁道前向传导和逆向传导的有效不应期,对钠通道无影响,不影响除极,对 QRS 时间也无影响。药理学研究证实,索他洛尔由左旋和右旋两种同分异构体组成,因而具有阻滞非选择性 β 受体和延迟钾离子(K^+)外流的作用。

相对于胺碘酮,索他洛尔的疗效较差,但副作用相

对较少,其心外 ADR 少,已广泛用于持续性心房颤动复律及窦性心律的维持。同样可试用于不适宜或不能耐受胺碘酮的患者^[21-23]。该患者首剂给予索他洛尔 160 mg/d,分 2 次口服(间隔 12 h),给药后患者可维持窦性心律,心律规整,未发生心律失常,但患者心率下降较快(低至 40 次/分),分析原因,索他洛尔有降心率的作用,联用的美托洛尔可协同降心率,甲减也有心率缓慢症状,多重作用下患者心率较低。首先停用美托洛尔,患者心率仍较低;然后将索他洛尔减量,心率上升,但心律失常未能得到有效控制,仍有发作。

可见,索他洛尔能延长动作电位和有效不应期,达到转复心房颤动的目的。但用量难以把握,用量大,心房颤动复发减少,但窦性心率往往很慢,患者不耐受;用量小,窦性心律难维持,心房颤动常复发,患者难耐受,难以坚持治疗。与本例患者的情况相似。

2.2.2 普罗帕酮与索他洛尔联用

2019 年版美国《AHA / ACC / HRS 心房颤动指南》提出,对于心房颤动患者,单一药物治疗失败时,可尝试联用抗心律失常药,合用药物包括 β 受体阻滞剂、索他洛尔和胺碘酮,外加一种 IC 类药物。国内也有文献报道,普罗帕酮为 IC 类抗心律失常药。治疗心房颤动的作用机理与对异位兴奋灶的抑制(即抑制触发活动)有关^[24],杜昕等^[25]亦指出不延长 QT 间期的药物(如普罗帕酮)。根据以上药理作用,可推断普罗帕酮与索他洛尔联用有协同、加强作用,不会增加彼此副作用。故胺碘酮对其无效或不接受胺碘酮的阵发性心房颤动患者,可采用小剂量索他洛尔联合普罗帕酮维持窦性心律治疗^[26]。

临床研究结果显示,由于胺碘酮 ADR 较大,不适用于儿童心律失常,索他洛尔与普罗帕酮可安全联用,且疗效明显优于索他洛尔单用^[27]。NARAYAN 等^[28]也指出,联用 IC 类抗心律失常药物(氟卡尼或普罗帕酮)和 III 类抗心律失常药物(索他洛尔或多非利特)可安全、有效地对高度难治性心房颤动进行替代治疗。因此,对该患者联用索他洛尔和普罗帕酮进行窦性心律维持治疗可行。

剂量选择方面,国外报道中有患者使用索他洛尔(80 mg、每日 2 次)联合普罗帕酮(150 mg、每日 3 次),或索他洛尔(160 mg、每日 2 次)联合普罗帕酮(150 mg、每日 3 次),均可较好地预防心房颤动发作,维持窦性心律^[28]。刘建平等^[26]的研究表明,小剂量索他洛尔(40 mg、每日 2 次),联合普罗帕酮(100 mg、每日 3 次)口服,在心房颤动转复后维持窦性心律方面作用强、治疗效果好,可达到与胺碘酮相同的疗效。

对于该患者,为防止其心率偏低,临床药师向医师

推荐小剂量索他洛尔联合普罗帕酮口服方案,虽然普罗帕酮也具有弱 β 受体阻滞作用,但联合小剂量的索他洛尔,作用于 β 受体的强度仍较换药前明显减弱。因此在减少心率降低这一 ADR 的同时又解决了低剂量索他洛尔不能维持窦性心律的问题,患者服用后状态平稳,无心房颤动发作^[29-30]。

2.3 小结

综上所述,该患者使用胺碘酮出现甲减,使用普罗帕酮效果欠佳时,改用索他洛尔合理有效,但患者的心率持续降低,调整为小剂量索他洛尔疗效欠佳,最后选用小剂量索他洛尔联合普罗帕酮的治疗方案,疗效更稳定,也更好。提示对于甲减患者,抗心律失常时需对3个常用药索他洛尔、胺碘酮、普罗帕酮进行详细对比,以合理选择,并进一步分析单用、联用方案与不同剂量的效果。

参考文献

- [1] 廖初林,陈德伟. 索他洛尔对治疗心律失常的临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2011,5(14):71-72.
- [2] PRITCHARD DA, SINGH BN, HURLEY PJ. Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease[J]. Br Heart J, 1975,37(8):856-860.
- [3] LERVASI G, CLERICO A, BONINI R, et al. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997,82(1):275-280.
- [4] FOGOROS RN, ANDERSON KP, WINKLE RA, et al. Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug - refractory arrhythmia [J]. Circulation, 1983,68(1):88-94.
- [5] MARTINO E, SAFRAN M, AGHINI LF, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy[J]. Ann Intern Med, 1984,101(1):28-34.
- [6] 梁启辉. 胺碘酮治疗心律失常致甲状腺功能减退临床分析[J]. 中国保健营养:下旬刊,2014,24(6):3486-3487.
- [7] ESKES SA, WIERSINGA WM. Amiodarone and thyroid [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009,23(6):735-751.
- [8] 张小勇. 美托洛尔合并普罗帕酮治疗心律失常的效果分析[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(4):19-20.
- [9] LEVY S. Cardioversion of recent - onset atrial fibrillation using intravenous antiarrhythmics: A European perspective [J]. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2021,32(12):3259-3269.
- [10] 李允. 普罗帕酮联合美托洛尔治疗心律失常的疗效观察[J]. 医药论坛杂志,2022,43(1):92-95.
- [11] MCNAMARA RL, TAMARIZ LJ, SEGAL JB, et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography[J]. Ann Intern Med, 2003,139(12):1018-1033.
- [12] LAFUENTE - LAFUENTE C, VALEMBOIS L, BERGMANN JF, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(3):CD005049.
- [13] SINGH SN, PATRICK J, PATRICK J. Antiarrhythmic Drugs [J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2004,6(5):357-364.
- [14] 张月. 探讨低剂量索他洛尔与普罗帕酮治疗心律失常的效果[J]. 当代医学,2021,27(2):14-16.
- [15] 姜威锋,张祎琳,宋俊钢. 索他洛尔治疗老年人室性心律失常的临床疗效分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(2):77-78.
- [16] GASIMOVA N, KROPOTKIN E, IVANITSKY E, et al. Ongoing antiarrhythmic drug therapy type does not affect the rate of first - pass pulmonary vein isolation: data from a multicenter registry [J]. European Heart Journal, 2021,42(Supplement_1):ehab724. 0340.
- [17] 方坤. 索他洛尔治疗心律失常的效果分析[J]. 医药前沿,2022,12(14):49-51.
- [18] 樊振波. 索他洛尔和普罗帕酮治疗心律失常的效果观察[J]. 中国城乡企业卫生,2019,34(12):20-22.
- [19] 塔娜. 索他洛尔和普罗帕酮治疗心律失常的疗效比较[J]. 大医生,2020,5(1):102-104.
- [20] 王吉佳,孟玲丽,韩金霞. 比较索他洛尔和普罗帕酮治疗心律失常的疗效[J]. 中国农村卫生,2020,12(8):89.
- [21] 黄杰雄. 索他洛尔与胺碘酮在治疗频发多源性室性早搏中的疗效对比[J]. 中国医药指南,2012,10(36):227-228.
- [22] CAY S, KARA M, OZCAN F, et al. Propafenone use in coronary artery disease patients undergoing atrial fibrillation ablation[J]. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2022,65(2):381-389.
- [23] 朱玲. 盐酸胺碘酮辅助治疗对小儿心律失常的疗效及甲状腺激素水平的影响[J]. 当代医学,2022,28(4):79-82.
- [24] 周达新,李志善,诸俊仁,等. 普罗帕酮、莫雷西嗪对阵发性心房颤动患者的疗效比较[J]. 中华心血管病杂志,2002,30(8):469-472.
- [25] 杜昕,刘晓惠,马长生. 心房颤动的药物治疗[J]. 中华心律失常学杂志,2005,9(2):129-132.
- [26] 刘建平,徐琳琳,彭涛,等. 索他洛尔联合普罗帕酮治疗阵发性房颤的效果观察[J]. 实用医药杂志,2006,23(9):1037-1038.
- [27] 戈海廷. 儿童房性心动过速药物治疗研究及致心肌损害预警分析[D]. 北京:清华大学,2015.
- [28] NARAYAN G, AKHTAR M, SRA J. Combined use of IC and III agents for highly symptomatic, refractory atrial fibrillation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2006,15(3):175-178.
- [29] 安敏. 低剂量索他洛尔与普罗帕酮治疗心律失常的效果比较[J]. 中国现代药物应用,2020,14(7):119-121.
- [30] 王飞. 低剂量索他洛尔与普罗帕酮治疗心律失常的临床效果探讨[J]. 中外医疗,2020,39(23):93-95.

(收稿日期:2022-08-24;修回日期:2023-04-17)