

临床药师对甲状腺相关性眼病患者的药学服务实践

宋智慧¹, 高飞萌², 王丽莉³, 赵环宇^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京同仁医院 药学部, 北京 100730; 2. 河北省眼科医院 药剂科, 河北 邢台 054001; 3. 内蒙古自治区锡林郭勒盟医院 药剂科, 内蒙古 锡林郭勒 026000)

【摘要】 通过临床药师对4例甲状腺相关性眼病住院患者开展药学服务实践, 提示临床药师可围绕特殊人群的用药选择、激素不良反应预防用药的使用、辨识激素各种不良反应的高危人群并重点关注、为患者提供疾病教育和用药指导及生活方式建议等方面开展药学服务, 有利于治疗效果的最优化和不良反应发生的最小化。

【关键词】 甲状腺相关性眼病; 药学服务; 临床药师

【中图分类号】 R95

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)05-0084-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.019

Pharmaceutical care practice for thyroid-associated ophthalmopathy

SONG Zhi-hui¹, GAO Fei-meng², WANG Li-li³, ZHAO Huan-yu^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Hebei Eye Hospital, Hebei Xingtai 054001, China; 3. Department of Pharmacy, Xilingol League Hospital, Inner Mongolia Xilingol 026000, China)

【Abstract】 This article reported the practice of pharmaceutical care for four inpatients with thyroid-associated ophthalmopathy carried out by clinical pharmacists. It is suggested that clinical pharmacists focus on the choice of drugs for special population, medication for the prevention of hormone's adverse reactions, identification of high risk groups of various adverse reactions of hormones, education of patients about disease, medication guidance, and lifestyle advice. Pharmaceutical care is beneficial to optimize the therapeutic effect and minimize the incidence of adverse reactions.

【Key words】 thyroid associated ophthalmopathy; pharmaceutical care; clinical pharmacist

甲状腺相关性眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 是甲状腺疾病时出现的以突眼为主要特征的眼部病变, 是一种器官特异性自身免疫性疾病^[1]。其治疗包括常规生活方式干预在内的基础治疗、根据病情严重程度和活动度不同给予免疫抑制药物治疗 (如糖皮质激素、环孢素等)、局部眼眶放疗、手术治疗 (如眼眶减压术、斜视矫正术、眼睑延长术)。目前激素治疗是指南中推荐的一线治疗方案^[2], 也是主要的内科治疗手段。笔者结合在内分泌科实践监护的案例, 探讨临床药师对 TAO 患者中开展药学服务的作用。

1 病例介绍

案例1: 患者, 男, 48岁, 有吸烟史, 主因右眼突伴心悸、怕热多汗、手抖, 于2018年9月入院。9月前右眼突, 右眼有异物感, 偶有复视, 疲劳后流泪, 无畏光, 无凝视痛。2018年7月前首诊于北京同仁医院 (以下简称我院) 眼科, 查双眼MRI, 提示双侧眼睑略肿胀, 眼上肌群增粗伴突眼。考虑Grave's眼病, 眼眶核医学显像: 双眼眶周软组织呈炎症活动期表现, 以右侧为著。门诊查患者查甲功提示甲亢, 给予甲疏咪唑治疗, 后出现肝功能异常, ALT 175 U·L⁻¹, AST 91 U·L⁻¹, 停用甲疏咪唑, 服用保肝药治疗。患者肝功能恢复正常,

[收稿日期] 2018-11-09

[作者简介] 宋智慧, 女, 主管药师; 研究方向: 内分泌科与眼科临床药学; Tel: (010)58268174; E-mail: zhhsong2009@126.com

[通信作者] *赵环宇, 女, 主任药师; 研究方向: 药事管理与临床药学; Tel: (010)58268176; E-mail: 18811612239@163.com

甲功结果提示仍有甲亢, 考虑¹³¹I治疗可能会加重突眼, 医师拟换用丙硫氧嘧啶, 但存在丙硫氧嘧啶是否与甲硫咪唑存在交叉的药物性肝损害的顾虑。临床药师建议可尝试换用丙硫氧嘧啶, 但需要严密监测肝功能。临床医师接受建议, 换成丙硫氧嘧啶 100 mg 每日 3 次治疗, 同时对肝功能密切监测, 患者用药 3 d 后, 复查肝功能正常, 准予出院, 并于 2 周、1 个月、2 个月随访患者肝功能均正常。

案例 2: 患者, 男, 56 岁, 2018 年 3 月眼睑肿症状加重, 双眼畏光流泪, 于我院内分泌科诊断为甲状腺相关性眼病 IV 期, 给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg 每日 1 次冲击治疗 3 d, 后调整为醋酸泼尼松片 40 mg 每日 1 次。为预防可能出现的骨质疏松、消化道黏膜损伤, 加用碳酸钙片 750 mg 每日 3 次, 骨化三醇胶丸 0.25 μ g 每日 2 次, 阿仑膦酸钠片 70 mg 每周 1 次。1 个月后随访患者, 发现血肌酐持续升高, 最近一次为 190.5 μ mol \cdot L⁻¹, 对于患者的肌酐变化, 药师考虑由艾司奥美拉唑导致肾损害可能性大, 建议立即停药, 换成 H₂ 受体阻滞剂 (histamine-2 receptor antagonists, H₂RAs)。停用艾司奥美拉唑肠溶片 10 d 后, 血肌酐逐渐降至正常值范围, 且未出现消化道症状。目前为预防糖皮质激素诱发的消化道溃疡是否有必要使用质子泵抑制剂类 (proton pump inhibitors, PPIs) 类药物仍存在争议, 且考虑 PPIs 类药物长期使用存在的安全性问题, 药师建议如无其他应激性溃疡的危险因素, 建议首选 H₂RAs 预防, 若存在联合使用非甾体抗炎药或者激素用量 (以泼尼松为例) 每日 > 0.5 mg \cdot kg⁻¹, 可使用 PPIs 类药物预防, 当激素用量减少或预防使用时间超过 3 个月时, 可考虑停用, 如有必要继续预防, 可选择换用 H₂RAs。

案例 3: 患者, 男, 52 岁, 主因“乏力、心慌 1 年, 双眼睑肿胀 8 月, 复视 1 月”入院, 入院后诊断为甲状腺相关性眼病, 核医学眼眶显像提示处于活动期, 医师给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg 静脉治疗, 3 d 后改为口服醋酸泼尼松早 8 点 30 mg, 下午 4 点 10 mg 治疗。同时给予丙硫氧嘧啶 250 mg 每日 3 次抗甲状腺, 氨苯蝶啶 100 mg 每日 1 次消肿, 法莫替丁 20 mg 每日 2 次保护胃黏膜, 碳酸钙 750 mg 每日 2 次联合骨化三醇 0.5 μ g 每晚 1 次预防骨质疏松治疗。药师在监护此患者时, 为患

者进行 FRAX 评分, 评估骨折风险分层为中度。临床药师通过对患者的整体评估, 认为存在预防用药不足的情况, 建议碳酸钙调整为 750 mg 每日 3 次, 同时加用阿仑膦酸钠 70 mg 每周 1 次, 6 个月复查骨密度, 医师接受建议, 完善患者用药。

案例 4: 患者, 女, 48 岁, 家人吸烟, 主因“消瘦乏力 2 年, 眼睑肿痛 8 月, 视物重影 3 月”以甲状腺相关性眼病由门诊收入院。入院后结合眼眶 MRI、眼眶核医学检查结果, 以及患者有持续复视症状等考虑为中重度活动期病变, 拟行糖皮质激素冲击治疗。患者入院时心率每分钟 86 次, 律齐, 查心电图提示 T 波异常, 进一步完善心脏超声、冠脉 CTA 检查, 同时, 给予糖皮质激素冲击治疗。药师在监护此患者时, 考虑其有心电图异常, 虽然无胸闷、胸痛的症状, 但应高度关注其激素冲击治疗前后的心电图变化以及心率变化, 并应控制滴注速度, 建议此患者滴注时间 4 h。住院期间, 患者未发生心脏异常。

2 讨论

甲亢本身及抗甲亢药物均会导致肝损害, 故甲亢患者合并肝损害时的药物选择常常是药师重点关注的问题。丙硫氧嘧啶与甲硫咪唑存在相似基团, 有交叉过敏风险, 但二者对肝损害的特点不尽相同, 如甲硫咪唑的肝损害更多以胆汁淤积型为主, 丙硫氧嘧啶则以肝酶升高为主, 二者发生肝损害的时机也不尽相同, 甲硫咪唑导致的肝损伤的时机早于丙硫氧嘧啶, 分别为用药后 30 d 内与 1~2 个月^[3]。此外, 肝损害机制也可能不同, 甲硫咪唑导致肝损害的机制可能与其经过细胞色素 P450 酶和黄素蛋白混合功能氧化酶代谢及其活性代谢产物有关, 而丙硫氧嘧啶更多可能与尿苷二磷酸葡萄糖转移酶有关, 但确切的机制并不清楚^[4]。也有文献报道当其中一种抗甲状腺药物发生肝损害后换成另一种同时予以保肝药治疗未再发生肝损害^[5]。故笔者认为二者交叉肝损害的证据并不明确。

糖皮质激素是目前甲状腺相关性眼病的一线治疗用药, 但其全身应用可导致严重不良反应, 故临床中常常给予预防用药, 而预防用药是否必要以及如何用药是否关系到患者用药安全、有效、经济的问题。对于预防糖皮质激素导致的消化道损伤, 是否必须使用预防用药, 以及选择哪种, 目前并没有

相关指南。但有文献^[6]建议当给药剂量 $> 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (以泼尼松为例)、糖皮质激素(任何剂量)联合非甾体抗炎药的患者、长期服用维持剂量($2.5 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)的患者,考虑口服PPIs标准剂量,但PPIs类药物长期使用可能导致肾损伤、痴呆、骨折、心梗、感染、微量营养素缺乏、胃肠恶性肿瘤等风险^[7],故建议如无应激性溃疡的危险因素时优选 H_2RAs 。此外,为预防糖皮质激素诱导的骨质疏松,指南中也有相对明确的推荐^[8,9],每日推荐摄入钙元素和维生素D总量(包括食物来源)分别为 $1200 \sim 1500 \text{ mg}$ 和 $800 \sim 1000 \text{ u}$ (活性维生素D:骨化三醇 $0.25 \sim 0.5 \text{ } \mu\text{g}$),根据年龄及骨折风险分层推荐双膦酸盐或其他药物。药师在管理患者用药时,应对患者进行充分评估,根据指南协助医师完善相关预防用药。

糖皮质激素引起的血糖升高、血压升高、眼压升高、肝损害、血常规异常等,一般无需预防用药,但应高度关注,定期监测相关指标,尤其是此类不良反应的高危人群。如激素性糖尿病的高危因素^[10]有糖皮质激素的剂量(泼尼松 $> 20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)、老年、BMI偏高、既往有激素治疗史、糖尿病家族史、糖耐量受损、 $\text{HbA}_{1c} \geq 6\%$ 。对于血压处于正常高限 [$130 \sim 140/80 \sim 90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)] 或者已经确诊为高血压的患者,应高度关注激素冲击后的血压变化。对既往有肝功能异常史,尤其是药物性肝损害者应重点关注其肝功能变化。对于有青光眼家族史、既往眼压升高史者应关注其眼压变化。对于同时服用可能导致低钾性药物如利尿剂患者应重点关注其血钾水平。对于有心脏问题患者应建议激素冲击治疗时减慢滴注速度。

此外,临床药师应通过为患者讲解TAO的疾病知识、糖皮质激素治疗的必要性等提升患者的用药依从性,为患者讲解所用药物的用途、使用方法、不良反应情况、注意事项等,指导患者正确用药。当患者合并多种疾病时,为患者优化用药时间,制定合理的最佳服药时间表,以达到疗效最优、不良反应或者相互作用发生率最低的目的。生活方式上,药师应告知患者吸烟的危害,强调戒烟的必要性。对于眼球突出、眼睑不能闭合的患者尤其应提醒其佩戴太阳镜,减轻强光对眼睛的进一步损伤。夜间抬高床头以减少眼部水肿充血等,这些措施通

常能充分缓解眼部症状。起居有常,劳逸结合,避免精神紧张和过度劳累,杜绝不良精神刺激也有助于患者病情恢复。

3 小结

临床药师通过开展系列的药学服务可以更好的提高甲状腺相关性眼病的治疗效果,减少药物不良反应的发生。重点围绕特殊人群的用药选择、激素不良反应预防用药的使用、辨识易发生激素不良反应的高危人群并给予重点关注、为患者提供疾病教育、个体化用药指导以及生活方式建议等方面开展药学服务,从而提高患者的治疗疗效,最大程度保障患者的用药安全。

【参考文献】

- [1] Bahn R S. Graves' ophthalmopathy[J]. N Engl J Med, 2010, 362(8): 726-738.
- [2] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European thyroid association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy[J]. Eur Thyroid J, 2016, 5(1): 9-26.
- [3] 冯玥. 甲疏咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进症肝功能影响的比较[J]. 海峡药学, 2018, 30(2): 163-165.
- [4] Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, et al. An overview on the proposed mechanisms of antithyroid drugs-induced liver injury[J]. Adv Pharm Bull, 2015, 5(1): 1-11.
- [5] 韩萍, 李文华. 抗甲状腺药物致肝损害的临床特征及相关因素分析[J]. 中国药师, 2010, 13(12): 1803-1805.
- [6] 孙敏, 黄坤明, 司继刚. 临床使用质子泵抑制剂的药学监护[J]. 河北医药, 2016, 38(2): 275-278.
- [7] Freedberg D E, Kim L S, Yang Y X. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 706-715.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 糖皮质激素诱导的骨质疏松诊治的专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(6): 363-368.
- [9] Buckley L, Guyatt G, Fink H A, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(8): 1521-1537.
- [10] Suh S, Park M K. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus; an important but overlooked problem[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2017, 32(2): 180-189.

(本文编辑:郭美晨)