

氟康唑致促甲状腺激素升高 1 例

朱宁, 曹超, 徐宁, 黄小萍(宁波市第一医院呼吸与危重症医学科, 浙江 宁波 315010)

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)17-2168-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.022

引用本文: 朱宁, 曹超, 徐宁, 等. 氟康唑致促甲状腺激素升高 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2168-2169.

1 病例资料

患者, 男, 40 岁, 因“咳嗽咳痰 1 周”于 2016 年 3 月 8 日入住宁波市第一医院住院治疗。既往体健, 每年体检甲状腺相关激素均正常, 无烟酒嗜好, 否认药物、食物过敏史, 邻居饲养家鸽。本次因劳累后咳嗽、少许白痰 1 周, 无发热气促等不适, 门诊查胸部 CT“右下肺下叶炎症首先考虑, 建议抗感染后复查”, 入院查体: 生命体征平稳, 双肺未闻及明显干湿性啰音, 心肺腹及神经系统查体均为阴性。入院后予“罗氏芬(头孢曲松针) 2.0 g ivgtt qd 抗感染, 氨溴索片化痰”治疗 4 d 后症状未见明显改善, 因“血隐球菌抗原: 阳性(1: 80)”, 诊断考虑“肺隐球菌病”, 停用所有药物, 改为“氟康唑针(商品名: 大扶康; 辉瑞制药有限公司, 批号: A500606) 400 mg ivgtt qd”继续抗真菌 10 余天后患者咳嗽咳痰症状好转, 复查胸部 CT 示“对照前片, 右下肺病灶较前有所吸收”。遂患者出院口服氟康唑胶囊(商品名: 大扶康; 辉瑞制药有限公司, 批号: M46175) 400 mg qd 序贯抗真菌治疗, 期间患者否认合并用药、食物结构及其他疾病影响, 自觉无不适, 动态复查“胸部 CT 提示右下肺病灶逐渐吸收, 遗留少许纤维灶形成; 隐球菌抗体滴度恢复至正常”, 定期复查肝肾功能、血糖、血脂等未见异常。2017 年 2 月 3 日单位体检发现血促甲状腺激素(TSH) 11.57 mIU·L⁻¹ (参考值 0.49~4.91 mIU·L⁻¹), 考虑血 TSH 异常升高原因不能排除药物所致可能性, 鉴于胸部影像病灶机化及血隐球菌抗原指标正常, 病情稳定, 遂停用氟康唑。患者多次内分泌科就診查甲状腺彩超、垂体 MRI 等排除相关疾病。当时考虑氟康唑所致不良反应可能性大, 患者拒绝任何治疗情

况下动态随访和复查血 TSH, 发现血 TSH 值呈现渐进性下降并稳定至正常水平。

2 讨论

氟康唑为三唑类第 3 代抗真菌药物。主要排泄途径为肾脏, 接近 80% 以原型从肾脏排泄, 其主要作用方式为抑制真菌细胞色素 P450 介导的 14 α -羊毛甾醇去甲基化, 后者为真菌麦角甾醇生物合成的关键步骤。与多种哺乳类细胞色素 P450 酶系统相比, 氟康唑对真菌细胞色素 P450 酶的选择性更高, 具有很好的抗真菌活性。目前临床上广泛应用于对多种念珠菌病、隐球菌病的治疗。

查阅药品说明书及国内外相关文献后发现, 氟康唑最常见报告的不良反应为头痛、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、皮疹、脱发、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血碱性磷酸酶升高。另有报道一些特殊的不良反应如周围神经炎、心脏结构区心律、频发室性早搏、QT 间期延长、尖端扭转型室速心动过速、严重精神异常等, 其中以皮肤及其附属器官、肝脏、血液系统为甚。说明书对该药在代谢及营养方面的不良反应仅提及可能导致高胆固醇血症、高甘油三酯及低钾血症, 对于甲状腺相关激素的影响国内外文献未见报道。该患者予氟康唑针/胶囊治疗前多次体检均未见甲状腺激素异常, 用药前 3 d 再次体检时甲状腺相关激素仍正常范围, 停药后及时体检发现 TSH 异常升高明显, 否认其他疾患及药物等影响, 停药后逐渐恢复至正常水平。根据诺氏(Naranjo's)评估量表, 该药物不良反应得分为 6 分, 见表 1。因此认为本例患者发生血 TSH 升高与氟康唑针/胶囊之间的关系属于“很可能”。

作者简介: 朱宁, 男, 硕士, 主治医师 Tel: (0574)87089878

E-mail: nbyyzn@163.com

表 1 诺氏药物不良反应评估量表
Tab. 1 Naranjo's ADR evaluation scale

相关问题	得分情况			评分理由
	是	否	未知	
1.该 ADR 是否有结论性报告		0		该 ADR 说明书中无记载, 中外文献未见报道, 故无结论性报告
2.该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的	+2			该 ADR 是在使用氟康唑治疗后发生
3.该 ADR 是否是在停药或应用拮抗剂后得到缓解	+1			在停药后动态复查 TSH, 逐渐恢复至正常
4.该 ADR 是否是在再次使用可疑药物后重复出现		0		未再使用该药物
5.是否存在其他原因能单独引起 ADR		+2		结合患者病情, 不存在能单独引起 TSH 异常升高的其他原因
6.该 ADR 是否是在应用安慰剂后重复出现		0		未应用安慰剂
7.药物在血液或其他体液中是否达毒性浓度		0		未测浓度
8.该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解		0		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		患者未曾先前暴露于同类或同种药物出现过类似反应
10.是否存在任何客观证据证实该反应	+1			该患者动态血 TSH 测量值可视为客观证据
总得分			6 分	

目前氟康唑引起的 TSH 升高机制尚不清楚, TSH 是调控甲状腺细胞生长和甲状腺激素合成及分泌的主要因子, 由垂体促甲状腺素细胞合成和分泌, 并受甲状腺激素的负反馈性调节。甲状腺功能改变时, TSH 的波动较甲状腺激素更迅速而显著, 是反映下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的敏感指标。TSH 升高临床上多见于甲状腺激素分泌减少(如原发性甲状腺机能减退、甲状腺炎、单纯性甲状腺肿大等)、腺垂体功能亢进症(如垂体微腺瘤、异源性 TSH 分泌综合征等)及一些药物影响(如多巴胺拮抗剂、含碘药物等)。该患者使用氟康唑导

致 TSH 升高的机制尚不清楚, 是否直接或间接促进 TSH 的合成、分泌、释放, 有待相关专业人员进一步研究和验证。

综上所述, 氟康唑所致不良反应涉及到全身多个器官和系统, 且严重和新的不良反应并不少见, 尤其类似肺隐球菌病这些需要长期治疗的真菌病, 相关医务人员要加强认识, 在临床合理使用该药的同时, 还应关注其不良反应, 加强肝肾功能和甲状腺功能等指标的监测, 确保安全用药。

收稿日期: 2020-03-01
(本文责编: 李艳芳)