

· 甲状腺疾病专栏 ·

甲状腺功能亢进症的药物治疗

卢艳慧

(解放军总医院南楼临床部内分泌科, 北京 100853)

【摘要】甲状腺功能亢进症(甲亢)病因较复杂,在临床上以弥漫性毒性甲状腺肿伴甲亢(Graves病)最常见。甲亢的药物治疗包括抗甲状腺药(ATD)、碘剂、 β 受体阻滞剂、糖皮质激素、碳酸锂等。ATD是治疗甲亢的主要手段,常用药物为丙基硫氧嘧啶(PTU)和甲巯咪唑(MMI)。总的来说,ATD治疗安全且有效,但其临床不良反应亦较常见,一般程度较轻,及时停药能自行恢复,但亦可出现少见、严重的副作用。MMI与PTU比较,其不良反应显著低于PTU,且前者大多具有剂量依赖性。因此轻中度甲亢及甲亢维持治疗首选MMI。复方碘溶液用于术前准备及甲亢危象等;糖皮质激素主要用于甲状腺相关性眼病、甲亢危象等; β 受体阻滞剂多用于控制甲亢初治期的症状;碳酸锂一般不作为常规使用,仅适合短期治疗。临床医师根据患者的病情及个体差异综合考虑,选用合适的治疗方案,密切监测疗效及不良反应。

【关键词】甲状腺功能亢进症;抗甲状腺药物;治疗

【中图分类号】 R581.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00029

Pharmaceutical treatment for hyperthyroidism

LU Yanhui

(Department of Geriatric Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 The pathogenesis of hyperthyroidism is relatively complicated. In clinical practice, diffuse toxic goiter accompanied with hyperthyroidism (as known as Graves' disease) is more common. The pharmaceutical treatment of Graves' disease includes antithyroid drugs (ATD), iodine, β -blocker, glucocorticoids and lithium carbonate. ATD are the main treatment for hyperthyroidism, and Methimazole (MMI) and propylthiouracil (PTU) are the two drugs which are most commonly used currently. Generally, ATD are safe and effective, though their clinical adverse reactions are also relatively common. These reactions are usually reversible and disappeared spontaneously when the drug is discontinued. However, the serious rare side effects also occur sometimes. MMI is usually preferred over PTU because it has significantly fewer adverse reactions in a dose-dependent fashion. MMI is the first choice for treating mild and moderate hyperthyroidism. Iodine is mainly used in hyperthyroidism crisis and before operation. Glucocorticoids are mainly used for Graves' ophthalmopathy and hyperthyroidism crisis. β -blocker is used to control the symptoms at initial treatment. Lithium carbonate is not commonly used, and only suitable for short-term treatment. The clinicians should evaluate comprehensively and individually to choose appropriate agents for better outcome, and closely monitor their efficiency and side effects.

【Key words】 hyperthyroidism; antithyroid drugs; treatment

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是指甲状腺合成与分泌过量甲状腺激素而引起的神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组疾病的总称。甲亢病因较复杂,在临床上以弥漫性毒性甲状腺肿伴甲亢(Graves病)最常见,约占所有甲亢患者的85%。

目前治疗甲亢的方法包括药物治疗、甲状腺手术和放射性碘治疗。甲亢确诊后患者应适当休息,

忌碘饮食,注意补充足够热量和营养。甲亢的药物治疗包括抗甲状腺药、碘剂、 β 受体阻滞剂、糖皮质激素、碳酸锂等。

1 抗甲状腺药物

最主要的是硫脲类和咪唑类,常用的包括甲巯咪唑(methimazole, MMI)和丙基硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU),其主要作用机制是抑制

甲状腺激素的合成;此外可能具有免疫抑制作用,可轻度抑制免疫球蛋白生成,使甲状腺中淋巴细胞减少,血促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin-receptor antibodies, TRAb)下降。其中PTU还在外周组织抑制5'-脱碘酶而阻抑 T_4 转换成 T_3 。其优点是:(1)疗效肯定,对大多数患者有效;(2)不会导致永久性甲状腺功能减退;(3)方便、经济、使用较安全。适应证主要包括:(1)病情较轻,病程较短;(2)甲状腺较小;(3)儿童或老年人;(4)伴妊娠;(5)有严重突眼等。相对禁忌证主要包括:(1)功能自主性甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿伴甲亢;(2)垂体性甲亢;(3)甲亢反复发作者;(4)甲状腺肿大明显;(5)局部机械性压迫;(6)怀疑恶性病变;(7)严重药物副作用;(8)缺乏顺应性;(9)暂时性甲亢及药物性甲亢。

治疗分为3个阶段:控制阶段、减量阶段、维持阶段。MMI的一般起始剂量为每日15~30mg(分次给药;MMI半衰期长,也可以每天单次服用),PTU一般起始剂量为每日200~300mg(分次给药)。症状开始好转时间一般需2~4周,症状控制往往需要4~8周或更久。对甲状腺体积较大、甲状腺激素分泌严重者在常规剂量难以控制甲状腺毒症时,可在严密监测血常规和肝功能变化的情况下,增加MMI(45~60mg/d)或PTU(450mg/d)的治疗剂量。到症状缓解或血甲状腺激素恢复正常时即可减量。减量期:约每2~4周减量1次,PTU每次减50~100mg,MMI每次减5~10mg,待症状完全消除,体征明显好转、血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)测定恢复至正常值中限后再减至最小维持量。维持期:PTU50~100mg/d,MMI 5~10mg/d,如此维持1.5~2年。必要时还可在停药前将维持量减半。疗程中除非有较严重反应,一般不宜中断,并定期随访疗效。起始剂量、减量速度、维持剂量和总疗程均有个体差异,需要根据临床实际掌握。在治疗过程中出现甲状腺功能低下或甲状腺明显增大时可酌情加用左甲状腺素。停药时甲状腺明显缩小及TRAb阴性者,停药后复发率低;停药时甲状腺仍肿大或TRAb阳性者停药后复发率高。此外,情绪波动、工作状况、生活地点、超声指标、甲状腺大小和血管杂音等也是影响甲亢预后的相关因素。对于围青春期、围升学期、围结婚期、围生育期、围更年期、围退休期等患者可适当延长用药时间。

抗甲状腺药物的副作用是皮疹、皮肤瘙痒、白细胞减少症、粒细胞缺乏症、中毒性肝炎、血管炎、

剥脱性皮炎等。MMI的副作用是剂量依赖性的;PTU的副作用则是非剂量依赖性的。两药的交叉反应发生率为50%。发生白细胞减少($<4.0 \times 10^9/L$),通常不需要停药,可减少抗甲状腺药物剂量,加用一般升白细胞药物,如维生素 B_{12} 、鲨肝醇、利血生等。粒细胞缺乏会危及生命,通常发生在最初大剂量治疗的2~3个月内及再次用药的1个月内,在治疗早期应每周查一次白细胞,若白细胞少于 $2.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞少于 $1.5 \times 10^9/L$ 应考虑停药,应告知患者用药过程中如果出现咽痛、发热、全身不适等症状应迅速到医院检查。注意甲亢本身也可引起白细胞减少,所以应当在用药前常规检查白细胞数目。皮疹和瘙痒的发生率约为10%,用抗组织胺药物多可纠正。如皮疹严重应停药,以免发生剥脱性皮炎。出现关节疼痛者应当停药。抗甲状腺药物引起的肝损害并不少见,但一般程度较轻,他巴唑通常造成胆汁淤积性肝病,PTU可能增加严重肝损害风险,包括导致急性肝功能衰竭甚至死亡^[1,2]。PTU可诱导产生抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎。胰岛素自身免疫综合征见于使用MMI后出现自发性低血糖,与其诱发机体产生胰岛素自身抗体有关。一旦发生粒细胞缺乏、肝细胞损害或肝衰竭、ANCA相关血管炎等,应立即停药,并行相应处理^[3]。

2007年Nakamura等^[4]研究报道,Graves病患者治疗12周时MMI30mg/d的疗效显著优于PTU300mg/d(96.5% vs 78.3%, $P = 0.001$);采用PTU治疗不良事件发生率显著高于MMI(PTU300mg/d: 51.9%; MMI 15mg/d: 13.9%; MMI 30mg/d: 30.0%)。

轻中度甲亢及甲亢维持治疗首选MMI;使用PTU的适应证是:(1)对MMI过敏或不耐受;(2)严重甲亢;(3)甲状腺危象;(4)妊娠期及哺乳期甲亢。

2 碘 剂

无机碘对甲亢有以下几方面作用:抑制甲状腺激素的释放;抑制甲状腺内碘化物的转运、氧化与有机化;减少甲状腺的血液供应,使甲状腺缩小等。碘剂疗效显著而迅速,但使用2~3周后会出现逃逸现象,而使甲亢加重,因此不能作为主要的治疗手段。临床上一般将复方碘溶液用于:(1)手术前准备;(2)甲亢危象;(3)甲亢¹³¹I治疗后,作为辅助治疗。

3 糖皮质激素

目前糖皮质激素主要用于甲状腺相关性眼病、甲亢危象、重症亚急性甲状腺炎的治疗。在使用前应全面评估。在糖皮质激素的使用中应密切监测其不良反应如骨质疏松、消化道溃疡、感染、肺结核、代谢紊乱、体质量增加、出血倾向、血压异常、股骨头坏死、肝功能衰竭、胰酶增高、心律失常、急性心力衰竭、眼压增高（青光眼）等。糖皮质激素主要适用于活动期的中、重度突眼患者，对于轻度突眼以及非活动性突眼，本药并不需要使用或者效果甚微^[5-7]。糖皮质激素针对眼病治疗的用药途径包括口服法、局部注射法、常规静脉注射法、脉冲式静脉注射法。综合目前发表的文献，口服糖皮质激素治疗的总有效率为36%~63%，而采用新的脉冲治疗方案，治疗的有效率高达70%~90%^[5-9]。大剂量甲基泼尼松龙静脉脉冲治疗甲状腺相关性眼病具有疗效确切、起效迅速、不良反应少、患者耐受性好且不易复发的优点^[10]。

4 β 受体阻滞剂

甲状腺激素可以增加肾上腺素能受体的敏感性。盐酸普萘洛尔作为最常用的 β 受体阻滞剂除阻滞 β -受体外，还可抑制 T_4 转换为 T_3 ，可使心动过速、精神紧张、多汗、震颤等甲亢初治期的症状得以改善，近期疗效显著。此药可与碘剂合用于术前准备，也可用于 ^{131}I 治疗前后及甲亢危象时。盐酸普萘洛尔的一般使用方法为每次10mg，口服，3~4次/d。支气管哮喘或喘息型支气管炎患者禁用，此类患者可用选择性 β 受体阻滞剂，如阿替洛尔（atenolol）、美托洛尔（metoprolol）等。

5 碳酸锂

碳酸锂（lithium carbonate）可以抑制甲状腺激素分泌。与碘剂不同的是它不干扰甲状腺对放射碘的摄取。一般不作为常规使用，对不能耐受抗甲状腺药物、碘剂过敏不能使用 ^{131}I 治疗的患者，临时控制甲状腺毒症。碳酸锂的这种抑制作用随时间延长可发生逃逸，副作用较大，仅适合短期治疗，疗程不超过半年，剂量是200mg，3次/d，<1000mg/d。

甲亢药物治疗疗程长达1.5~2.0年或更长时间，

临床医师应充分了解各种药物的适应证及不良反应，根据患者的病情及个体差异，选用合适的治疗方案，定期复诊，密切监测疗效及不良反应，提高治愈率。

【参考文献】

- [1] Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendation for discontinuation of use[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009, 2009: 132041.
- [2] Grzywa M, Orłowska-Florek R, Grzywa-Celinska A. Two cases of serious hepatic injury caused by antithyroid drugs[J]. *Endocrinol Pol*, 2009, 60(5): 396-400.
- [3] 刘超, 蒋琳. 抗甲状腺药物不良反应的再认识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(6): 529-532.
- [4] Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6): 2157-2162.
- [5] Bartalena L. Editorial: Glucocorticoid for Graves' ophthalmopathy: how and when[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9): 5497-5499.
- [6] Perros P, Kendall-Taylor P. Medical treatment for thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Thyroid*, 2002, 12(3): 241-244.
- [7] Dederichs B, Dietlein M, Janniches-Kloth B, et al. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism in patients without pre-existing ophthalmopathy: can glucocorticoids prevent the development of new ophthalmopathy[J]? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114(7): 366-370.
- [8] Marcacci C, Bartalena L, Tanda M, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective single-blind, randomized study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8): 3562-3567.
- [9] Marcocci C, Marino M, Rocchi R, et al. Novel aspects of immunosuppressive and radiotherapy management of Graves' ophthalmopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27(3): 272-280.
- [10] 刘超. 糖皮质激素治疗甲状腺相关眼病的新认识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(6): 565-567.

（编辑：周宇红）