

· 病例报告 ·

甲泼尼龙静脉冲击治疗 Graves 眼病致窦性心动过缓

1 例并文献复习

陈秋宇¹ 冷冰¹ 邹东娜¹ 吴继超² 卢翠翠¹¹ 山东大学附属省立医院药理学部, 济南 250021; ² 山东大学医学院药理研究所, 济南 250012

通信作者: 卢翠翠, Email: lucuicui1985327@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(8180063); 中国博士后科学基金(2018M642664)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190610-06025

A case of sinus bradycardia induced by pulsed intravenous methylprednisolone for treating Graves' orbitopathy and literatures review Chen Qiuyu¹, Leng Bing¹, Zou Dongna¹, Wu Jichao², Lu Cuicui¹.

¹ Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China; ² Department of Pharmacology, Shandong University School of Medicine, Jinan 250012, China

Corresponding author: Lu Cuicui, Email: lucuicui1985327@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (8180063); China Postdoctoral Science Foundation (2018M642664)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190610-06025

糖皮质激素冲击治疗是指在短时间内口服或静脉滴注大剂量激素,迅速控制病情恶化的一种给药方法。Graves眼病是与甲状腺疾病相关的,由免疫功能紊乱所致的眼部疾病。目前国外指南均推荐糖皮质激素冲击治疗作为中重度活动性Graves眼病患者的一线治疗方案^[1-2]。很多Graves眼病患者在激素冲击治疗的方案中获益,但同时也存在不良反应的风险。本文报道1例Graves眼病患者在甲泼尼龙冲击治疗期间,出现窦性心动过缓的不良反应,并结合文献进行分析。

1 病历资料

患者男性,30岁,主因“体重下降7个月,双眼胀痛10余天”于2018年11月29日入院。入院诊断:(1)甲状腺功能亢进症(甲状腺功能亢进症相关性眼病)。(2)右眼玻璃体混浊(轻度)。既往无重大外伤和手术史,无药物及食物过敏史。吸烟史10余年,约每天20支。患者7个月前出现体重下降,伴乏力、多汗,易饥多食,心慌易怒。4个月前来山东省立医院就诊,甲状腺功能:FT₃ 28.48 pmol/L(3.1~6.8),FT₄ 92.56 pmol/L(12~22),促甲状腺激素(TSH) <0.005 mIU/L(0.27~4.2),甲状腺球蛋白抗体(TGAb) 1985 IU/mL(0~115),甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) 253.31 IU/mL(0~34),促

甲状腺激素受体抗体(TRAbs) 27.49 IU/L(0~1.58),给予甲巯咪唑、美托洛尔、芪胶升白胶囊、地榆升白片等对症治疗。患者此后定期复查,并根据甲状腺功能情况调整药物剂量。3个月前将美托洛尔改为普萘洛尔。本次入院情况:患者神志清,精神可。右眼睑轻度水肿,右眼结膜轻度充血,突眼度右眼20 mm,左眼16 mm,凝视时出现复视,视力下降约30%。体温36.3℃,心率94次/min,呼吸20次/min,血压136/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体重指数为27.5 kg/m²。甲状腺质地坚韧,左叶Ⅱ度肿大,右叶Ⅰ度肿大。入院后完善相关检查,甲状腺功能:FT₃ 10.00 pmol/L(3.1~6.8),FT₄ 22.12 pmol/L(12~22),TSH <0.005 mIU/L(0.27~4.2),TGAb 2499 IU/mL(0~115),TPOAb 135.60 IU/mL(0~34),TRAbs 3.02 IU/mL(0~1.58)。眼眶MR:符合Graves眼病表现。眼科AB超:双眼眼外肌肥大,右眼玻璃体轻度混浊。心脏超声:左室舒张末期内径增大(5.58 cm)。

患者入院后忌碘饮食,并给予甲巯咪唑15 mg po qd治疗甲状腺功能亢进症、普萘洛尔10 mg po tid减慢心率。患者自12月1日行甲泼尼龙500 mg iv drip qd冲击治疗,连续5 d。12月5日患者自述胸闷、心悸,心电图显示窦性心动过缓,心

率最低为 46 次/min,遂停用普萘洛尔。自 12 月 6 日,患者行甲泼尼龙 300 mg ivdrip qd 冲击治疗,连续 5 d。12 月 6 日患者仍诉偶有胸闷,症状较之前并未减轻,给予 24 h 动态心电监测,结果显示窦性心动过缓,心率最低为 48 次/min。急查血电解质:葡萄糖 6.32 mmol/L、肌酐 66.58 μ mol/L、钙 2.25 mmol/L、钾 3.86 mmol/L、钠 139.0 mmol/L、氯 106.0 mmol/L。12 月 7 日和 12 月 8 日,患者仍诉偶有胸闷,心率最低分别为 45 次/min、53 次/min;自 12 月 9 日,患者症状开始逐步好转,最低心率约为 53 ~ 56 次/min。12 月 11 日,患者行甲泼尼龙 100 mg ivdrip qd 冲击治疗,连续 3 d。12 月 11 日,患者未诉心慌、憋喘等不适,平均心率约为 75 次/min。之后患者心率正常且未诉任何不适。患者住院期间血压平稳,窦性心动过缓未作特殊处理,于 12 月 13 日病情稳定后出院。

2 讨论

患者 7 个月前因为甲状腺功能亢进症开始服用美托洛尔治疗(剂量不详),3 个月前将美托洛尔改为普萘洛尔口服 10 mg tid,患者一直规律服药且本次入院前从未出现胸闷、心悸等症状。该患者本次入院时心率为 94 次/min,入院后延续之前的普萘洛尔给药方案。在给予甲泼尼龙 500 mg qd 静脉冲击治疗的第 5 天,患者出现窦性心动过缓,心率最低为 46 次/min。故停用普萘洛尔,再次给予甲泼尼龙 300 mg qd 静脉冲击治疗,窦性心动过缓再次出现。普萘洛尔在体内按照一级动力学方程进行消除^[3],经 5 个 $t_{1/2}$ 消除完毕,约为 10 ~ 15 h。该患者停用普萘洛尔之后的几天,心率仍然偏低。其次,该患者入院前规律服用普萘洛尔,未出现任何心动过缓相关症状。该患者的窦性心动过缓与甲泼尼龙使用存在密切时间关系,且窦性心动过缓符合甲泼尼龙已知的不良反应,持续给予大剂量甲泼尼龙,窦性心动过缓持续存在。当甲泼尼龙减至 100 mg qd 时,窦性心动过缓逐渐缓解。再次,未检索到芪胶升白胶囊、地榆升白片等药物对心率的影响。

目前,大剂量糖皮质激素是中重度和活动性 Graves 眼病的一线治疗方案,其作用机制包括:干扰 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的功能,减少单核细胞和巨噬细胞的聚集,抑制炎性介质的释放等^[4]。有研究表明,对于 Graves 眼病患者糖皮质激素静脉注射比口服更有效,耐受性更好。五项随机试验对静脉注射和口服给药进行了比较。静脉注射组和口服组的总有效率分别为 82% (118/144) 和 53.4% (63/

118)。而静脉注射组 101 例中的 43 例(42.6%)和口服给药组 103 例中的 75 例(72.8%)患者有不良反应^[5]。本例患者眼睑回缩 ≥ 2 mm,右眼眼球突出度大于正常上限的 3 mm,凝视时出现复视,视力下降约 30%,根据 Luigi 和 NOSPECS 诊断分级标准,患者的 Graves 眼病属于中度活动性 Graves 眼病,应优先选择静脉糖皮质激素方案。

根据随机临床试验,静脉糖皮质激素治疗中重度活动性 Graves 眼病的常用方案是甲泼尼龙累积剂量 4.5 g,分为 12 周输注(前 6 周每周输注 0.5 g,随后 6 周每周输注 0.25 g)^[2]。在最近的一项随机对照研究中,将该方案与相同累积剂量的每日给药方案(在 2 周内每天输注 0.5 g,持续 3 d,随后 2 周内每天输注 0.25 g,持续 3 d)进行了比较。每周给药方案有效率为 76.92%,每日给药方案有效率为 41.03%。在两个病例中观察到严重的不良反应,且这两个病例都发生在每日给药方案中^[6]。在一项对 159 例患有中重度和活动性 Graves 眼病的患者进行的大型多中心随机临床试验中,使用了 3 种不同的方案,甲泼尼龙累积剂量分别为 7.47 g、4.98 g 和 2.25 g。这 3 组患者均得到了一定程度的改善,患者缓解情况与累积剂量成正比(有效率分别为 52%、35% 和 28%)。然而,最高剂量与不良事件发生频率增加相关^[7]。因此,累积剂量应在 4.5 ~ 5.0 g 之间,而最高剂量应仅限于严重威胁视力的 Graves 眼病患者。最近一项共纳入 1 045 例 Graves 眼病患者的回顾性研究表明,单次剂量不应超过 0.75 g,累积剂量不应超过 8.0 g。除了威胁视力的 Graves 眼病外,应尽量避免单剂量连续每天给药。单次大剂量(>0.5 g)和(或)累积剂量(>8.0 g)与不良事件发生率升高 2 倍相关,包括严重的心脑血管事件和肝脏毒性等^[8]。本例患者甲泼尼龙给药方案为:前 5 d 每天输注 0.5 g,随后 5 d 每天输注 0.3 g,最后 3 d 每天输注 0.1 g,累计给药量为 4.3 g。本例患者 Graves 眼病并未严重威胁视力,故应该优选每周给药方案。患者的窦性心动过缓发生在大剂量糖皮质激素冲击治疗的第 5 天,患者的不良反应可能和连续每天使用糖皮质激素相关。

甲泼尼龙冲击治疗后会出现各种心律失常,包括心房颤动、心房扑动、室性心动过速、窦性心动过缓、窦性停搏和猝死等^[9-10]。关于甲泼尼龙导致窦性心动过缓的机制,目前尚不十分清楚。有研究表明,甲泼尼龙静脉冲击治疗能够影响心肌细胞的刺激阈值以及钾和钠从尿液中的排泄,从而影响离子

的跨膜转运^[11]。Fujimoto等^[12]监测了 25 例接受静脉甲泼尼龙治疗患者的心电图、离子跨膜转运情况。其中 4 例患者出现了复杂的室性心律失常,钾跨膜转移增加,血清钾显著升高。另有研究表明,甲泼尼龙制剂中存在的大量磷酸盐,可能导致血钙螯合^[10]。但是本例患者在急查电解质之后,并未发现任何异常。另有研究表明,甲泼尼龙冲击治疗引起的钠和水生理变化可能会导致血浆体积膨胀,通过激活低压压力感受器,触发反射性心动过缓。高血压是甲泼尼龙冲击治疗的公认不良反应,压力感受器介导的反射性心率降低是心动过缓的潜在解释^[13]。但是本例患者在整个治疗期间,血压平稳,并未出现异常。另有很多研究表明,甲泼尼龙所致的心律失常,与患者年龄、疾病状态、心脏功能、吸烟、自主神经功能紊乱、输注速度、体重指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 等因素相关^[9, 14]。本例患者心脏左室稍大、有吸烟史 10 余年,每天约 20 支,体重指数为 27.5 kg/m^2 ,这些可能都是其发生窦性心动过缓的危险因素。

Guillén 等^[15]研究发现,甲泼尼龙的输注速度和窦性心动过缓密切相关,同一患者当输注时间小于 30 min 时出现了窦性心动过缓,随后两次输注时间均持续 2 h 以上,患者并未再次出现窦性心动过缓。本例患者甲泼尼龙输注时间每次均大于 30 min,基本可以排除输注速度对窦性心动过缓的影响。Akikusa 等^[13]研究发现,甲泼尼龙诱发窦性心动过缓的平均时间是 44 h,并且患者可自行缓解。一例 25 岁的男性因患有神经白塞氏病,给予甲泼尼龙每天 1 000 mg 冲击治疗,输注时间超过 1 h。治疗的第 3 天,患者出现窦性心动过缓,急查电解质无异常。之后患者激素减量,窦性心动过缓自行缓解^[8]。本例患者在甲泼尼龙连续冲击治疗的第 5 天出现心动过缓,并在减量和停药之后逐渐自行缓解,这与文献报道的基本一致。

综上所述,大剂量糖皮质激素是中重度和活动性 Graves 眼病的一线治疗方案,静脉治疗方案在有效率和耐受性方面均优于口服给药。对于那些并未威胁视力的 Graves 眼病患者,应首选每周给药方案。甲泼尼龙单次给药剂量、累计剂量与不良反应的发生密切相关。甲泼尼龙静脉冲击治疗期间和治疗之后,必须对高危患者血压、心电图和电解质等进行密切监控。此外,甲泼尼龙缓慢输注有可能降低心律失常的发生率。

参 考 文 献

- [1] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (10): 1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
- [2] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism [J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7 (4): 167-186. DOI: 10.1159/000490384.
- [3] Manitspitkul P, Curtin CR, Shalaya K, et al. Pharmacokinetic interactions between topiramate and diltiazem, hydrochlorothiazide, or propranolol [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2014, 3 (5): 378-387. DOI: 10.1002/cpdd.107.
- [4] 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. DOI: 10.1159/000443828.
- [5] Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (2): 320-332. DOI: 10.1210/jc.2010-1962.
- [6] Zhu W, Ye L, Shen L, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (6): 1999-2007. DOI: 10.1210/jc.2013-3919.
- [7] Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (12): 4454-4463. DOI: 10.1210/jc.2012-2389.
- [8] Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and meta analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (8): 2708-2716. DOI: 10.1210/jc.2009-0376.
- [9] Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, et al. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 309 (1-2): 75-78. DOI: 10.1016/j.jns.2011.07.018.
- [10] Beyan E, Urtün Y, Uzuner A. Bradycardia due to methylprednisolone therapy [J]. *J Clin Rheumatol*, 2004, 10 (4): 230. DOI: 10.1097/01.rhu.0000135562.11724.60.
- [11] Lucas KG, Howrie DL, Phebus CK. Cardiorespiratory decompensation following methylprednisolone administration [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 1993, 10 (3): 249-255. DOI: 10.3109/08880019309029492.
- [12] Fujimoto S, Kondoh H, Yamamoto Y, et al. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy [J]. *Am J Nephrol*, 1990, 10 (3): 231-236. DOI: 10.1159/000168087.
- [13] Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ, et al. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone [J]. *Pediatrics*, 2007, 119 (3): e778-e782. DOI: 10.1542/peds.2006-0029.
- [14] Kumari R, Uppal SS. First report of supraventricular tachycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy, with a brief review of the literature [J]. *Rheumatol Int*, 2005, 26 (1): 70-73. DOI: 10.1007/s00296-005-0589-7.
- [15] Guillén EL, Ruiz AM, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia, and asystole after high-dose intravenous methylprednisolone in a monitored patient [J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32 (2): E4. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v32.pml0074612.

(收稿日期: 2019-06-10)

(本文编辑: 饶颖)