

口服甲巯咪唑片致痛性肌痉挛2例报告*

田娟, 巫佳璐, 黄慧[△]

四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041)

【摘要】 本文报道了2例甲状腺功能亢进症患者在口服甲巯咪唑片(商品名:赛治)治疗期间出现痛性肌痉挛症状的病例。1例患者在服用赛治6个月后,甲状腺功能恢复正常,而出现了肌痛及肌肉痉挛症状;1例患者服用赛治半个月后,甲状腺功能尚未恢复正常,即开始出现了肌肉痉挛性疼痛。2例患者均于服用赛治期间出现痛性肌痉挛,将赛治减量后肌痛症状无缓解,停用赛治后症状明显好转,且改用甲巯咪唑软膏治疗后痛性肌痉挛症状也未再发生。2例患者出现痛性肌痉挛症状与口服甲巯咪唑呈明显的时间相关性,推断为口服赛治的不良反应。在本文中,我们结合以往的相关文献探讨了此不良反应发生的机制,同时也比较了2种不同剂型的甲巯咪唑发生不良反应的异同,从而为甲状腺功能亢进症的治疗以及抗甲状腺药物相关罕见不良反应的管理提供更多的临床经验。

【关键词】 赛治 不良反应 肌痛 肌痉挛 甲巯咪唑软膏

Methimazole Tablets-Induced Algospasm: Two Cases Report TIAN Juan, WU Jia-lu, HUANG Hui[△]. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: sansan1880@126.com

【Abstract】 Here, we reported two cases with hyperthyroidism who complained of myalgia and muscle cramps during treatment with methimazole tablets (or Thyrozol, the brand name). One case experienced muscle cramps after taking Thyrozol for 6 months, and by this time the patient's thyroid function had returned to normal. In the other case, pain caused by muscular cramps began after the patient took Thyrozol for two weeks and the patient's thyroid function had not returned to normal yet at the time. In both cases, pain caused by muscle cramps appeared while the patients were taking Thyrozol. The myalgia persisted in spite of a reduction in the Thyrozol dose, but was significantly relieved with the discontinuation of Thyrozol. Myalgia and muscle cramps did not recur after the patients were switched to methimazole ointment. There was a strong temporal association between oral administration of Thyrozol and pain caused by muscle cramps, which may indicate that myalgia and muscle cramps are adverse reactions of Thyrozol. Looking into the relevant literature on the topic, we explored in this report the possible mechanisms of the onset of muscle cramps associated with Thyrozol, and compared the adverse reactions of two different formulations of methimazole, intending to provide more clinical experience for the treatment of hyperthyroidism and the management of rare adverse reactions related to antithyroid drugs.

【Key words】 Thyrozol Adverse reactions Myalgia Muscle cramps Methimazole ointment

目前口服甲巯咪唑片(商品名:赛治)已被广泛用于治疗甲状腺功能亢进症,甲巯咪唑软膏因其不良反应发生少也逐渐在临床上使用。甲巯咪唑的不良反应包括粒细胞缺乏症、肝损害、皮疹等,但对于服用甲巯咪唑后出现痛性肌肉痉挛现象国内外均少有报道。本文就2例甲状腺功能亢进症患者使用赛治后出现痛性肌肉痉挛这一不良反应的过程进行报道,并结合相关文献,讨论其发生机制。同时,比较了甲巯咪唑软膏与赛治治疗甲亢的疗效和发生不良反应的异同,为药物治疗甲亢提供更多的临床经验。

1 病例资料

患者1,男,32岁,因“怕热、心悸、失眠、体质量减轻

2个月”就诊于我院门诊,查甲状腺功能及甲状腺自身抗体:促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) < 0.005 mIU/L(正常参考值0.27 ~ 4.2 mIU/L),游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3) 3.73 pmol/L(正常参考值3.60 ~ 7.50 pmol/L),游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) > 100.00 pmol/L(正常参考值12.0 ~ 22.0 pmol/L),促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb) 3.73 IU/L(正常参考值< 1.75 IU/mL),甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 103.2 IU/mL(正常参考值< 34 IU/mL),甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb) 1814 IU/mL(正常参考值< 115 IU/mL),血常规、肝肾功能未见异常,考虑诊断甲状腺功能亢进症,予赛治(甲巯咪唑片) 15 mg qd治疗,服药后多次复查血常规、肝肾功能等指标均正常。患者服药3个月后复查甲状腺功能: TSH < 0.005 mIU/L, FT4

* 四川省卫健委科技项目(川干研2020-105)资助

△ 通信作者, E-mail: sansan1880@126.com

20.62 pmol/L,且上述症状明显改善,遂调整赛治剂量为10 mg qd。患者服药6个月后再次复查甲状腺功能:TSH 0.463 mIU/L,FT4 13.11 pmol/L,甲状腺功能恢复正常,但患者频繁出现肌肉痉挛,多发生于大腿、手臂、胸部,偶发生于手指、面部等部位,多于剧烈运动时(奔跑、跳跃等)突然出现,发作时常疼痛难忍,迫使运动停止,持续几秒到几分钟,休息后可自行缓解。遂将赛治剂量减为5 mg qd,并补充钙剂,但肌肉痉挛症状无明显改善。服药9个月后再次于我院复诊,诉肌肉抽搐发生频率较前有所增加,简单的动作如伸懒腰即可诱发,复查甲状腺功能:TSH 1.58 mIU/L,FT4 15.48 pmol/L,TRAb 0.34 IU/mL。患者自行停用赛治,停药后肌肉痉挛症状逐渐消失,但停药3个月左右再次出现怕热心悸、失眠等症状,于我院门诊查甲状腺功能:TSH<0.005 mIU/L,FT3 5.94 pmol/L,FT4 20.18 pmol/L,遂试用甲巯咪唑软膏1喷(每喷含5 mg甲巯咪唑)bid外涂颈前部皮肤,治疗1个月后患者怕热、心悸等症状明显好转,甲状腺功能再次恢复正常后维持使用甲巯咪唑软膏外涂,患者未再出现肌肉痉挛症状。

患者2,女,30岁,因“心悸、手抖、盗汗7个月,颈部肿大4个月”于某医院就诊,查甲状腺功能及甲状腺自身抗体:TSH 0.0006 mIU/L,FT3 46.08 pmol/L,FT4 50.57 pmol/L,TPOAb>400 IU/mL,TgAb 160.43 IU/mL,甲状腺彩超:甲状腺双侧叶符合弥漫性声像改变。血常规、肝肾功能正常。考虑诊断甲状腺功能亢进症。予赛治10 mg tid,服用赛治2个月左右患者复查甲状腺功能:TSH 0.006 mIU/L,FT3 3.71 pmol/L,FT4 7.29 pmol/L,患者心悸、手抖、盗汗等症状完全缓解。患者在服用赛治半个月左右开始出现肌肉痉挛,多发生于背部、肩部、腿部,常于肌肉拉伸时突然出现,发作时常疼痛难忍,迫使运动停止,持续几秒到几十秒,休息后可自行缓解,每日可发生3~5次。曾自行补充钙剂,但肌肉痉挛无明显好转。逐渐将赛治剂量减为10 mg qd,患者肌肉痉挛症状无好转,遂停用赛治,停药后患者肌肉痉挛症状明显好转,1个月后查甲状腺功能:TSH 0.005 mIU/L,FT3 11.22 pmol/L,FT4 34.76 pmol/L。患者仍时感心悸、盗汗,改用甲巯咪唑软膏1喷 tid外涂颈前部皮肤,患者症状缓解,甲状腺功能逐渐恢复正常,且未再出现肌肉痉挛症状。

2 讨论

甲巯咪唑是目前临床上常用的抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATDs)之一,其主要作用机制是抑制甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)活性,使甲状腺激素合成减少。目前已知的甲巯咪唑相关不良反应

包括皮疹、肝功能损伤、粒细胞减少甚至缺乏、关节痛、药物性狼疮、血管炎等。赛治所致痛性肌肉痉挛较罕见,临床相关报道较少,且赛治现有的药物使用说明书中并未提及此不良反应。

赛治所致痛性肌肉痉挛这一不良反应需与甲状腺功能异常所引起的肌肉骨骼疾病相鉴别。例如甲亢性肌病主要表现为近端肌肉无力、萎缩;甲状腺功能减退性肌病主要以四肢肌肉疼痛和僵硬感为主要临床表现,可伴有肌酸激酶(creatine kinase, CK)升高^[1]。此外免疫相关的炎性肌病也可表现为骨骼肌受累症状。本文2例患者均为甲状腺功能亢进症患者,在服用赛治后甲亢症状好转,甲状腺功能逐渐恢复正常,却出现了痛性肌肉痉挛现象,将赛治减量后无缓解。停用赛治后虽然甲亢症状复发,但肌痉挛症状明显好转。在改用甲巯咪唑软膏外涂治疗后,甲亢症状好转且甲状腺功能恢复正常,肌肉痉挛症状未再发作。本文所报道的2例患者由于其肌酶水平正常,且停用赛治后肌肉症状迅速缓解,由此,我们推断患者出现的痛性肌肉痉挛症状系赛治所致,与患者甲状腺功能状态并无明显关系。故未对患者进行免疫相关指标筛查及行心电图和肌肉活检等检查来排查其他原因所导致的神经肌肉疾病。

近年来对使用赛治(甲巯咪唑)等咪唑类抗甲状腺药物后出现痛性肌肉痉挛现象国内外有零星病例报道。马双双等^[2]报道了1例甲亢患者在服用甲巯咪唑1个多月后出现四肢肌肉痉挛性疼痛,伴血清CK明显升高,停药后症状逐渐消失,血清CK恢复正常。KIM等^[3]报道了1例儿童在服用甲巯咪唑后出现肌痛并伴有CK增加,在减少甲巯咪唑剂量并加用左旋甲状腺素后,其症状得到改善。张云峰^[4]报道了1例患者服用赛治后出现下肢乏力、抽搐症状。LIM等^[5]报道1例患者在服用卡比马唑治疗2个月后发现肌炎。

目前部分学者认为赛治(甲巯咪唑)致痛性肌肉痉挛的机制,可能与以下几个方面相关:甲巯咪唑导致甲状腺激素水平快速下降造成甲状腺功能相对减退,肌肉局部的低甲状腺状态导致肌细胞受损,表现为肌肉痉挛或肌痛,多伴血清CK水平升高^[3,6-8];甲巯咪唑可直接引起肌溶解^[4,9];药物相关的自身免疫反应。

与以往报道不同的是:本文所报道的2例患者在停用赛治,换用了具有同样主要药物成分的甲巯咪唑软膏外涂治疗后,未再发生痛性肌肉痉挛现象,表明不同剂型的甲巯咪唑发生药物不良反应发生率不同。虽然目前部分抗甲状腺药物相关不良反应的机制尚未明确,但研究者们认为不良反应的发生与所使用的药物剂量及血清药物

浓度相关^[10]。甲巯咪唑具有可经皮肤吸收的化学特性^[11]。药物动力学研究表明,甲巯咪唑经颈部皮肤给药可降低其血清药物浓度,促进甲状腺局部吸收利用药物^[12-14]。甲巯咪唑软膏是一种新型透皮吸收制剂,直接涂抹于甲状腺表面的皮肤,可通过皮下组织毛细血管直接进入循环系统,促进有效成分在甲状腺内积聚。相较于传统口服制剂,由于改变了给药方式,甲巯咪唑软膏的使用也避免了胃肠道反应和肝脏的首过效应。因此使用较低剂量的甲巯咪唑可获得相同的治疗效果。不仅提高了甲巯咪唑的疗效,而且减少了进入循环系统的药物量,使全身不良反应的发生率明显下降^[15]。田金莉等^[16]对80例甲亢患者分别予以2种剂型的甲巯咪唑治疗,发现甲巯咪唑软膏外涂与口服甲巯咪唑片剂疗效相当,且甲巯咪唑软膏不良反应发生率大为降低。

然而,上述的可能机制仍不能完全解释患者出现赛治所致的痛性肌肉痉挛症状时赛治减量后症状并未好转的情况。此外,虽然甲巯咪唑软膏与赛治相比,剂型和使用方法不同,但两者的主要药物成分是相同的,且患者最终使用的甲巯咪唑软膏中所含甲巯咪唑的总量比口服赛治的量,但未再发生痛性肌肉痉挛现象,其原因也难以解释。因此,赛治导致痛性肌肉痉挛的机制目前尚未完全明了,甲巯咪唑软膏与赛治发生不良反应的异同有待更多的观察和进一步深入研究。

总之,临床上应重视赛治导致痛性肌肉痉挛这一少见药物不良反应,可将其列入药物不良反应使用说明书中。如果使用赛治出现此不良反应时应立即停药,可改用其他剂型或种类的药物。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] ÇAKIR M, SAMANCI N, BALCI N, *et al.* Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin Endocrinol*, 2003, 59(2): 162-167.
- [2] 马双双, 徐云杉, 沈巍. 甲巯咪唑致血清肌酸激酶升高和肌痛. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(8): 492-493.
- [3] KIM H, KIM J, HUH R, *et al.* Elevation of serum creatine kinase during methimazole treatment of Graves disease in a 13-year-old girl and a literature review of similar cases. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 20(2): 106-109.
- [4] 张云峰. 甲巯咪唑所致肌病1例报告并文献复习. *西南军医*, 2012, 14(2): 271.
- [5] LIM A Y Y, KEK P C, SOH A W E. Carbimazole-induced myositis in the treatment of Graves' disease: a complication in genetically susceptible individuals? *Singapore Med J*, 2013, 54(7): e133-e136[2021-10-13]. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013145>.
- [6] 程莹. 甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症后肌酸激酶升高三例报告并文献复习. *中国全科医学*, 2018, 21(30): 3781-3784.
- [7] SHAHEEN D, KIM C S. Myositis associated with the decline of thyroid hormone levels in thyrotoxicosis: a syndrome? *Thyroid*, 2009, 19(12): 1413-1417.
- [8] LU R, WANG H, HONG T, *et al.* Myopathy after rapid correction of hyperthyroidism: A case report and review of literature. *Medicine*, 2020, 99(3): e18878[2021-10-13]. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018878>.
- [9] O'DONNELL N, MCCARTHY A, THONG K. Carbimazole induced rhabdomyolysis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2021, 2021: 21-0006[2021-11-10]. <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0006>.
- [10] COOPER D S. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*, 2005, 352(9): 905-917.
- [11] CHEN L, WANG H Q, GAO Y Y, *et al.* Comparison of methimazole/hydrocortisone ointment with oral methimazole in patients with graves disease: A prospective, randomized, open-label, parallel-group, 18-month study. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2008, 69(4): 305-317.
- [12] LIU X Q, GENG F, WANG S L, *et al.* Pharmacokinetics of thiamazole following transdermal administration in rats. *J China Pharm Univ*, 2005, 36(4): 342-345.
- [13] ZHAO W J, YANG Y G, ZHANG M. Study on pharmacokinetics for percutaneous absorption of thiamazole ointment in rabbits. *Chin J Hosp Pharm*, 2001, 21(9): 521-522.
- [14] 胡建廷, 英永, 邱波. 甲巯咪唑软膏SD大鼠透皮吸收研究. 重庆: 2016年第六届全国药物毒理学年会, 中国毒理学会, 2016: 427-428.
- [15] WU X, LIU H, ZHU X, *et al.* Efficacy and safety of methimazole ointment for patients with hyperthyroidism. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 36(3): 1109-1112.
- [16] 田金莉, 房辉, 裴玉梅, 等. 两种剂型甲巯咪唑治疗毒性弥漫性甲状腺肿临床观察. *临床荟萃*, 2008(4): 282-283.

(2021-11-22收稿, 2022-08-01修回)

编辑 吕 熙