

ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN — POLONIA

VOL. XIX, 33

SECTIO D

1964

---

Katedra i II Klinika Chorób Wewnętrznych. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr Alfred R. Tuskiewicz  
Wojewódzka Poradnia Chorób Tarczycy. Wojewódzka Przychodnia Specjalistyczna w Lublinie  
Dyrektor: lek. Bronisław Włodarski

Alfred R. TUSZKIEWICZ, Izabella ZATOŃSKA  
Adam TOMICKI

**Powikłania po stosowaniu tyreostatyków na podstawie obserwacji  
przypadków leczonych w II Klinice Chorób Wewnętrznych AM  
oraz w Wojewódzkiej Poradni Chorób Tarczycy w Lublinie**

**Осложнения после применения тиреостатиков на основании  
наблюдения случаев лечения во второй клинике внутренних болезней  
Медицинской академии и Люблинской воеводской амбулатории  
по болезням щитовидной железы**

**Side Effects after Application of Antithyroid Drugs in Patients Treated  
in the Second Clinic of Internal Diseases, Medical Academy and in the  
District Dispensary for Thyroid Diseases in Lublin**

Obserwacje nasze obejmują 910 chorych (w tym 95% kobiet) z chorobą Basedowa i z gruczolakiem toksycznym, w wieku od 26—67 lat, leczonych tyreostatykami w II Klinice Chorób Wewnętrznych w okresie od 1950—1962 r. (310 chorych) oraz w Wojewódzkiej Poradni Chorób Tarczycy w okresie od 1952—1962 r. (600 chorych). Dawka lecznicza metylotiouracylu (mtu) wynosiła 0,3—0,6 g dobowo, podtrzymująca 0,05 lub 0,1; metizolu — lecznicza 20—30 mg, podtrzymująca 5 mg. Mtu stosowano u 816 chorych, metizol u 53 chorych, mtu na przemian z metizolem u 41 chorych. U chorych leczonych mtu i metizolem obserwowano powikłania, które przedstawiono w tab. 1. Dwa przypadki agranulocytozy zakończyły się pomyślnie mimo bardzo ciężkiego przebiegu.

Przypadek pierwszy (nr hist. chor. 6272/58). Chora, lat 33, przez 5 lat była leczona w Wojewódzkiej Poradni Chorób Tarczycy z powodu choroby

Basedowa. W tym czasie obserwowano u niej 3-krotnie nawrót nadczynności tarczycy, przy czym dwukrotnie objawy chorobowe cofnęły się po przeprowadzeniu leczenia mtu. W okresach poprawy chora nie przyjmowała leków. Leczenie przeprowadzano pod ścisłą kontrolą obrazu cytologicznego krwi, przy czym nigdy nie stwierdzono odchyień od normy. W trzecim okresie nawrotu choroby również zastosowano mtu. W trzecim dniu przyjmowania leku w dawce po 0,3 g na dobę wystąpiły dreszcze, wysoka gorączka, ogólne objawy zatrucia i bóle gardła. Chorą przyjęto do kliniki i stwierdzono agranulocytozę. Bezwzględna ilość granulocytów wynosiła 420 w  $\text{mm}^3$ , leukocytoza 1500, w tym pałeczek — 14 %, segmentów — 14 %, limfocytów — 65 %, monocytów — 7 %. Nie stwierdzono przeciwciał antyleukocytarnych we krwi (met. Dausseta i wsp.). Zaprzestano podawania mtu, podano penicylinę, wit. B<sub>6</sub> i wit. C. Po ustąpieniu objawów nadczynności tarczycy wykonano u chorej zabieg wycięcia tarczycy. Badanie kontrolne po 5 latach wykazuje dobry stan zdrowia badanej.

Przypadek drugi (nr hist. chor. 13709/62). Chora, lat 38, leczona w Wojewódzkiej Poradni Chorób Tarczycy z powodu choroby Basedowa przez okres 11 lat. Obserwowano u niej cztery nawroty choroby. Za każdym razem stosowano mtu aż do cofnięcia się objawów nadczynności (zwykle przez kilka miesięcy). Podczas czwartego nawrotu choroby zastosowano na przemian mtu z metizolem. W drugim miesiącu leczenia, podczas przyjmowania metizolu, wystąpiły bóle gardła, dreszcze, wysoka gorączka i ogólne objawy zatrucia. Badanie cytologiczne krwi wykazało: leukocytozę 2400, w obrazie wg Schillinga pał. 11 %, segm. 19 %, limfocyty 45 %, monocyty 24 %, kom. plazm. 1 %. Bezwzględna ilość granulocytów wynosiła 720 w  $\text{mm}^3$ . Nie wykonano badania na obecność przeciwciał antyleukocytarnych. Odstawiono metizol, podano encorton, oxytetracynę i przetaczanie krwi. Po cofnięciu się objawów chorobowych wykonano zabieg wycięcia tarczycy. Kilka godzin po zabiegu wystąpił przełom tarczycowy, który z trudem opanowano. Obecnie chora w pełni powróciła do zdrowia.

Hipogranulocytozę (ilość granulocytów powyżej 2000 w  $\text{mm}^3$ ) obserwowano podczas stosowania mtu i metizolu w 6 przypadkach.

Tab. 1. Powikłania w przebiegu leczenia metylotiouracylem i metizolem 910 chorych  
Side effects after treating 910 patients with methylthiouracil and methizole

Rodzaj powikłania	metylotiouracyl		metizol	łącznie ilość przypadków
	ilość przypadków	odsetek	ilość przypadków	
Agranulocytoza	1	0,1	1*	2
Hipogranulocytoza	4	0,5	2	6
Uszkodzenie wątroby	2	0,2	—	2
Wykwity skórne	7	0,8	1	8
Bóle stawowe	4	0,5	1	5
Zwyżki ciepłoty ciała	4	0,5	—	4
Biegunka	1	0,1	—	1
w sumie	23	2,8	5	28

\* chora była leczona na przemian metylotiouracylem i metizolem.  
the patient was treated alternately with methylthiouracil and methizole.

Występowała ona po różnie długim okresie stosowania tyreostatyków, nie wykazywała związku z ciężkością schorzenia ani z wysokością dawek. Nie towarzyszyły jej żadne objawy kliniczne, ustępowała w przeciągu kilku dni, jakkolwiek nie przerywano leczenia tyreostatykami. Ograniczano się jedynie do zmniejszenia dawki i podawania witamin B i C przy codziennej kontroli obrazu krwi.

Uszkodzenie wątroby wystąpiło u 2 chorych ambulatoryjnie leczonych przez dłuższy okres czasu nieregularnie mtu. W obu przypadkach stwierdzono żółtaczkę, powiększoną wątrobę i dodatnie wyniki czynnościowego badania wątroby. Po przerwaniu leczenia mtu objawy szybko ustąpiły. Nie stwierdzono trwałego uszkodzenia wątroby.

Wykwity skórne podczas leczenia mtu obserwowaliśmy w 7 przypadkach, zaś podczas leczenia metizolem w 1 przypadku. Zwykle zmiany skórne pod postacią wysypki występowały w początkach leczenia. Wysypka miała charakter plamisty lub grudkowy. Niekiedy towarzyszył jej świąd skóry. U chorych tych nie przerywano leczenia tyreostatykami. Stosowano równocześnie leczenie przeciwalergiczne a w razie utrzymywania się objawów uczuleniowych zmieniano tyreostatyk.

W 4 przypadkach podczas stosowania mtu i w 1 podczas stosowania metizolu obserwowano przemijające bóle stawowe, bez obrzęku i zaczerwienienia skóry, które ustępowały samoistnie po kilku dniach mimo kontynuowania leczenia tyreostatykami. Okresowe zwwyżki ciepłoty ciała bez innej wyraźnej przyczyny obserwowano u 4 chorych przyjmujących mtu. U jednej chorej każdorazowo po przyjęciu mtu występowała biegunka, co może przemawiać za jej związkiem z mtu.

Powikłania wystąpiły w naszym materiale u 3 % chorych leczonych mtu lub metizolem. Z obserwacji własnych przypadków, jak również z przeglądu piśmiennictwa wynika, że agranulocytoza należy do najcięższych, chociaż rzadkich, powikłań występujących w czasie leczenia tyreostatykami. Agranulocytoza jest związana z autoimmunizacją ustroju, za czym przemawia stwierdzenie przeciwciał antyleukocytarnych. Uszkodzenie wątroby występujące w czasie stosowania tyreostatyków również należy łączyć z ewentualną alergiczną reakcją na stosowane leki, za czym może przemawiać znalezienie przez niektórych autorów eozynofilów w obrazie bioptycznym wątroby. Biopsja wątroby w tych przypadkach wykazywała centralny zastój zrazikowy bez martwicy komórek wątroby.

Wysypka skórna, gorączka i bóle stawów są najczęstszymi niegroźnymi powikłaniami, obserwowanymi podczas leczenia tyreostatykami. Wystąpienie ich należy bez wątpienia łączyć z odczynem uczuleniowym ustroju.

Patomechanizm ubocznego działania tyreostatyków не jest dotychczas w pełni wyjaśniony.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Astwood E. B.: Clinical Endocrinology. New York 1960.
2. Eisenmenger W. J., Steele J. M.: J.A.M.A., **135**, 510, 1947.
3. Fałda Z., Siciński A.: Pol. Med. Hist. Sci. Bull., **2**, 6, 1959.
4. Hold H.: Dtsch. Gesundh., **10**, 1534, 1955.
5. Jochweds B.: Pol. Tyg. Lek., **9**, 1330, 1954.
6. Moeschlin S.: Le Sang, **26**, 32, 1955.
7. Niweliński J., Zamorska L.: Endokrynol. Pol., **13**, 267, 1962.
8. Oberdisse K.: Der Internist, **8**, 305, 1963.
9. Shipp J. C.: Ann. Int. Med., **42**, 701, 1955.
10. Smolik R.: Pol. Arch. Med. Wewn., **31**, 983, 1961.
11. Ślebodziński A.: Endokrynol. Pol. **13**, 37, 1962.
12. Swit H.: Puchalski T.: Pol. Tyg. Lek., **17**, 464, 1962.
13. Tannenbaum J. I., Dreskin O. H.: Ohio. Med. J., **58**, 306, 1962.
14. Tuskiewicz A. R.: Choroba Basedowa, PZWL. W-wa 1953.
15. Tyszka A.: Pol. Tyg. Lek., **8**, 41, 1953.
16. Vorlaender K. O., Miescher P.: Die Immunologie in Klinik und Forschung. Stuttgart 1957.
17. Wiśniewski B.: Pol. Tyg. Lek., **7**, 1639, 1952.
18. Wiśniewski B.: Pol. Arch. Med. Wewn., **23**, 39, 1953.
19. Zatońska I.: Endokrynol. Pol. **11**, 167, 1960.

#### РЕЗЮМЕ

Авторы представили наблюдения осложнений после применения тиреостатиков (metylotiouracil и methizole) у 910 больных, которых лечили в 1950—1962 гг. во второй клинике внутренних болезней Медицинской Академии в Люблине и в 1952—1962 гг. в Люблинской воеводской амбулатории по болезням щитовидной железы. Процент осложнений равнялся 3%.

Наблюдались следующие осложнения: *agranulocytosis* в 2 случаях (один после methylthiouracil, второй после methizole); *hypogranulocytosis* в 6 случаях (четыре после methylthiouracil, два после methizole); повреждение печени в двух случаях (после methylthiouracil). Кроме того, у некоторых больных проявлялась сыпь, повышение температуры и боль в суставах.

Табл. 1. Осложнения в процессе лечения methylthiouracil и methizole 910 больных. Больных лечили попеременно methylthiouracil и methizole.

## SUMMARY

The paper deals with side effects observed on application of antithyroid drugs (methylthiouracil and methizole) in 910 patients treated in the years 1950—1962 in the Second Clinic of Internal Diseases, Medical Academy in Lublin, and in the years 1952—1962 in the District Dispensary for Thyroid Diseases in Lublin. The percentage of side effects was 3 per cent. The following side effects were observed: *agranulocytosis* in 2 cases (one after methylthiouracil, another after methizole); *hypogranulocytosis* in 6 cases (4 after methylthiouracil, 2 after methizole); lesions of the liver in 2 cases (one after methylthiouracil). Apart from this in some patients there were observed exanthems, increase in body temperature, and pains in the joints.

Pracę otrzymano 15 I 1964.

