

136 例甲巯咪唑不良反应报告分析

【作者】 李祥霞

北京市药品不良反应监测中心药品监测科 (北京 100024)

【摘要】 目的 为临床安全、合理使用甲巯咪唑提供参考。方法 对 136 例甲巯咪唑引起的不良反应的临床资料进行描述性统计分析。结果 136 例不良反应中, 41~65 岁人群最多, 占 44.9%; 严重的、一般的不良反应构成比分别为 29.41%、70.59%; 严重病例临床表现以肝损害和粒细胞缺乏最为突出, 肝损害不良反应可发生在用药后 7 天至 3 个月内, 粒细胞缺乏症可发生在用药后 9 天~2 个月内。结论 甲巯咪唑引起的不良反应不容忽视, 临床使用时应注意用药剂量, 加强用药肝功、血象监护, 防止和减少不良反应的发生。

【关键词】 甲巯咪唑; 不良反应; 分析

【中图分类号】 R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0053-03

甲巯咪唑药物是治疗甲状腺功能亢进的基础用药, 其作用机制是抑制甲状腺内过氧化物酶, 从而阻碍吸聚到甲状腺内碘化物的氧化及酪氨酸的偶联, 阻碍甲状腺素(T_4)和碘甲腺氨酸(T_3)的合成。它只抑制甲状腺激素的合成, 不影响碘的吸收, 也不影响已经合成的激素的释放。在甲状腺功能亢进的保守治疗中, 甲巯咪唑通常疗程为 6 个月至 2 年^[1], 其不良反应较为常见, 情况严重可出现肝损害、粒细胞缺乏等严重不良反应^[2-6]。本文对 136 例甲巯咪唑不良反应进行分析, 旨在揭示其发生的特点、原因等, 为临床安全、合理使用甲巯咪唑提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

北京市药品不良反应监测中心通过《全国药品不良反应监测网络》收集的 2004 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日 136 份甲巯咪唑相关的《药品不良反应/事件报告表》。

1.2 研究方法

对 136 份报表按照年龄、性别、ADR 的级别、累及系统/器官、临床表现和对原患疾病的影响等进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 患者一般情况

2.1.1 性别及年龄

136 例不良反应病例中, 男性 31 例(22.79%), 女性 105 例(77.21%), 女性高于男性, 年龄最小 13 岁, 最大 93 岁, 41~65 岁占 44.9%, 具体的年龄分布情况见表 1。

表 1 甲巯咪唑 ADR 年龄分布

年龄(岁)	例数	构成比(%)
13~17	6	4.4
18~40	49	36.0
41~65	61	44.9
66~93	16	11.7
不详	4	3.0
总计	136	100.0

2.1.2 原患疾病 在 136 例患者中, 单纯甲状腺功能亢进 95 例, 甲状腺毒症(甲状腺功能亢进症) 21 例, 甲状腺结节及弥漫性甲状腺肿 8 例, 甲状腺功能亢进的并发症 11 例, 亚急性甲状腺炎 1 例。均在说明书的适应证范围内用药。

2.2 用药情况

在 136 例患者中, 甲巯咪唑剂量为 15~60mg (tid 或 qd), 无超说明书使用现象。

2.3 不良反应发生情况

2.3.1 不良反应累及系统 参照《世界卫生组织 ADR 术语集》的分类标准, 将报告中涉及的 ADR 名称规范化, 按累及系统/器官分类统计, 具体见表 2。从表 2 中可见, 以肝胆系统损害和白细胞异常对生命的影响最为严重, 其中肝胆系统损害报道最多为 60 例

(33.33%), 白细胞和网状内皮系统异常 35 例 (19.44%), 皮肤及其附件损害 47 例 (26.11%)。

表 2 甲巯咪唑相关 ADR 累及系统/器官

累及系统/器官	不良反应表现	例数	构成比 (%)
肝胆系统损害	肝功能异常、肝酶升高、肝细胞损害、肝炎、黄疸、肝衰竭	60	33.33
皮肤及其附件损害	皮疹、瘙痒、疖病	47	26.11
白细胞和网状内皮系统异常	白细胞减少、粒细胞缺乏、粒细胞减少	35	19.44
全身性损害	发热、过敏反应、过敏性休克	10	5.56
肌肉骨骼系统损害	关节痛、肌无力、关节炎、肌痛	8	4.44
胃肠系统损害	腹痛、腹泻、溃疡性口炎	6	3.33
呼吸系统损害	肺炎	2	1.11
视觉损害	视力模糊	2	1.11
神经紊乱	精神障碍	2	1.11
红细胞异常	贫血	2	1.11
凝血障碍	血小板减少	2	1.11
心外血管损害	过敏性紫癜	1	0.56
其他特殊感觉功能损害	味觉消失	1	0.56
内分泌紊乱	甲状腺功能减退	1	0.56
泌尿系统损害	肾功能异常	1	0.56
合计		180	100.00

2.3.2 不良反应分级 按照《ADR 报告和监测管理办法》中的分级标准,将 ADR 分为新的、严重的、一般的 3 个等级。136 例甲巯咪唑引发 ADR 的分级构成比见表 3。严重的 40 例 (29.41%), 提示临床使用应给予高度关注。

表 3 甲巯咪唑引发 ADR 的分级构成比

级别	例数	构成比 (%)
严重的	40	29.41
一般的	96	70.59
合计	136	100.00

2.3.3 对原患疾病的影响 甲巯咪唑不良反应对原患疾病的影响见表 4。

表 4 甲巯咪唑引发对原患疾病的影响

结果	例数	构成比 (%)
治愈	53	38.97
好转	80	58.82
后遗症	2	1.47
死亡	1	0.74
合计	136	100.00

3 讨论

3.1 甲巯咪唑不良反应及临床使用分析

从表 1 中可知,在 136 例 ADR 病患中,以女性、中年 (41~65 岁) 比例最高,可能与疾病发生以中青年女性多见有关。

甲巯咪唑不良反应有皮疹、皮肤瘙痒、白细胞减少症、粒细胞缺乏症、中毒性肝病和血管炎等,少数患者可出现关节肌肉疼痛。甲巯咪唑不良反应是剂量依赖性的^[7],出现皮疹或皮肤瘙痒时需根据情况停药或减量,并加用抗过敏药物,待过敏反应消失后换一种制剂,或再重新由小剂量开始用药。如出现严重皮疹或颈淋巴结大等严重不良反应时应停药观察,改用放射性碘治疗,或用碘剂准备后及时手术治疗。

3.2 甲巯咪唑相关粒细胞缺乏症

粒细胞缺乏症 7 例,均为女性,年龄 25~66 岁,初始剂量均为每天 30mg,粒细胞缺乏均出现在用药后 2 个月内,最短的 9d,最初表现均有发热、咽痛。绝大多数经停药,给予注射粒细胞集落刺激因子、抗感染等对症治疗后均转归良好,1 例应用泼尼松及低剂量免疫抑制药后效果良好。多数病例发生在抗甲状腺药物最初治疗的 2~3 个月或再次用药的 1~2 月内,但也可发生在服药的任何时间。提醒患者用药期间应定期检查血象,当白细胞计数 $<4 \times 10^9 L^{-1}$ 或中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 时,应遵医嘱停用或调整用药^[7]。

粒细胞集落刺激因子可以促进骨髓恢复,但是对骨髓造血功能损伤严重的病例效果不佳。在粒细胞缺乏症时也可使用糖皮质激素。粒细胞缺乏症是抗甲状腺药物的严重并发症。服用甲巯咪唑和丙基硫氧嘧啶发生的概率相等,在 0.3% 左右,老年患者发生本症的危险性增加。所以其中一种药物引起本症,不要换用另外一种药物继续治疗。

3.3 甲巯咪唑相关肝损害

严重肝损害病例报告 11 例,占严重病例 31.43%,肝损害的不良反应表现为转氨酶升高、黄疸、肝衰竭等。报告中有 1 例肝衰竭死亡病例,为出现症状 20d 前连续用药,无合并用药,排除肝损伤的

上市后药品风险的沟通与交流

【作者】 成华¹ 李祥霞²

1 北京市潞河医院药剂科 (北京 101149)

2 北京市药品不良反应监测中心药品监测科 (北京 100024)

【摘要】 目前,一般公众和媒体很少能或根本不能正确认识上市后的药品风险,对风险可能性感知的难度是造成公众恐慌的根源。实施上市后药品风险的沟通与交流是一项具有高度技巧性和专业性的活动,是使公众和媒体正确认识上市后药品风险的有效途径,其中数字是沟通与交流的出发点。若使沟通与交流达到最佳效果,要尊重听众及其关注点,根据听众的特定要求调整沟通与交流的方案。沟通与交流既包括药品监管部门内部沟通,也包括药品监管部门对外沟通与交流,内部交流是确保风险管理活动顺利实施的法宝,良好的外部交流有利于化解危机事件的进一步扩大。根据现况形成我国药品风险程度分类,可以将发生的事件对号入座,明确其落在风险程度分类的哪一类段,这样对于解决药品安全风险危机的问题很有帮助。

【关键词】 药品管理;药品风险;沟通

【中图分类号】 R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0055-04

沟通是一种具有高度技巧性和专业性的活动。药品安全风险和不确定性是构成上市后药品风险

沟通的两大元素,风险这个概念往往见仁见智,人们常常不合逻辑地加以分析。不确定性这个概念

其他原因,肝穿刺病理结果显示肝门脉区有中度炎症细胞浸润,可见肝细胞羽状变性。

中毒性肝病发生率为 0.1%~0.2%,多在用药后 3w 发生。表现为变态反应性肝炎,转氨酶显著上升,肝脏穿刺可见片状干细胞坏死,病死率高达 25%~30%^[9]。甲硫咪唑导致的胆汁淤积性肝病较为罕见,甲状腺功能亢进本身也会引起转氨酶增高,在用药前检查基础的肝功能,以区别是否为药物的不良反应。如发现肝功能异常,应减量或停药,同时加用保肝药,绝大多数患者在 1 个月内能恢复正常。

4 合理使用与注意事项

对使用甲硫咪唑者进行用药教育时,应介绍以下注意事项:①提醒患者用药期间应定期检查血象,当白细胞计数 $< 4.0 \times 10^9 L^{-1}$ 或中性粒细胞 $< 1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 时,应遵医嘱停用或调整用药;②在甲状腺肿缩小、血管杂音消失、临床症状消退、甲状腺功能正常后应根据医嘱及时停药,尤其应在 TSH 受体抗体转阴后停药,病情持续缓解的可能性大,

反之停药易复发。

【参考文献】

- [1]陈灏珠.实用内科学[M],11版.北京:人民卫生出版社,2001:1143-1148.
- [2]王贵银.甲硫咪唑引起粒细胞缺乏症 60 例[J].药物流行病学杂志,2001,10:67-68.
- [3]傅得兴.甲硫咪唑的不良反应及其合理应用[J].药物不良反应杂志,2003,5:23-26.
- [4]金振波.丙硫氧嘧啶致严重粒细胞缺乏及急性肝损害[J].药物不良反应杂志,2007,9:280-281.
- [5]高峰,胡秀芬.丙基硫氧嘧啶致粒细胞减少症 64 例[J].临床内科杂志,2005,22:554-555.
- [6]Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis[J]. J Chin Med Assoc, 2009,72:438-441.
- [7]Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs[J]. Ann Intern Med, 2007,146:657-665.
- [8]中华医学会内分泌学分会.中国甲状腺疾病治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2008:22.
- [9]安子元,徐新秀等.他巴唑引起肝损害的调查[J].中华医学杂志,1991,4:241.