

2012—2018年首都医科大学附属北京胸科医院吡嗪酰胺致不良反应分析

刘 硕¹, 张 昕¹, 次卓嘎², 张 静¹, 张泽群¹, 张 然¹

1. 首都医科大学附属北京胸科医院 药学部, 北京 101149

2. 西藏自治区第三人民医院 药械科, 西藏 拉萨 850000

摘要: **目的** 了解首都医科大学附属北京胸科医院吡嗪酰胺相关药物不良反应(ADR)情况。**方法** 对首都医科大学附属北京胸科医院2012年1月—2018年12月收集的268例吡嗪酰胺ADR报告,从患者一般情况、食物/药物过敏史、药物用法用量、不良反应的临床表现、发生时间、严重程度、处理方式、因果关系评价和临床转归进行回顾性分析。**结果** 268例吡嗪酰胺ADR报告中,男女性别比例为2.44:1,21~30岁年龄段构成比最高,为32.5%;既往有食物/药物过敏史者52例,占19.4%;累及内分泌代谢系统185例,占69.0%;不良反应均为一般不良反应,发生平均时间为(7.6±4.3)d,处理方式为加强监测、对症治疗、减量或停药。**结论** 吡嗪酰胺相关不良反应的类型复杂多样,临床使用中应在预防、评价、监测、处置等环节予以重视提高,以达到安全、有效的用药目的。

关键词: 吡嗪酰胺; 药品不良反应; 回顾性分析

中图分类号: R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)05-1574-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.066

Analysis on adverse reactions induced by pyrazinamide in Beijing Chest Hospital, Capital Medical University from 2012 to 2018

LIU Shuo¹, ZHANG Xin¹, CI Zhuo-ga², ZHANG Jing¹, ZHANG Ze-qun¹, ZHANG Ran¹

1. Department of Pharmacy, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China

2. Department of Medical Instrument, No. 3 People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, China

Abstract: **Objective** To investigate the adverse drug reactions (ADR) in Beijing Chest Hospital, Capital Medical University. **Methods** 268 ADR cases of pyrazinamide collected from January 2012 to December 2018 in Beijing Chest Hospital, Capital Medical University were retrospectively analyzed in terms of general condition of patients, history of food/drug allergy, dosage of drugs, clinical manifestations of adverse reactions, onset time, severity, treatment methods, causality evaluation, and clinical outcome. **Results** Among 268 ADR reports, the sex ratio of male to female was 2.44:1, and 21—30 age group had the highest constituent ratio (32.5%). 52 Cases (19.4%) had a history of food/drug allergy, and 185 cases (69.0%) involved endocrine and metabolic systems. Most ADR were general adverse reaction. The average time of adverse reactions was (7.6 ± 4.3) d. The treatment included intensive monitoring, symptomatic treatment, reduction or discontinuation of drugs. **Conclusion** The adverse reactions related to pyrazinamide are complex and varied. Prevention, evaluation, monitoring and disposal in clinical use should be paid more attention to, so as to achieve safe and effective drug use.

Key words: pyrazinamide; adverse drug reactions; retrospective analysis

吡嗪酰胺为烟酰胺衍生物,对结核分枝杆菌有杀灭作用,对其他细菌无抗菌活性,为一线口服抗结核药物,与其他抗结核药物无交叉耐药。该药主要用于敏感初治、复治结核病强化期治疗和多数耐药结核病的全程治疗^[1]。首都医科大学附属北京胸科医院结核病学科是北京市重点学科,每年收治大

量各种类型结核病患者,临床吡嗪酰胺的使用广泛。为深入了解吡嗪酰胺在临床应用中药物不良反应发生的特点和规律,为临床使用该药物提供依据和参考,本文对首都医科大学附属北京胸科医院2012年1月—2018年12月收集到的吡嗪酰胺相关药物不良反应报告进行回顾性分析和总结。

收稿日期: 2018-12-04

作者简介: 刘 硕,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: liushuo80@126.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过全国药品不良反应监测网络在线呈报系统,检索首都医科大学附属北京胸科医院2012年1月—2018年12月报告的怀疑吡嗪酰胺引起的药物不良反应报告,共检索到不良反应报告271例,剔除重复报告3例,得到268例报告。

1.2 方法

采用回顾性调查的方法,对报告中患者的一般情况(性别、年龄、体质量)、食物/药物过敏史、药物用法用量、不良反应的临床表现、发生时间、严重程度、临床转归等情况进行分析、归纳和总结。

2 结果

2.1 患者一般情况

在268例患者中,男性患者190例,女性患者78例,性别比例为2.44:1。患者发生不良反应时的年龄最小14岁,最大87岁,平均年龄(38.1±17.5)岁,年龄中位数32岁,其中21~30岁年龄段构成比最高(32.5%)。7例患者因重病卧床无体质量数据,其余261例患者,体质量最低31 kg,最高113 kg,平均体质量(60.3±12.5) kg,体质量中位数59 kg。患者性别和年龄分布见表1。

2.2 患者的食物/药物过敏史

268例患者中,既往有食物/药物过敏史者52例,占病例总数的19.4%。其中药物过敏或药物皮试阳性者49例,食物或其他物质过敏3例。

2.3 用法用量

所有患者在使用吡嗪酰胺的同时,均联合使用

表1 吡嗪酰胺相关不良反应患者的性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients with ADR induced by pyrazinamide

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
11~20	35	8	43	16.1
21~30	54	33	87	32.5
31~40	13	12	25	9.3
41~50	31	5	36	13.4
51~60	34	8	42	15.7
61~70	21	7	28	10.4
71~80	2	3	5	1.9
81~90	0	2	2	0.7
合计	152	64	268	100.0
构成比/%	70.9	29.1	100.00	

其他种类的抗结核药物。具体吡嗪酰胺的用法用量见表2,吡嗪酰胺的用法用量均未超出相关治疗指南和药物说明书推荐范围^[2-3]。

2.4 不良反应涉及的系统及主要临床表现

吡嗪酰胺相关不良反应中,累及内分泌代谢系统185例,所占比例为69.0%,表现为高尿酸血症,累及消化系统47例,所占比例为17.5%,临床表现为转氨酶升高、恶心、呕吐。见表3。

2.5 不良反应发生时间

268例不良反应发生的时间最快为用药后2 h,最晚为用药后29 d,平均时间为(7.6±4.3) d。用药后1~7 d不良反应发生例数最多,构成比为56.34%,见表4。

表2 用法用量分布

Table 2 Usage and dosage distribution

用法用量	给药途径	n/例	构成比/%
0.5 g/次, 3次/d	口服	253	94.4
0.5 g/次, 2次/d	口服	6	2.2
0.5 g/次, 1次/d	口服	5	1.9
0.25 g/次, 3次/d	口服	4	1.5
合计		268	100.0

表3 吡嗪酰胺相关不良反应涉及的系统及主要临床表现

Table 3 Related organ system and clinical manifestations of ADR induced by pyrazinamide

涉及系统	临床表现(例)	n/例	构成比/%
内分泌代谢系统	高尿酸血症(185)	185	69.0
消化系统	转氨酶升高(44)、恶心呕吐(3)	47	17.5
神经系统	发热(10); 头晕头痛(1); 视物旋转(1); 局部震颤(1)	13	4.9
皮肤	皮疹(9)	9	3.4
肌肉骨骼系统	关节痛(6); 肢体疼痛(1)	7	2.6
泌尿系统	蛋白尿(2); 肾功能不全(2)	4	1.5
血液系统	白细胞减少(3)	3	1.1
合计		268	100.0

表4 吡嗪酰胺相关不良反应发生的时间分布

Table 4 Onset time distribution of ADR induced by pyrazinamide

发生时间	n/例	构成比/%
用药当天	5	1.87
1~7 d	151	56.34
8~14 d	95	35.45
>14 d	17	6.34
合计	268	100.00

2.6 不良反应的处理方式

268例不良反应均为一般不良反应。发生不良反应后的处理方式主要为增加对症药物治疗,构成比为52.24%,见表5。

2.7 不良反应的因果关系评价

根据我国药品不良反应监测中心药物不良反应关联性评价原则^[4]对收集的不良反应进行因果关系评价。因果关系评价结果主要为可能,构成比为82.83%,见表6。

2.8 不良反应的转归

吡嗪酰胺相关不良反应转归主要为未好转,例数为154例,构成比为57.46%,见表7。

表5 吡嗪酰胺相关不良反应的处理方式

Table 5 Treatment of ADR induced by pyrazinamide

处理方式	n/例	构成比/%
加强观察监测	46	17.16
增加对症药物治疗	140	52.24
停药或减量	82	30.60
合计	268	100.00

表6 吡嗪酰胺相关不良反应因果关系评价

Table 6 Causality assessment of ADR induced by pyrazinamide

因果关系评价结果	n/例	构成比/%
肯定	7	26.12
很可能	38	14.18
可能	222	82.83
无法评价	1	0.37
合计	268	100.00

表7 吡嗪酰胺相关不良反应转归

Table 7 Prognosis of ADR induced by pyrazinamide

转归	n/例	构成比/%
痊愈	46	17.16
好转	60	22.39
未好转	154	57.46
不详	8	2.99
合计	268	100.00

3 讨论

3.1 患者性别、年龄与不良反应的关系

根据文献报道,我国结核病患病率男性高于女性,在20~25岁有一小高峰^[5-6]。本文报道的发生

不良反应的患者性别、年龄情况与我国结核病患者群体的人口学特征相符,因此不能认为在这些群体的药物不良反应发生率更高。

3.2 给药剂量

所有患者给药剂量与频率均符合说明书与相关指南的规定。但当使用每日总剂量除以患者体质量换算转换为每日每千克体质量给药剂量,计算后患者每日每千克体质量给药剂量均值为25.1 mg/(kg d),其中最低7.4 mg/(kg d),最高48.4 mg/(kg d)。我国指南推荐该药给药剂量为20~30 mg/(kg d),且文献报道吡嗪酰胺的肝毒性为剂量相关,40~70 mg/kg的肝毒性发生率高,20~30 mg/kg的肝毒性发生率^[7]。在262例有体质量数据的患者中,大于30 mg/(kg d)剂量的患者有46例,所有这些患者的体质量均低于50 kg。这提示进一步开展研究吡嗪酰胺在治疗中基于体质量的剂量计算,并评价基于体质量的剂量计算对治疗结局和药物不良反应的影响。

3.3 不良反应的类型

报告的吡嗪酰胺不良反应以一般不良反应为主,多数为该药物已知不良反应。高尿酸血症所占比例最高,占69.0%。消化道症状以肝损伤为主,表现为转氨酶升高以及服药后恶心、呕吐,占17.5%。蛋白尿为非已知吡嗪酰胺不良反应,2例以蛋白尿为主要表现的患者为耐药结核病患者,其治疗药物包括氨基糖苷类药物卷曲霉素,吡嗪酰胺不良反应因果关系评价为可能,因此不能排除其他合并用药导致的不良反应。

3.4 ADR发生后的处理措施

发生轻度不良反应的临床处置一般为在原治疗方案基础上给予相应用药指导、进行对症治疗并加强监测,多数患者能够完成吡嗪酰胺的抗结核治疗疗程且不发生进一步机体损伤。此种情况多见于无症状高尿酸血症、轻度转氨酶升高以及其他轻微不良反应。如发生中、重度不良反应,则应根据严重程度和患者情况,减少剂量或停药,并对症治疗,患者恢复后决定再次尝试给药或更换治疗方案。

3.5 不良反应因果关系评价

268例不良反应因果关系评价为可能的222例,其原因是抗结核治疗中采取多药联合治疗方案,且不良反应可能与合并用药有关,如可能引起高尿酸血症不良反应的药物有吡嗪酰胺和乙胺丁醇,又如可引起肝损伤的药物包括吡嗪酰胺、利福平、异烟肼等,这些药物作为结核病一线治疗药物会同时出

现在患者联合治疗方案中,因此因果关系评价判定为可能的病历数量较多。

3.6 不良反应的转归

本文不良反应转归中报告未好转的154例患者中145例为无症状高尿酸血症患者,这些患者的临床情况以结核病为主要矛盾,其血尿酸水平在使用药物期间采用密切监测并对症治疗情况下可以继续原方案治疗,并根据患者进一步反应决定下一步措施。因此其近期转归为未好转,通常治疗期间增加降尿酸药物只能部分缓解其血尿酸升高^[8],当完成治疗方案停用药物后,血尿酸水平会恢复至正常范围。

吡嗪酰胺在抗结核治疗中应用广泛,其不良反应的发生原因和类型复杂多样,临床使用中应加强对其不良反应的防范意识,掌握常见不良反应的判断、监测和应对措施,善于根据疾患情况合理调整药物治疗方案,以达到安全、有效的用药目的。

参考文献

[1] World Health Organization. WHO Treatment Guidelines

for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update [S]. 2016.

- [2] 中华医学会. 临床治疗指南结核病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015) [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.
- [4] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [S]. 2012: 49.
- [5] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [6] 史倩楠, 马家奇. 中国2014年结核病例流动大数据分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(5): 668-672.
- [7] Tostmann A, Boeree M J, Aarnoutse R E, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(2): 192-202.
- [8] Taki H, Ogawa K, Murakami T, et al. Epidemiological survey of hyperuricemia as an adverse reaction to antituberculous therapy with pyrazinamide [J]. *Kekkaku*, 2008, 83(7): 497-501.