

# 乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)治疗肺结核致不良反应/事件106例分析

肖招英\*,钱华飞(嵊州市人民医院感染科,浙江 嵊州 312400)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2286-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.27

**摘要** 目的:探讨肺结核患者应用乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)致不良反应/事件(ADR/ADE)的一般规律及特点,为临床合理用药及安全性评价提供参考。方法:采用回顾性研究方法,对2011年1月—2013年10月间接受乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)治疗的386例肺结核患者中发生ADR/ADE的相关情况进行统计和分析。结果:386例患者出现ADR/ADE共106例,发生率为27.46%。ADR/ADE发生时间最多见于用药2周内(92.45%);其中,胃肠道系统损害构成比为38.71%,皮肤及其附件损害构成比为29.57%,肝胆系统损害构成比为19.35%,居前3位;经停药、调整用法用量或对症治疗后105例(99.06%)好转或痊愈。结论:临床应掌握乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)所致ADR/ADE的特点,加强监测,并及时发现和正确处理,从而可提高肺结核患者的用药依从性和治愈率。

**关键词** 乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ);不良反应/事件;分析;合理用药

## Analysis of 106 ADR/ADE Induced by Ethambutol Hydrochloride, Pyrazinamide, Rifampicin and Isoniazid Tablets(Ⅱ) in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis

XIAO Zhao-ying, QIAN Hua-fei (Dept. of Infectious Diseases, Shengzhou People's Hospital, Zhejiang Shengzhou 312400, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general pattern of ADR/ADE induced by Ethambutol hydrochloride, pyrazinamide, rifampicin and isoniazid (EHPRI) tablets (Ⅱ) in patients with pulmonary tuberculosis, and to provide reference for rational drug use and safety evaluation. METHODS: By retrospective study, ADR/ADE of 386 patients with pulmonary tuberculosis receiving EHPRI tablet (Ⅱ) during Jan. 2011—Oct. 2013 were analyzed statistically. RESULTS: There were 106 cases of ADR/ADE in 386 patients with the incidence of 27.46%. ADR mainly occurred within first 2 week after medication (92.45%); top 3 clinical manifestations were gastrointestinal reactions (38.71%), lesion of skin and its appendants (29.57%), and hepatobiliary system damage (19.35%). 105 cases were improved or cured after drug withdrawal, adjusting usage and dosage or symptomatic treatment (99.06%). CONCLUSIONS: Great importance should be attached to the characteristics of EHPRI tablet (Ⅱ) and ADR monitoring, and find and dispose ADR timely so as to improve the medication compliance and cure rate of patients with pulmonary tuberculosis.

**KEYWORDS** Ethambutol hydrochloride, pyrazinamide, rifampicin and isoniazid tablets (Ⅱ); ADR/ADE; Analysis; Rational drug use

用。重视对症处理,一旦发生ADR,立即给予对症治疗,及时停药,防止ADR进一步发展。

### 参考文献

- [1] 管玫,金朝辉,扬娟.282例左氧氟沙星不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2007,4(3):158.
- [2] 单爱莲,赵桂元,钱思源.左氧氟沙星不良反应的国内外文献个案调查与分析[J].中国临床药理学杂志,2012,28(3):212.
- [3] 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应信息通报:第56期[EB/OL].(2013-08-07)[2013-12-02].<http://www.cdr.gov.cn>.
- [4] 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应信息通报:第58期[EB/OL].(2013-11-25)[2013-12-02].<http://www.cdr.gov.cn>.

cdr.gov.cn.

- [5] 孙玉国.左氧氟沙星的不良反应及合理应用[J].中国社区医师,2008,24(22):17.
- [6] 林珠,谢艳萍.乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液所致84例不良反应分析[J].中国药物滥用防治杂志,2013,19(1):59.
- [7] 刘妍,李青.355例左氧氟沙星不良反应的文献分析[J].中国医药指南,2013,11(9):250.
- [8] 陈艳华.不同输液速度对静滴乳酸左氧氟沙星注射液不良反应的影响[J].现代护理,2013,12(4):549.
- [9] 潘志红.45例左氧氟沙星不良反应分析及临床合理用药[J].白求恩军医学报,2013,11(3):267.
- [10] Qyigley CA, Lederman JR. Possible gatifloxacin-induced [J]. *Ann Pharmacother*, 2004,38(2):235.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-05-11)

\* 副主任医师。研究方向:结核病与肝病。电话:0575-83338647。E-mail:szxiaozhaoying@163.com

肺结核是一种常见病,多发病,近年来发病率有上升趋势,严重威胁着人们的健康。抗结核药物是防治结核病的有手段,而每一种抗结核药物都有毒副作用,其所致的不良反应/事件(ADR/ADE)是影响疗效的重要因素,甚至威胁着患者的生命<sup>[1]</sup>。乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)是目前国家结核病防治规划推荐使用的固定剂量复合剂,与国产板式组合药相比,疗效无差异<sup>[2]</sup>,因其强化期只需单方服药,可避免由于漏服而诱发耐药,故为抗结核的首选用药。随着其临床广泛应用,近年来其ADR/ADE报道亦逐渐增多。本文回顾性分析我院乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)治疗肺结核致106例ADR/ADE发生的一般规律及特点,旨在为临床合理用药及安全性评价提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2011年1月—2013年10月确诊的肺结核强化期接受乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)治疗的386例患者资料,其中男性217例,女性169例;年龄3~86岁之间;用药时间最长达2年,最短3 d;初治病例302例,其中继发性肺结核217例,结核性胸膜炎82例,血行播散型肺结核3例。

### 1.2 方法

所有患者在抗结核治疗之前均做好肝肾功能、血常规、尿常规、痰涂片、胸片或肺部CT等检查,告知药物可能不良反应,签署用药知情同意书<sup>[3]</sup>。嘱患者早晨一次性空腹服用乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ),服用后1~2 h后再进早餐,服药宜用温开水,忌用豆浆、牛奶、麦乳精等,服药期间戒烟酒,如果因空腹服用有副反应的,也可以在餐后2 h左右,或临睡前距晚餐2 h后服用。

回顾性分析接受乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)治疗的386例肺结核患者的临床资料,对导致ADR/ADE病例的发生时间、累及器官/系统及临床表现、治疗及转归等方面情况进行分析。采用Excel 2003软件对数据进行统计处理,计数资料的描述采用构成比。

## 2 结果

386例患者出现ADR/ADE共106例,发生率为27.46%。

### 2.1 ADR/ADE的发生时间

106例ADR/ADE病例中,3例(2.83%)用药后当天出现ADR/ADE,用药后2~6 d出现者为55例(51.89%),7~13 d出现者为40例(37.73%),≥14 d出现者为8例(7.55%)。发生ADR/ADE最快者为服用乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)18 h后,最迟者为首次用药26 d后,详见表1。

表1 ADR/ADE的发生时间分布

Tab 1 Distribution of occurrence time of ADR/ADE

ADR/ADE发生时间,d	例数	构成比,%
1	3	2.83
2~6	55	51.89
7~13	40	37.73
≥14	8	7.55
合计	106	100.00

### 2.2 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

106例患者共发生ADR/ADE 186例次,其中胃肠道系统损害构成比为38.71%,皮肤及其附件损害构成比为29.57%,肝胆系统损害构成比为19.35%;主要临床表现包括恶心、呕吐、乏力、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、过敏样反应、心悸、呼吸困难、关节疼痛等,详见表2。

表2 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

Tab 2 Organs or systems involved in ADR/ADE and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	例次	构成比,%
胃肠道系统损害	恶心(25)、呕吐(18)、食欲减退(19)	72	38.71
皮肤及其附件损害	皮疹(53)、剥脱性皮炎(2)	55	29.57
肝胆系统损害	肝酶升高(29)、药物性肝炎(6)、肝功能衰竭死亡(1)	36	19.35
泌尿系统损害	蛋白尿(3)	3	1.61
血液系统损害	疲乏无力(4)、多汗(1)、头晕(3)	8	4.30
中枢及周围神经系统损害	手脚麻木及针刺感(3)	3	1.61
全身性损害	停药后发热消失(5)、发热伴皮疹(2)	7	3.76
代谢和营养障碍	踝关节疼痛(1)、大拇指疼痛(1)	2	1.08
合计		186	100.00

### 2.3 ADR/ADE的治疗及转归

106例ADR/ADE病例分别给予停药、调整服药时间(减量)或对症处理。其中给予停药的患者13例,调整服药时间或减量处理的患者有44例,给予甲氧氯普胺、葡萄糖酸钙、氯雷他定等药物抗过敏或其他措施对症处理的患者有22例,未予处理自行缓解的有27例。因肝功能衰竭死亡者1例。ADR/ADE的治疗及转归情况见表3。

表3 ADR/ADE的治疗及转归情况 [例(%)]

Tab 3 Treatment and outcome of ADR [case(%)]

转归情况	处理措施				合计
	停药	调整服药(调整时间、减量)	药物对症处理	未处理	
痊愈	10(9.43)	27(25.47)	16(15.09)	19(27.14)	72(67.92)
好转	3(2.83)	17(16.04)	5(4.72)	8(7.55)	33(31.13)
死亡	0(0)	0(0)	1(0.94)	0(0)	1(0.94)
合计	13(12.26)	44(41.50)	22(20.75)	27(25.47)	106(100.00)

## 3 讨论

我国结核病患者人数居世界第2位<sup>[4]</sup>,且近年来结核病发病有增多趋势。乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)系含有利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇的复合制剂,目前仍是抗结核首选药。随着其临床广泛应用,该药的ADR/ADE发生率亦逐渐上升,且严重ADR/ADE时有发生。因利福平、异烟肼、吡嗪酰胺均对肝脏有毒性,故肝毒性是其最严重的ADR/ADE<sup>[5]</sup>。另有临床研究证明,利福平、异烟肼本身是一种半抗原物质,半抗原在单独存在时不具有抗原活性,进入体内后可与蛋白质类物质结合形成完全抗原,引发机体免疫反应,导致体内产生类炎症因子、白细胞因子等物质,从而使机体发生急性病理性改变<sup>[6]</sup>,如过敏性休克、支气管哮喘、药物热、皮疹、血小板减少、流感样综合征等<sup>[7]</sup>。同时,多数学者认为利福平、异烟肼引起的小血小板减少与免疫反应有关<sup>[8]</sup>。

本次统计的106例ADR/ADE中:(1)胃肠道系统损害占38.71%,为发生率最高的不良反应,与陈玉琼等<sup>[9]</sup>报道一致。其常在服药1~7 d发生恶心、呕吐、食欲减退等症状,通常症状较轻,不需要停药,给予调整服药时间,严重时给予甲氧氯普胺止吐。(2)皮肤及其附件损害占29.57%,居第2位。其考虑为药物所致过敏反应,轻者可继续用药观察1~2 d,加用葡萄糖酸钙、氯雷他定抗过敏治疗,通常不必停药,当出现皮疹增多或剥脱性皮炎等重症时立即停用该药,加用激素治疗。本次统计的2例重症反应,均转上级医院就诊治疗。(3)肝胆系统损害占19.35%,居第3位。利福平主要经肝脏代谢,故氨基转移酶升高较常见,偶见黄疸。利福平造成肝脏损伤机制是毒性作用与变态反应<sup>[10]</sup>,损害一般出现在服药后1~3周。异

烟肼在体内代谢的主要方式为乙酰化过程,快乙酰化者含N-乙酰基转移酶较多且活性较强,可形成较多乙酰肼,从而导致肝细胞变性和坏死。动物实验发现,异烟肼诱导的肝损害中肝细胞坏死程度与血浆中肼浓度有关。而利福平作为细胞色素P<sub>450</sub>的诱导剂,可以增加异烟肼的毒性代谢产物,从而加重异烟肼的肝损害。吡嗪酰胺肝毒性的发病机制尚有争议,既往认为是药物对肝脏的直接毒性且存在明显的量效关系,但近年研究认为其毒性作用可能为过敏反应<sup>[11]</sup>。对于轻度肝功能损伤者(氨基转移酶升高不超过正常上限2倍),可在加用保肝药物同时继续进行抗结核治疗;严重肝功能损伤者表现为肝脏肿大、黄疸或肝功能衰竭,此时首先停用药物,立即予保肝、退黄、支持等对症处理。本次统计中有1例出现肝功能衰竭死亡,系因该患者出现症状后未及时就诊,不按时复查肝功能,后住院检查肝功能提示总胆红素为178 μmol/L,黄疸进行性升高,乃至出现肝昏迷,终因肝功能衰竭死亡。其余经调整治疗方案后肝功能恢复正常。(4)泌尿系统损害占1.61%。该药对肾功能的损害常表现为蛋白尿,极少数发生肾功能不全。本次统计的病例有2例合并糖尿病、高血压患者在治疗过程中出现蛋白尿,后加强随访,监测血压、血糖后未停用抗结核药物并完成强化化疗疗程。(5)血液系统损害占7.55%,与刘萍等<sup>[12]</sup>报道相符。主要表现白细胞、血小板减少,轻症可无症状,或仅表现疲乏无力、多汗、失眠、头晕;重者停用药物,加用利可君、输注血小板等治疗缓解。(6)全身性损害占3.76%。其中有3例患者入院时有发热,给予抗结核治疗1周左右发热消失,症状好转,在第2~3周时再次出现高热,经排除感染所致等因素后,给予停用乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)后症状消失。(7)中枢及外周神经系统损害占1.61%,表现为肢体麻木及针刺感,考虑与异烟肼、乙胺丁醇有关,给予加用甲钴胺后症状减轻并完成疗程。(8)代谢和营养障碍占1.08%。患者血尿酸明显升高,考虑与吡嗪酰胺有关,给予多饮水,必要时时加用消炎痛栓剂缓解症状,未停药完成治疗。

因此,笔者建议用药前医师应向患者或家属介绍抗结核药物的ADR/ADE,并询问是否过敏体质及既往有无过敏史,如对利福平过敏、视神经病变者禁用。在治疗过程中,若出现ADR/ADE需及时告知医护人员,且需定期检测血尿常规、肝肾功能、血尿酸等,同时应避免与增加肝毒性的药物联用,如感冒药等。药物热也是过敏反应的一种,故在服药期间,如果

出现不明原因反复发热,在排除感染所致等因素后,需高度怀疑抗结核药致敏的可能性,必要时可试停药物作鉴别。

综上所述,对于抗结核药物乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)治疗过程中出现的ADR/ADE,应该正确认识、准确判断、合理处理、积极防治,以有效减少其发生并避免严重ADR/ADE的出现,从而提高患者的依从性和治愈率,减少不良反应对结核病化疗和控制的影响。

### 参考文献

- [1] 严碧涯,端木宏谨.结核病学[M].北京:北京出版社,2009:79.
- [2] 杨国华.乙胺吡嗪利福异烟片Ⅱ/异福胶囊治疗42例肺结核患者的疗效分析[J].海峡药学,2012,24(10):190.
- [3] 卫生部疾病预防控制局,医政司,中国疾病预防控制中心.中国结核病防治规划实施工作指南:2008年版[S].2008.
- [4] 端木宏谨,陆宇.抗结核药物不良反应概述[J].医药导报,2008,27(3):542.
- [5] 段自皞.异烟肼和利福平肝脏毒性研究进展[J].现代医学,2013(6):430.
- [6] 冯宗欣,赵顺现,薛存波,等.含不同剂型利福平方案治疗结核性胸膜炎的临床观察[J].临床荟萃,2010(21):1914.
- [7] 唐神结,高文.临床结核病学[M].北京:人民卫生出版社,2011:193-195.
- [8] 林茵,伍俊妍,李剑芳,等.利福平诱发药源性血小板减少症分析[J].今日药学,2013,8(23):547.
- [9] 陈玉琼.利福平不良反应临床观察与护理[J].医学信息,2013(2):249.
- [10] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组.2000年全国结核病流行病学抽样调查报告[J].中国防痨杂志,2002,2(3):28.
- [11] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(2):192.
- [12] 刘萍,辛涛,刘向.利福平过敏反应25例临床观察[J].新疆医学,2013,43(4):80.

(收稿日期:2014-02-22 修回日期:2014-05-11)

## 国家卫生和计划生育委员会副主任王国强会见联合国儿童基金会执行主任雷克

**本刊讯** 2014年5月12日,国家卫生计生委副主任王国强在京会见了来访的联合国儿童基金会(简称儿基会)执行主任安东尼·雷克(Anthony Lake)。双方就进一步加强妇幼卫生领域合作交换了看法。

王国强表示,中国政府高度重视妇幼卫生工作,通过采取可行的服务措施提高妇幼健康水平。在相关国际组织的支持下,中国已提前实现降低5岁以下儿童死亡率的千年发展目标。但是由于人口基数较大,地区发展不平衡,目前仍然存在薄弱地区和薄弱人群,关注这些地区和人群的医疗卫生服务

公平,实现公共卫生服务均等化,是中国政府的工作重点和职责所在。国家卫生计生委愿继续加强与儿基会在生存策略研究、脊灰疫苗使用策略调整等方面的合作。

雷克对我国在妇幼卫生领域取得的成绩表示赞赏,并表示,中国应通过采取儿童早期发展等综合性措施提高薄弱地区和薄弱人群的妇幼健康水平。儿基会与中国政府有着良好合作关系,中国的妇幼卫生工作成就推动了儿基会工作取得进展,儿基会愿作为沟通平台向其他国家传播中国相关领域的成功经验。