

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.15.028

吡非尼酮不良反应文献分析

沈俊, 吴秋慧, 葛卫红[△]

(南京鼓楼医院, 江苏 南京 210008)

摘要:目的 为吡非尼酮的临床合理用药提供参考。方法 采用回顾性研究法,分析国内外文献中吡非尼酮药品不良反应的案例报道。结果 共收集11篇文献,获取病例13例,年龄大于60岁及用量大于1.2 g/d的患者发生不良反应概率高;皮肤不良反应较常见;有1例患者因肝功能衰竭死亡。结论 对于初次服用吡非尼酮的患者,药师应进行用药教育;老年患者和大于1.2 g/d的大剂量患者,更应加强用药监护,警惕罕见不良反应的发生。

关键词:吡非尼酮;药品不良反应;文献分析;合理用药

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0081-04

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Pirfenidone

SHEN Jun, WU Qiuhui, GE Weihong

(Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu, China 210008)

Abstract: Objective To provide reference for clinical rational use of pirfenidone. Methods Retrospective study was used to analyze the literature about adverse drug reactions (ADR) induced by pirfenidone at home and abroad. Results A total of 11 articles were collected, involving 13 cases. The incidence of adverse reactions was higher in patients over 60 years of age and those with dose higher than 1.2 g/d, among which skin reactions were more common. One patient died of liver failure. Conclusion For patients with the first administration of pirfenidone, the pharmacist should educate patients about medication, while for elderly patients and patients with large dose higher than 1.2 g/d, the drug monitoring should be strengthened to guard against the occurrence of rare adverse reactions.

Key words: pirfenidone; adverse drug reactions; literature analysis; rational drug use

吡非尼酮是一种治疗特发性肺纤维化(IPF)的新药,具有抗纤维化、抗炎和抗氧化作用,通过抑制成纤维

细胞从而阻止肺纤维化的进展^[1],分别于2011年在欧洲和2014年在美国被批准用于治疗IPF。2015年,美国

第一作者:沈俊,男,大学本科,药师,研究方向为药学服务,(电子信箱)361128463@qq.com。

[△]通信作者:葛卫红,女,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)6221230@sina.com。

索注射液,两者可在滴管或体内接触后发生反应。尽管未记录不良反应的发生,但明确有配伍禁忌的药物,给药间隔时间至少要超过另1种药物在血液中完全被组织吸收及消退的时间,或更换药物/剂型^[12]。

呋塞米可增强甘草酸苷的排钾作用,而使血清钾进一步低下。查询10例病案,7例患者在使用过程中或用药前后未观察血钾值,2例患者在用药期间出现精神欠佳、乏力等症状。提示医护人员需熟练掌握药物基本信息,加强输液期间的巡视,及时观察患者有无不适症状及输液有无异常发生。

综上所述,我院复方甘草酸苷注射液用药情况相对合理,还存在一定的不合理使用情况。应适当对医护人员进行相关培训,在实际使用中,医护人员应谨慎用药、细心观测,保证患者的用药安全,避免药品不良反应发生。

参考文献:

- [1] 涂萍萍,侯雅琴,边原,等.6种甘草酸盐乳膏中甘草酸的体外经皮渗透特性比较[J].中国药房,2018,29(9):1205-1208.
- [2] 李立文,张嘉丽,董杨,等.甘草酸、甘草次酸假性醛固酮作用和药物相互作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(10):216-220.

- [3] 张明发,沈雅琴.甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用[J].现代药物与临床,2011,26(1):33-35.
- [4] 高贵元,陈丽华,张芳,等.复方甘草酸苷致不良反应文献分析[J].中国药房,2016,27(14):1932-1935.
- [5] 王一铮,郑英杰,刘飞飞.复方甘草酸苷的皮肤科临床应用探讨[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(13):170.
- [6] 肖佐环,周小军,苟新敏.复方甘草酸苷联合雷公藤多甙治疗原发性红皮病9例分析[J].中国实用医药,2010,25(21):175.
- [7] 蒋小月,钱佳慧,潘敬珍.复方甘草酸苷联合皮损内封闭治疗结节性痒疹的疗效观察[J].西部医学,2013,25(12):1865-1866.
- [8] 刘祥满,王国安,陈俊杰,等.复方甘草酸苷片联合综合疗法治疗变应性皮肤血管炎34例临床观察[J].中国皮肤性病学杂志,2016,30(11):1208-1210.
- [9] 张云颖,任小平,陈玉芬.复方甘草酸苷在皮肤科的应用进展[J].中国药物滥用防治杂志,2015,21(4):246-248.
- [10] 韦无边,卢柳伊,覃崇宁.复方甘草酸苷在皮肤性病科的应用与研究进展[J].医学综述,2014,20(16):2988-2991.
- [11] 田蛟龙.氨溴索注射液与复方甘草酸苷注射液存在配伍禁忌[J].当代护士(下旬刊),2018,25(10):191.
- [12] 路霞林,宋熙薇,喻志阳,等.静脉联合用药中门冬氨酸钾镁注射液的配伍禁忌与预防对策[J].中南药学,2018,16(10):1472-1475.

(收稿日期:2018-12-06)

胸科学会、欧洲呼吸学会、日本呼吸学会、拉丁美洲胸科协会治疗指南提出,吡非尼酮作为一种新型药物,被推荐在有条件的情况下用于IPF的治疗^[2]。临床研究表明,吡非尼酮在IPF患者的治疗中耐受性好,常见不良反应有光敏性、厌食症、恶心、胃应激反应、疲劳、困倦、皮疹、肝功能不全[如 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GTP)升高、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高]^[3]。近年来,国内外陆续有吡非尼酮药品不良反应的个案报道,但鲜有系统分析。本研究中对国内外关于吡非尼酮不良反应的报道进行回顾性分析,探讨其一般规律及特点,为临床合理用药、减少不良反应提供参考。

1 资料与方法

以“吡非尼酮”“不良反应”“pirfenidone”“adverse reactions”“case report”为关键词,检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、PubMed, Embas, Medline等,收集关于吡非尼酮致不良反应的个案报道,并逐篇查阅全文。文献遴选时,剔除综述、重复病例及按照《药品不良反应报告和监测管理办法》无法判断药品不良反应因果关系的报道,为获取更多有效信息,未将简单病例(缺失项>3项)剔除。提取文献中患者性别、年龄、用法用量、不良反应发生时间、累及系统/器官及临床表现、治疗处理与转归等信息并进行回顾性分析^[4-5]。

2 结果

2.1 资料收集

共检索11篇文献,涉及13例患者,详见表1。所有病例诊断均为IPF,所有文献均为国外文献^[6-16]。

2.2 患者性别与年龄

13例患者中,已知12例患者的一般资料,其中男10例,女2例;年龄54~80岁,平均69.6岁。

2.3 给药途径与给药剂量

13例患者均为口服给药,9例患者用药时出现不良反应时吡非尼酮的剂量为0.6~2.4 g/d,其余4例文献未说明。

2.4 不良反应表现

7例患者出现皮肤光敏反应,多发于脸部、双手、背部,表现为发痒、红肿、脱皮。1例患者出现过敏综合征,表现为躯干和四肢的非暴露部位出现硬结性和水肿性红斑,有38.0℃或以上高烧及颈部淋巴结肿大。1例患者出现红斑狼疮,上肢背部、颈部及面部有压痛性和水肿性红斑。3例患者出现低钠血症,血钠水平为124~127 mg/dL。1例患者出现肝功能衰竭,表现为食欲减退、恶心、黄疸,以及肝功能检查示总胆红素/结合胆红素12.8/7.5 mg/dL, ALT 1260 U/L, AST 526 U/L, 碱性磷酸酶(ALP)434 U/L。

2.5 不良反应的处理与转归

光敏反应、过敏综合征、红斑狼疮患者进行停药及

对症处理,如使用口服或外用糖皮质激素。低钠血症患者停药,肝功能衰竭患者停药并进行重症监护、机械通气及药物治疗。13例患者中12例在停药后1~9周内好转或消失,另有1例肝损伤患者在4 d后死亡。

3 讨论

3.1 不良反应相关因素

患者性别与年龄:13例患者中,男11例(84.62%),女2例(15.38%),男女比例为5.5:1,可能与IPF发病率男性高于女性有关。患者平均年龄69.6岁,大于60岁11例,可能与IPF发病多在中年及以上有关。吡非尼酮经肝脏和肾脏代谢,药品说明书提示老年患者不需要调整用药剂量,但其血浆白蛋白含量下降,肝肾功能减退,免疫力下降,合并慢性疾病种类多,会使患者对药物敏感性增加、不良反应耐受力下降、不良反应发生率增加,对使用吡非尼酮的老年患者应加强药学监护。

给药剂量:在9例已说明使用剂量的患者中,2例剂量为0.6 g/d,其余为1.2~2.4 g/d。剂量越高,发生不良反应的可能性越大。国外研究发现,如吡非尼酮相关不良反应不能耐受,剂量减少可能有帮助,可能吡非尼酮不良反应的发生率与剂量呈正相关^[17]。根据不良反应的性质和严重程度,建议吡非尼酮剂量可减少至每次267~534 mg,每日2~3次与食物同服,然后重新增加到建议的每日剂量。如果需要减少剂量,建议首先减少与1 d中不良反应最明显的时间段相对应的剂量,如早上出现恶心,推迟或减少早晨服用1~2粒胶囊,可能有助于减轻胃肠道症状^[17]。如剂量减少后,不良反应仍持续存在,应考虑暂时停止治疗,直到耐受(通常需1~2周)。一旦症状得到缓解或耐受,可重新使用吡非尼酮。

3.2 皮肤不良反应

13例中有7例为皮肤不良反应。在吡非尼酮治疗中,皮肤相关不良反应起初可表现为红斑(有或无水肿)或光毒性烧伤样皮疹,通常发生在暴露于阳光的身体区域。其不同于过敏性发疹,会逐渐影响皮肤的所有部分,包括没有暴露在阳光下的区域^[18]。吡非尼酮在光敏反应中的潜在机制可能是光毒性,且与药物吸收紫外线UVB和UVA的能力有关,通过吸收紫外线能量后转变为激发态,在激发态转变为基态的过程中由于活性氧和脂质过氧化导致皮肤损伤^[19]。吡非尼酮诱导的光敏反应与日光暴露量呈正比,本研究发生光敏反应的6例患者均为男性,可能与生活习惯有关(男性很少做防晒措施,而女性应用防晒产品或使用遮阳伞均可避免日光曝晒)。因此,在服用吡非尼酮后,应避免长时间暴露在日光下,使用具有高保护因子的防晒霜以降低皮肤反应的严重程度。另外,应注意强烈的人工光源(如节能荧光灯);穿着厚的编织衣服,使用宽边帽和戴手套避光。如不可避免在中午暴露于阳光下,可在午餐时间减少给药

表1 吡非尼酮致不良反应案例临床信息

累及系统 或器官	序号	性别	年龄 (岁)	用量 (mg/d)	不良反应 发生时间	主要临床 表现	对症 处理	预后及是否 继续用药
皮肤光敏性	1 ^[6]	男	74	1 800	3个月	双手、面部、颈部和背部发痒,出现红斑	口服甲泼尼龙 16 mg/d,2周后逐渐减少剂量,使用局部皮质类固醇和口服抗组胺药,使用防晒霜、防晒帽与手套	皮肤病变显示改善,并可观察到炎症后残留的色素沉着;使用乙酰半胱氨酸代替
	2 ^[7]	男	73	1 800	2周	面部和手部红斑,下唇出现糜烂性红斑	停药及防晒	停用3个月症状消失,面部和手部有色素斑点残留,患者未再次使用
	3 ^[8]	男	67	600	2个月	脸部和双手背部出现了发痒、红肿的红斑,红斑迅速扩散并逐渐变黑	剂量减至 400 mg/d,泼尼松 20 mg/d口服和 0.05% 地奈德乳膏外用;此外,避免阳光直射,外出时穿戴有反光效果的衣服和涂防晒霜	2周内皮损逐渐好转,逐渐停用泼尼松,吡非尼酮继续使用
	4 ^[9]	男	64	2 403	24 d	首先腹部出现轻度瘙痒的红斑,伴有疲劳和发烧 6 d后红斑迅速扩散到躯干、双侧手臂和大腿、脸部和颈部	停用,甲泼尼龙 100 mg/d和抗组胺药物口服,糠酸莫米松 0.1% 乳膏外用	20 d后好转
	5 ^[10]	男	70	1 200	10 d	面部、头皮、胸部V区、肩部和上背部有严重的红斑和脱皮,并逐渐延伸至手部背侧,累及足背至脚踝,且有严重的灼烧感	0.75 mg/kg 泼尼松龙和抗组胺药口服,糖皮质激素乳膏外用,且使用广谱防晒霜和严格光保护	
	6 ^[11]	男	59	2 403	16 d	前额和脸颊上有一处界限清楚的红斑斑块,没有瘙痒或脱皮;48 h后,脱皮,面部瘙痒,压痛,并蔓延到脸颊和前部,头皮瘙痒;	停药1周,避免日晒,夫西地酸/倍他米松乳膏外用,1 d 2次,吡美莫司 1% 外用,1 d 1~2次;莫米松洗剂抹头皮	1周后,面部皮肤脱皮、压痛、瘙痒症状完全消失,再次使用
	7 ^[12]					前臂发痒和表皮脱落,大腿有红色皮疹	停药,避光,对症治疗	停药1个月完全缓解,以较低剂量重新启动
药物超敏反应综合征	8 ^[13]	男	68	1 200	28 d	躯干和四肢的非暴露部位出现了硬结性水肿性红斑,38.0℃或以上的发烧及颈部淋巴结肿大,白细胞计数为 12 800/μL,嗜酸性粒细胞计数为 2 048/μL	停药,口服泼尼松 40 mg/d,1周后逐渐减少剂量	9周后症状消失
红斑狼疮	9 ^[14]	女	54		8周	全身不适,上肢背部、颈部、背部及面部有压痛性、水肿性斑块	停用,以丙酸氯倍他索(0.05%)软膏外用	14 d内症状改善,4周皮疹几乎完全消除,没有留下疤痕
低钠血症	10 ^[15]	男	72	2 403	4周	血钠由 137 mg/dL降低至 124 mg/dL	停用	2周后,血钠为 137 mg/dL,4周后为 136 mg/dL;换用尼达尼布治疗
		女	80		2周	轻度消化不良,厌食和疲劳,3 d后测得的血钠为 126 mg/dL	停用	2周后,血钠提高到 132 mg/dL;3个月,血钠为 134 mg/dL;换用尼达尼布治疗
		男	77		1周	血钠为 127 mg/dL	停用	2周后,血钠为 132 mg/dL,4周后为 134 mg/dL
肝功能衰竭	11 ^[16]	男	77	600	1个月	食欲减退,恶心,黄疸,感冒,总胆红素/结合胆红素 12.8/7.5 mg/dL,ALT 1 260 U/L,AST 526 U/L,ALP 434 U/L	患者在肝重症监护病房接受保守治疗,包括插管和机械通气、抗肝昏迷、抗水肿措施、N-乙酰半胱氨酸输注、25%葡萄糖输注、广谱抗生素、急性肾功能衰竭血液透析和支持性护理	4 d后死亡

剂量。患者若出现严重光敏事件(红斑和水肿伴渗出、糜烂、起泡、裂痕或脱水),应立即停药或减量,并至医院就诊。在皮肤损伤出现后,立即使用局部治疗烧伤药(如磺胺嘧啶银或强效糖皮质激素),可有助于减轻反应和改善相关症状。7例发生皮肤反应的患者通过停药或减量,或使用糖皮质激素等处理,均于1周至3个月内好转。待皮肤不良反应消失后,再考虑逐步增加吡非尼酮剂量。

3.3 肝功能衰竭

肝功能损伤为药品说明书中提及的常见不良反应。本研究中收集1例肝功能衰竭案例,患者在药物暴露1个月出现不良反应,没有任何发热、皮疹,只有恶心,查肝药酶 ALT 1 260 U/L,AST 526 U/L,ALP 434 U/L,患者在肝重症监护病房接受保守治疗和血液透析后仍死亡。吡非尼酮肝功能损伤的发病机制尚不清楚,可能为药物或其代谢产物直接引起细胞应激或氧化应激,或半

抗原化后形成新抗原,可能导致线粒体通透性转变,进一步激活凋亡途径,产生免疫激活和损伤^[16]。在吡非尼酮大型随机对照试验中,约4%的患者报告了肝毒性,其中1%患者由于无症状且轻度到中度肝药酶升高而被要求终止用药。临床用药中,建议在服用吡非尼酮前4周内,加强患者肝功能监测,及时发现药物所致肝功能损伤,一般情况下有症状的达3~5倍ALT规定上限的升高和无症状的达5倍ALT规定上限的升高,应终止用药^[20]。

3.4 其他不良反应

药物超敏反应综合征、药物性红斑狼疮和低钠血症为较罕见的不良反应,在药品说明书中未提及,本研究各报告1例、1例、3例,均在停药或对症治疗后好转。药物超敏反应综合征可能为吡非尼酮抑制炎症细胞因子、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素6、白细胞介素12和增强白细胞介素10导致的,从而导致人类疱疹病毒-6活化和超敏反应的发生^[13]。另外,吡非尼酮通过抑制TNF- α 的上游调节因子转化生长因子 β (TGF- β)发挥作用,而TNF- α 抑制剂与全身性狼疮和皮肤药物诱发的狼疮有关^[21]。药物导致的低钠血症可能由于通过增加下丘脑的抗利尿激素(ADH)的产生而导致^[15]。有3例患者停药后血钠水平回升至用药前水平。临床医师在患者服用一段时间后不仅要注意光敏反应,还要留意如药物超敏反应综合征、药物性红斑狼疮和低钠血症,并有必要在服药初期做血清学检查。

4 结语

作为一种新型的治疗IPF药物,吡非尼酮为临床用药提供了新选择,但其相关不良反应也不容忽视,其药品不良反应可累及多个系统/器官,尤其是皮肤及肝功能损伤。对于初次服用吡非尼酮的患者,药师应进行用药教育,而对于老年患者、大于1.2 g/d的大剂量患者,更应加强用药监护,警惕罕见不良反应的发生。

参考文献:

- [1] KAKUGAWA T, MUKAE H, HAYASHI T, et al. Pirfenidone attenuates expression of HSP47 in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2004, 24(1): 57-65.
- [2] RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, et al. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(2): e3-e19.
- [3] TAKEDA Y, TSUJINO K, KIJIMA T, et al. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Patient Prefer Adherence, 2014, 21(8): 361-370.
- [4] 胡钟, 张华, 朱文莉, 等. 氟康唑致不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2018, 27(7): 79-82.
- [5] 熊建群, 高晓波, 何珍, 等. 碳酸锂致心血管系统不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2016, 25(4): 103-105.
- [6] PARK MY, SHIM WH, KIM JM, et al. Pirfenidone-induced photo-

allergic reaction in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2017, 33(4): 209-212.

- [7] TSURUTA A, WASHIO K, FUKUNAGA A, et al. Pirfenidone-induced photoleukomelanoderma in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Dermatol, 2016, 43(2): 207-209.
- [8] WOO YJ, SOHN KM, KANG H, et al. Pirfenidone-induced phototoxic reaction in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur J Dermatol, 2017, 27(5): 545-546.
- [9] PPAKONSTANTINO E, PRASSE A, SCHACHT V, et al. Pirfenidone-induced severe phototoxic reaction in a patient with idiopathic lung fibrosis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(8): 1354-1356.
- [10] GAIKWAD RP, MUKHERJEE SS. Pirfenidone induced phototoxic reaction in an elderly man[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2016, 82(1): 101-103.
- [11] SARIVALALAS A, PAPAETHYMIU O, EGGER B. An image case report of a complex pirfenidone skin rash in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Edor J, 2015, 6(12): 758-762.
- [12] KOULELIDIS A, ZACHARIS G, DOLIOS, et al. Pirfenidone photosensitivity rash in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Pneumon, 2013, 3(2): 94.
- [13] SUDA K, KAMIYA K, CHIANG B, et al. A rare case of drug-induced hypersensitivity syndrome by pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Allergol Int, 2018, 67(3): 425-426.
- [14] KELLY AS, DE LA HARPE GOLDEN P, D'ARCY C, et al. Drug-induced lupus erythematosus secondary to pirfenidone[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(6): 1437-1438.
- [15] SILHAN L, GALIATSATOS P, CORWINE J, et al. Pirfenidone-induced hyponatraemia: insight in mechanism, risk factor and management[J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017: 222734.
- [16] VERMA N, KUMAR P, MITRA S, et al. Drug Idiosyncrasy Due to Pirfenidone Presenting as Acute Liver Failure: Case Report and Mini-Review of the Literature[J]. Hepatol Commun, 2017, 2(2): 142-147.
- [17] CHO ME, KOPP JB. Pirfenidone: an anti-fibrotic therapy for progressive kidney disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2010, 19(2): 275-283.
- [18] COSTABEL U, BENDSTRUP E, COTTIN V, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events[J]. Adv Ther, 2014, 31(4): 375-391.
- [19] SETO Y, INOUE R, KATO M, et al. Photosafety assessments on pirfenidone: photochemical, photobiological, and pharmacokinetic characterization[J]. J Photochem Photobiol B, 2013, 120(5): 44-51.
- [20] KULLAK-UBLIK GA, ANDRADE RJ, MERZ M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment[J]. Gut, 2017, 66(6): 1154-1164.
- [21] LEVINE D, SWITLYK SA, GOTTLIEB A. Cutaneous lupus erythematosus and anti-TNF- α therapy: a case report with review of the literature[J]. J Drugs Dermatol, 2010, 9(10): 1283-1287.

(收稿日期: 2018-11-25)