

文章编号 1006-8147(2020)06-0560-03

论著

基于自发呈报系统的异烟肼与解热镇痛药联用的肝损害风险对比

戴志莲^{1,2}, 朱立勤³, 岳志华⁴, 周畅²

(1.天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192; 2.天津市海河医院药剂科, 天津 300350; 3.天津市第一中心医院药剂科, 天津 300192; 4.国家药典委员会, 北京 100061)

摘要 目的: 比较异烟肼(INH)分别与两种解热镇痛药联用发生肝损害的风险, 为临床用药提供参考。方法: 选取美国不良反应自发呈报系统数据, 研究病例被设置为两个观察组[INH联合洛索洛芬(LOX)和INH联合对乙酰氨基酚(APAP)]以及对照组(单用INH)。观察组和对照组通过报告比值比(ROR)法进行比较, 同时应用比值比(OR)评价各组发生肝损害风险。结果: 本研究共纳入17 930例事件报告, 组间发生肝损害风险差异有统计学意义($P < 0.001$)。经过年龄、性别和报告年份校正后, 与单用INH相比, INH联合LOX发生肝损害OR值为28.057(95%CI: 22.783~34.553), 联合APAP的OR值为92.551(95%CI: 74.283~115.312)。年龄的OR值为0.988(95%CI: 0.986~0.991); 女性的OR值是0.714(95%CI: 0.647~0.789)。结论: INH联合LOX肝损害发生风险低于INH联合APAP; 女性和年长者发生肝损害风险可能更低。

关键词 异烟肼; 对乙酰氨基酚; 洛索洛芬; 肝损害

中图分类号 R971+1

文献标志码 A

Comparison of the risk of liver injury caused by isoniazid combined with antipyretic analgesics based on the spontaneous reporting system

DAI Zhi-lian^{1,2}, ZHU Li-qin³, YUE Zhi-hua⁴, ZHOU Chang²

(1.The First Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2.Department of Pharmacy, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China; 3.Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 4.Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

Abstract Objective: To compare the risk of liver injury caused by the combination of isoniazid (INH) and two kinds of antipyretic analgesics, respectively, and to provide references for clinical medication. **Methods:** The data was selected from the spontaneous reporting system for adverse reactions in the United States. The research cases were divided into two observation groups [the combination of INH and loxoprofen (LOX) and the combination of INH and acetaminophen (APAP)] and a control group (only INH). The two observation groups were compared with the control group by applying reporting odds ratios (ROR). The OR was adopted to evaluate the risk of liver injury in every group. **Results:** In total, 17 930 reports were included in the study. In terms of the risk of liver injury among groups, there existed statistically significant differences ($P < 0.001$). After adjusting age, gender and reporting years, compared with INH alone, the OR of liver injury caused by the combination of INH and LOX was 28.057 (95%CI: 22.783~34.553), the OR of the combination of INH and APAP was 92.551 (95%CI: 74.283~115.312). The OR of age was 0.988 (95%CI: 0.986~0.991), the OR of female was 0.714 (95%CI: 0.647~0.789). **Conclusion:** The combination of INH and LOX has a lower risk of liver injury than the combination of INH and APAP. Female and the elderly have a lower risk of liver injury.

Key words isoniazid; acetaminophen; loxoprofen; liver injury

异烟肼(isoniazide, INH)是一线抗结核药物, 可单药用于潜伏性结核感染^[1], 也可联合用于结核全程治疗甚至高剂量用于耐多药结核病^[2]。结核病患者多有发热症状, 因此INH经常与对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)和洛索洛芬(loxoprofen, LOX)等解热镇痛药(NSAIDs)联合应用。

自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS)

作者简介 戴志莲(1987-), 女, 主管药师, 硕士在读, 研究方向: 临床药学; 通信作者: 朱立勤, E-mail: zliq0713@aliyun.com。

是一个由医务人员、患者或药品企业等自发呈报的系统, 是目前监测药物安全信号最重要的数据来源之一^[3]。美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)药品不良反应自发呈报系统(adverse events reporting system, AERS), 简称FAERS, 因其数据量大且对公众开放, 成为药品不良事件信号挖掘最广泛的数据库之一^[4]。本研究基于FAERS对INH分别联合APAP和LOX发生肝损害风险进行数据挖掘, 旨在为结核治疗安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究资料 本研究纳入 FAERS 从 2007 年第 1 季度-2016 年第 4 季度的 10 年药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)报告。FAERS 数据库包含递交给 FDA 的不良反应报告、用药错误报告和导致不良事件的产品质量投诉,其数据量大,信息丰富,可用于分析^[5]。

1.2 研究方法

1.2.1 研究分组及数据提取 本研究将纳入的药品不良反应报告分为两组。对照组(单用 INH)和观察组(INH 联合 LOX、INH 联合 APAP)。研究检索 FAERS 数据库中包含所有 INH、LOX 和 APAP 的病例报告,包括怀疑药品、存在相互作用药品或伴随使用药品的病例报告。

药名检索词分别是:异烟肼为“isoniazid、inh、rimifon”,对乙酰氨基酚为“acetaminophen、paracetamol”,洛索洛芬为“loxoprofen、loxonin”。肝损害不良事件的检索词参照药事管理标准医学术语集(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA)的 42 条首选语对肝损害事件进行定义^[6]。

1.2.2 ADR 信号检测方法 目前用于 ADR 信号检测的数据挖掘方法主要包括报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、综合标准法、贝叶斯可信传播神经网络法、伽马泊松缩量估计法、多项伽马泊松缩量估计法。本研究采用荷兰药物警戒中心提出的 ROR 法,该法具有计算简单、灵敏度较高,且随着报告数的增加灵敏度升高, ROR 信号检测结果可以估计相对危险度,且减少了结果偏倚性^[7]。

1.2.3 联合用药 ADR 信号挖掘方法 国内外对联合用药导致的 ADR 检测方法可以分为频数法、回归法、贝叶斯法和基线模型。本研究采用 Logistic 回归法,该方法通过分层处理,可有效控制混杂因素,结果稳定性高^[7]。本研究运用 Logistic 回归模型,分别将年龄、性别、报告年份、单用 INH、INH 与 APAP 乘积项以及 INH 与 LOX 乘积作为协变量,研究这些因素对引起肝损害的影响。比值比(odds ratio, OR),也叫优势比,指的是存在暴露因素时不良反应发生与不发生的概率比与不存在暴露因素时事件发生

与不发生的概率比的比值。在 Logistic 回归中,OR 值大于 1 [95%置信区间(CI)下限大于 1]表示该因素可能是危险因素;OR 值小于 1 (95%CI 上限小于 1)表示该因素可能是一个保护因素。

1.3 统计学处理 采用 Microsoft Office Excel 2007 进行数据整理,IBM SPSS Statistics 20.0 进行统计分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间均数比较采用方差分析,分类资料用例数(百分比)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学统计结果 经剔除重复及低质量数据(缺失年龄、性别和报告年份,视为低质量数据),最终本研究纳入 17 930 例事件报告,INH 组 16 324 例,INH 联合 LOX 组 514 例,INH 联合 APAP 组 1 092 例,观察组和对照组性别和年龄分布情况如表 1 所示。各组间性别分布差异有统计学意义($P < 0.05$),各组间年龄分段及平均年龄差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 各组肝损害不良事件的发生风险分析 观察组之间的肝损害不良事件发生危险风险如表 2 所示。INH+LOX 组发生肝损害事件 374 例,发生其他不良事件 140 例。INH+APAP 组发生肝损害事件 991 例,发生其他不良事件 101 例。

各组 ROR 的 OR 值和 95%CI 间如表 2 所示,组间肝损害发生风险差异有统计学意义($P < 0.001$)。经过报告年龄、性别和报告年份校正后,INH+LOX 联合用药组与单用 INH 组相比发生肝损害事件的风险

表 1 观察组和对照组的人口学特征[n(%)]

Tab 1 The demographic characteristics in index groups and reference group[n(%)]

项目	观察组		对照组	χ^2	P
	INH+LOX 组	INH+APAP 组	(INH 组)		
报告例数	514	1 092	16 324		
女	272(52.9)	646(59.2)	8 875(54.4)	10.09	<0.05*
男	242(47.1)	446(40.8)	7 449(45.6)		
<18 岁	4(0.8)	103(9.4)	935(5.7)	204.65	<0.001**
18~44 岁	81(15.8)	397(36.4)	3 690(22.6)		
45~59 岁	135(26.3)	223(20.4)	4 277(26.2)		
≥60 岁	294(57.2)	369(33.8)	7 422(45.5)		
年龄(岁)	59.98±15.41	47.57±23.07	54.22±19.99	79.69	<0.001**

注:INH:异烟肼;LOX:洛索洛芬;APAP:对乙酰氨基酚

表 2 观察组和对照组肝损害事件发生率的报告 ROR

Tab 2 ROR concerning the occurrence of liver injury in index and reference groups

组别		肝损害事件	其他事件	OR(95%CI)	调整 OR ^a (95%CI)
对照组	INH 组	1 539	14 785	1	1
观察组	INH+LOX 组	374	140	25.664(20.988~31.383)**	28.057(22.783~34.553)**
	INH+APAP 组	991	101	94.262(76.304~116.445)**	92.551(74.283~115.312)**

注:INH:异烟肼;LOX:洛索洛芬;APAP:对乙酰氨基酚;*为经年龄、性别和报告年份调整后;与对照组相比,** $P < 0.001$

是28.057(95%CI:22.783~34.553),INH+APAP联合用药组的风险是92.551(95%CI:74.283~115.312)。年龄的OR值是0.988(95%CI:0.986~0.991, $P<0.001$);女性的OR值是0.714(95%CI:0.647~0.789, $P<0.001$);报告年份的OR值是0.990(95%CI:0.970~1.010, $P>0.05$)。

3 讨论

ROR法被广泛的使用于评估药物的安全性,ROR值95%CI下限 ≥ 2 时,表明是一个显著的安全信号^[8]。此次研究显示校正后INH+LOX发生肝损害事件的风险是28.06(22.78~34.55),INH+APAP风险是92.55(74.28~115.31),说明INH联合APAP以及INH联合LOX存在显著肝脏安全信号,另外也表明INH+APAP肝损害风险显著高于INH+LOX。

年龄是肝损害发生的保护因素[OR=0.988(0.986~0.991)],随着年龄的增大,发生肝损害风险减少。女性是保护因素[OR=0.714(0.647~0.789)],女性发生肝损害风险更小。报告有随时间减少的趋势[OR=0.990(0.970~1.010)],但因为95%CI跨越1,说明报告时间对肝损害事件发生无显著影响。

结核病治疗中常出现肝损伤,主要机制为药物及其代谢物对肝脏的直接肝毒性和特异性肝毒性作用^[9-10]。抗结核治疗中的肝损害可能由于INH、利福平或吡嗪酰胺引起,但更可能由INH导致^[11]。INH引起的肝损伤发生率为0.5%~4%,单用INH 1个月可致28%的患者氨基转移酶显著升高,用药6个月该比例增长为41%^[12]。Lapeyre-Mestre等^[13]对NSAIDs引起肝损害风险分析显示,法国APAP发生肝损害的风险为2.32(2.23~2.42),西班牙为1.32(1.07~1.62)。兰茜等^[14]对2013年北京地区NSAIDs分析显示,A-PAP和LOX无肝损害风险信号。目前国内外尚无结核药联合NSAIDs肝损害风险的评价性研究,本研究结果显示,使用INH治疗的患者加用NSAIDs时,应尽量避免使用APAP及含该成分的复方制剂,可选择LOX,减少肝损害发生风险。

INH和APAP连用肝损害风险增加,考虑可能跟肝细胞色素酶P450(CYP)相关^[12]:CYP2E1含量虽然仅为CYP总数的5%~10%,但是参与多种导致肝损伤的药物代谢,如氟烷、INH和APAP等。当INH与APAP联用时,INH诱导CYP2E1活性^[12,15],促进具有肝毒性的中间代谢产物乙酰苯醌亚胺(NAPQI)^[16]和乙酰肼^[17]产生,加重对肝脏损害;另外因为CYP2E1的作用,服用INH会导致一个较窄A-PAP敏感的易感窗口期,可能不超过24h^[18]。虽然APAP的肝毒性常具有剂量依赖性,但在这个易感窗

口期,可能少量的APAP也能引起明显肝损害甚至肝衰竭的发生。本研究仅对两种NSAIDs进行了初步探索,INH与其他NSAIDs连用的肝损害风险还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication. Meeting (21st : 2008 : Copenhagen, Denmark). Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection [J]. Thorax, 2015, 67(12): 1121
- [2] 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
- [3] 罗博文, 李善瑞, 宋钰珺, 等. 基于美国FAERS数据库的尼拉帕利不良事件数据挖掘研究[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(3): 313
- [4] 吴斌, 吴逢波, 田方圆, 等. 基于FAERS的 $\alpha_1(1)$ 受体拮抗剂相关性功能障碍不良事件数据挖掘研究[J]. 中国医院药学杂志: 1-7 [2020-07-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200706.1118.012.html>
- [5] 王程程, 彭媛, 唐利, 等. 舒尼替尼上市后肝损害的信号检测与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(23): 1981
- [6] Suzuki A, Yuen N A, Ilic K, et al. Comedications alter drug-induced liver injury reporting frequency: data mining in the WHO Vigibase™ [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2015, 72(3): 481
- [7] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(7): 1233
- [8] Ali A K, Hartzema A G. Assessing the association between omalizumab and arteriothrombotic events through spontaneous adverse event reporting[J]. J Asthma Allergy, 2012, 5: 1
- [9] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, 23(10): 1752
- [10] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732
- [11] Principi N, Galli L, Lancella L, et al. Recommendations concerning the first-line treatment of children with tuberculosis[J]. Paediatr Drugs, 2016, 18(1): 13
- [12] 陈成伟, 马洪年, 傅青青, 等. 药物与中毒性肝病[M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 365-647
- [13] Lapeyre-Mestre M, de Castro A M, Bareille M P, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2006, 20(4): 391
- [14] 兰茜, 王胜锋, 翟所迪, 等. 采用报告比值比法挖掘非甾体抗炎药相关肝损伤信号[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(3): 143
- [15] Schiff E R, Maddrey W C, Sorrell M. 希夫肝脏病学[M]. 王福生, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2015
- [16] 汪倩, 徐瑞娟, 杨劲. 对乙酰氨基酚肝毒性机理及药物干预靶点[J]. 药学与临床研究, 2011, 19(3): 247
- [17] 乐江. CYP2E1介导异烟肼肝毒作用机制及其有效干预措施研究[D]. 武汉大学, 2004
- [18] Thummel K E, Slattery J T, Ro H, et al. Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults [J]. Clin Pharmacol Ther, 2000, 67(6): 591

(2020-07-01 收稿)