

2 642例碳青霉烯类抗菌药物相关不良反应自发报告分析及风险信号挖掘



李海艳^{1,2}, 郭代红^{2,3}, 袁拥华¹, 朱曼³, 高奥^{2,3}, 卢京川^{1,2}, 伏安^{2,3}, 李超^{2,3}, 李鹏^{2,3}, 赵安琪^{2,3}

1. 重庆医科大学药学院 (重庆 400016)
2. 中国人民解放军总医院药品不良反应监测中心 (北京 100853)
3. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科 (北京 100853)

【摘要】目的 了解碳青霉烯类抗菌药物相关药品不良反应 (ADR) 发生情况和特点, 挖掘相关风险信号, 为临床安全使用此类药物提供参考。**方法** 调取解放军总医院药品不良反应监测中心数据库中 2008 年 1 月—2022 年 10 月的碳青霉烯类抗菌药物相关 ADR 自发报告, 对患者一般情况、累及系统 / 器官、涉及 ADR 名称等信息进行回顾性分析。采用报告比值比法、比例报告比值法、综合标准法、信息成分法挖掘碳青霉烯类抗菌药物相关 ADR 的风险信号。**结果** 碳青霉烯类抗菌药物相关 ADR 报告共 2 642 份, 其中严重的 ADR 410 例 (15.52%); 主要涉及 5 种碳青霉烯类抗菌药物品种, 按构成比降次排序为亚胺培南西司他丁 (51.28%)、美罗培南 (32.13%)、比阿培南 (8.10%)、厄他培南 (7.68%)、帕尼培南倍他米隆 (0.79%)。患者男女比例为 1.74 : 1, 年龄以 > 60 岁最多 (59.69%); 14 个“药品 - ADR 名称”组合在 4 种数据挖掘方法中均生成阳性信号, 其中美罗培南相关信号最多; 亚胺培南西司他丁与厄他培南在神经系统疾病 ADR 中报告数较多。**结论** 风险信号挖掘结果与已知的碳青霉烯类抗菌药物相关 ADR 信息基本一致。临床在使用碳青霉烯类抗菌药物时, 应监测患者肝肾功能以及血液生化指标, 强化临床使用此类药物的警戒意识, 及时识别并处理 ADR, 规避严重 ADR 的发生。

【关键词】 碳青霉烯类; 抗菌药物; 药品不良反应; 数据挖掘; 回顾性分析

Analysis of 2 642 reports of adverse reactions related to carbapenems and risk signal mining

LI Haiyan^{1,2}, GUO Daihong^{2,3}, YUAN Yonghua¹, ZHU Man³, GAO Ao^{2,3}, LU Jingchuan^{1,2}, FU An^{2,3}, LI Chao^{2,3}, LI Peng^{2,3}, ZHAO Anqi^{2,3}

1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
2. Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
3. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: GUO Daihong, Email: guodh301@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202305051

基金项目: 医学创新工程重点基金资助项目 (17CXZ010); 中国研究型医院学会专项基金资助项目 (Y2022FH-YWPJ01)
通信作者: 郭代红, 硕士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: guodh301@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

【Abstract】Objective To understand the incidence and characteristics of adverse drug reactions (ADRs) of carbapenems, explore the relevant risk signals, and provide a reference for clinically safe drug use. **Methods** All spontaneous reports of carbapenem drug-related ADRs from January 2008 to October 2022 in the Adverse Drug Reaction Monitoring Center, PLA General Hospital's ADR database were retrieved, and information such as patients' general conditions, involved systems and organs damage, and the names of ADRs involved were retrospectively analysed. Using the reporting odd ratio method, the proportional reporting ratio method, the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency method, and information component method to obtain risk signals of carbapenem antimicrobial drug-related ADR. **Results** A total of 2 642 ADR reports of carbapenems were reported, of which 410 serious ADR reports (15.52%) were serious ADR reports, five carbapenem antimicrobial drug species were mainly involved. In descending order of composition were imipenem cilastatin (51.28%), meropenem (32.13%), biapenem (8.10%), ertapenem (7.68%), and panipenem (0.79%). The male to female ratio of patients was 1.74 : 1, with the most age > 60 years (59.69%). A total of 14 "drug-ADR name" combinations generated risk signals in all four data mining methods, with meropenem being the most signals, and imipenem cilastatin and ertapenem had a high number of reported ADR in nervous system. **Conclusion** The results of risk signal mining are basically consistent with the known carbapenem ADR information, during the use of carbapenem antimicrobial drugs in the clinic, it is recommended to monitor patients' liver and kidney functions as well as blood biochemical indexes, so as to strengthen the awareness of vigilance in the clinical use of carbapenem antimicrobial drugs, and timely recognize and deal with ADRs in a timely manner, and to avoid the occurrence of serious ADRs.

【Keywords】 Carbapenems; Antibacterial drugs; Adverse drug reactions; Data mining; Retrospective analysis

碳青霉烯类抗菌药物是一类新型 β -内酰胺类抗菌药物,其不易被大多数 β -内酰胺酶所分解,具有广谱抗菌活性,对大部分革兰阴性菌(包括产超广谱 β -内酰胺酶细菌)、厌氧菌、革兰阳性菌均具强大的抗菌活性^[1],广泛用于临床治疗严重细菌感染。随着此类药物临床使用的不断增加,关于其所致药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的报道也愈发受到关注^[2],包括中枢神经系统、肝胆系统、血液系统等不良反应。研究^[3]显示,碳青霉烯类抗菌药物在抗感染药物引发的严重ADR中位居前列。国内外虽有少量探讨碳青霉烯类抗菌药物ADR信号挖掘的研究,但多为单个品种研究。解放军总医院药品不良反应监测中心(以下简称“我中心”)数据库最早成立于1990年,是全国34个省级ADR监测中心之一,自2008年开始启用“ADR监测管理系统”。鉴于碳青霉烯类抗菌药物广泛应用,本研究对我中心ADR数据库中2008—2022年碳青霉烯类抗

菌药物相关ADR自发报告进行回顾性分析及风险信号挖掘,旨在了解其发生特点,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究方法,调取我中心数据库中2008年1月—2022年10月的ADR自发报告。纳入标准:①以《新编药理学(第19版)》中收录的5种碳青霉烯类抗菌药物(亚胺培南西司他丁、美罗培南、比阿培南、厄他培南、帕尼培南倍他米隆)为目标药物,纳入首要怀疑药品通用名为以上5种药物的ADR自发报告;②根据ADR关联性评价标准^[4],判定ADR与碳青霉烯类抗菌药物的关联性,纳入评价结果为“可能”“很可能”“肯定”的报告。排除标准:相关信息不全或关联性评价为“可能无关”“待评价”“无法评价”的报告。

1.2 数据处理

根据世界卫生组织不良反应术语集 (World Health Organization Adverse Reaction Terminology, WHO-ART)^[4] 的首选术语 (preferred term, PT) 对 ADR 报告中涉及 ADR 名称进行标准化。结合严重的 ADR 定义^[5], 对报告的严重程度进行分级。当同一报告涉及多个系统 / 器官、临床表现时, 分别计算例次。

1.3 信号检测方法

本研究采用 4 种常见的比例失衡法^[5] 即报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值 (PRR) 法、英国药品和保健品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称“MHRA 法”) 和信息成分 (IC) 法。筛选报告数不少于 3 的 ADR 并纳入分析, 尽量提高灵敏度和首要怀疑药物的限制条件^[7]。上述 4 种方法检测阈值: ① ROR 法, 目标药物的目标 ADR 报告数 (a) ≥ 3 , 且 ROR 95% 置信区间 (CI) 下限 > 1 ; ② PRR 法, $a \geq 3$, 且 PRR 95%CI 下限 > 1 ; ③ MHRA 法, $a \geq 3$ 且 $PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$; ④ IC 法, IC 的 95%CI 下限 (即 $IC_{0.25}$) > 0 ^[6-7]。本研究要求同时满足以上条件, 才能确认生成 1 个阳性信号。

1.4 统计学分析

采用 Microsoft Excel 2019 及 SPSS 26.0 软件进行数据整理和统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 报告概况

共纳入碳青霉烯类抗菌药物相关 ADR 自发报告 2 642 份, 其中一般的 ADR 2 179 份 (82.47%), 新的一般的 ADR 53 份 (2.01%), 新的严重的 ADR 8 份 (0.30%), 严重的 ADR 402 份 (15.22%)。关联性评价结果: “很可能” 的报告 1 239 份 (46.90%), “可能” 1 281 份 (48.49%), “肯定” 122 份 (4.62%)。2 642 份 ADR 报告中包含死亡报告 1 份。

2.2 患者年龄性别分布

2 642 例报告中, 男性 1 679 例 (63.55%), 女性 963 例 (36.45%); 平均年龄为 (64.93 \pm 24.47) 岁, 见表 1。男女患者在各个年龄段的构成比差异有统计学意义 ($\chi^2=2 642.00, P < 0.001$)。

表1 患者性别与年龄分布

Table 1. Sex and age distribution of patients

年龄 (岁)	男性		女性		合计	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
0~20	79	4.71	57	5.92	136	5.17
>20~40	196	11.25	1	14.22	326	12.57
>40~60	346	20.61	250	25.96	596	22.42
>60	1 058	63.01	519	53.89	1 577	59.69
合计	1 679	100.00	963	100.00	2 642	100.00

2.3 ADR 涉及药品

2 642 例 ADR 报告中, 亚胺培南西司他丁 1 355 例 (51.28%), 美罗培南 849 例 (32.13%), 比阿培南 214 例 (8.10%), 厄他培南 203 例 (7.68%), 帕尼培南倍他米隆 21 例 (0.79%)。

410 例严重 ADR 报告中, 亚胺培南西司他丁 180 例 (43.17%), 美罗培南 139 例 (36.58%), 比阿培南 35 例 (8.05%), 厄他培南 54 例 (10.48%), 帕尼培南倍他米隆 2 例 (0.48%)。

2.4 ADR 累及系统/器官及临床表现

2 642 例 ADR 报告中, 累及 19 个系统 / 器官, 共 2 790 例次。排名前 5 的分别为皮肤及其附件疾病 655 例次 (23.47%)、胃肠道系统疾病 637 例次 (22.83%)、神经系统疾病 349 例次 (12.51%)、精神疾病 313 例次 (11.22%)、肝胆系统疾病 281 例次 (10.07%), 见表 2。

严重 ADR 累及系统 / 器官分布排名前 5 位的为神经系统疾病 (135 例次, 32.90%), 肝胆系

表2 2 790例次ADR累及系统/器官的分布

Table 2. Distribution of system/organ involved in 2 790 ADRs

累及系统/器官	ADR名称 (例次)	总例次	构成比 (%)
皮肤及其附件疾病	皮疹 (465)、瘙痒 (67)、红斑疹 (21)、斑丘疹 (16)、荨麻疹 (14)、瘙痒性皮疹 (10)、药疹 (10)、过敏性皮炎 (8)、红斑性皮炎 (6)、丘疹 (6)、多汗 (6)、急性荨麻疹 (5)、其他 (21)	655	23.47
胃肠系统疾病	恶心 (334)、腹泻 (184)、呕吐 (70)、恶心加重 (9)、腹痛 (8)、伪膜性结肠炎 (5)、腹胀 (4)、胃肠不适 (3)、便秘 (2)、肠炎 (2)、其他 (16)	637	22.83
神经系统疾病	癫痫发作 (113)、抽搐 (89)、头晕 (35)、震颤 (22)、意识障碍 (12)、头痛 (8)、肌肉阵挛 (5)、局部麻木 (5)、中枢神经系统兴奋 (4)、锥体外系病 (4)、其他 (52)	349	12.51
精神疾病	谵妄 (94)、幻觉 (49)、精神异常 (33)、嗜睡 (16)、精神障碍 (12)、失眠 (12)、精神错乱 (10)、食欲不振 (10)、精神病 (8)、厌食 (6)、其他 (63)	313	11.22
肝胆系统疾病	肝功能异常 (136)、肝酶升高 (92)、丙氨酸氨基转移酶升高 (10)、肝损伤 (8)、胆红素血症 (6)、肝功能异常加重 (5)、胆红素升高 (3)、肝损伤 (3)、天冬氨酸氨基转移酶升高 (3)、黄疸 (3)、其他 (12)	281	10.07
全身性疾病	发热 (45)、寒战 (44)、胸闷 (25)、不适 (7)、乏力 (7)、药物热 (7)、高热 (5)、颤抖 (4)、过敏性休克 (4)、其他 (13)	161	5.77
血管、出血及凝血疾病	血小板减少 (60)、血小板增多 (23)、潮红 (19)、静脉炎 (10)、凝血时间延长 (3)、凝血障碍 (3)、其他 (8)	126	4.87
血液系统疾病	白细胞减少 (51)、骨髓抑制 (8)、粒细胞减少 (8)、血红蛋白下降 (6)、中性粒细胞减少 (6)、红细胞减少 (5)、全血细胞减少 (3)、嗜酸性粒细胞计数增多 (3)、其他 (2)	92	3.30
免疫疾病及感染	过敏样反应 (24)、过敏性休克 (4)、输液反应 (2)、其他 (7)	37	1.32
心血管疾病	心悸 (18)、心慌 (10)、低血压 (3)、血压升高 (2)、心动过速 (1)	34	1.24
呼吸系统疾病	呼吸困难 (9)、憋气 (4)、气喘 (4)、气短 (4)、气促 (2)、喘息 (2)、其他 (5)	30	1.07
泌尿系统疾病	肾功能异常 (4)、肾功能损伤 (3)、血尿 (2)、血肌酐升高 (1)、蛋白尿 (1)、急性肾衰竭 (1)、尿色异常 (1)、尿失禁 (1)	15	0.53
给药部位反应	注射部位瘙痒 (6)、注射部位反应 (5)、注射部位皮疹 (1)、注射部位疼痛 (1)	14	0.50
肌肉骨骼疾病	关节疼痛 (3)、肌肉痉挛 (2)、下肢痉挛 (2)、肌痉挛 (1)、肌痛 (1)	9	0.32
听觉、前庭及特殊感官疾病	听力降低 (4)、耳鸣 (2)、双侧耳聋 (1)、味觉倒错 (1)、味觉减退 (1)	9	0.32
代谢及营养	碱性磷酸酶升高 (2)、高氯血症 (1)、高钠血症 (1)、高血钾 (1)、血钾升高 (1)	6	0.22
视觉疾病	视觉异常 (1)、视力模糊 (1)、眼睑痉挛 (1)、眼睑水肿 (1)、眼异常 (1)	5	0.21
新生儿及婴儿疾病	新生儿腹泻 (4); 新生儿血小板减少 (1)	5	0.17
生殖系统疾病	阴道出血 (1)	1	0.04
合计	-	2 790	100.00

统疾病 (96 例次, 23.41%), 精神疾病 (38 例次, 9.26%), 血管、出血及凝血疾病 (35 例次, 8.54%), 血液系统疾病 (33 例次, 8.05%); 严重 ADR 报告排名前 5 位的表现为肝功能异常 (64 例次,

15.61%)、癫痫发作 (63 例次, 15.36%)、血小板减少 (26 例次, 6.34%)、肝酶升高 (19 例次, 4.63%)、腹泻 (18 例次, 4.39%)、谵妄 (17 例次, 4.14%)。

2.5 风险信号挖掘结果

对碳青霉烯类抗菌药相关 ADR 累及系统 / 器官进行风险信号挖掘, 4 种方法共检测出 6 个阳性信号, 见表 3。

对药品涉及全部 ADR 名称进行风险信号挖掘, 4 种挖掘方法共检测出 14 个阳性信号, 其中亚胺培南西司他丁 3 个, 美罗培南 6 个, 比阿培南 1 个, 厄他培南共 4 个。见表 4。

表3 ADR累及系统/器官的风险信号挖掘结果

Table 3. Results of signal mining for system/organ risk of ADR involvement

累及系统/器官	报告数	ROR (95%CI下限)	PRR (95%CI下限)	MHRA法 χ^2	IC (IC ₀₂₅)
亚胺培南西司他丁					
胃肠系统疾病	402	2.21 (2.65) ^a	1.80 (2.08) ^a	70.59	0.37 (0.21) ^a
皮肤及其附件疾病	229	0.44 (0.53)	0.54 (0.62)	77.47	-0.51 (-0.71)
神经系统疾病	200	1.43 (1.79) ^a	1.36 (1.66) ^a	9.43	-0.20 (-0.01)
美罗培南					
皮肤及其附件疾病	162	1.88 (2.34) ^a	1.56 (1.80) ^a	30.95	0.50 (0.22) ^a
肝胆系统疾病	89	2.50 (3.29) ^a	2.20 (2.77) ^a	44.77 ^a	0.85 (0.50) ^a
血液系统疾病	32	2.65 (4.12) ^a	2.53 (3.84) ^a	20.08 ^a	0.94 (0.41) ^a
血管、出血及凝血疾病	37	1.84 (2.73) ^a	1.78 (2.55) ^a	9.62 ^a	0.61 (0.11) ^a
比阿培南					
皮肤及其附件疾病	60	1.21 (1.66) ^a	1.15 (1.44) ^a	1.45	0.18 (-0.27)
肝胆系统疾病	53	3.12 (4.40) ^a	2.59 (6.12) ^a	46.53 ^a	1.16 (0.68) ^a
厄他培南					
精神疾病	93	8.57 (11.71) ^a	5.04 (5.13) ^a	240.80 ^a	1.89 (1.49) ^a
神经系统疾病	36	1.45 (2.12) ^a	1.37 (1.87) ^a	3.74 ^a	0.39 (-0.15)
帕尼培南倍他米隆					
皮肤及其附件疾病	13	6.02 (16.11) ^a	2.67 (3.73) ^a	16.51 ^a	1.17 (0.02) ^a

注:^a阳性信号。

表4 药品涉及ADR的风险信号挖掘结果

Table 4. Risk signal mining results for drugs involving ADR

药品涉及ADR	报告数	ROR (95%CI下限)	PRR (95%CI下限)	MHRA法 χ^2	IC (IC ₀₂₅)
亚胺培南西司他丁					
恶心	300	17.64 (27.41) ^a	13.74 (15.07) ^a	21.04 ^a	0.90 (0.71) ^a
癫痫	77	5.44 (9.75) ^a	5.17 (8.94) ^a	43.84 ^a	0.72 (0.39) ^a
肌肉不自主收缩	74	3.71 (6.06) ^a	3.55 (5.73) ^a	31.13 ^a	0.62 (0.28) ^a
血小板减少	30	1.00 (1.68) ^a	1.00 (1.66) ^a	0.01	-0.02 (-0.54)
幻觉	27	1.18 (2.08) ^a	1.18 (2.05) ^a	0.35	0.09 (-0.47)
震颤	19	3.21 (8.08) ^a	3.18 (7.95) ^a	6.91 ^a	0.52 (-0.13)
惊厥	16	2.32 (5.65) ^a	2.30 (5.58) ^a	3.62	0.39 (-0.31)
精神异常	20	1.19 (2.27) ^a	1.18 (2.25) ^a	0.27	0.08 (-0.56)
美罗培南					
皮疹	222	7.43 (9.34) ^a	4.23 (4.93) ^a	358.77 ^a	1.41 (1.16) ^a
肝功能异常	134	10.01 (13.48) ^a	7.30 (9.41) ^a	318.19 ^a	1.69 (1.39) ^a
腹泻	79	3.91 (5.33) ^a	3.39 (4.45) ^a	80.79 ^a	1.22 (0.85) ^a
白细胞减少症	33	9.10 (16.31) ^a	8.01 (14.96) ^a	80.25 ^a	1.73 (1.21) ^a
血小板减少	29	4.56 (7.67) ^a	4.33 (7.12) ^a	40.21 ^a	1.34 (0.79) ^a
血小板增多 ^b	19	18.36 (49.44) ^a	17.62 (46.74) ^a	63.90 ^a	1.88 (1.21) ^a

续表4

药品涉及ADR	报告数	ROR (95%CI下限)	PRR (95%CI下限)	MHRA法 χ^2	IC (IC ₀₂₅)
比阿培南					
肝功能异常	49	4.05 (5.79) ^a	3.32 (4.43) ^a	67.53 ^a	1.43 (0.94) ^a
皮疹	43	1.21 (1.71) ^a	1.16 (1.54) ^a	1.09	0.19 (-0.32)
腹泻	20	1.41 (2.29) ^a	1.37 (2.13) ^a	1.89	0.38 (-0.31)
瘙痒	8	1.62 (3.44) ^a	1.60 (3.31) ^a	1.63	0.51 (-0.49)
谵妄 ^b	8	1.10 (2.28) ^a	1.09 (2.21) ^a	0.05	0.08 (-0.92)
厄他培南					
谵妄 ^b	37	9.62 (15.03) ^a	8.02 (11.85) ^a	140.86 ^a	2.21 (1.66) ^a
腹泻	18	1.29 (2.16) ^a	1.27 (2.02) ^a	1.00	0.28 (-0.43)
精神异常	12	6.02 (12.17) ^a	5.72 (11.21) ^a	30.03 ^a	1.72 (0.87) ^a
抽搐	10	4.59 (9.63) ^a	4.41 (8.98) ^a	19.54 ^a	1.48 (0.56) ^a
幻觉	10	3.08 (6.27) ^a	2.97 (5.87) ^a	10.72 ^a	1.15 (0.24) ^a
帕尼培南倍他米隆					
皮疹	9	6.02 (9.87) ^a	2.67 (2.83) ^a	16.51 ^a	1.11 (-0.14)

注：^a阳性信号；^b药品说明书未收录。

3 讨论

3.1 患者个体因素分布

本研究显示，碳青霉烯类抗菌药物相关 ADR 的患者构成比随着年龄的增长依次递增，60 岁以上患者达 59.69%。男女比例为 1.74 : 1，男性多于女性，与国内研究^[8]基本一致。考虑老年患者发生严重、复杂感染风险较高，且老年患者常患多种疾病，往往需要联合用药、长期用药^[9]。此外，老年患者血浆蛋白结合率偏低、用药依从性差，更易发生 ADR。老年患者用药时，建议根据药动学特点个体化给药；严格控制输注速度和药物浓度，以最大限度地降低 ADR 风险。

3.2 ADR 累及系统/器官分布特点

2 642 例报告中，累及系统 / 器官以皮肤及其附件疾病、胃肠道系统疾病最为多见，主要是因为这 2 类 ADR 更易引起患者和医务人员注意。严重 ADR 表现以神经系统疾病、肝胆系统疾病等为主，主要表现为癫痫发作、谵妄、精神异常、肝功能异常等，与既往研究结果基本一致^[10]。值得注意的是，在严重 ADR 中，神经系统疾病及精神疾病共占 42.16%，尤其以亚胺培南西司他丁、厄他培南较多，与文献^[11-12]的结果基本一致。肝胆系统 ADR 以美罗培南、比阿培南多见。总体上，碳青霉烯类不同药物相关 ADR 差异较大，临床应用时应注意监测，发现 ADR 及时干预，以免发展为严重 ADR。

3.3 风险信号挖掘情况

ADR 累及系统 / 器官风险信号挖掘结果显示，共有 6 个“药品 - 累及系统”组合在 4 种方法中均检测到阳性结果，与碳青霉烯类已知的 ADR 基本一致。其中，美罗培南相关组合 3 个，分别是肝胆系统疾病、血液系统疾病、血管、出血及凝血疾病等，与唐春梅等^[13]研究结果相似。

药品涉及 ADR 名称风险信号挖掘结果显示，14 个“药品 - ADR 名称”组合在 4 种方法中都检测到阳性结果，其中美罗培南相关组合 6 个，涉及皮疹、肝功能异常、腹泻、白细胞减少症、血小板减少和血小板增多等。值得注意的是，2023 年 1 月国家卫生健康委颁布的《第二批国家重点监控合理用药药品目录》美罗培南名列其中，2018 年 6 月美国食品药品监督管理局也发布警告，明确指出美罗培南可致严重皮肤 ADR 如药疹、Stevens-Johnson 综合征等^[14]，提示临床使用美罗培南时应密切监测 ADR，若患者出现严重皮肤症状和体征应立即停药。药源性肝损伤机制较为复杂，与遗传、免疫、药物代谢和线粒体等方面存在异常相关^[15]。赵美等^[16]回顾性研究了 1 037 例使用美罗培南的患者，肝功能异常总发生率为 2.03%。本研究中美罗培南、比阿培南相关的组合均有肝功能异常，与说明书中记载的 ADR 信息具有一致性，提示临床应用此类药物时注意控制适应证、给药剂量与间隔时间，并监测给药期间的肝功能。

亚胺培南西司他丁及厄他培南分别在癫痫和精神异常等相关神经系统 ADR 都出现了阳性信号。国内外研究^[17-18]发现,亚胺培南西司他丁及厄他培南相关中枢神经系统 ADR 较为突出。碳青霉烯类抗菌药物诱导中枢神经系统 ADR 的机制为拮抗抑制性神经递质 γ -氨基丁酸受体^[19],主要的危险因素有高龄、肾功能不全和中枢神经疾病史等^[20-22],故临床指导用药时应个体化给药,以预防此类药物导致的中枢神经系统 ADR^[22]。

3.4 小结

本研究对 2 642 例碳青霉烯类抗菌药物相关 ADR 报告进行信号挖掘分析,获得的 ADR 累及系统/器官分布及 ADR 信号与药品说明书所记载的 ADR 一致。4 种非均衡性测量法联用对碳青霉烯类抗菌药物相关 ADR 进行信号挖掘,能够有效减少偏倚、降低假阳性信号数量,所得结果更具可靠性^[23]。由于本研究中帕尼培南倍他米隆报告数量较少,有待更多的数据来验证。

随着 ADR 监测力度不断提升,ADR 报告质量也在逐渐提高^[24],同时自发报告本身尚存在漏报率高、无法计算发生率等局限性,未来有必要对相关重点药品开展基于临床大样本真实世界证据的 ADR 主动监测研究,为临床提供更多参考。

参考文献

- 1 滕蒙蒙,孙丹,韩瑞英,等.碳青霉烯类在抗感染治疗中给药方案优化研究进展[J].中国药理学杂志,2020,55(21):1762-1767.[Teng MM, Sun D, Han RY, et al. Research progress on optimization of carbapenem dosage regimen in critically ill patients[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2020, 55(21): 1762-1767.] DOI: 10.11669/cpj.2020.21.003.
- 2 王艳玲,何瑞红,王丹,等.抗菌药物规范化给药频次现状调查及分析[J].临床合理用药杂志,2019,12(5):104.[Wang YL, He RH, Wang D, et al. Survey and analysis of the current status of standardised frequency of antimicrobial drug administration[J]. Journal of Clinical Rational Drug Use, 2019, 12(5): 104.] DOI: CNKI:SUN:PLHY.0.2019-05-190.
- 3 朱曼,凡超,郭代红,等.军队医院 1175 例抗感染药物严重药品不良反应/事件报告分析[J].中国药物应用与监测,2015,12(3):163-167.[Zhu M, Fan C, Guo DH, et al. Analysis of 1175 cases of serious adverse drug reactions/events reported for anti-infective drugs in military hospitals[J].

- Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2015, 12(3): 163-167.] DOI: CNKI:SUN:YWYY.0.2015-03-012.
- 4 刘晶,谢雁鸣,盖国忠,等.药品不良反应术语集 WHOART 与 MedDRA 的应用探析[J].中国中药杂志,2015,40(24):4728-4733.[Liu J, Xie YM, Gai GZ, et al. Application analysis of adverse drug reaction terminology WHOART and MedDRA[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2015, 40(24): 4728-4733.] DOI: 10.4268/cjcm.20152402.
- 5 郭代红,朱曼,徐元杰,等.信息化军队药物警戒系统的构建与应用[J].解放军药理学学报,2023,36(2):95-99.[Guo DH, Zhu M, Xu YJ, et al. Construction and application of informationized military drug surveillance system[J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2023, 36(2): 95-99.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2023.02.001.
- 6 侯永芳,王玲,郭秀花,等.信号检测在药品不良反应监测系统中的应用[J].中国药物警戒,2012,9(9):539-541.[Hou YF, Wang L, Guo XH, et al. Signal detection in the software for adverse drug reaction monitoring[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2012, 9(9): 539-541.] DOI: CNKI:SUN:YWJJ.0.2012-09-009.
- 7 张千,颜明明,赵晖,等.基于 FAERS 数据库芬戈莫德在多发性硬化患者中的肿瘤风险信号挖掘[J].药物流行病学杂志,2023,32(9):961-968.[Zhang Q, Yan MM, Zhao H, et al. Data mining of cancer risk associated with fingolimod in multiple sclerosis patients: based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(9): 961-968.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202309001.
- 8 赵媛媛,王屏,银洪汝.碳青霉烯类抗菌药物致不良反应文献分析[J].中国药房,2013,24(10):933-935.[Zhao YY, Yu P, Ying HR. Carbapenem antibacterial drugs induced adverse drug reaction[J]. China Pharmacy, 2013, 24(10): 933-935.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.27.
- 9 蒋荣猛,宋美华.关注特殊人群抗菌药物应用的安全性[J].药物不良反应杂志,2020,22(1):2-5.[Jiang RM, Song MH. Pay attention to the safety of application of antibacterials in special population[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2020, 22(1): 2-5.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2020.01.002.
- 10 倪文骥,熊琪,袁凤仪,等.亚胺培南/西司他丁致中枢神经系统不良反应的文献分析[J].中国临床保健杂志,2022,25(1):91-94.[Ni WQ, Xiong Q, Yuan FY, et

- al. Literature analysis of adverse drug reaction on central nervous system induced by imipenem/cilastatin[J]. Chinese Journal of Clinical Health Care, 2022, 25(1): 91–94.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2022.01.021.
- 11 王广飞, 李静, 卢金森, 等. 碳青霉烯类抗菌药物致药品不良反应报告 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(6): 830–832, 835. [Wang GF, Li J, Lu JM, et al. Reports of adverse drug reactions induced by carbapenem antibiotics[J]. Chinese Journal of Hospital Drug Evaluation and Analysis, 2017, 17(6): 830–832, 835.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2017.06.039.
- 12 陈聪聪, 董博. 某院 24 例亚胺培南 / 西司他丁不良反应报告分析 [J]. 中国处方药, 2021, 19(2): 61–62. [Chen CC, Dong B. Analysis of 24 adverse reactions of imipenem–cilastatin in a hospital[J]. Chinese Journal of Prescription Drugs, 2021, 19(2): 61–62.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2021.02.029.
- 13 唐春梅, 杨思芸, 詹阳洋, 等. 基于 FAERS 数据库的 3 种碳青霉烯类药物不良反应信号挖掘研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(12): 2576–2581. [Tang CM, Yang SY, Zhan YY, et al. Adverse drug reaction signals of 3 carbapenems based on the FAERS database[J]. Central South Pharmacy, 2021, 19(12): 2576–2581.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.12.019.
- 14 The U. S. Food and drug administration. MEROPENEM for injection AND SODIUM CHLORIDE injection, for intravenous use Labeling–Package Insert SUPPL–40[EB/OL]. (2018–06–05) [2023–07–01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202106s0071bl.pdf.
- 15 Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug–induced liver injury[J]. AAPS J, 2006, 8(1): E48–54. DOI: 10.1208/aapsj080106.
- 16 赵美, 党学良, 孙涛, 等. 美罗培南对住院患者肝功能影响的回顾性调查 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 933–935. [Zhao M, Dang XL, Sun T, et al. Retrospective analysis on liver function of patients used meropenem for injection[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(2): 933–935.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.02.005.
- 17 Ninan J, George GM. Imipenem–cilastatin–induced psychosis: a case report[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1): 107. DOI: 10.1186/s13256-016-0883-x.
- 18 任晓蕾, 詹轶秋, 张春燕, 等. 6 例厄他培南致神经系统不良反应报告分析 [J]. 中国医院用药评价与分
- 析, 2020, 20(2): 243–245. [Ren XL, Zhan YQ, Zhang CY, et al. Analysis of 6 cases of neurological adverse drug reactions induced by ertapenem[J]. Evaluation and Analysis of Drug Use in Chinese Hospitals, 2020, 20(2): 243–245.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.02.031.
- 19 Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta–lactam antibiotics: from bench to bedside[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24: 649–653. DOI: 10.1007/s10096-005-0021-y.
- 20 Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, et al. An update on adverse drug reactions related to β –lactam antibiotics[J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(5): 499–508. DOI: 10.1080/14740338.2018.1462334.
- 21 温爱萍, 李丹丹, 鲍晓龙. 亚胺培南 / 西司他丁致成人危重症患者中枢神经系统不良反应发生情况及其危险因素分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(2): 89–92. [Wen AP, Li DD, Bao XL. Occurrence and the risk factors of adverse drug reactions of central nervous system induced by imipenem/cilastatin in adult critically ill patients[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2019, 16(2): 89–92.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2019.02.008.
- 22 Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological adverse effects attributable to β –lactam antibiotics: a literature review[J]. Drug Saf, 2017, 40(12): 1171–1198. DOI: 10.1007/s40264-017-0578-2.
- 23 代菲, 舒丽芯, 储藏, 等. 简述分析几种信号监测方法在药物不良事件中的应用 [J]. 药学实践杂志, 2012, 30(5): 380–383. [Dai F, Shu LX, Chu C, et al. Brief analysis the application of several signal monitoring methods in adverse drug events[J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2012, 30(5): 380–383.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.05.018.
- 24 于洪礼, 逢瑜, 邵波, 等. 我国基本药物不良反应报告与监测情况浅析 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(8): 766–768, 775. [Yu HL, Pang Y, Shao B, et al. Current adverse drug reaction reporting and monitoring of essential medicines in china[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2021, 18(8): 766–768, 775.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.2021.08.14.

收稿日期: 2023 年 05 月 17 日 修回日期: 2024 年 01 月 15 日
本文编辑: 杨燕 周璐敏