

基于美国 FAERS 数据库的碳青霉烯类抗菌药物相关神经系统不良事件分析^Δ

肖 静^{1,2*}, 郭代红^{2#1}, 袁拥华^{1#2}, 高 奥², 李 鹏², 伏 安², 李海艳^{1,2}, 崔利强² (1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853)

中图分类号 R969.3;R978.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)01-0111-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.025



摘要 目的:探讨碳青霉烯类抗菌药物相关神经系统不良事件(nAE)的发生特点,挖掘风险信号,为临床合理用药提供参考。方法:提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中2004年第1季度至2023第4季度共80个季度的碳青霉烯类抗菌药物相关nAE报告,采用报告比值比、比例报告比、贝叶斯置信传播神经网络算法进行信号检测,对获取的风险信号进行分析比较。结果:共收集到碳青霉烯类抗菌药物相关nAE报告1 637份。nAE多发生于用药后10 d内,49.73%的患者(814例)年龄≥65岁,10.32%的患者(169例)死亡。与碳青霉烯类抗菌药物联合应用例次数排序靠前的药品有万古霉素、奥美拉唑、丙戊酸钠、对乙酰氨基酚等。检测出亚胺培南的nAE风险信号34个,美罗培南的nAE风险信号17个,厄他培南的nAE风险信号55个,包含部分新的危及生命的不良事件,如脑梗死、脑出血、脑脓肿及脑水肿等。上述3种碳青霉烯类抗菌药物相关nAE报告中,例次数最多的风险信号均为痫性发作,且癫痫相关风险信号均较多。结论:碳青霉烯类抗菌药物可能与多种nAE相关,特别是某些中枢神经系统症状(如癫痫、意识障碍等),临床用药时应密切关注高龄、肾功能减退、有中枢神经系统病史的高风险人群,以最大限度地减少神经毒性。

关键词 碳青霉烯类抗菌药物;神经系统不良事件;药品不良反应;信号挖掘

Analysis on Carbapenems-Related Neurological Adverse Events Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database^Δ

XIAO Jing^{1,2}, GUO Daihong², YUAN Yonghua¹, GAO Ao², LI Peng², FU An², LI Haiyan^{1,2}, CUI Liqiang² (1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Medical Supplies Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the characteristics of carbapenems-related neurological adverse events (nAE), and to mine the risk signals, so as to provide reference for clinical rational medication. **METHODS:** A total of 80 quarterly reports of carbapenems-related nAE from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2023 were extracted from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Signal detection was performed by using reporting odds ratio, proportional reporting ratio and Bayesian confidence propagation neural network algorithm, the risk signals obtained were analyzed and compared. **RESULTS:** A total of 1 637 reports of carbapenems-related nAE were collected. Most nAE occurred within 10 days after administration, 49.73% of patients (814 cases) aged ≥ 65 years old, and 10.32% of patients (169 cases) died. The drugs with the highest number of cases of combined application with carbapenems were vancomycin, omeprazole, sodium valproate and acetaminophen, etc. A total of 34 risk signals for imipenem-related nAE, 17 for meropenem-related nAE and 55 for ertapenem-related nAE were detected, including some of new life-threatening adverse events such as cerebral infarction, cerebral haemorrhage, cerebral abscess and cerebral edema. The risk signal with the highest number of reported cases were epileptic seizures for the above three kinds of carbapenems, and all had a higher number of epilepsy-related risk signals. **CONCLUSIONS:** Carbapenems may be associated with a variety of nAE, particularly certain central nervous system symptoms (such as epilepsy and consciousness disorders), close attention should be paid to high-risk populations with advanced age, renal hypofunction and history of central nervous system disorders in the clinic, so as to minimize the neurotoxicity.

KEYWORDS Carbapenems antibiotics; Neurological adverse events; Adverse drug reactions; Signal mining

Δ 基金项目:中国研究型医院学会专项基金资助项目(No. Y2023FH-YWPJ03)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:1129430255@qq.com

通信作者 1:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学与药物警戒。E-mail:guodh301@163.com

通信作者 2:副教授,硕士生导师。研究方向:综合治疗的机制研究。E-mail:yonghuayuanqc@163.com

碳青霉烯类抗菌药物属于β-内酰胺类,具有抗菌谱广、抗菌活性强、耐药率低的特点,是目前临床治疗多重耐药菌所致重症感染的主要药物^[1]。随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用,药物相关不良事件(AE)增加,亟需基于真实世界的安全性研究。本团队前期对碳青霉烯类抗菌药物相关不良反应进行了综合评价,发现其可导致多种神经系统不良反应^[2]。为进一步了解相关情况,本研究基于美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库^[3],对3种碳青霉烯类抗菌药物相关神经系统不良事件(nAE)的基本特征及发生特点进行总结,对相关nAE风险信号进行挖掘、分析,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源为美国FAERS数据库,提取2004年第1季度至2023年第4季度共80个季度的报告,根据美国FDA推荐的方法对重复数据进行筛查去重后^[4],得到19 569 518份报告。美国FDA共批准上市5种碳青霉烯类抗菌药物:亚胺培南西司他丁钠、亚胺培南瑞来巴坦、美罗培南、美罗培南法硼巴坦、厄他培南。本研究中以3种主要成分(亚胺培南、美罗培南、厄他培南)分类,根据药品通用名(亚胺培南“imipenem”,美罗培南“meropenem”,厄他培南“ertapenem”)及商品名(亚胺培南“PRIMAXIN、CILASTATIN SODIUM/IMIPENEM、IMIPENEM AND CILASTATIN、RECARBRIO”,美罗培南“MERREM、VABOMERE、MEROPENEM AND VABORBACTAM”,厄他培南“INVANZ、ERTAPENEM SODIUM”)进行检索,并筛选出以目标药物为首要怀疑药物的5 333份报告,涉及AE 14 891例次;其中nAE报告1 637份,涉及AE 2 990例次。

1.2 数据处理

美国FAERS数据库使用《国际医学用语词典》(MedDRA)对AE进行分类。本研究依据MedDRA 27.0,选取系统器官分类(SOC)中神经系统疾病及其不良事件首选术语(PT)对数据进行整理。其他药品及疾病基本信息参考《新编药理学》(第18版)^[5]、《神经病学》(第8版)^[6]。

1.3 统计学方法

运用MySQL 8.0、Microsoft Excel 2021和IBM SPSS Statistics 26.0软件对数据进行统计分析。数据挖掘采用报告比值比(ROR)、比例报告比(PRR)、贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)算法,评估3种碳青霉烯类抗菌药物与各nAE之间的关联,具体算法见表1^[7]。为尽可能地减少单独使用某一种算法带来的结果偏倚,降低风险信号的假阳性率,提高检测标准的阈值,本研究将同时满足3种算法的确认为生成1个有效信号。

2 结果

2.1 nAE报告基本信息

1 637份碳青霉烯类抗菌药物相关nAE报告中,亚胺培南459份,美罗培南275份,厄他培南903份,见表2。性别方面,除美罗培南的报告中女性多于男性外,另外2药均为男性多于女性;≥65岁患者占比最大(总占比为49.73%)。病例来源主要为美国(占28.65%),多数由卫生专业人员上报(占

表 1 数据挖掘方法		
算法	公式	筛选标准
ROR	$ROR=(a/b)/(c/d)$ $95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a\geq3, 95\%CI>1$
PRR	$PRR=\frac{a(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2=\frac{N(ad-bc -N/2)^2}{(a+b)(a+c)(b+c)(c+d)}, N=a+b+c+d$	$a\geq3, PRR\geq2, \chi^2\geq4$
BCPNN	$IC=\log_2 a(a+b+c+d)/[(a+b)(a+c)]$ $IC025=E(IC)-2\sqrt{V(IC)}$	$IC025>0$

注:IC为信息成分;IC025为IC的95%CI下限;E(IC)为IC期望;V(IC)为IC方差;a为目标药品发生目标AE的报告数量;b为目标药品发生其他AE的报告数量;c为非目标药品发生目标AE的报告数量;d为非目标药品发生其他AE的报告数量。

86.93%)。患者转归中,导致入院或住院时间延长占比最大(41.72%)。用药适应证主要为血流感染、肺部感染及尿路感染,其他因报告数相对较少未列出的适应证还包括脓毒症、子宫内膜炎、脑膜炎等。3种碳青霉烯类抗菌药物相关nAE常发生于用药后<10 d(占41.11%),其中亚胺培南发生nAE的中位时间为10(5~34) d,美罗培南为6(1~20) d,厄他培南为5(1~11) d。

2.2 联合用药

对3种碳青霉烯类抗菌药物的联合用药进行统计,单一用药时,厄他培南相关nAE占比最大(40.31%),亚胺培南次之(32.03%);而美罗培南与1~4种药物合用时相关nAE占比最大(41.82%),见表2。与3种碳青霉烯类抗菌药物联合应用的药物中,例次数排序靠前的有万古霉素、奥美拉唑、丙戊酸钠、对乙酰氨基酚和呋塞米等,见表3。

2.3 nAE风险信号

亚胺培南相关nAE报告共845例次,挖掘出34个风险信号,关联性最强的为瞳孔不等,有9种风险信号未载入药品说明书,例次数排序居前20位的nAE风险信号见表4。美罗培南相关nAE报告共425例次,挖掘出17个风险信号,关联性最强为癫痫持续状态,有10种风险信号未载入药品说明书,见表5。厄他培南相关nAE报告共1 720例次,挖掘出55个风险信号,关联性最强为短暂发作后消退的原因不明事件,有4种风险信号未载入药品说明书,例次数排序居前20位的nAE风险信号见表6。上述3种药物相关nAE报告中,例次数最多的风险信号均为痫性发作,且癫痫相关风险信号均较多。

3 讨论

3.1 基本特征

本研究中,碳青霉烯类抗菌药物相关nAE报告共1 637份,占该类药物AE报告总数(5 333份)的30.70%。一项流行病学研究结果显示,男性精神分裂症的发病率高于女性,而女性情绪症状多于男性^[8]。本研究中,仅美罗培南的女性报告数多于男性,由于无法获取发生率,故可能存在的性别差异有待进一步验证。49.73%的患者年龄≥65岁,该类药物主要经肾脏排泄,而高龄患者存在肾功能在内的身体各项机能的减退,较容易发生相关AE,提示临床对于高龄、肾功能减退的患者,应根据肌酐清除率及时调整药物剂量,避免相关AE发生^[9]。死亡病例占10.32%,其中亚胺培南的报告占比最大,表明其神经毒性较其他品种更大,与既往报道相符^[10]。本研

表 2 3 种碳青霉烯类抗菌药物相关 nAE 报告的基本信息								
特征	亚胺培南(<i>n</i> =459)		美罗培南(<i>n</i> =275)		厄他培南(<i>n</i> =903)		合计(<i>n</i> =1 637)	
	报告数/份	构成比/%	报告数/份	构成比/%	报告数/份	构成比/%	报告数/份	构成比/%
性别								
男性	224	48.80	116	42.18	497	55.04	837	51.13
女性	195	42.48	139	50.55	378	41.86	712	43.49
缺失	40	8.71	20	7.27	28	3.10	88	5.38
年龄/岁								
<18	19	4.14	45	16.36	29	3.21	93	5.68
18~<45	62	13.51	53	19.27	63	6.98	178	10.87
45~<65	121	26.36	82	29.82	166	18.38	369	22.54
≥65	188	40.96	74	26.91	552	61.13	814	49.73
缺失	69	15.03	21	7.64	93	10.30	183	11.18
病例来源								
美国	116	25.27	62	22.55	291	32.23	469	28.65
法国	68	14.81	16	5.82	165	18.27	249	15.21
日本	52	11.33	23	8.36	1	0.11	76	4.64
中国	51	11.11	18	6.55	80	8.86	149	9.10
英国	5	1.09	40	14.55	34	3.77	79	4.83
其他	167	36.38	116	42.18	332	36.77	615	37.57
报告者职业								
卫生专业人员	408	88.89	243	88.36	772	85.49	1423	86.93
消费者	40	8.71	20	7.27	116	12.85	176	10.75
缺失	11	2.4	12	4.36	15	1.66	38	2.32
不良反应结局								
死亡	86	18.74	34	12.36	49	5.43	169	10.32
导致入院或住院时间延长	158	34.42	90	32.73	435	48.17	683	41.72
危及生命	27	5.88	18	6.55	83	9.19	128	7.82
残疾	21	4.58	11	4.00	35	3.88	67	4.09
其他严重的医学事件	160	34.86	120	43.64	251	27.8	531	32.44
缺失	7	1.53	2	0.73	50	5.54	59	3.60
适应证(前5位)								
血流感染	290	63.18	40	14.55	119	13.18	449	27.43
肺部感染	59	12.85	54	19.64	69	7.64	182	11.12
尿路感染	19	4.14	30	10.91	298	33.00	347	21.20
腹腔感染	15	3.27	18	6.55	73	8.08	106	6.48
骨关节感染	6	1.31	19	6.91	74	8.19	99	6.05
发生时间(用药后)/d								
<10	122	26.58	92	33.45	459	50.83	673	41.11
10~<30	56	12.2	27	9.82	112	12.4	195	11.91
30~<60	26	5.66	13	4.73	21	2.33	60	3.67
60~<180	14	3.05	7	2.55	25	2.77	46	2.81
180~<360	14	3.05	6	2.18	12	1.33	32	1.95
≥360	13	2.83	2	0.73	16	1.77	31	1.89
缺失	214	46.62	128	46.55	258	28.57	600	36.65
联合用药/种								
0	147	32.03	54	19.64	364	40.31	565	34.51
1~4	146	31.81	115	41.82	260	28.79	521	31.83
5~9	100	21.79	99	36.00	153	16.94	352	21.50
≥10	66	14.38	7	2.55	126	13.95	199	12.16

表 3 3 种碳青霉烯类抗菌药物相关 nAE 的联合用药情况(例次数排序居前 10 位)								
亚胺培南(<i>n</i> =459)			美罗培南(<i>n</i> =275)			厄他培南(<i>n</i> =903)		
合用药物	例次数(%)	药物类别	合用药物	例次数(%)	药物类别	合用药物	例次数(%)	药物类别
万古霉素	50 (10.89)	糖肽类抗菌药物	万古霉素	48 (17.45)	糖肽类抗菌药物	对乙酰氨基酚	49 (5.43)	非甾体抗炎药
奥美拉唑	34 (7.41)	质子泵抑制剂	丙戊酸钠	35 (12.73)	抗癫痫药	呋塞米	45 (4.98)	利尿药
氯法齐明	33 (7.19)	抗麻风病药	头孢曲松	17 (6.18)	头孢菌素类抗菌药物	阿司匹林	38 (4.21)	非甾体抗炎药
利奈唑胺	36 (7.84)	噁唑烷酮类抗菌药物	奥美拉唑	16 (5.82)	质子泵抑制剂	泮托拉唑	36 (3.99)	质子泵抑制剂
德拉马尼	28 (6.10)	抗结核病药	泼尼松龙	15 (5.45)	糖皮质激素类	奥美拉唑	34 (3.77)	质子泵抑制剂
环丙沙星	25 (5.45)	喹诺酮类抗菌药物	头孢他啶	14 (5.09)	头孢菌素类抗菌药物	氨氯地平	31 (3.43)	钙通道阻滞剂
阿米卡星	20 (4.36)	氨基糖苷类抗菌药物	呋塞米	14 (5.09)	利尿药	万古霉素	29 (3.21)	糖肽类抗菌药物
贝达喹啉	22 (4.79)	抗结核病药	阿米卡星	13 (4.73)	氨基糖苷类抗菌药物	氟康唑	23 (2.55)	三唑类抗真菌药
呋塞米	21 (4.58)	利尿药	地西洋	13 (4.73)	苯二氮卓类抗焦虑药	磺胺甲噁唑	22 (2.44)	磺胺类抗菌药物
甲硝唑	17 (3.70)	硝基咪唑类抗菌药物	左乙拉西坦	12 (4.36)	抗癫痫药	甲氧氯普胺	20 (2.21)	促胃肠动力药

究中,亚胺培南适应证为血流感染的报告占比>60%,推测其原因,一方面,血流感染是危及生命的全身感染性疾病,本身更容易导致 nAE;另一方面,亚胺培南对于引发该类感染的主要病原菌(革兰阳性菌)的抗菌效应显著优于其他品种,可能更优

先选用亚胺培南^[11-12]。nAE 发生时间显示,应特别关注患者用药后<10 d 的神经系统表现。另外,本研究还发现亚胺培南瑞来巴坦相关 nAE 报告 6 份、美罗培南法硼巴坦相关 nAE 报告 2 份,这 2 种复方制剂目前还未在国内上市,根据张梦

表 4 亚胺培南相关 nAE 风险信号 (例次数排序居前 20 位)

序号	nAE	例次数	ROR 法		PRR 法		BCPNN 法	
			ROR	95%CI	PRR	χ^2	IC	IC025
1	痫性发作	218	28.77	25.11 ~ 32.97	27.56	5 551.68	4.62	4.41
2	癫痫	44	18.99	14.11 ~ 25.55	18.83	724.46	3.75	3.32
3	全身强直阵挛性癫痫发作	38	18.63	13.54 ~ 25.63	18.49	610.78	3.67	3.21
4	意识丧失 *	30	2.83	1.97 ~ 4.05	2.82	33.43	1.41	0.89
5	癫痫持续状态	23	26.62	17.67 ~ 40.10	26.51	538.32	3.68	3.09
6	意识水平下降 *	20	6.12	3.95 ~ 9.50	6.10	80.32	2.30	1.66
7	意识状态改变 *	16	9.54	5.84 ~ 15.59	9.52	113.55	2.66	1.96
8	激越	13	2.12	1.23 ~ 3.65	2.12	6.59	0.97	0.20
9	神经毒性	11	9.29	5.14 ~ 16.80	9.28	73.12	2.46	1.62
10	呼吸抑制 *	10	10.33	5.55 ~ 19.21	10.31	74.99	2.48	1.61
11	脑梗死 *	10	4.44	2.39 ~ 8.25	4.43	23.25	1.76	0.88
12	脑病	9	4.94	2.57 ~ 9.51	4.94	24.45	1.82	0.91
13	肌阵挛	8	8.55	4.27 ~ 17.12	8.54	45.96	2.22	1.25
14	部分性癫痫发作	8	19.02	9.51 ~ 38.06	18.99	118.80	2.66	1.70
15	抽动 *	8	18.70	9.35 ~ 37.42	18.67	116.57	2.65	1.69
16	大脑海出血 *	8	2.57	1.28 ~ 5.14	2.57	6.17	1.13	0.16
17	发作后状态	7	76.95	36.66 ~ 161.52	76.84	448.37	2.87	1.85
18	脑水肿 *	7	6.67	3.17 ~ 14.05	6.67	28.28	1.96	0.94
19	硬脑膜外脓肿 *	6	89.66	40.24 ~ 199.77	89.55	437.69	2.71	1.62
20	中毒性脑病	6	17.23	7.74 ~ 38.37	17.21	76.02	2.38	1.28

注：“*”表示未载入药品说明书中的 AE。

表 5 美罗培南相关 nAE 风险信号

序号	nAE	例次数	ROR 法		PRR 法		BCPNN 法	
			ROR	95%CI	PRR	χ^2	IC	IC025
1	痫性发作	46	6.31	4.72 ~ 8.43	6.26	198.13	2.49	2.07
2	癫痫	24	11.11	7.44 ~ 16.60	11.06	209.56	2.98	2.40
3	意识水平下降	19	6.27	3.99 ~ 9.84	6.25	78.57	2.31	1.66
4	脑病	18	10.68	6.72 ~ 16.97	10.64	147.67	2.82	2.15
5	癫痫持续状态	17	21.17	13.14 ~ 34.09	21.10	305.25	3.32	2.63
6	昏迷 *	13	3.70	2.14 ~ 6.37	3.69	22.86	1.63	0.86
7	神经毒性	11	10.01	5.54 ~ 18.10	9.99	80.23	2.51	1.68
8	味觉倒错 *	11	2.01	1.11 ~ 3.64	2.01	4.62	0.89	0.06
9	肌阵挛 *	10	11.52	6.20 ~ 21.44	11.50	85.62	2.56	1.68
10	全身强直阵挛性癫痫发作	9	4.72	2.45 ~ 9.08	4.71	22.75	1.78	0.87
11	神经系统病变 *	8	3.39	1.69 ~ 6.79	3.39	11.18	1.42	0.46
12	肌肉痉挛状态 *	7	6.64	3.16 ~ 13.95	6.64	28.10	1.96	0.94
13	肌肉强直 *	5	5.10	2.12 ~ 12.25	5.09	12.61	1.60	0.42
14	脑水肿 *	4	4.11	1.54 ~ 10.95	4.10	6.54	1.34	0.05
15	口部感觉异常 *	4	4.01	1.50 ~ 10.69	4.01	6.27	0.13	0.03
16	脑积水 *	3	6.80	2.19 ~ 21.11	6.80	9.61	1.47	0.03
17	脑脓肿 *	3	17.41	5.61 ~ 54.03	17.40	31.38	1.77	0.33

注：“*”表示未载入药品说明书中的 AE。

等^[13]、Rubino 等^[14]的研究,上述 2 种药物的安全性分别与亚胺培南、美罗培南类似,且目前上报的 AE 较少,故本研究未单独统计。但是,这 2 种药物为日益严重的多重耐药菌感染的治疗提供了新的选择,有条件的情况下,应开展更深入的研究对其安全性进行评估。

3.2 联合用药分析

既往文献提示,以碳青霉烯类抗菌药物为基础的联合治疗能够降低耐药菌感染患者的死亡率^[15],但也可增加 nAE 的发生风险^[10]。万古霉素常被联合用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌严重感染^[16]。本研究中,与亚胺培南、美罗培南联合应用的药物中,万古霉素例次数排序均居第 1 位。万古霉素本身肾毒性较强,一项纵向研究结果表明,联合应用碳青霉烯类抗菌药物是万古霉素相关急性肾损伤的独立危险因素,故推测二者联合应用后肾功能可能减退,继而导致神经毒性的产生^[17]。其他肾毒性较强的合用药物包括呋塞米、阿米卡星、磺胺甲噁唑,例次数排序均居前 10 位,在用药过程中也需提高警惕。与厄他培南联合应用的药物中,非甾体抗炎药例次数排序靠前。

非甾体抗炎药可抑制前列腺素而导致肾血流量减少,由此推测其可导致碳青霉烯类抗菌药物血药浓度升高而产生神经毒性^[18];但也有研究报告,其可预防认知障碍的发展^[19]。因此,相关作用机制仍需进一步研究。丙戊酸钠、地西泮、左乙拉西坦为抗癫痫药,在与美罗培南联合应用的药物中其例次数排序居前 10 位,可能是因其神经毒性较低,被优先用于癫痫患者^[12]。需要注意的是,本研究发现 35 例美罗培南联合丙戊酸钠的病例中,22 例明确提示因丙戊酸钠血药浓度低于治疗水平从而出现癫痫、抽搐等症状,与既往研究报道一致^[20]。碳青霉烯类抗菌药物可降低丙戊酸钠血药浓度从而导致癫痫发作率升高,而美罗培南的影响最大。另外,在 Bede 等^[21]的研究中,1 例患者在丙戊酸钠血药浓度下降后停用美罗培南并增加丙戊酸钠的给药剂量,其血药浓度仍在 4 周后才恢复,表明美罗培南对丙戊酸钠血药浓度可能有较持久的影响,提示在碳青霉烯类抗菌药物使用期间,联合应用其他抗癫痫药可能更可取。使用碳青霉烯类抗菌药物的患者基础疾病危重,临床应个体化选择联合用药,尽可能避免药物相互作用及毒性累积导

表 6 厄他培南相关 nAE 风险信号 (例次数排序前 20 位)

序号	nAE	例次数	ROR 法		PRR 法		BCPNN 法	
			ROR	95%CI	PRR	χ^2	IC	IC025
1	痫性发作	215	26.97	23.52 ~ 30.92	25.90	5 120.57	4.54	4.33
2	意识模糊状态	215	16.51	14.4 ~ 18.92	15.87	2 984.87	3.89	3.69
3	癫痫	82	34.00	27.32 ~ 42.29	33.48	2 546.05	4.59	4.26
4	脑病	59	31.24	24.16 ~ 40.39	30.90	1 673.90	4.36	3.99
5	激越	55	8.62	6.61 ~ 11.24	8.54	358.80	2.91	2.52
6	癫痫持续状态	44	48.81	36.25 ~ 65.70	48.41	1 988.53	4.56	4.12
7	肌阵挛	42	43.17	31.85 ~ 58.52	42.84	1 669.35	4.44	3.99
8	肌无力	39	3.78	2.76 ~ 5.18	3.76	76.31	1.81	1.35
9	嗜睡	38	2.34	1.70 ~ 3.21	2.33	27.49	1.17	0.70
10	全身强直阵挛性癫痫发作	38	17.74	12.89 ~ 24.42	17.62	578.71	3.63	3.16
11	震颤	37	2.67	1.93 ~ 3.69	2.66	36.72	1.35	0.88
12	构音不良 *	34	10.16	7.25 ~ 14.23	10.10	269.65	3.00	2.51
13	意识丧失 *	29	2.60	1.81 ~ 3.75	2.59	26.91	1.30	0.77
14	中毒性脑病	26	71.71	48.73 ~ 105.54	71.36	1 724.74	4.30	3.75
15	言语障碍 *	23	4.77	3.17 ~ 7.19	4.76	64.58	2.04	1.45
16	神经毒性	20	16.14	10.40 ~ 25.04	16.08	267.71	3.23	2.59
17	困倦	18	3.77	2.37 ~ 5.99	3.76	33.83	1.47	0.74
18	意识水平下降	17	4.96	3.08 ~ 7.98	4.94	49.61	2.02	1.34
19	运动障碍	16	4.44	2.72 ~ 7.25	4.43	39.10	1.88	1.18
20	昏迷 *	15	3.77	2.27 ~ 6.26	3.76	27.76	1.68	0.96

注：“*”表示未载入药品说明书中的 AE。

致的严重 nAE。

3.3 风险信号分析

本研究结果显示,3 种碳青霉烯类抗菌药物与中枢神经系统(CNS)相关的风险信号均较多(如癫痫、意识障碍、言语障碍、CNS 感染等),与文献报道一致^[9-10]。另外,值得注意的是,3 种碳青霉烯类抗菌药物相关 nAE 报告中例次数最多的风险信号均为痫性发作,且癫痫相关风险信号均较多,可见癫痫与碳青霉烯类抗菌药物有强相关性。有文献报道,老年癫痫患者的病死率可达 3.45%~42%^[22]。而本研究的 169 份死亡报告中,有 59 份出现癫痫症状(占 34.91%)。由于癫痫表现为突然发作,且严重时可危及生命(如全身强直阵挛性癫痫发作),故临床在患者出现相关症状时应尽快识别并救治,苯二氮草类药物对 γ -氨基丁酸表现出与碳青霉烯类抗菌药物相反的增强效应,可作为治疗相关癫痫发作的一线药物^[10]。本团队前期研究中未挖掘出与美罗培南相关的 nAE 风险信号^[2],这与本研究挖掘结果存在差异,可能与 2 项研究的纳入与排除标准存在差异且美罗培南神经毒性相对较小有关,这也与本研究来源于我国的美罗培南病例仅 18 例相符。但根据本研究的挖掘结果,美罗培南仍可能导致严重的 nAE,仍需进一步探究。本研究中,最严重的风险信号脑死亡与亚胺培南相关,其他可危及生命的风险信号包括脑梗死、脑出血、脑脓肿及脑水肿等,但在药品说明书中均未提及,需持续关注并予以更新。其中,硬脑膜外脓肿、脑脓肿的信号值分别在亚胺培南、美罗培南的挖掘结果中居第 2 位。脑脓肿是一种罕见但危及生命的 CNS 感染,年死亡率可高达 20%^[23];多重耐药菌感染为该病的危险因素之一^[24],根据亚胺培南、美罗培南的用药指征,该风险信号也可能由此因素产生。相较于其他品种,厄他培南的半衰期更长(4 h)且具有高血浆蛋白结合率,1 日仅需给药 1 次,这可能导致临床的选用倾向,用药增加继而产生上报的 AE 数量更多的结果,而低蛋白血症患者厄他培南相关 nAE 的发生风险也会相应增加^[10]。

3.4 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性:美国 FAERS 数据库中临床信

息缺失较多,且上报人中存在非卫生专业人员,故不能确定药物与 AE 间的因果关联,以及获取准确的发生率、危险因素。考虑到 nAE 的症状表现多样且特异性差,人工筛选效率低且容易遗漏,有必要进一步开展基于医院信息系统(HIS)的 AE 自动监测评价真实世界研究,高效精准地挖掘疑似病例,提高研究效率^[25]。

综上所述,本研究基于美国 FAERS 数据库对 3 种碳青霉烯类抗菌药物相关 nAE 进行信号挖掘,相关 nAE 信号多表现为以癫痫、意识障碍、言语障碍及 CNS 感染为主 CNS 症状;有必要对碳青霉烯类抗菌药物相关 CNS 不良事件开展进一步的真实世界自动监测研究,以明确相关的因果关联性、发生率及危险因素,为临床安全用药提供更多参考。

参考文献

[1] EL-GAMAL M I, BRAHIM I, HISHAM N, et al. Recent updates of carbapenem antibiotics[J]. Eur J Med Chem, 2017, 131: 185-195.

[2] 李海艳,郭代红,袁拥华,等. 2642 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[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(3): 251-258.

[3] 焦敏,滕威,沈皓,等. 基于 FAERS 数据库的达雷妥尤单抗相关药品不良反应信号挖掘[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(12): 1528-1531, 1536.

[4] REN X Y, ZHANG G M, LI G H, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-induced nervous system toxicity: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system database[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 10.

[5] 陈新谦,金有豫,汤光. 陈新谦 新编药理学[M]. 18 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:65-69.

[6] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:3-18.

[7] KUBOTA K, KOIDE D, HIRAI T. Comparison of data mining methodologies using Japanese spontaneous reports [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004, 13(6): 387-394.

[8] OCHOA S, USALL J, COBO J, et al. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature

review[J]. Schizophr Res Treatment, 2012, 2012: 916198.

[9] 卢京川, 王嘉熙, 郭代红, 等. 863 例药物相关严重神经系统不良反应自发报告分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(7): 444-447, 453.

[10] MILLER A D, BALL A M, BOOKSTAVEN P B, et al. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(4): 408-423.

[11] 周梦兰, 杨启文, 于淑颖, 等. 血流感染流行病学研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(2): 212-217.

[12] 张伟. 某三甲医院美罗培南、亚胺培南西司他丁、厄他培南的用药合理性[J]. 中国处方药, 2022, 20(5): 47-49.

[13] 张梦, 朱春媚, 滕健皓, 等. 三联抗菌新药 Recarbrio 治疗复杂腹腔感染的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(7): 655-663.

[14] RUBINO C M, BHAVNANI S M, LOUITT J S, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of meropenem-vaborbactam in subjects with chronic renal impairment[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3): e02103-e02117.

[15] CHEN J, MA H, HUANG X M, et al. Risk factors and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary-care hospital in China: an eight-year retrospective study[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2022, 11(1): 161.

[16] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 34-35.

[17] KUNMING P, CAN C, ZHANGZHANG C, et al. Vancomycin associated acute kidney injury: a longitudinal study in China[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 632107.

[18] WIERZBIŃSKI P, HUBSKA J, HENZLER M, et al. Depressive and other adverse CNS effects of fluoroquinolones [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(8): 1105.

[19] CÔTÉ S, CARMICHAEL P H, VERREAULT R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2012, 8(3): 219-226.

[20] KOECK J A, HILGARTH H, VON AMELN-MAYERHOFER A, et al. Clinically relevant interactions with anti-infectives on intensive care units-a multicenter Delphi study[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(11): 1330.

[21] BEDE P, LAWLOR D, SOLANKI D, et al. Carbapenems and valproate: a consumptive relationship[J]. Epilepsia open, 2017, 2(1): 107-111.

[22] 时霄冰, 柏秀娟, 郭艳娥, 等. 老年惊厥性癫痫持续状态临床分析及死亡危险因素研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(5): 499-502.

[23] BODILSEN J, DALAGER-PEDERSEN M, VAN DE BEEK D, et al. Incidence and mortality of brain abscess in Denmark: a nationwide population-based study[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(1): 95-100.

[24] PENG N, FU L Z, LIANG X H, et al. Risk factors of brain abscess in neonatal meningitis: a propensity score-matched study[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(5): 2215-2223.

[25] GUO H L, LI P, GUO D H, et al. Analysis of clinical characteristics and automatic monitoring of drug-induced arrhythmias in 167, 546 inpatients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2023, 79(6): 759-765.

(收稿日期:2024-04-22 修回日期:2024-06-24)

(上接第 110 页)

[13] MATTHYS A, DEMERET S, LECLERCQ D, et al. Anti-PD-L1 therapy-associated hypophysitis and limbic encephalitis [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(12): 1807-1808.

[14] VAGHI G, VEGEZZI E, BINI P, et al. A case of anti-Ma2 encephalitis presenting with pendular torsional nystagmus [J]. Cerebellum, 2024, 23(3): 1249-1253.

[15] MOSS T T, STAVEM K, AANDAHL A, et al. Case report: limbic encephalitis following treatment with durvalumab for small-cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1278761.

[16] REN H T, FAN S Y, ZHAO Y H, et al. The changing spectrum of antibody-mediated encephalitis in China [J]. J Neuroimmunol, 2021, 361: 577753.

[17] 吴汀溪, 续畅, 张杨, 等. 基于美国不良反应自发性呈报系统数据库对免疫检查点抑制剂致免疫相关性脑炎的分析[J]. 中国医药导报, 2023, 20(13): 156-160.

[18] CHUNG M, JAFFER M, VERMA N, et al. Immune checkpoint inhibitor induced anti-glutamic acid decarboxylase 65 (anti-GAD 65) limbic encephalitis responsive to intravenous immunoglobulin and plasma exchange[J]. J Neurol, 2020, 267(4): 1023-1025.

[19] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版)[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(9): 931-949.

[20] SANCHIS-BORJA M, RICORDEL C, CHIAPPA A M, et al. Encephalitis related to immunotherapy for lung cancer: analysis of a multicenter cohort[J]. Lung Cancer, 2020, 143: 36-39.

[21] MIKAMI T, LIAW B, ASADA M, et al. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database[J]. J Neurooncol, 2021, 152(1): 135-144.

[22] VELASCO R, VILLAGRÁN M, JOVÉ M, et al. Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(7): 864-873.

[23] FAN S Y, REN H T, ZHAO L, et al. Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2020, 16(6): 291-298.

[24] VALENCIA-SANCHEZ C, SECHI E, DUBEY D, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated central nervous system autoimmunity [J]. Eur J Neurol, 2023, 30(8): 2418-2429.

[25] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2022, 33(12): 1217-1238.

[26] 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关神经不良反应诊治中国专家共识(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(9): 935-941.

[27] XUE H F, GUO X C, JIANG Y S, et al. Comparing clinical features, severity and prognosis of autoimmune encephalitis and with and without oligoclonal bands [J]. Front Neurol, 2024, 14: 1281276.

(收稿日期:2024-05-16 修回日期:2024-08-15)