

基于报告比值比法对利奈唑胺安全警戒信号的挖掘与评价[△]

唐学文^{1*}, 贾运涛², 田晓江¹, 季欢欢², 董志^{1#} (1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属儿童医院药学部/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

中图分类号 R969.3; R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2779-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.12

摘要 目的: 挖掘和评价利奈唑胺上市后的安全警戒信号, 为临床合理用药提供参考。方法: 采用报告比值比法(ROR)对FDA公共数据开放项目(OpenFDA)2004—2016年第二季度的药物不良事件(ADE)报告数据进行利奈唑胺警戒信号检测, ROR值95%置信区间(CI)下限 >1 提示出现警戒信号。结果: 纳入分析的6 828 534份ADE报告中, 以利奈唑胺为怀疑药物的ADE报告7 224份。ADE上报数排序前10位分别为血小板减少症、药物相互作用、血小板减少、恶心、贫血、5-羟色胺综合征、腹泻、热病、药物无效、呕吐。经ROR法检测数量排序前200位ADE报告, 共得到120个警戒信号, 涉及18个系统器官分类, ADE信号数量按系统器官分类排序前5位分别为医学检查、神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病、代谢及营养类疾病、心脏器官病症, 其中有临床参考意义的高风险信号包括视神经病变(ROR=56.33)42例、5-羟色胺综合征(ROR=52.86)350例、乳酸性酸中毒(ROR=18.30)162例、心内膜炎(ROR=15.38)31例、血小板减少症(ROR=14.29)566例、骨髓衰竭(ROR=14.20)122例、全血细胞减少症(ROR=11.92)261例、弥散性血管内凝血(ROR=10.91)86例、中毒性表皮坏死松解症(ROR=9.06)58例等。ADE报告数量男性略多于女性, ≥ 45 岁年龄组ADE上报数显著多于低年龄组。结论: 对OpenFDA数据库进行利奈唑胺警戒信号的检测和分析, 可有效地为后续药物警戒工作提供参考。

关键词 利奈唑胺; 数据挖掘; 药品不良事件; 警戒信号

Excavation and Evaluation of Security Alert Signals of Linezolid Based on Reporting Odds Ratio Method

TANG Xuewen¹, JIA Yuntao², TIAN Xiaojiang¹, JI Huanhuan², DONG Zhi¹ (1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To excavate and evaluate the security alert signals of linezolid after marketing, and to provide reference for rational drug use in clinic. METHODS: The reporting odds ratio (ROR) method was used to excavate the security alert signals from the adverse drug events (ADE) data in the OpenFDA platform of FDA during second quarter of 2004-2016. The lower limit of 95% CI >1 was regarded as suggestive of ADE alert signal. RESULTS: A total of 6 828 534 reports were extracted, among which there were 7 224 reports mainly induced by linezolid. Top 10 ADE reports were thrombocytopenia, drug interaction, thrombocytopenia, nausea, anaemia, serotonin syndrome, diarrhoea, pyrexia, drug ineffective, vomiting. After the detection of top 200 ADE reports by ROR method, 120 signals related to 18 system organ class (SOC) were identified. Top 5 ADE signals in turn by SOC were medical examination, nervous system disorders, blood and lymphatic system disorders, metabolism and nutrition disorders, cardiac disorders. The high risk signals with clinical reference value included 42 cases of optic neuropathy (ROR=56.33), 350 cases of serotonin syndrome (ROR=52.86), 162 cases of lactic acidosis (ROR=18.30), 31 cases of endocarditis (ROR=15.38), 566 cases of thrombocytopenia (ROR=14.29), 122 cases of bone marrow failure (ROR=14.20), 261 cases of panhematopenia (ROR=11.92), 86 cases of disseminated intravascular coagulation (ROR=10.91), 58 cases of toxic epidermal necrolysis (ROR=9.06), etc. As for ADE reports, male was slightly higher than female, and the patients in age group of ≥ 45 reported evidently more compared to younger age group. CONCLUSIONS: By detecting and evaluating alert signals of linezolid through OpenFDA platform, we could effectively lay the foundation for further research of pharmacovigilance.

KEYWORDS Linezolid; Data mining; ADE; Alert signals

[△] 基金项目: 重庆市社会民生科技创新专项(No.cstc2016shmszx130048)

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 药事管理。电话: 023-63619303。E-mail: 553972957@qq.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 药理学、药事管理。电话: 023-63619303。E-mail: zhidong073@hotmail.com

药品不良反应报告是上市后再评价的重要途径, 可以反映药品在实际使用中的安全性。在药物警戒不良反应监测领域, 数据挖掘主要应用于描述人群分布和药物使用情况, 以及药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)信号的发现与筛选。采用适当的信号挖掘技术或方法对药物不良事件(Adverse drug event, ADE)/ADR

自发呈报数据库进行数据挖掘,可较早地发现潜在的ADE/ADR信号,及时进行药品上市后安全性再评价。利奈唑胺在2000年4月由美国FDA批准上市,2007年引进我国并广泛使用,属于新型噁唑烷酮类抗菌药物^[1]。目前,国内涉及利奈唑胺相关ADR多为个案报告,缺乏大规模上市后安全性再评价研究,本文拟通过数据挖掘技术,对美国FDA不良事件报告系统(Adverse events reporting system, FAERS)中利奈唑胺相关的ADE警戒信号进行分析,探讨利奈唑胺在临床广泛范围内使用的安全性问题。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于美国FDA公共数据开放项目(OpenFDA)数据平台^[2]。OpenFDA旨在向大众提供FDA公共数据,包括药品、医疗器械、食品等信息,其ADE报告原始数据由FAERS导入。FAERS数据库采用人用药品注册技术国际协调会议(ICH)国际医学用语词典(MedDRA)首选术语(Preferred term, PT)对ADE进行编码统计,其ADE原始报告规整程度高,数据结构化,可用信息量极大^[3]。选取FAERS数据库2004—2016年第二季度所有ADE报告进行挖掘,数据提取采用visualizeFDA (www.visualizefda.com/fda/Drugs/Adverse-Events)可视化分析工具,该分析站点通过对接应用程序接口(Application program interface, API)直接提取OpenFDA数据库中结构化的ADE报告信息,提取效率高且准确。为保证ADE数据提取的完整性,纳入所有含通用名为利奈唑胺(Linezolid)的ADE报告,得到利奈唑胺为怀疑药物的ADE原始报告进行信号分析。

1.2 警戒信号检测方法

本研究信号挖掘算法采用报告比值比法(Reporting odds ratio, ROR),该方法首先由荷兰药物警戒中心Lar-eb实验室提出,属于比值失衡测量法,具有偏倚较少、灵敏度较高等特点,应用广泛^[4-5]。本研究警戒信号检测标准:(1)ADE报告数量 ≥ 3 例, < 3 例的报告对于临床实际意义不大。(2)ROR值95%可信区间(CI)下限 > 1 。

1.3 数据处理

查询ADE报告中患者对应用药信息及临床特征,采用描述性统计方法对患者年龄、性别、用药适应证等信息进行分析。

2 结果

2.1 利奈唑胺ADE上报情况和患者基本信息

提取FAERS数据库2004—2016年第二季度上报数据,共得到6 828 534份ADE报告,其中利奈唑胺为怀疑药物的ADE患者报告7 224份,占全部ADE报告的0.106%,各年度利奈唑胺ADE报告数量及趋势见图1。年龄构成中男性3 389例(46.9%),女性2 790例(38.6%),性别不详1 045例(14.5%)。按照未成年(≤ 17 岁)、青年(18~44岁)、中年(45~64岁)、老年(65~

85岁)及高龄老年(> 85 岁)分组,结果见图2。利奈唑胺用药适应证上报数前20位见表1。



图1 ADE报告上报数年度分布

Fig 1 Annual distribution of ADE reports number

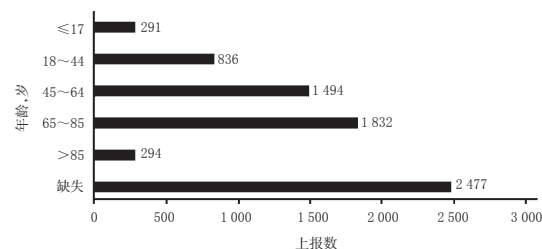


图2 ADE报告年龄分布

Fig 2 Age distribution of ADE reports

表1 利奈唑胺用药适应证上报数前20位

Tab 1 Top 20 indications of ADE reports associated with linezolid

用药适应证	上报数	说明书存在情况(是/否)
葡萄球菌感染	914	是
感染	349	是
肺炎	335	是
肠球菌感染	253	是
抑郁	223	否
脓毒症	218	是
骨髓炎	206	否
预防用药	194	否
葡萄球菌肺炎	179	是
疼痛	167	否
高血压	164	否
蜂窝组织炎	135	是
肺结核	121	否
尿路感染	118	否
金黄色葡萄球菌败血症	101	是
心内膜炎	100	否
发热	92	否
急性髓性白血病	90	否
细菌感染	82	是
菌血症	75	是

2.2 警戒信号检测结果

ADE上报数排序前10位分别为血小板减少症、药物相互作用、血小板减少、恶心、贫血、5-羟色胺综合征、腹泻、热病、药物无效、呕吐。统计上述对应10 926个ADE中数量排序前200位ADE,信号筛选后排除感染及侵染系统自身原发疾病,经ROR法共检测出120个利奈唑胺警戒信号,利用BioPortal工具(<http://purl.bioontology.org/ontology/MEDDRA>)查询各信号对照的国际医学用语词典(MedDRA)术语集系统器官分类(System organ class, SOC),共涉及18个SOC,对应10 926例次

ADE(注:1份报告可能涉及多个ADE信号,故计数>报告数),ADE信号数量按系统器官分类排序前5位分别为医学检查、神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病、代谢及营养类疾病、心脏器官病症,其中有临床参考意义的高风险信号包括视神经病变(ROR=56.33)42例、5-羟色胺综合征(ROR=52.86)350例、乳酸性酸中毒(ROR=18.30)162例、心内膜炎(ROR=15.38)31例、血小板减少症(ROR=14.29)566例、骨髓衰竭(ROR=14.20)122例、全血细胞减少症(ROR=11.92)261例、弥散性血管内凝血(ROR=10.91)86例、中毒性表皮坏死松解症(ROR=9.06)58例等。利奈唑胺警戒信号SOC分类见图3,利奈唑胺各系统警戒信号检测结果见表2。

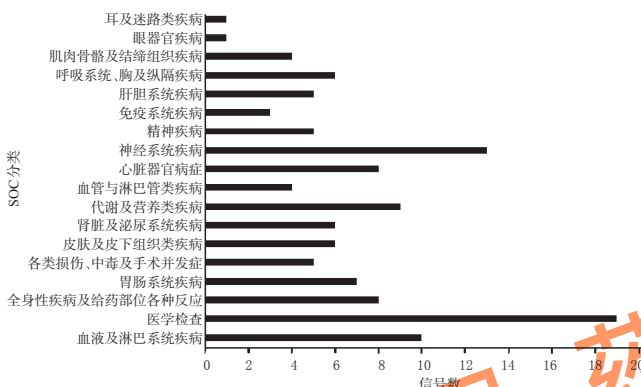


图3 利奈唑胺警戒信号SOC分类

Fig 3 SOC classification of alert signals of linezolid

表2 利奈唑胺各系统警戒信号检测结果

Tab 2 Results of signal detection associated with linezolid in specific system

警戒信号	上报数	ROR 值	95% CI
血液及淋巴系统疾病(Blood and lymphatic system disorders)			
血小板减少症(thrombocytopenia)	566	14.29	(13.11, 15.58)
骨髓衰竭(bone marrow failure)	122	14.20	(11.86, 17.01)
全血细胞减少症(pancytopenia)	261	11.92	(10.52, 13.49)
弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation)	86	10.91	(8.51, 13.51)
嗜酸性粒细胞增多(eosinophilia)	46	7.55	(5.64, 10.10)
贫血(anaemia)	351	4.33	(3.89, 4.83)
白细胞减少症(leukopenia)	71	3.71	(2.94, 4.96)
白细胞增多(leukocytosis)	30	3.71	(2.59, 5.31)
发热性嗜中性粒细胞减少(febrile neutropenia)	62	2.98	(2.33, 3.80)
中性粒细胞减少症(neutropenia)	100	2.61	(2.15, 3.19)
神经系统疾病(Nervous system disorders)			
视神经病变(optic neuropathy)	42	56.33	(41.23, 76.96)
多发性神经病(polyneuropathy)	29	8.99	(6.23, 12.96)
外周神经病变(neuropathy peripheral)	146	5.27	(4.47, 6.21)
脑病(encephalopathy)	34	3.59	(2.56, 5.03)
抑郁意识水平(depressed level of consciousness)	45	2.62	(1.96, 3.52)
刺激反应迟钝(unresponsive to stimuli)	27	2.32	(1.59, 3.39)
味觉障碍(dysgeusia)	72	2.05	(1.63, 2.59)
兴奋(agitation)	73	2.01	(1.60, 2.53)
脑溢血(cerebral haemorrhage)	28	1.79	(1.24, 2.60)
昏迷(coma)	34	1.66	(1.19, 2.33)
视力降低(visual acuity reduced)	37	1.55	(1.12, 2.15)
震颤(tremor)	112	1.51	(1.25, 1.81)
视力模糊(vision blurred)	72	1.29	(1.02, 1.62)

续表2

Continued Tab 2

警戒信号	上报数	ROR 值	95% CI
心脏器官病症(Cardiac disorders)			
心内膜炎(endocarditis)	31	15.38	(10.78, 21.94)
室性心动过速(ventricular tachycardia)	32	3.97	(2.80, 5.62)
心动过速(tachycardia)	97	2.69	(2.20, 3.29)
肺水肿(pulmonary oedema)	48	2.41	(1.82, 3.21)
心力衰竭(cardiac failure)	68	2.16	(1.70, 2.74)
心律失常(arrhythmia)	46	2.08	(1.56, 2.79)
心脏呼吸骤停(cardio-respiratory arrest)	39	1.73	(1.26, 2.37)
心脏停搏(cardiac arrest)	66	1.57	(1.23, 1.20)
各类损伤、中毒及手术并发症(Injury, poisoning and procedural complications)			
5-羟色胺综合征(serotonin syndrome)	350	52.86	(47.35, 59.01)
中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis)	58	9.06	(6.99, 11.75)
治疗失败(treatment failure)	39	6.65	(4.85, 9.12)
药物毒性(drug toxicity)	46	3.13	(2.34, 4.19)
水疱(blister)	33	1.69	(1.20, 2.37)
全身性疾病及给药部位各种反应(General disorders and administration site conditions)			
耐药性(drug resistance)	76	15.63	(12.44, 19.63)
多器官功能衰竭(multi-organ failure)	171	9.18	(7.89, 10.70)
药物相互作用(drug interaction)	442	7.12	(6.47, 7.84)
疾病复发(disease recurrence)	28	4.40	(3.18, 6.08)
身体状态恶化(general physical health deterioration)	85	2.31	(1.86, 2.86)
热病(pyrexia)	299	2.15	(1.92, 2.42)
嗜睡(lethargy)	46	1.80	(1.35, 2.41)
病情加重(condition aggravated)	111	1.51	(1.25, 1.82)
药物无效(drug ineffective)	296	0.74	(0.66, 0.83)
胃肠道系统疾病(Gastrointestinal disorders)			
舌变色(tongue discolouration)	43	17.87	(13.20, 24.18)
胃肠道出血(gastrointestinal haemorrhage)	87	2.06	(1.67, 2.55)
胰腺炎(pancreatitis)	55	2.02	(1.55, 2.64)
吞咽困难(dysphagia)	63	1.67	(1.31, 2.14)
腹泻(diarrhoea)	316	1.56	(1.40, 1.75)
呕吐(vomiting)	280	1.50	(1.33, 1.69)
恶心(nausea)	393	1.28	(1.16, 1.42)
皮肤及皮下组织类疾病(Skin and subcutaneous tissue disorders)			
嗜酸性粒细胞浸润和全身症状的药物反应(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	39	7.07	(5.15, 9.69)
药疹(drug eruption)	32	4.69	(3.31, 6.64)
斑丘疹(rash maculo-papular)	35	4.33	(3.11, 6.04)
广义皮疹(rash generalised)	41	2.17	(1.60, 2.96)
皮肤剥落(skin exfoliation)	31	1.83	(1.28, 2.60)
皮疹(rash)	182	1.31	(1.13, 1.51)
肾脏及泌尿系统疾病(Renal and urinary disorders)			
肾功能损害(renal impairment)	161	6.22	(5.31, 7.27)
急性肾功能衰竭(renal failure acute)	194	4.28	(3.71, 4.94)
肾衰竭(renal failure)	200	3.70	(3.22, 4.27)
慢性肾衰竭(renal failure chronic)	30	3.59	(2.50, 5.14)
急性肾损伤(acute kidney injury)	46	3.09	(2.31, 4.13)
血尿(haematuria)	39	2.63	(1.92, 3.61)
代谢及营养类疾病(Metabolism and nutrition disorders)			
乳酸性酸中毒(lactic acidosis)	162	18.30	(15.63, 21.41)
呼吸衰竭(respiratory failure)	175	5.48	(4.71, 6.37)
低钠血症(hyponatraemia)	121	5.20	(4.34, 6.22)
代谢性酸中毒(metabolic acidosis)	56	4.99	(3.84, 6.50)
高钾血症(hyperkalaemia)	45	3.16	(2.36, 4.24)
低钾血症(hypokalaemia)	45	2.46	(1.83, 3.30)
厌食(anorexia)	30	2.09	(1.46, 3.00)
低血糖(hypoglycaemia)	43	1.83	(1.36, 2.47)
水肿(oedema)	34	1.44	(1.03, 2.01)
血管与淋巴管类疾病(Vascular disorders)			

续表 2

Continued Tab 2

警戒信号	上报数	ROR 值	95%CI
休克 (shock)	40	3.97	(2.91, 5.42)
低血压 (hypotension)	173	2.21	(1.90, 2.58)
高血压 (hypertension)	125	1.46	(1.22, 1.74)
出血 (haemorrhage)	58	1.39	(1.07, 1.80)
精神疾病 (Psychiatric disorders)			
心理状态变化 (mental status changes)	67	4.67	(3.67, 5.95)
谵妄 (delirium)	59	4.48	(3.46, 5.79)
幻觉 (hallucination)	64	2.32	(1.81, 2.97)
方向障碍 (disorientation)	48	2.32	(1.75, 3.09)
意识模糊状态 (confusional state)	141	2.07	(1.75, 2.45)
免疫系统疾病 (Immune system disorders)			
史-约综合征 (stevens-johnson syndrome)	40	3.08	(2.26, 4.20)
间质性肺病 (interstitial lung disease)	35	2.09	(1.50, 2.92)
药物过敏反应 (drug hypersensitivity)	70	1.41	(1.11, 1.79)
肝胆系统疾病 (Hepatobiliary disorders)			
胆汁郁积 (cholestasis)	35	5.05	(3.62, 7.05)
肝功能衰竭 (hepatic failure)	72	4.83	(3.83, 6.09)
肝功能异常 (hepatic function abnormal)	46	3.27	(2.45, 4.38)
黄疸 (jaundice)	33	2.18	(1.54, 3.06)
肝障碍 (liver disorder)	29	1.61	(1.12, 2.32)
呼吸系统、胸及纵隔疾病 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)			
急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome)	54	7.02	(5.37, 9.18)
急性呼吸衰竭 (acute respiratory failure)	34	5.49	(3.89, 7.73)
肺浸润 (lung infiltration)	27	4.56	(3.12, 6.66)
呼吸窘迫 (respiratory distress)	52	4.14	(3.15, 5.44)
组织缺氧 (hypoxia)	47	3.58	(2.68, 4.77)
胸腔积液 (pleural effusion)	68	2.50	(1.97, 3.18)
肌肉骨骼及结缔组织疾病 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)			
肌阵挛 (myoclonus)	30	5.66	(3.95, 8.10)
骨髓炎 (osteomyelitis)	42	5.23	(3.86, 7.09)
横纹肌溶解 (rhabdomyolysis)	46	2.29	(1.72, 3.07)
抽搐 (convulsion)	131	2.14	(1.80, 2.55)
眼器官疾病 (Eye disorders)			
失明 (blindness)	32	2.16	(1.52, 3.05)
耳及迷路类疾病 (Ear and labyrinth disorders)			
耳聋 (deafness)	31	3.39	(2.38, 4.83)
医学检查 (Investigations)			
血小板 ↓ (platelet count ↓)	415	11.17	(10.11, 12.34)
血细胞比容 ↓ (haematocrit ↓)	53	4.84	(3.69, 6.35)
胆红素 ↑ (blood bilirubin ↑)	67	4.69	(3.68, 5.96)
红细胞计数 ↓ (red blood cell count ↓)	49	4.66	(3.52, 6.18)
国际标准化比值 ↑ (INR ↑)	72	3.56	(2.82, 4.49)
心电图 QT 间期延长 (electrocardiogram QT prolonged)	41	3.46	(2.54, 4.71)
血红蛋白 ↓ (haemoglobin ↓)	153	3.39	(2.89, 3.98)
白细胞计数 ↓ (WBC ↓)	124	3.36	(2.81, 4.02)
血尿素 ↑ (blood urea ↑)	36	3.35	(2.41, 4.65)
白细胞计数 ↑ (WBC ↑)	60	3.14	(2.43, 4.04)
C 反应蛋白 ↑ (C-reactive protein ↑)	37	3.13	(2.27, 4.33)
肝功能检查异常 (liver function test abnormal)	61	3.05	(2.37, 3.93)
碱性磷酸酶 ↑ (ALP ↑)	41	2.77	(2.04, 3.76)
中性粒细胞计数 ↓ (neutrophil count ↓)	35	2.75	(1.97, 3.83)
天冬氨酸氨基转移酶 ↑ (AST ↑)	76	2.64	(2.11, 3.32)
血肌酐水平 ↑ (blood creatinine ↑)	77	2.57	(2.06, 3.22)
肌酸磷酸激酶 ↑ (blood creatine phosphokinase ↑)	43	2.50	(1.85, 3.37)
丙氨酸氨基转移酶 ↑ (ALT ↑)	79	2.49	(1.99, 3.10)
血压 ↓ (blood pressure ↓)	43	1.54	(1.14, 2.08)

3 讨论

从总体 ADE 报告各年度分布情况看(如图 1 所示),

2004—2009 年期间维持在较低水平(年均 448 例),2010 年出现峰值(905 例)后逐年下降,由于缺乏利奈唑胺年均用药量,故 ADE 分布数量趋势有待进一步研究。经 ROR 法检测,ADE 上报数前 200 位报告,共得到 120 个警戒信号,部分 ADE 上报数量大但未出现信号,如呼吸困难(ROR=0.73)162 例、眩晕(ROR=0.61)127 例、头痛(ROR=0.42)103 例、焦虑(ROR=0.76)91 例等,提示利奈唑胺与部分可疑 ADR 之间关联性较低。用药适应证前 20 位中,10 种未在说明书中描述,表明 ADE 报告中利奈唑胺超适应证用药状况严重。在本研究中,ADE 报告性别差异不明显,男性上报数略多于女性。在患者年龄构成方面,大于 45 岁人群上报数均明显多于 44 岁以下年龄组,65~85 岁老年患者组人数最多,提示中老年患者较易出现利奈唑胺相关 ADE。考虑到老年患者普遍治疗时间长,用药总量大,存在组织器官退化且大多合并多种慢性疾病,影响利奈唑胺代谢和排泄,高龄患者临床用药应加强药物监测,密切关注患者相关 ADR。

血小板减少症是利奈唑胺所致严重不良反应之一,国内郭代红等^[6]和王海燕等^[7]报道利奈唑胺在临床试验中致血小板减少症的发生率分别为 19.0% 和 31.3%。本文数据挖掘结果显示,利奈唑胺血液及淋巴系统 ADE 警戒信号明确且均有较大上报数,其中血小板减少症排名居 ADE 上报数量首位。目前,利奈唑胺引起血液系统 ADR 的机制尚未明确,但相关文献多支持可逆性骨髓抑制及免疫介导机制^[8-9]。赵文艳等^[10]和 Fang J^[11]的研究表明,利奈唑胺致血液系统 ADR 的危险因素包括肾功能减退、治疗时间长、血细胞基线值低和高龄等。此外本研究挖掘得到弥散性血管内凝血信号,该反应以严重的止血功能紊乱为主要特征,其状况发展将导致严重的广泛的全身性出血、组织器官供血不足、功能障碍等临床表现^[12]。由此可见,利奈唑胺的患者较易产生血液系统 ADR,因此在用药前和用药期间要加强血常规监测,严格掌握用药适应证,避免长时间应用,避免与骨髓抑制药物联用,如免疫抑制剂、抗肿瘤药、引起血红蛋白减少、减少血小板数量和降低血细胞计数的药物,确需合用时应严密监测患者血象检查指标及可能的出血倾向,必要时考虑停用利奈唑胺治疗。

皮肤及皮下组织类疾病 ADE 中,伴嗜酸性粒细胞浸润和全身症状的药物反应(DRESS)信号突出。DRESS 是一种罕见、严重且可能危及生命的 ADR,其症状包括发热、重度皮疹,伴面部肿胀或身体大面积皮肤脱屑等^[13]。本研究同时检测出其他类型重症皮肤损伤 ADE 信号,如免疫系统疾病史-约综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)。SJS/TEN 皮损多以弥漫分布的水疱和紫癜样损害为主,且黏膜损害较重,易导致皮肤和眼部慢性并发症,发病率低但病死率高^[14]。故临床医师应用利奈唑胺应密切关注 DRESS/SJS/TEN 相关 ADE,掌握三者诊断标准和治疗原则,及时制订有效的治疗方案。

挖掘结果还显示,利奈唑胺乳酸性酸中毒信号强度高且上报数较多,其临床表现为恶心、呕吐、腹泻、心动过速,甚至意识模糊,利奈唑胺诱导乳酸性酸中毒的机制可能与抑制线粒体蛋白质合成有关^[15]。用药过程中若发生反复恶心或呕吐、有原因不明的酸中毒或低碳酸血症,应立即停药并采取治疗措施,将不良反应损害降至最低。Kulkarni K等^[16]、Saijo T等^[17]研究表明,利奈唑胺持续治疗数月可导致可逆的视神经病变和不可逆的周围神经病变,神经毒性机制可能与线粒体蛋白质合成受损有关,本文信号挖掘结果与此相符。此外,本研究结果显示,利奈唑胺出现5-羟色胺综合征信号,该结果印证了FDA于2011年7月26日发布的服用5-羟色胺系统类抗精神病药物患者应用利奈唑胺时可能导致严重的中枢神经系统反应——5-羟色胺综合征的药物安全警告^[18-19]。

合理应用抗菌药物是提高疗效、降低ADR发生率以及减少或延缓细菌耐药发生的关键,本文检测到利奈唑胺耐药性ADE报告76例,其耐药风险值得关注。

目前ADR研究多数集中在随机对照试验和临床观察,本研究基于ADE自发上报数据库,通过ROR法对美国ADE自发上报数据库OpenFDA中利奈唑胺不良事件报告进行信号挖掘,较全面地分析和评价了利奈唑胺在临床实际中各系统尤其是血液系统的ADR风险信号强度和数量,从药物警戒信号角度分析了ADR发生状况及可能的影响因素。需要注意的是,定量信号检测方法产生的信号不代表药物与ADR存在必然的因果联系,需要进一步根据临床用药研究和评估加以确定,同时数据库中部分ADR报告带有随意性和偏倚,低报漏报、内容不完整等也会对结果造成影响。尽管如此,本文提供了药物安全性评价的一种新思路,有助于提高医务工作者对利奈唑胺ADR的认识,降低临床用药风险。

参考文献

- [1] 周玥,杨明,赵曜,等.利奈唑胺不良反应研究进展[J].中国药房,2010,21(2):179-181.
- [2] 施雯慧,陈颖,姚捷,等.FDA公共数据开放项目中屈螺酮炔雌醇片的分析研究[J].中国药物警戒,2015,12(9):552-555.
- [3] Wong CK, Ho SS, Saini B, et al. Standardisation of the FAERS database: a systematic approach to manually re-coding drug name variants[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(7):731-737.
- [4] 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):143-144.
- [5] Moore N, Thiessard F, Begaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional re-
porting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005, 14(4):285-286.
- [6] 郭代红,王丽,陈超,等.410例住院患者的利奈唑胺用药评估及影响因素分析[J].中国药物应用与监测,2011,8(2):69-74.
- [7] 王海燕,崔杰,候莉,等.静脉注射利奈唑胺致血小板减少的相关因素分析[J].中国药物应用与监测,2010,7(5):266-268.
- [8] Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2003, 37(4):517-520.
- [9] Pascoalinho D, Vilas MJ, Coelho L, et al. Linezolid-related immune-mediated severe thrombocytopenia[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37(1):88-89.
- [10] 赵文艳,张健.利奈唑胺的血液系统毒性反应及其防治[J].药物不良反应杂志,2012,14(5):294-298.
- [11] Fang J. A retrospective study on linezolid-induced hematological adverse reactions in Chinese population[J]. *Chest*, 2016, 149(4):A95.
- [12] 何光凤,李晓明.弥散性血管内凝血发病机制及诊治进展[J].现代医药卫生,2015,31(4):551-553.
- [13] Skowron F, Bensaid B, Balme B, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinicopathological study of 45 cases[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(11):2199-2205.
- [14] 高婷婷,龙琴. Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症发病机制的研究进展[J].中华眼科杂志,2016,52(9):708-713.
- [15] De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(8):1111-1117.
- [16] Kulkarni K, Del Priore LV. Linezolid induced toxic optic neuropathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(12):1664-1665.
- [17] Saijo T, Hayashi K, Yamada H, et al. Linezolid-induced optic neuropathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 62(4):497-500.
- [18] 刘琛.服用5-羟色胺能精神病药物的患者应用利奈唑胺可致严重中枢神经系统反应[J].药物不良反应杂志,2011,13(4):267.
- [19] Kulkarni RR, Kulkarni PR. Linezolid-induced near-fatal serotonin syndrome during escitalopram therapy: case report and review of literature[J]. *Indian J Psychol Med*, 2013, 35(4):413-416.

(收稿日期:2016-12-14 修回日期:2017-04-12)

(编辑:晏妮)