

181例美罗培南药品不良反应报告分析

李轶凡¹, 周应群², 盖迪¹, 袁偲偲¹, 冯欣^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京妇产医院 药事部, 北京 100026; 2. 北京市药品不良反应监测中心, 北京 100035)

【摘要】目的: 研究美罗培南药品不良反应 (adverse drug reactions, ADR) 的规律和特点, 为临床用药提供参考。**方法:** 采用回顾性研究方法, 对北京市药品不良反应监测中心数据库 2015 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日收集到的 181 例美罗培南不良反应报告进行统计、分析。**结果:** 181 例美罗培南 ADR 报告中, 13 例 (7.2%) 为已知严重报告; 168 例 (92.8%) 为已知一般报告。发生 ADR 的患者平均年龄为 (60.41 ± 24.13) 岁, 最常见的 ADR 累及器官系统为: 皮肤及其附件损害 41.1% (86/209)、肝胆损害 11.0% (23/209)、血液及循环系统损害 10.5% (22/209)、消化系统损害 9.6% (20/209)、全身系统损害 9.6% (20/209)。提及联合用药的有 74 例, 其中 34 例与万古霉素联用。**结论:** 用药过程需重视和持续关注美罗培南引起的 ADR, 临床应严格按照适应证及用法用量, 合理选择和使用药品以降低风险。

【关键词】 美罗培南; 药品不良反应; 监测

【中图分类号】 R978.1; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)09-0038-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.009

Analysis of 181 cases of adverse drug reactions induced by meropenem

LI Yi-fan¹, ZHOU Ying-qun², GAI Di¹, YUAN Si-si¹, FENG Xin^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China; 2. Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 100035, China)

【Abstract】 Objective: To study the regularity and characteristics of adverse reactions of meropenem, so as to provide reference for clinical medication. **Methods:** Analyze 181 adverse drug reactions (ADR) reports of meropenem collected from the database of Beijing ADR Monitoring Center from 2015-01-01 to 2017-12-31 by retrospective study. **Results:** All of 181 ADR of meropenem, 13 cases (7.2%) were known to have serious reports and 168 cases (92.8%) were known to have general reports. The average age of patients with ADR was (60.41 ± 24.13). The most common ADR cumulative organs and systems were skin and its appendages damage 41.1% (86/209), liver and gallbladder damage 11.0% (23/209), blood and circulatory system damage 10.5% (22/209), digestive system damage 9.6% (20/209), and systemic system damage 9.6% (20/209). 74 cases of combined drug use were mentioned, of which 34 cases were combined with vancomycin. **Conclusion:** Adverse reactions caused by meropenem should be paid attention to and continued to be paid attention to in the course of medication. Drugs should be selected and used reasonably according to indications and dosage in order to reduce risks.

【Key words】 meropenem; adverse drug reactions; monitoring

美罗培南 (meropenem) 为目前临床常用的治疗重症感染的抗菌药物, 主要通过影响细胞壁发挥药理作用, 故人体药品不良反应 (adverse drug re-

actions, ADR) 相对较低, 甚至可应用于新生儿重症感染^[1]。随着应用人群的扩大, 相关 ADR 的报道也逐渐增多。近年来我国及美国的药物监管部门

[收稿日期] 2019-02-15

[基金项目] 首都医科大学附属北京妇产医院青年基金专项 (FCYYQN-201805)

[作者简介] 李轶凡, 女, 大学本科, 药师; 研究方向: 药品不良反应监测; Tel: (010)52272075; E-mail: jenny123202@163.com

[通信作者] *冯欣, 女, 硕士, 主任药师; 研究方向: 药事管理; Tel: (010)52273031; E-mail: fengxin1115@126.com

多次提出对美罗培南药品说明书 ADR 内容进行补充^[2-6]。本文对北京市 2015 年至 2017 年上报的美罗培南 ADR 进行分析,以期为临床合理用药提供理论依据及数据支持。

1 资料和方法

1.1 资料

2015 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日北京市不良反应监测中心收集到的关于美罗培南的 ADR 报告,经过筛选去除重复报告,按照《药品不良反应报告和监测管理办法》^[7],纳入确认有效的 ADR 报告共 181 例。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,使用 Excel 2016 对美罗培南导致的 ADR 报告进行整理,对患者人口学特征、ADR 累及器官系统、临床表现、发生时间、转归、关联性评价和严重 ADR 进行统计分析。

2 结果

2.1 基本情况

共纳入 181 例美罗培南 ADR 报告,其中 7.2% (13/181) 为严重 ADR。患者平均年龄为 60.41 岁

(最大 92 岁,最小 2 日,95% CI: 35.87 ~ 84.54)。181 例 ADR 报告中 65 岁以上老年人占比最高,达 49.2%,男性略多于女性,具体分布情况见表 1。用药原因方面,肺部感染居首位共计 65 例 (35.9%),给药途径均为静脉滴注。

表 1 美罗培南 ADR 报告中患者的年龄分布

年龄	男性(n=103)	女性(n=78)	合计(%)
<3 个月	0	3	3(1.6)
3 个月~4 岁	5	2	7(3.9)
5~14 岁	0	1	1(0.6)
15~44 岁	16	14	30(16.6)
45~64 岁	28	23	51(28.2)
≥65 岁	54	35	89(49.2)

注:ADR 为药品不良反应

2.2 ADR 累及器官系统和临床表现

181 例 ADR 报告共涉及不良反应临床表现 209 例次,部分患者存在累及多个系统器官的临床症状,最常见的 ADR 累及器官、系统:皮肤及其附件损害 (41.1%)、肝胆损害 (11.0%)、血液及循环系统损害 (10.5%)、消化系统损害 (9.6%)、全身系统损害 (9.6%),详见表 2。

表 2 美罗培南 ADR 累及器官、系统和临床表现

累及器官、系统	临床表现	例次(%)
皮肤及其附件损害	皮疹(59)、瘙痒(11)、药疹(5)、药物性皮炎(3)、荨麻疹(2)、瘙痒加重(1)、斑丘疹(1)、过敏性皮炎(1)、红斑疹(1)、中毒性表皮(1)、大疱性表皮松懈症(1)	86(41.1)
肝胆损害	肝功能异常(7)、肝损害(5)、肝细胞损害(4)、转氨酶升高(4)、总胆汁酸升高(1)、胆红素升高(2)	23(11.0)
血液及循环系统损害	白细胞减少(11)、血小板减少(3)、血小板升高(2)、三系降低(2)、血小板增多(1)、中性粒细胞减少(1)、全血细胞减少(1)、粒细胞缺乏(1)	22(10.5)
消化系统损害	腹泻(16)、恶心(1)、呕吐(1)、舌炎(1)、舌苔减少(1)	20(9.6)
全身系统损害	发热(5)、菌群失调(4)、二重感染(3)、寒战(2)、药物热(2)、发热性中性粒细胞减少(1)、真菌感染(1)、眼睑水肿(1)、高热(1)	20(9.6)
精神损害	谵妄(4)、幻觉(3)、幻视(3)、躁动不安(1)、失眠(1)、精神障碍(1)、精神异常(2)、幻听(1)	16(7.6)
神经系统损害	癫痫(2)、癫痫发作(2)、抽搐(1)、烦躁(1)、头晕(1)、语言障碍(1)、手足搐搦(1)、耳鸣(1)	10(4.8)
免疫系统损害	过敏反应(4)、面部肿胀(1)、药物超敏反应(1)	6(2.9)
呼吸系统	呼吸费力(1)、胸闷(2)	3(1.4)
泌尿系统损害	肾功能异常(1)、泌尿道霉菌感染(1)	2(1.0)
心血管系统损害	心慌(1)	1(0.5)

2.3 转归和解救措施

181例美罗培南 ADR 报告中,停用美罗培南后,85.6% 症状减轻 (155/181), 1.6% 未减轻 (3/181), 7.7% 未停药处理 (14/181), 5.0% 报告中未提及 (9/181)。从转归情况看,37.0% 痊愈 (67/181), 56.4% 好转 (102/181), 1.6% 未好转 (3/181), 5.0% 转归情况不明 (9/181)。

2.4 ADR 发生时间

181例美罗培南 ADR 报告中,ADR 平均发生的时间为开始用药后的 (6.39 ± 9.17) d, 详见表3。

表3 美罗培南用药后不同时间 ADR 发生情况($n=181$)

ADR 发生时间(d)	发生例次	构成比(%)	累计构成比(%)
≤ 1	46	25.4	25.4
2~6	76	42.0	67.4
7~16	46	25.4	92.8
≥ 17	13	7.2	100.0

2.5 关联性评价和合并用药

经分析,181例 ADR 报告关联性评价中,16.0% 为肯定 (29/181), 45.3% 很可能 (82/181), 30.9% 可能 (56/181), 7.7% 可能无关及待评价 (14/181)。提及联合用药共 74 例,涉及 48 个药物品种,包括万古霉素 (34 例)、莫西沙星 (8 例)、氨溴索 (4 例)、异甘草酸镁 (3 例)、醒脑静 (3 例)、头孢哌酮钠舒巴坦钠 (3 例)、利奈唑胺 (3 例)、丙戊酸钠 (3 例)、左氧氟沙星 (2 例)、依替米星 (2 例) 等。

2.6 严重 ADR

13 例严重 ADR 中,5 例表现为血液及循环系统损害 (4 例白细胞减少、1 例血小板减少) (38.4%), 皮肤及其附件损害 3 例,肝胆损害 2 例,精神损害 2 例,呼吸系统 1 例。平均年龄 (50.31 ± 17.62) 岁,其中 8 例存在合并用药情况 (4 例与莫西沙星联用)。7 例导致住院时间延长,3 例导致其他重要医学事件,2 例导致显著的或永久的人体伤残或器官功能的损伤,1 例危及生命。

3 讨论

3.1 基本情况分析

本研究结果显示,65 岁以上老年人 ADR 数量

明显高于其他人群。与既往报道的碳青霉烯类抗菌药物致不良反应人群特点相一致,这是由于老年人肝、肾功能减退,机体对药物的代谢和排泄功能降低,易造成药物在体内积蓄^[8],提示临床应关注高龄患者的用药情况,加强药学监护和用药教育,及时发现和处理 ADR。对于老年人用药应趋向个体化;对肝、肾功能不全者,应根据肌酐清除率,及时调整给药剂量并适当延长给药间隔时间,同时监测血药浓度,目前普遍认为碳青霉烯类 $t_{>MIC}$ 达到 40% 时具有较好的抗菌效果,对重症感染患者应达到 70%^[9]。

3.2 ADR 的临床表现及相关因素分析

据报道,美罗培南常见的 ADR 为皮疹、腹泻、软便、恶心和呕吐。实验室检查值异常体现为天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高、谷丙转氨酶 (GPT) 升高、碱性磷酸酶 (ALP) 升高和嗜酸性粒细胞增多^[10]。本研究中皮肤及其附件损害、肝胆损害、血液及循环系统损害、消化系统损害和全身系统损害,累积构成比大于 80%,与赵媛媛等^[11]研究结果不同。分析可能原因,皮肤及附件损害临床上较其他不良反应易于发现,而部分损害比较隐匿,医务人员和患者都不易发觉和认知,容易漏报,故建议用药前医师应认真询问患者的既往用药史、过敏史,注意观察患者用药前后的临床表现^[12]。美罗培南说明书提示其对肝损伤的机制尚不明确,且肝功能不全者无需调整剂量,有文献提到 β -内酰胺类抗菌药物引起肝损伤的机制主要由免疫反应所致^[13]。在临床应用中药源性肝损害不易察觉,易造成较严重的后果,故在使用过程中应加强对患者肝、肾功能的监护,一旦出现异常应立即处理,避免产生严重后果^[14]。

3.3 ADR 发生特点及临床对策

对于用药超过 6 d 的患者,应密切观察肝脏及其他脏器的功能变化,出现异常后应积极行支持疗法,并适时停药或减量。本研究中严重 ADR 报告的临床表现多为白细胞减少,而目前国内外报道较多的是美罗培南引起血小板减少^[14],美罗培南说明书中提及白细胞减少的发生率 $< 0.1\%$ 。故临床使用美罗培南期间,除关注其一般 ADR 外,还需定期做血液检查,尤其需密切观察儿童、老年和肾功能不全的患者,及时发现异常,尽早减量或停药。

美罗培南联用莫西沙星可能引起严重不良反应,这与文献^[15-17]中莫西沙星联合美罗培南治疗慢性阻塞性肺疾病合并感染性肺炎不会明显增加 ADR 的结论不同,故临床仍需警惕美罗培南和莫西沙星联用增加严重 ADR 发生率的风险。对于混合感染,临床倾向于选择联合用药,这在扩大抗菌谱的同时也在一定程度上增加了 ADR 发生,故药师对不必要的联合用药应及时干预,避免无循证医学证据的联合用药。

【参考文献】

- [1] 曹云,程国强,侯新琳,等. 新生儿细菌性脑膜炎病因、诊断与治疗[J]. 中华围产医学杂志,2016,19(12):881-884.
- [2] 美国食品药品监督管理局. 美罗培南可致严重皮肤不良反应[EB/OL]. (2018-06-04)[2019-01-20]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/050706s040lbl.pdf.
- [3] 美国食品药品监督管理局. 美罗培南可致药物疹伴嗜酸粒细胞增多和系统症状[EB/OL]. (2016-07-27)[2019-01-20]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/050706s036lbl.pdf.
- [4] 国家食品药品监督管理总局(现为国家药品管理局). 注射用美罗培南说明书修订要求[EB/OL]. (2014-08-08)[2019-01-20]<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/286650.html>.
- [5] 美国食品药品监督管理局,美罗培南修订临床应用及相应用法用量、不良反应、特殊人群用药.[EB/OL]. (2014-12-19)[2019-01-20]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/050706s035lbl.pdf.
- [6] 美国食品药品监督管理局,美罗培南修订用法用量及哺乳期妇女用药.[EB/OL]. (2013-12-16)[2019-01-20]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050706s032s034lbl.pdf.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 卫生部第81号令. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2011.
- [8] Baniasadi S, Habibi M, Haghgo R, et al. Increasing the number of adverse drug reactions reporting; the role of clinical pharmacy residents[J]. Iran J Pharm Res, 2014, 13(1):291-297.
- [9] 陈文倩,杭永付,张丹,等. $f\%T_{MIC}$ 计算模型的建立及重症患者碳青霉烯类抗菌药物个体化用药方案的优化[J]. 中国药理学杂志,2018,53(15):1313-1317.
- [10] 官东秀,冯祚臻,俸小平,等. 美罗培南的药品不良反应文献分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2009,9(5):397-398.
- [11] 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.
- [12] 胡耀梅,邵寅,蔡小曼. 荆门地区1814例药品不良反应报告分析[J]. 药物流行病学杂志,2014,23(1):42-45.
- [13] 计倩,张忠元. 美罗培南致药物性肝损伤2例[J]. 医药导报,2016,35(1):102-103.
- [14] 张忠元,张薇. 美罗培南致药物性肝损伤病例分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(2):286-287.
- [15] 胡戴,邓艾平. 美罗培南致血小板升高2例[J]. 中国药物应用与监测,2017,14(2):126-128.
- [16] 赵嘉,韩朋飞,张丽. 美罗培南联合莫西沙星对COPD并发感染性肺炎患者肺功能的影响[J]. 贵州医药,2018,42(5):585-586.
- [17] 伏俊,房三友,闻寅,等. 美罗培南联合莫西沙星治疗慢性阻塞性肺病并发感染性肺炎的疗效分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2015,9(1):73-76.

(本文编辑:周园)