

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.07.028

基于 OpenFDA 数据库挖掘与评价达托霉素上市后的不良反应*

展敬伦^{1,2}, 石 健^{1,2}, 柴 双^{1,2}, 刘晓东^{1,2}

(1. 中国医科大学附属盛京医院药学部, 辽宁 沈阳 110004; 2. 中国医科大学药学院第二临床药学教研室, 辽宁 沈阳 110001)

摘要:目的 促进达托霉素的临床合理用药。方法 采用计算机检索美国食品药品监督管理局公共数据开放项目(OpenFDA)数据库中有达托霉素的不良反应报告,检索时限为2004年1月1日至2021年10月31日,提取并分析相关数据。结果 共检索到达托霉素相关不良反应报告4 301份,其中由卫生医学专员上报的3 667份(85.26%),美国报告2 263份(52.62%),适应证为葡萄球菌感染459份(31.35%),转归情况为已恢复/已解决1 197份(45.27%),报告严重不良反应5 446例次。不良反应类型主要表现为发热(350份)、寒战(277份)、血清肌酸激酶升高(268份)、急性肾功能损伤(263份)、嗜酸性粒细胞性肺炎(205份)、横纹肌溶解(202份)等,涉及肌肉骨骼系统、呼吸系统、免疫系统等。结论 基于OpenFDA数据库能多方面、多角度、深度挖掘达托霉素导致的不良反应,可为其临床安全、合理用药提供参考。

关键词:达托霉素;美国食品药品监督管理局公共数据开放项目;药品不良反应;数据挖掘

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)07-0109-03

Mining and Evaluation of Adverse Reactions of Daptomycin After Marketing Based on OpenFDA Database

ZHAN Jinglun^{1,2}, SHI Jian^{1,2}, CHAI Shuang^{1,2}, LIU Xiaodong^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, China 110004; 2. Department of The Second Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang, Liaoning, China 110001)

Abstract: **Objective** To promote the clinical rational drug use of daptomycin. **Methods** The adverse reaction reports of daptomycin in the U. S. Food and Drug Administration Public Data Open Project (OpenFDA) database from January 1, 2004 to October 31, 2021 were searched to extract and analyze the relevant data. **Results** A total of 4 301 related adverse reaction reports of daptomycin were searched, including 3 667 (85.26%) reported by the health medical commissioner, 2 263 (52.62%) reported by the U. S., 459 (31.35%) indication for *Staphylococcus aureus* infection, 1 197 (45.27%) recovered or resolved, and 5 446 case-times of serious adverse reactions reported. The main types of adverse reactions were fever (350), chills (277), elevated serum creatine kinase (268), acute renal injury (263), eosinophilic pneumonia (205), rhabdomyolysis (202) and so on, involving musculoskeletal system, respiratory system, immune system and so on. **Conclusion** Based on the OpenFDA database, the adverse reactions caused by daptomycin can be deeply mined from multiple aspects and angles, which can provide a reference for its clinical safety and rational drug use.

Key words: daptomycin; the U. S. Food and Drug Administration Public Data Open Project; adverse drug reaction; data mining

达托霉素是新型环脂肽类抗菌药物,从玫瑰孢链霉菌的发酵液中提取获得,对革兰阳性菌的杀灭作用较好。其由美国 Cubist 公司研发^[1],于2003年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗由革兰阳性菌导

致的复杂性皮肤及软组织感染,2006年被批准用于治疗由金黄色葡萄球菌引起的菌血症和右侧心内膜炎。其作用机制与其他抗菌药物不同,可在游离钙离子存在的条件下将其尾部插入细菌细胞膜中,形成离子外

*基金项目:中国医科大学附属盛京医院2020年40工程[M0723]。

第一作者:展敬伦,男,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)muguadetiandi2023@163.com。

- [9] WITTIG - WELLS D, HIGGINS M, CARTER J, et al. Impact of a Smartphone App Reminder on Adherence to Aspirin Prescribed as Antithrombotic Therapy [J]. *Orthopedic Nursing*, 2020, 39(6): 395 - 401.
- [10] DANNENBERG L, MOURIKIS P, NAGUIB D, et al. Antiplatelet effects of aspirin and clopidogrel after left atrial appendage (LAA) occluder implantation [J]. *International Journal of Cardiology*, 2019, 275: 95 - 100.
- [11] RAJAGOPALAN B, MADIAS C. Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Current Treatment Options in Cardiovas-*

cular Medicine, 2019, 21(1): 3.

- [12] 邓秀君, 朱春娥. 麝香保心丸联合芪苈强心胶囊治疗缺血性心脏病心力衰竭的效果观察 [J]. *中国基层医药*, 2020, 27(9): 1116 - 1119.
- [13] 王宪英, 张慧玲, 王晓丽, 等. 麝香保心丸与复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的循证药物经济学评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(1): 71 - 76.
- [14] 袁慧婵, 沈晓旭, 张夏天, 等. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛的系统评价再评价 [J]. *中国中医急症*, 2021, 30(2): 218 - 221.

(收稿日期: 2021-05-27; 修回日期: 2021-08-21)

流通道^[2-3],当钾离子通过时,细胞膜快速去极化,破坏细菌DNA、RNA和蛋白质的生物合成,最终导致细菌非裂解性死亡。随着达托霉素的广泛应用,药品不良反应(ADR)日渐增多。2010年,FDA警示在静脉注射达托霉素时应警惕嗜酸性粒细胞性肺炎。FDA公共数据开放项目(OpenFDA)数据库于2004年6月正式启动^[4],基于云平台技术可自动更新数据。本研究中检索了OpenFDA药品不良事件数据库中达托霉素ADR的相关数据,并进行汇总与分析,以保障临床安全、合理用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据检索

数据来源于OpenFDA药品不良事件数据库中的API模块。进入API模块中的“*How to use the API*”板块,了解并学习关于API模块的使用方法;选择“*Explore the API with an interactive chart*”板块,利用平台自带的交互式图表板块,根据研究需求检索数据,可在“*view*”框中选择相应的字段,在灰色输入框中输入相应术语查询数据库。

1.2 研究方法

以“达托霉素”为目标药物,以OpenFDA数据库中的APIs模块为基础,采用数据库交互式图表板块进行访问。以“*daptomycin*”为字段在“*patient. drug. medicinal-product*”中进行检索,结合本研究所需数据,在“*view*”框和灰色自定义参数搜索框中选择或输入不同的计数字段和查询字段,获得所需数据及图表。检索时段为2004年1月1日至2021年10月31日。

2 结果

2.1 ADR 报告

年度分布:共检索到达托霉素ADR报告4 301份,ADR报告年度报告数量整体呈增长趋势。详见图1。

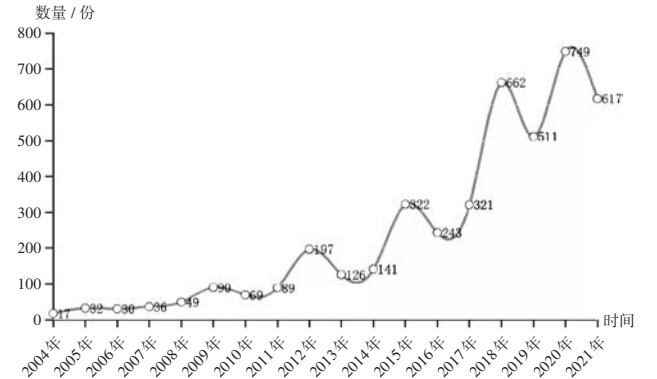


图1 达托霉素ADR报告年度分布

Fig. 1 Annual distribution of ADR reports of daptomycin
上报人员职业分布:见表1。

国家分布:4 301份ADR报告中,共4 264份报告注

表1 达托霉素ADR上报人员职业分布(*n* = 4 301)

Tab. 1 Occupational distribution of personnel reporting ADR of daptomycin(*n* = 4 301)

职业	数量(份)	占比(%)	职业	数量(份)	占比(%)
其他卫生医学专员	1 520	35.34	消费者或非健康专业人士	500	11.63
药剂师	1 098	25.53	律师	11	0.26
医师	1 049	24.39	未知	123	2.86

明了国家,排名前5的国家分别为美国、法国、英国、意大利、西班牙,分别报告2 263,486,342,194,187份。

严重程度:严重ADR分别报告住院、死亡、危及生命、残疾或其他严重疾病,共5 446例次,且每份报告中可能上报多种ADR。其中,住院、死亡、危及生命、残疾或其他严重疾病分别为2 151例次(39.50%)、654例次(12.01%)、412例次(7.57%)、79例次(1.45%)、2 150例次(39.48%)。

类型分布:应用达托霉素后出现的ADR类型排名前10的见表2,涉及肌肉骨骼系统、呼吸系统、免疫系统。

表2 达托霉素排名前10的ADR类型分布(*n* = 2 248)

Tab. 2 Type distribution of top ten ADR of daptomycin(*n* = 2 248)

ADR类型	数量(份)	占比(%)	ADR类型	数量(份)	占比(%)
发热	350	15.57	横纹肌溶解	202	8.99
寒战	277	12.32	呼吸困难	182	8.10
血清肌酸激酶升高	268	11.92	皮疹	181	8.05
急性肾功能损伤	263	11.70	药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状	164	7.30
嗜酸性粒细胞性肺炎	205	9.12	嗜酸性粒细胞增多	156	6.94

2.2 患者情况

性别和年龄:应用达托霉素出现ADR的患者中,男2 393例(55.64%),女1 554例(36.13%),未知354例(8.23%);报告中明确注明年龄的374例,主要分布在19~64岁。详见表3。

表3 达托霉素ADR报告中患者年龄分布

Tab. 3 Age distribution of patients in ADR reports of daptomycin

年龄	数量(份)	年龄	数量(份)
19~64岁	212	13~18岁	4
≥65岁	148	0~28 d	1
2~12岁	8	1~24个月	1

适应证:4 301份达托霉素的ADR报告中,1 048份适应证项缺失,且每份报告中可能填写多个用药目的或适应证。除缺失外,报告数排名前5的适应证见表4。

转归情况:4 301份ADR报告中,2 644份明确注明患者转归情况。详见表5。

3 讨论

达托霉素由美国Cubist公司研发,于2003年9月在

表4 达托霉素ADR报告排名前5的适应证分布($n = 1\,464$)
Tab. 4 Distribution of indications in the top five ADR reports of daptomycin($n = 1\,464$)

适应证	数量(份)	占比(%)	适应证	数量(份)	占比(%)
葡萄球菌感染	459	31.35	抗菌药物治疗	179	12.23
感染	327	22.34	心内膜炎	176	12.02
骨髓炎	323	22.06			

表5 达托霉素ADR报告中患者的转归情况($n = 4\,301$)
Tab. 5 Outcome of patients in datamycin ADR reports($n = 4\,301$)

转归情况	数量(份)	占比(%)	转归情况	数量(份)	占比(%)
已恢复/已解决	1 197	27.83	未恢复/未解决	366	8.51
恢复中/解决中	532	12.37	后遗症	21	0.49
死亡	528	12.28			

美国上市^[1],故美国提交ADR的报告最多(2 263份),超总报告数的1/2。4 301份有关达托霉素的ADR报告中,导致住院、死亡、危及生命、残疾或其他严重疾病的严重ADR报告5 446例次,可能与人们更重视严重ADR的上报有关。

达托霉素导致的ADR类型中,发生次数最多的是发热(350份)和寒战(277份);横纹肌溶解和嗜酸性粒细胞性肺炎报告较多,分别为202份和205份,均属达托霉素的罕见ADR,出现此情况则预示病情严重、危及生命。横纹肌溶解与达托霉素破坏横纹肌细胞的结构与功能有关,横纹肌细胞受到损伤或破坏后,将肌红蛋白、肌酸激酶(CK)等细胞内容物释放到血液循环中,从而出现一系列临床症状^[5],表现为肌痛、肌无力、酱油色尿或浓茶色尿等。但临床表现此典型症状的病例数不足10%^[6],故需检测相应的血液成分进行辅助诊断。普遍认为,血清CK值高于正常范围(18.0~198.0 U/L)上限的5倍(>1 000 U/L)即可诊断为横纹肌溶解^[7]。动物实验发现,达托霉素对横纹肌的影响主要取决于2次的给药时间间隔,而非血药浓度峰值或血药浓度-时间曲线下面积^[8],故目前推荐的给药方案为每日1次。给药过程中应密切监测血清CK,一旦CK>1 000 U/L且伴有相关症状,或无相关症状但CK>2 000 U/L时,应立即停药并进行对症支持治疗^[9]。横纹肌溶解常伴发急性肾功能损伤,其作用机制可能为横纹肌溶解释放出的肌红蛋白在通过肾脏排出体外的过程中堵塞肾小管,并引发肾血管收缩、肾血流灌注不足,进而导致急性肾功能衰竭^[10]。10%~40%的横纹肌溶解会引发急性肾功能损伤^[6],占急性肾功能损伤发病原因的15%。虽然本研究中报告出现急性肾功能损伤ADR有263份,但其中一部分病例极有可能由横纹肌溶解而间接导致。

嗜酸性粒细胞性肺炎典型的临床表现为外周血嗜

酸性粒细胞增多,且多伴肺部浸润,可出现发热、咳嗽、呼吸困难等症状,严重时会出现呼吸衰竭。其发生机制可能为:1)该药物与肺部表面活性物质结合,在肺泡不断积累到一定浓度后,肺泡上皮细胞受到损伤并引发炎症^[11-12];2)与免疫反应有关^[13],该药物先刺激T淋巴细胞,使其聚集并释放出白细胞介素5,该炎症因子能促进嗜酸性粒细胞产生,且可通过各种机制使其聚集到肺泡,肺泡巨噬细胞还可通过产生嗜酸性粒细胞活化趋化因子而促进嗜酸性粒细胞聚集到肺部,从而导致细胞损伤。若出现嗜酸性粒细胞性肺炎的症状和体征,建议立即停药,并进行医学评估,推荐给予全身性类固醇治疗。

参考文献

[1] 刘伯宁,石磊,蒋沁. 环脂肽类抗生素研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2007,32(9):520-524.
[2] 孙强,王丽环,王伟. 达托霉素治疗老年患者革兰阳性菌感染的应用效果及症状改善情况分析[J]. 中国现代药物应用,2020,14(23):180-182.
[3] 方教乐,吕中原,孙晨番,等. 达托霉素生物合成过程的调控机制研究进展[J]. 合成生物学,2020,1(6):722-731.
[4] 包旭. 美国OpenFDA公众健康项目介绍[J]. 中国执业药师,2015,12(10):18-22.
[5] CHAVEZ LO, LEON M, EINAV S, et al. Beyond muscle destruction: A systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice[J]. Crit Care, 2016, 20(1):135.
[6] TORRES PA, HELMSTETTER JA, KAYE AM, et al. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Ochsner J, 2015, 15(1):58-69.
[7] SINGH D, CHANDER V, CHOPRA K. Rhabdomyolysis[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2005, 27:39-48.
[8] OLESON FBJR, BERMAN CL, KIRKPATRICK JB, et al. Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(11):2948-2953.
[9] 达托霉素临床应用专家意见编写专家组, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 达托霉素临床应用专家意见[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(11):989-1003.
[10] LIMA RSA, DA SILVA JUNIOR GB, LIBORIO AB, et al. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis[J]. Saudi J Kidney Dis Transplant, 2008, 19(5):721-729.
[11] HAGIYA H, HASEGAWA K, ASANO K, et al. Myopathy and eosinophilic pneumonia coincidentally induced by treatment with daptomycin[J]. Intern Med, 2015, 54(5):525-529.
[12] LAL Y, ASSIMACOPOULOS AP. Two cases of daptomycin-induced eosinophilic pneumonia and chronic pneumonitis[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(5):737-740.
[13] ALLEN JN. Drug-induced eosinophilic lung disease[J]. Clin Chest Med, 2004, 25(1):77-88.

(收稿日期:2021-11-25)