

中图分类号:R969.3 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2025)04-0119-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.04.029



基于 FAERS 的妥布霉素不良事件信号挖掘*

陈璐,万建伟,王翠红,陈敏[△]

(上海健康医学院附属周浦医院,上海 201318)

摘要:目的 促进妥布霉素在临床的安全使用。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2004年第1季度至2023年第4季度的妥布霉素临床使用相关数据,综合采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法、比例报告比值比(PRR)法及英国药品和保健品管理局综合标准(MHRA)法进行信号挖掘,采用国际监管医学词典(MedDRA)标准化药品不良事件(ADE)阳性信号的首选语(PT),同时对PT进行系统器官分类(SOC),并按信号PT发生频次和信号强度分别排序及进行分析。结果 获得以妥布霉素为首要怀疑药物的ADE报告27394例次,涉及患者11339例。ADE报告中,男性患者占比高于女性(46.94%比38.23%);患者年龄以18~<45岁居多(2002例,17.66%);上报人群主要为消费者(39.44%)、药师(26.29%)及医师(16.54%);给药途径主要为吸入给药(49.18%);上报国家主要为美国(64.84%)。共发现355个ADE阳性信号,发生频次排名前5的PT分别为死亡(1393次)、超说明书用药(1127次)、感染性肺炎(928次)、咳嗽(816次)及呼吸困难(786次),信号强度排名前5的PT分别为克罗诺杆菌感染($ROR = 1876.89, PRR = 1876.48$)、囊性纤维化性肝病($ROR = 511.82, PRR = 511.77$)、单胞菌感染($ROR = 441.59, PRR = 441.52$)、原发性纤毛运动障碍($ROR = 388.32, PRR = 388.24$)及肺囊性纤维化($ROR = 346.96, PRR = 346.74$)。共累及24个SOC,主要集中在呼吸系统、胸及纵隔疾病,感染及传染类疾病及各类检查。结论 妥布霉素ADE多见于男性、青年、吸入给药患者,报告者以消费者居多;发生频次最高及信号最强的PT分别为死亡和克罗诺杆菌感染。该研究可进一步为该药在临床的安全使用提供参考。

关键词:妥布霉素;药品不良事件;信号挖掘;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;比例失衡法

Data Mining of Adverse Event Signals of Tobramycin Based on FAERS

CHEN Lu, WAN Jianwei, WANG Cuihong, CHEN Min

(Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China 201318)

Abstract: Objective To promote the safe use of tobramycin in clinical practice. **Methods** Clinical data related to the use of tobramycin in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2023 were extracted, and the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR) in the disproportionality method, and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method were used for signal mining. The preferred terms (PTs) for positive signals of adverse drug events (ADEs) were standardized by the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), the systematic organ classification (SOC) was performed on PTs, and PTs were sorted and analyzed according to signal frequency and signal strength. **Results** A total of 27 394 ADE reports were obtained with tobramycin as the primary suspected drug, involving 11 339 patients, with more males than females (46.94% vs. 38.23%), mainly aged 18 to < 45 years (2 002 cases, 17.66%). In the ADE reports, the main reporting groups were consumers (39.44%), pharmacists (26.29%), and physicians (16.54%); the main route of administration was inhalation (49.18%); the main reporting country was the United States (64.84%). A total of 355 ADE positive signals were found, the top five PTs in terms of signal frequency were the death (1 393 times), off-label drug use (1 127 times), infectious pneumonia (928 times), cough (816 times), and dyspnea (786 times); the top five PTs in terms of signal intensity were the *Cronobacter* infection ($ROR = 1876.89, PRR = 1876.48$), cystic fibrosis liver disease ($ROR = 511.82, PRR = 511.77$), single bacteria infection ($ROR = 441.59, PRR = 441.52$), primary ciliary dyskinesia ($ROR = 388.32, PRR = 388.24$), and pulmonary cystic fibrosis ($ROR = 346.96, PRR = 346.74$). A total of 24 SOC were involved, mainly respiratory system, chest and mediastinal diseases, infectious and contagious diseases, and various examinations. **Conclusion** Tobramycin-related ADEs are more common in males, young adults, and patients receiving inhaled medication; the majority of reporters are consumers; the PTs with the highest frequency and strongest signal strength are death and *Cronobacter* infection, respectively. This study can further provide a reference for the safe use of the drug in clinical practice.

Key words: tobramycin; adverse drug event; signal mining; FDA Adverse Event Reporting System; disproportionality method

妥布霉素属氨基苷类抗生素,通过与细菌30S核糖体的16S核糖体RNA的A位点结合,改变分子构象,抑

*基金项目:上海市浦东新区卫生健康委员会优秀青年医学人才培养计划[PWRq2021-46]。

第一作者:陈璐,女,硕士,主管药师,研究方向为药物警戒,(电子信箱)chenlu7782@163.com。

[△]通信作者:陈敏,女,硕士,主任药师,研究方向为药物警戒、药事管理,(电子信箱)13817058298@163.com。

制蛋白质合成,最终导致细菌裂解死亡^[1-2]。临床常用的剂型有注射剂、吸入剂、滴眼剂、眼用软膏剂等,主要用于治疗结膜炎或下呼吸道感染等^[3-4]。国内外指南/专家共识推荐雾化吸入治疗囊性纤维化合并铜绿假单胞菌的感染,该给药方式不仅可将高浓度的妥布霉素直接输送到感染部位,有效改善囊性纤维化患者的肺功能,且与全身给药途径相比可降低妥布霉素药品不良事件(ADE)发生率^[5-7]。妥布霉素临床使用广泛,其药品不良反应(ADR)也日益多见,常见的有头晕、头痛、精神错乱、恶心和皮疹,严重 ADR 有耳毒性、肾毒性和神经肌肉阻滞毒性^[8]。此外,妥布霉素还会导致肝损伤^[9]。然而,国内外有关其 ADR 的报道多基于病例报道、临床研究或综述,该药的安全性监测数据有限,且目前国内外尚无其 ADR 风险信号挖掘的真实世界研究。美国食品和药物管理局不良事件报告系统 (FAERS)收集了上市药物 2004 年以后在全球范围内相关 ADE 信息,可在一定程度上反映真实世界药物发生 ADE 的情况。基于此,本研究中利用比例失衡法对 FAERS 中妥布霉素的风险信号进行挖掘,并采用国际监管医学词典 (MedDRA)对 ADE 阳性信号进行首选语 (PT)标准化和系统器官分类 (SOC),分析妥布霉素 ADE 阳性信号发生的基本特征,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选

数据来源于 FAERS 数据库 (<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>)上报的 2004 年第 1 季度至 2023 年第 4 季度 ADE 数据。根据 FDA 数据说明文件中推荐的数据清洗方法,去重后筛选出首要怀疑药物为妥布霉素的 ADE 报告,并通过比例失衡法挖掘妥布霉素 ADE 报告的阳性信号,根据 MedDRA 26.0 版中定义的 PT 进行标准化,并按照发生频次或信号强度排序,同时对阳性信号按 SOC 进行系统分类整理。

1.2 数据挖掘与数据计算

综合使用国内外文献中较多采用的比例失衡法中的报告比值比 (ROR)法、比例报告比值比 (PRR)法及英国药品和保健品管理局综合标准 (MHRA)法,挖掘 FAERS 中妥布霉素的 ADE 信号^[10-11]。比例失衡法四格表见表 1,计算公式及信号生成条件见表 2。ROR 值和 PRR 值越大,ADE 信号越强,表示药物与目标 ADE 之间的统计学关联也越强^[11]。本研究中采用 SAS 9.4 统计软件及 Microsoft Office 2017 软件整理数据。为降低假阳性信号出现概率,设定最终筛选的阳性信号需同时满足上述 3 种方法的判定标准,同时根据 ROR 值和 PRR

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality method

药物	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表 2 3 种方法的计算公式和信号生成条件

Tab. 2 Calculation formulas and signal generation conditions for three methods

方法	计算公式	信号生成条件
ROR 法	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3, ROR$ 值 95%CI 下限 > 1
PRR 法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}}$	$a \geq 3, PRR$ 值 95%CI 下限 > 1
MHRA 法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2 = (ad - bc)^2(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$a \geq 3, PRR$ 值 ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$

值对筛选的信号进行强度排序。

2 结果

2.1 ADE 基本信息

共获得以妥布霉素为首要怀疑药物的 ADE 报告 27 394 例次,涉及患者 11 339 例。患者(指信息齐全患者,下文同)中,男性多于女性;成年(≥ 18 岁)患者占比近 40%;上报人员主要为消费者,其次为药师;发生 ADE 的给药途径主要为吸入给药;以美国上报例数最多。详见表 3。

表 3 妥布霉素 ADE 报告基本信息 ($n = 11\ 339$)

Tab. 3 Basic information of tobramycin - related ADE reports ($n = 11\ 339$)

项目	例数	构成比(%)	项目	例数	构成比(%)
性别			性别		
男	5 323	46.94	男	1	0.01
女	4 335	38.23	女	863	7.61
未知	1 681	14.82	未知		
年龄			给药途径		
0~<18 岁	1 334	11.76	口服	251	2.21
18~<45 岁	2 002	17.66	吸入	5 577	49.18
45~<65 岁	908	8.01	注射	315	2.78
65~<75 岁	754	6.65	经黏膜	358	3.16
≥ 75 岁	830	7.32	未知,缺失及	4 838	42.67
未知	5 511	48.60	其他途径		
报告者			报告国家		
消费者	4 472	39.44	美国	7 352	64.84
药师	2 981	26.29	(前 5 位) 英国	600	5.29
医师	1 875	16.54	荷兰	258	2.28
其他健康专业人员	1 147	10.12	加拿大	189	1.67
			法国	90	0.79

2.2 信号挖掘结果

共得到妥布霉素 ADE 阳性信号 355 个,共涉及 24 个 SOC。按报告频次排序,排名前 5 的 PT 分别为死亡、超说明书用药、感染性肺炎、咳嗽及呼吸困难;按

ADE 信号强度排序,排名前 5 的 PT 分别为克罗诺杆菌感染、囊性纤维化性肝病、单胞菌感染、原发性纤毛运动障碍和肺囊性纤维化。详见表 4、表 5(仅统计排名前 30 者)。

妥布霉素的 ADE 信号数量排名前 5 的 SOC 分别为呼吸系统、胸及纵隔疾病,感染及侵染类疾病,各类检查,眼器官疾病,以及全身性疾病及给药部位各种反应,上报频次最高的 PT 分别为咳嗽、感染性肺炎、肺功能试验(指标)降低、眼充血及死亡。详见表 6(#包括囊状和息肉状肿瘤)。

表 4 妥布霉素 ADE 信号排序(按频次)

Tab. 4 Ranking of tobramycin - related ADE signals by frequency

序号	PT	频次	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)	χ^2 值
1	死亡	1 393	3.82(3.62,4.03)	3.68(3.49,3.87)	2 747.02
2	超说明书用药	1 127	3.50(3.30,3.71)	3.40(3.21,3.60)	1 925.39
3	感染性肺炎	928	6.32(5.92,6.75)	6.14(5.76,6.54)	4 000.88
4	咳嗽	816	6.93(6.46,7.43)	6.75(6.31,7.23)	4 002.55
5	呼吸困难	786	3.17(2.95,3.40)	3.11(2.90,3.33)	1 132.46
6	囊性纤维化	677	312.04(287.45,338.74)	304.35(280.86,329.82)	176 145.70
7	病情恶化	604	4.97(4.59,5.39)	4.89(4.51,5.29)	1 869.98
8	囊性纤维化感染性 肺病加重	544	236.57(216.24,258.82)	231.90(212.30,253.30)	111 320.55
9	住院治疗	503	8.29(7.59,9.06)	8.16(7.48,8.90)	3 151.70
10	未明确定义的疾病	299	11.57(10.32,12.97)	11.45(10.23,12.83)	24 414.09
11	假单胞菌感染	299	88.39(78.66,99.32)	87.43(77.91,98.13)	2 838.29
12	产品使用问题	277	3.56(3.16,4.01)	3.54(3.15,3.98)	504.45
13	感染	273	4.50(4.00,5.08)	4.47(3.97,5.03)	735.18
14	发声困难	255	9.89(8.74,11.20)	9.81(8.68,11.09)	2 009.27
15	咯血	246	19.62(17.30,22.26)	19.45(17.17,22.05)	4 264.22
16	肺功能试验(指标) 降低	230	122.39(107.05,139.92)	121.37(106.27,138.61)	25 790.78
17	急性肾损伤	230	2.62(2.30,2.99)	2.61(2.29,2.97)	228.53
18	肺部疾病	223	10.73(9.40,12.25)	10.65(9.34,12.14)	1 940.41
19	胸部不适	220	4.98(4.36,5.68)	4.94(4.33,5.64)	691.55
20	哮喘	163	6.88(5.90,8.03)	6.85(5.87,7.98)	811.31
21	咳嗽	153	7.89(6.73,9.25)	7.85(6.70,9.20)	911.97
22	支气管扩张	145	56.85(48.17,67.09)	56.56(47.96,66.69)	7 682.36
23	耳鸣	138	6.73(5.69,7.95)	6.70(5.67,7.91)	666.87
24	上呼吸道感染	137	6.83(5.77,8.08)	6.80(5.75,8.04)	675.98
25	产品给予患者 年龄不适宜	134	22.98(19.37,27.26)	22.87(19.30,27.11)	2 769.48
26	哮喘	130	2.94(2.48,3.50)	2.93(2.48,3.50)	165.83
27	支气管痉挛	129	19.91(16.73,23.69)	19.82(16.67,23.57)	2 281.99
28	慢性阻塞性肺疾病	119	4.98(4.16,5.97)	4.97(4.15,5.94)	376.40
29	咽喉疼痛	119	2.91(2.43,3.48)	2.90(2.42,3.47)	148.15
30	呼吸衰竭	110	3.31(2.75,4.00)	3.30(2.74,3.98)	176.69

表 5 妥布霉素 ADE 信号排序(按强度)

Tab. 5 Ranking of tobramycin - related ADE signals by intensity

序号	PT	频次	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)
1	克罗诺杆菌感染	6	1 876.89(605.29,5 819.91)	1 876.48(605.23,5 817.91)
2	囊性纤维化性肝病	3	511.82(142.78,1 834.74)	511.77(142.78,1 834.34)
3	单胞菌感染	4	441.59(148.58,1 312.45)	441.52(148.57,1 312.09)
4	原发性纤毛运动障碍	6	388.32(161.21,935.39)	388.24(161.20,935.04)
5	肺囊性纤维化	17	346.96(206.77,582.17)	346.74(206.70,581.65)
6	囊性纤维化	677	312.04(287.45,338.74)	304.35(280.86,329.82)
7	囊性纤维化相关性糖尿病	13	280.53(156.61,502.50)	280.39(156.57,502.14)
8	用力呼气量升高	5	276.00(107.94,705.75)	275.95(107.93,705.52)
9	新生儿肝脾肿大	4	242.16(85.48,686.07)	242.13(85.47,685.88)
10	囊性纤维化感染性肺病加重	544	236.57(216.24,258.82)	231.90(212.30,253.30)
11	汗液试验异常	4	208.53(74.22,585.90)	208.50(74.22,585.74)
12	假单胞菌支气管炎	6	204.75(88.15,475.59)	204.71(88.14,475.41)
13	支气管扩张症感染性加重	17	177.33(107.83,291.63)	177.22(107.80,291.37)
14	哮喘过敏	3	165.59(50.85,539.18)	165.57(50.86,539.06)
15	凝固酶菌感染	4	123.07(44.75,338.46)	123.05(44.75,338.36)
16	肺功能试验降低	230	122.39(107.05,139.92)	121.37(106.27,138.61)
17	气管造口术感染	6	121.09(53.03,276.49)	121.06(53.03,276.39)
18	维生素 A 缺乏症	4	121.08(44.05,332.83)	121.06(44.05,332.74)
19	纤维蛋白性房水	3	119.79(37.28,384.89)	119.78(37.28,384.80)
20	咽喉培养阳性	3	119.79(37.28,384.89)	119.78(37.28,384.80)
21	寡养单胞菌检测阳性	6	110.41(48.46,251.54)	110.38(48.46,251.44)
22	假单胞菌检测阳性	35	103.40(73.56,145.34)	103.27(73.49,145.10)
23	用力呼气流速降低	4	102.84(37.58,281.38)	102.82(37.58,281.30)
24	抗生素水平高于治疗量	14	90.95(53.19,155.52)	90.90(53.17,155.40)
25	治疗药物监测分析执行不正确	4	90.45(53.19,246.70)	90.43(33.16,246.63)
26	假单胞菌感染	299	88.39(78.66,99.32)	87.43(77.91,98.13)
27	呼吸道刺激	35	80.59(57.44,113.06)	80.49(57.40,112.87)
28	耳毒性	58	74.91(57.60,97.41)	74.75(57.51,97.16)
29	远端小肠梗阻综合征	10	71.92(38.24,135.27)	71.90(38.24,135.19)
30	上呼吸道刺激	4	70.16(25.86,190.37)	70.15(25.86,190.32)

3 讨论

3.1 上报妥布霉素相关 ADE 基本信息

妥布霉素属氨基苷类的广谱抗菌药物,不仅可通过静脉注射或肌肉注射给药,还可通过滴眼或雾化吸入进行局部给药。本研究结果显示,上报的以妥布霉素为首要怀疑药物的 ADE 报告中,男性占比高于女性,可能与女性能更好地调节人体抗感染免疫从而减少抗菌药物的使用有关^[12-13]。未成年患者(<18 岁)占比仅约 10%,分析可能与该类药品在国内外患儿中的使用要求为“慎用”有关;上报的人员主要来自消费者及医疗卫生健康行业的专业人员,提示其均非常关注妥布霉素临床使用的安全性。给药途径主要为吸入给药,提示雾化吸入给药途径是该药治疗的主要给药途径;上报

表 6 妥布霉素 ADE 信号分类表现与分布
Tab. 6 SOCs of tobramycin – related ADE signals

SOC 分类	PT 信号(频次)	ADE 报告	信号数	
		频次	数量(个)	构成比(%)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽(816)、呼吸困难(786)、发声困难(255)、咯血(246)、肺部疾病(223)、哮鸣音(163)、咳痰(153)、支气管扩张(145)、哮喘(130)、支气管痉挛(129)	4 685	83	23.38
感染及侵袭类疾病	感染性肺炎(928)、囊性纤维化感染性肺病加重(544)、假单胞菌感染(299)、感染(273)、上呼吸道感染(137)、葡萄球菌感染(108)、流行性感冒(104)、下呼吸道感染(72)、病毒感染(59)、呼吸道感染(47)	3 160	60	16.90
各类检查	肺功能试验(指标)降低(230)、血氧饱和度降低(94)、用力呼气量降低(74)、药物水平升高(52)、假单胞菌检测阳性(35)、肺功能检查异常(26)、葡萄球菌检测阳性(20)、血尿素升高(17)、痰液异常(16)、肺总容量降低(15)	800	43	12.11
眼器官疾病	眼充血(59)、眼痛(51)、眼肿(39)、眼睑水肿(35)、流泪增加(32)、眼睛瘙痒(30)、畏光(19)、眼睑红斑(18)、溃疡性角膜炎(14)、结膜充血(14)	483	39	10.99
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡(1 393)、病情恶化(604)、未明确定义的疾病(299)、胸部不适(220)、药物不耐受(92)、耐药(72)、分泌性排出物(54)、疾病并发症(48)、伴随疾病恶化(21)、捻发音(16)	2 891	22	6.20
各类损伤、中毒及操作并发症	超说明书使用(1127)、产品使用问题(277)、产品给予患者年龄不适宜(134)、产品处方错误(78)、产品给用途径不当(76)、操作后并发症(19)、给药器械不当(8)、使用错误器械(5)、毒性眼前节综合征(5)、(患者)对所给产品有记录在案的高敏性(5)	1 769	20	5.63
各种手术及医疗操作	住院治疗(503)、治疗终止(50)、肺移植(26)、血液透析(15)、抗生素治疗(9)、鼻窦手术(9)、急救护理(5)、连续性血液透析滤过(4)、气管造口术(4)、机械通气(4)	645	15	4.23
耳及迷路类疾病	耳鸣(138)、耳聋(102)、听觉减退(60)、耳毒性(58)、前庭疾病(20)、感音神经性聋(12)、双侧耳聋(9)、单侧耳聋(8)、耳部疾病(7)、内耳疾病(6)	423	11	3.10
各类神经系统疾病	眼震(9)、重症肌无力(7)、神经痛性肌萎缩(5)、小脑梗死(5)、脑脊液细胞增多(4)、声带瘫痪(4)、轴突神经病(3)、热性惊厥(3)、四肢瘫痪(3)	43	9	2.54
代谢及营养类疾病	营养不良(15)、体质量过轻(14)、维生素 D 缺乏症(9)、体质量增加不足(7)、发育停滞(7)、葡萄糖耐量受损(6)、维生素 A 缺乏症(4)、高磷酸血症(3)	65	8	2.25
胃肠道系统疾病	肠梗阻(38)、胰腺衰竭(27)、胰腺疾病(11)、远端小肠梗阻综合征(10)、胃肠梗阻(6)、食管溃疡出血(3)、胰腺炎复发(3)	98	7	1.97
各种先天性家族性遗传性疾病	囊性纤维化(677)、肺囊性纤维化(17)、囊性纤维化相关性糖尿病(13)、原发性纤毛运动障碍(6)、囊性纤维化性肝病(3)、巴特利综合征(3)	719	6	1.69
产品问题	产品味道异常(13)、产品供应问题(8)、液体产品物理问题(7)、疑似产品污染(6)、产品颜色问题(5)、生产产品运输问题(3)	37	6	1.69
免疫系统疾病	季节性过敏(13)、真菌过敏(7)、肺移植排斥(7)、橡胶敏感(7)、蟑螂过敏(3)	42	5	1.41
肾脏及泌尿系统疾病	急性肾损伤(230)、肾小管坏死(55)、中毒性肾病(51)、肾结石(41)	377	4	1.13
精神病类	注意力缺陷多动障碍(10)、自闭症谱系障碍(6)、恍惚(3)、药物诱发性精神病性障碍(3)	22	4	1.13
血液及淋巴系统疾病	白细胞增多症(17)、血小板增多症(5)、新生儿血小板减少(4)、正常细胞性贫血(4)	30	4	1.13
肝胆系统疾病	新生儿肝脾肿大(4)、新生儿高胆红素血症(4)	8	2	0.56
皮肤及皮下组织类疾病	中毒性表皮坏死松解症(16)、急性全身发疹性脓包性皮肤病(8)	24	2	0.56
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	杵状指(11)	11	1	0.28
良性、恶性及性质不明的肿瘤*	慢性淋巴细胞性白血病(5)	5	1	0.28
妊娠期、产褥期及围产期状况	先兆临产(3)	3	1	0.28
心脏器官疾病	舒张功能紊乱(4)	4	1	0.28
血管与淋巴管类疾病	血性分泌物(3)	3	1	0.28
合计		16 347	355	100.00

ADE 报告数量排名靠前的主要为美国、英国、荷兰等发达国家,表明高收入国家的上报率要高于低收入国家,这与文献[14]中报道基本一致。

3.2 妥布霉素 ADE 信号及 SOC 分类

最终挖掘妥布霉素 ADE 阳性信号 PT 分别按信号频次和强度排序,结果与药品数据库、药品说明书及文献报道基本一致^[15-17]。SOC 分类发现,妥布霉素 ADE

阳性信号与呼吸系统相关的不良反应和感染关系密切,根据文献调研推测,可能与妥布霉素广泛用于囊性纤维化患者、非囊性纤维化患者支气管扩张及呼吸机相关性肺炎的治疗研究有关,且指南/专家共识推荐妥布霉素用药途径为吸入给药^[3-6,18],这与本研究中所得结果相一致。氨基苷类药物属浓度依赖性抗菌药物,静脉给药治疗肺部感染时,肺局部浓度常达不到致病菌

的最低抑菌浓度(MIC),易产生耐药,而大剂量用药又易引发全身不良反应,采用雾化吸入给药方式可将高浓度抗菌药物直接输送到感染部位,最大限度地减少全身暴露,但也会带来一些局部的ADR。例如,CORDEIRO等^[19]的Meta分析表明,氨基苷类抗菌药物在雾化治疗时更易引起支气管痉挛的ADR,临床应谨记该ADE信号,早发现、早干预^[19]。挖掘出ADE阳性信号数量排名第2的SOC为感染及侵袭类疾病,提示妥布霉素临床使用过程中要警惕药物相关的继发性感染问题^[17]。其他常见ADE阳性信号SOC分类还有眼器官疾病(如眼睑水肿、眼睑红斑、眼充血等),可能与妥布霉素眼用制剂治疗眼内炎或结膜炎的局部用药方式有关^[20-22]。因此,随着国内妥布霉素吸入溶液和滴眼液的上市应用,有必要对妥布霉素用药的各个环节进行规范,关注长期用药的安全性监测,有助于预防严重ADR的发生,保障妥布霉素的用药安全性和有效性。

3.3 FDA黑框警告氨基苷类药品不良反应

本研究中发现的妥布霉素相关的严重ADR包括耳毒性、肾毒性和神经肌肉阻滞毒性相关的信号(如耳鸣、耳聋、急性肾损伤、重症肌无力、神经痛性肌萎缩等),与FDA对妥布霉素的黑框警告严重ADR内容一致。文献报道,妥布霉素的耳毒性主要因内耳毛细胞的线粒体损伤,导致细胞死亡,而其对第八脑神经(前庭耳蜗神经)的损害可能导致听力或平衡功能障碍,且不可逆,但一般认为,每日1次的使用频率有助于降低耳毒性风险^[23-24]。妥布霉素可导致直接肾毒性(剂量相关)和过敏反应,其可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致肾脏血管收缩引起ADR,但肾毒性ADR可逆,通常可通过延长给药间隔或摄入充足的液体量来降低肾毒性的发生概率^[23]。因此,密切监测肾功能对于降低肾毒性至关重要。氨基苷类药物神经肌肉毒性主要是通过干扰乙酰胆碱释放引起神经肌肉阻滞造成的,因此,若患有影响神经肌肉接头的疾病(如重症肌无力),不应服用本药物,否则可能引发或加重疾病的症状。如患者无神经肌肉传递缺陷,通常药物引起的肌无力综合征症状会在停药后消失。建议及时做好妥布霉素的安全性监测工作,为患者的安全、合理用药保驾护航。

3.4 本研究的不足

本研究中通过数据挖掘,初步分析了妥布霉素ADE阳性信号的频次、信号强度及SOC分布的特点,并从药物警戒的角度评价了妥布霉素上市后在真实世界数据库中的安全性,再次证实妥布霉素可能会引发耳毒性、肾毒性和神经肌肉阻滞毒性等严重ADR的信号,提示临床医师、临床药师及护士等多学科医疗团队要参与妥布霉素的药物治疗过程,及时监测妥布霉素的

ADR并及时进行干预,最大限度地减少伤害。然而,本研究结果虽能较全面地反映妥布霉素临床应用时的药物警戒信息,但也存在一定局限性。首先,筛选妥布霉素阳性信号时,未考虑患者的用药剂量、频次、疗程及联合用药等因素的影响;其次,所选FAERS中上报的ADE报告无须证明ADE与药品之间的因果关系,相关性存疑;再次,比例失衡法挖掘的阳性信号只能证明药品与ADE有一定的统计学关联。因此,需要进一步的临床研究评估阳性信号与药品之间的因果关系。

参考文献

- [1] VAZQUEZ - ESPINOSA E, GIRON RM, GOMEZ - PUNTER RM, et al. Long - term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis [J]. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2015, 11: 407 - 415.
- [2] SCHWARZ C, TACCETTI G, BURGEL PR, et al. Tobramycin safety and efficacy review article [J]. Respiratory Medicine, 2022, 195: 106778.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 322 - 339.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识(2022年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(8): 739 - 752.
- [5] CASTELLANI C, DUFF AJA, BELL SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision [J]. Journal of Cystic Fibrosis, 2018, 17(2): 153 - 178.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华医学会儿科学分会呼吸学组疑难少见病协作组, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 等. 中国儿童囊性纤维化诊断与治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(22): 1681 - 1687.
- [7] 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识编写组, 中国罕见病联盟呼吸病学分会, 中国支气管扩张症临床诊治与研究联盟. 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识(2023版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(4): 352 - 372.
- [8] RIVETTI S, ROMANO A, MASTRANGELO S, et al. Aminoglycosides - Related Ototoxicity: Mechanisms, Risk Factors, and Prevention in Pediatric Patients[J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2023, 16(10): 1353.
- [9] NISLY SA, RAY SM, MOYE RA. Tobramycin - induced hepatotoxicity[J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(12): 2061 - 2065.
- [10] 刘迅, 陈力, 陈乾, 等. 基于FAERS数据库的福沙坦不良事件信号挖掘[J]. 中国药业, 2023, 32(11): 102 - 107.
- [11] 吴紫阳, 何娜, 程吟楚, 等. 基于美国FAERS数据库的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘[J]. 中国药房, 2022, 33(6): 740 - 744.
- [12] HUANG Z, CHEN B, LIU X, et al. Effects of sex and aging on the immune cell landscape as assessed by single - cell transcriptomic analysis [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2021, 118(33): e20230216118.