

莫西沙星致精神病类疾病的风险分析

杨果, 黄开洋, 聂琼, 张渊*, 黎丹*

浙江省人民医院毕节医院药学部, 贵州 毕节

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月25日

摘要

目的: 基于FAERS对莫西沙星进行不良事件的信号挖掘研究, 主要为探讨莫西沙星诱导精神病类疾病的风险, 从而为其所致精神病类疾病的预防和治疗提供依据。方法研究使用的信号生成方法为频数法, 提取数据库2018年第一季度至2023年第三季度共23个季度的不良反应报告数据, 运用报告比值比法(ROR)和综合标准法(MHRA法)进行信号挖掘, 要求每一个信号均符合两种方法的筛选条件。得到有效信号后, 再利用MedDRA术语集进行汉化及系统归类。结果: 共检出15,859次以莫西沙星为首的不良事件(ADE)报告, 检测得到590个有效ADE信号, 共累及22个不同系统器官(SOC), 主要集中在各类神经系统疾病、精神病类疾病、眼器官疾病等。对莫西沙星致精神类疾病不良事件按照MedDRA高位组语(HLGT)进行分类汇总, 获得精神病类系统相关的ADE报告总计1095例报告, 共42个有效信号。结论: 临床应用莫西沙星时需监测患者精神状态变化情况, 如果有焦虑、谵妄、意识状态模糊时, 及时进行情感疏导; 有抑郁症、精神分裂症、焦虑症相关基础疾病的患者需加强评估, 以保证临床合理用药。

关键词

莫西沙星, FAERS, 精神类疾病, 抑郁症

Risk Analysis of Psychiatric Disorders Induced by Moxifloxacin

Guo Yang, Kaiyang Huang, Qiong Nie, Yuan Zhang*, Dan Li*

Pharmacy Department, Bijie Hospital, Zhejiang Provincial People's Hospital, Bijie Guizhou

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 25th, 2024

Abstract

Objective: Signal mining study of adverse events (ADEs) based on FAERS on moxifloxacin, mainly

*共同通讯作者。

文章引用: 杨果, 黄开洋, 聂琼, 张渊, 黎丹. 莫西沙星致精神病类疾病的风险分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1177-1183. DOI: 10.12677/acm.2024.143826

to explore the risk of psychiatric disorders, and thus provide a basis for the prevention and treatment of psychiatric disorders caused by moxifloxacin. **Methods:** The reports of the above-mentioned drugs in the 23 quarters from the first quarter of 2018 to the third quarter of 2023 were extracted from the FAERS database, and the reported ratio method (ROR method) and the comprehensive standard method (MHRA method) were used to jointly test, and then use the MedDRA terminology set Chinese and System organ classification standardized the results. **Results:** Totally 15,859 ADE with moxifloxacin as the primary suspected drug were retrieved as the original data. A total of 590 ADE signals were obtained from the moxifloxacin. The signals involved 22 different system organs (SOC). The ADEs of moxifloxacin was mainly involved in “various neurological diseases”, “psychiatric disorders” and “diseases of the eye organs”. Moxifloxacin-induced psychiatric adverse events were categorised and summarised according to MedDRA high level group terms (HLGT), obtaining a total of 1095 reports of ADEs related to psychiatric systems, with a total of 42 valid signals. **Conclusion:** Clinical application of moxifloxacin needs to monitor the patient’s mental status changes, if there is anxiety, delirium, blurred state of consciousness, and timely emotional counselling; patients with depression, schizophrenia-related underlying diseases need to strengthen the assessment, in order to ensure that the clinical rationality of the use of drugs.

Keywords

Moxifloxacin, FAERS, Psychiatric Disorders, Depression

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

莫西沙星(moxifloxacin)属 8-甲氧基氟喹诺酮类第四代氟喹诺酮类抗菌药物, 其抗菌谱广, 抗菌活性及组织穿透性较强, 可用于衣原体、支原体、革兰阴性菌、革兰阳性菌、厌氧菌等感染[1] [2]。莫西沙星主要药物不良反应主要表现为皮疹、瘙痒、恶心、呕吐等。虽然国内外对莫西沙星安全性相关报道众多[3] [4], 而这些对莫西沙星致精神类疾病的分析局限于文献报道和临床观察研究, 缺少信号挖掘研究。因此, 关注莫西沙星的潜在的 ADE 信号, 挖掘其可能存在的精神类相关 ADE 是非常重要的且有意义的。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源

本研究数据来源于美国 FAERS 数据库, FAERS 是一个自愿的自发报告数据库, 提供了全球医疗保健专业人员, 消费者和制造商提交给美国 FDA 的不良事件和用药错误报告的信息, 并按照季度进行发布, 该数据以可扩展标记语言(Extensible Markup Language, XML)和逗号分隔值文件(Comma-Separated Values, CSV)形式储存[5]。来自 FAERS 的信息包含七个文件, 包括人口统计学信息(DEMO), 药品/生物信息(DRUG), 不良事件(REAC), 患者结局(OUTC), 报告来源记录表(RPSR), 药物治疗的开始日期和结束日期(THER)以及使用适应症记录表(INDI)。本研究选择了自 2017 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度共 24 个季度的美国信息互换标准代码(American Standard Code for Information Interchange, ASCII)文件, 选择了其中的不良事件、人口统计学信息、药品/生物信息及报告来源共 4 个表进行后续的分析处理。将首要怀疑药物引起的 ADE, 根据个人信息记录(DEMO)表进行去重处理后, 导入 MySQL5.7 进行分析。

2.2. 计算方法

运用比例失衡法中的报告比值法(ROR 法)和综合标准法(MHRA 法)联合检验,计算 ROR 值、PRR 值和 χ^2 , 数值越大信号强度越高; 即目标药物与目标 ADE 间的统计学相关性越强[6]。

2.3. 标准化

将结果按照《药事管理标准医学术语集》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)中药物不良反应术语集的首选术语(Preferred Term, PT)相匹配, 再对照首选系统器官分类(System Organ Class, SOC)进行映射[7]。

3. 结果

3.1. ADE 信号累及系统器官分类

目标时段共计 ADE 报告 15,859 例, 其中莫西沙星为首要怀疑药物的唯一报告有 1728 例, 去重后得到阳性信号共 590 个, 共累及 22 个 SOC (见图 1)。其中, 莫西沙星的信号累及各类神经系统疾病的报告居首位, 共 1296 例, 构成比为 14.12%; 其次是精神类疾病, 共计 1095 例, 约占 11.93%; 第三位是眼部器官疾病, 共有 1093 例, 约占 11.91%, 余下依次为呼吸系统、胸及纵隔疾病、皮肤及皮下组织类疾病、感染及侵染类疾病、心脏器官疾病等。

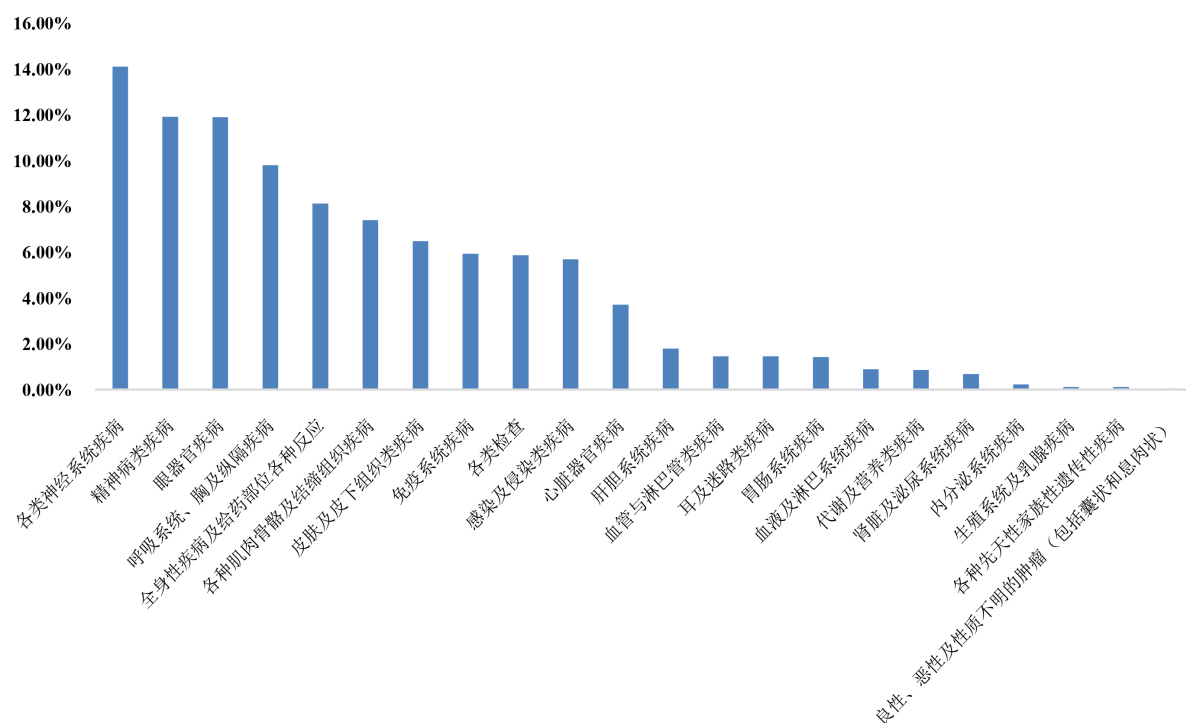


Figure 1. Proportion of reported cases of moxifloxacin involving systemic ADE

图 1. 莫西沙星累及器官系统 ADE 发生例数构成比

3.2. 莫西沙星累及精神类疾病系统

本研究在 HLGT 层次上确定了莫西沙星报告数, 总共包含各种分离性障碍、交流异常和混乱、焦虑症及症状等 15 个分类(见图 2), 共计 42 个 PT, 其中排序前三的精神类疾病分类为谵妄类(包括意识模糊)

构成比为 26.24%，包括意识模糊状态、谵妄、定向力障碍；焦虑症及症状，构成比为 16.83%，包括激越、焦虑、焦虑障碍、恐惧等 7 个 PT；思维及感知紊乱，构成比为 9.76%，包括幻觉、幻觉听觉、幻觉视觉等 6 个 PT，结果详见表 1。此外，谵妄的上报例数最多，信号最强(n = 158, $\chi^2 = 4591.90$)，其次是意识模糊状态(n = 117, $\chi^2 = 343.38$)，说明此类 ADEs 的发生和莫西沙星的相关性较强。

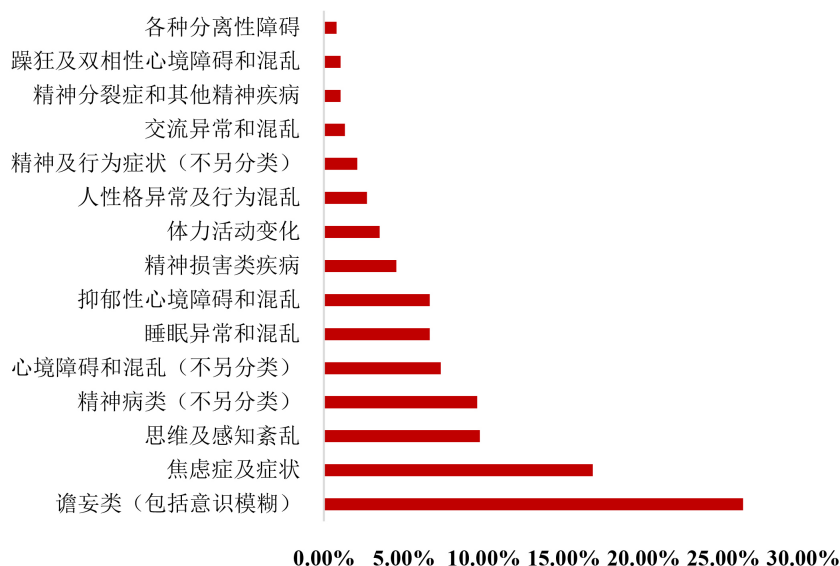


Figure 2. Composition ratio of cases of ADEs in mental diseases caused by moxifloxacin

图 2. 莫西沙星致精神类疾病系统 ADEs 发生例数构成比

Table 1. Moxifloxacin classification of common psychiatric systemic ADEs

表1. 莫西沙星常见精神疾病系统不良事件分类

分类	莫西沙星		
	PT	报告数量	χ^2
各种分离障碍	人格解体/失实障碍	9	213.969
交流异常和混乱	胡言乱语	5	63.44
	多语症	10	195.58
焦虑症及症状	激越	51	155.29
	焦虑	95	50.819
	焦虑障碍	4	21.699
	恐惧	9	12.879
	惊恐发作	16	22.71
	惊恐反应	13	136.94
	创伤后应激障碍	5	12.28
精神病类(不另分类)	精神障碍	97	1169.45
	神经精神症状	7	114.49
	尼古丁依赖	6	27.52

续表

精神分裂症和其他精神疾病	精神病性障碍	12	16.84
精神及行为症状(不另分类)	异常行为	20	46.27
	玩弄粪便	4	3364.85
人性格异常及行为混乱	攻击	33	69.76
	偏执	8	67.95
	人格改变	34	52.15
	独语	34	48.83
睡眠异常和混乱	入睡困难	8	37.81
	中间易醒型失眠	10	23.88
	梦魇	10	5.22
	睡眠障碍	39	68.01
思维及感知紊乱	幻觉	66	260.67
	幻觉, 听觉	6	6.56
	幻觉, 视觉	23	138.08
	错觉	6	130.95
	被害妄想	3	20.15
	思维异常	8	11.07
体力活动变化	躁动	37	186.85
	抽动	3	7.78
心境障碍和混乱(不另分类)	情感淡漠	9	21.48
	烦躁不安	54	2254.93
	易激惹	21	15.21
抑郁性心境障碍和混乱	抑郁	72	45.61
	自杀型抑郁	4	21.06
躁狂及双相性心境障碍和混乱	躁狂	12	46.49
谵妄类(包括意识模糊)	意识模糊状态	117	343.38
	谵妄	158	4591.90
	定向力障碍	26	80.56

4. 讨论

本研究通过 FAERS 数据库对莫西沙星 ADEs 信号进行挖掘, 共得到首要怀疑药物为 15,859 例, 产生的 ADEs 信号与药品说明书重合性较好, 证明了本研究方法的可靠性。研究结果显示: SOC 项分布广泛共涉及 22 个器官系统, 其中眼部器官疾病构成比为 11.91%, 上报例数为 1093, 虽然构成比及信号强度较强, 但由于喹诺酮类抗菌药物常用于眼部细菌感染的治疗[8], 因此无法判断这一结果是否和原发疾

病相关；但莫西沙星虽然可以覆盖病相关原菌[9]，但上报剂型中主要为口服或静脉滴注，因此不排除莫西沙星诱导或加重眼部器官疾病这一危险因素。

值得注意的是，有关莫西沙星神经/精神系统不良反应的报道逐渐增多[10] [11] [12] [13]。美国 FDA 于 2016 年 7 月批准更新喹诺酮类(口服或静脉)抗菌药物的说明书，警示这些药物与发生肌腱关、神经系统等永久性致残 ADE 相关，且这些不良反应可能同时发生在同一患者身上[14]。美国食品药品监督管理局将这些风险更新至说明书的黑框警告中，包括意识模糊、幻觉等精神疾病相关 PT，并更新了用药指南部分[15]。因此，莫西沙星诱导的精神系统相关疾病应该引起高度重视。本文通过对 FAERS 数据库中近几年的数据分析得到关于其诱导的精神病类疾病的上报例数为 1095 例，其中谵妄类相关性最强。在一例使用莫西沙星后致谵妄的病例报告中，患者在住院第 15 天，医生要求进行精神科会诊；其家属回忆住院第 12 天，患者说她和四个人坐在一辆公共汽车上，后来患者对这些对话并无记忆，并在停止使用莫西沙星后患者精神状态逐渐好转。

谵妄的诊断为注意力和意识障碍，这种障碍在短时间内出现，代表与基线相比的变化，倾向于波动，认知障碍(例如，记忆缺陷、定向障碍、语言、视觉空间能力或知觉)，所有这些都不能用其他诊断(例如昏迷)更好地解释[16]。谵妄与较高的死亡率有关，影响多达 50% 的老年住院患者，在美国每年的死亡率超过 1640 亿美元[17]。研究发现氟喹诺酮类药物因其高脂溶性而能进入血脑屏障，并与 GABA 受体结合，与中枢抑制性神经递质 γ -氨基丁酸竞争，从而增加中枢神经系统的兴奋性[18]。因此，在氟喹诺酮类药物的临床应用中应通过体格检查、心理评估量表等手段密切监测中枢神经系统症状。

5. 结论

本研究运用 ROR 法和 MHRA 法，将 FAERS 数据库中莫西沙星不良反应信号进行数据挖掘，其结果与对应的药品说明书重合度较好。数据显示，莫西沙星与精神疾病的发生相关性较高，尤其是谵妄、焦虑、抑郁等 ADEs 的报告数较多，临床在使用莫西沙星的过程中，如果患者有精神类基础疾病，应加强评估；用药后应对其神经系统症状加强监测。以上结果供临床参考。

基金项目

本研究主要由毕科合重大专项(2023) 2-1 项目支持。

参考文献

- [1] Tang, H.J., Wang, J.H. and Lai, C.C. (2020) Lefamulin vs Moxifloxacin for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e21223. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021223>
- [2] Dhaliwal, D.K., Jhanji, V., Kowalski, R.P., Mammen, A., Romanowski, E.G. and Shanks, R.M.Q. (2019) Endophthalmitis after Intravitreal Triamcinolone-Moxifloxacin. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **45**, 705-706. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.01.037>
- [3] 荆莉, 朱庆贵. 某医院内分泌科药品不良反应报告 96 例分析[J]. *安徽医药*, 2021, 25(1): 209-212.
- [4] Radtke, K.K., Hesselting, A.C., Winckler, J.L., Draper, H.R., Solans, B.P., Thee, S., Wiesner, L., Van Der Laan, L.E., Fourie, B., Nielsen, J., Schaaf, H.S., Savic, R.M. and Garcia-Prats, A.J. (2022) Moxifloxacin Pharmacokinetics, Cardiac Safety, and Dosing for the Treatment of Rifampicin-Resistant Tuberculosis in Children. *Clinical Infectious Diseases*, **74**, 1372-1381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab641>
- [5] Guo, M., Shu, Y., Chen, G., Li, J. and Li, F. (2022) A Real-World Pharmacovigilance Study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Events for Niraparib. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 20601. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23726-4>
- [6] 谈仪炯, 席宇飞, 范国荣, 等. 唑来膦酸注射液不良反应信号的挖掘与评价[J]. *中中南药学*, 2022, 20(2): 441-447.
- [7] Große-Michaelis, I., Proestel, S., Rao, R.M., Dillman, B.S., Bader-Weder, S., Macdonald, L. and Gregory, W. (2023)

- MedDRA Labeling Groupings to Improve Safety Communication in Product Labels. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, **57**, 1-6. <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00393-1>
- [8] 高雯. 中国北方地区眼部细菌感染病原菌分布及抗生素敏感性的回顾性研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [9] 张子俊, 韦振宇, 陈可心, 等. 脓肿诺卡菌性角膜炎一例[J]. 眼科, 2021, 30(2): 155-156. <https://doi.org/10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2021.02.021>
- [10] Lv, L., Lin, Y., Zhang, Y., Xiao, W., Li, M. and Zhao, L. (2023) A Case Report: Catatonic Symptoms Secondary to Systemic Lupus Erythematosus with Multiple Infections: Neuropsychiatric or “Mimickers?”. *Medicine (Baltimore)*, **102**, E33746. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000033746>
- [11] 杨爱娟, 高华, 陈洋. 莫西沙星片致腺垂体功能减退症合并肺部感染患者精神异常 1 例[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 32(1): 60-62.
- [12] 王宝华, 于丹, 朱旭, 等. 静脉滴注莫西沙星致幻觉及精神异常的病例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(12): 1594-1595.
- [13] 陈春燕, 单慧亭, 赵海霞, 等. 莫西沙星 110 例不良反应及其神经/精神毒性的危险因素分析[J]. 中国药事, 2021, 35(4): 456-461.
- [14] Electronic Medicines Compendium. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6771/smpc>
- [15] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [16] Tasleem, H. and Viswanathan, R. (2011) Moxifloxacin-Induced Delirium with Hallucinations. *Psychosomatics*, **52**, 472-474. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2011.01.037>
- [17] Teng, C. and Frei, C.R. (2022) Delirium Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Drugs Real World Outcomes*, **9**, 23-29. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00268-1>
- [18] Guan, Y., Ji, L., Zheng, L., Yang, J., Qin, Y., Ding, N., Miao, T. and Liu, X. (2022) Development of a Drug Risk Analysis and Assessment System and Its Application in Signal Excavation and Analysis of 263 Cases of Fluoroquinolone-Induced Adverse Reactions. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, 892503. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892503>