

基于 FAERS 数据库的奥司他韦相关药品不良事件的挖掘与分析[△]

张妮^{1*}, 贾运涛², 季欢欢², 蒋婷婷¹, 李艳平¹, 伍渊麟¹, 向贵圆¹, 甘岚澜¹, 苏辉¹, 倪睿¹, 刘耀^{1#} (1. 中国人民解放军陆军特色医学中心药剂科, 重庆 400042; 2. 重庆医科大学附属儿童医院药剂科, 重庆 400014)

中图分类号 R969.3;R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1259-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.022



摘要 目的:挖掘和评价奥司他韦上市后的安全信号,为临床合理用药提供依据。方法:检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中2004年1月至2022年9月收录的以奥司他韦为首要怀疑对象的药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比法(ROR)和贝叶斯置信区间递进神经网络法(BCPNN)检测ADE信号,重点分析胃肠道系统、神经系统、精神类、肝胆系统等11个系统器官分类(SOC)所涉及的安全信号。结果:收集到以奥司他韦为首要怀疑药物的ADE报告794份(794例患者),其中女性患者所占比例(394例,占49.62%)高于男性患者(297例,占37.41%);年龄<18岁的患者居多(489例,占61.59%);严重不良事件(SAE)共232例(占29.22%)。检出的ADE信号共涉及21个SOC。对重点SOC进行分析发现,神经系统相关ADE中,信号主要集中在惊厥发作(ROR=2.77,IC=1.43)、意识丧失(ROR=2.01,IC=0.99)、言语障碍(ROR=2.67,IC=1.37);精神系统主要表现为异常行为(ROR=30.34,IC=4.74)、幻觉(ROR=20.69,IC=4.22)、失眠(ROR=2.08,IC=1.03)等;奥司他韦侵犯胃肠道主要表现为上腹痛(ROR=2.05,IC=1.01)、呕吐(ROR=6.19,IC=2.48)、出血性小肠结肠炎(ROR=46.35,IC=4.28)等。其他系统高风险信号主要为爆发性肝炎(ROR=10.88,IC=2.70)、急性心力衰竭(ROR=5.89,IC=2.17)、心肌炎(ROR=4.49,IC=1.93)、弥散性血管内凝血(ROR=2.60,IC=1.25)、史-约综合征(ROR=3.44,IC=1.70)、中毒性表皮坏死松解症(ROR=2.06,IC=0.94)等。结论:在患者使用奥司他韦的过程中,除密切关注惊厥发作、异常行为、幻觉、失眠、呕吐、上腹痛等常见ADE外,还应关注爆发性肝炎、急性心力衰竭、弥散性血管内凝血等SAE。

关键词 流行性感;奥司他韦;安全用药;信号检测;FAERS数据库

Mining and Analysis of Adverse Drug Events of Oseltamivir Based on FAERS Database[△]

ZHANG Ni¹, JIA Yuntao², JI Huanhuan², JIANG Tingting¹, LI Yanping¹, WU Yuanlin¹, XIANG Guiyuan¹, GAN Lanlan¹, SU Hui¹, NI Rui¹, LIU Yao¹ (1. Dept. of Pharmacy, Army Medical Center of the PLA, Chongqing 400042, China; 2. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore and evaluate the safety signal of oseltamivir after the marketing, so as to provide basis for clinical rational drug use. **METHODS:** Adverse drug event (ADE) reports with oseltamivir as the first suspected drugs were retrieved from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from Jan. 2004 to Sept. 2022. Reporting Odds Ratio (ROR) method and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method were used to detect the ADE signals, mainly included 11 key system organ classification (SOC) such as gastrointestinal, neurological, psychiatric, and hepatobiliary systems. **RESULTS:** Totally 794 reports of ADE (794 patients) with oseltamivir as the first suspected drug were collected, with a higher proportion of female patients (394 cases, 49.62%) than male patients (297 cases, 37.41%). The reported ages were all concentrated under 18 years old (489 cases, 61.59%), with 232 cases of SAE (29.22%). The detected ADE signals involved a total of 21 SOC. Analysis of key SOC showed that the signals of neurological system-related ADE were mainly convulsive seizures (ROR = 2.77, IC = 1.43), loss of consciousness (ROR = 2.01, IC = 0.99), and speech disorders (ROR = 2.67, IC = 1.37). The main manifestations of psychiatric disorders were abnormal behavior (ROR = 30.34, IC = 4.74), hallucination (ROR = 20.69, IC = 4.22), insomnia (ROR = 2.08, IC = 1.03). The

△ 基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目(No.渝卫办发[2020]68号);2021年重庆市中青年医学高端人才项目

* 主管药师。研究方向:药物警戒、临床药学。E-mail:479928536@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药物警戒、临床药学。E-mail:swhliuyao@163.com

main manifestations of oseltamivir-related gastrointestinal tract were upper abdominal pain (ROR=2.05, IC=1.01), vomiting (ROR=6.19, IC=2.48) and hemorrhagic enterocolitis (ROR=46.35, IC=4.28). Other systemic high-risk signals were mainly hepatitis fulminant (ROR=10.88, IC=2.70), acute heart failure (ROR=5.89, IC=2.17), myocarditis (ROR=4.49, IC=1.93), disseminated intravascular coagulation (ROR=2.60, IC=1.25), Stevens-Johnson syndrome (ROR=3.44, IC=1.70), and toxic epidermal necrolysis (ROR=2.06, IC=0.94).

CONCLUSIONS: During the use of oseltamivir, in addition to close attention to common ADE such as convulsive seizures, abnormal behavior, hallucinations, insomnia, vomiting and epigastric pain, SAE such as hepatitis fulminant, acute heart failure, and disseminated intravascular coagulation should be monitored.

KEYWORDS Influenza; Oseltamivir; Medication safety; Signal detection; FAERS database

流行性感冒(以下简称“流感”)是由流行性感冒病毒(以下简称“流感病毒”)引起的急性呼吸道传染性疾病,通常由甲型H1N1、H3N2和乙型流感病毒引起^[1]。奥司他韦是一种高效的选择性神经氨酸酶抑制剂,作为治疗流感的一线药物,于1999年在国外多个国家上市,2001年底在我国上市^[2]。奥司他韦作为首个口服有效的神经氨酸酶抑制剂,可通过改变神经氨酸酶的活性位点,阻止流感病毒在人类细胞间的增殖和传播^[3]。2008年11月,美国食品药品监督管理局(FDA)发布了奥司他韦可能导致神经及精神系统不良事件,并在药品说明书中进行了警告^[4]。然而,涉及奥司他韦的不良反应警示信息多为观察性研究和个案报道,缺乏大规模上市后安全性再评价梳理该药的药品不良事件(adverse drug event, ADE)。因此,本研究利用FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库,对奥司他韦上市后的ADE报告进行研究与分析,为该药在流感治疗中的合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源及处理

本研究数据来源于FAERS数据库。FAERS收集了来自各国的药师、医师和制药企业等的不良事件报告,累计报告数据已超过1000万份。FAERS数据库中所有ADE数据采用国际医学用语词典(MedDRA)的首选语(PT)编码^[5]。本研究数据提取采用OpenVigil FDA工具,该站点可通过对接应用程序接口(API)来直接提取结构化的ADE报告信息^[6]。本研究调取FAERS数据库中2004年1月至2022年9月的ADE报告,限定目标药物通用名为“oseltamivir”,提取患者的性别、年龄、临床结局情况、上报国家及ADE报告接收年份等基线数据,进行统计分析。利用MedDRA 25.0版对ADE报告进行系统器官分类(system organ class, SOC),重点分析奥司他韦在肝胆系统、神经系统、精神病类等11个SOC中所检出的信号。FDA对严重不良事件(serious adverse event, SAE)的定义为死亡、残疾、危及生命、先天异常、住院或住院时间延长。

1.2 信号检测方法

国际上常用的ADE定量信号检测方法为比例失衡测量法^[7]。为了减少一种方法带来的结果偏倚,本研究采用频数法中的报告比值比法(ROR)和贝叶斯法中的贝叶斯可信区间递进神经网络法(BCPNN)进行信号检测,当2种算法均呈阳性时,才判断为可疑信号。算法的具体公式和信号检测标准见表1—2^[8]。

表1 比例失衡测量法

Tab 1 Measures of dis-proportionality

项目	目标不良事件	其他不良事件	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表2 信号检测标准及计算公式

Tab 2 Standard of signal detection and calculation formula

算法	计算公式	信号产生条件
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	$n \geq 3$ $95\% CI > 1$
	$95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	
BCPNN	$IC = \log_2 a \cdot (a+b+c+d) / [(a+c) \cdot (a+b)]$ $IC025 = e^{\ln(IC) - 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d) \cdot 0.5}$	$IC025 > 0$

2 结果

2.1 奥司他韦相关ADE上报基本情况

奥司他韦为首要怀疑药物的ADE报告共794份(794例患者),女性患者所占比例(49.62%)高于男性患者(37.40%);患者年龄集中于<18岁(占61.59%);上报ADE报告数排序居前3位的国家分别为美国(351份,占44.21%)、日本(242份,占30.48%)和英国(29份,占3.65%),见表3。SAE共232例(占29.22%)。2010年、2009年的ADE报告数排序居前2位,分别为118、117份。2004年1月至2022年9月奥司他韦相关ADE报告数量分布见图1。

2.2 信号分析结果

经过分析,奥司他韦相关ADE报告阳性信号共涉及21个SOC,主要集中在精神病类、胃肠系统疾病、各类神经系统疾病、各类检查、感染及侵袭类疾病,见图2。对重点关注的各类神经系统、精神病类及胃肠系统等11个重点SOC进行分析,结果显示,神经系统相关ADE中,信号主要集中在惊厥发作(ROR=2.77, IC=1.43)、意识丧失(ROR=2.01, IC=0.99)、言语障碍(ROR=2.67, IC=1.37)、意识水平下降(ROR=3.49, IC=1.74);精神系统主要表现为异常行为(ROR=30.34, IC=4.74)、幻觉(ROR=20.69, IC=4.22)、失眠(ROR=2.08, IC=1.03)等;奥司他韦侵犯胃肠道主要表现在上腹痛(ROR=2.05, IC=1.01)、呕吐(ROR=6.19, IC=2.48)、唇部肿胀(ROR=3.13, IC=1.58)、呕血(ROR=3.59, IC=1.75)、出血性小肠结肠炎(ROR=46.35, IC=4.28)等;其他系统高风险信号主要为爆发性肝炎(ROR=10.88, IC=2.70)、急性心力衰竭

表 3 奥司他韦相关 ADE 报告的基本信息

Tab 3 Basic information of oseltamivir-related ADE report

项目	特征	ADE 报告/份	占总报告数的比例/%
性别	男性	297	37.40
	女性	394	49.62
年龄/岁	未知	103	12.97
	<18	489	61.59
	18~55	191	24.05
	>55~65	37	4.66
临床结局	>65	77	9.70
	死亡	89	11.21
	危及生命	15	1.89
	住院或住院时间延长	119	14.99
	残疾	1	0.13
	先天异常	8	1.01
	其他	562	70.78
上报国家	美国	351	44.21
	日本	242	30.48
	英国	29	3.65
	法国	25	3.15
	巴西	17	2.14
	韩国	15	1.89
	中国	14	1.76
	加拿大	14	1.76
	德国	10	1.26
	瑞士	7	0.88
其他	70	8.82	

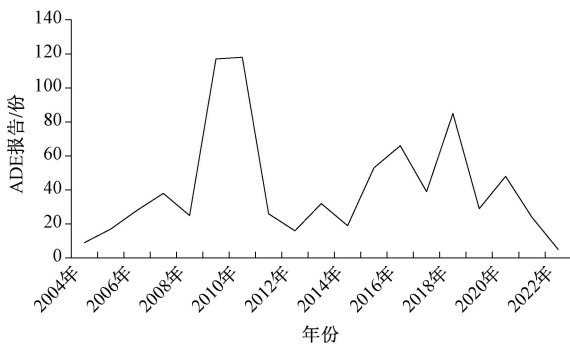


图 1 2004 年 1 月至 2022 年 9 月奥司他韦相关 ADE 报告数量分布

Fig 1 Distribution of number of oseltamivir-related ADE reports from Jan. 2004 to Sept. 2022

(ROR = 5.89, IC = 2.17)、心肌炎 (ROR = 4.49, IC = 1.93)、弥漫性血管内凝血 (ROR = 2.60, IC = 1.25)、史-约综合征 (ROR = 3.44, IC = 1.70)、中毒性表皮坏死松解症 (ROR = 2.06, IC = 0.94) 等, 见表 4。

3 讨论

从奥司他韦相关 ADE 报告的基线情况来看, 女性患者远多于男性患者。Zekarias 等^[9]的研究结果也表明, 在 Vigibase 数据库中检索到男性的奥司他韦不良事件报告少于女性。不良反应的性别差异可能是男性与女性在药动学方面的差异所致^[10]。在患者年龄分布方面, 以未成年人居多 (占 61.59%)。日本早在 2005 年就报道了多起 16 岁以下未成年人服用奥司他韦发生精神及神经系统不良事件, 而我国在这方面报道较少, 应在未成年人使用奥司他韦期间格外关注^[11]。另外, 2009 年和 2010 年上报的奥司他韦相关 ADE 报告最多, 可能与

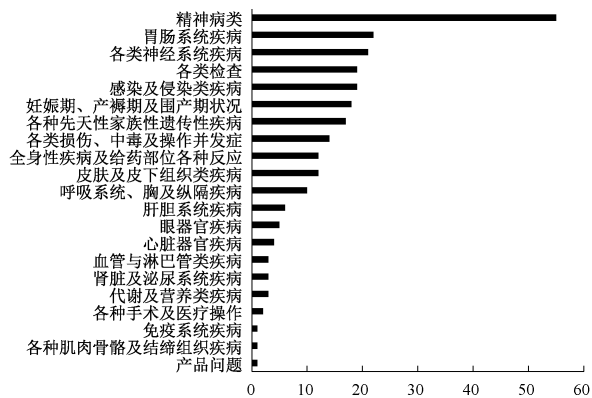


图 2 21 个 SOC 中阳性信号数量分布

Fig 2 Quantity distribution of 21 SOC positive signals

表 4 重点 SOC 的安全信号检测结果

Tab 4 Safety signal detection results of key SOC

SOC/PT	事件数/例次	ROR (95%CI)	IC (IC025)	药品说明书是否提及
代谢及营养类疾病				
喂养障碍	17	2.61 (1.62~4.21)	1.26 (0.62)	否
食物厌恶	4	7.13 (2.67~19.07)	1.67 (0.89)	否
摄食量减少	27	2.45 (1.68~3.58)	1.22 (0.69)	否
肝胆系统疾病				
胆汁淤积	15	2.18 (1.31~3.62)	1.02 (0.34)	否
肝功能异常	33	2.15 (1.53~3.03)	1.05 (0.57)	是
胆汁淤积性肝炎	7	3.01 (1.43~6.33)	1.26 (0.41)	是
爆发性肝炎	14	10.88 (6.42~18.43)	2.70 (2.14)	是
黄疸	27	2.06 (1.41~3.00)	0.98 (0.46)	否
肝脏疾病	42	2.07 (1.53~2.80)	1.01 (0.58)	否
各类神经系统疾病				
味觉丧失	30	3.23 (2.26~4.62)	1.58 (1.09)	否
意识状态改变	37	4.18 (3.02~5.78)	1.94 (1.49)	是
嗅觉丧失	26	6.34 (4.31~9.33)	2.39 (1.89)	否
脑水肿	12	2.12 (1.20~3.73)	0.96 (0.22)	否
大脑疾病	8	2.39 (1.19~4.78)	1.04 (0.19)	否
意识水平下降	66	3.49 (2.74~4.45)	1.74 (1.40)	是
味觉倒错	74	2.19 (1.74~2.75)	1.10 (0.77)	否
脑病	51	5.07 (3.85~6.68)	2.22 (1.84)	否
热性惊厥	9	18.54 (9.59~35.86)	2.74 (2.2)	否
格林-巴利综合征	8	4.13 (2.06~8.28)	1.61 (0.83)	否
感觉过敏	11	2.86 (1.58~5.17)	1.30 (0.56)	否
语无伦次	20	6.28 (4.04~9.75)	2.32 (1.77)	否
意识丧失	119	2.01 (1.68~2.41)	0.99 (0.72)	否
神经病学症状	14	5.27 (3.11~8.91)	2.03 (1.39)	否
嗅觉异常	16	5.02 (3.07~8.21)	2.02 (1.40)	否
精神运动功能亢进	22	2.47 (1.63~3.76)	1.21 (0.64)	否
惊厥发作	237	2.77 (2.43~3.15)	1.43 (1.24)	否
刺激反应慢	3	5.40 (1.73~16.79)	1.36 (0.48)	否
言语障碍	67	2.67 (2.10~3.39)	1.37 (1.03)	否
脊髓出血	3	12.59 (4.03~39.31)	1.69 (1.02)	否
精神病类				
异常行为	647	30.34 (27.99~32.89)	4.74 (4.62)	是
异常做梦	37	2.23 (1.61~3.08)	1.10 (0.65)	否
攻击	132	4.77 (4.02~5.67)	2.19 (1.95)	否
激越	134	3.44 (2.90~4.08)	1.74 (1.49)	否
愤怒	48	2.52 (1.89~3.34)	1.28 (0.88)	否
双相 I 型障碍	4	3.20 (1.20~8.55)	1.15 (0.18)	否
交流障碍	8	4.48 (2.24~8.98)	1.69 (0.91)	否
意识模糊状态	260	3.53 (3.12~4.00)	1.78 (1.60)	是
转变障碍	9	8.17 (4.24~15.74)	2.24 (1.57)	否
白日梦	3	4.07 (1.31~12.67)	1.20 (0.25)	否
谵妄	225	15.52 (13.59~17.73)	3.82 (3.63)	是

续表 4

SOC/PT	事件数/ 例次	ROR(95%CI)	IC(IC025)	药品说明 书是否提及
热性谵妄	8	235.06(108.79~507.90)	3.11(2.63)	否
妄想	66	9.34(7.33~11.92)	3.04(2.70)	否
胡言乱语	3	4.59(1.47~14.26)	1.27(0.35)	是
定向力障碍	86	4.57(3.69~5.65)	2.12(1.81)	否
恐惧	101	6.20(5.10~7.55)	2.54(2.26)	否
情感单调	5	4.34(1.80~10.44)	1.47(0.61)	否
幻觉	638	20.69(19.08~22.43)	4.22(4.10)	是
幻觉,听觉	85	10.96(8.84~13.58)	3.27(2.98)	是
幻觉,视觉	94	10.57(8.62~12.97)	3.24(2.96)	是
幻觉,混合	17	9.35(5.80~15.08)	2.66(2.11)	是
撞头	9	30.58(15.75~59.38)	2.94(2.47)	否
不合逻辑思维	3	32.56(10.31~102.84)	1.87(1.35)	否
错觉	6	7.42(3.32~16.56)	1.95(1.21)	否
不当的情感表现	9	10.90(5.65~21.03)	2.44(1.82)	否
失眠	261	2.08(1.84~2.36)	1.03(0.85)	是
故意的自我伤害	34	2.47(1.77~3.47)	1.24(0.77)	否
倦怠	6	4.28(1.92~9.54)	1.54(0.70)	否
躁狂	19	2.10(1.34~3.30)	0.99(0.37)	否
精神障碍	72	3.09(2.45~3.89)	1.58(1.24)	否
中间易醒型失眠	31	3.82(2.68~5.43)	1.80(1.32)	否
情绪改变	28	2.07(1.43~3.00)	0.99(0.48)	否
病态思维	6	8.57(3.84~19.15)	2.04(1.32)	否
缄默症	3	4.14(1.33~12.88)	1.21(0.27)	否
消极想法	5	3.23(1.34~7.77)	1.23(0.31)	否
神经精神症状	5	6.97(2.89~16.81)	1.80(1.03)	否
梦魇	154	8.02(6.84~9.41)	2.91(2.68)	是
惊恐发作	70	3.92(3.10~4.96)	1.90(1.57)	否
惊恐反应	22	6.05(3.98~9.21)	2.30(1.77)	否
偏执	42	4.47(3.30~6.06)	2.04(1.62)	否
人格改变	20	3.79(2.44~5.88)	1.73(1.16)	否
精神病学症状	25	6.28(4.24~9.32)	2.38(1.87)	否
病态人格	4	90.79(32.61~252.71)	2.25(1.75)	否
精神病性行为	7	12.55(5.96~26.46)	2.35(1.73)	否
精神病性障碍	60	3.76(2.92~4.85)	1.84(1.48)	否
躁动	71	4.16(3.29~5.26)	1.98(1.65)	否
自我伤害意念	7	3.06(1.45~6.42)	1.28(0.42)	否
梦话	11	14.62(8.06~26.52)	2.76(2.21)	否
睡惊症	67	37.83(29.62~48.32)	4.58(4.29)	否
梦游症	20	4.87(3.14~7.56)	2.03(1.46)	否
凝视	18	15.28(9.59~24.34)	3.11(2.61)	否
自杀行为	7	2.64(1.26~5.55)	1.13(0.26)	否
精神活动过速	6	3.50(1.57~7.80)	1.36(0.49)	否
思维异常	36	3.43(2.47~4.76)	1.68(1.22)	否
暴力相关症状	4	4.12(1.54~11.01)	1.34(0.43)	否
免疫系统疾病				
类过敏反应	8	4.15(2.07~8.31)	1.62(0.83)	是
皮肤及皮下组织类疾病				
婴儿痤疮	3	374.46(99.33~1411.69)	1.98(1.13)	否
尿布性皮炎	4	13.68(5.10~36.70)	1.95(1.30)	是
药疹	16	2.36(1.45~3.86)	1.12(0.47)	否
多形性红斑	23	5.21(3.46~7.85)	2.14(1.60)	是
眼-黏膜-皮肤综合征	5	20.81(8.58~50.46)	2.27(1.71)	否
瘀点	13	3.02(1.75~5.21)	1.40(0.70)	否
水泡疹	6	3.20(1.44~7.14)	1.28(0.40)	否
史-约综合征	43	3.44(2.55~4.65)	1.70(1.27)	是
皮下气肿	3	7.11(2.28~22.15)	1.49(0.69)	否
中毒性表皮坏死松解症	14	2.06(1.22~3.48)	0.94(0.24)	是
荨麻疹	173	2.41(2.07~2.80)	1.24(1.02)	是
肾脏及泌尿系统疾病				
色素尿	31	2.97(2.09~4.21)	1.48(0.99)	否
肾病综合征	8	2.53(1.27~5.07)	1.11(0.27)	否
尿气味异常	11	4.13(2.28~7.47)	1.71(0.99)	否
胃肠系统疾病				
上腹痛	181	2.05(1.77~2.38)	1.01(0.80)	是

续表 4

SOC/PT	事件数/ 例次	ROR(95%CI)	IC(IC025)	药品说明 书是否提及
唇炎	7	2.96(1.41~6.21)	1.24(0.39)	否
缺血性结肠炎	30	10.03(7.00~14.39)	2.94(2.49)	否
出血性腹泻	12	3.29(1.86~5.80)	1.48(0.77)	是
出血性小结肠炎	33	46.35(32.67~65.74)	4.28(3.94)	是
白色便	4	4.16(1.56~11.12)	1.35(0.44)	否
呕血	41	3.59(2.64~4.89)	1.75(1.32)	否
肠缺血	8	3.20(1.60~6.40)	1.36(0.54)	否
唇部肿胀	49	3.13(2.37~4.15)	1.58(1.18)	否
便秘	36	3.57(2.57~4.95)	1.73(1.28)	否
口水肿	7	3.53(1.68~7.41)	1.42(0.58)	否
口腔黏膜起疱	7	2.51(1.20~5.28)	1.08(0.20)	否
口腔黏膜发疹	3	4.75(1.53~14.76)	1.29(0.38)	否
口部感觉异常	14	2.28(1.35~3.86)	1.07(0.38)	否
直肠炎	4	4.26(1.59~11.37)	1.36(0.46)	否
干呕	50	5.59(4.23~7.39)	2.35(1.96)	是
肿舌	34	2.17(1.55~3.04)	1.06(0.59)	是
舌水疱	4	3.59(1.34~9.58)	1.24(0.30)	否
舌变色	6	2.90(1.30~6.47)	1.19(0.29)	否
舌病	8	2.25(1.12~4.50)	0.98(0.13)	否
呕吐	1151	6.19(5.82~6.58)	2.48(2.39)	是
喷射样呕吐	10	8.70(4.67~16.22)	2.35(1.70)	是
心脏器官疾病				
心动过缓	110	4.36(3.61~5.27)	2.07(1.79)	是
急性心力衰竭	15	5.89(3.54~9.78)	2.17(1.55)	否
心肌炎	19	4.49(2.86~7.05)	1.93(1.35)	否
室上性心动过速	13	3.01(1.74~5.18)	1.39(0.69)	是
血管与淋巴管类疾病				
苍白	21	2.01(1.31~3.08)	0.94(0.35)	否
休克	27	2.54(1.74~3.71)	1.26(0.74)	否
弥散性血管内凝血	16	2.60(1.59~4.26)	1.25(0.60)	否
眼器官疾病				
一过性失明	8	2.22(1.11~4.45)	0.97(0.11)	否
眼动障碍	15	4.01(2.41~6.66)	1.75(1.10)	否
眼肿	40	2.47(1.81~3.37)	1.25(0.81)	否
眼睑功能紊乱	3	7.68(2.47~23.92)	1.52(0.74)	否
斜视	10	7.05(3.78~13.14)	2.18(1.51)	否

2008年FDA发布了奥司他韦相关精神及神经系统不良事件的警示有关。

本研究通过对FAERS数据库中奥司他韦相关ADE报告进行综合分析,发现奥司他韦检出的阳性信号中精神系统ADE最多,各类神经系统也检出较多阳性信号。奥司他韦导致精神及神经系统ADE的机制目前尚不明确。有研究结果表明,ABCBI基因多态性可能与精神及神经系统ADE相关,并可能是由于奥司他韦血脑屏障通透性增强导致的^[12]。另有研究结果表明,奥司他韦的代谢物羧酸奥司他韦在极低水平下可通过降低内源性T细胞表面的神经节苷脂GM1,间接影响伤害感受神经元的兴奋性,从而导致神经精神系统不良事件的发生^[13]。Suzuki等^[14]的研究认为,出现精神及神经系统ADE是由于奥司他韦通过与唾液酸酶作用影响了血清糖脂,这种修饰过的糖脂通过刺激多巴胺D2受体而诱导了精神及神经系统ADE的发生。另外,多项研究对奥司他韦相关精神及神经系统不良事件的关联性结论不一^[15-16]。但鉴于上报了大量精神及神经系统ADE报告并且检查出多个风险信号,因此,在使用奥司他韦时应密切关注精神及神经系统ADE,尤其是未成年人。

本研究中发现,胃肠系统ADE主要集中在呕吐、上腹痛、

干呕和唇部肿胀等,较为严重并值得注意的 ADE 为出血性小肠结肠炎、出血性腹泻及缺血性结肠炎等。停止使用奥司他韦后,出血性结肠炎等胃肠道症状会得到缓解。

肝损伤是使用奥司他韦后较为严重的 ADE。一项动物实验研究结果显示,奥司他韦的长期给药可能引起实验大鼠肝脏功能和结构的改变,并显著增加大鼠血清细胞肝毒性标志物的表达,如天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酶及间接胆红素等^[17]。本研究中,肝胆系统 ADE 不仅表现为肝功能异常、黄疸、肝脏疾病等,还可能导致胆汁淤积、胆汁淤积型肝炎,甚至发生爆发性肝炎。有研究结果显示,肝脏的损伤可能是显著免疫反应的结果,该免疫反应与流感等呼吸道疾病引起的中度缺氧相结合,可能导致肝细胞损伤,最终导致不同程度的肝损伤发生^[18]。因此,当患者肝功能异常时,应尽早停止服用奥司他韦。

值得注意的是,FAERS 数据库中除了史-约综合征、中毒性表皮坏死松解症、急性心力衰竭、心肌炎及弥散性血管内凝血等 SAE。史-约综合征及中毒性表皮坏死松解症表现为广泛的表皮剥脱、黏膜损害和系统受累^[19]。尽管其发生率较低但死亡率高,仍应在使用过程中引起警惕。检出的急性心力衰竭及心肌炎未被药品说明书收录,但曾有案例报道^[20]。弥散性血管内凝血进展迅速,以出血和微循环衰竭为特征。回顾奥司他韦导致的弥散性血管内凝血 ADE 报告,发现大多数患者的结局为死亡,且多为老年人及未成年人。因此,在使用奥司他韦期间尤其应关注上述 SAE。

本研究通过对 FAERS 数据库的信号检测,初步梳理和分析了奥司他韦在重点系统的安全信号。由于是对奥司他韦安全信号的检测与初步筛选,因此并未考虑用药剂量、用药疗程及联合用药等因素对奥司他韦安全信号的影响,且比例失衡测量法检测到的安全信号只能表明药物与该信号有一定的统计学关联,具有提示作用,具体的因果关系需要进一步研究和评估确定。尽管如此,利用自发呈报系统数据库进行信号检测与梳理分析,评估已上市药物的安全性,仍有助于为奥司他韦的安全使用提供辅助信息。

综上所述,本研究通过 FAERS 数据库进行 ADE 信号挖掘和检测,从药物警戒信号角度评价奥司他韦在真实世界中的安全性特征。不仅发现了 FDA 警示的精神和神经系统不良事件以及一些常见的胃肠道反应,还发现了爆发性肝炎、急性心力衰竭、弥散性血管内凝血等 SAE,应在临床用药时引起警惕并加强监护。

参考文献

- [1] WEBSTER R G, GOVORKOVA E A. Continuing challenges in influenza[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1323(1): 115-139.
- [2] 袁世加. 3 种口服抗流感病毒药物药理特性及临床应用对比[J]. *中国药业*, 2021, 30(13): 123-126.
- [3] 樊红波,郭晶,李俊生,等. 奥司他韦治疗甲型流感的临床研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(3): 381-384.
- [4] HOFFMAN K B, DEMAKAS A, ERDMAN C B, et al. Neuropsychiatric adverse effects of oseltamivir in the FDA adverse event reporting system, 1999-2012[J]. *BMJ*, 2013, 347: f4656.
- [5] ZHAO-WONG A C, 朱丽琳. 监管活动医学词典术语集简介与应用[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(1): 74-78.

- [6] BÖHM R, BULIN C, WAETZIG V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: the search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431.
- [7] 尚鹏辉,詹思延. 数据挖掘在药品不良反应信号检出和分析中的应用(下)——药物流行病学研究新方法系列讲座(三)[J]. *中国药物应用与监测*, 2009, 6(3): 187-190.
- [8] 赵敏,李江,章建军,等. 基于 FAERS 数据库仑伐替尼相关结肠炎的真实世界研究[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(3): 394-398.
- [9] ZEKARIAS A, WATSON S, VIDLIN S H, et al. Sex differences in reported adverse drug reactions to COVID-19 drugs in a global database of individual case safety reports[J]. *Drug Saf*, 2020, 43(12): 1309-1314.
- [10] FISHER J L, JONES E F, FLANARY V L, et al. Considerations and challenges for sex-aware drug repurposing[J]. *Biol Sex Differ*, 2022, 13(1): 13.
- [11] KANG H R, LEE E K, KIM W J, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with the use of oseltamivir: a nationwide population-based case-crossover study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(2): 453-461.
- [12] L'HUILLIER A G, ING LORENZINI K, CRISINEL P A, et al. ABCB1 polymorphisms and neuropsychiatric adverse events in oseltamivir-treated children during influenza H1N1/09 pandemic [J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(10): 1493-1501.
- [13] CRAIN S M, SHEN K F. Neuraminidase inhibitor, oseltamivir blocks GM1 ganglioside-regulated excitatory opioid receptor-mediated hyperalgesia, enhances opioid analgesia and attenuates tolerance in mice[J]. *Brain Res*, 2004, 995(2): 260-266.
- [14] SUZUKI M, MASUDA Y. Effect of a neuraminidase inhibitor (oseltamivir) on mouse jump-down behavior via stimulation of dopamine receptors[J]. *Biomed Res*, 2008, 29(5): 233-238.
- [15] CASSCELLS S W, GRANGER E, KRESS A M, et al. The association between oseltamivir use and adverse neuropsychiatric outcomes among TRICARE beneficiaries, ages 1 through 21 years diagnosed with influenza[J]. *Int J Adolesc Med Health*, 2009, 21(1): 79-89.
- [16] KANG H R, JANG S C, SHIN J Y. Association between oseltamivir use and neuropsychiatric adverse events in influenza patients: a nationwide population-based cohort study[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(2): 245-253.
- [17] ABDEL-GHAFFAR W H, ABDELGHFFAR E A. Pathophysiological effects of Tamiflu on liver and kidneys of male rats[J]. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2022, 11(1): 15.
- [18] PAPIĆ N, PANGERIC A, VARGOVIC M, et al. Liver involvement during influenza infection: perspective on the 2009 influenza pandemic[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2012, 6(3): e2-e5.
- [19] SCHNEIDER J A, COHEN P R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(6): 1235-1244.
- [20] CUNHA B A, SYED U, MICKAIL N. Fulminant fatal swine influenza (H1N1): myocarditis, myocardial infarction, or severe influenza pneumonia? [J]. *Heart Lung*, 2010, 39(5): 453-458.

(收稿日期:2023-04-06 修回日期:2023-06-26)