

基于 FAERS 数据库的替格瑞洛相关不良事件信号检测与分析

季春梅*, 周建成#(南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院药学部, 南京 210029)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)05-0632-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.05.026

摘要 目的:挖掘与分析替格瑞洛上市后的药品不良事件信号,为临床安全使用该药提供参考。方法:从美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库中提取 2011 年第 1 季度至 2021 年第 2 季度共 42 个季度的替格瑞洛所致不良事件报告,采用报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)对上述不良事件报告进行数据挖掘与分析。结果:提取到以替格瑞洛为首要怀疑药物的不良事件记录共 34 611 条,检测到不良事件信号共 317 个,涉及 13 930 例次不良事件报告,涉及 20 个系统和器官分类,其中主要为心脏疾病(3 269 例,占 23.47%),呼吸系统、胸及纵隔疾病(3 014 例,占 21.64%)和全身性疾病及给药部位各种反应(1 407 例,占 10.10%)。发生频次较高的不良事件信号与药品说明书总体一致;未在药品说明书中提及的、临床需关注的信号主要有血压升高、记忆受损、感受异常、听力减退和室性心律等。结论:使用替格瑞洛时,除了常见的呼吸系统、出血等不良反应外,其他少见的严重不良反应如颅内出血、心动过缓和潮式呼吸也应得到临床重视。

关键词 替格瑞洛;美国 FDA 不良事件报告系统;不良事件;信号分析

Detection and Analysis of Ticagrelor-Related Adverse Event Signals Based on the FAERS Database

Ji Chunmei, ZHOU Jiancheng (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University/Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore and analyze the adverse event signals of ticagrelor after the listing, and provide reference for the safe clinical use of the drug. **METHODS:** From the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, 42 quarters of adverse event reports due to ticagrelor were extracted from the first quarter of 2011 to the second quarter of 2021. The data mining and signal detection were performed by reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR). **RESULTS:** A total of 34 611 adverse event records with ticagrelor as the primary suspected drugs were extracted, and a total of 317 adverse event signals were detected, including 13 930 adverse event reports in 20 system and organ classifications, among which cardiac diseases (3 269 cases, 23.47%), respiratory system, thoracic and mediastinal diseases (3 014 cases, 21.64%) and systemic diseases and various reactions at the administration site (1 407 cases, 10.10%) took the lead. The frequency of adverse event signals was generally consistent with the drug instructions. Signals that were not mentioned in the drug instructions and required clinical concern included: increased blood pressure, memory impairment, abnormal sensation, hearing loss and ventricular rhythm. **CONCLUSIONS:** When using ticagrelor, in addition to the common respiratory and bleeding adverse drug reactions, other rare severe adverse drug reactions such as intracranial hemorrhage, bradycardia and tidal breathing should also receive clinical attention.

KEYWORDS Ticagrelor; US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; Adverse event; Signal analysis

替格瑞洛是一种新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,于 2010 年在欧洲率先上市,随后于 2011 年 7 月在美国上市,2012 年 11 月正式在我国上市,进入我国市场^[1]。与临床广泛应用的同类 P2Y₁₂ 受体拮抗剂氯吡格雷相比,替格瑞洛为非前体药物,其

不受 CYP2C19 基因多态性的影响,能够快速抑制腺苷二磷酸(ADP)介导的血小板聚集^[2-3]。目前,替格瑞洛已被多部国内外指南推荐为急性冠脉综合征的一线用药^[4-5]。该药的临床应用日渐广泛,但其上市时间还比较短,安全资料缺乏,因此,关注其相关不良反应显得尤为重要。替格瑞洛的药品说明书中列举了临床研究中出现的不良反应,但药品在真实世界的不良反应分布及发生率情况仍需进一步研究。美国食品药品

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:medjcm@hotmail.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:zhoujiancheng@jshp.org.cn

监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)为一个自发报告系统,含有FDA收集的所有药品相关不良事件信息,能在一定程度上反映药品安全性,为监测药品不良反应的重要数据来源^[6-7]。本研究借助FAERS数据库,分析替格瑞洛的药品不良事件信号,对替格瑞洛的安全性进行评价,以期为临床安全使用替格瑞洛提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于FAERS数据库(<https://www.fda.gov/>)中的相关不良事件报告。鉴于替格瑞洛于2011年正式被美国FDA批准上市,本研究提取了2011年第1季度至2021年第2季度(2011年1月至2021年6月)关于替格瑞洛不良事件报告的ASCIIDATA数据进行分析。ASCIIDATA数据主要包含7个文件:个人信息记录(DEMO)、不良事件记录(REAC)、药物使用记录(DRUG)、治疗结果记录(OUTC)、报告来源(RPSR)、治疗时间(THER)和诊断(INDI)。本研究选用其中的DEMO、REAC、DRUG和RPSR数据进行后续研究。以“Ticagrelor”及“Brilinta”为关键词进行检索,共收集到87871例报告,从中筛选出以替格瑞洛为首要怀疑的记录,最终纳入34611条记录。

1.2 数据挖掘

目前,药品不良事件信号检测常用方法为比例失衡法,主要包括报告比值比法(reportingodds ratio, ROR)、比例报告比值比法(proportional ADR reporting ratio, PRR)、贝叶斯可信传播神经网络法和英国药品和保健产品管理局的综合标准法等^[8-9]。本研究在比例失衡法四格表的基础上(见表1),采用ROR和PRR 2种检测指标^[10-11]。两者计算公式如下:

$$ROR = \frac{a/c}{b/d}; ROR\ 95\%CI = \exp(\ln(ROR)) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)} \quad \text{公式(1)}$$

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}; \chi^2 = (ad-bc)^2 / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)] \quad \text{公式(2)}$$

运用ROR及PRR计算目标药品不良事件与数据库中其他药物对应的药品不良事件发生频率,若目标药品不良事件发生频次和信号强度大于阈值,则提示生成1个信号。一般当数据满足以下标准则提示生成1个信号,即药品与不良事件之间存在潜在关联。具体检测标准为:ROR法中,报告数(a)≥3,且ROR值的95%CI下限>1;PRR法中,报告数(a)≥3,PRR值>2,χ²≥4。

表1 比例失衡法四格表

Tab 1 Two-by-two contingency table

药品种类	目标 ADR 报告数	其他 ADR 报告数	合计
目标药品	a	b	a+b
其他药品	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

1.3 国际医学用语词典(MedDRA)标准化

FAERS数据库为自发呈报系统,因此其关于不良事件的

描述缺乏统一的标准。本研究选用国际人用药品注册技术协调会(ICH)的MedDRA对报告中的不良事件名称按照系统、器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred terms, PT)进行规范性编码,使不良事件术语统一标准化^[12]。

2 结果

2.1 替格瑞洛相关不良事件报告病例的基本特征

数据处理结果显示,2011年1月至2021年6月美国FAERS数据库中报告不良事件共42381679例,其中以替格瑞洛为首要怀疑药品的记录有34611条,共筛选出10881例患者,其中男性患者6241例(占57.36%),女性患者3986例(占36.63%),654例患者性别未知;患者年龄集中于≥18岁,其中>65岁的患者有2986例(占27.44%),18~65岁的患者有2458例(占22.59%),但49.87%的患者年龄信息缺失;美国报告的不良事件例数最多,共7288例(占66.98%),见表2。

表2 2011年1月至2021年6月美国FAERS数据库中替格瑞洛相关不良事件报告的基本信息

Tab 2 Basic information on ticagrelor-related adverse event reports in the FAERS database from

Jan. 2011 to Jun. 2021			
项目	内容	不良事件报告/例	占比/%
性别	男性	6241	57.36
	女性	3986	36.63
	不清楚	654	6.01
年龄	<18岁	11	0.10
	18~65岁	2458	22.59
	>65岁	2986	27.44
	不清楚	5426	49.87
报告国家(前5位)	美国	7288	66.98
	俄罗斯	1511	13.89
	中国	314	2.89
	哥伦比亚	274	2.52
	巴西	145	1.33

2.2 替格瑞洛相关不良事件的信号检测情况

采用ROR及PRR法,对替格瑞洛为首要怀疑的PT逐一进行信号检测,剔除如超说明书用药、产品问题、产品漏用、使用问题以及器械相关并发症等与药物不相关的不良事件。最终共检测到与替格瑞洛相关的药品不良事件信号317个,涉及13930例次不良事件报告,基于SOC对上述阳性信号分类,共涉及20个SOC。其中,信号数排序居前5位的SOC为心脏器官疾病,胃肠道疾病,血管与淋巴类疾病,各类检查,呼吸系统、胸及纵膈疾病。另外,累计不良事件报告例次数较多的为心脏器官疾病,呼吸系统、胸及纵膈疾病,全身性疾病及给药部位各种反应,血管与淋巴类疾病,各类检查等,见表3。

基于PT的替格瑞洛相关不良事件报告例次数及信号强度排序居前20位的信号见表4。结果显示,替格瑞洛相关不良事件分布较多的为呼吸困难、挫伤和出血等;其中,感觉异常、血压升高、记忆受损、心房颤动、糖尿病、听觉减退和应激等为药品说明书中未提及的新信号。信号强度排序靠前的主要信号为血小板功能检查异常、室性停搏和室性心律等;药品说明书中未提及的新信号主要有室性心律、胃肠血管发育异

表 3 替格瑞洛不良事件信号检测结果为阳性的 SOC

Tab 3 SOC with positive adverse event signal for ticagrelor

SOC	信号数/个	占总信号数的比例/%	累计不良事件报告/例次	占总不良事件报告数的比例/%
心脏器官疾病	64	20.19	3269	23.47
胃肠道疾病	39	12.30	931	6.68
血管与淋巴类疾病	33	10.41	1 107	7.95
各类检查	29	9.15	1 036	7.44
呼吸系统、胸及纵隔疾病	25	7.89	3 014	21.64
各类神经系统疾病	24	7.57	789	5.66
各类损伤、中毒及手术并发症	20	6.31	986	7.08
全身性疾病及给药部位各种反应	13	4.10	1 407	10.10
精神类疾病	12	3.79	162	1.16
血液与淋巴系统疾病	11	3.47	308	2.21
皮肤及皮下组织类疾病	9	2.84	183	1.31
肾脏及泌尿系统疾病	6	1.89	140	1.01
代谢及营养类疾病	7	2.21	242	1.74
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	5	1.58	33	0.24
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	1.26	39	0.28
感染及侵袭类疾病	4	1.26	24	0.17
耳及迷路类疾病	3	0.95	126	0.90
肝胆系统疾病	3	0.95	26	0.19
生殖系统及乳腺疾病	3	0.95	21	0.15
眼器官疾病	3	0.95	87	0.62

表 4 替格瑞洛相关不良事件报告例次数及信号强度排序居前 20 位的信号

Tab 4 Top 20 signals ranked by frequency and signal intensity of ticagrelor-related adverse events

序号	PT(按报告例次排序)	不良事件报告/例次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	PT(按信号强度排序)	不良事件报告/例次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	呼吸困难	2130	6.55 (6.27~6.84)	6.21 (9 352.27)	血小板功能检测异常	13	140.81 (79.30~250.02)	140.76 (1 617.83)
2	挫伤	690	12.38 (11.47~13.35)	12.15 (7 001.70)	室性停搏	7	92.11 (42.72~198.59)	92.09 (586.57)
3	出血	433	7.43 (6.75~8.17)	7.35 (2 365.67)	室性心律 ^a	8	55.00 (27.83~111.70)	54.99 (405.82)
4	感觉异常 ^a	371	2.91 (2.62~3.22)	2.88 (457.78)	出血时间延长	32	50.37 (35.36~71.74)	50.32 (1 485.93)
5	鼻出血	366	7.95 (7.17~8.82)	7.88 (2 187.12)	脊髓血肿	4	34.71 (12.84~93.78)	34.71 (127.34)
6	胃肠道出血	279	4.01 (3.56~4.51)	3.98 (622.47)	潮式呼吸	4	34.71 (12.85~93.78)	34.71 (127.34)
7	血压升高 ^a	254	2.80 (2.48~3.17)	2.79 (291.47)	窦性停搏	23	34.67 (22.91~52.49)	34.65 (731.06)
8	颅内出血	330	7.60 (6.65~8.67)	7.55 (1 255.53)	创伤性出血	23	30.54 (20.19~46.20)	30.52 (640.79)
9	胸部不适	244	4.06 (3.54~4.65)	4.04 (479.63)	前列腺出血	6	29.37 (13.07~66.00)	29.36 (160.54)
10	记忆受损 ^a	168	2.25 (1.93~2.62)	2.24 (115.55)	导管部位血肿	4	27.34 (10.15~73.66)	27.34 (99.29)
11	血红蛋白降低	150	2.74 (2.34~3.22)	2.74 (165.08)	直肠肿瘤	4	27.19 (10.09~73.25)	27.19 (98.71)
12	心脏停搏	133	3.40 (2.87~4.04)	3.39 (224.33)	胃肠血管发育异常 ^a	5	19.99 (8.26~48.38)	19.99 (88.76)
13	血压降低	125	3.87 (3.25~4.62)	3.86 (264.55)	出血倾向	32	15.85 (11.19~22.48)	15.84 (439.39)
14	心动过缓	115	4.14 (3.44~4.97)	4.13 (271.78)	窒息感 ^a	20	15.82 (10.17~24.59)	15.84 (439.39)
15	心脏疾病	112	2.44 (2.03~2.94)	2.44 (94.85)	泌尿道出血	15	15.26 (10.03~23.25)	15.25 (289.55)
16	房颤 ^a	106	2.21 (1.83~2.68)	2.21 (70.27)	完全性房室阻滞	44	14.45 (10.73~19.45)	14.43 (543.73)
17	糖尿病 ^a	101	2.70 (2.21~3.27)	2.68 (106.62)	耳出血	16	14.18 (8.66~23.22)	14.17 (193.70)
18	听觉减退 ^a	100	4.13 (3.40~5.03)	4.13 (236.19)	血胆固醇降低 ^a	14	13.61 (8.04~23.05)	13.61 (161.71)
19	应激 ^a	99	2.21 (1.81~2.70)	2.21 (65.61)	麻疹	4	13.30 (4.96~35.63)	13.30 (45.01)
20	劳力性呼吸困难	95	4.60 (3.73~5.59)	4.56 (263.15)	窦房阻滞	4	13.02 (4.86~34.87)	13.02 (43.91)

注:“^a”表示药品说明书中未收录的不良反应/不良事件Note:“^a” indicates adverse drug reactions/adverse events not included in the drug instructions

常、窒息感和血胆固醇降低。

3 讨论

3.1 药品说明书中已收录的不良事件信号

相关研究结果提示,替格瑞洛常见的不良反应主要涉及呼吸系统、胃肠道系统和神经系统等,其中最常见不良反应为呼吸困难和出血^[13-14]。本研究对不良事件频次排序居前 20 位的信号进行分析,发现药品说明书中提到的常见不良反应大部分包含在所列的信号之内,分析结果与药品说明书较为一致。这些不良反应大多比较轻微,停药或加以干预即可控制。替格瑞洛相关的呼吸困难最为常见,多为一过性,绝大多数患者无需停药。但仍有少部分患者会出现重度呼吸困难,此时需

要停药并给于相关支持治疗^[1,15]。替格瑞洛导致呼吸困难的机制尚不明确,可能与其抑制细胞再摄取腺苷,使腺苷堆积,抑制神经元细胞的 P2Y₁₂ 受体导致环腺苷酸堆积或使迷走神经肺 C 纤维高度敏感有关^[16-17]。

另外,本研究还发现,药品说明书中提示的痛风、高尿酸血症和肌酐升高等在临床研究中常见的不良反应,真实世界中报告例次数较少,且未检测到信号。这可能与实际临床应用过程中,未及时监测尿酸、肌酐等指标有关,提示临床用药过程中需注意加强对相关指标的监测,以便能及时发现问题并干预不良反应。

3.2 新的不良事件信号

对 ROR、PRR 信号频次和强度分别排序居前 20 位的不良

事件信号进行分析,共发现了 11 个未在药品说明书中出现的不良反应信号:感觉异常、血压升高、记忆受损、心房颤动、糖尿病、听觉减退、应激、室性心律、胃肠血管发育异常、窒息感和血胆固醇降低。其中,血压升高、心房颤动、糖尿病、血胆固醇降低和室性心律等可通过定期完善相关检查及时发现;感觉异常、记忆受损、听觉减退和应激等与患者主观感觉密切相关,临床用药时应叮嘱患者注意观察,如出现类似情况,及时复诊评估;窒息感可能与呼吸困难存在相关性,临床用药时需要加以关注;其他新的不良事件信号需要重点关注。

3.3 严重的不良事件信号

药品说明书提示替格瑞洛偶见颅内出血,但本研究发现替格瑞洛导致颅内出血的例次数在神经系统中居首位,居替格瑞洛相关不良事件报告例数排序前 20 位。研究结果显示,与其他常规抗血小板药(阿司匹林、氯吡格雷)相比,使用替格瑞洛治疗的患者颅内出血风险显著增加^[18-19]。近期一项纳入 15 个随机对照试验研究的 Meta 分析结果显示,对于所有冠心病患者,与阿司匹林、氯吡格雷治疗相比,基于替格瑞洛的抗栓方案的大出血风险显著增加了 40%,颅内出血风险显著增加了 45%^[20]。提示临床应用替格瑞洛时,需评估患者颅内出血的风险。

2016 年 9 月,替格瑞洛的药品说明书新增警告:本药可导致心室停搏,上市后有缓慢性心律失常(包括房室传导阻滞)的报道。2020 年,加拿大卫生部评估认为,替格瑞洛与心动过缓(二度、三度房室传导阻滞)的风险之间存在关联性。本研究中发现,ROR 信号强度排序居前 20 位的不良事件中,心律失常相关不良事件占据 5 位,提示替格瑞洛在实际临床应用中易发生心律失常相关不良反应。对于基础心率慢、合用 β 受体阻断剂及其他影响房室传导药物的患者,需要注意监测心电图变化。2020 年,替格瑞洛的药品说明书在不良反应中新增了中枢性睡眠呼吸暂停(潮式呼吸)。本研究中发现,中枢性睡眠呼吸暂停(潮式呼吸)与替格瑞洛的相关性较大(ROR = 32.79,95%CI = 12.13 ~ 88.58)。因此,临床用药时需要注意这一少见但严重的不良反应。

3.4 本研究的局限性

本研究存在一些局限性:(1)FAERS 是一个自发呈报系统,其收集的不良反应包含所有上市后与药品使用有关联的不良事件,包括由于患者自身疾病导致的不良事件,这对分析结果会造成一定的影响。本研究中发现,按照 SOC 分类,心脏器官疾病报告例次数居首位,其中以急性冠脉综合征、心绞痛、冠状动脉闭塞和胸痛报告例次数较多,上述不良事件多数可能为患者自身疾病导致,而非药物的不良反应。因此,为了提高研究的准确性,进行信号分析时未将冠状动脉疾病相关的信号纳入。(2)本研究中,替格瑞洛相关不良事件的主要上报国家为美国(占 66.98%),来自我国的报告例数仅占 2.89%,不同人群中可能存在种族差异。(3)通过 ROR 和 PRR 方法检测出来的不良事件信号,只具有统计学上的意义,其与药品的因果关系还需进一步研究确认。

综上所述,本研究通过数据挖掘与分析,探讨了替格瑞洛

在真实世界应用的相关不良事件。临床使用替格瑞洛时,除了需要关注呼吸困难、出血和挫伤等常见不良反应外,还建议定期监测血肌酐、尿酸等新的信号指标。另一方面,要警惕能造成严重后果的不良事件,如颅内出血、心动过缓和潮式呼吸等,确保临床用药安全。

参考文献

- [1] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华医学会心血管病分会介入学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 替格瑞洛临床应用中国专家共识[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(5): 444-453.
- [2] 李悦,陶婵娜,曹雪,等. 替格瑞洛的药理作用、生物学效应及不良反应研究进展[J]. 中国药业, 2019, 28(8): 94-97.
- [3] SANDERSON N C, PARKER W A E, STOREY R F. Ticagrelor: clinical development and future potential[J]. Rev Cardiovasc Med, 2021, 22(2): 373-394.
- [4] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [6] WEISS-SMITH S, DESHPANDE G, CHUNG S, et al. The FDA drug safety surveillance program: adverse event reporting trends [J]. Arch Intern Med, 2011, 171(6): 591-593.
- [7] PENG L, XIAO K, OTTAVIANI S, et al. A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(11): 1505-1511.
- [8] 李苑雅,张艳,沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(7): 1233-1236.
- [9] 任经天,王胜锋,侯永芳,等. 常用药品不良反应信号检测方法比较研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(6): 356-359.
- [10] ZINK R C, HUANG Q, ZHANG L Y, et al. Statistical and graphical approaches for disproportionality analysis of spontaneously-reported adverse events in pharmacovigilance[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(3): 314-320.
- [11] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796-803.
- [12] The Council for International Organizations of Medical Sciences. MedDRA version 23 [EB/OL]. [2021-09-23]. <https://tools.meddra.org/wbb/>.
- [13] 何桂林,左丽,王茜. 替格瑞洛与氯吡格雷药品不良反应/不良事件对比分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(1): 52-57.
- [14] 王鑫,王诗卉,于晓佳,等. 189 例替格瑞洛药物不良反应的特点分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3134-3136.
- [15] 何昕,彭丹一慧,王文英,等. 1 例替格瑞洛致呼吸困难病例分析[J]. 心血管病防治知识, 2019, 9(36): 94-96.

(下转第 640 页)