

基于美国 FAERS 数据库的替罗非班相关药品不良事件信号挖掘与分析^Δ

梁皓楠^{1*}, 李中华¹, 王巧云², 李祥鹏^{2#} (1. 荣成市人民医院药剂科, 山东 荣成 264300; 2. 青岛大学附属医院药学部, 山东 青岛 266003)

中图分类号 R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-1016-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.027



摘要 目的: 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 对替罗非班相关药品不良事件 (ADE) 信号进行挖掘, 为临床合理用药提供参考。方法: 利用报告比值比 (ROR) 法以及英国药品和保健产品管理局 (MHRA) 的综合标准法, 对美国 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2023 年第 4 季度上报的替罗非班相关 ADE 信号进行挖掘。结果: 纳入研究的报告共 17 307 472 份, 收集到以替罗非班为主要怀疑药物的报告共 2 387 份, 报告者主要来自中国 (1 221 份, 占 51.15%); 报告者身份主要为医师 (1 466 份, 占 61.42%); 涉及适应证共 2 444 例次, 主要为抗血小板治疗 (1 428 例次, 占 58.43%); 挖掘出有效信号 111 个, 包括出血、血小板减少症、心肌梗死等; 涉及 13 个系统器官分类, 主要为心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病等; 发现心源性休克、心室颤动、急性肺水肿、急性呼吸衰竭、肌钙蛋白 T 升高、心源性死亡、黏膜出血等药品说明书中未提及的 ADE 信号。结论: 通过对美国 FAERS 数据库中替罗非班相关 ADE 信号的挖掘分析, 提示临床使用该药时除了要关注出血等相关不良反应外, 对心血管系统以及呼吸系统的一些药品说明书中未提及的新的潜在不良反应信号也需要多加关注。

关键词 替罗非班; 药品不良事件; 药物警戒; 比例失衡法; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统

Signal Mining and Analysis of Tirofiban-Related Adverse Drug Event Based on the U. S. FAERS Database^Δ

LIANG Haonan¹, LI Zhonghua¹, WANG Qiaoyun², LI Xiangpeng² (1. Dept. of Pharmacy, Rongcheng People's Hospital, Shandong Rongcheng 264300, China; 2. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze and mine tirofiban-related adverse drug event (ADE) signals based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to provide references for clinical rational medication. **METHODS:** Tirofiban-related ADE signals reported in the U. S. FAERS database from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2023 were mined by using the reporting odds ratio (ROR) method and the comprehensive standard method of U. K. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). **RESULTS:** A total of 17 307 472 reports were enrolled in the study, and 2 387 reports with tirofiban as the primary suspected drug were collected, with the reporters mainly from China (1 221 cases, 51.15%). The identity of the reporters was mainly physicians (1 466 cases, 61.42%). A total of 2 444 cases of indications were involved, mainly were antiplatelet therapy (1 428 cases, 58.43%); 111 valid signals were unearthed, including hemorrhage, thrombocytopenia, myocardial infarction; 13 system/organ classifications were involved, mainly were cardiac organ diseases, vascular and lymphatic vessel diseases, and various types of nervous system disease. ADE signals not mentioned in the drug instructions such as cardiogenic shock, ventricular fibrillation, acute pulmonary edema, acute respiratory failure, elevated troponin T, cardiac death, mucosal haemorrhage were detected. **CONCLUSIONS:** The mining and analysis of tirofiban-related ADE signals through the U. S. FAERS database suggests that, in addition to bleeding and other ADE, new potential ADE signals in the cardiovascular and respiratory systems that are not mentioned in the drug instructions also need to be paid attention.

KEYWORDS Tirofiban; Adverse drug event; Pharmacovigilance; Proportional imbalance method; U. S. Food and

Δ 基金项目: 国家卫生健康委医院管理研究所医院药学高质量发展研究项目 (No. NIHAYS2308); 中国健康促进基金会项目 (No. GL-C012)

* 初级药师。研究方向: 信息药学。E-mail: sdqzlh@163.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 信息药学、临床药学。E-mail: lixp52@qq.com

替罗非班是一种具有高度选择性、半衰期短、作用迅速的血小板表面糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GP Ⅱb/Ⅲa)血小板受体拮抗剂,通过与血小板表面的GP Ⅱb/Ⅲa受体结合,阻断血小板与纤维蛋白原上结合位点,从而有效抑制血小板聚集^[1]。目前,替罗非班被广泛用于治疗急性心绞痛或急性心肌梗死,预防心脏缺血事件的发生;或作为预防性用药,用于急性冠脉综合征患者的冠状动脉内斑块切除术或冠状动脉血管成形术,减少冠状动脉突然闭塞相关的心脏缺血并发症的发生^[2-4]。临床应用替罗非班时着重关注血小板减少相关药品不良反应,其中使用替罗非班后出现严重血小板减少的病例也时有报道^[5]。2019年《替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识》中指出,替罗非班在急性缺血性脑卒中、高危急性冠脉综合征以及颅内动脉瘤血管内栓塞等疾病的治疗中都有广泛应用^[6]。在使用过程中,出血等相关不良反应不应是唯一需要关注的地方,是否还有其他药物相关不良反应需要进一步挖掘。本研究利用美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库中的药品不良事件(ADE)报告信息,挖掘替罗非班潜在的风险信号,为临床合理使用替罗非班提供参考,减少患者的用药风险。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究中使用的ADE报告数据来源于美国FAERS数据库。FAERS数据库作为目前主流的ADE数据库,数据量大,应用广泛,其数据以ASCII形式或XML形式储存,按季度更新并在世界范围内提供免费下载^[7]。本研究使用FAERS数据库中2004年第1季度(2004Q1)至2023年第4季度(2023Q4)共76个季度的ASCII形式的ADE报告,选择人口特征及信息记录表(DEMO)、药品使用记录表(DRUG)、不良反应事件记录表(REAC)、适应证表(INDI)、患者转归情况记录表(OUTC)的数据进行数据挖掘与相关分析。采用国际人用药品注册技术协调会(ICH)26.0版《国际医学用语词典》(MedDRA)中首位语(PT)、首选系统器官分类(SOC),对挖掘出的替罗非班ADE信号进行分类和语言汉化^[8]。

1.2 数据处理

以替罗非班的通用名“Tirofiban”和商品名“Aggrastat”在数据库中进行模糊查询,并限定上报药品的“ROLE_COD”为“首要怀疑药品(primary suspect drug,PS)”。使用MySQL 8.0.16软件对数据进行清洗,根据美国FDA官方提供的说明文档对DEMO表进行去重:当CASEID相同时选择最新FDA_DT,当CASEID和FDA_DT都相同时选择更高的PRIMARYID,最后去除DELETE表中的报告,并将去重后的DEMO表与DRUG表等通过唯一识别编号(PRIMARYID)进行关联。

1.3 数据分析

采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)、英国药品和

保健产品管理局(MHRA)的综合标准法(以下简称“MHRA法”)对替罗非班的ADE信号进行挖掘,ROR法和MHRA法均采用比例失衡四格表法,见表1。ROR法检出信号的判定标准:目标药物目标事件报告数 $a \geq 3$,ROR值的95%CI下限 >1 ;MHRA法检出信号的判定标准:目标药物目标事件报告数 ≥ 3 ,比例报告比(PRR)值 >2 , $\chi^2 \geq 4$ 。ROR法和MHRA法均检出信号时,判定为信号阳性,见表2。所有数据分析采用Python 3.10.8和Microsoft Excel 2016软件完成。

表1 比例失衡法四格表

药品	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表2 ROR法与PRR法的公式及阈值

方法	公式	阈值
ROR法	$ROR = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$,ROR法双侧检验 95%CI下限 >1 ,为1个有效信号
	$SE \ln ROR = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \right)}$	
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \right)}}$	
MHRA法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$,PRR值 ≥ 2 , $\chi^2 > 4$, 为1个有效信号
	$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 * N}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$	

2 结果

2.1 替罗非班相关ADE报告中病例基本信息

经数据清洗后,共获得ADE报告17307472份,其中首要怀疑药物为替罗非班的ADE报告共2387份,包括男性患者报告370份,女性患者报告269份,未知性别报告1748份;主要适应证为抗血小板治疗(1428份,占58.43%)、缺血性脑卒中(220份,占9.00%)、超说明书使用(162份,占6.63%)等;在发生不良反应患者的转归/结局中,有340例次(占12.70%)的患者应用替罗非班后导致死亡,289例次(占10.80%)的患者由于应用替罗非班治疗后发生的不良事件而危及生命;报告数较多的国家为中国、美国、德国、土耳其、加拿大。具体报告及基本信息参见表3。

2.2 替罗非班相关ADE报告的SOC分布

从2387份替罗非班相关ADE报告中共挖掘到111个有效信号,由有效信号映射得到SOC共13个,其中信号数量占比最大的为心脏器官疾病,其次为各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应,其余SOC分布情况见表4。

2.3 替罗非班相关PT分析

将替罗非班有效信号分别按ADE报告数和ROR值进行降序排列(相应排序前20位的ADE信号),见表5—6。其中,报告例数较多的ADE为出血(370份)、血小板减少症(248份)、心肌梗死(207份)、颅内出血(173份)、心绞痛(171份)等,信号强度较大的ADE主要有内囊预警综合征

表 3 替罗非班相关 ADE 报告的基本信息			
维度	亚类	报告数/份	占比/%
性别(<i>n</i> =2 387)	男性	269	11.27
	女性	370	15.50
	未知	1 748	73.23
年龄/岁(<i>n</i> =2 387)	≤18	1	0.04
	>18~45	35	1.47
	>45~60	124	5.19
	>60~80	287	12.02
	>80	65	2.72
	未知	1 875	78.55
报告者(<i>n</i> =2 387)	医师	1 466	61.42
	其他健康专家	476	19.94
	医药代表	219	9.17
	药师	88	3.69
	消费者	68	2.85
	未知	70	2.93
报告国家(前 5 位)(<i>n</i> =2 387)	中国	1 221	51.15
	美国	373	15.63
	德国	180	7.54
	土耳其	166	6.95
	加拿大	64	2.68
适应证 ^a (<i>n</i> =2 444)	抗血小板治疗	1 428	58.43
	缺血性脑卒中	220	9.00
	超说明书使用	162	6.63
	急性冠脉综合征	109	4.46
	急性心肌梗死	100	4.09
	不稳定型心绞痛	89	3.64
	心肌梗死	42	1.72
	冠状血管成形术	34	1.39
	心肌梗死标志物增加	18	0.74
	产品使用的适应证不明	16	0.65
	脑血管意外	13	0.53
	其他	111	4.54
	未知	102	4.17
	死亡	340	12.70
患者转归/结局 ^b (<i>n</i> =2 677)	危及生命	289	10.80
	住院	245	9.15
	需要干预以防止永久性损伤	32	1.20
	残疾	23	0.86
	其他严重的医疗事件	1 442	53.87
	未知	306	11.43

注：“^a”，同一 ADE 报告可能涉及多个适应证，故该项以“例次数”计；“^b”，同一 ADE 报告可能涉及多个结局，故该项以“例次数”计。

表 4 替罗非班 ADE 信号的 SOC 分布				
SOC	信号数/个	信号数占比/%	累计报告例次数	累计报告例次数占比/%
心脏器官疾病	25	22.52	799	29.35
各类神经系统疾病	14	12.61	330	12.12
全身性疾病及给药部位各种反应	14	12.61	285	10.47
各类损伤、中毒及操作并发症	11	9.91	82	3.01
血管与淋巴管类疾病	10	9.01	508	18.66
各类检查	9	8.11	96	3.53
呼吸系统、胸及纵隔疾病	9	8.11	164	6.02
胃肠道系统疾病	7	6.31	81	2.98
血液及淋巴系统疾病	4	3.60	265	9.74
各种手术及医疗操作	3	2.70	48	1.76
产品问题	2	1.80	22	0.81
皮肤及皮下组织类疾病	2	1.80	19	0.70
肾脏及泌尿系统疾病	1	0.90	23	0.84
合计	111	100.00	2 722	100.00

(*ROR* = 14 959.322)、再狭窄(*ROR* = 6 870.309)、颅骨切除术(*ROR* = 6 717.084)、再闭(*ROR* = 4 478.443)、冠状血管重建术(*ROR* = 2 609.111)等。

3 讨论

本研究中挖掘出的替罗非班 ADE 信号涉及 13 个 SOC,药品说明书及相关文献报道中的血小板减少症、血肿、出血等 ADE 信号均有检出,证明了本研究结果的可靠性^[9-10]。

在挖掘出的 ADE 信号中,内囊预警综合征(*ROR* = 14 959.322)、再狭窄(*ROR* = 6 870.309)、再闭(*ROR* = 4 478.443)等高强度信号为患者应用替罗非班的适应证^[11]。内囊预警综合征是指在 24 h 内 3 次及以上刻板样发生单侧短暂性脑缺血发作症状的综合征。Li 等^[12]的研究结果表明,对于内囊预警综合征,静脉应用替罗非班可以有效、安全地减轻早期症状,并减少功能障碍持续时间。出现这种高强度信号的原因可能是在经替罗非班等药物治疗后症状没有得到缓解或加重,临床可能存在误判。颅骨切除术(*ROR* = 6 717.084)、冠状血管重建术(*ROR* = 2 609.111)等各种手术及医疗操作以及部分操作并发症,可能是患者经替罗非班等抗血小板药物

表 5 报告数降序排列的前 20 位 ADE 信号

PT	SOC	报告数/份	ROR	95%CI		PRR	χ ²
				下限	上限		
出血	血管与淋巴管类疾病	370	71.293	63.992	79.428	63.754	22 796.360
血小板减少症	血液及淋巴系统疾病	248	43.171	37.933	49.133	40.140	9 456.430
心肌梗死	心脏器官疾病	207	20.306	17.642	23.371	19.147	3 566.951
颅内出血	各类神经系统疾病	173	203.221	174.244	237.016	193.081	32 644.690
心绞痛	心脏器官疾病	171	104.862	89.875	122.349	99.714	16 608.390
死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	132	2.839	2.386	3.379	2.769	151.239
急性心力衰竭	心脏器官疾病	102	301.181	246.866	367.445	292.306	29 046.360
大脑出血	各类神经系统疾病	95	47.546	38.763	58.319	46.265	4 196.702
急性呼吸衰竭	呼吸系统、胸及纵隔疾病	92	91.718	74.514	112.893	89.299	7 987.178
心力衰竭	心脏器官疾病	80	17.964	14.390	22.426	17.571	1 250.379
血管支架血栓形成	全身性疾病及给药部位各种反应	55	493.847	376.748	647.342	485.990	25 781.900
梗死	血管与淋巴管类疾病	53	127.871	97.376	167.916	125.922	6 514.209
心源性休克	心脏器官疾病	38	51.437	37.342	70.855	50.882	1 852.369
血红蛋白降低	各类检查	32	5.420	3.826	7.677	5.379	114.220
心源性死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	31	442.606	309.189	633.592	438.638	13 150.090
胃肠道出血	胃肠道系统疾病	29	5.742	3.984	8.276	5.702	112.569
心律失常	心脏器官疾病	28	10.136	6.987	14.704	10.062	228.541
急性心肌梗死	心脏器官疾病	25	14.165	9.556	20.996	14.069	303.376
冠状动脉狭窄	心脏器官疾病	24	78.531	52.509	117.451	77.992	1 814.808
血肿	血管与淋巴管类疾病	24	15.675	10.489	23.424	15.573	327.091

表 6 ROR 值降序排列的前 20 位 ADE 信号

PT	SOC	报告数/份	ROR	95%CI		PRR	χ^2
				下限	上限		
内囊预警综合征	各类神经系统疾病	4	14 959.322	3 739.692	59 839.510	14 941.980	29 879.960
再狭窄	各类损伤、中毒及操作并发症	11	6 870.309	3 362.794	14 036.290	6 848.407	51 641.510
颅骨切除术	各种手术及医疗操作	21	6 717.084	4 011.262	11 248.130	6 676.204	96 874.230
再闭	各类损伤、中毒及操作并发症	17	4 478.443	2 602.843	7 705.594	4 456.380	58 328.390
冠状血管重建术	各种手术及医疗操作	21	2 609.111	1 639.620	4 151.855	2 593.236	46 368.660
血管通路部位血肿	各类损伤、中毒及操作并发症	4	1 173.279	423.818	3 248.054	1 171.920	4 339.347
血管通路部位出血	各类损伤、中毒及操作并发症	6	955.403	418.279	2 182.263	953.743	5 367.849
血管支架血栓形成	全身性疾病及给药部位各种反应	55	493.847	376.748	647.342	485.990	25 781.900
心源性死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	31	442.606	309.189	633.592	438.638	13 150.090
急性心力衰竭	心脏器官疾病	102	301.181	246.866	367.445	292.306	29 046.360
插管部位血肿	全身性疾病及给药部位各种反应	5	295.723	121.953	717.097	295.296	1 438.084
器械血栓栓塞	全身性疾病及给药部位各种反应	4	252.477	93.927	678.659	252.185	984.152
颅内血肿	各类神经系统疾病	8	250.654	124.529	504.522	250.075	1 951.981
颅内出血	各类神经系统疾病	173	203.221	174.244	237.016	193.081	32 644.690
血管支架闭塞	全身性疾病及给药部位各种反应	4	174.452	65.065	467.739	174.251	681.087
梗死	血管与淋巴管类疾病	53	127.871	97.376	167.916	125.922	6 514.209
插管部位出血	全身性疾病及给药部位各种反应	15	110.941	66.684	184.571	110.463	1 615.206
心绞痛	心脏器官疾病	171	104.862	89.875	122.349	99.714	16 608.390
冠状动脉再狭窄	各类损伤、中毒及操作并发症	4	101.590	37.980	271.737	101.474	395.254
穿刺部位出血	全身性疾病及给药部位各种反应	4	98.740	36.918	264.090	98.627	384.018

治疗后症状没有得到缓解或加重,从而采用手术方式等治疗措施^[13-14]。

本研究中发现药品说明书中未载明的新的 ADE 信号:心脏器官疾病项 SOC 中,心源性休克(ROR = 51.437)、心室颤动(ROR = 21.801)等;呼吸系统、胸及纵隔疾病项 SOC 中,急性呼吸衰竭(ROR = 91.718)、急性肺水肿(ROR = 15.327)等;各类检查项 SOC 中,肌钙蛋白 T 升高(ROR = 72.217)等;全身性疾病及给药部位各种反应项 SOC 中,心源性死亡(ROR = 442.606)、黏膜出血(ROR = 44.999)等。根据美国 FAERS 数据库的相关数据以及比例失衡法的分析,以上信号在统计学上具有重要意义,但不能完全证明其在生理上的意义,鉴于其信号强度,临床用药过程中仍需要密切注意患者相关不良事件的发生。

对于报告频率较高的出血(370 份)、血小板减少症(248 份)、颅内出血(173 份)等信号,与过往研究以及药品说明书中的不良反应一致,容易预见但严重程度往往较高,对纳入研究的 2 387 份 ADE 报告进行分析时,>20%的报告中患者发生了死亡或威胁生命的结局,除了要考虑患者本身病情因素,药物的安全性也值得注意。另外,>10%的报告是由于超说明书用药导致的不良事件,国内超说明书用药主要为治疗缺血性脑卒中,有研究可以证明其治疗方面的有效性^[15-16],同时也有研究持不同的意见^[17],仍缺乏高质量的证据支持。伴随药品被纳入国家集中带量采购后,临床使用量增加,结合其不良反应,在临床应用过程中应密切注意并评估患者的血小板计数、血红蛋白等相关血液指标以及出血风险,加强护理和用药观察。

本研究数据来源于真实世界,但美国 FAERS 数据库中的报告可以由医师、药师上传或由患者本人、律师等非医疗专业人士代为上传,这样的上传方式覆盖了更广泛的人群,减少了人为干预,但是数据上会存在着重复漏报、信息缺失等问题;同

时,本研究采用的比例失衡法计算得到的信号值仅能代表目标不良反应与目标药物在统计学上具有一定的相关性,并不能明确其在生理上的因果关系。

综上所述,本研究通过挖掘美国 FAERS 数据库,利用 Python 和 MySQL 工具,采用 ROR 法和 MHRA 法提取和分析了替罗非班上市后的不良反应发生情况,为临床合理用药提供了新的思路,同时也需要进一步借助其他学科的手段对本研究进行补充,获取更加充分的证据,促进替罗非班的安全使用。

参考文献

[1] 马嘉琦, 李映辰, 伍大华. 替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2023, 30(5): 342-348, 367.

[2] 杨广浦, 张铁须, 谢鹏飞, 等. 替罗非班联合 PCI 术对急性心肌梗死患者 TIMI 血流分级及心肌重塑的影响[J]. 哈尔滨医药, 2023, 43(6): 57-59.

[3] 蔡猛. 老年冠心病患者介入治疗中应用替罗非班的疗效研究[J]. 智慧健康, 2023, 9(16): 145-148.

[4] ZHOU X Q, WU X Y, SUN H, et al. Efficacy and safety of eptifibatide versus tirofiban in acute coronary syndrome patients; a systematic review and meta-analysis[J]. J Evid Based Med, 2017, 10(2): 136-144.

[5] 王媛, 王平平, 郭桂丽, 等. 替罗非班致重度血小板减少 1 例及文献分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(10): 1140-1144.

[6] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(10): 1034-1044.

[7] 丁艺文, 陈永法. 美国药品不良反应数据开放研究[J]. 现代商贸工业, 2022, 43(4): 34-36.

(下转第 1024 页)