

基于美国 FAERS 数据库的 3 种新型口服抗凝血药的风险信号挖掘[△]

吕淑贤^{1*}, 崔学艳^{1,2}, 梁笑笑³, 李 羚^{1,2}, 韩 毅^{1,2}, 黄 欣^{1,2#} (1. 山东第一医科大学第一附属医院/山东省千佛山医院临床药学, 济南 250014; 2. 山东省医药卫生临床药学重点实验室, 济南 250014; 3. 山东中医药大学药学院, 济南 250355)



中图分类号 R969.3;R973+.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-1016-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.027

摘要 目的:利用大数据样本分析,挖掘3种新型口服抗凝血药达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班的风险信号,为临床合理用药提供参考。方法: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,利用OpenVigil 2.1平台,提取2004年第1季度至2021年第3季度的报告,采用报告比值法(ROR)和比例报告比值法(PRR)进行信号挖掘。根据《国际医学用语词典》(25.0版)中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对风险信号进行描述分类。结果:分别检索到达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班的药品不良事件报告54 932、112 642、108 850份。达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班发生例数排序居第1位的药品不良反应分别为胃肠出血(PRR=28.31,ROR=32.01)、胃肠出血(PRR=46.45,ROR=54.47)、出血(PRR=6.09,ROR=6.25),信号强度排序居第1位的药品不良反应分别为胃液潜血阳性(PRR=66.55,ROR=66.56)、出血性动静脉畸形(PRR=689.45,ROR=692.06)、脊髓蛛网膜下腔出血(PRR=50.58,ROR=50.59)。此外,利伐沙班可能导致急性肾损伤(发生例数排序居第10位),阿哌沙班可能导致肾功能损害(发生例数排序居第9位)、听觉减退(发生例数排序居第10位)和听觉障碍(信号强度排序居第7位),药品说明书均未提及,应予以关注。总体上,3种新型口服抗凝血药的出血风险发生率为利伐沙班>达比加群酯>阿哌沙班。结论:在使用达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班时,需重点关注出血风险,同时需关注利伐沙班和阿哌沙班新的风险信号。

关键词 信号挖掘;达比加群酯;利伐沙班;阿哌沙班;药品不良反应;比例报告比值法;报告比值比法

Risk Signal Mining of Three New Oral Anticoagulants Based on FDA Adverse Event Reporting System Database[△]

LYU Shuxian¹, CUI Xueyan^{1,2}, LIANG Xiaoxiao³, LI Ling^{1,2}, HAN Yi^{1,2}, HUANG Xin^{1,2} (1. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University/Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, China; 2. Shandong Medicine and Health Laboratory of Clinical Pharmacy, Jinan 250014, China; 3. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine the risk signals of three new oral anticoagulants such as dabigatran etexilate, rivaroxaban and apixaban based on big data sample analysis, so as to provide reference for rational clinical drug use. **METHODS:** Based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, OpenVigil 2.1 platform was used to extract reports from the 1st quarter of 2004 to the 3rd quarter of 2021. Reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) were used for signal mining. The risk signals were described and classified according to the preferred terms (PT) and systematic organ classification (SOC) in the MedDRA (Edition 25.0). **RESULTS:** A total of 54 932, 112 642, and 108 850 adverse drug event reports were retrieved for dabigatran etexilate, rivaroxaban and apixaban, respectively. Adverse drug reactions with the first number of cases of dabigatran etexilate, rivaroxaban and apixaban were respectively gastrointestinal haemorrhage (PRR = 28.31, ROR = 32.01), gastrointestinal haemorrhage (PRR = 46.45, ROR = 54.47), and haemorrhage (PRR = 6.09, ROR = 6.25). Adverse drug reactions with the first signal intensity were gastric occult blood positive (PRR = 66.55, ROR = 66.56), haemorrhagic arteriovenous malformation (PRR = 689.45, ROR = 692.06), and spinal subarachnoid haemorrhage (PRR = 50.58, ROR = 50.59). Meanwhile, rivaroxaban may lead to acute kidney injury (the 10th ranked by occurrence), apixaban may lead to renal impairment (the 9th ranked by occurrence) and hypoacusis (the 10th ranked

△ 项目基金:中国药品监督管理研究会项目(No. DRM2021008)

* 硕士。研究方向:临床药学。E-mail:1677032023@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。E-mail:13791120711@126.com

by occurrence) and auditory disorder (the 7th ranked by signal strength), which were not mentioned in the drug instructions and should be taken into account. The overall incidence of bleeding risk for the three new oral anticoagulants was rivaroxaban > dabigatran etexilate > apixaban. CONCLUSIONS: Dabigatran etexilate, rivaroxaban and apixaban need to be used with a focus on bleeding risk, and new risk signals for rivaroxaban and apixaban need to be followed.

KEYWORDS Signal mining; Dabigatran etexilate; Rivaroxaban; Apixaban; Adverse drug reactions; Proportional reporting ratio; Reporting odds ratio

抗凝血药通过影响凝血过程中的某些凝血因子阻止凝血过程,可用于防治血管内栓塞或血栓形成的疾病^[1]。与肝素、低分子肝素等胃肠外给药的抗凝血药相比,口服抗凝血药因给药方便,在预防缺血性脑卒中或其他血栓性疾病方面发挥着更大的作用。华法林为传统的口服抗凝血药,但其治疗窗狭窄,不同人体对药物的反应存在明显的个体差异,且与多种药物、食物存在相互作用^[2-4]。新型口服抗凝血药(new oral anticoagulants, NOAC)的引入为抗凝治疗带来了新的选择。国内外多项指南,如《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》^[5]、《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》^[6]、《2019 美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)/美国心律学会(HRS)心房颤动患者管理指南》^[7]、《2020 欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲心胸外科协会(EACTS)心房颤动诊断管理指南》^[8]等均建议 NOAC 为血栓或预防首选的口服抗凝血药。达比加群酯、利伐沙班和阿哌沙班是在我国上市的主要 NOAC^[9]。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)数据库中达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班的病例报告,挖掘上述 3 种 NOAC 的风险信号,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库。

1.2 数据提取与处理

通过 OpenVigil 2.1 数据平台查询 FAERS 数据库进行数据提取,分别以达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班的药品通用名为检索词,具体检索词为“dabigatran etexilate”“dabigatran”“rivaroxaban”和“apixaban”,检索期限为 2004 年第 1 季度至 2021 年第 3 季度。不良反应规范化描述和分类采用《国际医学用语词典》(25.0 版)中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)。在人口学分析中,同一患者的多份报告只保留 1 份进行统计学分析。

1.3 信号检测方法

采用比值失衡测量法中的报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR),基于比值失衡测量法四格表(见表 1)进行计算。当 $a \geq 3$ 、ROR 的 95%CI 下限 >1 时,提示产生 1 个药品不良反应(ADR)信号,当 $a \geq 3$ 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 时,提示生成 1 个 ADR 信号,ROR 值和 PRR 值越大,表示信号越强,说明药物与 ADR 的相关性越强。药物的适应证会影响 ADR 的结果,本研究将与达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班的适应证相关的 PT 从分析结果中删除。本研究纳入 ROR 和 PRR 结果均为“是”的 ADR 信号。计算公式: $ROR = ad/bc$; ROR 的 95%CI =

$$e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}; PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)], \chi^2 = (ad-bc)^2/(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)].$$

表 1 比值失衡测量法四格表

Tab 1 Four-fold table of disproportionality measurement

项目	目标 ADR 报告数	其他 ADR 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	a+b+c+d

2 结果

2.1 药品不良事件(ADE)报告的基本情况及其人口学特征

检索到达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班的 ADE 报告分别为 54 932、112 642、108 850 份,ADE 报告基本情况及人口学特征见表 2。3 种药物使用人群的共同点是男女比例基本相当,>65 岁的老年患者居多,多数出现 ADE 的患者会住院或住院时间延长。报告显示,服用达比加群酯的患者出现危及生命、住院或住院时间延长的占比最大,服用阿哌沙班患者致残占比最大,服用利伐沙班患者的转归总体介于达比加群酯和阿哌沙班之间。

表 2 ADE 报告的基本情况及其人口学特征[例(%)]

Tab 2 Basic information and demographic characteristics of ADE reports [cases(%)]

项目	特征	达比加群酯 (n=54 932)	利伐沙班 (n=112 642)	阿哌沙班 (n=108 850)
性别	男性	24 500 (44.60)	46 368 (41.16)	47 639 (43.77)
	女性	21 268 (38.72)	45 637 (40.52)	50 407 (46.31)
	未报告	9 164 (16.68)	20 637 (18.32)	10 804 (9.93)
年龄/岁	0~18	56 (0.10)	188 (0.17)	114 (0.10)
	>18~65	5 689 (10.36)	19 910 (17.68)	11 837 (10.87)
	>65	25 409 (46.26)	43 321 (38.46)	41 402 (38.04)
	未报告	23 778 (43.29)	49 223 (43.70)	55 497 (50.98)
转归	死亡	8 738 (15.91)	16 614 (14.75)	14 568 (13.38)
	危及生命	3 091 (5.63)	3 582 (3.18)	3 088 (2.84)
	残疾	331 (0.60)	800 (0.71)	992 (0.91)
	住院或住院时间延长	21 455 (39.06)	40 869 (36.28)	24 747 (22.73)
	其他和未报告	21 317 (38.81)	50 777 (45.08)	65 455 (60.13)

2.2 基于 PT 术语的 ADR 信号检测结果

3 种 NOAC 的发生例数排序居前 15 位的 ADR 信号见表 3; 3 种 NOAC 的信号强度排序居前 10 位的 ADR 信号见表 4。(1)达比加群酯:发生例数排序居第 1 位的 ADR 为胃肠出血 (PRR=28.31,ROR=32.01),报告数为 5 477 例,有 1 个 ADR 未在药品说明书中出现;信号强度排序居第 1 位的 ADR 为胃液潜血阳性 (PRR=66.55,ROR=66.56),有 0 个 ADR 未在药品说明书中出现。(2)利伐沙班:发生例数排序居第 1 位的 ADR 为胃

肠出血 (PRR = 46.45, ROR = 54.47), 报告数为 14 645 例, 有 1 个 ADR 未在药品说明书中出现; 信号强度排序居第 1 位的 ADR 为出血性动静脉畸形 (PRR = 689.45, ROR = 692.06), 有 3 个 ADR 未在药品说明书中出现。(3)阿哌沙班: 发生例数排

序居第 1 位的 ADR 为出血 (PRR = 6.09, ROR = 6.25), 报告数为 2 927 例, 有 3 个 ADR 未在药品说明书中出现; 信号强度排序居第 1 位的 ADR 为脊髓蛛网膜下腔出血 (PRR = 50.58, ROR = 50.59), 有 4 个 ADR 未在药品说明书中出现。

表 3 3 种 NOAC 的 ADR 信号挖掘结果 (发生例数排序居前 15 位)

Tab 3 Results of ADR signal mining for the three NOAC (top 15 ranked by occurrence)

排序	达比加群酯				利伐沙班				阿哌沙班			
	PT	例数	PRR(χ^2)	ROR (95%CI 下限)	PT	例数	PRR(χ^2)	ROR (95%CI 下限)	PT	例数	PRR(χ^2)	ROR (95%CI 下限)
1	胃肠出血	5 477	28.31(126 975.20)	32.01(31.07)	胃肠出血	14 645	46.45(437 051.28)	54.47(53.34)	出血	2 927	6.09(11 730.67)	6.25(6.01)
2	出血	2 280	10.34(18 370.47)	10.83(10.37)	出血	5 776	13.31(57 849.69)	14.09(13.69)	胃肠出血	2 294	4.96(6 897.42)	5.05(4.84)
3	贫血	1 268	3.79(2 570.85)	3.87(3.66)	鼻蛆	3 095	10.82(24 797.72)	11.14(10.73)	贫血	1 534	2.08(848.34)	2.10(1.99)
4	直肠出血	1 159	14.81(13 906.31)	15.17(14.28)	内出血	2 894	86.18(126 778.45)	88.79(84.38)	鼻蛆	1 527	4.88(4 475.23)	4.94(4.69)
5	消化不良	904	4.72(2 597.71)	4.80(4.49)	直肠出血	2 550	16.74(32 040.10)	17.16(16.44)	挫伤	1 423	3.80(2 829.83)	3.84(3.64)
6	大脑出血	898	11.59(8 213.65)	11.80(11.02)	血尿症	2 532	19.58(36 946.23)	20.07(19.22)	大脑出血	1 143	6.78(5 241.39)	6.85(6.44)
7	颅内出血	836	22.50(15 427.44)	22.90(21.30)	贫血	2 436	3.47(4 150.23)	3.53(3.39)	外周肿胀*	1 110	2.30(795.79)	2.31(2.18)
8	黑便*	794	18.96(12 331.71)	19.28(17.91)	大脑出血	2 116	13.86(22 021.47)	14.15(13.51)	血红蛋白降低	951	2.41(765.11)	2.42(2.27)
9	血尿症	697	10.00(5 376.21)	10.14(9.39)	上消化道出血	2 059	38.64(53 420.45)	39.45(37.46)	肾功能损害*	944	2.73(1 009.47)	2.75(2.58)
10	鼻蛆	694	4.76(2 015.34)	4.82(4.47)	急性肾损伤*	1 949	2.35(1 477.55)	2.37(2.27)	听觉减退*	873	3.80(1 726.93)	3.82(3.57)
11	上消化道出血	633	19.74(10 236.79)	20.00(18.42)	颅内出血	1 427	19.52(20 744.98)	19.80(18.69)	颅内出血	837	10.19(6 231.60)	10.27(9.56)
12	内出血	612	22.55(11 312.41)	22.84(21.00)	血肿	1 321	13.13(12 980.66)	13.29(12.55)	血肿	802	7.30(4 035.09)	7.35(6.84)
13	血红蛋白降低	609	3.38(1 004.04)	3.41(3.15)	血红蛋白降低	1 313	3.48(2 238.36)	3.51(3.32)	血尿症	734	4.78(2 081.36)	4.80(4.46)
14	下消化道出血	593	43.02(19 998.33)	43.57(39.85)	下消化道出血	1 196	51.99(38 408.28)	52.63(49.02)	便秘	625	3.61(1 130.96)	3.62(3.34)
15	硬膜下血肿	575	19.84(9 344.27)	20.07(18.42)	咯血	1 021	9.80(7 300.71)	9.89(9.27)	直肠出血	609	3.40(994.13)	3.42(3.15)

注:“*”为药品说明书中未出现的 ADR (因药品说明书提到出血可能发生在任何部位, 涉及出血的不视为未出现的 ADR); 药品说明书来源于达比加群酯 (PRADAXA, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc)、利伐沙班 (XARELTO, Bayer HealthCare AG) 和阿哌沙班 (ELIQUIS, Bristol-Myers Squibb Pharma Company)。

Note:“*” refers to ADR that does not mention in the drug instructions (due to drug instructions indicate that bleeding may occur in any site, involving bleeding is not considered as ADR); the drug instructions is derived from dabigatran etexilate (PRADAXA, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.), rivaroxaban (XARELTO, Bayer HealthCare AG) and apixaban (ELIQUIS, Bristol-Myers Squibb Pharma Company)。

表 4 3 种 NOAC 的 ADR 信号挖掘结果 (信号强度排序居前 10 位)

Tab 4 Results of ADR signal mining for the three NOAC (top 10 ranked by signal strength)

排序	达比加群酯				利伐沙班				阿哌沙班			
	PT	例数	PRR(χ^2)	ROR (95%CI 下限)	PT	例数	PRR(χ^2)	ROR (95%CI 下限)	PT	例数	PRR(χ^2)	ROR (95%CI 下限)
1	胃液潜血阳性	3	66.55(100.07)	66.56(18.02)	出血性动静脉畸形	369	689.45(30 189.07)	692.06(515.04)	脊髓蛛网膜下腔出血	14	50.58(404.64)	50.59(26.30)
2	蛛网膜下血肿	9	48.57(299.90)	48.58(23.44)	滑膜囊血肿	4	373.68(226.79)	373.70(41.77)	穿刺部位血肿	6	45.16(144.26)	45.17(16.95)
3	下消化道出血	593	43.02(19 998.33)	43.57(39.85)	出血性胃肠道血管畸形	145	202.18(9 109.61)	202.48(151.57)	高钾尿*	9	40.65(213.19)	40.65(18.51)
4	创伤性血胸	17	43.52(545.26)	43.53(25.76)	吻合口溃瘍出血	32	110.72(1 541.92)	110.76(66.36)	肺活量测定法异常*	42	39.93(1 078.42)	39.95(27.78)
5	失血性贫血	99	42.97(3 305.30)	43.06(34.65)	肠憩室出血	510	106.35(24 842.14)	106.90(94.15)	脊髓出血	52	26.39(963.24)	26.40(19.38)
6	心包出血	183	38.91(5 626.02)	39.06(33.33)	内出血	2 894	86.18(126 778.45)	88.79(84.38)	皮肤压力印记*	6	25.81(92.63)	25.81(10.42)
7	肠系膜出血	5	38.40(122.85)	38.40(14.75)	慢性胃肠出血	45	80.85(1 859.34)	80.88(54.27)	听觉障碍*	111	24.58(1 954.82)	24.60(19.94)
8	硬膜外出血	8	32.60(184.23)	35.24(10.33)	出血性糜烂性胃炎*	47	75.70(1 872.36)	75.74(51.55)	脓毒性皮疹	4	24.09(52.67)	24.09(8.00)
9	胃肠出血	5 477	28.31(126 975.20)	32.01(31.07)	红皮病型特异性皮炎*	3	70.07(80.23)	70.07(15.68)	主动脉搏管内血肿	13	23.49(204.44)	23.49(12.76)
10	眼窝出血	8	25.35(145.06)	25.36(12.15)	胃 pH 升高*	19	61.21(643.57)	61.22(34.33)	喉部出血	10	22.03(144.76)	22.03(11.04)

注:“*”为药品说明书中未出现的 ADR (因药品说明书提到出血可能发生在任何部位, 涉及出血的不视为未出现的 ADR); 药品说明书来源于达比加群酯 (PRADAXA, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc)、利伐沙班 (XARELTO, Bayer HealthCare AG) 和阿哌沙班 (ELIQUIS, Bristol-Myers Squibb Pharma Company)。

Note:“*” refers to ADR that does not mention in the drug instructions (due to drug instructions indicate that bleeding may occur in any site, involving bleeding is not considered as ADR); the drug instructions is derived from dabigatran etexilate (PRADAXA, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.), rivaroxaban (XARELTO, Bayer HealthCare AG) and apixaban (ELIQUIS, Bristol-Myers Squibb Pharma Company)。

2.3 3 种 NOAC 的主要出血 ADR 发生率

3 种 NOAC 的主要出血 ADR 发生率 (以达比加群酯结果的发生例数排序居前 10 位出血 ADR 进行数据提取) 见图 1。达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班发生率最高的出血 ADR 分别

为胃肠出血 (9.97%)、胃肠出血 (13.00%)、出血 (2.69%), 发生率最低的均为下消化道出血 (发生率分别为 1.08%、1.06%、0.22%); 在各部位出血事件中, 利伐沙班的发生率较另外 2 个 NOAC 更高。

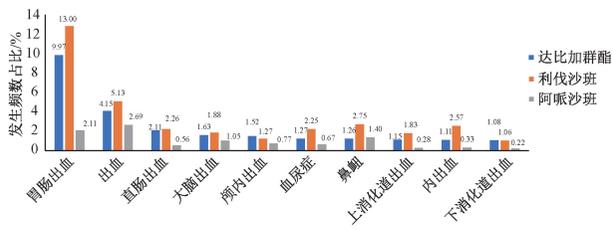


图1 3种NOAC的主要出血ADR发生率

Fig 1 Incidence of major bleeding ADR in the three NOAC

3 讨论

3.1 药品说明书中已知的ADR

3种NOAC的ADR大多与出血有关,与其药品说明书中主要的ADR为出血相一致,并且有数据显示,在我国北京地区使用的NOAC中,出血是其主要的ADR^[10]。提示出血仍是3种NOAC需重点关注的风险。本研究结果提供了3种NOAC的新的出血部位(药品说明书中未显示的出血部位)。(1)达比加群酯:在发生例数方面,胃肠出血、贫血、消化不良、血尿症、鼻衄均为药品说明书中的“常见”ADR,多数出血ADR为胃肠道或颅内,与其他FAERS研究结果^[11]一致;而药品说明书中颅内出血为“不常见”ADR,颅内出血的发生率在真实世界中可能比临床研究高,值得重视。在信号强度方面,创伤性血胸、肠系膜出血提示了新的出血部位。(2)利伐沙班:在发生例数方面,胃肠出血、直肠出血、上消化道出血、下消化道出血等多为胃肠道出血;在信号强度方面,滑膜囊血肿、吻合口溃疡出血、肠憩室出血提示了新的出血部位。(3)阿哌沙班:在发生例数方面,出血、胃肠出血、鼻衄、挫伤、血肿、血尿症、直肠出血为药品说明书中的“常见”ADR;在信号强度方面,喉部出血提示了新的出血部位。

3.2 药品说明书中未知的风险信号

本研究在发生例数和信号强度方面,对3种NOAC的风险进行分析,发现了可疑高风险信号。

(1)达比加群酯的黑便例数较高,达比加群的出血部位易发生在胃肠道,黑便可能与胃肠道出血有关^[12]。提示达比加群酯的出血集中在胃肠道。

(2)利伐沙班和阿哌沙班的分析结果显示,发生例数较多的可疑高风险信号为急性肾损伤(发生例数排序居第10位)和肾功能损害(发生例数排序居第9位)。凌涛等^[13]基于openFDA数据平台的API模块进行信号挖掘,提示肾损害为利伐沙班的风险信号。2017年,有文献报道1例轻度肾损伤患者服用阿哌沙班几日后,出现少尿,肾脏活检显示严重的急性肾小管坏死,导致肾损伤加重^[14]。一项Meta分析结果显示,在Ⅲ期随机对照试验中,服用NOAC的患者发生肾衰竭的风险与服用华法林的患者相似;与低分子肝素相比,利伐沙班在肾衰竭发生率方面没有差异,但肌酐升高的风险增加^[15]。NOAC对肾脏的伤害比华法林更小,但仍然会在肾损害方面起促进作用^[16]。服用NOAC的患者合并肾脏疾病是常见的情况^[17]。不能排除肾脏疾病是患者的合并症,但肾损伤值得重视。

(3)利伐沙班的ADR中,出血性糜烂性胃炎、红皮病型特应性皮炎、胃pH升高的PRR值和ROR值较大,为可疑的高风险信号。阿哌沙班可疑风险信号较多,涉及肾脏及泌尿系

统、皮肤及皮下组织、耳及迷路等。信号强度较高的ADR包括高钾尿、肺活量测定法异常、皮肤压力印记、听觉障碍为可疑高风险信号。其中,耳及迷路类疾病值得重视,如听觉减退(发生例数排序居第10位)、听觉障碍(信号强度排序居第7位),还未有文献报道过类似风险信号。

3.3 3种NOAC主要的出血ADR分析

数据挖掘结果显示,胃肠出血是发生例数最高的ADR,利伐沙班的胃肠出血发生率高于达比加群酯和阿哌沙班。文献报道,排除剂量的影响因素后,与达比加群酯、利伐沙班相比,阿哌沙班主要胃肠道出血的发生率较低^[18];联合应用抑酸护胃药物,胃肠出血风险降低最少的为利伐沙班(达比加群:RR=0.53, P≤0.001;阿哌沙班:RR=0.67, P≤0.001;利伐沙班:RR=0.73, P≤0.001)^[19]。3种NOAC的出血风险发生率整体表现为利伐沙班>达比加群酯>阿哌沙班。达比加群酯为直接凝血酶抑制剂,利伐沙班和阿哌沙班为直接Xa因子抑制剂,药物相互作用、药动学等均有不同^[9]。有研究结果显示,在静脉血栓栓塞症患者中,阿哌沙班的出血风险低于利伐沙班^[20];在心房颤动患者服用NOAC致大出血的风险方面,阿哌沙班的风险低于达比加群酯或利伐沙班,达比加群酯的风险低于利伐沙班^[21]。本研究中,各出血风险的整体结果与上述文献一致。

3.4 本研究的优势和局限性

FAERS数据库是一个包含自发ADE报告的数据库,收集来自美国、加拿大、英国和日本等多国的报告,这些报告来自药品制造商、消费者、医疗保健专业人员或其他人员。但FAERS数据库规模庞大,并且其中很多报告信息不全,甚至是错误的,数据分析难度大,限制了非FDA研究人员的使用。OpenVigil平台可以利用FAERS数据库进行分析,是由德国的临床药理学和计算机专家Ruwen Böhm教授和其团队开发的一种基于网络的新型药物警戒分析工具,是第1个将药物警戒结果直接应用于现实临床问题^[22]。有效的病例筛选能提高结果的准确性。本研究的主要优势为利用OpenVigil平台进行专业的信号风险挖掘,数据质量更具说服力;局限性为FAERS数据库本身具有的重复报告很多,部分报告没有包含必要的信息,且患者基础疾病、联合用药、服用剂量等信息过少,不足以进行相关亚组分析,大多数报告中的患者非我国患者,在种族的差异上无法进行比较分析。

综上所述,本研究通过FAERS数据库进行分析挖掘,以期临床应用达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班提供参考,关注新的风险信号,根据患者具体情况合理选择用药,开展药学监护,保障患者用药安全。同时,FAERS数据库具有局限性,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 任小婵, 罗选娟, 杨欢, 等. 新型口服抗凝药的临床应用研究进展[J]. 中华全科医学, 2018, 16(4): 615-619, 666.
- [2] LI X, LI D, WU J C, et al. Precision dosing of warfarin: open questions and strategies[J]. Pharmacogenomics J, 2019, 19(3): 219-229.
- [3] TAN C S S, LEE S W H. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(2): 352-374.

(下转第1024页)