

药品不良反应信号监测专题

【编者按】

本栏目基于 FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) 及 Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 数据库真实世界数据,通过比例失衡法等统计学方法,探索发现各类药品(含疫苗)上市后不良反应的发生情况,补充药品上市后说明书中不良反应信息,也可以比较同类药品之间安全性的差异,为临床更加安全地使用药品提供保障。

【特邀专家简介】



陈力,华西第二医院药学部副主任,临床药学专业硕士,副主任药师。目前主要从事循证药学、药物经济学、药品不良反应研究、信息化技术在合理用药中的使用等研究。任四川省药学会临床药学专委会委员,药物经济学专委会委员,《中南药学》编委、《肿瘤药学》青年编委。承担卫计委临床药师培训基地培训工作,已培养 11 批学员。以第一作者身份发表论文 25 篇(含 2 篇 SCI),负责纵向课题 5 项,以第一发明人身份获发明专利 1 项,实用新型专利 8 项,参编专著 5 部。

基于真实世界数据的硝苯地平不良反应信号挖掘研究

刘卢路^{1, 2, 3, 4}, 章琦蕴芮^{1, 2, 3, 4}, 王志远^{1, 2, 3, 4}, 陈中翎^{1, 2, 3, 4}, 陈拂尘^{1, 2, 3, 4}, 陈力^{1, 2, 3*}, 邱佳钰^{1, 2, 3*} (1. 四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 3. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 4. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

摘要: **目的** 利用真实世界数据挖掘硝苯地平普通片和缓释片的不良反应(ADR)信号,并比较两者的安全性差异。**方法** 采用报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)对FDA不良事件报告系统(FAERS)数据 2012 年第四季度~2018 年第二季度共 23 个季度的不良事件报告进行数据挖掘。**结果** 使用 ROR 法共得到硝苯地平信号共 54 个,其中硝苯地平普通片 35 个,硝苯地平缓释片 19 个,两种剂型有 5 个共同信号,包括药物无效、药物不耐受、变态反应、心动过速和头痛。**结论** 硝苯地平普通片特有的不良反应主要集中在新生儿和胎儿异常等,提示妊娠期妇女应该谨慎使用硝苯地平普通片。而硝苯地平缓释片特有的不良反应主要集中在肌肉和骨骼系统,提示肌肉骨骼疾患的患者在选择此药时应警惕。

关键词: 硝苯地平; 不良反应信号; 比例失衡法

中图分类号: R972, R969

文献标识码: A

文章编号: 1672-2981(2019)07-0997-04

doi: 10.7539/j.issn.1672-2981.2019.07.004

Data-mining of ADR signals for Nifedipine based on real world data

LIU Lu-lu^{1, 2, 3, 4}, ZHANG Qi-yu-rui^{1, 2, 3, 4}, WANG Zhi-yuan^{1, 2, 3, 4}, CHEN Zhong-ling^{1, 2, 3, 4}, CHEN Fu-chen^{1, 2, 3, 4}, CHEN Li^{1, 2, 3*}, QIU Jia-yu^{1, 2, 3*} (1. Department of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041; 2. Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041; 3. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041; 4. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)

作者简介: 刘卢路,男,主要从事临床药学研究, E-mail: 18280133013@163.com ***通讯作者:** 陈力,男,副主任药师,主要从事临床药学与合理用药, E-mail: microcl@sina.com; 邱佳钰,女,药师,主要从事医院药学研究, E-mail: miaodajue@163.com

Abstract: Objective To mine the data of adverse drug reaction (ADR) signals of Nifedipine tablets and sustained-release tablets, and to compare the safety differences between them. **Methods** Measures of disproportionality were used to conduct data-mining of the data in FDA Adverse Event Reporting System, from the fourth quarter in 2012 to the second quarter in 2018, covering 23 quaters. **Results** Totally 54 ADR signals, including 35 ADR signals for Nifedipine tablets and 19 ADR signals for Nifedipine sustained-release tablets were found by ROR. Five signals were found in both dosage forms, including ineffective medicine, drug intolerance, allergic reaction, tachycardia, and headache. **Conclusion** The unique adverse reactions of Nifedipine tablets mainly concentrate on neonatal and fetal abnormalities, suggesting that pregnant women should be cautious in using Nifedipine tablets. Specific adverse reactions of Nifedipine sustained-release tablets mainly cover the muscle and skeletal system, implying that patients with musculoskeletal disorders should avoid this drug.

Key words: nifedipine; adverse drug reaction signal; measures of disproportionality

硝苯地平作为一种钙离子通道阻滞剂,临床用于心绞痛、高血压等疾病的治疗^[1-3],在钙离子阻滞剂中该药全球销售长期排名第一,是世界卫生组织(WHO)基本药物之一。常见的不良反应包括:头晕、头痛、感觉疲倦、腿部水肿、咳嗽和呼吸急促;严重的不良反应有低血压和心力衰竭^[4-5]。

目前国内还没有硝苯地平不良反应信号(adverse drug reaction signals, ADR signals)挖掘的研究报道。本研究拟通过检索美国不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库中硝苯地平的不良反应报告,利用“比例失衡法”对报告进行数据挖掘,最后将挖掘到的不良反应信号与药品说明书比对,得到说明书中未收录的,但信号强度较高的不良反应,为临床用药提供参考。

1 数据与方法

1.1 数据来源

本研究选用美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)建立的FAERS数据库^[6]。本研究以FDA批准药品及不良反应公众数据库(Public Dashboard)中硝苯地平的通用名(Nifedipin、Nifedipine Extended-Release)和商品名(ADALAT、ADALAT CC、AFEDITAB CR、PROCARDIA、PROCARDIA XL)为检索词,检索了FAERS数据库中2012年第四季度至2018年第二季度共23个季度的数据,包括报告ID、患者资料、报告者资料、怀疑和相关药物、不良反应、结果、报告来源、治疗过程、日期和原发疾病等内容,将其导入数据库中。删除重复数据后,从中筛选出用药名称为Nifedipine(硝苯地平)为目标药物且为首要怀疑药物的报告1434例,其中普通片为1013例,缓释片为421例。

1.2 方法

国内外目前主要使用比例失衡法^[7](measures of disproportionality),其主要包括报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR),来检测自发呈报系统来源的药品不良反应信号,当目标药物-不良事件发生频率显著高于整个数据库的背景频率,并达到给定的阈值时就产生了一个信号^[8]。本研究采用ROR和PRR法来评估硝苯地平普通片和缓释片的不良反应信号。

采用比例失衡法,通过公式(见表1和2)^[9]计算。所有统计分析均使用Microsoft Excel(2010)完成。

表1 比例失衡法所用四格表

Tab 1 Fourfold table of measures of disproportionality			
药品种类 (type of drug)	目标不良反应报 告数(report of target ADR)	其他不良反应报 告数(report of other ADR)	合计 (total)
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法公式及阈值

Tab 2 Formula and threshold value of ROR and PRR		
方法 (method)	公式 (formula)	阈值 (threshold value)
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	$a \geq 3$; ROR的95%CI下限>1, 则提示生成一个信号
PRR	$PRR = \frac{a/(a+d)}{c/(b+d)}$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}}$	$a \geq 3$; PRR的95%CI下限>1, 则提示生成一个信号

1.3 数据处理

1.3.1 阈值筛选 通过表2中的阈值来筛选信号,其具体阈值为目标药物不良反应首选术语(PT)≥3,且ROR/PRR值的95%CI下限>1。

1.3.2 标准化 由于自发呈报系统的ADR描述用语具有多样性,因此本文使用WHO药品不良反应术语集累及的系统、器官对报告中的ADR描述用语进行标准化,以免将相同ADR分别统计。

2 结果

2.1 硝苯地平普通片与缓释片不良反应信号检测结果

将检索到的1434例报告进行ROR和PRR阈值筛选,得到总的ADR报告数为644,其中普通片的报告数为498,缓释片的报告数为146,再使用“WHO药品不良反应术语集累及的系统、器官”对不良反应名称标准化后得到硝苯地平信号共54个,其中硝苯地平普通片35个,硝苯地平缓释片19个。表3与表4分别是普通片和缓释片ROR值降序排列的不良反应信号。

表 3 硝苯地平普通片信号强度降序排列的 ADR 信号

Tab 3 ADR signals of Nifedipine tablets rehearsed in descending order of signal strength

不良反应首选术语 (preferred term of ADR)	报告数 (reports)	ROR/95%CI 下限 (ROR/lower 95%CI)	PRR/95%CI 下限 (PRR/lower 95%CI)
肺气肿	34	542.44 (171.9)	527.54 (172.53)
牙龈增生	10	221.15 (70.74)	218.64 (70.85)
羊水减少	4	189.39 (101.28)	187.56 (100.91)
新生儿体重减少	6	140.52 (86.86)	139.52 (86.53)
胎儿发育不良	12	96.61 (50.04)	96.13 (49.95)
先兆子痫	4	84.49 (37.8)	84.13 (37.77)
新生儿呼吸窘迫综合征	11	61.04 (25.32)	60.85 (25.31)
过敏样反应 / 变态反应	9	53.66 (44.88)	53.53 (44.79)
早产	3	50.25 (35.68)	50.12 (35.62)
药物无效	3	43.6 (16.31)	43.5 (16.31)
窒息	140	23.78 (13.46)	23.75 (13.45)
肠梗阻	5	22.07 (8.26)	22.05 (8.26)
蛋白尿	4	18.77 (7.03)	18.76 (7.03)
急性肾衰竭	7	10.83 (5.4)	10.82 (5.4)
高血糖	9	9.99 (4.15)	9.99 (4.15)
痴呆	3	9.47 (3.05)	9.47 (3.05)
心脏停搏	23	9.34 (5.16)	9.34 (5.15)
肺水肿	11	9.02 (4.04)	9.02 (4.04)
心动徐缓	5	8.04 (4.17)	8.04 (4.17)
排尿困难	11	6.84 (2.56)	6.84 (2.56)
眶周水肿	3	6.46 (3.57)	6.46 (3.57)
听力降低	4	6.09 (1.96)	6.09 (1.96)
自杀企图	17	5.87 (3.24)	5.87 (3.24)
面部水肿	5	5.4 (2.24)	5.4 (2.24)
方向障碍	3	5.12 (1.65)	5.12 (1.65)
水肿	11	4.71 (1.76)	4.71 (1.76)
药物不耐受	3	4.55 (1.89)	4.55 (1.89)
恶性肿瘤	6	4.53 (1.46)	4.53 (1.46)
心动过速	4	4.5 (2.48)	4.5 (2.48)
潮红	6	4.4 (2.09)	4.4 (2.09)
低血压	8	4.22 (2.39)	4.22 (2.39)
高血压	4	3.6 (1.99)	3.6 (1.99)
烧灼感	5	3.47 (1.3)	3.47 (1.3)
血压升高	12	2.76 (1.24)	2.76 (1.24)
头痛	11	2.35 (1.55)	2.35 (1.55)

表 4 硝苯地平缓释片信号强度降序排列的 ADR 信号

Tab 4 ADR signals of Nifedipine extended-release tablets rehearsed in descending order of signal strength

不良反应首选术语 (preferred term of ADR)	报告数 (reports)	ROR/95%CI 下限 (ROR/lower 95%CI)	PRR/95%CI 下限 (PRR/lower 95%CI)
背部疾病	4	34.24 (12.79)	34.21 (12.79)
病理性骨折	3	21.26 (6.83)	21.25 (6.83)
牙病	3	17.51 (5.62)	17.50 (5.62)
药物无效	27	10.31 (6.98)	10.31 (6.98)
末梢水肿	15	9.17 (5.48)	9.17 (5.48)
关节病	3	8.52 (2.74)	8.52 (2.74)
心脏病	4	6.58 (2.46)	6.58 (2.46)
药物不耐受	20	6.32 (4.03)	6.32 (4.03)
流感	4	5.89 (2.20)	5.89 (2.20)
偏头痛	3	5.57 (1.79)	5.57 (1.79)
心动过速	3	5.39 (1.73)	5.39 (1.73)
咽下困难	3	5.16 (1.66)	5.16 (1.66)
变态反应	6	4.83 (2.16)	4.83 (2.16)
脑血管意外	6	4.66 (2.08)	4.66 (2.08)
挫伤	3	4.55 (1.46)	4.55 (1.46)
感觉异常	6	3.59 (1.60)	3.59 (1.60)
头痛	12	2.97 (1.67)	2.97 (1.67)
跌倒发作	6	2.79 (1.65)	2.79 (1.65)
死亡	11	2.18 (1.20)	2.18 (1.20)

2.2 信号重叠情况

将硝苯地平普通片和硝苯地平缓释片筛选后的共同信号进行统计, 共计 5 个共同信号, 包括药物无效、药物不耐受、变态反应、心动过速和头痛。

2.3 硝苯地平普通片与缓释片信号差异比较

对两药的共同信号进行比较, 在 5 个共同 PT 中, 普通片的变态反应信号强于缓释片, 而缓释片的药物无效信号强于普通片。头痛、心动过速、药物不耐受 3 个 ADR 两者信号强度相似。除两药的共同信号外, 其余信号均是两者特有, 详见表 5。

3 讨论

3.1 ADR 信号分析

本研究所得到的硝苯地平普通片与缓释片的 ADR 信号与说明书及文献报道的 ADR 基本一致, 如牙龈增生、水肿、头痛、偏头痛、心动过速、变态反应和

表 5 硝苯地平普通片和缓释片信号比较

Tab 5 ADR signals between Nifedipine tablets and extended-release tablets

项目 (items)	不良反应首选术语 (preferred terms of ADR)
硝苯地平普通片特有信号	水肿、眶周水肿、面部水肿、早产、羊水减少、先兆子痫、胎儿发育不良、新生儿体重减少、新生儿呼吸窘迫综合征、低血压、心动徐缓、心脏停搏、潮红、烧灼感、痴呆、方向障碍、自杀企图、高血糖、肺气肿、肺水肿、窒息、排尿困难、蛋白尿、急性肾衰竭、牙龈增生、肠梗阻、听力降低、恶性肿瘤
硝苯地平缓释片特有信号	末梢水肿、心脏病、脑血管意外、背部疾病、关节病、病理性骨折、挫伤、跌倒发作、感觉异常、偏头痛、咽下困难、牙病、流感、死亡

高血糖等^[10-11]。研究发现硝苯地平 ADR 信号强度较高, 但硝苯地平普通片说明书中未收录的 ADR 有肺

气肿、羊水减少、新生儿体重减少、胎儿发育不良、先兆子痫、新生儿呼吸窘迫综合征、早产、药物无效、

蛋白尿、急性肾衰竭、高血糖、痴呆、心脏停搏、排尿困难、听力降低。硝苯地平缓释片说明书中未提及且强度较高的不良反应有药物无效、背部疾病与病理性骨折。

将两者的 ADR 进行比较,硝苯地平普通片 ADR 的数量与信号强度均高于缓释片,两者共同的 ADR 信号集中在全身性损害、心血管系统与神经系统,可能与该药的作用机制有关。硝苯地平普通片特有的 ADR 主要集中在神经紊乱、代谢和营养障碍、呼吸和泌尿系统损害、女性生殖系统损害、新生儿和胎儿异常,提示妊娠期妇女、肾功能受损者、糖尿病患者、听力功能受损者等应该谨慎使用硝苯地平普通片。而硝苯地平缓释片特有的 ADR 主要集中在肌肉和骨骼系统,提示肌肉骨骼疾病患者在选择此药时应警惕。

3.2 妊娠期高血压患者慎用

妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)推荐使用硝苯地平(I-A 证据)和硝苯地平缓释片(II-B 证据)用于治疗妊娠期高血压^[12],因此越来越多的妇产科医师认为妊娠期妇女使用硝苯地平是较为安全的,而硝苯地平药品说明书注明孕妇禁用,长期存在争议。本研究根据真实世界数据得到的结果发现:羊水减少、新生儿体重减少、胎儿发育不良、先兆子痫、新生儿呼吸窘迫综合征是硝苯地平片信号强度较高的 ADR,说明硝苯地平片可能对妊娠期妇女和胎儿有一定的损害,因此妊娠期妇女应该谨慎使用硝苯地平片。但是 FAERS 数据库中硝苯地平的数据量较少,而且目前对硝苯地平妊娠期妇女的安全性研究也不多,因此还需要大样本的试验来证明其相关性。

3.3 本次研究使用 FEARS 数据库的优劣

目前美国和中国均有不良反应自发报告系统,美国目前可由医护人员、患者及亲属等相关人员直接将 ADR 自发上报给美国 FDA 不良事件报告系统(FEARS),数据较全面,而中国不良反应报告主体为医疗机构、药品生产和经营企业,患者无法直接向医院信息系统(HIS)或国家药物不良反应监测中心报告不良反应。因为美国患者可直接上报不良反应,不良反应数据更多,且更接近真实情况;此外,美国 FEARS 数据库中的不良反应数据对公众开放,数据易获取,而中国 HIS 系统数据等并不对公众开放,无法获得数据。综上,因此本研究选用美国 FAERS 数据库。FEARS 的数据来源为美国,不良反应的发生与中国可能存在一定偏差,但是可以为亚洲人群提供用药参考。近年来,国家药品不良反应监测中心推动了哨

点联盟医院和中国药物警戒系统(CHPS)的上线^[13],中国也会将现有的药品不良事件报告系统建设得更加健全,为公众合理用药提供大数据查询。

参考文献

- [1] Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy [J]. *Semin Perinatol*, 2015, 39 (7): 548-555.
- [2] 苏雪清. 硝苯地平缓释制剂研究进展 [J]. *北方药学*, 2012, 9 (12): 31-32.
- [3] 田伟刚. 硝苯地平的临床新用途 [J]. *内蒙古民族大学学报*, 2012, 18 (2): 58-65.
- [4] Tuchinda P, Kulthanan K, Khankham S, et al. Cutaneous adverse reactions to calcium channel blockers [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2014, 32 (3): 246-250.
- [5] 黄旭慧, 阳丽梅, 陈敏, 等. 85 例硝苯地平不良反应的文献分析 [J]. *海峡药学*, 2010, 22 (9): 217-218.
- [6] Alshammari TM, Ata SI, Adam MM, et al. Signals of bleeding among direct-acting oral anticoagulant users compared to those among warfarin users: analyses of the post-marketing FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, 2010-2015 [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14 (5): 803-809.
- [7] 任经天, 王胜锋, 侯永芳, 等. 常用药品不良反应信号检测方法介绍 [J]. *中国药物警戒*, 2011, 8 (5): 294-298.
- [8] 吴邦华, 闫康, 陈力. 达沙替尼和伊马替尼的不良反应信号检测研究 [J]. *中国药房*, 2018, 29 (20): 109-113.
- [9] Böhm R. Reporting odds ratio. Primer on disproportionality analysis. 2015. Available from: <http://openvigil.sourceforge.net/doc/DPA.pdf>, Published October 16, 2018/ Accessed February 2, 2019.
- [10] Ghoneim RA, Omar AK, Sebastian V, et al. Long-acting nifedipine for hypertensive patients in the Middle East and Morocco: observations on efficacy and tolerability of monotherapy or combination therapy [J]. *Integr Blood Press Control*, 2013, 6: 49-57.
- [11] 赵媛媛, 王屏, 银洪汝. 硝苯地平不良反应 146 例文献分析 [J]. *实用医药杂志*, 2014, 31 (2): 157-159.
- [12] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. *中华产科急救电子杂志*, 2015, 4 (4): 206-213.
- [13] 陈力, 吴邦华, 闫康. 比例失衡法在贝伐珠单抗药品不良反应信号挖掘中的应用 [J]. *中南药学*, 2018, 16 (2): 174-178.

(收稿日期: 2019-04-22; 修回日期: 2019-06-14)