

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.023

基于 FAERS 的右美托咪定相关不良反应数据挖掘*

裴昱文¹, 基鹏¹, 周灵妍¹, 吴斌^{1,2}, 何治尧^{1,2,Δ}, 徐珽^{1,2}

(1. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 挖掘右美托咪定的药品不良反应(ADR)信号,为临床安全用药提供参考。方法 收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)2004年第1季度至2018年第4季度(共60个季度)的美国信息交换标准代码(ACS II)数据,采用Medex_UIMA_1.3.7系统对药品名称进行标准化处理,采用《ICH国际医学用语词典》(MedDRA 21.1)对REAC表中ADR名称进行系统映射和翻译,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法进行ADR信号检测。分别对报告患者基本信息、报告者类型、时间和国家分布、信号检测结果、合并用药,以及特殊人群用药进行分析。结果 共提取到ADR报告记录9 289 249条,其中以右美托咪定为首要怀疑药物的ADR报告患者852例,涉及ADR 1 902例次;经ROR法检测出129个信号,经PRR法检测出126个信号。除“超说明书使用”“感染性肺炎”“高血压”3个信号外,ROR法与PRR法检测出的信号重合;2016年,右美托咪定ADR报告例数较2015年增长2倍,美国和日本对右美托咪定ADR的重视程度可能高于其他国家;医师和其他卫生专业人员占报告者的76.29%(650/852),药师占16.55%(141/852);患者中位年龄55岁,平均48岁,60岁以上的老年人占28.87%(246/852);发生频率排前50的ADR中,涉及最多的系统/器官分类为心脏器官疾病占24.32%(213/876),其中发生频率最高的为心动过缓,占32.86%(70/213);合并用药频率排前10的药物以麻醉药为主。结论 右美托咪定静脉输注过程中,应密切监测患者的心率及血压;与七氟醚联用时,应密切关注患者的血压变化;老年患者应酌情减少剂量,以避免ADR发生。临床应用过程中应提高对右美托咪定安全性相关问题的关注。

关键词:右美托咪定;不良反应信号;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;数据挖掘

中图分类号:R969.3;R971*.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)09-0077-04

Data - Mining of Dexmedetomidine - Related Adverse Drug Reaction Based on FAERS

PEI Yuwen¹, JI Peng¹, ZHOU Lingyan¹, WU Bin^{1,2}, HE Zhiyao^{1,2}, XU Ting^{1,2}

(1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To mine the dexmedetomidine-related adverse drug reaction(ADR) signals, and to provide a reference for safe use of dexmedetomidine in the clinic. **Methods** The American Standard Code for Information Interchange(ACS II) data files of 60 quarters(from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2018) were downloaded from the FDA Adverse Event Reporting System(FAERS). Medex_UIMA_1.3.7 system was used to standardize the drug names, and MedDRA21.1 was used to systematically map and translate ADR names in the REAC table. The reporting odd ratio(ROR) method and proportional reporting ratio(PRR) algorithm were used to detect ADR signals. The basic information of reported patients, types of reporters, time distribution and country distribution, signal detection results, combined medication, and medication for special groups were analyzed. **Results** A total of 9 289 249 ADR reports were extracted, including 852 ADR reports with dexmedetomidine as the "primary suspect drug", involving 1 902 ADR cases. A total of 129 signals were obtained through ROR method, and 126 signals were obtained through PRR method. Except for the three signals of "off label use", "infectious pneumonia" and "hypertension", the signals obtained through ROR method coincided with those through PRR method. The reported cases of dexmedetomidine-related ADR in 2016 increased by 2 times compared with those in 2015. The United States and Japan might pay more attention to dexmedetomidine-related ADR than other countries. Among the ADR reporters, physicians and other health professionals accounted for 76.29%(650/852), and pharmacists accounted for 16.55%(141/852). The median age of the patients was 55 years old, and the average age was 48 years old, the elderly over 60 years old accounted for 28.87%(246/852). Among the top 50 ADRs of occurrence frequency, the most involved system organ class(SOC) was heart organ diseases, accounting for 24.32%(213/876), among which the occurrence frequency of bradycardia was the highest, accounting for 32.86%(70/213). Anesthetics were the main drugs in the top 10 dexmedetomidine-related ADRs reports of drug combination of. **Conclusion** During the intravenous infusion of dexmedetomidine, the heart rate and blood pressure of patients should be closely monitored. When dexmedetomidine is combined with sevoflurane, the blood pressure should be closely monitored. The elderly patients should reduce the dose as appropriate to avoid ADR. In the clinical application, attention should be paid to the dexmedetomidine-related safety.

Key words: dexmedetomidine; adverse drug reactions; FAERS; Data - mining

右美托咪定为具有高度选择性的 α_2 受体激动剂,常用于抗焦虑、镇静和镇痛^[1],其选择性为传统 α_2 受体

*基金项目:国家自然科学基金[81602699]。

第一作者:裴昱文,男,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)peiyuwenpyw@163.com。

^Δ通信作者:何治尧,男,博士研究生,副研究员,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhiyaohe@scu.edu.cn。

激动剂可乐定的8倍^[2],1999年通过美国食品药品监督管理局(FDA)注册,2009年在中国上市。右美托咪定对呼吸系统的影响很小,药品不良反应(ADR)主要表现为低血压、高血压和心动过缓^[3]。右美托咪定可使患者进入类似自然睡眠、可唤醒的镇静状态,降低术后谵妄的风险^[4],近年来,其在催眠镇静领域的地位逐渐上升。FDA不良事件报告系统数据库(FAERS)包括FDA收集的所有药品不良事件(ADE)信息和用药错误信息。由于FAERS数据丰富且对公众免费开放,因此FAERS常用于ADE信号挖掘研究通过数据清洗,得到ADR信号^[5]。本研究中通过挖掘右美托咪定相关ADR信号,为右美托咪定合理用药提供参考。现报道如下。

1 数据来源与处理

1.1 ADE数据来源

右美托咪定ADR报告来源于FEARS数据库,其数据以美国信息交换标准代码Ⅱ(ASCⅡ)或XML形式每季度上传。下载FEARS数据库中2004年第1季度至2018年第4季度(共60个季度)的ACSⅡ数据文件,对不良事件编码的所有术语、不良反应报告中的药物信息和患者人口统计信息中的数据进行统计、整理。

1.2 数据清洗

目前,自愿呈报系统(SRS)仍是ADE监测的主要方法^[6],由于各ADR报告者的知识背景、医学术语使用习惯不同,同一ADR可能出现不同的甚至不规范的报告形式。采用《ICH国际医学用语词典》(MedDRA 21.1)对FAERS数据统一规整。采用美国Vanderbilt大学开发的Medex_UIMA_1.3.7系统对DRUG表中药品名称进行标准化处理。赋予“Dexmedetomidine”RxCUI=48937,“Dexmedetomidine Hydrochloride”RxCUI=228054^[7]。采用MedDRA 21.1对REAC表中ADE首选语进行系统映射(如将首选语“Cardiac arrest”“Bradycardia”映射到SOC“Cardiac Disorders”)和翻译(如将“Cardiac arrest”“Bradycardia”“Cardiac Disorders”通过系统自动汉化为“心脏停搏”“心动过缓”“心脏器官疾病”)^[7]。

1.3 数据分析

采用比值失衡测量法寻找潜在的ADR信号,计算方法见表1。运用比例报告比值比(PRR)法和报告比值比(ROR)法检测信号,计算公式为:

$$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$$

$$PRR \text{ 95\% 置信区间}(CI) =$$

$$e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d})}}$$

$$ROR = (a / c) / (b / d)$$

$$ROR \text{ 95\% } CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$$

PRR法ADR报告数 ≥ 3 ,PRR计算值 ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$;ROR法ADR报告数 ≥ 3 ,双侧检验95%CI下限 > 1 。代表有“信

号”产生,即目标药物与该ADR存在相关性^[8]。采用SPSS 20.0统计学软件和Microsoft Excel 365软件分析。

表1 比值失衡测量法四格表

Tab.1 Fourfold table for disproportionality method

药品种类	目标 ADR 报告数	其他 ADR 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

2 结果

2.1 ADR报告情况及人口学特征

经过数据清洗,共得到ADR报告记录9289249条。其中,以右美托咪定为首要怀疑药物的ADR报告852例,涉及ADR1902例次。ADR发生患者中位年龄55岁,平均48岁;60岁以上的老年人占28.87%;药师汇报141例(16.55%)。详见表2。2004年至2018年,右美托咪定ADR报告例数总体呈上升趋势,2016年增加迅速。详见图1。美国和日本的ADR报告例数远高于其他国家,我国累计上报17例右美托咪定相关ADR报告。详见图2。

表2 右美托咪定相关ADR报告基本信息(*n* = 852)

Tab.2 Basic information of dexmedetomidine-related ADR reports
(*n* = 852)

维度	项目	报告例数
性别	女	285(33.45)
	[例(%)]	
	男	377(44.25)
年龄(岁)	不清楚	190(22.30)
	平均数	48
	中位数	55
年龄	四分位数(<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	30,69
	[例(%)]	
	≤18岁	109(12.79)
报告者	19~59岁	242(28.40)
	≥60岁	246(28.87)
	不清楚	255(29.93)
报告者	医师	304(35.68)
	[例(%)]	
	药师	141(16.55)
报告者	消费者	33(3.87)
	其他卫生专业人员	346(40.61)
	不清楚	28(3.29)

2.2 信号检测结果^[6]

经ROR法检测出129个信号,经PRR法检测出126个信号。除“超说明书使用”“感染性肺炎”“高血压”3个信号外,ROR法与PRR法检测出的信号重合。ADR主要集中在心脏器官疾病和全身性疾病及给药部位各种反应,发生频率排前3的首选语分别为心动过缓、发热、低血压。详见表3。

2.3 合并用药

ADR报告中合并用药频率最高的药品种类为麻

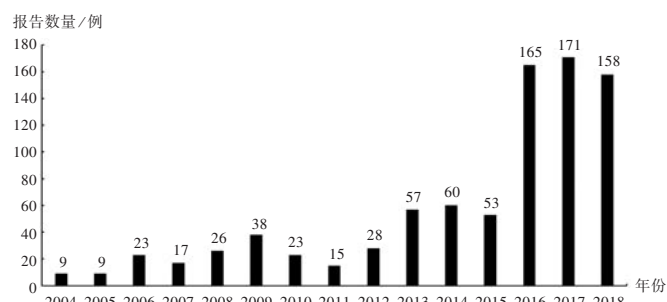


图1 2004年至2018年右美托咪定相关ADR报告数量

Fig. 1 Reports cases of dextrometopidine-related ADR from 2004 to 2018

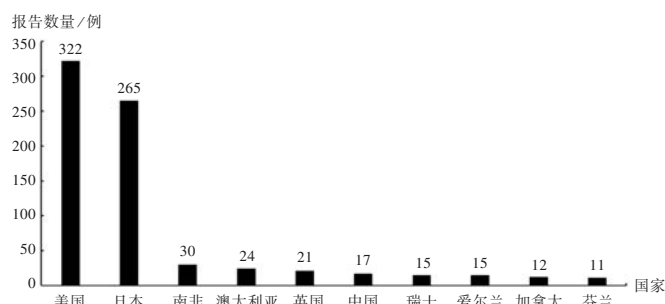


图2 右美托咪定相关ADR报告数量排前10的国家

Fig. 2 Top 10 countries in descending order of dexmedetomidine-related ADRs reports

表3 发生频率排前50的ADR (n=876)

Tab. 3 Top 50 ADRs in descending order of occurrence frequency (n=876)

系统器官分类	首选语	报告 例数 (例)	PRR	χ^2 值 (PRR)	ROR	95% CI (ROR)
心脏器官疾病	心动过缓	10006093	70	46.88	3 134.83	50.98 39.90~65.14
全身性疾病及给药部位各种反应	发热	10037660	63	5.96	263.25	6.36 4.92~8.22
血管与淋巴管类疾病	低血压	10021097	55	8.90	388.10	9.44 7.18~12.41
心脏器官疾病	心脏停搏	10007515	55	22.64	1 138.49	24.13 18.36~31.72
全身性疾病及给药部位各种反应	撤药综合征	10013752	32	400.99	12 315.95	416.60 290.83~596.75
全身性疾病及给药部位各种反应	体温过高	10020843	31	138.11	4 168.00	143.29 99.89~205.54
各类神经系统疾病	激越	10001497	29	11.94	291.13	12.32 8.51~17.85
全身性疾病及给药部位各种反应	药物相互作用	10013710	24	5.16	80.83	5.28 3.52~7.92
心脏器官疾病	心动过速	10043071	22	9.08	158.54	9.30 6.09~14.20
心脏器官疾病	冠状动脉痉挛	10003225	20	215.88	4 195.07	221.04 141.26~345.90
呼吸系统、胸及纵隔疾病	上气道阻塞	10067775	20	773.18	14 402.71	791.74 500.51~1252.44
各类神经系统疾病	呼吸抑制	10038678	20	59.79	1 150.19	61.20 39.23~95.47
各类损伤、中毒及手术并发症	产品使用问题	10076309	18	2.34	13.92	2.37 1.48~3.78
各类检查	血氧饱和度降低	10033318	17	12.90	186.65	13.14 8.13~21.25
代谢及营养类疾病	呼吸衰竭	10038695	17	7.80	100.96	7.94 4.91~12.83
呼吸系统、胸及纵隔疾病	阻塞性气道疾病	10061877	16	83.34	1 292.05	84.92 51.68~139.52
各类检查	心电图QT间期延长	10014387	16	15.24	212.93	15.52 9.46~25.46
心脏器官疾病	心脏呼吸骤停	10007617	15	11.95	150.57	12.15 7.29~20.24
各类神经系统疾病	镇静	10039897	15	22.67	310.23	23.05 13.83~38.43
各类检查	心率降低	10019301	15	14.23	184.56	14.47 8.68~24.12
肾脏及泌尿系统疾病	多尿	10036142	14	56.76	763.13	57.69 33.97~97.97
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	横纹肌溶解	10039020	14	12.97	154.73	13.17 7.77~22.35
心脏器官疾病	室颤	10047290	13	42.29	522.28	42.93 24.80~74.33
胃肠系统疾病	舌下垂	10059138	13	2 323.35	24 876.29	2 359.33 1 291.54~4 309.95
呼吸系统、胸及纵隔疾病	缺氧	10021143	13	14.23	159.82	14.43 8.34~24.97
各类神经系统疾病	惊厥发作	10039906	13	3.53	23.62	3.57 2.06~6.17
全身性疾病及给药部位各种反应	药物戒断综合征	10013754	12	5.63	45.77	5.70 3.22~10.07
全身性疾病及给药部位各种反应	撤退综合征	10048010	12	9.74	94.12	9.86 5.58~17.44
各类检查	血压降低	10005734	12	6.21	52.51	6.28 3.55~11.11
代谢及营养类疾病	高钠血症	10020679	12	74.20	860.92	75.25 42.48~133.29
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸急促	10043089	11	34.24	354.02	34.68 19.11~62.92
各类损伤、中毒及手术并发症	工作场所意外事故	10000372	11	143.79	1 539.60	145.66 80.04~265.05
感染及侵袭类疾病	脓毒症	10040047	11	3.12	15.88	3.14 1.73~5.70
产品问题	产品封口物移除困难	10069296	11	278.24	2 963.18	281.86 154.34~514.75
血管与淋巴管类疾病	休克	10040560	10	17.27	153.10	17.46 9.36~32.58
免疫系统疾病	速发过敏反应性休克	10002199	10	18.44	164.80	18.65 9.99~34.81
各类神经系统疾病	意识丧失	10024855	10	2.68	10.62	2.71 1.45~5.05
心脏器官疾病	室性停搏	10040738	9	214.70	1 877.44	216.98 111.79~421.15
心脏器官疾病	室性心动过速	10040741	9	31.14	261.88	31.46 16.30~60.73
全身性疾病及给药部位各种反应	神经抑制药恶性综合征	10029282	9	24.13	199.15	24.37 12.63~47.04
精神类	谵妄	10012218	9	9.76	70.82	9.86 5.11~19.02
呼吸系统、胸及纵隔疾病	吸入性肺炎	10035669	8	11.27	74.86	11.37 5.66~22.82
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸停止	10038669	8	10.24	66.67	10.32 5.14~20.72
各类神经系统疾病	躁动	10038743	8	7.04	41.50	7.10 3.54~14.25
各类神经系统疾病	可逆性后部脑病综合征	10071066	8	23.37	171.00	23.58 11.75~47.34
代谢及营养类疾病	呼吸性酸中毒	10038661	8	80.23	621.48	80.99 40.27~162.89
血管与淋巴管类疾病	循环性虚脱	10009192	7	13.45	80.62	13.55 6.44~28.53
全身性疾病及给药部位各种反应	恶性高热	10020844	7	137.01	933.43	138.13 65.35~291.99
呼吸系统、胸及纵隔疾病	急性呼吸窘迫综合征	10001052	7	16.04	98.64	16.17 7.68~34.03
各类神经系统疾病	全身强直阵挛性癫痫发作	10018100	7	12.06	70.94	12.15 5.77~25.57

醉药及麻醉辅助用药,包括芬太尼(230例)、丙泊酚(190例)、咪达唑仑(173例)、瑞芬太尼(49例)、利多卡因(39例)。右美托咪定相关ADR合并用药排前10的药物见图3。

3 讨论

3.1 时间及国家分布分析

右美托咪定ADR报告例数总体呈上升趋势,特别是2016年增长迅速;与2015年相比,2016年右美托咪

定ADR报告增长了2倍(2015年53例,2016年165例)。可见,相关人员对呈报右美托咪定ADR的关注程度逐渐增加。由图2可知,ADR报告数量排前10的国家中,美国(322例)和日本(265例)的报告例数远高于其他国家,分别占总例数的37.79%和31.10%。提示美国和日本对右美托咪定ADR的重视程度可能高于其他国家,同时也警示其他国家应提高对右美托咪定安全性相关问题的关注^[8]。

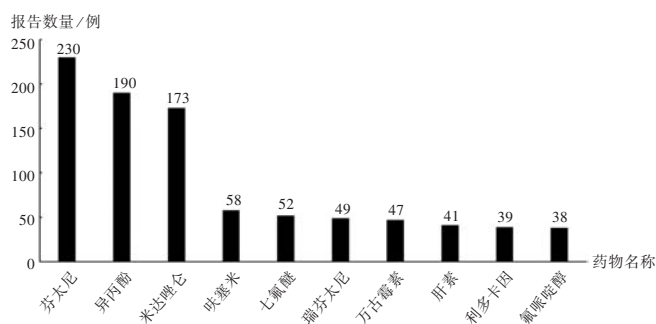


图3 右美托咪定相关 ADR 报告数量排前 10 的合并用药

Fig. 3 Top 10 dexmedetomidine-related ADRs reports in descending order of drug combination

3.2 ADR 分析

由表 3 可知,涉及最多的 SOC 为心脏器官疾病,共 213 例,占发生频率排前 50 ADR 总量的 24.32% (213/876),其中发生频率最高的 ADR 为心动过缓。右美托咪定能产生典型的双相血流动力学反应,即在低血浆浓度时引起低血压,在高血浆浓度时引起高血压^[3]。静脉注射右美托咪定会导致血浆药物浓度迅速升高,激活血管平滑肌中 α_2 受体并引起周围血管收缩,使血压上升,影响压力感受器,导致心率反射性下降^[9]。右美托咪定血药浓度降低,可激活血管内皮细胞中的 α_2 受体,舒张血管,使血压下降^[10-11]。因此,尤其是静脉输注时应密切监护患者的心率及血压。

3.3 合并用药分析

合并用药频率排前 10 的药物以麻醉药为主。右美托咪定与麻醉剂、镇静剂、催眠药和阿片类药物合用可增强其疗效,联合用药时应适当降低其他药物剂量^[12]。值得注意的是,右美托咪定与七氟醚联用时会导致血压下降,应当密切关注患者的血压变化。

3.4 特殊人群用药

由表 2 可知,右美托咪定 ADR 报告中,60 岁以上老年人约占 29%。研究显示,高龄组患者(65~78 岁)相比于低龄组患者(45~64 岁)达到镇静状态所需的右美托咪定剂量更低。提示右美托咪定的镇静作用在老年人群中更明显^[13]。相较于健康人群,右美托咪定肝功能损伤患者群体往往表现出平均清除率下降和消除半衰期延长^[14]。老年患者往往伴随肝功能损伤,因此应用右美托咪定时应酌情减少剂量,以减少或避免 ADR 发生。

3.5 研究局限性

FEARS 数据来源于相关人员自愿呈报,可能因其主观原因导致 ADR 漏报,影响信号计算的准确度和精确度;同时,FEARS 中存在部分指标数据缺失情况,使部分指标无法纳入所有 ADR 进行研究。尽管本研究中提出老年人因潜在的肝功能损伤风险应当酌情减少右美托咪定剂量,但并未进一步探寻肝功能损伤与右美托咪定 ADR 间的关系。虽然本研究能证明右美托咪定与

ADR 间存在统计学关联,具有一定临床提示意义,但其与 ADR 间的因果关系仍需进一步研究。

参考文献

- [1] BELLEVILLE JP, WARD DS, BLOOR BC, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate[J]. Anesthesiology, 1992, 77(6): 1125-1133.
- [2] 梁飞, 肖晓山. 盐酸右美托咪定的临床药理及应用[J]. 现代医院, 2010, 10(5): 90-103.
- [3] EBERT TJ, HALL JE, BARNEY JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans[J]. Anesthesiology, 2000, 93(2): 382-394.
- [4] MALDONADO JR, WYSONG A, VAN DER STARRE PJ, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery[J]. Psychosomatics, 2009, 50(3): 206-217.
- [5] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel Adverse Events of Iloperidone: A Disproportionality Analysis in US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database[J]. Current Drug Safety, 2019, 14(1): 21-26.
- [6] HATAHIRA H, ABE J, HANE Y, et al. Drug-induced gingival hyperplasia: a retrospective study using spontaneous reporting system databases[J]. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences, 2017, 3(1): 19.
- [7] 吴斌, 吴逢波, 何治尧, 等. 基于美国 FDA 不良事件报告系统的疏唑啉相关死亡事件数据挖掘研究[J]. 中国药房, 2019, 30(21): 2993-2997.
- [8] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. International Journal of Medical Sciences, 2013, 10(7): 796-803.
- [9] BLOOR BC, WARD DS, BELLEVILLE JP, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes[J]. Anesthesiology, 1992, 77(6): 1134-1142.
- [10] TALKE P, LOBO E, BROWN R. Systemically administered alpha2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans[J]. Anesthesiology, 2003, 99(1): 65-70.
- [11] FIGUEROA XF, POBLETE MI, BORIC MP, et al. Clonidine-induced nitric oxide-dependent vasorelaxation mediated by endothelial alpha(2)-adrenoceptor activation[J]. British Journal of Pharmacology, 2001, 134(5): 957-968.
- [12] US Food and Drug Administration. Precedex™ Dexmedetomidine Hydrochloride Injection[EB/OL]. (1999-12-23) [2020-05-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021038Orig1s035lbl.pdf.
- [13] KIM J, KIM WO, KIM HB, et al. Adequate sedation with single-dose dexmedetomidine in patients undergoing transurethral resection of the prostate with spinal anaesthesia: a dose-response study by age group[J]. BMC Anesthesiology, 2015, 15(1): 17.
- [14] CUNNINGHAM FE, BAUGHMAN VL, TONKOVICH L, et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine (DEX) in patients with hepatic failure (HF)[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1999, 65(2): 128.

(收稿日期: 2020-07-21; 修回日期: 2020-11-20)