

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.04.028

奥氮平和齐拉西酮不良事件信号挖掘与分析*

张华琦¹, 张妮², 王敏建^{1△}

(1. 重庆市精神卫生中心金紫山院区, 重庆 401147; 2. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016)

摘要:目的 促进临床合理使用奥氮平和齐拉西酮。方法 检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中2004年1月1日至2020年9月30日收录的药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比法分析2种目标药品上报频数排名前30位的ADE及指定医疗事件(DME)信号。结果 2种药品的高频ADE多分布于神经系统疾病。奥氮平以糖尿病性昏迷、代谢紊乱及神经抑制性恶性综合征信号较显著;齐拉西酮以肥胖、神经抑制性恶性综合征及2型糖尿病信号较显著。两者共同检出的DME信号所属疾病包括横纹肌溶解、心源性猝死、胰腺炎、急性胰腺炎、尖端扭转型室性心动过速、粒细胞缺乏症、粒细胞减少症、肝坏死等。结论 基于真实世界的ADE信号挖掘有助于开展奥氮平和齐拉西酮的安全性评价,降低临床用药风险。

关键词:药品不良事件;奥氮平;齐拉西酮;指定医疗事件;信号挖掘

中图分类号:R95;R971.4

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)04-0114-04

Signal Mining and Analysis of Adverse Drug Events of Olanzapine and Ziprasidone

ZHANG Huaqi¹, ZHANG Ni², WANG Minjian¹

(1. Jinzishan Branch of Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 401147; 2. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To promote the clinical rational use of olanzapine and ziprasidone. **Methods** The adverse drug event (ADE) reports collected in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from January 1, 2004 to September 30, 2020 were searched. The reporting odd ratio (ROR) method was used to analyze the top 30 reported ADE and designated medical event (DME) signals of the two target drugs. **Results** The high-frequency ADEs of the two drugs were mostly distributed in nervous system diseases. Olanzapine showed significant signs of diabetic coma, metabolic disturbance and neuroleptic malignant syndrome. Ziprasidone showed significant signs of obesity, neuroleptic malignant syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The common DME of the two drugs were rhabdomyolysis, sudden cardiac death, acute pancreatitis, torsade de pointe ventricular tachycardia, agranulocytosis, granulocytopenia, hepatonecrosis and so on. **Conclusion** Signal mining of ADEs based on the real world is helpful to carrying out the safety evaluation of olanzapine and ziprasidone and reducing the risk of clinical medication.

Key words: adverse drug events; olanzapine; ziprasidone; designated medical events; signal mining

药品不良事件(ADE)自发呈报系统可获取药物在真实世界中的安全性数据,是目前最主要的ADE监测方式,其信号检测是目前药品上市后监测的重要数据来源。指定医疗事件(DME)清单由国际医学用语词典(MedDRA)中的首选语(PT)组成,由欧洲药品管理局(EMA)制订,是欧洲药品监管网络的工具之一,EMA和其他成员国使用该清单来关注值得特别关注的可疑ADE报告,并用于筛选和识别与多个治疗类药物/药理学相关的严重医学事件^[1]。精神分裂症治疗的重要手段为药物治疗^[2],目前临床常用药物包括典型与非典型抗精神病药物,后者因其更强的抗精神病作用和更少的锥体外系反应而广泛应用于临床^[3]。但国家药品监督管理局发布的多期药品不良反应(ADR)信息通报中提出,应关注非典型抗精神病药物的严重ADR如肝衰竭、尿潴留风险等相关信息^[4-5],说明非典型抗精神病药物

仍需持续进行上市后监测。奥氮平与齐拉西酮均为临床常用非典型抗精神病药物,既往的临床试验提示,2种药品对精神分裂症均有较好疗效,但严重ADR的差异不明^[6]。故需挖掘美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中奥氮平与齐拉西酮的ADE信号,分析高频上报事件及DME事件,以评价这2种药品在真实世界中的安全性,并总结其特征,为临床应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据源于FDA的FAERS数据库,其作为FDA用于药品上市后安全性监测及评价的首要信息来源,收集了各国药师、制药企业、医师、消费者等的ADE报告,每季度更新1次^[7]。FAERS中所有ADE数据均采用MedDRA中的PT进行编码。通过应用程序编程接口(API)提取

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2019MSXM083];重庆市精神卫生中心院级科研项目[2019-yjkt-21]。

第一作者:张华琦,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)qiqi2027788@163.com。

△通信作者:王敏建,男,博士,副主任医师,研究方向为儿童或青少年精神医学,(电子信箱)wmjdoctor@126.com。

FAERS数据库中结构化的ADE数据。为保证数据的完整性,限定时间为2004年1月1日至2020年9月30日,目标药品通用名为“Olanzapine”“Ziprasidone”,得到目标药品的ADE报告。

1.2 信号检测方法

比例失衡测量法是国际常用的ADE信号检测方法,其原理是比较ADE出现频率与背景频率的差异,即在一个数据库中,当目标药品-事件的组合出现的频率明显高于整个数据库的背景频率,同时达到一定阈值时即为出现1个ADE信号^[8]。本研究中采用比例失衡测量法中的频数法,即报告比值比(ROR)法^[9]进行信号检测。ROR值越大,其与可疑ADE间的关联性越强^[10]。

1.3 DME 清单筛选

重点评价和分析上报频数前30位的ADE。基于DME清单对奥氮平、齐拉西酮的所有安全信号进行DME清单筛选。DME清单为欧盟于2016年发布,包括急性肝损伤、粒细胞缺乏和尖端扭转型室性心动过速等在内的62个PT信号。

2 结果

2.1 ADE 上报基本情况

分别提取奥氮平、齐拉西酮的ADE报告320份和544份。其中,奥氮平报告中男女均衡,齐拉西酮报告中女性多于男性;年龄分布均集中在未成年人;患者结局以导致住院或住院时间延长为主。详见表1。

表1 ADE 报告基本情况[例(%)]

Tab. 1 Basic information of ADE reports [case(%)]

项目		奥氮平(n=320)	齐拉西酮(n=544)
性别	女	138(43.12)	302(55.51)
	男	137(42.81)	166(30.51)
	未知	45(14.06)	76(13.97)
年龄	<18岁	129(40.31)	249(45.77)
	18~44岁	78(24.38)	162(29.78)
	45~64岁	74(23.12)	121(22.24)
	65~75岁	19(5.94)	12(2.21)
	>75岁	20(6.25)	0(0)
患者结局	死亡	79(24.69)	46(8.46)
	危及生命	10(3.12)	20(3.68)
	致残	4(1.25)	13(2.39)
	致畸	1(0.31)	2(0.37)
	导致住院或住院时间延长	93(29.06)	111(20.40)
	其他	133(41.56)	352(64.71)

2.2 信号检测结果

奥氮平、齐拉西酮分别检出6个、11个药品说明书未收录信号。上报频数前30位的ADE中,两药均以神经系统疾病为主。奥氮平以糖尿病性昏迷、代谢紊乱及

神经抑制性恶性综合征信号较显著;齐拉西酮以肥胖、神经抑制性恶性综合征及2型糖尿病信号较显著。两药ADE均涉及糖尿病、2型糖尿病、吞咽困难等。详见表2。

ADE信号清单筛选后奥氮平和齐拉西酮分别检出11种和8种DME,均以横纹肌溶解信号最显著。详见表3,共同检出信号的ROR详见图1。

3 讨论

本研究中基于FAERS数据库进行ADE信号挖掘,探索性地分析了奥氮平和齐拉西酮在自发呈报系统中高频上报事件和DME事件。两药的高频上报事件多集中在神经系统疾病,与赵泽青等^[11]及马敏康等^[5]的研究结果一致。奥氮平和齐拉西酮对黑质纹状体多巴胺(D₂)受体有阻断作用^[12],故易出现神经系统性ADE。两药高频上报ADE以神经抑制性恶性综合征信号较显著[奥氮平,ROR=50.31,95%CI(47.51,53.27);齐拉西酮,ROR=34.60,95%CI(31.16,38.42)]。该病为严重且可致命的疾病,接受过抗精神病药物治疗患者的发病率为3%,且非典型抗精神病药物相比典型抗精神病药物的致死率更高^[13-14],用药时应高度警惕。

奥氮平与齐拉西酮均检出了横纹肌溶解信号。横纹肌溶解常伴急性肾功能衰竭、电解质紊乱、心律失常等症状,有肌痛、无力、水肿、茶色尿等常见临床表现^[15]。但当前研究中抗精神病药物导致横纹肌溶解的机制尚不明确。有研究显示,抗精神病药物可通过间歇性增加骨骼肌细胞膜的通透性促进肌酸激酶渗透;另一种中枢机制学说的解释是,药物通过阻断纹状体通路多巴胺受体而引起肌肉僵硬、不自主运动、静坐不能和肌酸激酶升高^[16]。患者接受奥氮平或齐拉西酮治疗时如出现肌痛、肌无力、腹痛及茶色尿,医务人员应及时监测患者的肌红蛋白、乳酸脱氢酶、肌酸激酶等肝肾功能指标,判断是否发生了横纹肌溶解,确诊后根据其严重程度,及时给予停药、利尿、碱化尿液等系列措施,必要时进行血液透析直至好转^[17]。

两药共同检出的DME信号中,均存在尖端扭转型室性心动过速及心源性猝死,齐拉西酮的信号值高于奥氮平,在检测频率排名前30的PT信号中,齐拉西酮也检出了QT间期延长,应引起重视。按心率校正的QT间期(QT_c间期)作为反映心肌细胞复极过程的指标,可能与多源性室性期外收缩和多形性室性心动过速有关,可能导致晕厥、心源性猝死和心脏停搏等^[18]。临床试验表明,齐拉西酮至少延长QT_c 4.7 ms,超过基线的1%,过量时则中度延长QT_c^[19]。KAYE等^[20]的研究中,全球40万例患者服用齐拉西酮后未发现与之相关的尖端扭转型室性心动过速。迄今为止,虽然齐拉西酮在临床应用中还未来出现QT间期延长导致临床ADE风险性

表2 上报频数前30位ADE信号检测结果

Tab. 2 Detection results of ADE signals with top 30 reporting frequencies

奥氮平					齐拉西酮				
系统/器官分类(SOC)	首选语(PT)	上报例数	ROR(95%CI)	说明书收录	系统/器官分类(SOC)	首选语(PT)	上报例数	ROR(95%CI)	说明书收录
各类神经系统疾病	糖尿病昏迷	714	72.65(66.51,79.36)	否	代谢及营养类疾病	肥胖	440	43.37(39.31,47.83)	否
代谢及营养类疾病	代谢紊乱	762	59.42(54.68,64.57)	否	各类神经系统疾病	神经抑制剂恶性综合征	380	34.60(31.16,38.42)	是
各类神经系统疾病	神经抑制性恶性综合征	1561	50.31(47.51,53.27)	是	代谢及营养类疾病	2型糖尿病	874	26.96(25.15,28.91)	否
代谢及营养类疾病	肥胖	1045	32.68(30.57,34.94)	是	各类神经系统疾病	静坐不能	322	24.88(22.23,27.84)	是
代谢及营养类疾病	糖尿病	5402	26.02(25.25,26.80)	是	各类神经系统疾病	镇静	451	24.15(21.95,26.57)	否
各类神经系统疾病	镇静	1384	23.21(21.93,24.57)	是	生殖系统及乳腺疾病	性功能障碍	222	22.36(19.54,25.59)	是
内分泌系统疾病	2型糖尿病	2353	22.31(21.35,23.31)	是	各类神经系统疾病	肌张力障碍	534	21.98(20.13,23.99)	是
各类神经系统疾病	静坐不能	735	17.15(15.89,18.52)	是	各类检查	血甘油三酯升高	315	18.17(16.23,20.35)	是
代谢及营养类疾病	糖尿病酮症酸中毒	1150	16.71(15.71,17.76)	否	代谢及营养类疾病	糖尿病	1186	17.41(16.40,18.49)	否
代谢及营养类疾病	高血糖症	1305	15.09(14.25,15.98)	是	各类神经系统疾病	迟发性运动障碍	661	16.75(15.48,18.12)	是
胃肠系统疾病	胰腺炎	1951	11.67(11.14,12.23)	是	各类神经系统疾病	运动障碍	530	16.69(15.28,18.22)	是
各类神经系统疾病	构音不良	862	8.49(7.92,9.10)	是	各类检查	心电图QT间期延长	352	12.22(10.99,13.60)	是
各类神经系统疾病	昏迷	967	7.15(6.70,7.63)	是	各类检查	血胆固醇升高	463	11.61(10.58,12.75)	是
各类神经系统疾病	意识水平下降	695	6.64(6.15,7.16)	是	代谢及营养类疾病	糖尿病酮症酸中毒	212	9.83(8.58,11.27)	否
各类神经系统疾病	肌张力障碍	563	6.52(5.99,7.10)	否	各类神经系统疾病	锥体外系疾病	318	9.43(8.44,10.55)	是
各类神经系统疾病	运动障碍	685	6.12(5.67,6.61)	是	代谢及营养类疾病	高血糖症	239	8.88(7.81,10.10)	是
各类神经系统疾病	锥体外系疾病	700	6.05(5.60,6.52)	是	各类检查	体质量增加	1143	7.68(7.23,8.16)	是
血液及淋巴系统疾病	白细胞减少症	643	5.58(5.16,6.04)	是	胃肠系统疾病	胰腺炎	364	7.08(6.38,7.86)	否
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	横纹肌溶解	644	5.09(4.70,5.51)	是	各类神经系统疾病	震颤	672	5.20(4.81,5.62)	是
心脏器官疾病	心动过速	1108	5.01(4.71,5.32)	是	各类神经系统疾病	嗜睡	652	4.43(4.10,4.80)	是
各类神经系统疾病	迟发性运动障碍	686	4.86(4.50,5.25)	是	全身性疾病及给药部位各种反应	药物相互作用	354	2.94(2.64,3.26)	否
各类神经系统疾病	嗜睡	2165	4.30(4.12,4.49)	是	全身性疾病及给药部位各种反应	情绪异常	559	2.93(2.69,3.19)	是
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症	932	3.54(3.31,3.79)	是	胃肠系统疾病	吞咽困难	203	2.62(2.28,3.00)	是
血管与淋巴管类疾病	高血压	1739	3.28(3.13,3.44)	否	各类神经系统疾病	意识丧失	265	2.51(2.23,2.84)	否
各类神经系统疾病	震颤	1287	2.83(2.68,3.00)	是	血管及淋巴管类疾病	高血压	391	2.51(2.27,2.77)	是
各类神经系统疾病	意识丧失	897	2.47(2.31,2.64)	是	各类神经系统疾病	惊厥发作	365	2.45(2.21,2.72)	否
血管与淋巴管类疾病	低血压	1130	2.36(2.23,2.51)	是	眼器官疾病	视物模糊	242	2.33(2.05,2.65)	是
各类神经系统疾病	惊厥发作	1164	2.26(2.13,2.40)	否	全身性疾病及给药部位各种反应	病情恶化	357	2.19(1.97,2.43)	否
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺栓塞	764	2.20(2.05,2.37)	是	皮肤及皮下组织类疾病	多汗	215	2.15(1.88,2.46)	否
胃肠系统疾病	吞咽困难	585	2.18(2.01,2.37)	是	各类检查	血糖升高	317	2.13(1.91,2.39)	是

增加的现象,但有明显心血管病史(如近期发生过急性心肌梗死、非代偿性心力衰竭、心律不齐、QT间期延长或家族性QT间期延长综合病史)的患者应避免使用齐拉西酮。QTc间期持续超过500 ms的患者应停用齐拉西酮^[21]。奥氮平过量也未见QTc延长,其延长QTc间期的效应与氟哌啶醇或利培酮相似^[19]。也有研究表明奥氮平会增加QTc延长的风险^[22]。因此,使用齐拉西酮与奥氮平时应密切关注患者QT间期延长及尖端扭转型室性心动过速的发生。

文献[4]中提到的“非典型抗精神病药物导致的粒细胞缺乏”,在本研究中也检出,且奥氮平信号值[$ROR = 6.54, 95\%CI(5.73, 7.46)$]大于齐拉西酮

[$ROR = 3.90, 95\%CI(2.87, 5.31)$]。有研究认为,氯氮平会导致严重的粒细胞缺乏症,而奥氮平则不会引起该症,但奥氮平、齐拉西酮致粒细胞减少的报道^[23-24]。鉴于非典型抗精神病药物潜在的致粒细胞缺乏症风险,临床医师应仔细询问患者病史,有白细胞减少或骨髓抑制者应禁用或慎用该类药品。严格按药品说明书要求,于用药前、治疗中及停药后监测患者的白细胞及中性粒细胞计数,确保用药安全。

本研究中通过数据挖掘,从大量ADE数据中评价奥氮平和齐拉西酮较关注且严重的ADE,反映了药品在真实世界的安全性。临床应加强对奥氮平和齐拉西酮严重ADR和新的ADR信号的关注,以保障患者的用

表3 DME信号检出情况
Tab. 3 The detection of DME signals

DME病种	奥氮平		齐拉西酮	
	上报例数	ROR(95%CI)	上报例数	ROR(95%CI)
急性肝衰竭	90	2.45(1.99,3.02)	-	
药物诱导的肝损伤	132	2.39(2.01,2.84)	-	
横纹肌溶解	644	5.09(4.70,5.51)	102	2.72(2.24,3.30)
心源性猝死	104	7.62(6.26,9.28)	14	3.43(2.03,5.80)
水肿性胰腺炎	5	4.34(1.79,10.56)	-	
胰腺炎	1951	11.67(11.14,12.23)	364	7.08(6.38,7.86)
急性胰腺炎	250	4.08(3.60,4.62)	47	2.61(1.96,3.48)
尖端扭转型室性心动过速	95	3.86(3.15,4.73)	74	10.44(8.29,13.15)
粒细胞缺乏症	231	6.54(5.73,7.46)	41	3.90(2.87,5.31)
粒细胞减少症	140	8.40(7.09,9.95)	34	6.83(4.87,9.58)
血栓性血小板减少性紫癜	28	2.15(1.48,3.12)	-	
肝坏死	-		11	2.84(1.57,5.14)

注：- 为未检出信号。
Note:- indicates that the signal is not detected.

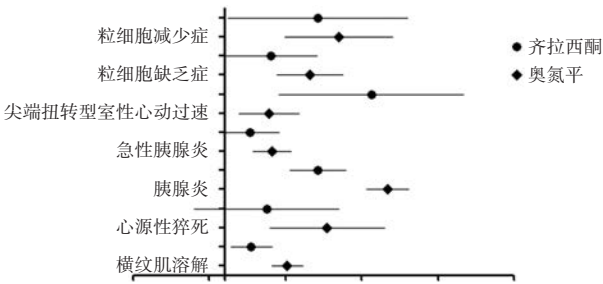


图1 DME共同信号检测结果
Fig. 1 Detection results of the common DME signals

药安全。需注意的是,本研究中信号检测方法产生的信号不代表药物和该信号存在必然因果关系,尚需更进一步的临床研究确定。同时,数据库中部分报告带有的随意性、内容不完整性和低报漏报等也会对结果造成偏倚^[25]。尽管如此,本研究仍以一种快速且低耗的方法,为药品上市后的安全性评价提供了新的思路。

参考文献

[1] 梁冰,邹琛. 新药临床研发——安全性评价原则浅析[J]. 药物流行病学杂志,2013,22(1):35-39.
[2] MIYAMOTO S, DUNCAN GE, MARX CE, et al. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs[J]. Molecular Psychiatry, 2005,10:79-104.
[3] 姜雨微,姜文海,马连华. 非典型抗精神病药物导致血脂异常的机制及干预[J]. 精神医学杂志,2015,28(6):474-477.
[4] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报(第68期)关注非典型抗精神病药的严重不良反应[EB/OL]. (2015-10-22)[2021-06-17]. https://amr.hainan.gov.cn/himpa/adr/tzgg/ybblfyxxtb/201708/t20170802_460143.html.

[5] 马敏康,吕小琴,耿梦纯. 8种不同非典型抗精神病药严重不良反应对比研究[J]. 中国药物警戒,2020,17(5):290-295.
[6] 袁梅,吴农艳,王俊龙,等. 老年精神分裂症齐拉西酮与奥氮平治疗疗效及对血糖、血脂水平的影响[J]. 国际精神病学杂志,2015,42(2):29-32.
[7] 裴昱文,基鹏,周灵妍,等. 基于FAERS的右美托咪定相关不良反应数据挖掘[J]. 中国药业,2021,30(9):77-80.
[8] 龙霞,干小红,曾晓欢. 瑞戈非尼的不良反应信号挖掘与评价[J]. 中南药学,2019,17(10):1798-1802.
[9] DUMOUCHEL W, SMITH ET, BEASLEY R, et al. Association of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of postmarketing surveillance data[J]. Clin Ther, 2004, 26(7): 1092-1104.
[10] 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.
[11] 赵泽青,王瑞,于盼盼,等. 奥氮平临床不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒,2021,18(3):260-264.
[12] 童建明. 抗精神病药物的不良反应机理[J]. 国际精神病学杂志,2007,34(2):105-108.
[13] NAGEL M, FREISBERG S, JUNGHANNS K, et al. The Neuroleptic Malignant Syndrome[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2015,83(7):373-380.
[14] STRAWN JR, KECK JRPE, CAROFF SN. Neuroleptic malignant syndrome[J]. Am J Psychiatry, 2007,164(6):870-876.
[15] 钱佳瑜,严佳栋. 奥氮平致横纹肌溶解1例[J]. 医药导报, 2020,39(8):1163-1164.
[16] PACKARD K, PRICE P, HANSON A. Antipsychotic use and the risk of rhabdomyolysis[J]. J Pharm Pract, 2014, 27(5): 501-512.
[17] 曹国颖,王晨光,陈明辉. 抗精神病药物导致横纹肌溶解症的文献病例分析[J]. 中国药理学杂志,2019,54(18):1527-1533.
[18] 黄震华. 药物诱发的QT间期延长和尖端扭转型室性心动过速研究进展[J]. 中国新药与临床杂志,2016,35(7):473-477.
[19] TAYLOR DM. Antipsychotics and QT prolongation[J]. Acta Psychiatr Scand, 2003,107:85-95.
[20] KAYE NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients[J]. J Clin Psychiatry, 2003,64(2):215-216.
[21] 黄继忠,江开达,司天梅. 齐拉西酮治疗精神分裂症临床应用指导建议[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(9):641-649.
[22] MORISSETTE P, HREICHE RAYMOND, MALLET L, et al. Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current[J]. J Psychopharmacol, 2007,21(7):735-741.
[23] 程艳霞,邹敏,任林. 奥氮平所致不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(24):2022-2024.
[24] 张德伦,吕兰,姚鹏. 183例非典型抗精神病药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒,2017,14(2):109-112.
[25] 毕玉侠,吴春福,杨静玉. 美国食品与药物管理局药品不良反应信号的定量评价方法概述及启示[J]. 中国药房, 2010,21(18):1640-1642.

(收稿日期:2021-07-14;修回日期:2021-09-11)