

中图分类号: R969.3; R973⁺.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)04-0102-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.04.024



基于 FAERS 的替格瑞洛及氯吡格雷相关出血事件信号挖掘*

阮 一¹, 张 妮², 郑晓媛^{1△}

(1. 重庆市急救医疗中心药剂科, 重庆 400014; 2. 中国人民解放军陆军特色医学中心药剂科, 重庆 400042)
摘要:目的 为替格瑞洛及氯吡格雷的临床合理应用提供指导与依据。方法 利用美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)获取替格瑞洛和氯吡格雷从上市起至2021年9月30日的药品不良事件(ADE)报告数据,采用标准 MedDRA 查询(SMQ)检索其中的出血事件报告,采用报告比值比(ROR)法进行信号挖掘。结果 分别获得两药相关出血报告3 326例和25 538例,严重不良事件(SAE)发生率均较高(66.36%, 67.22%),均以住院/住院时间延长为主(40.56%, 45.83%)。替格瑞洛[ROR=4.02, 95%CI(3.86, 4.18)]出血信号值低于氯吡格雷[ROR=6.32, 95%CI(6.22, 6.42)]。替格瑞洛相关出血事件涉及17个系统器官分类(SOC), 85个可疑信号;氯吡格雷涉及18个SOC, 198个可疑信号。出血事件多分布于胃肠系统(33.98%, 43.08%)以及血管与淋巴管系统(20.42%, 14.03%)。结论 替格瑞洛与氯吡格雷均可诱发多个系统的出血事件,其中胃肠系统较多见,临床应加强对此两种药物的出血事件监护。

关键词: 替格瑞洛; 氯吡格雷; 出血事件; 信号挖掘; 药品不良反应; 药学监护

Signal Mining of Hemorrhage Events Related to Ticagrelor and Clopidogrel Based on FAERS Database

RUAN Yi¹, ZHANG Ni², ZHENG Xiaoyuan¹

(1. Department of Pharmacy, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing, China 400014; 2. Department of Pharmacy, Army Medical Center of the PLA, Chongqing, China 400042)

Abstract: Objective To provide guidance and basis for the rational clinical application of ticagrelor and clopidogrel. **Methods** The adverse drug event (ADE) report data of ticagrelor and clopidogrel from the time of marketing to September 30, 2021 were obtained through the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS), and the hemorrhage event reports were retrieved by the standard MedDRA query (SMQ), and the reported odds ratio (ROR) method was used for signal mining. **Results** A total of 3 326 and 25 538 hemorrhage event reports related to the two drugs were obtained respectively. The incidence rates of serious adverse events (SAE) of the two drugs were high (66.36%, 67.22%), and most of them were caused by hospitalization / extended length of stay (40.56%, 45.83%). The hemorrhage signal value of ticagrelor [ROR=4.02, 95% CI(3.86, 4.18)] was lower than that of clopidogrel [ROR=6.32, 95% CI(6.22, 6.42)]. Ticagrelor-related hemorrhage events involved 17 system organ classification (SOC) and 85 suspicious signals. Clopidogrel involved 18 SOC and 198 suspicious signals. Hemorrhage events were mainly distributed in the gastrointestinal system (33.98%, 43.08%) and the vascular and lymphatic system (20.42%, 14.03%). **Conclusion** Both ticagrelor and clopidogrel may induce hemorrhage events in multiple systems, of which gastrointestinal system is more common. The monitoring of hemorrhage events of these two drugs should be strengthened in the clinic.

Key words: ticagrelor; clopidogrel; hemorrhage events; signal mining; adverse drug reaction; pharmaceutical care

替格瑞洛和氯吡格雷是我国市场上现有的P2Y₁₂受体拮抗剂,国内外指南均推荐两药分别与阿司匹林进行双联抗血小板治疗^[1-3]。氯吡格雷最早于1997年获美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,2001年在我国获批上市;而替格瑞洛2011年获FDA批准上市,2012年在我国获批上市。其药品说明书与各项研究均提示临床需重点关注长期用药所致出血事件^[4]。与氯吡格雷相比,替格瑞洛会明显增加经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者的出血风险^[5-6]。另有研究表明,患者接受PCI后出血事件发生率未明显增加^[7-8]。FDA不良事件报告系统(FAERS)收集了来自全世界的医务工作者、消费者等提交的药品不良事件(ADE)报告和用药错误

报告^[9-10]。大型、规范的自发呈报系统收集的数据可反映真实世界不良事件的发生情况。为了对特定的医疗事件进行检索和划分,国际医学科学组织委员会(CI-MOS)工作组及人用药品注册技术国际协调会议(ICH)国际医学用语词典(MedDRA)维护与支持服务组织(MSSO)在2003年11月开发了标准MedDRA查询(SMQ),该方法在药物警戒领域应用较多^[11-12]。SMQ的术语一般在首选术语(PT)级,涉及体征、症状、诊断、综合病症、身体检查、实验室检查和其他生理检查数据等^[13]。因此,本研究中基于FAERS数据库中收录的替格瑞洛和氯吡格雷的ADE报告,采用SMQ进行信号挖掘,以期临床安全用药提供参考。现报道如下。

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2019MSXM072];重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2020]68号]。

第一作者:阮一,女,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)364463639@qq.com。

△通信作者:郑晓媛,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学、循证药学及药物应用评价,(电子信箱)xiaoyuanzheng20@126.com。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选

数据来源于FAERS数据库,该数据库采用MedDRA中的PT对药物ADE编码。采用OpenVigilFDA工具提取数据,该站点通过对接应用程序接口直接提取FAERS数据库中结构化的ADE报告信息,数据提取效率高且准确^[14]。限定目标药物通用名为“ticagrelor”“clopidogrel”,挖掘此两种药物从上市年份至2021年9月30日的ADE报告。

1.2 数据分析与处理

目前,国际常用ADE信号挖掘方法为比例失衡测量法,分为频数法和贝叶斯法。本研究中采用频数法中的报告比值比(ROR)法进行信号检测,该算法均基于比值失衡四格表^[15],同时满足报告数 $a \geq 3$ 及ROR值的95%置信区间(CI)下限 >1 ,即生成1个可疑阳性信号。

为增加信号检测的特异度,本研究中关注的出血事件在MedDRA 22.0版本中SMQ术语集定义为“各种出血”,共包含473个狭义PT,且该SMQ是一个2级层级结构,包含“出血相关实验室检查术语”和“出血类术语”。使用SMQ检索工具将检索到的出血相关报告采用MedDRA中的主系统器官分类(SOC)及PT对其分类,并提取患者一般资料(包括年龄、性别和ADE结局等)。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

截至2021年9月30日,FAERS数据库收录替格瑞洛及氯吡格雷相关出血事件ADE报告分别为3 326例和25 538例。严重不良事件(SAE,FDA定义为住院/住院时间延长、致残、死亡、危及生命或先天异常^[16])发生率,替格瑞洛为66.36%,氯吡格雷为67.22%。ADE均以住院/住院时间延长为主(40.56%,45.83%)。详见表1。

2.2 信号检测结果

2.2.1 SMQ 检测结果

氯吡格雷出血信号值[ROR = 6.32,95%CI(6.22,6.42)]高于替格瑞洛[ROR = 4.02,95%CI(3.86,4.18)]。

2.2.2 PT 检测结果

出血事件上报频数前30位ADE中,替格瑞洛与氯吡格雷均以胃肠系统出血事件为主。替格瑞洛以腹膜后血肿[ROR = 14.57,95%CI(9.87,21.51)]、颅内出血[ROR = 10.10,95%CI(8.57,11.90)]及出血倾向[ROR = 9.53,95%CI(6.36,14.27)]信号较显著;氯吡格雷以溃疡出血[ROR = 25.98,95%CI(23.67,28.52)]、失血性贫血[ROR = 14.30,95%CI(12.53,16.32)]及上消化道出血[ROR = 14.24,95%CI(13.22,15.34)]信号较显著。采用GraphPad Prism5.0软件分别绘制了2种药物报告频数前30位信号分布森林图,详见图1。

表1 ADE 报告基本信息[例(%)]

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

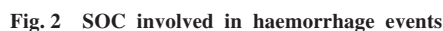
参数	替格瑞洛(n = 3 326)	氯吡格雷(n = 25 538)
性别	男	1 837(55.23)
	女	1 014(30.49)
	未知	475(14.28)
年龄	<18岁	3(0.09)
	18~44岁	82(2.47)
	45~64岁	674(20.26)
	65~74岁	635(19.09)
	>75岁	565(16.99)
	未知	1 367(41.10)
转归情况	住院/住院时间延长	1 349(40.56)
	死亡	464(13.95)
	危及生命	319(9.59)
	残疾	74(2.22)
	先天异常	1(0.03)
	其他	1 119(33.64)
		8 371(32.78)

药物相关出血事件,替格瑞洛可疑信号85个,出血事件主要表现在胃肠系统(33.98%)、血管与淋巴管系统(20.42%)及呼吸系统(16.21%);氯吡格雷可疑信号198个,出血事件主要表现在胃肠系统(43.08%)、血管与淋巴管系统(14.03%)及各类神经系统(11.75%)。2种药物出血事件涉及各SOC详见图2及表2。

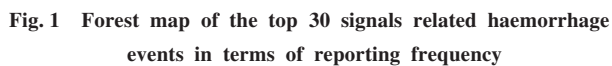
3 讨论

目前,国内多采用SOC来分析药物在某个系统的不良反应,但只选择SOC相关的信号,会造成部分数据的缺失,从而影响结果可靠性^[17]。SMQ在实际应用中较广泛,不仅可用于临床研究中的安全性信息的建立,还可用于上市后的药物警戒研究中,SMQ广泛用于检索安全性数据库已知或被怀疑的安全性问题相关的ADE报告,可用编辑的SMQ进行信号挖掘和检测^[18]。另外,在安全性数据挖掘中,采用SMQ可增加筛选的可疑性安全问题或查找特殊信号的成效,能提高丛集性报告中对特殊不良事件的检测敏感度^[19-20]。SMQ是经过验证的、标准化的检索工具,可提高ADE报告检索的全面性、准确性及可信度^[21]。本研究中采用大型自发呈报不良反应数据库——FAERS数据库,采用SMQ检索工具对替格瑞洛和氯吡格雷相关出血事件进行挖掘与分析,可全面挖掘两种药物出血相关可疑信号。

与单一抗血小板药物治疗相比,长期使用阿司匹林和替格瑞洛或氯吡格雷进行的双重抗血小板治疗与更高的出血风险相关^[22]。本研究中通过FAERS数据库对替格瑞洛和氯吡格雷相关出血报告的检索与分析,结果显示,两种药物造成的异常出血事件可分布在多个系统,后者的出血事件信号值高于前者,提示相较于



综上所述,采用FAERS数据库评估药物上市后的



本研究中发现,两种药物导致的出血事件报告数占比在胃肠系统、血管与淋巴管系统较多。在上报频数前30位的出血事件中,替格瑞洛、氯吡格雷分别检出10个,

表 2 出血事件及主要涉及系统器官分类
Tab. 2 Haemorrhage events and main SOC involved

涉及SOC	替格瑞洛		氯吡格雷	
	PT	占比(%)	PT	占比(%)
血管与淋巴管类 疾病	动脉出血, 出血, 血肿, 内出血, 出血性休克, 出血性梗死, 血管破裂	20.42	动脉壁内血肿, 动脉穿孔, 血囊肿, 主动脉壁内血肿, 动脉出血, 出血性梗死, 出血性休克, 血肿, 渗血, 动脉破裂, 主动脉瘤破裂, 出血, 静脉出血, 驱血法, 动脉瘤破裂, 帽状腱膜下血肿, 出血性静脉曲张, 内出血, 血性分泌物	14.03
胃肠道系统疾病	肛门出血, 胃肠出血, 黑便, 直肠出血, 便血, 上消化道出血, 呕血, 牙龈出血, 下消化道出血, 腹膜后血肿, 胃溃疡, 十二指肠溃疡出血, 肠出血, 口腔出血, 痔疮出血, 腹膜后出血, 小肠出血, 出血性胃炎, 大肠出血, 胃肠息肉出血, 胃肠溃疡出血, 食管出血, 出血性食管炎, 大肠溃疡出血, 消化性溃疡出血	33.98	食管壁间血肿, 出血性糜烂性胃炎, 出血性胃肠道血管畸形, 出血性十二指肠炎, 结肠血肿, 舌血肿, 出血性食管炎, 血性腹水, 口腔挫伤, 胃肠息肉出血, 上消化道出血, 肠憩室出血, 黑便, 腹壁血肿, 胃肠出血, 消化性溃疡出血, 腹膜后出血, 直肠溃疡出血, 十二指肠溃疡出血, 慢性胃肠出血, 下消化道出血, 小肠出血, 小肠溃疡出血, 舌出血, 食管溃疡出血, 腹内血肿, 胃肠溃疡出血, 胃出血, 胃十二指肠出血, 胃溃疡出血, 呕血, 直肠出血, 出血性胃炎, 大肠出血, 痔疮出血, 腹壁出血, 便血, 口腔出血, 食管出血, 肠出血, 胰腺出血, 腹内出血, 大肠溃疡出血, 牙龈出血, 肛门出血, 嘴唇出血, 出血性腹泻	43.08
呼吸系统、胸及纵隔 系统疾病	支气管出血, 鼻衄, 咯血, 肺出血, 肺泡出血, 咽部出血, 胸腔积血, 呼吸道出血	16.21	喉血肿, 肺血肿, 喉部出血, 纵隔血肿, 咽部血肿, 呼吸道出血, 支气管出血, 胸腔积血, 肺泡出血, 咯血, 纵隔出血, 咽部出血, 鼻衄, 肺出血	8.84
各类神经系统疾病	中枢神经系统出血, 大脑出血, 颅内出血, 出血性卒中, 蛛网膜下腔出血, 大脑血肿, 小脑出血, 脑室出血, 脊髓血肿, 脊髓出血, 脊髓硬膜外血肿, 颅内血肿	14.86	脊髓蛛网膜下腔出血, 脊髓硬膜外血肿, 基底节血肿, 脊髓出血, 脊髓硬膜下血肿, 脑室出血, 中风后出血性转化, 大脑出血, 小脑出血, 大脑微出血, 大脑血肿, 蛛网膜下腔出血, 颅内出血, 出血性卒中, 丘脑出血, 小脑血肿, 基底神经节出血, 出血性脑梗死, 脑干出血, 大脑动脉瘤破裂, 脊髓血肿, 壳核出血	11.75

安全性,可提高用药合理性和安全性,有助于为临床用药提供辅助信息。但本研究中仍存在一些局限性。FAERS数据库为自发呈报数据,存在漏报、数据不完整等局限,因此会对结果造成一定偏倚;FAERS数据库多收录欧美国家上报的ADE,无法分析人种造成的出血事件差异;通过比例失衡法测得的信号仅代表该药与其药品不良反应之间存在的一定关联性,并不代表因果关系,需更多临床试验验证本研究中得出的结论。

参考文献

[1] COWLEY MJ, KURITZKY L. Developments in antiplatelet therapy for acute coronary syndromes and considerations for long-term management[J]. Current Medical Research and Opinion, 2009, 25(6): 1477-1490.

[2] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.

[3] DAMMAN P, VAN'T HA, TEN BJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group[J]. Netherlands Heart Journal, 2017, 25(3): 181-185.

[4] 张磊, 李伟, 段宗刚, 等. P2Y12受体抑制剂单药抗血小板策略在不同人群中的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2022, 49(1): 17-20.

[5] MENG S, GUO L, YE Z, et al. Comparison of Clinical Outcomes Between Ticagrelor and Clopidogrel in Elderly Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Cohort Study[J]. Clinical Interventions in Aging, 2022, 17: 331-341.

[6] ALEXOPOULOS D, XANTHOPOULOU I, DEFTEREOS S, et al. Contemporary antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year outcomes from the GREEK AntiPlatelet (GRAPE) Registry[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2016, 14(6): 1146-1154.

[7] NG AK, NG PY, IP A, et al. Risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in Chinese undergoing percutaneous coronary intervention treated with potent P2Y12 inhibitor versus clopidogrel[J]. Stroke and Vascular Neurology, 2022, 7(4): 310-318.

[8] LI Y, LI J, QIU M, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing complex percutaneous coronary intervention[J]. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2022, 99(Suppl 1): 1395-1402.

[9] SHAO QH, YIN XD, ZENG N, et al. Stevens-Johnson Syndrome Following Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Real-World Analysis of Post-marketing Surveillance Data[J]. Frontiers in Pediatrics, 2022, 10: 896867.

[10] 张梨, 林劲松, 林彦全, 等. 基于FAERS的巴瑞替尼药品不良反应信号挖掘[J]. 中国药业, 2022, 31(1): 106-109.

[11] 潘玲云, 唐学文, 季欢欢, 等. 基于数据挖掘技术对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂相关QT间期延长及尖端扭转型室性心动过速信号的分析研究[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(10): 828-833.

[12] 王红力, 张妮, 钟贵遵, 等. 基于数据挖掘法对β受体阻滞剂药物相关急性肾衰竭信号的分析[J]. 中国药房, 2022, 33(11): 1380-1385.

[13] CHANG LC, MAHMOOD R, QURESHI S, et al. Patterns of use and impact of standardised MedDRA query analyses on the safety evaluation and review of new drug and biologics license applications[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178104.