

中图分类号: R95; R973⁺.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)07-0103-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.07.023



基于 FAERS 的比伐芦定不良反应信号挖掘与分析*

郭艳琼¹, 何蓉蓉¹, 彭 晶¹, 李庆德¹, 张天华^{2△}

(1. 粤北人民医院, 广东 韶关 512025; 2. 韶关学院英东生物与农业学院, 广东 韶关 512005)

摘要:目的 挖掘并分析比伐芦定不良反应(ADR)信号,为临床合理用药提供参考。方法 收集2004年1月至2021年12月美国食品和药物管理局(FDA)药品不良事件报告系统(FAERS)中的比伐芦定药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比法(ROR)和比例报告比法(PRR)进行数据挖掘,采用 Spearman 秩相关进行相关性分析。结果 共收集首要怀疑药物为比伐芦定的 ADE 报告 1 549 份,涉及患者 1 549 例,其中男 641 例,女 482 例,性别不详 426 例;平均年龄(63.71 ± 15.42)岁;报告数居首的国家为美国(81.79%)。经 ROR 法和 PRR 法筛选得到 143 个 ADR 信号,累及 15 个系统器官分类(SOC)。相关性分析显示,年龄与比伐芦定出血、栓塞的发生和结局严重程度均呈显著正相关($P < 0.05$)。结论 临床使用比伐芦定时应密切关注出血和栓塞,尤其应加强高龄人群的临床用药监测。

关键词:比伐芦定;美国食品和药物管理局药品不良事件报告系统;报告比值比法;比例报告比法;不良反应信号;相关性分析

Signal Mining and Analysis of Bivalirudin - Induced Adverse Drug Reaction Based on FAERS

GUO Yanqiong¹, HE Rongrong¹, PENG Jing¹, LI Qingde¹, ZHANG Tianhua²

(1. Yuebei People's Hospital, Shaoguan, Guangdong, China 512025; 2. Henry Fok College of Biology and Agriculture, Shaoguan University, Shaoguan, Guangdong, China 512005)

Abstract: Objective To mine and analyze the signals of bivalirudin - induced adverse drug reaction (ADR), and to provide a reference for the rational drug use in the clinic. **Methods** The adverse drug event (ADE) reports of bivalirudin in the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) from January 2004 to December 2021 were collected. The reporting odds ratio (ROR) and the proportional reporting ratio (PRR) were adopted for the data mining, and the Spearman rank correlation was adopted for the correlation analysis. **Results** A total of 1 549 ADE reports mainly induced by bivalirudin were collected, involving 1 549 patients, including 641 males, 482 females and 426 patients with unknown sex. The average age of the above patients was (63.71 ± 15.42) years, and the top one country with the most reports was the United States of America (81.79%). A total of 143 ADR signals were screened by the ROR and PRR methods, involving 15 system organ classification (SOC). The correlation analysis showed that the age was positively correlated with the incidence and severe degree of outcome of bivalirudin - induced bleeding and embolism ($P < 0.05$). **Conclusion** During the use of bivalirudin in the clinic, bleeding and embolism should be monitored, especially for the elderly.

Key words: bivalirudin; Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; adverse reaction signal; correlation analysis

比伐芦定是一种水蛭素衍生的 20 肽化合物,为静脉用可逆性直接凝血酶抑制剂^[1],我国和欧美地区多个心肌梗死相关指南将比伐芦定列为一线或二线治疗药物^[2-4]。比伐芦定还用于新型冠状病毒肺炎患者静脉体外膜肺氧合期间维持抗凝或治疗杨森 Ad26. COV2. S 新冠疫苗注射诱发的血栓^[5-6]。自 2014 年以来,英国药品和保健品监管机构(MHRA)与美国食品和药物管理局(FDA)多次警示其引起支架内血栓形成等栓塞药品不良事件(ADE)。FDA 药品不良事件报告系统(FAERS)具有覆盖人群面广、数据库容量大等特点^[7],且免费向公众开放,为药品研发人员和公众提供了大量的医疗健康数据^[8]。国内已有从 FAERS 中挖掘并分析药品不良反应(ADR)信号的研究^[9-11],但尚无关于比伐芦定

出血或栓塞相关 ADR 的报道。本研究中基于 FAERS 挖掘比伐芦定的 ADR 信号,分析其影响因素及相关性,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源与处理

收集 FAERS 中 2004 年 1 月至 2021 年 12 月的美国信息交换标准代码(ASCII)数据,基于 Excel 的 Visual Basic for Applications(VBA)编程对 72 个季度的人口统计学信息(DEMO)、药品信息(DRUG)、不良反应信息(REAC)和事件结局(OUTC)进行完全字段的去重,其中 DEMO 表登记号(CASEID)相同的仅保留日期(FDA_DT)最新的数据,运用 Access 2016 软件将表建立关联后进行跨库检索。本研究中参照国际医学用语词

*基金项目:广东省韶关市卫生健康科研项目[Y22096]。

第一作者:郭艳琼,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)gyqiong@126.com。

△通信作者:张天华,女,博士,讲师,研究方向为新药研发与应用,(电子信箱)zhthua9@126.com。

典(MedDRA)第24.0版对首选术语进行语言汉化和系统器官分类(SOC)转换。

1.2 检索策略

以比伐芦定通用名“Bivalirudin”和商品名“Angiomax”为检索关键词在药品名(DRUGNAME)栏进行模糊匹配,且角色(ROLE_COD)栏为“PS”,筛选出以比伐芦定为首要怀疑药物的ADE报告。

1.3 数据分析

采用SPSS 22.0统计学软件和Excel软件的VBA编程进行分析。采用报告比值比法(ROR)和比例报告比法(PRR)挖掘ADR信号,具体算法见表1和表2,并计算 χ^2 值^[12]。采用Spearman秩相关进行相关性分析,指标按“男性为1、女性为0,结局从非严重的、住院延长、功能损害、致残致畸、死亡等严重程度依次为1~8”赋值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 比例失衡测量法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality measurement

药物类别	目标ADE数量	其他ADE数量	合计
目标药物	a	b	$a + b$
其他药物	c	d	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

表2 比例失衡测量法计算公式

Tab. 2 Calculation formulas of disproportionality measurement

分析方法	计算公式	判断标准
PRR法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2(a + b + c + d)] / [(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$	$a \geq 3, PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$
ROR法	$ROR = (a / c) / (b / d)$ $95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3, 95\% CI \geq 1$

注:ROR为报告比值比,PRR为比例报告比。表4同。

Note:ROR is short for reporting odds ratio,and PRR is short for proportional reporting ratio (for Tab. 2 and Tab. 4).

2 结果

2.1 ADE 报告的基本情况

共收集到以比伐芦定为首要怀疑药物的ADE报告1 549份,共涉及ADR 4 454条(1份报告可能涉及多个ADR)。报告者以医师、其他医务人员和药师为主,报告数居首的国家为美国。涉及患者1 549例,平均年龄(63.71 ± 15.42)岁、中位年龄65岁,平均体质量(83.80 ± 24.53)kg。详见表3。

2.2 ADR 信号检测结果

ROR法和PRR法分别检出190个和175个警戒信号,共有的175个信号经排除产品问题、各种手术及医疗操作、各类损伤、中毒及操作并发症等与ADR无关的信号,筛选获得143个ADR信号(对应报告数2 667条),

表3 比伐芦定ADE报告基本情况($n = 1\,549$)

Tab. 3 Basic information of bivalirudin - induced ADE reports ($n = 1\,549$)

报告信息		报告例数	构成比(%)
性别	男	641	41.38
	女	482	31.12
	不详	426	27.50
报告者职业	医师	699	45.13
	其他医务人员	339	21.89
	药师	252	16.27
	消费者或非医务人员	15	0.97
	律师	4	0.26
	不详	240	15.49
报告国家(排名前6)	美国	1 267	81.79
	法国	25	1.61
	意大利	24	1.55
	英国	21	1.36
	加拿大	18	1.16
	丹麦	12	0.77

累及15个SOC。ROR法和PRR法信号强度排前20位的信号完全重合,排前3位的分别为凝血时间异常、冠状动脉穿孔和冠状动脉无复流现象,详见表4。信号数量排前3位的SOC分别为心脏器官疾病、各类检查、血管与淋巴管类疾病,详见表5。

2.3 出血或栓塞风险相关性分析

将比伐芦定患者按年龄、体质量、性别和首选术语进行相关性分析,其中性别不详的删除,年龄和体质量空缺的用平均值代替。出血的发生与年龄、性别显著相关($P < 0.05$),栓塞的发生与年龄、体质量、性别显著相关($P < 0.05$)。详见表6。

抽取出血群体和栓塞群体分别进行相关性分析,其个案分布特征见图1和图2。可见,体质量与年龄在这2个群体中均呈较弱的负相关($|r_s| < 0.20, P < 0.05$)。出血群体的结局与年龄显著相关($P < 0.05$),栓塞群体的结局与年龄、体质量显著相关($P < 0.05$)。

3 讨论

随着全球缺血性心脏病患病率的升高,比伐芦定在各国指南中的推荐级别不断升高^[2,4],其ADE报告的数量也随之增多。本研究结果显示,比伐芦定ADR患者主要为老年人,且男性居多,这与文献^[13]报道的急性冠脉综合征(ACS)危险因素和美国ACS发病情况^[14]一致。报告者主要为医师、其他医务人员和药师,这与其静脉给药方式和ADR后果较严重而引起了重点关注有关。ADE报告以美国为主,且多数集中在欧美地区,亚洲地区报道较少,这与FAERS的ADE数据

表 4 强度排前 10 位的比伐芦定 ADR 信号

Tab. 4 Top 10 bivalirudin - induced ADR signal with higher intensity

序号	不良反应首选术语	报告数 (条)	系统器官分类	PRR 法		ROR 法	
				χ^2 值	PRR 值	ROR 值	95%CI
1	凝血时间异常	123	各类检查	346 407. 18	5 688. 20	6 004. 74	4 659. 55
2	冠状动脉穿孔	34	心脏器官疾病	46 476. 08	2 286. 33	2 316. 08	1 508. 06
3	冠状动脉无复流现象	5	心脏器官疾病	5 114. 77	1 597. 53	1 601. 07	597. 30
4	血管支架闭塞	97	全身性疾病及给药部位各种反应	106 107. 32	1 353. 67	1 414. 42	1 130. 47
5	再灌注损伤	16	血管与淋巴管类疾病	15 712. 51	1 172. 73	1 181. 62	701. 86
6	股动脉瘤夹层	4	血管与淋巴管类疾病	2 392. 66	899. 35	900. 94	314. 99
7	冠状动脉血栓形成	182	心脏器官疾病	136 860. 84	800. 38	875. 98	749. 87
8	导管内血栓形成	12	全身性疾病及给药部位各种反应	7 147. 62	728. 47	732. 36	401. 84
9	动脉支架内再狭窄	3	全身性疾病及给药部位各种反应	2 226. 84	607. 06	608. 41	242. 40
10	血管穿刺部位血肿	6	全身性疾病及给药部位各种反应	5 060. 00	498. 95	501. 61	278. 05

表 5 比伐芦定 ADR 累及系统器官分类

Tab. 5 SOC involved in bivalirudin - induced ADR

序号	系统器官分类	信号数 (<i>n</i> = 143)	报告数 (<i>n</i> = 2 667)	构成比 (%)
1	心脏器官疾病	36	820	30. 75
2	各类检查	21	425	15. 94
3	血管与淋巴管类疾病	19	623	23. 36
4	全身性疾病及给药部位各种反应	18	340	12. 75
5	呼吸系统、胸及纵隔疾病	16	111	4. 16
6	各类神经系统疾病	10	143	5. 36
7	胃肠道系统疾病	9	96	3. 60
8	肾脏及泌尿系统疾病	4	29	1. 09
9	血液及淋巴系统疾病	3	38	1. 42
10	免疫系统疾病	2	25	0. 94
11	皮肤及皮下组织类疾病	1	3	0. 11
12	精神病类	1	3	0. 11
13	各类损伤、中毒及操作并发症	1	4	0. 15
14	感染及侵袭类疾病	1	3	0. 11
15	代谢及营养类疾病	1	4	0. 15

表 6 出血或栓塞相关性分析结果

Tab. 6 Results of correlation analysis of bleeding or embolism

相关因素	出血		栓塞	
	r_s	<i>P</i> 值	r_s	<i>P</i> 值
年龄	0. 058	0. 001*	0. 094	0. 000*
性别	- 0. 049	0. 004*	0. 055	0. 001*
体质量	- 0. 004	0. 829	- 0. 039	0. 023*

注: *表示显著相关。

Note: * refers to significant correlation.

来源及比伐芦定在不同国家的推荐使用级别不同有关。

本研究中挖掘了 143 个 ADR 信号, 包括比伐芦定药品说明书中的全部出血、栓塞, 表明 ROR 法和 PRR 法

性别	0. 031	- 0. 140	0. 012
0. 481	年龄	- 0. 112	0. 120
0. 001	0. 010	体质量	0. 018
0. 777	0. 006	0. 681	结局

注: 左下角为 *P* 值, 右上角为相关系数 r_s 。图 2 同。

图 1 出血群体相关性分析结果

Note: The data in the lower left corner is the *P* value, and the data in the upper right corner is the correlation coefficient r_s (for Fig. 1 - 2).

Fig. 1 Results of correlation analysis of group with bleeding

性别	0. 129	- 0. 170	0. 038
0. 000	年龄	- 0. 121	0. 097
0. 000	0. 001	体质量	- 0. 075
0. 275	0. 005	0. 031	结局

图 2 栓塞群体相关性分析结果

Fig. 2 Results of correlation analysis of group with embolism

挖掘 ADR 信号的灵敏度高, 结果可靠^[12]。临床试验表明, 比伐芦定的大出血及致死性出血风险比肝素低^[2, 15 - 16]。但本研究结果发现, 颅内出血、腹膜后出血等大出血 ADR 信号的数量不少、强度不低, 提示临床应用比伐芦定仍应高度重视大出血。比伐芦定半衰期短(约为 25 min), 停用后药效消失快。比伐芦定停用后, 若抗血小板药 P2Y₁₂ 受体抑制剂(如氯吡格雷、替格瑞洛等)还未起效则易形成“抗栓空窗期”而导致栓塞^[17 - 18]。本研究结果显示, 血管支架闭塞、冠状动脉血栓形成、导管内血栓形成、动脉支架内再狭窄等栓塞 ADR 信号的强度均排前 10 位。最新大型个体患者数据(IPD)汇总分析发现, ST 段抬高型心肌梗死患者的心肌梗死发生率和支架血栓形成率主要与经皮冠脉介入术(PCI)后比伐芦定持续输注的剂量密切相关^[19], 但最佳剂量和持续时间仍需进一步研究。

相关性分析显示, 年龄、性别与出血分别呈正相关

和负相关,但年龄、性别与栓塞均呈正相关,说明使用比伐芦定,高龄女性患者更应警惕出血,高龄男性患者更应警惕栓塞相关ADR。无论是出血还是栓塞群体,体质量与年龄均呈显著负相关,提示“年龄越大,体质量越轻”的特征,这与人群主要为老年人密切相关。在出血群体中,结局与高龄呈显著正相关,说明年龄越大,出血结局越严重。在栓塞群体中,结局与年龄、体质量分别呈显著正相关和负相关,说明年龄越大、体质量越轻,栓塞结局越严重。这与国内多个小样本量的研究结论一致^[20-23]。值得注意的是,数据性别缺失、平均年龄和体质量代替空值均有可能影响弱相关性的精确性,其准确性仍有待进一步验证。

本研究仍存在一定局限性。首先,FAERS为自发呈报系统,收集的ADE报告可能漏报、误报,本研究中未查询世界卫生组织(WHO)的Vigilbase等数据库,缺乏亚洲人群ADE报告,存在低估ADR信号的可能。其次,系统呈报的ADE与药品间的因果关系不能完全保证,上报人员素质参差不齐、数据模糊和不规范等会引起分析偏倚,ADR信号与药品的直接相关性仍需临床研究进一步评估。此外,由于给药剂量信息模糊或缺失,故缺乏比伐芦定负荷剂量或维持剂量与ADR相关性的分析。

参考文献

- [1] WARKENTIN TE, GREINACHER A, KOSTER A. Bivalirudin[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(5): 830 - 839.
- [2] NEUMANN FJ, SOUSA - UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC / EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87 - 165.
- [3] LEVINE GN, BATES ER, BLANKENSHIP JC, et al. 2015 ACC / AHA / SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST - Elevation Myocardial Infarction [J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1135 - 1147.
- [4] 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.
- [5] BISSELL BD, GABBARD T, SHERIDAN EA, et al. Evaluation of Bivalirudin as the Primary Anticoagulant in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation for SARS - CoV - 2 - Associated Acute Respiratory Failure [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(4): 387 - 392.
- [6] CLARK RT, JOHNSON L, BILLOTTI J, et al. Early Outcomes of Bivalirudin Therapy for Thrombotic Thrombocytopenia and Cerebral Venous Sinus Thrombosis After Ad26. COV2. S Vaccination [J]. *Ann Emerg Med*, 2021, 78(4): 511 - 514.
- [7] Purrington A. 自发报告安全性数据库: FDA / WHO - UMC、Eudravigilance 数据库[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(6): 382 - 384.
- [8] KASS - HOUT TA, XU ZH, MOHEBBI M, et al. OpenFDA: an innovative platform providing access to a wealth of FDA's publicly available data [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2016, 23(3): 596 - 600.
- [9] 张华琦, 张 妮, 王敏建. 奥氮平和齐拉西酮不良事件信号挖掘与分析[J]. *中国药业*, 2022, 31(4): 114 - 117.
- [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] SUN X, ZE B, ZHANG LJ, et al. Hemorrhage Risk Profiles among Different Antithrombotic Regimens: Evidence from a Real - World Analysis of Postmarketing Surveillance Data [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 36(1): 103 - 112.
- [12] ROTHMAN KJ, LANES S, SACKS ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519 - 523.
- [13] YANG HX, ZUO HJ, JIA SJ, et al. Gender differences in risk factors and characteristics of young patients hospitalized for first acute coronary syndrome [J]. *National Medical Journal of China*, 2021, 101(19): 1403 - 1409.
- [14] VIRANI SS, ALONSO A, BENJAMIN EJ, et al. Heart disease and stroke statistics - 2020 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139 - e596.
- [15] HAN YL, GUO JC, ZHENG Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1336 - 1346.
- [16] REED MD, BELL D. Clinical pharmacology of bivalirudin [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(6 Pt 2): 105S - 111S.
- [17] KINNAIRD T, YAZJI K, THORNHILL L, et al. Post - Procedural Bivalirudin Infusion Following Primary PCI to Reduce Stent Thrombosis [J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(2): 129 - 136.
- [18] RAJAGOPALAN P, GILCHRIST IC. A look into stent - related thrombus - burden: Bivalirudin versus heparin [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(6): 1172 - 1173.
- [19] BIKDELI B, MCANDREW T, CROWLEY A, et al. Individual Patient Data Pooled Analysis of Randomized Trials of Bivalirudin Versus Heparin in Acute Myocardial Infarction: Rationale and Methodology [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(2): 348 - 362.
- [20] 李 巍, 毛 燕, 杜大勇, 等. 比伐芦定在高龄低体重冠心病患者介入术中疗效及安全性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(12): 1450 - 1453.
- [21] 姚卫杰. 真实世界中比伐芦定应用于冠脉介入治疗有效性与安全性研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [22] 王海平. 女性急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗围术期应用比伐芦定的有效性和安全性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [23] 陈 帅, 宁 彬. 比伐芦定在 ST 段抬高型心肌梗死患者中应用的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(9): 941 - 944.

(收稿日期: 2022 - 06 - 02; 修回日期: 2022 - 11 - 22)