

中图分类号: R969.3; R973⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0100-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.024



基于 FAERS 数据库的老年患者口服抗凝药出血信号挖掘*

白意晓¹, 彭媛^{2△}, 杨明², 刘鹏¹, 母育成¹

(1. 四川省阆中市人民医院, 四川 南充 637400; 2. 川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

摘要:目的 为老年(>60岁)患者临床合理使用口服抗凝药提供参考。方法 利用美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)获取2010年第1季度至2021年第3季度口服抗凝药应用于老年患者的药品不良事件(ADE)信号,采用《药事管理医学词典》(MedDRA)标准化查询其中的出血信号。采用报告比值比(ROR)法对相关数据进行挖掘和分析。结果 首要怀疑药物为口服抗凝药的老年患者 ADE 报告例数,华法林、利伐沙班、达比加群酯、阿哌沙班、依度沙班分别为 17 542, 122 238, 66 965, 46 249, 743 例,对应的出血信号分别有 94, 250, 170, 168, 17 个,涉及患者 4 660, 58 898, 20 603, 8 144, 128 例,男略多于女,且主要集中在 70~90 岁患者群。随着用药时间的延长,5 类药物除华法林 ADE 上报例数 5 年内呈减少趋势、5 年后明显增多外,其他 4 种药物 ADE 上报数呈减少趋势且主要集中在用药 180 d 内。5 类药物上报 ADE 日剂量分别以≤5 mg, ≤20 mg, ≤150 mg, ≤5 mg, ≤30 mg, 60 mg 为主。结论 与华法林比较,新型口服抗凝药并不能减少老年患者的出血风险,临床用药时需密切监测。

关键词:口服抗凝药;老年患者;药品不良事件;数据挖掘;出血;信号

Mining of the Bleeding Signals of Oral Anticoagulants in Elderly Patients Based on FAERS Database

BAI Yixiao¹, PENG Yuan², YANG Ming², LIU Peng¹, MU Yucheng¹

(1. Langzhong People's Hospital, Nanchong, Sichuan, China 637400; 2. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of oral anticoagulants in elderly patients (>60 years old). **Methods** The Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) was used to obtain adverse drug event (ADE) signals of oral anticoagulants in elderly patients from the first quarter of 2010 to the third quarter of 2021, and MedDRA standardized query was used to mine the bleeding signals. The reporting odds ratio (ROR) method was used to mine and analyze relevant data. **Results** The reported ADEs in elderly patients with oral anticoagulants as the primary suspected drug were 17 542 cases for warfarin, 122 238 cases for rivaroxaban, 66 965 cases for dabigatran, 46 249 cases for apixaban, and 743 cases for edoxaban, respectively. There were 94, 250, 170, 168, and 17 bleeding signals corresponding to the ADEs of the above five drugs, involving 4 660, 58 898, 20 603, 8 144, 128 patients, with slightly more males than females, and mainly concentrated in the age group of 70 to 90 years. With the extension of medication time, the cases of reported ADEs of warfarin decreased within five years and increased significantly after five years, while the number of reported ADEs of the other four drugs decreased and mainly concentrated within 180 d of medication. The daily dosage of ≤5 mg (warfarin), ≤20 mg (rivaroxaban), ≤150 mg (dabigatran), ≤5 mg (apixaban), ≤30 mg and 60 mg (edoxaban) were more frequently reported. **Conclusion** Compared with warfarin, new oral anticoagulants do not reduce the risk of bleeding in elderly patients, and the clinical use of new oral anticoagulants should be closely monitored.

Key words: oral anticoagulants; elderly patients; adverse drug events; data mining; bleeding; signal

老年人是血栓栓塞性疾病的高发人群,且随着年龄增长,其心房颤动、冠心病及静脉血栓栓塞的发病率及病死率呈显著上升趋势,规范化的抗凝治疗对于降低血栓风险、改善预后具有重要价值^[1]。华法林是临床最常用的口服抗凝药,但该药存在治疗窗窄、个体差异大、易受食物影响等缺陷,影响了药物的疗效和安全^[2]。近年来,一些新型的口服抗凝药(NOACs)相继上市,包括利伐沙班[于2009年(中国)和2011年(美国)上市]^[3]、达比加群酯[于2010年(美国)和2013年(中国)上

市]^[4]、阿哌沙班[于2012年(美国)和2013年在(中国)上市]^[5]、依度沙班[于2015年(美国)和2018年(中国)上市]^[6]、贝曲沙班[于2017年在美国上市(尚未在我国上市)]^[7],与华法林相比,这些药物具有与药物及食物相互作用少、无须频繁监测凝血功能、可固定使用剂量等优点^[8],更易被患者接受。老年患者由于老化的生理性和病理性改变造成的不安全因素,使用抗凝药更易发生出血^[9],但目前国内外对于老年患者口服抗凝药物,尤其是NOACs的相关安全数据较缺乏,因此有必

*基金项目:四川省南充市社会科学研究“十三五”规划2020年度项目[NC2020B047]。

第一作者:白意晓,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药品上市后安全性评价,(电子信箱)471199479@qq.com。

△通信作者:彭媛,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为上市药品安全性评价,(电子信箱)ccyh107@126.com。

要针对已上市的口服抗凝药集中开展在老年患者中出血风险的安全性监测与评估。美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)主要用于监测和评价上市食品、药品、化妆品等安全性的数据库,具有对外开放、信息量大等特点^[10-12],本研究中基于FAERS对口服抗凝药出血信号进行挖掘,以期临床合理安全使用该类药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选

提取2010年第1季度至2021年第3季度FAERS数据库中口服抗凝药物药品不良反应事件(ADE)信号,选择药物信息(DRUG)、患者人口学信息(DEMO)、不良事件影响(REAC)3个子数据集的信息进行分析。

1.2 数据处理

剔除非药物及重复报告,纳入首要怀疑(PS)药物名称分别为“warfarin”“coumadin”“coumadine”“marevan”“rivaroxaban”“xarelto”“dabigatran etexilate”“pradaxa”“apixaban”“eliquis”“edoxaban”“savaysa”“betrixaban”“bevyxxa”等口服抗凝药物的出血信号报告。

1.3 数据分析与处理

本研究中采用ROR法进行ADE信号挖掘,计算公式见表1。若 $a \geq 3$ 且ROR 95%CI下限 > 1 ,则提示生成1个ADE信号。ROR值越大,提示药品与ADE的相关性越强^[16]。

表1 ROR法四格表

Tab.1 Four fold table required for ROR method

项目	目标ADE报告数	其他ADE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>

注: $ROR = (a / c) / (b / d)$; 95% 置信区间 (CI) = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$ 。

Note: $ROR = (a / c) / (b / d)$; 95% confidence interval (CI) = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$ 。

《药事管理医学词典》(MedDRA)术语分为系统器官分类(SOC)、高位组语、高位语、首选语(PT)和低位语5个层级,FAERS采用PT对ADE进行编码^[17]。标准MedDRA分析查询(SMQ)的出现,更便于用户在使用MedDRA编码的数据库时查找所需信息,是和某个受关注的医学领域或情况相关的以PT为主的术语集合^[18],本研究中采用2020年9月发布的MedDRA 23.1版,包括107个具体SMQ,“各种出血”的SMQ包括603个PT,其中出血术语488个,实验室检查术语115个。

2 结果

2.1 挖掘结果

PS药物为口服抗凝药的ADE报告中,含华法林

21 829例、利伐沙班188 819例、达比加群酯85 704例、阿哌沙班65 415例、依度沙班4 787例,其中老年(≥ 60 岁)患者的ADE报告例数分别为17 542,122 238,66 965,46 249,743例,ADE信号数分别为312,641,716,739,39个,由SMQ查询得到出血信号分别为94,250,170,168,17个。出血部位上报例数见表2,上报例数排名前10的出血信号见表3。

表2 出血部位上报例数(例)

Tab.2 Reported cases of bleeding sites (case)

SOC涉及病症/操作	华法林	利伐沙班	达比加群酯	阿哌沙班	依度沙班
胃肠病症	1 818	29 513	10 993	2 426	62
血管病症	929	8 329	2 122	1 442	21
神经系统病症	914	7 512	2 761	1 883	18
呼吸道、胸腔和纵隔病症	312	4 257	1 147	644	12
肾脏和泌尿系统病症	239	3 430	776	465	9
皮肤和皮下组织病症	156	1 393	671	466	0
肌肉骨骼和其他组织病症	141	571	52	113	0
血管和淋巴管类病症	79	1 371	1 381	203	3
医学检查	26	586	205	105	0
眼病症	24	447	132	150	3
外科和医学操作	16	7	0	57	0
耳病症	3	82	11	16	0
生殖系统和乳房病症	3	840	127	30	0
心脏病症	0	237	127	37	0
一般病情和用药部位的表现	0	223	73	51	0
内分泌系统病症	0	63	7	0	0
肝脏病症	0	37	18	13	0
良性、恶性和不明的肿瘤 (包括囊肿和息肉)	0	0	0	35	0

2.2 用药信息

华法林、利伐沙班、达比加群酯、阿哌沙班和依度沙班的出血信号分别涉及老年患者4 660,58 898,20 603,8 144,128例,男略多于女,且主要集中在70~90岁患者群。随着用药时间的延长,5类药物中除华法林ADE上报例数5年内呈减少趋势,5年后明显增多外,其他4类药物呈减少趋势,且集中在用药180 d内。上报患者5类药物日剂量分别以 ≤ 5 mg, ≤ 20 mg, ≤ 150 mg, ≤ 5 mg, ≤ 30 mg,60 mg为主。上报大洲均集中在北美洲、欧洲、亚洲。详见表4。

3 讨论

目前,FAERS数据挖掘相关研究较多采用SOC的方法分析药物与某系统的信号,但SOC是将所有的实验室检查独立汇总,在进行某些分析时若不纳入实验室检查信号,则会漏掉一部分数据,影响研究结果。此外该部分数据的采纳需有一定依据,这要求研究者查阅相关资料或具备一定的医学背景知识^[19]。报告比值

表3 上报例数排名前10的出血信号

Tab. 3 Top 10 bleeding signals in terms of reported cases

排序	信号	华法林		利伐沙班		达比加群酯		阿哌沙班		依度沙班	
		例数	ROR(95%CI)	例数	ROR(95%CI)	例数	ROR(95%CI)	例数	ROR(95%CI)	例数	ROR(95%CI)
1	出血	431	14.36(13.04,15.80)	1890	9.18(8.77,9.61)	845	7.40(6.91,7.92)	601	7.60(7.01,8.24)	14	10.97(6.46,18.61)
2	胃出血	375	111.72(100.65,124.02)	0		0				9	60.89(31.54,117.53)
3	胃肠道出血	366	11.04(9.95,12.24)	14324	73.61(72.24,75.01)	4885	40.66(39.46,41.89)	654	7.50(6.94,8.10)	19	13.50(8.56,21.28)
4	血肿	311	37.65(33.63,42.15)	0		0		324	14.87(13.32,16.60)		
5	硬膜下血肿	283	61.55(54.66,69.32)	0		0		296	24.43(21.76,27.42)	8	40.24(20.04,80.78)
6	黑便	278	42.67(37.87,48.09)	0		802	33.23(30.94,35.68)	329	19.20(17.21,21.42)	16	57.21(34.86,93.91)
7	直肠出血	237	16.77(14.74,19.07)	3097	33.98(32.74,35.07)	1097	20.79(19.57,22.09)	307	8.25(7.37,9.23)		
8	血尿	220	19.43(17.00,22.20)	2623	36.07(34.64,37.56)	643	15.07(13.93,16.30)	320	10.75(9.62,12.00)	9	18.66(9.67,36.02)
9	鼻出血	190	8.06(6.99,9.31)	2677	16.95(16.30,17.62)	0		383	6.18(5.59,6.83)	9	9.02(4.67,17.41)
10	脑出血	179	16.30(14.07,18.90)	1959	27.21(25.99,28.50)	768	18.68(17.38,20.08)	567	19.84(18.25,21.57)	10	21.47(11.50,40.07)
11	上消化道出血	0		2954	93.43(89.71,97.31)	1045	52.09(48.89,55.49)	0		0	
12	内出血	0		2546	86.92(83.23,90.78)	0		0		0	
13	下消化道出血	0		1650	105.58(99.94,111.53)	970	101.73(95.06,108.87)	0		0	
14	出血性中风	0		1338	91.53(86.20,97.19)	0		0		0	
15	出血性贫血	0		0		1003	131.19(122.58,140.41)	0		0	
16	便血	0		0		534	9.41(8.64,10.25)	0		6	9.43(4.22,21.06)
17	吐血	0		0		0		0		6	19.41(8.69,43.35)
18	钝挫伤	0		0		0		230	2.97(2.61,3.38)	0	

表4 ADE用药信息统计(例)

Tab. 4 Medication information statistics of ADEs (case)

因素		华法林	利伐沙班	达比加群酯	阿哌沙班	依度沙班	因素		华法林	利伐沙班	达比加群酯	阿哌沙班	依度沙班
年龄	60~70岁	1144	19471	4236	1385	12	剂量	非洲	0	22	20	0	0
	>70~80岁	1579	23984	8212	3167	62		缺失	1057	741	555	245	4
	>80~90岁	1650	13910	7241	2985	43		≤2.5 mg/d	434			2131	
	>90岁	287	1533	914	607	11		2.6~5 mg/d	771			3699	
性别	男	3156	30388	10584	4316	80		>5 mg/d				795	
	女	1485	27077	9805	3758	48		6~10 mg/d	263				
	缺失	19	1433	214	70	0		≤10 mg/d		1807			
用药时长	≤30 d	667	10659	3995	1591	16		>10 mg/d	89				
	>30~180 d	509	11312	3328	1240	24		11~15 mg/d		6022			
	>180~365 d	402	5622	1498	573	13		15 mg/d					1
	>365~730 d	375	4803	1413	575	17		16~20 mg/d		12362			
	>730~1095 d	266	1845	855	202	2		21~30 mg/d		31			
	>1095~1460 d	188	602	725	89	1	30 mg/d					41	
	>1460~1825 d	155	229	336	23	0	>30 mg/d		11				
	>1825 d	763	70	168	20	3	60 mg/d					61	
	缺失	1335	23756	8285	3831	52	≤110 mg/d			2221			
	上报大洲	欧洲	2327	4509	4328	3784	82	111~150 mg/d			5308		
亚洲		22	1452	1381	1441	6	151~220 mg/d			160			
北美洲		1246	51846	13610	2510	35	221~300 mg/d			132			
南美洲		3	265	223	92	1	>300 mg/d			7			
大洋洲		5	63	486	72	0	缺失	3103	38665	12775	1519	25	

比(ROR)法是目前常用的ADE信号挖掘方法,为荷兰药物警戒中心采用^[13],具有灵敏度高、偏倚小的优点^[14-15],故本研究中采用。同时,本研究中对出血信号的确定采用了SMQ法,其包含1个或多个PT,涵盖有关的诊断、症状及实验室检查等,且是经过验证能检索到定义范围内的相关数据^[18]。MedDRA尚无直接以出血命名的SOC,且出血可发生在多个系统中,SMQ法可较好地解决这个问题。研究时可根据具体的研究内容选择适合的信号分析方法。

本研究结果显示,贝曲沙班无ADE上报,临床研究发现该药最常见的ADE(发病率>5%)为出血^[20],如能排除使用少、FAERS漏报等因素,贝曲沙班可能为现有口服抗凝药安全性较高药物,但需要更多研究证实。除依度沙班外,华法林、利伐沙班、达比加群酯、阿哌沙班用于老年患者群的ADE报告占比均超50%,这可能与老年人为血栓疾病高发人群,且由于生理功能退化及合并多种疾病,易发生ADE相关。在老年患者群中,利伐沙班的ADR上报数最多,其次为达比加群酯、阿哌沙班、华法林、依度沙班,这些药出血信号个数也较多,可见,与华法林比较,NOACs尤其是利伐沙班、达比加群酯、阿哌沙班并不能降低老年患者群出血风险。从出血部位来看,5类药物均以胃肠道报告数最多,其他报告较多部位包括神经系统、血管系统、泌尿系统、呼吸系统、皮肤系统等。NATHAN等^[21]的研究显示,利伐沙班、达比加群酯、阿哌沙班致出血部位多为胃肠道系统、神经系统、泌尿系统、皮肤系统及眼,与本研究结果一致。INGASON等^[22]的研究显示,相较阿哌沙班、达比加群酯,利伐沙班可致更高的胃肠道出血率,本研究结果显示,利伐沙班胃肠道出血ADE报告数明显多于其他药物,但由于FAERS缺乏用药总人数,ADE发生率无从知晓,期待更多的研究证实。

本研究中,70~90岁、用药180 d内(华法林、利伐沙班、达比加群酯、阿哌沙班、依度沙班)及用药5年后(华法林)是5类药物出血报告数较多的用药特征,提示临床对该类人群需重点关注。若患者存在胃肠道、脑、肾等器官系统的损害,应充分评估出血风险,权衡利弊,慎重用药。5类药物均以常规剂量内的上报数为多,提示临床即使使用常规剂量抗凝药也应做好出血监测。5类药物的上报大洲均集中在北美洲、欧洲、亚洲,可能与药物在这些地方被广泛使用有关,是否存在人种差异有待进一步研究。但FAERS的低报、漏报、报告偏倚等可能会影响研究结果^[23],数据挖掘方法产生的信号也不代表药物与ADE间必然的因果关联,仍需进一步分析和评估^[24]。

参考文献

[1] 俞梦越. 新型口服抗凝药在老年患者中的应用[J]. 中国心

血管杂志,2020,25(1):4-8.

- [2] 喻婉莹,项玉霞,阳国平. 华法林抗凝过程中不良反应及其影响因素分析[J]. 中南药学,2015,13(10):1058-1061.
- [3] 罗西. 沙班类抗凝血药物研究进展[J]. 天津药学,2015,27(1):51-54.
- [4] 徐蕾,杨婉花. 达比加群酯抗凝治疗的安全性研究进展[J]. 世界临床药物,2016,37(11):781-785.
- [5] 张先龙. 新型口服抗凝药物阿哌沙班[J]. 中华关节外科杂志,2014,8(4):543-546.
- [6] 张华. 新型口服抗凝药物依度沙班[J]. 中国新药杂志,2015,24(24):2761-2763.
- [7] 张弛,沈琬,刘晓琰,等. 新型口服抗凝药贝曲沙班[J]. 中国新药杂志,2019,28(2):142-145.
- [8] 尤国皎,都丽萍,陈跃鑫,等. 我国已上市新型抗凝药物的特点及临床应用进展[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(1):1-7.
- [9] 王芹,武雪,周强,等. 基于Beers标准(2019)及抗栓指南评价住院老年患者直接口服抗凝药潜在不适当用药[J]. 药学与临床研究,2022,30(1):66-70.
- [10] 刘巍,陈易新. 美国药品不良反应信息收集系统分析与启示[J]. 中国执业药师,2008,5(12):25-27.
- [11] ALSHAMMARI TM, ALMUTAIRI EN. Use of an entacapone - containing drug combination and risk of death: Analysis of the FDA AERS (FAERS) database[J]. Saudi Pharm J, 2015, 23(1):28-32.
- [12] KIMURA G, KADOYAMA K, BROWN JB, et al. Antipsychotics - associated serious adverse events in children: an analysis of the FAERS database[J]. Int J Med Sci, 2018, 12(2):135-140.
- [13] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7):796-803.
- [14] 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.
- [15] 李婵娟. 药品不良反应信号检测方法理论及应用研究[D]. 西安:第四军医大学,2008.
- [16] 张婧媛,白羽霞,韩晟,等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. 药物不良反应杂志,2016,18(6):412-416.
- [17] 刘晶,谢雁鸣,盖国忠,等. 药品不良反应术语集WHOART与MedDRA的应用探析[J]. 中国中药杂志,2015,40(24):4728-4733.
- [18] 谢珺. 浅析MedDRA标准化查询在安全数据检索和报告方面的应用[J]. 药物流行病学杂志,2011,20(8):426-429.
- [19] 彭媛,王程程,唐利,等. 西格列汀上市后安全警戒信号的挖掘与评价[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(1):33-36.
- [20] 杨雪,王钰,封宇飞,等. 新型凝血酶Xa因子抑制剂贝曲沙班的药理作用与临床评价[J]. 临床药物治疗杂志,2018,16(12):5-9.
- [21] NATHAN KT, CONN KM, VAN MANEN RP, et al. Signal detection for bleeding associated with the use of direct oral