

中图分类号: R95; R972*.4; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)15-0108-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.024



基于 FAERS 数据库的利奥西呱不良事件信号挖掘*

刘芳¹, 陈静¹, 张丽新², 成华^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京潞河医院, 北京 101149; 2. 内蒙古自治区人民医院, 内蒙古 呼和浩特 010017)
摘要:目的 促进利奥西呱的临床安全、合理应用。方法 收集美国食品和药物管理局不良事件报告系统 (FAERS) 自建库起至 2022 年 3 月 31 日利奥西呱的药品不良事件 (ADE) 报告, 清洗数据, 根据《ICH 国际医学用语词典》25.0 版 (MedDRA 25.0) 中的首选术语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 对 ADE 进行分类, 采用报告比值比 (ROR) 法和比例报告比 (PRR) 法进行数据挖掘。结果 获得以利奥西呱为首要怀疑药物的 ADE 报告 6 551 份, 其中男女比例约为 1:2.22, 年龄段主要集中在 ≥60 岁 (54.24%), 上报数量最多的国家为美国 (84.69%), 结局主要为死亡 (33.86%) 和住院治疗 (33.83%)。挖掘到与药物治疗有关的 ADE 信号 417 个, 涉及 21 个 SOC, 报告数排名前 5 的分别为胃肠道系统疾病 (11.51%)、呼吸系统/胸及纵隔疾病 (11.03%)、全身性疾病及给药部位各种反应 (10.79%)、各类检查 (10.07%)、各类神经系统疾病 (8.87%), 警戒信号排名前 5 的分别为肠梗阻、副鼻窦不适、缺血性贫血、畏光、脑利尿钠肽升高; 85.85% (358/417) 的 ADE 信号在现有中文药品说明书中未提及, 包括眼器官疾病、耳及迷路类疾病、肝胆系统疾病、良性/恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)、免疫系统疾病、内分泌系统疾病等。结论 临床应用利奥西呱前应做好评估, 密切关注疾病进展, 发生 ADE 应及时采取措施, 降低临床用药风险。

关键词: 利奥西呱; 药品不良事件; 信号挖掘; 美国食品和药物管理局不良事件报告系统; 报告比值比法; 比例报告比法

Signal Mining of Adverse Drug Events of Riociguat Based on FAERS Database

LIU Fang¹, CHEN Jing¹, ZHANG Lixin², CHENG Hua¹

(1. Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 101149; 2. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China 010017)

Abstract: Objective To promote the clinical safety and rational application of riociguat. **Methods** The adverse drug events (ADEs) reports in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were collected from its inception to March 31, 2022, data cleaning was carried out, and the ADEs were classified according to the preferred terminology (PT) and system organ classification (SOC) in the ICH Medical Dictionary for Regulatory Activities 25.0 (MedDRA 25.0). Data mining was conducted by the reporting odds ratio (ROR) method and the proportional reporting ratio (PRR) method. **Results** A total of 6 551 ADE reports were obtained, with riociguat as the primary suspected drug, with a male-to-female ratio of approximately 1:2.22.

*基金项目: 北京市通州区科技计划项目 [KJ2021CX008-37]。

第一作者: 刘芳, 女, 硕士研究生, 药师, 研究方向为临床药学, (电话)010-69543901 (电子信箱)moananmo@163.com。

△通信作者: 成华, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)blw_blw@126.com。

Cancer Sci, 2011, 102: 1374-1380.

[12] 刘春浩, 赵豪, 李小毅. 阿帕替尼的抗肿瘤机制研究进展[J]. 癌症进展, 2021, 19(2): 109-113.

[13] 胡蓉, 李涛, 周林福. 阿帕替尼在肺癌临床治疗中的应用进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2020, 13(4): 540-543.

[14] LI JIN, ZHAO XM, CHEN L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 529.

[15] 时琪琪, 刘超, 张纯慧, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗恶性肿瘤的临床不良反应分析[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(4): 191-195.

[16] KANG YK, GEORGE S, JONES RL, et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(28): 3128-3139.

[17] ZHAO HY, YAO WX, MIN XH, et al. Apatinib Plus Gefitinib as First-Line Treatment in Advanced EGFR-Mutant NSCLC: The Phase III ACTIVE Study (CTONG1706) [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16: 1533-1546.

[18] GROTHEY A, CUTSEM EV, SOBRERO A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2013, 381(9863): 303-312.

[19] 李萍, 贾乐川, 付岩, 等. 甲磺酸阿帕替尼不良反应中文文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 546-548.

[20] 田春艳, 彭仁, 陈彬彬, 等. 阿帕替尼不同起始剂量治疗晚期胃癌不良反应及疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(1): 66-69.

[21] ZHANG JD, LI AY, JIANG Q, et al. Efficacy And Safety Of Apatinib Treatment In Platinum-Resistant Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Real World Study [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3913-3918.

(收稿日期: 2022-11-14; 修回日期: 2023-03-15)

The patients' ages were mainly concentrated at ≥ 60 years old (54.24%), and the country with the highest number of ADE reports was the United States of America (84.69%). The main outcomes were death (33.86%) and hospitalization (33.83%). A total of 417 ADE signals related to medication were mined, involving 21 SOCs, among which the top five SOCs in terms of reports were gastrointestinal diseases (11.51%), respiratory / thoracic and mediastinal diseases (11.03%), systemic diseases and various reactions at the drug administration site (10.79%), various examinations (10.07%), and various neurological disease (8.87%); the top 5 SOCs in terms of warning signals were intestinal obstruction, paranasal sinus discomfort, iron - deficiency anemia, photophobia and increased brain natriuretic peptide. Precisely 85.85% (358 / 417) of ADE signals were not mentioned in the existing Chinese drug package inserts, including eye organ diseases, ear and labyrinth diseases, hepatobiliary system diseases, benign / malignant tumors and tumors of unknown nature (including cystic and polypoid tumors), immune system diseases, endocrine system diseases, etc.

Conclusion Before the clinical application of riociguat, it is necessary to conduct an evaluation, closely monitor disease progression, and take timely measures to reduce the risk of clinical medication in the event of ADE.

Key words: riociguat; adverse drug events; signal mining; FAERS; reporting odds ratio; proportional reporting ratio

利奥西呱为口服的可溶性鸟苷酸环化酶受体激动剂,适用于慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)且世界卫生组织心功能分级(WHO - FC)为Ⅱ级/Ⅲ级的成年患者或动脉型肺动脉高压(PAH)且WHO - FC为Ⅱ级/Ⅲ级的成年患者,以改善患者的运动能力。2013年在美国上市,2014年初日本及欧洲批准用于治疗CTEPH和PAH^[1],2018年9月在中国上市。目前,关于利奥西呱安全性的研究多为临床试验,暂无上市后基于大数据的药品不良事件(ADE)信号的系统性研究。美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)收集了由不同地区医疗保健专家、制药厂商、患者等自发上报的ADE报告,每季度更新1次。本研究中基于FAERS数据库挖掘利奥西呱的ADE信号,以期临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过OpenVigil 2.1数据平台收集FAERS数据库自建库起至2022年3月31日有关利奥西呱的ADE报告,分别以“Riociguat”“Adempas”为检索词进行检索。

1.2 数据提取与筛选

剔除原始数据中重复上报和ADE为空白或非目的药品名称的报告,清洗数据,为减少“适应证偏倚”(将处方药物的适应证报告为ADE)的影响,本研究中将与药物适应证相关的首选术语(PT)删除,获得目标药物的ADE数据。根据《ICH国际医学用语词典》25.0版(MedDRA 25.0)中的PT和系统器官分类(SOC)对ADE进行分类。

1.3 数据挖掘

采用频率法检测利奥西呱的ADE信号,统计指标为报告比值比(ROR)和比例报告比(PRR)^[2]。基于比例失衡测量法(表1和表2)计算ROR与PRR,当目标ADE出现频率高于整个数据库背景频率的阈值时,则代表出现1个ADE信号,且ROR和PRR越大,ADE信号越

强,说明目标药物与目标ADE之间的统计学关系越强。纳入同时满足ROR法和PRR法信号要求的ADE。

表1 比例失衡测量法四格表

Tab. 1 Four grid table for proportional unbalance measurement

method			
药物类别	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>

表2 比例失衡测量法计算公式

Tab. 2 Calculation formula for proportional unbalance measurement method

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	$ROR = (a / c) / (b / d)$ $95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3, 95\% CI(\text{下限}) > 1$

2 结果

2.1 ADE报告的基本情况

共收集到以利奥西呱为首要怀疑药物的ADE报告6 551份,涉及患者6 551例;报告数据来源于39个国家,其中上报数量排名前3的国家分别为美国(84.69%)、日本(3.01%)、加拿大(2.69%),中国仅上报2例;男女比例为1:2.22;年龄 ≥ 60 岁的患者占比最高(54.24%);结局以死亡和住院治疗为主,分别占33.86%和33.83%。详见表3。

2.2 各SOC的ADE报告与信号挖掘情况

挖掘到利奥西呱的ADE信号584个,排除适应证及产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作、各种先天性家族性遗传性疾病、社会环境等与药物治疗无关的信号167个,最终获得ADE信号417个,其中358个(85.85%)ADE信号在中文药品说明书中未提及。涉及21个SOC,SOC报告数排名前5的分别为胃肠道系统疾病、呼吸系统/胸及纵隔疾病、全身

表3 利奥西呱ADE报告基本信息 (n = 6 551)

Tab. 3 Basic information of riociguat ADE reports (n = 6 551)

报告信息	报告例数	构成比(%)	报告信息	报告例数	构成比(%)	
性别	男	1 962	29.95	德国	72	1.10
	女	4 364	66.62	中国	2	0.03
	未记录	225	3.43	其他	387	5.91
年龄	≥60岁	3 553	54.24	结局 死亡	2 218	33.86
	19~59岁	1 772	27.05	危及生命	35	0.53
	≤18岁	25	0.38	住院治疗	2 216	33.83
	未记录	1 201	18.33	残疾	10	0.15
报告国家	美国	5 548	84.69	需作处置以防永久性伤害	1	0.02
	日本	197	3.01	其他	935	14.27
	加拿大	176	2.69	未记录	1 136	17.34
	哥伦比亚	169	2.58			

性疾病及给药部位各种反应、各类检查、各类神经系统疾病。详见表4。SOC项下报告数排名前5的ADE和信号分析结果见表5，ADE发生频次排名前10的分别为死亡、呼吸困难、头痛、血压降低、外周水肿、头晕、恶心、腹泻、疲劳、液体潴留。

ROR法信号强度排名前50的ADE信号见表6，其中66.00%的ADE在中文药品说明书中未提及，检索文献以进一步分析，但均尚无相关报道。警戒信号排名前10的分别为肠梗阻、副鼻窦不适、缺铁性贫血、畏光、脑利尿钠肽升高、痔疮、低血糖、味觉障碍、味觉丧失、血压异常。

3 讨论

3.1 OpenVigil 2.1 数据平台

FAERS数据库为自发呈报数据库，上报的数据本身存在一定局限性，如上报信息不完整、报告不规范、重复上报等。OpenVigil 2.1数据平台基于外部药物数据库Drugbank和drugs®FDA对FAERS数据库的信息进行映射，仅加载具有完整病例信息的报告。本研究中剔除了信息不完整的报告，故数据的质量更可靠，分析更完整^[3]。

3.2 已知的 ADE

ADE发生频次排名前10的分别为死亡、呼吸困难、头痛、血压降低、外周水肿、头晕、恶心、腹泻、疲劳、液体潴留。其中，呼吸困难和疲劳为利奥西呱中文药品说明书未提及的ADE。中文药品说明书记载，Ⅲ期临床试验中最常见的ADE为头痛、头晕、消化不良、外周水肿、恶心、腹泻和呕吐，与本研究中的5个信号重叠。日文药品说明书记载，呼吸困难、疲劳、鼻塞发生率为1%~10%，为常见ADE，说明本研究结果可靠。

CHEST-1试验^[4]结果表明，常见的严重药品不良事件(SAE)为肺动脉高压恶化、胸痛、咳嗽和右心室衰竭，2.5 mg组(最大剂量)的药物相关SAE包括肝酶水

表4 利奥西呱ADE信号与累及系统/器官 (n = 417)

Tab. 4 ADE signals of riociguat and the involved systems / organs (n = 417)

序号	SOC	报告数	占比(%)	中文药品说明书中未提及信号数
1	胃肠道系统疾病	48	11.51	33
2	呼吸系统/胸及纵隔疾病	46	11.03	39
3	全身性疾病及给药部位各种反应	45	10.79	41
4	各类检查	42	10.07	30
5	各类神经系统疾病	37	8.87	34
6	感染及侵袭类疾病	36	8.63	34
7	心脏器官疾病	27	6.47	23
8	各种肌肉骨骼及结缔组织病*	21	5.04	21
9	精神病类*	17	4.08	17
10	皮肤及皮下组织类疾病	15	3.60	15
11	代谢及营养类疾病	13	3.12	12
12	眼器官疾病*	13	3.12	13
13	肾脏及泌尿系统疾病*	11	2.64	11
14	血液及淋巴系统疾病	10	2.40	4
15	血管及淋巴管类疾病	9	2.16	5
16	耳及迷路类疾病*	7	1.68	7
17	肝胆系统疾病*	7	1.68	7
18	良性/恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)*	5	1.20	5
19	免疫系统疾病*	4	0.96	4
20	内分泌系统疾病*	2	0.48	2
21	生殖系统及乳腺疾病	2	0.48	1

注: *为新的ADE信号。

Note: * refers to new ADE signals.

平升高、晕厥前期、急性肾衰竭、食管疼痛和食道肿胀、室上性心动过速、全身性水肿和颈部疼痛，甚至可能因脓毒症和咯血导致死亡。PATENT-1试验^[5]结果表明，最常见的SAE为右心室衰竭和咯血，药物相关的SAE包括胃炎和急性肾衰竭，其他ADE包括国际标准化比值升高、活化部分凝血酶原时间延长、上呼吸道感染、背痛、血清肌酐水平升高、四肢疼痛和失眠。

一项纳入510例CTEPH患者的Meta分析结果显示，利奥西呱的常见ADE为消化不良和周围水肿，未观察到其他SAE，利奥西呱组患者头痛、头晕、鼻咽炎、恶心、呕吐、腹泻、低血压、上呼吸道感染、便秘、呼吸困难和咳嗽的发生率与安慰剂组比较无显著差异($P > 0.05$)，但其导致消化不良和周围水肿的发生率较高^[6]。

一项日本上市后监测的中期数据研究结果显示，利奥西呱治疗CTEPH的患者中，19.5%报告了ADE，2.1%报告了SAE^[7]。发生率不低于0.5%的ADE分别为低血压(5.9%)、头痛(3.0%)、头晕(1.9%)、胃食管

表5 利奥西呱各SOC项下报告数排名前5的ADE和信号分析结果
Tab. 5 Top five ADE reports under each SOC of riociguat and the signal analysis results

SOC	PT	例数	PRR	ROR	SOC	PT	例数	PRR	ROR
胃肠道系统疾病	恶心	1 346	2.91	3.12	眼器官疾病	体质量异常下降*	339	2.67	2.71
	腹泻	1 252	3.67	3.94		体质量增加*	334	3.38	3.44
	呕吐	767	2.86	2.97		脱水*	157	7.99	8.07
	消化不良	561	9.98	10.36		视物模糊*	48	23.55	23.63
	便秘	353	2.22	2.25		视觉障碍*	28	2.04	2.04
呼吸系统/胸及纵隔疾病	呼吸困难*	2 410	7.40	8.77	白内障*	17	15.41	15.43	
	下呼吸道炎症*	791	4.53	4.75	眼充血*	15	3.82	3.82	
	咳嗽*	605	4.34	4.49	眼睛肿胀*	14	3.18	3.18	
全身性疾病及给药部位各种反应	劳力性呼吸困难*	504	31.34	32.50	肾脏及泌尿系统疾病	肾衰	88	3.52	3.54
	血压异常	70	57.41	57.70	急性肾损伤	56	9.34	9.38	
	死亡*	2 428	3.80	4.40	肾脏疾病	42	4.58	4.59	
各类神经系统疾病	外周水肿	1 378	9.40	10.34	肾功能损害	36	43.52	43.63	
	疲劳*	1 031	2.42	2.54	血尿症	16	9.77	9.78	
	不适*	660	2.35	2.42	血液及淋巴系统疾病	贫血	306	5.55	5.65
	胸痛*	535	4.74	4.89	鼻衄	278	3.89	3.95	
感染及侵染类疾病	头痛	1 722	4.63	5.15	出血	91	2.88	2.89	
	头晕	1 336	4.47	4.85	镰状细胞贫血伴危象	14	61.86	61.92	
	异常感觉	395	12.85	13.20	缺铁性贫血	8	494.86	495.14	
	晕厥	361	2.86	2.91	血管及淋巴管类疾病	血压降低	1 684	8.05	9.04
	意识丧失	197	4.19	4.23	血氧饱和度降低*	462	21.15	21.85	
心脏器官疾病	鼻咽炎*	280	4.61	4.68	血红蛋白降低	193	3.06	3.09	
	流行性感冒*	119	28.41	28.65	心率升高	183	3.13	3.16	
	尿路感染*	114	43.87	44.23	血压异常	70	57.41	57.70	
	脓毒症*	97	2.96	2.98	耳及迷路类疾病	位置性眩晕*	49	3.17	3.18
	鼻窦炎*	84	2.55	2.56	眩晕*	24	5.68	5.68	
各种肌肉骨骼及结缔组织病	心悸	221	4.12	4.17	耳鸣*	24	3.99	4.00	
	充血性心力衰竭*	183	2.65	2.68	耳聋*	8	4.12	4.13	
	心力衰竭*	165	3.19	3.22	耳部不适*	8	2.27	2.27	
	房颤*	140	5.16	5.20	肝胆系统疾病	肝脏疾病*	13	3.35	3.35
	右心室衰竭*	140	2.37	2.39	胆囊病变*	13	2.03	2.04	
精神病类	肢体疼痛*	451	2.69	2.75	胆石症*	10	4.24	4.24	
	关节痛*	230	2.21	2.23	肝硬化*	7	2.64	2.64	
	背痛*	205	3.80	3.84	肝衰竭*	4	18.79	18.80	
	肌痛*	202	3.61	3.65	良性/恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	恶性肿瘤*	15	13.59	13.61
	关节肿胀*	150	5.98	6.04	肺恶性肿瘤*	13	2.29	2.29	
皮肤及皮下组织类疾病	失眠*	169	2.76	2.78	乳腺癌*	5	4.62	4.62	
	焦虑*	114	3.26	3.27	浆细胞性骨髓瘤*	4	70.69	70.71	
	抑郁症状*	54	2.62	2.63	结肠癌*	3	19.71	19.71	
	心境抑郁*	41	5.29	5.30	免疫系统疾病	季节性过敏*	42	11.60	11.63
	紧张*	32	2.89	2.89	超敏反应*	35	3.65	3.65	
代谢及营养类疾病	皮疹*	102	10.07	10.14	药物性超敏反应*	15	2.63	2.63	
	瘙痒*	96	3.24	3.25	混合性过敏*	9	10.55	10.56	
	红斑*	45	16.27	16.32	内分泌系统疾病	甲状腺功能亢进症*	5	5.04	5.04
	脱发*	24	6.87	6.88	甲状腺疾病*	5	4.19	4.19	
	多汗*	24	2.43	2.43	生殖系统及乳腺疾病	阴道出血	13	3.29	3.29
	液体潴留	899	10.94	11.64		月经出血过多*	8	5.50	5.51
	食欲减退*	368	2.48	2.52					

注:*指我国现有药品说明书中未提及的ADE。表6同。

Note:* refers to ADE not mentioned in the existing drug package inserts in China (for Tab. 5 - 6).

表6 利奥西呱ADE信号强度排名前50的PT(ROR法)
Tab.6 Top 50 PT in the terms of signal intensity of riociguat - induced ADEs (ROR method)

PT	报告数	ROR(95%CI)	PT	报告数	ROR(95%CI)	PT	报告数	ROR(95%CI)
肠梗阻*	47	545.11(375.23,797.37)	溃疡出血	3	117.20(34.69,396.20)	血氧饱和度降低*	462	21.15(19.89,41.23)
副鼻窦不适	4	989.71(221.55,4423.88)	肾功能损害*	36	43.52(31.17,61.09)	平衡疾病*	26	26.95(18.25,24.01)
缺铁性贫血	8	494.86(202.37,1211.51)	劳力性呼吸困难	504	31.34(29.68,35.58)	胃肠道系统出血	124	21.20(17.87,39.95)
畏光*	4	329.90(101.61,1071.72)	心脏疾病	78	34.63(27.73,82.32)	视物模糊*	48	23.55(17.72,25.58)
脑利尿钠肽升高*	10	145.55(73.93,286.94)	疼痛*	365	28.35(26.17,43.72)	吞咽困难	39	24.29(17.69,31.51)
痔疮*	6	130.99(55.01,312.20)	发热*	208	28.91(25.52,32.35)	血小板计数降低	43	23.47(17.37,33.52)
低血糖*	5	137.46(52.95,357.13)	流感样疾病*	41	34.78(25.49,33.73)	直肠出血	33	24.37(17.26,31.90)
味觉障碍*	15	87.67(51.38,149.91)	浆细胞性骨髓瘤*	4	70.69(25.35,47.73)	腹腔积液*	6	38.39(16.90,34.57)
味觉丧失*	6	117.20(49.56,277.42)	凝血障碍*	5	60.84(24.45,197.23)	偏头痛	52	21.02(16.01,87.28)
血压异常	70	57.41(45.22,73.63)	胰腺炎*	8	49.49(24.20,151.50)	血压波动	20	23.79(15.26,51.54)
心动过速	59	54.95(42.34,71.93)	面部瘫痪*	3	79.53(24.18,101.31)	惊恐发作*	14	25.79(15.15,27.81)
耳痛*	7	91.16(41.59,199.99)	流行性感冒*	119	28.41(23.84,261.69)	粪便变色*	14	25.60(15.03,37.20)
收缩压升高*	14	66.19(38.34,114.49)	血糖升高*	13	39.23(22.47,34.43)	插管部位出血	6	33.49(14.78,43.99)
胸部不适	177	43.59(37.90,51.42)	胸部肌肉骨骼疼痛*	5	53.79(21.70,68.60)	膀胱炎*	10	27.39(14.58,43.66)
尿路感染*	114	43.87(36.59,53.46)	国际标准化比值升高*	27	31.27(21.31,133.40)	水肿	469	15.42(14.52,75.93)
尿失禁*	3	123.71(36.44,420.14)	裂孔疝*	4	57.10(20.65,46.06)	流涕*	46	19.27(14.42,51.54)
镰状细胞贫血伴危象	14	61.86(35.89,106.84)	口干*	31	28.73(20.10,157.94)			

反流病(1.5%)、腹泻(1.3%)、恶心(1.0%)、腹部不适(0.9%)、外周水肿(0.8%)、消化不良(0.6%)、咯血(0.6%)，超过0.1%的SAE为低血压(0.4%)、头晕(0.2%)、缺氧(0.2%)。

3.3 新的 ADE 风险信号

由表6可知，中文药品说明书未提及的ADE风险信号有33个，信号强度排名前10的风险信号中肠梗阻、畏光、痔疮、低血糖、味觉障碍和味觉丧失在药品说明书及Ⅲ期临床试验中均未提及。在PubMed数据库中暂未检索到相关ADE的报道。由表4可知，SOC眼器疾病、耳及迷路类疾病、肝胆系统疾病、良性/恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)、免疫系统疾病和内分泌系统疾病项下的ADE信号在药品说明书及临床研究中均未提及。可见，临床应用利奥西呱时应密切关注头痛、头晕、消化不良、外周水肿、恶心、腹泻、呕吐、呼吸困难、疲劳等已知的ADE，以及肠梗阻、畏光、痔疮、低血糖、味觉障碍/丧失等药品说明书未提及的ADE，一旦发生应立即对症处理。建议患者在用药过程中注意饮食营养均衡，警惕可能出现的低血糖。

3.4 小结

本研究中基于FAERS数据库，利用ROR法与PRR法挖掘利奥西呱上市后的安全警戒信号，为合理用药提供参考。应重点关注利奥西呱可能引发的肠梗阻、畏光、痔疮、低血糖、味觉障碍、味觉丧失等药品说明书中暂未收录、但真实世界信号强度较高的ADE，应用该药

前应做好评估，密切关注疾病进展，如发生ADE及时采取干预措施，必要时停药，以降低临床用药风险。

参考文献

- [1] CONOLE D, SCOTT LJ. Riociguat: first global approval [J]. *Drugs*, 2013, 73(17): 1967 - 1975.
- [2] VAN PUIJENBROEK EP, BATE A, LEUFKENS HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3 - 10.
- [3] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA - Inspection of U. S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and Novel Clinical Applications [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157753.
- [4] GHOFrani HA, D'ARMINI AM, GRIMMINGER F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 319 - 329.
- [5] GHOFrani HA, GALIÈ N, GRIMMINGER F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 330 - 340.
- [6] YING M, SONG J, GU SL, et al. Efficacy and safety of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: A meta - analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(22): e26211.
- [7] TANABE N, OGO T, HATANO M, et al. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real - world clinical practice: interim data from post - marketing surveillance in Japan [J]. *Pulm Circ*, 2020, 10(3): 1 - 9.

(收稿日期: 2022 - 10 - 13; 修回日期: 2023 - 03 - 15)