

中图分类号: R969.3; R544.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)22-0134-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.031



# 基于 FAERS 数据库的司来帕格药品不良事件信号挖掘与分析\*

何晓东, 刘慧敏, 柯昌虎, 李 华, 李志浩<sup>△</sup>

(湖北医药学院附属国药东风总医院, 湖北 十堰 442008)

**摘要:**目的 为临床安全使用司来帕格提供参考。方法 通过美国食品和药物管理局药品不良事件报告系统(FAERS)数据库获取 2015 年第 4 季度至 2022 年第 4 季度以司来帕格为首要怀疑药物的药品不良事件(ADE)报告, 利用《监管活动医学词典》(MedDRA)25.1 中的首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对 ADE 信号进行归类分析。采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法挖掘药物潜在 ADE 信号。结果 共获得 ADE 报告 9 391 份, 涉及 PT 60 506 个, 其中严重 ADE 报告 7 251 份。男女比例为 1:2.63, 年龄主要分布在 19~64 岁。经多重筛选后得到司来帕格 ADE 信号 156 个, 涉及 20 个 SOC, 28 781 个 PT 信号, 其中胃肠道系统疾病 ADE 报告数最多(涉及 23 个 PT 信号, 主要为腹泻、恶心、呕吐等)。有 94 个 PT 信号在国内药品说明书中未被提及, 主要集中于胃肠道系统疾病(如胃食管反流、便血、胃肠动力障碍等), 呼吸系统、胸及纵隔疾病(如鼻衄、流涕等), 各类检查指标异常(如脑利钠肽升高、血肌酐升高等)。结论 共 94 个 PT 信号在司来帕格国内药品说明书中未被提及, ADE 主要集中在胃肠道系统疾病, 呼吸系统、胸及纵隔疾病, 各类检查指标异常等, 在用药初期应密切关注患者胃肠道反应和肌肉骨骼系统不适。临床还应密切监测患者的各项炎症指标、体力、神经系统异常等国内药品说明书中未提及的风险。

**关键词:** 司来帕格; 药品不良事件; 信号挖掘; 报告比值比法; 比例报告比值法; FAERS 数据库

## Mining and Analysis of Adverse Event Signals of Selexipag Based on FAERS Database

HE Xiaodong, LIU Huimin, KE Changhu, LI Hua, LI Zhihao

(Affiliated Sinopharm Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442008)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the safe use of selexipag in clinical practice. **Methods** Adverse drug event (ADE) reports with selexipag as the primary suspect drug in the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) from the fourth quarter of 2015 to the fourth quarter of 2022 were obtained. The ADE signals were classified and analyzed by the preferred system organ classification (SOC) and preferred terminology (PT) of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 25.1. The potential ADE signals of drug were mined by the reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods. **Results** A total of 9 391 ADE reports were obtained, involving 60 506 PT, of which 7 251 were severe ADE reports. The male to female ratio was 1:2.63, mainly aged in the range of 19 to 64 years. After multiple screening, 156 selexipag-associated ADE signals were obtained, involving 20 SOC and 28 781 PT signals, among which the ADE reports associated to gastrointestinal system diseases were the most (involving 23 PT signals, mainly diarrhea, nausea, vomiting). There were 94 PT signals not mentioned in the domestic drug instructions, mainly involving gastrointestinal system diseases (such as gastroesophageal reflux, bloody stools, gastrointestinal motility disorders), respiratory system, chest and mediastinal diseases (such as epistaxis, runny nose) and various abnormal examination indicators (such as high-level brain natriuretic peptide and serum creatinine). **Conclusion** A total of 94 PT signals were not mentioned in the domestic instructions of selexipag, and ADEs were mainly associated to gastrointestinal system diseases, respiratory system, chest and mediastinal diseases and various abnormal examination indicators. We should closely monitor the patients' gastrointestinal reactions and musculoskeletal system discomfort during the initial period of medication, we should also pay close attention to the risks that are not mentioned in the domestic drug instructions such as patients' various inflammatory indicators, physical strength and neurologic abnormality.

**Key words:** selexipag; adverse drug event; signal mining; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; FAERS database

肺动脉高压(PH)由于发病机制复杂,致病途径多样,治疗效果欠佳,预后差。近年来,随着靶向药物的应用,PH的治疗取得了长足的进展,大幅提高了患者的生存质量<sup>[1-2]</sup>。司来帕格为高选择性长效非前列腺素类前列腺素受体激动剂,可改善损伤的肺动脉内皮依赖性舒张,并可能抑制肺平滑肌细胞的增殖与肺血管壁的

增厚。与已上市治疗PH的前列环素类药物相比,司来帕格是首个口服制剂,使用方便,避免了静脉给药的注射部位反应及吸入剂型的咽喉刺激反应和咳嗽,提高了患者的治疗依从性<sup>[3]</sup>。2015年12月22日,司来帕格获批于美国上市;2018年12月7日,作为临床急需品种通过优先审评程序进入中国市场,获批用于治疗PH以

\*基金项目:湖北省十堰市2022年度软科学研究项目[2022R020]。

第一作者:何晓东,男,大学本科,主管药师,研究方向为循证药学,(电子信箱)2510357578@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:李志浩,男,硕士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)lizhihaojack@126.com。

延缓疾病进展及降低住院风险<sup>[4]</sup>。随着司来帕格在国内外的广泛使用,其药品不良事件(ADE)报告也逐渐增多,但基于真实世界的不良反应(ADR)数据分析尚未见报道。本研究中拟通过美国食品和药物管理局药品不良事件报告系统(FAERS)数据库,利用数据挖掘技术分析真实世界的司来帕格ADE信号,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

数据来源于FAERS数据库,结合司来帕格上市时间,下载2015年第4季度至2022年第4季度的美国信息互换标准代码(ASCII)数据包,每个数据包均包含DEMO(人口学信息)、DRUG(药品)、INDI(适应证)、REAC(不良事件)、OUTC(结局)、THER(治疗过程)、RPSR(来源)等7个数据表。

### 1.2 数据提取与处理

将下载的29个季度数据包导入MySQL 8.0数据库,通过关键字段primary id在7个数据表之间建立映射关系。使用SQL命令删除所有重复病例和报告,通过数据库管理工具Navicat在DRUG数据表中drugname和prod\_ai字段分别以通用名(SELEXIPAG)和商品名(UP-TRAVI)为关键词,并设置role\_cod字段为“PS”,筛选出所有以司来帕格为首要怀疑药物(PS)的相关ADE报告。由于FAERS数据库中的各术语均按《监管活动医学词典》(MedDRA)编码,故本研究中亦采用MedDRA 25.1中的首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对

检索出的ADE信号进行归类分析。

### 1.3 ADE信号挖掘

采用比值失衡法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法分别计算ROR值和PRR值,筛选药物潜在ADE信号<sup>[5-7]</sup>。由于两种方法的灵敏度较高(易出现假阳性信号),故将结果重合者视为有效ADE信号。两种方法的计算公式及阈值见表1和表2。

表1 比例失衡法四格表

药品	目标不良事件报告数量	其他不良事件报告数量	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>n = a + b + c + d</i>

## 2 结果

### 2.1 ADE报告基本情况

经数据清洗,FAERS共收到28 644 757份ADE报告,其中以司来帕格为PS的ADE报告9 391份,涉及PT 60 506个,其中严重ADE报告共7 251份(例)。ADE报告基本情况见表3,其中仅列出报告数量排名前3的报告国家。患者年龄主要分布在19~64岁,中位年龄63岁。ADE报告者职业主要为医师和其他医务人员。报告国家中,中国仅上报8例。

### 2.2 ADE信号检测结果

ROR法和PRR法计算结果高度重合,共得到ADE信号373个。经过多重筛选,排除产品本身问题、用药错误、各类操作、与原发疾病相关等干扰因素所致ADE信

表2 ROR法和PRR法计算公式及阈值

Tab. 2 Formula and threshold value of ROR and PRR

方法	公式	判断阈值
ROR法	$ROR = ad/bc$ $ROR\ 95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ , 且ROR 95%CI下限 > 1, 即提示1个可疑信号生成
PRR法	$PRR = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$ $PRR\ 95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}}$	$a \geq 3$ , 且PRR 95%CI下限 > 1, 即提示1个可疑信号生成

表3 司来帕格相关ADE报告基本信息( $n = 9\ 391$ )

Tab. 3 Basic information of the selexipag - associated ADE reports ( $n = 9\ 391$ )

项目	分类	报告例数	构成比(%)	项目	分类	报告例数	构成比(%)
性别	男	2 520	26.83	报告国家	消费者或其他非医务人员	851	9.06
	女	6 637	70.67		未知	5	0.05
	未知	234	2.49		美国	7 447	79.30
年龄	≥65岁	3 356	35.74	日本	740	7.88	
	19~64岁	3 751	39.94	加拿大	356	3.79	
	≤18岁	244	2.60	严重ADE报告	住院	3 924	41.78
	未知	2 040	21.72	死亡	2 048	21.81	
	报告者职业	医师	2 987	31.81	致残	101	1.08
	药剂师	370	3.94	危及生命	75	0.80	
	其他医务人员	5 178	55.14	其他	1 103	11.75	

号217个,最终获得156个有效信号,涉及20个SOC,28781个PT信号。按各SOC累计报告数排序,排名前5的分别为胃肠系统疾病,各类神经系统疾病,各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病,血管与淋巴管类疾病,其中胃肠系统疾病主要为腹泻、恶心、呕吐等。有94个PT信号在国内已上市的药品说明书中

未被提及,主要集中于胃肠系统疾病(如胃食管反流、便血、胃肠动力障碍等)、呼吸系统、胸及纵隔疾病(如鼻衄、流涕等)和各类检查指标异常(如脑利尿钠肽升高、血肌酐升高等)。ADE信号累及系统/器官见表4,各SOC下报告数排前3的PT信号分析结果见表5<sup>(a)</sup>表示在我国药品说明书中未提及的ADE,表6同)。

表4 司来帕格ADE信号累及系统/器官

Tab. 4 Systems/organs involved in selexipag - associated ADE signals

SOC	ADE信号数(个)	ADE信号占比(%)	累计ADE报告数(个)	累计ADE报告占比(%)	未提及信号数(个)	SOC	ADE信号数(个)	ADE信号占比(%)	累计ADE报告数(个)	累计ADE报告占比(%)	未提及信号数(个)
胃肠系统疾病	23	14.74	5068	17.61	16	肝胆系统疾病	4	2.56	68	1.48	2
各类神经系统疾病	9	5.77	3637	16.11	5	血液及淋巴系统疾病	5	3.21	53	1.29	2
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	10	6.41	3428	13.65	4	耳及迷路类疾病	3	1.92	38	0.25	2
呼吸系统、胸及纵隔疾病	22	14.10	1760	13.06	13	肾脏及泌尿系统疾病	2	1.28	30	0.24	1
血管与淋巴管类疾病	7	4.49	1140	12.01	5	免疫系统疾病	1	0.64	19	0.10	1
代谢及营养类疾病	4	2.56	892	8.19	3	社会环境	1	0.64	11	0.07	1
感染及侵袭类疾病	10	6.41	883	7.07	5	各类损伤、中毒及操作并发症	1	0.64	8	0.04	1
各类检查	24	15.38	835	3.40	13	生殖系统及乳腺疾病	1	0.64	5	0.02	1
心脏器官疾病	17	10.90	662	3.10	11	皮肤及皮下组织类疾病	1	0.64	4	0.01	1
全身性疾病及给药部位各种反应	10	6.41	571	2.30	6	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	1	0.64	3	0.01	1

表5 司来帕格ADE中各SOC项下报告数排名前3的PT

Tab. 5 PT of the top three selexipag - associated ADE reports in quantity under each SOC

SOC	PT	报告数(个)	占比(%)	95%CI下限		SOC	PT	报告数(个)	占比(%)	95%CI下限			
				ROR	PRR					ROR	PRR		
代谢及营养类疾病	食欲减退	619	2.15	4.30	4.24	肝胆系统疾病	缺氧	189	0.66	9.13	9.10		
	脱水 <sup>a</sup>	181	0.63	1.31	1.31		血液及淋巴系统疾病	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	3	0.01	20.97	22.93	
	痛风 <sup>a</sup>	56	0.19	4.44	4.44			免疫系统疾病	混合性过敏 <sup>a</sup>	19	0.07	2.84	2.84
耳及迷路类疾病	耳痛 <sup>a</sup>	36	0.13	2.49	2.49	皮肤及皮下组织类疾病			毛细血管扩张症 <sup>a</sup>	4	0.01	3.51	3.55
	耳部不适 <sup>a</sup>	21	0.07	2.45	2.45		全身性疾病及给药部位各种反应		死亡 <sup>a</sup>	1136	3.95	2.21	2.17
	耳充血 <sup>a</sup>	11	0.04	4.29	4.32			社会环境	疼痛	1019	3.54	2.57	2.53
肝胆系统疾病	肝硬化 <sup>a</sup>	49	0.17	3.83	3.84	肾脏及泌尿系统疾病			难受	769	2.67	2.77	2.73
	门静脉高压症 <sup>a</sup>	10	0.03	3.69	3.71		生殖系统及乳腺疾病		步行障碍 <sup>a</sup>	11	0.04	4.77	4.80
	慢性肝功能衰竭 <sup>a</sup>	6	0.02	8.33	8.48			胃肠系统疾病	多尿 <sup>a</sup>	19	0.07	2.71	2.71
感染及侵袭类疾病	肺炎 <sup>a</sup>	758	2.63	4.02	3.96	胃肠系统疾病			少尿 <sup>a</sup>	11	0.04	2.09	2.10
	鼻咽炎	275	0.96	2.36	2.35		胃肠系统疾病		阴囊肿胀 <sup>a</sup>	5	0.02	4.40	4.45
	流行性感冒 <sup>a</sup>	185	0.64	2.54	2.54			胃肠系统疾病	腹泻	2169	7.54	5.90	5.59
各类检查	体质量降低	410	1.42	2.40	2.38	胃肠系统疾病			恶心	1693	5.88	3.95	3.80
	血红蛋白降低	217	0.75	3.66	3.65		心脏器官疾病		呕吐	794	2.76	3.14	3.09
	心率升高	183	0.64	3.14	3.13			心脏器官疾病	心悸	226	0.79	3.28	3.27
各类神经系统疾病	头痛	2895	10.06	8.53	7.90	心脏器官疾病			房颤	168	0.58	2.77	2.76
	头晕	887	3.08	3.10	3.05		心脏器官疾病		心包积液 <sup>a</sup>	113	0.39	8.13	8.13
	晕厥 <sup>a</sup>	358	1.24	5.07	5.04			血管与淋巴管类疾病	低血压	674	2.34	5.94	5.85
各类损伤、中毒及操作并发症	跌倒 <sup>a</sup>	372	1.29	1.84	1.83	血管与淋巴管类疾病			潮红	435	1.51	9.49	9.40
	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	颌骨疼痛	1040	3.61	65.19		63.60		血管与淋巴管类疾病	内出血 <sup>a</sup>	29	0.10	1.12
		肢体疼痛	974	3.38	5.68		5.56	血液及淋巴系统疾病		贫血	341	1.18	2.95
肌痛		965	3.35	10.57	10.32	血液及淋巴系统疾病	脾功能亢进 <sup>a</sup>			3	0.01	4.13	4.20
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽	399	1.39	2.29	2.28								
	鼻充血	240	0.83	6.79	6.76								

### 2.3 PT信号分析

对司来帕格PT信号发生频次进行分析,排名前20的PT信号主要集中在胃肠道系统疾病、各类神经系统疾病和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,排名前5的PT信号分别是头痛、腹泻、恶心、死亡和颌骨疼痛。有5种PT信号在药品说明书中未被提及。

以ROR法对司来帕格PT信号强度进行分析,信号强度排名前20的PT信号主要集中在胃肠道系统疾病、各类检查异常和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,有14种PT信号在国内药品说明书中未被提及。PT信号强度排名前5的分别是颌骨疼痛、心搏出量升高、脑利尿钠肽升高、十二指肠肿瘤和偏肺病毒感染,除颌骨疼痛和心搏出量升高外,其余3种PT信号在我国司来帕格药品说明书中均未被提及。详见表6。

表6 FAERS中发生频次和信号强度排名前20的司来帕格ADE的PT

Tab. 6 PT of top 20 selexipag - associated ADE with high frequency and signal strength in FAERS

频次 排序	PT	报告数		95%CI下限		强度 排序	PT	报告数		95%CI下限	
		(个)		ROR	PRR			(个)		ROR	PRR
1	头痛	2895		8.53	7.90	1	颌骨疼痛	1040		65.19	63.60
2	腹泻	2169		5.90	5.59	2	心搏出量升高	9		65.10	71.93
3	恶心	1693		3.95	3.80	3	脑利尿钠肽升高 <sup>a</sup>	77		41.18	41.66
4	死亡	1136		2.21	2.17	4	十二指肠肿瘤 <sup>a</sup>	3		20.97	22.93
5	颌骨疼痛	1040		65.19	63.60	5	偏肺病毒感染 <sup>a</sup>	10		12.97	13.19
6	疼痛	1019		2.57	2.53	6	粪便松软 <sup>a</sup>	69		12.27	12.30
7	肢体疼痛	974		5.68	5.56	7	自发性细菌性腹膜炎 <sup>a</sup>	3		12.12	12.75
8	肌痛	965		10.57	10.32	8	肌痛	965		10.57	10.32
9	疲劳	953		1.98	1.96	9	胃静脉曲张 <sup>a</sup>	5		9.47	9.69
10	头晕	887		3.10	3.05	10	房性心动过速	13		9.41	9.50
11	呕吐	794		3.14	3.09	11	蛋白丢失性胃肠病 <sup>a</sup>	5		8.99	9.19
12	难受 <sup>a</sup>	769		2.77	2.73	12	慢性肝功能衰竭 <sup>a</sup>	6		8.33	8.48
13	肺炎 <sup>a</sup>	758		4.02	3.96	13	颈静脉膨胀 <sup>a</sup>	4		5.54	5.64
14	关节痛	727		2.97	2.93	14	门静脉高压性胃病 <sup>a</sup>	4		5.50	5.59
15	低血压	674		5.94	5.85	15	充血性肝病 <sup>a</sup>	6		4.94	4.99
16	食欲减退	619		4.30	4.24	16	痛风 <sup>a</sup>	56		4.44	4.44
17	失眠 <sup>a</sup>	516		2.48	2.46	17	脾功能亢进	3		4.13	4.20
18	乏力 <sup>a</sup>	493		2.26	2.24	18	转铁蛋白饱和度降低 <sup>a</sup>	4		4.02	3.96
19	咳嗽	399		2.29	2.28	19	血促皮质激素减少 <sup>a</sup>	3		3.90	3.96
20	背痛 <sup>a</sup>	392		1.52	1.51	20	红细胞压积降低	49		3.85	3.83

## 3 讨论

### 3.1 ADE特点分析

本研究结果显示,在司来帕格ADE报告中,女性患者远多于男性患者,与PH流行病学数据大致相符<sup>[8]</sup>,提示女性患者更应关注用药风险。虽然PH的平均发病年龄为36岁,但司来帕格ADE报告中年龄在41~60岁的患者仅占31.27%,61岁及以上患者占54.80%,该结

果提示老年人使用司来帕格的ADE发生率较青壮年高,应重点关注老年人的用药安全。在ADE上报国家中,上报例数最多的是美国,这与该药首先在美国上市有关。中国仅上报了8例,鉴于司来帕格在国内上市不久,用药数据缺乏,提示对我国人群用药安全性分析时应充分评估风险。

### 3.2 常见ADE信号分析

有研究显示,司来帕格常见ADR为头痛、腹泻和恶心,其他ADR包括下颌痛、呕吐、肌肉骨骼疼痛、面部潮红、甲状腺功能亢进等<sup>[9-11]</sup>。本研究中共挖掘出156个司来帕格有效ADE信号,发生频率高的ADE有头痛、腹泻、恶心、颌骨疼痛、关节痛等。ADE主要集中在胃肠道系统、神经系统和肌肉骨骼系统,与司来帕格药品说明书及以往文献报道基本一致,说明本研究结果较可靠。司来帕格常见ADR主要与其药理作用有关,其在体内选择性地与前列环素受体结合,产生扩血管、抗血管平滑肌细胞增殖和抗血管纤维化作用,与贝前列素钠等其他前列环素类药物一样,司来帕格也能产生一系列特有的ADR,如头痛、腹泻、恶心、颌骨疼痛、关节痛等<sup>[12]</sup>。文献报道显示,司来帕格上述典型ADR多可预见,且具有剂量依赖性,一般多出现于药物剂量调整期间,治疗一段时间后患者多可耐受,维持阶段ADR发生率显著降低<sup>[13]</sup>。这些ADR严重程度大部分为轻度至中度,因此,在使用司来帕格时,患者一旦出现上述ADR,应逐渐减少司来帕格用量并采取对症处理措施,而不是立即中断治疗。与食物同时服用可减轻司来帕格相关ADR<sup>[14]</sup>。

### 3.3 严重ADE信号分析

本研究中共检索到7251例严重ADE报告,其中以住院(或延长住院时间)和死亡为主。在严重ADE报告中,患者中位年龄为64岁,65岁以上患者有2819例,以女性患者居多(5074例)。司来帕格获批用于治疗PH,以延缓疾病进展及降低因PH而住院的风险。1981年美国国立卫生研究院数据显示,特发性PH的平均发病年龄为36岁,以女性为主<sup>[15]</sup>。在缺乏靶向药物的传统治疗手段里,特发性PH中位生存期仅2.8年,1,3,5年生存率分别为68%,48%,34%<sup>[16]</sup>。在靶向药物广泛应用后,特发性PH1,3,5年生存率分别提高至85%,68%,57%,长期生存率显著提高<sup>[17]</sup>。基于随机对照试验的Meta分析结果显示,司来帕格显著降低PH患者恶化/死亡风险,提高心功能分级,降低肺动脉压力<sup>[18]</sup>。因此,本研究中挖掘出的住院、死亡等严重ADE考虑可能与患者原发疾病进展相关,是否与司来帕格用药相关还需高质量临床研究进一步验证,司来帕格作为长效的口服前列环素受体激动剂,仍是PH治疗的重要选择之一。

### 3.4 国内药品说明书中未提及 ADE 信号分析

药品上市前由于研究的局限性(如样本量较小,用药时间段等),一些迟发或罕见的 ADR 往往难以发现,通过对 FAERS 数据库挖掘,可弥补药物临床安全性的不足。本研究中共检测出 94 个国内药品说明书中未收录的 PT 信号,部分 ADE(如呼吸困难、充血性心力衰竭等 ADR)未被收录,可能是因为这些 ADE 与部分 HP 患者的呼吸困难症状出现了重叠,表明司来帕格有可能加重 HP 患者的呼吸困难、心力衰竭等,所以这些 ADE 依然不能被排除,仍值得临床注意。此外,本研究中还挖掘出肺炎、失眠、乏力等发生频率较高且药品说明书未记载的 ADE 信号。PH 的临床症状主要表现为进行性右心功能不全的相关症状,常为劳累后诱发,表现为疲劳、呼吸困难、胸闷、胸痛和晕厥,部分患者还可表现为干咳和运动诱发的恶心、呕吐,晚期患者静息状态下可有症状发作<sup>[19]</sup>,本次挖掘出的肺炎、失眠、乏力等 ADE 信号可能与 PH 患者进行性右心功能不全相关。

### 3.5 本研究的局限性

本研究仍存在一定的局限性,首先,研究数据来源于 FAERS 数据库,数据完整性差,存在部分数据漏报现象。其次,由于无法获得使用司来帕格未发生 ADE 的患者数量,因此无法计算药物整体 ADE 发生率。最后,ROR 法和 PRR 法作为计算工具,只能说明药物与 ADE 之间的联系强度,无法直接表明两者之间的因果关系,具体情况还要结合既往文献和临床使用加以佐证。

### 3.6 小结

综上所述,本研究中基于 FAERS 数据库,在真实世界中全面深入地分析了司来帕格上市以来的 ADE 发生情况,为国内药品说明书的完善提供了新的补充,也给临床安全用药提供了客观依据。司来帕格在临床使用过程中还需进一步加强药学监护,定期监测,保障患者用药安全。同时应用多种研究方法互补,进一步明确相关 ADE 与目标药品之间的因果关系,进一步评估分析目标药品新的 ADR。

### 参考文献

- [1] GALIÈ N, MCLAUGHLIN VV, RUBIN LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension [J]. *European Respiratory Journal*, 2019, 53(1): 1802148.
- [2] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(12): 933 - 964.
- [3] BRUDERER S, HURST N, REMENOVA T, et al. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(6): 743 - 751.
- [4] 国家药品监督管理局批准司来帕格片进口注册申请[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(35): 178.
- [5] 赵艳艳, 冯建博, 彭净, 等. 尼达尼布上市后不良反应信号挖

掘与分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(16): 1655 - 1658.

- [6] 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.
- [7] PENG L, XIAO K, OTTAVIANI S, et al. A real - world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(11): 1505 - 1511.
- [8] GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIERE JL, et al. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 67 - 119.
- [9] GALIÈ N, GAINE S, CHANNICK R, et al. Long - Term Survival, Safety and Tolerability with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from GRIPHON and its Open - Label Extension [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 796 - 810.
- [10] CHEN M, LAI Y, CHEN R, et al. Efficacy and safety of selexipag, an oral prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary hypertension: A meta - analysis [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2022, 72: 102100.
- [11] GALLOTTI R, DROGALIS - KIM DE, SATOU G, et al. Single - Center Experience Using Selexipag in a Pediatric Population [J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(7): 1405 - 1409.
- [12] 王冉冉, 郑英丽, 顾智淳, 等. 选择性前列环素受体激动剂 selexipag: 一种治疗肺动脉高压的口服新药 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(6): 405 - 408.
- [13] SITBON O, CHANNICK R, CHIN KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26): 2522 - 2533.
- [14] 王志伟, 韩宇, 程江涛. 司来帕格在肺动脉高压治疗中的应用 [J]. *中国药房*, 2022, 33(16): 2040 - 2043.
- [15] MCGOON MD, BENZA RL, ESCRIBANO - SUBIAS P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25): D51 - D59.
- [16] D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115(5): 343 - 349.
- [17] ZHANG R, DAI LZ, XIE WP, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era [J]. *Chest*, 2011, 140(2): 301 - 309.
- [18] QIN J, WANG G, HAN D. Selexipag in Patients With Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta - Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(2): 101466.
- [19] 董文星, 张喆, 王江, 等. 司来帕格治疗肺动脉高压的快速卫生技术评估 [J]. *中国药房*, 2022, 33(20): 2524 - 2528.

(收稿日期: 2023 - 04 - 08; 修回日期: 2023 - 08 - 24)