

中图分类号: R969.3; R977.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)18-0108-06
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.026



基于 FAERS 的盐皮质激素受体拮抗剂不良事件信号挖掘*

胡功利¹, 王仲书¹, 陈力^{2△}

(1. 四川省自贡市第四人民医院, 四川 自贡 643000; 2. 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 促进盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)的临床安全使用。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS) 2018年第1季度至2023年第1季度上报的3种MRA(螺内酯、依普利酮及非奈利酮)相关药品不良事件(ADE)报告,采用监管活动医学词典中的系统器官分类(SOC)和首选语(PT)进行归类,采用报告比值比(ROR)法与英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法挖掘ADE信号并进行分析。结果 获得以3类药物为首要怀疑药物的ADE报告35908份,其中螺内酯27792份、依普利酮6734份、非奈利酮1382份。涉及患者5930例,其中螺内酯4455例、依普利酮1052例、非奈利酮423例;男女比例相当(49.45%比50.55%),以>65岁患者居多(49.07%)。ADE上报者主要为医师(35.48%)和消费者(24.74%),上报国家主要为美国(37.37%),使用口服剂型的患者最多(47.89%)。PT层级共产生ADE信号467个,其中螺内酯312个、依普利酮136个、非奈利酮19个,包括高钾血症、急性肾损伤、低钠血症、颈静脉压降低等。共涉及26个SOC,其中螺内酯26个、依普利酮20个、非奈利酮8个,包括代谢及营养类疾病、肾脏及泌尿系统疾病、心脏器官疾病、各类检查等。结论 MRA常见ADE信号及其累及系统器官与相应药品说明书基本一致,但要警惕药品说明书中未记载的ADE,如先天性延髓性肌萎缩、慢性心力衰竭、颈静脉压升高、肌痛等。

关键词:盐皮质激素受体拮抗剂;螺内酯;依普利酮;非奈利酮;药品不良事件;信号挖掘;报告比值比法;英国药品和保健品管理局综合标准法

Signal Mining of Adverse Events Induced by Mineralocorticoid Receptor Antagonists Based on FAERS

HU Gongli¹, WANG Zhongshu¹, CHEN Li²

(1. The Fourth People's Hospital of Zigong, Zigong, Sichuan, China 643000; 2. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To promote the safe use of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) in clinical practice. **Methods** The adverse drug event (ADE) reports induced by three MRAs (spironolactone, eplerenone, finerenone) reported from the first quarter of 2018 to the first quarter of 2023 in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) were extracted. The systematic organ classification (SOC) and preferred term (PT) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities were used for classification, the ADE signals were mined and analyzed by the reporting odds ratio (ROR) and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) comprehensive standard methods. **Results** A total of 35 908 ADE reports were obtained with the above three MRAs as the primary suspected drugs, including 27 792 reports of spironolactone, 6 734 of eplerenone and 1 382 of finerenone. A total of 5 930 patients were involved, including 4 455 cases of spironolactone, 1 052 of eplerenone and 423 of finerenone; the proportions of males and females were comparable (49.45% vs. 50.55%), the majority of patients were over 65 years (49.07%). ADEs were reported mainly by physicians (35.48%) and consumers (24.74%), mainly from the United States (37.37%), and the patients using oral dosage forms were the most (47.89%). A total of 467 ADE signals were generated at the PT level, including 312 of spironolactone, 136 of eplerenone, and 19 of finerenone, involving hyperkalemia, acute kidney injury, hyponatremia, and decreased jugular venous pressure, etc. A total of 26 SOC were involved, including 26 of spironolactone, 20 of eplerenone, and eight of finerenone, involving metabolic and nutritional diseases, kidney and urinary system diseases, heart organ diseases, various examinations, etc. **Conclusion** The common ADE signals and the involved systems / organs of MRAs are basically consistent with those in the corresponding drug instruction, but we should be alert to the ADEs not recorded in drug instruction, such as congenital bulbar muscular atrophy, chronic heart failure, elevated jugular vein pressure, myalgia, etc.

Key words: mineralocorticoid receptor antagonist; spironolactone; eplerenone; finerenone; adverse drug event; signal mining; reporting odds ratio; Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency comprehensive standard

醛固酮是由肾上腺皮质球状带分泌的甾体类激素,通过调节肾脏对钠和钾的重吸收参与调节人体内环境的稳态^[1]。醛固酮还会引起氧化应激和内皮功能损伤,诱导促炎活性,从而造成血管、心脏和

*基金项目:四川省自贡市重点科技计划项目[2022ZCYGY19]。

第一作者:胡功利,女,硕士,主管药师,研究方向为心血管临床药学,(电子信箱)807080229@qq.com。

△通信作者:陈力,男,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学与医院合理用药,(电子信箱)13674852@qq.com。

肾脏等靶器官的进行性纤维化损伤、重构,最终导致靶器官功能障碍和衰竭^[2]。国内外指南^[1,3-4]均推荐盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)作为治疗慢性心力衰竭(CHF)的基石和一线用药。临床研究证实,MRA可显著延缓肾脏疾病的进展,减少肾脏和心血管疾病风险,降低发病率和死亡率^[5-7]。因此,MRA是改善CHF和慢性肾脏病(CKD)的重要药理学基础。大多数CHF和CKD患者需长期甚至终身使用MRA,该类药品的用药安全性不能忽视。目前已上市的MRA包括螺内酯、依普利酮和非奈利酮,常见的不良反应包括高钾血症和性激素样不良反应(后者包括男性乳房增大、性功能下降、女性月经紊乱等)。在此,基于美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS),对2018年第1季度至2023年第1季度内真实世界中MRA的药品不良事件(ADE)信号进行挖掘并分析,从而为该类药品的临床安全应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选择FAERS中前述21个季度的数据,包括个人信息记录、不良事件记录、药物使用记录、事件结局、不良事件结果、不良事件来源、药物治疗时间、药物适应证数据表,导入MySQL数据库。

1.2 数据收集与筛选

以美国FDA批准的Public Dashboard数据库中的药品名称为标准,通过MySQL数据库对药品的商品名和通用名在“drug name”字段进行模糊匹配,通过ID号删除重复数据,筛选首要怀疑药物为螺内酯、依普利酮、非奈利酮的报告。螺内酯的通用名为spironolactone,商品名为Aldactone,依普利酮分别为eplerenone和Inspra,非奈利酮分别为finerenone和Kerendia。

1.3 数据处理

FAERS中各项数据均采用国际医学科学组织理事会监管活动医学词典(MedDRA)中的首选语(PT)进行编码^[8]。ADE采用MedDRA中的系统器官分类(SOC)和PT进行归类分析。在MedDRA官方网站(<https://www.meddra.org/>)中下载并运行MedDRA Desk-top Browsers软件,将需汉化PT的英文名导入软件,系统自动输出中英文映射表。SOC和PT的中英文名称均参照该映射表。

1.4 ADE数据分析

采用报告比值比(ROR)法与英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法分别计算ROR值、比例报告比(PRR)值、 χ^2 值等,基于比例失衡法四格表(见表1)筛选潜在的ADE信号,按表2公式计算ROR值和PRR值^[9-10]。采用Microsoft Excel 2016软件完成数据录入、分类与统计。

表1 比例失衡法四格表

药品类别	目标ADE数	其他ADE数	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 ROR法和MHRA综合标准法的计算公式及阈值

方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	当 $a \geq 3$ 且ROR的95%CI下限 > 1 时,则提示生成1个ADE信号
MHRA综合标准法	$ROR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)}$	当 $a \geq 3$ 、 $PRR > 2$ 且 $\chi^2 > 4$ 时,则提示生成1个ADE信号

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

共获得以3类药物为首要怀疑药物的ADE报告35 908份,涉及患者5 930例,其中螺内酯27 792份、4 455例,依普利酮6 734份、1 052例,非奈利酮1 382份、423例。性别信息完整病例5 365例,男女比例相当(49.45%比50.55%);年龄信息完整的病例占78.70%(4 667 / 5 930),以 > 65 岁患者居多(49.07%,2 910 / 5 930)。报告者为医师(35.48%,2 104 / 5 930)和消费者(2 474%,1 467 / 5 930)的ADE较多;报告国家以美国最多(37.37%,2 216 / 5 930);给药途径以口服上报最多(47.89%,2 840 / 5 930)。详见表3。

2.2 MRA ADE的PT层级

3种MRA在PT层级共产生467个ADE信号,其中螺内酯312个,依普利酮136个,非奈利酮19个,按检测结果的 χ^2 值排序前3的PT分别为高钾血症、急性肾损伤、低钠血症,高钾血症、颈静脉压降低、急性肾损伤,以及肾小球滤过率降低、尿白蛋白/肌酐比率升高、高钾血症。详见表4(*为药品说明书未提及的ADE;螺内酯、依普利酮未全部列出)。

2.3 MRA ADE的SOC层级

3种MRA的ADE信号共涉及26个SOC,其中螺内酯26个,依普利酮20个,非奈利酮8个;ADE报告数排名前3的SOC分别为代谢及营养类疾病、肾脏及泌尿系统疾病、心脏器官疾病,各类检查、肾脏及泌尿系统疾病、心脏器官疾病,以及各类检查、代谢及营养类疾病、肾脏及泌尿系统疾病。详见图1(良性、恶性及性质不明的肿瘤包括囊状和息肉状肿瘤)。

3 讨论

MRA最常见的不良反应为电解质紊乱,尤以高钾

表3 MRA相关ADE报告的基本信息
Tab.3 Basic information of MRAs - related ADE reports

项目	螺内酯(n = 4 455)			依普利酮(n = 1 052)			非奈利酮(n = 423)		
	亚类项目	例数	构成比(%)	亚类项目	例数	构成比(%)	亚类项目	例数	构成比(%)
性别	男	1 820	40.85	男	653	62.07	男	180	42.55
	女	2 299	51.60	女	258	24.52	女	155	36.64
	未知	336	7.54	未知	141	13.40	未知	88	20.80
年龄(岁)	<18岁	72	1.62	<18岁	17	1.62	<18岁	5	1.18
	18~45岁	387	8.69	18~45岁	46	4.37	18~45岁	5	1.18
	46~65岁	926	20.79	46~65岁	243	23.10	46~65岁	56	13.24
	>65岁	2 264	50.82	>65岁	527	50.10	>65岁	119	28.13
	未知	806	18.09	未知	219	20.82	未知	238	56.26
报告者	医师	1 531	34.37	医师	425	40.40	保健专业人士	155	36.64
	消费者	1 154	25.90	药师	232	22.05	医师	148	34.99
	药师	842	18.90	消费者	201	19.11	消费者	112	26.48
	其他健康专家	556	12.48	其他健康专家	101	9.60	药师	7	1.65
	保健专业人士	320	7.18	保健专业人士	87	8.27	未知	1	0.24
	律师	1	0.02	未知	6	0.57			
报告国家	未知	51	1.14						
	美国	1 594	35.78	美国	210	19.96	美国	412	97.40
	法国	934	20.97	日本	209	19.87	日本	9	2.13
	英国	472	10.59	法国	132	12.55	波兰	1	0.24
	德国	309	6.94	英国	128	12.17	新加坡	1	0.24
	日本	212	4.76	德国	119	11.31			
	西班牙	193	4.33	西班牙	72	6.84			
	加拿大	137	3.08	波兰	32	3.04			
	中国	88	1.98	希腊	25	2.38			
	瑞典	78	1.75	瑞典	22	2.09			
	荷兰	75	1.68	克罗地亚	10	0.95			
	其他	363	8.15	其他	93	8.84			
	给药途径	口服	2 261	50.75	口服	550	52.28	口服	29
经胎盘/乳汁吸收		23	0.52	经胎盘/乳汁吸收	5	0.48	局部用药	1	0.24
其他		2	0.04	其他	2	0.19	未知	393	92.91
未知		2 170	48.71	未知	495	47.05			

血症最突出。本次数据挖掘监测结果与3种MRA药品说明书基本一致,高钾血症ADE均位居前列。钾排泄的2个最重要的生理决定因素是血清醛固酮浓度和向远端肾单位输送钠的浓度^[11]。90%的钾离子经尿液排出,醛固酮与集合管上皮主细胞胞质受体结合形成醛固酮-受体复合物,进入细胞核调节目标基因的表达,促进主细胞管腔膜上皮钠通道对钠离子的重吸收,从而增加管腔负电性,为钾通道分泌钾离子提供有力的驱动力;其次,伴随钠离子重吸收所致的阴离子的渗透性也可刺激钾离子分泌;此外,10%钾离子通过粪便排出,尤其是在肾功能不全时醛固酮可增强结肠中钾离子的分泌^[11-13]。MRA剂阻断集合管上皮钠-钾离子交换通

道,导致钾排泄减少,从而引起高钾血症。该现象在终末期CHF和CKD患者中更明显。

3种MRA ADE的SOC层级检测结果与药品说明书基本一致。本研究中SOC层级排名靠前的是肾脏及泌尿系统疾病,主要临床症状为急性肾功能损伤、肾衰竭、多尿、少尿、无尿。研究表明,钾离子浓度 > 5.0 mmol/L、血清肌酐浓度 > 221 μmol/L或预估肾小球滤过率 < 30 mL/(min·1.73 m²)的患者使用MRA会导致肾功能恶化,可能因为,MRA轻微的利尿作用仍会影响肾损伤患者的肾脏灌注,导致肾前性肾损伤^[14]。药品说明书提及的另一类重要的不良反应是性激素样不良反应,在本研究SOC层级排名第6,即生殖系统及乳腺疾

表4 MRA相关ADE的PT层级检测结果

Tab. 4 Results of ADE signal detection related to MRAs at PT level

螺内酯(n=4455)					依普利酮(n=1052)					非奈利酮(n=423)				
PT	χ^2 值	ROR值(95% CI)	PRR值	例数	PT	χ^2 值	ROR值(95% CI)	PRR值	例数	PT	χ^2 值	ROR值(95% CI)	PRR值	例数
高钾血症	40326.03	90.13(82.26,98.77)	79.35	539	高钾血症	4291.01	56.62(45.39,70.63)	52.07	86	肾小球滤过率降低	14476.55	286.1(217.45,376.42)	245.66	60
急性肾损伤	5988.44	13.84(12.69,15.11)	12.17	581	颈静脉压低*	3386.92	1288.59(385.1,4311.84)	1284.92	3	尿白蛋白/肌酐比率升高*	3870.50	812.19(331.35,1990.8)	802.60	5
低钠血症	4795.50	22.79(20.03,25.93)	21.59	246	急性肾损伤	2025.65	16.74(14.16,19.8)	14.32	162	高钾血症	2948.40	75.52(55.42,102.91)	67.59	45
女性性唤起障碍	4580.29	775.07(346.51,1733.66)	773.68	8	血钾升高	1509.97	46.82(33.4,65.63)	45.30	35	血钾升高	2457.78	96.35(65.63,141.46)	90.04	28
精子活力不足*	2218.32	742.1(239.25,2301.87)	741.44	4	肾上腺皮质功能亢进*	1238.27	323.37(119.15,877.65)	322.15	4	血肌酐升高*	1771.23	43.67(32.33,58.99)	38.83	48
血醛固酮异常*	1997.69	953.92(246.59,3690.17)	953.28	3	贾第鞭毛虫病*	1076.89	280.25(103.49,758.96)	279.19	4	尿白蛋白检出*	1296.13	445.34(141.54,1401.17)	442.19	3
先天性延髓性肌萎缩*	1909.25	463.92(176.93,1216.44)	463.40	5	N末端脑利钠激素原增加*	941.21	108.68(56.18,210.24)	107.76	9	肾小球滤过率增加*	520.07	177.91(56.9,556.21)	176.65	3
性别焦虑症*	1745.54	283.54(129.06,622.93)	283.09	7	心力衰竭*	902.12	16.98(13.18,21.86)	16.00	64	低钠血症	109.24	11.28(6.36,20.04)	10.99	12
双打击淋巴瘤*	1536.07	359.16(139.59,924.1)	358.76	5	肾小球滤过率降低	891.69	40.15(26.77,60.24)	39.26	24	产品处方问题*	44.46	13.15(4.91,35.21)	13.04	4
药物相互作用*	1504.38	8.2(7.23,9.32)	7.80	253	低钠血症*	629.22	16.89(12.49,22.85)	16.23	44	低血压	24.71	3.54(2.08,6.04)	3.46	14
脱水	1326.30	8.54(7.43,9.81)	8.18	210	慢性心力衰竭*	619.53	50.49(29.17,87.37)	49.88	13	舌肿*	21.19	7.21(2.69,19.31)	7.15	4
男性乳房发育	1291.89	11.98(10.08,14.24)	11.65	133	醛固酮增多症*	613.17	211.56(67.27,665.34)	210.96	3	肾功能损害	20.34	4.36(2.17,8.78)	4.30	8
直立性低血压	1155.91	19.11(15.05,24.26)	18.83	69	球蛋白升高*	599.90	206.92(65.81,650.59)	206.34	3	血葡萄糖降低*	11.85	4.78(1.79,12.81)	4.75	4
产品气味异常*	1136.34	22.35(17.19,29.06)	22.08	57	颈静脉压升高*	571.05	196.87(62.65,618.6)	196.31	3	水肿*	9.71	4.21(1.57,11.28)	4.18	4
乳房疼痛	1097.96	23.55(17.89,30.99)	23.28	52	心房扩张*	498.92	171.81(54.76,539.07)	171.32	3	急性肾损伤	9.22	2.45(1.35,4.46)	2.41	11
乳房压痛	1040.85	31.53(22.66,43.86)	31.28	36	低钾血症*	482.84	16.23(11.59,22.74)	15.73	35	低血糖*	5.47	3.56(1.14,11.07)	3.54	3
电解质失衡	967.22	21.71(16.4,28.72)	21.47	50	肾肌酐清除率降低	403.34	47.41(24.56,91.52)	47.01	9	低钾血症*	4.95	3.36(1.08,10.47)	3.35	3
血钾升高	911.60	18(13.87,23.34)	17.77	58	低血压*	372.51	7.5(5.89,9.54)	7.06	71	肾衰	4.94	2.28(1.08,4.81)	2.26	7
产品监测错误*	897.01	40.23(26.84,60.3)	40.02	24	颈静脉膨胀*	356.52	122.72(39.23,383.92)	122.37	3	肌痛*	4.23	2.15(1.02,4.54)	2.13	7
美天疱疹	872.35	23.66(17.37,32.23)	23.45	41	腰围增加*	335.56	86.97(32.44,233.21)	86.65	4					

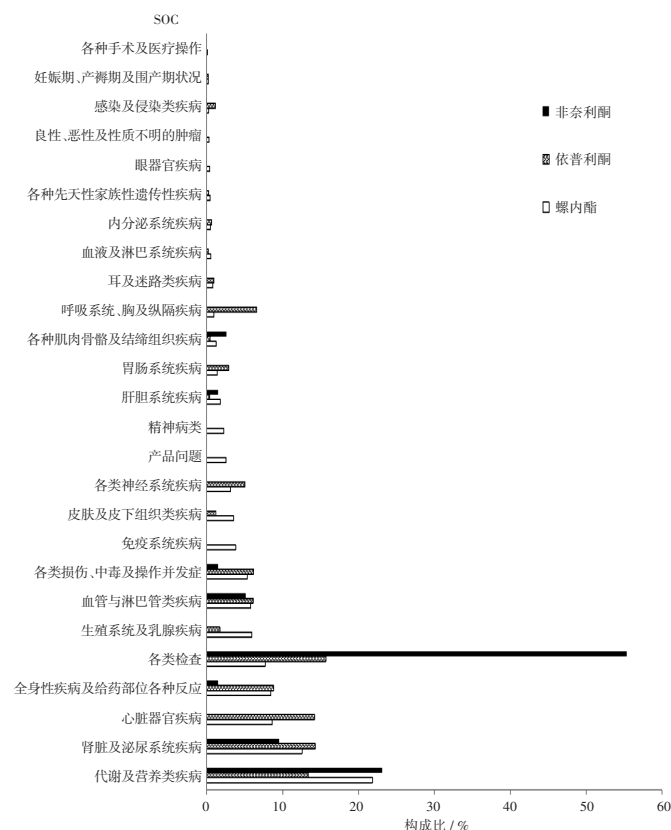


图1 MRA ADE的SOC层级检测结果

Fig. 1 Results of ADE signal detection related to MRAs at SOC level

病,主要临床症状为女性性唤起障碍、男性精子活力不足、男性乳房发育、乳房疼痛、乳房压痛。传统的MRA对盐皮质激素缺乏特异性,可同时与雄激素和孕激素受体结合,表现出性激素样不良反应。依普利酮和非奈利酮均属选择性MRA,其对盐皮质激素受体的选择更具特异性,非奈利酮对醛固酮受体的拮抗强度超过对雄激素和孕激素受体拮抗强度的500倍,因此性激素样相关不良反应风险也最低^[15]。

有报道指出,6.3%的患者每天服用非奈利酮2.5mg,4周后会致肌酸激酶升高^[16]。醛固酮受体已证实存在于骨骼肌中,且在调节人肌管中基因的表达发挥着重要作用^[17],MRA会减少ADAMTS1、ANKRD1、CFD、CIDEA、FOS、NPR3、PRG4和TJP2等加剧骨骼肌的肌肉损伤和纤维化基因的表达^[17-19],且与肌纤维醛固酮受体无关^[20]。长期使用MRA不仅造成血浆中游离的醛固酮浓度升高,局部组织中醛固酮含量也会增加^[21],MRA以不依赖醛固酮受体的方式作用于肌纤维膜,升高肌肉组织中的醛固酮水平,诱导骨骼肌局部氧化应激,引起局部炎症反应,导致慢性肌肉损伤^[20]。本研究中排名靠前ADE的PT层级检测结果中,螺内酯有先天性延髓性肌萎缩信号,非奈利酮有肌痛信号,依普利酮有骨骼肌肉疼痛的信号,均为药品说明书中未提及的不良反

应。由于CHF和CKD患者长期服用他汀类调脂药进行心脑血管不良事件的二级预防,该类药物常见的不良反应是肌损伤^[1,5],故当患者使用MRA药物出现肌痛、肌萎缩等肌损伤症状时极易被他汀类药物的不良反应掩盖,提醒临床工作者需警惕MRA药物所致骨骼肌相关不良反应的可能。

本研究中,通过对MRA上市后的ADE信号进行挖掘,对其中发生频次较高、信号强度较强及新的ADE信号进行了讨论,提供了真实世界数据的补充,为其临床安全合理用药和监护提供了参考。MRA的主要ADE与既往研究相似,均为高钾血症、肾功能损伤,该ADE可能与原发疾病也有一定关系。MRA主要用于CHF和CKD患者,CHF的患者长期使用利尿剂改善症状,易发生肾前性肾功能损伤,导致电解质紊乱,因此当临床使用MRA出现上述ADE时应注意甄别与药物的相关性;MRA另一类常见ADE为性激素样不良反应,螺内酯最常见,若患者不能耐受相关ADE,在药物可及的情况下可选用对盐皮质激素具有高选择性的依普利酮或非奈利酮;本研究中还发现药品说明书未提及的ADE骨骼肌损伤(如肌痛、肌萎缩),其中以螺内酯和非奈利酮较为突出,但该研究结果基于数据挖掘得到,尚需临床试验进一步证实。此外,由于药品说明书具有滞后性、不确定性、不完整性等缺点,在药品上市后可通过对ADE自发呈报数据库进行信号挖掘,进一步提取药品的不良反应信息,弥补其缺陷。

本次数据挖掘存在一定局限:1)为保留结果客观数据,PT是根据FAERS中对应MedDRA翻译和分类直接获得,并未自行分类,仅在讨论和结论中结合经验进行分析,存在部分PT语义相同的问题;2)无法评估ADE信号与原发疾病之间的关系,尚需结合患者的基本情况及临床症状确定;3)FAERS中的ADE报告存在少报、漏报情况,可能导致部分ADE信号被低估或高估。

综上所述,临床医师应加强对MRA常见ADE的认识,重视患者尤其是存在肾功能损伤的患者使用该类药物安全性,促进临床合理用药。对于MRA药品说明书以外的ADE信号,如先天性延髓性肌萎缩、双打击淋巴瘤、慢性心力衰竭、颈静脉压升高、肌痛等,可进一步研究其与药物的因果关系,同时警惕这些ADE对原发疾病及患者的影响。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2019,11(7):1-78.
- [2] JAISSER F, FARMAN N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical

pharmacology[J]. Pharmacol Rev, 2016,68(1):49-75.

- [3] HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. Circulation, 2022, 145(18): e876-e894.
- [4] MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021,42(36):3599-3726.
- [5] Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease [J]. Kidney Int, 2022,102(5S):S1-S127.
- [6] BAKRIS GL, AGARWAL R, ANKER SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020,383(23):2219-2229.
- [7] LIUZZO G, VOLPE M, FIGARO - DKD adds new evidence to the cardiovascular benefits of finerenone across the spectrum of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. Eur Heart J, 2021,42(47):4789-4790.
- [8] TIEU C, BREDER CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. Drug Saf, 2018,41(12):1375-1385.
- [9] 王懿怡,陈力. 基于FDA疫苗不良事件报告系统数据的人乳头状瘤病毒四价疫苗不良反应信号监测[J]. 医药导报, 2020,39(1):17-21.
- [10] 陈乾,陈力,程艺. 基于美国FAERS数据库亮丙瑞林和戈舍瑞林不良反应信号检测[J]. 医药导报,2020,39(10):1366-1374.
- [11] ZACCHIA M, ABATEGIOVANNI ML, STRATIGIS S, et al. Potassium: From Physiology to Clinical Implications [J]. Kidney Dis (Basel), 2016,2(2):72-79.
- [12] PALMER BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. N Engl J Med, 2004,351(6):585-592.
- [13] 姚泰. 生理学(第二版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:369.
- [14] LAINSCAK M, PELLICCIA F, ROSANO G, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone [J]. Int J Cardiol, 2015,200:25-29.
- [15] 郭曦滢,孙煌,樊朝美,等. 非奈利酮治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2020,41(10):1021-1025.
- [16] PITT B, KOBER L, PONIKOWSKI P, et al. Safety and tolerability of the novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial [J]. Eur Heart J, 2013, 34(31):2453-2463.