

中图分类号: R95; R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)19-0122-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.19.027



基于 FAERS 的神经氨酸酶抑制剂药品不良事件信号挖掘*

阴 敏^{1,2}, 陈佳丽³, 刘皓天^{1,2}, 菅凌燕^{1,2}, 刘晓东^{1,2,Δ}

(1. 中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004; 2. 中国医科大学药学院·第二临床药学教研室, 辽宁 沈阳 110001; 3. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 为临床安全使用神经氨酸酶抑制剂提供参考。方法 采用 OpenVigil 2.1 平台检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中 2004 年第 1 季度至 2022 年第 3 季度奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦的相关药品不良事件(ADE)报告(其中帕拉米韦只有 2015 年至 2022 年的数据),采用报告比值比(ROR)法和英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法挖掘 ADE 信号,采用《国际医学用语词典(25.0 版)》(MedDRA 25.0)中的首选语(PT)对检索到的药品不良反应(ADR)进行编码,按系统器官分类(SOC)进行归类。结果 共获得以神经氨酸酶抑制剂为首要怀疑药物的 ADE 报告 14 646 份,其中奥司他韦 12 223 份、扎那米韦 2 377 份、帕拉米韦 46 份。共挖掘到 ADE 信号 228 个,涉及 15 个 SOC, SOC 主要集中在精神类、胃肠道系统疾病、各类神经系统疾病等。发生频次较多的 ADR,奥司他韦为呕吐、异常行为、幻觉、失眠、意识模糊状态等,扎那米韦为异常行为、幻觉、谵妄、意识丧失、意识状态改变等,帕拉米韦为休克和急性肾损伤;信号强度较大的 ADR,奥司他韦为婴儿痤疮、热性谵妄、病态人格、出血性小肠结肠炎、睡眠障碍等,扎那米韦为热性谵妄、热性惊厥、眼黏膜皮肤综合征、异常行为、梦话,帕拉米韦为休克和急性肾损伤;未列入药品说明书的 ADR,奥司他韦有失眠、上腹痛、攻击、意识丧失、心动过缓等,扎那米韦有意识丧失、意识水平下降、惊厥发作、攻击、激越等。结论 临床使用神经氨酸酶抑制剂时,应关注精神类、胃肠道系统疾病和各类神经系统疾病的 ADR,以保障患者的用药安全。

关键词:神经氨酸酶抑制剂;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;药品不良事件;报告比值比法;英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法

Signal Mining of Adverse Drug Events of Neuraminidase Inhibitors Based on FAERS Database

YIN Min^{1,2}, CHEN Jiali³, LIU Haotian^{1,2}, JIAN Lingyan^{1,2}, LIU Xiaodong^{1,2}

(1. Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, China 110004; 2. School of Pharmacy · Department of the Second Clinical Pharmacy, China Medical University, Shenyang, Liaoning, China 110001; 3. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China 110016)

Abstract: Objective To provide a reference for clinic safe use of neuraminidase inhibitors. **Methods** The OpenVigil 2.1 platform was used to retrieve adverse drug event (ADE) reports related to three neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir, peramivir) in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2022 (with data for peramivir only available from 2015 to 2022). The reporting odds ratio (ROR) method and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) comprehensive method were used to mine ADE signals, the preferred terms (PT) in the MedDRA 25.0 were used for encoding of the searched adverse drug reactions (ADRs) and the system organ classification (SOC) was used for classification. **Results** A total of 14 646 ADE reports were obtained with neuraminidase inhibitors as the primary suspected drug, including 12 223 reports of oseltamivir, 2 377 reports of zanamivir, and 46 reports of peramivir. A total of 228 ADE signals and 15 SOC were mined, with SOC mainly concentrated in psychiatric disorders, gastrointestinal diseases, various neurological diseases, etc. ADRs with a high frequency of occurrence included vomiting, abnormal behavior, hallucinations, insomnia, and confusion of oseltamivir, abnormal behavior, hallucinations, delirium, loss of consciousness, and changes in the consciousness of zanamivir, and shock and acute kidney injury of peramivir. ADRs with high signal intensity included infantile acne, delirium febrile, pathological personality, hemorrhagic enterocolitis, and sleep disturbances of oseltamivir, delirium febrile, febrile seizures, ocular mucocutaneous syndrome, abnormal behavior, and sleep talk of zanamivir, and shock and acute kidney injury of peramivir. Oseltamivir had insomnia, upper abdominal pain, aggression, loss of consciousness, bradycardia, and other ADRs not listed in the drug instructions. Zanamivir had loss of consciousness, decreased consciousness levels, seizures, aggression, agitation, and other ADRs not listed in the drug instructions. **Conclusion** When using neuraminidase inhibitors in the clinic, attention should be paid to ADRs in psychiatric, gastrointestinal, and various neurological diseases to ensure the safety of medication for patients.

Key words: neuraminidase inhibitors; FAERS; adverse drug events; reporting odds ratio method; MHRA comprehensive method

* 基金项目: 辽宁省沈阳市市场监管事务服务中心课题[SYYJY-(2023)-02]; 辽宁省自然科学基金联合基金(面上资助计划项目)[2023-MSLH-392]。

第一作者: 阴敏, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为临床药学, (电子信箱)m18734532186@163.com。

Δ通信作者: 刘晓东, 男, 博士研究生, 副教授, 研究方向为抗菌药物的合理使用、药物性肝损伤的机制, (电子信箱)liuxd@sj-hospital.org。

神经氨酸酶抑制剂 (NAIs) 可与唾液酸底物竞争性结合神经氨酸酶 (NA) 活性部位, 选择性抑制 NA 活性, 阻止病毒复制, 是目前抗病毒治疗的一线药物^[1]。目前, 我国已上市的 NAIs 有奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦^[2], 但其在临床应用中存在药品不良反应 (ADR), 包括胃肠道反应、神经系统疾病等, 表现为恶心呕吐、幻觉等, 其安全性有待进一步确认。本研究中挖掘了美国食品和药物管理局 (FDA) 不良事件上报系统 (FAERS) 中 NAIs 相关药品不良事件 (ADE) 信号, 分析了上述 3 种 NAIs 的安全性, 为 NAIs 的临床安全应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

采用 OpenVigil 2.1 平台检索 FAERS 中 2004 年第 1 季度至 2022 年第 3 季度以“Oseltamivir”“Ebilfumin”“Tamiflu”或“Zanamivir”“Relenza”或“Peramivir”“Rapivab”为首要怀疑药物的 ADE 报告, 其中帕拉米韦只有 2015 年至 2022 年的数据。将检索结果中的“adverse event”字段进行去重处理, 采用 RxNorm 对药品名称标准化。根据《国际医学用语词典 (25.0 版)》(MedDRA 25.0) 中首选语 (PT) 对检索到的 ADR 进行编码^[3], 并进行层级结构分析, 按系统器官分类 (SOC) 进行归类。对于一个 PT 对应多个 SOC 的, 选择主 SOC 进行分析。

1.2 数据分析

采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法和英国药品和保健品管理局 (MHRA) 综合标准法对奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦进行 ADE 信号挖掘。基于比例失衡法四格表 (见表 1) 和计算公式 (见表 2) 计算 ROR 与 PRR。

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis 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 + c + b + d</i>

表 2 比例失衡法计算公式

Tab. 2 Calculation formulas of disproportionality analysis method		
分析方法	计算公式	判断标准
ROR 法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$95\%CI$ 下限 > 1 , $a \geq 3$, 提示成生 1 个 ADE 信号
MHRA 综合标准法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2 (a + b + c + d)] / [(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$	$PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$, $a \geq 3$, 提示成生 1 个 ADE 信号

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共挖掘到以奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦为首要怀疑药物的 ADE 报告 14 646 份, 分别报告 12 223 份、2 377 份、46 份, 详见表 3。3 种 NAIs 的 ADE 报告涉及患者中, 女性多于男性; 上报国家主要为美国和日本; 年龄奥司他韦和帕拉米韦主要集中在 18~75 岁人群, 扎那米韦主要为 < 18 岁人群; 引起的严重 ADE 主要为住院或住院时间延长, 其中帕拉米韦引起严重 ADE 的比例较高 (82.61%, 38 / 46)。ADE 报告年度分布见图 1, 其中奥司他韦的 ADE 报告数最多, 在 2009 年达顶峰 (1 945 份), 后逐渐减少, 然后从 2014 年起又呈增长趋势, 在 2017 年又达峰值; 扎那米韦的 ADE 报告数在 2009 年达峰值 (1 149 份); 帕拉米韦因上市时间短, ADE 报告较少。

表 3 神经氨酸酶抑制剂 ADE 报告基本信息 [份 (%)]

Tab. 3 Basic information of ADE reports for neuraminidase inhibitors [case (%)]				
项目		奥司他韦 (<i>n</i> = 12 223)	扎那米韦 (<i>n</i> = 2 377)	帕拉米韦 (<i>n</i> = 46)
性别	男	4 396 (35.96)	838 (35.25)	14 (30.43)
	女	5 965 (48.80)	1 003 (42.20)	23 (50.00)
	未知	1 862 (15.23)	536 (22.55)	9 (19.57)
年龄	< 18 岁	3 072 (25.13)	920 (38.70)	5 (10.87)
	18~75 岁	3 874 (31.69)	384 (16.16)	24 (52.17)
	> 75 岁	529 (4.33)	4 (0.17)	10 (21.74)
	缺失	4 748 (38.84)	1 069 (44.97)	7 (15.22)
上报国家	美国	5 509 (45.07)	140 (5.89)	2 (4.35)
	日本	3 035 (24.83)	2 026 (85.23)	35 (76.09)
	英国	608 (4.97)	71 (2.99)	0 (0)
	法国	286 (2.34)	25 (1.05)	0 (0)
	中国	278 (2.27)	6 (0.25)	0 (0)
	韩国	142 (1.16)	19 (0.80)	6 (13.04)
	其他	2 365 (19.35)	90 (3.79)	3 (6.52)
严重 ADE	住院或住院时间延长	1 632 (13.35)	204 (8.58)	16 (34.78)
	死亡	1 307 (10.69)	134 (5.64)	16 (34.78)
	危及生命	368 (3.01)	86 (3.62)	6 (13.04)
	残疾	118 (0.97)	22 (0.93)	0 (0)

2.2 ADE 信号涉及 SOC

根据 ROR 法和 PRR 法筛选得 3 种 NAIs 的 ADE 信号共 228 个, 涉及 15 个 SOC。其中, 奥司他韦有 165 个 ADE 信号, 涉及 15 个 SOC, 主要集中在精神病类、胃肠道疾病、各类神经系统疾病等; 扎那米韦有 61 个 ADE 信号, 涉及 9 个 SOC, 主要集中在精神病类、各类神经系统疾病等; 帕拉米韦有 2 个 ADE 信号, 涉及 2 个 SOC, 集中在肾脏及泌尿系统疾病、血管与淋巴管类疾病。详见表 4。

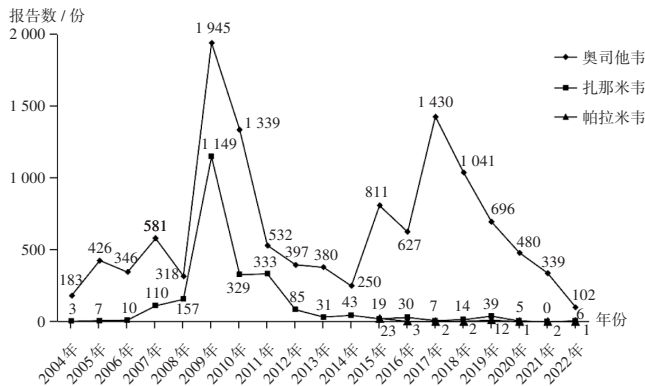


图1 2004年至2022年神经氨酸酶抑制剂ADE报告年度分布
Fig.1 Annual number of ADE reports of neuraminidase inhibitors from 2004 to 2022

2.3 ADE 信号发生频次与信号强度

按 ADR 发生频次(a 值)和信号强度(PRR 值)对 3 种 NAIs ADE 信号的 PT 进行排序, ADE 发生频次和信号强度排名前 20 的 PT 分别见表 5 和表 6。报告数较多的 ADR, 奥司他韦为呕吐、异常行为、幻觉、失眠、意识模糊状态等, 主要涉及 SOC 为胃肠系统疾病和精神病类; 扎那米韦为异常行为、幻觉、谵妄、意识丧失、意识状态改变等, 主要涉及 SOC 为精神病类和各类神经系统疾病;

表4 神经氨酸酶抑制剂 ADE 信号涉及 SOC

Tab.4 SOC involved in ADE signals of neuraminidase inhibitors

SOC	奥司他韦		扎那米韦		帕拉米韦	
	信号数 (个)	报告数 (份)	信号数 (个)	报告数 (份)	信号数 (个)	报告数 (份)
精神病类	55	3 758	20	557	0	0
胃肠系统疾病	22	1 699	0	0	0	0
各类神经系统疾病	21	841	17	311	0	0
感染及侵袭类疾病	19	603	1	4	0	0
皮肤及皮下组织类疾病	12	343	5	26	0	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病	10	245	11	99	0	0
心脏器官疾病	4	157	0	0	0	0
肝胆系统疾病	6	138	0	0	0	0
眼器官疾病	5	76	2	7	0	0
肾脏及泌尿系统疾病	3	50	0	0	1	3
代谢及营养类疾病	3	48	0	0	0	0
血管与淋巴管类疾病	2	48	2	29	1	3
血液及淋巴系统疾病	1	16	0	0	0	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	9	1	4	0	0
免疫系统疾病	1	8	2	13	0	0

帕拉米韦为休克和急性肾损伤, 主要涉及血管与淋巴管类疾病和肾脏及泌尿系统疾病。信号强度较大的 ADR,

表5 神经氨酸酶抑制剂 ADE 信号发生频次排名前 20 的 PT

Tab.5 Top 20 PTs in terms of frequency of ADE signals neuraminidase inhibitors

序号	奥司他韦				扎那米韦				帕拉米韦			
	PT	报告数(份)	$PRR(\chi^2)$ 值	$ROR(95\%CI)$ 下限	PT	报告数(份)	$PRR(\chi^2)$ 值	$ROR(95\%CI)$ 下限	PT	报告数(份)	$PRR(\chi^2)$ 值	$ROR(95\%CI)$ 下限
1	呕吐	1 151	5.62(4 431.05)	6.19(5.82)	异常行为	216	59.05(12 181.63)	67.70(58.65)	休克	3	68.92(138.72)	74.01(22.89)
2	异常行为	647	28.54(16 723.87)	30.34(27.99)	幻觉	102	19.37(1 758.87)	20.57(16.83)	急性肾损伤	3	8.29(12.74)	8.84(2.73)
3	幻觉	638	19.50(10 997.45)	20.69(19.09)	谵妄	69	29.16(1 842.13)	30.37(23.86)				
4	失眠*	261	2.06(141.98)	2.08(1.84)	意识丧失*	65	6.90(323.39)	7.14(5.57)				
5	意识模糊状态	260	3.47(456.63)	3.53(3.12)	意识状态改变	37	26.33(873.53)	26.91(19.41)				
6	惊厥发作	237	2.73(258.93)	2.77(2.43)	意识水平下降*	37	12.30(372.72)	12.55(9.06)				
7	谵妄	225	15.21(2 932.47)	15.52(13.59)	惊厥发作*	33	2.39(25.58)	2.42(1.72)				
8	上腹痛*	181	2.04(94.89)	2.05(1.77)	攻击*	26	5.86(100.04)	5.93(4.03)				
9	荨麻疹	173	2.39(138.73)	2.41(2.07)	激越*	24	3.85(47.87)	3.89(2.60)				
10	梦魇	154	7.92(918.57)	8.02(6.84)	言语障碍*	24	6.01(95.31)	6.08(4.06)				
11	激越	134	3.41(225.71)	3.44(2.90)	幻觉、听觉	20	16.03(266.62)	16.22(10.43)				
12	攻击*	132	4.72(382.99)	4.77(4.02)	躁动	20	7.35(103.47)	7.43(4.78)				
13	意识丧失*	119	2.00(58.81)	2.01(1.68)	哮喘	18	2.65(16.93)	2.67(1.68)				
14	心动过缓*	110	4.33(277.56)	4.36(3.61)	苍白*	18	10.85(151.14)	10.96(6.88)				
15	恐惧*	101	6.16(428.95)	6.21(5.10)	晕厥	18	2.43(13.85)	2.45(1.54)				
16	呼吸衰竭*	100	3.11(141.22)	3.13(2.57)	失忆症*	16	2.97(19.09)	2.99(1.83)				
17	幻觉、视觉	94	10.49(789.77)	10.57(8.62)	脑病*	15	9.35(103.67)	9.43(5.67)				
18	定向力障碍*	86	4.54(233.02)	4.57(3.69)	梦魇*	15	4.84(41.96)	4.87(2.93)				
19	幻觉、听觉	85	10.88(745.08)	10.96(8.84)	语无伦次*	13	25.68(283.09)	25.87(14.98)				
20	味觉倒错*	74	2.18(46.16)	2.19(1.74)	幻觉、视觉	12	8.38(70.76)	8.43(4.78)				

注: *为药品说明书中未提及的 ADR。表 6 同。

Note: * refers to ADRs not listed in the drug instructions (for Tab. 5 - 6).

表 6 神经氨酸酶抑制剂 ADE 信号强度排名前 20 的 PT
Tab. 6 Top 20 PTs in terms of intensity of ADE signal of neuraminidase inhibitors

序号	奥司他韦				扎那米韦				帕拉米韦			
	PT	报告数(份)	PRR(χ^2 值)	ROR(95%CI下限)	PT	报告数(份)	PRR(χ^2 值)	ROR(95%CI下限)	PT	报告数(份)	PRR(χ^2 值)	ROR(95%CI下限)
1	婴儿痤疮 [*]	3	374.35(563.34)	374.46(99.33)	热性谵妄	6	1050.92(4531.92)	1054.71(443.81)	休克	3	68.92(138.72)	74.01(22.89)
2	热性谵妄	8	234.89(1324.68)	235.07(108.79)	热性惊厥 [*]	8	103.79(703.32)	104.29(51.77)	急性肾损伤	3	8.29(12.74)	8.84(2.73)
3	病态人格 [*]	4	90.75(248.32)	90.79(32.61)	眼黏膜皮肤综合征 [*]	3	78.17(155.95)	78.31(25.05)				
4	出血性小腸结肠炎	33	46.20(1352.04)	46.35(32.68)	异常行为	216	59.05(12181.63)	67.70(58.65)				
5	睡惊症 [*]	67	37.60(2265.34)	37.83(29.62)	梦话 [*]	5	41.59(158.53)	41.72(17.29)				
6	新生儿呼吸性酸中毒 [*]	3	33.28(62.31)	33.29(10.53)	运动机能亢进症 [*]	3	33.36(64.25)	33.42(10.74)				
7	不合逻辑思维 [*]	3	32.55(60.90)	32.56(10.31)	谵妄	69	29.16(1842.13)	30.37(23.86)				
8	撞头	9	30.56(221.81)	30.59(15.75)	意识状态改变	37	26.33(873.53)	26.91(19.41)				
9	异常行为	647	28.54(16723.87)	30.34(27.99)	语无伦次 [*]	13	25.68(283.09)	25.87(14.98)				
10	眼黏膜皮肤综合征 [*]	5	20.80(73.91)	20.81(8.58)	幻觉	102	19.37(1758.87)	20.57(16.83)				
11	幻觉	638	19.50(10997.45)	20.69(19.09)	幻觉、听觉	20	16.03(266.62)	16.22(10.43)				
12	热性惊厥	9	18.53(129.78)	18.54(9.59)	交流障碍 [*]	4	14.11(36.43)	14.15(5.30)				
13	凝视 [*]	18	15.25(222.32)	15.28(9.59)	睡惊症 [*]	4	13.69(35.15)	13.72(5.14)				
14	谵妄	225	15.21(2932.47)	15.52(13.59)	意识水平下降 [*]	37	12.30(372.72)	12.55(9.06)				
15	梦话 [*]	11	14.60(124.29)	14.62(8.06)	喉水肿	5	11.62(38.43)	11.65(4.84)				
16	闭塞性细支气管炎 [*]	8	14.06(83.25)	14.07(7.00)	换气过度 [*]	5	11.44(37.71)	11.47(4.76)				
17	尿布性皮炎	4	13.68(34.69)	13.68(5.10)	苍白 [*]	18	10.85(151.14)	10.96(6.88)				
18	新生儿窒息 [*]	5	13.38(44.96)	13.39(5.54)	支气管炎率	10	10.82(79.51)	10.88(5.84)				
19	脊髓出血 [*]	3	12.58(21.18)	12.59(4.03)	嗅觉丧失 [*]	7	10.71(52.22)	10.75(5.11)				
20	精神病性行为	7	12.55(62.49)	12.55(5.96)	多语症 [*]	3	10.62(17.37)	10.63(3.42)				

奥司他韦为婴儿痤疮、热性谵妄、病态人格、出血性小肠结肠炎、睡惊症等,主要涉及SOC为精神病类、皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、各类神经系统疾病等;扎那米韦为热性谵妄、热性惊厥、眼黏膜皮肤综合征、异常行为、梦话,主要涉及SOC为精神病类、各类神经系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病等;帕拉米韦为休克和急性肾损伤,主要涉及血管与淋巴管类疾病和肾脏及泌尿系统疾病。挖掘到药品说明书未提及的ADR,奥司他韦有失眠、上腹痛、攻击、意识丧失、心动过缓等,扎那米韦有意识丧失、意识水平下降、惊厥发作、攻击、激越等。

3 讨论

3.1 奥司他韦 ADE 信号分析

奥司他韦是目前最流行的口服抗流感药物,引起的ADR主要有胃肠道反应、精神异常、皮肤损害等。本研究中奥司他韦检索到的ADE信号最多,涉及SOC也最多,其中发生频次最多的ADR为胃肠道、皮肤、神经系统及精神类ADR,基本与药品说明书一致。除药品说明书中提及的呕吐和出血性小肠结肠炎外,本研究中还检索到上腹痛的ADE信号,且报告数较多。有研究显示,流感患儿使用奥司他韦时除呕吐和腹泻外,腹痛也较常见^[4],故奥司他韦用于患儿时应注意。

本研究结果显示,奥司他韦在精神病类和各类神经

系统疾病发生的ADR种类较多,如异常行为、幻觉、失眠、意识模糊等,这与黎风等^[5]的研究结果一致。流感患者特别是使用奥司他韦治疗的儿童和青少年患者应密切监测预期症状,包括行为异常、谵妄、幻觉、自伤、躁动、焦虑、妄想和精神错乱。该药在日本的临床应用较广,主要用于流感的早期治疗和预防,但由于出现了大量青少年自残、异常行为和死亡的报告,日本于2007年3月发布了关于使用奥司他韦的警告,但FDA对日本和美国关于2005年8月至2006年6月使用奥司他韦致神经系统ADE报告^[6]的分析结果未显示奥司他韦与神经系统ADE信号存在密切相关。除以上神经系统ADE信号外,还检索到病态人格、睡惊症、脊髓出血等ADE信号,但奥司他韦与上述ADR间的相关性仍需进一步验证。

奥司他韦能阻断K^{a+},Na⁺,Ca²⁺通道,可引发心律失常^[7]。虽然药品说明书中提及一般情况下慢性心脏病患者的安全性特征与其他健康成年/青少年的特征相似。但本研究结果显示,心动过缓的ADE信号数和报告数均较多。KARPLUS等^[8]报道了2例可能由奥司他韦致心动过缓的案例;MACLAREN等^[9]的研究表明,心动过缓与心率、年龄、各类神经系统疾病的既往史和流感阳性状态有关。虽然心脏疾病ADR的发生率较低,但一旦发生严重心律失常,可能危及生命。因此,临床医师应密切

监测接受奥司他韦治疗的危重症或有心脏疾病患者的心率。

同时,还检索到奥司他韦致新生儿呼吸性酸中毒、闭塞性细支气管炎、呼吸衰竭等呼吸系统 ADE 信号。LI 等^[10]的研究表明,使用奥司他韦与发生急性呼吸窘迫综合征和呼吸衰竭有关,18~64岁及大于64岁的患者使用奥司他韦会增加呼吸系统 ADR 的发生风险,但这些 ADR 和奥司他韦的相关性仍需进一步验证。

3.2 扎那米韦 ADE 信号分析

扎那米韦为全球首个上市的 NAIs,其有效性及安全性较奥司他韦高,但其口服生物利用度很低($<5\%$)^[11],可能是由于扎那米韦易溶于水,易通过肾脏排出,故其作为一种吸入制剂被应用。扎那米韦出现精神病类和各类神经系统疾病的 PT 数和 ADE 信号报告数最多,除药品说明书中提及的咳嗽、哮喘、支气管痉挛等 ADR,还有换气过度等未提及的 ADR。有研究显示,有/无潜在呼吸道疾病的患者使用扎那米韦后出现了严重的支气管痉挛,包括死亡^[12],故不推荐扎那米韦用于治疗有呼吸道疾病或潜在呼吸道疾病(如哮喘、慢性阻塞性肺疾病)患者的流感。此外,还有少数患者出现了皮肤反应如史蒂文斯-约翰逊综合征、药疹等,以及免疫系统疾病如过敏性休克、类速发严重过敏反应等。

3.3 帕拉米韦 ADE 信号分析

帕拉米韦作为全球首个用于甲型和乙型流感的静脉制剂,具有半衰期长、起效快、作用时间长的特点。且对于吞咽困难患者(如儿童和老年人),静脉滴注帕拉米韦比口服奥司他韦更有优势。该药于2010年在日本和韩国上市,于2013年在中国上市,于2014年在美国上市^[13]。有研究表明,帕拉米韦与奥司他韦引起的 ADR 发生率及严重 ADR 发生率无显著差异,且研究过程中严重 ADR 较少,多表现为恶心呕吐、腹泻等一般 ADR^[14]。本研究中检索到有关帕拉米韦的 ADE 报告只有46份,且只检索到休克和急性肾损伤2个 ADE 信号,这可能是由于报告数较少产生了信息偏倚。

3.4 小结

本研究中对 FAERS 中3种 NAIs 的 ADE 报告的分析发现,部分 ADE 信号与药品说明书一致,也有药品说明书未提及但信号较强的 ADR。3种 NAIs 的 ADE 报告数排名前20位的 PT 主要涉及精神病类、胃肠系统疾病、各类神经系统疾病等 SOC,其中各类神经系统疾病的 ADR 最常见,临床应用时需密切监测,以保障患者的用药安全。但本研究存在如下局限性:1)FAERS 为自发呈报系统,可能存在漏报、错报等问题^[15],基于数据库报告计算出的 ADE 报告比例并不能作为真实的 ADR 发生率;2)得到的 ADE 信号仅代表药物-ADR 在统计学上有关联,即该 ADR 可能为所关注药物的有关 ADR,

但关联性尚不能确定,也不能排除原有疾病及其恶化对 ADR 的影响^[16],且 PT 的报告数较少,有假阳性风险,仍需进一步研究以确认;3)该系统收集的药品为美国上市药品,一些目前只在中国上市的药品的 ADR 数据很难获得,同时上报国家多为欧美国家,研究结果是否适用于中国人群还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 元科阳,廖洪梅,李东林. 神经氨酸酶抑制剂类抗流感病毒药物的研究进展[J]. 抗感染药学,2022,19(7):938-942.
- [2] 侯凌欣. 流感神经氨酸酶抑制剂奥司他韦及帕拉米韦衍生物的设计、合成与活性评价[D]. 济南:山东大学,2022.
- [3] ZHAO - WONG CA,朱丽琳. 监管活动医学词典术语集简介与应用[J]. 中国药物警戒,2022,19(1):74-78.
- [4] 何春卉,刘纯义,林广裕,等. 多中心、随机、开放性评价磷酸奥司他韦颗粒剂治疗儿童流感疑似病例的有效性及其安全性[J]. 中华儿科杂志,2017,55(6):462-467.
- [5] 黎 风,彭 媛,何 梅,等. 基于 FAERS 数据库的奥司他韦神经精神不良事件数据挖掘研究[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(6):637-641.
- [6] ŚWIETCZYNSKA M, MIROWSKA - GUZEL DM, PINDELSKA E. Antiviral drugs in influenza[J]. Int J Environ Res Public Health,2022,19(5):3018-3047.
- [7] 潘晓艳,凌 峰. 奥司他韦不良反应的研究进展[J]. 中国医药,2023,18(9):1423-1427.
- [8] KARPLUS R, SANSET S, ZAIDENSTEIN R, et al. Suspected oseltamivir - induced bradycardia[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(Suppl 3):e374-e375.
- [9] MACLAREN R, FRANCISCO J, FETTERS M, et al. Oseltamivir - associated bradycardia in critically ill patients[J]. Ann Pharmacother,2021,55(11):1318-1325.
- [10] LI Y, WANG X, LIAO Y, et al. Safety analysis of Oseltamivir and Baloxavir Marboxil after market approval: a pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1):446-458.
- [11] 袁 明,孙 蓉,刘长青,等. 抗流感病毒药物研究进展[J]. 赤峰学院学报(自然科学版),2020,36(12):48-53.
- [12] WILLIAMSON JC, PEGRAM PS. Respiratory distress associated with zanamivir[J]. N Engl J Med. 2000,342(9):661-662.
- [13] MCLAUGHLIN MM, SKOGLUND EW, ISON MG. Peramivir: an intravenous neuraminidase inhibitor[J]. Expert Opin Pharmacother,2015,16(12):1889-1900.
- [14] 何文娟,赵晓娟,孙 倩,等. 帕拉米韦对比奥司他韦治疗流感有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志,2021,30(1):12-18.
- [15] ALOMAR M, TAWFIQ AM, HASSAN N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future[J]. Ther Adv Drug Saf, 2020, 11(1):2042098620938595.
- [16] 吴文宇,唐碧雨,吴建茹,等. FAERS 数据库建设与应用启示[J]. 中国药业,2023,32(17):1-4.

(收稿日期:2023-09-19;修回日期:2024-03-29)