

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)22-0142-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.22.033



基于 OpenFDA 数据库的沙库巴曲缬沙坦不良事件报告信号挖掘与分析

马骁龙, 彭程, 张吉艳, 赵倩, 陈光磊[△]

(中国人民解放军联勤保障部队北戴河康复疗养中心, 河北 秦皇岛 066100)

摘要:目的 促进临床安全使用沙库巴曲缬沙坦。方法 检索美国食品和药物管理局公共数据开放项目(OpenFDA)2015年7月7日至2023年8月2日沙库巴曲缬沙坦药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)法进行风险信号挖掘,并以监管活动医学词典的系统器官分类(SOC)法进行统计与分析。结果 共检索到相关 ADE 报告 97 574 例,发生群体男性较多;老年患者发生比例较高;上报国家以美国最多;一般和严重 ADE 分别占 51.55% 和 48.45%;明确记录转归情况的报告中,25.68% 的患者出现死亡,23.11% 的患者未恢复。共挖掘出 70 个阳性信号,涉及 15 个 SOC,全身性疾病及给药部位各种反应的信号数量最多(16 个),精神疾病、耳及迷路疾病 2 个 SOC 及 31 个风险信号未被药品说明书收录。结论 沙库巴曲缬沙坦常见 ADE 信号与药品说明书基本一致,但还应关注药品说明书中未收录的风险,如肺水肿、胸痛、胸部不适,射血分数下降等,以进一步保证患者的用药安全。

关键词:沙库巴曲缬沙坦;美国食品和药物管理局公共数据开放项目;药品不良事件;信号挖掘

Signal Mining and Analysis of Adverse Event Reports of Sacubitril Valsartan Based on OpenFDA Database

MA Xiaolong, PENG Cheng, ZHANG Jiyuan, ZHAO Qian, CHEN Guanglei

(Beidaihe Rehabilitation and Recuperation Center of Joint Logistic Support Force of the PLA, Qinhuangdao, Hebei, China 066100)

Abstract: Objective To promote the safe use of sacubitril valsartan in clinical practice. **Methods** The adverse drug event (ADE) reports of sacubitril valsartan in the US Food and Drug Administration Public Data Open Project (OpenFDA) from July 7, 2015 to August 2, 2023 were extracted. The risk signals were mined by the reporting odds ratio (ROR) method, and the mined signals were analyzed by the system organ classification (SOC) of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). **Results** A total of 97 574 cases of ADE reports were searched, and the population was mainly male, with a higher proportion of elderly patients; the majority of reporters came from the United States; the general and severe ADEs accounted for 51.55% and 48.45%, respectively; in the reports that the outcome was clearly recorded, 25.68% of patients died, and 23.11% did not recover. A total of 70 positive signals were mined, involving 15 SOCs, with the highest number of signals (16 signals) for general disorders and various reactions at the site of administration; two SOCs (psychiatric disorders, ear and labyrinth disorders) and 31 risk signals were not recorded in the drug instruction. **Conclusion** The common ADE signals of sacubitril valsartan are basically consistent with those in the drug instruction, but we should pay attention to the risks not recorded in the drug instruction (such as pulmonary edema, chest pain, chest discomfort, decreased ejection fraction and so on) to further ensure the patients' medication safety.

Key words: sacubitril valsartan; US Food and Drug Administration Public Data Open Project; adverse drug event; signal mining

沙库巴曲缬沙坦是由脑啡肽酶(NEP)抑制剂沙库巴曲和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)缬沙坦以物质的量 1:1 组成的盐复合物^[1]。沙库巴曲(AHU377)本身不具备药理活性,其进入人体后可被酯酶代谢转化为活性物质 LBQ657,后者可直接抑制 NEP,进而提高利尿钠水平,起到降低血压和保护器官的作用。另一成分缬沙坦则通过对血管紧张素 II 1 型受体(AT1)的抑制,同时起到降低血压和保护器官的作用,二者结合后形成的共晶结构使它们的吸收与消除速率近似,从而进一步发挥协同作用^[2]。其首个口服制剂(商品名诺欣妥/Entresto)于 2015 年由美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,作为全球首个具有口服活性的血管紧张素受

体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)类药物,在心力衰竭、高血压、肺动脉高压等心血管疾病治疗领域发挥了重要作用^[3]。2017 年,该药在我国获批上市,用于治疗成年患者射血分数下降的慢性心力衰竭,从而减少心力衰竭住院和心血管死亡的风险。FDA 公共数据开放项目(OpenFDA)是在 2014 年由 FDA 启动的创新型公众健康项目,公众可以通过该项目提供的应用程序接口(API),获取包括药品不良反应(ADR)在内的大量医疗健康数据^[4]。鉴于当前国内对于沙库巴曲缬沙坦 ADR 研究较少,本研究中借助 OpenFDA 数据库,采用报告比值比(ROR)法对其药品不良事件(ADE)数据信息进行挖掘与分析,以期发现新的潜在不良反应,旨在为临床安全使用

第一作者:马骁龙,男,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学与药物不良反应,(电子信箱)602886007@qq.com。

[△]通信作者:陈光磊,男,硕士,主任医师,研究方向为肾脏病内科,(电子信箱)19242056@qq.com。

该药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以OpenFDA平台为基础,选择FDA不良事件报告系统(FAERS),通过API模块自定义参数和逻辑字段对目标数据进行检索。

1.2 数据收集与筛选

检索时间范围设置为2015年7月7日(上市日期)至2023年8月2日(发稿前数据库最近更新日期),根据药物通用名(Sacubitril / Valsartan)和商品名(Entresto)进行检索,并根据相应字段对报告年度、患者年龄、性别、上报人职业、上报国家、ADE类型进行检索。

1.3 数据分析

FAERS中各项数据采用监管医学活动词典(Med-DRA)24.1版中ADR术语集的系统器官分类(SOC)和首选语(PT)进行描述和分类^[5]。采用比例失衡法^[6]中的ROR法评估^[7]。基于比例失衡法四格表(见表1)筛选潜在ADE信号,当目标药物目标ADE报告数 $a \geq 3$,同时ROR检测阈值的95%置信区间CI下限 > 1 时,表明该可疑信号为阳性,且ROR值越大代表ADE信号强度越高。ROR值计算公式: $ROR = ad / bc$, $ROR95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$ 。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality measure

药品类别	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>

2 结果

2.1 ADE 报告分布

共获得ADE报告11 155 584份,其中沙库巴曲缬沙坦有关报告97 574份(0.87%)。年度报告数量自2015年上市起逐年升高,2020年报告数量略微降低,2021年起又出现快速增长。ADE年度报告分布见图1。

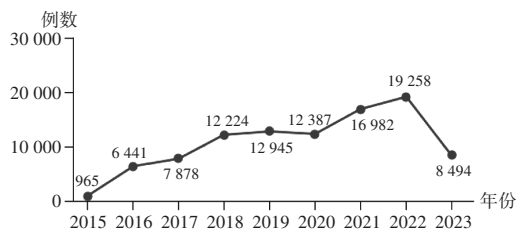


图1 ADE年度报告分布

Fig. 1 Annual distribution of ADE reports

2.2 ADE 报告的基本信息

97 574份ADE报告中,男性患者多于女性患者(60.06%比39.94%);30 213例报告详细记录了患者年龄,以65岁及以上为主。上报人大多为消费者或非健康

专业人士(68.71%)。上报国家以美国居多(52.17%)。一般ADE和严重ADE分别占51.55%和48.45%。明确记录ADE转归情况的报告中,25.68%死亡,23.11%未恢复。详见表2(其中“严重”含住院、残疾、危及生命、死亡及其他严重事件)。

表2 沙库巴曲缬沙坦ADE报告的基本信息($n = 97\ 574$)

Tab. 2 Basic information of ADE reports of sacubitril valsartan ($n = 97\ 574$)

项目	亚类项目	例数	构成比(%)	项目	亚类项目	例数	构成比(%)
患者性别	男	58 603	60.06	严重程度	英国	945	0.97
	女	32 082	32.88		其他	6 957	7.13
	未知	6 889	7.06		未知	32 555	33.36
患者年龄	<18岁	66	0.07	转归	一般	50 300	51.55
	18~<65岁	11 783	12.08		严重	47 274	48.45
	>65岁	18 364	18.82	死亡	12 161	12.46	
	未知	67 361	69.04	已恢复	12 112	12.41	
上报国家	美国	50 902	52.17	恢复中	11 728	12.02	
	日本	1 983	2.03	未恢复	10 944	11.22	
	德国	1 764	1.81	后遗症	420	0.43	
	法国	1 498	1.54	未知	50 209	51.46	
	菲律宾	970	0.99				

2.3 ADE 阳性信号分析

排名前100的ADE信号中,剔除超药品说明书用药、产品使用问题等无法判断的ADE信号,采用ROR法进行挖掘,共得出70个阳性信号。其中上报数量排名前10的信号见表3,ROR强度排名前10的信号见表4。共涉及15个SOC,以全身性疾病及给药部位各种反应的信号数量最多(16个),精神病类、耳及迷路疾病2个SOC未在药品说明书中收录;31个风险信号未被收录在药品说明书中;详见表5。

表3 信号数排名前10的ADE阳性信号

Tab. 3 Top 10 ADE positive signals with larger quantity

排序	PT	信号数	ROR95%CI下限	排序	PT	信号数	ROR95%CI下限
1	低血压	9 885	13.871	6	咳嗽	6 869	5.802
2	死亡	8 073	2.086	7	体重减轻	4 574	3.804
3	呼吸困难	7 723	3.327	8	难受	3 892	1.877
4	头晕	7 428	3.646	9	心力衰竭	3 681	11.942
5	乏力	7 293	2.036	10	乏力	3 194	1.989

表4 ROR值排名前10的ADE阳性信号

Tab. 4 Top 10 ADE positive signals with higher ROR value

排序	PT	信号数	ROR95%CI下限	排序	PT	信号数	ROR95%CI下限
1	清噪动作	126.268	116.782	6	低血压	13.871	13.565
2	射血分数下降	40.784	38.787	7	心力衰竭	11.942	11.537
3	体重波动	21.495	20.062	8	血压降低	10.06	9.653
4	血钾升高	21.36	20.084	9	听力减退	9.353	8.938
5	体位性头晕	15.023	13.768	10	体液滞留	9.115	8.706

表5 各系统器官分类的信号数及 ADE 信号

Tab. 5 Number of signals in each SOC and ADE signal

SOC	信号数	ADE信号(ROR 95%CI下限,报告数量)
全身性疾病及给药部位各种反应	16	体液滞留(8.706,2.000);肺水肿*(4.19,791);疾病(2.457,1.098);水肿(2.387,535);周围水肿(2.337,925);胸痛*(2.143,1.583);周围肿胀(2.078,1.939);死亡(2.038,8.073);感受异常(1.998,2.347);疲乏(1.998,7.293);无力(1.920,3.194);肿胀(1.786,877);难受(1.817,3.892);胸部不适*(1.628,758);全身状况恶化(1.106,572)
各类检查	11	射血分数下降*(38.787,2.095);体重波动*(20.062,967);血钾升高(20.084,1.214);血压降低(9.653,2.518);心率下降*(5.024,879);血肌酐升高(4.114,1.098);体重减轻*(3.691,4.574);心律失常*(3.348,672);体重增加*(3.178,3.122);心率升高*(2.287,1.003);血压升高*(1.454,1.067)
神经系统疾病	9	体位性头晕(13.768,574);头晕(3.559,7.428);记忆受损*(2.871,1.944);晕厥(2.105,915);遗忘*(1.956,555);意识丧失*(1.777,941);步态障碍*(1.550,1.421);失眠(1.113,1.370);嗜睡(1.072,1.016)
心脏器官疾病	7	心力衰竭(11.537,3.681);充血性心力衰竭*(6.187,1.270);心脏病(5.888,2.142);心肌梗死*(4.908,2.293);房颤*(3.946,1.677);心搏骤停*(2.017,649);心悸(1.264,682)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	5	清嗓动作*(116.782,1.331);咳嗽(5.658,6.869);运动性呼吸困难(3.466,585);呼吸困难(3.250,7.723);流涕(2.216,728)
肾脏及泌尿系统疾病	4	肾脏疾病(4.137,920);尿频*(3.90,737);肾损伤(3.094,1.255);肾功能衰竭(1.766,1.161);急性肾衰竭(1.109,1.130)
代谢及营养类疾病	3	高钾血症(5.381,791);糖尿病*(3.239,997);脱水*(1.773,990)
肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	关节炎(1.293,512);关节肿胀(1.126,702);背痛(1.001,1.122)
血管与淋巴管类疾病	3	低血压(13.565,9.885);脑血管意外*(2.589,1.542);高血压*(2.191,2.007)
精神疾病*	2	应激*(2.132,726);意识错乱*(1.087,802)
感染及侵袭类疾病	2	鼻咽炎(1.743,1.544);COVID-19*(1.591,1.773)
耳及迷路疾病*	1	听力减退*(8.938,2.059)
免疫系统疾病	1	血管性水肿(2.833,584)
眼器官疾病	1	视觉损害(1.555,984)
各类损伤、中毒及操作并发症	1	跌倒(1.490,2.255)

注:*表示未收录于最新药品说明书。

Note:* indicates that the SOC or ADE signal is not recorded in the latest drug instruction.

3 讨论

本研究中基于 OpenFDA 对沙库巴曲缬沙坦的 ADE 报告数据进行分析和提取,报告例次呈逐年增加的特

点,这与全球心血管疾病发病率不断升高^[8],以及沙库巴曲缬沙坦列入治疗心力衰竭、原发性高血压等一线用药^[9],用药量增加有关。患者以男性居多,年龄以 65 岁及以上较多,可能与疾病谱及代谢能力下降有关^[10]。ADE 报告以美国、日本及欧洲发达国家等上报为主,这与 OpenFDA 数据库的数据主要来源于上述地区有关。在 ADE 的严重程度和转归方面,严重 ADE 占比达 48.45%,并且统计有转归情况的报告中死亡占比为 12.46%。因此,临床应高度关注用药后的反应,及时给予相应的解救措施减少严重 ADE 的发生。

药品说明书中记载的常见 ADR 如低血压、血钾升高、头晕、咳嗽等均被挖掘出来,说明本研究的阳性信号灵敏度较可靠。需指出的是,风险信号异常强烈的清嗓动作虽未被最新药品说明书记载,但其有可能为血管性水肿呼吸道受累的表现^[11]。

ADE 阳性信号共涉及 15 个 SOC,数量排名前 3 的 SOC 依次为是全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查和神经系统疾病。全身性疾病及给药部位各种反应的 ADE 信号个数最多(16 个)。有 2 个 SOC(精神系统疾病、耳及迷路疾病)未被药品说明书提及,涉及应激、意识错乱、听力减退等 ADR。对于沙库巴曲缬沙坦导致的精神、神经系统症状,尚不确定是否为该药对 NEP 的抑制作用,或是其他尚未发现的机制。结合沙库巴曲缬沙坦的临床前研究,实验大鼠出现自发活动、触觉敏感性以及抽搐增多,可能与脑啡肽酶抑制剂引起 β 淀粉样蛋白的沉淀和聚集有关^[12]。有 31 个风险信号未被收录在药品说明书中,其中肺水肿、胸痛、胸部不适、射血分数下降、心力衰竭、心肌梗死等 ADR 虽未在药品说明书中提及,但有可能为原有疾患控制不佳或进展有关的假阳性情况。对于严重影响患者生活质量的 ADR,应首先考虑药物使用的风险与获益,正确识别与处理可能的新的 ADR,从而保证患者的用药安全。低血压、血管性水肿、高钾血症、肾功能损害等 ADR 与说明书中记载的一致。对于低血压,在 2012 年发表的 PARAMOUNT 研究中,沙库巴曲缬沙坦相较于缬沙坦降压作用更强,但二者出现低血压的比例无显著差异^[13]。血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物均可导致血管神经性水肿,一项为期 27 个月的 PARADIGM-HF III 期药物临床试验中,对 8 442 例患者进行了血管性水肿 ADR 的监测,发现沙库巴曲缬沙坦组血管性水肿的发生率为 0.45%,与依那普利组的 0.24% 无显著差异($P=0.13$)^[14]。由于沙库巴曲缬沙坦与 ACEI 类药物均可导致血管性水肿风险,心衰治疗指南中建议避免同时使用两类药物,且两者之间的转换时间间隔不得少于 36 h。肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(RAASi)均可能

导致高钾血症,高钾血症会导致患者心率失常和死亡风险升高,但欧洲心脏病学会心力衰竭协会欧洲观察性研究计划(ESC-HFA-EORP)心力衰竭长期注册研究表明,RAASi使用不足导致的心力衰竭不良结局风险高于其导致心律失常作用的风险^[15]。因此《中国心力衰竭患者高钾血症管理专家共识》中指出,除非血钾超过6.5 mmol/L或出现高钾血症相关危急状况,否则不建议停用此类药物,建议使用降钾药物保持血钾平稳下足量应用于RAASi^[16]。肾功能损害是由于RAASi类药物可导致血肌酐的增加及肾小球滤过率降低,法国一项研究^[17]发现,沙库巴曲缬沙坦导致的肾损伤发生率占全部ADR的39.2%,因而其导致肾功能损害的风险可能被低估。对于重度肾功能损害的患者,由于缺乏临床研究,推荐起始剂量为50 mg(每日2次),并严密监测肾功能^[18]。

本研究尚存在一定的局限性。首先,OpenFDA中的ADE数据为自发呈报,上报人有很大比例为非专业人士,上报数据的质量参差不齐,而且该数据库仅能查询规定的字段结果,而不能对每一例报告的详情进行查询,导致结果存在一定偏倚。其次,报告数据主要来源于欧美国家、日本等,缺少来自我国的数据,因而分析结果是否适用于我国人群还需要进一步研究探讨。此外,ROR法得到的阳性信号是基于统计学对ADR进行的分析,可能会存在假阳性的情况,如本研究挖掘出的很多信号无法判断是否为ADR或与患者原发疾病有关。其生物关联性尚需大规模的临床研究加以验证。尽管如此,本研究仍为沙库巴曲缬沙坦提供了真实世界研究的安全性数据补充,为临床安全用药提供了参考。

参考文献

- [1] AYALASOMAYAJULA S, LANGENICKEL T, PAL P, et al. Erratum to: Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril / Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor - Nephilysin Inhibitor[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2018, 57(1):105 - 123.
- [2] PINTO G, TONDIL, GEMMA M, et al. Real - life indications to sacubitril / valsartan treatment in patients with chronic systolic heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(5):301 - 306.
- [3] ANSARA AJ, KOLANCZYK DM, KOEHLER JM. Nephilysin inhibition with sacubitril / valsartan in the treatment of heart failure: mortality bang for your buck [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(2):119 - 127.
- [4] KASS - HOUT TA, XU Z, MOHEBBI M, et al. OpenFDA: an innovative platform providing access to a wealth of FDA's publicly available data[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2016, 23 (3): 596 - 600.
- [5] CARNOVALE C, MAZHAR F, POZZI M, et al. A characterization and disproportionality analysis of medication error related adverse events reported to the FAERS database [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(12): 1161 - 1169.
- [6] DUMOUCHEL W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA Spontaneous Reporting System[J]. *American Statistician*, 1999, 53(3):177 - 190.
- [7] 任经天,王生锋,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.
- [8] CIEZA A, CAUSEY K, KAMENOV K, et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2021, 396(10267):2006 - 2017.
- [9] HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA / ACC / HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79 (17):e263 - e421.
- [10] VICENT L, MENDEZ - ZURITA F, VINOLAS X, et al. Clinical characteristics of patients with sustained ventricular arrhythmias after sacubitril / valsartan initiation [J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(1):136 - 142.
- [11] MCMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS, et al. Angiotensin - nephilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993 - 1004.
- [12] BEJAN - ANGOULVANT T, GENET T, VRIGNAUD L, et al. Three case reports of involuntary muscular movements as adverse reactions to sacubitril / valsartan [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(5):1072 - 1074.
- [13] SOLOMON SD, ZILE M, PIESKE B, et al. The angiotensin receptor nephilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double - blind randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1387 - 1395.
- [14] SHI V, SENNI M, STREEFKERK H, et al. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril / valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM - HF study [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 264: 118 - 123.
- [15] ROSSIGNOL P, LAINSCAK M, CRESPO - LEIRO MG, et al. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin - angiotensin - aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC - HFA - EORP Heart Failure Long - Term Registry [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8):1378 - 1389.
- [16] 中国医师协会心血管内科医师分会心力衰竭学组,中国心力衰竭患者高钾血症管理专家共识工作组. 中国心力衰竭患者高钾血症管理专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(42):3451 - 3458.
- [17] MOULIS F, ROUSSEAU V, CHEBANE L, et al. Serious adverse drug reactions with sacubitril / valsartan Entresto: a French pharmacovigilance survey [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(7):983 - 984.
- [18] TYLER JM, TEERLINK JR. The safety of sacubitril - valsartan for the treatment of chronic heart failure [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(2): 257 - 263.

(收稿日期:2023 - 11 - 19;修回日期:2024 - 06 - 19)