

引用本文:王育苗,李睿.伊伐布雷定的不良反应信号挖掘与评价[J].安徽医药,2021,25(8):1693-1696.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.08.051.



◇ 药物警戒 ◇

伊伐布雷定的不良反应信号挖掘与评价

王育苗,李睿

作者单位:天津市滨海新区中医医院药学科,天津300450

摘要: 目的 利用美国食品药品监督管理局公共数据开放项目(openFDA)检索伊伐布雷定的不良反应信号并进行评价,为临床用药提供参考。方法 采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)与比例报告比值法(PRR)对美国FDA不良事件报告系统(FAERS)中自2015年4月15日至2020年11月17日的报告进行关于伊伐布雷定的数据挖掘。结果 使用ROR法和PRR法共得到63个信号,其中35个信号的不良反应未在伊伐布雷定的说明书中出现。结论 挖掘和评价基于FAERS数据库获得的伊伐布雷定不良反应相关信号,可为其临床的合理应用提供依据。

关键词: 药物相关性副作用和不良反应; 药物副反应报告系统; 伊伐布雷定; 信号挖掘

Signal detection and evaluation of adverse reactions induced by ivabradine

WANG Yumiao, LI Rui

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Binhai New Area Hospital of TCM, Tianjin, Tianjin 300450, China

Abstract: **Objective** To detect and evaluate the signal of adverse drug reactions of ivabradine from the FDA public data program (openFDA), so as to provide references for the rational use of this drug in clinical practices. **Methods** Disproportionality analysis with reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) was used to detect ADR signals of lenvatinib reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from April 15, 2015 to November 17, 2020. **Results** Totally 63 ADR signals were obtained by both ROR and PRR method, 35 of which not shown in the specification and label instruction of ivabradine. **Conclusion** The analysis of data in FAERS may provide ADR signals of ivabradine, and guidance for rational clinical use.

Key words: Drug-related side effects and adverse reactions; Adverse drug reaction reporting systems; Ivabradine; Signal mining

伊伐布雷定是第一个选择特异性窦房结 I_c 通道阻滞剂,具有降低心率的作用^[1],循证医学证据显示,伊伐布雷定不仅可以改善心衰病人的症状和预后,还能提高其生活质量^[2-3]。2015年4月,伊伐布雷定获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于慢性心衰的治疗,以减少因心衰恶化而住院的风险,并于2015年4月29日在中国上市(批号H20150217)。但由于其上市时间短,临床使用经验有限,因此对其不良反应的监测及安全性的评价尤为重要。

美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库是一个自发报告系统(spontaneous reporting system, SRS),每年可收到约150万份关于药品和医疗设备的不良事件信息报告,反映真实世界的大量数据。2014年6月,美国启动美国食品药品监督管理局公共数据开放项目(openFDA)计划,旨在面向公众开放健康数据库。openFDA基于搜索的应用程序接口(application programming interface, API)收集数据,使得开发者能够像搜索引擎一样通过文本字符进行检索,获得FDA

数据库中的公共信息资源。OpenVigil FDA是一种药物警戒分析工具,使用openFDA在线界面从FAERS数据库中访问美国和国际药物警戒数据,从而使药物警戒结果直接应用于实际临床问题。通过对药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)信号的检测可早期发现临床药物的安全性问题及潜在风险。本研究旨在利用数据挖掘技术对伊伐布雷定进行ADR信号检测,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 数据来源于openFDA平台,其ADE(Drug adverse events)原始数据由FAERS导入,且所有数据以《ICH国际医学用语词典》(MedDRA)的首选语(PT)进行编码统计。本研究提取FAERS数据库2015年4月15日至2020年11月17日接收的伊伐布雷定的ADR报告并进行信号挖掘分析。

1.2 数据检索 本研究数据提取采用OpenVigilFDA分析工具,高效且准确地通过应用程序接口直接获取OpenFDA数据库中结构化的ADR报告信息^[4]。以“receivedate”字段限制检索时间,“ivabra-

dine”为检索词在“Drugname”字段中检索,排除重复和信息不完整的报告,得到目标药物为首要怀疑药物的ADR报告。

1.3 信号检测方法 比值失衡测量法是目前国内外ADR监测工作中最为广泛应用的数据挖掘算法,其中每个信号表示药物与不良事件或药物相关不良事件之间的统计学关联,主要包括ROR法、PRR法、综合标准法(MHRA)、贝叶斯伽马泊松分布缩减法(MGPS)等^[5]。本研究综合利用较高灵敏度的ROR法和PRR法,以比例失衡法四格表^[6]为基础,利用Microsoft Excel(2010)进行相关统计分析完成。警戒信号检测标准为:(1) $a \geq 3$ 。(2) ROR、PRR 95%CI下限>1 提示生成1个可疑信号。

2 结果

2.1 伊伐布雷定不良事件报告基本信息 从FAERS数据库获得的数据经过处理后得到总的ADR报告数为7 224 956份,以伊伐布雷定为首要怀疑药物的目标ADR报告数为3136份。数据显示,上报国家主要集中于美国(55.99%),其次是英国、意大利。在性别比例上,男性(49.01%)略高于女性(33.86%),但目前尚未有相关文献探讨性别对伊伐布雷定ADR发生的影响,仍需进一步证实,且有部分性别未知(17.12%),也可能对男女比例有所影响。值得注意的是,本次所提取的报告中,年龄(54.43±19.29)岁,ADR发生率最高的并没有集中于老年病人(≥65岁),而是以中青年(18~65岁,43.34%)为主,这可能与伊伐布雷定的心率调节机制相关,临床使用时需要提高警惕。上报国家、病人性别与年龄等基本信息见表1。

2.2 ADR信号挖掘结果 将从FAERS数据库获得的数据经ROR法、PRR法均检测出完全重合的伊伐布雷定ADR信号63个,去除考虑本身治疗无效引起的信号,如药物剂量遗漏等11个信号后,共挖掘出52个信号。频次靠前的ADR信号是呼吸困难(209次)、头晕(157次)和低血压(156次);信号较强的是心动过速(ROR 95%CI 54.04, PRR 95%CI 52.88)、视力模糊(ROR 95%CI 30.72, PRR 95%CI 30.35)、迷惘状态(ROR 95%CI 16.76, PRR 95%CI 16.66),临床使用时需要引起注意。见表2。

2.3 ADR累及系统/器官及其临床表现 将上述筛选后有信号的PT按照其临床表现进行分组,同时与药物说明书中列出的ADR进行对比,其中35个是说明书中未列出的新的ADR信号。ADR累积系统主要体现在神经系统疾病(23.08%)、全身性疾病及给药部位各种反应(19.23%)、心脏器官疾病(19.23%)等。见表3。

表1 伊伐布雷定不良事件报告的基本信息

信息	报告例数/例	构成比/%
性别		
男	1 537	49.01
女	1 062	33.86
未知	537	17.12
年龄		
<18岁	59	1.88
18~65岁	1 359	43.34
65~85岁	747	23.82
>85岁	56	1.79
未知	915	29.18
报告国家(前六)		
美国	1 756	55.99
英国	419	13.36
意大利	114	3.64
法国	113	3.60
德国	87	2.77
西班牙	84	2.68

3 讨论

中国心血管疾病的患病率及死亡率一直处于上升阶段,成为重大的公共卫生问题^[7]。心率增快是心血管疾病的独立危险因素,是心衰治疗的重要靶点^[8]。伊伐布雷定被国内外指南^[9-10]一致推荐用于射血分数降低的心衰病人的治疗,作为心率管理的主要药物。

目前,由于伊伐布雷定上市时间短,国内对其不良反应的报道非常有限,临床经验较为欠缺。SHIFT研究(伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭预后研究)中国亚组,共纳入6 558例(年龄≥18岁,窦性心律,静息心率≥70次/min,左心室射血分数≤35%)有症状的慢性心衰病人,其数据分析显示^[11],伊伐布雷定最常见的ADR为闪光现象和心动过缓。基于此,2020版伊伐布雷定临床应用中国专家共识^[12]中又指出其ADR呈剂量依赖性,而对更多具潜在风险的ADR则没有进行较为详尽的描述。因此,挖掘伊伐布雷定的ADR信号,对于临床安全合理用药具有重要意义。

3.1 新的ADR信号 新的ADR信号症状表现主要涉及神经系统疾病、心脏器官疾病、全身性疾病及给药部位各种反应(7个)、呼吸系统、胸及纵膈疾病(4个)、代谢及营养类疾病(3个)等。其中,血清素综合征、急性肾损伤等为严重的ADR,临床使用时应注意监测。

神经系统疾病挖掘出的新的ADR信号最多,提示伊伐布雷定在使用过程中,不要忽视神经系统相关ADR。但迄今,国内外文献尚无有关伊伐布雷定导致的精神系统ADR风险状况的系统性分析,仅有文献个案报道显示服用伊伐布雷定出现自杀未

表2 伊伐布雷定 ADR 的发生频次 PT 排序和信号强度前 20 位排序

编号	发生频次降序排列				信号强度降序排列			
	PT	例数	95%CI (ROR)	95%CI (PRR)	PT	例数	95%CI (ROR)	95%CI (PRR)
1	呼吸困难	209	2.60	2.60	心动过速	60	54.04	52.88
2	头晕	157	2.13	2.13	视力模糊	43	30.72	30.35
3	低血压	156	5.60	5.59	迷惘状态	30	16.76	16.66
4	疲劳	122	5.34	5.33	自杀未遂	32	13.90	13.83
5	胸痛	114	10.42	10.38	胸部不适	29	10.81	10.76
6	不适	96	3.97	3.96	液体滞留	26	9.75	9.71
7	头痛	91	5.39	5.38	周围水肿	67	9.06	9.04
8	心动过缓	81	6.18	6.16	心室颤动	31	8.71	8.68
9	晕厥	80	10.59	10.54	高血压	38	8.64	8.61
10	急性肾损伤	74	5.30	5.29	晕厥	80	8.48	8.45
11	死亡	74	2.21	2.21	缺血性中风	25	7.70	7.68
12	周围水肿	67	12.43	12.37	胸痛	114	7.09	7.07
13	肺炎	63	4.90	4.89	食欲下降	33	6.33	6.32
14	心动过速	60	70.03	68.03	代谢性酸中毒	25	5.54	5.53
15	感觉异常	56	4.69	4.68	血肌酐升高	26	5.37	5.36
16	腹泻	55	1.37	1.37	多汗症	34	5.22	5.22
17	慢性心力衰竭	47	2.44	2.44	尖端扭转性心动过速	44	5.03	5.02
18	体重增加	46	1.74	1.74	眩晕	34	4.95	4.94
19	尖端扭转性心动过速	44	7.24	7.22	心动过缓	81	4.87	4.86
20	视力模糊	43	41.61	40.90	低血压	156	4.77	4.76

表3 ADR 事件累及器官/系统及临床表现

系统/器官	不良反应	个数	比例
神经系统疾病	迷惘状态(30)*、自杀未遂(32)*、晕厥(80)、抑郁(32)*、头晕(157)、嗜睡(36)*、头痛(91)、缺血性中风(25)*、血清素综合征(31)*、眩晕(34)*、感觉异常(56)*、焦虑(25)*	12	23.08
全身性疾病及给药部位各种反应	不适(96)、疲劳(122)、体重增加(46)*、一般身体健康恶化(27)*、疼痛(30)*、四肢疼痛(27)*、过敏(24)、循环衰竭(25)*、挫伤(26)*、死亡(74)*	10	19.23
心脏器官疾病	心动过速(60)*、心室颤动(31)*、充血性心肌病(29)*、心率下降(34)、尖端扭转性心动过速(44)*、心动过缓(81)、心绞痛(38)*、射血分数降低(26)*、充血性心力衰竭(37)*、慢性心力衰竭(47)*	10	19.23
呼吸系统、胸及纵膈疾病	肺水肿(44)*、呼吸困难(209)、肺炎(63)*、胸部不适(29)*、胸痛(114)*	5	9.62
胃肠系统疾病	腹泻(55)、呕吐(41)、食欲下降(33)*	3	5.77
血管与淋巴管类疾病	高血压(38)、低血压(156)、周围水肿(67)	3	5.77
代谢及营养类疾病	高钾血症(34)*、代谢性酸中毒(25)*、液体滞留(26)	3	5.77
肾脏及泌尿系统疾病	血肌酐升高(26)、急性肾损伤(74)*	2	3.85
皮肤及皮下组织类疾病	荨麻疹(24)、多汗症(34)*	2	3.85
血液及淋巴系统疾病	贫血(41)*	1	1.92
眼部疾病	视力模糊(43)	1	1.92

注:标注*者为说明书未描述的不良反应,括号内为例数,个数为不良反应名称的个数。

遂^[13],睡眠质量差、连续噩梦^[14]等,且发生率、机制等尚无定论,有待更多循证依据为临床提供参考。

3.2 强烈信号 经过 ROR 法和 PRR 法计算,伊伐布雷定得到的最强烈信号为心动过速,另外还出现尖端扭转性心动过速及心动过缓等心率不稳定的信号,提示临床在伊伐布雷定应密切注意心率的监测。进一步挖掘 ADR 信号,发现 63 份心动过速

ADR 信号中,男 16 例(25.81%),女 39 例(69.90%),性别不详 7 例。年龄最小 22 岁,最大 79 岁,年龄不详 15 例。青年(18~44 岁)8 例(12.90%),中年(45~64 岁)8 例(12.90%),老年(65~85 岁)6 例(8.68%)。因此,建议中青年女性病人,在给予伊伐布雷定治疗时更应关注心动过速的发生情况,并给予及时处理。多项病例报道其引起严重 ADR 尖端扭转性心

动过速^[15-17],其原因可能与药物相互作用(联用阿奇霉素、地尔硫卓等)相关。伊伐布雷定经CYP3A4代谢,易与CYP3A4的抑制剂和诱导剂发生相互作用,因此使用时应避免与该类药物联用,增加ADR风险。也不宜与心脏毒性药物协同使用,需引起重视。其作用机制可能与伊伐布雷定阻断快速延迟整流钾电流(I_{Kr}),延长动作电位持续时间相关^[18]。

此外,两个未在说明书中收录,但是强度排名靠前的ADR信号是:迷惘状态(强度排名第三)和自杀未遂(强度排名第四),也提示临床应优先考虑是由伊伐布雷定造成的,提高警惕。

3.3 研究的局限性 本文筛选数据时样本较大,但仍有一定的局限性。首先,FAERS数据库的信息由药品生产企业、医护人员、病人等各类人群自发上报,没有进行系统的不良反应关联性评价,上报可能会出现信息不完整、报告不规范等问题。其次,虽然同时使用了PRR法和ROR法进行计算并提高阈值,筛选出重叠的信号,仍不能避免假阳性信号。且信号检测结果只能代表药物与不良反应之间可能有一定的关联性,而非存在必然的因果关系,其因果关系的确定还需要进行进一步的评估和验证。

4 小结

本文通过OpenVigilFDA分析工具挖掘FAERS数据库得到伊伐布雷定的ADR信号,发现了神经系统疾病、脏器器官疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等新的ADR,同时提示了一些较强的ADR信号,在一定程度上弥补了药品上市前临床试验的不足,也为临床的合理用药提供了参考。提示临床医师及药师:①熟悉伊伐布雷定可能发生的不良反应及应对措施,时刻保持高度警惕,尤其是严重ADR及可能发生的新的ADR,进行预防、快速发现及合理治疗。②对高风险人群,中青年病人、精神病史者等,警惕潜在的ADR,为病人制定个体化、精细化的治疗方案。③数据挖掘过程中涉及的一些待考究问题为我们提供了一些新的研究思路。生产厂家发现新的、严重的ADR时,本着“怀疑即报”的原则及时上报国家不良反应网络监测系统,提高伊伐布雷定的安全用药水平,更好地保障公众用药安全,为完善我国药物警戒信息的工作添砖加瓦。广大病人也应密切关注用药后身体状况,不适随诊,谨防ADR的发生。

参考文献

[1] KORUTH JS, LALA A, PINNEY S, et al. The clinical use of ivabradine[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(14): 1777-1784.
[2] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised place-

bo-controlled study[J]. Lancet, 2010, 376(9744): 875-885.
[3] ZACHARIAH D, STEVENS D, SIDOROWICZ G, et al. Quality of life improvement in older patients with heart failure initiated on ivabradine: results from the UK multi-centre LIVE: LIFE prospective cohort study[J]. Int J Cardiol, 2017, 249: 313-318.
[4] BÖHM R, HEHN LVON, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA - inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157753. DOI: 10.1371/journal.pone.0157753.
[5] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796-803.
[6] 胡晓雯, 刘璐, 冉怡雯, 等. 基于FAERS的铂类药物不良事件信号挖掘研究[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(5): 608-616.
[7] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
[8] CUSTODIS F, REIL JC, LAUFS U, et al. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum[J]. J Cardiol, 2013, 62(3): 183-187.
[9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
[10] PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
[11] 胡大一, 黄德嘉, 袁祖贻, 等. 盐酸伊伐布雷定治疗中国慢性心力衰竭患者的有效性及安全性评价: SHIFT研究中国亚组数据分析[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(3): 190-197.
[12] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 伊伐布雷定临床应用中国专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2020, 4(2): 84-91.
[13] GÓMEZ CASAL V, LAGE CENDON L, LAGO PRECIADO G, et al. Ivabradine poisoning with suicide intention [J]. Med Intensiva, 2015, 39(9): 577-579.
[14] LAPPEGÅRD KT, NORDMO E. Ivabradine and nightmares: a previously unreported adverse reaction[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(12): 1313-1314.
[15] JANG JH, KWON SW, LEE MJ, et al. Ivabradine-induced torsades de pointes in patients with heart failure reduced ejection fraction[J]. Int Heart J, 2020, 61(5): 1044-1048.
[16] COCCO G, JERIE P. Torsades de pointes induced by the concomitant use of ivabradine and azithromycin: an unexpected dangerous interaction[J]. Cardiovasc Toxicol, 2015, 15(1): 104-106.
[17] MITTAL SR. Slow junctional rhythm, QTc prolongation and transient torsades de-pointes following combined use of Ivabradine, diltiazem and ranolazine[J]. J Assoc Physicians India, 2014, 62(5): 426-427.
[18] PERISSINOTTI L, GUO J, KUDAIBERGENOVA M, et al. The pore-lipid interface: role of amino-acid determinants of lipophilic access by ivabradine to the hERG1 pore domain[J]. Mol Pharmacol, 2019, 96(2): 259-271.

(收稿日期: 2020-12-22, 修回日期: 2021-02-14)