·药物安全与合理应用·

奥氮平安全警戒信号的大数据挖掘与分析

朱秀清,胡晋卿,邓书华,谭亚倩,王占璋,卢浩扬,倪晓佳,李　璐,张　明,尚德为,温预关
(广州医科大学附属脑科医院/广州市惠爱医院药学部,广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心,广州 510370)

[摘要] **目的:** 基于大数据挖掘分析奥氮平上市后安全警戒信号,为临床合理用药提供参考。**方法:** 利用美国FDA公共数据开放项目(openFDA)调取FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库自2004年1月以来收集的奥氮平药物不良事件(ADE)报告,采用报告比值比法(ROR)检测信号,以其95%置信区间下限(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$)>1提示有安全警戒信号,比较奥氮平和其他抗精神病药(包括喹硫平、氯氮平、利培酮、帕利哌酮、阿立哌唑、齐拉西酮、氯丙嗪、奋乃静、氟哌啶醇)与警戒信号的比例失衡分析结果,以相对报告比(RRR)最大提示其与该警戒信号最相关。**结果:** 共提取得到的11 171 211份ADE报告中,以奥氮平为怀疑药物的ADE报告27 705份,其中以精神疾病分类的ADE报告数与信号数最多,>1 000例的ADE信号有药物毒性、药物无效、药物相互作用、体重增加、嗜睡、自杀死亡、过量和恶性综合征(NMS)。ROR法检测数量排序前100位ADE信号中有83个安全警戒信号,其中16个在奥氮平最新药品说明书中未提及,以NMS风险信号最高(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 58.227)。氯丙嗪(RRR = 75.271)、氟哌啶醇(RRR = 66.164)与NMS风险相关性均高于奥氮平(RRR = 52.375)。**结论:** 利用openFDA平台对奥氮平的安全警戒信号进行检测分析,可有效为其后续药物警戒工作提供参考。

[关键词] FDA公共数据开放项目;FDA不良事件报告系统;奥氮平;药物不良事件;安全警戒信号;报告比值比法;比例失衡分析;大数据挖掘

[中图分类号] R971　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)01－0087－07

Big data mining and analysis of security alert signals of olanzapine

ZHU Xiu-qing, HU Jin-qing, DENG Shu-hua, TAN Ya-qian, WANG Zhan-zhang, LU Hao-yang, NI Xiao-jia, LI Lu, ZHANG Ming, SHANG De-wei, WEN Yu-guan
(*Department of Pharmacy, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University/Guangzhou Huiai Hospital; Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou* 510370, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the security alert signals of olanzapine after marketing by big data mining, and to provide references for rational clinical drug use. **Methods**: The adverse drug events (ADE) of olanzapine since Jan, 2014 were retrieved based on the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) database utilizing the Open Public Data project of FDA (openFDA). The signals were detected by reporting odds ratio (ROR), and the lower bound of 95% confidence interval (ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$) >1 was regarded as the suggestion of security alert signals. The disproportionality analysis results of alert signals for olanzapine vs. other antipsychotic drugs (including quetiapine, clozapine, risperidone, perphenazine, aripiprazole, ziprasidone,

[基金项目] 广东省省级科技计划资助项目(2019B030316001):精神疾病生物样本库的建立及临床应用;广东省自然科学基金资助项目(2018A0303130074);广州市科技计划项目创新平台建设计划资助项目(201805010009):广州市精神疾病临床转化实验室;广州市医学重点学科资助项目(2017—2019);广州市卫生健康科技资助项目(20201A011047,20202A011016)

[作者简介] 朱秀清,男,主管药师,主要从事临床药学和临床个体化给药研究。联系电话:(020)81268195,E-mail:xiuqingzhu_china@163.com。

[通讯作者] 温预关,男,硕士生导师,主任药师,主要从事临床药动学研究。联系电话:(020)81268389,E-mail:wenyuguande@163.com。

chlorpromazine, perphenazine, and haloperidol) were compared, and the highest relative reporting ratio (RRR) indicated the drug were the most probably related with the alert signal. **Results**: A total of 11 171 211 reports were retrieved, among which there were 27 705 ADE reports that were suspected to be caused by olanzapine. The number of reports and signals referring to psychiatric disorders were the highest. The ADE signals that were above 1 000 cases included toxicity to various agents, drug ineffective, drug interaction, weight increased, somnolence, completed suicide, overdose, and neuroleptic malignant syndrome (NMS). Among the top 100 ADE signals, a total of 83 security alert signals were detected by ROR, among which sixteen alert signals were not mentioned in the latest label of olanzapine, and the NMS showed the highest risk (ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 58.227). The risk relevance of chlorpromazine (RRR = 75.271) and haloperidol (RRR = 66.164) in the case of NMS were both greater than that of olanzapine (RRR = 52.375). **Conclusion**: It can effectively provide reference for future pharmacovigilance work to detect and analyze the security alert signals of olanzapine using openFDA platform.

[**Key words**] openFDA; FDA adverse events reporting system (FAERS); olanzapine; adverse drug events; security alert signals; reporting odds ratio; disproportionality analysis; big data mining

奥氮平是临床广泛使用的二苯二氮䓬类非典型抗精神病药,可用于精神分裂症、躁狂发作、预防双相情感障碍复发及其他精神病性障碍等疾病的治疗[1-3]。奥氮平自 1996 年正式上市以来,已在临床上广泛使用,同时对其不良反应的认识也不断深化,有临床报道的药物不良事件(adverse drug events, ADE)包括锥体外系反应、体重增加、高催乳素血症、癫痫发作、中性粒细胞减少、恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome, NMS)、横纹肌溶解症等[4],但一般多以案例报道或描述性、回顾性分析为主,具有缺乏代表性、数据量不足、提供信息量有限等缺点[5]。

美国 FDA 的大数据信息化基础、共享平台(openFDA)是在 2012 年美国政府提出的"大数据研发与开发计划"背景下于 2014 年 6 月 2 日启动上线的,其以良好的交互式方式,为研究人员、开发人员和公众提供海量数据资源,以便访问和挖掘利用美国 FDA 所积聚的大量医疗健康数据[6],目前国内外已有多种上市后药物基于 openFDA 平台挖掘其药物警戒信号的研究报道,如硫唑嘌呤、他汀类降脂药物及降压药物等[7-9]。但目前尚未有基于 openFDA 的奥氮平安全警戒信号挖掘研究,本研究旨在利用 openFDA 平台进行奥氮平警戒信号的大数据挖掘与分析,从而发现其新的、潜在的 ADE 并评估药物风险,为临床合理用药提供参考。

资料与方法

1 数据来源

OpenFDA 平台包括药品、医疗器械、食品等数据库信息,本研究数据来源于 openFDA 平台中的 ADE 数据库,该 ADE 报告原始数据由美国 FDA 不良事件报告系统(FDA adverse events reporting system, FAERS)导入,FAERS 数据库中 ADE 编码采用的是人用药品注册技术国际协调会议(International Council for Harmonization, ICH)的国际医学用语词典(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA)中的首选术语,其原始报告具有数据结构化、规整程度高、可用信息量大的特点[10]。FAERS 数据库公开数据时间为 2004 年 1 月至今,而 openFDA 平台中的 ADE 数据库更新至 2019 年 12 月 14 日。故本文选取 2004 年 1 月—2019 年 12 月 14 日所有 ADE 报告进行数据挖掘,采用 OpenVigilFDA 分析工具(http://openvigil.sourceforge.net)提取数据,该工具可通过对接应用程序接口直接提取 openFDA 数据库中结构化的 ADE 报告信息,提取效率高而准确[11]。使用药物通用名(generic name)进行检索,检索的抗精神病药物包括奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、氯氮平(clozapine)、利培酮(risperidone)、帕利哌酮(perphenazine)、阿立哌唑(aripiprazole)、齐拉西酮(ziprasidone)、氯丙嗪(chlorpromazine)、奋乃静(perphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)。

2 药物警戒信号检测方法

本研究信号挖掘算法采用比值失衡测量法中的报告比值比法,该方法具有偏倚小、灵敏度高等特点,主要对自发呈报系统进行定量分析,使用广泛[12],其算法基于比值失衡测量 2×2 列联表(见表 1),其中 A,B,C,D 分别对应目标药物目标 ADE、目标药物其他 ADE、其他药物目标 ADE 和其他药物其

他 ADE 的报告数量。报告比值比(reporting odds ratio,ROR)和相对报告比(relative reporting ratio,RRR)的计算公式分别为[11]:$ROR = \frac{A/C}{B/D}$,$RRR = \frac{A \times N}{(A+C) \times (A+B)}$。ROR 的 95% 置信区间下限(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$)为 $ROR\ 95\%\ CI_{Lower\ bound} = e^{\ln ROR - 1.96 \times \sqrt{\left(\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}\right)}}$。

表 1 比例平衡测量所需 2×2 列联表

药物	目标 ADE 报告数量	其他 ADE 报告数量	合计
目标药物	A	B	A + B
其他药物	C	D	C + D
合计	A + C	B + D	N = A + B + C + D

3 风险信号检测标准

本研究中奥氮平的警戒风险信号检测标准为[12]:ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ > 1 且奥氮平发生目标 ADE 的报告数量 > 3,表明奥氮平与该目标 ADE 之间的关联有统计学意义。对奥氮平和其他抗精神病药与警戒信号的比例失衡分析(disproportionality analysis)结果进行比较,通常当某药物的 RRR 值最大,表明该药物最有可能与该警戒信号相关[11]。

结　果

1 奥氮平 ADE 总体分布情况

共提取得到 11 171 211 份 ADE 报告,其中以奥氮平为怀疑药物的 ADE 报告 27 705 份,占全部 ADE 报告的 0.248%。OpenVigilFDA 分析工具默认筛选出前 100 位的 ADE 信号,共涉及 ADE 报告数量为 55 018 条(因每份报告可能存在多个 ADE,故合计数大于报告数)。采用 BioPortal 工具(http://bioportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA)查询各信号对照的 MedDRA 术语集中的系统器官分类(system organ class,SOC),共涉及 15 个 SOC,按照 ADE 信号数量排序,前 5 位 SOC 分别为精神疾病(13 142 例);全身性疾病及给药部位各种反应(10 854 例);神经系统疾病(7 937 例);各类损伤、中毒和手术并发症(6 437 例)和医学检查(3 680 例)。报告数量 > 1 000 例的 ADE 信号是药物毒性(1 646 例)、药物无效(1 623 例)、药物相互作用(1 513 例)、体重增加(1 205 例)、嗜睡(1 133 例)、自杀死亡(1 121 例)、过量(1 091 例)和 NMS(1 009 例)。前 100 位 ADE 信号中,有 23 个 ADE 信号属于奥氮平最新药品说明书中未提及的,见表 2。

表 2 各特定 SOC 分类涉及的奥氮平 ADE 报告数量

SOC 分类中英文名称	报告例数总和	ADE 信号中英文名称(ADE 信号报告例数)
精神疾病(psychiatric disorders)	13 142	嗜睡(somnolence)(1 133);意识模糊(confusional state)(966);精神障碍(psychotic disorder)(840);焦虑(anxiety)(838);企图自杀(suicide attempt)[a](808);药物滥用(drug abuse)(729);抑郁(depression)[a](701);失眠(insomnia)(673);攻击性(aggression)(624);自杀观念(suicidal ideation)[a](609);精神分裂(schizophrenia)(516);谵妄(delirium)(504);故意自我伤害(intentional self-injury)[a](437);构音障碍(dysarthria)(419);幻想(delusion)(417);幻觉(hallucination)(411);异常行为(abnormal behaviour)(397);躁狂(mania)(395);幻觉,幻听(hallucination, auditory)(385);静坐不能(akathisia)(367);定向障碍(disorientation)[a](358);紧张症(catatonia)[a](333);精神创伤(mental impairment)(282)
全身性疾病及给药部位各种反应(general disorders and administration site conditions)	10 854	药物无效(drug ineffective)[a](1 623);药物相互作用(drug interaction)(1 513);自杀死亡(completed suicide)[a](1 121);恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome)(1 009);发热(pyrexia)(799);反应恶化(condition aggravated)(739);不适(malaise)(661);死亡(death)(656);疲劳(fatigue)(635);无力(asthenia)(560);多汗(hyperhidrosis)(362);感觉异常(feeling abnormal)[a](315);低体温症(hypothermia)[a](304);疼痛(pain)[a](279);易怒(irritability)(278)

续表 2

SOC 分类中英文名称	报告例数总和	ADE 信号中英文名称(ADE 信号报告例数)
神经系统疾病(nervous system disorders)	7 937	躁动(agitation)(939)；镇静(sedation)(726)；颤动(tremor)(703)；头晕(dizziness)(654)；昏迷(coma)(579)；昏睡(sopor)(492)；锥体外系疾病(extrapyramidal disorder)(452)；步态障碍(gait disturbance)(435)；头痛(headache)[a](428)；意识丧失(loss of consciousness)(422)；意识水平下降(depressed level of consciousness)(408)；坐立不安(restlessness)(394)；运动障碍(dyskinesia)(358)；帕金森综合征(parkinsonism)(331)；癫痫发作(seizure)(327)；记忆障碍(memory impairment)[a](289)
各类损伤、中毒和手术并发症(injury, poisoning and procedural complications)	6 437	药物毒性(toxicity to various agents)(1 646)；过量(overdose)(1 091)；超说明书使用(off label use)(826)；蓄意过量(intentional overdose)[a](775)；跌倒(fall)(720)；怀孕期间胎儿暴露(foetal exposure during pregnancy)(405)；治疗不依从(treatment noncompliance)[a](336)；5-羟色胺综合征(serotonin syndrome)[a](328)；用于未经批准适应证(product use in unapproved indication)(310)
医学检查(investigations)	3 680	体重增加(weight increased)(1 205)；心电图 QTc 间期延长(electrocardiogram QT prolonged)(702)；血肌酸磷酸激酶升高(blood creatine phosphokinase increased)(426)；白细胞计数下降(white blood cell count decreased)(391)；体重降低(weight decreased)[a](361)；血糖升高(blood glucose increased)(305)；丙氨酸氨基转移酶增加(alanine aminotransferase increased)(290)
胃肠系统疾病(gastrointestinal disorders)	3 014	呕吐(vomiting)(777)；恶心(nausea)(750)；腹泻(diarrhoea)[a](480)；便秘(constipation)(419)；吞咽困难(dysphagia)(308)；唾液分泌过多(salivary hypersecretion)(280)
心脏系统疾病(cardiac disorders)	2 524	心动过速(tachycardia)(783)；呼吸困难(dyspnoea)(602)；心脏骤停(cardiac arrest)(445)；心跳呼吸骤停(cardio-respiratory arrest)(357)；胸痛(chest pain)[a](337)
血管与淋巴管类疾病(blood and lymphatic system disorders)	1 569	中性粒细胞减少症(neutropenia)(669)；白细胞减少症(leukopenia)(366)；血小板减少症(thrombocytopenia)(267)；贫血(anaemia)(267)
代谢及营养类疾病(metabolism and nutrition disorders)	1 460	低钠血症(hyponatraemia)[a](448)；糖尿病(diabetes mellitus)(422)；脱水(dehydration)[a](311)；食欲下降(decreased appetite)[a](279)
血管与淋巴管类疾病(vascular disorders)	1 456	高血压(hypotension)(779)；低血压(hypertension)(410)；晕厥(syncope)(267)
感染和传染性疾病(infections and infestations)	869	肺炎(pneumonia)(575)；脓毒症(sepsis)[a](294)
肌肉骨骼及结缔组织疾病(musculoskeletal and connective tissue disorders)	708	横纹肌溶解(rhabdomyolysis)(402)；肌强直(muscle rigidity)(306)
呼吸系统、胸及纵隔疾病(respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	704	肺栓塞(pulmonary embolism)(417)；吸入性肺炎(pneumonia aspiration)(287)
肾脏及泌尿系统疾病(renal and urinary disorders)	393	急性肾损伤(acute kidney injury)(393)
皮肤及皮下组织类疾病(skin and subcutaneous tissue disorders)	271	皮疹(rash)(271)

a：ADE 信号在奥氮平最新药品说明书中未提及

2 奥氮平安全警戒信号挖掘结果

在前 100 位 ADE 信号中，共挖掘出 83 个安全警戒信号，以精神疾病 SOC 分类的信号数最多(23 个)。排名前 10 的警戒信号包括：NMS(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 58.227)、紧张症(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 47.129)、精神分裂(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 35.902)、

昏睡(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 23.576)、帕金森综合征(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 23.441)、镇静(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 21.154)、低体温症(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 18.605)、幻想(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 18.217)、故意自我伤害(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 18.166)和唾液分泌过多(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 18.164)。

共挖掘出奥氮平最新药品说明书中未提及的警戒信号16个,按ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$大小排序分别为:紧张症、低体温症、故意自我伤害、5-羟色胺综合征、蓄意过量、企图自杀、自杀死亡、低钠血症、定向障碍、治疗不依从、自杀观念、抑郁、脓毒症、脱水、记忆障碍和胸痛,其ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$均 > 1,见表3。另有奥氮平最新药品说明书未记载的如体重降低等7个ADE信号,因ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ < 1,不能算作有意义的警戒信号。

表3 奥氮平警戒信号挖掘结果

SOC分类中英文名称	报告例数总和	警戒信号中英文名称(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$)
精神疾病(psychiatric disorders)	23	紧张症(catatonia)[a](47.129);精神分裂(schizophrenia)(35.902);幻想(delusion)(18.217);故意自我伤害(intentional self-injury)[a](18.166);精神障碍(psychotic disorder)(17.574);静坐不能(akathisia)(16.615);幻觉,幻听(hallucination, auditory)(15.452);躁狂(mania)(13.565);谵妄(delirium)(10.097);企图自杀(suicide attempt)[a](8.631);精神创伤(mental impairment)(7.033);攻击性(aggression)(6.894);药物滥用(drug abuse)(6.799);构音障碍(dysarthria)(6.541);定向障碍(disorientation)[a](4.869);异常行为(abnormal behaviour)(4.825);自杀观念(suicidal ideation)[a](3.944);意识模糊(confusional state)(3.796);幻觉(hallucination)(3.781);嗜睡(somnolence)(3.764);焦虑(anxiety)(1.898);抑郁(depression)[a](1.766);失眠(insomnia)(1.524)
神经系统疾病(nervous system disorders)	14	昏睡(sopor)(23.576);帕金森综合征(parkinsonism)(23.441);镇静(sedation)(21.154);锥体外系疾病(extrapyramidal disorder)(8.209);昏迷(coma)(7.670);躁动(agitation)(7.394);意识水平下降(depressed level of consciousness)(6.628);坐立不安(restlessness)(6.411);运动障碍(dyskinesia)(5.306);颤动(tremor)(2.552);癫痫发作(seizure)(2.489);意识丧失(loss of consciousness)(1.933);步态障碍(gait disturbance)(1.395);记忆障碍(memory impairment)[a](1.331)
各类损伤、中毒和手术并发症(injury, poisoning and procedural complications)	9	5-羟色胺综合征(serotonin syndrome)[a](11.977);蓄意过量(intentional overdose)[a](9.913);药物毒性(toxicity to various agents)(7.829);过量(overdose)(4.489);治疗不依从(treatment noncompliance)[a](4.414);怀孕期间胎儿暴露(foetal exposure during pregnancy)(3.871);用于未经批准适应证(product use in unapproved indication)(1.683);跌倒(fall)(1.407);超说明书使用(off label use)(1.070)
全身性疾病及给药部位各种反应(general disorders and administration site conditions)	8	恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome)(58.227);低体温症(hypothermia)[a](18.605);自杀死亡(completed suicide)[a](7.908);药物相互作用(drug interaction)(6.468);易怒(irritability)(2.417);反应恶化(condition aggravated)(2.203);多汗(hyperhidrosis)(1.629);发热(pyrexia)(1.518)
医学检查(investigations)	5	心电图QTc间期延长(electrocardiogram QT prolonged)(14.533);血肌酸磷酸激酶升高(blood creatine phosphokinase increased)(7.597);体重增加(weight increased)(3.789);丙氨酸氨基转移酶增加(alanine aminotransferase increased)(2.635);白细胞计数下降(white blood cell count decreased)(2.555)
胃肠系统疾病(Gastrointestinal disorders)	4	唾液分泌过多(salivary hypersecretion)(18.164);吞咽困难(dysphagia)(2.025);便秘(constipation)(1.378);呕吐(vomiting)(1.073)
心脏系统疾病(cardiac disorders)	4	心动过速(tachycardia)(5.897);心跳呼吸骤停(cardio-respiratory arrest)(4.467);心脏骤停(cardiac arrest)(3.059);胸痛(chest pain)[a](1.014)
血管与淋巴管类疾病(Blood and lymphatic system disorders)	3	白细胞减少症(leukopenia)(4.751);中性粒细胞减少症(neutropenia)(4.155);血小板减少症(thrombocytopenia)(1.534)

续表 3

SOC 分类中英文名称	报告例数总和	警戒信号中英文名称(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$)
代谢及营养类疾病(metabolism and nutrition disorders)	3	低钠血症(hyponatraemia)[a](4.958);糖尿病(diabetes mellitus)(3.215);脱水(dehydration)[a](1.332)
血管与淋巴管类疾病(vascular disorders)	3	高血压(hypotension)(2.575);晕厥(syncope)(1.543);低血压(hypertension)(1.251)
感染和传染性疾病(infections and infestations)	2	脓毒症(sepsis)[a](1.604);肺炎(pneumonia)(1.217)
肌肉骨骼及结缔组织疾病(musculoskeletal and connective tissue disorders)	2	肌强直(muscle rigidity)(16.626);横纹肌溶解(rhabdomyolysis)(5.682)
呼吸系统、胸及纵隔疾病(respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	2	吸入性肺炎(pneumonia aspiration)(7.384);肺栓塞(pulmonary embolism)(2.367)
肾脏及泌尿系统疾病(renal and urinary disorders)	1	急性肾损伤(acute kidney injury)(2.139)

a:警戒信号在奥氮平最新药品说明书中未提及

3 奥氮平和其他抗精神病药与 NMS 的比例失衡分析比较

选取奥氮平 ADE 信号数量较大且挖掘的警戒信号最强的 NMS,比较奥氮平和其他抗精神病药与 NMS 的比例失衡分析结果,得到 RRR 值大小顺序为:氯丙嗪 > 氟哌啶醇 > 奥氮平 > 利培酮 > 喹硫平 > 齐拉西酮 > 氯氮平 > 奋乃静 > 阿立哌唑 > 帕利哌酮,提示氯丙嗪(RRR = 75.271)、氟哌啶醇(RRR = 66.164)与 NMS 风险相关性均高于奥氮平(RRR = 52.375)。见表 4。

表 4 奥氮平和其他抗精神病药与 NMS 的比例失衡分析比较

抗精神病药物	NMS 报告例数/n	总 ADE 报告例数/n	RRR 值
氯丙嗪(chlorpromazine)	189	3 611	75.271
氟哌啶醇(haloperidol)	1 218	26 474	66.164
奥氮平(olanzapine)	1 009	27 705	52.375
利培酮(risperidone)	1 098	47 029	33.576
喹硫平(quetiapine)	957	42 187	32.623
齐拉西酮(ziprasidone)	364	16 474	31.776
氯氮平(clozapine)	556	31 025	25.772
奋乃静(perphenazine)	21	1 181	25.572
阿立哌唑(aripiprazole)	1 077	78 272	19.788
帕利哌酮(paliperidone)	216	18 682	16.627

讨　论

本研究表明,奥氮平的安全警戒信号可涉及精神疾病、神经系统疾病、各类损伤、中毒和手术并发症、全身性疾病及给药部位各种反应等 14 个 SOC 分类,且以精神疾病分类的 ADE 报告数与信号数最多,主要是因为奥氮平可作用于多种受体体系,显示出广泛药理学活性,同时表现出累及精神、神经系统等多器官系统的不良反应,如阻断中枢黑质纹状体通路和结节漏斗通路的多巴胺 D_2 受体,可分别引起锥体外系反应、催乳素水平升高、抑制体温调节功能等不良反应,而对 5-羟色胺 2A(5-HT_{2A})受体及毒蕈碱型受体 M_1、组胺 H_1 受体等多种受体的阻断作用,可引起食欲增加、体重增加、嗜睡、低血压、心动过速、血糖升高、便秘等不良反应[13]。

本研究共筛选出奥氮平最新药品说明书中未提及的安全警戒信号 16 个,包括紧张症、低体温症、故意自我伤害、5-羟色胺综合征、蓄意过量、企图自杀、自杀死亡、低钠血症、定向障碍、治疗不依从、自杀观念、抑郁、脓毒症、脱水、记忆障碍和胸痛。其中,紧张症为警戒信号较强的信号(ROR 95% $CI_{Lower\ bound}$ = 47.129),虽有临床报道奥氮平可用于紧张症的预防治疗,但仍存争议,需警惕其临床使用中可能诱发紧张症的不良反应[14],此外,奥氮平引发自杀死亡的 ADE 报告数亦较高,因为精神分裂症和双相情感障碍患者往往有更高自杀风险,Ferrey 等[15]的研究表明,在病死率和致死毒性两方面,利培酮毒性均低于对照药氯丙嗪,而奥氮平和喹硫平毒性未高于对照药,氯氮平毒性则远远高于其他抗精神病药物。以上结果提示,奥氮平临床使用中应警惕患者自杀

风险。

本研究还发现,ADE 信号数量较大且挖掘的警戒信号最强的为 NMS,与程艳霞等[16]报道的有关奥氮平不良反应 NMS 构成比最高的结果相似。NMS 为一种严重 ADE、病死率高,四大典型症状包括肌张力障碍、高热、意识障碍和自主神经系统症状[17],Biswasl 等[18]一项调查研究表明,接受奥氮平治疗者 NMS 年发生率为 0.056‰。几乎所有抗精神病药均可引起 NMS,比例失衡分析结果表明,氯丙嗪、氟哌啶醇与 NMS 风险相关性均高于奥氮平,提示当有可疑 NMS 情况时,可优先考虑停用氯丙嗪、氟哌啶醇等 NMS 风险更高的抗精神病药物。Tormoehlen 等[19]亦指出,经典抗精神病药物被认为比非典型抗精神病药物具有更大 NMS 风险,且 NMS 风险因素包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂与非典型抗精神病药联用、环境和生理应激、环境温度升高、脱水、身体束缚以及多巴胺受体多态性、精神发育迟滞、NMS 或遗传因素(如紧张症家族史)等。因此,对于有 NMS 高危因素患者,奥氮平治疗时应尽量单一用药,小剂量开始逐渐加量,密切观察情况,如已发生 NMS,则应停用所有抗精神病药物。

本研究也有一定局限性,首先,由于自发呈报系统低报、漏报的特点,存在低估信号可能,如奥氮平最新药品说明书中提及的引起催乳素升高以及对血脂改变的影响,本研究因使用 OpenVigilFDA 分析工具默认筛选出的是前 100 位 ADE 信号,因此均未挖掘出相关警戒信号;其次,FAERS 数据库早期存在大量纸质材料,且本身固有数据缺陷[20],比如未含有血药浓度测定数据、药物剂量部分缺失及剂量单位不规范统一,对于奥氮平毒性研究的进一步数据分析尚有不足之处;此外,数据挖掘产生的信号不代表药物与 ADE 间必然因果联系,尚需进一步临床用药研究与评估予以确定。总之,本研究基于 openFDA 平台,利用 ROR 法挖掘奥氮平上市后安全警戒信号,为其药品说明书提供了基于真实世界研究的结论补充,同时为其后续药物警戒工作提供客观资料参考。

[参 考 文 献]

[1] 司天梅,黄继忠,于欣译. 精神药理学精要:神经科学基础与临床应用[M]. 第 3 版. 北京:北京大学医学出版社,2011:282 – 810.

[2] 张冬阳,宋明芬,闫盼,等. 氟伏沙明和 CYP1A2 * 1F 基因多态性对血清奥氮平浓度的影响[J]. 中国现代应用药学,2020,37(5):591 – 594.

[3] 陈立,王兵,杨柳榴,等. 奥氮平口溶膜的制备和体内外评价[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(7):762 – 772.

[4] XU L, KRISHNASWAMY S. Switch-associated adverse events: focus on olanzapine[J]. *Australas Psychiat*,2018,26(6):635 – 639.

[5] 王绚, 张永, 张媛媛. 基于 AERS 的丙戊酸不良反应信号挖掘与数据分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(1): 71 – 77.

[6] KASS-HOUT TA, XU ZH, 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.

[7] 吴斌, 吴逢波, 何治尧, 等. 基于美国 FDA 不良事件报告系统的硫唑嘌呤相关死亡事件数据挖掘研究[J]. 中国药房, 2019, 30(21): 2993 – 2997.

[8] 蒙龙, 唐学文, 季欢欢, 等. 他汀类药物相关不良反应的信号挖掘与评价: 基于美国 OpenFDA 公共数据开放项目的数据挖掘研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(2): 244 – 248.

[9] WANG KJ, WAN M, WANG RS, *et al*. Opportunities for web-based drug repositioning: searching for potential antihypertensive agents with hypotension adverse events[J]. *J Med Internet Res*, 2016, 18(4): e76.

[10] 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.

[11] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, *et al*. OpenVigil FDA-inspection of US American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157753.

[12] 肖洁, 刘弋戈, 傅芳, 等. 沙库巴曲缬沙坦致认知障碍的风险分析-基于美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库的研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(11): 1134 – 1139.

[13] 宋娥美, 卢浩扬, 王占璋, 等. 302 例奥氮平不良反应的临床分析[J]. 今日药学, 2017, 27(5): 345 – 348.

[14] IFTENI PI, TEODORESCU A. Prevention of catatonia with olanzapine long-acting injectable[J]. *Am J Ther*, 2017, 24(5): e599 – e601.

[15] FERREY AE, GEULAYOV G, CASEY D, *et al*. Relative toxicity of mood stabilisers and antipsychotics: case fatality and fatal toxicity associated with self-poisoning[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1):399.

[16] 程艳霞,邹敏,任林,等. 奥氮平所致不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(24):2022 – 2024.

[17] WARE MR, FELLER DB, HALL KL. Neuroleptic malignant syndrome: diagnosis and management[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2018, 20(1): pii:17r02185.

[18] BISWASL PN, WILTON LV, PEARCEL GL, *et al*. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England[J]. *J Psychopharmacol*, 2001, 15(4):265 – 271.

[19] TORMOEHLEN LM, RUSYNIAK DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 157: 663 – 675.

[20] 杨依晗,王广平,高惠君. 美国食品药品监管大数据实践简介及对我国的启示[J]. 上海医药,2017,38(9):60 – 65.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 – 03 – 24