

基于FAERS数据库的噻托溴铵心血管不良事件信号挖掘

秦宏花^{1,2}, 郭海嫵¹, 佟晓娜^{2*}, 王莹¹, 李海峰²

¹大理大学药学院, 云南 大理

²云南省第三人民医院药剂科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年7月14日; 录用日期: 2024年8月6日; 发布日期: 2024年8月16日

摘要

目的: 通过美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库, 挖掘噻托溴铵心血管不良事件信号, 为用药监护提供依据。方法: 采用报告比值比法(ROR)对FAERS数据库中于2004年第一季度至2023年第三季度上报的噻托溴铵心血管不良事件进行挖掘及分析。结果: 共获得噻托溴铵心血管不良事件报告3881例, 年龄主要在65~75岁, 女性多于男性, 报告国家以美国和加拿大为主。采用ROR法共得到噻托溴铵心血管不良事件信号19个, 主要表现为心肌梗死、房颤、充血性心力衰竭等。结论: 噻托溴铵引发心血管不良事件存在一定的风险, 临床使用时应加强早期监测。

关键词

噻托溴铵, FAERS, 信号挖掘, 不良事件报告系统

Signal Mining and Analysis of Cardiovascular Adverse Events of Tiotropium Bromide Based on the FAERS Database

Honghua Qin^{1,2}, Haiyan Guo¹, Xiaona Tong^{2*}, Ying Wang¹, Haifeng Li²

¹School of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: Jul. 14th, 2024; accepted: Aug. 6th, 2024; published: Aug. 16th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 秦宏花, 郭海嫵, 佟晓娜, 王莹, 李海峰. 基于 FAERS 数据库的噻托溴铵心血管不良事件信号挖掘[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 653-659. DOI: 10.12677/acm.2024.1482264

Abstract

Objective: To investigate and assess the risk signals of tiotropium bromide cardiovascular adverse events through the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. **Methods:** To mine and analyze the cardiovascular adverse events reported from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2023 using the reported odds ratio (ROR). **Results:** A total of 3881 cardiovascular adverse events of tiotropium bromide were reported, mainly aged from 65 to 75 years, more women than men, and the reported countries were mainly the United States and Canada. A total of 19 cardiovascular adverse event signals of tiotropium bromide were obtained by ROR method, mainly manifested as myocardial infarction, atrial fibrillation, and congestive heart failure. **Conclusion:** Tiotropium bromide has a certain risk of cardiovascular adverse events, and early monitoring should be strengthened in clinical use.

Keywords

Tiotropium Bromide, FAERS, Signal Mining, Adverse Event Reporting System

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

噻托溴铵是长效抗胆碱能药物[1], 可以选择性地拮抗 M1~M5 胆碱能受体, 与受体的结合力是异丙托溴铵的 10 倍, 能快速舒张支气管平滑肌, 有效缓解呼吸困难症状[2]-[4], 可作为慢性阻塞性肺疾病(COPD)的一线治疗药物[5]。噻托溴铵在治疗的同时, 不可避免地带来一些副作用, 常见的胆碱能作用, 如口干、便秘、尿路困难、尿潴留等[6], 另外还会增加心血管事件的发生风险[7]-[15]。噻托溴铵导致心血管事件的分析都局限于文献报道和临床观察研究, 缺少信号挖掘研究。基于此, 本研究通过美国不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库挖掘噻托溴铵的心血管不良事件信号进行分析, 以期为该药的临床安全使用提供一定的参考。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源与提取

数据来源于 FAERS 数据库, 通过开放工具 Open Vigil 2.1 对数据库进行提取、清洁、挖掘与分析处理。收集噻托溴铵自 2004 年第一季度至 2023 年第 3 季度数据库接收的 ADE 报告。根据国际人用药品注册技术协调会发布的《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (26.1 版)不良反应事件(adverse drug event, ADE)术语集中的首选术语(preferred term, PT)对 ADE 报告进行描述和分类。选择噻托溴铵为首要怀疑药物的 ADE 报告, 删除重复和以产品储存错误等作为 ADE 风险信号的报告, 以减少偏倚。

2.2. 数据挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比(Reporting Odds Ratio, ROR)法挖掘药品 ADE 信号, 算法基于四格表

(表 1, 表 2)。信号数值越大表示信号越强, 说明药物与 ADE 统计学关联越强。信号检测标准为: $a \geq 3$, 且 ROR 95%可信区间下限 > 1 提示生成 1 个可疑信号, ROR 值及其 95% CI 下限的数值越大, 说明信号强度越大[16]。

Table 1. Four-grid tables of the ratio imbalance method
表 1. 比值失衡法四格表

	目标不良事件例次	其他不良事件例次	合计
目标药物	a	b	$a + b$
其他药物	c	d	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$N = a + b + c + d$

Table 2. Calculation method of signal detection
表 2. 信号检测计算方法

检测方法	计算方式
ROR 法	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$

3. 结果

3.1 不良事件报告基本信息

共提取到 114,785 份 ADE 报告, 其中涉及心血管不良事件共 3881 份, 患者年龄主要集中在 65~75 岁, 女性多于男性, 上报国家主要为美国, 其次是加拿大和日本, 导致死亡不良事件共 531 例, ADE 基本情况见表 3。

Table 3. Basic information of ADE
表 3. ADE 基本情况

项目	例数及比例	
	其他不良事件(总 110,904 份)	心血管不良事件(总 3881 份)
性别		
女	68,880 (62.11)	2095 (53.98)
男	37,270 (33.61)	1647 (42.44)
不清楚	4754 (4.29)	139 (3.58)
年龄		
<18 (%)	147 (0.13)	2 (0.05)
≥18, <45 (%)	1450 (1.31)	46 (1.19)
≥45, <65 (%)	17,517 (15.79)	675 (17.39)

续表

≥65, <75 (%)	21,230 (19.14)	836 (21.54)
75≤ (%)	21,019 (18.95)	871 (22.44)
不清楚	49,541 (44.67)	1451 (37.39)
结局		
危及生命	1149 (1.04)	180 (4.64)
住院	21,652 (19.52)	2111 (54.39)
残疾	1092 (0.98)	68 (1.75)
死亡	3646 (3.29)	531 (13.68)
先天性畸形	44 (0.04)	3 (0.07)
干预措施	61 (0.06)	3 (0.07)
其他严重	17,426 (15.71)	1300 (33.50)
上报国家排名		
1	美国 82,470 (74.36)	美国 2426 (62.51)
2	加拿大 6217 (5.61)	加拿大 802 (20.66)
3	日本 820 (0.74)	日本 244 (6.29)
4	英国 538 (0.49)	法国 68 (1.75)
5	德国 492 (0.44)	英国 60 (1.55)

3.2. 信号挖掘

共获得 19 个心血管相关的 ADE 信号，见表 4，表 5。对发生频数和信号强度较强的心肌梗死、房颤、充血性心力衰竭，每年计算一次 ROR 值，关注其药物的警戒趋势，见图 1。

Table 4. ADE signal detection results

表 4. ADE 信号检测结果

高位语组	ADE 信号及频次
心脏瓣膜类疾病	心瓣膜关闭不全(29)、心瓣膜疾病(26)、主动脉瓣疾病(14)、主动脉瓣狭窄(12)、二尖瓣疾病(10)、心脏瓣膜狭窄(3)
心律失常类疾病	房颤(383)、房室阻滞(33)、房扑(29)
各类心脏衰竭	充血性心力衰竭(372)、肺源性心脏病(10)
冠状动脉类疾病	心肌梗死(515)、冠状动脉闭塞(75)
动脉瘤和动脉夹层	主动脉瘤(71)、动脉瘤(26)
动脉硬化、狭窄、血管功能不全和坏死	动脉闭塞性疾病(42)、主动脉狭窄(15)
血管疾病(不另分类)	动脉性疾病(13)
血管损伤类	血管穿孔(4)

Table 5. Top 15 ADE signals in frequency and intensity
表 5. 频数及强度排名前 15 位的 ADE 信号

排序	PT	N	95% CI (ROR)	IEM	排序	PT	N	95% CI (ROR)	IEM
1	心肌梗死	515	1.15	Y	1	血管穿孔	4	12.21	N
2	房颤*	383	1.70	Y	2	主动脉瘤	71	3.82	N
3	高血压*	381	0.78	N	3	心瓣膜关闭不全	29	4.07	N
4	充血性心力衰竭	372	1.78	Y	4	主动脉瓣疾病	14	3.60	N
5	心悸*	241	0.88	N	5	肺源性心脏病	10	3.85	Y
6	心脏疾病	218	0.98	N	6	冠状动脉闭塞	75	2.16	Y
7	心力衰竭	185	0.99	Y	7	主动脉瓣狭窄	12	2.94	N
8	心动过速*	166	0.81	N	8	动脉闭塞性疾病	42	2.21	N
9	低血压	125	0.27	N	9	充血性心力衰竭	372	1.78	Y
10	心脏停搏	121	0.61	Y	10	动脉性疾病	13	2.70	N
11	血栓形成	106	0.56	Y	11	房颤*	383	1.70	Y
12	心律失常	93	0.81	Y	12	动脉瘤	26	2.23	N
13	冠状动脉闭塞	75	2.16	Y	13	房室阻滞	33	1.82	N
14	主动脉瘤	71	3.82	N	14	心瓣膜疾病	26	1.87	N
15	出血	69	0.29	N	15	二尖瓣疾病	10	2.26	N

注：标注*为说明书中已包含的 ADR；PT：首选术语；N：ADE 报告例次数；ROR：报告比值比；IME：重要医学事件；Y = 是；N = 否。

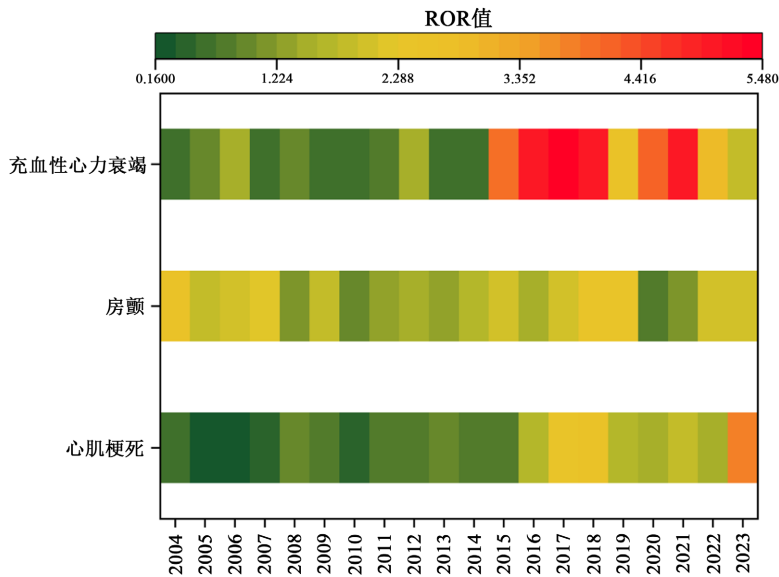


Figure 1. Pharmacovigilance trends of the main ADE signals
图 1. 主要 ADE 信号的药物警戒趋势

4. 讨论

药品上市前由于研究的局限性,例如样本量较小,用药时间较短等,一些迟发或罕见的不良反应很难被发现,通过对药品安全信号的挖掘,可以发现新的、潜在的不良事件,尽早发现 ADR 的发生发展与药物的关联及关联度,有助于科学全面地评估药物风险,弥补药物临床安全性的不足[17][18]。本研究共挖掘到噻托溴铵心血管不良事件信号 19 个,其心血管不良事件与年龄、性别相关。年龄在 65~75 岁,患者发生的相对风险高,且女性多于男性,报告国家以美国和加拿大为主。除去说明书中常见的房颤、心动过速、心悸、高血压外,还挖掘出一些新的风险信号。其中上报最多及信号强度较强的主要为心肌梗死、房颤、充血性心力衰竭等。

噻托溴铵对心血管的作用可能与抑制副交感神经[19]和影响钙信号传导[20]的药理作用有关。胆碱受体被激活时可引起副交感神经兴奋,产生心率减慢,心肌收缩减弱,血压下降等作用。抗胆碱能药物则通过阻断 M_2 受体对心率产生影响,心脏中含有高密度的 M_2 受体,介导负性变时和肌力效应,胆碱受体拮抗剂抑制 M_2 受体,进而抑制副交感神经兴奋是其特征性心动过速的原因[21][22]。心率增加不仅会增加心脏做功和心肌耗氧量,同时还减少舒张期充盈时间,导致心肌血液供应不足,造成有利于心肌缺血甚至随后缺血发展的条件,最终诱发心律失常[23]。在 Shabana Cassambai [20]的临床前研究中提到噻托溴铵可通过心脏生理钙调节和细胞信号传导的影响而产生心脏毒性作用。与对照组相比,噻托溴铵使梗塞面积增加了 6.91%~8.41%,但并不影响其血流动力学功能;与单独使用噻托溴铵相比,钙离子/钙调蛋白激酶 II (CaMKII)抑制剂(KN-93)或硝苯地平合并噻托溴铵时梗塞面积分别减少了 5.90%、7.38%,KN-93 与噻托溴铵联合使用时左心室发展压显著增加,而硝苯地平合并噻托溴铵冠状动脉血流明显减少;与对照组相比,噻托溴铵的 p-CaMKII (Thr₂₈₆)增加了 42.73%,心肌细胞中的 Ca^{2+} 荧光增加了 30.63%,此结果表明噻托溴铵通过 CaMKII 和 L 型 Ca^{2+} 通道改变钙信号传导,进而导致心脏内的细胞损伤。目前对于噻托溴铵与 Ca^{2+} 通道阻滞剂联合使用对心血管方面的研究较少[20],但此文章的研究结果对后续的研究提供一定的基础支持,后期临床在使用噻托溴铵时加用 L 型 Ca^{2+} 通道阻滞剂或许能降低其对心肌细胞的损伤。

本研究存在一定的局限性,纳入的病例多为北美洲、欧洲人群,亚洲人群较少,存在一定的种族偏倚,其上报不可避免地存在少报、漏报的情况;信号挖掘只能表明药物与信号有统计学关联,无法判断其是否具有因果关系,故还需进一步对 ADE 信号进行临床研究和评估加以明确。

综上,在使用噻托溴铵时要警惕其发生心血管事件的风险,尤其是 65~75 岁的女性患者,临床应用时应加强早期药学监护。

致 谢

对国家自然科学基金以及文章所有合著者,表示感谢。

基金项目

国家自然科学基金项目(编号: 81860017)。

参考文献

- [1] Jiang, T., Li, P. and Wang, Y. (2023) Effect of Budesonide Formoterol Combined with Tiotropium Bromide on Pulmonary Function and Inflammatory Factors in Patients with Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Allergologia et Immunopathologia*, 51, 131-138. <https://doi.org/10.15586/aei.v51i4.876>
- [2] Cheyne, L., Irvin-Sellers, M.J. and White, J. (2015) Tiotropium versus Ipratropium Bromide for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, CD009552. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009552.pub3>
- [3] Dussier, D. and Ducharme, F.M. (2019) Safety of Tiotropium in Patients with Asthma. *Therapeutic Advances in Res-*

- piratory Disease, **13**, 1-16. <https://doi.org/10.1177/1753466618824010>
- [4] Matsuse, H., Yamagishi, T., Kodaka, N., Miura, A., Kurose, Y., Nakano, C. and Oshio, T. (2015) Tiotropium Bromide as Add-On Therapy to Inhaled Corticosteroids for Treating Asthma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **16**, 1403-1409. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1045877>
 - [5] Blair, H.A. (2019) Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. *Drugs*, **79**, 997-1008. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01133-w>
 - [6] Kesten, S. (2009) Tiotropium Handihaler® in the Treatment of COPD: A Safety Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **4**, 397-409. <https://doi.org/10.2147/copd.s4802>
 - [7] Singh, S., Loke, Y.K., Enright, P. and Furberg, C.D. (2014) Republished: Pro-Arrhythmic and Pro-Ischaemic Effects of Inhaled Anticholinergic Medications. *Postgraduate Medical Journal*, **90**, 205-207. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2011-201275rep>
 - [8] 英国警示噻托溴铵吸入剂的心血管风险[J]. 中国药物评价, 2015, 32(4): 211.
 - [9] Mathioudakis, A.G., Mastoris, I., Chatzimavridou-Grigoriadou, V. and Mathioudakis, G.A. (2015) The Risk of Tachyarrhythmias in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease Receiving Tiotropium Bromide. *International Journal of Cardiology*, **197**, 105-106. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.051>
 - [10] Singh, S. (2008) Inhaled Anticholinergics and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **300**, 1439-1450. <https://doi.org/10.1001/jama.300.12.1439>
 - [11] Verhamme, K.M.C., Afonso, A., Romio, S., Stricker, B.C., Brusselle, G.G.O. and Sturkenboom, M.C.J.M. (2013) Use of Tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus Handihaler and Mortality in Patients with COPD. *European Respiratory Journal*, **42**, 606-615. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005813>
 - [12] 唐万艳, 赵志华, 蒋幼凡. 慢性阻塞性肺疾病治疗药物的心血管安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(1): 16-19.
 - [13] Sharafkhaneh, A., Majid and Gross, N.J. (2013) Safety and Tolerability of Inhalational Anticholinergics in COPD. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, **5**, 49-55. <https://doi.org/10.2147/dhps.s7771>
 - [14] Suissa, S., Dell'Aniello, S. and Ernst, P. (2017) Concurrent Use of Long-Acting Bronchodilators in COPD and the Risk of Adverse Cardiovascular Events. *European Respiratory Journal*, **49**, Article ID: 1602245. <https://doi.org/10.1183/13993003.02245-2016>
 - [15] Lahousse, L., Verhamme, K.M., Stricker, B.H. and Brusselle, G.G. (2016) Cardiac Effects of Current Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 149-164. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00518-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00518-4)
 - [16] 陈琪莹, 李毅敏, 陈文发. 基于 FAERS 对沙库巴曲缬沙坦不良反应的分析研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3): 264-268.
 - [17] 吴邦华, 闫康, 陈力. 达沙替尼和伊马替尼的不良反应信号检测研究[J]. 中国药房, 2018, 29(20): 2840-2844.
 - [18] 侯永芳, 王玲, 郭秀花, 等. 信号检测在药品不良反应监测系统中的应用[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(9): 539-541.
 - [19] Suissa, S., Dell'Aniello, S. and Ernst, P. (2017) Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events. *Chest*, **151**, 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.001>
 - [20] Cassambai, S., Mee, C.J., Renshaw, D. and Hussain, A. (2019) Tiotropium Bromide, a Long Acting Muscarinic Receptor Antagonist Triggers Intracellular Calcium Signalling in the Heart. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **384**, Article ID: 114778. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114778>
 - [21] Andersson, K. and Olshansky, B. (2007) Treating Patients with Overactive Bladder Syndrome with Antimuscarinics: Heart Rate Considerations. *BJU International*, **100**, 1007-1014. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.07100.x>
 - [22] Cazzola, M., Page, C. and Matera, M.G. (2013) Long-Acting Muscarinic Receptor Antagonists for the Treatment of Respiratory Disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **26**, 307-317. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.12.006>
 - [23] Lanza, G.A., Fox, K. and Crea, F. (2006) Heart Rate: A Risk Factor for Cardiac Diseases and Outcomes? Pathophysiology of Cardiac Diseases and the Potential Role of Heart Rate Slowing. In: Camm, A.J. and Tendera, M., Eds., *Heart Rate Slowing by If Current Inhibition*, S. Karger AG, Berlin, 1-16. <https://doi.org/10.1159/000095401>