

基于FDA不良事件报告系统数据库对婴幼儿使用普萘洛尔的不良事件信号挖掘

杨荣¹, 张友波², 孔健², 顾锦华^{1*}

1. 南通市妇幼保健院 药学部, 2. 儿外科, 江苏 南通 226007

【摘要】目的 基于FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库挖掘婴幼儿使用普萘洛尔的不良事件信号, 为临床安全使用普萘洛尔提供参考。**方法** 采用英国药品和健康产品管理局(MHRA)的综合标准法(简称MHRA法)和贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法, 对FAERS数据库中2004年第1季度至2022年第2季度婴幼儿使用普萘洛尔的所有不良事件报告进行信号挖掘和分析。**结果** 纳入以普萘洛尔为首要怀疑药物的不良事件报告共75 290例, 以严重不良事件为主(62.33%), 报告来源主要为美国(50.18%)。经MHRA法和BCPNN法筛选最终获得普萘洛尔不良事件信号91个, 涉及报告总数为1147例, 其中说明书未记载的不良事件信号67个。不良事件主要累及系统器官分类为代谢及营养类疾病、精神病类疾病和神经系统疾病; 不良事件首选术语以低血糖及其并发症、四肢厥冷、睡眠障碍及睡眠质量差的信号强度大, 与普萘洛尔关联性强。**结论** 婴幼儿使用普萘洛尔治疗时, 临床应重点关注低血糖及其并发症、四肢厥冷、睡眠障碍及睡眠质量差的患儿, 以减少不良事件的发生。

【关键词】 FDA不良事件报告系统; 普萘洛尔; 婴幼儿血管瘤; 不良事件; 信号挖掘

【中图分类号】 R972.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)07-0071-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.014

Adverse event signal mining of propranolol used by infants based on FDA adverse event reporting system database

YANG Rong¹, ZHANG You-bo², KONG Jian², GU Jin-hua^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Pediatric Surgery, Nantong Maternal and Child Health Care Hospital, Jiangsu Nantong 226007, China

【Abstract】Objective To conduct mining the adverse event signals of propranolol in infants based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database, and provide references for the safe use of propranolol in clinic. **Methods** The medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) and the bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods were used to conduct signal mining and analysis on the adverse event reports of propranolol used by infants from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2022 in the FAERS database. **Results** A total of 75 290 adverse event reports were included in the study, most of which were serious adverse events (62.33%). These reports were mainly from the United States (50.18%). 91 adverse event signals were mined by the MHRA method and the BCPNN method, involving 1147 cases in total, including 67 adverse event signals were not recorded in the drug instructions. The system organ classes involved by these adverse events were mainly metabolism and nutrition disorders, mental disorders and nervous system disorders. Among all the adverse event preferred terms, hypoglycemia and its complications, peripheral coldness, sleep disorders and poor sleep quality had high signal intensity, and were strongly associated with propranolol. **Conclusion** When infants were treated with propranolol, medical staffs should focus on the risks such as hypoglycemia and its complications, peripheral coldness, sleep disorders and poor sleep quality to reduce the occurrence of adverse events.

*通信作者: 顾锦华, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: jhgu@ntu.edu.cn

[Key words] FDA adverse event reporting system; propranolol; infantile hemangioma; adverse event; signal mining

普萘洛尔是一种非选择性β受体阻滞剂,常用于婴幼儿室上性心动过速、先天性长QT综合征和法洛四联症等疾病的治疗。2008年,Léauté-Labrèze等^[1-2]首次研究发现普萘洛尔对婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)有较好的抑制作用,且在随后的研究中证实了普萘洛尔可以抑制IH生长并诱导其消退。目前,普萘洛尔已成为治疗IH的一线药物^[3-4]。本研究基于FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库挖掘婴幼儿使用普萘洛尔的不良事件信号,旨在为临床安全使用普萘洛尔提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

检索FAERS数据库中婴幼儿使用普萘洛尔的相关不良事件报告,采用OpenVigil 2.1分析工具。检索条件:报告接收时间为2004年第1季度至2022年第2季度;药品名称为propranolol;年龄限制为0~3岁。

1.2 方法

1.2.1 数据处理 检索获得普萘洛尔为首要怀疑药物的不良事件报告经数据清理后,不良事件名称采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)中的首选术语(preferred term, PT)进行规范化处理,同时按照MedDRA中的系统器官分类(system organ classification, SOC)对不良事件进行分类处理。

1.2.2 数据分析 采用英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)的综合标准法(简称MHRA法)^[5]和贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法^[6]进行不良事件信号挖掘。MHRA法阳性信号判定标准:目标不良事件报告数≥3,比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)≥2及χ²值≥4;BCPNN法阳性信号判定标准:目标不良事件报告数≥3,IC值的95%置信区间下限>0。PRR和IC值越大表示信号越强,说明

药物与不良事件的相关性越强。目标不良事件经以上2种方法筛选后均为阳性,则认定为普萘洛尔的不良事件信号。同时选取普萘洛尔不良事件报告数和信号强度排名前10位的PT进行分析。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本情况

FAERS数据库共纳入普萘洛尔为首要怀疑药物的不良事件报告75 290例,男婴不良事件占比高于女婴;严重不良事件占62.33%(46 927/75 290),其中以住院或住院时间延长(34.37%)最为常见,死亡报告7915例;报告来源主要集中在美国(50.18%),中国仅占1.77%,见表1。

表1 75 290例不良事件报告的基本情况

项目	报告例数	占比(%)
性别		
男	35 791	47.54
女	30 373	40.34
不详	9 126	12.12
严重不良事件		
住院或住院时间延长	25 879	34.37
死亡	7 915	10.51
先天异常	7 512	9.98
危及生命	4 363	5.79
致残	1 258	1.67
报告来源(排名前3及中国)		
美国	37 781	50.18
德国	4 641	6.16
法国	3 956	5.25
中国	1 330	1.77

2.2 不良事件信号挖掘结果

2.2.1 累及系统器官分类 以普萘洛尔为首要怀疑药物的不良事件,应用MHRA法和BCPNN法进行筛选,最终获得不良事件信号91个,累及SOC 15类,涉及报告总数为1 147例。普萘洛尔不良事件报告例数和信号数排名前3的SOC分别为代谢及营养类疾病、精神类疾病和神经系统疾病,见表2。

表2 普萘洛尔不良事件信号累及系统器官分类

分类	报告例数(%)	信号数(个)
代谢及营养类疾病	196(17.09)	13
精神病类疾病	176(15.34)	11
神经系统疾病	156(13.60)	11
血管类疾病	129(11.25)	6
全身性疾病及给药部位各种反应	84(7.32)	11
胃肠系统疾病	82(7.15)	5
检查结果异常	75(6.54)	8
感染及侵袭类疾病	58(5.06)	5
心脏器官疾病	53(4.62)	6
呼吸系统、胸及纵隔疾病	50(4.36)	6
皮肤及皮下组织类疾病	36(3.14)	3
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	25(2.18)	2
免疫系统疾病	11(0.96)	2
内分泌系统疾病	10(0.87)	1
肝胆系统疾病	6(0.52)	1
合计	1147(100.00)	91

2.2.2 不良事件信号挖掘情况 91个不良事件信号中,说明书未明确记载的67个,占73.63%。按普萘洛尔不良事件报告数进行PT排序,排名前3位的依次为低血糖、睡眠障碍和四肢厥冷,见表3。从不良事件信号强度看,MHRA法筛选的信号强度排名前3的

PT依次为低血糖性意识不清、低血糖性癫痫、酮症;BCPNN法筛选的信号强度排名前3的PT依次为低血糖性癫痫、四肢厥冷、低血糖,见表4。

3 讨论

3.1 不良事件报告的基本情况

本研究显示,婴幼儿使用普萘洛尔治疗的严重不良事件发生率高达62.33%。国外一项关于普萘洛尔治疗复杂性IH的研究也显示,其严重不良事件发生率为29.63%^[7]。因此,临床针对婴幼儿服用普萘洛尔时,应加强不良事件监测或采取必要的预防措施,以减少严重不良事件的发生。不良事件报告来源主要为欧美国家,中国仅1330例,占1.77%。孟康康等^[8]研究发现,2004—2020年我国国家不良反应数据库收到的普萘洛尔片剂不良事件中,仅85例与治疗血管瘤相关,提示我国对于普萘洛尔治疗IH时的不良事件信息收集工作存在明显不足,可能与婴幼儿不良事件监测难度较大有关。

3.2 不良事件信号挖掘分析

本研究结果显示,普萘洛尔说明书中未明确记载的不良事件占73.63%,提示婴幼儿用药安全信息缺失严重。另外,婴幼儿使用普萘洛尔时不良事件累及的SOC与成人也存在一定差异。根据我国相关数据发现,成人使用普萘洛尔时发生的不良事件主要累及胃肠损害、精神障碍、皮肤及其附件损害^[8]。本研究

表3 普萘洛尔不良事件报告数排名前20位的PT

排名	PT	例数	排名	PT	例数
1	低血糖	107	11	紫绀*	27
2	睡眠障碍	48	12	睡眠质量差	25
3	四肢厥冷	40	13	血压下降	25
4	低血压	39	14	易怒*	23
5	腹泻	39	15	高钾血症*	19
6	低血糖性癫痫*	34	16	意识水平降低*	19
7	心动过缓	31	17	食欲下降	18
8	嗜睡*	30	18	烦躁不安*	18
9	失眠	27	19	耳部感染*	17
10	对刺激无反应*	27	20	病毒感染*	17

注:PT表示首选术语; *表示普萘洛尔说明书中未记载的不良事件

表 4 普萘洛尔不良事件信号强度排名前 10 位的 PT

排名	MHRA 法			BCPNN 法		
	PT	PRR 值	χ^2 值	PT	IC 值	IC-2SD 值
1	低血糖性意识不清*	617.44	463.45	低血糖性癫痫*	4.45	3.81
2	低血糖性癫痫*	157.84	1844.45	四肢厥冷	4.20	3.66
3	酮症*	132.31	107.78	低血糖	3.81	3.50
4	雷诺现象	88.21	131.17	睡眠质量差	3.69	3.04
5	婴幼儿血管瘤复发*	78.41	606.80	睡眠障碍	3.49	3.04
6	淋巴组织细胞增多症*	55.13	131.59	婴幼儿血管瘤复发*	3.61	2.75
7	酮症酸中毒*	52.92	159.66	支气管高反应性	3.24	2.39
8	溃疡出血*	52.92	65.52	冷汗*	3.15	2.23
9	四肢厥冷	51.13	1214.50	血压下降	2.83	2.23
10	低血糖昏迷*	44.10	57.70	高钾血症*	2.74	2.05

注:PT 表示首选术语;MHRA 法表示英国药品和保健产品管理局的综合标准法;BCPNN 法表示贝叶斯置信传播神经网络法;PRR 表示比例报告比值比;*表示普萘洛尔说明书中未记载的不良事件

显示,普萘洛尔不良事件主要累及代谢及营养类疾病、精神病类疾病和神经系统疾病。因此,临床在应用普萘洛尔治疗相关疾病时,需根据患者年龄进行个体化的不良事件监测。

3.2.1 低血糖及其并发症 低血糖及其并发症,如低血糖性癫痫、低血糖性意识不清、低血糖昏迷发生的数量及强度均较高,是普萘洛尔治疗 IH 中较为严重的不良事件。早产儿、低体质量和年龄<1 岁是普萘洛尔治疗 IH 时发生低血糖的高危因素;而严重低血糖则多见于年龄>1 岁且应用普萘洛尔治疗>6 个月的婴幼儿^[9]。婴幼儿发生低血糖时,其临床表现差异较大,特别是使用普萘洛尔治疗 IH 时,普萘洛尔所产生的 β 受体阻断作用可能会掩盖低血糖的早期症状,增加了诊断难度,若不能及时发现并治疗很容易进展为严重低血糖,导致神经系统症状,如癫痫、昏迷等。因此,应用普萘洛尔治疗 IH 时,特别是在治疗的初始阶段和剂量调整期间,应加强对低血糖的识别;对于存在低血糖风险或家族史的婴幼儿,应进行血糖监测^[10]。

3.2.2 四肢厥冷 四肢厥冷是普萘洛尔治疗 IH 的常见不良事件,说明书中有记载,其机制是普萘洛尔引起患儿四肢末梢组织血供不足,导致四肢体温下

降。本研究显示,四肢厥冷的报告例数和信号强度均较高,可认为是普萘洛尔的特征性不良事件,提示用药期间应重点监护。

3.2.3 睡眠障碍及睡眠质量差 普萘洛尔对睡眠的影响较为常见。国外一项回顾性研究显示,514 例接受普萘洛尔治疗的患儿中,82 例出现不良事件,其中 21 例出现睡眠问题,占 25.61%^[11]。虽然普萘洛尔可能导致患儿睡眠问题增加,但相较于其他治疗 IH 的药物(糖皮质激素等)差异无统计学意义^[12]。Theiler 等^[13]研究发现,相较于健康对照组,应用普萘洛尔治疗 IH 患儿的睡眠效率降低,如夜间觉醒次数增多,但日间睡眠需求增加,24 h 总睡眠不受普萘洛尔影响。因此,针对普萘洛尔导致的睡眠问题,临床不需要进行特殊处理^[14]。

3.3 局限性

本研究也存在一定的局限性。①FAERS 数据库信息收集模式为自发性呈报,可能存在少报、漏报、信息缺失的情况,易造成结果偏倚;②不良事件报告来源以欧美国家为主,以此为基础的研究结果可能不适用于所有地域;③由于收集原始数据受限,本研究未对普萘洛尔治疗不同疾病时的剂量差异进行深入探讨,如治疗 IH 时的常用剂量为 0.5~2.0 mg/(kg·d),而治

疗心血管疾病时的常用剂量则为2~4 mg/(kg·d),可能导致不良事件发生率和发生类型也存在一定差异;④本研究采用2种方法筛选不良事件信号,但仍不能避免假阳性和假阴性结果。今后仍需进一步的临床研究佐证本研究发现的不良事件信号。

综上所述,普萘洛尔作为IH的一线治疗药物,效率高,但针对婴幼儿不良事件监测数据仍不充分。本研究采用MHRA法和BCPNN法对FAERS数据库中婴幼儿使用普萘洛尔的不良事件数据进行信号挖掘,发现多个说明书中未记载的不良事件。筛选出的不良事件以低血糖及其并发症、四肢厥冷、睡眠障碍及睡眠质量差的信号强度大,临床应重点关注。

【参考文献】

- [1] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2649-2651.
- [2] Léauté-Labrèze C, Harper JL, Hoeger PH. Infantile haemangioma[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 85-94.
- [3] Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference[J]. Pediatrics, 2013, 131(1): 128-140.
- [4] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019版)[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15(5): 277-317.
- [5] 伏安, 郭代红, 李超, 等. 基于FAERS的含氮双膦酸盐类药物相关不良事件信号挖掘研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(10): 66-73.
- [6] 吴遵平, 吴利利. 基于BCPNN法对依洛尤单抗不良反应信号的挖掘与分析[J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(5): 638-643.
- [7] Prey S, Voisard JJ, Delarue A, et al. Safety of propranolol therapy for severe infantile hemangioma[J]. JAMA, 2016, 315(4): 413-415.
- [8] 孟康康, 王春婷, 熊玮仪. 普萘洛尔片剂治疗婴幼儿血管瘤的安全性分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(7): 749-751, 766.
- [9] Morimoto A, Ozeki M, Sasaki S, et al. Severe hypoglycemia in propranolol treatment for infantile hemangiomas[J]. Pediatr Int, 2022, 64(1): e15278.
- [10] 于鲁, 李丽, 马琳. 口服普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的近期和远期安全性[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(8): 586-589.
- [11] Pandey V, Tiwari P, Imran M, et al. Adverse drug reactions following propranolol in infantile hemangioma[J]. Indian Pediatr, 2021, 58(8): 753-755.
- [12] Thai T, Wang CY, Chang CY, et al. Central nervous system effects of oral propranolol for infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 268.
- [13] Theiler M, Knöpfel N, Von Der Heydt S, et al. Sleep behavior of infants with infantile hemangioma treated with propranolol—a cohort study[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(8): 2655-2668.
- [14] 郑家伟, 汪小勇, 周德凯, 等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识(2022版)[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2022, 20(4): 313-319.

收稿日期:2023-03-23 本文编辑:张真真