

基于 FAERS 数据库的维立西呱不良事件的真实世界研究

王俊男, 饶晋, 于越, 王培, 肖健, 王志农*

海军军医大学第二附属医院 心血管外科, 上海 200003

摘要: 目的 利用美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库分析维立西呱在真实世界中发生的药物不良事件, 为该药的临床安全使用提供参考。方法 采用报告比值比法和比例报告比值比法对 FAERS 数据库中 2021 年第 1 季度—2024 年第 2 季度间以维立西呱为首要怀疑药物的不良事件数据进行挖掘, 利用《国际医学用语词典》的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对不良事件进行分类及描述, 筛选出以上 2 种方法的共有不良事件信号进行分析。结果 获取得到维立西呱不良事件报告 692 例, 报告对象以男性居多, 年龄主要为 50 岁以上, 报告国家或地区以美国、日本等为主, 报告年份以 2022、2023 年为主, 报告结局主要为死亡和住院。维立西呱信号挖掘得到 11 个 SOC、23 个 PT 信号。结论 本研究基于相关真实世界数据全面分析维立西呱上市后在实际临床应用中出现的不良事件特征, 为临床用药安全和相关领域研究提供参考。

关键词: 维立西呱; 药物不良事件; FAERS 数据库; 死亡; 住院

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)09-2414-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.036

Real-world study of adverse events associated with vericiguat based on FAERS

WANG Junnan, RAO Jin, YU Yue, WANG Pei, XIAO Jian, WANG Zhinong

Department of Cardiothoracic Surgery, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China

Abstract: Objective To analyze the adverse drug events of vericiguat in the real world using FAERS database, and to provide reference for safe clinical medication. **Methods** The reporting odds ratio method and the proportional reporting ratio method were used to mine the adverse drug events data of vericiguat in the FAERS database from the first quarter of 2021 to the second quarter of 2024, with vericiguat as the primary suspected drugs. Classification and description of adverse drug events was conducted using the system organ class (SOC) and preferred term (PT) of the Medical Dictionary for Regulatory Activities. Common adverse drug events signals by above two methods were screened. **Results** A total of 692 cases of adverse drug events were obtained. Most patients were men, with the age of over 50 years old. The main sources of reported events were the United States and Japan. The reported events mainly occurred in 2022 and 2023. The main outcomes of reported events were death and hospitalization. Mining for vericiguat found that there were 11 SOCs and 23 PTs. **Conclusion** Based on the real-world data, this study comprehensively analyzed the adverse drug events characteristics in the actual clinical application of vericiguat, providing references for clinical use and related research.

Key words: vericiguat; adverse drug event; FAERS database; death; hospitalized

心力衰竭发病率高、病死率高。我国现有心力衰竭患者超过 1 200 万, 且以每年新发约 300 万高速增长, 同时, 心力衰竭的 5 年死亡率高达 50%, 甚至高于某些常见肿瘤^[1]。不同于既往的心力衰竭治疗药物, 维立西呱作为一种全新机制的可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 刺激剂, 可以直接干预细胞信号

机制障碍, 使心力衰竭治疗突破原有方案, 改善患者预后, 获得国内外临床指南/共识一致推荐^[2-3]。维立西呱于 2021 年 1 月获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市^[4]。2022 年 5 月, 我国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准维立西呱上市。虽然维立西呱目前应用经验有限, 对其不良反应的报道较少,

收稿日期: 2024-07-02

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (15411960110); 上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目 (SHDC12014107); 海军军医大学校级基础医学课题青年启动基金 (2022QN087)

作者简介: 王俊男, 本科, 主要从事心血管外科工作。E-mail: wangjunn@smmu.edu.cn

*通信作者: 王志农 E-mail: wangzn007@smmu.edu.cn

但随着应用前景趋于成熟,全面系统地研究维立西呱可能带来的潜在不良事件是必要的,对于临床医师和药师做好维立西呱应用不良事件预防和管理,进一步使得患者获益具有重要意义。美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库是一个公开的自发报告系统,用于评估药物安全性,其中全球范围报告的药物不良事件数据来自于真实世界,是当前药物安全性研究的主要途径之一^[5]。本研究基于相关真实世界数据全面分析维立西呱上市后在实际临床应用中出现不良事件特征,旨在为临床用药安全和相关领域研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究通过 OpenVigil 2.1 (<https://openvigil.sourceforge.net>) 药物警戒分析平台查询美国 FAERS 数据库,检索维立西呱从 2021 年第 1 季度上市至 2024 年第 2 季度的报告,收集不良事件报告所涉及的基本信息,内容包括个人信息、药物使用、治疗结局、ADE 信息、报告来源、治疗时间等。

1.2 数据提取

以维立西呱通用名“vericiguat”及商品名“verquvo”为目标药物检索词,药物在不良事件报告中筛选角色为首要怀疑药物 (PS),排除次要怀疑和伴随药物的不良事件报告,排除重复及有误的不良事件报告。

1.3 数据分析

通过统计描述分析维立西呱不良事件报告的基本情况。根据《国际医学用语词典》(MedDRA)(24.0 版)药物不良反应术语集中的首选术语 (PT) 和系统器官类 (SOC) 对不良事件信号进行分类和描述分析^[6]。同时采用 MedDRA 24.0 对 PT、SOC 进行中英文映射。采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法和比例报告比值 (PRR) 法进行不良事件信号挖掘。ROR 法信号生成标准为报告数 (a) ≥ 3 ,且 ROR 值的 95% CI 下限 > 1 则提示生成信号; PRR 法信号生成标准为报告数 (a) ≥ 3 ,且 PRR 值 ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$ 则提示生成信号。ROR 和 PRR 的值越大,表示信号越强,即目标药物与目标不良事件之间的联系越强。2 种方法具有较高的可信度和灵敏度,联合使用可降低假阳性信号的数量^[7]。

2 结果

2.1 维立西呱不良事件报告的基本信息

本研究共检索得到首要怀疑药物为维立西呱的

不良事件报告 692 条,其中男性报告数占比 (61.27%) 多于女性 (27.75%);排除未标明年龄的报告后,发现年龄主要分布在 75 岁以上 (19.65%) 和 51~75 岁 (15.46%);在报告国家或地区中,美国 (73.99%) 和日本 (14.74%) 占比较高;报告年份方面,2021、2022、2023、2024 年占比分别为 13.44%、35.98%、39.02%、11.56%。排除其他未注明事件,报告结局主要是死亡 (19.22%) 和住院 (18.93%)。维立西呱不良事件报告的基本信息详见表 1。

表 1 维立西呱不良事件报告的基本信息

Table 1 Basic information of adverse event reports of vericiguat

信息	报告数	构成比/%
性别	男	424 61.27
	女	192 27.75
	未知	76 10.98
年龄/岁	18~50	15 2.17
	51~75	107 15.46
	>75	136 19.65
	未知	434 62.72
报告国家、组织 或地区	美国	512 73.99
	日本	102 14.74
	西班牙	21 3.03
	德国	10 1.45
	奥地利	7 1.01
	斯洛文尼亚	7 1.01
	新加坡	6 0.87
	中国	5 0.72
	澳大利亚	3 0.43
	智利	2 0.29
	捷克	2 0.29
	以色列	2 0.29
	印度	2 0.29
	韩国	2 0.29
其他	9 1.30	
报告年份	2021 年	93 13.44
	2022 年	249 35.98
	2023 年	270 39.02
	2024 年	80 11.56
结局	死亡	133 19.22
	危及生命	8 1.16
	残疾	5 0.72
	住院	131 18.93
	其他事件	415 59.97

2.2 维立西呱不良事件报告的信号分析

总计 692 条不良事件报告经过 ROR 法、PRR 法计算,按阈值进行信号筛选,并应用 MedDRA 进行分类,去除与维立西呱安全性无关的 PT 信号,共筛选出阳性 PT 信号 23 个,来自 511 条不良事件

报告,涉及 11 个 SOC。其中报告数占比前 5 位的 SOC 分别是血管与淋巴管类疾病 (16.62%)、全身性疾病及给药部位反应 (15.46%)、心脏器官疾病 (13.01%)、神经系统疾病 (8.96%) 和各类损伤、中毒及操作并发症 (6.79%),见表 2。

表 2 维立西呱不良事件信号的 SOC 分类分析
Table 2 SOC classification analysis of adverse event signals of vericiguat

序号	SOC	信号数	报告数	构成比/%	PT (报告数)
1	血管与淋巴管类疾病	1	115	16.62	低血压 (115)
2	全身性疾病及给药部位反应	3	107	15.46	死亡 (80)、水肿 (14)、药物不耐受 (13)
3	心脏器官疾病	5	90	13.01	心力衰竭 (71)、房颤 (8)、心血管功能不全 (5)、室性心动过速 (3)、心肌病 (3)
4	神经系统疾病	2	62	8.96	头晕 (50)、晕厥 (12)
5	各类损伤、中毒及操作并发症	3	47	6.79	药物漏用 (36)、无力支付药物费用 (6)、药物获取困难 (5)
6	血液及淋巴系统疾病	1	21	3.03	贫血 (21)
7	各类检查	3	20	2.89	射血分数异常 (13)、N 末端 B 型利钠肽原升高 (4)、脑利钠肽升高 (3)
8	肾脏及泌尿系统疾病	2	17	2.46	肾功能损害 (14)、心肾综合征 (3)
9	各种手术及医疗操作	1	15	2.17	住院治疗 (15)
10	胃肠系统疾病	1	13	1.88	消化不良 (13)
11	代谢及营养类疾病	1	4	0.58	血容量过多 (4)

23 个阳性 PT 信号中,在说明书中出现的有 2 个,为低血压和贫血;与原发疾病进展相关的有 7 个,包括死亡、心力衰竭、住院治疗、射血分数异常、心血管功能不全、N 末端 B 型利钠肽原升高和脑利钠肽升高;排除在说明书中出现和与原发疾病进展相关的 PT,报告数占比前 5 位的 PT 分别是头晕 (10.85%)、药物漏用 (5.77%)、水肿 (2.54%)、消化不良 (2.31%) 和药物不耐受 (2.31%),信号强度排名前 5 位的 PT 分别是心肾综合征、血容量过多、无力支付药物费用、心肌病和室性心动过速,见表 3。

3 讨论

本研究对 692 条维立西呱不良事件报告进行挖掘和分析,在报告的群体特征方面,男性比例高于女性,这可能由于维立西呱治疗的心力衰竭群体存在性别差异或维立西呱不良反应的性别差异。从报告的年龄来看,中老年群体占比较高,符合心力衰竭患者群体特征。从完整报告的年份来看,2022、2023 年的报告数显著高于 2021 年,提示维立西呱临床应用愈加广泛。对报告病例的结局情况进行分析,结果显示,死亡及住院病例占比高,这一方面

与心力衰竭患者预后不佳有关,另一方面提示维立西呱的风险性需进一步评估。

不同于传统心力衰竭治疗药物,维立西呱独特的作用机制和代谢途径使得它的药物相互作用更少,因此一般认为维立西呱安全性良好,严重不良事件较少^[8]。本研究挖掘得到的不良事件信号累及的 11 个 SOC 中,血管与淋巴管类疾病由于低血压这一说明书提及的高发生率不良事件占比最高;全身性疾病及给药部位反应和各类损伤、中毒及操作并发症报告数分居第 2、5 位,提示药物应用过程中患者可能出现药物耐受问题及用药实际困难等;心脏器官疾病报告占比位居前列,可能与原发疾病进展及其治疗有关;同样报告较多的神经系统疾病在说明书中并未提及,在临床用药及未来研究中应给予高度关注。

维立西呱现有药品说明书中主要提及的不良事件仅为低血压和贫血^[9],本研究挖掘得到的不良事件信号中,低血压具有最多的报告数及较高的信号强度,贫血具有较多的报告数,这一结果也验证了研究的可靠性。有临床试验表明,大剂量使用时,维立西呱药物不良反应的发生率增加,包括低血压、

表 3 维立西呱不良事件信号的频数及强度分析

Table 3 Frequency and intensity analysis of adverse event signals of vericiguat

序号	PT	报告数	构成比/%	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
1	低血压*	115	16.62	18.07 (14.79, 22.07)	15.23 (1 530.20)
2	死亡#	80	11.56	2.67 (2.11, 3.37)	2.47 (72.14)
3	心力衰竭#	71	10.26	31.56 (24.68, 40.35)	28.42 (1 854.92)
4	头晕	50	7.23	3.55 (2.66, 4.74)	3.37 (82.60)
5	药物漏用	36	5.20	4.75 (3.40, 6.65)	4.56 (97.53)
6	贫血*	21	3.03	4.30 (2.78, 6.63)	4.20 (48.31)
7	住院治疗#	15	2.17	2.92 (1.75, 4.88)	2.88 (16.72)
8	水肿	14	2.02	6.43 (3.79, 10.92)	6.32 (57.69)
9	肾功能损害	14	2.02	4.66 (2.69, 8.07)	4.59 (33.14)
10	射血分数异常#	13	1.88	25.53 (14.74, 44.21)	25.07 (276.61)
11	消化不良	13	1.88	4.68 (2.71, 8.11)	4.61 (33.40)
12	药物不耐受	13	1.88	4.51 (2.61, 7.81)	4.45 (31.48)
13	晕厥	12	1.73	4.12 (2.33, 7.29)	4.07 (24.85)
14	房颤	8	1.16	2.94 (1.46, 5.90)	2.92 (8.28)
15	无力支付药物费用	6	0.87	20.04 (8.97, 44.79)	19.88 (89.45)
16	药物获取困难	5	0.72	7.02 (2.91, 16.91)	6.97 (19.96)
17	心血管功能不全#	5	0.72	4.77 (1.98, 11.49)	4.74 (11.27)
18	N 末端 B 型利钠肽原升高#	4	0.58	127.31 (47.49, 341.33)	126.58 (378.08)
19	血容量过多	4	0.58	35.86 (13.41, 95.92)	35.66 (102.15)
20	心肾综合征	3	0.43	187.13 (59.86, 584.99)	186.32 (379.31)
21	脑利钠肽升高#	3	0.43	37.60 (12.08, 117.00)	37.44 (72.94)
22	心肌病	3	0.43	6.33 (2.04, 19.68)	6.31 (8.62)
23	室性心动过速	3	0.43	6.11 (1.97, 18.99)	6.09 (8.18)

*在说明书中出现的 PT; #与适应证相关的 PT。

* PT that appears in the instructions; # PT associated with indications.

贫血和晕厥^[10]。本研究挖掘得到的头晕和晕厥报告数同样较多。在维立西呱多国、随机、双盲Ⅲ期试验 VICTORIA 研究中, 维立西呱组与安慰剂组的晕厥发生率 (4% vs 3.5%) 无明显差异 ($P=0.3$)^[11-12]。相关不良事件发生风险仍需进一步研究。本研究挖掘得到的系列不良事件信号如肾功能损害、心肾综合征、水肿和血容量过多可能指向维立西呱对于肾功能的影响。虽然既往研究认为维立西呱不会增加肾损害或电解质失衡的风险, 重度肾功能不全患者亦适用^[8], 但鉴于真实世界数据所显示的低血压的高占比, 肾前性因素也是造成肾功能损害的可能解释之一。本研究中挖掘得到的消化不良、房颤、心肌病、室性心动过速等信号虽然报告数不多, 但信号强度较高, 且在文献研究中未见相关报道, 在维立西呱临床应用中需要加强关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张健, 张宇辉, 周蕾. 国家心力衰竭指南 2023 (精简版) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(12): 1207-1238.
- [2] Writing Committee, Maddox T M, Januzzi J L Jr, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6): 772-810.
- [3] McDonagh T A, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [4] Markham A, Duggan S. Vericiguat: First approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(6): 721-726.

- [5] Dhodapkar M M, Shi X T, Ramachandran R, *et al.* Characterization and corroboration of safety signals identified from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 2008-19: Cross sectional study [J]. *BMJ*, 2022, 5(379): e071752.
- [6] Tieu C, Breder C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [7] 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.
- [8] Voors AA, Mulder H, Reyes E, *et al.* Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1313-1321.
- [9] Bayer A G. Label for VERQUVO (vericiguat) [EB/OL]. (2023-05-10) [2024-07-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214377s002lbl.pdf.
- [10] Shaikh T G, Jawed S, Rahmat Z S, *et al.* Efficacy and safety of vericiguat for treatment of heart failure: A systematic review [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(5): 101586.
- [11] Armstrong P W, Pieske B, Anstrom K J, *et al.* Vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (20): 1883-1893.
- [12] Lam C S P, Mulder H, Lopatin Y, *et al.* Blood pressure and safety events with vericiguat in the VICTORIA trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e021094.

[责任编辑 高源]