

## 【临床评价】

## 基于FAERS数据库醛固酮受体拮抗剂不良反应信号挖掘与分析

胡润凯, 谢保城, 韩伟超, 徐永祥\*

东莞市人民医院 药学部, 广东 东莞 523059

**摘要:** **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库挖掘醛固酮受体拮抗剂依普利酮和螺内酯的不良反应 (ADR) 信号, 对比和分析两者 ADR 的相关情况, 为临床安全用药提供参考依据。 **方法** 基于 FAERS 数据库, 利用 Open Vigil FDA 分析工具提取 2004 年 1 月 1 日—2022 年 11 月 4 日上报的目标药物依普利酮与螺内酯相关的不良事件情况数据。采用报告比值比法进行数据挖掘, 按国际医学用语词典 25.1 版中的首选系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对不良事件进行统计分类并分析。 **结果** 共检索到醛固酮受体拮抗剂依普利酮和螺内酯相关的 ADR 报告 112 518 份, 其中依普利酮 ADR 报告 8 516 份, 风险信号 50 个, 信号累及 12 个系统/器官; 螺内酯 ADR 报告 104 002 份, 风险信号 60 个, 信号累及 13 个系统器官分类; 其中 36 个为重叠信号。依普利酮说明书未提及的有 13 个风险信号, 主要涉及呼吸、胃肠等系统器官分类; 螺内酯说明书未提及的有 19 个风险信号, 主要涉及血液及淋巴系统疾病、精神病类等系统器官分类。 **结论** 临床应用醛固酮受体拮抗剂时, 除重点关注说明书提及的 ADR, 还需对未提及的风险信号和原有疾病进展情况引起重视。

**关键词:** 醛固酮受体拮抗剂; 依普利酮; 螺内酯; 不良反应; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 07-1527-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.017

## Mining and analysis of adverse drug reaction signals of aldosterone receptor antagonists based on FAERS database

HU Runkai, XIE Baocheng, HAN Weichao, XU Yongxiang

Department of Pharmacy, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, China

**Abstract:** **Objective** To mine the adverse drug reaction (ADR) signals of aldosterone receptor antagonists eplerenone and spironolactone based on the Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS) database, compare and analyze their ADR related conditions, and provide a reference for clinical safe drug use. **Methods** Based on FAERS database, Open Vigil FDA analysis tool was used to extract the adverse events related to eplerenone and spironolactone reported from January 1, 2004 to November 4, 2022. The reporting ratio method was used for data mining, and the adverse events were statistical classification and analyzed according to the preferred system organ classification (SOC) and preferred term (PT) in the 25.1 edition of the International Dictionary of Medical Terms. **Results** A total of 112 518 ADR reports related to eplerenone and spironolactone, aldosterone receptor antagonists, were retrieved, including 8 516 ADR reports of eplerenone, 50 risk signals, and 12 systems/organs involved in eplerenone, and 104 002 ADR reports of spironolactone, 60 risk signals, involving 13 system organ classifications. Among them, 36 are overlapping signals. There are 13 risk signals that are not mentioned in the instruction manual of eplerenone, mainly involving the classification of respiratory, gastrointestinal and other systemic organs. There are 19 risk signals not mentioned in the instructions of spironolactone, which mainly involve the classification of blood and lymphatic system diseases, mental diseases and other system organs. **Conclusion** In the clinical application of aldosterone receptor antagonists, in addition to the ADR mentioned in the

收稿日期: 2023-01-29

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82000842); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2021A1515010151); 东莞市社会发展科技面上项目(20211800903072)

第一作者: 胡润凯, 男, 本科, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 404580918@qq.com

\*通信作者: 徐永祥, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 61648235@163.com

instructions, attention should also be paid to the risk signals not mentioned and the original disease progress.

**Key words:** aldosterone receptor antagonist; eplerenone; spironolactone; adverse drug reactions; Food and Drug Administration adverse event reporting system

心血管疾病是全球最常见的一类慢性疾病,严重威胁人类的生命健康<sup>[1]</sup>。而高血压是导致心血管疾病和死亡的最重要原因之一,如果血压长期得不到有效控制,会对患者多个靶器官造成持续性损害,增加心血管事件的风险<sup>[2]</sup>。目前,普遍认为在肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)中,盐皮质激素受体(MR)的作用不仅调节水盐平衡,如过度激活或表达增加还会对心血管系统有损伤作用<sup>[3]</sup>。醛固酮受体拮抗剂又称盐皮质激素受体拮抗剂(MRAs),被认为是目前治疗心血管疾病的非常有效的一类药物。

螺内酯属于初代MRAs,在临床上多用于高血压的辅助治疗和原发性醛固酮增多症的治疗,此外还用于治疗水肿性疾病。依普利酮是第2代MRAs,与MR结合更为稳定,但亲和力低于螺内酯,在临床上常用于心肌梗死后心力衰竭及高血压的治疗。由于心血管疾病需长期规律服药,且MRAs容易导致肾功能不全、高钾血症等不良反应(ADR)<sup>[4]</sup>,因此,加强对此类药物的ADR监测,对于临床合理用药具有重要的意义。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)是目前应用较多的国外药品不良反应自发呈报数据库之一,其纳入了2004年至今FDA所收录的关于不良事件信息和用药错误信息等的公开数据<sup>[5]</sup>。Open Vigil FDA是FAERS数据库的基于Web的用户界面,用于使用openFDA在线应用程序编程接口(API)提取和分析药物/不良事件安全报告。本研究以访问FAERS数据库为基础,挖掘和对比依普利酮与螺内酯相关药物ADR风险信号的发生情况,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究数据来源于openFDA,其原始数据由FAERS数据库导入,包含2004年以来FAERS收集的所有数据。利用Open Vigil FDA分析工具提取目标药物依普利酮与螺内酯相关的不良事件情况的数据。

### 1.2 检索方法与数据整理

本研究纳入2004年1月1日—2022年11月4日的依普利酮和螺内酯的不良事件上报数据。利用Open Vigil FDA v1.0.2分析工具,通过API检索公式

直接访问FAERS数据库提取数据。API检索公式如下:“search=datafield:datavalue, \_exist\_:datafield&count=datafield &skip/limit=number of reports”,对于多重条件使用布尔逻辑(AND、OR)连接。以“依普利酮”和“螺内酯”为目标药物,以通用名“Inspra+Eplerenone”“Spironolactone+Aldactone”为检索词。结合本研究需求,输入相应字段对不良事件例数、患者性别、年龄、上报人职业和不良事件类型等进行检索,获取相应数据导入Office Excel并进行数据整理与分析。其中,ADR信号的分类和表达采用MedDRA 25.1中不良反应术语集的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)。

### 1.3 风险信号的检测

基于四格表(表1),采用经典的报告比值比(ROR)及其95%置信区间(CI)检测依普利酮与螺内酯的不良反应风险信号。本研究的不良反应风险信号检测标准为目标药物报告数(a)≥3,同时ROR的95%CI下限>1时,即视为一个可疑风险信号,ROR值越大则说明目标药物与该不良事件之间的关联性越强<sup>[6]</sup>。

$$ROR = a \times d / (b \times c)$$

$$ROR \text{ 的 } 95\%CI = e^{(\ln ROR \pm 1.96 \times s)}$$

$$s = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$$

表1 比值失衡测量法四格表

Table 1 Four table of ratio imbalance measurement method

| 药物   | 目标不良反<br>应报告数量 | 其他不良反<br>应报告数量 | 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 |

## 2 结果

### 2.1 不良事件报告的基本情况

检索结果显示,2004年1月1日—2022年11月4日FAERS共收到所有药品的15 234 055份不良事件报告,其中与依普利酮相关的有8 516份,与螺内酯相关的有104 002份。性别方面,依普利酮的男性占比最大,为71.98%,螺内酯的男女比例相当;年龄方面,两者的不良事件发生在50岁以上的人群占

比最大;上报人职业方面,两者的上报人为卫生专业人员的占比最大;依普利酮和螺内酯的严重不良事件分别有7 536份和84 840份,占总数的88.49%和81.58%。基本情况见表2。

## 2.2 风险信号检测情况

**2.2.1 信号强度检测结果** 依据检测标准,共获得依普利酮ADR风险信号50个,其中说明书未提及的有13个;螺内酯ADR风险信号60个,其中说明书未提及的有19个。风险信号强度排名前30的见表3。依普利酮ADR风险信号强度排名前3位的为肺啰音、肾小球滤过率降低和射血分数降低。螺内酯ADR风险信号强度排名前3位的为高钾血症、腹腔积水和低钠血症。

**2.2.2 风险信号累及系统/器官** 将所获得的风险信号按MedDRA中的SOC进行统计分类。发现依普利酮共累及12个系统/器官,其中排名前3位的有心脏器官疾病、全身性疾病及给药部位各种反应和呼吸系统、胸及纵膈疾病;螺内酯共累及13个系统/器官,其中排名前3位的有全身性疾病及给药部位各种反应、心脏器官疾病和各类神经系统疾病。见表4。

**2.2.3 依普利酮与螺内酯风险信号的重叠情况** 比较两者的风险信号,共发现有36个重叠信号。其中依普利酮低血压、心房颤动和心力衰竭的信号强度明显大于螺内酯;而高钾血症和低钠血症的信号强度明显小于螺内酯。具体情况见表5。

表2 不良事件报告的基本情况  
Table 2 Basic information of adverse event reports

| 基本信息  | 分类                                         | 依普利酮  |       | 螺内酯    |       |
|-------|--------------------------------------------|-------|-------|--------|-------|
|       |                                            | 报告例数  | 构成比/% | 报告例数   | 构成比/% |
| 性别    | 男                                          | 6 130 | 71.98 | 41 482 | 39.89 |
|       | 女                                          | 1 805 | 21.20 | 56 741 | 54.56 |
|       | 未知                                         | 581   | 6.82  | 5 779  | 5.55  |
| 年龄    | <18岁                                       | 47    | 0.55  | 2 010  | 1.93  |
|       | 18~49岁                                     | 639   | 7.50  | 11 085 | 10.66 |
|       | 50~74岁                                     | 3 797 | 44.59 | 40 718 | 39.15 |
|       | ≥75岁                                       | 2 113 | 24.81 | 23 273 | 22.38 |
|       | 未知                                         | 1 920 | 22.55 | 26 916 | 25.88 |
| 上报人职业 | 医师                                         | 3 438 | 40.37 | 31 341 | 30.13 |
|       | 其他卫生专业人员                                   | 2 059 | 24.18 | 23 319 | 22.42 |
|       | 消费者或非卫生专业人员                                | 1 850 | 21.72 | 31 491 | 30.28 |
|       | 药剂师                                        | 882   | 10.36 | 10 198 | 9.81  |
|       | 律师                                         | 34    | 0.40  | 1 068  | 1.03  |
|       | 未知                                         | 253   | 2.97  | 6 585  | 6.33  |
|       | 不良事件类型 严重不良事件(包括死亡、危及生命、住院、致残、先天畸形及其他严重事件) | 7 536 | 88.49 | 84 840 | 81.58 |
|       | 其他不良事件                                     | 980   | 11.51 | 19 162 | 18.42 |

## 3 讨论

### 3.1 不良事件报告基本情况分析

对比依普利酮与螺内酯的不良事件报告情况,螺内酯的报告数量远远大于依普利酮的,可能原因是依普利酮属于第2代MRAs,上市时间较晚且不同国家上市时间不一样,使用人群数量较螺内酯低。上报人群主要是卫生专业人员(包括医师、药剂师和其他卫生专业人员),说明国外卫生专业人员对不良事件的上报较为重视,具有完善的不良事件上报机制<sup>[5]</sup>。不良事件报告主要发生在年龄50岁以上人群,分析原因可能是高血压、心力衰竭等慢性疾病多发生在中老年人群<sup>[7]</sup>,因此,两者的报告年龄分布结果符合实际的情况。

### 3.2 风险信号结果分析

本研究所获得的依普利酮与螺内酯的ADR信号重叠信号有36个,分别占两者总信号的72%和60%。由于两者的作用机制相似,导致发生的ADR也较相似,而相关研究报道依普利酮与螺内酯相比,总ADR发生率差异并无统计学意义<sup>[8-10]</sup>。

螺内酯属于非选择性MRAs,其化学结构与醛固酮类似,作用于远曲小管和集合管,从而抑制醛固酮促进K-Na交换的作用<sup>[11]</sup>。通过与螺内酯说明书对比,本研究挖掘得到41个ADR信号符合药品说明书的描述,主要涉及全身性疾病、心脏器官疾病、代谢及营养类疾病、肾脏及泌尿系统疾病等多个系统/器官。其中ADR信号异常强烈的有高钾血

表3 依普利酮与螺内酯信号强度前30的ADR信号检测结果

Table 3 ADR signal detection results of top 30 signals of eplerenone and spironolactone

| 序号 | 依普利酮           |      |              | 螺内酯        |       |              |
|----|----------------|------|--------------|------------|-------|--------------|
|    | ADR名称          | 报告例数 | ROR(95%CI下限) | ADR名称      | 报告例数  | ROR(95%CI下限) |
| 1  | 肺啰音*           | 116  | 48.16(40.00) | 高钾血症       | 4 086 | 27.68(26.75) |
| 2  | 肾小球滤过率降低       | 127  | 26.00(21.79) | 腹腔积水       | 1 697 | 11.58(11.01) |
| 3  | 射血分数降低         | 174  | 25.03(21.52) | 低钠血症       | 2 325 | 8.33(7.99)   |
| 4  | 高钾血症           | 318  | 22.60(20.19) | 低钾血症       | 1 196 | 5.36(5.06)   |
| 5  | N-末端脑型利钠肽前蛋白增加 | 99   | 24.28(19.89) | 国际标准化比率增加* | 1 202 | 5.24(4.95)   |
| 6  | 二尖瓣功能不全        | 140  | 19.82(16.76) | 心动过缓       | 1 510 | 4.51(4.29)   |
| 7  | 心源性休克          | 86   | 15.06(12.17) | 脱水         | 2 769 | 4.08(3.92)   |
| 8  | 低血压            | 613  | 7.10(6.54)   | 低血压        | 4 325 | 4.04(3.92)   |
| 9  | 心肌病            | 100  | 7.50(6.16)   | 胸腔积液       | 1 331 | 3.86(3.65)   |
| 10 | 心房颤动           | 317  | 6.48(5.79)   | 心房颤动       | 2 224 | 3.72(3.56)   |
| 11 | 室性心动过速         | 219  | 6.55(5.73)   | 液体潴留       | 1 558 | 3.68(3.50)   |
| 12 | 心动过缓           | 176  | 6.33(5.45)   | 晕厥         | 1 690 | 3.23(3.07)   |
| 13 | 低钠血症           | 146  | 6.07(5.16)   | 鼻衄*        | 1 126 | 2.90(2.73)   |
| 14 | 胸腔积液           | 150  | 5.25(4.46)   | 呼吸困难       | 7 778 | 2.70(2.64)   |
| 15 | 低钾血症           | 100  | 5.33(4.38)   | 急性肾损伤      | 5 017 | 2.65(2.57)   |
| 16 | 心律失常           | 124  | 5.16(4.32)   | 贫血*        | 3 386 | 2.60(2.51)   |
| 17 | 心力衰竭           | 765  | 4.60(4.27)   | 胃食管反流病     | 1 044 | 2.60(2.44)   |
| 18 | 心绞痛            | 85   | 5.04(4.07)   | 跌倒         | 4 074 | 2.46(2.38)   |
| 19 | 晕厥             | 196  | 4.54(3.94)   | 整体身体状况恶化*  | 1 632 | 2.49(2.37)   |
| 20 | 急性肾损伤          | 601  | 3.93(3.62)   | 意识模糊*      | 1 932 | 2.29(2.19)   |
| 21 | 整体身体状况恶化*      | 218  | 4.07(3.56)   | 血红蛋白降低     | 1 556 | 2.16(2.05)   |
| 22 | 低血糖*           | 89   | 3.98(3.23)   | 无力         | 3 933 | 2.10(2.04)   |
| 23 | 呼吸困难*          | 786  | 3.37(3.13)   | 慢性肾脏疾病     | 2 050 | 2.00(1.92)   |
| 24 | 脱水             | 182  | 3.19(2.76)   | 心悸         | 1 196 | 2.00(1.88)   |
| 25 | 鼻衄*            | 104  | 3.24(2.67)   | 血小板计数减少*   | 1 232 | 1.93(1.83)   |
| 26 | 外周水肿           | 421  | 2.93(2.66)   | 挫伤*        | 952   | 1.89(1.77)   |
| 27 | 心悸             | 148  | 3.02(2.56)   | 脓毒症*       | 1 386 | 1.87(1.77)   |
| 28 | 反应恶化*          | 284  | 2.40(2.13)   | 反应恶化*      | 2 636 | 1.82(1.75)   |
| 29 | 头晕             | 482  | 2.34(2.13)   | 头晕         | 4 538 | 1.79(1.73)   |
| 30 | 液体潴留           | 83   | 2.34(1.88)   | 肺炎*        | 3 531 | 1.78(1.72)   |

\*-药品说明书未提及的ADR

\*-an ADR is not mentioned in the package insert

症(ROR的95%CI下限为26.75),这在药品说明书中也明确告知此用药风险,因而对于患者用药期间须密切监测血钾浓度。同时也发现血液及淋巴系统疾病和精神病类等相关的ADR信号,药品说明书上并未提及,可能原因是由于患者的原疾病或合用其他药品(抗血小板药)导致的,相关研究表明高血压与焦虑等精神病类可能存在相互促进的关系<sup>[12]</sup>。对于药品说明书提及的抗雄激素样作用,本研究中并未挖掘到阳性信号,可能原因是其发生率低,停药后相关ADR可消失<sup>[13]</sup>。因此,螺内酯在临床用药上应关注的是其对电解质及肾功能的影响<sup>[14]</sup>,还需重视患者原有疾病的进展情况。

依普利酮是一种选择性MRAs,只作用于MR,对治疗高血压、心力衰竭和心肌梗死有确切疗效<sup>[11]</sup>。通过与依普利酮说明书对比,本研究挖掘的结果中37个ADR信号符合药品说明书的描述,主

要涉及心脏器官疾病、全身性疾病、代谢及营养类疾病、肾脏及泌尿系统疾病等多个系统/器官。其中较其他明显强烈的ADR信号有肾小球滤过率降低(ROR的95%CI下限21.79)、射血分数降低(ROR的95%CI下限25.03)和高钾血症(ROR的95%CI下限20.19),药品说明书也有注明在用药期间应定期监测血清钾、血压及肾功能。同时也发现呼吸系统疾病、胃肠道系统疾病等相关的ADR信号,药品说明书并未提及,其中肺啰音(ROR的95%CI下限40.00)的信号强度异常强烈,而相关研究也有报道依普利酮会引起腹泻、咳嗽、疲乏和流感样症状等ADR<sup>[15-16]</sup>。因此,依普利酮在临床用药上除了重点关注血压、电解质及肾功能等,还应注意流感样症状的ADR。

### 3.3 依普利酮与螺内酯致严重感染相关ADR信号的差异分析

目前,国内外对醛固酮受体拮抗剂的安全性报



表4 依普利酮与螺内酯ADR信号累及系统/器官  
Table 4 ADR signals involved system/organ of eplerenone and spironolactone

| SOC 名称         | 依普利酮                                                                         |     |      | 螺内酯                                       |     |       |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-------------------------------------------|-----|-------|
|                | PT                                                                           | 信号数 | 报告例数 | PT                                        | 信号数 | 报告例数  |
| 代谢及营养类疾病       | 高钾血症、低钠血症、低钾血症、低血糖*                                                          | 4   | 653  | 高钾血症、低钠血症、低钾血症                            | 3   | 7607  |
| 感染及侵染类疾病       | 脓毒症*                                                                         | 1   | 112  | 脓毒症*、鼻咽炎*                                 | 2   | 2355  |
| 各类检查           | 肾小球滤过率降低、射血分数降低、N-末端脑型利钠肽前蛋白增加、血红蛋白降低                                        | 4   | 508  | 国际标准化比率增加*、血红蛋白降低、血小板计数减少*                | 3   | 3990  |
| 各类神经系统疾病       | 晕厥、头晕、跌倒、意识模糊                                                                | 4   | 1077 | 晕厥、跌倒、意识模糊、头晕、步态障碍、头痛、震颤                  | 7   | 18691 |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病  | 肌肉疼痛                                                                         | 1   | 118  | 挫伤、肌无力、背部疼痛、肌肉疼痛、关节痛                      | 5   | 7003  |
| 呼吸系统、胸及纵膈疾病    | 肺啰音*、胸腔积液、呼吸困难、咳嗽、肺炎*                                                        | 5   | 1472 | 胸腔积水、胸腔积液、呼吸困难、肺炎*、咳嗽*                    | 5   | 16895 |
| 精神病类           | /                                                                            |     |      | 嗜睡*、焦虑*、失眠*                               | 3   | 4773  |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 整体身体状况恶化*、脱水、外周水肿、反应恶化、液体潴留、无力、疲劳、不适、发热*                                     | 9   | 2326 | 脱水、液体潴留、整体身体状况恶化*、无力、反应恶化*、外周水肿、不适、疲劳、发热* | 9   | 27701 |
| 肾脏及泌尿系统疾病      | 急性肾损伤                                                                        | 1   | 601  | 急性肾损伤、慢性肾脏疾病、尿路感染、肾功能衰竭                   | 4   | 12172 |
| 胃肠道系统疾病        | 腹泻*                                                                          | 1   | 371  | 胃食管反流病、腹泻、便秘、呕吐、恶心、胃肠道出血                  | 6   | 19339 |
| 心脏器官疾病         | 二尖瓣功能不全、心源性休克、心肌病、心房颤动、室性心动过速、心动过缓、心律失常、心力衰竭、心绞痛、心悸、心动过速、心肌梗死、胸痛、心率加快、慢性心力衰竭 | 15  | 2879 | 心动过缓、心房颤动、心悸、心力衰竭、胸痛、充血性心力衰竭、心肌梗死         | 7   | 15049 |
| 血管与淋巴管类疾病      | 低血压、高血压                                                                      | 2   | 780  | 低血压、脑血管意外、高血压                             | 3   | 7433  |
| 血液及淋巴系统疾病      | 鼻衄*、贫血*、血小板减少症*                                                              | 3   | 400  | 鼻衄*、贫血*、血小板减少症*                           | 3   | 5593  |

\*-药品说明书未提及的 ADR

\*-an ADR is not mentioned in the package insert

道中<sup>[17]</sup>,最常见的 ADR 是高血钾症,并无严重感染相关的 ADR 报道。但在依普利酮与螺内酯相关信号的比对中发现,两药均出现严重感染相关的 ADR 信号(包括脓毒症和肺炎),且在螺内酯的国外说明书中提示可致粒细胞缺乏症的 ADR,可能由于粒细胞缺乏导致免疫系统功能降低,从而容易发生严重感染。在脓毒症和肺炎 2 个 ADR 信号中,螺内酯的信号强度(ROR 95%CI 下限分别为 1.77、1.72)均大于依普利酮的信号强度(ROR 的 95%CI 下限值分别为 1.52、1.10),这提示可能螺内酯导致发生严重感染的概率大于依普利酮。因此,建议在临床应用醛固酮受体拮抗剂(尤其是螺内酯),需定期复查血常

规,密切关注患者的相应症状及相关指标(中性粒细胞和白细胞数)。

### 3.4 研究局限性

本研究存在一定的局限性:利用 Open Vigil FDA v1.0.2 收集的数据来源于 FAERS 数据库,属于自发呈报数据库,存在信息不完整、误报漏报等问题<sup>[18]</sup>,且获取的数据只有结果,无法排除患者原有疾病及合并用药等情况,因而可能与实际存在一定的偏倚;通过 ROR 法获得的信号只说明药物与 ADR 风险信号在统计学上存在一定的关联,但还需进一步的临床研究验证与评估来明确其因果关系。

本研究基于 FAERS 数据库,采用报告比值比法

表5 依普利酮与螺内酯ADR信号重叠情况

Table 5 Overlapping of ADR signals between eplerenone and spironolactone

| 依普利酮强度较大的PT信号 | ROR(95%CI下限) |            | 螺内酯强度较大的PT信号 | ROR(95%CI下限) |              |
|---------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------|
|               | 依普利酮         | 螺内酯        |              | 依普利酮         | 螺内酯          |
| 低血压           | 7.10(6.54)   | 4.04(3.92) | 高钾血症         | 22.60(20.19) | 27.68(26.75) |
| 心房颤动          | 6.48(5.79)   | 3.72(3.56) | 低钠血症         | 6.07(5.16)   | 8.33(7.99)   |
| 心动过缓          | 6.33(5.45)   | 4.51(4.29) | 低钾血症         | 5.33(4.38)   | 5.36(5.06)   |
| 胸腔积液          | 5.25(4.46)   | 3.86(3.65) | 脱水           | 3.19(2.76)   | 4.08(3.92)   |
| 心力衰竭          | 4.60(4.27)   | 1.75(1.69) | 液体潴留         | 2.34(1.88)   | 3.68(3.50)   |
| 晕厥            | 4.54(3.94)   | 3.23(3.07) | 跌倒           | 2.12(1.88)   | 2.46(2.38)   |
| 整体身体状况恶化      | 4.07(3.56)   | 2.49(2.37) | 无力           | 2.01(1.79)   | 2.10(2.04)   |
| 急性肾损伤         | 3.93(3.62)   | 2.65(2.57) | 贫血           | 1.99(1.74)   | 2.60(2.51)   |
| 呼吸困难          | 3.37(3.13)   | 2.70(2.64) | 脓毒症          | 1.83(1.52)   | 1.87(1.77)   |
| 鼻衄            | 3.24(2.67)   | 2.90(2.73) | 血红蛋白降低       | 1.81(1.50)   | 2.16(2.05)   |
| 心悸            | 3.02(2.56)   | 2.00(1.88) | 咳嗽           | 1.72(1.50)   | 1.71(1.64)   |
| 外周水肿          | 2.93(2.66)   | 1.78(1.72) | 血小板减少症       | 1.63(1.31)   | 1.82(1.71)   |
| 反应恶化          | 2.40(2.13)   | 1.82(1.75) | 意识模糊         | 1.54(1.27)   | 2.29(2.19)   |
| 头晕            | 2.34(2.13)   | 1.79(1.73) | 高血压          | 1.53(1.31)   | 1.54(1.47)   |
| 肌肉疼痛          | 1.63(1.36)   | 1.26(1.19) | 腹泻           | 1.45(1.30)   | 1.72(1.67)   |
| 心肌梗死          | 1.38(1.17)   | 1.19(1.13) | 胸痛           | 1.34(1.15)   | 1.39(1.33)   |
|               |              |            | 疲劳           | 1.33(1.21)   | 1.54(1.50)   |
|               |              |            | 肺炎           | 1.26(1.10)   | 1.78(1.72)   |
|               |              |            | 不适           | 1.26(1.11)   | 1.56(1.51)   |
|               |              |            | 发热           | 1.19(1.02)   | 1.48(1.42)   |

挖掘了醛固酮受体拮抗剂的相关ADR信号。在挖掘到的依普利酮(风险信号50个)和螺内酯(风险信号60个)相关信号中,有36个重叠信号,该结果表明两者的ADR相似,且最常见的ADR为高血钾及肾功能损伤。但在依普利酮和螺内酯的比对中发现,两者均发现严重感染的信号(脓毒症和肺炎),且螺内酯的信号强度略大于依普利酮。该研究为临床安全用药提供了一定的参考,提醒临床工作人员除了关注醛固酮受体拮抗剂常见的ADR,还需密切关注潜在的ADR,定期复查相关指标,做到早发现、早干预,保证临床用药更安全。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) N C D. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants [J]. Lancet, 2017, 389(10064): 37-55.
- [2] Gu Q P, Burt V L, Paulose-Ram R, et al. High blood pressure and cardiovascular disease mortality risk among U. S. adults: The third national health and nutrition examination survey mortality follow-up study [J]. Ann Epidemiol, 2008, 18(4): 302-309.
- [3] Te Riet L, van Esch J H M, Roks A J M, et al. Hypertension: Renin-angiotensin-aldosterone system alterations [J]. Circ Res, 2015, 116(6): 960-975.
- [4] 汪羚利, 李昭屏. 盐皮质激素受体拮抗剂在难治性高血压中的应用现状 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41(10): 1026-1030.  
Wang L L, Li Z P. Application status of mineralocorticoid receptor antagonists in refractory hypertension [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2020, 41(10): 1026-1030.
- [5] 迟立杰, 陈晨鑫, 郑轶, 等. 国外主要自发呈报系统数据库分析及应用 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12): 1144-1147.  
Chi L J, Chen C X, Zheng Y, et al. Applications of international spontaneous reporting system databases [J]. Chin J Pharmacovigil, 2021, 18(12): 1144-1147.
- [6] Huang L, Guo T, Zalkikar J N, et al. A review of statistical methods for safety surveillance [J]. Ther Innov Regul Sci, 2014, 48(1): 98-108.
- [7] 梁喆, 范芳芳, 张岩, 等. 中国高血压人群中H型高血压的比率和特征及与美国人群的比较 [J]. 北京大学学报:

- 医学版, 2022, 54(5): 1028-1037.
- Liang Z, Fan F F, Zhang Y, et al. Rate and characteristics of H-type hypertension in Chinese hypertensive population and comparison with American population [J]. J Peking Univ Health Sci, 2022, 54(5): 1028-1037.
- [8] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. J Hypertens, 2013, 31(7): 1281-1357.
- [9] 张平, 邹婧, 高存州. 依普利酮治疗原发性高血压疗效和安全性的Meta分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(11): 1324-1327, 1331.
- Zhang P, Zou J, Gao C Z. Curative effect and safety of eplerenone in treatment of essential hypertension: A Meta-analysis [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2020, 12(11): 1324-1327, 1331.
- [10] 丁进叶, 龚斐, 吴慧婷, 等. 依普利酮治疗高血压病疗效和安全性的Meta分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(3): 267-272.
- Ding J Y, Gong F, Wu H T, et al. A Meta-analysis on efficacy and safety of eplerenone in treatment of hypertension [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2016, 8(3): 267-272.
- [11] 王雨宁, 郭晔堃, 钟静芬. 醛固酮受体拮抗剂及醛固酮合酶抑制剂的研究进展 [J]. 上海医药, 2019, 40(1): 56-61, 65.
- Wang Y N, Guo Y K, Zhong J F. Research progress in aldosterone receptor antagonists and aldosterone synthase inhibitors [J]. Shanghai Med Pharm J, 2019, 40(1): 56-61, 65.
- [12] 严梦祺, 黄雨晴, 冯颖青. 高血压伴焦虑抑郁障碍的研究进展 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(5): 375-378.
- Yan M Q, Huang Y Q, Feng Y Q. Research progress in hypertension with comorbid anxiety and/or depression [J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2022, 21(5): 375-378.
- [13] Kolkhof P, Borden S A. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: Prospects for novel therapeutics [J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 350(2): 310-317.
- [14] Václavík J, Sedlák R, Jarkovský J, et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension [J]. Medicine, 2014, 93(27): e162.
- [15] 杨尹鉴, 樊朝美. 新型醛固酮受体阻断剂: 依普利酮研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(5): 389-391, 400.
- Yang Y J, Fan C M. Progress of the novel selective mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2013, 29(5): 389-391, 400.
- [16] 刘晓琰, 沈金芳. 新型醛固酮拮抗剂依普利酮研究进展 [J]. 医药导报, 2008, 27(5): 570-572.
- Liu X Y, Shen J F. Research progress of eplerenone, a new aldosterone antagonist [J]. Her Med, 2008, 27(5): 570-572.
- [17] 张平, 高存州, 邹婧. 醛固酮受体拮抗剂在难治性高血压中的临床研究进展 [J]. 中国药物评价, 2022, 39(1): 48-53.
- Zhang P, Gao C Z, Zou J. Clinical research progress of aldosterone receptor antagonists in resistant hypertension [J]. Chin J Drug Eval, 2022, 39(1): 48-53.
- [18] Alomar M, Tawfiq A M, Hassan N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: Current status, challenges and the future [J]. Ther Adv Drug Saf, 2020, 11: 2042098620938595.

[责任编辑 刘东博]