

基于 FAERS 数据库的阿哌沙班不良事件信号挖掘与分析

刘易慧, 李 杰, 邓 斌*

华中科技大学同济医学院附属协和医院 药学部, 湖北 武汉 430022

摘要: **目的** 采用美国 FDA 不良事件自发呈报系统 (FAERS) 数据库对阿哌沙班不良事件 (AE) 信号进行挖掘, 为临床药物治疗监测提供参考。**方法** 从 FAERS 数据库中筛选 2013 年 4 月—2024 年 3 月的阿哌沙班 AE 报告, 完成数据清洗后采用报告比值比 (ROR)、比例报告比 (PRR) 和贝叶斯可信传播神经网络法 (BCPNN) 3 种方法对 AE 信号进行挖掘和分析。**结果** 获得了 124 098 份与阿哌沙班相关的 AE 报告, 挖掘出 AE 331 个, 涉及 9 个系统器官分类 (SOC), 占比前 3 的 SOC 分别是各类神经系统疾病 (12.22%), 各类损伤、中毒及操作并发症 (11.72%) 和胃肠系统疾病 (8.78%)。出血及相关 AE 是阿哌沙班主要的 AE, 与说明书描述一致。9 个药品说明书未提到的 AE: 心瓣膜疾病、房颤、心脏疾病、二尖瓣疾病、跌倒、新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)、感染性肺炎、痴呆和恶性肿瘤。**结论** 阿哌沙班在真实世界中发生的常见 AE 与说明书一致, 同时还存在部分新的 AE 信号, 提示临床用药应该密切关注, 保证患者用药安全。

关键词: 阿哌沙班; FAERS 数据库; 不良事件信号; 抗凝; 数据挖掘

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)04-0971-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.019

Adverse event signal detection and analysis of apixaban based on FAERS database

LIU Yihui, LI Jie, DENG Bin

Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Abstract: Objective To conduct adverse event signal detection of apixaban using data from the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, providing reference for clinical drug therapy monitoring. **Methods** Adverse event (AE) reports related to apixaban were extracted from the FAERS database covering the period from April 2013 to March 2024. After data cleaning, three methods—reporting odds ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)—were employed to detect and analyze the adverse event signals. **Results** A total of 124 098 AE reports related to apixaban were obtained, uncovering 331 AEs, which were categorized into nine System Organ Classes (SOCs). The top three SOC by proportion were Nervous System Disorders (12.22%), Injury, Poisoning and Procedural Complications (11.72%), and Gastrointestinal Disorders (8.78%). The results indicated that bleeding and related AEs were the primary adverse events for apixaban, consistent with the drug's label information. In addition, this study identified nine AEs not mentioned in the drug's label: valvular heart disease, atrial fibrillation, cardiac disorders, mitral valve disease, falls, COVID-19, infectious pneumonia, dementia, and malignant tumors. **Conclusion** The common AEs of apixaban observed in the real world were consistent with the drug's label, but there were also several new AE signals. This suggests that close monitoring is essential in clinical practice to ensure patient safety.

Key words: apixaban; FAERS database; adverse event signal; anticoagulation; data mining

随着现代医学的迅猛发展, 抗凝药物在临床治疗中的应用日益广泛。阿哌沙班作为一种新型口服抗凝剂, 属于 Xa 因子抑制剂, 因其在预防静脉血栓栓塞、治疗深静脉血栓 (DVT) 和预防卒中及系

统性栓塞方面的疗效而受到广泛关注。与传统的维生素 K 拮抗剂 (如华法林) 相比, 阿哌沙班具有固定剂量、无需常规凝血监测和较少的食物或药物相互作用等优点, 这使其在临床实践中得到广泛应用^[1]。

收稿日期: 2024-10-24

基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目 (2022CFB092); 吴阶平医学基金会临床科研专项 (320.6750.2023-25-5)

作者简介: 刘易慧, 博士, 副主任药师, 主要从事临床药学-抗凝方向的工作和研究。E-mail: 392170166@qq.com

*通信作者: 邓 斌, 博士, 副主任药师, 主要从事内分泌药理学研究。E-mail: dengbin@hust.edu.cn

阿哌沙班已知常见的不良反应包括出血、贫血、恶心、血小板减少、肝功能异常、头晕头痛以及过敏反应等。然而，随着使用的增加，潜在的不良反

应也逐渐显现。因此，挖掘和识别阿哌沙班可能的不良事件(AE)信号对于确保患者用药安全至关重要。AE 信号的监测和挖掘主要依赖于药物警戒系统，其中美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 是一个重要的数据源。FAERS 数据库汇集了全球范围内的自发报告，通过对这些数据的分析，可以识别和量化药物相关的 AE 信号。借助数据挖掘技术和统计方法，在庞大的报告数据中筛选出有意义的 AE 信号，已成为药物安全性评价的重要手段之一^[2]。

本研究旨在利用 FAERS 数据库，采用数据挖掘方法识别和分析阿哌沙班相关的 AE 信号，探讨其安全性特征。通过系统的信号挖掘，不仅能够发现新的潜在 AE，还可以对已知的 AE 进行进一步验证和量化，为临床医师和药物安全监管部门提供可靠的参考依据，从而提高药物使用的安全性。

1 资料与方法

1.1 数据来源及处理

本研究数据来源于美国 FAERS 数据库，采用在线药物警戒工具 OpenVigil 1.1 进行数据提取和清

洗。为确保数据的准确性，限定检索词为目标药物的通用名“Apixaban”以及商品名“Eliquis”，数据采集时间范围为 2013 年 4 月—2024 年 3 月。本研究采用采用《监管活动医学词典》(MedDRA) 26.1 版中的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对检索出的 AE 信号进行归类分析。

1.2 数据分析

采用 SAS 9.4 版软件进行数据处理，根据表 1 和 2 对结果进行分析，然后使用 Graphpad Prism 9.1 和 Excel 对 AE 的基本信息、临床特征、报告来源、发生时间、频次和强度等进行统计分析。在本研究中，同时采用了 3 种不同的比例失衡方法——报告比值比 (ROR)、比例报告比 (PRR) 和贝叶斯可信传播神经网络法 (BCPNN)——来检测 AE 信号。详细的计算公式和具体操作见表 1、2。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Contingency table for disproportionality analysis.

项目	目标 AE 数	其他 AE 数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

表 2 3 种方法公式及阈值

Table 2 ROR, PRR and BCPNN methods, formulas and thresholds

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	$a \geq 3$ and 95%CI (下限) >1
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}$ $\ln(PRR) \pm 1.96\% \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96\% \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}}$	$a \geq 3$ and 95%CI (下限) >1

表 2 (续)

方法	公式	阈值
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma 11)(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+c+d+\gamma)(a+b+\alpha 1)(a+b+\beta 1)}$ $(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left\{ \left[\frac{(a+b+c+d)-a+\gamma-\gamma 11}{(a+\gamma 11)(1+a+b+c+d+\gamma)} \right] + \left[\frac{(a+b+c+d)-(a+b)+\alpha-\alpha 1}{(a+b+\alpha 1)(1+a+b+c+d+\alpha)} \right] \right.$ $\left. + \left[\frac{(a+b+c+d)-(a+c)+\beta-\beta 1}{(a+c+\beta 1)(1+a+b+c+d+\beta)} \right] \right\}$ $\gamma = \gamma 11 \frac{(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+\alpha 1)/(a+b+\beta 1)}$ $IC - 2SD = E(IC) - 2\sqrt{V(IC)}$	IC ₀₂₅ >0

2 结果

2.1 AE 报告基本情况及人口学特征

本研究提取阿哌沙班自 2013 年 4 月—2024 年 3 月的 AE 报告共 15 927 445 份, 经过严格的数据筛选和去除重复后, 共确定了 124 098 份与阿哌沙班相关的 AE 报告并用于进一步分析。阿哌沙班相关 AE 报告基本情况如表 3 所示, 女性(47.92%) 占比略高于男性(43.96%); 年龄主要分布在≥65 岁的群体; 自 2013 年以来, 每年 AE 报告数量逐年增加; 国家上报量前 5 名依次是美国、德国、日本、法国和英

国, 其中以美国(76.74%) 最多; 排名前 3 的报告者依次是患者、医师和药师; 排名前 3 的转归依次是其他(59.67)、住院(19.30%) 和死亡(16.41%)。

2.2 AE 的 SOC 分类

采用 MedDRA (26.0 版) 对 AE/不良反应进行编码和标准化, 并将同时满足 3 种方法的阳性信号进行 SOC 分类, 共涉及 9 个 SOC, 其中占比前 3 的 SOC 分别是各类神经系统疾病(12.22%)、各类损伤、中毒及操作并发症(11.72%) 和胃肠系统疾病(8.78%)。见表 4。

表 3 阿哌沙班 AE 报告的基本情况
Table 3 Basic information of apixaban AE reports

项目				项目		
		例数	占比/%			占比/%
性别	女性	59 473	47.92	年龄	≤18	1 722 1.39
	男性	54 555	43.96		>18~<65	12 350 9.95
	缺失	10 070	8.11		≥65	58 758 47.35
报告年份	2013	919	0.74	报告者	缺失	51 262 41.31
	2014	3 005	2.42		患者	79 298 63.90
	2015	5 190	4.18		医师	22 701 18.29
	2016	7 917	6.38		药师	15 253 12.29
	2017	10 701	8.62		其他	6 310 5.08
	2018	12 040	9.70		缺失	361 0.29
	2019	15 301	12.33	报告国家(前 8)	律师	175 0.14
	2020	17 464	14.07		美国	95 234 76.74
	2021	20 601	16.60		德国	5 424 4.37
	2022	15 809	12.74		日本	5 382 4.34
	2023	12 298	9.91		法国	3 257 2.62
	2024	2 853	2.30		英国	2 621 2.11
转归(前 3)	其他	83 243	59.67		阿根廷	2 393 1.93
	住院	26 924	19.30		意大利	1 271 1.02
	死亡	22 899	16.41		加拿大	1 233 0.99

2.3 AE

同时满足 3 种方法的阿哌沙班 AE PT 报告例数共有 331 例,按照信号强度(ROR 95%下限)降序排序见表 5,按照发生频次降序排序见表 6。按照信号强度排序,前 3 位的 PT 依次是栓塞性卒中、心包出血和心瓣膜疾病;按照发生频次排序,前 3 位的 PT 依次是死亡、脑血管意外和血栓形成。

3 讨论

阿哌沙班于 2012 年在美国首次获得食品药品监督管理局(FDA)的批准,随后于 2013 年通过了欧洲药品管理局(EMA)的审批,并开始在欧洲市

表 4 阿哌沙班 AE 累积 SOC

Table 4 AE signal of apixaban affecting SOC		
SOC	例数	占比/%
血管与淋巴管类疾病	16 209	6.92
心脏器官疾病	17 687	7.50
耳及迷路类疾病	2 221	0.94
各类神经系统疾病	28 616	12.22
肾脏及泌尿系统疾病	6 306	2.69
呼吸系统、胸及纵隔疾病	13 784	5.88
血液及淋巴系统疾病	4 504	1.92
各类损伤、中毒及操作并发症	27 435	11.72
胃肠系统疾病	20 568	8.78

表 5 阿哌沙班 AE 发生信号强度前 30 位 PT
Table 5 Top 30 PTs of AE signal strength for apixaban

SOC	PT	例次	ROR(95% CI)	PRR(95% CI)	IC (IC ₀₂₅)
各类神经系统疾病	栓塞性卒中	263	19.6(17.25, 22.27)	19.58(17.07, 22.46)	4.14(3.96)
心脏器官疾病	心包出血	162	19.29(16.39, 22.69)	19.27(16.47, 22.54)	4.12(3.89)
心脏器官疾病	心瓣膜疾病*	342	19.08(17.06, 21.34)	19.05(16.94, 21.43)	4.10(3.94)
各类神经系统疾病	颅内出血	1 078	18.82(17.67, 20.05)	18.74(17.67, 19.87)	4.08(3.99)
各类损伤、中毒及操作并发症	伤口出血	270	18.43(16.25, 20.9)	18.41(16.37, 20.71)	4.06(3.88)
各类神经系统疾病	基底神经节出血	63	17.94(13.83, 23.26)	17.94(13.9, 23.15)	4.03(3.66)
各类损伤、中毒及操作并发症	外伤性出血	110	15.73(12.94, 19.13)	15.72(12.92, 19.12)	3.85(3.57)
各类神经系统疾病	脑干出血	51	15.73(11.8, 20.95)	15.72(11.72, 21.09)	3.85(3.44)
心脏器官疾病	心内血栓	173	15.63(13.37, 18.27)	15.62(13.35, 18.27)	3.85(3.62)
各类神经系统疾病	小脑出血	87	15.51(12.45, 19.33)	15.51(12.5, 19.24)	3.84(3.52)
血管与淋巴管类疾病	血栓形成	4 385	15.42(14.94, 15.91)	15.15(14.57, 15.76)	3.80(3.76)
各类神经系统疾病	大脑动脉栓塞	60	15.15(11.63, 19.74)	15.15(11.74, 19.55)	3.80(3.43)
各类损伤、中毒及操作并发症	医嘱处方致用药 剂量不足	1 320	14.55(13.75, 15.4)	14.48(13.65, 15.36)	3.74(3.66)
各类神经系统疾病	脑室出血	133	13.61(11.4, 16.24)	13.6(11.4, 16.22)	3.66(3.41)
肾脏及泌尿系统疾病	膀胱出血	109	13.48(11.09, 16.39)	13.48(11.08, 16.4)	3.65(3.37)
皮肤及皮下组织类疾病	皮下出血	184	13.44(11.57, 15.62)	13.43(11.48, 15.71)	3.64(3.43)
各类损伤、中毒及操作并发症	硬膜下出血	143	13.29(11.21, 15.76)	13.28(11.13, 15.84)	3.63(3.39)
血液及淋巴系统疾病	抗磷脂综合征	77	13.29(10.54, 16.76)	13.29(10.5, 16.81)	3.63(3.30)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺血栓形成	556	13.11(12.03, 14.3)	13.08(12.09, 14.15)	3.61(3.49)
各类损伤、中毒及操作并发症	硬膜下血肿	712	12.89(11.94, 13.91)	12.85(11.88, 13.9)	3.59(3.48)
各类神经系统疾病	痴呆*	1 301	12.76(12.06, 13.5)	12.7(11.97, 13.47)	3.57(3.49)
心脏器官疾病	二尖瓣疾病*	69	12.53(9.81, 16)	12.53(9.9, 15.85)	3.55(3.20)
心脏器官疾病	房颤*	4 353	12.5(12.11, 12.89)	12.28(11.81, 12.77)	3.53(3.48)
心脏器官疾病	心脏疾病*	4 075	12.45(12.06, 12.86)	12.25(11.78, 12.74)	3.52(3.48)
胃肠系统疾病	胃出血	522	12.45(11.39, 13.61)	12.43(11.27, 13.71)	3.54(3.41)
各类损伤、中毒及操作并发症	硬膜外血肿	59	12.29(9.43, 16.01)	12.28(9.52, 15.84)	3.53(3.15)
各类神经系统疾病	大脑出血	1 611	12.2(11.59, 12.83)	12.12(11.43, 12.85)	3.51(3.43)
各类神经系统疾病	大脑血肿	150	12.02(10.19, 14.19)	12.01(10.27, 14.05)	3.50(3.26)
各类检查	潜血阳性	76	11.97(9.49, 15.11)	11.97(9.46, 15.14)	3.49(3.16)
各类神经系统疾病	脑血管意外	6 390	11.74(11.45, 12.05)	11.45(11.23, 11.68)	3.43(3.39)

*药品说明书尚未收录。

*drug insert is not yet included.

表 6 阿哌沙班 AE 发生频次前 30 位 PT
Table 6 Top 30 PTs of AE occurrences for apixaban

SOC	PT	例次	ROR(95% CI)	PRR(95% CI)	IC (IC025)
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡	15 957	4.77(4.69, 4.85)	4.51(4.42, 4.6)	2.14(2.12)
各类神经系统疾病	脑血管意外	6 390	11.74(11.45, 12.05)	11.45(11.23, 11.68)	3.43(3.39)
血管与淋巴管类疾病	血栓形成	4 385	15.42(14.94, 15.91)	15.15(14.57, 15.76)	3.80(3.76)
心脏器官疾病	房颤*	4 353	12.5(12.11, 12.89)	12.28(11.81, 12.77)	3.53(3.48)
心脏器官疾病	心脏疾病*	4 075	12.45(12.06, 12.86)	12.25(11.78, 12.74)	3.52(3.48)
各类损伤、中毒及操作并发症	跌倒*	3 912	3.02(2.92, 3.11)	2.98(2.87, 3.1)	1.56(1.51)
血管与淋巴管类疾病	出血	3 783	9.69(9.37, 10.01)	9.55(9.18, 9.93)	3.18(3.14)
全身性疾病及给药部位各种反应	AE	3 258	9.01(8.69, 9.33)	8.89(8.55, 9.25)	3.09(3.04)
胃肠系统疾病	胃肠出血	2 822	8.27(7.96, 8.59)	8.18(7.87, 8.51)	2.97(2.92)
各类神经系统疾病	头晕	2 463	1.27(1.22, 1.33)	1.27(1.22, 1.32)	0.34(0.29)
各类损伤、中毒及操作并发症	故意导致的产品使用问题	2 283	5.53(5.3, 5.76)	5.48(5.27, 5.7)	2.42(2.36)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	鼻衄	2 083	7(6.7, 7.31)	6.94(6.67, 7.22)	2.75(2.68)
血液及淋巴系统疾病	贫血	2 036	2.78(2.66, 2.9)	2.76(2.65, 2.87)	1.45(1.39)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺栓塞	2 032	6.33(6.05, 6.62)	6.28(6.04, 6.53)	2.61(2.54)
各类损伤、中毒及操作并发症	挫伤	1 877	4.99(4.76, 5.22)	4.96(4.77, 5.16)	2.28(2.21)
血管与淋巴管类疾病	深静脉血栓形成	1 629	7.42(7.06, 7.8)	7.38(6.96, 7.83)	2.83(2.76)
感染及侵染类疾病	新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) *	1 627	1.88(1.79, 1.97)	1.87(1.8, 1.94)	0.90(0.82)
各类神经系统疾病	大脑出血	1 611	12.2(11.59,12.83)	12.12(11.43, 12.85)	3.51(3.43)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	恶性肿瘤*	1 597	6.01(5.71, 6.32)	5.97(5.63, 6.33)	2.54(2.46)
心脏器官疾病	心肌梗死	1 397	2.52(2.39, 2.66)	2.51(2.37, 2.66)	1.32(1.24)
感染及侵染类疾病	感染性肺炎*	1 381	1.07(1.01, 1.13)	1.07(1.01, 1.13)	0.09(0.02)
各类损伤、中毒及操作并发症	医嘱处方致用药剂量不足	1 320	14.55(13.75,15.4)	14.48(13.65, 15.36)	3.74(3.66)
各类神经系统疾病	痴呆*	1 301	12.76(12.06,13.5)	12.7(11.97, 13.47)	3.57(3.49)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节病	1 273	5.43(5.13, 5.74)	5.4(5.09, 5.73)	2.40(2.32)
各类检查	体质量降低	1 215	1.09(1.03, 1.16)	1.09(1.03, 1.16)	0.13(0.04)
心脏器官疾病	心力衰竭	1 183	3.89(3.67, 4.12)	3.87(3.65, 4.1)	1.93(1.85)
各类检查	血红蛋白降低	1 143	2.96(2.79, 3.14)	2.95(2.78, 3.13)	1.55(1.46)
肾脏及泌尿系统疾病	肾功能损害	1 121	3.39(3.2, 3.6)	3.38(3.19, 3.58)	1.74(1.65)
全身性疾病及给药部位各种反应	外周肿胀	1 102	1.46(1.37, 1.55)	1.46(1.38, 1.55)	0.54(0.45)
各类神经系统疾病	颅内出血	1 078	18.82(17.67,20.05)	18.74(17.67, 19.87)	4.08(3.99)

*药品说明书尚未收录。

*drug insert is not yet included.

场销售。在中国，阿哌沙班于 2014 年获得国家食品药品监督管理总局（CFDA）的批准，成为中国市场上可用的新型口服抗凝药物之一。尽管阿哌沙班在预防和治疗血栓性疾病中具备显著临床优势，但其 AE，特别是出血风险和肝功能异常等，仍需要临床医师在使用过程中密切监测和管理^[3]。此外，随着阿哌沙班使用的增加，潜在的新的 AE 也逐渐出现，为了完善更新阿哌沙班上市后安全性的信息和确

保患者用药安全，对阿哌沙班开展药物警戒研究是十分必要的。本研究基于 FAERS 数据库，采用 ROR、PRR 和 BCPNN 3 种方法深入分析阿哌沙班相关 AE 的特点，以期能为临床提供可靠的参考依据，从而提高药物使用的安全性。

3.1 AE 基本信息分析

自 2013 年以来，每年 AE 报告数量逐年增加，2013 年和 2024 年的 AE 数量较少，除了因为本研

究在这 2 个年份没有纳入全年的数据, 2013 年阿哌沙班 AE 数量不多还可能与其上市时间较短以及医师和药师对阿哌沙班的了解和重视程度不够有关。但是, 整体上 AE 上报数量呈逐年增加的趋势, 可能与阿哌沙班上市时间延长和患者数量增加有关。在阿哌沙班 AE 报告中, 女性占比略高于男性; 然而, 前期临床试验结果显示男性和女性在主要疗效和安全性结果上没有显著差异^[4]。由于 FAERS 数据库中有相当一部分 AE 报告中性别信息不明, 因而, 根据现有的数据分析得到的结果可能与真实情况稍有差异, 这也正是基于 FAERS 数据库开展安全性研究的短板。阿哌沙班 AE 的发生主要集中在年龄 ≥ 65 岁的群体, AE 发生的平均年龄为 77 岁(68, 84), 这与阿哌沙班的主要使用群体为中老年人相关。前期临床试验结果显示年龄不会影响阿哌沙班的获益和风险, 表明老年群体使用阿哌沙班的安全性较好^[5]。值得注意的是在排名前 3 的转归中, 住院和死亡分别占比 19.30% 和 16.41%, 提示在用药期间需要重视可能出现的严重 AE。

3.2 AE 的 SOC 分类分析

本研究共挖掘到 24 个 SOC, 但同时满足 3 种方法 SOC 只有 9 个。根据报告数量排序, 排名前 3 的分别是各类神经系统疾病、各类损伤、中毒及操作并发症和胃肠系统疾病(8.78%), 这与阿哌沙班说明书描述的一致^[6-7], 这也从侧面证实了本研究方法的可行性和结果的可靠性。需要注意的是, 心脏类器官疾病和耳及迷路类疾病是说明书中没有提及的 SOC, 尤其是心脏类器官疾病占比高达 7.5%, 表明这一类的 AE 在临床上十分常见, 且与阿哌沙班有较强的相关性, 这需要在药物治疗过程中加强监测。

3.3 AE 分析

从根据信号强度排序的前 30 位 PT 中可以看出, 大部分是与出血相关的 AE, 这与说明书的描述一致。与其他抗凝药物一样, 当存在相关危险因素, 如易导致出血的器官损伤时, 阿哌沙班治疗过程中可能出现出血, 常见的 AE 包括贫血、出血、淤青及恶心等^[6-7]。阿哌沙班极易导致出血及相关的 AE 与其抗凝机制密切相关。通过抑制 Xa 因子, 阿哌沙班有效地阻断了凝血级联反应中的关键步骤, 这既是其发挥抗凝效果的基础, 但同时也增加了出血风险。这是因为 Xa 因子在凝血级联反应中发挥关键作用, 其抑制会延长凝血时间, 导致容易出血的

现象^[8]。

从表 6 可见, 死亡位居发生频次前 30 的 PT 首位, 共有 15 957 例次, 这表明死亡可能是阿哌沙班临床上常见的严重 AE。由于 FAERS 数据库缺少患者用药后的随访数据, 仍需要进一步研究并验证患者的死亡原因是否与直接使用阿哌沙班相关。根据文献报道可知阿哌沙班引起的严重出血事件可能是其导致患者死亡的重要因素^[9], 这提示在临床使用阿哌沙班前需要全面评估患者的出血风险、高龄和多种伴发疾病等因素; 在治疗过程中, 关注患者的凝血功能; 一旦发现严重 AE, 应该及时干预, 减少阿哌沙班引起致命 AE 的风险。此外, 血栓形成这一 AE 在信号强度和发生频次排名前 30 的 PT 中都出现了, 值得引起重视。阿哌沙班的 AE 主要以出血事件为主, 血栓形成通常不是常见的 AE。然而, 在某些罕见或特殊情况下, 阿哌沙班可能未能完全预防血栓形成。这些情况可能和用药不遵从、药物相互作用、个体差异或疾病状态的变化有关^[10]。研究结果显示血栓的形成不论在信号强度和发生频次上都靠前, 表明阿哌沙班引起血栓的风险较高, 在进行药物治疗时, 应该关注患者的凝血状态和潜在的血栓风险, 及时调整用药方案。

本研究还发现了药品说明书尚未收录的 9 个 AE: 心瓣膜疾病、房颤、心脏疾病、二尖瓣疾病、跌倒、COVID-19、感染性肺炎、痴呆和恶性肿瘤。其中, 心瓣膜疾病、房颤、心脏疾病和二尖瓣疾病属于心脏器官疾病范畴的 AE, 这与上面的 SOC 分类分析结果一致, 说明书尚未收录心脏器官疾病范畴的 AE。尽管上述 AE 没有被说明书收录, 但在真实世界均有发生, 且发生频次和信号强度均较高, 提示在使用阿哌沙班时应注意到这些 AE 发生的风险病做好预防和干预工作。

3.4 本研究的优势及局限性

本研究的优势包含以下 2 方面: 1) 本研究基于 FAERS 数据库, 采用 ROR、PRR 和 BCPNN 3 种方法对阿哌沙班真实世界 AE 进行挖掘和分析。ROR 和 PRR 的优势在于识别不成比例的高比例 AE 报告, 适合快速、大规模的初步筛选, 但在处理稀有事件和复杂数据时效果有限。BCPNN 擅长集成多源数据和进行交叉验证, 在稀有事件检测方面表现出色, 并且能够融入先验知识, 适合更加精确的信号检测, 从而产生可信的结果。本文采用上述 3 种方法的集成法利用了每种方法的优势来扩大检

测范围,从不同角度验证结果,并利用不同算法的独特功能来检测全面可靠的安全信号,可有效的避免出现假阳性和假阴性的结果^[11]。2)本研究采集了2013年4月—2024年3月的数据,样本量大,能够充分反映真实世界中阿哌沙班 AE 特征。

FAERS 数据库属于自发呈报系统,不可避免地会出现数据缺报、漏报或错报的情况,且报告质量标准存在不统一的可能^[12]。数据的质量和完整性会影响最终的分析结果,例如年龄、性别以及用药时间及剂量的缺失可能会影响阿哌沙班 AE 的监测结果。此外,FAERS 数据库的设计目的是为了监测药物安全性,但并不能证明因果关系^[13]。本研究的结果只证实了阿哌沙班与 AE 在统计学上具有相关性,但是否具有生物学上的因果关系还需要进一步研究。

本研究基于 FAERS 数据库对阿哌沙班 AE 信号进行挖掘和分析,发现阿哌沙班与出血相关的 AE 相关性较强,与药品说明书描述一致,证实了结果的可靠性。同时,本研究还发现了药品说明书尚未收录的 9 个新 AE 信号,提示在临床应用中应给予进一步关注并证实其相关性,保证临床用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nutescu E. Apixaban: A novel oral inhibitor of factor Xa [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2012, 69(13): 1113-1126.
- [2] Kumar A. The newly available FAERS public dashboard: Implications for health care professionals [J]. *Hosp Pharm*, 2019, 54(2): 75-77.
- [3] Byon W, Garonzik S, Boyd R A, et al. Apixaban: A clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1265-1279.
- [4] Lassen M R, Raskob G E, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): A randomised double-blind trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9717): 807-815.
- [5] Agnelli G, Buller H R, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 699-708.
- [6] Lip G Y H, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2018, 154(5): 1121-1201.
- [7] Konstantinides S, Münzel T. Apixaban [J]. *Hamostaseologie*, 2012, 32(3): 203-211.
- [8] Ciccone M M, Zito A, Devito F, et al. To bleed or not to bleed: That is the question. The side effects of apixaban [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(6): 581-584.
- [9] Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, et al. A randomized controlled trial comparing apixaban with the vitamin K antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 study [J]. *Circulation*, 2023, 147(4): 296-309.
- [10] 江肃非. 阿哌沙班与依诺肝素预防老年糖尿病患者髋关节置换术后深静脉血栓形成的对比研究 [J]. *血栓与止血学*, 2013, 19(4): 150-152.
Jiang S F. The comparative study of apixaban and enoxaparin to prevent elderly diabetic patients with hip arthroplasty postoperative deep venous thrombosis [J]. *Chin J Thromb Hemostasis*, 2013, 19(4): 150-152.
- [11] Sakaeda T, Kadoyama K, Minami K, et al. Commonality of drug-associated adverse events detected by 4 commonly used data mining algorithms [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(5): 461-465.
- [12] 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.
- [13] 石舒原, 赵厚宇, 刘佐相, 等. 增强真实世界证据可信度与应用价值的国际研究经验与启示 [J]. *医药导报*, 2023, 42(1): 24-31.
Shi S Y, Zhao H Y, Liu Z X, et al. International research experience and enlightenment to enhance the credibility and application value of real-world evidence [J]. *Her Med*, 2023, 42(1): 24-31.

[责任编辑 齐静雯]