

基于美国 FAERS 数据库的沙库巴曲缬沙坦钠不良事件信号挖掘与分析

摘要

目的：挖掘并分析沙库巴曲缬沙坦钠上市后的药物不良事件(ADE)信号，为临床安全用药提供参考依据

方法：利用 OpenVigil 2.1 数据平台，对美国 FDA 药物不良事件报告系统 (FAERS) 数据库进行信号挖掘，收集沙库巴曲缬沙坦钠从 2015 年第三季度至 2023 年第三季度的 ADE 报告案例，采用比例失衡法中的比例报告比值 (PRR) 法和报告比值比 (ROR) 法，对该药的 ADE 信号进行探测与分析。

结果：经过筛选，共得到 14910 份以沙库巴曲缬沙坦钠为首要怀疑药物的 ADE 报告，通过 ROR 法与 PRR 法，挖掘出 438 个 ADE 信号。这些信号涉及 25 个不同的系统器官分类。位居 ADE 信号频度前 10 位的包括低血压、头晕、疲劳、呼吸困难、咳嗽，体重减轻，体重增加，衰弱，血压下降，心神不安，这些信号均在该药的药品说明书中有明确记载。此外，按照信号强度位列前 10 位的 ADE 信号为射血分数正常，装置不适当的电击传递，清喉，运动耐力提高，颈静脉压下降，射血分数异常，脑钠尿肽水平下降，超声心动图，心电图动态，脑钠尿肽异常。这些均在药品说明书中有详述。

结论：在上市后，沙库巴曲缬沙坦钠片在实际应用中常见药物不良事件 (ADE) 的发生率与其药品说明书内容基本一致。与此同时，尚未发现新的可疑风险信号。

关键词：沙库巴曲缬沙坦钠；药物不良事件；信号挖掘；药物不良反应；比例失衡法

我国居民健康的主要杀手之一便是心血管疾病，该疾病的死亡率在很长一段时间里一直高居我国疾病死亡率榜首。我国国家心血管中心发布的最新全国心血管疾病普查数据显示，2022 年我国心血管疾病患者数量大约为 3.30 亿。在所提及的人群中，高血压患者数量大约为 2.45 亿，心力衰竭（简称心衰）的患者人数则达到 890 万 [1]。随着人口老龄化的加剧，心血管疾病的发病率与死亡率呈现持续上升的趋势，但整体的疾病防控效果尚不理想 [2-3]。

沙库巴曲缬沙坦钠是一种固定剂量组合，由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦共同构成，这种搭配产生了更为优异的效果。一方面，沙库巴曲的作用强化了利钠肽系统的有益功能，实现了排钠利尿、血管舒张和心脏保护的目标。另一方面，缬沙坦抑制了肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 的活性，从而实现血管舒张、改善水钠滞留和降低心脏负担等效果。2021 年 2 月 FDA 批准了沙库巴曲缬沙坦钠扩大适应证的申请，如今，这种药物已获得批准，可用于降低成年人心力衰竭患者的 cardiovascular death (心血管死亡) 和 heart failure (心衰) 住院的风险，涵盖了射血分数保留性心力衰竭 (HFpEF) 患者 [10]。2019 年 10 月，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准沙库巴曲缬沙坦钠用于治疗 1 至 18 岁患有系统性慢性心力衰竭并伴有左心室收缩功能不全的儿童患者 [11]。2017 年，我国批准了沙库巴曲缬沙坦钠的应用，旨在缓解射血分数减少 (HFrEF) 所致的心力衰竭。2021 年 6 月，该药物再次获得批准，用于治疗原发性高血压。当前，盐酸沙库巴曲缬沙坦钠已在世界 115 个区域获得认证，用于缓解低射血分数的心力衰竭，广泛适用于心脏病及高血压患者。据悉，2022 年该药物全球销售额高达 46 亿美元。

1. 研究方法

1.1 数据来源

这项研究的资料源自美国籍的FAERS数据库，涵盖了2015年第三个季度至2023年第三个季度，总计32个季度的ADE相关报告数据。

1.2 数据提取

通过OpenVigil 2.1数据平台，我们对美国FAERS数据库进行搜索，以“sacubitril/valsartan”（通用名）和“Entresto”（商品名）为检索关键词，收集了该药物从2015年7月在美国上市至2023年9月期间提交的ADE报告数据。接着，根据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, 简称MedDRA)第24.0版词汇，我们对ADE报告中的首选术语（简称PT）进行主要系统器官分类（简称SOC）。

1.3 数据挖掘

此项研究运用了失衡比例策略，对ADE信号数据进行了深入研究，使用了比例报告比值（PRR）和报告比值比（ROR）两种算法[12]。ADE信号的解释为：这些信号可以被ROR和PRR检测方法同时捕捉，且目标药物与目标ADE存在明显的统计关联。换言之，ADE目标的产生与药物使用有关，这可能是药物引发的副作用。当PRR和ROR的数值增大，ADE信号的强度也相应增强，目标ADE与目标药物的统计关联性更加密切[13]。

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

经过查找，本研究总共发现了14910份不良反应（ADR）报告。在这些报告中，沙库巴曲缬沙坦钠被认为是主要可疑药物。在所收集的ADE报告中，男性有9149份，女性有5356份，性别未知有405份，男女性别比例为 1.71 : 1。这些报告中，涉及的年龄组主要在 50-79 岁之间，患者中位年龄为 68 岁。这些报告数据分别来自 102个国家和地区，主要上报国家是美国。报告病例数量呈逐年增加趋势。该药物治疗疾病报告数排名前10 位的结果见表 1。

表 1 ADE 报告的基本情况：性别，年龄，国家，报告年份，疾病

参数	子参数	报告份数	构成比%
性别	男	9149	61.36%
	女	5356	35.92%
	未报告	405	2.72%
年龄	《=18 岁	9	0.06%
	19-29 岁	36	0.24%
	30-49 岁	109	0.73%
	40-49 岁	376	2.52%
	50-59 岁	1043	7.00%
	60-69 岁	1751	11.74%
	70-79 岁	1560	10.46%
	》80 岁	1007	6.75%
	未报告	9019	60.49%
参数	子参数	报告份数	构成比%
上报年份	2015	65	0.44%
	2016	545	3.66%
	2017	778	5.22%
	2018	1194	8.01%
	2019	1236	8.29%
	2020	1432	9.60%
	2021	3009	20.18%
	2022	4532	30.40%
	2023	2119	14.21%
	上报国家	美国	8777
日本		467	3.13%
德国		313	2.10%
埃及		229	1.54%
加拿大		179	1.20%

参数	子参数	报告份数	构成比%
疾病类型	未知	9512	51.20%

	心力衰竭	4954	26.67%
	慢性心力衰竭	1504	8.10%
	充血性心力衰竭	874	4.70%
	高血压	515	2.77%
	心脏疾病	330	1.78%
	心肌病	218	1.17%
	房颤	202	1.09%
	糖尿病	177	0.95%
	左心室衰竭	152	0.82%
	射血分数降低	139	0.75%

2.2 信号频数和强度排前 10 位的 ADE 信号

通过PRR与ROR两种方法，共计发现2510个与沙库巴曲缬沙坦钠相关的ADE信号。在排除2072个与药物无关的信号后，总共挖掘出ADE信号。438项。根据ADE报告（即信号频度）排序，位列前10的ADE信号包括：低血压、头晕、乏力、呼吸不畅、咳嗽、体重下降等，重新构建、力量减弱、血压降低、精神恍惚（详见表2）；按照PRR值与ROR值信号强度排序，排名前10位的ADE信号依次为射血分数正常，装置不适当的电击传递，清喉，运动耐力提高，颈静脉压下降，射血分数异常，脑钠尿肽减少，超声心动图，心电图动态，脑钠尿肽异常（详见表3）。

表2 信号频度排名前10位的ADE信号

	频度	ADE信号
1	3251	低血压
2	2415	头晕
3	2304	疲劳
4	1997	呼吸困难
5	1868	咳嗽
6	1415	体重减轻
7	1025	体重增加
8	899	衰弱
9	826	血压下降
10	765	心神不安

表3 信号强度排名前10的ADE信号

	ADE信号	PRR	Chi-squared	ROR	Lower bound	Upper bound
1	射血分数正常	318.342	493.459	318.42	86.193	1176.332
2	装置不适当的电击传递	230.524	1110.205	230.654	101.022	526.631
3	清喉	198.392	60991.54	204.629	182.85	229.001
4	运动耐力提高	159.171	279.847	159.21	46.891	540.57

5	颈静脉压下降	150.794	266.901	150.83	44.628	509.767
6	射血分数异常	133.299	8987.324	134.156	105.946	169.877
7	脑钠尿肽减少	119.378	318.686	119.417	42.225	337.72
8	超声心动图	116.152	816.15	116.236	58.176	232.241
9	心电图动态	98.796	181.948	98.82	30.098	324.448
10	脑钠尿肽异常	78.855	569.088	78.912	39.978	155.764

2.3 ADE信号累及系统器官

在此项研究中，ADE 信号触发了 25 个各类系统器官模块（SOC）。按照 ADE 信号数来排序，排名前六位的 SOC 依次是心脏疾病，各种检查，全身性疾病及给药部位各种反应，血管疾病，各种肌肉骨骼及结缔组织疾病，呼吸系统，胸部及纵隔疾病。

3 讨论

3.1 沙库巴曲缬沙坦钠片的作用靶点及适应症

沙库巴曲缬沙坦钠（我国商品名：诺欣妥，国际商品名：Entresto）作为一种脑啡肽酶抑制性血管紧张素受体（简称ARNI）抑制剂，具备扩张血管、降低血压以及增加尿钠排出的特性[11]。在高血压和心力衰竭的治疗领域，其效果突出且安全性高，已得到包括我国在内的多个国家的治疗指南认可[4-8]。尽管我国引入沙库巴曲缬沙坦钠的时间较短，但这并未影响基层全科医生在临床应用中积累经验。因此，我国医师协会全科医生分会邀请了14位心血管内科与全科医学领域的专业人士，共同制定了《基层心血管疾病临床中沙库巴曲缬沙坦钠应用的专家共识》。此举旨在推动临床用药的合理化，提升基层心血管疾病防治效果，以期提升患者的生活质量。

沙库巴曲缬沙坦钠，一种稳定的复合钠盐晶体，由沙库巴曲、缬沙坦、钠阳离子及水分子以1：1：3：2.5的摩尔比例构成。在此复合物中，沙库巴曲与缬沙坦的释放同步性优异，能在人体内协同发挥功效。作为脑啡肽酶抑制剂的前体药物，沙库巴曲在肝脏经羧酸酯酶作用分解为脑啡肽酶抑制剂沙库比利拉。该药物能抑制脑啡肽酶对利钠肽的分解，从而实现扩张血管、提高肾小球滤过、促进钠排放及利尿效果。缬沙坦的作用机制是抑制血管紧张素II1型（AT1）受体，进而对肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）产生抑制作用。口服沙库巴曲缬沙坦钠后，其在体内迅速分解，与血浆蛋白高度结合（结合率达94%至97%）。但其穿越血-脑脊液屏障的能力较弱，主要以肝肾双通道排出体外。细胞色素P450（简称CYP450）对沙库巴曲与缬沙坦的代谢影响较小，因此在同时使用能干扰CYP450的药物时，沙库巴曲缬沙坦钠的药代动力学参数无明显改变。生物等效性试验显示，相较于单独使用，沙库巴曲缬沙坦钠中的缬沙坦生物利用度有所提高。2017年，我国正式批准沙库巴曲缬沙坦钠应用于临床，主要治疗心力衰竭患者射血分数（HFrEF）降低所引起的病症。截至2021年6月，该药物再次获得批准，用于原发性高血压的治疗。

3.2 沙库巴曲缬沙坦钠新的ADR信号

与沙库巴曲缬沙坦钠用药相关的监测内容包括症状、血压、肾功能和血钾，心衰的患者还需要定期监测尿量、心率、心律、体质量、肝功能、血钠、血氯、NYHA心功能分级，必要时进行脑钠肽（BNP）/氨基末端脑钠肽前体（NT - proBNP）、胸部X线检查、超声心动图、动态心电图等检查，患者还需重视治疗的依从性和

药物不良反应。在当前研究里，发现排名前十的ADE信号在沙库巴曲缬沙坦钠的药品说明书中均有记载，这意味着在实际上市过程中，沙库巴曲缬沙坦钠的ADE现象与说明书所述大致一致。位列信号强度前10的ADE信号，均在相应药物的说明书里有所阐述。

3.3 不良反应的处理

3.3.1 低血压

沙库巴曲缬沙坦钠具有降压作用，但可能导致症状性低血压，占比约为9.5%至15.8%[17-19]。对于患者而言，如RAAS激活导致血容量短缺、电解质紊乱或正在接受大剂量利尿剂治疗，其风险水平相对较高[3]。在使用沙库巴曲缬沙坦钠之前，务必优先调整血容量不足或电解质失衡的情况，防止患者出现严重低血压。在察觉到低血压现象时，要积极寻找其背后的血压降低原因并给予相应治疗[18]，例如调整利尿剂或联合应用降压药物的剂量，以及治疗引发低血压的相关病症（如血容量不足）。若实施上述方法后，低血压问题仍不断发生，可以思索减少沙库巴曲缬沙坦钠的用量或者临时暂停服用。

3.3.2 高钾血症

类似于其他RAAS抑制剂，沙库巴曲缬沙坦钠的应用可能导致高钾血症，其发生率区间为11.3%至16.1%[18-19]。血清钾浓度上升时，该药物的使用可能带来此风险。当血清钾浓度达到5.5毫摩尔/L或更高，或者慢性肾脏病患者的血清钾浓度达到5.0毫摩尔/L或更高，可以明确诊断为高钾血症。在用药过程中，应注意监测钾离子水平，以免引发不良反应。血清钾浓度须保持监测。针对高钾血症风险较大的病患，如肾功能衰竭、糖尿病、低醛固酮血症或摄入高钾食物者，或许有必要采取措施。对沙库巴曲缬沙坦钠的用量作出适当调整，或暂时中止用药。

3.3.3 肾功能损害

考虑到RAAS抑制作用，使用沙库巴曲缬沙坦钠后，心力衰竭患者中约有3.2%至13.8%表现出不同程度的肾功能损害[17-19]。这种现象在用药初期较为频繁，多数情况下对患者影响较小，随着持续用药或停药，可逐渐恢复正常。当血肌酐浓度增至30%-50%或超过这个范围时，应注意监测。当达到 $265 \mu\text{mol/L}$ 时，需对沙库巴曲缬沙坦钠剂量进行调整或暂时停用，同时查找引发肾功能损害的原因并采取相应对策。在血肌酐水平恢复过程中，应注意监测。

在病情需求的情况下，可以斟酌再次运用沙库巴曲缬沙坦钠。

3.3.4 血管性水肿

沙库巴曲缬沙坦钠的副作用虽罕见的严重，但其中之一是诱发血管性水肿，其发生几率在0.2%至0.6%之间[17-18]。这类症状通常体现为舌、口腔黏膜、唇、鼻咽部、面部及颈部的肿大。一旦出现血管性水肿，应立即暂停用药，并根据病情的严重程度采取相应治疗。若肿胀主要集中在唇部和面部，通常无需特别治疗，症状会逐步消退。如需缓解症状，可适时使用抗组胺药物。若血管性水肿伴有喉头水肿，可能导致气道阻塞，严重时甚至危及生命。因此，在出现此类状况时，应立即进行恰当治疗，如皮下注射1:1 000（0.3~0.5毫升）的肾上腺素溶液，并采取必要措施，确保患者呼吸道通畅。

3.3.5 其他

部分不良反应体现为过敏表现（如皮疹、瘙痒和过敏症状）、咳嗽以及头晕等现象。

3.4 研究局限性

这项研究具有一定的局限性：美国FAERS数据库作为一个自发报告系统，主要收集美国数据，但经常出现漏报或者病例信息不完整等情况，全面深入分析的难度较大，可能导致研究结论存在一定误差。同时，比例失衡法的研究成果仅具有统计学关联性，而非必然的因果关系，无法明确目标药物与目标ADE的因果关联，还需进一步分析病例，并结合药品说明书、相关文献报道、专家意见等展开更深入的因果评估。然而，基于药品上市后监测大数据所确定的ADE信号，对于揭示临床潜在的用药风险仍具有重要的意义。

综上所述，通过对美国FAERS数据库报告进行数据分析，沙库巴曲缬沙坦钠的高频ADE信号为射血分数正常，装置不适当的电击传递，清喉，运动耐力提高，颈静脉压下降，射血分数异常，脑钠尿肽减少，超声心动图，心电图动态，脑钠尿肽异常等，沙库巴曲缬沙坦钠药品说明书中，对以上信号有详尽阐述。在沙库巴曲缬沙坦钠上市之后，其实际应用中不良反应（ADE）的发生几率与产品说明书的描述基本一致。在使用药物的过程中，特别需要注意肝脏毒性、高血压以及腹泻等不良反应，强化对患者用药的指导，指导患者如何密切监测血压，正确应对胃肠道不适如腹泻等，并定期检查肝功能，从而减少用药带来的风险。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告2019概要 [J] . 中国循环杂志, 2020, 35 (9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019: an updated summary [J] . Chin Circ J, 2020, 35 (9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [2] WANG Z W, CHEN Z, ZHANG L F, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015 [J] . Circulation, 2018, 137 (22): 2344-2356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380.
- [3] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南 (第2版) [J] . 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11 (7): 1-78.
- [4] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J] . Eur Heart J, 2016, 37 (27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [5] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J] . J Am Coll Cardiol, 2017, 70 (6): 776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- [6] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J] . 中华心血管病杂志, 2018, 46 (10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.

- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南 (2019年) [J]. 中华全科医生杂志, 2019, 18 (10): 936-947. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.10.008.
- [8] 北京高血压防治协会, 北京糖尿病防治协会, 北京慢性病防治与健康教育研究会, 等. 基层心血管病综合管理实践指南2020 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2020, 12 (8): 1-73. DOI: 10.12037/YXQY.2020.08-01.
- [9] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf
- [10] STILES S.FDA expands sacubitril/valsartan indication to embrace some HFpEF [EB/OL]. (2021-02-17) [2021-03-20]. <https://www.medscape.com/viewarticle/945936.2021>.
- [11] ENTRESTO [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; October 2019.
- [12] Ivan Zorych, David Madigan, Patrick Ryan, and Andrew Bate, Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases, Statistical Methods in Medical Research, 2011, 22(1): 39-56: <https://doi.org/10.1177/096228021140360>
- [13] Jean-Louis Montastruc, Agnès Sommet,1 Haleh Bagheri, and Maryse Lapeyre-Mestre1, Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database, Br J Clin Pharmacol. 2011 Dec; 72(6): 905–908. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x
- [14] Juan Tamargo Menendez, The Mechanism of Action of LCZ696, Card Fail Rev. 2016 May; 2(1): 40–46. doi: 10.15420/cfr.2016:1:1
- [15] SHI J, WANG X W, NGUYEN J, et al. Sacubitril is selectively activated by carboxylesterase 1 (CES1) in the liver and the activation is affected by CES1 genetic variation [J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44 (4): 554-559. DOI: 10.1124/dmd.115.068536.