

# 基于FAERS数据库的替扎尼定不良事件信号挖掘研究



刘艳鑫<sup>1#</sup>, 董长江<sup>1#</sup>, 邹剑<sup>1</sup>, 陈力<sup>2,3</sup>, 舒亚民<sup>4</sup>, 何绪成<sup>5</sup>, 吴攀<sup>6</sup>

1. 彭州市人民医院药学部 (四川彭州 611930)
2. 四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心 (成都 610041)
3. 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室 (成都 610041)
4. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 (武汉 430030)
5. 彭州市第二人民医院药剂科 (四川彭州 611934)
6. 成飞医院药学部 (成都 610091)

**【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) 数据库对替扎尼定不良事件 (ADE) 进行信号挖掘, 探索 ADE 的发生特点, 为临床安全应用替扎尼定提供参考。**方法** 运用报告比值比法和综合标准法分析 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2022 年第 2 季度的替扎尼定 ADE 报告数据。利用《国际医学用语词典》对 ADE 信号挖掘结果进行汉化及系统归类。**结果** 获得替扎尼定 ADE 报告数 7 135 份, 涉及患者 1 732 例, 涉及 ADE 共 1 304 种。基于 2 种 ADE 信号挖掘方法, 在首选语 (PT) 层级共获得 177 个信号。药品说明书中未记载的 PT 信号有 32 个, 包括钾消耗性肾病、心脏呼吸骤停、胎儿生长受限等。1 732 例患者中, 发生 ADE 的女性例数是男性的 2.37 倍 (1 057 例 vs. 446 例), 年龄在 40~64 岁的人群占比较大 (36.03%), 报告人员以消费者占比最大 (32.79%), 累及的系统 / 器官主要有各类神经系统疾病、精神病类等。替扎尼定相关 ADE 的中位发病时间为 75 d (四分位间距: 28~223 d), 但需警惕开始用药 1 年后仍有 ADE 发生的可能 (13.38%)。**结论** 临床应用替扎尼定时应充分关注其钾消耗性肾病、自杀既遂等 ADE 的发生及女性、40~64 岁等重点人群。

**【关键词】** 替扎尼定; FAERS 数据库; 药品不良事件; 信号挖掘; 药物警戒

## Research on signal mining of adverse events of tizanidine based on FAERS database

LIU Yanxin<sup>1#</sup>, DONG Changjiang<sup>1#</sup>, ZOU Jian<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>2,3</sup>, SHU Yamin<sup>4</sup>, HE Xucheng<sup>5</sup>, WU Pan<sup>6</sup>

1. Department of Pharmacy, Pengzhou People's Hospital, Pengzhou 611930, Sichuan Province, China

2. Department of Pharmacy / Center for Evidence-based Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

3. Key Laboratory of Birth Defects and Related Gynecological Diseases, Ministry of Education, Chengdu 610041, China

4. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202312038

# 共同第一作者

基金项目: 成都市医学科研课题项目 (2022480、2022236)

通信作者: 陈力, 硕士, 副主任药师, Email: chenl\_hxey@scu.edu.cn

Science and Technology, Wuhan 430030, China

5. Department of Pharmacy, Pengzhou Second People's Hospital, Pengzhou 611934, Sichuan Province, China

6. Department of Pharmacy, Chengfei Hospital, Chengdu 610091, China

\*Co-first author: LIU Yanxin and DONG Changjiang

Corresponding author: CHEN Li, Email: chenl\_hxey@scu.edu.cn

**【Abstract】Objective** Based on U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, the signal mining of tizanidine adverse drug events (ADEs) was conducted to explore the occurrence characteristics of ADE, hoping to provide references for the safe clinical application of tizanidine. **Methods** The reporting odds ratio (ROR) and medicines and healthcare products regulatory agency methods (MHRA) were used to analyse the ADE of tizanidine using FAERS registration data from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2022. After valid signals were obtained, the MedDRA was used for translation and system organ classification. **Results** A total of 7 135 reports of tizanidine ADE were obtained, including 1 732 patients, 1 304 ADE types were involved. According to the results of 2 ADE signal mining methods, at the preferred term (PT) level, 177 signals were detected. There were 32 PT signals not included in the drug instructions, including potassium wasting nephropathy, cardio-respiratory arrest, and foetal growth restriction etc. In 1 732 patients, the number of ADE cases of female was 2.37 times that in male (1 057 vs. 446), and the age group between 40 and 64 accounted for a large proportion (36.03%). The highest proportion (32.79%) reported by consumers. The system organ class involved mainly included various neurological diseases and psychosis. The median time to onset of tizanidine-related ADEs was 75 d (interquartile range: 28-223 d), but it was necessary to be vigilant that ADE may still occur 1 year after starting the drug (13.38%). **Conclusion** This study aims to suggest that clinical application of tizanidine-related ADE should be paid full attention to the occurrence of ADE such as potassium-wasting nephropathy and suicidally completed, as well as key populations such as women and patients of 40-64 years old.

**【Keywords】** Tizanidine; FAERS database; Adverse drug event; Signal mining; Pharmacovigilance

替扎尼定是一种中枢性  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动药, 通过增强运动神经元的突触前抑制作用而降低强直性痉挛状态<sup>[1]</sup>, 是临床上有效管理疼痛的药物, 主要应用于肌筋膜痛、三叉神经痛和颈肩腰等局部疼痛综合征<sup>[2-5]</sup>, 还可用于多种疾病引起的中枢性肌强直, 如多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、手术后遗症(脊髓损伤、大脑损伤)、脊髓小脑变性和脑血管意外。目前, 在我国上市的替扎尼定主要有片剂与口腔崩解片两种。替扎尼定的首关效应大, 个体间可变性大, 治疗范围窄<sup>[6]</sup>, 应用高剂量治疗中枢性肌强直时, 不良反应较为常见且明显。近年来, 替扎尼定被美国

食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗亨廷顿病引起的肌痉挛。虽然替扎尼定自2002年上市以来已应用了数十年, 但对其药品不良事件(adverse drug event, ADE)的研究较少。随着其临床应用越来越广泛, 全面了解其上市后 ADE 十分重要。此外, 替扎尼定相关 ADE 广泛且可能导致患者死亡, 也是目前迫切需要进行替扎尼定相关 ADE 研究的必要性之一。

美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)是一个公共的、自发呈报报告的数据库, 可提供 ADE 报告和用药错误报告信息, 旨在对美国 FDA 已批准上市

后的药物和生物制品进行安全性监督。该数据库数据量巨大且对公众免费开放,故目前广泛应用于 ADE 的信号挖掘研究。本研究利用比例失衡法中常用的 2 种方法报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和英国药品及保健品管理局 (Medicines And Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称“MHRA 法”),基于 FAERS 数据库收集有关替扎尼定的 ADE 报告信息,挖掘并分析其潜在的 ADE 信号,以期为临床安全应用替扎尼定提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

#### 1.1.1 目标 ADE 源数据收集

选取 FAERS 数据库 2004 年第 1 季度至 2022 年第 2 季度共 74 个季度的 ADE 报告数据,包括患者的人口学和行政信息、药物/生物信息、ADE、患者结局、报告来源、药物治疗的开始和结束日期等内容,导入 MySQL 8.0 软件。根据 FDA 的建议,在 CASEID 相同的情况下保留 FDA\_DT 最近的数据或者在 CASEID 和 FDA\_DT 相同的情况下保留 PRIMARYID 更大的数据,作为删除重复报告的标准。再通过 MySQL 8.0 软件在“drugname”字段进行模糊匹配,以“TIZANIDINE”“ZANAFLEX”匹配替扎尼定,从中筛选出以替扎尼定为首要怀疑药物的报告。

#### 1.1.2 药品不良事件编码系统

FAERS 数据库中 ADE 均采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA) 中首选语 (preferred terms, PT)、系统/器官分类 (system organ class, SOC) 进行编码并语言汉化<sup>[7]</sup>。

### 1.2 信号挖掘方法

选用 ROR 法和 MHRA 法进行 ADE 数据挖掘,2 种方法基于比例失衡法四格表,四格表中 a 表示目标药物 (即替扎尼定) 的目标不良事件报告数, b 表示目标药物的其他不良事件报告数, c 表示其他药物的目标不良事件报告数, d 表示其他药物的其他不良事件报告数。利用 ROR 法的公式 (1) (2) 和 MHRA 法的公式 (3) (4) 计算统计量,并通过设定的阈值筛选信号<sup>[8-10]</sup>。

$$ROR = \frac{ad}{bc} \quad (1)$$

$$ROR \ 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}} \quad (2)$$

$$PRR = \frac{a(c+d)}{c(a+b)} \quad (3)$$

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \quad (4)$$

### 1.3 统计学分析

使用 Microsoft Excel 2019 软件进行统计分析。使用 MedDRA 23.1 版本对筛选的数据进行标准化,合并中文含义相同的 PT,记录 PT 的总报告数,即四格表中的 a 值;再通过“所有药物产生的所有 ADE”统计并计算出四格表中相应的 b、c、d 值;最后根据公式计算 ROR 值、PRR 值和 95%CI 下限。ROR 与 PRR 值大小代表了目标药物与对应不良事件之间的统计学关联强度。ROR 法中报告数  $a \geq 3$  且 ROR 的 95%CI 下限  $> 1$ ,则为 1 个信号;MHRA 法中报告数  $a \geq 3$ 、 $PRR > 2$ 、 $\chi^2 > 4$ ,则为 1 个信号,筛选出 PT 层级的信号。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;偏态分布的计量资料以  $M (IQR)$  表示。

## 2 结果

### 2.1 ADE 报告基本情况

2004 年第 1 季度至 2022 年第 2 季度共收集 45 213 447 份 ADE 报告,其中以替扎尼定为首要怀疑药物的 ADE 报告 7 135 份,涉及 ADE 1 304 种,共 1 732 例患者。1 732 例患者中,女性所占比例高于男性;消费者上报的病例占比最大;美国是病例数最多的国家,日本排名第 2;病例数最多的给药途径是口服,而经胎盘、经直肠、局部外用虽报告例数较少,但作为特殊的给药方式,仍值得重点关注,见表 1。ADE 报告数量从 2004 年数据库建立开始逐渐减少,2006 年达到最低 150 例,后在 2016 年达到峰值 721 例,值得关注的是,2021 年上报数量位居第 2,提示近年来替扎尼定相关的 ADE 应给予更多的关注,见图 1。

### 2.2 信号检测结果

基于 ROR 法和 MHRA 法,在 PT 层级共获得 177 个信号,其中 32 个是说明书中未详细记载的信号,包括心脏呼吸骤停、钾消耗性肾病、停药性高血压等,对发生频次和信号强度 (ROR 值) 排名前 20 位的 PT 进行分析,见表 2,发现报告数较多的 ADE 是嗜睡、低血压、头晕、自杀既遂等;而相关性较高 (即信号强度较高) 的 ADE 是钾消

表1 替扎尼定ADE报告基本信息

Table 1. Basic information on tizanidine ADE reports

| 项目       | 报告例数  | 构成比 (%) |
|----------|-------|---------|
| 性别       |       |         |
| 女性       | 1 057 | 61.03   |
| 男性       | 446   | 25.75   |
| 未知       | 229   | 13.22   |
| 年龄 (岁)   |       |         |
| 0~       | 49    | 2.83    |
| 18~      | 244   | 14.09   |
| 40~      | 624   | 36.03   |
| ≥65      | 273   | 15.76   |
| 未知       | 542   | 31.29   |
| 上报者职业    |       |         |
| 医生       | 369   | 21.30   |
| 药剂师      | 203   | 11.72   |
| 其他卫生专业人员 | 386   | 22.28   |
| 消费者      | 568   | 32.79   |
| 律师       | 2     | 0.13    |
| 未知       | 204   | 11.78   |
| 报告国家前五位  |       |         |
| 美国       | 1 225 | 70.73   |
| 日本       | 105   | 6.06    |
| 英国       | 37    | 2.14    |
| 瑞士       | 26    | 1.50    |
| 意大利      | 22    | 1.27    |
| 给药途径     |       |         |
| 口服       | 953   | 55.02   |
| 经胎盘      | 6     | 0.34    |
| 经直肠      | 1     | 0.06    |
| 局部外用     | 1     | 0.06    |
| 未知       | 771   | 44.52   |
| 合计       | 1 732 | 100.00  |

耗性肾病、心电图 U 波异常、去甲肾上腺素升高、肌力异常等。

### 2.3 ADE累及SOC

根据 MedDRA 对有信号的 PT 进行 SOC 分类排序, 分类后各 SOC 信号数、ADE 报告数及其构成比见表 3。在涉及的 3 112 份报告中, 各类神经系统疾病的 ADE 报告数最多 (如嗜睡、头晕、意识丧失等), 共计 766 份, 占 24.61%。此外, 报告数较多的 SOC 还有精神病类、各类检查、心脏器官疾病, 其中精神病类这一 SOC 因包含了自杀既遂 [ $n=126$ ,  $ROR=11.74$ ,  $95\%CI(9.85, 14.01)$ ];  $PRR=11.55$ ,  $\chi^2=1\ 214.47$ ] 与疑似自杀 [ $n=31$ ,  $ROR=101.33$ ,  $95\%CI(71.01, 144.60)$ ];  $PRR=100.89$ ,  $\chi^2=3\ 018.12$ ] 等易导致患者死亡的 ADE, 值得重点关注。

### 2.4 ADE发生时间和患者结局

排除不准确、缺失或未知的发生时间报告, 共收集 3 439 份替扎尼定 ADE 的发病时间报告, 中位发生时间为 75 d [四分位间距 (IQR): 28~223 d]。大部分替扎尼定 ADE 的发生时间在开始用药后的第 1 个月 (896 例, 26.05%) 和第 2 个月 (621 例, 18.06%), 约 13.38% (460 例) 的 ADE 发生在用药后的 1 年后, 见图 2。为确定使用替扎尼定的患者发生相关 ADE 的预后, 对同一患者上报的多个 ADE 结果选取最严重的作为最后结果, 见图 3。最终获得替扎尼定相关 ADE 患者结局报告 1 213 份, 其中患者结局为死亡的报告病例 234 例 (19.29%), 居第 3 位; 占比最高的患者结局为其他严重医疗事件, 共报告病例 555 例 (45.75%)。



图1 替扎尼定不良事件报告数年份趋势

Figure 1. Annual trend in the number of adverse event reports for tizanidine

表2 替扎尼定ADE报告数和信号强度排序前20位的PT  
Table 2. PT sequence of top 20 ranked by the ADE report number and signal intensity of tizanidine

| 序号 | PT (按报告数) | 报告数 | ROR (95%CI)          | PRR ( $\chi^2$ ) | PT (按信号强度) | 报告数 | ROR (95%CI)                   | PRR ( $\chi^2$ )     |
|----|-----------|-----|----------------------|------------------|------------|-----|-------------------------------|----------------------|
| 1  | 嗜睡        | 154 | 6.50 (5.54, 7.63)    | 6.38 (700.64)    | 钾消耗性肾病*    | 16  | 2 746.41 (1 527.12, 4 939.23) | 2 740.26 (30 585.84) |
| 2  | 低血压       | 147 | 6.29 (5.34, 7.40)    | 6.18 (639.46)    | 心电图U波异常    | 4   | 281.79 (103.48, 767.39)       | 281.64 (1 070.97)    |
| 3  | 头晕        | 131 | 2.24 (1.88, 2.66)    | 2.21 (87.86)     | 去甲肾上腺素升高   | 3   | 163.95 (52.10, 515.92)        | 163.88 (473.43)      |
| 4  | 自杀既遂      | 126 | 11.74 (9.85, 14.01)  | 11.55 (1 214.47) | 肌力异常       | 4   | 148.31 (55.02, 399.81)        | 148.23 (571.58)      |
| 5  | 药物相互作用    | 110 | 5.80 (4.81, 7.01)    | 5.73 (430.26)    | 停药性高血压*    | 3   | 118.87 (37.92, 372.56)        | 118.82 (344.02)      |
| 6  | 心动过缓      | 71  | 10.88 (8.61, 13.75)  | 10.79 (629.86)   | 疑似自杀       | 31  | 101.33 (71.01, 144.6)         | 100.89 (3 018.12)    |
| 7  | 意识模糊状态    | 65  | 3.30 (2.59, 4.22)    | 3.28 (103.35)    | 淋巴细胞刺激试验阳性 | 5   | 39.88 (16.55, 96.11)          | 39.85 (188.22)       |
| 8  | 肌痉挛       | 65  | 2.92 (2.29, 3.73)    | 2.90 (81.27)     | 心电图ST-T段变化 | 3   | 29.30 (9.42, 91.12)           | 29.29 (81.60)        |
| 9  | 幻觉        | 63  | 7.53 (5.88, 9.65)    | 7.47 (353.27)    | 窦性心动过缓     | 34  | 28.38 (20.25, 39.78)          | 28.25 (889.97)       |
| 10 | 血压降低      | 62  | 7.89 (6.14, 10.13)   | 7.83 (369.26)    | 胆囊扩大*      | 3   | 25.95 (8.35, 80.65)           | 25.94 (71.63)        |
| 11 | 口干        | 61  | 6.53 (5.08, 8.41)    | 6.49 (283.17)    | QRS轴异常     | 3   | 25.39 (8.17, 78.93)           | 25.38 (69.98)        |
| 12 | 意识丧失      | 59  | 3.77 (2.92, 4.87)    | 3.75 (119.07)    | 窦性心律失常     | 4   | 23.14 (8.67, 61.78)           | 23.13 (84.38)        |
| 13 | 各种制剂毒性    | 56  | 2.62 (2.02, 3.41)    | 2.61 (55.87)     | 反射减退       | 6   | 22.84 (10.24, 50.93)          | 22.82 (124.75)       |
| 14 | 药物性超敏反应   | 50  | 2.10 (1.59, 2.77)    | 2.09 (28.55)     | 齿轮状强直      | 3   | 22.40 (7.21, 69.61)           | 22.39 (61.09)        |
| 15 | 晕厥        | 37  | 2.99 (2.16, 4.13)    | 2.98 (48.68)     | 线状IgA病*    | 4   | 20.32 (7.61, 54.24)           | 20.31 (73.21)        |
| 16 | 心动过速      | 37  | 3.52 (2.55, 4.86)    | 3.51 (66.32)     | 慢性疲劳综合征    | 3   | 19.25 (6.20, 59.8)            | 19.24 (51.72)        |
| 17 | 心脏呼吸骤停*   | 36  | 6.58 (4.74, 9.13)    | 6.55 (169.22)    | 幻觉, 混合     | 8   | 18.18 (9.08, 36.41)           | 18.16 (129.39)       |
| 18 | 药物戒断综合征   | 34  | 2.67 (1.91, 3.74)    | 2.66 (35.32)     | 呼吸率降低*     | 7   | 17.71 (8.43, 37.20)           | 17.69 (109.95)       |
| 19 | 窦性心动过缓    | 34  | 28.38 (20.25, 39.78) | 28.25 (889.97)   | 淋巴细胞百分比降低  | 3   | 16.94 (5.45, 52.60)           | 16.93 (44.84)        |
| 20 | 心率降低      | 33  | 7.90 (5.61, 11.12)   | 7.87 (197.65)    | 肌萎缩侧索硬化    | 4   | 16.44 (6.16, 43.86)           | 16.43 (57.80)        |

注: \*替扎尼定药品说明书中未记载的ADE。

表3 替扎尼定ADE信号累及的SOC  
Table 3. SOC involved in ADE signals caused by tizanidine

| 序号 | SOC            | 排名前5位的信号 (例次)   | 信号数 | 报告例数  | 构成比 (%) |
|----|----------------|---|-----|-------|---------|
| 1  | 各类神经系统疾病       | 嗜睡 (154)、头晕 (131)、意识丧失 (59)、晕厥 (37)、构音不良 (30)*                          | 36  | 766   | 24.61   |
| 2  | 精神病类           | 自杀既遂 (126)、意识模糊状态 (65)、幻觉 (63)、疑似自杀 (31)、幻觉, 视觉 (31)                    | 24  | 542   | 17.42   |
| 3  | 各类检查           | 血压降低 (62)、心率降低 (33)、心电图 QT 间期延长 (31)*、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (27)、丙氨酸氨基转移酶升高 (26) | 28  | 358   | 11.50   |
| 4  | 心脏器官疾病         | 心动过缓 (71)、心动过速 (37)、心脏呼吸骤停 (36)*、窦性心动过缓 (34)、心脏停搏 (21)*                 | 17  | 270   | 8.68    |
| 5  | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 药物相互作用 (110)、药物戒断综合征 (34)、戒断综合征 (14)、哭 (12)、醉酒感 (8)                     | 15  | 216   | 6.94    |
| 6  | 血管与淋巴管类疾病      | 低血压 (147)、直立性低血压 (28)、苍白 (17)、休克 (12)*、血液动力学不稳定 (4)                     | 6   | 211   | 6.78    |
| 7  | 各类损伤、中毒及操作并发症  | 有意过量用药 (60)、各种制剂毒性 (56)、中毒 (7)、说明书注明的药物间相互作用用类药错误 (6)、酒精中毒 (3)          | 8   | 143   | 4.60    |
| 8  | 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病  | 肌痉挛 (65)、肌无力 (30)、肌紧张 (13)、肌肉抽搐 (10)、纤维肌痛 (8)                           | 8   | 139   | 4.47    |
| 9  | 产品问题           | 产品质量问题 (45)、产品替换问题 (33)、产品投诉 (33)                                       | 3   | 105   | 3.37    |
| 10 | 肝胆系统疾病         | 药物诱导的肝损伤 (10)、肝炎 (10)、肝功能异常 (10)、肝衰竭 (9)、急性肝衰竭 (8)                      | 9   | 65    | 2.09    |
| 11 | 胃肠系统疾病         | 口干 (61)   | 1   | 61    | 1.96    |
| 12 | 免疫系统疾病         | 药物性超敏反应 (50)  | 1   | 50    | 1.61    |
| 13 | 代谢及营养类疾病       | 低钾血症 (17)*、低镁血症 (15)*、高血糖症 (15)   | 3   | 47    | 1.51    |
| 14 | 呼吸系统、胸及纵隔疾病    | 呼吸停止 (22)*、呼吸抑制 (9)*、呼吸暂停 (6)*、误吸 (4)                                   | 4   | 41    | 1.32    |
| 15 | 肾脏及泌尿系统疾病      | 钾消耗性肾病 (16)*、肾小管坏死 (6)*、无尿 (4)*   | 3   | 26    | 0.84    |
| 16 | 眼器官疾病          | 瞳孔缩小 (14)*、一过性失明 (4)*、视力疲劳 (3)、眼动障碍 (3)*                                | 4   | 24    | 0.77    |
| 17 | 皮肤及皮下组织类疾病     | 冷汗 (13)、线状 IgA 病 (4)*   | 2   | 17    | 0.55    |
| 18 | 社会环境           | 辅助步行设备使用者 (6)、驾驶能力受损 (5)  | 2   | 11    | 0.35    |
| 19 | 感染及侵袭类疾病       | 膀胱炎 (9)   | 1   | 9     | 0.28    |
| 20 | 各种手术及医疗操作      | 自我药疗 (8)  | 1   | 8     | 0.26    |
| 21 | 妊娠期、产褥期及围产期状况  | 胎儿生长受限 (3)*   | 1   | 3     | 0.09    |
|    | 合计             |   | 177 | 3 112 | 100.00  |

注：\*替扎尼定药品说明书中未记载的ADE；仅对替扎尼定ADE的有信号PT进行统计分析。

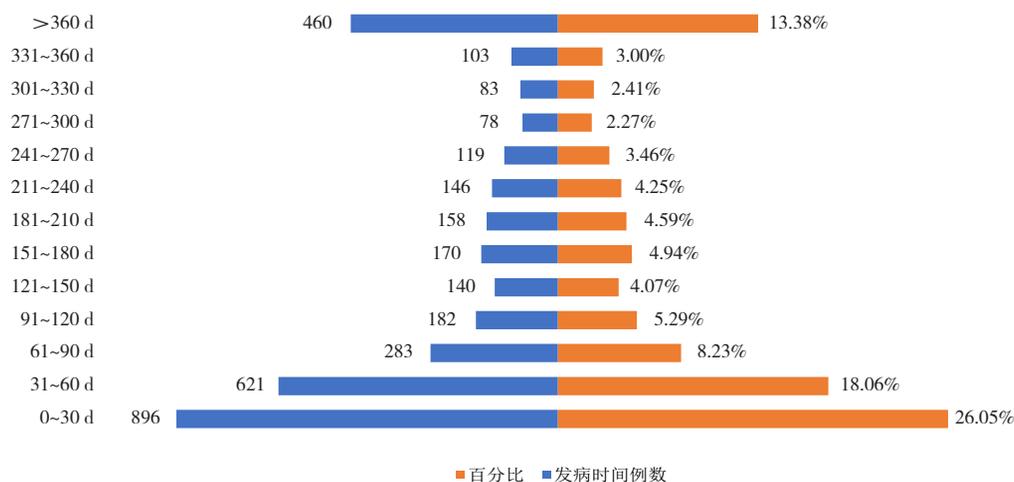


图2 替扎尼定ADE发生时间

Figure 2. Time to onset of tizanidine-related ADE

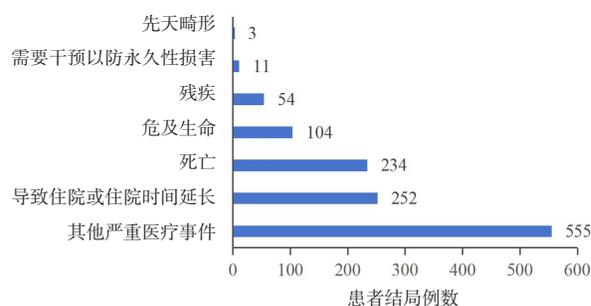


图3 替扎尼定ADE患者结局

Figure 3. Outcome of tizanidine-related ADE

### 3 讨论

#### 3.1 替扎尼定致ADE发生的人群特点

本研究共涉及 1 732 例患者，其中女性发生 ADE 的例数是男性的 2.37 倍左右，另一项基于 FAERS 数据库的研究<sup>[11]</sup>显示，在替扎尼定与其他药物存在相互作用而产生的 ADE 报告中，女性仍占大多数（65.1%），目前尚无关于替扎尼定相关 ADE 的患者性别研究，考虑女性与男性占比差异性较大，值得进一步探究其原因。在已知年龄的患者中，各年龄段都有 ADE 的发生，其中 40~64 岁人群占比较高（36.03%），而 65 岁以上老年人占比居第 2 位（15.76%），可能是由于 2012 年美国老年医学会发布的老年患者应避免使用的药物中包含了替扎尼定<sup>[12]</sup>，导致老年患者的使用量下降，发生 ADE 的例数也就随之减少。消费者上报的病例占比最大，由此可知，通过临床工作者和患者自身上报 ADE 是药物上市后 ADE 监测的主要形式之一，具有监测范围广并有助于提高数据的可利用性的优势<sup>[13]</sup>。

在已知给药途径的患者中，主要给药途径为口服（55.02%），但仍有 8 例报告的给药途径为经胎盘、经直肠和局部外用，其中经胎盘共涉及 6 例患者报告，共 20 个 PT 层级信号，包括尿道下裂、胎儿生长受限、新生儿震颤、喷嚏、选择性饮食障碍、干呕、反射异常、吮吸反射降低等，这些 PT 虽然因报告例数较少，仅胎儿生长受限形成了有信号的 PT，但因涉及新生儿及孕产妇等特殊人群，提示孕期哺乳期妇女应谨慎使用替扎尼定，确需使用应给予重点关注。动物实验同样表明，给予大鼠 1~8 倍人类推荐最大剂量的替扎尼定，可见妊娠期延长及围产期幼鼠丢失增加、发育迟缓<sup>[14]</sup>，证实了替扎尼定可能对新生儿和孕产妇产生生殖毒性，此类人群应谨慎使用。此外由于目前可获得的替扎尼定口服剂型存在高首关效应而表现出低口服生物利用度，且该药半衰期较短，一般需多次给药<sup>[15]</sup>，已有一些探索替扎尼定通过透皮吸收等方式进行给药的研究，但仍未成熟，目前我国并未上市除普通片和口腔崩解片外的替扎尼定制剂，但考虑本研究纳入经胎盘给药途径产生的 ADE 中有对新生儿的影响，而口服替扎尼定也可能通过胎盘被胎儿吸收，因此本研究得到的新生儿及孕产妇相关 ADE 具有较重要的价值，值得参考并开展进一步研究。

#### 3.2 替扎尼定ADE信号累及的SOC

本研究显示，替扎尼定累及较多的 SOC 是各类神经系统疾病、精神病类、各类检查和心脏器官疾病，其中各类检查中主要包括血压降低、心率降低、心电图 QT 间期延长、天门冬氨酸氨基转

移酶和丙氨酸氨基转移酶升高,与说明书和临床试验中替扎尼定常见的 ADE 一致。一项对替扎尼定预防慢性头痛有效性和安全性的研究<sup>[16]</sup>结果显示,替扎尼定常见的 ADE 包括嗜睡(47%)、头晕(24%)和口干(23%)。虽然这些 ADE 较为常见,但也可能导致罕见的严重结局,有文献<sup>[17]</sup>报道,1 例 93 岁的女性患者因腰背部疼痛使用替扎尼定 4 mg 单药治疗,导致了危及生命的低血压和心动过缓,提示临床医务工作者应对使用替扎尼定治疗的患者进行定期监测,尤其是老年患者,一旦出现相关 ADE 应及时予以干预。

在排名前 2 位的 SOC 中,包含较多可能危及生命的 ADE,如意识丧失、晕厥、自杀既遂、幻觉、疑似自杀等,由表 4 可知,这些 ADE 不仅发生例数较多,与替扎尼定的关联性也较强,提示临床医生及患者家属应对服用该药的患者进行充分的用药教育与监护,重点关注患者的神经、精神状况,服药期间不建议患者从事驾驶、高空作业等机械操作,一旦出现相关症状应保持警惕并及时就诊。在替扎尼定的药品说明书中,仅提示了患者的自杀倾向风险,在注意事项中也没有对精神类 ADE 提出警示,但本研究中有 126 例次自杀既遂的 ADE 被检测到,且信号较强,建议将自杀这一精神类风险纳入说明书注意事项进行重点警示,提示患者及家属关注此类可能导致患者死亡的 ADE。

此外,表 5 中除了在各类检查中包含提示肝损伤的 PT,同时还有肝胆系统疾病这一 SOC。文献<sup>[18]</sup>报道,约 5% 的患者在替扎尼定治疗后出现可逆的转氨酶升高。1 例生前服用过替扎尼定、地西洋等药物的患者,身故后的毒理学分析显示,其血浆替扎尼定浓度超过常规治疗浓度的 92 倍,且替扎尼定在肝脏、心脏血液和胆汁中蓄积<sup>[19]</sup>。考虑替扎尼定对肝脏生理影响的数据和已知的肝脏代谢机制,对于既往存在肝损伤的患者建议慎用该药,并应在开始治疗的前 6 个月密切监测转氨酶水平。

本研究显示,药物相互作用发生例次较多,这主要是由替扎尼定的特点决定的,该药主要通过细胞色素 P450 (CYP) 1A2 代谢,因此抑制该酶的药物将影响替扎尼定的清除,导致其血浆浓度升高和潜在的严重 ADE<sup>[11]</sup>。替扎尼定说明书中明确指出,强效酶抑制剂如环丙沙星、氟伏

沙明禁止与该药合用,而非强效酶抑制剂如苯噻羟脲、胺碘酮、美西律、普罗帕酮、维拉帕米、西咪替丁、法莫替丁、阿昔洛韦等则建议避免合用,如确需合用建议替扎尼定初始剂量使用最低有效量 2 mg,后根据患者耐受情况,每日增加 2~4 mg,一旦出现 ADE,应减少该药剂量,必要时停用。

### 3.3 新的 ADE 信号

本研究发现,未列入替扎尼定说明书的 ADE 信号共 32 个。其中,ADE 发生频次排序前 20 位的 PT 中,新的 ADE 信号有 1 种(3.13%);信号强度排序前 20 位的 PT 中,新的 ADE 信号有 5 种(15.63%)。值得关注的是,在所有的信号中,新的 ADE 钾消耗性肾病与替扎尼定的关联性最强。有文献报道,在出现急性肾损伤的患者中,服用过量替扎尼定后可能出现严重的低钾血症,其原因最终被归咎于一过性的钾消耗性肾病<sup>[20]</sup>,提示严格管理替扎尼定使用剂量的重要性。同时对于服用替扎尼定的患者,尤其是存在肾损伤的患者,应积极进行血钾监测,一旦出现低钾血症或其他电解质紊乱,及时进行治疗是至关重要的。

### 3.4 本研究的局限性

虽然本研究运用真实世界的大数据信号挖掘技术,可以克服临床试验样本量小和观察时间有限等问题,但仍存在一定的局限性:①数据挖掘技术无法弥补自发报告系统固有的局限性,如少报、假报、不完全报、上报不准确等,这些均可能导致研究结论的偏倚;② FAERS 数据库中的 ADE 数据大多来源于欧美人群,亚洲人群相对较少,尽管本研究中上报国家日本居第 2 位,但占比仍较少,可能存在种族差异,但对我国仍有参考价值,通过国外已有的数据对国内药品安全性进行探究,尤其是发现新的 ADE,也是一个新的探索方向,同时也可今后开展种族差异研究奠定基础;③本研究涉及的研究方法即比例失衡法仅用于定性研究,由于无法确定用药的总人数等信息,故不能根据 ADE 的总数来量化替扎尼定 ADE 的信号,进而判断 ADE 的发生率;④药品上市时间、国家政策倾向及相关指南的修订等因素会在一定程度上影响 ADE 上报的数量,也可能造成一定的主观偏倚;⑤本研究挖掘的是 ADE 的信号,但信号不等于风险,挖掘的信号仍需设

计进一步的前瞻性研究等方法进行验证。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库全面深入分析了 2004 年第 1 季度至 2022 年第 2 季度替扎尼定 ADE 的风险,为替扎尼定相关 ADE 提供了新的补充,也为该药临床安全用药提供客观依据。结果显示女性发生 ADE 的例数约是男性的 2.37 倍,年龄在 40~64 岁的人群占比较大,应重点关注替扎尼定相关的神经、精神系统疾病 ADE 的发生。此外,替扎尼定相关 ADE 的发生时间多在开始用药的前 3 个月,但在开始用药的 1 年后仍有 ADE 发生的可能且占比较高,值得重点关注和进一步探究。

### 参考文献

- Gelber DA, Good DC, Dromerick A, et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32(8): 1841-1846. DOI: 10.1161/01.str.32.8.1841.
- Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(12): 2209-2215. DOI: 10.1517/14656566.9.12.2209.
- Borg-Stein J, Simons DG. Focused review: myofascial pain[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83(3 Suppl 1): S40-S49. DOI: 10.1053/apmr.2002.32155.
- Littlejohn G. Regional pain syndrome: clinical characteristics, mechanisms and management[J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007, 3(9): 504-511. DOI: 10.1038/ncprheum0598.
- 翟伟奇. 替扎尼定治疗三叉神经痛有效性及安全性评析[J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(26): 83-85. [Zhai WQ. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of trigeminal neuralgia[J]. *China Health Standard Management*, 2015, 6(26): 83-85.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2015.26.061.
- Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders[J]. *Drugs*, 1997, 53(3): 435-452. DOI: 10.2165/00003495-199753030-00007.
- Tieu C, Breder CD. A Critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385. DOI: 10.1007/s40264-018-0706-7.
- 张琪琳,丁玉峰,陈力,等. 基于 FAERS 对帕博利珠单抗和纳武利尤单抗不良事件的分析[J]. *中国药师*, 2022, 25(8): 1384-1390. [Zhang QL, Ding YF, Chen L, et al. Analysis of the adverse events of pembrolizumab and nivolumab based on FAERS[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(8): 1384-1390.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.08.014.
- Shu Y, He X, Liu Y, et al. Real-World disproportionality analysis of olaparib: data mining of the public version of FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 789-802. DOI: 10.2147/CLEP.S365513.
- Shu Y, Ding Y, Dai B, et al. A real-world pharmacovigilance study of axitinib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(4): 563-572. DOI: 10.1080/14740338.2022.2016696.
- Villa-Zapata L, Gómez-Lumbreras A, Horn J, et al. A disproportionality analysis of drug-drug interactions of tizanidine and cyp1a2 inhibitors from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *Drug Saf*, 2022, 45(8): 863-871. DOI: 10.1007/s40264-022-01200-4.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(4): 616-631. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
- 董铎,刘巍,杨乐,等. 欧盟药品不良反应管理和上报指南简介[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(10): 611-613, 617. [Dong D, Liu W, Yang L, et al. European guidelines on the management and reporting of adverse drug reactions[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2014, 11(10): 611-613, 617.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.2014.10.009.
- U.S. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information[EB/OL]. (2013-10-04) [2023-01-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013101447s01110203975026161.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013101447s01110203975026161.pdf).
- Dsouza L, Chaudhari P, Brahmam B, et al. Derma roller mediated transdermal delivery of tizanidine invasomes for the management of skeletal muscle spasms[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 165: 105920. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105920.

- 16 Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, et al. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study[J]. *Headache*, 2002, 42(6): 470-482. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2002.02122.x.
- 17 Cortes J, Hall B, Redden D. Profound symptomatic bradycardia requiring transvenous pacing after a single dose of tizanidine [J]. *J Emerg Med*, 2015, 48(4): 458-460. DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.10.005.
- 18 Wallace JD. Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine [J]. *Neurology*, 1994, 44(11 Suppl 9): S60-S69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7970013/>.
- 19 Sklerov JH, Cox DE, Moore KA, et al. Tizanidine distribution in a postmortem case[J]. *J Anal Toxicol*, 2006, 30(5): 331-334. DOI: 10.1093/jat/30.5.331.
- 20 Brucculeri MJ, Garcia J. Potassium wasting nephropathy in the setting of tizanidine overdose: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 250. DOI: 10.1186/s13256-021-02811-8.

收稿日期: 2023 年 02 月 07 日 修回日期: 2023 年 09 月 04 日  
 本文编辑: 杨 燕 周璐敏