

基于FAERS数据库的4种LAMA药物不良事件信号挖掘与分析



秦宏花^{1,2}, 郭海嫵¹, 杨柳^{1,2}, 王莹¹, 佟晓娜², 李海峰²

1. 大理大学药学院 (云南大理 671000)
2. 云南省第三人民医院药剂科 (昆明 650011)

【摘要】目的 挖掘与分析阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵 4 种长效抗胆碱能药物 (LAMA) 上市后的不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。方法 检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 2004 年第 1 季度到 2024 年第 1 季度数据, 将阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵进行药名标准化后以“主要怀疑药物”作为限制条件, 获得与其有关的 ADE 记录。采用报告比值比 (ROR) 法、综合标准 (MHRA) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法挖掘潜在的 ADE 信号, 并通过《国际医学用语词典》26.1 版对 ADE 信号挖掘结果进行系统分类。结果 共收集到 80 680 份与 4 种 LAMA 药物有关的 ADE 报告, 其中阿地溴铵 4 287 份、格隆溴铵 3 584 份、乌美溴铵 3 084 份、噻托溴铵 69 725 份; ADR 报告涉及患者中, 女性 (47 725 例, 59.15%) 多于男性 (27 525 例, 34.11%)。上报国家主要是美国, 报告者多为消费者、药师、医师; ADE 报告的严重结局涉及危及生命、住院、残疾、死亡等。共挖掘到 902 个信号, 涉及 27 个系统 / 器官分类, 其中阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵的信号数分别为 180、210、142、370。4 种 LAMA 药物 ADE 信号主要集中在呼吸系统、胸及纵膈疾病, 各类检查, 各类损伤、中毒及操作并发症, 眼器官疾病, 胃肠系统疾病等方面。结论 临床使用 LAMA 药物治疗呼吸系统疾病时应做好相关预防措施, 监测是否出现呼吸系统、胸及纵膈疾病, 眼器官变化及实验室各类检查指标等, 减少用药风险。

【关键词】阿地溴铵; 格隆溴铵; 乌美溴铵; 噻托溴铵; 药品不良事件; 信号挖掘; 药物警戒; FAERS 数据库

Signal mining and analysis of adverse events of four LAMA drugs based on the FAERS database

QIN Honghua^{1,2}, GUO Haiyan¹, YANG Liu^{1,2}, WANG Ying¹, TONG Xiaona², LI Haifeng²

1. School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China
2. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China

Corresponding author: TONG Xiaona, Email: yu-tongxiaona@163.com

【Abstract】Objective To investigate and assess the risk signals of adverse drug events

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407026

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (81860017)

通信作者: 佟晓娜, 硕士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: yu-tongxiaona@163.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

(ADEs) associated with the post-marketing 4 long-acting anticholinergic antagonists (LAMA), including adionium bromide, glycopyrronium bromide, umeonium bromide, and tiotropium bromide, to provide references for clinically safe prescribing practices. **Methods** Four LAMA drugs-related ADE records were selected by searching the FAERS database from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2024 and standardizing the drug name of adionium bromide, glycopyrronium bromide, umeonium bromide, and tiotropium bromide, with the primary suspected drug as a restriction. Potential ADE signals were mined using the reporting odds ratio (ROR) method, medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) method and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method, and *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* 26.1 was used to classify the results systematically. **Results** A total of 80 680 reports of four LAMA drugs-related ADE were collected, including 4 287 reports for acclidinium bromide, 3 584 reports for glycopyrronium bromide, 3 084 reports for umeclidinium bromide and 69 725 reports for tiotropium bromide. The reports predominantly involved female patients (47 725 cases, 59.15%) over male patients (27 525 cases, 34.11%). The United States emerged as the principal reporting country, with consumers, pharmacists, and physicians as the primary reporters. Serious ADE outcomes included life-threatening conditions, hospitalizations, disabilities, deaths. A total of 902 signals were identified, mainly affecting 27 systems or organs. Specifically, acclidinium bromide (180 signals), glycopyrronium bromide (210 signals), umeclidinium bromide (142 signals), and tiotropium bromide (370 signals) exhibited signals predominantly in the respiratory, thoracic and mediastinal disorders, investigations, injury, poisoning and procedural complications, eye and organ diseases cgastrointestinal disorders. **Conclusion** When using LAMA drugs for respiratory conditions, clinicians should implement preventive measures to monitor respiratory diseases, thoracic and mediastinal diseases, eye and organ changes and various laboratory examination indicators, to reduce the risk of medication.

【Keywords】 Acclidinium bromide; Glycopyrronium bromide; Umeclidinium bromide; Tiotropium bromide; Adverse drug event; Signal mining; Pharmacovigilance; FAERS database

长效抗胆碱能药物 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA) 通过抑制胆碱能受体上的副交感神经递质乙酰胆碱, 拮抗气道平滑肌细胞 M₃ 受体^[1-3], 因此能发挥扩张支气管平滑肌, 减少支气管黏液分泌, 减轻气道高反应状态, 缓解咳嗽、咳痰、喘息、呼吸急促、呼吸困难等症状的作用。目前常用的 LAMA 药物主要有阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵等, 分别于 2023 年、2019 年、2013 年、2006 年在中国上市, 作为单一治疗或与长效 β₂ 激动剂及吸入皮质类固醇联合使用, 广泛用于慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的治疗^[4]。LAMA 药物主要通过局部吸入方式给药, 作用部位局限, 主要集中在呼吸系统, 通常被认为是安全性比较高的药物。然而仍有部分患者局部吸

入 LAMA 药物后出现口干、便秘、心律失常、尿路困难、尿潴留等肺外不良事件 (adverse drug event, ADE) 的报道^[5-6], 还包括心血管系统的严重 ADE 的报道^[7-10]。因此对于既往合并有心脑血管疾病、尿潴留等病史的老年患者^[11], LAMA 药物使用的安全性受到质疑, 从而明显影响了此类药物的临床应用。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) 是全球最大的药物警戒数据库之一, 包括药品上市后的 ADE 监测, 从该数据库中挖掘的数据可能为临床提供一些重要的关联信号, 为临床安全用药提供参考^[12]。基于此, 本研究通过对 FAERS 数据库中 4 种 LAMA 药物上市后的 ADE 数据进行挖掘与分析, 以期为该类药物的临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选取 FAERS 数据库中自 2004 年第 1 季度至 2024 年第 1 季度报告中关于阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵的安全性数据。原始数据集包括：个人信息记录 (DEMO)、药物使用记录 (DRUG)、不良事件记录 (REAC)、患者结局 (OUTC)、药物治疗时间 (THER)、药物适应证 (INDI)、不良事件来源 (RPSR) 7 个数据表。

1.2 数据处理

以阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵为目标药物，分别以其通用名“acclidinium”“glycopyrrolate”“umeclidinium”“tiotropium”为目标药物检索词，药物在 ADE 报告中筛选角色为主要怀疑药物 (primary suspect drugs, PS)，排除次要怀疑和伴随药物的 ADE 报告，去除重复、非药物及药物名称不确定的 ADE 报告。数据去重时先提取 DEMO 表中的 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID)、FAERS 案件的编号 (CASEID) 和 FDA 收到案件的日期 (FDA_DT) 字段，并对其进行排序，对具有相同 CASEID 的报告，保留和 FDA_DT 最大的，对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的则保留 PRIMARYID 值最大的。

FAERS 数据库中 ADE 采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA) 26.1 版的首选术语 (preferred term, PT) 进行编码。

1.3 信号挖掘方法

采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、英国药品和保健产品管理

局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称“MHRA 法”)、贝叶斯置信区间递进神经网络 (bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法挖掘 LAMA 药物潜在的 ADE 信号。ROR 法信号生成条件：目标 ADE 报告数 (a) ≥ 3 , ROR 值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 $> 1^{[13]}$; MHRA 法信号生成条件：a ≥ 3 , 比例报告比例 (proportional reporting ratio, PRR) 值 ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4^{[14-15]}$; BCPNN 法信号生成条件：信息成分 (information component, IC) 值 95%CI 下限 (IC₀₂₅) $> 0^{[16]}$ 。本研究要求同时满足以上条件，才能确认生成 1 个有效信号。采用 SAS 9.4 软件进行数据处理与分析，并通过中英文版本的 MedDRA 26.1 版对照 ADE 信号。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

共收集到 80 680 份与 4 种 LAMA 药物有关的 ADE 报告，其中阿地溴铵 4 287 份、格隆溴铵 3 584 份、乌美溴铵 3 084 份、噻托溴铵 69 725 份。ADR 报告涉及患者中，除缺失值外，女性 (47 725 例, 59.15%) 多于男性 (27 525 例, 34.11%)。年龄分布趋势大体相同， ≥ 65 岁年龄段最多，18 岁以下年龄段患者最少。主要上报国家为美国，上报者最多的为消费者，其次是药师、医师。涉及严重结局的报告 25 127 份，与住院有关占比较大 (10.64%~17.87%)；死亡患者比例方面，格隆溴铵占比最多 (8.29%)，阿地溴铵占比最少 (2.61%)。给药途径多以吸入方式为主。见表 1。

表1 4种LAMA药物ADE报告的基本情况[n (%)]

Table 1. Basic information of 4 LAMA drugs-related ADE reports [n (%)]

项目	阿地溴铵	格隆溴铵	乌美溴铵	噻托溴铵
性别				
女	2 639 (61.56)	1 772 (49.44)	1 815 (58.85)	41 499 (59.52)
男	1 430 (33.36)	1 160 (32.37)	986 (31.97)	23 949 (34.35)
缺失	218 (5.09)	652 (18.19)	283 (9.18)	4 277 (6.13)
年龄 (岁)				
0~17	0 (0.00)	153 (4.27)	1 (0.03)	97 (0.14)
18~44	36 (0.84)	289 (8.06)	30 (0.97)	609 (0.87)
45~64	700 (16.33)	444 (12.39)	248 (8.04)	9 712 (13.93)
≥ 65	1 821 (42.48)	859 (23.97)	842 (27.30)	24 331 (34.90)

续表1

项目	阿地溴铵	格隆溴铵	乌美溴铵	噻托溴铵
缺失	1 730 (40.35)	1 839 (51.31)	1 963 (63.65)	34 976 (50.16)
上报者				
消费者	2 392 (55.80)	2 344 (65.40)	2 718 (88.13)	51 921 (74.47)
医师	314 (7.32)	479 (13.36)	198 (6.42)	6 204 (8.90)
药师	420 (9.80)	439 (12.25)	99 (3.21)	6 301 (9.04)
其他健康专业人员	242 (5.64)	266 (7.42)	48 (1.56)	2 600 (3.73)
律师	2 (0.05)	1 (0.03)	0 (0.00)	3 (0.00)
缺失	917 (21.39)	55 (1.53)	21 (0.68)	2 696 (3.87)
报告国家(前3位)				
美国	3 670 (85.61)	2 512 (70.09)	2 738 (88.78)	53 263 (76.39)
加拿大	237 (5.53)	294 (8.20)	61 (1.98)	1 568 (2.25)
英国	-	-	113 (3.66)	-
西班牙	124 (2.89)	-	-	-
巴西	-	159 (4.44)	-	-
日本	-	-	-	543 (0.78)
严重ADE结局				
危及生命	29 (0.68)	86 (2.40)	13 (0.42)	489 (0.70)
住院或住院时间延长	766 (17.87)	561 (15.65)	328 (10.64)	9 261 (13.28)
残疾	54 (1.26)	35 (0.98)	28 (0.91)	467 (0.67)
死亡	112 (2.61)	297 (8.29)	126 (4.09)	2 708 (3.88)
先天异常	1 (0.02)	4 (0.11)	1 (0.03)	11 (0.02)
需要干预以防永久性损伤	5 (0.12)	13 (0.36)	1 (0.03)	31 (0.04)
其他严重的重要医疗事件	1 029 (24.00)	1 246 (34.77)	668 (21.66)	6 756 (9.69)
给药途径				
吸入	3 632 (84.72)	1 955 (54.55)	1 455 (47.18)	45 073 (64.64)
非吸入	48 (1.12)	844 (23.55)	42 (1.36)	10 545 (15.13)
缺失	607 (14.16)	785 (21.90)	1 587 (51.46)	14 107 (20.23)

2.2 ADE报告的年度分布情况

阿地溴铵、格隆溴铵与乌美溴铵 ADE 报告每年呈报数量变化趋势大致相同, 均在 2015—2020 年呈先上升后下降的起伏波动, 而噻托溴铵 ADE 报告的年度分布变化趋势较大, 期间可见有多个上升下降的转折, 在 2015 年上报数量最多达 7 804 例。见图 1。

2.3 ADE发生时间分布

阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵 ADE 发生时间变化趋势大体一致。4 种药物用药 1 次后发生 ADE 的时间在 0~30 d 内的占比最大, 其中噻托溴铵占比最多 (12.48%), 阿地溴铵占比最少 (9.47%), 见表 2。阿地溴铵、格隆溴铵、

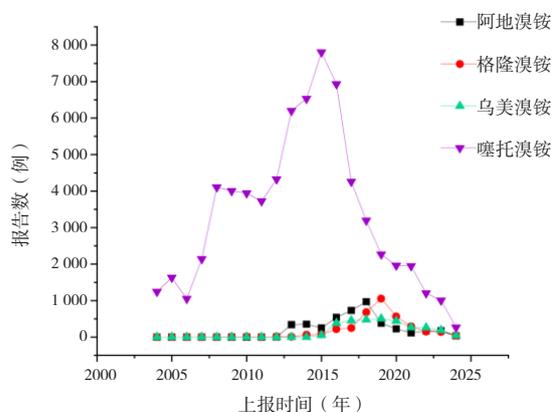


图1 4种LAMA药物ADE报告的年度分布情况
Figure 1. Annual distribution of 4 LAMA drugs-related ADE reports

乌美溴铵、噻托溴铵相关 ADE 发生时间 (d) 的中位数分别为 1.00 (0.00, 25.00)、1.00 (0.00, 14.00)、1.00 (0.00, 35.00)、8.00 (0.00, 228.00)。

2.4 ADE信号挖掘结果

经 ROR 法、MHRA 法、BCPNN 法 3 种方法联用共挖掘到 902 个信号，主要累及 27 个系

统 / 器官分布 (system organ class, SOC)，其中阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵的信号数分别为 180、210、142、370。ADE 信号主要集中在呼吸系统、胸及纵膈疾病，各类检查，各类损伤、中毒及操作并发症，眼器官疾病，胃肠系统疾病等方面，ADE 信号占比排序前 10 位的 SOC 分布见图 2。

表2 4种LAMA药物ADE发生时间分布[n (%)]

Table 2. Time distribution of 4 LAMA drug-related ADE occurrence [n (%)]

发生时间 (d)	阿地溴铵	格隆溴铵	乌美溴铵	噻托溴铵
0~30	406 (9.47)	379 (10.57)	352 (11.41)	8 704 (12.48)
31~60	26 (0.61)	15 (0.42)	19 (0.62)	816 (1.17)
61~90	22 (0.51)	18 (0.50)	12 (0.39)	501 (0.72)
91~120	11 (0.26)	7 (0.20)	8 (0.26)	412 (0.59)
121~150	6 (0.14)	4 (0.11)	8 (0.26)	255 (0.37)
151~180	7 (0.16)	6 (0.17)	4 (0.13)	213 (0.31)
181~360	19 (0.44)	15 (0.42)	24 (0.78)	851 (1.22)
>360	29 (0.68)	27 (0.75)	49 (1.59)	3 240 (4.65)
缺失或异常值 (小于0)	3 761 (87.73)	3 113 (86.86)	2 608 (84.57)	54 733 (78.50)

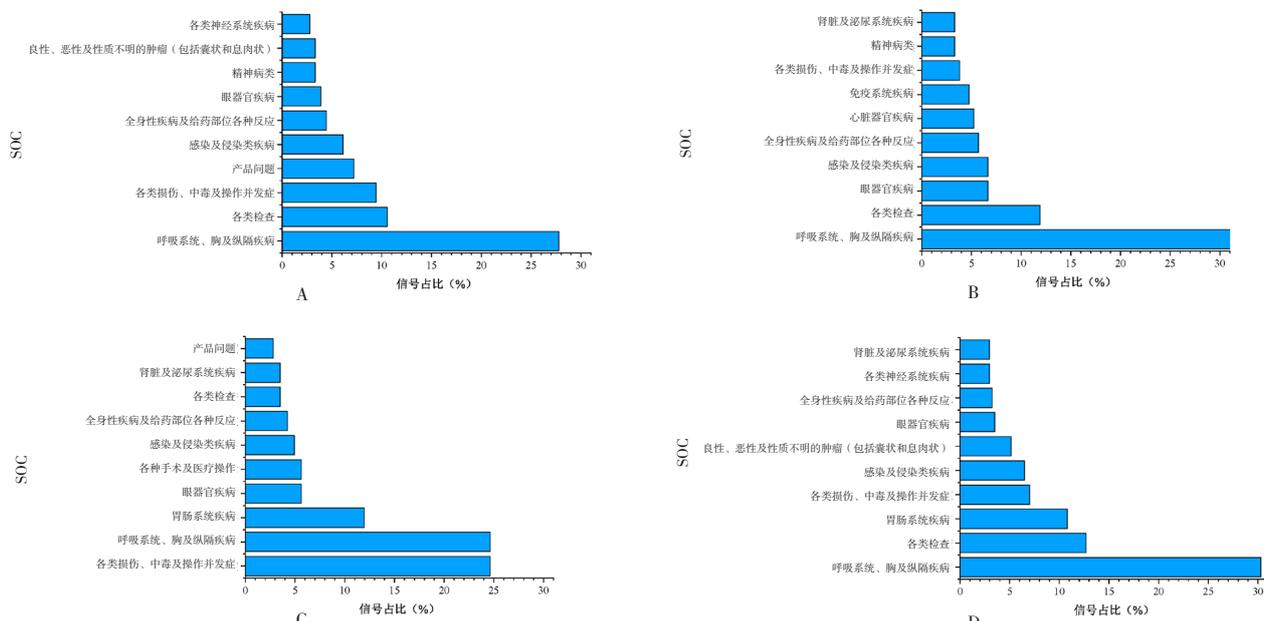


图2 4种LAMA药物ADE信号占比排序前10位的SOC分布

Figure 2. SOC distribution of the top 10 sorted ADE signal proportions of four LAMA drug-related

注：A. 阿地溴铵；B. 格隆溴铵；C. 乌美溴铵；D. 噻托溴铵。

2.5 报告数及强度排名前5位的ADE信号

阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵报告数及强度排名前 5 位的 ADE 信号见表 3、表 4。阿地溴铵的上报例次最多的 ADE 主要为产品漏用问题、器械功能故障、呼吸困难等，信号

强度最强的是装置有意误用、高免疫球蛋白 E 综合征，其次还观察到了嗜酸性粒细胞性支气管炎、原位癌等 ADE 信号，且均未被药品说明书收录。格隆溴铵上报例次最多的 ADE 为呼吸困难、咳嗽、瞳孔散大等，信号强度较强的 ADE 以心音异常、

呼气延长、职业性暴露于空气污染物等为主，另外还报道了特有的 ADE 如粉尘过敏、真菌性喉炎、真菌性口咽炎、螨性过敏等。噻托溴铵发现了虹视、肺恶性肿瘤、会厌癌等特有的 ADE。另外，格隆溴铵、乌美溴铵、噻托溴铵观察到死亡的 ADE 信号。

表3 4种LAMA药物ADE报告数排名前5位的信号

Table 3. The top 5 signals for ADE report cases of 4 LAMA drugs

药物	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
阿地溴铵	产品漏用问题	1 394	9.71 (9.19, 10.25)	9.10 (10 088.3)	3.18 (3.09)
	器械功能故障	1 290	72.17 (68.16, 76.41)	67.56 (82 552.4)	6.04 (5.89)
	呼吸困难	1 148	6.58 (6.20, 6.99)	6.26 (5 109.84)	2.64 (2.55)
	有意误用产品	701	19.85 (18.41, 21.41)	19.19 (12 020.7)	4.25 (4.10)
	产品质量问题	537	11.70 (10.74, 12.75)	11.41 (5 092.08)	3.51 (3.35)
格隆溴铵	呼吸困难	708	5.79 (5.37, 6.24)	5.54 (2 656.85)	2.47 (2.35)
	咳嗽 ^a	529	8.92 (8.17, 9.73)	8.61 (3 567.68)	3.10 (2.96)
	瞳孔散大 ^a	249	89.48 (78.82, 101.57)	87.89 (20 906.8)	6.42 (5.82)
	口干 ^a	247	13.99 (12.33, 15.87)	13.75 (2 914.59)	3.78 (3.52)
	哮喘	238	10.73 (9.44, 12.20)	10.56 (2 057.52)	3.40 (3.15)
乌美溴铵	装置使用过程中的技术性错误	406	92.96 (84.06, 102.80)	87.92 (34 482.50)	6.44 (6.02)
	呼吸困难	399	6.11 (5.52, 6.76)	5.83 (1 610.95)	2.54 (2.38)
	产品漏用问题	381	6.96 (6.28, 7.72)	6.66 (1 843.93)	2.73 (2.56)
	咳嗽	232	7.24 (6.36, 8.26)	7.05 (1 208.22)	2.82 (2.59)
	产品投诉	191	31.78 (27.52, 36.70)	30.99 (5 523.31)	4.95 (4.53)
噻托溴铵	产品给用途径不当	24 323	455.39 (446.92, 464.02)	377.42 (4 515 222.00)	7.55 (7.51)
	呼吸困难	9 595	7.93 (7.77, 8.10)	7.47 (53 146.6)	2.88 (2.84)
	产品质量问题	5 281	16.95 (16.48, 17.44)	16.36 (73 091.0)	3.97 (3.93)
	咳嗽	2 800	4.56 (4.39, 4.74)	4.49 (7 540.59)	2.15 (2.10)
	感染性肺炎	2 524	3.30 (3.17, 3.43)	3.26 (3 931.20)	1.69 (1.63)

注：^a药品说明书未收录的ADE。

表4 4种LAMA药物信号强度排名前5位的ADE信号

Table 4. ADE signal in the top 5 of signal intensit of 4 LAMA drugs

药物	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
阿地溴铵	装置有意误用	332	171.28 (153.16, 191.55)	168.44 (51 938.60)	7.31 (6.58)
	高免疫球蛋白E综合征	9	303.49 (152.20, 605.16)	303.36 (2 431.68)	8.09 (2.31)
	器械功能故障	1 290	72.17 (68.16, 76.41)	67.56 (82 552.40)	6.04 (5.89)
	装置故障	296	62.50 (55.65, 70.19)	61.58 (17 241.60)	5.91 (5.48)
	反常性支气管痉挛	8	89.16 (44.06, 180.40)	89.12 (674.21)	6.43 (2.06)
格隆溴铵	心音异常	7	389.08 (178.68, 847.23)	388.88 (2 455.44)	8.46 (1.90)
	呼气延长	13	236.33 (134.91, 413.98)	236.11 (2 864.45)	7.80 (2.93)
	职业性暴露于空气污染物	3	354.24 (108.46, 1 156.96)	354.16 (965.94)	8.34 (0.47)
	感烟灵敏度	11	179.26 (97.88, 328.28)	179.12 (1 860.16)	7.42 (2.64)
	用力呼气量降低	61	105.06 (81.42, 135.57)	104.60 (6 091.01)	6.67 (4.90)
乌美溴铵	产品混淆	14	186.42 (109.60, 317.09)	186.07 (2 510.89)	7.50 (3.04)
	产品设计混淆	3	325.86 (102.39, 1 037.02)	325.73 (928.34)	8.28 (0.50)
	装置使用混淆	7	201.83 (95.18, 427.98)	201.64 (1 358.70)	7.62 (1.91)

续表4

药物	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
噻托溴铵	装置使用过程中的技术性错误	406	92.96 (84.06, 102.80)	87.92 (34 482.5)	6.44 (6.02)
	反常性支气管痉挛	6	178.06 (79.17, 400.47)	177.92 (1 029.59)	7.44 (1.65)
	产品给用途径不当	24 323	455.39 (446.92, 464.02)	377.42 (4 515 222.00)	7.55 (7.51)
	产品质量控制问题	18	39.96 (24.57, 65.00)	39.96 (616.80)	5.18 (2.97)
	气道灼伤	5	59.44 (23.11, 152.86)	59.43 (247.36)	5.68 (1.18)
	第1秒用力呼气容积与用力肺活量的比值异常	4	58.96 (20.52, 169.42)	58.96 (196.47)	5.67 (0.82)
	虹视	66	26.02 (20.27, 33.40)	26.01 (1 482.67)	4.61 (3.81)

3 讨论

3.1 ADE报告的基本特征

ADE 报告的年度分布显示,阿地溴铵、格隆溴铵、乌美溴铵均从 2014 年开始上升,2019 年后逐渐下降,而噻托溴铵在 2015 年报告数最多。4 种 LAMA 药物 ADR 报告涉及患者中,多以女性为主。与男性患者相比,女性患 COPD 的风险更高,且有可能出现更严重的疾病^[17]。上报国家主要是美国,可能与 LAMA 药物较早在美国上市有关。上报者以消费者居多,其次为药师与医师,消费者为药品最多使用者,药师与医师主要关注住院患者的药品使用情况,易观察到 ADE。从 ADE 发生时间分布来看,ADE 大多发生在用药后的 0~30 d,可能与药物的作用时间有关。噻托溴铵、阿地溴铵、格隆溴铵在体内作用时间长达分别为 64、29、13 h^[3,18],乌美溴铵进入体内 5 min 内被迅速吸收,药效持续时间为 4~5 h^[19]。另外,阿地溴铵在治疗的 7 d 内达到稳定血浆浓度^[20],噻托溴铵吸收进入循环 5 min 内达到峰值血浆浓度^[21],经过 2~3 周后达到稳态血浆水平^[22-23]。

3.2 ADE累及SOC及说明书已收录的ADE

本次挖掘到的 4 种 LAMA 药物 ADE 信号共累及 27 个 SOC,其中根据信号强度排名累及最多的呼吸系统、胸及纵膈疾病,上报最多的为呼吸困难、COPD 等;累及报告次数最多的 SOC 为各类损伤、中毒及操作并发症(格隆溴铵除外),阿地溴铵最多的是产品漏用问题,乌美溴铵例次最多的是装置使用过程中的技术性错误,噻托溴铵中最多的是产品给用途径不当。部分 COPD 患者并未完全掌握用药方式,即使医师在用药前已充分告诉患者并确认其已知晓,但是在后期使用过程中仍会因其使用不当导致疾病控制不佳;或

使用不当造成药物沉积口咽部出现口咽部感染或经口误入消化系统,从而出现肺外系统症状。阿地溴铵需要每日给药 2 次^[24-25],用药群体多为老年人,在使用过程中很可能将给药频次记错,进而产生漏用问题。LAMA 药物大多以局部吸入的方式作用于呼吸系统疾病,药品的正确使用与否和患者的用药依从性很大程度上影响着 ADE 的发生情况,也提示临床药师对患者进行用药安全宣教非常重要。口干、咳嗽、尿潴留、排尿困难、视物模糊、瞳孔散大等 ADE 风险信号与药品说明书收录的 ADE 基本一致,说明本研究结果较为可信。

3.3 新的ADE风险信号

在 4 种 LAMA 药物中均有呼吸困难、COPD、哮喘、血氧饱和度下降、感染性肺炎等 ADE 的发生,可能与疾病症状、药物使用长短有关。据报道 COPD 患者普遍存在夜间和清晨症状^[26-27],夜间症状的存在不仅影响肺功能,还可能增加疾病的恶化频率^[26],COPD 的加重与长期使用噻托溴铵呈正相关^[28]。

死亡也是本研究中共有的一个特殊风险信号(阿地溴铵除外),虽然信号强度不大,但依然值得重视。用药可能增加死亡风险一直是 LAMA 药物备受争议的问题,尤其是其心血管 ADE 造成的死亡。COPD 与心血管疾病之间有着密切的联系:首先,是两种疾病有着共同的风险因素;其次,COPD 急性加重时炎症范围可能会扩散至全身,从而可能会增加心肌梗死等心脏事件急性发作的风险。LAMA 药物对心脏影响的具体机制目前尚不清楚,可能与抑制副交感神经^[29]和影响钙信号传导^[30]有关。心脏中含有高密度的 M₂ 受体,抗胆碱能药物可通过阻断 M₂ 受体影响心率,介导负性变时和肌力效应,进而抑制副交感神经兴

奋,产生心动过速^[7,31]。心率加快导致心脏做功和心肌耗氧量增加,减少舒张期充盈时间,导致心肌血液供应不足,为心肌缺血发展提供有利条件,甚至诱发心律失常^[32]。研究^[30]显示,噻托溴铵对心脏的毒性作用可通过心脏生理钙调节和细胞信号传导的影响而产生,单独使用噻托溴铵可增加心肌梗死面积,其与钙离子/钙调蛋白激酶II(CaMK II)抑制剂(KN-93)或硝苯地平联用后,梗死面积分别减少了5.90%、7.38%,KN-93与噻托溴铵联用可增加左心室发展压,硝苯地平合并噻托溴铵冠状动脉血流明显减少,表明噻托溴铵通过CaMK II和L型Ca²⁺通道改变钙信号传导,进而导致心脏内的细胞损伤。目前对于LAMA药物与Ca²⁺通道阻滞剂联合使用对心血管方面的研究较少,该研究^[30]的结果对后续的研究提供一定的基础支持,后期未来临床使用LAMA药物时加用L型Ca²⁺通道阻滞剂或许能降低其对心肌细胞的损伤,减少心血管ADE的发生。

白内障和黄斑变性是在阿地溴铵和噻托溴铵说明书未收录的新ADE信号。阿地溴铵说明书未收录的ADE信号有高免疫球蛋白E综合征、嗜酸细胞性支气管炎、原位癌、口腔念珠菌病等;格隆溴铵说明书中未收录的ADE信号有血免疫球蛋白E升高、裂孔疝、粉尘过敏、真菌性喉炎、真菌性口咽炎、螨性过敏等;乌美溴铵说明书中未收录的ADE信号有新型冠状病毒肺炎、口腔念珠菌病等;噻托溴铵说明书未收录的ADE信号有虹视、肺恶性肿瘤、会厌癌等。

3.4 局限性

本研究存在一定的局限性:①FAERS数据库纳入ADE报告多来自于北美洲、欧洲,存在一定的种族偏倚,另外,其上报不可避免的存在少报、漏报的情况。②比例失衡法多用于药物警戒分析,但缺乏标准药品安全问题的有效性和严重程度评估标准。此外,检测方法联合使用检测出的信号仅表示4种LAMA药物与ADE之间的关联强度,并不代表药物与ADE之间存在必然的因果联系^[33],还需临床医师和药师应用循证药理学证据或开展真实世界研究验证ADE的因果关系,以获得充分证据评估LAMA药物新的ADE,为临床决策提供参考。

综上,临床使用LAMA药物治疗呼吸系统疾病时应做好相关预防措施,监测是否出现呼吸系

统、胸及纵膈疾病,眼器官变化及实验室各类检查指标等,以减少用药风险。

参考文献

- 1 Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists[J]. *Expert Rev Clin Phar*, 2015, 8(4): 479-501. DOI: [10.1586/17512433.2015.1058154](https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1058154).
- 2 Malerba M, Radaeli A, Santini G, et al. The discovery and development of aclidinium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2018, 13(6): 563-577. DOI: [10.1080/17460441.2018.1455661](https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1455661).
- 3 Alagha K, Palot A, Sofalvi T, et al. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2014, 5(2): 85-98. DOI: [10.1177/2040622313518227](https://doi.org/10.1177/2040622313518227).
- 4 Bloom CI, Montonen J, Jöns O, et al. First maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease: retrospective analyses of US and UK healthcare databases[J]. *Pulm Ther*, 2022, 8(1): 57-74. DOI: [10.1007/s41030-021-00179-0](https://doi.org/10.1007/s41030-021-00179-0).
- 5 Kesten S, Celli B, Decramer M, et al. Tiotropium HandiHaler[®] in the treatment of COPD: a safety review[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009, 4: 397-409. DOI: [10.2147/copd.s4802](https://doi.org/10.2147/copd.s4802).
- 6 Green HH, Ray L, Buchanan J, et al. Urinary retention and mydriasis secondary to topical glycopyrronium for axillary hyperhidrosis[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2023, 80(18): 1234-1237. DOI: [10.093/ajhp/zxad141](https://doi.org/10.093/ajhp/zxad141).
- 7 Cazzola M, Page C, Matera MG. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of respiratory disease[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(3): 307-317. DOI: [10.1016/j.pupt.2012.12.006](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.12.006).
- 8 Singh S. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *JAMA*, 2008, 300(12): 1439-1450. DOI: [10.001/jama.300.12](https://doi.org/10.001/jama.300.12).
- 9 Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort[J]. *Chest*, 2012, 142(2): 305-311. DOI: [10.1378/chest.11-597](https://doi.org/10.1378/chest.11-597).
- 10 Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1:

- Saskatchewan cohort study[J]. *Chest*, 2012, 142(2): 298–304. DOI: [10.1378/chest.10-2499](https://doi.org/10.1378/chest.10-2499).
- 11 侯恩福. 1 例复方异丙托溴铵与噻托溴铵联用致尿潴留病历资料回顾[J]. *山西职工医学院学报*, 2014, 24(2): 33–34. DOI: [CNKI:SUN: SXZG.0.2014-02-015](https://doi.org/CNKI:SUN: SXZG.0.2014-02-015).
 - 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. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
 - 13 van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3–10. DOI: [10.1002/pds.668](https://doi.org/10.1002/pds.668).
 - 14 Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483–486. DOI: [10.1002/pds.677](https://doi.org/10.1002/pds.677).
 - 15 周晏曲, 费皓天, 汪成亮, 等. 基于 FAERS 的未成年人使用四环素类药物的安全性[J/OL]. *医药导报*, 1–16 [2024-10-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20240919.1202.004.html>.
 - 16 任经天, 王胜锋, 侯永芳, 等. 常用药品不良反应信号检测方法介绍[J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(5): 294–298. [Ren JT, Wang SF, Hou YF, et al. Common signal detection methods of adverse drug reaction[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2011, 8(5): 294–298.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8629.2011.05.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8629.2011.05.013).
 - 17 Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, et al. Clinical epidemiology of COPD[J]. *Chest*, 2019, 156(2): 228–238. DOI: [10.1016/j.chest.2019.04.135](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.135).
 - 18 Gavalda A, Ramos I, Carcasona C, et al. The *in vitro* and *in vivo* profile of aclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 28(2): 114–121. DOI: [10.1016/j.pupt.2014.05.005](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.05.005).
 - 19 Kelleher DL, Mehta RS, Jean-Francois BM, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol alone and in combination: a randomized crossover trial[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50716. DOI: [10.1371/journal.pone.0050716](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050716).
 - 20 Lasseter K, Dilzer S, Jansat JM, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple doses of aclidinium bromide administered twice daily in healthy volunteers[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(2): 193–199. DOI: [10.1016/j.pupt.2012.02.002](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.02.002).
 - 21 Rodrigo GJ. Anticholinergics for asthma: a long history[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018, 18(1): 38–43. DOI: [10.1097/ACI.0000000000000408](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000408).
 - 22 van Noord JA, Smeets JJ, Custers FL, et al. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(4): 639–644. DOI: [10.1183/09031936.02.0238002](https://doi.org/10.1183/09031936.02.0238002).
 - 23 Hohlfield JM, Sharma A, van Noord JA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 54(4): 405–414. DOI: [10.1002/jcph.215](https://doi.org/10.1002/jcph.215).
 - 24 王艺瞳, 王茜, 方翼. 新型抗胆碱药物在慢性阻塞性肺疾病治疗中的研究状况[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(10): 949–951. [Wang YT, Wang Q, Fang Y. Research progress of new anticholinergic agents in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacy*, 2016, 32(10): 949–951.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.10.024](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.10.024).
 - 25 Woods JA, Nealy KL, Barrons RW. Aclidinium bromide: an alternative long-acting inhaled anticholinergic in the management of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(7–8): 1017–1028. DOI: [10.345/aph.1S002](https://doi.org/10.345/aph.1S002).
 - 26 Agusti A, Hedner J, Marin JM, et al. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(121): 183–194. DOI: [10.1183/09059180.0004311](https://doi.org/10.1183/09059180.0004311).
 - 27 Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(8): 2043–2048. DOI: [10.1185/03007990903103006](https://doi.org/10.1185/03007990903103006).
 - 28 Tanaka K, Kamiishi N, Miyata J, et al. Determinants of long-term persistence with tiotropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *COPD*, 2014, 12(3): 234–242. DOI: [10.3109/15412555.2014.933795](https://doi.org/10.3109/15412555.2014.933795).
 - 29 Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-acting bronchodilator initiation in COPD and the risk of adverse cardiopulmonary events[J]. *Chest*, 2017, 151(1): 60–67. DOI: [10.1016/j.chest.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.001).

- 30 Cassambai S, Mee CJ, Renshaw D, et al. Tiotropium bromide, a long acting muscarinic receptor antagonist triggers intracellular calcium signalling in the heart[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 384: 114778. DOI: [10.1016/j.taap.2019](https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.10.1016/j.taap.2019).
- 31 Andersson KE, Olshansky B. Treating patients with overactive bladder syndrome with antimuscarinics: heart rate considerations[J]. *BJU Int*, 2007, 100(5): 1007-1014. DOI: [10.1111/j.464-410X.2007.07100.x](https://doi.org/10.1111/j.464-410X.2007.07100.x).
- 32 Lanza GA, Fox K, Crea F. Heart rate: a risk factor for cardiac diseases and outcomes? Pathophysiology of cardiac diseases and the potential role of heart rate slowing[J]. *Adv Cardiol*, 2006, 43: 1-16. DOI: [10.1159/000095401](https://doi.org/10.1159/000095401).
- 33 张晓兰, 夏佳. 浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理 [J]. *药物流行病学杂志*, 2012, 21(2): 90-94. DOI: [CNKI:SUN:YWLX.0.2012-02-016](https://doi.org/CNKI:SUN:YWLX.0.2012-02-016).

收稿日期: 2024年07月11日 修回日期: 2024年10月08日
本文编辑: 杨燕 周璐敏