

基于FAERS数据库的司美格鲁肽药品不良事件信号挖掘[△]

卢伟涛*,何家汝,陈文瑛*(南方医科大学第三附属医院药学部,广州 510630)

中图分类号 R977.1;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2022)15-1865-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.15.14



摘要 目的 挖掘司美格鲁肽的药品不良事件(ADE)信号,为临床合理用药提供依据。方法 采用比例失衡法对美国FDA不良事件报告系统(FAERS)自建库起至2021年9月所有的司美格鲁肽ADE报告进行信号挖掘。分析报告病例的基本情况;映射得到对应的系统器官分类(SOC),并与药品说明书记录的不良反应进行对比;对不同适应证患者的首选语(PT)进行分析。结果 共提取到6 661例司美格鲁肽ADE报告,挖掘到194个有效信号。6 661例ADE报告中男性(43.40%)所占比例低于女性(52.65%);年龄主要分布于>40~65岁(29.00%)和>65岁(22.61%);上报国家以美国为主(83.88%);报告年份主要集中在2021年(40.88%),并呈逐年递增趋势;结局以严重ADE报告中的住院或住院时间延长(17.78%)为主。司美格鲁肽ADE信号映射到主SOC上主要为胃肠系统疾病,各类损伤、中毒和操作并发症,代谢与营养类疾病,各类检查。以报告优势比>10或ADE报告例数>50例进行筛选,在药品说明书的基础上增添了48个新的潜在不良反应。在报告例数排在前2位的适应证(即2型糖尿病和肥胖、超重、体质量控制)中,以恶心、呕吐、腹泻为代表的胃肠系统相关ADE报告频次均较高,与药品说明书相似。结论 本研究在司美格鲁肽药品说明书的基础上补充了48个新的潜在不良反应,目前可认为司美格鲁肽的安全性较好。

关键词 司美格鲁肽;FDA不良事件报告系统;药品不良事件;信号挖掘;比例失衡法

Adverse drug event signal mining of semaglutide based on FDA Adverse Event Reporting System database

LU Weitao, HE Jiaru, CHEN Wenying (Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To excavate the adverse drug event (ADE) signals of semaglutide and provide reference for its clinical rational use. **METHODS** The proportional unbalance method was used to mine the signals of all semaglutide ADE reports from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) up to September 2021. The basic situations of the reported cases were analyzed. The corresponding system organ classification (SOC) was mapped and compared with the adverse drug reactions recorded in the drug instructions. Preferred terms (PT) of patients with different indications were analyzed. **RESULTS** A total of 6 661 semaglutide ADE reports were extracted and 194 valid signals were mined. Among 6 661 cases of ADE, the proportion of men (43.40%) was lower than women (52.65%); the age was mainly distributed in >40-65 years old (29.00%) and >65 years old (22.61%); the reporting country was mainly the United States (83.88%); the report year was mainly concentrated in 2021 (40.88%), with an increasing trend year by year; the main outcome was hospitalization or prolonged hospitalization in serious ADE reports (17.78%). Semaglutide ADE signal was mapped to the main SOC, mainly including gastrointestinal diseases, various injuries, poisoning and operation complications, metabolic and nutritional diseases, various examinations. The screening criteria were based on the report odds ratio >10 or ADE reported cases >50, and 48 new potential adverse drug reactions were added to the drug description. Among the indications with the top two reported cases (type 2 diabetes and obesity, overweight, weight control), the frequency of gastrointestinal system related ADE reports represented by nausea, vomiting and diarrhea was higher, which was similar to the drug instructions. **CONCLUSIONS** This study supplemented 48 new potential adverse drug reactions based on the drug instructions of semaglutide. At present, it can be considered that semaglutide is safe.

KEYWORDS semaglutide; FDA Adverse Event Reporting System; adverse drug events; signal mining; proportional unbalance method

[△] 基金项目 广东省普通高校特色创新类项目(No.2018KTSCX033)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: luweitao012345@163.com

通信作者 主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学、重症药学监护。电话:020-62784827。E-mail: chenwenying2016@163.com

胰高血糖素样肽1受体激动剂(glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP-1RA)属于肠促胰素类药物,近年来广泛应用于2型糖尿病的治疗。目前,我国已上市的GLP-1RA有艾塞那肽注射液、艾塞那肽周制剂和利拉鲁肽注射液等^[1]。司美格鲁肽注射液(商品名Ozempic)和司美格鲁肽片(商品名Rybelsus)分别于

2017年12月、2019年9月获得美国FDA的上市批准^[2-3]。中国国家药品监督管理局也于2021年4月正式批准司美格鲁肽注射液(商品名诺和泰)在中国的上市申请,该药主要用于治疗饮食运动后使用二甲双胍和(或)磺脲类药物血糖不达标的成人2型糖尿病,以及用于降低2型糖尿病合并心血管疾病患者的主要心血管不良事件风险,成为我国首个同时具有降糖和改善心血管适应证的周制剂降糖药物。同时,司美格鲁肽已作为协议期内谈判药品进入2021年国家医保药品目录^[4]。新药上市前需要经过一系列疗效和安全性临床试验评估,但由于临床试验样本量小、样本来源较单一、用药疗程和观察时间较短,某些迟发的、罕见的或关于特殊人群的不良反应(adverse drug reaction, ADR)可能并未被关注。作为近年来GLP-1RA中最具优势的新药之一,司美格鲁肽在国内外的临床使用时间较短,其临床安全性仍需更充分的评估。本研究通过提取美国FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)中的数据,对司美格鲁肽进行药品不良事件(adverse drug event, ADE)信号挖掘,分析其安全性,以期为其临床合理使用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究原始数据来源于FAERS数据库,利用OpenVigil 2.1网站(<http://openvigil.sourceforge.net/>)进行数据提取与查询。本研究数据提取的时间范围限定为自FAERS建库起至2021年9月;目标药物检索名称限定为通用名“semaglutide”和商品名“Ozempic”“Rybelsus”。从OpenVigil 2.1网站中提取原始数据时,以个案安全报告(individual case safety reports, ICSR)进行计数,即1个ICSR为1例ADE报告。

1.2 信号挖掘方法

本研究采用比例失衡法对司美格鲁肽ADE进行信号挖掘。比例失衡法是ADR监测工作中应用广泛的方法,该法基于2×2列联表(四格表)计算药品-事件的观察值与期望值的比值,若超过预先规定阈值,则为失衡^[5]。比例失衡法中的报告优势比(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比(proportional reporting ratio, PRR)是最常用的2种频率法,具有计算简单、结果一致性好等特点^[6]。 $ROR = (DE/De)/(dE/de)$, $PRR = (DE/D)/(dE/d)$, $ROR95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{De} + \frac{1}{dE} + \frac{1}{dE} + \frac{1}{De}}}$, $PRR95\% CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{DE \cdot D} + \frac{1}{de \cdot d}}}$ 。其中D、d表示药物暴露有、无发生,E、e表示不良事件有、无发生。根据OpenVigil 2.1网站提供的信息,ADE报告例数≥3例、ROR≥2、PRR≥2、ROR95%CI下限>1、PRR95%CI下限>1、 $\chi^2 > 3.841$ 作为信号生成的判定条件,同时满足以上条件提示药物与ADE具有统计学关联^[7]。采用Excel 2019软件进行数据清洗、系统器官分类(system organ classification, SOC)与首选语(preferred term, PT)之间的映射及统计分析。

1.3 国际医学用语词典标准化查询

采用国际人用药品注册技术协调会国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)中用于描述ADE的SOC、PT对生成的信号进行映射分析。MedDRA的层级结构共有5级,SOC为第1级,PT为第4级。本文使用的术语版本均为MedDRA 24.1。

2 结果

2.1 司美格鲁肽ADE上报情况

本研究共提取到6 661例司美格鲁肽ADE报告。6 661例ADE报告中,男性(43.40%)所占比例低于女性(52.65%);年龄主要分布于>40~65岁(29.00%)和>65岁(22.61%);上报国家以美国(83.88%)为主;报告年份主要集中在2021年(40.88%),并呈逐年递增趋势;结局以严重ADE报告(包括住院或住院时间延长、死亡、危及生命、残疾)中的住院或住院时间延长(17.78%)为主。结果见表1。

表1 司美格鲁肽ADE报告的基本情况(n=6 661)

项目	例数	占比/%	项目	例数	占比/%
性别			报告年份		
女性	3 507	52.65	2017年	1	0.02
男性	2 891	43.40	2018年	818	12.28
缺失	263	3.95	2019年	1 146	17.20
年龄			2020年	1 973	29.62
<18岁	3	0.05	2021年	2 723	40.88
18~40岁	218	3.27	ADE关联程度		
>40~65岁	1 932	29.00	主要怀疑	5 399	81.05
>65岁	1 506	22.61	次要怀疑	407	6.11
缺失	3 002	45.07	伴随	848	12.73
报告国家			其他	7	0.11
美国	5 587	83.88	结局		
加拿大	246	3.69	住院或住院时间延长	1 184	17.78
法国	80	1.20	死亡	75	1.13
英国	177	2.66	危及生命	102	1.53
其他	571	8.57	残疾	90	1.35
			非严重ADE报告	5 210	78.22

2.2 ADE信号分析

2.2.1 SOC分析 从纳入的6 661例司美格鲁肽ADE报告中共挖掘到194个有效信号。将194个有效信号映射到27个SOC中,其分布情况见图1。由于部分信号可映射到多个SOC中,故在映射到SOC(不分主次)与映射到主SOC时有细微差异,如血管与淋巴管类疾病、免疫系统疾病等,但总体分布基本一致。按信号个数排序,映射到主SOC排序前5位的为胃肠系统疾病(36个信号),各类损伤、中毒和操作并发症(23个信号),代谢与营养类疾病(22个信号),各类检查(18个信号),全身性疾病及给药部位各种反应(16个信号)。按ADE报告例数排序,映射到主SOC排序前5位的为胃肠系统疾病(4 543例),各类检查(1 190例),代谢与营养类疾病(917例),各类损伤、中毒和操作并发症(890例),眼器官疾病(334例)(按ADE报告例数排序的主SOC分布图略)。

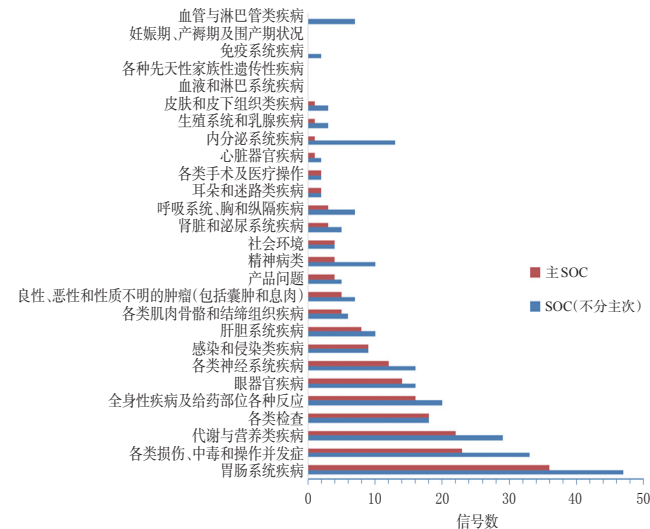


图1 司美格鲁肽ADE信号的SOC分布情况及信号数

2.2.2 PT分析 为获取更常见、更相关的信号,将挖掘到的司美格鲁肽有效信号分别按ADE报告例数、ROR进行降序排列,排序前10位的PT见表2。为高效挖掘新

表2 司美格鲁肽ADE报告例数和ROR排序前10位的PT分布

排序	ADE报告例数排序				ROR排序			
	PT	例数	ROR(95%CI)	PRR	PT	例数	ROR(95%CI)	PRR
1	恶心	1 205	6.151(5.778~6.547)	5.219	维生素B ₁₂ 缺乏性神经病	8	6 374.171(1 353.307~30 022.783)	6 366.517
2	呕吐	794	6.456(5.994~6.953)	5.806	饥饿性酮症酸中毒	4	424.689(140.913~1 279.945)	424.434
3	腹泻	605	3.831(3.523~4.165)	3.574	阻塞性胰腺炎	11	125.262(67.775~231.508)	125.057
4	血糖葡萄糖升高	436	7.662(6.952~8.445)	7.226	甲状腺髓样癌	5	93.695(38.007~230.976)	93.625
5	食欲减退	350	6.356(5.706~7.080)	6.075	产品通讯问题	30	87.046(60.231~125.799)	86.659
6	超说明书用药	349	2.083(1.870~2.321)	2.027	餐后低血糖	3	83.807(26.240~267.675)	83.770
7	体质量降低	342	4.748(4.258~5.295)	4.556	胆囊破裂	3	60.468(19.086~191.572)	60.442
8	便秘	273	5.088(4.506~5.744)	4.920	震颤感减退	6	58.282(25.797~131.673)	58.230
9	胰腺炎	231	11.770(10.317~13.427)	11.396	正常血糖性糖尿病酮症酸中毒	42	55.637(40.864~75.749)	55.292
10	上腹痛	228	4.018(3.520~4.586)	3.915	坏死性肌炎	9	53.521(27.534~104.035)	53.450

表3 司美格鲁肽部分ADE信号与药品说明书ADR基于不同SOC的对比分析

SOC	药品说明书记录的ADR	挖掘出的部分ADE信号(ROR>10或ADE报告例数>50例)
心脏器官疾病		心脏不适 ^a
内分泌系统疾病	甲状腺髓样癌	甲状腺肿块 ^a
眼器官疾病	糖尿病性视网膜病	糖尿病性视网膜病、视网膜病 ^a 、新生血管性年龄相关性黄斑变性 ^a 、糖尿病性视网膜水肿 ^a 、核性白内障 ^a 、视深度感觉异常 ^a 、视物模糊 ^a 、视觉损害 ^a
胃肠道系统疾病	恶心、呕吐、腹泻、腹痛、便秘、消化不良、嗝气、肠胃气胀、胃食管反流病、胃炎、味觉倒错、胰腺炎、唇部肿胀、肿舌	恶心、呕吐、腹泻、腹痛、上腹痛 ^a 、便秘、胰腺炎、嗝气、消化不良、肠胃气胀、胃排空障碍 ^a 、阻塞性胰腺炎 ^a 、喷射样呕吐 ^a 、胰腺衰竭 ^a 、胰腺肿块 ^a 、胃食管反流病
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位不适、注射部位红斑、疲乏	饥饿感 ^a
肝胆系统疾病	胆石症	胆石症、胆囊炎 ^a 、急性胆囊炎 ^a 、胆管结石 ^a 、肝细胞溶解 ^a 、急性胆管炎 ^a 、胆囊破裂 ^a
免疫系统疾病	超敏反应	
感染及侵袭类疾病		特发性阴囊坏死 ^a 、肾脏肿 ^a
各类检查	淀粉酶升高、脂肪酶升高、心率升高	糖化血红蛋白升高 ^a 、葡萄糖升高 ^a 、葡萄糖降低 ^a 、脂肪酶升高、淀粉酶升高、胃pH值下降 ^a 、糖化血红蛋白降低 ^a 、尿糖检出 ^a 、体质量降低 ^a
代谢与营养类疾病	低血糖	低血糖、脱水 ^a 、食欲减退 ^a 、糖尿病酮症酸中毒 ^a 、正常血糖性糖尿病酮症酸中毒 ^a 、体质量减轻不足 ^a 、贪食 ^a 、食物厌恶 ^a 、胰岛素抵抗 ^a 、饥饿性酮症酸中毒 ^a 、酮症 ^a
各类肌肉骨骼和结缔组织疾病		坏死性肌炎 ^a 、掌腱膜挛缩症 ^a
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊肿和息肉)	甲状腺髓样癌	甲状腺乳头状癌 ^a 、甲状腺髓样癌、子宫内膜腺癌 ^a
各类神经系统疾病	味觉倒错、头晕	味觉倒错、味觉障碍 ^a 、维生素B ₁₂ 缺乏性神经病 ^a 、震颤感减退 ^a
肾脏和泌尿系统疾病	急性肾损伤、慢性肾脏疾病	急性肾损伤
呼吸系统、胸和纵隔疾病	咽部肿胀	咽部肿胀
皮肤和皮下组织类疾病	血管性水肿、皮疹、荨麻疹	

a: 药品说明书未记录的48个新的潜在ADR

的潜在ADR,筛选出ROR>10或ADE报告例数>50例的信号,按照SOC与药品说明书记录的ADR进行对比,最终在药品说明书的基础上增添了48个新的潜在ADR,如心脏不适、维生素B₁₂缺乏性神经病、视深度感觉异常、胰岛素抵抗等,详见表3。

2.2.3 不同适应证患者的PT分布 本研究对ADE报告例数排在前2位的适应证(即2型糖尿病和肥胖、超重、体质量控制)进行信号统计,详见表4。由表4可知,在2型糖尿病患者或肥胖、超重、体质量控制患者中,以恶心、呕吐、腹泻为代表的胃肠系统相关ADE报告频次均较高,与药品说明书相似;而在肥胖、超重、体质量控制患者中,超说明书用药为司美格鲁肽报告频次最高的ADE(占30.79%)。另外,急性胆囊炎、胆囊炎为本次研究挖掘到的新的潜在ADR。

3 讨论

3.1 ADE信号和SOC检测分析

在胃肠道系统疾病方面,本研究挖掘到司美格鲁肽常见的ADE为恶心、呕吐、腹泻等,与其药品说明书及其

表4 2种主要适应证患者排序前10位的PT分布					
PT	例数	占比/%	PT	例数	占比/%
2型糖尿病(n=1 641)			肥胖、超重、体重质量控制(n=302)		
恶心	350	21.33	超说明书用药	93	30.79
呕吐	224	13.65	恶心	65	21.52
腹泻	170	10.36	呕吐	41	13.58
血糖升高	150	9.14	腹泻	32	10.60
食欲减退	115	7.01	产品用于未经批准的适应证	26	8.61
头痛	94	5.73	食欲减退	22	7.28
体重降低	78	4.75	胆石症	22	7.28
上腹痛	78	4.75	急性胆囊炎	18	5.96
超说明书用药	77	4.69	胆囊炎	15	4.97
便秘	75	4.57	急性肾损伤	15	4.97

注:1例报告中可出现多个PT,因此各PT频次总和>n

他GLP-1RA相似。司美格鲁肽可能更容易引发胃肠紊乱导致患者的用药依从性不佳,部分患者可能因胃肠紊乱从而增加了脱水相关安全性问题(如急性肾损伤)的发生^[8],然而目前还缺乏足够的病例报道及理论支持。在胃肠系统疾病中,还发现阻塞性胰腺炎、胰腺衰竭、胃排空障碍等新的潜在ADR。关于司美格鲁肽在内的GLP-1RA是否增加胰腺炎和胰腺癌风险,目前尚无准确研究定论。药品说明书提及“当服药过程中发生胰腺炎,应立即停药”。一项基于临床试验的关于GLP-1RA对胰腺炎、胰腺癌和胆石症发病率影响的Meta分析结果显示,GLP-1RA对比安慰剂或其他非GLP-1RA并未显著增加患者胰腺炎和胰腺癌的发生率,但可能增加胆石症的发生风险^[9]。在葡萄糖依赖的情况下,司美格鲁肽的降血糖作用主要为抑制空腹或餐后胰高血糖素分泌,增强胰岛素刺激(第一或第二阶段的释放),降低餐后胃排空速率^[10]。研究表明,司美格鲁肽组受试者餐后1 h胃排空率曲线下面积为安慰剂组的73%,而两组间的5 h胃排空率(总胃排空率)曲线下面积差异无统计学意义^[11]。因此,同时服用经胃肠道快速吸收的药物时,应考虑本品延缓胃排空对药物吸收速率的影响。

在眼器官疾病方面,本研究挖掘出视网膜病、糖尿病性视网膜水肿等视网膜有关ADE信号,提示司美格鲁肽与视网膜ADE存在统计学关联。研究表明,GLP-1RA在大多数视网膜ADE中的PRR显著低于其他降糖药,未发现证据表明GLP-1RA与视网膜病变进展相关^[12]。然而,该研究GLP-1RA组中未纳入司美格鲁肽上市后数据,司美格鲁肽与视网膜有关ADE的关联性仍需进一步研究。在代谢与营养类疾病方面,除糖尿病酮症酸中毒外,其他ADE信号与药品说明书基本一致,司美格鲁肽与胰岛素促分泌剂(如磺脲类)或胰岛素联合使用时,发生低血糖的风险增加。目前,还缺乏GLP-1RA与糖尿病酮症酸中毒的大样本分析,二者关系尚未明确,但已有其他GLP-1RA与糖尿病酮症酸中毒的个案报道^[13]。糖尿病酮症酸中毒是糖尿病患者最常见的急性高血糖急症,是胰岛素绝对缺乏(即完全缺乏)或相对缺乏(即水平不足以抑制酮体产生)和伴随反射性激素升高的结果,通常导致高血糖、代谢性酸中毒三

联征和酮症(血液或尿液中酮体水平升高,血清酮体水平>3.0 mmol/L),患者常出现腹痛、恶心和呕吐、Kussmaul呼吸、高血糖等症状^[14]。2019年6月,英国药品和医疗保健产品监管机构报道,在使用GLP-1RA和胰岛素联合治疗的2型糖尿病患者中,突然中断或减少胰岛素剂量可能会导致血糖控制不佳并有发生糖尿病酮症酸中毒的风险,当需要减少胰岛素剂量时建议采用逐步减量的方式^[15]。一项基于FAERS数据库评价GLP-1RA(艾塞纳肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽)与糖尿病酮症酸中毒关联性的药物警戒研究显示,当GLP-1RA未与胰岛素联合使用时,与GLP-1RA相关的糖尿病酮症酸中毒报告比例失衡;而联合给药时,糖尿病酮症酸中毒报告比例失衡信号消失^[16]。因此,虽然GLP-1RA与糖尿病酮症酸中毒之间的关系尚不明确,但在使用GLP-1RA的患者中,胰岛素停药或减量可能是糖尿病酮症酸中毒发生的一个重要转折点。

在心脏器官疾病方面,本研究挖掘得到心脏不适相关的潜在信号,这与目前主流临床研究得到的结论(即心血管积极效应)相悖。2项临床研究表明,司美格鲁肽的口服制剂和皮下注射制剂均具有显著降低患者心血管病死率、非致命性心肌梗死或非致命性卒中发生率的作用^[17-18]。美国糖尿病协会也建议,GLP-1RA为2型糖尿病患者存在动脉粥样硬化性心血管疾病或具有动脉粥样硬化性心血管疾病高危因素时的首选联合药物之一^[19]。本研究中,心脏不适ADE报告例数为5例,ROR为10.119,鉴于该信号报告例数较少且缺少文献支持,可判断为假阳性信号。除以上信号外,其余说明书未记录的信号(如各类检查中的糖化血红蛋白降低、各类神经系统疾病中的味觉障碍及维生素B₁₂缺乏性神经病)与司美格鲁肽的关系需更多研究论证。

3.2 不同适应证PT检测分析

GLP-1RA目前主要用于治疗2型糖尿病、肥胖及体重质量相关合并症。关于2型糖尿病患者报告的ADE,基本与药品说明书记录的ADR一致。而在肥胖、超重、体重质量控制适应证方面,出现超说明书用药及胆囊炎等非胃肠相关的特殊信号。由于与胆囊炎相关的报告例数较少,本文仅对报告频次最高的超说明书用药进行分析。司美格鲁肽控制体质量的机制主要有以下几个方面:(1)以葡萄糖浓度依赖性方式刺激胰岛β细胞分泌胰岛素,减少胰岛α细胞分泌胰高血糖素,从而降低空腹或餐后血糖。(2)减少患者饥饿感和对食物的渴望,并降低对高脂食物的偏好^[20]。(3)GLP-1RA降低胃排空率并减少胃酸分泌,使患者食欲下降,有助于减肥^[2]。目前,司美格鲁肽注射液(商品名Wegovy,维持剂量为每周1次,每次2.4 mg)仅被美国FDA批准用于体质量指数≥30 kg/m²(肥胖)或≥27 kg/m²(超重)且至少患有1种体质量相关疾病(如高血压、2型糖尿病或高胆固醇)的成人慢性体质量管理中^[21]。本研究检索的司美格鲁肽注射液(商品名Ozempic)和司美格鲁肽片(商品名Rybelsus)目

前主要用于治疗2型糖尿病,均无治疗肥胖的适应证。值得注意的是,在肥胖、超重、体质量控制适应证下,存在超说明书用药与产品用于未经批准的适应证2个类似的PT。然而,由于MedDRA浏览器中无法查询各PT的相关定义,故不能明确二者的区别。对比司美格鲁肽不同制剂的说明书,司美格鲁肽注射液(商品名Wegovy)药品说明书中提及部分患者服用司美格鲁肽过程中可能出现自杀想法和自杀行为,故临床使用司美格鲁肽用于体质量管理时,需注意监测患者是否出现情绪、行为的异常变化^[22]。

目前研究显示,司美格鲁肽具有降糖、减重、改善心血管系统等潜在优势,关于治疗肥胖、非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪性肝病方面的新适应证临床研究正在逐步开展^[20,23-24],司美格鲁肽在不同适应证下的有效性和安全性还需更多的临床数据支持。

3.3 本文局限性

本研究对司美格鲁肽进行了ADE信号挖掘,但仍存在一些局限性:(1)司美格鲁肽在全球范围内上市时间较短,有关ADR监测数据还相对缺乏。(2)本研究上报的患者多为中老年人,尚缺乏青少年、孕妇和哺乳期人群的数据。(3)与所有药物警戒研究类似,本研究无法证明药物暴露与ADE之间的因果关系;并且由于FAERS可由非医疗专业人员上报,ADE数据常出现低报、漏报、患者临床信息缺失及偏倚等情况。(4)已知的药物ADE报告频率往往更高,从而稀释了新信号,报告的不完整限制了药物与新信号之间关联强度的判断。本研究采用PRR和ROR产生的信号仅能表明药物与ADE信号存在统计学关联,尚需要大样本临床研究进一步验证药物与ADE之间的关联性。

综上所述,本研究在司美格鲁肽药品说明书的基础上补充了48个新的潜在不良反应,可为临床合理用药提供参考。目前可认为司美格鲁肽的安全性较好,但仍需更多研究加以验证。

参考文献

- [1] 纪立农,邹大进,洪天配,等. GLP-1受体激动剂临床应用专家指导意见[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(5): 353-361.
- [2] DHILLON S. Semaglutide: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(2): 275-284.
- [3] 胡锦涛,胡滨.治疗2型糖尿病的新型口服药物:索马鲁肽[J].中国新药与临床杂志, 2021, 40(4): 265-269.
- [4] 国家医疗保障局,人力资源社会保障部.国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录:2021年[EB/OL]. (2021-12-03)[2022-01-08]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-12/03/content_5655651.htm.
- [5] 巍巍,张格,杨智荣,等.医疗保健数据库的安全信号检测方法概述[J].中国循证医学杂志, 2021, 21(4): 475-481.
- [6] 吴圆圆,郑淑芬,钟诗龙.基于美国FDA不良事件数据库的利伐沙班不良反应信号挖掘[J].中国药房, 2021, 32

(14):1764-1769.

- [7] BÖHM R. Primer on disproportionality analysis(DPA)[EB/OL]. (2018-10-16) [2022-01-08]. <http://openvigil.sourceforge.net/doc/DPA.pdf>.
- [8] PETER R, BAIN S C. Safety of injectable semaglutide for type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(7): 785-798.
- [9] MONAMI M, NREU B, SCATENA A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(9): 1233-1241.
- [10] MILES K E, KERR J L. Semaglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Pharm Technol*, 2018, 34(6): 281-289.
- [11] HJERPSTED J B, FLINT A, BROOKS A, et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 610-619.
- [12] FADINI G P, SARANGDHAR M, AVOGARO A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with retinal adverse events in the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2018, 6(1): e000475.
- [13] OKIRO J O, MC HUGH C, ABDALLA A, et al. Is it safe to acutely discontinue insulin therapy in patients with chronic hyperglycaemia starting GLP-1R agonists?[J]. *BMJ Case Reports*, 2017, 2017: bcr2017220437.
- [14] DHATARIYA K K, GLASER N S, CODNER E, et al. Diabetic ketoacidosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 40.
- [15] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. GLP-1 receptor agonists: reports of diabetic ketoacidosis when concomitant insulin was rapidly reduced or discontinued[EB/OL]. (2019-06-19) [2022-01-08]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-reports-of-diabetic-ketoacidosis-when-concomitant-insulin-was-rapidly-reduced-or-discontinued>.
- [16] YANG Z, YU M, MEI M, et al. The association between GLP-1 receptor agonist and diabetic ketoacidosis in the FDA adverse event reporting system[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(2): 504-510.
- [17] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
- [18] HUSAIN M, BIRKENFELD A L, DONSMARK M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9): 841-851.
- [19] American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl 1): S64-S74.

(下转第1875页)