

# 基于 FAERS 数据的镇静催眠类药物与自我伤害事件关联性分析

陈韵西

贵黔国际总医院 贵州贵阳 550000

**【摘要】**目的：利用美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 将镇静催眠药自我伤害事件进行数据挖掘，为临床安全合理使用镇静催眠药提供有价值的参考。方法：下载 2004 年第一季度至 2020 年第四季度的数据，经过数据清洗和药品名称标准化，提取以镇静催眠药自我伤害事件病例，同时采用报告比值比法 (ROR) 和信息组元法 (IC) 进行信号检测。并对纳入病例的基本信息、报告者信息、报告时间分布、报告的国家分布和信号检测结果进行分析。结果：共提取到以镇静催眠药自我伤害 3746 例。信号检测发现以下几种药物与自我伤害事件存在关联：氟西洋 ROR=30.36, 95%CI (23.49~39.25), IC=4.37, 95%CI (3.27~4.88)；三唑仑 ROR=14.79, 95%CI (12.85~17.03), IC=3.6, 95%CI (3.08~3.99)。替马西洋 ROR=9.59, 95%CI (8.26~11.13), IC=3.07, 95%CI (2.53~3.51)，艾司唑仑 ROR=8.23, 95%CI (4.26~15.93), IC=2.88, 95%CI (0.13~4.3)，佐匹克隆 ROR=17.75, 95%CI (17, 75~28.23), IC=3.81, 95%CI (1.70~4.65)，唑吡坦 ROR=10.95, 95%CI (10.50~11.42)，IC=3.23, 95%CI (3.08~3.36)，扎莱普隆 ROR=5.23, 95%CI (3.72~7.35)，IC=2.29, 95%CI (1.03~3.26)。结论：基于当前研究，与自我伤害事件存在关联的信号较多，临床仍应当严格把握镇静催眠药的适用指征、剂量和疗程，谨防严重后果的发生。

**【关键词】**镇静催眠药；不良事件报告系统；自我伤害；数据挖掘

世界卫生组织将伤害、传染性疾病和慢性非传染性疾病并列为三大公共卫生问题[1]。数据统计，2017 年，中国约有 7700 万伤害病例需医疗救治，73 万人因伤害死亡，伤害造成的死亡人数和伤残调整寿命年 (disability adjusted life year, DALY) 占全部疾病死亡人数的 7.00% 和伤残调整寿命年的 10.00%，给家庭和社会带来沉重的疾病负担，其中自我伤害导致的年龄标化死亡率为 7.20/10 万[2-4]。可见，对于镇静催眠药的误服、或投药过量引起的中毒，也是一种对身体的一种伤害。镇静催眠药对中枢神经系统有抑制作用，具有安定、松弛横纹肌及抗惊厥效应，过量则可致中毒，抑制呼吸中枢与血管运动中枢，导致呼吸衰竭和循环衰竭。社会的快速发展给人们生活工作带来更多压力，为了缓解压力，人群多以服用药物、轻生等自我伤害方式减压和逃避[5]。因美国不良事件报告系统 (FAERS) 有公开、免费的特点，所以选择此平台对镇静催眠类药物自我伤害事件进行数据挖掘，得出相关联信号，用真实数据为临床用药提供科学安全的依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS，该数据以 ASCII 或 XML 形式存储，按季度上传，提供免费下载[6-7]。总共下载 2004 年第 1 季度至 2020 年 4 季度的 64 个季度 ASCII 数据，选择四个表进行统计，分别是个人信息记录表 (DEMO)、不良事件记录表 (REAC)、药物使用记录表 (DRUG) 和治疗结果记录表 (OUTC) 进行后续研究分析。

### 1.2 数据清洗

对 DEMO 表的重复报告和 DELETED 病例进行去重工作，并映射到 DRUG、REAC 和 OUTC 表，再选中 DRUG 表中药品名称，使用 Medex\_UIMA\_1.3.7 系统进行标准化处理。

### 1.3 数据提取

本研究纳入 WHO-ATC 编码 N05C 项下的 3746 个镇静催眠药 (不含复方制剂)，包括 N05CA 项下 14 个异戊巴比妥 (Barbiturates)、N05CD 项下 584 个苯二氮卓类药物 (Benzodiazepine derivatives)，N05CF 项下 2846 个苯二氮卓类相关的药物 (Benzodiazepine related drugs)，N05CH 项下 110 个褪黑激素受体激动剂 (Melatonin receptor agonists)，N05CM 项下 192 个其他镇静催眠药 (Other hypnotics and sedatives)。本研究仅纳入目标药物报告为首要怀疑药物 (primary suspected drug) 的病例。

### 1.4 统计分析

本研究采用频数法中的报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR) 和贝叶斯法中的信息组元法 (information component, IC) 对镇静催眠类药物进行相关的 ADE 风险信号检测。检测信号全过程是基于比值失衡测量法的四格表 (表 1)，当目标药品报告目标 ADE 病例数  $\geq 3$  例，同时 ROR 法双侧检验 95%CI 下限  $> 1$  提示“信号” (Signal)，或 IC 法双侧检验 95%CI 下限  $> 0$  提示“信号”[8]，信号生成即说明目标药品与报告目标 ADE 之间存在统计学关联。本研究将 ROR 和 IC 法检验同时产生信号的定义为最终生成信号。统计分析采用 SPSS 24.0 软件和 Office Excel 2016 软件。

表 1 比值失衡测量法的四格表

药物种类	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

### 2 风险信号挖掘结果

经 ROR 和 CL 法信号检测，两种方法检测均提示信号为氟西洋、三唑仑、替马西洋、艾司唑仑、替马西洋、佐匹克隆、唑吡坦、扎莱普隆，表明这几种药物和自我伤害事件之间存在关联。

表 4 镇静催眠药相关自我伤害事件关联分析结果

Table 4 Correlation analysis results of sedative-hypnotic-related self-injury events

药品名称	自我伤害例/n	所有病例/n	构成比/%	ROR	ROR 95%CI	IC	IC 95%CI
氟西泮	87	264	32.95	30.36	23.49~39.25	4.37	3.27~4.88
三唑仑	241	1248	19.31	14.79	12.85~17.03	3.6	3.08~3.99
替马西泮	199	1482	13.43	9.59	8.26~11.13	3.07	2.53~3.51
艾司唑仑	10	85	11.76	8.23	4.26~15.93	2.88	0.13~4.3
佐匹克隆	23	103	22.33	17.75	17, 75~28.23	3.81	1.70~4.65
唑吡坦	2575	17259	14.92	10.95	10.50~11.42	3.23	3.08~3.36
扎莱普隆	36	461	7.81	5.23	3.72~7.35	2.29	1.03~3.26

3 讨论

3.1 药物安全使用的探究

本研究通过对 FAERS 数据库的信号挖掘,共筛选出镇静催眠类药物为首要怀疑药物的自我伤害事件共 51507 报告份,结果显示 7 种药品(氟西泮、三唑仑、替马西泮、艾司唑仑、佐匹克隆、唑吡坦、扎莱普隆)与自我伤害事件存在关联。近年来一则有关急性中毒研究统计显示,在治疗药物 1382 例中镇静安眠药 1049 例,占治疗药物构成比中的 75.90%[9],可见由镇静催眠药物引起中毒的比例很重,风险很高。这方面与经济的快速发展,人们面对残酷的竞争和激烈的生存环境有很大关系,衍生出的各种心理障碍或精神方面的疾病,选择服用镇静催眠药也是情有可原,当此习惯从依赖变成瘾后,剂量便很难控制,镇静催眠类药物在一次大量服用或者过量服用则会出现中毒现象,在出现中毒后会

导致患者循环衰竭或呼吸衰竭,并抑制血管运动中枢。此外,镇静催眠药物副作用较多,服用镇静催眠药容易发生跌倒,常发生在更换药物、改变剂量、夜晚入厕或者早晨下床时,患者陷入昏沉,记忆力、警觉性或协调性会出现问题,尤其是增加了老年患者发生跌倒和骨折的风险。2019 年 4 月 30 日, FDA 发布安全警告,称镇静催眠药会诱发异常睡眠行为,如梦游、睡眠驾驶或其他非完全清醒状态下的睡眠行为,从而导致罕见但严重损伤,甚至死亡。美国 FDA 要求所有镇静催眠药生产商在药品说明书中强调此类药品的潜在风险,此次涉及说明书修改的药品包括 Ambien/Ambien CR(酒石酸唑吡坦, Sanofi Aventis)、Butisol Sodium(仲丁巴比妥钠, Medpointe Pharm HLC)、Carbitral(戊巴比妥钠, Parke-Davis)、Dalmane(盐酸氟西泮, Valeant Pharm)、Doral(夸西泮, Questcor Pharms)、Halcion(三唑仑, Pharmacia & Upjohn)、Lunesta(Sepracor)、Placidyl(乙氯维诺, Abbott)、Prosom(艾司唑仑片剂, Abbott)、Restoril(替马西泮胶囊, Tyco Healthcare)、Rozerem(Takeda)、Seconal(西可巴比妥, Lilly)、Sonata(King Pharmaceuticals)[10]。

综上所述,超剂量服用或衍生出抑郁自我伤害的倾向,都有可能造成自我伤害事件。因镇静催眠类药物具有依赖性的药理特点,临床应重视该类药物的剂量管理,提高处方的规范性,医务人员加强患者用药教育。如在使用扎莱普隆或低剂量唑吡坦舌下片时,要求在床上服药,至少卧床 4 小时;此外,服用镇静催眠药时,不要同时服用其他帮助睡眠的药物,包括一些非处方药,切记不要饮酒,避免出现严重不良反应,医师或药师可将说明书的信息多告知于患者,帮助患者解读,加强对药物的潜在风险的认知,从而更好的帮助患者安全合理使用镇静催眠药。

3.2 研究局限性

本研究仍存在一定局限性。由于自发呈报系统上报的过程还存在缺陷,比如低报、漏报及数据缺失的特点,导致部分与用药安全相关的重要参数未能分析,例如药物剂量和用药疗程。此外,氟西泮、三唑仑、替马西泮、艾司唑仑、佐匹克隆、唑吡坦、扎莱普隆,虽然 7 种药物使用统计学得出可能性关联,但因果关系仍需进一步研究与证实。本研究在一定意义上可呼吁临床应当严格把握镇静催眠药的适用指征、剂量和疗程,尽可能的减少严重后果的发生。

参考文献:

[1]吴欧,王旭初,赵鸣,等.杭州市 15~69 岁居民自我伤害意识和行为的调查分析[M].伤害医学(电子版),2020,9(2):18-23.

[2]Duan L, Ye P, Haagsma J A, et al. The burden of injury in China, 1990—2017: findings from the global burden of disease study 2017[J]. Lancet Public Health, 2019, 4(9): e449-e461.

[3]胡国清,李婕.遏制伤害惨剧频繁发生,全面推动我国伤害预防工作[J].伤害医学(电子版),2019,8(3):1-3.

[4]赵一菊,王声涛.大数据:医学科学的机遇与挑战[J].伤害医学(电子版),2019,8(2):1-4.

[5]雷兰英,曹日芳.城市社区成年人对自杀的态度调查[J].浙江预防医学,2010,22(2):10-12.

[6]SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 21-26.

[7]FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files[EB/OL].[2019-07-11].

[8]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.

[9]宋维,陈实,何宁宁,黄海燕,蓝宝琼,2800 例急性中毒注册研究报告实用医院临床杂志 [J].2012,9(1):38-40.

[10]ZTZL-2010-10204,药品不良反应信息通报[S].北京:国家药品监督管理局,2010.

基金项目:2020 年度贵州省卫生健康委科学技术,课题名称:基于 FARES 数据的镇静催眠类药物致死风险信号挖掘研究 (gzwjkj-2020-1-208)