

基于 FAERS 数据库的两种剂型卡巴拉汀风险信号 数据挖掘与比较

屈思元¹ 刘立² 关鑫磊² 宋红萍^{1,2}

(1. 湖北中医药大学药学院 武汉 430065; 2. 武汉市第四医院 华中科技大学同济医学院附属普爱医院药学部)

摘要 目的:挖掘和分析卡巴拉汀透皮贴剂和胶囊上市后的风险信号与不良事件(ADE)特征,为两种剂型的卡巴拉汀临床安全用药提供参考。**方法:**对美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库2007年1月1日~2021年3月31日两种剂型卡巴拉汀的ADE进行数据挖掘,采用报告比值比法(ROR)比较两种剂型卡巴拉汀的风险。**结果:**共得到卡巴拉汀透皮贴剂的ADE报告40 839份,卡巴拉汀胶囊的ADE报告13 742份。严重的ADE报告中男性更多,年龄主要集中在高龄老年(75~89岁),卡巴拉汀透皮贴剂和胶囊ADE上报数最多的地区分别为北美洲和南美洲,胶囊发生严重的ADE占比大于透皮贴剂。卡巴拉汀透皮贴剂和胶囊可能的风险信号常见于胃肠系统疾病、精神类、各类神经系统疾病等。卡巴拉汀透皮贴剂需关注产品附着力问题以及皮肤刺激,卡巴拉汀胶囊致呕吐和呼吸衰竭的风险可能较高。**结论:**卡巴拉汀透皮贴剂和胶囊ADE警戒尚不完善,需更多的临床监护,以降低ADE风险。

关键词 卡巴拉汀透皮贴剂;卡巴拉汀胶囊;药品不良事件;FAERS数据库;报告比值比法

中图分类号:R971 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2022)07-0463-06

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.006

Data Mining and Comparison on Adverse Drug Events Sign of Two Forms of Rivastigmine Based on FAERS Database

Qu Siyuan¹, Liu Li², Guan Xinlei², Song Hongping^{1,2}

1. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2. Department of Pharmacy, Wuhan Fourth Hospital; Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

ABSTRACT Objective: To explore and analyze the risk signal and characters of adverse events (ADEs) of the rivastigmine transdermal patch and capsule, in order to provide reference for clinical safe drug use. **Methods:** The data of the rivastigmine transdermal patch and capsule induced ADE were collected from January 1st, 2007 to March 31st, 2021 in the database of the U. S. Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS); the reporting odds ratio (ROR) method was used for data mining. **Results:** A total of 40 839 ADE reports for the rivastigmine transdermal patch and 13 742 ADE reports for the rivastigmine capsule were obtained. More reported severe ADE cases in male patients, and advanced elderly age (75-89 years old). Most ADE reports of rivastigmine transdermal patch were from North America and those of rivastigmine capsule were from South America. The proportion of severe ADE of capsule was higher than that of transdermal patch. The risk signals of transdermal patch and capsule were common in gastrointestinal system diseases, mental diseases, and various neurological diseases. Transdermal patches require attention to adhesion issues and skin irritation, while capsules were associated with a higher risk of vomiting and respiratory failure. **Conclusion:** The ADE alert of the transdermal patch and the capsule of rivastigmine is not perfect, so more clinical monitoring is needed to reduce the ADE risk.

KEY WORDS Rivastigmine transdermal patch; Rivastigmine capsule; Adverse drug event; FAERS database; Reported odds ratio method

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经性退行性疾病,临床上主要表现为认

知功能减退、记忆受损,其占有痴呆病例的50%~70%,据估计全世界约有5 000万AD患者^[1],随着

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81803503);湖北省自然科学基金项目(编号:2019CFB244);武汉市卫计委科研基金项目(编号:WX18Z25)

通信作者:关鑫磊 Tel:(027)68831991 E-mail: xinleiguan@163.com

宋红萍 Tel:(027)68835024 E-mail: songhongping@126.com

全球人口老龄化程度的加重,估计到2050年,AD患者人数将增至1.52亿^[2]。AD已成为继心血管疾病和肿瘤之后导致老年人死亡的第三大病因^[3]。目前临床上用于治疗AD的药物主要有两类:胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors, ChEIs)和N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗药。卡巴拉汀是一种ChEI,2007年获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床,其主要通过选择性抑制大脑皮层和海马中的乙酰胆碱酯酶活性来发挥作用,是目前唯一对日常生活中认知功能和行为能力有显著作用的ChEI^[4]。现有研究认为其对肝功能无影响,不良反应(adverse drug reaction, ADR)少且轻微,长期服用可能会导致恶心、呕吐、腹泻等ADR^[5]。卡巴拉汀现用于临床的剂型主要有胶囊和透皮贴剂,其透皮贴剂在推出3年后,很快成为卡巴拉汀主要销售产品^[6],从而导致全球卡巴拉汀透皮贴剂的销售量明显大于卡巴拉汀胶囊。本研究基于美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库中有报告数据,对两种剂型卡巴拉汀的不良事件(adverse drug event, ADE)信号进行筛选和分析,旨在遴选更为安全的剂型并为临床安全用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究所用数据来源于美国FAERS数据库,从美国FAERS数据库(<https://www.nber.org/research/data/fda-adverse-event-reporting-system>)导出2007年1月1日~2021年3月31日的共57个季度的ADE数据,数据格式为faers.zip数据文件。

1.2 数据处理

将下载的数据解压缩后,按季度依次导入Microsoft Office Access 2016软件中,以PROD_AI(产品活性成分)字段为标准,采用卡巴拉汀的活性成分“Rivastigmine”为关键检索词,创建查询设计进行模糊匹配,提取目标药物为首要怀疑药物的所有相关ADE报告数据,然后将数据按季度依次导出到Excel软件,汇总所有季度的数据,并利用Excel中数据栏的删除重复值选项对DEMO表的PRIMARY-ID、CASEID和FDA_DT字段以及REAC表的PT字段进行排序后去重,最后根据提取数据的给药途径和给药剂量划分为卡巴拉汀透皮贴剂和卡巴拉汀胶囊两组。采用SPSS 17.0软件进行统计分析。美

国FAERS数据库的报告信息结构依据人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)发布的国际安全报告指南(ICH E2B)。报告中的ADE描述用语表达采用《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Med DRA) 22.0版中药物ADR术语集的首选系统/器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred term, PT)。ADE结局出现以下情形之一者界定为严重的ADE:死亡、危及生命、致残、致畸、死亡风险、延长住院、必须干预以免永久损害、其他严重^[7]。

1.3 风险信号检测方法

信号挖掘选用比值失衡法中的报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)^[8],其研究方法基于比值失衡法四格表,见表1。

表1 比值失衡法四格表

类别	目标 ADE 报告数量	其他 ADE 报告数量	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

ROR 法计算公式如下:

$$ROR = \frac{a/b}{c/d} \quad (\text{公式 } 1)$$

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

$$\chi^2 = \frac{n(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \quad (\text{公式 } 3)$$

查阅相关文献^[9-11],为了避免出现假阳性信号,药物相关风险信号的检测阈值设定为:ROR>2,ADE报告数(a)≥3,95%置信区间(CI)下限值>1,χ²>4提示可能产生一个风险信号。ROR值越大表示相关药物发生ADE风险越高,ROR值大小与目标药物与对应ADE之间的统计学关联强度成正比^[12]。

2 结果

2.1 ADE 报告病例基本情况

共导出2007年1月1日~2021年3月31日美国FAERS数据库中43 278 768例ADE报告,其中首要怀疑药物是卡巴拉汀透皮贴剂的ADE报告共40 839例,共2 426种ADE,报告人共11 626人;首要怀疑药物是卡巴拉汀胶囊的ADE报告共13 742例,共1 511种ADE,报告人共3 652人。提取严重的ADE报告数据,得到卡巴拉汀透皮贴剂严重的ADE 10 316例,卡巴拉汀胶囊严重的ADE 3 346例。在发生严重的ADE患者中,男性明显多于女

性。本研究按照 WHO 年龄分段标准进行分组,将年龄划分为 5 组: ≤ 44 岁(青年人)、45~59 岁(中年人)、60~74 岁(低龄老年人)、75~89 岁(高龄老年人)及 ≥ 90 岁(长寿老年人),可知在所有卡巴拉汀严重的 ADE 报告中,高龄老年人(5 130 例,37.55%)明显多于其他年龄段的患者,同时还有近半数的患者年龄未知(6 093 例,44.60%),因此关于患者年龄组成的分析意义不大。报告地所属大洲组成中,北美洲占比最高,南美洲其次,亚洲和欧洲占比相近。见表 2。

表 2 卡巴拉汀严重的 ADE 患者相关信息

类别	卡巴拉汀透皮贴剂 (n=10316)	卡巴拉汀胶囊 (n=3346)	合计例数 (构成比%)
性别			
男	5748	1865	7613(55.72)
女	4108	1292	5400(39.53)
未知	460	189	649(4.75)
年龄段(岁)			
≥90	729	161	890(6.51)
75~89	3921	1209	5130(37.55)
60~74	978	427	1405(10.28)
45~59	92	31	123(0.90)
≤44	11	10	21(0.15)
未知	4585	1508	6093(44.60)
所属地区			
北美洲	2531	714	3245(23.75)
南美洲	2141	1058	3199(23.42)
亚洲	2033	160	2193(16.05)
欧洲	1436	793	2229(16.32)
大洋洲	70	33	103(0.75)
非洲	4	3	7(0.05)
未知	2101	585	2686(19.66)

2.2 严重的 ADE 结局分析

首要怀疑药物是卡巴拉汀透皮贴剂的 ADE 报告共 40 839 例,其中发生严重的 ADE 12 897 例次;首要怀疑药物是卡巴拉汀胶囊的 ADE 报告共 13 742 例,其中发生严重的 ADE 4 380 例次。卡巴拉汀胶囊发生严重的 ADE 占比(31.87%)高于卡巴拉汀透皮贴剂(31.58%)。卡巴拉汀胶囊发生严重的 ADE 结局为死亡、致残和死亡的例次占比高于卡巴拉汀透皮贴剂。卡巴拉汀透皮贴剂发生严重的 ADE 结局为延长住院和其他严重的例次占比高于卡巴拉汀胶囊。卡巴拉汀透皮贴剂和卡巴拉汀胶囊严重的 ADE 报告中,例次占比较高的均为其他严重、延长住院和死亡结局的病例。两种剂型严重的 ADE 报告的占比均较高,临床使用中需引起重视,加强药学监护,注意防范。见表 3。

表 3 严重的 ADE 报告情况分析

严重的 ADE 结局	卡巴拉汀透皮贴剂		卡巴拉汀胶囊	
	例次	占比(%)	例次	占比(%)
死亡	3388	8.30	1163	8.46
致残	175	0.43	93	0.68
延长住院	3536	8.66	1124	8.18
死亡风险	298	0.73	153	1.11
其他严重	5497	13.46	1845	13.43
必须干预以免永久损害	3	<0.01	2	0.01
合计	12897	31.58	4380	31.87

2.3 ADE 报告剂量分布情况

美国 FDA 官网发布的卡巴拉汀相关药品信息显示,透皮贴剂标准剂量有 3 种:4.6 mg、9.5 mg 和 13.3 mg;胶囊标准剂量 4 种:1.5 mg、3 mg、4.5 mg 和 6 mg。药物在临床使用时,会根据实际情况增大或减小剂量,故参考卡巴拉汀两种剂型的标准剂量,将给药剂量划分为 ≤ 3 mg · d⁻¹、3~5 mg · d⁻¹、5~10 mg · d⁻¹ 和 >10 mg · d⁻¹ 等 4 组,对比分析不同剂量药物发生 ADE 的情况,见表 4。结果显示卡巴拉汀透皮贴剂 ADE 报告中 3~5 mg · d⁻¹ 占比最高,其次是未知剂量;卡巴拉汀胶囊 ADE 报告中未知剂量占比最高,其次是 ≤ 3 mg · d⁻¹。

表 4 不同剂量卡巴拉汀透皮贴剂和胶囊 ADE 发生情况

给药剂量(mg · d ⁻¹)	卡巴拉汀透皮贴剂		卡巴拉汀胶囊	
	例次	占比(%)	例次	占比(%)
≤3	738	1.80	3724	27.10
3~5	17472	42.78	647	4.71
5~10	10649	26.08	1868	13.59
>10	3112	7.62	838	6.10
未知	8868	27.71	6665	48.50

2.4 新的 ADE 报告

卡巴拉汀透皮贴剂和卡巴拉汀胶囊说明书中记载的 ADR 没有明显差异。最常见的 ADR 为胃肠道系统疾病:恶心、呕吐;其次是各类神经系统系统疾病:头痛、嗜睡、晕厥;精神病类疾病:焦虑、失眠、抑郁、意识模糊;代谢及营养类疾病:食欲下降、体重异常下降;全身性疾病及给药部位各种反应:疲劳、无力等。两种剂型药物出现频率最高的前 20 位 ADE 见表 5。卡巴拉汀贴剂和胶囊说明书中未收录事件有:全身性疾病及给药部位各种反应、药物无效和死亡、各类神经系统疾病、记忆受损和脑血管意外。此外,卡巴拉汀透皮贴剂说明书未收录产品附着力问题、激越;卡巴拉汀胶囊说明书未收录感染性肺炎和呼吸困难。这些新的 ADE 报告说明卡巴拉汀贴剂和卡巴拉汀胶囊的说明书还需要进一步修改完善。

表 5 卡巴拉汀透皮贴剂和卡巴拉汀胶囊相关 ADE 上报数前 20 位

卡巴拉汀透皮贴剂 (n=40839)			卡巴拉汀胶囊 (n=13742)		
ADE(PT)	上报例数	是否记载于说明书	ADE(PT)	上报例数	是否记载于说明书
死亡	1703	否	死亡	606	否
跌倒	792	是	呕吐	350	是
感染性肺炎	583	是	恶心	275	是
不适	586	是	跌倒	240	是
呕吐	572	是	不适	204	是
意识模糊状态	515	是	脑血管意外	200	否
外用药物部位红斑	471	是	阿尔茨海默病型痴呆	194	否
药物无效	467	否	意识模糊状态	189	是
恶心	466	是	腹泻	177	是
记忆受损	449	否	感染性肺炎	176	否
阿尔茨海默病型痴呆	430	是	头晕	165	是
头晕	422	是	幻觉	136	是
脑血管意外	411	否	乏力	135	是
产品附着力问题	405	否	体重降低	132	是
体重降低	385	是	吞咽困难	124	否
乏力	371	是	步态障碍	123	是
腹泻	368	是	药物无效	122	否
幻觉	358	是	晕厥	121	是
激越	341	否	记忆受损	118	否
食欲下降	328	是	呼吸困难	110	否

2.5 风险信号检测结果

采用 ROR 法,根据设定的阈值为筛选条件,对卡巴拉汀两种剂型进行信号检测,得到卡巴拉汀透皮贴剂可能的风险信号 386 个,卡巴拉汀胶囊可能的风险信号 281 个。卡巴拉汀透皮贴剂和胶囊可能的风险信号最多累及的系统器官均为神经系统,根据各 SOC 的 ADE 报告显示:胃肠道系统疾病相关 ADE,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度低于卡巴拉汀胶囊,且卡巴拉汀胶囊“呕吐”上报数较多,卡巴拉汀透皮贴剂无该 ADE 风险信号;精神病类相关 ADE,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度低于卡巴拉汀胶囊,且两种药物的上报数最多的 ADE 均为“意识模糊”;各类神经系统疾病相关 ADE,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度低于卡巴拉汀胶囊,“脑血管意外”是两种药物共有的上报次数较高的 ADE,且说明书中均未记载。

皮肤及皮下组织类疾病相关 ADE,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度高于卡巴拉汀胶囊,“水疱”是卡巴拉汀透皮贴剂特有的风险信号,“多汗”是卡巴拉汀透皮贴剂特有的风险信号;感染及侵染类疾病相关 ADE,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度略高于卡巴拉汀胶囊;全身性疾病及给药部位各种反应相关 ADE,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度高于卡巴拉汀胶囊,卡

巴拉汀透皮贴剂“外用药物部位红斑”风险信号强度较大;产品问题相关 ADE,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度高于卡巴拉汀胶囊,且在“产品附着力问题”这一 ADE 上,卡巴拉汀透皮贴剂上报数明显多于卡巴拉汀胶囊。

各类损伤、中毒及手术并发症相关 ADE 中,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度高于卡巴拉汀胶囊,两种药物“跌倒”的上报次数明显最多,风险信号也较强;心脏器官疾病相关 ADE,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度与卡巴拉汀胶囊近似;呼吸系统、胸及纵隔疾病相关 ADE,卡巴拉汀透皮贴剂信号强度高于卡巴拉汀胶囊。最后两种累及系统器官检测出可能的风险信号,说明书中均无记载,且信号强度较高。本研究重点关注的累及系统/器官 ADE 风险信号分布见表 6。

3 讨论

本文基于 FAERS 数据库,检索到卡巴拉汀透皮贴剂 ADE 报告 40 839 例,卡巴拉汀胶囊 ADE 报告 13 742 例,其中卡巴拉汀透皮贴剂和卡巴拉汀胶囊 ADE 报告中患者均为男性较多,年龄集中于 75~89 岁。研究发现卡巴拉汀治疗 AD 时,女性的治疗效果优于男性且女性风险比低于男性^[13],同时老年人由于药物代谢及药效学的改变,ADE 风险明显增加^[14]。故临床用药需要更重视男性和老年人的用药安全。报告地所属大洲组成中,卡巴拉汀透皮贴剂北美洲的占比最高,卡巴拉汀胶囊南美洲占比最高。两种剂型的 ADE 报告地欧美地区较多,是因为 FAERS 数据库收集的 ADE 报告多来自欧美国家,反映出数据来源的局限性。本研究发现卡巴拉汀透皮贴剂发生严重的 ADE 占比高于卡巴拉汀透皮贴剂,且两种剂型发生严重的 ADE 报告例数都较多,说明卡巴拉汀临床应用时还需更多药物监护。对卡巴拉汀两种剂型的剂量与 ADE 报告进行分析,结果显示未知剂量的占比过高,参考价值不大。

卡巴拉汀是乙酰胆碱酯酶 (ACHE) 和丁酰胆碱酯酶 (BCHE) 双重抑制剂,使胆碱能神经传递显著增加,并直接刺激大脑中的毒碱受体而引起恶心和呕吐^[15],常见 ADR 为神经精神疾病、胃肠道疾病和心血管疾病^[16],与本研究发现的上报 ADE 例数多且强度较高的可能的风险信号一致。

本研究结果提示卡巴拉汀透皮贴剂 ADE 风险信号强度普遍低于卡巴拉汀胶囊,但在累及皮肤及皮下组织中,其信号强度较高,风险可能更大。卡巴

表6 卡巴拉汀透皮贴剂和胶囊的风险信号检测结果

SOC	卡巴拉汀透皮贴剂		卡巴拉汀胶囊	
	例数	ROR(95%CI)	例数	ROR(95%CI)
胃肠道系统疾病				
吞咽困难	216	3.06 (2.67,3.49)	133	5.61 (4.73,6.66)
呕血	46	2.50 (1.87,3.34)	16	2.58 (1.58,4.22)
呕吐	-	-	350	3.39 (3.05,3.77)
精神病类				
意识模糊状态	515	4.70 (4.31,5.13)	189	5.12 (4.44,5.92)
幻觉	358	7.59 (6.83,8.42)	136	8.54 (7.21,10.11)
激越	341	6.53 (5.87,7.27)	106	6.01 (4.96,7.27)
各类神经系统疾病				
脑血管意外	411	3.26 (2.96,3.59)	200	4.73 (4.11,5.44)
阿尔茨海默病型痴呆	430	73.91 (67.00,81.54)	194	95.89 (83.04,110.72)
记忆受损	449	4.66 (4.25,5.12)	118	3.62 (3.02,4.35)
皮肤及皮下组织类疾病				
皮肤刺激	106	4.23 (3.50,5.12)	19	2.27 (1.45,3.56)
多汗	-	-	70	2.02 (1.59,2.55)
水疱	73	2.05 (1.63,2.58)	-	-
感染及侵袭类疾病				
尿路感染	320	2.65 (2.38,2.96)	90	2.21 (1.80,2.72)
感染性肺炎	601	2.61 (2.41,2.84)	188	2.42 (2.10,2.80)
全身性疾病及给药部位各种反应				
外用药物部位红斑	471	25.53 (23.29,27.99)	34	5.31 (3.79,7.44)
步态障碍	328	2.22 (1.99,2.48)	123	2.48 (2.08,2.96)
产品问题				
产品附着力问题	405	22.77 (20.62,25.13)	43	7.01 (5.19,9.45)
各类损伤、中毒及手术并发症				
跌倒	792	3.27 (3.05,3.51)	240	2.94 (2.59,3.34)
心脏器官疾病				
心脏停搏	172	2.95 (2.54,3.42)	54	2.64 (2.01,3.47)
心动过缓	155	4.43 (3.79,5.19)	64	5.44 (4.25,6.95)
心力衰竭	132	2.36 (1.99,2.80)	42	2.23 (1.65,3.02)
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
吸入性肺炎	127	7.43 (6.24,8.85)	24	4.15 (2.78,6.19)
呼吸衰竭	-	-	48	2.62 (1.98,3.48)

拉汀透皮贴剂作为一种外用的通过皮肤吸收的制剂,通过降低最大浓度(C_{max})和血浆浓度的波动、延

长达峰时间(T_{max})并在24 h内逐渐释放药物,提高了药物耐受性。相对于卡巴拉汀胶囊,透皮贴剂避免了首关效应,降低了ADE风险,特别是胃肠道系统的ADE^[17]。Farlow等^[18]和Alva等^[19]研究也表明卡巴拉汀透皮贴剂发生胃肠道ADR的次数显著性少于胶囊。透皮贴剂相对于胶囊,易于给药,能够改善多药患者和吞咽困难患者的治疗依从性,减少患者负担^[20]。但是其发生皮肤ADR的风险较高,主要表现为局部红斑和其他刺激性皮炎^[21,22]。故卡巴拉汀透皮贴剂应用于临床时需多加关注皮肤相关问题,通过对患者和护理人员宣教,使其了解一般的和严重的皮肤反应特征,有助于避免该类ADE导致的相关损害^[23]。

本研究中报告数前20位可能的ADE风险信号与说明书中基本一致,但也有新的ADE风险信号被发现,其中记忆受损、脑血管意外、感染性肺炎、吞咽困难、呼吸困难信号强度较高。Lampela等^[24]研究发现口服卡巴拉汀的人患感染性肺炎的风险较高,高剂量的卡巴拉汀会导致呼吸困难^[25],如激越和混乱等神经精神不良反应,在药物警戒数据库中报告数较多^[16],其他ADE风险信号在既往文献中未见相关报道,还需在临床使用中多加关注,因此卡巴拉汀的ADE警戒还需进一步完善。

本研究为上市后ADE风险信号研究,数据来源于真实世界且样本量较大,是评价药品安全风险的重要方法^[26]。对两种剂型卡巴拉汀的ADE风险信号进行挖掘和分析,有助于积极采取相应措施,为临床安全用药提供参考。但本研究也存在一定的局限性,首先是报告地多集中于欧美地区,ADE报告多来源于白种人群,应用于我国会有所差异。其次是FAERS数据库的部分数据存在缺失、错误、漏报等情况,可能会使研究结果出现误差。故分析结果仅供参考,需要与实际用药情况相结合。

参 考 文 献

- 1 Lahiri DK. Melatonin affects the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in different cell types[J]. J Pineal Res, 1999,26(3):137-146
- 2 Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, et al. Mechanisms of melatonin in alleviating Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2017,15(7):1010-1031
- 3 胡薇薇,侯雪芹,廖儒佳,等. 阿尔茨海默病的药物治疗靶点及新药研发进展:我们还有新武器吗?[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017,31(7):701-706
- 4 顾建荣,牛林徽,王柯人,等. 基于卡巴拉汀的多靶点

- 抗阿尔茨海默症药物的研究进展[J]. 华西药理学杂志, 2019,34(3):200-208
- 5 彭昭,王红雁,杨玉敏,等. 阿尔茨海默病的药物治疗与临床药学监护[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(10):1277-1280
- 6 Yeoh T. Current landscape and trends in transdermal drug delivery systems[J]. *Ther Deliv*, 2012,3(3):295-297
- 7 潘玲云,唐学文,季欢欢,等. 基于数据挖掘技术对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂相关QT间期延长及尖端扭转型室性心动过速信号的分析研究[J]. 中国药理学杂志, 2019,54(10):828-833
- 8 van Puijtenbroek 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
- 9 邹会林,陈欣悦,刘立,等. 3种胆碱酯酶抑制剂上市后不良反应信号的数据挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2021,30(3):192-196
- 10 郑冬妮,周后凤,任常瑜,等. 基于FAERS挖掘阿法替尼相关不良反应信号[J]. 中国药业, 2021,30(14):90-93
- 11 韩梦婷,黄佳,陈玲,等. 基于FAERS数据库的奥拉帕利不良事件信号挖掘与分析[J]. 肿瘤药理学, 2021,11(3):269-273
- 12 陈力,李海龙,刘迅,等. 基于美国FDA不良事件报告系统数据库的洛匹那韦/利托那韦风险信号挖掘研究[J]. 药物不良反应杂志, 2020(3):180-181
- 13 Ferris S, Lane R, Sfikas N, et al. Effects of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment: A post hoc statistical modeling approach [J]. *Gend Med*, 2009,6(2):345-355
- 14 杜林娜,刘珊,郭艳,等. 老年人潜在不恰当用药与衰弱危险因素之间的相关性研究进展[J]. 中华全科医学, 2022,20(1):104-108
- 15 Jhee SS, Shiovitz T, Hartman RD, et al. Centrally acting antiemetics mitigate nausea and vomiting in patients with Alzheimer's disease who receive rivastigmine[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2002,25(2):122-123
- 16 Kroger E, Moulis M, Wilchesky M, et al. Adverse drug reactions reported with cholinesterase inhibitors: an analysis of 16 years of individual case safety reports from vigibase[J]. *Ann Pharmacother*, 2015,49(11):1197-1206
- 17 Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2018,9(3):171-178
- 18 Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, et al. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013,19(10):745-752
- 19 Alva G, Cummings JL, Galvin JE, et al. Skin reactions at the application site of rivastigmine patch (4.6 mg/24 h, 9.5 mg/24 h or 13.3 mg/24 h): a qualitative analysis of clinical studies in patients with Alzheimer's disease[J]. *Int J Clin Pract*, 2015,69(5):518-530
- 20 Sadowsky CH, Micca JL, Grossberg GT, et al. Rivastigmine from capsules to patch: therapeutic advances in the management of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2014,16(5):10.4088/PCC.14r01654
- 21 Pregelj P. Safety and tolerability of rivastigmine transdermal patch formulation in newly diagnosed patients with Alzheimer's dementia in naturalistic conditions[J]. *Psychogeriatrics*, 2012,12(3):165-171
- 22 Park KW, Kim EJ, Han HJ, et al. Efficacy and tolerability of rivastigmine patch therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's dementia associated with minimal and moderate ischemic white matter hyperintensities: A multicenter prospective open-label clinical trial[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e182123
- 23 Greenspoon J, Herrmann N, Adam DN. Transdermal rivastigmine: management of cutaneous adverse events and review of the literature[J]. *CNS Drugs*, 2011,25(7):575-583
- 24 Lampela P, Tolppanen AM, Tanskanen A, et al. Use of antidementia drugs and risk of pneumonia in older persons with Alzheimer's disease[J]. *Ann Med*, 2017,49(3):230-239
- 25 Sener S, Ozsarac M. Case of the month: rivastigmine (Exelon) toxicity with evidence of respiratory depression[J]. *Emerg Med J*, 2006,23(1):82-85
- 26 郭晓昕,杜晓曦. 药品风险信号的发现与上市后研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2011,27(8):634-641
(2021-12-09 收稿 2022-03-04 修回)