

• 临床用药研究 •

曲坦类药物上市后致血管不良反应信号挖掘评价研究

周虎¹, 杨俊卿², 于跃³, 吕亚兰¹, 赵文龙^{1*}

【摘要】 背景 药品不良反应(ADR)的发生给人类健康带来极大的危害,增加患者的住院时间、经济负担以及死亡率,甚至会造成重大的公共卫生事件,严重威胁人类的生命健康。目的 监测和分析曲坦类药物在上市后的ADR信号,为临床合理用药提供参考。方法 采用比值比(ROR)法对美国食品药品监督管理局不良反应事件呈报系统(AERS)2004-01-01至2017-06-30的曲坦类药物进行ADR信号挖掘,并对结果进行分析评价。结果 在纳入的5 531 574份ADR报告中,以7种曲坦类药物为首要怀疑药物的ADR报告为21 905份,经ROR法检测,共得到502个ADR信号,其中涉及血管严重不良反应信号35个,主要涉及心脏器官、血液和淋巴系统,具有临床参考意义的高危险信号主要包括冠状动脉痉挛[ROR=21.17, 95%CI(17.00, 26.35)]、脑血管收缩[ROR=35.32, 95%CI(25.27, 49.37)]、变异性心绞痛[ROR=33.00, 95%CI(22.96, 47.43)]、血管痉挛[ROR=25.29, 95%CI(17.38, 36.81)]、动脉夹层[ROR=22.34, 95%CI(12.67, 39.38)]、冠状动脉夹层[ROR=15.47, 95%CI(8.64, 27.70)]、雷诺综合征[ROR=4.31, 95%CI(2.96, 6.35)]等不良血管安全信号。结论 基于真实世界的ADR信号研究有助于药物上市后安全再评价研究,为临床合理用药提供参考依据。

【关键词】 曲坦类药物; 药物毒性; 信号检测; 血管事件; 药品不良反应; 比值比

【中图分类号】 R 595 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.008

周虎, 杨俊卿, 于跃, 等. 曲坦类药物上市后致血管不良反应信号挖掘评价研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(29): 3586-3590. [www.chinagp.net]

ZHOU H, YANG J Q, YU Y, et al. Signal and evaluation of adverse vascular reactions associated with triptans [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(29): 3586-3590.

Signal and Evaluation of Adverse Vascular Reactions Associated with Triptans ZHOU Hu¹, YANG Junqing², YU Yue³, LYU Yalan¹, ZHAO Wenlong^{1*}

1.School of Medical Informatics, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2.School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

3.Division of Biomedical Statistics and Informatics, Mayo Clinic, Rochester MN 55901, U.S.A

*Corresponding author: ZHAO Wenlong, Professor; E-mail: cqzhaowl@163.com

【Abstract】 **Background** Adverse drug reaction (ADR) is one of the major problems in the field of medicine, which may increase the length of stay, economic burden, and risk of death for hospitalized patients. It may even cause major public health incidents, which seriously threaten life and health. **Objective** To detect and analyze the ADR signals of triptans after marketing and provide references for clinical rational drug use. **Methods** Reporting odd ratio (ROR) was used to investigate adverse reaction signals of triptans in the Adverse Event Reporting System (AERS) of the Food and Drug Administration of the United States from January 2004 to June 2017, and the results were analyzed and evaluated. **Results** Totally 5 531 574 reports were found for all drugs, among which 21 905 reports were mainly induced by seven triptan drugs. A total of 502 ADR signals, of which 35 were serious adverse reaction signals, were mainly related to heart, blood and lymphatic system. The high risk signals with clinical reference mainly included coronarospasm [ROR=21.17, 95%CI(17.00, 26.35)], cerebral vasoconstriction [ROR=35.32, 95%CI(25.27, 49.37)], variant angina [ROR=33.00, 95%CI(22.96, 47.43)], vasospasm [ROR=25.29, 95%CI(17.38, 36.81)], artery dissection [ROR=22.34, 95%CI(12.67, 39.38)], coronary dissection [ROR=15.47, 95%CI(8.64, 27.70)], Raynaud's syndrome [ROR=4.31, 95%CI(2.96, 6.35)] and others. **Conclusion** Studies on ADR signals in the real world are helpful to evaluate the post-marketing safety of drugs and provide references for drug use in clinical medication.

【Key words】 Triptans; Drug toxicity; Signal detection; Vascular events; Adverse drug reaction; Odds ratio

基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2015shmszx10004)——基于临床大数据的医疗行为分析系统研究与开发
1.400016 重庆市, 重庆医科大学医学信息学院 2.400016 重庆市, 重庆医科大学药学院 3.55901 美国明尼苏达州, 美国梅奥医院生物医学统计学与信息系

*通信作者: 赵文龙, 教授; E-mail: cqzhaowl@163.com

药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)报告是药品上市后再评价的重要手段,通过对ADR信号检测可早期发现临床药物的安全性问题及潜在风险^[1]。ADR信号指的是尚未完全证明或未知的药品与不良事件可能存在因果关系的相关报告信息,是ADR检测的核心。目前,对ADR信号挖掘探测的数据主要来源于各国ADR的自发呈报系统(Spontaneous Reporting System, SRS)。

曲坦类药物作为5-羟色胺(5-HT)受体激动剂,能够选择性地激动5-HT,使5-HT受体作用于大脑的血管平滑肌细胞,从而起到治疗脑血管收缩障碍,达到缓解偏头疼的作用^[2]。自1991年舒马曲坦上市以来,大量随机对照试验结果肯定了曲坦类药物在治疗偏头疼中的疗效^[3],该类药品已经成为治疗偏头疼的首选药物,美国成年人偏头疼急性治疗指南(2015版)将曲坦类药物推荐为A级证据^[4]。目前,已有相关案例报告表明曲坦类药物导致一些严重的血管不良反应事件^[5-7],美国食品药品监督管理局(FDA)也公布了服用该类药品引发冠状动脉缺血和周围血管病变等严重不良反应事件^[8]。由于偏头疼在人群中的发病率约为1%,其中仅有50%的患者使用过曲坦类药物,上市后安全性评价资料较少,本研究拟通过数据挖掘的方法对曲坦类药物进行ADR信号检测,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 数据来源于美国FDA不良反应事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS),该系统的不良反应事件报告数据主要包括两个来源:FDA强制性规定药企定期上报不良反应报告数据和FDA药物安全信息与不良反应监管计划MedWatch收集到的自发性报告数据。FAERS数据库采用《ICH国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)的首选术语(preferred terms, PT)对ADR进行编码统计,并对原始数据进行结构化处理^[9]。本研究纳入2004-01-01至2017-06-30的ADR报告进行不良反应信号的检测。

1.2 数据处理 本研究数据提取采用OpenVigilFDA分析工具,该站点分析工具通过应用程序接口API直接获取OpenFDA数据库中结构化的ADR报告信息,提取效率高且准确^[10]。根据世界卫生组织(WHO)解剖-治疗-化学药物分类系统与推荐日常剂量(anatomical therapeutic chemical and the defined daily dose, ATC/DDD)药物词典获取曲坦类药物的各具体药品规范名称,共7种:舒马曲坦(Sumatriptan)、佐米曲坦(Zolmitriptan)、利扎曲坦(Rizatriptan)、依立曲坦(Eletriptan)、夫罗曲坦(Frovatriptan)、那拉曲坦(Naratriptan)和阿莫曲坦(Almotriptan)。通过对以上规范化的7种药品英文名称和ADR的角色为首要怀疑进行检索,得到首要怀疑药品为曲坦类药物的报告。

1.3 信号检测方法 数据挖掘较为成熟的算法包括比值失衡法、关联规则、决策树、神经网络法、分类及聚类、预测模型法等,而比值失衡法是目前应用范围最广的用于鉴别ADR数据挖掘的方法^[11],包括比值比(reporting odd ratio, ROR)法、比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)法、多项

本文价值:

药品上市前的临床研究结果并不能涵盖药品上市后广泛使用过程中存在的安全性问题,因此药品上市后的研究既是药品上市前的延续,又为某些重大安全问题的解释提供强有力的证据。本文采用数据挖掘的方法,对上市后曲坦类药物可能存在的不良反应信号进行发掘,有助于弥补药物临床研究的不足和为临床合理用药提供参考依据。

伽马-泊松分布缩减法(multi-item Gamma poisson shrinker, MGPS)和贝叶斯置信传播神经网络算法(Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN)等。ROR法具有较高灵敏度,早期发现ADR信号的能力较好^[11],故本研究采用该方法。警戒信号检测标准为:(1) $a \geq 3$ 。(2)ROR 95%CI下限>1提示生成1个可疑信号,比值失衡测量表格见表1。

表1 比例失衡测量法四格表
Table 1 Fourfold table of disproportionality measurement

目标药品	目标不良事件报告数量	其他不良事件报告数量	合计
目标药品	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药品	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

注:比值比(ROR)的计算公式为: $ROR = (a/c) / (b/d)$; ROR 95%CI为: $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$

1.4 信号分类方法 将挖掘出的ADR信号按照MedDRA的系统器官分类(system organ class, SOC)进行统计整理。MedDRA所有术语被赋予唯一的编码,并将其分为系统器官分类、高位组语(high level group term, HLGT)、高位语(high level term, HLT)、PT和低位语(lowest level term, LLT)5个层级。基本单元是PT,用于对医疗事件进行划分和检索。本研究采用MedDRA 19.0版对ADR记录在26个SOC分类上的分布情况进行统计。

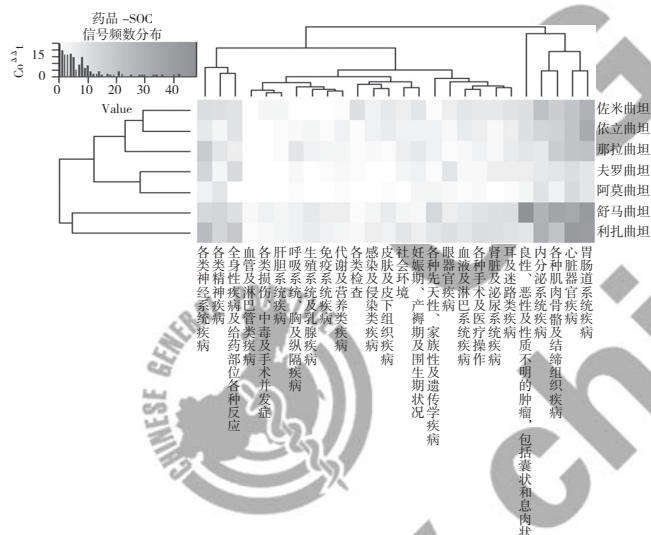
2 结果

2.1 ADR上报基本情况 去除FAERS数据库中的有关食品、医疗器械以及药品名称不确定的事件,保留多份重复报告中的其中一份报告,共得到5 531 574份ADR报告数。其中以舒马曲坦等7种曲坦类药物为首要怀疑药品的ADR报告数为21 905份,其中舒马曲坦13 542份,依立曲坦2 839份,利扎曲坦2 346份,佐米曲坦2 119份,那拉曲坦515份,夫罗曲坦303份,阿莫曲坦241份。21 905份ADR中,男3 141例(14.34%),女17 292例(78.94%),性别不详1 472例(6.72%);未成年(≤ 17 岁)423例(1.93%),青年(18~44岁)5 137例(23.45%),中年(45~64岁)5 346例(24.41%),老年(65~85岁)791例(3.61%),高龄老年(>85岁)18例(0.08%),年龄不详10 190例(46.52%)。

2.2 ADR信号检测结果及其强度 采用ROR法共发现502个曲坦类药物ADR信号,查询各信号对照MedDRA术语集进行SOC分类,共涉及26个SOC。本研究绘制了热点图(HeatMap)对挖掘出的ADR信号进行可视化展示,见图1。

该热点图从曲坦类药品类别和不良事件SOC两个维度

对 ADR 信号进行了聚类分析。首先,从图左侧的聚类树可以看出,由于舒马曲坦和利扎曲坦涉及的 ADR 信号分布较广,涵盖了所有不同层次的不良反应事件,因此将其聚类在相同的类团下。从佐米曲坦到阿莫曲坦 5 种药品挖掘的 ADR 信号较少,被聚类到同一类团下。相比较佐米曲坦、依立曲坦和那拉曲坦,夫罗曲坦和阿莫曲坦的 ADR 信号更少,因此在该 5 种药品中又进一步进行划分。从图上侧的聚类树可以看出,7 种曲坦类药物所探测的 ADR 信号多集中在“各类神经系统疾病 (nervous system disorders)”至“血管及淋巴管类疾病 (vascular disorders)”“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (musculoskeletal and connective tissue disorders)”至“胃肠道系统疾病 (gastrointestinal disorders)”的 7 个 SOC 分类上,其中舒马曲坦检测到 ADR 信号最多,高达 325 个,阿莫曲坦的 ADR 信号则最少,仅有 63 个。



注: SOC=系统器官分类;图中横轴代表 ADR 的 SOC 分类,纵轴代表曲坦类药物的类别,行与列的交叉处的每个小格代表曲坦类药物和 SOC 分类的组合。每个小格的颜色代表着 ADR 信号的频数值,颜色越深,频数越大。白色代表该“药品-SOC 分类组合”未探测到 ADR

图 1 曲坦类药物-SOC 分类层次 ADR 信号热点图

Figure 1 Hotspot map of adverse triptans reaction signals at system organ class category level

2.3 血管 ADR 信号挖掘 曲坦类药物所涉及的血管 ADR 总报告数为 2 245 例,共检测出 35 个 PT 级血管安全警戒信号。其中具有临床参考意义的高风险信号包括冠状动脉痉挛 [ROR=21.17, 95%CI (17.00, 26.35)]、脑血管收缩 [ROR=35.32, 95%CI (25.27, 49.37)]、变异性心绞痛 [ROR=33.00, 95%CI (22.96, 47.43)]、血管痉挛 [ROR=25.29, 95%CI (17.38, 36.81)]、动脉夹层 [ROR=22.34, 95%CI (12.67, 39.38)]、冠状动脉夹层 [ROR=15.47, 95%CI (8.64, 27.70)]、雷诺综合征 [ROR=4.31, 95%CI (2.96, 6.35)] 等 ADR 信号。

3 讨论

目前,我国药品不良反应监测中心以 WHO 不良反应术

语集 (World Health Organization Adverse Reaction Terminology, WHOART) 为应用标准。与 WHOART 相比,MedDRA 在术语选择和录入、查询等方面更有优势,并且对病史及合并疾病等进行编码,具有更高的准确性和更强实用性,被越来越多的国家选择与使用^[12]。因此本研究采用 MedDRA 的 SOC 分类法对曲坦类药物的 ADR 信号进行检测。

曲坦类药物作为 5-HT 受体激动剂,具有效果显著、不良反应少、使用方便等特点,是偏头疼的特异性缓解药。本研究通过对 7 种曲坦类药物上市后的 ADR 报告进行了评估,重点探讨了基于真实世界数据环境下的血管安全警戒信号状况,如:缺血性脑血管事件、动脉夹层和夹层动脉瘤、与妊娠有关的血管安全事件以及肝肾功能血管事件,并与曲坦类药物安全警戒信号保持一致,同时也证实了基于数据挖掘方法在 ADR 信号检测的可用性^[13]。

血管反应作为曲坦类药物最严重的不良反应,原因可能在于这类药物具有潜在的收缩血管作用,患有脑、心脏或周围血管疾病、冠状动脉疾病患者等不应使用此类药物^[14]。本研究中检测出脑血管的 ADR 信号包括缺血性脑梗死 (ischemic cerebral infraction)、缺血性卒中 (ischemic stroke) 等信号, FDA 也公布有关服用曲坦类药物后出现的不良反应脑血管报道^[15],但曲坦类药物引起 ADR 的机制尚未明确。有学者通过对上市后曲坦类药物的流行病学调查和相关文献进行 Meta 分析,也没有证据表明服用该类药会显著增加脑血管类不良事件的风险^[16-18]。然而目前排除其他安全因素,仍将曲坦类药物对收缩血管作用作为触发脑梗死的安全因素,欧洲医药管理局因此拒绝了低剂量舒马曲坦作为非处方药的決定^[19],我国偏头疼防治指南也增加了缺血性卒中患者使用曲坦类药物的禁忌事项^[20]。在妊娠有关的血管安全信号中,妊娠期高血压 (gestational hypertension)、胎盘梗死 (Placental infarction) 等 ADR 信号被检测出,有研究表明,通过分离晚期妊娠正常血压孕妇的脐动脉发现,服用舒马曲坦会使血管的收缩反应增加^[21],患有偏头疼的女性妊娠期间出现妊娠期高血压、胎盘梗死等疾病的概率大于同期正常妊娠女性,因此对妊娠期间或哺乳期服用曲坦类药物要进行严格的用药评估^[22-23]。在肝肾血管 ADR 中,2006 年以来国外陆续有偏头疼患者服用舒马曲坦、利扎曲坦和佐米曲坦出现肾梗死的个案报道^[24-25],本研究发现肝肾血管 ADR 信号包括肝静脉血栓形成和肾梗死,主要表现为组织器官供血不足、循环功能障碍等。另外,本研究通过数据挖掘的方法发现,曲坦类药物上市后应用中可能存在说明书未提及的严重血管不良反应的 ADR 信号,如:动脉夹层、颈动脉夹层、颈动脉瘤、脾梗死和视网膜动脉栓塞等,因此曲坦类药物治疗前以及治疗期间应该对心血管、肝肾功能进行评估,避免发生严重的心血管安全事件。

目前通过病例对照、队列研究受限于研究对象、研究方法和伦理等客观因素难以获取各药品的完整信息,对大型 ADR 数据库进行信号挖掘成为目前药品上市后安全性再评价的研究热点。根据相关报道,通过对 FAERS 数据库 ADR 信号挖掘, FDA 发现并撤回 25 种存在严重用药安全的药品^[26]。

本文通过对 FAERS 数据库的 ADR 信号进行挖掘,探索性分析和评价了曲坦类药物在血管方面存在严重的 ADR 信号,如缺血性脑血管事件、冠状动脉痉挛、变异型心绞痛、动脉夹层和与妊娠有关的血管病变等。需要注意的是, ROR 法检测出 ADR 信号表明药物-不良反应事件存在着统计关联,具有提示作用,确定因果关系需要临床科研人员进一步研究与验证^[27]。尽管本研究得出的结果需要进一步证实,但扩大了医务人员对曲坦类药物不良反应的新认识,有利于促进临床合理用药,进一步保障患者的用药安全。

作者贡献:周虎、于跃、赵文龙进行文章的构思与设计;周虎、于跃进行研究的实施与可行性分析,数据整理;周虎进行数据收集,撰写论文;周虎、吕亚兰进行统计学处理,结果的分析与解释;杨俊卿、吕亚兰进行论文的修订;杨俊卿、赵文龙负责文章的质量控制及审核;赵文龙对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 柯昌毅.我国药品上市后安全性再评价研究进展[J].中国药房, 2010, 21(21): 2001-2003.
KE C Y. Research progress of post marketing safety reassessment in China [J]. China Pharmacy, 2010, 21(21): 2001-2003.
- [2] 张莉, 栾勇, 孙成春. 曲坦类药物治疗偏头痛的临床应用进展[J]. 解放军药学报, 2012, 28(6): 551-553. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2012.06.25.
ZHANG L, LUAN Y, SUN C C. Progress in clinical application of triptans in the treatment of migraine [J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2012, 28(6): 551-553. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2012.06.25.
- [3] THORLUND K, MILLS E J, WU P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis [J]. Cephalalgia, 2014, 34(4): 258-267. DOI: 10.1177/0333102413508661.
- [4] MARMURA M J, SILBERSTEIN S D, SCHWEDT T J. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies [J]. Headache, 2015, 55(1): 3-20. DOI: 10.1111/head.12499.
- [5] RAHIMDEL A, MELLAT A, ZEINALI A, et al. Comparison between intravenous sodium valproate and subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine attacks; double-blind randomized clinical trial [J]. Iran J Med Sci, 2014, 39(2 Suppl): 171-177.
- [6] HODGE J A, HODGE K D. Ischemic colitis related to sumatriptan overuse [J]. J Am Board Fam Med, 2010, 23(1): 124-127. DOI: 10.3122/jabfm.2010.01.090086.
- [7] SMITH M, GOLWALA H, LOZANO P. Zolmitriptan induced acute coronary syndrome: a unique case [J]. Am J Ther, 2011, 18(5): e153-156. DOI: 10.3122/jabfm.2010.01.090086.
- [8] GlaxoSmithKline. Imitrex (Sumatriptan succinate) —FDA prescribing information [EB/OL]. [2018-04-20]. <http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/ba18a310-baaf-4663-a5b7-709b3320d0b2/ba18a310-baaf-4663-a5b7-709b3320d0b2.xml>.
- [9] WONG C K, HO S S, SAINI B, et al. Standardisation of the FAERS database: a systematic approach to manually recoding drug name variants [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2015, 24(7): 731-737. DOI: 10.1002/pds.3805.
- [10] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA-inspection of U.S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and novel clinical applications [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e157753. DOI: 10.1371/journal.pone.0157753.
- [11] BATE A, EVANS S J. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009, 18(6): 427-436. DOI: 10.1002/pds.1742.
- [12] 刘晶, 谢雁鸣, 盖国忠, 等. 药品不良反应术语集 WHOART 与 MedDRA 的应用探析 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24): 4728-4733. DOI: 10.4268/cjcm20152402.
LIU J, XIE Y M, GAI G Z, et al. Application analysis of adverse drug reaction terminology WHOART and MedDRA [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2015, 40(24): 4728-4733. DOI: 10.4268/cjcm20152402.
- [13] KEVIN PROHASKA D O. Clinical review of supplemental NDA response to approvable letter [EB/OL]. [2018-04-20]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm382456.pdf>.
- [14] 徐蜀远, 季晓丽. 曲坦类药物的安全性与合理应用 [J]. 国外医药, 2002, 23(4): 218-220. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9188.2002.04.008.
XU S Y, JI X L. Safety and rational application of triptan drugs [J]. World Pharmacy, 2002, 23(4): 218-220. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9188.2002.04.008.
- [15] ROBERTO G, PICCINNI C, D'ALESSANDRO R, et al. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database [J]. Cephalalgia, 2014, 34(1): 5-13. DOI: 10.1177/0333102413499649.
- [16] ARCHAMBAULT M E. Do triptans increase the risk of thromboembolic stroke? [J]. JAAPA, 2006, 19(7): 57-58. DOI: 10.1097/01720610-200607000-00011.
- [17] ROBERTO G, RASCHI E, PICCINNI C, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies [J]. Cephalalgia, 2015, 35(2): 118-131. DOI: 10.1177/0333102414550416.
- [18] OSLER M, WIUM-ANDERSEN I K, JØRGENSEN M B, et al. Migraine and risk of stroke and acute coronary syndrome in two case-control studies in the Danish population [J]. Clin Epidemiol, 2017, 9: 439-449. DOI: 10.2147/CLEP.S144441.
- [19] European Medicines Agency. Assessment report—Sumatriptan Galpharm 50 mg tablets [EB/OL]. [2018-04-20]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002140/WC500122862.pdf.
- [20] 中华医学会疼痛学分会头面痛学组, 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 721-727. DOI: 10.3969/j.

• 临床用药研究 •

β -受体阻滞剂与老年人跌倒关系的 Meta 分析

陈师, 杨翔宇*, 高静, 吴晨曦, 柏丁兮, 赵霞, 余静雅, 钟懿珠

【摘要】 背景 降压药与老年人跌倒的风险关系存在争议, β -受体阻滞剂作为常见的降压药, 与老年人跌倒的关系尚不明确。目的 系统评价 β -受体阻滞剂与老年人跌倒风险的关系, 为相关临床决策提供依据。方法 计算机检索 PubMed、EMBASE、CENTRAL、CINAHL、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网和万方数据知识服务平台, 检索日期均为建库至 2017 年 11 月, 全面收集 β -受体阻滞剂与老年人跌倒关系的队列研究和病例对照研究, 由两名评价者按照纳入与排除标准对所获文献独立进行文献筛选、资料提取并采用纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS) 进行方法学质量评价, 应用 RevMan 5.3 软件对提取数据进行 Meta 分析。结果 共纳入 13 项研究, 包括 8 项队列研究、5 项病例对照研究, 共 72 539 例患者。队列研究 Meta 分析结果显示: 未校正 OR 值的研究合并显示, β -受体阻滞剂不会增加老年人跌倒的风险 [OR=1.07, 95%CI (0.98, 1.18), $P=0.14$]; 校正 OR 值的研究合并显示, β -受体阻滞剂不会增加老年人跌倒的风险 [OR=1.04, 95%CI (0.93, 1.15), $P=0.50$]。病例对照研究 Meta 分析结果显示: 未校正 OR 值的研究合并显示, β -受体阻滞剂会增加老年人跌倒的风险 [OR=1.10, 95%CI (1.05, 1.15), $P<0.000 1$]; 校正 OR 值的研究合并显示, β -受体阻滞剂不会增加老年人跌倒的风险 [OR=0.95, 95%CI (0.90, 1.00), $P=0.06$]。结论 基于队列研究、病例对照研究的校正 OR 值合并结果, 表明 β -受体阻滞剂不会增加老年人跌倒的风险。鉴于纳入研究数量及质量的局限性, 结果有待于未来大样本前瞻性队列研究进一步验证。

【关键词】 肾上腺素能 β 受体拮抗剂; 意外跌倒; 老年人; Meta 分析

【中图分类号】 R 971.93 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.267

陈师, 杨翔宇, 高静, 等. β -受体阻滞剂与老年人跌倒关系的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2019, 22 (29): 3590-3595. [www.chinagp.net]

CHEN S, YANG X Y, GAO J, et al. Meta-analysis of the association of beta-blocker use with falls in the elderly [J]. Chinese General Practice, 2019, 22 (29): 3590-3595.

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (普及应用项目编号: 17PJ338)

611137 四川省成都市, 成都中医药大学护理学院

*通信作者: 杨翔宇, 副教授; E-mail: 46081557@qq.com

issn.1006-9852.2016.10.001.

Chinese Medical Association Pain Credits Group, Special Committee on Pain and Sensory Disorder, Neurologist Branch, Chinese Medical Association. Chinese migraine diagnosis and treatment guideline [J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2016, 22 (10): 721-727. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.10.001.

[21] GUPTA S, HANFF L M, VISSER W, et al. Functional reactivity of 5-HT receptors in human umbilical cord and maternal subcutaneous fat arteries after normotensive or pre-eclamptic pregnancy [J]. J Hypertens, 2006, 24 (7): 1345-1353. DOI: 10.1097/01.hjh.0000234115.40648.88.

[22] BUSHNELL C D, JAMISON M, JAMES A H. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study [J]. BMJ, 2009, 338 (7698): 821. DOI: 10.1136/bmj.b664.

[23] FACCHINETTI F, ALLAIS G, NAPPI R E, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study [J]. Cephalalgia, 2009, 29 (3): 286-292. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x.

[24] AKSHINTALA D, BANSAL S K, EMANI V K, et al. Renal infarct: a rare disease due to a rare etiology [J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2015, 5 (3): 27445. DOI: 10.3402/jchimp.v5.27445.

[25] FULTON J A, KAHN J, NELSON L S, et al. Renal infarction during the use of rizatriptan and zolmitriptan: two case reports [J]. Clin Toxicol (Phila), 2006, 44 (2): 177-180. DOI: 10.1080/15563650500514574.

[26] WYSOWSKI D K, SWARTZ L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions [J]. Arch Intern Med, 2005, 165 (12): 1363-1369. DOI: 10.1001/archinte.165.12.1363.

[27] 于跃. 基于大数据挖掘的药品不良反应知识整合与利用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.

YU Y. Adverse drug reaction knowledge integration and application research based on big data mining [D]. Changchun: Jilin University, 2016.

(收稿日期: 2018-07-03; 修回日期: 2018-12-23)

(本文编辑: 贾萌萌)