·药物警戒专题·

中图分类号:R969.3　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)24－0026－07
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.24.005

基于FAERS的替洛利生不良事件多维度分析*

何起臣,贾运涛,季欢欢,阳　兴,赵谭静,谭林波,张　琪△

(重庆医科大学附属儿童医院药学部·儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心·儿童发育疾病研究教育部重点实验室·儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室,重庆　400014)



个人简介:何起臣,女,主管药师,重庆医科大学药理学硕士。从事儿童患者人群药物警戒、传统中药治疗工作,以第一作者或通信作者发表论文2篇,其中SCI期刊论文1篇。

摘要:目的　多维度评估替洛利生用药安全性。**方法**　检索美国食品和药物监督管理局不良事件报告系统(FAERS)中2016年至2024年替洛利生相关药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法、Ω收缩测量模型进行信号分析。**结果**　共获得以替洛利生为首要怀疑药物的ADE报告651例。发作性睡病为替洛利生的主要适应证(58.37%)。女性构成比(58.22%)显著高于男性(24.12%),患者年龄主要集中在18～44岁(22.27%)、45～64岁(14.13%)。ADE多发生在用药后30 d内,整体中位发病时间为1 d,严重ADE中位发病时间为10.5 d。基于系统器官分类(SOC)层级,阳性信号包括精神病类、各类神经系统疾病、胃肠系统疾病,其中精神病类信号最强。基于首选术语(PT)层级,检出74个ADE阳性信号,累及SOC 13类。PT多数集中在精神病类SOC中,信号最强为中间易醒型失眠。儿童相关ADE报告仅有7例,检测到替洛利生与莫达非尼、苯丙胺/右苯丙胺、羟丁酸钠存在潜在相互作用风险。**结论**　替洛利生整体安全性较高,但应关注其精神病类不良反应。儿童及联合用药的安全性研究较少,需谨慎用药并加强临床监测。

关键词:替洛利生;药物不良事件;信号检测;FAERS;儿童;药物相互作用

Multidimensional Analysis of Adverse Events of Pitolisant Based on FAERS

HE Qichen, JIA Yuntao, JI Huanhuan, YANG Xing, ZHAO Tanjing, TAN Linbo, ZHANG Qi

(Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University · National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Healthy and Disorders · Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders · Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing, China 400014)

Abstract: Objective　To evaluate the medication safety of pitolisant from multiple dimensions. **Methods**　The adverse drug events (ADE) reports related to pitolisant from 2016 to 2024 were retrieved from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). The reporting odds ratio (ROR) method, Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method and Ω shrinkage measure model were used for signal analysis. **Results**　A total of 651 ADE reports with pitolisant as the primary suspected drug were obtained. Narcolepsy was the main indication for pitolisant (58.37%). The proportion of female

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研青年项目[2023QNXM033]。

第一作者:何起臣,女,硕士,主管药师,研究方向为儿童患者药物警戒、传统中药治疗,(电子信箱)1163937687@qq.com。

△通信作者:张琪,女,硕士,主管药师,研究方向为儿童患者药物警戒,(电子信箱)2763978519@qq.com。

[45] 杨　羽,王胜锋,詹思延. 社交媒体数据在药品上市后安全性监测的应用[J]. 北京大学学报(医学版),2021,53(3):623－627.

[46] 王　丽,王晓墨,杨晨露. 基于医疗大数据开展药品上市后监测与评价研究的偏倚及其控制[J]. 中国药物警戒,2022,19(3):239－243.

[47] 迟立杰,陈晨鑫,郑　轶,等. 国外主要自发呈报系统数据库分析及应用[J]. 中国药物警戒,2021,18(12):1144－1147.

[48] NOGUCHI Y, TACHI T, TERAMACHI H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source[J]. Brief Bioinform,2021,22(6):bbab347.

[49] 巢艾伦,杨依晗,胡　骏. 国际药物警戒场景人工智能监管应用现状研究和启示[J]. 中国食品药品监管,2025(9):40－53.

[50] 柳鹏程,杨嘉乐,胡　骏,等. 人工智能在药物警戒领域应用情况综述[J]. 中国新药与临床杂志,2025,44(9):708－714.

[51] 巩　高,黄文华,曹　石,等. 人工智能在医学的应用研究进展[J]. 中国医学物理学杂志,2021,38(8):1044－1047.

[52] 王　涛,张　琳,王　青,等. 人工智能在我国上市后药物警戒中的应用现状分析和启示[J]. 医药导报,2025,44(4):560－564.

(收稿日期:2025－10－30;修回日期:2025－11－10)

patients (58.22%) was significantly higher than that of male patients (24.12%). The age of the patients was mainly 18 - 44 years old (22.27%) and 45 - 64 years old (14.13%). ADE mostly occurred within 30 d after drug administration, with the overall median time to onset was 1 d, and the median time to onset for severe ADE was 10.5 d. Based on the system organ classification (SOC) level, positive signals included psychiatric disorders, various nervous system disorders, and gastrointestinal system disorders, among which the signal of psychiatric disorders was the strongest. Based on the preferred term (PT) level, a total of 74 ADE positive signals were detected, involving 13 SOCs. PT was mostly concentrated in the SOC of psychiatric disorders, and the strongest signal was the middle - of - the night. Only seven ADE reports were related to children, and the potential interaction risks between pitolisant and modafinil, amphetamine / dexamphetamine and sodium hydroxybutyrate were detected. **Conclusion** The overall safety of pitolisant is high, but attention should be paid to its psychiatric adverse reactions. There are few studies on the safety of children and drug combination, so it is necessary to use drugs cautiously and strengthen clinical monitoring.

Key words: pitolisant; adverse drug event; signal detection; FAERS; children; drug - drug interaction

发作性睡病是一种以日间过度思睡(EDS)、猝倒、快速眼动期睡眠失调等为特征的慢性神经系统罕见病[1],已被我国纳入《第二批罕见病目录》,其发病机制主要与调节睡眠-觉醒的下丘脑泌素/食欲素神经元缺失有关。此外,大脑结节乳头核分泌的组胺同样参与促觉醒作用[2]。替洛利生属非咪唑类组胺受体拮抗剂/反向激动剂,通过选择性阻断H_3受体[3],升高内源性组胺及乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺等其他兴奋性神经递质水平[4],从而显著改善患者的发作性睡病症状。药物临床试验证明,替洛利生具备良好的有效性与安全性[5-6],于2019年和2020年分别被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗成人发作性睡病患者的EDS或猝倒症状[4]。中国指南推荐替洛利生可作为治疗EDS的首选药物和治疗猝倒的常用药物(Ⅰ级推荐,A级证据),并于2024年被国家药品监督管理局批准用于治疗发作性睡病青少年和6岁及以上的儿童。基于FDA不良事件报告系统(FAERS)的信号检测,已有文献从潜在风险信号、亚组差异性、药物间对比等评价替洛利生安全性[7-9],但真实世界中有关儿童[10]及联合用药信息相对匮乏。为此,本研究中创新地从儿童特殊人群、药物-药物相互作用(DDI)风险等多维度初步挖掘潜在药品不良事件(ADE),以期为临床安全用药及监护重点提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据提取及处理

从FDA官网(https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html)下载FAERS 2016第1季度至2024第4季度的原始数据。由于自发呈报数据库中存在重复或已被撤回、删除的报告,严格按FDA官网指导文件进行数据处理。以通用名"Pitolisant"及商品名"Wakix"作为检索词,查询以替洛利生为首要怀疑药物的ADE报告。使用监管活动医学词典(MedDRA)27.1版对ADE报告中的名称进行规范性编码。

1.2 信号筛选

筛选流程:替洛利生相关ADE阳性信号筛选流程见图1。

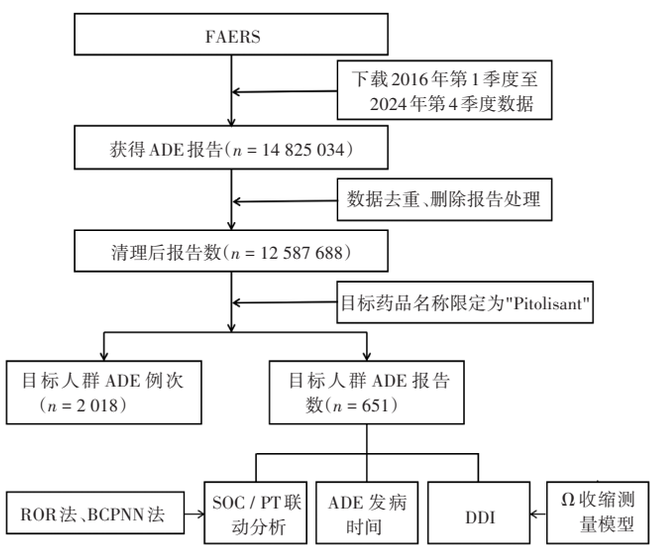


图1 替洛利生相关阳性信号筛选流程

Fig. 1 Screening process of pitolisan - related positive signals

比例失衡法:基于比例失衡法列表(见表1),采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法联合挖掘替洛利生的ADE信号,这两种方法分别属于频率法和贝叶斯法,联合使用可减少单一算法带来的结果偏倚或假阳性。ADE同时满足两种算法的规定标准时[ROR,$n \geqslant 3$且95%置信区间(CI)下限>1;BCPNN,可信区间下限$IC - 2SD > 0$],则视为生成1个有效信号[11]。信号越强,目标药物与目标ADE的相关性越大。

Ω收缩测量模型:采用Ω收缩测量模型检测潜在DDI信号。该模型主要解决当DDI的ADE预期报告率较

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis

类别	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	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

低时，数据间易产生虚假关联的问题，可视为一种监测自发呈报系统中DDI最保守的算法。将Ω收缩测量值95%*CI*下限（Ω_{025}）的近似值 > 0作为DDI信号检测阈值[12-13]。

1.3 替洛利生相关 ADE 的发病时间（TTO）数据处理

首先排除时间不准确或缺失的数据，以及替洛利生相关ADE的TTO早于治疗开始时间的报告。以开始用药日期（START_DT）与患者首次发生ADE日期（EVENT_DT）之间的时间间隔计为相关ADE的TTO[14]。基于严重程度（非严重，严重）、性别（男性，女性）、年龄（<18岁，18~44岁，45~64岁，≥65岁）亚组，从中位发病时间及四分位数间距（IQR）对替洛利生TTO进行评估。

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共检索到以替洛利生为首要怀疑药物的ADE报告651例，其中发作性睡病为替洛利生的主要适应证。患者中（信息完整者，下同），女性构成比（58.22%）显著高于男性（24.12%）；年龄主要集中在18~44岁（22.27%）和45~64岁（14.13%）；2022年上报构成比最高（49.92%）；上报的主要人群为消费者（73.89%），其次为医师及药师；上报国家中，美国上报例数最多（622例，95.55%）；临床严重结局中其他严重的重要医疗事件比例相对较高，为8.76%。详见表2。

表2 替洛利生相关ADE的报告基本信息（n = 651）

Tab. 2 Basic information of pitolisant - related ADE reports (n = 651)

项目		例数/构成比(%)	项目		例数/构成比(%)
性别	男	157/24.12	上报国家	美国	622/95.55
	女	379/58.22		法国	17/2.61
	未知	115/17.67		英国	2/0.31
年龄	<18岁	7/1.08		加拿大	1/0.15
	18~44岁	145/22.27		瑞典	1/0.15
	45~64岁	92/14.13		未知	8/1.23
	≥65岁	16/2.46	临床结局	危及生命	7/1.08
	未知	391/60.06		住院或住院时间延长	27/4.15
报告年份	2019年	7/1.08		残疾	5/0.77
	2020年	106/16.28		死亡	1/0.15
	2021年	79/12.14		先天性畸形	0/0.00
	2022年	325/49.92		其他严重的重要医疗事件	57/8.76
	2023年	57/8.76		非严重结局	570/87.56
	2024年	77/11.83	适应证（前5）	发作性睡病	380/58.37
上报者	消费者	481/73.89		嗜睡	24/3.69
	医师	97/14.90		睡眠过度	14/2.15
	药师	69/10.60		疲劳	4/0.61
	其他健康专业人员	1/0.15		猝倒症、发作性睡病	3/0.46
	未知	3/0.46			

2.2 ADE 发病时间

排除未知信息，含替洛利生相关ADE的TTO报告共125例。TTO主要集中在用药后30 d内（106例，84.80%），药物无效、头痛、失眠、恶心、焦虑等ADE发生较常见（见图2）。随后呈下降趋势，治疗1年后仍有发生。替洛利生整体中位TTO为1 d，IQR为0~13 d。根据性别、严重程度、年龄特征分类，统计TTO中位值及IQR见图3。

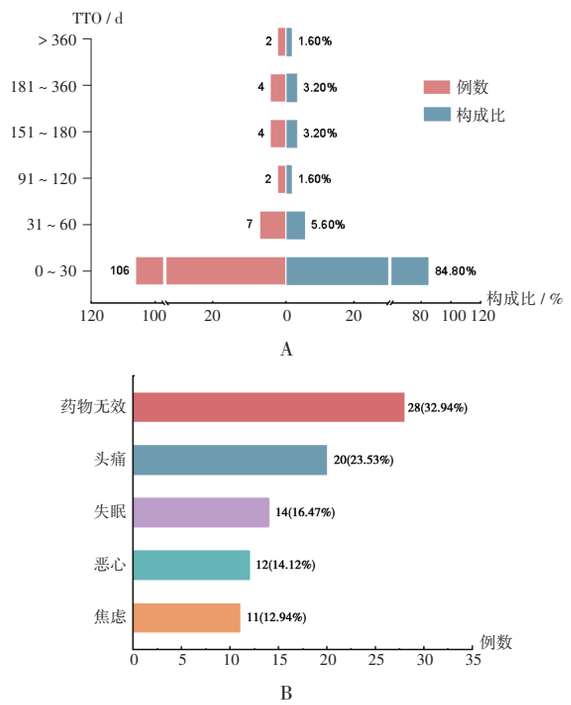


图2 替洛利生诱导ADE的TTO分布（A）及用药30 d内发生例数排名前5的ADE（B）

Fig. 2 TTO distribution of ADE induced by pitolisant (A) and top 5 ADEs by number of cases within 30 d of drug use (B)

2.3 SOC / PT 联动分析

基于SOC层级信号检测结果：替洛利生ADE累计SOC 24类。通过比例失衡法筛选出3个SOC层级阳性信号，包括精神病类（n = 468，*ROR* = 5.42，*IC* - *2SD* = 1.98）、各类神经系统疾病（n = 309，*ROR* = 2.17，*IC* - *2SD* = 0.81）、胃肠系统疾病（n = 207，*ROR* = 1.28，*IC* - *2SD* = 0.11）。其中精神病类信号最强。详见图4。

基于PT层级信号检测结果：从651份报告中提取454例PT（1份ADE报告可能涉及多个PT发生），经ROR、BCPNN法联合挖掘出74个ADE阳性信号，累及SOC 13类。报告例数排名前30的PT见表3。其中5个信号未被药品说明书收录。排除药物适应证及用药错误等后，精神病类PT占比最高（33.01%）。

药品说明书暂未收载的潜在风险信号：筛选排除与产品质量、使用问题、药物疗效等相关信号后，文献及FDA药品说明书中未收载的替洛利生潜在风险信号

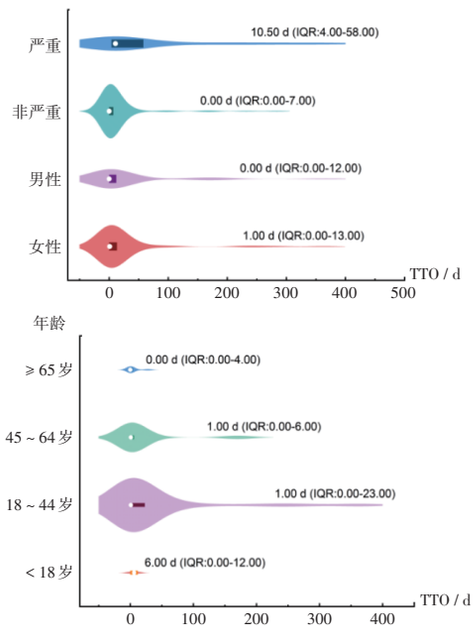


图 3　严重程度、性别、不同年龄层 ADE 的 TTO

Fig. 3　TTO of ADE by severity, gender, and different age groups

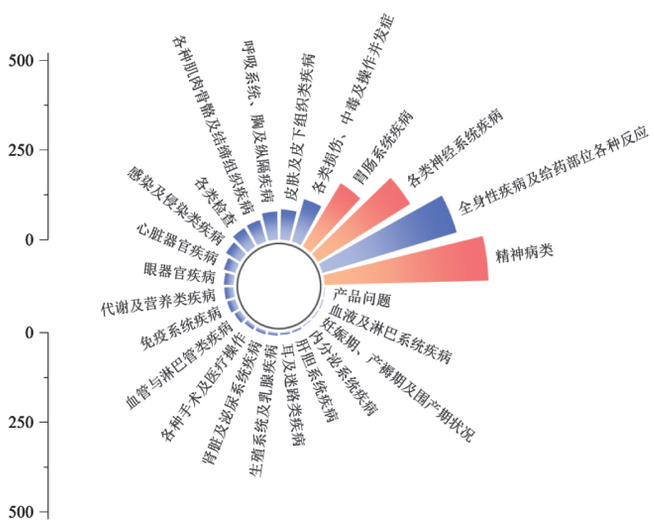


图 4　替洛利生相关 ADE 的 SOC 分布

Fig. 4　Distribution of SOC of pitolisant – related ADE

共 11 个，由于报告例数较少，未进入前 30。其中梦游症、精力增加及睡惊症信号强度较强。详见表 4。

2.4　儿童相关 ADE 案例剖析

从 FAERS 中仅挖掘出 7 例儿童相关的替洛利生 ADE 报告，有 4 例呈临床严重结局。虽大部分 PT 为非阳性信号，鉴于儿童用药资源的稀缺性，本研究将进一步分析。2019 年为首个上报儿童 ADE 的年份，后持续 5 年极少数上报。报告中患儿最小年龄仅 1 岁，出现焦虑、恶心，戒断综合征，睡眠质量差等症状。其次为 1 例 2 岁患儿表现出言语发育障碍，异常行为；剩余报告患儿年龄均在 12 岁及以上。PT 及临床结局见表 5。

2.5　替洛利生 DDI 信号检测初步研究

根据 Ω 收缩测量模型检测阳性信号分析 DDI，以 $\Omega_{025} > 0$ 为标准检索出 PT 层级 DDI 信号共 9 个，与 3 种药物（莫达非尼、苯丙胺 / 右苯丙胺、羟丁酸钠）联合可能有潜在 DDI 风险。排除药物漏用相关 PT，替洛利生联合莫达非尼患者出现一系列牙齿疾病症状；联合苯丙胺 / 右苯丙胺出现胸痛、皮疹；联合羟丁酸钠出现夜尿症、中间易醒型失眠；其中羟丁酸钠为联合治疗发作性睡病出现 ADE 例次最多的药物。结果见表 6。

表 3　替洛利生 ADE 报告例数排名前 30 的 PT

Tab. 3　Top 30 PT by number of cases of pitolisant ADE reports

SOC	PT	报告例数	*ROR*(95%*CI*)	*IC*(*IC* – 2*SD*)	药品说明书是否收载
精神病类	失眠	97	12.63(10.30,15.49)	3.59(3.14)	是
	焦虑	62	7.26(5.64,9.35)	2.82(2.32)	是
	抑郁	24	3.85(2.57,5.76)	1.93(1.20)	是
	中间易醒型失眠	20	38.22(24.60,59.40)	5.24(3.15)	是
	易激惹	17	9.93(6.16,16.02)	3.30(2.04)	是
	睡眠障碍	15	6.41(3.85,10.65)	2.67(1.53)	是
	心境抑郁	15	8.94(5.38,14.86)	3.15(1.85)	是
	异常做梦	14	24.51(14.48,41.47)	4.60(2.50)	是
	睡眠质量差	11	15.67(8.66,28.35)	3.96(1.98)	是
各类神经系统疾病	头痛	99	5.13(4.20,6.28)	2.30(1.95)	是
	嗜睡	41	6.74(4.95,9.18)	2.73(2.10)	是
	头晕	25	1.66(1.12,2.46)	0.72(0.11)	是
	猝倒症	17	340.36(210.24,551.03)	8.37(3.41)	是
	偏头痛	13	4.12(2.39,7.11)	2.03(0.97)	是
	震颤	13	2.71(1.57,4.68)	1.43(0.49)	是
全身性疾病及给药部位各种反应	药物无效	106	2.31(1.90,2.81)	1.17(0.86)	否
	疲劳	52	1.98(1.50,2.61)	0.97(0.54)	是
	无法评估的事件	28	11.38(7.83,16.52)	3.49(2.51)	否
	DDI	22	4.66(3.06,7.09)	2.21(1.39)	是
	感受异常	19	2.53(1.61,3.98)	1.33(0.58)	是
	治疗产品效果下降	16	5.03(3.08,8.23)	2.32(1.31)	否
	胸痛	14	2.80(1.66,4.74)	1.48(0.57)	是
	治疗产品效果不全	11	2.32(1.28,4.20)	1.21(0.23)	否
胃肠系统疾病	恶心	74	3.11(2.47,3.93)	1.60(1.22)	是
	消化不良	12	4.18(2.37,7.37)	2.06(0.94)	是
各类损伤、中毒及操作并发症	产品漏用问题	41	2.08(1.53,2.83)	1.04(0.55)	否
心脏器官疾病	心悸	15	4.31(2.59,7.16)	2.10(1.11)	是
免疫系统疾病	超敏反应	14	2.28(1.35,3.85)	1.18(0.32)	是
各类检查	体质量增加	14	2.03(1.20,3.43)	1.01(0.17)	是
皮肤及皮下组织类疾病	多汗	11	2.91(1.61,5.25)	1.53(0.49)	是

3　讨论

3.1　人口学特征分析

本研究中发现替洛利生治疗过程中女性可能更易发生 ADE。由于上报国家以美国为主，不能排除报告地域、种族、遗传因素等对这一结果的影响。因此，流行病学性别特征仍需进一步深入分析。年龄分布方面，18 ~

表4 药品说明书未收载的风险信号统计

Tab. 4 Statistics of risk signals not listed in drug instructions

SOC	PT	报告例数	*ROR*(95%*CI*)	*IC*(*IC*-2*SD*)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	流涕	10	4.44(2.39,8.27)	2.15(0.88)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	口咽疼痛	8	2.58(1.29,5.17)	1.36(0.17)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	鼻充血	7	3.63(1.73,7.63)	1.86(0.43)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	喷嚏	6	8.08(3.63,18.02)	3.01(0.91)
精神病类	梦游症	5	27.74(11.52,66.75)	4.79(1.16)
精神病类	精神病性障碍	5	6.42(2.67,15.45)	2.68(0.57)
全身性疾病及给药部位各种反应	精力增加	4	21.44(8.03,57.21)	4.42(0.78)
全身性疾病及给药部位各种反应	哭	4	4.25(1.60,11.35)	2.09(0.07)
各类神经系统疾病	脑雾	4	9.77(3.66,26.05)	3.28(0.53)
精神病类	睡惊症	3	19.96(6.43,61.98)	4.32(0.35)
全身性疾病及给药部位各种反应	异物感	3	11.46(3.69,35.58)	3.52(0.22)

表5 7例儿童相关ADE信息

Fig. 5 Information of seven cases of ADE reports related to children

上报年份	年龄(岁)	PT	是否严重(临床结局)
2019	12	攻击性,行为障碍	是(其他严重的重要医疗事件)
2020	17	关节痛,背痛,骨骼肌肉疼痛,肌痛,疼痛,肢体疼痛	否
2020	17	复视,头痛,视物模糊,超说明书使用	是(残疾)
2021	2	言语发育障碍,异常行为	是(其他严重的重要医疗事件)
2022	17	疲劳,失眠	否
2022	16	药物无效	否
2023	1	焦虑,恶心,戒断综合征,睡眠质量差,生活质量下降,无力支付医药	是(其他严重的重要医疗事件)

表6 替洛利生联合用药DDI阳性信号(PT层级)

Tab. 6 DDI positive signals of the drug combination of pitolisant (PT level)

伴随药物	联合用药ADE例次	PT	Ω(Ω_{025})
莫达非尼	25	脆性齿	2.32(0.32)
		牙齿变色	2.32(0.32)
		牙齿感觉过敏	2.31(0.31)
苯丙胺/右苯丙胺	47	胸痛	2.25(0.62)
		皮疹	2.02(0.38)
羟丁酸钠	254	夜尿症	2.02(0.75)
		中间易醒型失眠	1.27(0.37)

44岁患者最多,这与疾病发作年龄的“双高峰”分布一致。第一次发病高峰位于青春期,但18岁以下的ADE信息较少,这可能由于儿童疾病诊断易延迟[15]或上报未知年龄较多导致的。替洛利生提示有必要加强对严重ADE的监测。

3.2 ADE的TTO关联性分析

在药物安全性评估中,分析首次给药与ADE发病之间的时间关系,有利于识别ADE风险时间窗,可提前做好预防措施或早期诊断ADE的发生[10]。结果显示,ADE发生频率于用药后30 d内最高,且随着服用时间推移而降低,这与之前研究结果一致[16]。整体中位TTO为治疗的第1天,受性别因素的影响较小。基于年龄亚组,<18岁儿童中位TTO为6 d,明显高于其他年龄组。考虑儿童数据量较少可能存在偏倚,结果仅作为参考信息,因此,需进一步关注儿童TTO,有助于预防儿童相关ADE。此外,本研究中发现严重ADE中位TTO为10.5 d,提示早期出现非严重ADE时应及时采取干预措施。

3.3 SOC/PT联动分析

本研究中采用ROR法和BCPNN法分别从SOC及PT层级挖掘替洛利生相关ADE阳性信号。基于SOC层级的风险信号与VigiBase®数据库研究结果吻合[8],其中最显著的SOC信号为精神病类,尤其对患者睡眠质量有明显影响,这主要与替洛利生拮抗H_3受体,增加大脑释放组胺及其他神经递质有关。

PT层级风险信号与药品说明书及文献基本一致[9],验证了该方法的可行性。信号较强的PT多集中在精神病类中,其中睡眠紊乱为易频发的ADE。其次可能诱发情感障碍,甚至会引起双相障碍的发生,因此,治疗期间应重点关注患者的情绪变化及精神状态。药物无效为发生频数最多的PT信号。既往药物临床试验数据表示因缺乏疗效而终止治疗的案例较多[17],可能存在以下原因:1)替洛利生主要通过影响神经递质水平间接改善疾病症状,对于受损的下丘脑食欲素神经元无明显作用,导致不能根治疾病,需长期服用;2)此药物采取向上滴定方案决定合适剂量[1],药品说明书中表示常规需要3~8周的时间方能达到理想效果,如遇剂量不足或调整不当则可能引起病情控制欠佳;3)与患者基因水平与个体差异、用药依从性、外界因素干扰相关。虽然药物无效目前未被规定划入不良反应中,但属于药物警戒范畴,仍值得关注。此外,心脏器官疾病中PT信号仅出现心悸,备受关注的QT间期延长[17]未达到信号阈值,说明数据库存在一定局限性,需警惕心脏相关风险,特别是患有心脏基础疾病人群。

3.4 儿童相关ADE案例剖析

本研究中侧重从儿童维度分析特殊人群中替洛利生的安全性。2例小于6岁的患儿,由于信息不全,服用剂量尚不明确。因无联合用药情况,可能是单一使用替洛利生后引起的严重ADE。PT多属于精神病类,但有1例1岁患儿出现戒断综合征值得关注。既往研究表明,与其他精神类药物相比,替洛利生不会兴奋伏隔核释放多巴胺,引起滥用及戒断症状的可能性较低[18-20],且获得信息未提及过。此外,还筛选出1例成年女性患者有戒断综合征。鉴于未达到信号标准,替洛利生能否引起戒断综合征应持续关注。因此,真实世界中需加强监测患

者减量或治疗终止情况，警惕出现滥用药物的风险。

由于6岁以下的儿童处于大脑神经认知发育的关键阶段[21]，针对婴幼儿和儿童早期临床用药需谨慎。其余6岁以上患儿上报的ADE与成人大部分相似。值得注意，17岁患儿致残的这例严重ADE报告，虽未找到具体致残部位、原因等信息，但发现患儿进行了替洛利生和哌甲酯联合用药，其中哌甲酯治疗发作性睡病属于超药品说明书用药[22]。数据显示替洛利生还未出现眼器官疾病相关信号，可能是由哌甲酯所导致[23]。考虑服用替洛利生的儿童人群风险信息量较少，对于超药品说明书、联合用药治疗应更加谨防不良反应的发生，避免造成严重性损伤。

3.5 替洛利生 DDI 风险初评

目前关于替洛利生DDI的研究主要围绕影响肝药酶代谢途径、受体作用机制及联用延长QT间期药物来展开分析[9,24]。本研究中利用Ω收缩测量模型初步挖掘数据库中替洛利生的DDI信号，结果显示，替洛利生与莫达非尼、苯丙胺/右苯丙胺、羟丁酸钠存在DDI风险。以上3种均是临床常见用于治疗发作性睡病的中枢神经系统兴奋药物[16]，虽有协同增效的作用，但可能会增加不良反应风险。因此，临床需警惕同适应证药物的联用。通过借助DrugBank 6.0查询上述药物间作用[25]，仅发现联合莫达非尼时可引起替洛利生血清浓度降低，这与莫达非尼为肝药酶CYP3A4诱导剂且替洛利生为此酶底物有关[26]。基于PT层级的DDI信号中，1例30岁的女性患者联用替洛利生与莫达非尼引发牙齿病变，可能与两种药物均能诱发口干症相关[27]。口干症典型特征为唾液腺功能减退引起唾液分泌减少，牙齿缺少唾液保护作用后易呈现进行性龋坏[28-29]。考虑用药环境的复杂性及患者个体差异，以上仅作为初步研究，其因果关系仍需进一步分析验证。

3.6 研究局限性

本研究局限性包括：1）替洛利生上报人员中非专业人员占比较大，可能存在数据不规范、迟报或错报，从而引入偏倚；2）数据主要来源于美国，缺乏中国及其他国家的数据，可能受到种族、地域等因素的影响，限制了研究结果的适用性；3）ROR法与BCPNN法虽能检出统计学上的相关性，但无法确定因果关系，需进一步研究；4）儿童患者群体的样本量较少，无法进行多维度分析，可能遗漏重要的风险信号。

3.7 小结

本研究基于FAERS，采用ROR法和BCPNN法对替洛利生上市后ADE信号进行了挖掘与分析，SOC及PT层级的风险信号与既往研究及药品说明书保持高度一致。药品说明书中未提及的潜在ADE信号、DDI信号可为临床安全用药提供重要信息。鉴于儿童患者群体相关数据量较少，后续研究应持续关注此类特殊人群用药情况。关于新发现的戒断综合征ADE，替洛利生是否能引起该症状还有待验证，说明仍有必要加强监测治疗终止情况。本研究从儿童及联合用药维度补充验证了替洛利生安全性，可为真实世界治疗用药及重点监护提供参考。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国发作性睡病诊断与治疗指南(2022版)[J]. 中华神经科杂志，2022，55(5)：406-420.
[2] SULAMAN BA，WANG S，TYAN J，et al. Neuro-orchestration of sleep and wakefulness[J]. Nat Neurosci，2023，26(2)：196-212.
[3] GUEVARRA JT，HIENSCH R，VARGA AW，et al. Pitolisant to Treat Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Adults with Narcolepsy：Rationale and Clinical Utility [J]. Nat Sci Sleep，2020，12：709-719.
[4] 张益萌，程岳阳，刘艳慧，等. 替洛利生治疗中国发作性睡病患者有效性及安全性的研究[J]. 中风与神经疾病杂志，2024，41(3)：202-208.
[5] SZAKACS Z，DAUVILLIERS Y，MIKHAYLOV V，et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy：a randomised，double-blind，placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol，2017，16(3)：200-207.
[6] DAUVILLIERS Y，LECENDREUX M，LAMMERS GJ，et al. Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy：a double-blind，randomised，placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol，2023，22(4)：303-311.
[7] ZHOU XD，CHEN J，XU BT，et al. Evaluation of pitolisant，sodium oxybate，solriamfetol，and modafinil for the management of narcolepsy：a retrospective analysis of the FAERS database[J]. Front Pharmacol，2024，15：1415918.
[8] MONTASTRUC JL. Safety of pitolisant：a study in the WHO international pharmacovigilance database [J]. Eur J Clin Pharmacol，2023，79(4)：569-570.
[9] JIANG C，QIAN J，JIANG X，et al. Is pitolisant safe for clinical use? A retrospective pharmacovigilance study focus on the post-marketing safety[J]. Pharmacol Res Perspect，2024，12(1)：e1161.
[10] LEROY F，DAUXOIS JY，THÉOPHILE H，et al. Estimating time-to-onset of adverse drug reactions from spontaneous reporting databases[J]. BMC Med Res Methodol，2014，14：17.
[11] 马 攀，龚 莉，张 妮，等. 基于FDA不良事件数据库对洛匹那韦/利托那韦安全信号的检测与分析[J]. 中国现代应用药学，2020，37(4)：406-413.
[12] 关 瑜，李 雷，朱 旭，等. 基于自发呈报系统的联合用药不良反应信号检测方法研究进展[J]. 中国药物评价，2022，39(6)：489-495.
[13] NOGUCHI Y，TACHI T，TERAMACHI H. Comparison of Signal Detection Algorithms Based on Frequency Statistical Model for Drug-Drug Interaction Using Spontaneous Reporting Systems[J]. Pharm Res，2020，37(5)：86.

中图分类号:R95　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)24－0032－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.24.006

高警示药品管理模式构建*

丁　宏[1],吕勋国[2],张晓庆[3],王先利[1,4],宁俊红[4△]

(1. 复旦大学附属妇产科医院,上海　200090;　2. 上海曲阳医院,上海　200092;　3. 中国福利会国际和平妇幼保健院,上海　200030;　4. 复旦大学附属妇产科医院长三角一体化示范区青浦分院,上海　201713)

摘要:目的　探讨医疗机构药房、直销患者(DTP)药房和"双通道"药房高警示药品的药事管理新模式。**方法**　参考《中国高警示药品推荐目录(2019版)》,结合美国医疗机构评审国际联合委员会(JCI)与美国医疗信息与管理系统学会(HIMSS)的标准及国际国内药事管理的实践经验与文献资料,系统分析高警示药品在临床应用中的错误节点,进而构筑一个全面的管理框架。**结果与结论**　错误节点涉及管理意识淡漠、宣教培训不到位等问题,医师开具处方和药师调剂环节,患者、电子处方流转、DTP药房、"双通道"药店等方面。据此建立的框架涵盖了组织架构、制度设定、高警示药品目录编写、统一标识体系、专门区域储存管理、处方开具与审核、调配使用、监控反馈机制,以及不良事件的上报处理等关键管理步骤。通过对高警示药品使用流程中潜在失误点的强化与规范管理,所提出的措施紧密贴合高警示药品药事管理实务及临床一线需求,有效降低用药风险,减轻因用药不当导致的伤害,显著提升用药安全性,为维护患者健康安全提供有力保障。

关键词:高警示药品;药房管理;用药安全;药事管理

*基金项目:上海市药学会上海市青年药学人才能力提升项目[沪药会字〔2023〕04号];上海市青浦区卫生健康委员会科研课题[QWJ2024－32]。

第一作者:丁宏,男,大学本科,药师,研究方向为药品供应与调配,(电子信箱)dinghong1603@fckyy.org.cn。

△通信作者:宁俊红,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学、药事管理,(电子信箱)451765350@qq.com。

[14] ZOU F, CUI Z, LOU S, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real－world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1338902.

[15] BASSETTI C, ADAMANTIDIS A, BURDAKOV D, et al. Narcolepsy－clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(9): 519－539.

[16] DAUVILLIERS Y, ARNULF I, SZAKACS Z, et al. Long－term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony Ⅲ Study[J]. Sleep, 2019, 42(11): 252174.

[17] CALIK MW. Update on the treatment of narcolepsy: clinical efficacy of pitolisant[J]. Nat Sci Sleep, 2017, 9: 127－133.

[18] SETNIK B, MCDONNELL M, MILLS C, et al. Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H3－receptor antagonist / inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy[J]. Sleep, 2020, 43(4): zsz252.

[19] TAN B, BROWNE CJ, NÖBAUER T, et al. Drugs of abuse hijack a mesolimbic pathway that processes homeostatic need[J]. Science, 2024, 384(6693): eadk6742.

[20] LAMB YN. Pitolisant: A Review in Narcolepsy with or without Cataplexy[J]. CNS Drugs, 2020, 34(2): 207－218.

[21] BONDI BC, TASSONE VK, BUCSEA O, et al. A Systematic Review of Neurodevelopmental Assessments in Infancy and Early Childhood: Developing a Conceptual Framework, Repository of Measures, and Clinical Recommendations[J]. Neuropsychol Rev, 2025, 35(2): 337－353.

[22] TRILLER A, PIZZA F, LECENDREUX M, et al. Real－world treatment of pediatric narcolepsy with pitolisant: A retrospective, multicenter study[J]. Sleep Med, 2023, 103: 62－68.

[23] SOYER J, JEAN－LOUIS J, OSPINA LH, et al. Visual disorders with psychostimulants: A paediatric case report[J]. Paediatr Child Health, 2019, 24(3): 153－155.

[24] LI S, YANG JT. Pitolisant for treating patients with narcolepsy[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(2): 79－84.

[25] KNOX C, WILSON M, KLINGER CM, et al. DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(D1): D1265－D1275.

[26] SYED YY. Pitolisant: First Global Approval[J]. Drugs, 2016, 76(13): 1313－1318.

[27] ZHAN S, YE H, LI N, et al. Comparative Efficacy and Safety of Multiple Wake－Promoting Agents for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy: A Network Meta－Analysis[J]. Nat Sci Sleep, 2023, 15: 217－230.

[28] MIZUTANI S, EKUNI D, TOMOFUJI T, et al. Relationship between xerostomia and gingival condition in young adults[J]. J Periodontal Res, 2015, 50(1): 74－79.

[29] MATHEWS SA, KURIEN BT, SCOFIELD RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome[J]. J Dent Res, 2008, 87(4): 308－318.

(收稿日期:2025－10－18;修回日期:2025－11－19)