

报告比值比法挖掘富马酸替诺福韦二吡呋酯不良反应信号

王宇^{1*}, 饶友义¹, 郭军², 余江平^{1#} (1. 绵阳市中心医院药剂科, 四川绵阳 621000; 2. 绵阳市中心医院儿科, 四川绵阳 621000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4515-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.16

摘要 目的:通过对富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)不良反应进行分析及信号挖掘,为临床合理用药提供参考。方法:对美国不良事件报告系统(AERS)2013年第三季度至2014年第二季度收集到的TDF不良反应事件报告进行分析,同时采用报告比值比(ROR)法对信号进行挖掘。结果:TDF的不良反应主要集中于消化系统、肾和泌尿系统、神经系统、皮肤和皮下组织系统、肌肉骨骼和结缔组织等,同时可以影响实验室检查的结果;共挖掘出TDF可疑不良反应危险信号42个,其中6个说明书尚未提及,且其中氨基酸尿不良反应信号强度较强。结论:TDF致消化道功能障碍虽较多,但大多数表现并不严重,其致肾功能损害数量较多,但后果严重;此外,氨基酸尿信号强度较强,且说明书未提及,故值得进一步研究。

关键词 富马酸替诺福韦二吡呋酯;报告比值比法;药品不良反应;信号挖掘

ADR Signals of Tenofovir Disoproxil Fumarate Mined by Reporting Odds Ratio Method

WANG Yu¹, RAO Youyi¹, GUO Jun², YU Jiangping¹ (1. Dept. of Pharmacy, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China; 2. Dept. of Pediatrics, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical rational drug use through analyzing ADR of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and mining warning signals. METHODS: The ADR of TDF in Adverse Event Reporting System (AERS) for the United States, from the third quarter of 2013 to the second quarter of 2014, were analyzed. And the warning signals of adverse drug reactions were mined by Reporting Odds Ratio (ROR) method. RESULTS: The ADR of TDF often involved the system of gastrointestinal, renal, urinary, nervous, skin and subcutaneous tissue, musculoskeletal and connective tissue, etc, the drug could also affect laboratory examination. 42 warning signals by TDF were obtained, 6 of which being not mentioned by the instruction. Among all ADR of TDF, the signal intensity of aminoaciduria was the highest. CONCLUSIONS: TDF-induced digestive tract dysfunction are large in quantities but most of them are not severe; TDF-induced renal function damage are large in quantities and severe.

KEYWORDS Tenofovir disoproxil fumarate; Reporting Odds Ratio method; ADR; Signals mining

药品不良反应(Adverse drug reactions, ADR)信号是指未知的或是目前尚未完全证明的药物与ADR之间可能存在因果关系的报告信息^[1],其意义在于及时、准确地发现危害人类健康的危险药物。ADR信号筛选和发生特点的探寻是药物警戒和药品上市后安全性评价的重要研究内容。药物上市前的研究往往受样本量小、用药疗程和观察时间较短、选取对象等限制,很难发现迟发的、罕见的ADR。因此,通过对上市后药品的监测,尤其是通过ADR数据库发现ADR信号,可以弥补药物临床研究的不足^[2]。

富马酸替诺福韦二吡呋酯(Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)是一种新型核苷酸类逆转录酶抑制剂。美国食品药品监督管理局(FDA)2001年批准其用于人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)感染患者的治疗;后根据临床研究结果,美国FDA于2008年增加了其用于治疗成人慢性乙型肝炎的适应证。TDF于2013年进入我国,临床用于治疗HIV感染;2014年国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准其可用于治疗慢性乙型肝炎。因其在我国上市时间较短,安全性研究相对较少,故本研究拟通过提取分析美国不良事件报告系统

(Adverse Event Reporting System, AERS)的相关数据,对TDF的ADR情况进行分析,为其在我国的临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取AERS 2013年第三季度至2014年第二季度的ADR事件报告。为了保证统计分析有统一的标准,对收集到的报告名称按照药事管理医学用语词典(Medical dictionary for regulatory activities, MedDRA)的首选语(Preferred terms, PT)进行编码^[2-4]。

1.2 数据筛选

排除ADR事件名称不代表实际意义或无法辨认和重复的报告,得到总的ADR报告数2 685 024例。检索Tenofovir, Tenofovir disoproxil, Tenofovir disoproxil fumarate及其商品名VI-READ,得到TDF为首要怀疑药物的报告950例。排除ADR具体表现缺失而无法判读、因果关系存在逻辑上不合理性的报告(如TDF致乙型肝炎)后,得到报告数747例。将收集到的报告按照MedDRA的器官/系统分级(System organ class, SOC)标准^[2-3]进行统计分类,以便准确统计ADR所累及的器官/系统。同时,为了进行ADR信号挖掘,对747例报告进行再次筛选,排除总数小于3例的报告,共得到报告数404例。

1.3 信号挖掘

ADR信号挖掘指应用传统的流行病学和统计学知识,描

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0816-2242469。E-mail:570691906@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0816-2242469。E-mail:yujiangping@126.com

述、分析在一定时间内用药人群中可疑药物使用和效应的分布情况,进而探索两者之间可能存在的关联^[2]。ADR信号挖掘常用方法中包括报告比值比(Reporting odds ratio, ROR)法。最早由荷兰药物警戒中心提出,具有偏倚较少、灵敏度较高的特点^[2-4]。其具体检测原理为:若数据库中某特定药物事件组合明显高于整个数据库的背景频率,就认为产生了一个信号,提示药物与事件之间可能存在相关性^[6]。ROR法计算所需要的四格表见表1。同时有研究提示,单纯从统计学意义来看,ADR信号越强,对评估药物与ADR的相关性提示意义越大,值得进一步研究^[6]。因此,信号检测方法可以对药物及ADR是否相关进行初步描述,可以有效减少ADR信号人工评阅的工作强度并提高准确度。本研究信号挖掘采用ROR法。

表1 ROR法所需要的四格表

Tab 1 Fourfold table of ROR measurement

项目	目标不良事件报告数量	其他不良事件报告数量	合计
TDF	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

1.3.1 ADR信号挖掘 使用ROR法时应同时满足以下条件,则挖掘到的结果可算作一个信号:(1)报告数 ≥ 3 。若不良事件的发生数 < 3 ,对于整个信号存在与否的判断意义不大。(2)ROR的95%置信区间(CI)下限 > 1 。具体的计算公式如下,其中a, b, c, d的意义见表1^[2,4,7]。

$$ROR = \frac{a/b}{c/d} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

$$95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96SE(\ln ROR)}$$

1.3.2 ADR信号强弱的判断^[6,8] 若 $1 < ROR - 1.96SE(\ln ROR) < 50$,提示ADR信号强度较弱,用“+”表示;若 $50 \leq ROR - 1.96SE(\ln ROR) < 1000$,ADR信号强度中等,用“++”表示;若 $ROR - 1.96SE(\ln ROR) \geq 1000$,ADR信号强度较强,用“+++”表示。ADR信号越强越提示药物与ADR之间关联性越强,亟需组织人员开展人工评阅^[6]。

2 结果

2.1 ADR累及器官/系统及临床表现

ADR累及器官/系统及临床表现见表2。由表2可见,ADR累及的器官/系统,包括血液和淋巴系统、消化道在内的23个器官/系统,分布较为广泛。主要集中于消化道、肾和泌尿系统、肌肉骨骼和结缔组织、神经系统、皮肤和皮下组织等,同时可以影响实验室检查的结果;而生殖系统和乳房、血管、呼吸系统、免疫系统、眼等器官/系统发生ADR数量较少。

2.2 ADR信号及其强度

ADR信号及其强度见表3。其中,氨基酸尿的信号强度最大,Fanconi综合征、肾小管疾病及血磷、血肌酐异常信号强度次之。另外5个新的ADR信号强度均较弱。

3 讨论

TDF具有抗病毒作用强、耐药屏障高等特点,其不仅为HIV感染治疗的基本药物,同时有研究显示,对于多重耐药慢性乙型肝炎也具有良好治疗效果,故临床应用日渐广泛^[9]。但由于其进入我国的时间较短,存在安全性研究相对滞后等特点。

本研究针对TDF上市后ADR报告进行分析评估。结果显示,ADR主要集中于消化道、肾和泌尿系统、肌肉骨骼和结缔组织、神经系统、皮肤和皮下组织等,提示在临床用药过程

表2 ADR事件累及器官/系统及临床表现

Tab 2 Organs/systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现	例数	比例, %
实验室检查	肝功能检查异常、甲胎蛋白增加、血肌酐异常、血尿素异常、肌酐清除率下降、尿蛋白/肌酐比值增加、尿蛋白阳性、尿液pH值增加、血白蛋白增加、淋巴细胞减少、尿钾增加、血糖下降、血糖增加、血乳酸增加、血磷降低、血肌酸磷酸激酶增加等	121	16.20
消化功能障碍	食欲下降、腹泻、上腹不适、食管炎、恶心、腹部不适、腹胀、腹痛、恶心、呕吐、胰腺炎等	120	16.06
肾和泌尿系统疾病	肝肾综合征、高磷酸盐尿、尿结晶、Fanconi综合征、血尿、尿液气味异常、肾小管间质性肾炎、肾功能障碍等	90	12.05
肌肉骨骼和结缔组织疾病	肌纤维痛、肌肉疲劳、肌肉损伤、骨密度降低、骨痛、股骨骨折、骨折、牙颌炎、关节损伤、多发性骨折、肌肉骨骼不适、肌肉骨骼疾病、肌肉骨骼疼痛、骨质疏松症、脚踝骨折、关节痛、关节炎、关节病、肌痛等	71	9.50
神经系统障碍	面神经轻瘫、触觉减退、口部触觉减退、偏头痛、多发性神经病、脑梗塞、眩晕、头痛、视力模糊、兴奋、步态障碍、移动性下降、感觉发热等	70	9.37
皮肤和皮下组织疾病	大泡性皮炎、银屑病样皮炎、皮肤干燥、红斑、瘀伤、荨麻疹、汗腺障碍、Stevens-Johnson综合征、皮肤病、皮疹、指甲变色、脱发、指甲损伤等	54	7.23
代谢和营养障碍	腹腔疾病、氨基酸尿、水肿、脱水、低磷血症、低钾血症、代谢性酸中毒、电解质失衡、2型糖尿病、乳酸酸中毒、糖尿病、高氯血症、维生素D下降、低血镁症、血镁增加等	37	4.95
一般障碍和管理场地条件	嗜睡、衰弱、疲劳、局部肿胀、发热、疖等	32	4.28
精神疾病	焦虑、认知障碍、精神混乱、失眠、思维异常、自杀意念、嗜眠症、精神障碍、睡眠质量差、噩梦、紧张、抑郁、精神障碍、易怒等	31	4.15
血管性疾病	肝纤维化、外周冷感、腹膜后血肿、视网膜血管闭塞、高血压等	19	2.54
心脏疾病	呼吸困难、心悸、心包积液、胸部不适、胸部疼痛、心房颤动等	13	1.74
肝胆系统障碍	结节状再生增生、肝硬化、肝囊肿、肝衰竭、肝损伤等	12	1.61
感染	支气管炎、上呼吸道感染、肺炎、脓毒症等	12	1.61
血液和淋巴系统障碍	高胆红素血症、黄疸、贫血、红细胞增多症、中性粒细胞减少症等	10	1.34
免疫系统障碍	嘴唇肿胀、舌肿胀、嘴水肿、脸水肿、血管性水肿等	9	1.20
呼吸系统、胸和纵隔疾病	鼻塞、咳嗽、间质性肺炎、鼻咽炎、鼻窦炎等	9	1.20
肿瘤性、恶性和不明(包括囊肿、息肉)	肝癌、小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺肿瘤、过敏反应、肿瘤等	8	1.07
耳和迷路障碍	耳聋、单侧耳聋、听觉迟钝、鼓膜障碍、耳鸣、耳毒性等	7	0.94
眼部障碍	眼痛、畏光、失明、干眼、青光眼、黑蒙等	6	0.80
生殖系统和乳房疾病	乳房肿胀、勃起功能障碍、乳溢、男性不育等	6	0.80
先天性、家族和遗传疾病	头畸形、线粒体DNA减少、心室发育不全、先天性三尖瓣闭锁等	5	0.67
孕期、产褥期和围产期情况	自发流产、死产	4	0.54
外伤、中毒或手术的并发症	线粒体毒性	1	0.13
合计		747	100

中应当着重关注TDF引起的消化、肾和泌尿、神经、皮肤和皮下组织等器官/系统的ADR。

TDF致消化功能障碍以腹部不适、腹胀、腹痛、恶心、呕吐为主,大多数表现并不严重。相比之下,TDF引起的肾功能损害(如:肝肾综合征、肾小管间质性肾炎、肾功能障碍等)发生数量较多且往往造成严重后果。有研究认为,TDF的肾毒性主要体现为肾小管损害,表现为近曲小管坏死、塌陷,明显的空泡形成和刷状缘萎缩^[10-11],进而可导致糖尿病、低磷血症、氨基酸尿、低钾血症和近曲肾小管性酸中毒等并发症^[12]。而TDF引起的肌肉骨骼和结缔组织疾病,被认为是其肾损害导致的又一并发症。其主要机制为肾小管损害继发的低磷血症,可引起骨骼形成减少和骨质破坏增加^[13-14];但也有其他机制可能

表3 ADR信号及其强度

Tab 3 ADR signal and their intensity

ADR信号名称	信号强度	ADR信号名称	信号强度	ADR信号名称	信号强度
皮肤病	+	自发流产*	+	恶心	+
皮疹	+	头痛	+	胰腺炎	+
荨麻疹	+	肌痛	+	丙氨酸转氨酶增加	+
腹部不适	+	血糖降低	++	天冬氨酸转氨酶增加	+
腹痛	+	体重下降	+	肝酶升高	+
Fanconi综合征	++	骨质疏松症	+	肝衰竭	+
尿液气味异常*	+	血肌酐磷酸酶增加	+	肝功能检查异常	+
肾小管间质肾炎	+	低磷血症	+	血肌酐异常	++
肾功能障碍	+	低钾血症*	+	血肌酐升高	+
肾功能衰竭	+	疲劳	+	氨基酸尿*	+++
急性肾功能衰竭	+	肾小管坏死	+	肌酐清除率下降	++
肾损伤	+	蛋白尿	+	肾结石*	+
肾疼痛*	+	骨密度降低	+	末梢神经区域发冷	+
肾小管疾病	++	骨痛	+	周围神经病变	+

注: *为药品说明书尚未提及的新ADR信号

Note: * not mentioned by the instruction

影响骨骼形成和加重骨质破坏^[15-16]。本研究收集到的ADR中,上述并发症均有涉及。可见,TDF引起的肾功能损害不仅发生数量较多,且其并发症往往可以波及及其他器官。这就提示在临床工作中若遇上述情况,不应盲目对症处理,还应当分析病因,查找疾病的源头。另外,研究显示,TDF小剂量单药治疗时,肾脏-骨骼损害发生较罕见,大多数患者没有临床症状。停药或减小药物剂量后肾功能损害即可恢复,提示药物与事件之间可能存在量效关系^[17]。同时,对于长期使用TDF的HIV患者来讲,一个评分系统可以被用来预测其慢性肾疾病风险的可能性^[18]。

TDF影响实验室检查的结果涉及到肝功能、肾功能、血液系统等相关实验室检查指标,但需要注意的是,ADR中丙氨酸转氨酶增加、天冬氨酸转氨酶增加、肝酶增加、肝功能衰竭等肝功能损伤患者可能与抗病毒治疗效果不佳,导致病毒活跃有关。除此之外,TDF致皮疹目前屡有报道,其可发生于HIV和乙肝患者的治疗过程中。但对于HIV患者来讲,皮疹发生率较高,程度较重^[19-20]。因此在治疗过程中应当特别注意这一点。对于普通患者来讲,因为其可能引起Stevens-Johnson综合征等严重皮疹表现,故皮肤和皮下组织疾病也值得引起重视。

关于TDF孕期用药的问题,有研究发现其在怀孕期间药-时曲线下面积(AUC)可能降低,同时,长期用药者胎盘屏障的通透性可能会增加。研究还显示,标准剂量的TDF似乎适合大多数艾滋病孕妇,但特殊情况除外^[21]。本研究虽然曾经收集到TDF致自发流产、死产的报告(表2),但是其他一些研究显示,其妊娠早期及中期使用后的出生缺陷率可能与自然出生缺陷率相当^[22]。

本研究共筛选出TDF的ADR信号共42个,其中说明书中尚未收录的有6个(表3),提示可能为TDF新的ADR,应当引起临床重视。低磷血症、乳酸性酸中毒、胰腺炎、肝酶升高和肝炎、肌痛和骨软化症、肾功能不全、肾功能衰竭、急性肾功能衰竭、Fanconi综合征、近端肾小管病变、蛋白尿、血肌酐升高、肾小管坏死等表现说明书虽有提及,但其信号强度较弱,是否与TDF相关还需进一步研究。本研究通过对这些可疑ADR事件进行信号挖掘,结果显示,上述ADR的发生明显高于背景药物,提示其可能与TDF存在关联。而皮肤干燥、瘙痒、上腹痛、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、焦虑、失眠、感觉异常、抑郁、头晕、精神障碍、关节痛、肺炎、鼻咽炎、呼吸困难、心悸、贫血、

糖尿病、衰弱、背部疼痛、发冷等症,说明书中虽有报道,但其发生没有明显高于背景药物,提示其与TDF相关性可能较小。

ADR信号强度方面,因氨基酸尿是说明书尚未提及的,同时信号强度较大,故值得进一步研究。另外5个新的ADR信号强度虽然较弱,但由于说明书尚未提及,也应当引起重视。

需要注意的是,本研究未考虑药物相互作用及疾病本身对安全信号的影响。同时,ROR法虽具有灵敏度较高、可消除大量偏倚等优点,但其挖掘到的ADR信号受ADR报告数量的影响较大,且ROR法对联合用药分析能力较弱^[23]。另外,有研究认为,定量信号检测方法产生的ADR信号是基于报告的数量关联而非生物学关联^[1],并不代表药物与ADR之间必然的因果联系,还需要进一步的人工评价和评估加以确定。

参考文献

- [1] 张晓兰,夏佳.浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理[J].药物流行病学杂志,2012,21(2):290.
- [2] 彭媛,王程程,唐利,等.西格列汀上市后致皮肤不良反应的信号挖掘与评价[J].中国药房,2014,25(2):156.
- [3] 彭媛,王程程,唐利,等.西格列汀上市后安全警戒信号的挖掘与评价[J].中国医院药学杂志,2014,34(1):33.
- [4] Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(12):28 124.
- [5] 罗宝章,钱轶峰,叶小飞,等.药物不良反应信号检测方法的现状与展望[J].药学服务与研究,2009,9(4):255.
- [6] 魏志军,程能能,何乐,等.上海市药品不良反应自发呈报数据库定量信号检测系统的建立[J].复旦学报:医学版,2006,33(4):475.
- [7] 兰茜,王胜峰,翟所迪,等.采用报告比值比法挖掘非甾体抗炎药相关肝损伤信号[J].药物不良反应杂志,2014,16(3):143.
- [8] 汤榕,李林贵,孙维红,等.药品不良反应报告常用信号检测方法应用研究[J].中国药房,2012,23(14):1 309.
- [9] 冯淑焕,唐克诚,李谦.替诺福韦酯治疗多重耐药慢性乙型肝炎的回顾性分析[J].中国药房,2015,26(23):3 251.
- [10] Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubule[J]. *Lab Invest*, 2009, 89(5):513.
- [11] Lebrecht D, Venhoff A, Kirschner J, et al. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(3):258.
- [12] 江宇泳,蔡皓东.替诺福韦的肾脏-骨骼毒性及其防治[J].药物不良反应杂志,2014,16(3):163.
- [13] Fabbriani G, de Socio GV, Massarotti M, et al. Adefovir induced hypophosphatemic osteomalacia[J]. *Scand J Infect Dis*, 2011, 43(11/12):990.
- [14] Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, et al. Tenofovir-associated bone density loss[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2010, 6(1):41.
- [15] Girgis CM, Wong T, Ngu MC, et al. Hypophosphataemic osteomalacia in patients on adefovir dipivoxil[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(5):468.
- [16] Baum M. The cellular basis of fanconi syndrome[J]. *Hosp Pract: Off Ed*, 1993, 28(11):137.

环磷腺苷葡胺致不良反应文献分析

洪文英^{1,2*}, 王述蓉^{3#}(1.成都市温江区人民医院临床药理学室,成都 610000;2.西南医科大学药学院,四川 泸州 646000;3.西南医科大学附属医院药学部,四川 泸州 646000)

中图分类号 R969.3;R972⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4518-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.17

摘要 目的:探讨环磷腺苷葡胺致不良反应(ADR)发生的特点、一般规律,为临床安全合理用药提供参考。方法:以“环磷腺苷葡胺”“不良反应”为检索词,检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库,自数据库建库至2016年2月,按纳入与排除标准进行文献筛选,对得到的病例资料进行提取和统计分析。结果:共纳入17篇文献,涉及20例患者,男女比例为1:1;≥60岁患者居多,共有11例(占55.00%);ADR大多在用药30 min内发生(18例,90.00%);14例(70.00%)为联合用药;ADR可累及多个器官/系统,以全身性损害(12例,27.91%)和皮肤及其附件损害(11例,25.58%)最常见,严重者可致过敏性休克(7例)。结论:临床应重视环磷腺苷葡胺引发的ADR,严格按说明书规定用药,并关注其辅料成分,密切防范ADR的发生。

关键词 环磷腺苷葡胺;药品不良反应;文献分析

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Meglumine Adenosine Cyclophosphate

HONG Wenying^{1,2}, WANG Shurong³(1. Chengdu Wenjiang District People's Hospital, Chengdu 610000, China; 2. College of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general regularity of adverse drug reaction (ADR) induced by meglumine adenosine cyclophosphate, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Using "meglumine adenosine cyclophosphate" and "ADR" as keywords, literature were retrieved and analyzed statistically from CJFD, Wanfang database and VIP database according to inclusion and exclusion criteria until Feb.2016. RESULTS: A total of 17 literatures were included, involving 20 patients, with the ratio of male to female was 1:1. Most patients aged more than 60 years, accounting for 55.00% (11 cases); ADRs often occurred within 30 min during medication (18 cases, 90.00%); 14 cases (70.00%) were caused by drug combination; ADRs involved multiple organs/systems, the most common damages were systemic injury (12 cases, 27.91%), skin and its appendants (11 cases, 25.58%), and the most serious were anaphylactic shock (7 cases). CONCLUSIONS: Clinical staffs should pay attention to ADRs induced by meglumine adenosine cyclophosphate, drug use strictly in accordance with package inserts and its ingredients of excipients, and closely monitor and prevent the occurrence of ADRs.

KEYWORDS Meglumine adenosine cyclophosphate; ADR; Literature analysis

环磷腺苷葡胺为非洋地黄类强心剂,具有正性肌力作用,能增强心肌收缩力,改善心肌泵血功能,有扩张血管作用,可降低心肌代谢,保护缺血缺氧的心肌,还改善窦房结P细胞功能,被内科临床广泛应用于心力衰竭、心肌炎、冠状动脉硬化、心肌梗死、心功能不全、中风后遗症、脑动脉硬化、肝脏热缺血、眩晕症、神经性耳聋、白细胞减少症、原发性血小板减少性

紫癜等^[1]。环磷腺苷葡胺作为一种应用广泛的药物,其说明书提示的不良反应有偶见心悸、心慌、头晕等症状,未提及可能发生的其他不良反应。但是近年来,随着环磷腺苷葡胺的广泛应用,该药的不良反应报道逐渐增多,为研究其致药品不良反应(ADR)的规律和特点,本研究对国内近年来关于环磷腺苷葡胺致ADR的报道进行整理、统计和分析,以期为临床安全

- [17] 王桂爽,蔡皓东.阿德福韦酯和替诺福韦相关性肾小管病[J].药物不良反应杂志,2010,12(1):31.
- [18] Scherzer R, Gandhi M, Estrella MM. A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans[J]. *AIDS*, 2014,28(9):1289.
- [19] Lockhart M, Rathbun R, Stephens R, et al. Cutaneous reactions with tenofovir disoproxil fumarate: a report of

- nine cases[J]. *AIDS*, 2007,21(10):1370.
- [20] Jain P. A case of cutaneous reaction with tenofovir disoproxil fumarate[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2013,3(3):254.
- [21] Best B, Burchett S, Li H. Pharmacokinetics of tenofovir during pregnancy and postpartum[J]. *HIV Med*, 2015,16(8):502.
- [22] Tran T. Management of hepatitis B in pregnancy weighing the options [J]. *Cleve Clin J Med*, 2009,76(Suppl 3):S25.
- [23] 王超,叶小飞,钱维,等.药品不良反应信号检测中的关联规则[J].中国药物警戒,2010,7(3):145.

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:028-82720551。E-mail:Hongyepiao0925@126.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0830-3165787。E-mail:wang-shurong@sohu.com

(收稿日期:2016-02-17 修回日期:2016-04-06)
(编辑:晏妮)