奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦的不良事件信号挖掘与分析Δ

蒋婷婷*，张　妮，苏　辉，李艳平，刘　耀#（陆军军医大学大坪医院药剂科，重庆　400042）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）06-0739-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.18

摘　要　目的　挖掘3种抗甲型流感病毒药物（奥司他韦、扎那米韦、玛巴洛沙韦）的不良事件（ADE）信号，为临床安全用药提供参考。**方法**　收集美国FDA不良事件报告系统（FAERS）2004年第1季度至2022年第3季度上报的奥司他韦、扎那米韦、玛巴洛沙韦ADE数据，采用报告比值比（ROR）法进行数据挖掘，评估指定医疗事件（DME），利用《国际医学用语词典》（25.0版）药物ADE术语集中的系统器官分类（SOC）进行分类统计。**结果**　分别检索到奥司他韦、扎那米韦、玛巴洛沙韦ADE报告12 636、1 749、1 283例，分别累及26、16、17个SOC。奥司他韦与睡惊症、异常行为、幻觉、谵妄的关联性较强；扎那米韦涉及的异常行为、谵妄、语无伦次、意识状态改变信号强度突出；玛巴洛沙韦与缺血性结肠炎、出血性膀胱炎、多形性红斑、黑便的关联性较强。3种药物的DME均检出多形性红斑，且信号较强。**结论**　临床应用奥司他韦等3种药物时，除关注常见ADE外，还应加强关注药品说明书中未提及的ADE。对于奥司他韦应警惕急性肾损伤、暴发性肝炎，定期监测患者的肝肾功能；对于扎那米韦应警惕与呼吸系统相关的ADE，包括急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭，并密切关注患者的呼吸状况；对于玛巴洛沙韦应警惕多形性红斑、横纹肌溶解等ADE。

关键词　抗甲型流感病毒药物；奥司他韦；扎那米韦；玛巴洛沙韦；信号挖掘；不良事件

Signal mining and analysis of adverse events of oseltamivir, zanamivir and baloxavir marboxil

JIANG Tingting, ZHANG Ni, SU Hui, LI Yanping, LIU Yao (Department of Pharmacy, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for safe drug use in clinic by mining the adverse drug events (ADE) of 3 kinds of anti-influenza A virus drugs (oseltamivir, zanamivir, baloxavir marboxil). **METHODS** The ADE data of oseltamivir, zanamivir and baloxavir marboxil were collected from the FDA adverse event reporting system (FAERS) between the first quarter in 2004 and the third quarter in 2022, and mined by using reporting odds ratio (ROR) method. The designated medical events (DME) were estimated. The system organ class (SOC) in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, version 25.0) was used for the classification and statistics of drug ADE terminology. **RESULTS** A total of 12 636, 1 749 and 1 283 ADE reports were retrieved for oseltamivir, zanamivir and baloxavir marboxil, involving 26, 16 and 17 SOCs, respectively. Oseltamivir was strongly associated with sleep terror, abnormal behavior, hallucination and delirium. Zanamivir was implicated in abnormal behavior, delirium, incoherence, and altered state of consciousness with prominent signal intensity. Baloxavir marboxil was strongly associated with ischemic colitis, hemorrhagic cystitis, erythema multiforme and melaena. Erythema multiform was detected in the DME of three drugs with strong signals. **CONCLUSIONS** When clinically administering the three drugs, it is crucial to pay close attention to both common adverse reactions and those ADEs that are not explicitly mentioned in the drug instructions. For oseltamivir, clinicians should exercise caution due to the potential risk of acute kidney injury and fulminant hepatitis, necessitating regular monitoring of the patient's liver and kidney function. When prescribing zanamivir, caution should be exercised due to ADEs related to the respiratory system, including acute respiratory distress syndrome and respiratory failure, necessitating close monitoring of the patient's respiratory status. Similarly, for baloxavir marboxil, clinicians should be vigilant for potential ADEs such as erythema multiforme and rhabdomyolysis.

KEYWORDS　anti-influenza A virus drug; oseltamivir; zanamivir; baloxavir marboxil; signal mining; adverse drug event

甲型流感病毒是流行性感冒的主要病原体之一，其传播速度快、传染性强，每年约7亿人感染，导致近60万人死亡，已成为人类面临的重大公共卫生问题[1]。目前，甲型流感病毒的治疗主要以抗病毒为主，国内常用的抗甲型流感病毒药物主要分为两类：第一类是神经氨酸酶抑制剂，如奥司他韦、扎那米韦，该类药物可通过选择性结合神经氨酸酶而阻止病毒释放，是治疗甲型流感病毒的首选药物[2]；第二类是RNA聚合酶抑制剂，如玛巴洛沙韦，该药于2021年在我国批准上市，主要作用于病毒的RNA聚合酶，可抑制病毒复制[3-4]。药物的安全性评价是一个持续的过程，虽然奥司他韦、扎那米韦在我国

Δ **基金项目**　重庆市技术创新与应用发展专项重点项目（No. CSTC2021jscx-gksb-N0013）；重庆市中青年医学高端人才项目

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：医院药学、药物警戒。E-mail：jiangtt0817@163.com

＃ **通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：临床药学、药事管理、药物警戒。E-mail：swhliuyao@163.com

上市的时间较早，但新的安全信息可能会随着时间的推移而随时出现，包括罕见不良反应、长期使用的风险、不同人群的用药风险、严重的不良事件（adverse drug event，ADE）等。例如：使用扎那米韦后，有患者发生严重支气管痉挛而死亡[5]；奥司他韦的使用可能与儿童神经不良反应相关[6]。而玛巴洛沙韦上市时间较短，相关ADE报道较少，其临床用药安全性仍需更多的研究来进一步评估。加之药物的安全性证据主要来源于临床试验，易受样本量、试验条件等因素的限制，使得临床试验数据不能完全反映药物在实际应用中的安全性。因此，利用药物上市后的大样本真实世界数据来补充或验证临床试验信息，并全面评估奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦的安全性就显得尤为重要。

美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）是评估上市药物安全性的重要数据来源，包含了临床试验之外的患者数据，已被广泛用于药物上市后ADE的监测及挖掘。基于此，本研究对奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦的ADE信号进行挖掘，分析指定医疗事件（designated medical event，DME）发生情况，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究通过OpenVigil 2.1在线工具（https://openvigil.sourceforge.net/）对接应用程序接口收集FAERS数据库中2004年第1季度至2022年第3季度上报的奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦ADE报告。以“oseltamivir”“zanamivir”和“baloxavir marboxil”为检索词，得到以目标药物为主要怀疑药物的ADE报告，并剔除报告中与药物适应证及疾病本身事件相关的ADE。

1.2 数据处理

本研究利用《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）（25.0版）药物ADE术语集中的系统器官分类（system organ class，SOC）进行分类统计。由于单个首选术语（preferred terms，PT）可映射多个SOC，为了避免重复计数，本研究仅分析与PT相关的主要SOC。

1.3 数据挖掘

采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法对奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦风险信号进行挖掘。本研究基于比例失衡法四格表（表1），并按公式计算ROR值、95%置信区间（confidence interval，CI）。$ROR=\frac{ad}{bc}$；$95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}$。

表1 比例失衡法四格表

项目	目标ADE数	其他ADE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*

当ROR法双侧检验95%CI下限＞1且报告数量≥3时，则产生一个可疑信号，表明目标药物与目标ADE之间具有统计学关联。为了避免遗漏与用药有关的严重医疗事件，本研究对奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦的ADE进行DME清单筛选。

2 结果

2.1 ADE上报基本情况

2.1.1 ADE报告年度分布

共检索到奥司他韦ADE报告12 636例，扎那米韦1 749例，玛巴洛沙韦1 283例。奥司他韦ADE报告数在2009年最多，随后逐年减少，至2017年再次出现报告高峰，之后再次呈现下降趋势；扎那米韦和玛巴洛沙韦的ADE报告数分别在2009年和2019年达到峰值，随后逐年下降。结果见图1。



图1 奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦ADE报告数的年度分布图

2.1.2 ADE报告的基本信息

奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦的ADE报告均以女性居多，年龄均集中在0～18岁；患者结局均以其他严重医疗事件为主。奥司他韦和玛巴洛沙韦ADE报告的上报国家主要为美国，扎那米韦的上报国家主要为日本。结果见表2。

2.2 ADE主要累及系统

奥司他韦、扎那米韦、玛巴洛沙韦分别累及26、16、17个SOC。奥司他韦ADE报告累及SOC排名前3位的分别是精神病类（3 422例）、全身性疾病及给药部位各种反应（1 870例）和胃肠系统疾病（1 605例）；扎那米韦ADE报告累及SOC排名前3位的分别是各类损伤、中毒及操作并发症（811例），精神病类（546例）和各类神经系统疾病（274例）；玛巴洛沙韦ADE报告累及SOC排名前3位的分别是各类损伤、中毒及操作并发症（680例），全身性疾病及给药部位各种反应（417例）和胃肠系统疾病（179例）。结果见表3。

2.3 ADE信号检测结果

共检测到奥司他韦ADE信号336个、扎那米韦102个、玛巴洛沙韦51个。奥司他韦以精神系统信号显著，与睡惊症（ROR＝31.25）、异常行为（ROR＝24.77）、幻觉（ROR＝17.13）、谵妄（ROR＝13.13）的关联性较强；扎那米韦以精神系统和神经系统信号显著，涉及的异常行为（ROR＝63.14）、谵妄（ROR＝28.62）、语无伦次（ROR＝24.66）和意识状态改变（ROR＝23.89）信号强度突出，关

表2　奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦ADE报告的基本信息

项目	奥司他韦		扎那米韦		玛巴洛沙韦	
	例数	构成比/%	例数	构成比/%	例数	构成比/%
性别						
女性	6 208	49.13	710	40.59	541	42.17
男性	4 532	35.87	580	33.16	456	35.54
不详	1 896	15.00	459	26.24	286	22.29
年龄/岁						
0~18	2 775	21.96	644	36.82	382	29.77
19~44	2 140	16.94	195	11.15	161	12.55
45~60	1 172	9.28	68	3.89	126	9.82
>60	1 599	12.65	60	3.43	189	14.73
不详	4 950	39.17	782	44.71	425	33.13
患者结局						
死亡	1 289	10.20	115	6.58	75	5.85
危及生命	364	2.88	47	2.69	39	3.04
致残	131	1.04	13	0.74	5	0.39
先天异常	115	0.91	1	0.06	2	0.16
住院或住院延长	1 928	15.26	141	8.06	200	15.59
其他严重医疗事件	3 565	28.21	573	32.76	277	21.59
不详	5 244	41.50	859	49.11	685	53.39
上报国家/地区						
美国	6 439	50.96	119	6.80	761	59.31
日本	2 380	18.84	1 413	80.79	512	39.91
其他	3 817	30.21	217	12.41	10	0.78

表3　奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦ADE报告累及的SOC

SOC	奥司他韦		扎那米韦		玛巴洛沙韦	
	信号数/个	累计ADE例数	信号数/个	累计ADE例数	信号数/个	累计ADE例数
产品问题	1	30			1	7
代谢及营养类疾病	4	58	1	8	1	5
耳及迷路类疾病	1	35				
肝胆系统疾病	9	193			1	12
感染及侵染类疾病	40	1 326	9	42	8	135
各类检查	33	656	4	20	1	8
各类神经系统疾病	20	710	15	274	6	58
各类损伤、中毒及操作并发症	13	1 293	10	811	6	680
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	17	2	7	1	22
各种手术及医疗操作	2	75	1	3		
各种先天性家族性遗传性疾病	17	129				
呼吸系统、胸及纵隔疾病	28	747	12	119	1	4
精神病类	47	3 422	20	546	4	42
良性、恶性及性质不明的肿瘤	3	10				
免疫系统疾病	1	8	2	14	2	46
皮肤及皮下组织类疾病	18	512	9	38	3	37
全身性疾病及给药部位各种反应	16	1 870	8	199	3	417
妊娠期、产褥期及围产期状况	19	933	3	36		
社会环境	1	4				
肾脏及泌尿系统疾病	6	76			2	11
生殖系统及乳腺疾病	2	6				
胃肠系统疾病	25	1 605	1	3	8	179
心脏器官疾病	9	216				
血管与淋巴管类疾病	5	91	3	29	2	9
血液及淋巴系统疾病	5	83			1	7
眼器官疾病	8	160	2	7		

联性高；玛巴洛沙韦则以胃肠毒性、肾脏毒性和皮肤毒性信号显著，与缺血性结肠炎（ROR＝33.15）、出血性膀胱炎（ROR＝23.82）、多形性红斑（ROR＝18.68）和黑便（ROR＝17.46）的关联性较强，过敏性休克的信号强度突出（ROR＝13.31）。结果见表4。

DME检测结果（表5）显示，奥司他韦导致的10个可疑信号中，以暴发性肝炎信号最高（ROR＝6.62）；扎那米韦导致的过敏性休克、多形性红斑、史蒂文斯-约翰逊综合征为可疑信号，其中多形性红斑信号最高（ROR＝8.18）；玛巴洛沙韦导致的速发严重过敏反应、过敏性休克、多形性红斑和横纹肌溶解为可疑信号，其中多形性红斑信号最高（ROR＝18.68）。

3　讨论

本研究结果显示，上报频数排名前30位的ADE包含了奥司他韦等3种药品说明书记载的主要不良反应，如奥司他韦、扎那米韦诱发精神类的ADE，包括谵妄、幻觉、视觉等；扎那米韦引起的支气管痉挛；玛巴洛沙韦导致的过敏反应。这从侧面证实了本研究方法的可靠性，可为临床用药提供参考。

奥司他韦的精神类ADE发生率及强度较高，与先前的研究结果相似[2,7]。据报道，接受奥司他韦治疗的流感患者中，儿童出现精神类ADE更为常见，通常发生在治疗后48 h内[7]。奥司他韦导致精神类ADE的机制目前尚不清楚。有研究认为，奥司他韦的唯一活性代谢物羧酸奥司他韦能够穿过血脑屏障进入中枢神经系统，这可能是引发精神类ADE的原因[8]。Suzuki等[9]研究认为，奥司他韦可以通过影响血清糖脂来刺激多巴胺D_2受体，从而导致精神类ADE发生。然而，另有研究认为，在临床治疗中，与安慰剂相比，奥司他韦诱发精神类ADE的风险总体上没有明显增加[10]。尽管奥司他韦与精神类ADE的关联性存在争议，但考虑到已有大量精神类ADE上报和多个风险信号，故建议临床应用奥司他韦时应密切监测精神类ADE，尤其是儿童患者。扎那米韦除精神类ADE信号较强外，还与呼吸系统ADE有较强的关联性。Williamson等[11]报道，与安慰剂组相比，扎那米韦组有更多的患者肺功能下降。因此在扎那米韦用药过程中需密切监测患者肺功能，防止支气管痉挛和呼吸窘迫的发生。玛巴洛沙韦的抗病毒作用和安全性均优于奥司他韦和扎那米韦[12]。但本研究结果显示，玛巴洛沙韦的过敏反应信号频率和强度均较高。Tanaka等[13]通过日本药物ADE报告数据库检测出玛巴洛沙韦的过敏反应风险信号，推测其可能与玛巴洛沙韦辅料中含有乳糖相关。因此，临床在应用玛巴洛沙韦时应仔细询问患者过敏史，根据患者个体特征选择药物，减少过敏反应的发生。

本研究还检出了药品说明书未提及且报告强度较高的ADE信号。急性肾损伤是奥司他韦较严重的ADE。奥司他韦主要通过肾脏代谢和清除，因此在使用奥司他韦时应谨慎评估患者的肾功能，再根据其肾功能

表4　排名前30位的奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦ADE信号

序号	奥司他韦			扎那米韦			玛巴洛沙韦		
	PT	例数	ROR(95%CI)	PT	例数	ROR(95%CI)	PT	例数	ROR(95%CI)
1	呕吐[a]	1 222	5.41(5.10,5.74)	异常行为[a]	214	63.14(54.69,72.89)	腹泻[a]	68	2.20(1.72,2.80)
2	异常行为[a]	644	24.77(22.86,26.84)	幻觉[a]	96	18.32(14.91,22.51)	呕吐[a]	54	2.21(1.68,2.90)
3	幻觉[a]	641	17.13(15.81,18.56)	谵妄[a]	68	28.62(22.44,36.49)	速发严重过敏反应[a]	30	11.03(7.68,15.84)
4	意识模糊状态[a]	287	3.23(2.88,3.63)	意识丧失[a]	64	6.74(5.25,8.65)	意识丧失	25	3.52(2.37,5.24)
5	惊厥发作[a]	255	2.49(2.20,2.82)	意识水平下降[a]	35	11.47(8.20,16.03)	横纹肌溶解	22	8.80(5.77,13.42)
6	谵妄[a]	228	13.13(11.51,14.99)	意识状态改变[a]	34	23.89(17.00,33.56)	荨麻疹[a]	22	2.51(1.65,3.83)
7	荨麻疹[a]	213	2.48(2.16,2.84)	惊厥发作	30	2.11(1.47,3.03)	黑便[a]	21	17.46(11.34,26.88)
8	梦魇[a]	154	6.57(5.60,7.71)	攻击	26	5.58(3.79,8.22)	异常行为[a]	17	6.03(3.74,9.73)
9	激越	143	3.02(2.56,3.57)	激越	24	3.67(2.45,5.49)	过敏性休克[a]	16	13.31(8.13,21.80)
10	攻击	131	3.88(3.27,4.62)	体温过低[a]	23	28.49(18.87,43.04)	支气管炎[a]	15	4.22(2.54,7.02)
11	呼吸衰竭	130	3.42(2.88,4.07)	言语障碍	23	5.59(3.70,8.43)	意识状态改变	12	11.35(6.42,20.04)
12	心动过缓[a]	118	3.90(3.25,4.68)	哮喘[a]	22	3.18(2.09,4.84)	缺血性结肠炎[a]	12	33.15(18.75,58.59)
13	急性呼吸窘迫综合征	99	10.89(8.92,13.29)	幻觉,听觉[a]	20	15.57(10.01,24.21)	肝功能异常	12	6.64(3.76,11.72)
14	恐惧	98	4.99(4.09,6.09)	躁动[a]	20	7.08(4.55,11.00)	谵妄[a]	11	6.09(3.37,11.03)
15	幻觉,视觉[a]	95	9.05(7.38,11.08)	急性呼吸窘迫综合征	17	13.40(8.31,21.62)	便血[a]	11	4.80(2.65,8.70)
16	尖叫	94	25.76(20.96,31.65)	苍白	16	9.37(5.72,15.33)	多形性红斑[a]	10	18.68(10.02,34.83)
17	定向力障碍	88	3.88(3.14,4.78)	失忆症	15	2.66(1.60,4.43)	幻觉[a]	10	2.47(1.33,4.60)
18	幻觉,听觉[a]	85	9.19(7.41,11.38)	梦魇	15	4.58(2.75,7.61)	血压降低	8	2.38(1.19,4.78)
19	躁动	76	3.71(2.96,4.65)	呼吸衰竭	14	2.65(1.57,4.48)	意识水平下降	8	3.52(1.76,7.05)
20	精神障碍	72	2.62(2.08,3.30)	脑病	13	7.84(4.54,13.54)	面部水肿[a]	8	8.95(4.47,17.95)
21	惊恐发作	71	3.30(2.61,4.16)	语无伦次	13	24.66(14.27,42.60)	弥散性血管内凝血	7	9.37(4.45,19.69)
22	面肿[a]	70	2.05(1.62,2.60)	鼻衄[a]	12	2.19(1.24,3.86)	血尿症	7	3.63(1.73,7.63)
23	睡惊症	67	31.25(24.47,39.91)	幻觉,视觉[a]	12	8.18(4.63,14.44)	唇部肿胀[a]	7	3.66(1.74,7.69)
24	妄想[a]	66	7.83(6.14,9.98)	尖叫	12	23.13(13.09,40.85)	脑病[a]	6	4.92(2.21,10.97)
25	言语障碍	66	2.20(1.73,2.81)	过敏性休克[a]	10	6.06(3.25,11.28)	药疹[a]	5	6.23(2.59,15.00)
26	意识水平下降[a]	63	2.82(2.20,3.61)	支气管痉挛[a]	10	10.41(5.59,19.40)	喂养障碍	5	6.50(2.70,15.64)
27	鼻充血	62	2.34(1.82,3.00)	休克[a]	10	5.81(3.12,10.82)	休克[a]	5	3.95(1.64,9.51)
28	史蒂文斯-约翰逊综合征[a]	61	4.09(3.18,5.26)	哮鸣	10	2.81(1.51,5.23)	急性呼吸窘迫综合征	4	4.26(1.60,11.38)
29	精神病性障碍	60	3.13(2.43,4.04)	运动障碍	9	2.71(1.41,5.22)	发绀	4	4.68(1.75,12.49)
30	哮鸣	60	2.34(1.81,3.01)	恐惧	9	3.29(1.71,6.33)	出血性膀胱炎	4	23.82(8.91,63.66)
合计		4 297			896			446	

a:药品说明书收录。

表5　奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦的DME信号检测结果

PT	奥司他韦		扎那米韦		玛巴洛沙韦	
	例数	ROR(95%CI)	例数	ROR(95%CI)	例数	ROR(95%CI)
急性肾损伤	175	1.66(1.43,1.92)[b]	6	0.41(0.18,0.90)	8	0.74(0.37,1.48)
速发严重过敏反应	37	1.35(0.98,1.87)	7	1.85(0.88,3.88)	30[a]	11.03(7.68,15.84)[b]
过敏性休克	16	1.33(0.82,2.18)	10[a]	6.06(3.25,11.28)[b]	16[a]	13.31(8.13,21.80)[b]
类过敏反应	8[a]	3.50(1.75,7.02)[b]	2	6.32(1.58,25.30)	2[a]	8.62(2.15,34.51)
药物诱导的肝损伤	34	2.41(1.72,3.38)[b]	4	2.05(0.77,5.46)	1[a]	0.70(0.10,4.95)
多形性红斑	27[a]	5.11(3.50,7.46)[b]	6[a]	8.18(3.67,18.24)[b]	10	18.68(10.02,34.83)[b]
暴发性肝炎	10	6.62(3.55,12.33)[b]	1	4.75(0.67,33.76)	0	
中性粒细胞减少性脓毒症	8	2.11(1.05,4.22)[b]	0		0	
横纹肌溶解	45	1.80(1.35,2.42)[b]	3	0.87(0.28,2.69)	22	8.80(5.78,13.42)[b]
史蒂文斯-约翰逊综合征	61[a]	4.09(3.18,5.26)[b]	6[a]	2.89(1.30,6.45)[b]	3	1.97(0.63,6.11)
尖端扭转型室速	13	2.62(1.52,4.52)[b]	0		0	
中毒性表皮坏死松解症	21[a]	2.58(1.68,3.96)[b]	1[a]	0.89(0.13,6.29)	0	

a:药品说明书收录;b:可疑信号。

情况调整药物剂量,并密切监测肾功能的变化。在检出的DME中,奥司他韦所致的暴发性肝炎作为信号最高的DME被检出。乌普萨拉监测中心对WHO全球个案安全报告数据库进行审查,结果显示,使用奥司他韦与严重肝病存在统计学关联[14]。有研究表明,奥司他韦高剂量或长期治疗会引起肝坏死及纤维化,并显著增加血清细胞肝毒性标志物水平,例如丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、γ-谷氨酰转移酶和间接胆红素等[14-15]。扎那米韦与急性呼吸窘迫综合征有较强的关联性。急性呼吸窘迫综合征以顽固性低氧血症为显著特征,因其高病死率而受到广泛关注,临床表现包括呼吸急促、口唇及指(趾)端发绀、不能用常规氧疗方式缓解的呼吸窘迫,其致病机制包括炎症失调、肺内皮和上皮通透性增加[16]。据报道,使用扎那米韦时最常报告的ADE为呼吸系统、胸部和纵隔疾病[17]。因此,患者使用扎那米韦后若出现呼吸急促、呼吸困难、胸闷等症状,应及时进行相关实验室和影像学检查,警惕扎那米韦导致的急性呼吸窘迫综合征。

奥司他韦等3种药物均检出多形性红斑信号,其在玛巴洛沙韦检出的DME中信号强度最高且未被药品说明书收录。多形性红斑是一种免疫介导的急性皮肤和黏膜超敏反应,多由单纯疱疹病毒和肺炎支原体引起,仅4%的患者继发于药物治疗。玛巴洛沙韦导致多形性红斑的发病机制尚不清楚。有研究表明,药物引起的多形性红斑与肿瘤坏死因子α有关,且可以通过皮肤活检鉴定区别其诱因[18]。虽然奥司他韦等3种药物导致的多形性红斑发生率较低,但鉴于甲型流感病毒的季节性和

3种药物的使用频率，临床应用时仍应保持警惕，一旦发生多形性红斑，应积极治疗，必要时立即停用相关药物，避免再次暴露于同一药物或化学结构相似且具有潜在交叉反应性的药物。在多形性红斑急性期，可以定期给予全身性类固醇治疗[19]。

本研究的局限性为：(1)FAERS数据库的报告大多来自美国，存在药物使用情况、人种、地域等差异，因此本研究所得结果可能不具备普适性；(2)FAERS数据库是一个自发呈报系统，存在少报、漏报、报告不完整、不准确等问题，可导致结果存在偏差；(3)美国FDA没有要求证明ADE与药物的因果关系后再上报，同时ROR法挖掘得到的风险信号只能表明药物与ADE存在报告数量的关联而非生物学关联，因此本研究结果并不能代表药物与ADE的因果关系。

4 结语

本研究基于FAERS数据库对奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦的ADE、DME进行分析，以评估3种药物在真实世界的安全性。奥司他韦以精神系统毒性信号显著，扎那米韦以精神系统和神经系统毒性信号显著，玛巴洛沙韦则以胃肠毒性、肾脏毒性和皮肤毒性信号显著。临床在用药时应警惕奥司他韦、扎那米韦诱发的精神类ADE，包括谵妄、幻觉、视觉等，扎那米韦引起的支气管痉挛，以及玛巴洛沙韦导致的过敏反应。此外，还应密切关注奥司他韦可能导致的急性肾损伤、暴发性肝炎，扎那米韦可能引起的急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭，玛巴洛沙韦可能引起的多形性红斑、横纹肌溶解等药品说明书未提及的ADE；如发生相关ADE，应及时采取干预措施，以保障患者用药安全。

参考文献

[1] 周永君，张静，巫波，等. 青蒿琥酯对甲型流感病毒肺炎的治疗作用研究[J]. 四川大学学报(医学版)，2022，53(6)：1055-1060.
ZHOU Y J，ZHANG J，WU B，et al. Therapeutic effect of artesunate on influenza A viral pneumonia[J]. J Sichuan Univ Med Sci，2022，53(6)：1055-1060.

[2] BASSETTI M，CASTALDO N，CARNELUTTI A. Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment：pros，cons and future perspectives[J]. Expert Opin Pharmacother，2019，20(14)：1711-1718.

[3] HEO Y A. Baloxavir：first global approval[J]. Drugs，2018，78(6)：693-697.

[4] OMOTO S，SPERANZINI V，HASHIMOTO T，et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil[J]. Sci Rep，2018，8(1)：9633.

[5] 贾艳琪. 神经氨酸酶抑制剂治疗流行性感冒有效性和安全性的系统评价[D]. 昆明：昆明医科大学，2017.
JIA Y Q. Effectiveness and safety of neuraminidase inhibitors for influenza in human：a systematic review[D]. Kunming：Kunming Medical University，2017.

[6] HOFFMAN K B，DEMAKAS A，ERDMAN C B，et al. Neuropsychiatric adverse effects of oseltamivir in the FDA adverse event reporting system，1999-2012[J]. BMJ，2013，347：f4656.

[7] CHUNG S，JOUNG Y S. Oseltamivir (tamiflu) induced depressive episode in a female adolescent[J]. Psychiatry Investig，2010，7(4)：302-304.

[8] JEFFERSON T，JONES M A，DOSHI P，et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children[J]. Cochrane Database Syst Rev，2014，2014(4)：CD008965.

[9] SUZUKI M，MASUDA Y. Effect of a neuraminidase inhibitor (oseltamivir) on mouse jump-down behavior via stimulation of dopamine receptors[J]. Biomed Res，2008，29(5)：233-238.

[10] JEFFERSON T，JONES M，DOSHI P，et al. Oseltamivir for influenza in adults and children：systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments[J]. BMJ，2014，348：g2545.

[11] WILLIAMSON J C，PEGRAM P S. Respiratory distress associated with zanamivir[J]. N Engl J Med，2000，342(9)：661-662.

[12] KUO Y C，LAI C C，WANG Y H，et al. Clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil in the treatment of influenza：a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Microbiol Immunol Infect，2021，54(5)：865-875.

[13] TANAKA H，OHYAMA K，HORIKOMI Y，et al. Association between anaphylaxis and anti-influenza drug use：an analysis of the Japanese adverse drug event report database[J]. Drug Discov Ther，2021，15(3)：150-155.

[14] MASTROIANNI A，VANGELI V，GRECO S，et al. Oseltamivir and acute hepatitis，reality association or coincidence?[J]. Antivir Ther，2021，26(3/4/5)：87-92.

[15] ABDEL-GHAFFAR W H，ABDELGHFFAR E A. Pathophysiological effects of Tamiflu on liver and kidneys of male rats[J]. Beni Suef Univ J Basic Appl Sci，2022，11(1)：15.

[16] HUPPERT L A，MATTHAY M A，WARE L B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome[J]. Semin Respir Crit Care Med，2019，40(1)：31-39.

[17] SILAGY C，CAMPION K，KEENE O，et al. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group[J]. Lancet，1998，352(9144)：1877-1881.

[18] AURELIAN L，ONO F，BURNETT J. Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM)：a viral disease with an autoimmune component[J]. Dermatol Online J，2003，9(1)：1.

[19] LERCH M，MAINETTI C，TERZIROLI BERETTA-PICCOLI B，et al. Current perspectives on erythema multiforme[J]. Clin Rev Allergy Immunol，2018，54(1)：177-184.

（收稿日期：2023-09-27　修回日期：2024-02-26）
（编辑：陈　宏）