

药品不良反应信息通报 (2014年12月08日, 第64期)

警惕阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险

阿德福韦酯于2005年在我国上市, 有片剂和胶囊两种剂型, 临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据, 并伴有血清氨基酸转移酶(ALT或AST)持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。国家药品不良反应监测数据库分析提示, 阿德福韦酯在长期使用后可引起低磷血症及骨软化。骨软化主要是非矿化的骨样组织增生, 骨质软化, 而产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。

一、国家药品不良反应监测数据库情况

2004年1月1日至2014年6月30日, 国家药品不良反应监测数据库中有关阿德福韦酯的病例报告共计1268份, 不良反应/事件累及系统主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、神经系统损害、全身心损害等。其中严重报告91份, 占总报告数的7.18%。严重病例报告中主要不良反应表现为肌酸磷酸激酶升高、低磷血症、肾功能异常、范可尼综合征、骨软化等。

国家药品不良反应监测数据库中共检索到阿德福韦酯引起骨软化的不良反应报告21份, 首例骨软化的病例是2011年4月报告的, 大多数病例(18例)均在2012-2013年间收到。21例发生骨软化的患者中, 4例为女性, 其余17例均为男性; 患者平均年龄为53.15岁, 最小年龄患者为29岁, 最大年龄患者为69岁。不良反应均在说明书推荐治疗剂量10mg/d时发生。不良反应除骨软化外还表现为肾小管酸中毒、肾小管病变、范可尼综合征、骨折等, 并均伴有血磷降低。阿德福韦酯引起的骨软化多在用药3年后发生, 用药3-7年期间发生的病例数占80.95%, 仅有1例发生在用药2年半后, 也有患者在用药9年后发生。

21例患者中, 有12例患者不良反应症状好转, 6例未好转, 1例有后遗症, 2例不详。未好转患者中, 5例患者停用了阿德福韦酯并进行治疗, 截止上报时患者症状仍未好转, 另外一例患者仍继续服用阿德福韦酯, 同时应用相关药物治疗, 截止上报时患者症状仍未好转; 1例报告有后遗症的患者表现为活动受限, 但服用相关药物治疗后骨痛症状已有所缓解。

典型病例: 患者男, 41岁, 有家族肝病史。2007年7月开始服阿德福韦酯, 10mg/日。2009年9月, 患者无明显诱因出现足跟、右侧肋骨疼痛, 当地医院先后诊断为跟腱炎、肋软骨炎, 服用非甾体抗炎药对症治疗。

2010年11月患者右侧肋骨疼痛加重，血生化示：血磷0.51mmol/L，未引起重视，继续服药。2011年12月8日复查血生化：血磷0.37mmol/L，肌酐94.6 μ mol/L，尿酸 68.8 μ mol/L， β 2微球蛋白0.34mg/dl，肝功能及肌酶指标均正常。

2012年1月10日，患者停用阿德福韦酯，改为口服恩替卡韦分散片。2012年2月14日复查血生化：磷0.76 mmol/L，肌酐96 μ mol/L。但疼痛症仍加重，且全身乏力，行走需扶杖。夜间平躺时疼痛加剧，疼痛发作时引起阵发性全身抽搐，患者痛苦难忍，大剂量服用镇痛药缓解症状。遵医嘱给予补磷、补钙治疗。

2012年3月19日，复查血生化：血磷0.71mmol/L，仍偏低，其余正常，但补磷治疗后，患者自感体力明显好转，可以脱离支撑物缓慢步行200-300米距离，体重较用药期间最低体重增加10公斤左右。2012年6月，在停用阿德福韦酯5个月后，患者可正常从事日常活动。

二、阿德福韦酯导致骨软化的作用机理

阿德福韦酯对近端肾小管有直接的毒性作用，严重时可导致肾小管上皮细胞凋亡，使其重吸收功能下降、尿磷排泄增加，导致低磷血症。磷对骨代谢有影响，磷酸盐的减少会导致骨细胞结构和功能的异常，从而导致骨质疏松症。肾小管酸中毒时肾小管不能正常交换氢离子，碳酸盐丧失，引起低钠、低钾性酸中毒并伴有尿液碱化，亦可导致骨质疏松症的发生。

三、建议

1、阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长，病程进展缓慢，多为长期用药后发生，一般发生时间为3-5年，初期可能有血磷降低，如果不采取措施，可能会发展为骨软化症，主要表现为骨痛、行动困难、骨折等，临床医生应充分了解该药物不良反应并及时识别，采取停药或相关对症治疗等措施。患者使用阿德福韦酯时，应常规监测肾功能和血清磷。

2、相关生产企业应修改完善药品说明书相关内容，加强药品不良反应监测和临床用药安全的宣传，确保产品安全性信息及时传达给患者和医生，以减少和防止严重药品不良反应的发生。

<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0078/110541.html>