

[文章编号] 1007-7669(2024)03-0236-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.14

西那卡塞和依特卡肽心脏器官疾病相关的不良事件信号分析：一项药物警戒研究

温馨^{1a}, 郭婷婷^{1b}, 韩顺², 戴映^{3a}, 王之舟⁴, 李禄金⁵, 朱兆华^{1a}, 曾一凡^{3b}, 程俊杰⁶, 吴钰娇⁶, 张秀华^{3c}, 石大伟^{3a}

(1. 南方医科大学珠江医院 a. 临床研究中心, b. 肾内科, 广东 广州 510280; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院 骨外科, 广东 广州 510280; 3. 温州医科大学附属第一医院 a. 药学部, b. 信息科, c. 临床研究中心 / 药物临床试验机构办公室, 浙江 温州 325000; 4. 复旦大学附属金山医院, 上海 201203; 5. 上海中医药大学交叉科学研究院 定量药理研究中心, 上海 201203; 6. 南方医科大学第二临床学院, 广东 广州 510280)

[关键词] 西那卡塞; 依特卡肽; 药物不良事件; 药物警戒; 信号挖掘

[摘要] 目的 通过挖掘并分析西那卡塞和依特卡肽心脏器官疾病相关的不良事件 (CRADE) 信号, 为临床用药安全提供参考。方法 收集 2013 年第一季度至 2023 年第一季度美国食品和药物管理局不良事件报告系统数据库中西那卡塞和依特卡肽的药物不良事件 (ADE) 报告, 采用频数法检测两药的 CRADE 信号, 并分析 CRADE 发生的频次、信号强度, 与用药疗程、治疗剂量的关系等。结果 共纳入 ADE 报告 13 136 477 份, 其中西那卡塞和依特卡肽 CRADE 报告分别为 631 份和 327 份。在两药的 CRADE 信号挖掘中均发现了心脏停搏和心绞痛 2 个新信号, 主动脉狭窄和冠状动脉狭窄则是依特卡肽的另两个新信号。西那卡塞各项 CRADE 信号强度普遍低于依特卡肽。在依特卡肽 CRADE 信号中, 主动脉狭窄和不稳定型心绞痛报告比值比分别为 259.307 和 179.621, 远高于其他 CRADE。西那卡塞在 30 mg·d⁻¹ 的给药剂量下, CRADE 的报告频次多; 当用药疗程大于 8 周时, CRADE 的报告频次更高。结论 有新的西那卡塞和依特卡肽 CRADE 信号被发现, 应用西那卡塞疗程较长, 或有心血管疾病的患者应用依特卡肽时, 需关注治疗药物的安全性。

[中图分类号] R977

[文献标志码] A

Signal analysis of adverse drug event related to cardiac disorders in cinacalcet and etelcalcetide: a pharmacovigilance study

WEN Xin^{1a}, GUO Ting-ting^{1b}, HAN Shun², DAI Ying^{3a}, WANG Zhi-zhou⁴, LI Lu-jin⁵, ZHU Zhao-hua^{1a}, ZENG Yi-fan^{3b}, CHENG Jun-jie⁶, WU Yu-jiao⁶, ZHANG Xiu-hua^{3c}, SHI Da-wei^{3a}

(1. a. Clinical Research Center, b. Department of Nephrology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou GUANGDONG 510280, China; 2. Department of Orthopedics Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou GUANGDONG 510280, China; 3. a. Department of Pharmacy, b. Department of Information, c. Drug Clinical

[收稿日期] 2023-06-12 [接受日期] 2023-12-15

[基金项目] 南方医科大学珠江医院院长基金青年培育项目 (YZJJ2022QN15); 南方医科大学 2023 年校级大学生创新训练计划项目 (202312121303)

[作者简介] 温馨, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床试验与定量药理的研究, E-mail: lcyswenxin@163.com。石大伟, 男, 主管药师, 学士, 主要从事临床药理学 (消化系统药物和药物不良反应) 的研究, E-mail: shidawei800@126.com

[责任作者] 石大伟

Research Center/Drug Clinical Trial Organization Office, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou ZHEJIANG 325000, China; 4. Jinshan Hospital of Fudan University, SHANGHAI 201203, China; 5. Quantitative Pharmacology Research Center, Institute of Interdisciplinary Sciences, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, SHANGHAI 201203, China; 6. The Second Clinical College of Southern Medical University, Guangzhou GUANGDONG 510280, China)

[**KEY WORDS**] cinacalcet; etelcalcetide; adverse drug events; pharmacovigilance; data mining

[**ABSTRACT**] **AIM** To mining the signals of adverse drug event (ADE) related to cardiac disorders (CRADE) in cinacalcet and etelcalcetide, and provide reference for clinical medicine safety. **METHODS** ADE reports of cinacalcet and etelcalcetide from the first quarter of 2013 to the first quarter of 2023 in the FDA adverse event reporting system were collected. CRADE signals of cinacalcet and etelcalcetide were detected by frequency method. The frequency and signal intensity of CRADE, and the relationship to course of treatment and therapeutic dose were analyzed. **RESULTS** A total of 13 136 477 ADE reports were included, and the CRADE reports of cinacalcet and etelcalcetide were 631 and 327, respectively. Two new signals of cardiac arrest and angina pectoris were found in the signal mining of CRADE of the two drugs. Aortic stenosis and coronary stenosis were two additional new signals for etelcalcetide. The signal intensity of each CRADE of cinacalcet was generally lower than that of etelcalcetide. Among etelcalcetide CRADE, aortic stenosis and unstable angina showed stronger signals, with reported odds ratio of 259.307 and 179.621, respectively, which were much higher than that of other CRADE. When the dose of cinacalcet was $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, the frequency of CRADE was higher. CRADE was reported more frequently when the course of medication was longer than 8 weeks. **CONCLUSION** New CRADE signals of cinacalcet and etelcalcetide have been found. It is necessary to pay attention to the safety of therapeutic drugs when using cinacalcet for a long course of treatment, or when using etelcalcetide in patients with cardiovascular disease.

慢性肾脏病 (CKD) 是一种发病率和死亡率较高的疾病^[1], 全球约有 10% 的成年人患有 CKD 相关疾病, 每年 CKD 可导致 120 万人死亡^[2,3]。继发性甲状旁腺功能亢进 (SHPT) 是 CKD 常见且严重的并发症之一^[4]。随着 CKD 的进展, SHPT 的发病率逐渐增加, 在透析患者中 SHPT 发病率可高达 80%^[5]。甲状旁腺中的钙感受受体 (CaSR) 对血钙浓度的变化高度敏感^[6], CaSR 激活可减少甲状旁腺激素 (PTH) 的生成^[7]。拟钙剂是一种作用于 CaSR 的变构激动剂, 西那卡塞 (cinacalcet) 是应用较广、国内唯一上市的拟钙剂^[8,9]。依特卡肽 (etelcalcetide) 是新一代拟钙剂, 因半衰期较长, 在透析期间可每周 3 次静脉注射, 无需每日使用^[10,11], 更便于临床应用。早期一项纳入 28 项临床研究的网状 Meta 分析^[12]显示, 低钙血症是使用拟钙剂治疗的 CKD 患者较为常见的药物不良事件 (ADE), 而严重的低钙血症通常与心脏器官疾病相关不良事件 (CRADE) 发生有关, 且患者的死亡结局往往与 CRADE 相关。但既往相关研究^[12,13]多重点分析低钙血症, 很少有直接关注 CRADE。本研究拟通过挖掘及分析西那卡塞和依特卡肽的 CRADE 信号, 寻找拟钙剂与 CRADE 之间的关联性, 以期为

该类药物在临床上安全用药提供参考。

资料与方法

数据来源和筛选 本研究所用的数据来自美国食品和药物管理局不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS)。首先下载 FDA 官方网站提供的 2013 年 1 月至 2023 年 3 季度报表数据包, 并将下载包的数据导入由 Oracle Database 11g (版本号: 7.1.1.1339) 软件搭建的数据库中。

参照 FAERS 的操作指南, 将目标药物作为首要怀疑药物 (primary suspected drug, PS) 进行检索。检索时使用两种药物的通用名和商品名, 检索词为 “cinacalcet”、“Sensipar”、“etelcalcetide” 和 “Parsabiv”。使用 SQL 语言查询所需检索数据, 并导出相关结果。

遵循 FDA 的建议, 通过匹配报告的初始状态、初始接收时间、来源国家、患者的年龄与性别等关键信息, 对查询报告进行筛选, 剔除重复的报告。

CRADE 的定义 根据《国际医学用语词典》(MedDRA) 23.0 版中的首选术语 (preferred term, PT) 和系统器官分类 (system organ class, SOC) 对 ADE 进行描述。在该词典中, 通常一个 PT 可能会存在于不同的 SOC 中, 故

本研究对此做了进一步的限制, 只针对 SOC 为“心脏器官疾病 [10007541 (MedDRA 代码)]”下的 PTs。为减少适应证偏倚 (即将处方药物的适应证报告为 ADE) 的影响, 本研究删除了可能与目标药物适应证相关的 PTs。

信号检测方法 基于不相称性分析中的频数法, 检测西那卡塞和依特卡肽的 ADE 信号, 统计指标为报告比值比 (ROR)^[14]。当目标 ADE 出现频率高于整个数据库背景频率的阈值, 表明目标药物和目标不良事件之间的关联强度比较大, 即出现一个 ADE 信号。ROR 值越大, 信号越强, 说明目标药物与目标 ADE 之间统计学关系越强。ROR 的计算基于比例失衡测量法四格表^[14], 当目标药物的目标 ADE 报告数 ≥ 3, ROR 的 95% 置信区间 (CI) 下限 >1 时, 即生成一个 ADE 信号。

数据分析 对 FAERS 中西那卡塞和依特卡肽 ADE 报告的基本信息进行分析, 并分别对 ADE 发生频次和信号强度 (ROR 值) 的强弱进行排序。挖掘两种药物的 CRADE 信号, 观察 CRADE 的报告频次与用药疗程、药物剂量之间的关系。

结 果

ADE 报告的基本情况 共纳入 FAERS 数据库中的 13 136 477 份报告, 筛选出以西那卡塞作为 PS 的报告 8 232 份, 依特卡肽 809 份。

在性别构成上, 西那卡塞的 ADE 报告以女性居多, 而依特卡肽的 ADE 报告以男性居多; 年龄构成中, 两药均以 35~65 岁的报告比例较高, 其次为 65 岁以上人群, 见表 1。ADE 报告来源以北美洲和欧洲为主, 在亚洲地区则以日本为主, 见表 2。

表 1 西那卡塞和依特卡肽药物不良事件报告人口学特征 例 (%)

指标	西那卡塞 (n=8 232)	依特卡肽 (n=809)
性别		
男性	3 451 (41.92)	399 (49.3)
女性	3 997 (48.55)	365 (45.1)
未报告	784 (9.53)	45 (5.6)
年龄		
<18 岁	61 (0.74)	2 (0.3)
18~34 岁	517 (6.28)	18 (2.2)
35~65 岁	3 577 (43.45)	154 (19.0)
>65 岁	2 727 (33.13)	102 (12.6)
未报告	1 350 (16.40)	533 (65.9)

CRADE 信号 数据库中, 西那卡塞和依特卡肽 CRADE 的报告数分别为 631 份和 327 份, CRADE 信号强度排序见表 3 和表 4。西那卡塞和依特卡肽具有共同的 CRADE 信号, 如心力衰竭、心律不齐等, 相同信号中依特卡肽的信号强度较西那卡塞更高, 见图 1。

表 2 西那卡塞和依特卡肽药物不良事件 (ADE) 报告来源国家和地区 (前十位)

排序	西那卡塞			依特卡肽		
	地区归属	国家	例数	地区归属	国家	例数
1	北美洲	美国	7 094	北美洲	美国	686
2	北美洲	加拿大	152	亚洲	日本	58
3	亚洲	日本	91	欧洲	德国	24
4	欧洲	英国	77	欧洲	法国	14
5	亚洲	中国	71	欧洲	奥地利	4
6	大洋洲	澳大利亚	51	欧洲	以色列	3
7	欧洲	意大利	46	欧洲	瑞典	2
8	非洲	赞比亚	45	欧洲	英国	2
9	欧洲	德国	45	欧洲	意大利	2
10	欧洲	法国	36	欧洲	西班牙	2

表 3 西那卡塞心脏器官疾病相关不良事件 (CRADE) 信号强度 (前十位)

CRADE (PT)	ROR (95%CI)	例数
心律不齐	5.070 (4.097, 6.274)	84
室上性期外收缩	5.024 (2.088, 12.090)	5
心瓣膜疾病	2.513 (1.045, 6.044)	5
心血管疾病	2.465 (1.552, 3.915)	18
急性心力衰竭	2.426 (1.089, 5.405)	6
心脏疾病	2.318 (1.860, 2.890)	80
心绞痛	2.210 (1.454, 3.359)	22
心脏停搏	1.882 (1.439, 2.462)	53
心肌梗死	1.579 (1.283, 1.944)	90
心力衰竭	1.535 (1.149, 2.051)	46

PT: 首选术语, ROR: 报告比值比

表 4 依特卡肽心脏器官疾病相关不良事件 (CRADE) 信号强度 (前十位)

CRADE (PT)	ROR (95%CI)	例数
主动脉狭窄	259.307 (157.483, 426.966)	5
不稳定型心绞痛	179.621 (128.939, 250.223)	37
心肌缺血	66.403 (43.830, 100.601)	23
冠状动脉狭窄	38.857 (16.112, 93.706)	5
急性心力衰竭	33.254 (16.561, 66.771)	8
心力衰竭	22.296 (17.172, 28.949)	61
心血管疾病	15.503 (8.549, 28.116)	11
心室颤动	14.605 (6.060, 35.198)	5
心律不齐	13.837 (9.057, 21.141)	22
心绞痛	13.468 (7.784, 23.303)	13

PT: 首选术语, ROR: 报告比值比

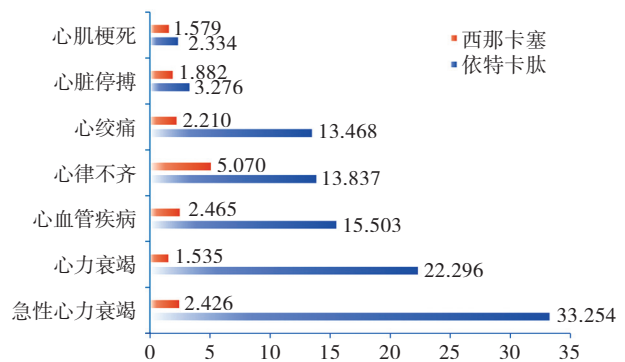


图 1 西那卡塞和依特卡肽心脏器官疾病相关不良事件的共同信号及其报告比值比

CRADE 与用药疗程 由于两药的 CRADE 报告中大量缺失用药时间数据, 因此无法准确评估 CRADE 与用药疗程之间的关联性。从有较为完整的用药疗程数据的报告中发现, CRADE 通常在用药 8 周后出现, 尤其是在心肌梗死 (西那卡塞 8 例) 和心力衰竭 (西那卡塞 3 例, 依特卡肽 5 例) 的报告中。

CRADE 与给药剂量 统计西那卡塞引起 CRADE (信号强度排前十名) 时对应的日剂量, 其中西那卡塞日剂量为 30 mg 时 CRADE 的发生率最高, 其次为日剂量 60 mg, 见表 5。

讨 论

本研究收集的西那卡塞和依特卡肽 ADE 报告多未详细记录患者的性别和年龄, 故未能准确分析此类患者性别、年龄等人口学特征与 ADE 之间的关联性。从 ADE 报告来源地区的分布特点来看, 以欧美国家为主, 日本是亚洲地区的主要来源, 说明两药 ADE 报告主要还是来源于上市时间早、应用广泛地区的人群, 这与药物目前在临床上实际使用的情况较吻合^[11]。

某些 CRADE 在西那卡塞和依特卡肽的药品说明书^[15, 16]中虽有过描述, 但是对此类 ADE 的发生并未进一步详细阐述。本研究发现, 西那卡塞和依特卡肽引起的 CRADE 比例虽未有胃肠道系统 ADE 发生频次高, 但也表现出较高的占比, 尤其是依特卡肽引起的 CRADE 比例高达 39.7% (321/809)。进一步分析两药的 CRADE 信号, 首先发现 2 个新的药物警戒信号——心脏停搏和心绞痛, 此前均未在两药的说明书中提及, 主动脉狭窄和冠状动脉狭窄这两个 CRADE 也未曾出现在依特卡肽的药品说明书中。其次, 从各项 CRADE 的信号强度来看, 西那卡塞的 CRADE 信号强度 (ROR 值) 普遍低于依特卡肽, 而在依特卡

肽 CRADE 的警戒信号中, 主动脉狭窄和不稳定型心绞痛则有较强的信号 (ROR 值的 95%CI 下限均高于 100), 远高于其他 CRADE, 而警戒信号主要集中在心绞痛和心力衰竭等常见心血管疾病上。两药共同存在的 CRADE 中, 除了心肌梗死和心脏停搏这两个 CRADE 的信号强度较为接近外, 其余五个 CRADE 的信号强度差别较大。造成以上结果可能与依特卡肽上市时间较晚、应用范围小、上报的 ADE 报告数量少而 CRADE 报告占比高有一定关系。虽然西那卡塞和依特卡肽 ADR 报告总数差距比较大, 但是同一事件 ROR 值之间的差异仍具有一定的参考意义。前期研究显示依特卡肽已成为临床上最有效的拟钙剂, 治疗效果优于西那卡塞^[12], 但考虑到可能存在的 CRADE 风险, 对于既往患有慢性心血管疾病的患者, 应用依特卡肽时应在全面评估患者心脏功能后再考虑用药。

通常 ADE 的发生与用药剂量、疗程存在相关性, 但是本研究所采用的报告存在用药剂量记录缺失或描述不清, 故而未能通过统计学方法得到两者之间的确切相关性。根据西那卡塞 CRADE 报告中常见日剂量的分布来看, 起始推荐剂量 (30 mg · d⁻¹) 所报告的 CRADE 最为常见, 尤其是心肌梗死的发生频次最高, 这可能与从低剂量作为起始剂量有关。依特卡肽的报告数量较少, 且药物通常为每周给药 3 次, 故未对此项做进一步分析。另外, 对有较完整用药疗程的报告分析后发现, 西那卡塞的疗程越长, CRADE 的报告频次越高, 尤其是疗程超过 8 周时, 这与某些个例报道^[17]的结果相似。但根据西那卡塞的药品说明书^[15], 其导致 CRADE 的频率及时间尚不清楚, 因此本研究结果可以作为临床证据的补充。

综上所述, 西那卡塞和依特卡肽的 CRADE 报告中均出现了心脏停搏和心绞痛 2 个新警戒信号, 且依特卡肽报告中还有主动脉狭窄和冠状动脉狭窄 2 个新

表 5 不同剂量西那卡塞心脏器官疾病相关不良事件 (CRADE) 的报告频次 (前十位)

频次 (%)

CRADE (PT)	剂量 /mg · d ⁻¹							合计
	12.5	25	30	50	60	90	未报告	
心律不齐	-	1 (1)	4 (5)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	76 (91)	84
室上性期外收缩	1 (20)	-	-	-	-	-	4 (80)	5
心瓣膜疾病	-	-	1 (20)	-	1 (20)	-	3 (60)	5
心血管疾病	-	-	2 (11)	-	2 (11)	-	14 (78)	18
急性心力衰竭	-	1 (17)	1 (17)	-	-	-	4 (66)	6
心脏疾病	-	-	39 (49)	-	10 (13)	4 (5)	27 (33)	80
心绞痛	-	1 (5)	1 (5)	-	-	-	20 (90)	22
心脏停搏	-	-	13 (25)	-	6 (11)	1 (2)	33 (62)	53
心肌梗死	-	1 (1)	45 (50)	-	7 (8)	3 (3)	34 (38)	90
心力衰竭	-	6 (13)	11 (24)	-	-	1 (2)	28 (61)	46
合计	1	10	117	1	27	10	243	409

PT: 首选术语

信号。依特卡肽的 CRADE 信号强度普遍高于西那卡塞, 并且警戒信号主要为主动脉狭窄、心绞痛、心力衰竭, 有心血管疾病的患者使用依特卡肽时需关注药物安全性。另外, 在使用西那卡塞治疗时, 大于 8 周的给药疗程可能会增加患者 CRADE 的发生风险, 临床应予重视。但本研究采用的是 FAERS 的季度报表, 在时间上有一定的延迟性, 并未能获取最新、最完整的数据。同时, ADE 的上报采用的是主动上报机制, 上报者的专业水平参差不齐, 会影响不良事件的判断和报告的质量, 且报表存在缺项、漏项的情况, 虽在初筛时对此类问题制定了限定, 但依然会影响到数据的完整性。此外, 本研究关注药物与 CRADE 之间可能存在关联性, 但未完全剔除其他可能影响结果的混杂因素, 如低钙血症、既往心脏疾病史对 CRADE 的影响等, 且通过统计方法得到的 ROR 值不能完全替代真实世界中不良事件的实际发生率, 因此本研究结果仍需进一步验证。

[参考文献]

- [1] KALANTAR-ZADEH K, JAFAR TH, NITSCH D, *et al.* Chronic kidney disease [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10302) : 786–802.
- [2] GBD chronic kidney disease collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017 [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10225) : 709–733.
- [3] XIE Y, BOWE B, MOKDAD AH, *et al.* Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016 [J]. *Kidney Int*, 2018, 94 (3) : 567–581.
- [4] LAU WL, OBI Y, KALANTAR-ZADEH K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13 (6) : 952–961.
- [5] XU Y, EVANS M, SORO M, *et al.* Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14 (10) : 2213–2220.
- [6] BELLORIN-FONT E, VASQUEZ-RIOS G, MARTIN KJ. Controversies in the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17 (5) : 333–342.
- [7] HARRINGTON PE, FOTSCH C. Calcium sensing receptor activators: calcimimetics [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14 (28) : 3027–3034.
- [8] BLOCK GA, MARTIN KJ, de FRANCISCO AL, *et al.* Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (15) : 1516–1525.
- [9] TORRES PU. Cinacalcet HCl: a novel treatment for secondary hyperparathyroidism caused by chronic kidney disease [J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16 (3) : 253–258.
- [10] BLAIR HA. Etelcalcetide: first global approval [J]. *Drugs*, 2016, 76 (18) : 1787–1792.
- [11] BLOCK GA, BUSHINSKY DA, CHENG S, *et al.* Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317 (2) : 156–164.
- [12] PALMER SC, MAVRIDIS D, JOHNSON DW, *et al.* Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76 (3) : 321–330.
- [13] BUSHINSKY DA, CHERTOW GM, CHENG S, *et al.* One-year safety and efficacy of intravenous etelcalcetide in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35 (10) : 1769–1778.
- [14] SHAO H, SHI D, DAI Y. Linezolid and the risk of QT interval prolongation: a pharmacovigilance study of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89 (4) : 1386–1392.
- [15] U.S. Food and Drug Administration. Sensipar® (cinacalcet) tablets [EB/OL]. (2019–12–05) [2023–06–08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021688s027lbl.pdf.
- [16] U.S. Food and Drug Administration. Parsabiv™ (etelcalcetide) injection [EB/OL]. (2019–03–08) [2023–06–08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208325s002lbl.pdf.
- [17] TILLING L, COLIN FORFAR J. Cinacalcet-associated cardiogenic shock in a patient with cardiomyopathy [J]. *Clin Ther*, 2007, 29 (2) : 352–356.