

成熟,教学过程充分调动了学员的积极性和主动性,为他们更好地胜任岗位夯实了基础。

参考文献

- [1] 陆国栋. 治理"水课"打造"金课"[J]. 中国大学教学, 2018, 337(9):25-27.
- [2] 葛永成, 朱永伟, 宋爱平. 基于高素质人才培养的实验教学改革与创新——以电解加工实验教学课程为例[J]. 实验室研究与探索, 2020, 39(2):157-161.
- [3] 牛花朋, 谢庆宾, 孙晶, 等. 培养学生实践创新能力的矿物岩石实验教学改革的[J]. 实验室研究与探索, 2020, 39(4):170-173.
- [4] 李小林, 刘海声. 着眼任职教育需求加强军队院校任职教育教员队伍建设[J]. 继续教育, 2017, 31(5):73-74.
- [5] 仲启媛, 罗积军, 何润生. 军队院校专业课程实验考核模式探讨与实践[J]. 实验科学与技术, 2015, 13(5):127-129.
- [6] 刘新秦, 杜可军, 陈景元, 等. 军队卫生学实验教学改革及进展[J]. 卫生职业教育, 2015(15):100-101.
- [7] 孙敏, 彭天祥, 王桂秋, 等. 大学物理实验课程的多元化考核模式实践探讨[J]. 航海教育研究, 2019, 36(3):85-88.
- [8] KIRKWOODWATTS DL, BREMERS EK, ROBINSONn EA, et al. Revisiting clickers: in-class questions followed by at-home reflections are associated with higher student performance on related exam questions[J/OL]. J Microbiol Biol Educ, 2022, 23(2): e00038-22. DOI: 10.1128/jmbe.00038-22.
- [9] 胡徐意, 赵振富, 王军, 等. 提升局部解剖学实验教学质量的课前教学探索[J]. 解剖学研究, 2021, 43(5):559-562.
- [10] 范凝芳, 王倩, 晋建华. 形成性评价在医学检验技术专业本科生临床实习中的应用[J]. 基础医学教育, 2020, 22(2):116-118.
- [11] 陈朝琼, 赵丹, 罗晓明, 等. 以问题为导向的卫生检验实验课程教学[J]. 实验室研究与探索, 2020, 39(9):192-194, 207.
- [12] 李鹏, 张钢, 陈小英, 等. 高原军人神经行为能力测评工具的研制及信效度评价[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(12):1516-1519, 1534.
- [13] 方敏, 孙影, 吴书志, 等. 自主动机和受控动机匹配与大学生体适能——基于多项式回归与响应面分析[J]. 卫生研究, 2022, 51(5):780-786..
- [14] 李小隼, 王枫, 黄朝阳, 等. 深度学习的睡眠脑电特征波检测[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2021, 57(6):860-867.
- [15] 马世伟, 王泽敏, 吕宝粮. 基于脑电信号的动车组司机疲劳状态评估技术研究[J]. 铁路节能环保与安全卫生, 2021, 11(4):43-49.
- [16] 张帆, 尹璐. "探究式小班教学"对大学生学习效果的影响研究[J]. 实验科学与技术, 2020, 18(3):100-103.
- [17] 王飞, 赵和平. 课程思政融入军事地形学教学探析[J]. 高等教育研究学报, 2021, 44(3):87-90.
- [18] 陆叶, 杜美华, 杨亚娟. 海上创伤综合救治"现地教学"物资清单[J]. 解放军医院管理杂志, 2021, 28(8):785-787.
- [19] 孙秋华, 赵言诚, 姜海丽, 等. 立德树人理念下大学物理"金课"建设探索与实践[J]. 高教学刊, 2020, 131(9):74-77.
- [20] 许商成, 唐菊, 李敏, 等. 军事训练伤防治任职教育课程建设[J]. 医学教育研究与实践, 2017, 25(3):422-424.

(收稿日期:2021-10-19, 修回日期:2022-11-17)

引用本文:杜雪亭,高玲娜,孙红爽,等.致心律失常不良反应药物信号的检测与评价[J].安徽医药,2023,27(1):207-212.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.045.

◇ 药物警戒 ◇



致心律失常不良反应药物信号的检测与评价

杜雪亭,高玲娜,孙红爽,朱小丽

作者单位:衡水市人民医院药学部,河北 衡水 053000

通信作者:朱小丽,女,副主任药师,研究方向为临床药学,Email:zhuxiali_1984@163.com

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20211195)

摘要: **目的** 检测和评价致心律失常药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)药物信号,为临床安全用药提供参考。**方法** 收集2004年第1季度至2020年第4季度美国食品药品监督管理局不良事件报告系统自发呈报系统中接收到的致心律失常ADR信号,采用比例报告比法(proportional reporting ratios, PRR)和报告比值比法(proportional reporting odds ratio, ROR)对进行信号检测,分析ADR报告中对对应病人的基本信息(包括性别、年龄、上报年份、上报国家、严重ADR)和安全警告信号。**结果** 收集到的65 536份ADR报告中,排除重复,保留首要怀疑药物和伴随药物的ADR报告有20 401份。除性别未知和年龄缺失的ADR报告外,纳入报告病人的性别分布女性稍高于男性(9 918比8 401),年龄范围50~75岁比例较高,其余分布较均衡,上报数量最多的年份分别是2005年、2011年、2012年、2018年和2019年,主要上报国家为美国、德国等。严重的ADR报告有11 158份(占54.7%),以“住院或住院时间延长”为主,导致死亡占16.88%。共挖掘得到ADR信号478个,累及心血管系统(122个)、内分泌系统(48个)、抗精神病(43个)、神经系统(32个)、抗感染(22个)、呼吸系统(22个)、血液系统(17个)、抗肿瘤(16个)等19个系统用药。致心律失常ADR信号频数排序前10位的药物分别为罗非考昔(频数1 795)、罗非昔布(频数1 792)、对乙酰氨基酚(频数1 393)、左甲状腺素(频数912)、美托洛尔(频数879)、缬沙坦(频数805)、罗格列酮(频数798)、丙氧酚(频数776)、吠塞米(频数687)、氢氯噻嗪(频数635)。头孢噻吩信号强度值最高,对乙酰氨基酚次之。**结论** 心血管系统、抗精神

病、神经系统、抗感染、呼吸系统、血液系统、抗肿瘤等用药致心律失常安全风险较高。用药时应提高警惕,早期发现及时停药,并积极予以对症治疗,降低药源性不良反应的危害。

关键词: 药物相关性副作用和不良反应; 心律失常; 数据检测; 数据挖掘; 药物副反应报告系统; 不良反应信号

Detection and evaluation of drug signals of arrhythmic adverse reactions

DU Xueting, GAO Lingna, SUN Hongshuang, ZHU Xiaoli

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Hengshui People's Hospital, Hengshui, HeBei 053000, China

Abstract: **Objective** To detect and evaluate the drug signals of arrhythmic adverse drug reaction (ADR), and to provide reference for clinical safe drug use. **Methods** Arrhythmogenic ADR signals received from the spontaneous notification system of the US FDA Adverse Event Reporting System from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2020 were collected. Proportional reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting Odds ratio (PRR) were used to detect signals. The basic information (including gender, age, reporting year, reporting country, serious ADR) and safety warning signals of corresponding patients in ADR reports were analyzed. **Results** Of the 65 536 ADR reports collected, there were 20 401 ADR reports that retained the primary suspected drug and concomitant drug excluding duplication. Except for the ADR reports with unknown gender and age loss, the gender distribution of included patients was slightly higher in females than in males (9 918 vs. 8 401), and the proportion of age range from 50 to 75 years old was relatively high. The rest of the distribution was more balanced. The most reported years were 2005, 2011, 2012, 2018 and 2019, and the main reporting countries were the United States and Germany. There were 11 158 serious ADR reports (54.7%), mainly "hospitalization or prolonged hospitalization", 16.88% in death. A total of 478 ADR signals were obtained, involving 19 systems such as cardiovascular system (122), endocrine system (48), antipsychotic system (43), nervous system (32), anti-infective system (22), respiratory system (22), blood system (17), and anti-tumor system (16). The top 10 drugs in the ranking of arrhythmia induced ADR signal frequency were rofecoxib (frequency 1 795), rofecoxib (frequency 1 792) and acetaminophen (frequency 1 393), levothyroxine (frequency 912), metoprolol (frequency 879), valsartan (frequency 805), rolitazone (frequency 798), propofol (frequency 776), furosamide (frequency 687), hydrochlorothiazide (frequency 635). The signal intensity of cephalothiphene was the highest, followed by acetaminophen. **Conclusions** Cardiovascular system, antipsychotic system, nervous system, anti-infective system, respiratory system, blood system, anti-tumor drug induced arrhythmia safety risk is higher. When taking medicine, we should be vigilant, early detection and timely discontinue medicine, and actively give symptomatic treatment to reduce the harm of drug-induced adverse reactions.

Key words: Drug-related side effects and adverse reactions; Arrhythmic; Detection; Mining; Adverse drug reaction reporting systems; ADR signal

心律失常是临床上常见的一组心血管疾病,主要是由于窦房结激动异常或激动产生于窦房结以外,激动的传导缓慢、阻滞或经异常通道传导,即心脏活动的起源或传导障碍导致心脏搏动的频率与节律异常,在较大程度上影响病人的机体健康与生命安全,可突然发作而致猝死,亦可持续累及心脏而致其衰竭^[1]。心律失常主要分为遗传性和获得性两大类,遗传性多为基因通道突变所致,如长QT综合征、短QT综合征、Brugada综合征等。而获得性由各种器质性心脏病、电解质或内分泌失调,麻醉,低温,胸腔或心脏手术,药物作用和中枢神经系统疾病等引起^[2]。其中药物作用包括药品不良反应、药物用法用量不适宜,以及药物间配伍产生的不良反应。本研究中运用数据挖掘方法检测2004年第1季度至2020年第4季度引起心律失常ADR的药物信号,对其进行初步评价,为临床安全合理应用提供参考。

1 数据来源与方法

1.1 数据来源 数据来源于美国食品药品监督管

理局(food and drug administration, FDA)不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS),本研究选取2004年第1季度至2020年第4季度FAERS数据库接收的包含的心律失常不良事件报告。

1.2 数据处理 世界卫生组织对不良反应信号定义为药品与不良事件之间可能存在因果关系的报告信息。本研究以“心律失常”为目标不良反应,限定不良反应名称为“Arrhythmia”进行检索,得到包含所有引起心律失常ADR的药品不良事件(ADE)报告信息。排除非药物引起、信息不确定、重复、药物剂量超量等报告后,得到首要怀疑和伴随药物引起心律失常的ADR报告数。其中利用Medex_UI-MA_1.3.7系统对DRUG表中药品名称进行标准化处理^[3]。将收集纳入ADR报告中对应病人的基本信息(包括性别、年龄、上报年份、上报国家、用药情况)和安全警告信号等。

1.3 信号检测 采用比例失衡法中频数法,包括报

告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法进行信号挖掘^[4]。目前,数据挖掘主要关注于单个药物—不良反应组合,对不同药物—ADR组合采用较少,但ROR法首先在探索发生血管神经性水肿与哪些药物存在一定的关联时发现,利用ROR法可以发现血管神经性水肿与肾上腺受体Ⅱ阻断药、血管紧张素转化酶抑制药等存在很强的关联性。ROR法和PRR法理论基础都是四格表,通过计算药物和不良反应的比值来确定不同药物—ADR组合对于同一数据库背景的不相称程度^[5]。检测标准^[6]:(1)报告数≥3例;(2)ROR值的95%CI下限>1;(3)PRR法的检测标准,其信号产生条件为PRR值>2,且PRR的95%CI下限>1,则生成一个信号^[7]。信号检测计算方法参考既往研究^[4]。

2 结果

2.1 致心律失常 ADR 报告基本情况 2004年第1季度至2020年第4季度收集到的65 536份心律失常ADE报告,排除非药物引起、信息不确定、重复、药物剂量超量等报告后,得到首要怀疑和伴随药物引起心律失常的ADR报告共20 401份,经ROR法和PRR法共挖掘得到478个心律失常ADR药物信号。排除2 536份报告未注明病人性别外,其余报告病人为女性的有9 918份(占48.62%)、男性8 401份(占41.18%)。ADR报告病人的主要年龄范围为50~75岁。心律失常ADR报告上报数量最多的年份分别是2005年、2011年、2012年、2018年和2019年,主要上报国家为美国、德国等。20 401份含心律失常ADR报告中,严重的ADR报告有11 158份(占54.7%),以“住院或住院时间延长”为主,导致死亡占16.88%,无致畸、致癌,致出生缺陷相对较少,仅占2.4%。见表1。

2.2 致心律失常药品的数据挖掘结果 20 401份ADR报告中,经ROR法和PRR法共检测得到478个心律失常ADR药物信号,致心律失常ADR信号频数排序前十位的药物分别为罗非考昔(频数1 795)、罗非昔布(频数1 792)、对乙酰氨基酚(频数1 393)、左甲状腺素(频数912)、美托洛尔(频数879)、缬沙坦(频数805)、罗格列酮(频数798)、丙氧酚(频数776)、呋塞米(频数687)、氢氯噻嗪(频数635)。头孢噻吩信号强度值最高,PRR值为197.28,95%CI下限为126.92,对乙酰氨基酚次之,PRR值为189.54,ROR值的95%CI下限为307.05。见表2。

2.3 致心律失常 ADR 药物分布 根据系统器官分类(systematic organ classification,SOC)、药物功能与用途,478个药物信号主要累及19系统用药。排名

表1 致心律失常 ADR 报告基本情况

类别	例数	占比/%	类别	例数	占比/%
性别			发生年份		
男	8 401	41.18	2004年	714	3.50
女	9 918	48.62	2005年	1 911	9.37
信息缺失	2 082	10.20	2006年	1 291	6.33
年龄			2007年	874	4.28
<18岁	532	2.61	2008年	753	3.69
18~<50岁	3 167	15.52	2009年	1 001	4.91
50~<75岁	5 847	28.66	2010年	1 229	6.03
≥75岁	2 269	11.12	2011年	1 782	9.23
信息缺失	8 586	42.09	2012年	1 501	7.36
上报国家			2013年	526	3.08
美国	9 661	47.35	2014年	599	2.94
德国	1 066	5.22	2015年	789	3.87
日本	854	4.19	2016年	1 013	4.95
其他	8 820	43.24	2017年	1 244	6.10
严重 ADR			2018年	1 802	8.83
导致死亡	3 443	16.88	2019年	1 883	9.23
危及生命	1 156	5.67	2020年	1 289	6.32
导致残疾	510	2.50	导致住院或住院时间延长	6 049	29.65
出生缺陷	49	2.40			

前5位的分别为心血管系统用药、精神疾病用药、神经系统用药、内分泌系统用药、抗感染药物,如表3。其中心血管系统用药信号强度最大的是纳多洛尔/苄氟噻嗪,频数最大的是美托洛尔(频数为879),其次为缬沙坦(频数为805)。精神用药信号强度最大的为舍吡哌,频数最大的为奥氮平(频数为254),其次为阿米替林(频数为171)。神经系统用药信号强度最大的为盐酸波那普令,卡巴拉汀频数最大(频数为91),其次为托莫西汀(频数为63)。内分泌系统用药信号强度最大的为门冬胰岛素30,频数最大的为罗格列酮(频数为1 455),其次为左甲状腺素(频数为912)。抗感染药物信号强度最大的为头孢噻吩,频数最大的为环丙沙星(频数为232),其次为莫西沙星(频数为106)。呼吸系统用药信号强度最大的为芬司匹利,频数最大的为异丙托溴铵(频数为114),其次为沙美特罗替卡松(频数为45)。血液系统用药信号强度最大的为阿司匹林,频数最大的是华法林(频数为514),其次为阿哌沙班(频数为456)。抗肿瘤用药信号强度最大的为卡莫司汀,频数最大的为依鲁替尼(频数为124),其次为尼洛替尼(频数为86)。见表4。

3 讨论

本研究纳入20 401份ADR报告中,除2 082份未标明性别外,其余报告病人的性别比例女性稍高于男性,提示女性可能更易发生药物性心律失常。既往有研究表明对心血管及非血管药物(如特非拉

丁、红霉素等)诱发的室性快速心律失常显示,女性患病风险高于男性,女性发病率约为70%^[8]。可能与性激素影响离子通道的蛋白质表达和功能有关,因此,在考虑药物引起的心律失常风险时,尤其是女性,要考虑雌激素的影响^[9]。研究纳入报告显示除8 586份数据缺失外,药物所致心律失常病人主要集中在50~75岁,占28.66%,与老年病人肝肾功能减退,药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄均受影响有关;此外,也与老年人窦房结、心脏传导系统和心肌都有退行性改变,对ADR耐受力降低有关^[10]。通过ROR法及PRR法检测到的导致心律失常的药物信号主要累及心血管系统用药、精神病用药、神经系统用药、内分泌系统用药、抗感染用药、呼吸系统用药、血液系统用药、抗肿瘤用药等,与既往报道较一致^[11]。证实了本研究ADR数据挖掘的可信度。同时,20 401份报告中,频数排名第一的是

表3 致心律失常 ADR 前 10 位的药物信号个数分布	
系统	药物信号个数
心血管系统用药	122
内分泌系统用药	48
精神病用药	43
神经系统用药	32
抗感染用药	22
呼吸系统用药	22
血液系统用药	17
抗肿瘤用药	16
各类检查用药	16
肾脏、泌尿生殖系统用药	12

罗非考昔(1 795 次),由于可能增加心脏病或脑卒中风险已召回,其次是罗非昔布(1 792 次),对乙酰氨基酚(1 393 次),均为非甾体抗炎药,提示临床在使用该药时应当关注心律失常 ADR 的发生^[12]。

本研究显示心血管系统药物中美托洛尔诱发心律失常 ADR 的频数最多,为 879 次,主要通过减慢传导、延长有效不应期引发心动过缓,包括窦性暂停、心脏传导阻滞和心脏骤停等,使用期间监测心率和节律,与胺碘酮、I 类抗心律失常药、非甾体抗炎药、苯海拉明、奎尼丁等谨慎或避免合用。其他抗心律失常药、正性肌力药、利尿剂等均可引发心律失常,说明书中多有记载,并已成为临床医师及药师所熟知的^[13]。抗精神病药多有致心律失常作用^[13],说明书中也多有记载,如氯丙嗪、氟哌啶醇、阿普唑仑、奥氮平、丙咪嗪等。神经系统用药如氟桂利嗪、己酮可可碱等说明书中也均提到可引起心悸或心动过缓等,但发生率较低,可能通过影响神经系统引起心律失常^[13]。内分泌系统用药中频数最多的为罗格列酮(1 455 次),说明书中已明确标明罗格列酮会引起重大心血管事件,FDA 已发布黑框警示罗格列酮等噻唑烷二酮类药物有致心力衰竭风险,曲格列酮由于心血管事件已撤市。左甲状腺素、特立帕肽注射液说明书中明确说明可引起心律失常。但拉布立酶、苯溴马隆说明书中未载明有心律失常不良反应,也未检索到引起心律失常 ADR 的相关报道。降糖药可能通过引起降低血糖引起心悸等。

表2 致心律失常 ADR 信号强度最强的首要怀疑药物检测结果									
药品	频数	PRR 值(PRR 值的 95%CI 下限)	ROR 值的 95%CI 下限	说明书存在及 FDA 发布情况	药品	频数	PRR 值(PRR 值的 95%CI 下限)	ROR 值的 95%CI 下限	说明书存在及 FDA 发布情况
头孢噻啉	6	197.28(197.22)	126.92	是	多沙唑啉	3	27.52(17.52)	9.13	是
对乙酰氨基酚	1 691	189.54(186.87)	307.05	否	舍吡啉	5	25.96(22.65)	11.19	是
芬司匹利(暂停使用)	10	136.08(136.01)	96.32	是	西尼地平	26	25.79(24.68)	14.50	是
波那普令	11	124.03(123.97)	88.37	否	劳拉西泮	3	25.73(22.52)	8.52	是
炔雌醇炔诺酮	3	84.54(84.52)	29.94	是	多西环素	3	24.66(24.65)	8.15	否
纳多洛尔/苯氟噻嗪	3	62.29(60.25)	21.50	是	氯噻唑仑	6	24.16(22.05)	11.24	否
丙氧芬	1 208	69.37(53.24)	75.20	是	吗氯贝胺	23	23.96(20.94)	16.69	是
雷米普利	4	58.45(58.44)	23.67	是	门冬胰岛素 30	9	23.84(23.33)	12.89	否
阿司匹林	5	58.02(48.01)	26.26	是	西沙必利	24	23.75(21.73)	16.68	是
地尔硫卓	3	56.36(36.35)	19.32	是	匹伐他汀	35	23.38(15.72)	12.13	是
阿义马林	9	55.49(55.47)	31.83	是	罗氟司特	6	23.21(22.20)	10.78	是
磷酸丙吡胺	5	53.32(51.30)	23.96	是	丁丙诺啡	7	20.77(18.66)	10.21	是
呋塞米	5	46.97(41.96)	20.90	是	罗非昔布	1 792	20.18(18.55)	20.10	是
地喹氯铵	4	46.41(46.41)	18.48	否	索他洛尔	3	20.06(19.26)	6.60	是
卡巴匹林钙	4	43.84(39.83)	17.39	否	米拉贝隆	13	19.96(19.95)	12.00	是
异丙托溴铵	3	30.35(28.24)	10.10	否	罗非考昔(已退市)	1 795	19.64(18.05)	19.54	是

表4 各系统信号强度排名前10的药物信号									
药品名称	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限	说明书存在及 FDA 发布情况	药品名称	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限	说明书存在及 FDA 发布情况
心血管系统用药					抗感染药物				
纳多洛尔/苄氟噻嗪	3	62.29	21.50	是	头孢噻啶	6	197.28	126.92	是
雷米普利	4	58.45	23.67	是	地喹氯铵	4	46.41	18.48	否
地尔硫卓	3	56.36	19.32	是	多西环素	3	24.66	8.15	否
阿义马林	9	55.49	31.83	是	加替沙星	3	6.54	2.12	是
磷酸丙吡胺	5	53.32	23.96	是	罗红霉素	5	6.32	2.65	是
西尼地平	26	25.79	14.50	是	酮康唑	4	5.66	2.13	是
索他洛尔	3	20.06	6.60	是	阿莫西林克拉维酸钾	15	4.71	2.86	否
地高辛	39	17.77	13.46	是	替考拉宁	14	4.45	2.65	否
氟卡尼	172	17.12	10.81	是	卡泊芬净	9	4.17	2.18	是
索他洛尔	17	14.04	8.95	是	泊沙康唑	7	3.54	1.69	是
精神病用药					呼吸系统用药				
舍吲啶	5	25.96	11.19	是	芬司四利	10	136.08	96.32	是
劳拉西洋	3	25.73	8.52	是	异丙托溴铵	114	30.35	10.10	否
氯噻唑仑	6	24.16	11.24	否	罗氟司特	6	23.21	10.78	是
吗氯贝胺	23	23.96	16.69	是	格隆溴铵	80	10.70	5.43	是
匹洋哌隆	35	23.38	12.13	是	茚达特罗	114	10.32	7.21	是
阿普唑仑	10	16.44	9.09	是	氟尼缩松	3	8.28	2.69	否
阿片哌酮	4	15.78	6.03	否	氨茶碱	10	6.78	3.68	是
戊巴比妥	7	9.62	4.65	否	非诺特罗	3	5.53	1.79	是
奥匹哌醇	7	6.58	3.16	是	茶碱	5	5.39	2.26	是
丙咪嗪	6	6.05	2.74	是	乙酰半胱氨酸	3	5.15	1.67	是
神经系统用药					血液系统用药				
盐酸波那普令	11	124.03	88.37	否	阿司匹林	5	58.02	26.26	否
阿片哌酮	8	15.78	6.03	否	奥普瑞白介素	3	17.93	5.88	是
氟桂利嗪	6	11.06	5.04	否	苯丙香豆素	28	9.21	6.46	否
丙环定	3	9.32	3.03	否	醋硝香豆素	54	5.93	4.59	否
培高利特	20	7.22	2.34	是	替罗非班	15	5.79	3.52	是
加兰他敏	51	5.56	3.32	是	依度沙班	38	4.92	3.61	否
多巴胺	12	3.63	2.07	是	达比加群酯	17	4.27	2.67	否
脱氧麻黄碱	23	3.33	2.23	是	氟茚二酮	18	3.61	2.28	
己酮可可碱	14	3.17	1.89	是	西洛他唑	30	3.36	2.36	是
甲钴胺	5	2.97	1.24	否	阿那格雷	10	3.08	1.66	是
内分泌系统用药					抗肿瘤用药				
门冬胰岛素30	9	23.84	12.89	否	卡莫司汀	6	16.33	7.50	否
曲格列酮	7	17.93	5.88	否	劳拉替尼	3	5.06	1.64	是
左甲状腺素	912	16.17	8.93	是	罗米地辛	7	4.54	2.18	是
马沙骨化醇	3	11.27	3.67	否	三氧化二砷	8	3.02	1.51	是
拉布立酶	13	11.23	6.64	否	瑞博西尼	56	2.96	1.73	是
罗格列酮	1 455	8.44	3.87	是	尼洛替尼	86	2.43	1.76	是
西那卡塞	3	9.62	3.13	是	比卡鲁胺	31	2.23	1.57	是
苯溴马隆	3	6.84	2.22	是	依鲁替尼	124	2.21	1.85	否
格列本脲	8	6.20	3.13	是	多柔比星	65	2.19	1.21	是
特立帕肽	250	6.13	4.59	是	氟达拉滨	18	2.06	1.11	是

抗感染药物频数最大的为环丙沙星(频数为232),头孢噻啶信号强度最强,提示临床应重视β内酰胺类的第1代头孢菌素和青霉素,以及喹诺酮类、林可霉素类、大环内酯类等药物的心脏毒性^[14],此

外,抗真菌药物引起的心律失常也应引起重视,如卡泊芬净、泊沙康唑等,说明书中已有记载。沙丁胺醇、氨茶碱等呼吸系统用药易引起心房颤动等心律失常,既往已有相关报道^[15]。血液系统用药中引

起心律失常的主要为抗凝血药,西洛他唑说明书中明确记载会引起室性心动过速、心绞痛等。近年来,抗肿瘤药物引起心脏毒性的报道逐渐增多,导致心血管毒性的抗肿瘤药物包括蒽环类、作用于微管类、抗代谢类、烷化剂等多种类型,最常见且研究最多的是蒽环类药物^[16],主要通过自主神经功能失调、氧化应激、线粒体损伤、铁代谢紊乱、炎症反应等多种途径造成心脏损伤。本研究显示,卡莫司汀信号强度最强,说明书中未记载,但有文献研究发现,卡莫司汀可导致显著心动过缓^[17]。新型靶向抗肿瘤药引起心律失常的频次较多,信号强度最强的前十位有四个靶向药,劳拉替尼信号强度最强,新型酪氨酸抑制剂依鲁替尼的心房颤动发生率在3.5%~10.8%,使用尼洛替尼病人中,0.3%发生猝死,但说明书中未记载。此外贝伐单抗、曲妥珠单抗、伊马替尼、索拉非尼等引起心律失常ADR频数也较多,说明书中有记载,且与有关报道一致^[18]。因此,需在临床使用过程中提高警惕,监测和处理癌症治疗相关的心血管毒性,以降低心脏毒性的发生率。此外,根据本研究结果阿片类镇痛药如丙氧芬、麻醉药如咪达唑仑、激素类药物等也引起心律失常。

本研究尚具有一定的局限性,如未考虑药物相互作用及疾病本身对安全信号的影响。此外,统计的FAERS数据库ADR报告存在低报漏报、内容不完整等情况^[19],可能导致结果偏倚;同时,PRR法和ROR法检测到的ADR信号只能表明药品与ADR信号有统计学关联,仅具提示作用,明确的因果关系还需要进一步研究和评估。综上所述,心血管系统用药、中枢神经系统用药、抗感染药物、呼吸系统用药、血液系统用药以及抗肿瘤药物、非甾体抗炎药均易引起心律失常ADR。本次研究的结果可促进致心律失常ADR药物警戒信号的深入研究,有利于临床安全用药,提高用药安全性。

参考文献

- [1] 莫健姣,郭军.非抗心律失常药物防治心房颤动的研究进展[J].岭南心血管病杂志,2016,22(1):108-110.
- [2] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会.室性心律失常中国专家共识[J].中华心律失常学杂志,2016,20(4):279-326.
- [3] 吴斌,吴逢波,罗敏,等.MedEx在FAERS药品名称标准化中的应用[J].中国医院药学杂志,2019,39(19):1989-1992.
- [4] 郑淑芬,钟诗龙.SGLT2抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J].中国药房,2021,32(8):986-990.
- [5] 李苑雅,张艳,沈爱宗.基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J].安徽医药,2015,19(7):1233-1236.
- [6] YI H, LEE JH, SHIN JY. Signal detection for cardiovascular adverse events of DPP-4 inhibitors using the Korea adverse event reporting system database, 2008-2016[J]. Yonsei Med J, 2019, 60(2): 200-207.
- [7] 王育苗,李睿.伊伐布雷定的不良反应信号挖掘与评价[J].安徽医药,2021,25(8):1693-1696.
- [8] YANG PC, PERISSINOTTI LL, L' OPEZ-REDONDO F, et al. A multiscale computational modelling approach predicts mechanisms of female sex risk in the setting of arousal-induced arrhythmias[J]. J Physiol, 2017, 595(14): 4695-4723.
- [9] 王翠华,贾心乐,刘衍恭,等.性激素对药物诱发的长QT综合征离子通道的作用[J].天津医药,2018,46(6):665-669.
- [10] 吕玥,王麟,杨艳茹,等.129例药源性Q-T间期延长伴尖端扭转型室性心动过速文献分析[J].天津药学,2021,33(2):22-27.
- [11] 穆维静,任晓蕾,张海英.药物致Q-T间期延长的文献分析[J].药品评价,2013,10(24):28-30,35.
- [12] 杭晔,杨亚龙.非甾体抗炎药的心血管不良反应及用药监护[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(17):201. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2019.17.161.
- [13] 吴艳琴,党瑞丽,江沛,等.抗精神病药物的心血管副作用及其机制的研究进展[J].中国医院药学杂志,2016,36(4):327-331.
- [14] TENG C, WALTER EA, GASPAR DKS, et al. Torsades de pointes and QT prolongation associations with antibiotics: a pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(7): 1018-1022.
- [15] 黄震华.药物诱发的QT间期延长和尖端扭转型室性心动过速研究进展[J].中国新药与临床杂志,2016,35(7):473-477.
- [16] 陈素华,刘红,张艳华.紫杉烷类抗肿瘤药物相关心血管毒性报告及文献分析[J].中国新药杂志,2020,29(20):2395-2400.
- [17] LEE DH, CHANDRASHEKHAR S, FRADLEY MG. Electrophysiologic complications in cancer patients[J]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2019, 15(4):282-288.
- [18] 刘畅,鲁智豪,沈琳.消化道肿瘤靶向治疗的肝脏毒性研究进展[J/CD].肿瘤综合治疗电子杂志,2018,2(4):58-67.http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-ZLZD201802016.htm.
- [19] ALOMAR M, TAWFIQ AM, HASSAN N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future[J]. Ther Adv Drug Saf, 2020, 11: 2042098620938595. DOI: 10.1177/2042098620938595.

(收稿日期:2021-10-28,修回日期:2021-11-22)