

北京市 92 例药物引起心电图 QT 间期延长的不良反应分析[△]

孙 坤^{1*}, 林京玉², 谢吉科¹, 唐 婧¹, 毛乾泰¹, 艾 超^{1#} (1. 清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学学院药学部, 北京 102218; 2. 北京市药品不良反应监测中心药品监测科, 北京 100054)

中图分类号 R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)07-0881-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.024



摘要 目的:了解北京市上报的药物引起心电图 QT 间期延长的不良反应报告,探讨药品不良反应(ADR)发生规律及特点,为临床安全用药提供参考依据。方法:收集 2018—2022 年北京市各机构上报的 92 例 QT 间期延长的 ADR 报告,对 ADR 类型、患者性别和年龄、原患疾病和既往不良反应史、涉及药品的药理分类、药品性质、药物剂型、临床转归等进行分析。结果:92 例 QT 间期延长的 ADR 报告中,女性患者 51 例(占 55.43%),男性患者 41 例(占 44.57%);≥65 岁患者最多,共 41 例(占 44.57%)。涉及药品 100 例次,其中以抗感染药物(44 例次)、抗精神病药(28 例次)、心血管系统用药(10 例次)为主;ADR 例次数排序居前 3 位的药品为莫西沙星(32 例次)、氨磺必利(15 例次)、胺碘酮(7 例次);有口服及注射剂型的药品共 13 种,其中静脉剂型导致的 ADR 45 例次,口服剂型导致的 ADR 13 例次。ADR 转归方面,痊愈和好转的有 79 例(占 85.87%)。结论:在注射抗感染药物、口服抗精神病药、口服心血管系统用药、有 QT 间期延长不良反应的药物联合应用时,尤其是老年人、女性、本身存在 QT 间期延长者,要重点关注患者心电图情况和临床症状体征,必要时采用信息化预警手段,通过优化治疗方案,防止 QT 间期延长的发生及进展,保障患者用药安全。

关键词 心电图 QT 间期延长;药品不良反应;合理用药

Analysis on 92 Cases of Adverse Reactions of Drug-Induced QT Interval Prolongation on Electrocardiogram in Beijing[△]

SUN Kun¹, LIN Jingyu², XIE Jike¹, TANG Jing¹, MAO Qiantai¹, AI Chao¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital/School of Clinical Medicine of Tsinghua University, Beijing 102218, China; 2. Dept. of ADR Monitoring Section, Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 100054, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the adverse drug reaction (ADR) reports of QT interval prolongation in ECG in Beijing, and to probe into the rules and characteristics of ADR, so as to provide reference for clinical safe medication. **METHODS:** A total of 92 cases of ADR of QT interval prolongation reported by institutions in Beijing from 2018 to 2022 were collected and analyzed in terms of types of ADR, patients' genders and ages, primary diseases and adverse reaction history, pharmacological classifications, drug properties, dosage forms and clinical outcomes. **RESULTS:** Among the 92 ADR reports of QT interval prolongation, 51 cases were female patients (55.43%) and 41 cases were male patients (44.57%); the largest number of patients were ≥65 years old, with 41 cases (44.57%). A total of 100 times of medicine were enrolled, which were dominated by anti-infective drugs (44 cases), antipsychotic drugs (28 cases) and cardiovascular drugs (10 cases); the top 3 drugs ranked by ADR cases were moxifloxacin (32 cases), amisulpride (15 cases) and amiodarone (7 cases); there were 13 kinds of drugs in both oral and injectable forms, with 45 cases of ADR were caused by intravenous dosage forms and 13 caused by oral dosage forms. In terms of ADR outcomes, 79 cases (85.87%) were recovered and improved. **CONCLUSIONS:** In the combined application of injection of anti-infective drugs, oral administration of antipsychotic drugs, oral administration of cardiovascular drugs and drugs with adverse drug reactions of QT interval prolongation, especially for the elderly, females and those who have QT interval prolongation, it is necessary to pay attention to patients' ECG conditions and clinical signs and symptoms, and use informative early warning measure if necessary, to prevent the occurrence and progress of QT interval prolongation and to ensure medication safety by optimizing the therapeutic scheme.

KEYWORDS QT interval prolongation in ECG; Drug adverse reactions; Rational medication

△ 基金项目:2022 年北京药学会临床药学研究项目 (No. LCYX-2022-18)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:ska00118@btch.edu.cn

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药事管理、精准化药学、智能药房建设。E-mail:aichao@btch.edu.cn

心电图 QT 间期代表心室除极和复极全过程所需的时间,其长短与心率快慢呈负相关^[1]。QT 间期延长严重时易引发尖端扭转性心动过速,可进展为心室颤动和猝死^[2]。有些药物可引起 QT 间期延长,甚至进展为尖端扭转型室速,从而增加猝死风险。国际上非常重视该类药品不良反应(adverse drug reaction,ADR),美国食品药品监督管理局规定任何新药在研发中都必须进行药物对 QT 间期的影响研究,且制定了指导原则^[3-4]。因此,对于 QT 间期延长的不良反应,药品上市前后的全周期研究都有重要意义。本研究拟通过分析北京市关于 QT 间期延长的 ADR 报告,总结规律,以期为临床安全用药提供指导和依据。

1 资料与方法

资料来源于 2018—2022 年北京市各机构(医疗机构、经营企业及其他)上报至国家药品不良反应监测中心的不良反应名称为“QT 间期延长”的相关监测数据(以下简称“报告”),共 92 例。

按照《个例药品不良反应收集和报告指导原则》,对 ADR 关联性 & 严重程度进行评价^[5]。对 ADR 的类型、患者性别、年龄、原患疾病和既往不良反应史、导致 ADR 的怀疑药品、给药途径、生产企业、发生时间、ADR 处置和转归等,通过 Excel 软件进行统计分析。此外,采用帕累托分析法对药物进行主次分析^[6]。疾病分布,参考《监管活动医学词典》(MedDRA)对描述用语进行标准化,并按照系统或器官进行分类整理^[7]。药品参照《中华人民共和国药典:临床用药须知(化学药和生物制品卷)》(2020 年版)进行分类^[8]。

2 结果

2.1 ADR 类型

收集的 92 例报告中,一般的 ADR 86 例(占 93.48%);严

重的 ADR 6 例(占 6.52%),其中危及生命的 ADR 共 4 例(占 4.35%),导致住院或延长住院时间的 ADR 共 2 例(占 2.17%)。92 例报告中,首次报告 88 例(占 95.65%)。药品说明书中未明确报道导致 QT 间期延长的 ADR 有 8 例(占 8.70%),涉及药品为多潘立酮片、盐酸托烷司琼注射液、枸橼酸莫沙必利片、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、贝伐珠单抗注射液、度洛西汀肠溶胶囊、丁苯酞氯化钠注射液、甲硝唑片。

2.2 患者基本情况

2.2.1 年龄与性别分布:92 例报告中,男性患者 41 例(占 44.57%),女性患者 51 例(占 55.43%),女性构成比高于男性;年龄为 11~91 岁,≥65 岁以上者占比最高(41 例,占 44.57%),随着年龄增加,患者构成比呈现逐级递增趋势,见表 1。

表 1 患者年龄和性别分布				
年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
5~<15	2	4	6	6.52
15~<45	11	5	16	17.39
45~<65	11	18	29	31.52
≥65	17	24	41	44.57
合计	41	51	92	100.00

2.2.2 原患疾病分布及既往不良反应史:92 例报告中,患者原患疾病主要为感染及侵袭类疾病、精神病类等;其中,感染及侵袭类疾病以肺部感染为主,精神类疾病以精神分裂症、心境障碍和混乱为主,心脏器官疾病以心房颤动居多,见表 2。既往有不良反应病史者 6 例,包括既往甲磺酸阿帕替尼片、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)导致 QT 间期延长 1 例;氨磺必利导致心动过缓 1 例;利培酮导致坐立不安、困倦 1 例;利妥昔单抗注射液导致乙型肝炎病毒 DNA 阳性复发 1 例;氨磺必利片导致恶心 1 例;磺胺类药物导致过敏 1 例;既往不良反应史不详者 51 例(占 55.43%),无不良反应病史者 35 例(占 38.04%)。

表 2 患者原患疾病分布

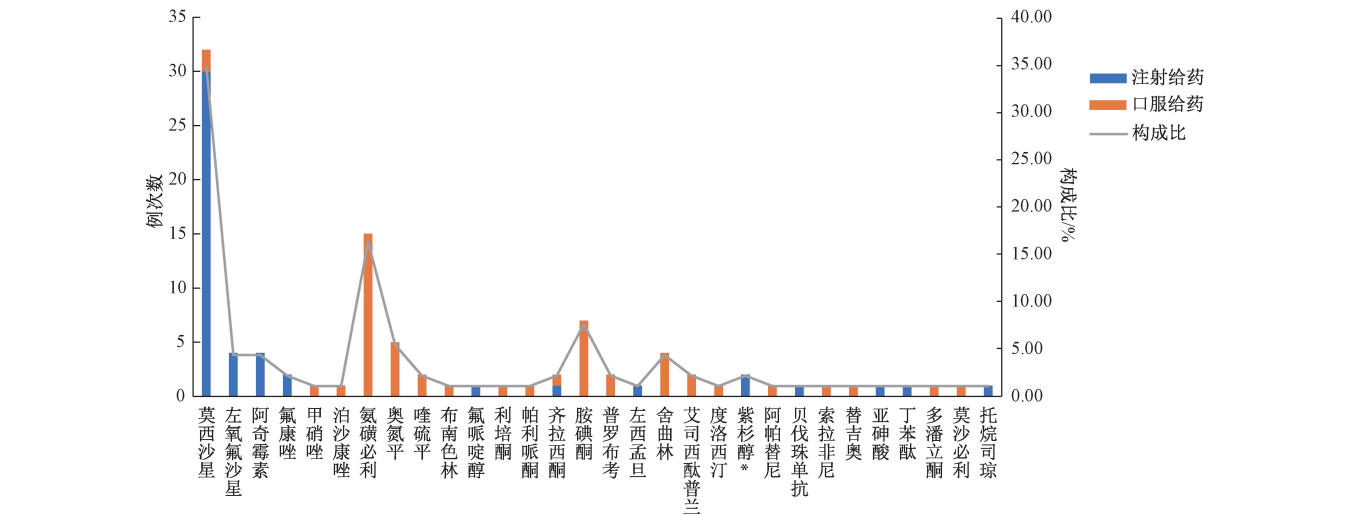
疾病类别	病例数	构成比/%	具体疾病(例)
感染及侵袭类疾病	32	34.78	肺部感染(29)、脓毒性休克(1)、软组织感染(1)、足部感染(1)
精神病类	31	33.69	精神分裂症(17)、心境障碍和混乱(11)、精神和行为障碍(1)、认识及注意力紊乱和障碍(1)、焦虑症及症状(1)
心脏器官疾病	8	8.70	心房颤动(4)、冠状动脉类疾病(2)、心力衰竭(1)、心脏瓣膜病(1)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	7	7.61	肿瘤(4)、白血病(3)
各类神经系统疾病	4	4.35	脑梗死(2)、眩晕(1)、癫痫发作(1)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	3.26	腰椎疾病(2)、骨关节病(1)
血管与淋巴管类疾病	2	2.17	大动脉炎(1)、循环系统的其他疾患(1)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1	1.09	咳嗽(1)
胃肠系统疾病	1	1.09	肠梗阻(1)
肝胆系统疾病	1	1.09	肝胆管扩张(1)
不详	2	2.17	
合计	92	100.00	

2.3 涉及药品基本情况

92 例报告涉及药品 100 例次,其中化学药品 99 例次(占 99.00%),生物制品 1 例次(占 1.00%)。以抗感染药物(44 例次)、抗精神病药(28 例次)、心血管系统用药(10 例次)、抗抑郁药(7 例次)及抗肿瘤药物(7 例次)为主;ADR 例次数排序居前 3 位的药品为莫西沙星(32 例次)、氨磺必利(15 例次)、胺碘酮(7 例次);只有口服剂型或只有注射剂型的药品共 17 种,涉及 ADR 42 例次;有口服及注射剂型的药品共 13 种,注射剂型导致的 ADR 45 例次,口服剂型导致的 ADR 13 例次,见图 1。

92 例报告中,6 例为联合用药,均可疑导致 QT 间期延长,药品组合分别为盐酸胺碘酮片+氟康唑注射液、氨磺必利片+奥氮平片、甲磺酸阿帕替尼片+盐酸托烷司琼注射液+注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、丁苯酞氯化钠注射液+普罗布考片、草酸艾司西酞普兰片+盐酸舍曲林片、注射用阿奇霉素+莫西沙星氯化钠注射液。

药物引起 QT 间期延长不良反应的帕累托分析见表 3。结果显示,抗感染药物、抗精神病药为主要因素;注射给药途径中,抗感染药物为主要因素;口服给药途径中,抗精神病药、心血管系统用药为主要因素。



“*”为注射用紫杉醇(白蛋白结合型)。

图1 ADR 涉及药品及给药途径分布

表3 药物引起QT 间期延长不良反应的帕累托分析

分类	影响因素	总体药物类别	注射给药的药品类别(药物/例次数)	口服给药的药品类别(药物/例次数)	累计频率/%
A	主要因素	抗感染药物、 抗精神病药	抗感染药物(莫西沙星/30,左氧氟沙星/4, 阿奇霉素/4,氟康唑/2)	抗精神病药(氨磺必利/15,奥氮平/5,喹硫平/2,布南色林/1,利培酮/1, 帕利哌酮/1,齐拉西酮/1);心血管系统用药(胺碘酮/7,普罗布考/2)	0~80
B	次要因素	心血管系统用药、 抗抑郁药	抗肿瘤药物(注射用紫杉醇(白蛋白结合型)/2, 贝伐珠单抗/1,亚砷酸/1)	抗抑郁药(舍曲林/4,艾司西酞普兰/2,度洛西汀/1);抗感染药物 (莫西沙星/2,甲硝唑/1,泊沙康唑/1)	>80~90
C	一般因素	抗肿瘤药物、脑血管 病治疗药、促胃肠动 力药、消化系统用药	抗精神病药(氟哌啶醇/1,齐拉西酮/1);心血管系统 用药(左西孟旦/1);脑血管舒张药(丁苯酞/1); 止吐药(托烷司琼/1)	抗肿瘤药物(阿帕替尼/1,索拉非尼/1,替吉奥/1);促胃肠动力药 (多潘立酮/1,莫沙必利/1)	>90~100

2.4 ADR 发生时间

92 例报告中,用药后≤24 h 发生 QT 间期延长者占 28.26% (26 例),>24~72 h 发生者占 22.83% (21 例),>72~15 d 发生者占 36.96% (34 例),>15 d 发生者占 11.96% (11 例);发生时间≤72 h 的注射给药案例较多,发生时间>72 h 者以口服给药案例居多,其中发生时间>15 d 者仅有口服给药案例,见表 4。

表4 药物引起QT 间期延长不良反应的发生时间

发生时间	总例数(口服/注射/口服+注射)	构成比/% (累计占比/%)	案例(例)
≤24 h	26(6/19/1)	28.26(28.26)	莫西沙星注射液(14),莫西沙星片(1),莫西沙星注射液+低钾血症(1),左氧氟沙星注射液(1),盐酸胺碘酮片(2),氨磺必利片(1),舍曲林片(1),注射用齐拉西酮(1),奥氮平片+呕吐(1),阿帕替尼片+托烷司琼注射液+注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(1),注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(1),氟哌啶醇注射液(1)
>24~72 h	21(6/14/1)	22.83(51.08)	莫西沙星注射液(8),莫西沙星注射液+注射用阿奇霉素(1),注射用阿奇霉素(2),替吉奥胶囊(1),胺碘酮片+氟康唑注射液(1),胺碘酮片(1),莫西沙星片(1),左氧氟沙星注射液(1),甲硝唑片(1),左西孟旦注射液+低钾血症(1),索拉非尼片(1),贝伐珠单抗注射液(1),齐拉西酮胶囊(1)
>72~15 d	34(22/11/1)	36.96(88.04)	莫西沙星注射液(6),左氧氟沙星注射液(2),注射用阿奇霉素(1),氟康唑注射液(1),亚砷酸注射液(1),氨磺必利片(7),胺碘酮片(3),舍曲林片(2),喹硫平片(2),度洛西汀胶囊(1),艾司西酞普兰片+舍曲林片(1),莫沙必利片(1),帕利哌酮缓释片(1),氨磺必利片+奥氮平片(1),丁苯酞氯化钠注射液+普罗布考片+低钾血症(1),普罗布考片+低钾血症(1),多潘立酮片+低钾血症(1),泊沙康唑口服混悬液(1)
>15 d	11(11/0/0)	11.96(100.00)	氨磺必利片(6),奥氮平片(2),布南色林片(1),艾司西酞普兰片(1),利培酮片(1)
合计	92(45/44/3)	100.00	

2.5 ADR 的转归

92 例报告中,痊愈及好转者共 79 例(占 85.87%)。发生 ADR 后,有 75 例(占 81.52%)停用可疑药物,其中好转 52 例、痊愈 14 例;有 12 例(占 13.04%)减量可疑药物,其中好转 9 例、痊愈 1 例;有 5 例患者(占 5.43%)临床医师权衡利弊后未停用或减量可疑药物,其中好转 3 例;6 例严重的 ADR,均停用可疑药物并对症治疗,最终有 5 例好转,1 例痊愈,见表 5。

3 讨论

3.1 药物诱发QT 间期延长的作用机制

药物诱发 QT 间期延长的作用机制有影响离子通道功能,

表5 ADR 的转归

干预措施	好转	痊愈	不详	合计/例(%)
停用可疑药物	52[5 ^a]	14[1 ^a]	9	75[6 ^a](81.52)
减量可疑药物	9	1	2	12(13.04)
未调整	3	0	2	5(5.44)
合计/例(%)	64(69.57)	15(16.30)	13(14.13)	92(100.00)

注:“a”,中括号内为严重的 ADR 例数。

主要由于抑制人类果蝇相关基因(hERG)通道而导致心脏复极化延迟。也有部分通过减弱外向电流或增强内向电流,导致 QT 间期延长^[9]。此外,部分药物通过升高乙酰胆碱浓度,增加迷走神经张力,导致 QT 间期延长;还有与心肌细胞或线粒体

发生氧化反应,亦或者通过阻断心脏神经细胞对去甲肾上腺素的摄取,从而导致 QT 间期延长^[10]。

3.2 药物诱发 QT 间期延长的易患因素

药物相互作用是诱发 QT 间期延长的易患因素。本研究中,有 6 例为单药未出现而联合用药后出现 QT 间期延长。可能为当多种延长 QT 间期的药物合用时,会产生药理效应的叠加或血药浓度升高,从而协同延长 QT 间期^[10]。

老年患者也是药物诱发 QT 间期延长的易患因素。随着年龄增长,心脏结构及功能发生退行性改变,饮食和代谢变化易导致电解质紊乱,需要同时服用多种药物,上述因素都大大增加了 QT 间期延长的风险^[10]。本研究中,≥65 岁患者占比最高,且患者占比与年龄呈反比趋势,与部分文献报道一致^[11]。

文献报道,药物导致 QT 间期延长的患者中,女性患者占比明显高于男性^[12]。本次分析结果与上述文献报道基本一致。女性发生 QT 间期延长的风险高于男性,可能是因为卵巢类固醇的基因组效应和雌激素介导的非基因组效应,以及女性的离子通道密度低于男性^[10]。有文献报道,应用喹诺酮类药物的女性,其 QT 间期延长发生率比男性高 24%^[13]。

低血钾状态也是诱发 QT 间期延长的常见因素^[14]。本研究中,共有 5 例记载血钾水平的案例,在 QT 间期延长期间,血钾水平均 < 3.5 mmol/L。有研究结果显示,血钾水平 ≤ 4.0 mmol/L、低钙血症等是慢性肾脏病 5 期 QT 间期延长的独立危险因素^[15]。

也有文献提出了不同意见,该研究分析了某三级甲等医院心内科患者入院基线特点,发现女性、年龄 ≥ 68 岁、低钾血症及伴发心肌梗死、心力衰竭等因素与获得性长 QT 间期综合征无明显相关性,与使用风险药物和 QTc 间期基线 > 450 ms 有关^[16]。本研究因患者病例资料尚不完整,暂不能深入分析。

综上所述,在老年、女性、血钾水平较低以及联合应用多种延长 QT 间期的药物时,尤其是入院 QTc 间期基线较高时,应关注患者 QT 间期水平,若存在血钾水平偏低情况需及时纠正,尽量避免联合应用多种延长 QT 间期的药物,若无替代方案必须联合应用时,需密切监测患者的心电图,警惕恶性心律失常发生。

3.3 诱发 QT 间期延长的药物特点

QT 间期延长的 ADR 主要涉及抗感染药物、抗精神病药以及心血管系统用药,分别以莫西沙星、氨磺必利、胺碘酮居多;注射给药途径中,抗感染药物为主要因素;口服给药途径中,抗精神病药及心血管系统用药为主要因素。这些主要因素为临床需要重点关注的对象,建议密切关注患者心电图 QT 间期变化趋势。抗抑郁药、抗肿瘤药物、脑血管病治疗药、促胃肠动力药及止吐药等次要因素和一般因素也有报道,不容忽视^[17]。此外,有文献报道,麻醉用药也不同程度影响 QT 间期,导致其延长^[18]。

本研究发现,同时有口服剂型与注射剂型的药物,后者构成比为前者的 3 倍多,可能因为口服剂型需要经过胃肠道吸收和首过效应,而注射剂型可迅速进入血液循环并快速分布至组织器官,更易发生不良反应;此外,可能因为注射给药通常在医

疗场所进行,有严密监控条件,相比常在非医疗场所的口服给药更容易被发现。注射剂型与口服剂型的药动学区别还体现在 ADR 发生时间上。发生于用药后 ≤ 72 h 的注射给药案例较多;发生于用药后 > 72 h 者,以口服给药案例居多;发生于用药后 > 15 d 的,仅有口服给药案例报道。

发生时间在用药后 ≤ 15 d 的 ADR 累计占比为 88.04%,根据帕累托分析法,判定为主要因素;发生时间在用药后 > 15 d 的案例,为抗精神病类药物口服制剂。该规律或可提示,使用导致 QT 间期延长的药物时,在 2 周内均需要密切监测患者心电图,需要长期口服抗精神病类药物的患者,例行监测的周期可能更长。

此外还发现,24 h 内发生 QT 间期延长报告案例中仅莫西沙星注射液的提报数量即占全部药品的 50%,并且在 15 d 内均有该药的报道案例。提示临床使用莫西沙星注射液时,需要密切监测患者心电图,并且至少 2 周内均需要密切关注患者心电图情况。

综上所述,可根据发生药源性 QT 间期延长的规律进行分层管理,口服剂型重点关注抗精神病药和心血管系统用药,患者的远期不良反应不容忽视,尤其是抗精神病类药物;注射剂型重点关注抗感染药物,关注时间窗至少为 72 h。关于关注周期,一般为 15 d,对于抗精神病类药物需要关注的时间则更长。

研读案例后发现,不同的药物、不同的给药方式、不同的给药剂量、不同的患者、不同的疾病状态,使用可疑药物导致的 QT 间期延长发生概率及发生时间均可能不同,虽然有一定的规律趋势,但也有明显的个体差异,在分层管理的前提下,需要注重个体化评估,密切关注患者 QT 间期水平。

3.4 报告涉及药物导致 QT 间期延长的循证依据

本研究中,大部分涉及药品导致 QT 间期延长的不良反应,有药品说明书、指南或文献报道^[19-28]。但贝伐珠单抗注射液、丁苯酞氯化钠注射液目前尚缺乏循证依据。关于贝伐珠单抗,甚至有样本研究表明其与 QT 间期延长没有显著影响^[19]。丁苯酞氯化钠注射液导致 QT 间期延长的案例中,该药与普罗布考联合应用,血生化检查提示低钾血症,出现 QT 间期延长、尖端扭转型室性心动过速,先停用丁苯酞,仍出现 QT 间期延长,随后停用普罗布考,该不良反应未再出现。丁苯酞氯化钠注射液的药品说明书中记载可引起心电图改变,但并未指向 QT 间期延长。普罗布考的药品说明书中记载,其有 QT 间期延长的不良反应,且禁止与可致 QT 间期延长的药物联合应用,低血钾水平的患者禁用。结合患者病情及时间关联性,使用普罗布考以及患者当时的低钾血症状态均对 QT 间期延长有很大的影响,本着“可疑即报”的原则,将丁苯酞氯化钠注射液也一并提报在内,但其在本次 ADR 中是否起作用、起到多大作用尚不好判断。综上所述,目前上述两类药物导致 QT 间期延长的证据相对不足,今后期望通过更多的循证依据来明确其是否有 QT 间期延长的不良反应,以期指导临床合理用药。

3.5 总结与展望

本研究具有一定的局限性。(1)只收集到北京市的 92 例报告,涉及药品 30 种,样本量较少,地域局限;(2)可能因公众认知不足、医疗纠纷顾虑、上报操作繁琐、错过提报时限等原

因,存在漏报或信息不详,导致深度解读受限;(3)可能因为研究成熟、科普广泛、发生率高、严重程度高、发生的中位时间短的 ADR 更易被关注而导致关注偏倚,新的 ADR 或关注度低的 ADR 较少被发现导致忽视、漏报。因此,本研究是否代表真实世界药源性 QT 间期延长的普遍规律,有待进一步验证。

本研究得出的规律和既往大部分文献报道一致,老年、女性、低钾血症、多药联合应用、入院 QTc 间期基线较高可能是药源性 QT 间期延长的易患因素。此外,药品说明书、国家药品不良反应监测中心发布的药物警戒快讯、指南及文献报道纷纷表明,先天性长 QT 综合征、充血性心力衰竭、心肌梗厚、低镁血症也是使用有导致 QT 间期延长潜在风险的药物时需要重点关注的因素。患者使用导致 QT 间期延长的药物时,可根据易患因素、药理分类、给药途径、ADR 可能发生时间等进行分层用药监测管理,重点关注患者心电图情况和临床症状体征,制定适宜的监测频率,尽量避免 QT 间期延长的发生,在药物治疗的安全性、有效性和经济性之间找到最佳平衡点。

期望今后能借助信息化手段,主动挖掘 ADR 信号,深度学习 ADR 大数据,建立 QT 间期延长预警、筛查以及治疗方案模型,为临床安全、有效、经济用药保驾护航。

参考文献

[1] 李大魁. 中华医学百科全书: 临床药学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 116.

[2] 张兆国, 赵兰婷, 孔令云, 等. QT 间期延长导致心血管事件与猝死的相关机制[J]. 实用心电学杂志, 2023, 32(6): 381-388.

[3] U.S. Food & Drug Administration. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [EB/OL]. (2005-10-15) [2023-09-21]. <https://www.fda.gov/media/71372/download>.

[4] Food and Drug Administration, HHS. International conference on harmonisation; guidance on E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for Non-Antiarrhythmic drugs; availability. notice[J]. Fed Regist, 2005, 70(202): 61134-61135.

[5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告(2018 年第 131 号)[EB/OL]. (2018-12-21) [2023-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181221172901438.html>.

[6] 黄莹, 刘飞, 孔玲娟, 等. 质量管理工具对 412 例药品不良反应报告的分析[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(3): 165-167.

[7] 张妮, 贾运涛, 季欢欢, 等. 基于 FAERS 数据库的奥司他韦相关药品不良事件的挖掘与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(10): 1259-1263.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 临床用药须知(化学药和生物制品卷)[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2022: 1-30.

[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] 米艳, 罗丹, 王春婷, 等. 非抗心律失常药物对 QT/QTc 间期影响的研究进展[J]. 实用心电学杂志, 2023, 32(4): 248-253.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 李陆, 文靓, 房德敏, 等. 喹诺酮类药物致 QT 间期延长的系统性回顾分析[J]. 天津药学, 2019, 31(2): 15-21.

[14] DAVIES R A, LADOUCEUR V B, GREEN M S, et al. The 2023 Canadian Cardiovascular Society clinical practice update on management of the patient with a prolonged QT interval[J]. Can J Cardiol, 2023, 39(10): 1285-1301.

[15] 金众鑫, 乔玉峰, 王利华. 慢性肾脏病 5 期住院患者 QT 间期延长的影响因素分析[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(3): 121-125.

[16] 王哲, 马英杰. 心血管内科住院患者心电图 QT 间期延长的危险因素研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(6): 737-740.

[17] 韩瑞兰, 孙建军. 药源性疾病与防治[M]. 北京: 科学出版社, 2023: 92-96.

[18] CAI Y H, YI Z P, OU H W, et al. Effects of anesthetics on cardiac repolarization in adults: a network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Heart Surg Forum, 2023, 26(6): E905-E916.

[19] 马春来, 李中东, 申慧明, 等. 中国 9 家三级甲等医疗机构治疗帕金森病处方中延长心脏 QT 间期药物的调查[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(3): 289-295.

[20] AKOSMAN C, ORDU C, OYAN B. The acute effects of palonosetron on ECG parameters in patients with cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15S): e19693.

[21] 夏洪颖, 任晓明, 王海黎, 等. 1 例病窦综合征患者莫沙必利片相关不良事件分析[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(9): 565-567.

[22] 王蕊, 杜晓峰, 罗宙红. 紫杉醇药物化疗对恶性肿瘤患者的心电损伤[J]. 临床心电学杂志, 2021, 30(3): 192-194.

[23] ŠTUHEC M. Duloxetine-induced life-threatening long QT syndrome[J]. Wien Klin Wochenschr, 2013, 125(5/6): 165-166.

[24] BARRETO J N, CULLEN M W, MARA K C, et al. QT prolongation in patients with acute leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome prescribed antifungal prophylaxis during chemotherapy-induced neutropenia[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(14): 3512-3520.

[25] 刘丛丛, 刘越群. 2 例患者因药物致 QT 间期延长的用药分析[J]. 中南药学, 2023, 21(10): 2813-2816.

[26] 郑金凤, 王景红. 1 例多药联用致室性心律失常的药学监护[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(11): 1279-1281, 1285.

[27] 苏建伟, 杨黎. 1 例莫西沙星注射液致间质性肺炎患者 QT 间期明显延长[J]. 海峡药学, 2021, 33(12): 226-228.

[28] 蔡柔荧, 郑琛, 林梅玉, 等. 临床药师在阿奇霉素致 QT 间期延长不良反应中的实践与分析[J]. 北方药学, 2021, 18(8): 142-143.

(收稿日期:2023-11-30 修回日期:2024-01-17)