

心血管内科住院患者心电图 QT 间期延长的风险因素研究[△]

王哲^{1,2,3*}, 马英杰^{1,2,3#} (1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院药学部, 北京 100038; 2. 临床合理用药评价北京市重点实验室, 北京 100038; 3. 临床合理用药评价国际合作联合实验室, 北京 100038)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0737-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.022

摘要 目的:探讨某三级甲等医院(以下简称“该院”)心血管内科住院患者心电图 QT 间期延长的风险因素。方法:从该院 HIS 系统中调取 2019 年 1 月心血管内科全部住院患者的数据进行横断面研究,以多因素 Logistic 回归模型探讨影响 QT 间期水平的风险因素。结果:多因素 Logistic 回归分析结果显示,在心血管内科住院患者中,入院时校正后 QT 间期(corrected QT interval, QTc) >450 ms($P=0.001$)、使用风险药物($P=0.012$)为患者住院期间 QT 间期延长的风险因素;女性($P=0.149$)、年龄 ≥ 68 岁($P=0.271$)、入院时低钾血症($P=0.717$)、急性心肌梗死($P=0.132$)和心力衰竭($P=0.226$)与患者住院期间 QT 间期延长不具有相关性。结论:在心血管内科住院患者中,入院时低钾血症、年龄 ≥ 68 岁、女性及伴发疾病等因素与获得性长 QT 间期综合征未见明显相关性,使用风险药物和入院时 QTc >450 ms 是导致患者 QT 间期延长的风险因素。对于获得性长 QT 间期综合征高危人群,应合理选用不具有 QT 间期延长风险的药物,以减少 QT 间期延长的发生。

关键词 获得性长 QT 间期综合征; 影响因素; 药物治疗

Analysis on Risk Factors of Prolonged QT Interval of Electrocardiogram in Hospitalized Patients in Department of Cardiovascular Medicine[△]

WANG Zhe^{1,2,3*}, MA Yingjie^{1,2,3#} (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Beijing Key Laboratory of Bio-characteristic Profiling for Evaluation of Rational Drug Use, Beijing 100038, China; 3. International Cooperation & Joint Laboratory of Bio-characteristic Profiling for Evaluation of Rational Drug Use, Beijing 100038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the risk factors of prolonged QT interval of electrocardiogram in hospitalized patients in department of cardiovascular medicine in a certain Grade III Level A hospital (hereinafter referred to as “this hospital”). METHODS: The data of all hospitalized patients in the department of cardiovascular medicine in Jan. 2019 were collected from HIS system of this hospital for a cross-sectional study, and a multivariate logistic regression model was used to explore the risk factors affecting the QT interval level. RESULTS: The multivariate logistic regression analysis indicated that among the hospitalized patients in department of cardiovascular medicine, the corrected QT interval (QTc) >450 ms ($P=0.001$) and application of risky drugs($P=0.012$) were the risk factors of prolonged QT interval during hospitalization; female($P=0.149$), age ≥ 68 years ($P=0.271$), hypokalemia at admission($P=0.717$), acute myocardial infarction($P=0.132$) and heart failure($P=0.226$) were not related to the prolonged QT interval during hospitalization. CONCLUSIONS: Among the hospitalized patients in department of cardiovascular medicine, factors of hypokalemia, age ≥ 68 years, female and concomitant diseases at admission were not significantly correlated with acquired long QT syndrome(ALQTS), the application of risky drugs and QTc >450 ms at admission were the important risk factors that caused the prolonged QT interval. For people at high risk of ALQTS, drugs without the risk of prolonged QT interval should be used rationally to reduce the occurrence of prolonged QT interval.

KEYWORDS Acquired long QT syndrome; Influencing factors; Drug therapy

心电图 QT 间期延长可以由心动过缓、低钾血症和心肌梗

死等多种诱因引起,尤以同时使用多种 QT 间期延长药物最易诱发^[1]。QT 间期延长所致的获得性长 QT 间期综合征(acquired long QT syndrome, ALQTS)极易引起以尖端扭转型室性心动过速为代表的恶性室性心律失常,极大地增加了患者发生临床猝死的风险。因此,在临床用药过程中,及时发现 QT 间期延长药物多重使用处方以及多重高风险并存的患者,

[△]基金项目:北京市优秀人才“青年拔尖团队”项目(No. 2018000021223TD09)

*药师。研究方向:临床药学。E-mail:wangzhe1590@sina.com

#通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:mayingjie3607@bjsjth.cn

可以有效减少 ALQTS 的发生。研究结果显示,目前在可以预警的病例中,有 75%~95%的病例被忽视^[2]。因此,预测 ALQTS 发生的风险因素成为研究热点。2013 年, Tisdale 等^[3] 设计了参考 8 项风险因素的评分系统,且国内已有心血管临床药师将该评估系统用于临床实践,有效地减少了 ALQTS 的发生^[4]。但针对心血管内科患者住院期间影响 QT 间期的风险因素的研究却较少。本以及拟利用心血管内科住院患者数据,评估心血管内科患者住院期间导致 ALQTS 发生的风险因素。

1 资料与方法

1.1 资料来源

国内多项研究结果显示,在心血管内科住院的患者,尤其是合并急性心肌梗死和心律失常的患者更易发生 QT 间期延长,且与其他科室相比,心血管内科患者的心电图监护数据更为完整^[5]。因此,本研究对某三级甲等医院(以下简称“该院”)信息系统检索到的 2019 年 1 月心血管内科普通病房和监护室全部住院患者的数据进行分析。在此期间的住院患者共 254 例,排除没有评分检测数据和心电图数据不完善的患者 34 例,最终纳入 220 例患者。患者纳入、排除标准及其过程见图 1。

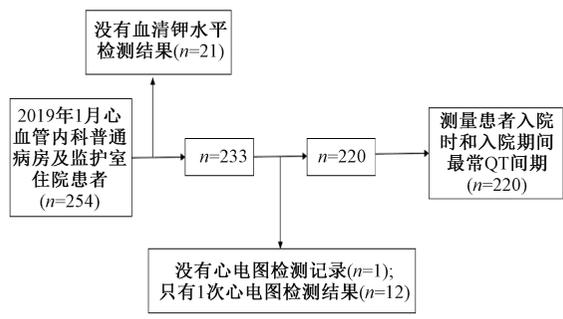


图 1 患者纳入、排除标准及其过程

Fig 1 Criteria and process of inclusion and exclusion of patient

1.2 方法

1.2.1 QT 间期参数选取:2010 年,美国心脏协会推荐院内 ALQTS 以 500 ms 作为 QT 间期正常值的上限,并指出男性 QT 间期正常值为 470 ms,女性 QT 间期正常值为 480 ms。2010 年,中华医学会发布了《获得性长 QT 间期综合症的防治建议》^[6],推荐采用校正后 QT 间期(corrected QT interval, QTc) > 500 ms 作为 ALQTS 的诊断切点。QTc 选取 12 导联心电图 T 波中末端清晰的导联测量^[7]。QTc 测量结果利用目前应用最广的 Bezertt 公式(QTc = QT / \sqrt{RR})进行校正。心房颤动患者采用最短和最长 RR 间期的 QTc 平均值作为最终测量结果。

1.2.2 QT 间期延长药物的筛选:将药品说明书标注和文献报道的可以引起 QT 间期延长的药物与该院药品目录对比,筛选出该院目前可能引起 QT 间期延长的药品目录。

1.2.3 QT 间期延长的风险因素:参考 Tisdale 等^[3] 设计的 QT 间期延长风险评分系统,结合临床实际情况,共考量以下 8 项因素。(1)入院时 QTc > 450 ms; (2) 女性; (3) 年龄 ≥ 68 岁; (4) 入院时低钾血症(血清钾水平 ≤ 3.5 mmol/L); (5) 急性心

肌梗死; (6) 心力衰竭; (7) 使用风险药物; (8) 败血症。但该院心血管内科在此期间未收治败血症患者,因此,根据临床实际情况纳入前 7 项风险因素,分析相关性。其中,以入院时肌酸激酶同工酶、肌红蛋白和肌钙蛋白阳性作为急性心肌梗死的评定指标;以包括有心脏彩超或 B 型利钠肽(BNP)结果支持的纽约心脏病协会(New York heart association, NYHA) 心功能分级 3 级或 4 级心力衰竭诊断作为心力衰竭的评价指标。

1.3 统计学方法

本研究采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料符合正态分布的以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的以 M(P25, P75)表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。对各变量先进行单因素 Logistic 回归分析,将 P < 0.10 的变量纳入多因素 Logistic 逐步回归分析。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。模型拟合度以 Hosmer 和 Lemeshow 检验验证, P > 0.05 代表拟合度较高。

2 结果

2.1 患者基本情况

最终纳入的 220 例患者中,男性患者 124 例,女性患者 96 例; ≥ 85 岁的患者 9 例, 68 ~ < 85 岁的患者 77 例, < 68 岁的患者 134 例;共有 29 例患者使用利尿剂,其中 4 例使用了托拉塞米, 25 例使用了呋塞米;急性心肌梗死患者 21 例, NYHA 心功能分级 3 级以上的心力衰竭患者 23 例;使用 QT 间期延长药物 44 例次,其中 12 例患者使用了 2 种以上 QT 间期延长药物;最终有 19 例患者发生了 ALQTS。

2.2 可引起 QT 间期延长的药物

检索目前有报道可以引起 QT 间期延长的药物,对照该院药品目录,筛选出该院 QT 间期延长风险药物,并根据药品给药方式(口服给药、静脉给药及其他给药方式)进行标注,结果见表 1。

表 1 具有 QT 间期延长风险的药物类别及具体药品

Tab 1 Categories and specific drugs with the risk of prolonged QT intervaln

药物类别	药品
抗心律失常药	胺碘酮 ^{1,2}
β 受体阻断剂	索他洛尔 ¹
α、β 受体阻断剂	卡维地洛 ¹
调剂血脂药	普罗布考 ¹
大环内酯类抗菌药物	克拉霉素 ¹ 、阿奇霉素 ^{1,2}
硝基咪唑类抗真菌药	伏立康唑 ^{1,2} 、伊曲康唑 ¹ 和氟康唑 ^{1,2}
氟喹诺酮类抗菌药物	环丙沙星 ² 、莫西沙星 ^{1,2} 和左氧氟沙星 ^{1,2}
意环类抗肿瘤药	米托蒽醌 ² 、表柔比星 ² 、阿柔比星 ² 和吡柔比星 ²
H1 受体阻断药	依巴斯汀 ¹
H2 受体阻断药	法莫替丁 ¹
止吐药	帕洛诺司琼 ² 、昂丹司琼 ^{1,2}
促胃动力药	莫沙必利 ¹ 和多潘立酮 ¹
抗抑郁药	西酞普兰 ¹ 、文拉法辛 ¹ 、多塞平 ¹ 和米氮平 ¹
利尿剂	托拉塞米 ² 、呋塞米 ^{1,2}
含有利尿剂的复方制剂	缬沙坦氢氯噻嗪 ¹
抗生激素药	注射用生长抑素 ² 、醋酸奥曲肽注射液 ³
甘草制剂	复方甘草口服液 ¹ 、甘草酸二胺肠溶胶囊 ¹ 和异甘草酸镁注射液 ²

注:“1”代表口服给药;“2”代表静脉给药;“3”代表其他给药方式
Note:“1” represents oral administration; “2” represents intravenous administration; “3” represents other administration route

2.3 ALQTS 风险因素的单因素分析结果

χ^2 检验结果显示,按照 0.1 的检验水准,低钾血症与 ALQTS 无相关性 ($P>0.1$),入院时 $QTc>450$ ms、女性、年龄、急性心肌梗死、心力衰竭和使用 QT 间期延长药物与 ALQTS 有相关性 ($P<0.1$),见表 2。

表 2 ALQTS 风险因素的单因素分析结果

Tab 2 Results of single factor analysis on ALQTS risk factor

指标	药物*	病例数 (%)		χ^2	P
		OT=0 (n=201)	OT=1 (n=19)		
入院时 $QTc>450$ ms	0	167 (83.1)	6 (31.6)	24.432	0.000
	1	34 (16.9)	13 (68.4)		
女性	0	117 (58.2)	7 (36.8)	3.222	0.073
	1	84 (41.8)	12 (63.2)		
年龄 ≥ 68 岁	0	129 (64.2)	5 (26.3)	10.452	0.001
	1	72 (35.8)	14 (73.7)		
入院时低钾血症	0	196 (97.5)	17 (89.5)	—	0.114
	1	5 (2.5)	2 (10.5)		
急性心肌梗死	0	186 (92.5)	13 (68.4)	9.067	0.003
	1	15 (7.5)	6 (31.6)		
心力衰竭	0	186 (92.5)	11 (57.9)	18.707	0.000
	1	15 (7.5)	8 (42.1)		
使用风险药物	0	156 (77.6)	4 (21.1)	27.997	<0.001
	1	45 (22.4)	15 (78.9)		

注:“*”、0 为患者住院期间未使用 QT 间期延长风险药物,1 为患者住院期间使用 QT 间期延长风险药物;“—”表示采用 Fisher 精确检验,因此没有 χ^2 值

Note:“*”、0 means that the patient did not use QT interval extension risk drugs during hospitalization, 1 means that the patient used QT interval extension risk drugs during hospitalization; “—” means Fisher's exact test is used, so there is no statistical significance χ^2 value

2.4 Hosmer 和 Lemeshow 检验结果

Hosmer 和 Lemeshow 检验结果见表 3。由表 3 可知,模型拟合优度较高 ($P>0.05$),当前数据中的信息已经被充分提取。

表 3 Hosmer 和 Lemeshow 检验结果

Tab 3 Results of Hosmer and Lemeshow test

步长(T)	χ^2	自由度	显著性
1	6.090	6	0.413

2.5 ALQTS 风险因素的多元 Logistic 回归分析结果

进一步将单因素分析中有统计学意义的变量 ($P<0.1$) 以及专业上认为对结局有影响的变量纳入多因素 Logistic 回归模型,结果见表 4。表 4 显示,入院时 $QTc>450$ ms、使用风险药物与 ALQTS 有相关性 ($P<0.05$),其余指标对因变量的影响均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 ALQTS 风险因素的多元 Logistic 回归分析结果

Tab 4 Results of multivariate logistic regression analysis on ALQTS risk factors

变量	B	S.E.	Wald	P	OR	95%CI (OR)	
						下限	上限
入院时 $QTc>450$ ms	2.021	0.598	11.409	0.001	7.547	2.336	24.386
女性	0.923	0.640	2.085	0.149	2.518	0.719	8.819
年龄 ≥ 68 岁	0.724	0.658	1.211	0.271	2.062	0.568	7.486
入院时低钾血症	0.418	1.156	0.131	0.717	1.519	0.158	14.630
急性心肌梗死	1.044	0.694	2.263	0.132	2.839	0.729	11.059
心力衰竭	0.815	0.673	1.468	0.226	2.260	0.604	8.454
使用风险药物	1.845	0.736	6.282	0.012	6.325	1.495	26.760

3 讨论

3.1 医疗干预可以降低低钾血症、年龄、性别和伴发疾病与 ALQTS 的相关性

既往研究结果显示,低钾血症是导致 ALQTS 的重要诱因

之一^[8]。但本次统计结果显示,在规范治疗的心血管患者中,入院时低钾血症与患者住院期间 ALQTS 的发生不具有相关性。临床补钾治疗对于血钾的干预可以消除入院时低钾血症导致的住院患者 ALQTS 的发生。多因素回归分析结果也没有观察到高龄和女性对 QT 间期延长有显著影响。女性自身 KCNH2 基因遗传学特点导致其在使用 QT 间期延长药物时比男性更易发生 I_{Kr} 通道相关的心律失常^[9]。高龄可能导致心肌细胞内游离钙增加,从而引起复极时间延长^[10-11]。但是,规律地对离子和心率进行监控,异常的血钾、血钙水平和心率都会得到及时干预,因此,多因素回归分析中也未观察到这些风险因子与住院患者 ALQTS 的发生具有相关性。伴发疾病也可以导致患者发生 QT 间期延长的风险增高。慢性心力衰竭可以导致心肌发生病理性重构并引发心肌主要外向电流减弱^[12-13]。急性冠脉综合征导致心肌细胞代谢障碍,引起心肌细胞电生理和离子通道病理性改变,缺血区可表现出 QT 间期及 T_p - T_e 间期的延长^[5,14]。但在心肌梗死及心力衰竭患者入院规范治疗后,缺氧得到及时的缓解,这些明确可以诱发 ALQTS 的伴发疾病与患者入院期间 ALQTS 的发生不再具有相关性。

3.2 基线 QT 间期延长是住院患者发生 ALQTS 的重要风险因素

本研究结果显示,在规范治疗的心血管住院患者中,入院时 $QTc>450$ ms 和使用 QT 间期延长风险药物是患者住院期间发生 QT 间期延长的风险因素。Singh 等^[15]的研究结果显示,在没有结构性心脏病的人群中,先天性长 QT 间期综合征 (congenital long QT syndrome, CLQTS) 是诱发心源性猝死的重要原因之一。Woosley^[16]通过研究发现,在日常生活中,甘草、葡萄柚及蘑菇等食物可能导致每年数百万人尤其是 CLQTS 人群受到威胁。Weeke 等^[17]在丹麦进行的一项多中心研究结果显示,CLQTS 人群处方中应避免使用 QT 间期延长风险药物。实际上,很多 QT 间期延长风险药物可以有替代治疗方案。因此,在高风险人群的治疗中,尤其是在基线 $QTc>450$ ms 的人群中,应避免使用 QT 间期延长风险药物。对于 ALQTS 高风险人群,在必须使用 QT 间期延长风险药物时,应由具备专业知识的专科医师进行指导及监护。对于条件性导致 QT 间期延长的药物,可以调控其用药时间及剂量,以避免对高危人群的伤害。

3.3 使用 QT 间期延长风险药物是心血管内科患者住院期间发生 ALQTS 的诱因

药物不仅可以导致 CLQTS 患者 QT 间期延长,在正常人群中也有同样作用^[6]。从心肌电生理学角度分析可知,QT 间期延长是由于心肌细胞外向电流减少或内向电流增加所致。理论上,可以引起外向电流减少或内向电流增加的药物均会导致 QT 间期延长。在该院药品目录中,已经筛查出 34 种可能引起 QT 间期延长的药品,除心血管科常用药物外,很多为抗感染、抗肿瘤和抗过敏治疗的一线用药,涉及科室包括但不限于心内科、呼吸科、消化科、重症医学科和内分泌科等。从本研究结果也可以看出,使用风险药物是导致心内科患者住院期间发生 ALQTS 的重要诱因。

2019 年,泰国对 26 家综合医院进行的研究结果显示,精神病患者在住院治疗过程中,绝大多数患者处方中有因相互

作用而增加 QT 间期延长风险的药物联合应用,且这种处方使用率逐年升高,但并未引起重视^[18]。Wolf 等^[19]的研究结果显示,在呼吸道感染患者中,感染不会导致 QT 间期延长,而具有 QT 间期延长作用的抗菌药物才是导致肺炎住院患者 QT 间期延长的主要原因。新型冠状病毒肺炎患者在住院治疗期间,如使用了羟氯喹或羟氯喹和其他有 QT 间期延长作用的抗菌药物,也将导致 QT 间期延长,当患者的 QTc>500 ms 时,应在给药 2~4 剂后每 2~4 h 检测 1 次 QTc 直至稳定,或减少药物使用剂量^[20]。因此,预防患者住院期间使用各种风险药物导致的 ALQTS 应引起各科室医师、护士及临床药师的高度重视。

鉴于药物诱发 ALQTS 的明确性,各国对于预防药物引起的 ALQTS 都十分重视^[21]。但是,由于风险药物涉及科室众多且不同药物导致 QT 间期延长和诱发尖端扭转性心律失常的能力不一样,很难制定统一的标准。目前,国际上通过临床决策支持系统 (clinical decision support systems, CDSS) 提供预警和通过“全面离体致心律失常风险评价项目”(comprehensive *in vitro* proarrhythmia assay, CiPA)^[22]建立真实世界研究模型,指导药物研发,以促进高 QT 间期延长风险药物的淘汰。在国内,还没有基于我国人群的 CiPA 项目的研发。因此,加强住院患者 ALQTS 诱发药物的监护以及干预多重 QT 间期延长风险药物联合应用处方,是目前较为有效的预防措施。

3.4 展望

本研究具有一定的局限性。该院心血管内科在研究期间未收治败血症患者,因此,尚未观察到败血症在抗菌治疗后是否依然可以诱发 ALQTS。在药物方面,由于药物对电流影响的强弱不同,药物引起 QT 间期延长的风险不尽相同,但本研究没有对药物进行分层考察。美国 Credible Meds 网站将 QT 间期延长风险药物按照其可能诱发的风险分为 4 级,即明确、可能、条件性和 CLQTS 患者禁用^[21]。分级评估可以为高风险人群使用 QT 间期延长风险药物提供更明确的参考依据。下一步将扩大研究科室范围,纳入更多具有心电监护数据的患者,并进一步按照风险等级及给药方式分类评估各种 QT 间期延长风险药物与 ALQTS 发生的关联程度。

参考文献

- [1] 娄增国,于海旭.获得性长 QT 综合征的遗传学异常[J].心血管病学进展,2019,40(3):351-354.
- [2] Sorita A, Bos JM, Morlan BW, et al. Impact of clinical decision support preventing the use of QT-prolonging medications for patients at risk for torsade de pointes[J]. J Am Med Inform Assoc, 2015, 22(e1):e21-e27.
- [3] Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6(4):479-487.
- [4] 张青霞,侯凯旋.药师对住院患者氟喹诺酮类药物相关严重心律失常的干预研究[J].实用药物与临床,2017,20(1):84-87.
- [5] 卢小伟,刘亚东.急性心肌梗死患者心电复极异常心电图表现及其与恶性心律失常的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(8):41-45.
- [6] 中华医学会心血管病学分会心律失常学组,中华心血管病杂志编辑委员会,中国心脏起搏与心电生理杂志编辑委员会.获得

- 性长 QT 间期综合征的防治建议[J].中华心血管病杂志,2010,38(11):961-969.
- [7] 于杨,白融,刘文通,等. QT 间期的测量及校正 QTc 间期计算公式在不同心率下其值的分布及意义[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2020,34(1):55-59.
- [8] Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, et al. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence[J]. Int J Clin Pharm, 2017, 39(1):16-25.
- [9] Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs [J]. JAMA, 1993, 270(21):2590-2597.
- [10] 邓婵娟,朱雯,代华杰,等.社区中老年人 QTc 间期与糖尿病发生风险的相关性研究[J].内科理论与实践,2019,14(6):349-354.
- [11] 陈晓鸥,邓婵娟,方云芬,等.中老年人 QTc 间期与微量白蛋白尿的相关性研究[J].内科理论与实践,2019,14(3):161-166.
- [12] Inamdar AA, Inamdar AC. Heart failure: Diagnosis, management and utilization [J]. J Clin Med, 2016, 5(7):62.
- [13] 张飞飞,赵士霞,郝清卿,等.心脏收缩力调节对慢性心力衰竭兔心室肌电重构的影响[J].中国病理生理杂志,2020,36(3):547-551.
- [14] Azarov JE, Demidova MM, Koul S, et al. Progressive increase of the Tpeak-Tend interval is associated with ischaemia-induced ventricular fibrillation in a porcine myocardial infarction model [J]. Europace, 2018, 20(5):880-886.
- [15] Singh M, Morin DP, Link MS. Sudden cardiac death in Long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2019, 62(3):227-234.
- [16] Woosley RL. Arrhythmogenic foods—A growing medical problem [J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(5):310-312.
- [17] Weeke PE, Kelleman JS, Jespersen CB, et al. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality [J]. Eur Heart J, 2019, 40(37):3110-3117.
- [18] Waleekhachonloet O, Limwattananon C, Rattanachotphanit T. Coprescription of QT interval-prolonging antipsychotics with potentially interacting medications in Thailand [J]. Ther Adv Drug Saf, 2019, 10:2042098619854886.
- [19] Wolf F, Homiedi M, Elias M, et al. Does infection prolong the QT interval? [J]. Intern Med J, 2020, 50(9):1078-1084.
- [20] Naksuk N, Lazar S, Peerapattit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2020, 9(3):215-221.
- [21] 丁发明,张新丽,王琼,等.致 QT 间期延长药物使用风险管理的初步探讨及启示[J].中国药物警戒,2018,15(9):545-549.
- [22] Vicente J, Zusterzeel R, Johannesen L, et al. Mechanistic model-informed proarrhythmic risk assessment of drugs: review of the “CiPA” initiative and design of a prospective clinical validation study [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 103(1):54-66.

(收稿日期:2021-03-08)