

致心律失常不良反应药物信号的检测与评价

王洪江 张迎新 张通

黑龙江省绥化市第一医院药学部药品不良反应中心 黑龙江 绥化 152000

【摘要】目的：本研究旨在检测和评价 2010 年至 2022 年间我国报告的可能致心律失常的药品不良反应（Adverse Drug Reaction, ADR）信号，为临床医生提供安全用药的参考依据。方法：收集并分析了 2010 年至 2022 年中国药品不良反应监测中心数据库中记录的心律失常相关 ADR 案例。采用序列对比分析（Sequential Contrast Analysis, SCA）和贝叶斯分析（Bayesian Analysis）方法对心律失常 ADR 信号进行筛选和评估。结果：在此期间共收集到 28,000 余份关于心律失常的 ADR 报告。数据显示心律失常 ADR 主要涉及 50 岁以上患者，女性略高于男性。在药物类型方面，心血管类药物、抗抑郁药、抗癫痫药等是最常见的致心律失常药物。严重级别的 ADR 报告中，住院治疗的比例较高，有约 15% 的报告涉及患者死亡。结论：心血管类药物、抗抑郁药和抗癫痫药等是我国心律失常 DR 报告中出现频率较高的药物类型。这些结果强调了在临床用药中需要更多关注这些药物可能引起的心律失常风险。医生在处方这些药物时应考虑患者的整体健康状况，避免不必要的风险，确保用药安全。

【关键词】药品不良反应；心律失常；药物信号检测；序列对比分析；贝叶斯分析

Detection and evaluation of drug signals causing adverse reactions to arrhythmias

Wang Hongjiang, Zhang Yingxin, Zhang Tong

Drug Adverse Reaction Center of the Pharmacy Department of Suihua First Hospital, Heilongjiang Province
152000

Abstract: Objective: This study aims to detect and evaluate potential adverse drug reaction (ADR) signals that may cause arrhythmia reported in China between 2010 and 2022, providing reference for safe medication for clinical doctors. Method: We collected and analyzed arrhythmia-related ADR cases recorded in the database of the China Adverse Drug Reaction Monitoring Center from 2010 to 2022. Sequential Contrast Analysis (SCA) and Bayesian Analysis (BA) methods were used to screen and evaluate arrhythmic ADR signals. Result: Over 28000 ADR reports related to arrhythmia were collected during this period. The data shows that arrhythmia ADR mainly involves patients over 50 years old, with females slightly higher than males. In terms of drug types, cardiovascular drugs, antidepressants, and antiepileptics are the most common arrhythmogenic drugs. In severe ADR reports, the proportion of inpatient treatment is relatively high, with about 15% of reports involving patient deaths. Conclusion: Cardiovascular drugs, antidepressants, and antiepileptic drugs are the drug types with a higher frequency of occurrence in DR reports of arrhythmia in China. These results emphasize the need to pay more attention to the risk of arrhythmia that these drugs may cause in clinical medication. Doctors should consider the overall health status of patients when prescribing these drugs, avoid unnecessary risks, and ensure medication safety.

Keywords: adverse drug reactions; Arrhythmias; Drug signal detection; Sequence comparative analysis; Bayesian analysis

近年来，药品不良反应（Adverse Drug Reactions, AD Rs）已成为公共卫生领域关注的焦点之一，特别是心律失常类 ADR，由于其潜在的严重性和对患者健康的重大影响，备受瞩目。心律失常作为一种常见的心脏病理状况，可能由多种药物引起，其检测和评估对于保障患者安全和指导临床用药具有重要意义^[1]。在药物治疗过程中，及时识别和评估可能导致心律失常的药物信号，对于减少药品不良反应、优化治疗方案以及提高患者生存质量至关重要。

随着药物安全监测体系的完善和大数据技术的发展，越来越多的研究开始利用先进的统计方法对大规模药品不良反应数据库进行深入分析。其中，序列对比分析（Sequential Contrast Analysis, SCA）和贝叶斯分析（Bayesian Analysis）在药物信号检测领域显示出独特的优势。SCA 方法通过比较不同时间序列的 ADR 报告频率变化，有效识别出异常药物信号；而贝叶斯分析则能够在数据不确定性的

情况下提供更精确的风险评估。本研究旨在应用这些先进的分析方法，对 2010 年至 2022 年间中国药品不良反应监测中心数据库中记录的心律失常相关 ADR 案例进行深入分析，以期为临床医生提供更为准确和全面的用药安全指导。

一、资料与方法

（一）数据来源

本研究的数据来源于中国药品不良反应监测中心数据库，涵盖了 2010 年至 2022 年间关于心律失常的药品不良反应报告。该数据库作为国家级药物安全监测系统的一部分，收集了来自全国各地医疗机构和药品监管部门的报告。这些报告包括患者的基本信息（如性别、年龄）、疑似药物名称、药物使用情况、不良反应的详细描述、临床结果以及上报日期等。此外，还收集了与心律失常相关的药物信息，如药物类别、剂量、用药时间等。

(二) 数据处理

对收集到的原始数据进行了严格的清洗和预处理。首先, 筛选了重复、不完整或不一致的报告。然后, 对数据进行标准化处理, 统一了药物名称和不良反应的术语。接着, 将数据分类整理, 特别是对心律失常事件的描述进行了细致的分类和编码, 以便于后续的分析。对于药物使用情况和不良反应的时间关系进行了仔细的审查, 以确定因果关系的可能性。

(三) 信号检测

应用了两种主要的信号检测方法: 序列对比分析(SCA)和贝叶斯分析(Bayesian Analysis)。SCA方法通过比较不同时间点的ADR报告频率, 识别异常的药物信号。具体操作时, 首先确定每种药物在不同时间段内的报告频率, 然后比较这些频率以发现任何显著的增加或异常模式。贝叶斯分析则用于评估心律失常与特定药物之间的关联概率。通过计算报告比值比(Reporting Odds Ratio, ROR)和比例报告比(Proportional Reporting Ratios, PRR), 估计各药物引起心律失常的相对风险。对于检测到的信号, 进一步进行了详细的案例评估, 以确定其临床相关性和潜在的生物学机制。

二、结果

(一) 致心律失常 ADR 报告基本情况

在分析的时间范围内, 共收集到 28,000 份关于心律失常的药品不良反应报告。经过数据清洗和筛选, 有效的报告总数为 26,500 份。在这些报告中, 涉及心律失常的 ADR 事件主要发生在中老年人群中, 其中大约 60% 的报告来自于 50 岁以上的患者。性别分布方面, 女性报告的比例略高于男性, 占比大约为 55%。

根据报告类型细分, 严重的 ADR 事件占到了所有报告的近一半, 其中包括需要住院治疗的案例和导致死亡的极端情况。在这些严重 ADR 报告中, 约有 15% 的案例涉及患者死亡。

至于涉及的药物类别, 心血管系统药物(如抗高血压药、抗心律失常药)是最常见的致心律失常药物, 其次是一些中枢神经系统药物(包括抗抑郁药和抗癫痫药), 以及某些抗感染药物。

通过信号检测分析, 识别出了多个与心律失常相关的潜在药物信号。这些信号涵盖了多种药物类别, 显示了在不同药物类型中可能存在的心律失常风险^[2]。总结来说, 这些结果表明, 心律失常作为药品不良反应在我国具有广泛的影响, 特别是在中老年人群中。这些发现对于指导临床医生在用药过程中评估心律失常风险具有重要意义。

(二) 致心律失常 ADR 的数据处理结果

在对致心律失常的药品不良反应报告进行细致的数据处理和分析后, 得到了以下具体结果:

1) 时间序列分析: 通过时间序列分析, 我们注意到特定药物类别在特定年份内心律失常的 ADR 报告数量出现了显著增加。例如, 在 2015 年至 2017 年间, 抗抑郁药物相关的心律失常报告数量增加了约 30%, 而抗高血压药物在 2018 年至 2019 年间的增幅达到了 25%。

2) 比例报告比 (PRR) 分析: 利用 PRR 方法对数据进行分析, 结果显示, 心血管系统药物的 PRR 值在所有药

物类别中最高, 这表明这类药物与心律失常的相关性相对更为显著。具体而言, 某些抗心律失常药的 PRR 值超过了 2.0, 意味着这些药物的心律失常风险是其他药物的两倍以上。

3) 报告比值比 (ROR) 分析: 通过计算 ROR, 我们发现抗癫痫药和某些抗感染药物与心律失常的关联度显著。部分抗癫痫药的 ROR 值达到 3.0 以上, 表明其心律失常风险较高。

4) 严重性分析: 在对严重程度分析中, 发现约 55% 的心律失常 ADR 报告被归类为严重, 其中包括需要急救或导致患者死亡的案例。对这些报告的进一步分析揭示了某些特定药物可能与高致死风险相关联。

5) 年龄和性别分布: 在年龄分布方面, 60 岁以上患者的心律失常报告占比最高, 这可能与老年人群对药物的敏感性和代谢能力降低有关^[3]。性别分布显示, 女性患者的报告数量略高于男性, 尤其在抗抑郁药和抗高血压药物使用者中更为明显。

本研究通过详细的数据处理和多种统计方法分析, 揭示了不同药物类别在引发心律失常方面的潜在风险和特点。这些分析结果对于识别高风险药物、指导临床用药决策, 以及预防和管理药品不良反应具有重要的实际意义。

(三) 致心律失常药品的数据挖掘结果

经过深入的数据挖掘和分析, 我们对引发心律失常的药品进行了详细的评估。以下是主要的发现和结论:

1) 主要致心律失常药品: 在所有分析的药品中, 特定类别的药物显示出更高的心律失常风险。这些药物主要包括某些特定的抗心律失常药(如阿米奥达龙和普罗帕酮)、某些抗抑郁药(例如三环类抗抑郁药和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂)、以及一些抗精神病药物(如氯氮平和奥氮平)。

2) 药品风险评级: 根据药品引发心律失常的相对风险, 我们将这些药物进行了风险评级。例如, 阿米奥达龙由于其较高的心律失常风险, 被评为高风险类别。而普罗帕酮由于其引发心律失常的案例相对较少, 被评为中等风险类别。

3) 药物信号的识别: 通过比较药物的 PRR 和 ROR 值, 我们识别了一些重要的药物信号。例如, 普罗帕酮的 PRR 值为 1.8, ROR 值为 2.2, 表明与心律失常的相关性较高。同时, 对于某些新上市或不常用的药物, 如某些特定的抗肿瘤药物, 也发现了心律失常的潜在风险。

4) 药物 - 疾病交互作用: 在分析药物引发心律失常的过程中, 也注意到了药物与特定疾病的交互作用^[4]。例如, 心血管疾病本身就是心律失常的一个风险因素, 因此在这类患者中使用某些药物可能会增加心律失常的风险。

5) 临床建议: 基于这些分析结果, 我们建议在临床使用这些药物时, 医生应更加谨慎, 特别是对于已知有心律失常风险的患者。在使用高风险药物时, 建议进行更频繁的心律监测^[5], 并在必要时考虑使用其他治疗方案。

本研究通过对大量药品不良反应数据的深入挖掘, 识别出了一系列与心律失常相关的药物信号, 为临床医生在用药决策时提供了宝贵的参考信息。未来的研究应进一步探讨这些药物引发心律失常的具体机制, 以优化药物的使用和管理。

三、讨论

在本研究中,我们深入分析了引发心律失常的药品不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)信号,揭示了多种药物与心律失常之间的潜在关联。以下是对这些发现的专业讨论:

1. 药物诱导性心律失常的机制: 药物诱导性心律失常(Drug-Induced Arrhythmias)通常与药物对心脏离子通道的影响有关。特别是钾离子通道抑制剂,如某些抗心律失常药,可能导致QT间期延长和扭转型室速(Torsades de Pointes)。另外,钙离子通道和钠离子通道的调节也在药物引发的心律失常中起着重要作用。

2. 药物-疾病交互作用的考量: 心律失常的风险不仅受药物本身的影响,还受患者基础心脏疾病的影响。例如,心力衰竭(Heart Failure)和冠状动脉疾病(Coronary Artery Disease)患者使用某些药物时,心律失常的风险更高。这要求临床医生在开具处方时需考虑个体疾病背景和药物的药理作用。

3. 药物监测与药物警戒系统的重要性: 药物安全性监测(Pharmacovigilance)和药物警戒系统(Drug Surveillance Systems)在预防和管理药物诱导性心律失常方面起着关键作用。本研究通过使用比例报告比(PRR)和报告比值比(ROR)等药物流行病学方法,有效地识别了心律失常的潜在药物信号,这一点在药物安全性评估和药物利益-风险管理中至关重要。

4. 个体化治疗的需求: 本研究强调了个体化医疗(Personalized Medicine)在药物治疗中的重要性。由于患

者在基因、代谢和共病(Comorbidities)方面的差异,对同一药物的反应可能不同。因此,基于患者特定的遗传背景和健康状况选择药物,可能有助于降低心律失常的风险。

5. 未来研究的方向: 鉴于心律失常的复杂性和多因素性质,未来的研究需要进一步探究特定药物引起心律失常的分子机制,以及研究更有效的预测模型来识别高风险患者。同时,临床试验和观察性研究应更多地关注不同人群(如不同种族、不同年龄和性别)对药物的反应差异。

综上所述,本研究对于理解药品不良反应中的心律失常风险提供了新的见解,并为临床医生在用药决策和患者管理方面提供了宝贵的信息。通过综合药物监测系统、个体化治疗策略和深入的机制研究,未来有望更好地管理和预防药物诱导的心律失常。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(17):201.
- [4] LEE DH, CHANDRASHEKHAR S, FRADLEY MG. Electro-physiologic complications in cancer patients [J]. Methodist De- bakey Cardiovasc J, 2019, 15(4): 282-288.
- [5] 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.