

## 心脏药物过量医院登记试点（HRCDO）的结果：主要是药物介导的心动过缓 RESULTS OF THE PILOT PART OF THE CARDIAC DRUG OVERDOSES HOSPITAL REGISTRY (STORM): FOCUS ON DRUG-INDUCED BRADYCARDIA

---

目的：分析了药物介导性心动过缓（DMB）作为一个医学和社会问题的相关性，其主要规律及确定了该问题的进一步研究必要性。

**材料与方法：**注册研究 2017 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 3 日（18 个月）在 Regional Clinical Cardiology Dispensary 梁赞地区国家预算机构进行。纳入标准：1）在服用至少一种具有心动过缓作用（BCA）的药物制剂（MP）的同时出现心动过缓律失常综合征；2）签署知情同意书。在对登记在案的患者进行诊断或治疗时，没有进行额外的干预。

**结果：**18 个月后，191 例患者住院（年龄为 77.0[69.0;82.0]岁，26.7%男生）在所有因用药过量而住院的病人中，有 52.6%的人被证实患有药物性心动过缓。在分析期间，由于过量使用心脏病药物（1.7 倍， $p < 0.001$ ），特别是心动过缓作用药物（1.8 倍， $p < 0.001$ ），住院人数有所增加。药物引起的心动过缓的主要临床表现：降低心率（ $< 50$  次/分钟—80.0%， $< 40$  次/分钟—51.1%）、窦房结（30.4%）和房室的（1 型—8.2%，2 型—10.4%，3 型—14.1%）封锁，晕厥（32.6%），心脏停顿 $> 3$  秒（7.4%）。94.8%的患者住院接受紧急护理，40.7%在麻醉科接受复苏；17.8%的病例需要植入起搏器；医院死亡率为 5.2%。超过半数（54.5%）的住院患者服用 2 种以上的药物具有心动过缓的作用，15.7%的患者服用 3 种以上的药物，3.14%的患者服用 4 种以上的药物（单一疗法和联合用药）受体阻滞剂—68.4%，抗心律失常药物—38.9%，地高辛—25.8%，非二氢吡啶钙拮抗剂—10.5%，I<sub>1</sub>-咪唑啉受体激动剂—9.5%，其他心动过缓药物—7.4%。为分析药物性心动过缓的原因，我们收集了 135 例患者的临床资料（年龄为 77.0 岁[69.0;82.0]，20.7%男生），其能准确说出有心动过缓作用的药物的剂量。其中，有 14.1%的病例记录了绝对超过推荐剂量的情况，有 85.9%的病例记录了几种具有心慢效应的药物的效应总和/增强情况，每种药物都以治疗剂量服用。

**结论。**该研究证实了药物性心动过缓问题的高度医学和社会意义，这需要实际医生、药理学家和临床药理学家以及医疗保健组织者的关注，并继续其研究。

**关键词：**注册；心脏药物过量医院登记试点；过量；药物不良反应；脉动效果；心搏徐缓的作用；心动过缓

---

**Aim.** Analysis of the relevance of drug-induced bradycardia (DIB) as a medical and social problem, its main regularities and determination of the need for further study of this issue.

**Materials and Methods.** The register study was performed on 01 Jan 2017-30 Jun 2018 (18 months) at the clinical base of the Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary. Inclusion criteria were: 1) bradycardia/bradyarrhythmia syndrome with intake of at least one drug with a bradycardic effect (BCE), 2) signing Informed consent to the processing of personal and clinical data. No additional interventions were performed in the diagnosis or treatment of patients within the registry.

**Results.** During 18 months, 191 patients (age 77.0 [69.0;82.0] years, 26.7% of men) were hospitalized with a verified diagnosis of DIB, which accounted for 52.6% of all cases of hospitalization for drug overdose. During the analyzed period, there was an increase in both the total number of drug overdoses (1.7 times,  $p < 0.001$ ) and overdoses of drugs with BCE (1.8 times,  $p < 0.001$ ). Main clinical manifestations of DIB: reduced heart rate ( $< 50$  beats/min – 80.0%,  $< 40$  beats/min – 51.1%), sinoatrial (30.4%) and atrioventricular blocks (1<sup>st</sup> degree – 8.2%, 2<sup>nd</sup> degree – 10.4%, 3<sup>rd</sup> degree – 14.1%), syncope (32.6%) and cardiac pauses  $> 3$  s (7.4%). Almost all (94.8%) the patients were hospitalized by ambulance, 40.7% – to the intensive care unit; 17.8% required pacemaker implantation; hospital mortality was 5.2%. More than half (54.5%) of hospitalized patients took  $\geq 2$  drugs with BCE, 15.7% –  $\geq 3$  and 3.14% –  $\geq 4$  (both in monotherapy and as a part of

a combination): beta-blockers – 68.4%, antiarrhythmic preparations – 38.9%, digoxin – 25.8%, non-dihydropyridine calcium antagonists – 10.5%, I1-imidazoline receptor agonist – 9.5%, and other drugs with BCE – 7.4%. To analyze the cause of DIB, we used clinical data of 135 patients (age 77.0 [69.0;82.0] years, 20.7% of men), who could indicate the exact dose of a taken drug with BCE. Among them, the absolute exceedance of the recommended dose of drugs with BCE was found in 14.1% of cases, while in 85.9% of cases summation/potential effect of several drugs with BCE was observed, with intake of each in a therapeutic dose.

**Conclusion.** The study confirmed high medical and social significance of the problem of DIB, which requires attention of practitioners, pharmacologists and clinical pharmacologists, health care providers, and also continuation of its study.

**Keywords:** register; STORM; overdose; adverse drug reaction; pulse-reducing effect; bradycardic effect; bradycardia.

---

心血管疾病（CVD）是目前世界上死亡率的主要原因作为一个整体（每年 1730 万人死亡，或者地球上所有死亡人数的 31.5%[1]，特别是在俄罗斯联邦（RF）（根据 2014 年一半的死亡发生由于心血管疾病，其中 80%以上与冠心病和脑中风）[2]。

尽管一些欧洲国家的死亡率显著下降，但专家预测，由于持续的城市化[3]、预期寿命的延长和人口老龄化，心血管疾病带来的社会经济负担将进一步加重[4]。

与此相关，心血管预防，主要和次要，是现代保健的主要领域之一[4]。尽管非药物治疗对危险因素的纠正效果很高[5-7]，但药物治疗/预防的主导作用不可否认[8-12]。此外，联合药物治疗是心血管疾病的典型[4,6,8-12]，且其本身多以合并症的形式出现，包括多重合并症[13,14]，心血管疾病的多组分药物治疗已成为临床的常规做法。

当然，即使所有的处方药物都是合理的，但情况并不总是如此，药物相互作用和药物不良反应的风险随着药物治疗/预防的扩大而增加[15]。因此，在我们的实践活动中，我们遇到了一个显著增加的住院在最近几年在区域心脏病医院由于药物诱导心动过缓。

因此，本试点研究的目的是分析药物介导的心动过缓作为一个医疗和社会问题的相关性，其基本规律，并确定进一步研究该问题的必要性。

### 材料与amp;方法

工作上执行 01 日 01 月 2017 年-30 日 06 月 2018 年（18 个月）的临床基地的梁赞州国家预算机构 Regional Clinical Cardiology Dispensary（区域临床心脏病诊疗所）（梁赞地区国家预算机构 Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary 充当梁赞地区 Regional vascular center 中心）在心脏药物过量医院登记试点（HRCDO）范围内。研究方案由 Regional Clinical Cardiology Dispensary 梁赞地区国家预算机构的地方伦理委员会批准（2016 年 12 月 21 日编号 12A 的记录）。

选标准：

1) 在服用至少一种有心动过缓作用的药物时发生心动过缓/慢速心律失常综合征，无论该药物是由主治医师开具还是患者主动服用。与此同时，心动过缓效应既可能是药物的直接药理作用（该药的处方），也可能是副作用；

2) 患者或（死亡情况下）患者亲属对处理个人及临床资料的知情同意签字；

3) 年龄≥18 岁。

排除标准：急性冠状动脉综合征等慢性心律失常病因。

在对登记在案的患者进行诊断或治疗时，没有进行额外的干预。

结果通过软件包 Excel 2010（Microsoft Corporation, 美国）和 Statistica 10.0（Stat Soft Inc. 美国）进行统计处理。为了确定该变量与正态分布的对应关系，使用了 Shapiro-Wilk 检验。指示/事件的频率以绝对值和相对值的形式表示（n 和 %）；不符合正态分布标准的定量变量以中位数和四分位差存在：Me [Q25;Q75]。为了在两个独立的组中比较一个定性标准的

相关指标，我们使用 Pearson 的  $\chi^2$  标准或 Fisher 准确标准，在最小的期望符号 $<5$  的情况下。定量特征组间比较采用 Mann-Whitney 检验。检验统计假设的临界值为  $p < 0.05$ 。

### 结果与讨论

18 个月后，191 例患者（年龄为 77.0[69.0;82.0]岁，26.7%男生）在 Regional Clinical Cardiology Dispensary 梁赞地区国家预算机构，经证实诊断为药物性心动过缓的患者住院，占该医院因过量使用心脏病药物而住院患者的 52.6%（图 1）。值得注意的是在一个相当短的持续 18 个月已经有增加的总病例数过量的药物需要住院治疗（1.7 倍， $p < 0.001$ ），并与心搏徐缓的情况下过量的药物作用（1.8 倍， $p < 0.001$ ，图 2）。在随后的分析中，仅纳入病例( $n = 135$ , 77.0 岁[69.0;82.0]年龄，20.7%的男性)当已知药物的可接受剂量并具有心动过缓的作用时，这对研究药物介导的心动过缓的模式是必要的。

如表 1 所示，分析的队列患者非常困难：94.8%的患者住院急诊，40.7% —麻醉科-复苏；17.8%的患者，暂时（症状严重）或永久性（如果药物性心动过缓发生在窦房结综合征的发展背景下）植入起搏器；5.2%的病例发生致命结局。

在药物性心动过缓的临床表现中：窦性心动过缓、窦房性和房室性阻滞、晕厥/Morgagni–Stokes–Adams 发作、Frederick’s 综合征和心脏暂停占据首位（表 1）。

在分析结果时，我们发现了一个在经典临床药理学教科书中没有描述的有趣现象。所以，根据传统的概念，药物不良反应（英文：adverse drug reaction）是有害的，危险的身体反应发展无意中当剂量的药物用于人类预防、诊断和（或）治疗的疾病，以及生理功能的调整和修正。而药物的毒性作用与药物绝对过量有关，即超过上述剂量。在我们分析的患者组群中，只有 14.1%的病例存在绝对过量用药，即超过该药品说明书中推荐的单次和/或每日剂量。在大多数情况下（85.9%），没有违反每一种处方药物的说明而产生心动过缓的效果。然而，考虑到同时使用几种具有相似药效学效应（抑制心脏传导系统）的药物，其效果与完全过量使用一种具有相似效应的药物相似。与普遍接受的术语《绝对过度剂量》相反，我们认为这些情况是《相对过度剂量》。

有趣的是，《相对过度剂量》的现象结合不良药物反应的特性（一个有害的，危险的反应，当一个特定的药物用于发展推荐剂量）和毒性作用/绝对过度剂量（药理学作用超过规定的毒性程度）。我们认为，相对过度剂量现象出现并随之增加的主要原因是给药过多临床实践中广泛使用的多药。我们认为，在多组分药物治疗的情况下，特别是仔细监测具有单向药理作用的药物是必要的，其求和/对数还原可能导致生命危险的情况。

绝对过度剂量和相对过度剂量病例的临床和人口学特征的比较分析没有显示出显著的差异。唯一的例外是心率低于 40 次/分钟的较高频率的心动过缓和绝对过度剂量的麻醉复苏部门的管理适应症。另一个值得注意的事实是，相对过度剂量用药，医院死亡率为 6.0%，而绝对过量用药—0%。一方面，这一现象可以解释为研究统计力小的情况下的误差，这需要进一步研究这一问题，增加观察次数，另一方面，在最严重的病例中，即使在院前阶段也有可能出现致命的结局（这些病例分别未包括在分析中）。我们认为，常规的死后确认药物过度剂量死亡的原因在现代医疗看来是非常困难的[16]；在这种情况下，可能会将患者先前存在的任何疾病记录为死亡原因[17-18]。

因此，结果表明，药物引起的心动过缓和病人的病情的严重程度并不是那么重要的临床情况，药物抑制心脏传导系统是如何获得的超过一种药物的剂量或通过结合一些药物在治疗剂量与心搏徐缓的效果。此外，高角色显示在减少肾脏的过滤功能（表 1）作为增效因子药物的药理效应，都在使用的情况下正式治疗剂量（相对过度剂量）和病例明显超过推荐的剂量（绝对过度剂量）。

接下来，对有慢心效应的住院前夕服用的药物进行分析。此外，还考虑了主诊医生指定的药物和患者主动服用的药物（按照计划和/或为阻止急性临床情况）。研究发现，超过 2/3 的患者服用了  $\beta$  受体阻滞剂（图 3）。

一组受体阻滞剂能被认为是药物诱发心动过缓的主要《罪魁祸首》吗?根据作者,问题与其说是在 $\beta$ 受体阻滞剂,但在任命《从上面》其他团体的 $\beta$ 受体阻滞剂药物的心搏徐缓的效果可能不是那么明显,但在组合给求和或增强作用的影响,尤其是七老八倒,肾脏滤过功能受损患者。因此,据报道,超过一半的患者服用至少两种具有缓心动过缓效应作用的药物,15.7% (至少三种药物)和 3.14% (至少四种药物)。同时,无论是单药治疗还是联合治疗,患者均服用:抗心律失常药物、地高辛、非二氢吡啶钙拮抗剂(维拉帕米、地尔硫卓)、11-咪唑啉受体激动剂(莫索尼定)及其他具有缓心期效应的药物(伊伐布雷定、替格瑞洛等,图 3)。这一模式尤其令人担忧,因为所分析的患者样本主要是年龄较大的患者,对这些患者的用药数据应高度谨慎。

因此,对于 STOPP 准则(STOPP 准则是一种不推荐在老年人中使用的药物,以及在临床情况下使用药物的风险大大超过其好处;2008 年在爱尔兰提出,用于指定药剂审计,2015 年修订),包括:

—地高辛用于治疗收缩功能保留的心力衰竭(原因:没有证据表明有益;2015 年引入);

—中央起作用的抗高血压药(包括莫索尼定),但注意到其他类别抗高血压药不耐受或疗效不足的情况除外(原因:老年人对中央起作用的降压药的耐受性一般低于年轻人;2015 年推出);

— $\beta$  肾上腺素能阻断剂联合维拉帕米(原因:发生心脏传导阻滞的风险;2008 年推出,2015 年挽救);

—具有稳定心绞痛的 $\beta$  肾上腺素能阻断剂(2008 年和 2015 年);

—有持续性心动过缓( $<60$  次/分钟)、心传导阻滞或复发性晕厥病史的患者使用乙酰胆碱酯酶抑制剂,或同时使用降低心率的药物,如 $\beta$  肾上腺素能阻断剂、地高辛、地尔硫卓、维拉帕米(原因:心脏传导受损的风险和发展晕厥和损伤;2015 年推出)[19]。

### 结论

一个试点研究的 18 个月(2017 - 2018 年)的框架内医院登记的过度剂量的心脏病学医药产品确认药物引起的心动过缓的高医疗和社会意义,它要求从业人员的注意,药理学家和临床药理学家,和医疗组织者,并继续研究它。

老年人是易发生心动过缓的药物过度剂量患者的主要类别。这种模式,一方面,反映了普通人群的心血管疾病患者,这是这群的主要指示药物,另一方面,是与年龄相关的变化的结果在药物的药物代谢动力学情况,因此,更大的年龄更大的年龄组处方药物治疗时的脆弱性。

研究表明,在多组分药物治疗条件下,其不良反应不仅与违反特定药物说明书有关,还与低估药物的总药效学效应有关。某些药物抑制心脏传导系统的效果可以是直接的、预期的、经过充分研究和控制的(例如, $\beta$  受体阻滞剂、抗心律失常药物、非二氢吡啶钙拮抗剂),而对于其他药物,它可能是间接的,而且往往被低估,无法控制(例如,莫索尼定)。

在这方面,有必要让从业人员了解此类联合治疗的高风险,鉴于欧洲心脏病学会(ESC)将于 2019 年纳入,这在目前尤为重要 $\beta$  受体阻滞剂和非二氢吡啶钙拮抗剂的联合应用在慢性冠状动脉综合征[11]的诊断和治疗中,但没有明确的标准来监测这一联合应用的安全性和老年患者的局限性。

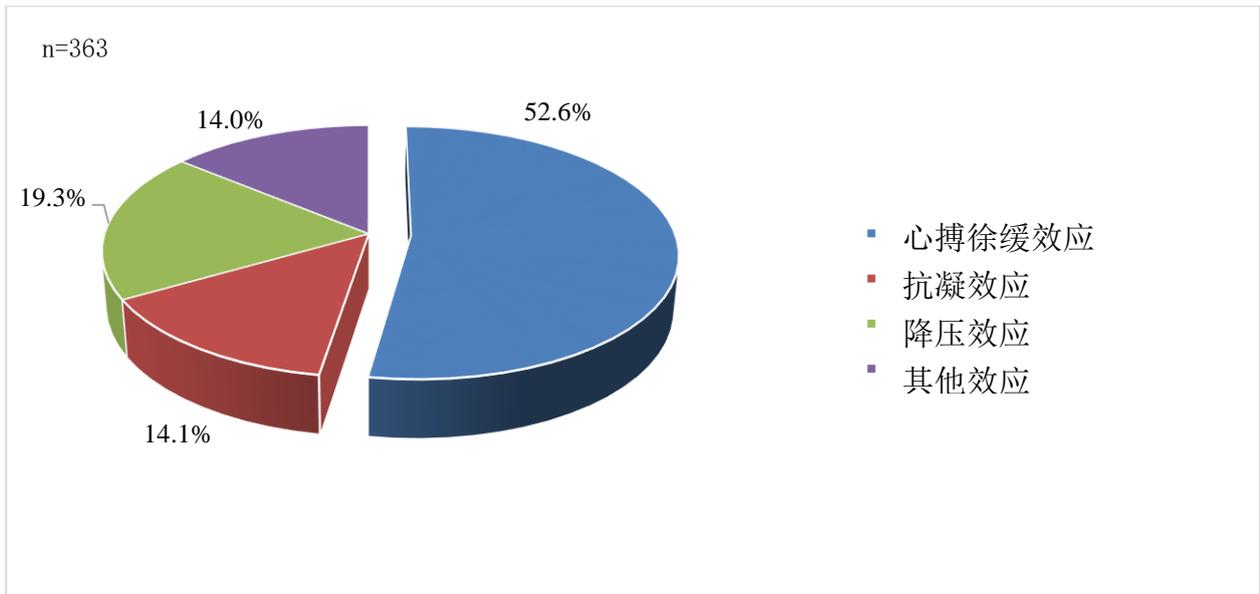


图 1 Regional Clinical Cardiology Dispensary 梁赞地区国家预算机构住院 18 个月的药物制剂过量临床表现结构 (2017-2018)

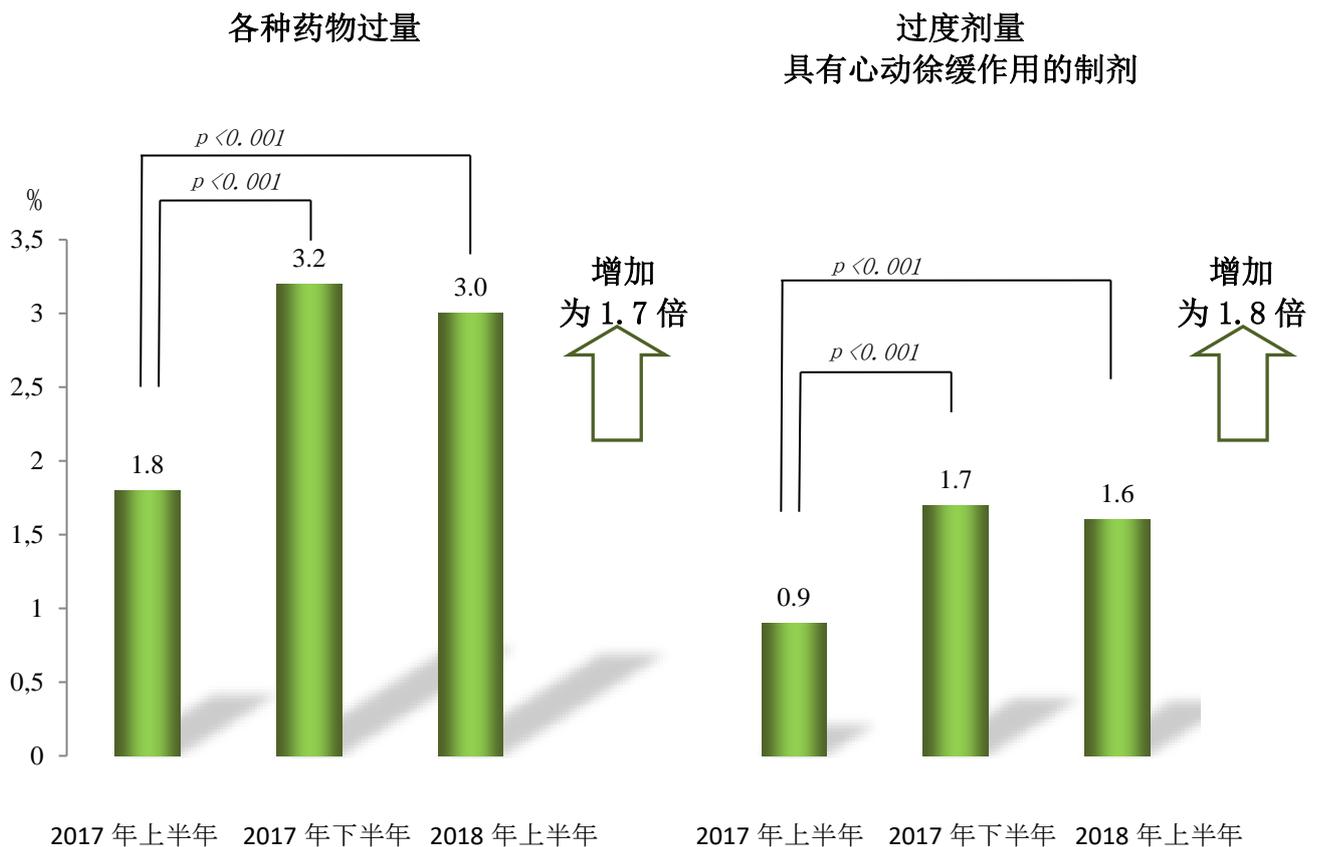


图 2。Regional Clinical Cardiology Dispensary 梁赞地区国家预算机构在 2017-2018 年 18 个月住院原因结构中药物制剂过量的份额增加

表 1

## 绝对和相对药物过量具有临床疗效的心搏徐缓的作用药物制剂患者组的临床和人口统计学特征

变数	绝对的药物过量	相对药物过量	一共	p
n (占用药过量使制剂脉搏减慢的所有病例的%)	19 (14.1)	116 (85.9)	135* (100)	-
男生, % n	15.8	21.6	20.74	0.566
年龄, Me · Q1; Q3, 岁 ·	79.0 [74.0; 84.0]	77.0 [68.5; 82.0]	77.0 [69.0; 82.0]	0.133
<b>住院时肾小球滤过率</b>				
<60 毫升 /分钟* 1.73 平方米, % n	77.9	83.9	83.2	0.052
<45 毫升 /分钟* 1.73 平方米, % n	62.1	55.3	56.5	0.925
<30 毫升 /分钟* 1.73 平方米, % n	25.3	34.8	33.6	0.468
<15 毫升 /分钟* 1.73 平方米, % n	15.8	11.6	12.2	0.607
<b>临床表现</b>				
心动过缓<50 次/分, n %	84.2	79.3	80.0	0.621
心动过缓<40 次/分, n %	<b>84.2</b>	<b>45.7</b>	<b>51.1</b>	<b>0.002</b>
窦房阻滞 n %	31.6	30.1	30.4	0.896
弗雷德里克的综合征, n 的%	10.5	11.3	11.1	0.921
暂停> 3 秒, %的 n	10.5	6.9	7.4	0.576
晕厥、Morgagni–Stokes–Adams 发作, n 的 %	47.4	30.2	32.6	0.139
一级房室封闭, %n	10.5	7.8	8.2	0.683
二级房室封闭, %n	5.3	11.2	10.4	0.431
三级房室封闭, %n	15.8	13.8	14.1	0.817
<b>医疗保健和结果</b>				
由救护车住院的, n 的%	94.7	94.8	94.8	0.993
麻醉科-复苏科条件下的管理—复苏, n 的%	<b>68.4</b>	<b>36.2</b>	<b>40.7</b>	<b>0.008</b>
临时起搏, n 的%	15.8	11.2	11.9	0.567
固定起搏器植入者, n 的%	0	6.9	5.9	0.238
致死性结局, n 的%	0	6.0	5.2	0.272

注: \*—仅计算病例 (n = 135 例), 验证药物接受剂量时, GFR 为肾小球滤过率

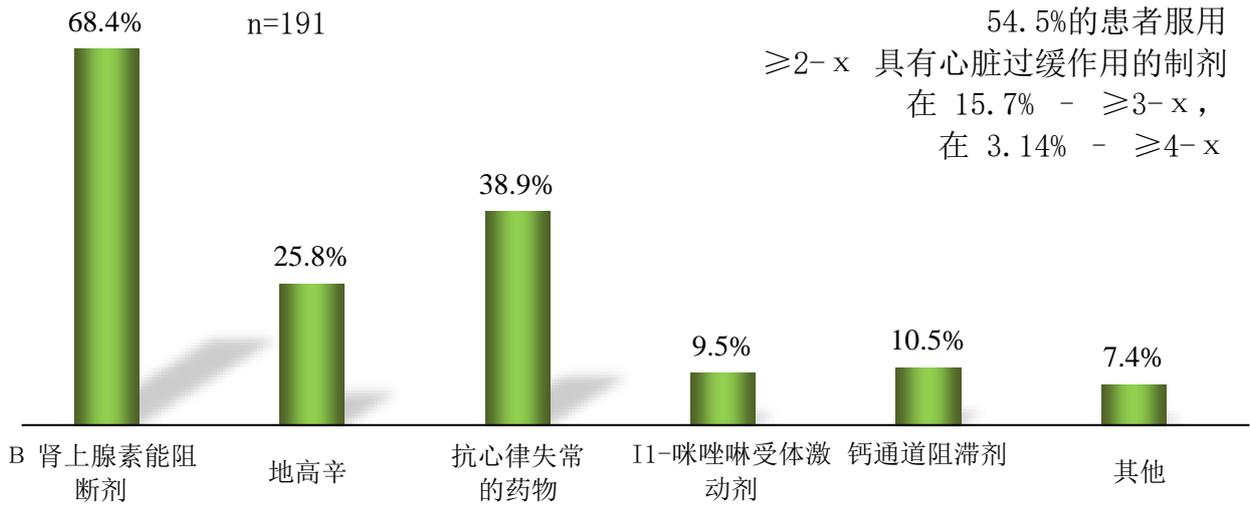


图 3 患者在住院前夕服用具有缓心动过作用应的药物的频率