

药物治疗房颤引起的不良事件/反应分析

刘姝伶¹, 关之玥¹, 张心怡¹, 王超然², 何天麦¹, 邱瑞瑾^{1*}, 商洪才^{1, 3*}

1. 北京中医药大学东直门医院 中医内科学教育部和北京市重点实验室, 北京 100700

2. 天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300381

3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

摘要: **目的** 通过系统评价和药品说明书形成药物治疗房颤不良事件/反应清单, 为房颤不良事件/反应评价标准的构建奠定基础。**方法** 检索中国知网、万方、SinoMed、EMBASE、PubMed、Cochrane等数据库中明确诊断为房颤的临床研究, 检索时限为2015年1月—2022年6月, 提取临床研究中报告的不良事件/反应; 从《国家医疗保险目录》《国家基本药物目录》和《世界卫生组织基本药物清单》中选取治疗房颤的中成药、化学药, 从药品说明书提取中药、化学药治疗房颤报告的不良事件/反应。经过规范及合并, 形成药物治疗房颤的不良事件/反应清单。**结果** 共纳入411项临床研究, 提取47种药物药品说明书, 经过规范及合并, 形成了包含106个不良事件/反应的清单。其中神经系统和胃肠道疾病不良事件/反应报告频次最高, 缺血性脑卒中、死亡、恶心、颅内出血、血栓栓塞事件是药物治疗房颤最常见的不良事件/反应。**结论** 药物治疗房颤的不良事件/反应涉及多个系统, 在相关临床研究报告中应重点关注神经系统及胃肠道疾病不良事件/反应; 应进一步构建心血管病不良事件/反应报告标准, 为临床研究者选择和报告危害指标提供依据。

关键词: 房颤; 药物; 不良事件/反应; 临床研究; 药品说明书

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 12-2865-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.016

Analysis of adverse events/reactions of drugs for atrial fibrillation

LIU Shuling¹, GUAN Zhiyue¹, ZHANG Xinyi¹, WANG Chaoran², HE Tianmai¹, QIU Ruijin¹, SHANG Hongcai^{1, 3}

1. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Oncology Department of the First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

3. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: Objective To lay a foundation for the construction of evaluation criteria for adverse events/reactions of atrial fibrillation, to form a list of adverse events/reactions of drug treatment of atrial fibrillation through systematic review and package insert. **Methods** Clinical studies with a diagnosis of atrial fibrillation were searched from CNKI, Wanfang, SinoMed, EMBASE, PubMed and Cochrane, and the search time was from January 2015 to June 2022. Adverse events/reaction reported in clinical studies were extracted. Chinese patent medicines and western medicines for the treatment of atrial fibrillation were selected from the National Medical Insurance Catalogue, the National Essential Medicines Catalogue and the World Health Organization Essential Medicines List, and the adverse events/reactions reported were extracted through the package insert. After specification and merger, a list of adverse events/reactions were formed. **Results** A total of 411 clinical studies were included, 47 kinds of package insert of Chinese patent medicines and western medicines were extracted, and 106 adverse events/reactions were included in the final list of adverse events/reactions after standardization and consolidation. The top two most frequently reported systems were nervous system and gastrointestinal disease, and the top five most frequently reported indicators were ischemic stroke, death, nausea, intracranial hemorrhage, and thromboembolic events. **Conclusion** Adverse events/reactions to drug therapy for atrial fibrillation involves

收稿日期: 2024-05-24

基金项目: 北京中医药大学东直门医院2024年度科技创新专项(DZMKJCX-2024-004); 岐黄学者(RS086)

第一作者: 刘姝伶(1993—), 女, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为中医药防治心脑血管疾病的临床及基础研究。E-mail: 553638521@qq.com

*共同通信作者: 邱瑞瑾, 副研究员, 研究方向为中医临床研究方法。E-mail: qiuruijin@bucm.edu.cn

商洪才, 研究员, 研究方向为心血管疾病临床及基础研究。E-mail: shanghongcai@foxmail.com

multiple systems, the adverse events/reactions of nervous system and gastrointestinal disease should be paid attention to report in atrial fibrillation clinical study. Reporting standards for adverse events/reactions of cardiovascular diseases should be further established to provide a basis for clinical investigators to select and report hazard indicators.

Key words: atrial fibrillation; drug; adverse events/reactions; clinical research; package insert

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常,其在全球的发病率不断增加^[1]。在我国60岁以上的人群中,房颤的发病率为5.2/千人^[2]。房颤严重者可发生心脏衰竭、血栓栓塞等危及生命的事件,这对医疗保健资源产生极大的负担和需求^[3],仅房颤导致脑卒中的治疗成本每年就高达49亿元^[4]。目前,房颤的治疗方法主要包括手术和药物治疗^[5],其中药物治疗占较大比例。复律、抗凝是其主要治疗策略,抗心律失常和抗凝药物一定程度上能够维持窦性心律,改善患者症状,但研究表明此类药物存在诸多不良反应和应用禁忌,有一定的出血及严重的致心律失常的风险,会增加不良反应发生率,部分抗心律失常药甚至会增加患者的全因死亡率,房颤用药的不良反应在很大程度上影响着患者,尤其是老年人这一群体的安全^[6]。

保证患者安全是临床实践和研究的关键^[7]。目前大部分临床研究侧重药物疗效评价,偏向疗效指标的报道,临床医生往往低估症状性不良事件/反应的程度,危害指标漏报、报告不充分、质量欠佳的问题普遍存在^[8-9]。CONSORT声明将危害指标列入必须报告的条目清单^[10]。对2004年以后发表的临床试验的评估发现,一半的研究对CONSORT中规定报告的危害条目的依从性未超过50%^[11]。2022年,研究者对CONSORT进行扩展,推出了CONSORT Harms 2022。CONSORT Harms 2022指出,在有指定的危害指标清单的情况下,应预先描述益处和危害指标^[12]。国际上十分重视危害指标的报告,不同组织形成了多个不良反应编码术语集,常用的如世界卫生组织不良反应术语集、人用药品注册技术规范国际协调会开发的监管活动医学词典^[13]。这些术语集为临床研究中不良事件/反应术语的规范化带来了便利,为不良事件/反应的分析提供了基础。然而,在特定疾病领域仅癌症^[14]和风湿病^[15]有相关术语集,其他疾病领域仍缺乏不良事件/反应的清单/术语。目前,尚无心血管病领域常见不良事件/反应术语清单。本研究以房颤为例,通过对临床研究中不良事件/反应的报告现状进行分析,为构建心血管病常见不良事件/反应标准提供基础。

1 研究方法

1.1 研究注册

本研究作为心血管病中药、化学药临床安全性评价核心指标集的一部分已在COMET数据库中注册^[16],研究方案已发表^[17]。

1.2 文献研究

1.2.1 检索策略 系统检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、PubMed、EMBASE以及Cochrane Library数据库,纳入中药、化学药、中西医结合治疗房颤的临床研究,检索时限为2015年1月—2022年6月;检索采用主题词与自由词相结合的方式;中文检索词包括不良反应、不良事件、副作用、毒性、安全性、过敏反应、副反应、临床、病案、个案、房颤、心房纤颤。英文检索词包括atrial fibrillation、auricular fibrillation、AF、palpitation、cardiopalmus、palpitate、adverse drug reaction、adverse effect、side effect、anaphylaxis、allergic reaction、safety、toxicity。

1.2.2 纳入标准 ①研究对象:房颤患者;②干预措施:试验组干预措施为药物,包括中药、化学药及中西医联合用药(中药指中成药和汤药,中成药、化学药均为已上市药物,以2017年和2021年《国家医疗保险目录》以及2018年《国家基本药物目录》内包含的药物为基础);③对照措施:不限;④结局指标:不良事件/反应;⑤研究类型:包括临床研究、病例系列、个案报道及随机对照试验(RCT);⑥语言:中文、英文。

1.2.3 排除标准 ①不良事件/反应无法提取的研究;②无法下载全文的文献;③未通过伦理审查的临床研究;④作者为二级及以下医疗单位;⑤没有资金资助的临床研究。

1.2.4 文献筛选与资料提取 由2名研究者独立筛选符合纳入与排除标准的研究,通过全文检索及阅读确认并提取相关信息,不一致的部分将通过讨论解决。提取内容包括第一作者姓名、文献发表时间、文献名称、研究国家、参与者人数、参与者年龄、干预措施、对照措施、治疗时间、随访时间、不良事件/反应、测量工具以及其他危害指标。形成药物治

疗房颤临床研究不良事件/反应的初步清单。

1.3 药品说明书分析

从2017年及2021年《国家医疗保险目录》、2018年《国家基本药物目录》和《世界卫生组织基本药物清单》中选择适应证包含房颤(包括心房颤动、心律失常、心悸)的药物。从药品包装说明书中提取药物不良事件/反应,将新出现的不良事件/反应补充到清单中。

1.4 规范/合并不良事件/反应

数据提取工作完成之后,对初步形成的清单中的不良事件/反应进行规范及合并,由2名研究者共同完成这项工作,通过协商讨论的方式达成一致。具体方法如下:①依据全国科学技术名词审定委员会制定的通用术语,将英文不良事件/反应翻译成合适的中文名称,如未查到相关术语,则由2名研究者商议后共同确定;②2名研究者进行共同协商,将具有相同涵义的不同名称的不良事件合并为一个结局指标。如将心率不规则、节性心律不齐合并为“心律不齐”;将心慌、心悸不安等合并为“心悸”等;将倦怠、疲乏等合并为“乏力”;③剔除概念模糊的不良事件。如剔除“腹部不适”“肠胃不适”“甲状腺激素水平异常”“感觉异常”等;④剔除重复指标。

初步合并指标后,邀请中、西医临床医生及方法学专家各1位对清单进行进一步确认,最终形成药物治疗房颤的不良事件/反应清单。

1.5 数据分析

对研究结果进行描述性分析,内容包括文献及药物说明书的基本资料、不良事件/反应报告情况等。

1.5.1 报告频次统计 在对临床研究的结局指标报告频次进行统计时,无论是在试验组还是在对照组中,每当有一个不良事件/反应被报告,无论其发生在哪个组,都会被记录和计数1次;如果2组均发生,则会被计为2次。

1.5.2 不良事件分类 根据指标的主观性质或客观性质对其进行分类^[18],A:基于实验室检查/生物标记物结果的不良事件/反应(需要设备),如中性粒细胞减少;B:可观察/可测量的不良事件/反应(需要专业技术培训),如视网膜脱落;C:主要靠主观判断的不良事件/反应,不可观察,如恶心;D:主要靠主观判断的不良事件/反应,可观察,如呕吐;E:主要靠观察,但需要主观判断的不良事件/反应,如指甲变色。需要患者确定是否存在,但需要临床医生判断严重程度。其中A、B类属于医生报告的指标,C、

D、E类属于患者报告的指标。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索获得24 063篇文献,进行软件结合人工查重后阅读题目和摘要进行初筛,按照纳入和排除标准阅读全文复筛,最终纳入411篇文献,其中中文文献152篇,英文文献259篇,筛选流程见图1。

2.2 纳入研究的文献基本特征

2.2.1 样本量 本研究纳入的411项研究共纳入4 719 807例患者,涵盖的单项研究样本量为15~255 851例,47.93%(197/411)的研究样本量在400例及以上。

2.2.2 干预措施 纳入研究试验组所采用的干预措施类型包括单一的中药治疗、化学药治疗以及中西医结合治疗。涉及单纯中药干预措施的研究2项(0.49%,2/411),化学药干预措施的研究397项(96.59%,397/411),中西医结合干预的研究12项(2.92%,12/411)。主要用药类型:使用抗心律失常药治疗的研究占12.17%(50/411),使用抗凝药治疗的研究占74.21%(305/411),使用多类型药物联合治疗的研究占6.33%(26/411)。

2.2.3 治疗时间及随访时间 142项研究报告了治疗时间,占有纳入研究的34.55%(142/411),疗程最长(33.6±9.0)个月,疗程最短24 h,其中7项研究报告了特定的治疗时间点(如治疗直至国际标准化比率达标并稳定或直到窦性心律恢复结束)。此外,182项临床研究对随访时间进行了描述,占有纳入研究的44.28%(182/411),随访时间为1周~8年。

2.2.4 研究国家 纳入的411项研究中,中国研究者完成的研究数量最多,占有纳入研究的44.53%,其次是美国、日本,分别占17.03%、8.76%。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入文献的不良事件/反应提取结果

在纳入的411项研究中共提取到96个不良事件/反应,报告总频次为1 043次。

2.4 药品说明书基本情况

2.4.1 纳入上市药物名称及分类 对来自《国家医疗保险目录》、《国家基本药物目录》和《世界卫生组织基本药物清单》的化学药及中成药进行筛选,共纳入30种化学药和17种中成药,见表2。

2.4.2 药品说明书不良事件/反应提取结果 从纳入的47种药品说明书中提取不良事件/反应。化学药药品说明书中提取出274种不良事件/反应,中成

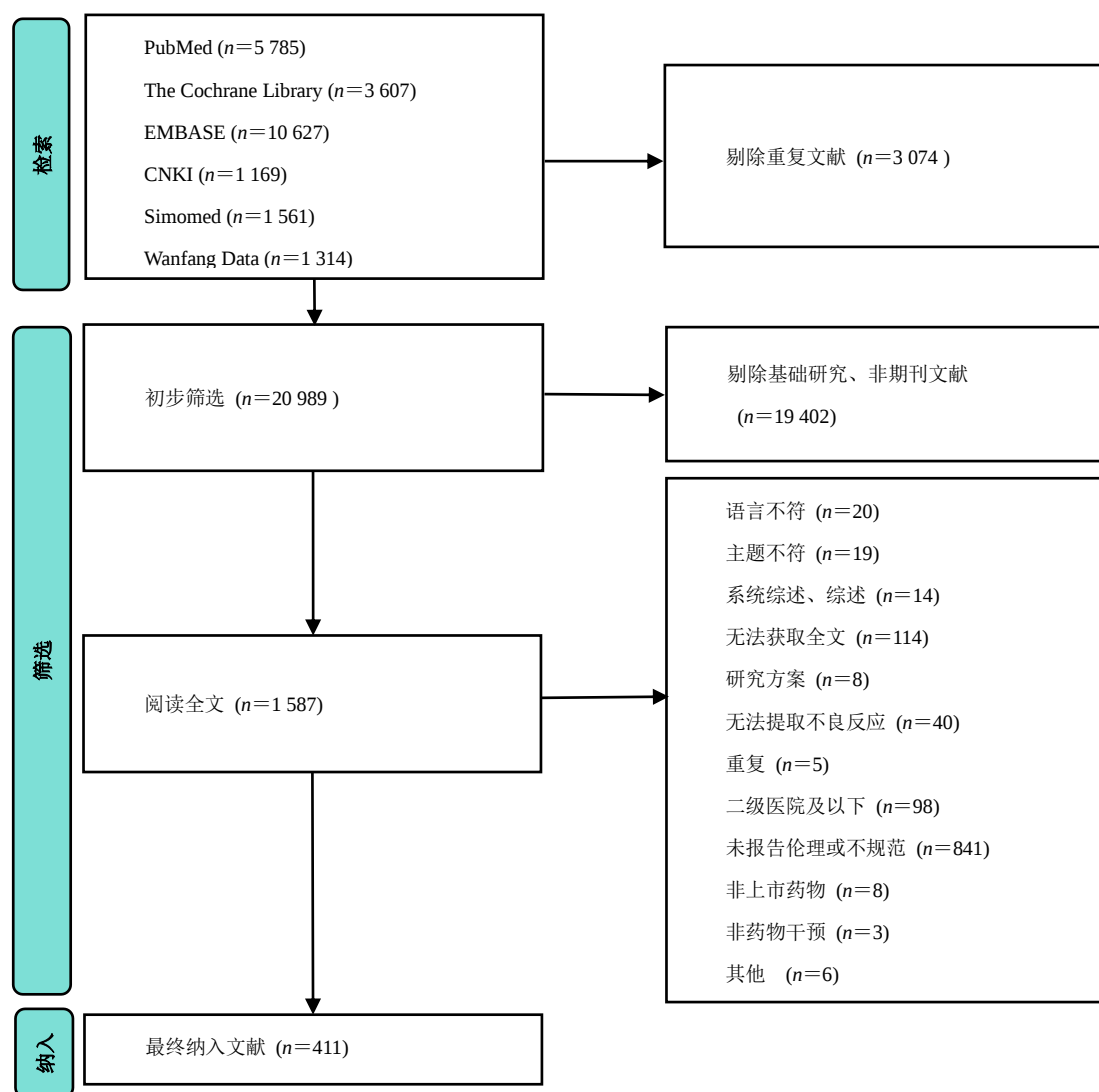


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

药药品说明书中提取到34种不良事件。

2.5 药物治疗房颤的不良事件/反应分类

综合系统评价以及化学药、中成药药品包装说明书提取的结果,并对不良事件/反应进行规范及合并,按照不良事件通用术语标准(CTCAE)进行分类,药物治疗房颤的不良事件/反应涉及心脏疾病、血管病等17种疾病/系统,其中神经系统疾病、胃肠道疾病、心脏疾病、血管病及一般病情和用药部位表现报告频次最高,见图2。

2.6 药物治疗房颤不良事件/反应清单

药物治疗房颤不良事件/反应清单包括106个不良事件/反应,报告总频次为1426次。根据客观和主观特征对不良事件/反应进行分类:A类包括27个不良事件/反应,其中心律失常报告频次最高(5.68%,81/1426);B类包括23个不良事件/反应,

其中缺血性脑卒中报告频次最高(10.24%,146/1426);C类包括38个不良事件/反应,其中眩晕报告频次最高(4.07%,58/1426);D类包括15个不良事件/反应,E类包括3个不良事件/反应,其中呕吐(4.91%,70/1426)和皮疹(2.73%,39/1426)分别是D类、E类报告频次最高的危害性指标。A、B、C、D、E不同类型中的不良事件/反应报告频次占比分别为11.57%、45.93%、27.84%、9.82%、4.84%,其中医生报告的不良事件/反应频次总占比最高,为57.5%,见图3。

该清单中纳入的106个不良事件/反应报告频次最高的前5个指标为缺血性脑卒中、死亡、恶心、颅内出血、血栓栓塞事件。该清单分为医生报告的不良事件/反应(表3)和患者报告的不良事件/反应(表4)。医生报告的不良事件/反应共50个,患者报告的不良事件/反应共56个。

表 1 纳入文献基本特征
Table 1 Basic features of included literature

特征	文献数量(占比/%)	特征	文献数量(占比/%)
研究纳入病例(<i>n</i> /例)	<i>n</i> <100 102(24.82)	治疗时间	治疗时间<4 周 37(9.0)
	100≤ <i>n</i> <200 69(16.79)		4 周≤治疗时间<12 周 40(9.73)
	200≤ <i>n</i> <300 17(4.14)		12 周≤治疗时间<24 周 25(6.10)
	300≤ <i>n</i> <400 13(3.16)		24 周≤治疗时间<48 周 8(1.95)
	<i>n</i> ≥400 197(47.93)		治疗时间≥48 周 25(6.10)
干预措施	未说明 13(3.16)		其他 7(1.70)
	抗凝药 305(74.21)	研究国家	未说明 269(65.45)
	抗心律失常药 50(12.17)		中国 183(44.53)
	中药 15(3.65)		美国 70(17.03)
	多类型联合使用 26(6.33)		日本 36(8.76)
	其他类型药物 15(3.65)		韩国 16(3.89)
随访时间	0~6 个月 64(15.57)		德国 14(3.41)
	7~12 个月 48(11.68)		意大利 16(3.89)
	>12 个月 65(15.82)		英国 13(3.16)
	其他 5(1.22)		丹麦 7(1.70)
	未说明 229(55.72)		瑞典 6(1.46)
			其他 51(12.41)

表 2 纳入研究的药物名称
Table 2 Names of drugs included in study

药物分类	药物名称
抗心律失常药	阿罗洛尔、阿替洛尔、艾司洛尔、胺碘酮片、胺碘酮注射液、丙吡胺、地尔硫草片注射液、地高辛、奎尼丁、利多卡因、毛花苷丙、美托洛尔片、美托洛尔注射液、美西律、莫雷西嗪、普罗帕酮片、普罗帕酮注射液、普萘洛尔缓释片、普萘洛尔片、普萘洛尔注射液、去氧肾上腺素、去乙酰毛花苷、索他洛尔片、索他洛尔注射液、维拉帕米片、维拉帕米注射液、伊布利特、异丙肾上腺素
抗凝药	阿司匹林肠溶片、阿司匹林缓释片
其他	异丙肾上腺素、去氧肾上腺素
中成药	柏子养心丸、参芍片、参松养心胶囊、参仙升脉口服液、复脉定胶囊、黄杨宁片、灵宝护心丹、稳心胶囊、稳心颗粒、心宝丸、心可舒丸片、心可舒丸胶囊、心可舒丸颗粒、心速宁胶囊、炙甘草合剂、疏血通注射液、宁心宝胶囊

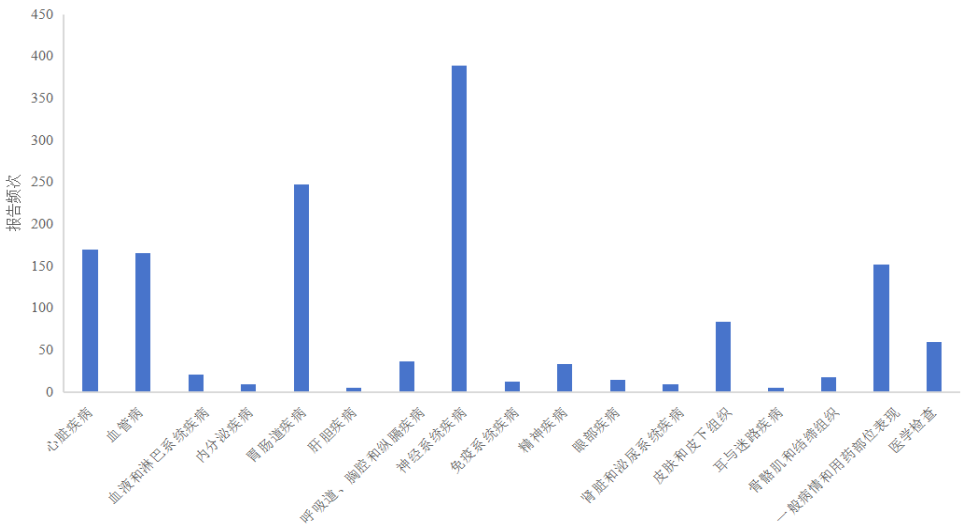


图 2 药物治疗房颤的不良事件/反应分类

Fig. 2 Classification of adverse events/reactions to drug for atrial fibrillation

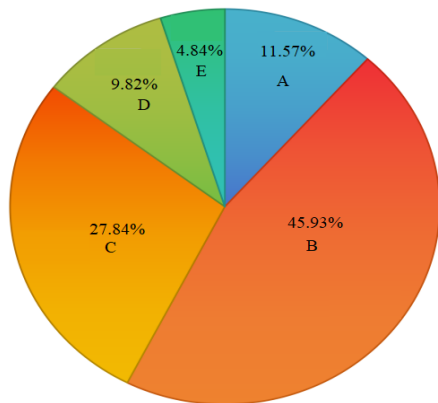


图3 不同类型不良反应/指标报告频次占比
Fig. 3 Proportion of different types of adverse reactions/indicators

3 讨论

房颤患者需要长期服用药物进行治疗,不良事件/反应的发生影响治疗效果、患者安全及治疗依从性,给卫生系统带来巨大的财政支出。前期针对中药、化学药物治疗房颤的结局指标报告情况的系统评价结果显示,RCT中报告不良事件/反应的比例很低^[19],这种情况很难判断是否存在选择性报告偏倚。本研究对房颤药物治疗的不良事件/反应进行分析,形成了首个药物治疗房颤不良事件/反应的清单,为临床研究者选择危害性指标提供必要的参考和依据。

临床研究中要求研究人员报告基于实验室的不良事件/反应、可观察/可测量的不良事件/反应以

表3 医生报告的不良事件/反应
Table 3 Clinician-reported adverse events/reactions

不良反应/事件分类	不良反应/事件	报告频次	分类	不良反应/事件分类	不良反应/事件	报告频次	分类
心脏疾病	心肌梗死*	32	B	缺血性脑卒中*	缺血性脑卒中*	146	B
	心力衰竭*	18	B		短暂性脑缺血发作*	31	B
	心脏骤停 [#]	28	B		颅内出血*	89	B
	心律失常 [#]	81	A		蛛网膜下腔出血*	1	B
血管病	高血压*	2	B	癫痫*	癫痫*	2	B
	血栓栓塞事件*	88	B		共济失调*	2	B
	低血压 [#]	57	B		眼球震颤*	2	B
血液和淋巴系统疾病	贫血*	1	A	免疫系统疾病	过敏反应 [#]	12	A
	溶血性贫血*	1	A		死亡*	104	B
	出血 [#]	19	B	一般病情和用药部位表现	P-R间期延长*	7	A
	甲状腺功能减退症*	5	B		QRS波群增宽*	5	A
内分泌疾病	甲状腺功能亢进症*	2	B		QTc间期延长*	13	A
	抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)*	1	B		心输出量下降*	1	A
	低血糖*	1	A	医学检查	白细胞分类左移*	1	A
胃肠道疾病	肠梗阻*	1	B		白细胞增多*	1	A
	胰腺炎*	2	A		白细胞减少*	2	A
肝胆疾病	肝功能衰竭*	4	A		胆红素升高*	1	A
	黄疸*	1	A	丙氨酸氨基转移酶升高*	丙氨酸氨基转移酶升高*	5	A
呼吸道、胸腔和纵膈疾病	肺栓塞*	11	B		肌酸磷酸激酶升高*	1	A
	哮喘*	6	B		粒细胞减少*	5	A
肾脏和泌尿系统疾病	急性肾损伤*	1	A		血尿素氮升高*	2	A
	肾功能不全*	1	A		血清肌酐升高*	4	A
	尿潴留*	4	B		血小板减少*	6	A
	肾乳头坏死*	1	A		天冬氨酸氨基转移酶升高*	1	A
神经系统疾病	脑血栓*	4	B		血小板计数降低 [#]	4	A

[#]中药、化学药说明书中均报告或临床研究中在中西医结合组报告的不良事件; *仅在化学药说明书中出现或临床研究中仅在化学药组报告的不良事件。

[#] Adverse events reported in package insert of Chinese patent medicine and chemical medicine or in the integrated Chinese and chemical medicine group in clinical research; * Adverse events that only occur in package insert of chemical medicine or are only reported in the chemical medicine group in clinical research.

表 4 患者报告的不良事件/反应
Table 4 Patient-reported adverse events/reactions

不良反应/事件分类	不良反应/事件	报告频次	分类	不良反应/事件分类	不良反应/事件	报告频次	分类
心脏疾病	心悸 [#]	10	C	肾脏和泌尿系统	尿急 [*]	1	C
	胸痛 [#]	1	D		尿频 [*]	1	C
血管病	面色潮红 [*]	2	D	耳与迷路疾病	耳鸣 [*]	2	C
	发绀 [#]	16	C		听力损伤 [*]	3	C
呼吸道、胸腔和纵膈疾病	喘鸣 [*]	1	D	眼部疾病	复视 [*]	3	C
	气短 [*]	3	C		干眼症 [*]	3	C
胃肠道疾病	咽痛 [*]	2	C	骨骼肌和结缔组织	视力模糊 [*]	6	C
	胸闷 [#]	7	C		畏光 [*]	1	C
	憋气 [#]	3	C		眼痛 [*]	1	C
	咳嗽 [#]	3	D	肌肉关节疼痛 [*]	肌肉关节疼痛 [*]	7	C
	便秘 [*]	11	D		肌肉无力 [*]	2	C
	恶心 [#]	98	C	腰痛 [*]	腰痛 [*]	1	C
	呕吐 [#]	70	D		肌肉震颤 [*]	7	D
	腹痛 [#]	16	C	一般病情和用药部位表现	水肿 [*]	2	E
	腹泻 [#]	23	D		畏寒 ^{**}	2	C
	腹胀 [#]	6	C	精神疾病	站立不稳 [*]	1	D
神经系统	口干 [#]	4	C		淡漠 [*]	1	C
	食欲减退 [#]	16	C		反应迟钝 [*]	2	C
	晕厥 [*]	1	D		抽搐 [#]	2	D
	肢体麻木 [*]	3	C		发热 [#]	7	D
	味觉障碍 [*]	1	C		乏力 [#]	29	C
	头痛 [#]	46	C		寒战 [#]	2	D
	眩晕 [#]	58	C		幻觉 [*]	2	C
	黑朦 [#]	3	D		焦虑 [*]	2	C
皮肤和皮下组织	皮疹 ^{**}	39	E		易激惹 [*]	2	C
	紫癜 ^{**}	28	E		嗜睡 [*]	12	C
	瘙痒 ^{**}	10	C		兴奋 [*]	1	C
	多汗 [#]	6	D		失眠 [*]	14	C

[#]中药、化学药说明书中均报告或临床研究中在中西医结合组报告的不良事件；^{*}仅在化学药说明书中出现或临床研究中仅在化学药组报告的不良事件。

^{**}Adverse events reported in the package insert of Chinese patent medicine and chemical medicine or in the integrated Chinese and chemical medicine group in clinical research; ^{*}Adverse events that only occur in the package insert of chemical medicine or are only reported in the western medicine group in clinical research.

及症状性不良事件/反应等 3 类危害性指标^[20]。本研究按照 CTCAE 的方法将不良事件/反应进行分类，A、B 类属于医生报告的指标，医生报告的指标中缺血性卒中、死亡、颅内出血、血栓栓塞事件及低血压报告频次最高，此类指标在评估药物的危害方面提供了科学基础，对于量化和监测不良事件的发生率以及中药、化学药物对生理系统的影响确具有重要意义。C、D、E 类属于症状性不良事件/反应。证据表明，临床医生报告的症状性不良事件/反应缺乏可靠性^[21]，低估了症状的发生率和严重程度^[22-23]。因此，不能仅依赖医生报告此类指标，应参考患者

的自我报告。欧美等国家及我国药品监管部门将患者报告的结局作为与生存结局同样重要的直接临床终点指标^[24]，在药物临床试验中作为主要结局指标以量化药物对患者引发的不良反应^[25]。因此，本研究单独形成了患者报告的不良事件/反应清单。研究结果发现患者报告的指标中恶心、呕吐、眩晕、头痛及皮疹报告频次最高。在未来构建药物治疗房颤不良事件/反应报告标准时，应考虑纳入患者自我报告频次较高的指标，这些指标能更好地报告患者潜在的健康情况^[26]，提高医生临床决策的准确性。在后续研究中，应参考 CTCAE 的方法，基于药

物常见的不良事件/反应清单构建房颤不良事件/反应患者报告标准。

本研究纳入的临床研究的干预时间和随访时间显示,未报告干预时间和随访时间的研究高达65.45%和55.72%,研究存在报告不规范、信息遗漏等情况。在对数据进行分析处理过程中发现,研究者采用“XX系统疾病”“实验室指标异常”等未明确说明具体的疾病名称或指标名称的现象时有发生,导致不良事件/反应难以确定和提取,不良事件/反应的术语也存在交叉重叠、内涵不清、范围过大或过小、语义表达和理解不一致等问题,这在未来的临床研究中也是研究者应规范和关注的问题之一。

研究中发现中成药说明书不良事件/反应报告并不充分,评价存在指标不清晰、判定方案不合理、评价模式欠缺等多方面技术瓶颈,涉及中医治疗的临床研究大部分以中西医结合为主,单纯中药治疗的研究仅有2项,且症状性不良反应/事件的出现频率、严重程度等信息报告相对较少,导致中成药说明书及开展中医药临床研究时危害性指标难以规范报告和真实反应,临床危害性证据不足。这也使得在中西医联合使用时无法准确判断不良事件/反应到底是由于中药/化学药本身导致还是联合用药时产生的叠加效应^[8]。此外,一部分指标既属于不良事件/反应,又是房颤在某一阶段进展过程中可能会出现症状^[27],如心律失常、心悸、恶心、头晕、黑矇等。此类症状或体征在进行因果关系判定时应更加谨慎,选择合适的方法进行评价。

本研究的优势:(1)本研究检索了中英文数据库,纳入了包括中国、美国、日本等多个国家的411项研究中的不良事件/反应;提取47种中成药、化学药药物说明书,与文献中报告的不良事件/反应相互补充,信息收集全面丰富,是涵盖中药、化学药物治疗房颤较大范围的综合系统性研究;(2)本研究参考CTCAE的方法系统分析、归纳药物治疗房颤不良事件/反应涉及的系统/疾病及相关危害性指标,有助于研究者在临床研究中选择和报告不良事件/反应,为后期使用客观证据来判断危害提供依据,同时为下一步开展心血管危害指标的报告标准提供基础;(3)本研究形成了医生报告和患者报告的药物治疗房颤的不良事件/反应清单,为后期制定患者报告工具提供参考。

本研究存在以下局限性:(1)本次纳入的研究以西医研究、化学药为主,涉及中医研究及中成药较少;(2)由于一些不良反应/事件可能在实施干预

措施后的较长时间内才会显现,而本研究纳入的长期随访(≥ 24 周)的比例不超过总样本数的10%,有很大比例的研究未说明随访时间,可能导致一些重要的不良事件/反应未被纳入;(3)本研究形成的药物治疗房颤不良事件/反应的清单难以帮助研究者根据干预措施选择指标,未来需要利用智能化平台帮助研究者根据特定的干预措施精准地选择核心的不良事件/反应。

本研究对药物治疗房颤临床研究不良事件/反应归类和分析后形成的清单可为临床研究者选择危害指标提供参考,为下一步构建心血管病不良事件报告标准奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Joglar J A, Chung M K, Armbruster A L, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2024, 149(1): e1-e156.
- [2] Wei Y, Zhou G Q, Wu X Y, et al. Latest incidence and electrocardiographic predictors of atrial fibrillation: A prospective study from China [J]. Chin Med J, 2023, 136(3): 313-321.
- [3] Song J S. The Chinese burden of atrial fibrillation review of atrial fibrillation studies in China [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2022, 27(6): e12957.
- [4] Chen M, Li C, Liao P, et al. Epidemiology, management, and outcomes of atrial fibrillation among 30 million citizens in Shanghai, China from 2015 to 2020: A medical insurance database study [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 23: 100470.
- [5] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律失常专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会.心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J].中华心律失常学杂志,2022,26(1):15-88.
Chinese Society of Pacing and Electrophysiology, Chinese Society of Arrhythmias, Chinese Atrial Fibrillation Center Alliance atrial fibrillation Prevention and Treatment Expert Working Committee. Current knowledge and management of atrial fibrillation: Consensus of Chinese experts 2021 [J]. Chin J Cardiac Arrhythm, 2022, 26(1): 15-88.
- [6] Colunga Biancatelli R M, Congedo V, Calvosa L, et al. Adverse reactions of amiodarone [J]. J Geriatr Cardiol, 2019, 16(7): 552-566.
- [7] Gandhi T K. Safety lessons from the NIH clinical center

- [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1705-1707.
- [8] 邱瑞瑾, 钟长鸣, 关曼柯, 等. 中西药联用临床安全性评价应引入核心指标集 [J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(5): 511-514.
- Qiu R J, Zhong C M, Guan M K, et al. Core outcome set should be introduced to safety evaluation in clinical research of integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2020, 20(5): 511-514.
- [9] Haidich A B, Birtsou C, Dardavessis T, et al. The quality of safety reporting in trials is still suboptimal: Survey of major general medical journals [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(2): 124-135.
- [10] Schulz K F, Altman D G, Moher D, et al. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(11): 726-732.
- [11] Junqueira D R, Phillips R, Zorzela L, et al. Time to improve the reporting of harms in randomized controlled trials [J]. *J Clin Epidemiol*, 2021, 136: 216-220.
- [12] Junqueira D R, Zorzela L, Golder S, et al. CONSORT harms 2022 statement, explanation, and elaboration: Updated guideline for the reporting of harms in randomized trials [J]. *J Clin Epidemiol*, 2023, 158: 149-165.
- [13] Brown E G, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) [J]. *Drug Saf*, 1999, 20(2): 109-117.
- [14] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [S]. 2017.
- [15] Woodworth T, Furst D E, Alten R, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: The rheumatology common toxicity criteria v.2.0 [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(6): 1401-1414.
- [16] Qiu R J, Shang H C. Core outcomes in clinical safety evaluation for cardiovascular disease in traditional Chinese medicine and western medicine [EB/OL] (2022-03-28) [2024-11-17]. <https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1564>.
- [17] Qiu R J, Zhong C M, Wan S Q, et al. Developing a core outcome set for assessing clinical safety outcomes of cardiovascular diseases in clinical trials of integrated traditional Chinese medicine and western medicine: Study protocol [J]. *Trials*, 2022, 23(1): 239.
- [18] Basch E, Reeve B B, Mitchell S A, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(9): dju244.
- [19] Qiu R J, Hu J Y, Huang Y, et al. Outcome reporting from clinical trials of non-valvular atrial fibrillation treated with traditional Chinese medicine or western medicine: A systematic review [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): e028803.
- [20] Trotti A, Colevas A D, Setser A, et al. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(32): 5121-5127.
- [21] Atkinson T M, Li Y L, Coffey C W, et al. Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians [J]. *Qual Life Res*, 2012, 21(7): 1159-1164.
- [22] Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(10): 865-869.
- [23] Pakhomov S V, Jacobsen S J, Chute C G, et al. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record [J]. *Am J Manag Care*, 2008, 14(8): 530-539.
- [24] FDA. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [EB/OL]. (2009-12) [2023-11-04]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则(试行)》《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则(试行)》《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则(试行)》的通告(2023年第44号) [EB/OL]. (2023-07-27)[2023-11-04]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4_2c008e28f7004cd19b73949142380bd.
- Center for Drug Evaluation, NMPA. The notice about «Patient-Centered Clinical Trial Design (Trial)» «Patient-Centered Clinical Trial conduct (Trial)» «Patient-Centered Technical Guidelines for Drug Benefit-Risk Assessment (Trial)» (No. 44 of 2023) [EB/OL]. (2023-07-27)[2023-11-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f7004cd19b73949142380bd>.
- [26] Basch E, Jia X Y, Heller G, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: Relationships with clinical outcomes [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(23): 1624-1632.
- [27] Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M, et al. *Atrial Fibrillation (Nursing)* [M]. Treasure Island: StatPearls, 2023.