

# 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的伊伐布雷定致心房颤动风险分析

谢珍国<sup>1</sup> 陈林<sup>2</sup> 余昆<sup>3</sup> 彭哲<sup>4</sup> 龚红梅<sup>1</sup> 廖云鹏<sup>1</sup> 林敏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>重庆大学附属三峡医院药学部, 重庆 404000; <sup>2</sup>重庆大学附属三峡医院骨科, 重庆 404000; <sup>3</sup>重庆大学附属三峡医院泌尿外科, 重庆 404000; <sup>4</sup>重庆大学附属三峡医院儿童呼吸科, 重庆 404000

通信作者: 林敏, Email: 1010359153@qq.com

**【摘要】** 目的 探讨伊伐布雷定致心房颤动(房颤)的风险及影响因素。方法 检索美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库,提取 2015 年第 2 季度至 2019 年第 4 季度药物相关不良事件(AE)报告。根据首要可疑药物,AE 报告被分为伊伐布雷定组和其他药物组,并各自分为房颤事件与非房颤事件组。采用报告比值比(ROR)法对伊伐布雷定相关房颤信号进行检测,房颤事件报告数 $\geq 3$ 且 ROR 的 95% 置信区间(CI)下限 $>1$ 为房颤信号阳性。通过亚组分析和敏感性分析评价检测结果的稳定性。使用 logistic 回归模型计算校正 ROR 值以减少混杂因素的影响。比较伊伐布雷定相关房颤事件和非房颤事件组患者年龄、性别、用药剂量和适应证等临床特征的差异,将差异有统计学意义( $P < 0.05$ )的临床特征纳入多因素 logistic 回归模型,分析伊伐布雷定致房颤的影响因素。结果 纳入分析的报告为 6 019 954 例,伊伐布雷定组 1 799 例(0.03%),其他药物组 6 018 155 例(99.97%)。伊伐布雷定组中房颤事件组 51 例(2.83%),其他药物组中房颤事件组 24 266 例(0.40%)。伊伐布雷定致房颤事件总体 ROR 为 7.21(95%CI: 5.45~9.52),总体校正 ROR 为 6.81(95%CI: 5.13~9.02);亚组分析和敏感性分析结果与总体分析结果基本一致。多因素 logistic 回归分析结果显示,与 $<60$ 岁组比较,70~79 岁和 $\geq 80$ 岁组患者应用伊伐布雷定后发生房颤的风险更高[比值比(OR)=6.525,95%CI: 1.896~22.456,  $P=0.003$ ; OR=4.948, 95%CI: 1.050~23.315,  $P=0.043$ ]。结论 伊伐布雷定有导致房颤的风险,高龄可能与伊伐布雷定相关房颤风险增加有关。

**【关键词】** 伊伐布雷定; 心房颤动; 药物副反应报告系统

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200706-00742

## Analysis on risk of atrial fibrillation due to ivabradine based on the US FDA Adverse Event Reporting System

Xie Zhenguo<sup>1</sup>, Chen Lin<sup>2</sup>, Yu Kun<sup>3</sup>, Peng Zhe<sup>4</sup>, Gong Hongmei<sup>1</sup>, Liao Yunpeng<sup>1</sup>, Lin Min<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China;

<sup>2</sup>Department of Orthopaedics, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China;

<sup>3</sup>Department of Urology Surgery, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China;

<sup>4</sup>Department of Child Respiratory, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China

Corresponding author: Lin Min, Email: 1010359153@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the risk and influencing factors of atrial fibrillation (AF) due to ivabradine. **Methods** The database of US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) was searched and the drug-related adverse event (AE) reports from the 2nd quarter of 2015 to the 4th quarter of 2019 were extracted. According to the first suspicious drug, the reports were divided into ivabradine group and other drugs group, which were further divided into AF event group and non AF event group, respectively. The signal intensity of AF events related to ivabradine was screened and statistically analyzed by reporting odds ratio (ROR). If the number of AF events was more than 3 and the lower limit of 95% confidence interval (CI) of ROR was more than 1, the AF signal was positive. The stability of the results was evaluated by subgroup analysis and sensitivity analysis and the adjusted ROR value was calculated using logistic regression model in order to reduce the influence of confounding factors. The differences of clinical characteristics

such as age, gender, dose, and indications between patients in the AF event group and non AF event group were compared. The clinical characteristics with significant difference ( $P < 0.05$ ) were enrolled in the multivariate logistic regression model to analyze the influencing factors of AF induced by ivabradine. **Results** A total of 6 019 954 reports were entered in the analysis, including 1 799 cases (0.03%) in the ivabradine group and 6 018 155 cases (99.97%) in the other drugs group. There were 51 cases (2.83%) of AF events in the ivabradine group and 24 266 cases (0.40%) of AF events in the other drugs group. The overall ROR of AF events induced by ivabradine was 7.21 (95%CI: 5.45-9.52) and the overall adjusted ROR was 6.81 (95%CI: 5.13-9.02). The results of subgroup analysis and sensitivity analysis were consistent with the results of overall analysis basically. Multivariate logistic regression analysis showed that the risks of AF after ivabradine administration in the 70-79 years old and  $\geq 80$  years old patients were higher than that in the  $< 60$  years old patients [odds ratio (OR) = 6.525, 95%CI: 1.896-22.456,  $P = 0.003$ ; OR = 4.948, 95%CI: 1.050-23.315,  $P = 0.043$ ]. **Conclusions** Ivabradine has a risk of AF. Advanced age may be associated with increased risk of ivabradine related AF.

**【Key words】** Ivabradine; Atrial fibrillation; Adverse drug reaction reporting systems  
DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200706-00742

伊伐布雷定是首个具有选择性和特异性抑制窦房结 If 通道作用的药物,该药在减慢心率的同时不影响心肌收缩力和心脏传导,适用于窦性心律且心率  $\geq 75$  次/min、伴心脏收缩功能障碍的纽约心脏病协会(New York Heart Association)心功能分级为 II ~ IV 级的慢性心力衰竭患者<sup>[1]</sup>。该药于 2015 年 4 月在美国上市,同年 9 月在我国上市<sup>[2]</sup>。根据药品说明书,伊伐布雷定常见不良反应主要为光幻症、心动过缓和心房颤动(房颤)<sup>[3-6]</sup>。但在该药上市前临床试验中关于房颤发生风险的研究结果并不一致。Swedberg 等<sup>[7]</sup>于 2010 年发表的伊伐布雷定与慢性心力衰竭结局的随机安慰剂对照研究[即 SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial)研究]结果显示,伊伐布雷定组房颤发生率为 9%(306/3 232),安慰剂组为 8%(251/3 260),组间差异有统计学意义( $P = 0.012$ )。Tendera 等<sup>[8]</sup>于 2011 年报道了伊伐布雷定用于冠状动脉疾病合并左心室收缩功能不全患者的安全性研究结果,伊伐布雷定组房颤发生率为 1%(4/378),安慰剂组为 1%(5/391),组间差异无统计学意义( $P = 0.776$ )。Fox 等<sup>[9]</sup>于 2014 年发表的以稳定性冠状动脉疾病患者为研究对象的随机双盲安慰剂对照试验结果显示,伊伐布雷定组房颤发生率为 5.3%(508/9 539),安慰剂组为 3.8%(362/9 544),伊伐布雷定组房颤发生率明显高于安慰剂组( $P < 0.001$ )。Bocchi 等<sup>[10]</sup>于 2018 年报道了对 SHIFT 研究中 38 例 Chagas 心脏病患者的分析结果,伊伐布雷定组房颤发生率(5%, 1/20)低于安慰剂组(17%, 3/18),但组间差异无统计学意义( $P = 0.328$ )。尽管这些临床试验对伊伐布雷定的安全性进行了严格的评估,但由

于不同研究均有严格的纳入标准和有限的随访周期,并不能完全反映真实临床实践环境下伊伐布雷定的安全性,来自临床实践的数据可对上市前的试验结果进行补充<sup>[11-13]</sup>。

真实临床实践数据已被用于药物安全性评价,成为药物警戒分析的主要工具<sup>[14]</sup>。美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)收集发生在美国境内外的药物不良事件(adverse event, AE)信息和用药错误信息,是世界上最大的自愿报告系统,可在一定程度上反映真实世界药物 AE 的发生情况。为此,我们提取 FAERS 的相关数据进行分析,旨在探讨伊伐布雷定致房颤的风险及影响因素,为该药的临床安全应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 相关 AE 报告收集和数据处理

检索 FAERS 数据库(<https://fis.fda.gov/>),提取 2015 年第 2 季度至 2019 年第 4 季度共 19 个季度的 AE 报告,将 AE 报告原始数据导入 Rstudio (Version 1.4.1103)软件,利用同一病例唯一主标识(primaryid)进行调用,剔除名称为食品、医疗器械、化妆品及名称不确定的报告,筛选出药物相关 AE 报告。由于 FAERS 中有多个数据来源且含随访数据,因此同一病例可能存在重复报告,本研究仅纳入最近一次的报告。排除年龄  $< 18$  岁或  $> 99$  岁的病例,排除有房颤病史的病例。采用国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)<sup>[15]</sup>中的首选术语(preferred term, PT)对药物相关 AE 报告进行分类,以 atrial fibrillation (PT: 10003658)为目标 AE,收集药物相关房颤事件报告。以伊伐布雷定通用名 ivabradine 和商品名 Procoralan、Lancora、Zentiva、

Jensonr、Corlontor、Corlanor 为目标药物名称,收集首要可疑药物为伊伐布雷定的报告。

将药物相关 AE 报告根据首要可疑药物分为伊伐布雷定组和其他药物组,并各自分为房颤事件与非房颤事件组,分别提取患者年龄、性别、报告人职业、报告年份、报告国家、药物剂量、房颤发生时间和结局事件等数据。根据美国 FDA 对 AE 结局的界定,出现死亡、危及生命、住院或住院时间延长和其他严重事件等之一者为严重 AE。

### 1.2 伊伐布雷定致房颤风险及影响因素分析

采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法对伊伐布雷定相关房颤事件信号进行检测,ROR 及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)的计算基于比值失衡测量法四格表(表 1)。ROR = (a/b)/(c/d), ROR 的 95%CI =  $e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$ 。房颤信号阳性标准为房颤事件报告数(a)≥3,且 ROR 的 95%CI 下限>1。ROR 值越大,表示信号越强。

表 1 比值失衡测量法四格表

Tab 1 Four-fold table of disproportionality measurement

药物	心房颤动事件报告数	非心房颤动事件报告数	合计
伊伐布雷定	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

为考察性别、年龄对房颤风险的影响,分别按性别(男性、女性)和年龄(<60、60~69、70~79 和 ≥80 岁)进行亚组分析。为检验结果的可靠性,本研究还进行了敏感性分析,即仅选择符合下述条件的报告进行分析。(1)单一可疑药物的报告;(2)严重 AE 的报告;(3)医务人员上报的报告;(4)年龄、性别、报告人职业、报告国家和报告年份等数据均无缺失的报告;(5)适应证限定为心力衰竭的报告;(6)适应证限定为缺血性心脏病(除外心力衰竭)的报告。为了减少混杂因素的影响,以上分析均采用 logistic 回归模型计算校正 ROR 值,采用年龄、性别、报告人职业、报告国家和报告年份进行校正。

比较伊伐布雷定相关房颤事件和非房颤事件组患者年龄、性别、用药剂量和适应证等临床特征的差异,将  $P<0.05$  的临床特征纳入多因素 logistic 回归模型,分析伊伐布雷定致房颤事件的影响因素。

### 1.3 统计学处理

应用 Rstudio (Version 1.4.1103) 软件进行数据处理和分析。计量资料符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表

示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布者以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 向前逐步回归法分析伊伐布雷定致房颤风险的影响因素。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AE 报告收集情况和房颤事件报告的基本信息

检索 FAERS 数据库,共获得 2015 年第 2 季度至 2019 年第 4 季度药物 AE 报告 7 091 432 例,剔除重复报告 771 920 例、年龄异常报告 209 620 例、有房颤病史报告 89 938 例,最终纳入分析的报告为 6 019 954 例,伊伐布雷定组 1 799 例(0.03%),其他药物组 6 018 155 例(99.97%);伊伐布雷定组中房颤事件组 51 例(2.83%),其他药物组中房颤事件组 24 266 例(0.40%)。

伊伐布雷定组和其他药物组房颤事件报告的基本信息见表 2。伊伐布雷定组 51 例报告中,由医务人员上报者占 98.04%(50 例);2016 年报告数量占比最高(33.33%)。在患者年龄可用数据(29 例)中,<60 岁者占 20.69%(6 例),60~69 岁者占 20.69%(6 例),70~79 岁者占 41.38%(12 例),≥80 岁者占 17.24%(5 例)。在患者性别可用数据(41 例)中,男性占 51.22%(21 例),女性占 48.78%(20 例)。在房颤发生时间可用数据(11 例)中,发生房颤时间<7 d 者占 72.73%(8 例)。在结局事件可用数据(50 例)中,发生其他严重 AE 者占 74.00%(37 例)。在报告国家可用数据(50 例)中,34 例来源于美国(68.00%)。

### 2.2 伊伐布雷定致房颤风险分析

纳入本研究总体分析的病例共 6 019 954 例,进行性别亚组分析时可纳入分析的病例(可用数据)5 295 462 例(87.97%),伊伐布雷定组男性 527 例,女性 883 例,其他药物组男性 2 002 055 例,女性 3 291 997 例;进行年龄亚组分析时可用数据为 3 294 333 例(54.72%),伊伐布雷定组<60、60~69、70~79 和 ≥80 岁者分别为 726、211、197 和 99 例,其他药物组<60、60~69、70~79 和 ≥80 岁者分别为 1 602 628、775 333、595 104 和 320 035 例;进行敏感性分析适应证限定为心力衰竭时可用数据为 26 776 例(0.44%),伊伐布雷定组 349 例,其他药物组为 26 427 例;适应证限定为缺血性心脏病时可用数据为 34 286 例(0.57%),伊伐布雷定组 90 例,其他药物组为 34 196 例;进行敏感性分析仅限单一可疑药物时可用数据为 3 819 728 例(63.45%),伊伐布雷定组 1 355 例,其他药物组 3 818 373 例;进行

表 2 伊伐布雷定与其他药物组心房颤动事件报告的基本信息

Tab 2 Baseline information of atrial fibrillation events reports in the ivabradine and other drugs groups

项目	伊伐布雷定组(n=51)		其他药物组(n=24 266)		$\chi^2$ 值	P值
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
年龄					1.181	0.758
可用数据	29		16 890			
<60 岁	6	20.69	3 126	18.51		
60~69 岁	6	20.69	4 901	29.02		
70~79 岁	12	41.38	5 817	34.44		
≥80 岁	5	17.24	3 046	18.03		
性别					0.001	0.969
可用数据	41		22 140			
男性	21	51.22	11 003	49.70		
女性	20	48.78	11 137	50.30		
心房颤动发生时间					10.075	0.004
可用数据	11		4 632			
<7 d	8	72.73	1 397	30.16		
8~30 d	2	18.18	1 032	22.28		
≥30 d	1	9.09	2 203	47.56		
结局事件					38.607	<0.001
可用数据	50		23 499			
死亡	2	4.0	2 532	10.80		
危及生命	1	2.0	1 253	5.34		
住院或住院时间延长	10	20.0	11 995	51.15		
其他严重事件	37	74.0	7 669	32.71		
报告人职业					26.840	<0.001
可用数据	51		23 816			
医务人员	50	98.04	14 714	61.78		
其他人员	1	1.96	9 102	38.22		
报告国家					1.634	0.201
可用数据	50		23 929			
美国	34	68.0	13 895	58.07		
其他国家	16	32.0	10 034	41.93		
报告年份					26.116	<0.001
可用数据	51		24 266			
2015	14	27.45	3 160	13.02		
2016	17	33.34	4 095	16.88		
2017	10	19.61	4 650	19.16		
2018	5	9.80	5 724	23.59		
2019	5	9.80	6 637	27.35		

敏感性分析仅限严重 AE 时可用数据为 3 134 036 例 (52.06%), 伊伐布雷定组 765 例, 其他药物组 3 133 271 例; 进行敏感性分析仅限医务人员报告时可用数据为 2 884 786 例 (47.92%), 伊伐布雷定组 1 443 例, 其他药物组 2 883 343 例; 排除缺失值数据后可用数据为 3 111 819 例 (51.69%), 伊伐布雷定组 1 027 例, 其他药物组 3 110 792 例。ROR 法分析结果显示, 伊伐布雷定致房颤事件的报告比例显著高于其他药物, 总体 ROR 为 7.21 (95%CI: 5.45~9.52), 校正 ROR 为 6.81 (95%CI: 5.13~9.02); 亚组分

析和敏感性分析结果均与总体分析结果基本一致。见表 3。

### 2.3 伊伐布雷定致房颤的影响因素

伊伐布雷定相关房颤事件组与非房颤事件组患者年龄、性别、用药剂量和适应证类型比较结果见表 4。其中, 年龄和适应证类型组间比较的差异有统计学意义 ( $\chi^2=22.712, P<0.001$ ;  $\chi^2=19.334, P<0.001$ )。将单因素分析结果中  $P<0.05$  的 2 个因素 (年龄和适应证类型) 纳入多因素 logistic 回归模型, 分析结果显示, 与 <60 岁组相比, 70~79 岁和 ≥80 岁

表 3 伊伐布雷定致心房颤动风险信号检测结果

Tab 3 Detection results of risk signals of atrial fibrillation induced by ivabradine

项目	伊伐布雷定组			其他药物组			ROR (95%置信区间)	校正 ROR (95%置信区间)
	心房颤动例数	总例数	构成比(%)	心房颤动例数	总例数	构成比(%)		
总体分析	51	1 799	2.83	24 266	6 018 155	0.40	7.21(5.45,9.52)	6.81(5.13,9.02)
亚组分析								
性别								
男性	21	527	3.98	11 003	2 002 055	0.55	7.51(4.85,11.62)	6.16(3.97,9.57)
女性	20	883	2.27	11 137	3 291 997	0.34	6.83(4.38,10.64)	6.99(4.47,10.96)
年龄								
<60 岁	6	726	0.83	3 126	1 602 628	0.20	4.87(2.17,10.93)	4.87(2.17,10.93)
60~69 岁	6	211	2.84	4 901	775 333	0.63	4.15(1.84,9.36)	4.15(1.84,9.36)
70~79 岁	12	197	6.09	5 817	595 104	0.98	6.06(3.37,10.88)	6.06(3.37,10.88)
≥80 岁	5	99	5.05	3 046	320 035	0.95	4.99(2.03,12.29)	4.99(2.03,12.29)
敏感性分析								
适应证限心力衰竭	21	349	6.02	472	26 427	1.79	3.52(2.24,5.52)	3.19(2.01,5.04)
适应证限缺血性心脏病	4	90	4.44	394	34 196	1.15	3.99(1.46,10.93)	3.18(1.15,8.81)
单一怀疑药物	38	1 355	2.80	11 905	3 818 373	0.31	9.23(6.68,12.74)	9.72(7.01,13.48)
严重不良事件	50	765	6.54	23 449	3 133 271	0.75	9.27(6.96,12.36)	8.86(6.63,11.84)
医务人员报告	50	1 443	3.47	14 714	2 883 343	0.51	6.99(5.28,9.28)	7.66(5.76,10.20)
排除缺失值 <sup>a</sup>	27	1 027	2.63	16 153	3 110 792	0.52	5.17(3.53,7.58)	5.01(3.40,7.37)

注 ROR:报告比值比;<sup>a</sup>:排除年龄、性别、报告人职业、报告国家和报告年份有缺失值的数据

表 4 伊伐布雷定致心房颤动影响因素的单因素分析

Tab 4 Univariate analysis on influencing factors of atrial fibrillation induced by ivabradine

因素	心房颤动事件组(n=51)		非心房颤动事件组(n=1 748)		χ <sup>2</sup> 值	P值
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
年龄					22.712	<0.001
可用数据	29		1 204			
<60 岁	6	20.69	720	59.80		
60~69 岁	6	20.69	205	17.03		
70~79 岁	12	41.38	185	15.36		
≥80 岁	5	17.24	94	7.81		
性别					2.875	0.090
可用数据	41		1 369			
男性	21	51.22	506	36.96		
女性	20	48.78	863	63.04		
剂量					0.269	0.604
可用数据	31		955			
<10 mg/d	9	29.03	223	23.35		
≥10 mg/d	22	70.97	732	76.65		
适应证					19.334	<0.001
可用数据	30		1 054			
心力衰竭	20	66.67	298			
其他	10	33.33	769			

注 心房颤动事件组和非心房颤动事件组均以伊伐布雷定为首要可疑药物

组使用伊伐布雷定后发生房颤事件的风险增高,差异均有统计学意义[比值比(odds ratio, OR)=6.525, 95%CI: 1.896~22.456, P=0.003; OR=4.948, 95%CI: 1.050~23.315, P=0.043];与其他适应证相比,心力衰竭患者使用伊伐布雷定后发生房颤事件的风险增高(OR=2.437, 95%CI: 0.961~6.181),但差

异无统计学意义(P=0.061)。见表 5。

### 3 讨论

房颤的患病率和发病率随年龄增长而增加,不同年龄段房颤患者中男性数量均高于女性<sup>[16-17]</sup>。房颤可导致心力衰竭、心肌梗死甚至死亡,增加住院和发生血栓栓塞事件的风险<sup>[18]</sup>。药物是导致房

表 5 伊伐布雷定致心房颤动影响因素的多因素 logistic 回归分析

Tab 5 Multivariate logistic regression analysis on the risks of atrial fibrillation induced by ivabradine

影响因素	自由度	回归系数	标准误	Wald 值	比值比	95% 置信区间	P 值
年龄							
<60 岁	3	-	-	9.096	1.000	-	0.028
60~69 岁	1	1.248	0.691	3.266	3.483	0.90~13.484	0.071
70~79 岁	1	1.876	0.631	8.849	6.525	1.896~22.456	0.003
≥80 岁	1	1.599	0.791	4.087	4.948	1.050~23.315	0.043
适应证							
其他	1	-	-	-	1.000	-	-
心力衰竭	1	0.891	0.475	3.518	2.437	0.961~6.181	0.061

颤的危险因素之一<sup>[19]</sup>,已明确伊布替尼可导致或促进房颤的发生<sup>[20]</sup>,但药物所致房颤的发生率常被低估<sup>[21]</sup>。Martin 等<sup>[22]</sup>对涉及 21 571 例患者的 11 项随机对照试验的 meta 分析结果显示,伊伐布雷定使房颤风险增加了 15% [相对危险度 (relative risk, RR)]=1.15, 95%CI: 1.07~1.24, P=0.002 7); Tanboğa 等<sup>[23]</sup>纳入 40 437 例患者的 meta 分析结果显示,伊伐布雷定组房颤发生率为 5.34% (1 126/21 070),安慰剂组为 4.56% (885/19 367),伊伐布雷定组房颤风险增加了 24% (RR=1.24, 95%CI: 1.08~1.42, P=0.003)。本研究结果显示,伊伐布雷定致房颤事件的 ROR 高于其他药物 (校正 ROR=6.83, 95%CI: 5.15~9.05),亚组分析和敏感性分析与总体分析结果一致,提示伊伐布雷定可增加房颤风险。本研究得出的伊伐布雷定致房颤风险高于上述 meta 分析的结果提示,上市后伊伐布雷定致房颤的风险有所增加。

本研究结果显示,伊伐布雷定组导致其他严重 AE 的占比高于其他药物组,而致死亡或威胁生命事件的占比均低于其他药物组,与其他学者的研究结果一致。Fox 等<sup>[24]</sup>观察了稳定性冠状动脉疾病患者中由伊伐布雷定导致的房颤对心血管结局的影响,结果显示与安慰剂比较,伊伐布雷定并不影响患者预后。本研究结果显示,伊伐布雷定致房颤事件多发生在用药 7 d 内,与其他学者既往研究结果相符。Abdel-Salam 和 Nammās<sup>[25]</sup>报道,在一项冠状动脉搭桥术后房颤预防研究中,212 例患者使用伊伐布雷定,有 32 例患者在用药 30 d 内发生房颤,其中 31 例发生在用药 5 d 内。本研究结果显示,使用伊伐布雷定后各年龄段患者发生房颤的风险均增加,以 70~79 组岁风险最高,提示高龄可能与伊伐布雷定相关房颤风险增加有关。Tavazzi 等<sup>[26]</sup>报道,在使用伊伐布雷定的患者中,仅 53~60 岁组显示伊伐布雷定增加了房颤风险。结果不一致的原

因可能与随访时间和样本量不同有关。

伊伐布雷定致房颤的机制尚不明确。伊伐布雷定可抑制主要由超极化活化环核苷酸闸门钾通道 4 (hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 4, HCN4) 蛋白编码的窦房结 If 通道,有学者推测该药致房颤可能与 HCN4 蛋白基因突变有关。(1) HCN4 基因突变可使心率降低约 11 次/min,导致房颤风险增加 54% (OR=1.54, 95%CI: 1.36~1.54)<sup>[27]</sup>,原因可能与增加迷走神经张力有关<sup>[28]</sup>; (2) 其他物种胚胎发育过程已证明 HCN4 功能或水平变化可影响心脏结构发育, HCN4 基因突变与 Brugada 综合征、病态窦房结综合征以及左心室致密化不全有关;此外, HCN4 蛋白基因多态性可能对心肌结构或传导参数有微弱的影响<sup>[27]</sup>。

本研究的局限性: (1) 未排除合并症、合并用药的影响; (2) 无法计算伊伐布雷定致房颤的绝对风险; (3) 由于房颤患者数据较少,无法区分房颤的原因是药物所致还是房颤复发,因此未纳入有房颤史患者。

综上所述,伊伐布雷定有导致房颤的风险,高龄可能与房颤风险增加有关。建议临床医师对使用伊伐布雷定治疗的患者、特别是高龄患者进行房颤风险监测,一旦出现房颤,应鉴别是否为药物所致,以保障患者的用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7): 1-78. DOI:10.12037/YXQY.2019.07-01. Committee of Experts on Rational Drug Use National Health and Family Planning Commission of People's Republic of China, Chinese Pharmacists Association. Guidelines for the rational use of drugs for heart failure(2nd Edition)[J]. Chin J Front Med Sci (Electronic Version), 2019, 11(7): 1-78. DOI: 10.12037/YXQY.2019.07-01.
- [2] 胡善联, 何江江, 孙恬, 等. 我国采用伊伐布雷定治疗心力衰竭对医保基金的预算影响分析[J]. 中国药房, 2019, 30

- (8): 1094-1099. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.16.  
Hu SL, He JJ, Sun T, et al. Budget effect analysis of ivabradine in the treatment of heart failure on medical insurance fund in China[J]. *China Pharmacy*, 2019, 30(8): 1094-1099. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.16.
- [3] Li Y, Jing L, Li Y, et al. The efficacy and safety of ivabradine hydrochloride versus atenolol in Chinese patients with chronic stable angina pectoris[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(11): 1183-1191. DOI: 10.1002/pds.3628.
- [4] 岳丽宾. 硫酸氢伊伐布雷定缓释片治疗老年慢性心力衰竭患者有效性及安全性研究[D]. 济南: 济南大学, 2016. DOI: 10.7666/d.D01049027.  
Yue LB. Hydrogen sulfate ivabradine sustained-release tablets in the treatment of senile chronic heart failure efficacy and safety study[D]. Jinan: University of Jinan, 2016. DOI:10.7666/d.D01049027.
- [5] 胡大一, 黄德嘉, 袁祖贻, 等. 盐酸伊伐布雷定治疗中国慢性心力衰竭患者的有效性及安全性评价: SHIFT 研究中国亚组数据分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(3): 190-197. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.03.005.  
Hu DY, Huang DJ, Yuan ZY, et al. Efficacy and safety analysis of ivabradine hydrochloride treatment of Chinese patients with chronic heart failure: subgroup analysis of Chinese patients in the SHIFT study [J]. *Chin J Cardiol*, 2017, 45(3): 190-197. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.03.005.
- [6] 黄凯, 钱海燕, 胡志成, 等. 伊伐布雷定对老年慢性心力衰竭患者的疗效及其对胱抑素 C 的影响[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(6): 545-549. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.06.002.  
Huang J, Qian HY, Hu ZC, et al. The effect of ivabradine on the levels of cystatin C in elderly patients with chronic heart failure[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2017, 16(6): 545-549. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.06.002.
- [7] Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 875-885. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- [8] Tendra M, Talajic M, Robertson M, et al. Safety of Ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (from the BEAUTIFUL Holter Substudy) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(6): 805-811. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.10.065.
- [9] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1091-1099. DOI: 10.1056/NEJMoa1406430.
- [10] Bocchi EA, Rassi S, Guimarães GV. Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial[J]. *ESC Heart Failure*, 2018, 5(3): 249-256. DOI: 10.1002/ehf2.12240.
- [11] Cortes J, Mauro M, Steegmann JL, et al. Cardiovascular and pulmonary adverse events in patients treated with BCR-ABL inhibitors: data from the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(4): E66-72. DOI: 10.1002/ajh.23938.
- [12] Frieden TR. Evidence for health decision making-beyond randomized, controlled trials[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 465-475. DOI: 10.1056/NEJMra1614394.
- [13] Patel A, Billot L. Reality and truth: balancing the hope and the hype of real-world evidence[J]. *Circulation*, 2017, 136(3): 260-262. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029233.
- [14] Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, et al. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(6): 905-908. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x.
- [15] Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)[J]. *Drug Saf*, 1999, 20(2): 109-117. DOI: 10.2165/00002018-199920020-00002.
- [16] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8): 837-847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- [17] Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 386(9989): 154-162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- [18] Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning[J]. *Circulation*, 2014, 129(23): 2371-2379. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201.
- [19] Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Drug-induced atrial fibrillation[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(4): 615-634. DOI: 10.1517/14740338.2012.698609.
- [20] Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis[J]. *Blood*, 2016, 128(1): 138-140. DOI: 10.1182/blood-2016-05-712828.
- [21] Bai R. Not everything about atrial fibrillation is a hot topic: drug-induced atrial fibrillation is an exception[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(6): 881-884. DOI: 10.1517/14740338.2012.720973.
- [22] Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Heart*, 2014, 100(19): 1506-1510. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305482.
- [23] Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E, et al. The risk of atrial fibrillation with ivabradine treatment: a meta-analysis with trial sequential analysis of more than 40 000 patients[J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(10): 615-620. DOI: 10.1002/clc.22578.
- [24] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(46): 3291-3296. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv451.
- [25] Abdel-Salam Z, Nammass W. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: can ivabradine reduce its occurrence? [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(6): 670-676. DOI: 10.1111/jce.12974.
- [26] Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(11): 1296-1303. DOI: 10.1093/eurjhf/hft102.
- [27] Legault MA, Sandoval J, Provost S, et al. A genetic model of ivabradine recapitulates results from randomized clinical trials [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0236193. DOI: 10.1371/journal.pone.0236193.
- [28] Lu Y, Li K, Liu XS, et al. Ivabradine and atrial fibrillation: a double-edged sword[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 182-185. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.100.

(收稿日期: 2020-07-06)

(本文编辑: 李菁锦)