

左氧氟沙星致心律失常的发生特点和危险因素分析



郭海丽¹, 郭代红¹, 朱曼¹, 李鹏¹, 伏安¹, 李超¹, 卢京川^{1, 2}

1. 解放军总医院医疗保障中心药剂科 (北京 100853)

2. 重庆医科大学药学院 (重庆 400016)

【摘要】目的 了解大样本住院人群中左氧氟沙星致心律失常的发生特点、临床表现和相关危险因素。方法 借助“临床药品不良事件主动监测与智能评估警示系统-II”(ADE-ASAS-II), 回顾性监测 2019 年使用左氧氟沙星的住院患者电子病历信息, 获得发生心律失常患者的相关数据, 采用倾向性评分匹配法选取未发生心律失常患者, 通过单因素和多因素条件 logistic 回归分析左氧氟沙星导致心律失常的危险因素。结果 12 879 例使用左氧氟沙星人群的相关心律失常发生率为 1.64%, 其中 65 岁及以上人群发生率为 3.22%; 主要表现为期外收缩 (0.84%)、心动过速 (0.63%)、QT 间期延长 (0.44%), 无尖端扭转型室性心动过速和室颤等严重心律失常。多因素条件 logistic 回归分析结果显示, 用药疗程较长 [OR=1.030, 95%CI (1.009, 1.050), $P=0.004$] 和静脉给药 [OR=2.392, 95%CI (1.478, 3.870), $P < 0.001$] 是左氧氟沙星致心律失常的独立危险因素。结论 左氧氟沙星引起的心律失常较为常见, 分布类型多样, 其中 QT 间期延长为偶见; 临床应用时, 应更多关注静脉用药的老年患者, 并尽量避免长疗程用药。

【关键词】左氧氟沙星; 心律失常; 危险因素; 自动监测; 倾向性评分匹配

Analysis of the characteristics and risk factors of levofloxacin-induced arrhythmias

GUO Haili¹, GUO Daihong¹, ZHU Man¹, LI Peng¹, FU An¹, LI Chao¹, LU Jingchuan^{1, 2}

1. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

2. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: GUO Daihong, Email: guodh301@163.com

【Abstract】Objective To investigate the characteristics, clinical indicators and risk factors of levofloxacin-induced arrhythmias in large hospitalized populations. Methods Using the "Adverse Event Active Monitoring and Intelligent Assessment Alert System-II" (ADE-ASAS-II), the electronic medical record of inpatients using levofloxacin in 2019 was monitored to obtain relevant data for patients with arrhythmias. Patients without arrhythmia were selected by propensity score matching, and the risk factors of levofloxacin-induced arrhythmias were analyzed by univariate and multivariate conditional logistic regression. Results The incidence

DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202306038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202306038)

基金项目: 医学创新工程重点基金资助项目 (17CXZ010); 中国研究型医院学会专项基金资助项目 (Y2022FH-YWPJ01)
通信作者: 郭代红, 硕士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: guodh301@163.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

of levofloxacin-induced arrhythmias was 1.64% in 12 879 people who used levofloxacin. The incidence in people over 65 years was 3.22%. The main manifestations of levofloxacin-induced arrhythmias were extrasystole (0.84%), tachycardia (0.63%), QT interval prolongation (0.44%), and no severe arrhythmias such as torsades de pointes and ventricular fibrillation. Multivariate Logistic regression analysis showed that the course of administration (OR=1.030, 95%CI 1.009 to 1.050, $P=0.004$) and intravenous administration (OR=2.392, 95%CI 1.478 to 3.870, $P<0.001$) independent risk factors for levofloxacin-induced arrhythmias. **Conclusion** Arrhythmias caused by levofloxacin are common and have various types, among which the occurrence of QT interval prolongation is occasional. We should pay more attention to elderly patients who receive intravenous levofloxacin and try to avoid long courses of medication.

【Keywords】Levofloxacin; Arrhythmia; Risk factors; Automatic monitoring; Propensity score matching

左氧氟沙星属于第三代氟喹诺酮类药物，抗菌谱广，临床应用广泛，在治疗呼吸道、泌尿生殖系统和皮肤软组织感染等方面疗效良好。2017年原国家食品药品监督管理总局发布《关于修订全身用氟喹诺酮类药品说明书的公告》^[1]，增加了氟喹诺酮类药品（口服制剂和注射制剂）的QT间期延长相关药品不良反应（adverse drug reaction, ADR）和注意事项。近年来，国内关于左氧氟沙星致心律失常的个案报道屡见不鲜^[2-4]，尤其是致QT间期延长和尖端扭转型室性心动过速（torsade de points, TdP）的报道，但缺乏真实世界大样本研究，发生率尚不明确。国外相关真实世界研究结果也并不一致^[5]。一项针对加拿大医疗补助患者的队列研究^[6]结果显示，莫西沙星和左氧氟沙星与室性快速性心律失常和心血管死亡风险增加有关；然而，一项韩国的全国性队列研究^[7]显示，环丙沙星和左氧氟沙星与严重心律失常的风险增加无关。因此，需要更多的研究来评估左氧氟沙星的风险及其在有心律失常危险因素特殊人群中的心脏安全性^[8]。本课题组2018年研发的临床药品不良事件主动监测与智能评估警示系统-II（Adverse Drug Events Active Surveillance and Assessment System-II, ADE-ASAS-II）可高效、精准、快速、经济地收集真实世界数据进行研究，其量化指标（肝功能、肾功能、血细胞等）和非量化指标（过敏反应、心律失常等）已完成百万例次的研究。其中，心律失常模块经过反复测试与验证^[9]，运行稳定。课题组利用该模块自动监测某院2019年167 546例住院患者的药源性心律失常发生情况^[10]，结果显示，192种药物中左氧

氟沙星的阳性病例最多（占8.07%），而使用左氧氟沙星的12 879例住院患者中211例为阳性病例。本研究依托ADE-ASAS-II中的“心律失常”模块获取使用左氧氟沙星致心律失常的住院人群电子病历数据，采用倾向性评分匹配（propensity score matching, PSM）和logistic回归方法进行深入分析，探讨其临床特征及危险因素，旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究对象来源于某医院信息系统（hospital information system, HIS）数据库，该数据库中的数据已隐去患者姓名、联系方式、家庭住址等隐私信息。本研究已经过该院医学伦理委员会审批（S2018-054-01），并豁免患者知情同意。

本研究依托ADE-ASAS-II中的“心律失常”模块，回顾性自动监测2019年1—12月使用左氧氟沙星的住院患者。该模块利用文本分类技术智能识别HIS数据库的电子病历、心电图检查中心律失常相关关键词，并报警疑似阳性病例^[9]。由2名经统一培训的研究人员对报警疑似阳性病例进行评价，根据以下纳排标准筛选符合纳入条件的病例。纳入标准：①口服或静脉使用左氧氟沙星治疗的住院患者；②有至少2次心电图记录；③心电图结果至少有2次不相同。排除标准：①无用药前或用药后的心电图记录；②原患先天性心脏病、开胸手术、心律失常等基础疾病的患者。然后参照ADR关联性评价标准^[11]，判断纳入病例的心律失常发生是否与左氧氟沙星相关，

将评价结果为“肯定”“很可能”“可能”的确定为阳性病例，作为病例组。若评估结果不一致，请药学或临床心血管专家论证后确定。

将 2019 年 1—12 月使用左氧氟沙星住院患者中未发生心律失常 ADR 的病例作为对照组。

1.2 数据收集

收集信息包括：①基本信息，如年龄、性别、身高、体重、身体质量指数 (BMI)、入/出院日期、科室等；②主要诊断及既往史；③心电图结果；④实验室检查：丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (AKP)、谷氨酰转移酶 (GGT)、尿素 (Urea)、肌酐 (Cr)、尿酸 (UA)、肌酸激酶 (CK)、钙离子 (Ca²⁺)、镁离子 (Mg²⁺)、钾离子 (K⁺) 等；实验室检查指标选取入院前或入院当日的结果，如有缺失，使用均值或中位数补齐；⑤用药情况：用药疗程、给药剂量、给药途径。依据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 24.0 版中首选术语对 ADR 名称进行整理。当同一报告累及多种心律失常类型时，分别计算例次。

1.3 统计学分析

利用 Microsoft Excel 2016 及 SPSS Statistics 26.0 软件对研究中获得的数据进行统计分析。计量资料采用单向 Kolmogorov-Smirnov 检验，符合正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组比较采用两独立样本资料的 *t* 检验；非正态分布的资料以 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅) 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料以 *n* (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。双侧检验，检验水准为 $\alpha=0.05$ 。利用 PSM 平衡病例组和对照组患者的个体差异。采用条件 logistic 回归进行单因素和多因素分析，探索左氧氟沙星致心律失常的独立危险因素。

1.3.1 PSM

为了避免患者个体差异对结果的影响，本研

究采用 PSM 最邻近匹配法，对使用左氧氟沙星后发生和未发生心律失常的住院患者性别、年龄、身高、体重、科室，按照 1:4 的比例进行匹配 (卡钳值 0.05)。

1.3.2 Logistic 回归分析

采用单因素和多因素条件 logistic 回归分析探索住院时间、用药情况、实验室检验等变量对左氧氟沙星致心律失常的影响。对以上变量进行共线性评价，方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 大于 5 时，剔除该变量。

2 结果

2.1 阳性病例一般情况

2019 年使用左氧氟沙星住院患者共 12 879 例，报警 3 566 例，经人工评价确定 211 例阳性病例，其中男性 129 例，女性 82 例，年龄范围为 19~96 岁，65 岁及以上人群占比 56.87%。年龄分组间的发生率比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 阳性病例心电图表现

左氧氟沙星致心律失常的类型多样，当同一报告累及多种心律失常类型时，分别计算例次，本研究中 211 例患者共计 285 例次。其中，期外收缩 107 例次 (0.84%)，心动过速 81 例次 (0.63%)，QT 间期延长 57 例次 (0.44%)，心脏传导阻滞 21 例次 (0.16%)，未发现 TdP 和室颤等严重心律失常。见表 2。

2.3 病例组与对照组患者基本信息比较

211 例患者来自 26 个临床科室，其中位列前 5 位的用药科室分别为呼吸科、心血管内科、泌尿外科、肾病科、血液科。采用 PSM 进行匹配，有 15 例未能找到有效匹配的对照人群。结果实际纳入病例组 196 例，对照组 784 例。PSM 前，两组患者的年龄、性别、部分科室分布等基线资料差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；PSM 后，两组患者基线资料比较，差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 3、表 4。

表 1 阳性患者的年龄与性别分布 (*n*, %)

Table 1. Age and sex distribution of positive patients (*n*, %)

序号	年龄 (岁)	阳性	阴性	发生率 (%)	χ^2	<i>P</i>
1	18~<45	22	3 559	0.61	8.913 ^a	0.003
2	45~<65	69	5 441	1.25	43.044 ^b	<0.001
3	≥65	120	3 603	3.22	65.168 ^c	<0.001

注：^a1与2比较；^b2与3比较；^c1与3比较。

表2 阳性病例心电图表现分布 (n, %)

Table 2. The Distribution of ECG manifestations in positive cases (n, %)

心电图表现	例次	发生率 (95%CI) (%)
期外收缩	107	0.84 (0.67, 0.99)
QT间期延长	57	0.44 (0.33, 0.56)
房性心动过速	43	0.33 (0.23, 0.43)
窦性心动过速	36	0.28 (0.19, 0.37)
束支阻滞	12	0.09 (0.04, 0.15)
房室阻滞	7	0.05 (0.01, 0.09)
心房颤动	5	0.04 (0, 0.07)
窦性心动过缓	5	0.04 (0, 0.07)
心电图T波异常	4	0.03 (0, 0.06)
心房扑动	3	0.02 (0, 0.05)
心电图ST段异常	2	0.02 (0, 0.04)
室内阻滞	2	0.02 (0, 0.04)
室性心动过速	2	0.02 (0, 0.04)

2.4 危险因素分析

本研究纳入病史信息、用药情况及实验室检查指标等变量,经共线性评价显示,ALT、AST、CK的VIF分别为10.242, 21.081, 7.531,剔除AST后其余变量的VIF均小于5,因此剔除变量AST。单因素logistic回归分析显示,患高血压的比例、用药疗程和静脉给药的比例等因素在病例组与对照组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。以左氧氟沙星是否导致心律失常为因变量(0=否,1=是),表4中21个变量为自变量进行多因素的条件logistic回归分析(向后逐步回归法, $\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$)。结果显示,用药疗程较长[OR=1.030, 95%CI(1.009, 1.050), $P=0.004$]和静脉给药[OR=2.392, 95%CI(1.478, 3.870), $P < 0.001$]是左氧氟沙星致心律失常的独立危险因素。详见表4、表5。

表3 PSM前后2组患者基本情况 [n, M (P₂₅, P₇₅)]Table 3. Characteristics of the patient of the two groups before and after PSM [n, M (P₂₅, P₇₅)]

变量	PSM前				PSM后			
	病例组 (n=211)	对照组 (n=12 668)	Z/χ ²	P	病例组 (n=196)	对照组 (n=784)	Z/χ ²	P
年龄(岁)								
中位年龄	68	55	-9.977	<0.001	67.5	66.5	-0.006	0.995
<65	91	9 065	81.628	<0.001	86	352	0.066	0.797
≥65	120	3 603			110	432		
性别			4.675	0.031			0.353	0.553
男	129	6 797			119	494		
女	82	5 871			77	290		
身高(cm)	167 (160, 172)	167 (160, 172)	-0.223	0.823	167 (160, 172)	168 (160, 173)	-0.475	0.634
体重(kg)	65 (57, 75)	66 (58, 75)	-2.399	0.016	65 (56, 73)	65 (58, 75)	-0.305	0.760
科室								
呼吸科	74	774	283.014	<0.001	74	269	0.817	0.366
心血管内科	20	455	20.249	<0.001	20	77	0.026	0.873
泌尿外科	16	2 366	16.945	<0.001	16	63	0.003	0.953
肾病科	13	259	17.013	<0.001	13	61	0.296	0.587
血液科	12	708	0.004	0.951	12	70	1.610	0.207

表4 病例组与对照组基线特征[M(P₂₅, P₇₅), n]Table 4. Baseline characteristics of the case and control groups [M(P₂₅, P₇₅), n]

变量	病例组 (n=196)	对照组 (n=784)	共线性统计		Wald χ ²	OR (95% CI)	P
			容差	VIF			
BMI (kg · m ⁻²)	23.36 (20.67, 26.10)	23.46 (21.11, 26.43)	0.940	1.064	0.027	1.001 (0.985, 1.019)	0.870
住院时间 (d)	20 (12, 34)	16 (10, 30)	0.884	1.131	0.002	1.000 (0.997, 1.004)	0.967
基础疾病							
心血管疾病 ^a	75	264	0.871	1.148	1.459	1.221 (0.883, 1.688)	0.227

续表4

变量	病例组 (n=196)	对照组 (n=784)	共线性统计		Wald χ^2	OR (95% CI)	P
			容差	VIF			
高血压	101	341	0.827	1.209	4.071	1.381 (1.009, 1.890)	0.044
糖尿病	47	187	0.870	1.150	0.001	1.007 (0.698, 1.453)	0.970
脑血管疾病	25	127	0.887	1.128	1.412	0.752 (0.477, 1.199)	0.235
肝病	8	38	0.908	1.102	0.205	0.835 (0.383, 1.821)	0.651
肾病	32	116	0.725	1.380	0.286	1.124 (0.733, 1.722)	0.593
使用药物情况							
用药疗程 (d)	8 (5, 12)	6 (3, 12)	0.879	1.138	13.407	1.036 (1.017, 1.056)	<0.001
剂量 ≥ 0.6 g/次	9	32	0.980	1.021	0.102	0.884 (0.415, 1.884)	0.750
静脉给药	174	586	0.899	1.112	16.671	2.672 (1.667, 4.284)	<0.001
实验室检查							
ALT (U · L ⁻¹)	13.6 (9.4, 22.1)	14.7 (10.7, 22.8)	0.304	3.291	0.619	1.001 (0.999, 1.003)	0.431
AKP (U · L ⁻¹)	65.8 (52.6, 85.0)	67.4 (54.1, 86.8)	0.666	1.502	0.199	0.999 (0.996, 1.002)	0.655
GGT (U · L ⁻¹)	29.0 (16.5, 27.2)	28.1 (17.2, 54.3)	0.613	1.630	2.225	0.998 (0.996, 1.001)	0.136
Urea (mmol · L ⁻¹)	5.8 (4.4, 8.4)	5.5 (4.2, 7.4)	0.912	1.097	0.043	0.999 (0.990, 1.008)	0.836
Cr (μ mol · L ⁻¹)	76.8 (60.8, 98.4)	74.5 (58.4, 94.0)	0.611	1.637	0.306	1.000 (0.999, 1.001)	0.580
UA (μ mol · L ⁻¹)	294.6 (231.7, 374.4)	302.2 (236.7, 379.8)	0.822	1.217	0.777	0.999 (0.998, 1.001)	0.378
CK (U · L ⁻¹)	53.0 (33.8, 97.35)	57.4 (32.9, 97.2)	0.307	3.262	1.822	1.000 (1.000, 1.000)	0.177
Ca ²⁺ (mmol · L ⁻¹)							
<2.25	110	471	0.913	1.095	1.014	1.176 (0.857, 1.614)	0.314
2.25~2.75	84	310				1.000	
>2.75	2	3	0.984	1.017	1.161	0.373 (0.062, 2.245)	0.281
Mg ²⁺ (mmol · L ⁻¹)							
<0.75	16	60	0.938	1.066	0.288	0.857 (0.488, 1.506)	0.591
0.75~1.25	179	717				1.000	
>1.25	1	7	0.917	1.091	0.276	1.757 (0.215, 14.363)	0.599
K ⁺ (mmol · L ⁻¹)							
<3.5	33	131	0.961	1.041	0.002	0.991 (0.652, 1.506)	0.966
3.5~5.5	162	652				1.000	
>5.5	1	1	0.988	1.012	0.963	0.249 (0.016, 3.999)	0.326

注：*由于高血压的患者在心血管疾病中较多，因此单独统计分析高血压。

表5 多因素logistic回归危险因素分析

Table 5. Multivariate logistic regression risk factor analysis

变量	B	SE	Wald χ^2	OR (95% CI)	P
患高血压					
否				1.000	
是	0.300	0.166	3.286	1.350 (0.976, 1.867)	0.070
患脑血管疾病					
否				1.000	
是	-0.426	0.244	3.053	0.653 (0.405, 1.053)	0.081
静脉给药					
否				1.000	
是	0.872	0.246	12.606	2.392 (1.478, 3.870)	<0.001
用药疗程	0.029	0.010	8.134	1.030 (1.009, 1.050)	0.004
GGT	-0.002	0.001	2.321	0.998 (0.996, 1.001)	0.128

3 讨论

3.1 心律失常发生率及类型分布

左氧氟沙星临床试验报告了心悸、心脏停搏、室性心律不齐等心脏方面的 ADR，上市后也有 TdP、QT 间期延长、心动过速等个案报道，但在临床中极为罕见^[12]。研究^[13]表明，每 1 000 万份左氧氟沙星的处方有 5.4 例发生 TdP；氟喹诺酮类药物的使用可增加 85% 的心律失常发生风险和 71% 的心血管疾病死亡风险，与非氟喹诺酮类药物相比，左氧氟沙星发生心律失常的风险增高^[8]。左氧氟沙星致心律失常的机制可能是阻断快速激活延迟整流钾电流（rapid delayed rectifier current, IKr），导致心肌细胞动作电位时程及复极时间延长，心电图上显示 QT 间期延长^[14-15]，同时诱发早期后除极及其触发活动，导致 TdP。课题组前期对某院 167 546 例住院患者进行药源性心律失常监测评价研究中，左氧氟沙星致心律失常的阳性例数最多。本研究进一步细化统计其类型，心电图表现呈多样分布，除广受关注的 QT 间期延长，还有期外收缩、心动过速、心房颤动、心房扑动、心电图异常等。相关研究^[13]显示，左氧氟沙星致 QT 间期延长的发生率较低，但无具体数值描述，而本研究通过分析真实世界数据得出，左氧氟沙星致心律失常的总发生率为常见（1.64%），QT 间期延长（0.44%）、期外收缩（0.84%）、心动过速（0.63%）、心脏传导阻滞（0.16%）等均为偶见，未发现 TdP 和室颤等严重心律失常。

3.2 临床特征分析

研究^[2]表明，老年为药物导致 QT 间期延长的常见危险因素，可能原因是大多数老年人患有基础疾病，如冠心病、高血压、糖尿病等。有报道超过 80% 的心脏病患者接受左氧氟沙星治疗后出现 QT 间期延长^[16]；2 型糖尿病患者中左氧氟沙星致 QT 延长的发生率为 23.53%^[17]。而在本研究中老年患者（65 岁及以上）构成比和发生率均高于其他年龄组，分别为 56.87% 和 3.22%。其中 68.33% 的老年人患心血管疾病、22.50% 患糖尿病。在 57 例 QT 间期延长病例中，65 岁及以上人群达 63.16%。提示老年患者，尤其是患有心血管疾病、糖尿病者，使用左氧氟沙星应给予更多关注。

3.3 相关危险因素分析

多项研究^[18-20]表明，女性、高龄、结构性心脏病（如冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、左心室肥厚、二尖瓣脱垂等）、肝脏疾病、糖尿病、肥胖、脑血管疾病等是发生药源性心律失常的危险因素，但这些研究仅使用了 logsitic 回归分析潜在危险因素，未考虑患者年龄、性别对药物的吸收、代谢、排泄会有影响。因此，本研究利用 PSM 平衡患者之间的个体差异（包括年龄、性别、身高、体重、科室），使病例组和对照组进行更合理的比较。另有研究^[21-22]显示，给药途径、剂量、疗程均为左氧氟沙星引起不良反应的独立危险因素。左氧氟沙星对 IKr 的抑制作用呈现电压依赖性和浓度依赖性，使用低剂量左氧氟沙星时比较安全，而引起 QT 间期延长的潜在风险与剂量增加成正比^[23]，但是健康成年人一次口服 1 000 mg 左氧氟沙星对 QT 间期无影响^[24]，静脉注射或超治疗剂量也不延长健康人 QT 间期^[25]。以上研究结果的不同，可能是由于不同科室、不同疾病而用药方案也不相同，所以本研究通过匹配科室排除不同用药方案的影响。单因素与多因素 logsitic 回归分析结果显示，用药疗程较长 [OR=1.030, 95%CI (1.009, 1.050)] 和静脉给药 [OR=2.392, 95%CI (1.478, 3.870)] 为左氧氟沙星致心律失常的独立危险因素。在左氧氟沙星的用药错误中，病房是主要场所^[26]。因此提示临床医生和药师，使用左氧氟沙星必须严格按照药品说明书提示给药，同时密切监测老年患者静脉用药时心电图变化，尽量避免长疗程用药。

本研究为单中心研究，未进行外部验证。不可避免存在样本选择偏倚，因此，通过应用 PSM 将观察偏倚和混杂偏倚最小化。本研究为回顾性分析，仅对心电图表现进行了统计分析，缺乏患者的临床症状，未来可利用 ADE-ASAS-II 的文本分类技术进一步挖掘电子病历中心悸、胸闷等相关临床症状的词集，深入分析左氧氟沙星致心律失常的相关因素和预警指标。另外，本研究仅对左氧氟沙星一种药物进行研究，而 ADE-ASAS-II 可同时监测多种药物，今后可对氟喹诺酮类药物的不同品种进行对比研究。

综上，本研究国内首次利用 ADE-ASAS-II 对左氧氟沙星致心律失常开展了大样本真实世界研究。结果显示，左氧氟沙星致心律失常全人群

发生率为 1.64%，其中 65 岁及以上人群为 3.22%；主要表现为期外收缩 (0.84%)、心动过速 (0.63%)、QT 间期延长 (0.44%)，无 TdP 室性心动过速和室颤等严重心律失常。采用 PSM 和 logistic 回归方法进行分析，结果显示，用药疗程较长和静脉用药是左氧氟沙星致心律失常的独立危险因素。提示临床老年患者通过静脉途径应用左氧氟沙星时，应注意控制给药速度并避免长疗程用药。

参考文献

- 1 国家药品监督管理局. 关于修订全身用氟喹诺酮类药品说明书的公告 [EB/OL]. (2017-07-05) [2023-01-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxdgg/20170705171401817.html>.
- 2 胡文君, 陆璐, 张青霞. 1 例左氧氟沙星氯化钠注射液致尖端扭转型室性心动过速的用药分析与药学监护 [J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(3): 166-169. [Hu WJ, Lu L, Zhang QX, et al. Medication analysis and pharmaceutical care on a case of torsade de pointes caused by levofloxacin and sodium chloride injection[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2020, 17(3): 166-169.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2020.03.007.
- 3 曾召平, 李奕斐, 李锋, 等. 静脉滴注左氧氟沙星致青年女性恶性心律失常一例 [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(6): 590-591. [Zeng ZP, Li YF, Li F, et al. Malignant arrhythmia caused by intravenous drip of levofloxacin in a young woman[J]. Chin J Gen Pract, 2019, 18(6): 590-591.] DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-7368.2019.06.019.
- 4 郭茵, 李泳桃. 左氧氟沙星注射液致尖端扭转型室性心动过速 [J]. 海峡药学, 2016, 28(2): 135-136. [Guo Y, Li YT. Torsade de pointes induced by levofloxacin injection[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2016, 28(2): 135-136.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2016.02.059.
- 5 Liu X, Ma J, Huang L, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(44): e8273. DOI: 10.1097/MD.00000000000008273.
- 6 Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, et al. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(11): 1457-1465. DOI: 10.1093/cid/cis664.
- 7 Cho Y, Park HS. Association of oral ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and moxifloxacin with the risk of serious ventricular arrhythmia: a nationwide cohort study in Korea[J]. *BMJ Open*, 2018, 8: e020974. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020974.
- 8 Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis[J]. *Drug Saf*, 2019, 42(4): 529-538. DOI: 10.1007/s40264-018-0751-2.
- 9 郭海丽, 郭代红, 高奥, 等. 基于 HIS 数据的药源性心律失常自动监测模块规则建立与验证 [J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(3): 176-181. [Guo HL, Guo DH, Gao A, et al. Establishment and validation of automatic monitoring module for drug-induced arrhythmia based on data of HIS[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2022, 19(3): 176-181.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2022.03.010.
- 10 Guo H, Li P, Guo D, et al. Analysis of clinical characteristics and automatic monitoring of drug induced arrhythmias in 167, 546 inpatients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023: 79(6)759-765. DOI: 10.1007/s00228-023-03492-6.
- 11 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验不良反应不良事件关联性判定方法研究探讨 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1465-1470. [Li B, Gao R, Li R, et al. Causal determination of the adverse events and adverse drug reactions in drug clinical trials[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2014, 23(12): 1465-1470.] DOI: CNKI:SUN:ZXYZ.0.2014-12-026.
- 12 吕锋, 姚琪, 陶袁. 左氧氟沙星剂诱发恶性室性心律失常 1 例 [J]. 海峡药学, 2018, 30(4): 269-271. [Lyu F, Yao Q, Yao Y. Malignant ventricular arrhythmia induced by levofloxacin injection: a case report[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2018, 30(4): 269-271.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2018.04.143.
- 13 Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin[J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(12): 1468-1472. DOI: 10.1592/phco.21.12.1468.34482.
- 14 Kang J, Wang L, Chen X L, et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG[J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59(1): 122-126. DOI: 10.1124/mol.59.1.122.
- 15 Milberg P, Hilker E, Ramtin S, et al. Proarrhythmia as a class effect of quinolones: increased dispersion of

- repolarization and triangulation of action potential predict torsades de pointes[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(6): 647–654. DOI: [10.1111/j.1540-8167.2007.00793.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00793.x).
- 16 Shojaei L, Ruzbahani M, Khajavian S, et al. Analysis of QTc interval during levofloxacin prescription in cardiac patients with pneumonia[J]. *Curr Drug Saf*, 2020, 15(2): 111–116. DOI: [10.2174/1574886315666200213112702](https://doi.org/10.2174/1574886315666200213112702).
- 17 仝瑞祥, 何忠华, 程敏, 等. 左氧氟沙星对2型糖尿病合并感染患者的QTc间期影响[J]. *药学与临床研究*, 2020, 28(2): 110–112. [Tong RX, He ZH, Cheng M, et al. Effects of levofloxacin on QTc interval of the patients with type 2 diabetes mellitus and infection[J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2020, 28(2): 110–112.] DOI: [10.13664/j.cnki.pcr.2020.02.008](https://doi.org/10.13664/j.cnki.pcr.2020.02.008).
- 18 Vlachos K, Georgopoulos S, Efremidis M, et al. An update on risk factors for drug-induced arrhythmias[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(1): 117–127. DOI: [10.1586/17512433.2016.1100073](https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1100073).
- 19 Turner JR, Rodriguez I, Mantovani E, et al. Drug-induced proarrhythmia and torsade de pointes: A primer for students and practitioners of medicine and pharmacy[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(8): 997–1012. DOI: [10.1002/jcph.1129](https://doi.org/10.1002/jcph.1129).
- 20 Vandae E, Vandenberg 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. DOI: [10.1007/s11096-016-0414-2](https://doi.org/10.1007/s11096-016-0414-2).
- 21 Mathews B, Thalody AA, Miraj SS, et al. Adverse effects of fluoroquinolones: a retrospective cohort study in a South Indian tertiary healthcare facility[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 8(3): 104. DOI: [10.3390/antibiotics8030104](https://doi.org/10.3390/antibiotics8030104).
- 22 叶慧林, 郭志晨, 杨菊芝, 等. 左氧氟沙星注射液不良反应影响因素的 Logistic 回归分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2016, 25(1): 20–22. [Ye HL, Guo ZC, Yang JZ, et al. Logistic regression analysis on influential factors of ADR caused by levofloxacin injection[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2016, 25(1): 20–22.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2016.01.007](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2016.01.007).
- 23 韩圣娜, 韦迎娜, 尚曙玉, 等. 乳酸左氧氟沙星对豚鼠心肌细胞电生理的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2007, 23(4): 404–408. [Han SN, Wei YN, Shang SY, et al. Electrophysiological effect of levofloxacin on ventricular myocytes in Guinea pig[J]. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2007, 23(4): 404–408.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-6834.2007.04.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-6834.2007.04.005).
- 24 Noel GJ, Natarajan J, Chien S, et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73: 292–303. DOI: [10.1016/s0009-9236\(03\)00009-2](https://doi.org/10.1016/s0009-9236(03)00009-2).
- 25 Inghammar M, Svanström H, Melbye M, et al. Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study[J]. *BMJ*, 2016, 352: i843. DOI: [10.1136/bmj.i843](https://doi.org/10.1136/bmj.i843).
- 26 周柳君, 李晓玲, 王育琴, 等. 中国老年人左氧氟沙星用药错误报告分析及防范建议[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(5): 481–488. [Zhou LJ, Li XL, Wang YQ, et al. Analysis of levofloxacin-related medication errors and prevention suggestions in the elderly in China[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(5): 481–488.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202305001](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202305001).

收稿日期: 2023年06月12日 修回日期: 2023年11月11日
本文编辑: 洗静怡 杨燕