

阿奇霉素诱发心血管不良反应事件的临床研究进展

雷虹, 杨莹, 郭琪*

(北京军区联勤部药品仪器检验所 中药室, 北京 100071)

【摘要】 尽管在诱发心血管不良反应事件上, 阿奇霉素被认为是相对最安全的大环内酯类抗生素。但随着其诱发严重心律失常甚至心源性死亡的报导越来越多, 这一说法得到了质疑。因此, 本文选取近年来发表的关于阿奇霉素和不良心血管反应事件, 尤其是心源性死亡风险的临床研究进行分析归纳, 全面考察阿奇霉素的用药安全性, 以期临床合理使用阿奇霉素提供理论依据。

【关键词】 阿奇霉素; 心律失常; 心源性死亡; Q-T 间期延长

【中图分类号】 R978.15

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)02-0031-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.008

Clinical research progress of azithromycin-induced cardiac vascular events

LEI Hong, YANG Ying, GUO Qi*

(Division of Traditional Medicine, Institute for Drug and Instrumental Control of Beijing Military Command, Beijing 100071, China)

【Abstract】 Azithromycin was considered as the safest antibiotic among macrolides since it seldom induced cardiovascular side effects. However, we highly doubted this statement after more and more papers reported that azithromycin could induce serious ventricular arrhythmia and even sudden cardiac death. Therefore, we searched several databases for cardiac events caused by azithromycin, and paid special attention to azithromycin-induced cardiac death so as to help clinicians prescribing azithromycin more rationally.

【Key words】 azithromycin; arrhythmia; cardiac death; Q-T interval prolongation

阿奇霉素属于大环内酯抗生素, 其抗菌谱与红霉素相仿, 但抗菌范围更广, 且胃肠道等不良反应发生率更低, 对各种革兰阴性菌、厌氧菌以及支原体等均有较好的抗菌活性, 在临床上被广泛用于呼吸道, 泌尿生殖系统以及皮肤软组织的感染^[1-3]。随着其他大环内酯类抗生素被陆续报导能产生心脏不良反应, 阿奇霉素一度被认为是最安全的大环内酯类抗生素, 因为其对心脏电位活动的影响最小, 在有效剂量范围内几乎不产生明显的心血管不良反应^[4]。但随着该药的广泛应用, 其心脏相关不良反应的报导也越来越多, 多项临床研究已经指出阿奇霉素能诱发致命的室性心动过速, 导致患者死亡^[5-6]。因此美国食品药品监督管理局对阿奇霉素发出警示, 提醒医生在开具相应处方时要警惕其诱发的异常心脏

电位活动以及由此引发的致死性室性心律失常的发生^[7]。目前已经明确与阿奇霉素有关的心血管不良反应包括 Q-T 间期延长、致死性心律失常 (如尖端扭转性室性心动过速) 和心源性死亡^[8-9]。本文对阿奇霉素诱发的上述不良心血管事件的相关临床研究进行了分析, 旨在了解上述不良反应发生的规律及特点, 为安全应用阿奇霉素提供理论依据。

1 Q-T 间期延长

尽管体外细胞培养实验研究表明阿奇霉素对 hERG 钾通道的亲和力在所有大环内酯类抗生素中最低, 其使 50% 的钾通道电流被抑制所需的药物浓度 IC_{50} 值为 $1\ 091\ \mu\text{mol}$, 而同类的其他抗生素如红霉素的 IC_{50} 仅为 $39\sim72\ \mu\text{mol}$ ^[10]。但离体心脏实

〔收稿日期〕 2017-12-03

〔作者简介〕 雷虹, 博士, 主管药师; 研究方向: 药理; Tel: (010)66716347; E-mail: leihong-2005@163.com

〔通讯作者〕 *郭琪, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 药物分析; Tel: (010)66716347; E-mail: guoqi_yjs@163.com

验则发现阿奇霉素同红霉素和克拉霉素一样, 均能诱导相似程度的 Q-T 间期延长, 其机制并不清楚, 推测可能与阿奇霉素在阻断钾电流影响复极化的过程中所产生的动作电位类型与其他抗生素不一致有关^[11]。

早在 2013 年, 美国食品药品监督管理局就明确发出警告, 指出阿奇霉素能导致患者的 Q-T 间期延长, 具有潜在的诱发致死性室性心动过速的风险^[12]。这些风险在高危病人中会更加明显。目前已经明确的与服用阿奇霉素导致的心血管不良反应事件有关的高危因素包括: 老年、低血钾、心动过缓、本身已有 Q-T 间期延长等^[13]。但即使去除上述危险因素的影响, 阿奇霉素也同样能促使 Q-T 间期延长。此外, 在长期服用阿奇霉素的患者中, Q-T 间期的延长则更为明显。有学者对长期服用阿奇霉素的囊性纤维化病人进行心电图监测, 发现青少年患者在开始用药后即刻出现不同程度的 Q-T 间期延长^[14]。

2 室性心律失常

一般患者在服用阿奇霉素后会先出现 Q-T 间期延长, 其中部分患者会随后出现严重的室性心律失常。通常阿奇霉素诱发的室性心律失常主要包括尖端扭转性室性心动过速和心室颤动^[15-16]。这两种心律失常均为致命性的心律失常, 是造成患者突发心脏猝死的主要原因。

有学者采用阿莫西林作为阿奇霉素的对照组, 通过回顾性地调取中国台湾健康保险数据库中从 2001—2011 年 10 年期间服用阿奇霉素和阿莫西林的患者病例资料, 分别比较在发生和未发生室性心律失常的患者中服用阿奇霉素和阿莫西林的比例, 从而计算优势比 OR 值。结果发现阿奇霉素相对于阿莫西林的 OR 值达到 4.32, 意味着阿奇霉素诱发室性心律失常的风险较高^[17]。在另外一项亦采用阿莫西林作为对照组的临床研究中, 阿奇霉素在用药期间诱发严重心律失常的风险比 HR 则为 1.77, 同样具有显著的临床意义^[18]。

3 心源性死亡

目前关于阿奇霉素能增加心源性死亡风险的说法还存在争议。来自美国和中国台湾的两项大样本的临床研究均指出阿奇霉素能增加心源性死亡的风险。其中, 在以美国老兵作为研究对象的前瞻性队

列分析中, 阿奇霉素相对于阿莫西林的风险比 HR 为 1.48 (95%CI: 1.05~2.09)^[18], 而在以中国台湾大众人群作为研究对象的回顾性病例对照分析中, 阿奇霉素相对于阿莫西林的优势比 OR 为 2.62 (95%CI: 1.69~4.06)^[17]。而在另外一项来自丹麦人群的大样本研究中, 阿奇霉素相对于青霉素 V 的比值比 RR 为 0.93 (95%CI: 0.56~1.55), 表明阿奇霉素并没有增加心源性死亡的风险^[19], 这一结论与 Almalki^[20] 针对阿奇霉素的安全性所做的 meta 分析结论一致。

该 meta 分析一共纳入了 12 篇随机对照试验的研究结果, 相对于使用安慰剂的对照组, 阿奇霉素并没有增加患者的死亡率 (RR=0.877, 95%CI: 0.75~1.02)。但是该分析存在两个较大的问题, 一是选用安慰剂作为对照组, 二是选用整体死亡率作为观察指标。在这种情况下, 无法判定患者最终出现的死亡是与感染有关, 还是由于药物的结果, 尤其是在没有服用抗生素的情况下, 患者通常的感染症状一般较轻且全身情况较好。所以如果不合理选择对照组, 就无法获得准确的药物不良反应信息。Svanstrom 就分别将阿奇霉素同青霉素和空白对照组进行比较, 结果发现相对于青霉素而言, 阿奇霉素并没有增加患者的心源性死亡风险, 而相对于空白对照组, 阿奇霉素增加了患者心源性死亡的风险。这就表明服用阿奇霉素后造成的心源性死亡风险的增加极有可能是由感染本身所诱发的^[19]。

另一篇 meta 分析则指出造成阿奇霉素增加心源性死亡风险不一致的关键原因在于纳入人群的年龄不一致^[21]。分析指出, 在对人群不进行年龄分组时, 阿奇霉素并不造成心源性死亡风险的增加 (RR=1.15, 95%CI: 0.66~2.00), 但此时研究间存在较大的异质性; 在对年龄进行分组后, 研究间的异质性得到了很好的控制, 并且在相对年轻的人群中, 阿奇霉素并不会造成心源性死亡风险的增加 (RR=0.85, 95%CI: 0.66~1.09), 只有在年龄较大的人群中, 阿奇霉素能显著增加心源性死亡的风险 (RR=1.64, 95%CI: 1.23~2.19), 这可能是因为年龄较大的人群中, 相应的风险因素均有不同程度的增加, 如老年人患心脏疾病的概率更高, 以及因为其他伴随疾病可能服用其他影响 Q-T 间期的药物等, 这些都将增加老年患者在服用阿奇霉素后发生心源性死亡的风险^[22]。

那么,对于高风险的老年人群在有使用阿奇霉素指征的情况下究竟是继续使用阿奇霉素治疗原发病还是应该换用其他抗生素进行替代呢?尽管头孢类抗生素和大环内酯抗生素在抗菌谱上较相似,在多数感染中可以彼此替代,但是对于重症肺炎,大环内酯抗生素依旧是各种指南中所推荐的一线用药^[23]。此时,应该如何权衡用药的利弊就成为最值得关注的问题。美国学者 Mortensen^[24]对2002—2012年年龄在65岁以上因为肺炎入院的老年病人进行了回顾性分析,引入总死亡率来对药物疗效进行评价,同时记录心血管不良反应的发生率作为安全性指标,他发现同其他抗生素治疗组相比,阿奇霉素能极大地降低患者的死亡风险($OR=0.73$, $95\%CI: 0.70\sim0.76$),但伴随有一定程度的心血管不良反应事件发生风险的增加($OR=1.17$, $95\%CI: 1.08\sim1.25$),这表明对于高风险的老年人,在因为严重感染如肺炎需要服用阿奇霉素时,尽管存在增加心血管不良反应事件的风险,但患者仍能从中获益。

综上所述,尽管阿奇霉素能诱发严重的心血管不良反应,但这些不良反应主要发生在已有Q-T间期延长、低血钾以及心动过缓等表现的年长高危人群中,而在相对年轻的低危患者中使用阿奇霉素仍然相当安全,即使造成了不同程度的Q-T间期延长,但并不产生严重的临床后果。对于高危人群在因为原发疾病需要使用阿奇霉素时,虽然会增加心源性死亡的风险,但鉴于阿奇霉素能明显降低原发疾病的死亡率,此时选用阿奇霉素仍然是利大于弊。

【参考文献】

- [1] Gasparic M, Penezic A, Kolumbic-lakos A, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in the treatment of lower respiratory infections: an international, multicenter, non-comparative study [J]. *Acta clinica Croatica*, 2015, 54(2):149-158.
- [2] Zhanel G G, Wolter K D, Calciu C, et al. Clinical cure rates in subjects treated with azithromycin for community-acquired respiratory tract infections caused by azithromycin-susceptible or azithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: analysis of phase 3 clinical trial data [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(10):2835-2840.
- [3] Otake H, Suga K, Suzuki H, et al. Antimicrobial prophylaxis in tonsillectomy: the efficacy of preoperative single-dose oral administration of azithromycin in preventing surgical site infection [J]. *Acta Otolaryngologica*, 2014, 134(2):181-184.
- [4] Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, et al. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44(10):2630-2637.
- [5] Howard P A. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death [J]. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2013, 47(11): 1547-1551.
- [6] Kuehn B M. Cardiovascular death risk linked to azithromycin use [J]. *Jama*, 2012, 307(22):2361.
- [7] Poluzzi E, Raschi E, Motola D, et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Drug Safety*, 2010, 33(4): 303-314.
- [8] Sears S P, Getz T W, Austin C O, et al. Incidence of sustained ventricular tachycardia in patients with prolonged QTc after the administration of azithromycin: a retrospective study [J]. *Drugs-Real World Outcomes*, 2016, 3(1):99-105.
- [9] Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y, et al. Azithromycin can prolong QT interval and suppress ventricular contraction, but will not induce torsade de pointes [J]. *Cardiovascular Toxicology*, 2015, 15(3):232-240.
- [10] Giudicessi J R, Ackerman M J. Azithromycin and risk of sudden cardiac death: guilty as charged or falsely accused? [J]. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2013, 80(9):539-544.
- [11] Milberg P, Eckardt L, Bruns H J, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(1):218-225.
- [12] No authors listed. In brief: FDA azithromycin warning [J]. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 2013, 55(1413):28.
- [13] Hancox J C, Hasnain M, Vieweg W V, et al. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: a narrative review based on the study of case reports [J]. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2013, 1(5):155-165.
- [14] Lenehan P J, Schramm C M, Collins M S. An evaluation strategy for potential QTc prolongation with chronic azithromycin therapy in cystic fibrosis [J]. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2016, 15(2):192-195.
- [15] Huang B H, Wu C H, Hsia C P, et al. Azithromycin-induced torsade de pointes [J]. *Pacing and Clin Electrophysiol*, 2007, 30(12):1579-1582.
- [16] Trifiro G, de Ridder M, Sultana J, et al. Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia [J]. *CMAJ*, 2017, 189(15):e560-568.
- [17] Chou H W, Wang J L, Chang C H, et al. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and β -lactam/ β -lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(4):566-577.
- [18] Rao G A, Mann J R, Shoaibi A, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death [J]. *Ann Fam Med*, 2014, 12(2):121-127.
- [19] Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(18): 1704-1712.
- [20] Almalki Z S, Guo J J. Cardiovascular events and safety outcomes associated

(下转 38 页)

（上接 33 页）

- with azithromycin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. American Health & Drug Benefits, 2014, 7(6): 318-328.
- [21] Bin Abdulhak A A, Khan A R, Garbati M A, et al. Azithromycin and risk of cardiovascular death: a meta-analytic review of observational studies [J]. American Journal of Therapeutics, 2015, 22(5):122-129.
- [22] Maisch N M, Kochupurackal J G, Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications [J]. Journal of Pharmacy Practice, 2014, 27(5):496-500.
- [23] Restrepo M I, Sole-violan J, Martin-loeches I. Macrolide therapy of pneumonia: is it necessary, and how does it help? [J]. Current Opinion in Infectious Diseases, 2016, 29(2):212-217.
- [24] Mortensen E M, Halm E A, Pugh M J, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia [J]. Jama, 2014, 311(21):2199-2208.