

阿奇霉素注射剂致心血管不良反应临床特征与危险因素的单中心真实世界研究

杨春华,张媛媛*,王立丹,王伟美,平泽

衡水市人民医院 药学部,河北 衡水 053000

【摘要】目的 探讨阿奇霉素注射剂致心血管不良反应在真实世界中的发生率、临床特点及相关危险因素。**方法** 收集2020年1月至2023年1月衡水市人民医院使用阿奇霉素注射剂的病例,以发生心血管不良反应的患者为病例组,描述性分析心血管不良反应发生率、临床特征及转归,按1:2比例在未发生心血管不良反应的队列中随机抽取病例为对照组,采用单因素及多因素logistic回归分析心血管不良反应发生的危险因素。**结果** 共纳入12 138例患者,其中75例为阿奇霉素注射剂致心血管不良反应,发生率为0.62%。主要临床表现为Q-T间期延长(42.67%)和心律失常(25.33%),以中度(53.33%)和轻度(44.00%)不良反应为主,经停药及对症治疗预后较好,无死亡病例。单因素及多因素logistic回归分析显示,患者年龄>75岁($OR=1.834$, 95% CI : 1.215~2.768, $P=0.025$)、阿奇霉素用药时间 ≥ 9 d($OR=1.499$, 95% CI : 1.039~2.163, $P=0.032$)和联用茶碱类药物($OR=2.515$, 95% CI : 1.277~4.953, $P=0.041$)是阿奇霉素注射剂致心血管不良反应发生的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 阿奇霉素注射剂致心血管不良反应属“偶见”不良反应,预后较好,但高龄、用药时间较长和联用茶碱药物的患者应警惕发生心血管不良反应。

【关键词】 阿奇霉素;心血管不良反应;真实世界数据;影响因素

【中图分类号】 R978.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)11-0065-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.013

A single-center, real-world study of the clinical characteristics and risk factors for cardiovascular adverse reactions associated with azithromycin injections

YANG Chun-hua, ZHANG Yuan-yuan*, WANG Li-dan, WANG Wei-mei, PING Ze

Department of Pharmacy, Hengshui People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China

【Abstract】 Objective To explore the incidence, clinical characteristics, and related risk factors of cardiovascular adverse reactions caused by azithromycin injections in the real-world. **Methods** Patients who received azithromycin injection in Hengshui People's Hospital from January 2020 to January 2023 were collected. Patients with cardiovascular adverse reactions were selected as the case group. Descriptive statistics were used to analyze the incidence, clinical features, and outcome of cardiovascular adverse reactions. Patients were selected in no cardiovascular adverse reactions matched with the ratio of 1:2 as the control group. Univariate and multivariate logistic regression were used to analyze the risk factors of cardiovascular adverse reactions. **Results** A total of 12 138 patients were included, the incidence of cardiovascular adverse reactions caused by azithromycin injection was 0.62%. The clinical manifestations were prolonged Q-T interval (42.67%) and arrhythmia (25.33%), and the severity was mainly moderate (53.33%) and mild (44.00%). After drug withdrawal and symptomatic treatment, the prognosis was good and no death was reported. Univariate and multivariate logistic regression showed that age over 75 years old ($OR=1.834$, 95% CI : 1.215 to 2.768, $P=0.025$), treatment duration of azithromycin no less than 9 days ($OR=1.499$, 95% CI : 1.039 to 2.163, $P=0.032$) and combined theophylline drugs ($OR=2.515$, 95% CI : 1.277 to 4.953, $P=0.041$) were independent risks factor for cardiovascular adverse reactions caused by azithromycin injection. **Conclusion** The

*通信作者:张媛媛,本科,副主任药师,研究方向:循证药学。E-mail:179627353@qq.com

incidence of cardiovascular adverse reactions caused by azithromycin injection is an "occasional" adverse reaction, and the prognosis is good. However, elderly patients, with long treatment courses of azithromycin injection and theophylline injection should be alert to the occurrence of cardiovascular adverse reactions.

【Key words】 azithromycin; cardiovascular adverse reactions; real world data; influencing factors

阿奇霉素为半合成的十五元环大环内酯类抗菌药物,是临床使用频率较高的抗菌药物之一。随着其临床的广泛应用,用药安全性也逐渐被人们所认知,其中心血管不良反应是近年来备受关注的问题。2013年FDA发布警告,广泛使用阿奇霉素有可能引发心脏电活动异常变化,或导致潜在致命心律不齐反应的风险^[1]。国内也有阿奇霉素致Q-T间期延长、严重心律失常和心源性死亡等心血管不良反应的报道^[2]。阿奇霉素注射剂在临床中应用广泛,相比于口服制剂等非注射剂型,其不良反应发生率和严重程度更高^[3],了解阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的临床特征及危险因素,不但利于对用药安全性的全面把握,还能为合理用药、完善药品说明书提供依据。目前关于阿奇霉素注射剂致心血管不良反应多局限于个案报道、综述等,提供的安全用药信息有限。基于此,国家药品监督管理局于2020年颁布的《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》^[4],鼓励应用真实世界数据研发与评价药物。本文应用真实世界研究方法,对阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的临床特征及危险因素进行分析,以期临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性选取2020年1月至2023年1月衡水市人民医院药物不良反应监测系统上报的阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的病例资料。心血管不良反应与阿奇霉素注射剂的相关性应用国家药品不良反应监测中心药品不良反应评价标准评价^[5]。同时,应用医院管理信息系统检索同期使用阿奇霉素注射剂的病例。纳入标准:①具有明确的阿奇霉素用药指征;②阿奇霉素用法用量符合药品说明书内容;③病历书写规范且完整。排除标准:①阿奇霉素非静脉给药;②存在阿奇霉素用药禁忌;③用药前存在心血管反应症状。本研究经该院医学伦理委员会审核批准(审批

号:HSSRMYY-2020-063)。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 采用Microsoft Excel 2016软件进行数据收集和整理。收集数据包括患者信息(性别、年龄、适应证、基础疾病)、阿奇霉素用药信息(溶媒选择、输液浓度、用药时间、合并用药)、心血管不良反应信息(临床表现、发生例数、严重程度、干预措施、预后)。阿奇霉素为辉瑞制药有限公司生产(批准文号:国药准字J20140073,规格:0.5 g/支),用法用量为每次0.5 g,每日1次,静脉滴注。按照ADR严重程度分级标准的基本原则,将心血管不良反应分为轻度、中度及重度。轻度指症状轻微,停药后即好转,无需治疗,但对患者造成短暂性伤害;中度指需要治疗或干预;重度指对患者伤害较重,需延长住院时间、造成永久性伤害、有生命危险甚至死亡等^[5]。

1.2.2 研究方法 以使用阿奇霉素注射剂发生心血管不良反应的患者为病例组,描述性分析心血管不良反应发生率、临床特征及转归情况;按照1:2比例在未发生心血管不良反应的患者中随机抽取病例为对照组,分析心血管不良反应发生的危险因素。

1.2.3 统计分析 选用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料采用 $n(\%)$,单因素分析采用 χ^2 检验,等级资料采用Wilcoxon秩和检验。将单因素分析中差异有统计学意义的自变量进行多因素logistic回归分析,探讨发生心血管不良反应的危险因素。检验水准为 $\alpha=0.05$,即 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心血管不良反应发生率

共纳入12 138例患者,其中有75例发生心血管不良反应,发生率为0.62%。亚组分析显示,男性发生率高于女性; >75 岁患者的发生率最高(0.91%),其次为 ≤ 3 岁的患者(0.67%),4~16岁患者发生率最低(0.51%);根据适应证分类,肺炎、扁桃体炎和盆腔炎的发生率基本相当;根据基础疾病分类,肿瘤患者

的发生率最高(0.79%);根据阿奇霉素用药信息分类,溶媒为0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液的发生率相当,输液浓度为2.0 mg/mL的发生率高于1.0 mg/mL,累积用药 ≥ 9 d患者的发生率最高(0.87%),联用茶碱类药物的发生率最高(0.85%),其次为联用糖皮质激素(0.67%),联用治疗消化性溃疡药物最低(0.49%),见表1。

2.2 心血管不良反应的基本特征

75例心血管不良反应患者中,临床表现以Q-T间期延长(42.67%)和心律失常(25.33%)为主;以中度(53.33%)和轻度(44.00%)不良反应为主;42.67%的患者停药即可,57.33%的患者需停药和心电监护、维持电解质平衡、营养心肌等对症治疗;73.33%的患者积极干预后心血管不良反应完全消失,26.67%的患者临床症状明显好转,无死亡病例,见表2。

2.3 心血管不良反应危险因素分析

按照1:2比例对照组共纳入150例患者。单因素分析显示,两组患者年龄(>75 岁)、阿奇霉素用药时间(≥ 9 d)和联用茶碱类药物比例比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表3。

以使用阿奇霉素注射剂是否发生心血管不良反应(是=1,否=0)作为因变量,以单因素分析差异有统计学意义的因素作为自变量,进行多因素logistic回归分析,其中自变量赋值为年龄 ≤ 75 岁=0, >75 岁=1;阿奇霉素用药时间 <9 d=0, ≥ 9 d=1;未联用茶碱类药物=0,联用=1。结果显示,患者年龄 >75 岁、阿奇霉素用药时间 ≥ 9 d和联用茶碱类药物是阿奇霉素注射剂致心血管不良反应发生的独立危险因素($P<0.05$),见表4。

3 讨论

3.1 开展真实世界研究的关键

真实世界研究是近年来广泛用于药品上市后安全性评价的方法,相比于个案报道、综述等,具有准确性高、实效性强、客观成本低等特点^[6]。不良反应数据来源的真实性和可靠性是基于真实世界研究开展药品上市后安全性评价的关键。因此,需要加强医疗机构ADR监测力度和鉴别能力,一旦出现疑似不良反应,由临床药师、医师和护师共同参与,根据ADR

表1 阿奇霉素注射剂致心血管不良反应发生情况

项目	总例数($n=12\ 138$)	心血管不良反应发生例数($n=75$)	发生率(%)
性别			
男	5927	39	0.66
女	6211	36	0.58
年龄(岁)			
≤ 3	2371	16	0.67
4~16	3738	19	0.51
17~60	2021	11	0.54
61~75	2135	12	0.56
>75	1873	17	0.91
适应证			
肺炎	7316	46	0.63
扁桃体炎(咽炎)	3368	21	0.62
盆腔炎	1454	8	0.55
基础疾病			
呼吸系统疾病	3135	20	0.64
糖尿病	2628	15	0.57
营养性疾病	2394	14	0.58
神经系统疾病	2025	12	0.59
肿瘤(免疫功能低下)	1143	9	0.79
心血管疾病	813	5	0.62
溶媒			
0.9%氯化钠注射液	5291	34	0.64
5%葡萄糖注射液	6847	41	0.60
输液浓度(mg/mL)			
1.0	7712	44	0.57
2.0	4426	31	0.70
用药时间(d)			
≤ 3	2774	14	0.50
4~8	6957	40	0.57
≥ 9	2407	21	0.87
合并用药			
抗菌药物	4233	24	0.57
中药注射剂	8583	51	0.59
茶碱类药物	5186	44	0.85
糖皮质激素	3862	26	0.67
抗凝血药	2146	11	0.51
治疗消化性溃疡药物	3892	19	0.49
调节血脂药	2206	12	0.54
其他	1732	9	0.52

表2 75例阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的基本特征

项目	例数	构成比(%)
临床表现		
Q-T间期延长	32	42.67
心律失常	19	25.33
心绞痛	11	14.67
血压异常	7	9.33
其他	6	8.00
严重程度		
轻度	33	44.00
中度	40	53.33
重度	2	2.67
干预措施		
停药	32	42.67
停药+对症治疗	43	57.33
预后		
治愈	55	73.33
好转	20	26.67

发生的时间相关性和文献相关性进行综合评价,明确为药物相关性不良反应后,须及时准确上报,并确保数据的完整性和可追溯性。

3.2 阿奇霉素注射剂致心血管不良反应研究进展

目前,关于阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的相关信息多见于个案报道和综述性文献^[2,7]。崔平等^[8]对6492例阿奇霉素注射剂不良反应/不良事件进行分析,结果发现心血管不良反应占3.80%。李郁等^[9]研究报道,阿奇霉素致不良反应/不良事件中,心血管不良反应占4.87%。现有研究由于无法获得用药人群数量,其结果仅仅是心血管不良反应占有所有不良反应/不良事件的构成比^[8-9],并非心血管不良反应实际发生率。基于真实世界研究真实记录就诊患者的临床诊疗信息,数据量大,准确率高,研究结果较可靠,近年来广泛用于临床安全用药的评价。因此,本研究基于真实世界数据对阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的发生率和危险因素进行分析。

3.3 阿奇霉素注射剂致心血管不良反应分析

本研究结果显示,阿奇霉素注射剂致心血管不良反应发生率为0.62%,属于“偶见”不良反应。不同患者人群的心血管不良反应发生率不完全相同,男性发生率高于女性,>75岁和≤3岁患者的发生率高于青壮年,合并肿瘤(免疫功能低下)患者的发生率较高,输

液浓度为2.0 mg/mL的发生率高于1.0 mg/mL,用药时间越长发生率越高,联用茶碱类药物或糖皮质激素的发生率高于其他联用药物。

3.4 阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的主要临床表现

本研究发现,阿奇霉素注射剂致心血管不良反应主要表现为Q-T间期延长和心律失常,偶见心绞痛、高(低)血压。国内报道阿奇霉素致心血管不良反应主要临床表现为心律失常(室性心动过速)、低血压、尖端扭转型室性心动过速等,且预后较好^[10-11]。胡静等^[12]研究发现,阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应以Q-T间期延长多见。国外报道发现,阿奇霉素致心血管不良反应以Q-T间期延长为主^[13]。阿奇霉素注射剂致心血管不良反应以轻度和中度为主,绝大部分患者立即停药,同时予以对症治疗后均能痊愈或好转,无因心血管不良反应致死者,与国内报道基本一致^[10-11]。但Russo等^[14]报道,使用阿奇霉素后会导致尖端扭转型室性心动过速,且在几小时内发生严重的Q-T间期延长,从而增加心源性猝死的风险。因此,了解阿奇霉素注射剂致心血管不良反应临床特点及危险因素,有助于尽早采取干预措施,对减少心血管不良反应发生率和改善预后具有重要意义。

3.5 阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的危险因素分析

本研究中,患者年龄>75岁、阿奇霉素用药时间≥9 d和联用茶碱类药物是阿奇霉素注射剂致心血管不良反应发生的独立危险因素。阿奇霉素注射剂说明书指出,老人可能对药物相关的Q-T间期影响更敏感,可能更易发生尖端扭转型室性心动过速。文献报道,老年患者是大环内酯类药物发生心血管不良反应的高危人群,电解质异常和输液浓度过大是引起心血管不良反应发生的主要诱因^[7]。阿奇霉素半衰期长,体内清除速度较慢,用药疗程越长,越容易造成药物体内蓄积,从而增加心血管不良反应发生风险。茶碱类药物为临床常用的平喘药物,但其中毒浓度和治疗浓度相近,药物浓度过量很容易发生心血管不良反应,主要表现为窦性心动过速、室上性心动过速、快速或极速心房颤动、室性心动过速、心室颤动等心律失常^[15]。关于联用茶碱类药物可增加阿奇霉素发生心血管不良反应风险的机制仍存在争议。既往研究显

表3 心血管不良反应的单因素分析(例)

项目	病例组(<i>n</i> =75)	对照组(<i>n</i> =150)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	39	74	0.667	0.413
女	36	76		
年龄(岁)				
≤3	16	25	8.459	0.004
4~16	19	45		
17~60	11	29		
61~75	12	30		
>75	17	21		
基础疾病				
呼吸系统疾病	20	42	0.254	0.614
糖尿病	15	35	0.173	0.667
营养性疾病	14	26	0.018	0.892
神经系统疾病	12	24	0.167	0.689
肿瘤(免疫功能低下)	9	14	1.456	0.227
心血管疾病	5	9	0.157	0.735
溶媒				
0.9%氯化钠注射液	34	61	1.334	0.247
5%葡萄糖注射液	41	89		
输液浓度(mg/mL)				
1.0	44	95	1.521	0.218
2.0	31	55		
用药时间(d)				
≤3	14	32	9.445	0.002
4~8	40	90		
≥9	21	28		
联合用药				
抗菌药物	24	51	0.336	0.559
中药注射剂	51	94	2.018	0.155
茶碱类药物	44	59	4.427	0.035
糖皮质激素	26	42	3.162	0.075
抗凝血药	11	23	0.267	0.605
治疗消化性溃疡药物	19	45	1.456	0.227
调节血脂药	12	19	1.211	0.271

表4 心血管不良反应发生的多因素 logistic 回归分析

项目	β 值	<i>SE</i> 值	Wald χ^2 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄>75岁	0.776	0.209	4.978	1.834	1.215~2.768	0.025
用药时间≥9 d	0.692	0.187	4.512	1.499	1.039~2.163	0.032
联用茶碱类药物	1.037	0.345	4.175	2.515	1.277~4.953	0.041

示,阿奇霉素可使茶碱体内血药浓度明显升高,从而引发心血管不良反应^[16-17]。康迎波^[18]研究发现,阿奇

霉素在一定程度上能提高茶碱体内血药浓度,但与单用茶碱药物患者的血药浓度比较差异无统计学意义。

因此,关于茶碱类药物对阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的影响机制有待进一步研究。

3.6 局限性

本研究使用该院患者的真实世界数据对阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的发生率、临床特征及危险因素进行研究,与既往研究报道具有纳入样本量明显增加,数据来源可靠,研究结果也更准确,对阿奇霉素注射剂安全用药具有较好的指导作用。但也存在一定局限性,如数据来源于一家医疗机构,缺乏多中心临床数据,且纳入阿奇霉素注射剂致心血管不良反应的病例数较少,样本量尚需进一步扩大;其次,本文为回顾性研究,不排除人为因素导致心血管不良反应病例遗漏现象的存在。因此,本研究结论尚需大样本量、多中心的前瞻性研究进一步验证。

综上所述,阿奇霉素注射剂致心血管不良反应属于“偶见”不良反应,经停药及对症治疗预后较好。建议临床用药中,对于高龄(>75岁)、阿奇霉素注射剂用药时间较长(≥ 9 d)或同时予以茶碱类药物的患者需高度警惕心血管不良反应发生,定期检查心电图、监测血压等,一旦出现疑似心血管不良反应,应立即停用阿奇霉素注射剂,并予以对症治疗。

【参考文献】

- [1] U.S. Department of Health & Human Services. FDA Drug Safety Communication Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms [EB/OL]. (2013-03-12) [2023-04-28]. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>.
- [2] 雷虹,杨莹,郭琪.阿奇霉素诱发心血管不良反应事件的临床研究进展[J].临床药物治疗杂志,2018,16(2):31-35.
- [3] 柳旎.阿奇霉素不同给药途径在儿科抗感染中发生不良反应的危险因素分析[J].中国合理用药探索,2018,15(12):41-43.
- [4] 方碧陶.国家药品监督管理局印发《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》[J].中医药管理杂志,2020,28(2):107.
- [5] 李利军,胡晋红,王卓,等.药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品不良反应严重度指数的应用[J].药学服务与研究,2008,8(1):9-13.
- [6] 于玥琳,卓琳,孟若谷,等.真实世界数据适用性评价方法的研究进展与前景挑战[J].中华流行病学杂志,2022,43(4):578-585.
- [7] 张梦丹,李莎,王伟,等.阿奇霉素潜在的致心律失常不良反应的研究状况[J].中国临床药理学杂志,2016,32(4):376-379.
- [8] 崔平,孙骏,李明,等.6492例阿奇霉素注射剂不良反应/事件分析[J].药学与临床研究,2018,26(1):66-68.
- [9] 李郁,刘磊,傅存冀.阿奇霉素致不良反应/事件报告分析[J].中国药物警戒,2015,12(11):693-696.
- [10] 李云法.阿奇霉素致心血管系统不良反应事件的临床分析[J].临床医药文献电子杂志,2015,2(26):5388-5389.
- [11] 李宗,沈晓华,吴泽晗.阿奇霉素致心血管系统不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2015,12(1):41-44.
- [12] 胡静,吴自勇,王伟,等.阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应报告分析[J].儿科学杂志,2023,29(8):10-12.
- [13] Strle F, Maraspin V. Is azithromycin treatment associated with prolongation of the Q-Tc interval? [J]. Wien Klin Wochenschr, 2002, 114(10): 396-399.
- [14] Russo V, Puzio G, Siniscalchi N, et al. Azithromycin-induced Q-T prolongation in elderly patient [J]. Acta Biomed, 2006, 77(1): 30-32.
- [15] 张云飞.氨茶碱致心律失常的机制及预防[J].现代中西医结合杂志,2007,16(8):1098-1099.
- [16] Pollak PT, Slayter KL. Reduced serum theophylline concentrations after discontinuation of azithromycin: evidence for an unusual interaction [J]. Pharmacotherapy, 1997, 17(4): 827-829.
- [17] 陈吉生,杨泽民,余青云,等.阿奇霉素对老年慢性阻塞性肺病患者茶碱药动学的影响[J].中国医院药学杂志,1997,17(12):531-533.
- [18] 康迎波.阿奇霉素对茶碱代谢的影响及治疗HP感染的系统评价[D].广州:南方医科大学,2015.

收稿日期:2023-06-15

本文编辑:张真真