

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.08.003

· 论 著 ·

阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应报告分析

胡静¹, 吴自勇¹, 王伟¹, 秦琴², 张敏³, 向晖⁴ (1. 鄂州市中心医院, 湖北鄂州 436000; 2. 荆门市人民医院, 湖北荆门 448000; 3. 湖北省黄石市第五医院, 湖北黄石 435000; 4. 鄂东医疗集团黄石市中心医院, 湖北理工学院附属医院, 湖北黄石 435000)

[摘要] 目的: 分析阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应临床特点, 为临床合理用药提供参考。**方法:** 在 2013 年 1 月至 2021 年 7 月鄂州市中心医院、黄石市中心医院和黄石市第五医院药物不良反应监测中心筛选出阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应 113 例, 对患儿年龄、性别、不良反应发生时间、临床表现及转归进行回顾性分析。**结果:** 在 113 例阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应中, 83 例 (73.45%) 为轻度不良反应, 30 例 (26.55%) 为中度不良反应; 男女比例 1.35 : 1; 69 例 (61.06%) 年龄 ≤ 3 岁; 71 例 (62.83%) 溶媒为生理盐水, 42 例 (37.17%) 为 5% 葡萄糖注射液; 75 例 (66.37%) 患儿输液浓度为 2 mg/mL, 38 例 (33.63%) 输液浓度为 1 mg/mL; 53 例 (46.90%) 联用中药注射剂, 33 例 (29.20%) 联用茶碱类药物, 30 例 (26.55%) 联用非甾体抗炎药物; 80 例 (70.80%) 临床表现为 Q-T 间期延长, 22 例 (19.47%) 为心律失常 (19.47%); 42 例 (37.17%) 发生时间在用药 1 h ~ 1 d, 25 例 (22.12%) 为用药 1 ~ 3 d。经停药或对症治疗均缓解。**结论:** 阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应以 Q-T 间期延长常见, 多发生于年龄 ≤ 3 岁、用药 ≤ 3 d、溶媒为生理盐水和输液浓度为 2 mg/mL 的患儿。

[关键词] 阿奇霉素; 注射剂; 儿童; 心血管; 不良反应

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)08-0010-03

Cardiovascular Adverse Drug Reactions Induced by Azithromycin Injection in Children

Hu Jing¹, Wu Ziyong¹, Wang Wei¹, Qin Qin², Zhang Min³, Xiang Hui⁴ (1. Ezhou Central Hospital, Hubei Ezhou 436000, China; 2. Jingmen People's Hospital, Hubei Jingmen 448000, China; 3. The Fifth Hospital of Huangshi, Hubei Huangshi 435000, China; 4. Huangshi Central Hospital, Edong Group, Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology, Hubei Huangshi 435000, China)

[Abstract] Objective: To analyze the clinical characteristics of cardiovascular adverse drug reactions induced by azithromycin injection in children, so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods:** From Jan. 2013 to Jul. 2021, 113 children with cardiovascular adverse drug reactions induced by azithromycin injection were screened out from the adverse drug reaction monitoring platform of Ezhou Central Hospital, Huangshi Central Hospital and the Fifth Hospital of Huangshi. The age, gender, occurrence time of adverse drug reactions, clinical manifestations and outcomes of the children were retrospectively analyzed. **Results:** Among 113 cases of cardiovascular adverse drug reactions induced by azithromycin injection, 83 cases (73.45%) were mild adverse drug reactions and 30 cases (26.55%) were moderate adverse drug reactions. The male to female ratio was 1.35 : 1, and 69 patients (61.06%) aged ≤ 3 years. The solvent was normal saline in 71 cases (62.83%) and 5% glucose injection in 42 cases (37.17%). The infusion concentration was 2 mg/mL in 75 cases (66.37%) and 1 mg/mL in 38 cases (33.63%). Totally 53 cases (46.90%) were treated with traditional Chinese medicine injection, 33 cases (29.20%) received theophylline drugs, and 30 cases (26.55%) were given non-steroidal anti-inflammatory drugs. The clinical manifestations were prolonged Q-T interval in 80 cases (70.80%) and arrhythmia in 22 cases (19.47%). The occurrence time of 42 cases (37.17%) was mainly from 1 h to 1 d, and 25 cases (22.12%) was from 1 to 3 d. All patients were relieved after drug withdrawal or symptomatic treatment. **Conclusion:** Prolonged Q-T interval is the most common cause of cardiovascular adverse drug reactions induced by azithromycin injection in children, mostly in children with age ≤ 3 years and administration time ≤ 3 d, with normal saline as the solvent and infusion concentration of 2 mg/mL.

[Keywords] azithromycin; injection; children; cardiovascular; adverse drug reactions

阿奇霉素是临床常用的大环内酯类抗生素, 对革兰阳性菌、支原体、衣原体等非典型病原体均有效, 是治疗儿童肺炎支原体感染、皮肤软组织感染的首选药物。近年来随着临床广泛应用阿奇霉素, 其用药安全性逐渐得到关注, 越来越多的临床报道显示, 阿奇霉素有明显的致心律失常或心血管死亡的风险^[1]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 提示临床使用阿奇霉素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^[2]。现已明确与阿奇霉素有关联性的心血管不

良反应有 Q-T 间期延长、严重心律失常和心源性死亡等^[3]。有研究发现, 青少年是阿奇霉素诱发心血管不良反应的高危人群之一^[4]。关于阿奇霉素致儿童心血管不良反应以个案报道和综述为主, 未检索到大样本量的研究报道。为明确阿奇霉素致心血管不良反应发生的规律和特点, 降低不良反应发生风险, 提高安全用药水平, 本研究对鄂州市中心医院、黄石市中心医院和黄石市第五医院药物不良反应监测中心报告的阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应进行分析, 以期临床合理

作者简介: 胡静 (1986. 10-), 女, 大学本科, 主管药师, 主要从事不良反应监测工作, E-mail: 327904635@qq.com。

通信作者: 秦琴 (1981. 06-), 女, 大学本科, 主管药师, 主要从事不良反应监测工作, E-mail: 391144130@qq.com。

用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

回顾性收集 2013 年 1 月至 2021 年 7 月鄂州市中心医院、黄石市中心医院和黄石市第五医院药物不良反应监测中心报告的阿奇霉素致心血管不良反应的病例报道。纳入标准:(1)年龄≤14 岁;(2)药物不良反应与阿奇霉素具有显著相关性;(3)有明确阿奇霉素临床用药指征;(4)临床病历资料完整、数据准确可靠。排除标准:(1)无法明确心血管不良反应与阿奇霉素应用具有关联性;(2)联合应用了其他可能导致心血管不良反应的药物;(3)以心血管疾病为主要临床诊断;(4)病历记录不完整或存在明显阿奇霉素禁忌证。

1.2 方法

应用自行设计的 Excel 数据记录表,收集如下资料:(1)患儿一般资料,包括性别、年龄、先天性心脏病病史;(2)阿奇霉素用药情况,包括输液浓度、溶媒选择、联合用药等;(3)不良反应特征,包括发生时间、严重程度分级、心血管不良反应临床表现;(4)不良反应干预和转归。

采用 Yannuzzi L A 等^[5]分类法进行不良反应严重程度分级:(1)轻度,无需任何医疗干预即可自行恢复;(2)中度,需要医疗干预但不危及生命,可逐渐消退的一过性不良反应;(3)重度,可累及多个器官系统,不良反应持续时间较长,采用医疗干预后也不能完全恢复,甚至可危及生命安全;(4)死亡。

2 结果

2.1 性别、年龄及先天性心脏病病史与心血管不良反应

最终纳入 113 例患儿,其中轻度不良反应 83 例(73.45%),中度不良反应 30 例(26.55%);男 65 例(57.52%),女 48 例(42.48%),男女比例为 1.35:1;年龄≤3 岁 69 例(61.06%),其中 46 例(40.71%)为轻度不良反应,23 例(20.35%)为中度不良反应;年龄>3 岁 44 例(38.94%),其中 37 例(32.74%)为轻度不良反应,7 例(6.19%)为中度不良反应;10 例(8.85%)合并先天性心脏病病史。不同性别患儿全部不良反应、轻度不良反应及中度不良反应各年龄段分布情况见表 1。

表 1 患儿性别、年龄分布情况 例(%)

年龄段	全部不良反应		轻度不良反应		中度不良反应	
	男	女	男	女	男	女
≤1 岁	13(11.50)	10(8.85)	7(6.19)	6(5.31)	6(5.31)	4(3.54)
>1-3 岁	26(23.01)	20(17.70)	19(16.81)	14(14.39)	7(6.19)	6(5.31)
>3-6 岁	16(14.16)	11(9.73)	14(12.39)	8(7.08)	2(1.77)	3(2.65)
>6-14 岁	10(8.85)	7(6.19)	8(7.08)	7(6.19)	2(1.77)	0(0)
合计	65(57.52)	48(42.48)	48(42.48)	35(30.97)	17(15.04)	13(11.50)

2.2 阿奇霉素致心血管不良反应的临床表现

113 例阿奇霉素致心血管不良反应中,临床表现主要为 Q-T 间期延长(80 例,70.80%),其次为心律失常(22 例,19.47%)。见表 2。

表 2 阿奇霉素致心血管不良反应的临床表现 例(%)

临床表现	全部不良反应	轻度不良反应	中度不良反应
Q-T 间期延长	80(70.80)	59(52.21)	21(18.58)
心律失常	22(19.47)	15(13.27)	7(6.19)
心绞痛	6(5.31)	5(4.42)	1(0.88)
其他	5(4.42)	4(3.54)	1(0.88)
合计	113(100)	83(73.45)	30(26.55)

2.3 阿奇霉素用药情况与心血管不良反应

113 例阿奇霉素致心血管不良反应中,71 例(62.83%)溶媒为生理盐水,其中 51 例(45.13%)不良反应临床表现为 Q-T 间期延长,16 例(14.16%)表现为心律失常;42 例(37.17%)为 5%葡萄糖注射液,其中 29 例(25.66%)不良反应临床表现为 Q-T 间期延长,6 例(5.31%)表现为心律失常;75 例(66.37%)输液浓度为 2 mg/mL,其中 54 例(47.79%)表现为 Q-T 间期延长,14 例(12.39%)表现为心律失常,38 例(33.63%)输液浓度为 1 mg/mL,其中 26 例(23.01%)表现为 Q-T 间期延长,8 例(7.08%)表现为心律失常;76 例(67.26%)不良反应发生在用药时间≤3 d,其中 58 例(51.32%)表现为 Q-T 间期延长,12 例(10.62%)表现为心律失常;37 例(32.74%)发生在用药时间>3 d,其中 22 例(19.47%)表现为 Q-T 间期延长,10 例(8.85%)表现为心律失常;所有患儿均为阿奇霉素与 1~2 种药物联用,其中以中药注射剂最多(53 例,46.90%),其次为茶碱类(33 例,29.20%),再次为非甾体抗炎药物(30 例,26.55%)。见表 3。

表 3 阿奇霉素用药情况与心血管不良反应 例(%)

阿奇霉素用药情况	心血管不良反应的临床表现					
	合计	Q-T 间期延长	心律失常	心绞痛	其他	
溶媒	生理盐水	71(62.83)	51(45.13)	16(14.16)	2(1.77)	2(1.77)
	5%葡萄糖注射液	42(37.17)	29(25.67)	6(5.31)	4(3.54)	3(2.65)
输液浓度	1 mg/mL	38(33.63)	26(23.01)	8(7.08)	3(2.65)	1(0.88)
	2 mg/mL	75(66.37)	54(47.79)	14(12.39)	3(2.65)	4(3.54)
用药时间	≤1 h	9(7.96)	7(6.19)	2(1.77)	0(0)	0(0)
	1 h-1 d	42(37.17)	35(30.97)	6(5.31)	1(0.88)	0(0)
	>1-3 d	25(22.12)	16(14.16)	4(3.54)	3(2.65)	2(1.77)
	>3-7 d	21(18.58)	12(10.62)	6(5.31)	1(0.88)	2(1.77)
	>7-10 d	14(12.39)	9(7.96)	3(2.65)	1(0.88)	1(0.88)
	>10 d	2(1.77)	1(0.88)	1(0.88)	0(0)	0(0)
联合用药*	茶碱类	33(29.20)	21(18.58)	10(8.85)	2(1.77)	0(0)
	β-内酰胺类抗生素	29(25.67)	15(13.27)	11(9.73)	2(1.77)	1(0.89)
	非甾体抗炎药物	30(26.55)	17(15.04)	8(7.08)	3(2.65)	2(1.77)
	中药注射剂	53(46.90)	34(30.09)	16(14.16)	3(2.65)	0(0)

注:*部分患儿同时联用多种药物,故不良反应总数大于患儿例数

2.4 干预和转归

113 例阿奇霉素心血管不良反应经停药或对症治疗后,97 例痊愈,16 例好转,无出现后遗症或死亡的病例。其中经停药后治愈 78 例,好转 10 例,经停药后并予以心电监护、维持电解质平衡、营养心肌等治疗后治愈 9 例,好转 6 例。

3 讨论

既往研究报道,老年患者是大环内酯类药物致心血管不良反应的高发人群,对于儿童患者的相关报道较少^[6-7]。李宗等^[8]研究显示,阿奇霉素致心血管系统不良反应/事件报告中患儿年龄最小者为 6 d,其中年龄 ≤ 14 岁的患儿占 6.94% (100/1 440),且静脉给药引起不良反应最多,说明阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应也不容小觑。国外报道显示,应用阿奇霉素后导致尖端扭转型室性心动过速,且在数小时内发生的严重的 Q-T 间期延长,从而增加心源性猝死的风险^[9]。

本研究 113 例阿奇霉素致儿童心血管不良反应患儿中,男性略多于女性,但未能统计男性与女性使用阿奇霉素注射剂的总例数,因此无法对男性与女性发生心血管不良反应的差异进行统计学分析。心血管不良反应在儿童不同年龄段均有发生,其中以 ≤ 3 岁患儿居多,可能是因为此年龄段患儿肝肾功能尚未发育完全,导致阿奇霉素注射剂及其代谢物在体内代谢时间延长,容易造成蓄积而增加心血管不良反应发生风险。

113 例阿奇霉素致儿童心血管不良反应中,以 Q-T 间期延长居多,其次为心律失常,这与相关文献报道基本相似^[1,10]。阿奇霉素溶媒以生理盐水居多,输液浓度以 2 mg/mL 居多。所有患儿的输液时间均符合输液浓度要求,即输液浓度为 1 mg/mL 的输注时间均为 2~3 h,输液浓度为 2 mg/mL 的输注时间均为 1 h。文献报道,电解质异常和输液浓度过大是引起心血管不良反应的主要诱因^[1],而儿童体内代谢器官尚不健全,容易引发电解质异常,而输液浓度过大容易加重心脏负担,故而增加心血管不良反应发生风险,说明书推荐先使用适量的注射用水充分溶解后再用葡萄糖或氯化钠注射液配置成静脉滴注液。不良反应主要分布于用药 1 h~1 d (37.17%),其次为用药>1~3 d (22.12%),其中用药时间 ≤ 3 d 的患儿心血管不良反应发生率显著高于用药时间>3 d 的患儿。李宗等^[8]报道,阿奇霉素致成人心血管不良反应主要集中于用药后 24 h 之内,特别是在 30 min 以内 (51.2%),不良反应发生时间较为集中,急性反应者较多,这可能与儿童心血管不良反应主要与药物体内蓄积相关,而受心血管基础疾病等其他因素影响较少。

113 例心血管不良反应中,所有患儿均为阿奇霉素与 1~2 种药物联用,其中以痰热清、喜炎平、热毒宁等清热解毒类中药注射剂居多,其次为多索茶碱、二羟丙茶碱及氨茶碱等茶碱类药物。中药注射剂成分复杂,心血管不良反应也是其常见不良反应,如杨小芳等^[11]调查发现,痰热清注射液致心血管不良反应约占 13.2%;而贾雪琳等^[12]也报道,喜炎平注射液致儿童心血管不良反应约占 6.3%。茶碱类是临床常用的平喘药物,但该药中毒浓度和治疗浓度较近,一旦出现药物浓度过量易出现心血管不良反应,主要表现为窦性心动过速、室上速、快速或极速房颤、室速、室颤等心律失常^[12]。因此,阿奇霉素与中药注射剂、茶碱类药物联用可能增加心血管不良

反应风险。本研究中阿奇霉素致儿童心血管不良反应主要为轻度不良反应,未出现严重不良反应,所有患儿经停药或积极对症治疗后均痊愈或好转出院,未出现死亡病例。

综上所述,阿奇霉素注射剂致儿童心血管不良反应发生时间及临床特点具有多样性,在临床用药中建议:(1)任何年龄段均可发生,但对于年龄 ≤ 3 岁的患儿应予以重点关注;(2)溶媒首选 5% 葡萄糖注射液,尤其对于年龄偏小的婴幼儿;(3)避免输液浓度过大,以 1 mg/mL 为宜;(4)避免与心血管不良反应发生率较高的茶碱类、非甾体抗炎药物等联用,必须联用时应权衡利弊,且用药间隔一定时间;(5)对阿奇霉素用药前 3 d 进行重点监护,必要时进行实时心电监护;(6)用药前告知患儿家属可能发生心血管不良反应的风险,以便在发生可疑不良反应时及时沟通与处理;(7)一旦出现不良反应,应及时停用阿奇霉素,必要时予以心电监护、维持电解质平衡、营养心肌等对症治疗。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms [EB/OL]. (2013-03-12). <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>.
- [3] 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.
- [4] 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
- [5] YANNUZZI L A, ROHRER K T, TINDEL L J, et al. Fluorescein angiography complication surgery [J]. Ophthalmol, 1986, 93: 611-617.
- [6] 张爱兰,秦凤菊,翟静.抗生素致心律失常的风险因素[J].医学综述,2018,24(19):3847-3851.
- [7] 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/OL].临床医药文献电子杂志,2015,2(26):5388-5389.
- [8] 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.
- [9] RUSSO V, PUZIO G, SINISCALCHI N, et al. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient [J]. Acta Biomed, 2006, 77(1): 30-32
- [10] 林海兰.阿奇霉素所致心血管系统不良反应事件临床分析[J].中国继续医学教育,2016,8(5):183-184.
- [11] 杨小芳,董志,路晓钦,等.重庆市 376 例痰热清注射液不良反应报告分析[J].中国新药与临床杂志,2015,34(3):239-242.
- [12] 贾雪琳,吴世福,霍艳飞,等.932 例喜炎平注射液儿童不良反应的调研分析[J].儿科药学期刊,2020,26(9):49-53.
- [13] 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.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-12-20 修回日期:2022-04-02)