

# 注射用阿奇霉素致儿童不良反应危险因素分析

焦伟杰\*,高天曙,陈团营,侯瑞英,李雪静,伏晓<sup>#</sup>(河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院,郑州450002)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3340-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.08

**摘要** 目的:探讨注射用阿奇霉素致儿童不良反应的危险因素。方法:回顾性收集428例静脉注射用阿奇霉素的患儿资料、用药情况,并采用Logistic回归方法对可能发生不良反应的危险因素进行分析。结果:428例患儿中,共有98例发生不良反应,发生率为22.9%,其中胃肠道不良反应53例(12.4%),注射部位疼痛22例(5.1%),静脉炎12例(2.8%),皮肤瘙痒4例(0.9%),皮疹2例(0.5%),肝功能异常3例(0.7%),血小板减少1例(0.2%),嗜睡1例(0.2%)。按不良反应诊断标准分为肯定24例,很可能23例,可能51例。Logistic回归分析显示,低龄[OR=0.811,95%CI(0.754,0.842), $P=0.000$ ]、长疗程[OR=0.1357,95%CI(1.212,1.519), $P=0.000$ ]是发生不良反应的危险因素。结论:低龄、使用疗程较长是导致患儿静脉注射用阿奇霉素后发生不良反应的可能危险因素,儿童用药时应严密观察,控制疗程,以降低不良反应的发生。

**关键词** 阿奇霉素;儿童;不良反应;危险因素

## Analysis of Risk Factors of Adverse Reactions in Children Induced by Azithromycin for Injection

JIAO Weijie, GAO Tianshu, CHEN Tuanying, HOU Ruiying, LI Xuejing, FU Xiao (Henan Province Hospital of TCM/the Second Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze the risk factors of adverse reaction in children induced by Azithromycin for injection. METHODS: Data and medication of 428 children used Azithromycin for injection were retrospectively collected, and logistic regression method was used to analyze the risk factors of adverse reactions that likely to occur. RESULTS: In the 428 children, 98 reported adverse reactions with incidence of 22.9%, among which, 53 showed gastrointestinal adverse reactions (12.4%), 22 showed pain in injection site (5.1%), 12 showed phlebitis (2.8%), 4 showed pruritus (0.9%), 2 showed rash (0.5%), 3 showed liver function abnormalities (0.7%), 1 showed thrombocytopenia (0.2%) and 1 showed drowsiness (0.2%). According to adverse reactions diagnostic criteria, 24 were sure, 23 were very likely and 51 were possible. Logistic regression analysis showed younger age [OR=0.811,95% CI(0.754, 0.842), $P=0.000$ ] and long duration [OR=0.1357, 95% CI(1.212, 1.519), $P=0.000$ ] might the risk factors that caused adverse reactions. CONCLUSIONS: Younger age and long duration are the possible risk factors that caused adverse reactions in children after intravenous administration of azithromycin, close observation and controlling duration should be noticed to reduce the incidence of adverse reactions in children medication.

**KEYWORDS** Azithromycin; Children; Adverse reaction; Risk factor

阿奇霉素为大环内酯类抗菌药物,临床主要用于治疗化脓性链球菌、肺炎链球菌、肺炎支原体等所致的上呼吸道感染、肺炎等疾病,也是治疗儿童上述疾病的一线药物<sup>[1-2]</sup>。随着

阿奇霉素尤其是注射用阿奇霉素在儿科的广泛应用,不良反应时有报道<sup>[3-4]</sup>。然而,国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准的注射用阿奇霉素的说明书中无儿童用药的具体用法用

法律框架的保护和制约下,才能更规范地为保障公众健康提供药学专业技术服务。

### 参考文献

- [1] 吴永佩,颜青.药学部门和药师是医院医疗工作四大核心技术支撑系统之一[J].中国医院,2014,18(1):59.
- [2] 卫生部,国家中医药管理局,总后勤部卫生部.医疗机构药事管理规定[S].2011.
- [3] 中国药学会医院药学专业委员会,中国医院协会药事管

理专业委员会,中华医学会临床药学会,等.医改进行时:我国医院药学发展专家共识[J].药品评价,2014,11(12):8.

- [4] 李新刚,赵志刚.我国临床药学的发展机遇与挑战[J].中国药房,2014,25(5):385.
- [5] 吴永佩,颜青,李喜西,等.加强临床药师培训基地建设与提升临床药师培训质量[J].中国临床药理学杂志,2014,23(5):265.
- [6] 吴可,万劫,韩晟,等.调剂费收费方式的国际经验介绍[J].药品评价,2010,7(2):10.

(收稿日期:2015-09-16 修回日期:2016-07-10)

(编辑:周 箐)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药物流行病学、循证医学。电话:0371-60905707。E-mail:weijie\_jiao@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:0371-60908832。E-mail:yikff@sina.com

量;进口注射用阿奇霉素说明书提示在16岁以下儿童和少年中应用的安全性尚未确立。为进一步了解注射用阿奇霉素用于儿童的安全性,在本研究中笔者探讨了注射用阿奇霉素致儿童不良反应的危险因素,以期临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集2014年1—6月我院收治的428例静脉使用注射用阿奇霉素的患儿资料,其中男性223例,女性205例;年龄2~16岁,平均(8.8±3.7)岁;急性咽喉炎39例,鼻窦炎12例,化脓性扁桃体炎117例,皮肤软组织感染24例,化脓性中耳炎15例,肺炎及支气管肺炎221例。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄2~16岁;(2)静脉用药;(3)确诊细菌感染有使用阿奇霉素指征。排除标准:(1)患儿所患疾病不在阿奇霉素适应症范围;(2)用药前未进行肝肾功能检查;(3)有阿奇霉素和其他大环内酯类药物过敏史;(4)用法用量不符合说明书要求;(5)存在其他不合理用药现象。

### 1.3 方法

采用回顾性分析方法对患儿资料进行查阅,对患儿性别、年龄、合并用药品种数、疗程、过敏史、肝肾功能等指标进行分析。

### 1.4 不良反应判定标准

不良反应判定符合国家《药品不良反应报告和监测管理办法》的相关规定和药品不良反应评价标准<sup>[5]</sup>,将不良反应分为肯定、很可能、可能。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验或秩和检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Logistic回归对可能存在的危险因素进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不良反应发生情况

428例患儿中,共有98例发生不良反应,发生率为22.9%,其中胃肠道不良反应53例(12.4%),注射部位疼痛22例(5.1%),静脉炎12例(2.8%),皮肤瘙痒4例(0.9%),皮疹2例(0.5%),肝功能异常3例(0.7%),血小板减少1例(0.2%),嗜睡1例(0.2%)。按不良反应诊断标准分为肯定24例,很可能23例,可能51例。

### 2.2 发生不良反应与未发生不良反应患儿基本资料比较

发生不良反应的患儿年龄、体质量均显著低于未发生不良反应的患儿,天冬氨酸转氨酶(AST)水平显著高于未发生不良反应的患儿,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 发生不良反应与未发生不良反应患儿基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information in ADR group and non-ADR group( $\bar{x} \pm s$ )

项目	发生不良反应(n=98)	未发生不良反应(n=330)	$t/\chi^2$	P
年龄,岁	6.8±3.1	9.4±4.1	7.249	0.000
男性/女性,例	51/47	172/158	2.047	0.152
其他药物过敏史,例	7	18	0.392	0.531
体质量,kg	21.7±11.7	24.9±13.2	2.659	0.008
丙氨酸转氨酶(ALT),U/L	20.5±10.2	19.8±9.3	1.231	0.219
AST,U/L	18.4±9.7	17.5±8.9	1.986	0.048
总胆红素(TBIL), $\mu$ mol/L	11.2±5.2	10.9±4.0	1.383	0.169
肌酐(Cr), $\mu$ mol/L	43.6±17.1	41.3±14.6	0.511	0.610

### 2.3 发生不良反应与未发生不良反应患儿用药情况比较

发生不良反应的患儿疗程显著长于未发生不良反应的患儿,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 发生不良反应与未发生不良反应患儿用药情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of medication in ADR group and non-ADR group( $\bar{x} \pm s$ )

用药情况	发生不良反应(n=98)	未发生不良反应(n=330)	$t/\chi^2$	P
剂量,mg/(kg·d)	10	10		
给药浓度,mg/ml	1	1		
疗程,d	4.6±2.2	2.9±2.6	5.598	0.000
合并用药品种数,种	1.2±0.7	1.3±1.0	0.077	0.939

### 2.4 危险因素分析

对差异有统计学意义的指标进行Logistic回归,结果显示年龄、AST、体质量、疗程是儿童发生不良反应的可能危险因素,详见表3。

表3 危险因素的Logistic回归分析

Tab 3 Logistic regression analysis for risk factors

因素	回归系数	标准误	$\chi^2$	P	OR	95% CI
年龄,岁	-0.210	0.037	32.255	0.000	0.811	0.754,0.872
体质量,kg	-0.033	0.011	9.775	0.002	0.967	0.947,0.988
AST,U/L	-0.031	0.014	5.032	0.025	0.970	0.944,0.996
疗程,d	0.305	0.058	28.051	0.000	1.357	1.212,1.519

## 3 讨论

### 3.1 不良反应发生率

国外一项156例患儿的研究发现,阿奇霉素口服用于治疗儿童呼吸道感染时,不良反应发生率为11.5%,其中胃肠道不良反应发生率约为9.8%,静脉炎和静脉疼痛发生率约为2.6%<sup>[6]</sup>。另外一项450例患儿的研究中,口服阿奇霉素用于治疗儿童中耳炎时,不良反应发生率高达56%,其中胃肠道不良反应发生率为34.3%,皮疹不良反应发生率为5.1%,其他不良反应发生率均低于1.0%<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,静脉使用注射用阿奇霉素患儿的不良反应发生率为22.9%。与上述国外的同类研究相比差异较大,可能与药物的给药途径不同有关。有研究认为,阿奇霉素的苦味是导致恶心、呕吐的直接原因<sup>[8]</sup>,以口服给药为主要途径的研究中,仅胃肠道不良反应发生率就高达34.3%<sup>[7]</sup>。

张春红<sup>[9]</sup>回顾性分析了患儿静脉使用注射用阿奇霉素的安全性,在纳入的9661例患儿中,不良反应发生率为12.41%,其中消化系统反应(恶心、呕吐、腹痛、腹泻、上腹部不适、食欲不振)952例(9.85%),皮疹82例(0.85%),注射部位疼痛65例(0.67%)。孔秋芹等<sup>[10]</sup>研究发现,阿奇霉素静脉用于治疗儿童支气管肺炎时,不良反应发生率约为15.0%。本研究中,胃肠道不良反应53例(12.4%),静脉炎12例(2.8%),皮疹2例(0.4%),肝功能异常3例(0.7%),血小板减少1例(0.2%),嗜睡1例(0.2%)。

注射用阿奇霉素的说明书中显示,在治疗社区获得性肺炎时,最常见的不良反应为胃肠道反应,发生率约为12.3%,约12.0%的患者可发生注射部位疼痛和局部炎症反应;在盆腔炎性疾病患者的临床试验中,成年女性最常见不良反应为胃肠道反应,发生率约为18.9%,皮疹和瘙痒发生率约为1.9%,其他不良反应的发生率均低于1%。《新编药理学》显示,阿奇霉素致不良反应总发生率为12.0%,其中胃肠道不良反应发生率约为9.6%,且显示女性胃肠道不良反应的发生率略高于男性<sup>[11]</sup>。

考虑到2岁以下患儿语言功能尚未完善,腹痛、静脉刺激

痛等不良反应有失访可能,因此本研究未纳入2岁以下患儿。有研究认为,其他药物过敏史与阿奇霉素过敏存在明显相关性<sup>[12]</sup>,而本研究未发现既往药物过敏史与阿奇霉素过敏存在相关性。

### 3.2 危险因素分析

本研究结果显示,低龄是患儿发生不良反应的危险因素。阿奇霉素主要通过肝脏代谢排泄,半衰期约为40 h,连续给药易产生药物蓄积,低龄患儿肝功能尚未发育完全,更易发生不良反应;此外,阿奇霉素可致胃动素水平升高,从而引起腹痛、腹泻等不良症状,是导致胃肠道不良反应高发的原因<sup>[13]</sup>。这提示,年龄越小的患儿使用阿奇霉素越易发生不良反应。本研究结果虽然显示体质量偏低是不良反应发生的危险因素,但2~16岁儿童处于生长发育期,体质量随年龄的增长而增加,本研究纳入的所有患儿均以体质量计算用药剂量,单位每kg体质量用药剂量在发生与未发生不良反应患儿中无差异,因此体质量不能作为预测不良反应发生的危险因素。患儿口服阿奇霉素的用量一般推荐3日疗法[即总量为30 mg/kg,10 mg/(kg·d)连用3 d,或第1天10 mg/(kg·d),以后5 mg/(kg·d),共用5 d]<sup>[14]</sup>。本研究中未发生不良反应的患儿平均疗程为2.9 d,总量与推荐用量接近,而发生不良反应的患儿平均疗程接近4.6 d,总量高于推荐用量,可能是造成不良反应发生的原因。这提示,疗程每增加1 d,不良反应发生风险增加1.4倍。AST水平的Logistic回归结果显示,AST水平是患儿发生不良反应的危险因素。但由于纳入患儿用药前均无严重肝功能不全,且绝大部分患儿的AST均在正常参考值范围内,因此上述结果可能与抽样误差有关,AST水平不能作为预测阿奇霉素不良反应的危险因素。有研究发现,合并用药品种数越多,越易导致不良反应的发生<sup>[15]</sup>。而本研究中发生与未发生不良反应的患儿合并用药品种数无差异,但本研究未进一步验证,未能对不良反应的发生是否与合并用药品种有关进行亚组分析。

综上所述,低龄患儿、较长的用药疗程是导致注射用阿奇霉素发生不良反应的危险因素。由于该药说明书中尚未有确定的儿童用量和安全性信息,因此该药用于患儿时,应严密观察其用药后的反应和选择适宜的疗程,以降低不良反应的发生。由于本研究为回顾性分析,样本量有限,存在偏倚可能,故此结论有待大样本、前瞻性随机对照研究进一步证实。

### 参考文献

[1] 陆权.儿童社区获得性肺炎管理指南:试行:上[J].中华儿科杂志,2007,45(2):83.

- [2] 陆权,陈慧中,沈叙庄.儿童社区获得性肺炎管理指南:试行:下[J].中华儿科杂志,2007,45(3):27.
- [3] 高杰,杭永付,谢诚,等.静脉滴注阿奇霉素致儿童室上性心动过速[J].药物不良反应杂志,2014,16(2):28.
- [4] 谢红.儿童使用阿奇霉素致不良反应129例文献分析[J].中国药房,2014,25(24):2281.
- [5] I Ralph Edwards, Jeffrey K Aronson,陈关君.药物不良反应:定义、诊断与管理[J].药物不良反应杂志,2001,3(2):93.
- [6] Lakoš AK, Pangercic A, Gašparic M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in the treatment of respiratory infections in children[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 28(1):155.
- [7] Arguedas A, Soley C, Kamicker B J, et al. Single-dose extended-release azithromycin versus a 10-day regimen of amoxicillin/clavulanate for the treatment of children with acute otitis media[J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(4):e240.
- [8] 全燕.开胃健脾饮防治静滴阿奇霉素的胃肠道不良反应[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):301.
- [9] 张春红,徐凤玲.注射用阿奇霉素对儿童的安全性和不良反应回顾性分析[J].中国医院药学杂志,2010,30(9):803.
- [10] 孔秋芹,赵仕勇.阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的临床疗效观察[J].中国医院药学杂志,2012,32(12):16.
- [11] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:81.
- [12] Mori F, Pecorari L, Pantano S, et al. Azithromycin anaphylaxis in children[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013,27(1):121.
- [13] Broad J, Sanger GJ. The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: comparison with erythromycin[J]. *Br J Pharmacol*, 2013,168(8):1859.
- [14] 李英,黄琳,于芝颖,等.北京大学人民医院儿科门诊超说明书用药调查与分析[J].中国新药杂志,2014,23(10):27.
- [15] 韩玲华,刘哲慧.罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素药物不良反应回顾性分析[J].中国基层医药,2013,20(21):590.

(收稿日期:2015-10-11 修回日期:2016-06-15)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅