

文章编号 1006-8147(2019)01-0097-03

综述

喹诺酮类抗菌药致QT间期延长影响因素的研究进展

李 陆¹综述,王 雪²审校

(1.天津市天津医院药学部,天津 300211;2.天津医科大学药学院,天津市临床药物关键技术重点实验室,天津 300070)

摘要 喹诺酮类抗菌药因抗菌谱广、耐药率低,在感染性疾病的治疗中占据重要位置。由于其可阻断 HEGR 基因,阻碍心脏电压门控式钾离子通道,致患者 QT 间期延长,引发尖端扭转型室性心动过速,甚至导致患者死亡的严重不良反应,在一定程度上限制了该药的应用。为减少此类严重不良反应的发生,文章针对近年来关于喹诺酮类抗菌药引发 QT 间期延长的影响因素进行汇总分析,旨在临床药物选择上提供参考与帮助,尽量规避高危人群,保证用药安全。

关键词 喹诺酮类抗菌药;QT 间期;心脏不良反应;尖端扭转型室性心动过速

中图分类号 R9

文献标志码 A

社区获得性肺炎(CAP)以发病率高、致病菌耐药性不断增强、随患者年龄增长病死率增加为主要特点,是感染性疾病的主要死亡原因^[1]。在我国,社区获得性肺炎常见的致病原为 G⁺菌(革兰阳性菌)中的肺炎链球菌和非典型病原体中的肺炎支原体。治疗方面,由于支原体对大环内酯类抗菌药物的耐药性逐年升高,限制了该类药物的应用。喹诺酮类抗菌药物因其具有抗菌谱广、耐药性低、服用方便等特点,在临床上广泛用于治疗感染性疾病,特别是有“呼吸喹诺酮”之称的左氧氟沙星、环丙沙星和莫西沙星,常被用于治疗社区获得性肺炎等呼吸系统感染性疾病。

随着喹诺酮类抗菌药物在临床上的广泛应用,陆续出现了一些关于其不良反应的文献报道。最严重的莫过于喹诺酮类药物的心脏毒性,有些患者在服用喹诺酮类药物后出现 QT 间期延长,甚至引发尖端扭转型室性心动过速(TdP),最终导致死亡^[2-3]。这些都在一定程度限制了喹诺酮类药物的使用。近年来有学者发现喹诺酮类抗菌药延长 QT 间期与服药者自身及共用药物等多方面因素有关,本文就喹诺酮类抗菌药引起 QT 间期延长的机制、影响因素及处理措施等方面做一总结,旨在该类药物的选择上给临床提供参考,保障安全用药。

1 喹诺酮类抗菌药导致 QT 间期延长的机制

药物引起 QT 间期延长的发病机制通常为:(1)药物阻滞了心肌细胞上的钾离子通道,使心肌细胞动作电位延长,QT 间期延长;(2)心肌细胞钠离子与钙离子内流增强,动作电位时间延长,导致

QT 间期延长^[4]。

喹诺酮类抗菌药是通过阻断 HEGR 基因,阻碍了心脏电压门控式通道 IKr,延长 QT 间期。比如,莫西沙星通过阻断心室肌细胞膜上快速激活的延迟整流钾电流,使心肌复极时间及动作电位时间延长,进一步表现为 QT 间期的延长^[5]。

2 喹诺酮类抗菌药导致患者 QT 间期延长的因素

众所周知,喹诺酮类抗菌药有可引起患者 QT 间期延长的不良反应,虽然近几年相关报道屡见不鲜,但在该类药物整体不良反应中的发生比例还只能算少见的水平。而且根据学者研究发现,该不良反应的发生概率与患者因素及药物因素两方面有关。

2.1 患者因素 据统计发现,喹诺酮类抗菌药导致患者发生 QT 间期延长的不良反应可能与患者的种族、性别、年龄及基础疾病 4 方面有关。

2.1.1 种族对喹诺酮类抗菌药延长 QT 间期的影响 针对喹诺酮类抗菌药延长 QT 间期与服药者种族关系的研究,主要集中在莫西沙星上。在 24 名中国人进行的单盲试验中^[6],发现中国人服用莫西沙星后 QT 间期有明显的延长。Choi 等^[7]观察莫西沙星对 39 名日本和韩国志愿者 QT 间期的影响,发现其对 QT 间期延长作用在日本人与韩国人间差异无统计学意义。无独有偶,Morganroth 等^[8]评估莫西沙星对日本人与高加索人 QT 间期延长作用的差异,同样发现莫西沙星对两种族人群 QT 间期影响无显著差异。但 Hong 等^[9]对比韩国人与高加索人服用莫西沙星后 QT 间期的变化,发现韩国人 QT 间期延长的程度比高加索人更加敏感。因此,就现有关于种族与喹诺酮类抗菌药物延长 QT 间期的研究结果,并无法得到一个明确的结论。只是应用莫西沙星时,

作者简介 李陆(1985-),女,主管药师,硕士,研究方向:临床药学与循证药学;通信作者:王雪, E-mail: wangxue@tmu.edu.cn。

韩国人 QT 间期变化可能比较敏感,具体情况还需大量关于药物基因组学的研究。

2.1.2 性别对喹诺酮类抗菌药延长 QT 间期的影响 喹诺酮类抗菌药对 QT 间期的延长作用存在性别差异^[10]。通过对喹诺酮类药物引发 QT 间期延长不良反应的报道进行统计发现^[11],女性患者较男性患者更易发生 QT 间期延长的不良反应(女性占 64.3%,男性占 35.7%)。进一步对比 QT 间期延长的程度,应用莫西沙星的女性患者 QT 间期延长程度比男性平均多 3~6 ms。分析原因,可能与药物暴露程度有关,服用同等剂量的莫西沙星,女性血药浓度峰值比男性高 40%左右^[12]。因此,女性患者在应用喹诺酮类抗菌药,特别是莫西沙星时,更应关注 QT 间期延长问题。

2.1.3 年龄对喹诺酮类抗菌药延长 QT 间期的影响 随着年龄的增长,心脏机能呈下降趋势,应用喹诺酮类抗菌药的患者发生心脏不良反应的概率可能呈上升趋势。刘芳等^[13]对 3 288 例喹诺酮类抗菌药导致心脏不良反应病例进行分析,发现应用喹诺酮类抗菌药引发心脏不良反应的患者中,50 岁以上患者最多,占全部的 76.46%,主要是集中在 50~59 岁(20.59%)、60~69 岁(23.53%)及 70~79 岁(20.59%)3 个年龄段。因此,老年人应用喹诺酮类抗菌药时需警惕 QT 间期延长等心脏不良反应的发生。

2.1.4 基础疾病对喹诺酮类抗菌药延长 QT 间期的影响 病理研究发现,喹诺酮类抗菌药致 QT 间期延长的发生率受患者的基础疾病影响。比如,一些患者近期发生肝功能或肾功能恶化,可延缓喹诺酮类药物经肾脏的排泄,使药物浓度增高,增加患者发生 QT 间期延长的风险;一些患者出现呕吐、腹泻,可导致低钾血症等电解质紊乱,引起 IKr 通道功能改变,增加发生 QT 间期延长的风险;患者心力衰竭加重时可引起肾功能恶化、用药增加(如利尿药),使 QT 间期延长和 TdP 的危险性增高^[14]。张青霞等^[15]对患者存在的致 QT 间期延长的危险因素进行评估,发现 1 例 94 岁女性心衰合并社区获得性肺炎患者,应用莫西沙星后 QTc 由为 479 ms 延长至 515 ms。另有 1 例患者因病窦综合征准备行起搏器置换术,术前使用左氧氟沙星后,QTc 由 321 ms 延长至 453 ms,达到 QT 间期延长的标准。因此,应用喹诺酮类药物时,应考虑患者的基础疾病及疾病变化情况,防止出现因疾病变化而引起心脏不良反应。

2.2 药物因素 应用喹诺酮类抗菌药发生 QT 间期延长不良反应的情况,除了与患者自身因素有关,还与药物因素有关。

2.2.1 联合用药对喹诺酮类抗菌药延长 QT 间期的影响 在临床治疗中,经常会遇到合并用药的情况。应用喹诺酮类抗菌药治疗时,若联合应用其他具有延长 QT 间期不良反应的药物,可能会增加患者 QT 间期延长的概率,带来致命心律失常的危险,如服用 II、III 类抗心律失常药物、抗精神病药、抗组胺药、大环内酯类抗菌药物(除外阿奇霉素)等^[16-17]。这种情况在低钾血症、QTc 基线异常、结构性心脏病、高龄及女性患者中比较多见^[18-19]。

2.2.2 不同喹诺酮类药物对 QT 间期的影响 不同喹诺酮类抗菌药引发 QT 间期延长的不良反应发生率也略有不同。对比 4 种氟喹诺酮类抗菌药物导致 QT 间期延长的发生率,发现其确实存在差异,司帕沙星>加替沙星=莫西沙星>环丙沙星^[20]。随后,司帕沙星因可导致 QT 间期延长,甚至出现 TdP 的比例较高,存在安全问题而撤市。Frothingham 分析 1996 年 1 月-2001 年 2 月,喹诺酮类药物诱发 TdP 的病例报道,发现加替沙星诱发 TdP 的概率远大于左氧氟沙星和环丙沙星。此 3 种药物中,服用环丙沙星出现 TdP 的概率最低^[21]。由此,提示我们在喹诺酮类药物选择上需要考虑品种安全性差异。

3 喹诺酮类抗菌药心脏不良反应的预防及治疗

3.1 喹诺酮类抗菌药心脏不良反应的预防 在使用喹诺酮类抗菌药前,应详细了解患者的病史和药物过敏史,是否存在高血压、冠心病、心律失常等疾病;对于存在冠心病、心律失常、电解质紊乱、高龄及其他危险因素的患者,应尽量避免应用喹诺酮类抗菌药。如必须应用,应尽量除去危险因素,注意监测心电图及电解质水平,发现异常及时进行相应处理措施,避免严重后果^[22-23]。

3.2 喹诺酮类抗菌药心脏不良反应的治疗 应用喹诺酮类抗菌药发生心脏不良反应时,应立即给予有效处理:如静脉给药者立即停药,口服或外用者避免再次给药;根据患者的病情,可给予吸氧、镇静、抗心律失常等措施,并观察患者的症状、体征直至缓解^[24]。

综上所述,虽然喹诺酮类抗菌药因其抗菌作用强等优点被广泛应用,其致 QT 间期延长,诱发 TdP 的严重不良反应不容忽视。应严格关注危险因素,识别高发人群,尽量预防此类严重不良反应的发生,确保安全合理用药。

参考文献:

- [1] 刘慧,肖新才,陆剑云,等. 2009-2012 年广州市社区获得性肺炎流行特征和病原学研究[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(12): 1089
- [2] Robert C O, Ambrose P G. Torsades de pointes associated with

- fluoroquinolones[J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(5):663
- [3] Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, et al. Update on the cardiac safety of moxifloxacin[J]. *Curr Drug Saf*, 2012, 7(2):149
- [4] 李妍, 徐晶. QT 间期延长与药物安全性评价[J]. *生物医学工程学杂志*, 2013, 30(4):905
- [5] 李凌艳, 赵敏, 王平, 等. 莫西沙星在全面 QT 研究中的应用及特点[J]. *中国新药与临床杂志*, 2012, 31(4):171
- [6] Chen Q, Liu Y M, Liu Y, et al. Orally administered moxifloxacin prolongs QTc in healthy Chinese volunteers: a randomized, single-blind, crossover study[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(4):448
- [7] Choi H K, Jung J A, Fujita T, et al. Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analysis to compare, the effect of moxifloxacin on QT interval prolongation between healthy Korean and Japanese subjects[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(12):2610
- [8] Morganroth J, Wang Y, Thorn M, et al. Moxifloxacin-induced QT (c) interval prolongations in healthy male Japanese and Caucasian volunteers: a direct comparison in a thorough QT study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3):446
- [9] Hong T, Han S, Lee J, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis to evaluate the effect of moxifloxacin on QT interval prolongation in healthy Korean male subjects[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9(2):1233
- [10] Wheeler W, Olbertz J, Azzam S, et al. Exploring gender differences in QTcF response to moxifloxacin in a randomized, double blind study[J]. *Clin Med Ther*, 2011, 89(1):S12
- [11] 穆维静, 任晓蕾, 张海英. 药物致 Q-T 间期延长的文献分析[J]. *药品评价*, 2013, 10(24):28
- [12] White C M, Grant E M, Quintiliani R. Moxifloxacin does increase the corrected QT interval[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(8):1441
- [13] 刘芳, 马香芹, 杨丽娜, 等. 我院常用喹诺酮类药物的心脏不良反应分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(5):625
- [14] 黄震华. 药物诱发的 QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 7(35):473
- [15] 张青霞, 侯凯旋. 药师对住院患者氟喹诺酮类药物相关严重心律失常的干预研究[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(1):84
- [16] 蓝晓红, 周永刚. QT 间期延长综合征相关药物的合理应用及防治概述[J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(10):829
- [17] Letsas K P, Ideris A, Ounas S P, et al. Drug-induced QT interval prolongation after ciprofloxacin administration in a patient receiving olanzapine[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 109(2):273
- [18] 郭强, 刘明亮. 与氟喹诺酮疗法相关的心律失常[J]. *国外医药抗生素分册*, 2008, 5(29):213
- [19] Schaechele S, Tuemena T, Gassmann K, et al. Co-Prescription of QT-Interval prolonging drugs: an analysis in a large cohort of geriatric patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):1
- [20] Patmore L, Fraser S, Mair D, et al. Effects of sparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin on cardiac action potential duration[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 406(3):449
- [21] Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin[J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(12):1468
- [22] 热依沙, 高晟, 赵凯, 等. 莫西沙星诱发尖端扭转型室性心动过速 1 例[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(10):95
- [23] Eneman B, Cools F. Medication-induced torsades de pointes: Risks and prevention[J]. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2007, 63(20):979
- [24] 王丽茹. 喹诺酮类抗生素致心血管不良反应报告分析[J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2015, 28(3):180

(2018-05-30 收稿)