

中图分类号: R969.3; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)16-0125-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.16.030



注射用头孢噻肟钠的真实世界安全性研究*

李秋荣, 傅苗青, 周白水, 李翠, 萧晓彤, 俞玉萍, 应鹏

(广东金城金素制药有限公司, 广东 中山 528437)

摘要:目的 提高注射用头孢噻肟钠临床使用(尤其是特殊人群中使用)的安全性。方法 纳入某制药公司2019年1月至2022年12月收集的全国范围内自发报告的关于注射用头孢噻肟钠的个例安全性报告(ICSR)1984例,并对其药品不良反应(ADR)的类型及影响因素进行分析。结果 1984例ICSR中有1279例(64.47%)纳入特殊人群组,有705例(35.53%)纳入非特殊人群组。涉及ADR 3001例次。ADR类型组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且均以一般ADR为主(1388例,69.96%)。按首选语(PT)例次数统计,系统器官分类(SOC)排前3的分别为皮肤及皮下组织类疾病(1715例次)、胃肠道系统疾病(369例次)、全身性疾病及给药部位各种反应(228例次),其中特殊人群组分别为1135,228,124例次。两组ADR发生时间、转归比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且发生时间均主要集中于用药后30min内,转归均主要为痊愈或好转。Logistic回归分析结果显示,患者年龄段、是否为特殊人群、人群类别、联合用药情况、超剂量用药、给药持续时间、皮试情况、临床不合理用药、既往过敏史与ADR史均为致注射用头孢噻肟钠ADR的危险因素($P < 0.05$)。其中,是否为特殊人群和人群类别是累及全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统疾病ADR的独立危险因素。结论 致注射用头孢噻肟钠ADR的危险因素较多,临床应重视并注意识别其ADR相关的影响因素,并在用药过程中对特殊人群患者予以重点监护,从而尽可能地规避患者的用药风险,提高患者用药安全性。

关键词:注射用头孢噻肟钠;药品不良反应;多因素Logistic回归分析;真实世界研究

Safety of Cefotaxime Sodium for Injection: A Real - World Study

LI Qiurong, FU Miaoqing, ZHOU Baishui, LI Cui, XIAO Xiaotong, YU Yuping, YING Peng

(Guangdong Jincheng Jinsu Pharmaceutical Co., Ltd., Zhongshan, Guangdong, China 528437)

Abstract: Objective To improve the safety of clinical use of Cefotaxime Sodium for Injection, especially in special populations. **Methods** A total of 1984 cases of individual case safety report (ICSR) on Cefotaxime Sodium for Injection spontaneously reported nationwide collected by a pharmaceutical company from January 2019 to December 2022 were included, and the types and influencing factors of adverse drug reactions (ADRs) were analyzed. **Results** Among 1984 cases of ICSR, 1279 cases (64.47%) were included in the special population group, and 705 cases (35.53%) were included in the non - special population group. A total of 3001 case times of ADR were involved. The ADR types were similar between the two groups ($P > 0.05$), and those were mainly general ADRs (1388 cases, 69.96%). The system organ classification (SOC) with most case times of preferred term (PT) was skin and subcutaneous tissue diseases (1715 case times), followed by gastrointestinal system diseases (369 case times), systemic diseases and various reactions at administration site (228 case times), involving 1135, 228, 124 case times in the special population group respectively. The occurrence time of ADRs and outcome were significantly different between the two groups ($P < 0.05$), the occurrence time of ADRs was mainly within 30 min after medication, and the outcome was mainly recovery or improvement. The Logistic regression analysis showed that patients' age group, whether special population or not, population category, combined medication, overdose, duration of administration, skin test results, clinical irrational drug use, past allergy history and ADR history were all the risk factors for Cefotaxime Sodium for Injection - related ADRs ($P < 0.05$); among them, whether special population or not and population category were the independent risk factors for the ADRs involving systemic diseases, various reactions at the administration site, and various neurological diseases. **Conclusion** There are many risk factors for Cefotaxime Sodium for Injection - related ADRs. In clinical practice, we should pay attention to identifying the influencing factors related to ADRs, and focus on medication monitoring in special populations to avoid the medication risks of patients as much as possible and improve the medication safety.

Key words: Cefotaxime Sodium for Injection; adverse drug reaction; multivariate Logistic regression analysis; real - world research

头孢噻肟属第3代头孢菌素类,对革兰阴性菌、革兰阳性菌及部分厌氧菌有广谱抗菌作用,尤其对革兰阴性菌作用更强^[1]。其具有高效、耐酶性强、副作用少等优势^[2],作为《国家基本医疗保险、工作保险和生育保险

药品目录》(简称《医保目录》)已收载的甲类头孢菌素类药物,临床应用已逾30年,但随之而来的是其在真实世界中报告的药品不良反应(ADR)也越来越多,其临床用药安全性,尤其是其在特殊人群(包括儿童、青少

*基金项目:广东金城金素制药有限公司课题[RWS-2201]。

第一作者:李秋荣,男,大学本科,制药工程师,研究方向为药物研制与注册及药物警戒,(电子信箱)3394720452@qq.com。

年、孕妇、老年患者等,下同)中的用药安全性也日益受到更多关注。为此,本研究中对比了特殊人群与非特殊人群使用注射用头孢噻肟钠发生ADR的安全性数据,以寻找特殊人群相应ADR的发生规律和特点,以期为该药在特殊人群中的临床合理与安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

从本公司的药品安全性数据库中提取2019年1月至2022年12月收集的全国范围内自发报告的注射用头孢噻肟钠的个例安全性报告(ICSR)2 941例,排除该药仅为合并用药并非怀疑药品的报告949例、关键信息不详(ADR诊疗过程描述缺失或性别、年龄不详)的报告6例,以及重复报告、未提及ADR的报告各1例,最终纳入患者1 984例。按人群特点分为特殊人群组(A组,1 279例,64.47%)和非特殊人群组(B组,705例,35.53%)。其中,A组包括早产及足月新生儿(1h至28d龄)、儿童(28d龄至12岁)、青少年(12~18岁)、成年(18~65岁)老年(>65岁)等年龄阶段,以及妊娠期(34例)、肾功能损害(现病史或ADR治疗过程描述中明确提及肾功能不全、肾功能损害、肾衰竭,11例)、肝功能损害(现病史或ADR过程描述明确提及肝功能不全、肝功能异常、肝损伤、肝损害、肝衰竭,6例)等特殊情况。采用《监管活动医学词典》(MedDRA)、世界卫生组织药物词典(WHODrug)分别对ADR及药品名称进行编码处理后,统计两组患者的基线资料,ADR类型,系统器官分类(SOC)、首选语(PT)分布,开始用药至ADR发生的时间(TTO)等进行组间比较;根据10倍EPV(即每个变量对应10个阳性事件)原则,选择满足该条件的ADR累及SOC作为因变量,选取两组的基线资料作为自变量,进行标准化赋值处理后,采用多因素Logistic回归分析,确定ADR影响因素。采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以例或率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。检验水准为0.05,剔除水准为0.10。

2 结果

2.1 基线资料

结果见表1。

2.2 ADR发生情况

总体情况:1 984例患者共报告ADR 3 001例次,A组和B组分别为1 892例次和1 109例次。以一般的ADR为主(占比70%)。两组ADR报告类型组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表2。

SOC及PT分布:两组ADR的SOC均主要为皮肤及皮下组织类疾病、胃肠道疾病和全身性疾病及给药部位各种反应,这与国内相关文献报道基本一致^[3],其中A组3种SOC分别有1 135例次、228例次、124例次,

表1 两组患者基线资料情况[例(%)]

Tab.1 Patients' baseline data in the two groups [case (%)]

指标	A组(n=1 279)	B组(n=705)	χ^2 值	P值	
性别	男	656(51.29)	343(48.65)	1.265	0.261
	女	623(48.71)	362(51.35)		
年龄阶段	新生儿	28(2.19)	0(0)	1 810.962	<0.001
	儿童	676(52.85)	0(0)		
	青少年	60(4.69)	0(0)		
	成年	42(3.28)	705(100.00)		
用药合理性	合理	1 247(97.50)	694(98.44)	2.036	0.595
	有禁忌证	4(0.31)	1(0.14)		
	超适应证	27(2.11)	10(1.42)		
联合用药	有配伍禁忌	1(0.08)	0(0)	3.309	0.348
	无	728(56.92)	388(55.04)		
	≤3种	539(42.14)	313(44.4)		
给药持续时间	4~6种	7(0.55)	4(0.57)	1.883	0.410
	7~9种	5(0.39)	0(0)		
	≤7d	1 179(92.18)	655(92.91)		
过敏史/ADR史	8~28d	96(7.51)	50(7.09)	0.960	0.625
	>28d	4(0.31)	0(0)		
	无或不详	1 232(96.33)	684(97.02)		
	仅过敏史	44(3.44)	19(2.70)		
皮试情况	仅ADR史	0(0)	0(0)	9.889	0.007
	两者均有	3(0.23)	2(0.28)		
	未皮试	1 116(87.26)	585(82.98)		
	阴性	119(9.30)	98(13.90)	44(3.44)	22(3.12)
	阳性	44(3.44)	22(3.12)		

表2 两组ADR报告类型比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of ADR report types between the two groups [case (%)]

类型	A组(n=1 279)	B组(n=705)	χ^2 值	P值
一般	898(70.21)	490(69.50)	0.365	0.947
新的一般	246(19.23)	137(19.43)		
严重	77(6.02)	47(6.67)		
新的严重	58(4.53)	31(4.40)		

B组分别有1 715例次、369例次、228例次。ADR的SOC及PT分布情况见表3。

TTO分布时间:两组患者TTO比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且大多数患者的ADR用药1d内出现。详见表4。

ADR转归:两组患者ADR转归比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且均以痊愈或好转居多。详见表5。

2.3 Logistic回归分析

变量赋值:自变量选择基线资料中的性别、年龄阶段、特殊人群与人群类别、联合用药情况、超剂量用药、给药持续时间、皮试情况、临床不合理用药、既往过敏史与ADR史;因变量选择皮肤及皮下组织类疾病,胃肠

表3 两组ADR的SOC及PT分布情况(例次)

Tab. 3 Distribution of SOCs and PTs involved in ADRs in the two groups (case time)

SOC	A组	B组
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹(526), 瘙痒(354), 荨麻疹(59), 斑丘疹(34), 痒疹性皮疹(29), 红斑性发疹(26), 皮肤肿胀(23), 丘疹(23), 药疹(16), 多汗(10), 过敏性皮炎(10), 红斑(5), 冷汗(4), 斑疹(3), 皮肤发热(2), 皮肤紧缩感(1), 过敏性紫癜(1), 盗汗(1), 血管性水肿(1), 皮肤变色(1), 头部乳头状皮炎(1), 皮肤剥脱(1), 瘀点(1), 痂(1), 结节性红斑(1), 皮肤干燥(1)	瘙痒(253), 皮疹(207), 红斑性发疹(23), 丘疹(18), 荨麻疹(17), 痒疹性皮疹(14), 多汗(9), 药疹(8), 皮肤肿胀(6), 红斑(5), 斑丘疹(4), 过敏性皮炎(4), 斑疹(1), 皮肤紧缩感(1), 异常感觉(1), 皮肤刺激(1), 水疱(1), 皮肤疼痛(1), 大疱性皮炎(1), 皮肤硬结(1), 黄色皮肤(1), 皮下出血(1), 皮炎(1)
胃肠系统疾病	恶心(62), 呕吐(52), 腹泻(59), 腹痛(19), 胃肠疾病(6), 大便排便异常(5), 口腔感觉减退(4), 腹部不适(3), 腹胀(3), 干呕(2), 唇部肿胀(2), 口干(2), 消化不良(1), 嘴唇皲裂(1), 胃炎(1), 舌肿胀(1), 食欲下降(1), 便秘(1), (食管)酸反流(1), 嘴唇血肿(1), 肛门失禁(1)	恶心(74), 呕吐(42), 口腔感觉减退(7), 腹泻(6), 胃肠疾病(6), 腹痛(3), 腹部不适(1), 消化不良(1), 微生态失衡(1)
全身性疾病及给药部位各种反应	胸部不适(36), 寒战(22), 发热(14), 寒热不耐受(9), 面肿(7), 肿胀(7), 胸痛(4), 流泪(4), 乏力(3), 注射部位痛(2), 感到寒冷(2), 不适(2), 疼痛(2), 注射部位瘙痒(1), 高热(1), 注射部位反应(1), 疲劳(1), 外周肿胀(1), 注射部位肿胀(1), 外用药物部位角质层剥脱(1), 面痛(1), 水肿(1), 局部肿胀(1)	胸部不适(29), 寒战(12), 发热(17), 面肿(8), 肿胀(8), 寒热不耐受(2), 疼痛(5), 乏力(4), 注射部位痛(2), 注射部位瘙痒(2), 高热(2), 面部不适(2), 注射部位硬结(2), 胸痛(1), 感到寒冷(1), 不适(1), 注射部位血肿(2), 身体不适(1), 注射部位皮疹(1), 外周水肿(1), 输液部位肿胀(1)
免疫系统疾病	超敏反应(86), 过敏性休克(7), IV型超敏反应(3), 类过敏反应(2)	超敏反应(58), 过敏性休克(11), IV型超敏反应(2), 类过敏反应(1)
各类检查	皮肤试验阳性(23), 白细胞计数降低(13), 中性粒细胞计数降低(12), 血小板计数降低(5), 肝酶升高(2), 压降低(1), 心率升高(1), 体温升高(1), 丙氨酸氨基转移酶升高(1), 天门冬氨酸氨基转移酶升高(1), QT间期延长(1)	皮肤试验阳性(17), 白细胞计数降低(4), 血压降低(2), 心率升高(2), 血小板计数降低(1), 肝酶升高(1), 体温升高(1), 血红蛋白降低(1)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难(16), 咳嗽(16), 呼吸急促(13), 通气不足(5), 喉水肿(2), 口咽不适感(2), 气促(2), 口咽疼痛(2), 喉部不适(1), 呼吸窘迫(1), 发声困难(1), 呼吸抑制(1), 哮喘(1), 支气管痉挛(1), 呃逆(1), 咳痰(1)	呼吸困难(25), 呼吸急促(5), 咳嗽(4), 通气不足(2), 喉部不适(2), 喉水肿(1), 口咽不适感(1), 呼吸窘迫(2), 气促(1), 咽喉紧缩感(1), 哮喘(1), 呼吸暂停(1)
各类神经系统疾病	头晕(23); 头痛(9), 震颤(5), 感觉减退(4), 惊厥发作(2), 肢体震颤(2), 烧灼感(1), 张力减低(1)	头晕(32), 头痛(15), 感觉减退(9), 震颤(2), 惊厥发作(2), 意识状态改变(1), 晕厥(1), 起立困难(1), 困倦(1), 意识丧失(1), 外部压迫性头痛(1)
心脏器官疾病	心悸(36), 心脏不适(2), 心动过速(1), 心律失常(1), 心力衰竭(1)	心悸(18), 心动过速(3), 窦性心动过缓(1)
其他	潮红(19), 眼肿(7), 苍白(5), 输液相关反应(3), 四肢发冷(3), 肝功异常(2), 意识模糊状态(2), 荨麻疹(1), 肌肉骨骼强直(1), 肝损伤(1)	潮红(15), 肝功异常(5), 眼肿(4), 苍白(4), 输液相关反应(3), 意识模糊状态(2), 荨麻疹(2), 四肢发冷(1), 肌肉骨骼强直(1), 肝损伤(1)

表4 两组患者TTO分布情况比较[例(%)]

Tab. 4 Distribution of TTO in the two groups [case (%)]

TTO	A组(n=1279)	B组(n=705)	χ^2 值	P值
≤ 30 min	600(46.91)	381(54.04)		
> 30 ~ 60 min	226(17.67)	108(15.32)		
> 60 min至1 d	183(14.31)	87(12.34)		
> 1 ~ 3 d	135(10.56)	55(7.80)	13.951	0.027
> 3 ~ 7 d	92(7.19)	46(6.52)		
> 7 ~ 15 d	42(3.28)	25(3.55)		
> 15 ~ 24 d	1(0.08)	3(0.43)		

表5 两组ADR转归分布情况比较[例(%)]

Tab. 5 Distribution of ADR outcomes in the two groups [case (%)]

转归	A组(n=1279)	B组(n=705)	χ^2 值	P值
痊愈	552(43.16)	340(48.23)		
好转	698(54.57)	358(50.78)	8.178	0.039
未好转	9(0.70)	1(0.14)		
不详	20(1.56)	6(0.85)		

系统疾病, 全身性疾病及给药部位各种反应, 免疫系统疾病, 各类检查, 呼吸系统、胸及纵隔疾病, 各类神经系统疾病和心脏器官疾病。标准化赋值结果见表6。

结果: 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 患者年龄段、是否为特殊人群、人群类别、联合用药、超剂量用

药、给药持续时间、皮试情况、临床不合理用药、既往过敏史与ADR史均为致注射用头孢噻肟钠ADR的危险因素($P < 0.05$), 其中, 是否为特殊人群和人群类别是累及全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统疾病ADR的独立危险因素。详见表7(仅列出有统计学意义的自变量)。

3 讨论

3.1 危险因素分析

结果显示, 患者年龄段、是否为特殊人群、人群类别、联合用药情况、超剂量用药、给药持续时间、皮试情况、临床不合理用药、既往过敏史与ADR史均为致注射用头孢噻肟钠ADR的危险因素。其中, 是否为特殊人群和人群类别是累及全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统疾病ADR的独立危险因素; 两组累及皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、免疫系统疾病、各类检查、心脏器官疾病以及呼吸系统、胸及纵隔疾病ADR的发生情况相似。

特殊人群: 本研究结果显示, 非特殊人群与特殊人群使用注射用头孢噻肟钠后ADR均多发于给药后30 min内, ADR均主要表现为皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应, 两组ADR报告类型比较, 差异无统计学意义, 且特殊人群中的儿童

表6 因变量及自变量赋值

Tab. 6 Assignment of dependent and independent variables

变量	因素	赋值
因变量 SOC (Y)		1="皮肤及皮下组织类疾病";2="胃肠道系统疾病";3="全身性疾病及给药部位各种反应";4="免疫系统疾病";5="各类检查";6="呼吸系统、胸及纵隔疾病";7="各类神经系统疾病";8="心脏器官疾病"
自变量 性别(X1) (X)		0="男性";1="女性"
年龄段(X2)		0="新生儿(包括早产及足月产新生儿,1h至28d龄)";1="儿童";2="青少年";3="成年患者";4="老年患者"
是否为特殊人群(X3)		0="否";1="是";
人群类别(X4)	参考变量/X4sub:成年患者	0
	亚变量/X4sub(1):儿童及青少年	1
	亚变量/X4sub(2):老年患者	2
	亚变量/X4sub(3):孕妇	3
	亚变量/X4sub(4):肝功能损害患者	4
	亚变量/X4sub(5):肾功能损害患者	5
是否存在临床不合理用药(X5)		0="否";1="是"
是否联合用药(X6)		0="未联合用药";1="联合用药"
联合用药情况(X7)	参考变量/X7sub:无	0
	亚变量/X7sub(1):≤3种	1
	亚变量/X7sub(2):4~6种	2
	亚变量/X7sub(3):7~9种	3
是否超剂量(X8)		0="否";1="是"
给药持续时间(X9)		0="≤7d";1="8~28d";2=">28d"
既往过敏史与ADR史(X10)		0="无或不详";1="有"
皮试情况(X11)		0="未皮试或皮试阴性";1="皮试阳性"

及青少年的ADR报告率较高。以上结论与赵赞等^[4]的研究结论相似。因此,儿童及青少年应为重点关注的特殊人群,首次用药后30 min为重点关注时段。

患者年龄阶段:是皮肤及皮下组织类疾病、胃肠道系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等多个SOC的危险因素。特殊人群中,累及皮肤及皮下组织类的ADR疾病报告率最高,主要临床表现为皮疹、瘙痒、荨麻疹、斑丘疹等。回归分析结果表明,皮肤及皮下组织类疾病与年龄段且呈显著负相关,即患者年龄越小,累及皮肤及皮下组织类疾病的ADR发生概率越大,换言之,特殊人群中12岁以下患儿发生累及皮肤及皮下组织类疾病的ADR可能性最高。这可能是由于患儿正处于生长发育期,各器官和免疫功能尚未发育成熟,故而对外源性大分子物质的敏感性较高^[5]。此外,胃肠道系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、免疫系统疾病、各类神经系统疾病、心脏器官疾病及呼吸系统、胸及纵隔疾病,这6个SOC均与年龄段且呈显著正相关,特殊人群中老年患者发生上述6个SOC的不良反应风险最高。这可能是由于大多数老年患者伴有基础疾病,机体免

疫力较弱,且随着年龄增大肝功能、肾功能逐步减退,对药物的代谢和耐受性均更差,更易发生累及多个SOC的ADR^[6]。

既往过敏史与ADR史:两者是累及免疫系统疾病的超敏反应风险相关的独立危险因素。此外,皮试情况、年龄阶段、联合用药情况及给药持续时间均为与免疫系统疾病的超敏反应风险相关的危险因素。这表明特殊人群与非特殊人群超敏反应风险类似,主要表现为速发的超敏反应,也有少数患者发生迟发的IV型超敏反应及类过敏反应。注射用头孢噻肟钠所致的超敏反应大多为局部反应,全身反应较少见。局部反应表现为皮疹、瘙痒、斑丘疹、过敏性皮炎、皮肤肿胀及硬结等;全身性反应常表现为全身瘙痒、皮疹、荨麻疹、剥脱性皮炎、唇舌肿胀、心悸、胸闷、憋气、出汗、恶心、呕吐、腹痛、口唇发绀、头晕、头痛、疲劳等累及多个SOC的症状;全身性超敏反应严重者可能发生危及生命的过敏性休克,表现为血压下降、心率增快、呼吸困难、面部发绀、寒战、高热、意识不清、肢冷、肢体抽搐等症状。

联合用药:与非特殊人群类似,特殊人群使用注射用头孢噻肟钠与其他药物的联合治疗同样会增加皮肤及皮下组织类疾病、胃肠道系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、免疫系统疾病、各类检查和呼吸系统、胸及纵隔疾病的发生风险;且随着联合用药的数量增加,患者发生皮肤及皮下组织类疾病、各类检查等SOC的ADR风险也进一步增大。1984例报告中的联合用药涉及化学药与中药,联用最多的化学药是因营养补液给予的维生素C注射液,联用最多的中药为因祛痰/化痰、老年慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎等疾病给予的痰热清注射液。头孢噻肟与维生素C注射液的配伍溶液于37℃放置3h后呈淡黄色至黄色,这可能与维生素C注射液本身在较高温度下不稳定有关,也可能与配伍后药液pH的变化有关。在碱性条件下头孢类的聚合速度会加快,易产生过敏反应,因此头孢噻肟若需与维生素C配伍使用,应在3h内用完,以免导致不良反应^[7]。另有研究表明,痰热清注射液联合头孢菌素类药物对于老年慢性支气管炎疗效显著,副作用小,但也有文献报道指出当痰热清注射液与pH较低的头孢噻肟混合时,会产生白色浑浊或沉淀,且痰热清中的黄芩苷含量明显降低。因此,临床静脉滴注注射用头孢噻肟钠时,不能将其与痰热清注射剂直接混合,必须联合静脉输液时应用0.9%氯化钠注射液冲管或间隔使用。

给药的剂量与持续时间:与非特殊人群类似,特殊人群中超剂量使用注射用头孢噻肟钠可能增加胃肠道系统疾病、心脏器官疾病的发生风险。随着给药持续时间的延长,患者发生皮肤及皮下组织类疾病、胃肠道系统疾病、免疫系统疾病和呼吸系统、胸及纵隔疾病的风险增大,给药

表7 多因素 Logistic 回归分析结果

Tab.7 Results of the multivariate Logistic regression analysis

因变量(Y)	自变量(X)	β	SE	Wald值	P值	OR值	95%CI	
皮肤及皮下组织类疾病(Y1)	年龄段(X2)	-0.374	0.033	128.593	0.000	0.688	(0.645, 0.734)	
	是否联合用药(X6)	1.994	1.013	3.874	0.049	7.341	(1.009, 53.441)	
	联合用药情况(X7)	X7sub:未联用			4.788	0.091		
		X7sub(1):≤3种	2.129	1.082	3.867	0.049	8.403	(1.007, 70.114)
		X7sub(2):4~6种	2.259	1.082	4.360	0.037	9.576	(1.149, 79.834)
		X7sub(3):7~9种	2.773	1.275	4.731	0.030	16.000	(1.315, 194.623)
		是否存在临床不合理用药(X5)	0.451	0.187	5.825	0.016	1.571	(1.089, 2.266)
胃肠系统疾病(Y2)	给药持续时间(X9)	0.326	0.148	4.887	0.027	1.386	(1.038, 1.850)	
	皮试情况(X11)	0.411	0.070	34.698	0.000	1.509	(1.316, 1.730)	
	年龄段(X2)	0.107	0.048	5.087	0.024	1.113	(1.014, 1.222)	
	是否超剂量(X8)	0.728	0.302	5.811	0.016	2.072	(1.146, 3.746)	
	是否联合用药(X6)	0.798	0.283	7.954	0.005	2.221	(1.276, 3.868)	
全身性疾病及给药部位各种反应(Y3)	给药持续时间(X9)	2.050	1.030	3.961	0.047	7.764	(1.032, 58.426)	
	年龄段(X2)	0.409	0.066	37.942	0.000	1.506	(1.322, 1.715)	
	是否联合用药(X6)	0.208	0.070	8.688	0.003	1.231	(1.072, 1.413)	
	是否为特殊人群(X3)	1.725	0.727	5.631	0.018	5.614	(1.350, 23.341)	
	人群类别(X4)	X4sub:成年患者			33.055	0.000		
	X4sub(1):儿童及青少年	1.143	0.204	31.285	0.000	3.137	(2.102, 4.684)	
	X4sub(2):老年患者	0.455	0.186	5.955	0.015	1.576	(1.094, 2.272)	
	X4sub(3):孕妇	-0.698	0.340	4.216	0.040	0.497	(0.255, 0.969)	
	X4sub(4):肝功能损害患者	0.668	0.335	3.982	0.046	1.950	(1.012, 3.756)	
	X4sub(5):肾功能损害患者	0.712	0.337	4.464	0.035	2.039	(1.053, 3.948)	
免疫系统疾病(Y4)	年龄段(X2)	0.096	0.049	3.876	0.049	1.100	(1.000, 1.210)	
	是否联合用药(X6)	0.185	0.072	6.620	0.010	1.204	(1.045, 1.386)	
	给药持续时间(X9)	0.791	0.249	10.088	0.001	2.205	(1.354, 3.593)	
	皮试情况(X11)	0.961	0.296	10.563	0.001	2.615	(1.465, 4.668)	
	既往过敏史与ADR史(X10)	1.137	0.346	10.799	0.001	3.116	(1.582, 6.138)	
各类检查(Y5)	是否联合用药(X6)	0.640	0.191	11.295	0.001	1.897	(1.306, 2.756)	
	联合用药情况(X7)	X7sub:未联合用药			9.442	0.009		
		X7sub(1):≤3种	0.158	0.079	4.013	0.045	1.171	(1.003, 1.366)
		X7sub(2):4~6种	0.435	0.072	36.451	0.000	1.544	(1.341, 1.778)
	X7sub(3):7~9种	0.717	0.345	4.331	0.037	2.049	(1.043, 4.028)	
呼吸系统、胸及纵隔疾病(Y6)	年龄段(X2)	0.903	0.312	8.374	0.004	2.466	(1.338, 4.544)	
	给药持续时间(X9)	1.480	0.388	14.522	0.000	4.391	(2.052, 9.399)	
	是否联合用药(X6)	1.858	0.267	48.414	0.000	6.411	(3.799, 10.820)	
各类神经系统疾病(Y7)	年龄段(X2)	0.572	0.126	20.708	0.000	1.772	(1.385, 2.267)	
	是否为特殊人群(X3)	0.591	0.126	21.934	0.000	1.805	(1.410, 2.312)	
	人群类别(X4)	X4sub:成年患者			7.954	0.005		
		X4sub(1):儿童及青少年	1.294	0.296	19.145	0.000	3.646	(2.043, 6.509)
		X4sub(2):老年患者	1.200	0.405	8.785	0.003	3.319	(1.501, 7.337)
		X4sub(3):孕妇	-1.288	0.568	5.141	0.023	0.276	(0.091, 0.84)
	X4sub(4):肝功能损害患者	-2.651	0.616	18.548	0.000	0.071	(0.021, 0.236)	
	X4sub(5):肾功能损害患者	-1.089	0.541	4.054	0.044	0.337	(0.117, 0.972)	
心脏器官疾病(Y8)	年龄段(X2)	1.142	0.195	34.406	0.000	3.133	(2.139, 4.588)	
	是否超剂量(X8)	0.699	0.227	9.440	0.002	2.011	(1.288, 3.142)	

持续时间超28 d的患者风险最高。这可能是因为头孢噻肟属时间依赖性抗生素^[8],血药浓度维持在最低抑菌浓度以上时,即使加大剂量也不能再继续提高其抗菌效果,且单次给药超剂量的情况下其ADR发生率也会明显升高^[9]。因此,在非治疗需要的情况下,临床不宜在特殊人群中超剂量、长时间持续使用注射用头孢噻肟钠。

临床不合理用药及皮试情况:特殊人群中2.11%(27例)的超适应证用药主要包括用于头痛、颈椎病、脑梗死、短暂性脑缺血、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)等无抗菌药用药指征疾病的治疗,0.31%(4例)的禁忌证用药主要为皮试阳性或既往有其他头孢菌素类、青霉素类药物过敏史,本应禁用注射用头孢噻肟钠,但患者仍使用该药治疗。回归分析结果表明,临床不合理用药是皮肤及皮下组织类疾病的独立危险因素,且临床不合理用药这一影响因素对两组患者皮肤及皮下组织类疾病的影响相似。结合皮试情况分析,特殊人群中近9成患者给药前未进行皮试,进行皮试的患者中皮试阳性者占比3.44%,且其中有1.80%的皮肤试验阳性事件被报告为ADR。回归分析结果进一步表明,与未皮试或皮试阴性的患者比较,皮试阳性患者发生皮肤及皮下组织类疾病、免疫系统疾病的风险更高。根据《β内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021年版)》^[10]中的指导意见,通常不推荐在使用头孢菌素类前常规进行皮试,但既往有明确的青霉素或头孢菌素I型(速发型)过敏史及药品说明书中规定需进行皮试的情况除外。根据该指导原则,既往有过敏史的患者,使用本品前需进行皮试。而对于过敏史不详的患者,由于该类药物使用过程中易产生过敏反应等ADR,从安全角度也可考虑进行皮试。因此,在使用注射用头孢噻肟钠前,应详细了解对患者的过敏史,如患者是否对本品或其他药物过敏,是否为过敏体质等^[11],必要时进行皮试,从而达到降低累及免疫系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病等SOC的ADR发生风险。

3.2 防范建议

开具注射用头孢噻肟钠的处方前,应询问患者既往过敏史和ADR史。尤其是具有头孢菌素类、青霉素类药物过敏史的患者应禁用此药,过敏体质患者也应慎用并在用药过程中加强安全性监测。发生局部超敏反应后如患者不耐受,可考虑先给予抗组胺药物治疗,再根据局部反应情况逐渐停用抗组胺药物;如发生严重的全身性超敏反应或可能危及生命的过敏性休克,则应立即停药,给予抗组胺药、肾上腺皮质激素等抗过敏药物治疗^[12],并及时对症处理其他症状,直至患者全身性超敏反应或过敏性休克症状缓解或痊愈,并在后续治疗过程中避免再次使用该药物。

头孢噻肟钠为时间依赖性抗菌药物而非浓度依赖

性抗菌药物,在非必要的情况下,超剂量、超疗程长时间持续给药及盲目地联合用药,不仅不能进一步增强疗效,还可能引发ADR,甚至是严重ADR^[13]。因此,临床使用该药时应遵循药品说明书推荐的用法用量、输注速率和适宜疗程给药,避免有配伍禁忌或盲目的联合用药。如确系病情需要,必须使用多药联合治疗时,应尽量冲管,切忌有配伍禁忌的药物同管输注。

对于儿童与青少年患者、老年患者、妊娠期妇女、肝功能损害患者、肾功能损害患者等特殊人群,临床使用注射用头孢噻肟钠时,建议制订个体化给药方案,并在用药过程中对这些特殊人群患者予以重点监护,从而尽可能地规避患者的用药风险,切实保障特殊人群患者的用药安全性^[14]。

参考文献

- [1] 张柏娥,戴伟锋,付丽,等. HPLC法测定人血浆中头孢噻肟钠浓度及药动学研究[J]. 广东药科大学学报,2021,37(6):14-18.
- [2] 郝影霞. 头孢菌素类抗菌药物临床应用安全性的研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2012,12(2):187-189.
- [3] 李鹤梅,石民彦. 利用数据挖掘技术分析东莞市2008年至2011年抗菌药物不良反应监测报告[J]. 中国药业,2014,23(12):88-91.
- [4] 赵赞,张东梅,姜旻,等. 头孢噻肟所致药品不良反应文献分析[J]. 中国药业,2021,30(6):89-91.
- [5] 谢勇涛,马丽敏. 2019年某市人民医院头孢菌素类抗菌药物的不良反应及影响因素[J]. 医药论坛杂志,2022,43(16):94-97.
- [6] 祝丙华,赵强,张蓉,等. 2011-2016年老年病医院鲍氏不动杆菌耐药率与抗菌药物使用强度相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(18):2740-2743.
- [7] 张渊,赵志英,钱漪. 头孢噻肟在输液中与6种注射剂配伍的稳定性研究[J]. 中国药学杂志,1997,32(1):25-27.
- [8] 朱玉华,许静,汪鑫. 103例药品不良反应监测报告的回顾性分析[J]. 中国现代药物应用,2008,2(22):21-23.
- [9] 冯艳霜,徐彦贵,高仲阳. 我院96例第三代头孢菌素注射应用中的不安全因素分析[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(1):75-76.
- [10] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委办公厅关于印发β内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021年版)的通知[A/OL]. (2021-04-13)[2023-06-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202104/a33f49b8c4b5421c85a5649a28a0fce2.shtml>.
- [11] 李国军,赵莹,姜天华,等. 头孢噻肟钠所致过敏反应文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志,2014,20(1):59.
- [12] 张紫薇,骆兵,葛卫红,等. EAACI与WAO严重过敏反应指南药物急救管理解读及证据分析[J]. 医药导报,2021,40(11):1511-1516.
- [13] BABU TA, SHARMILA V. Cefotaxime-induced near-fatal anaphylaxis in a neonate: A case report and review of literature[J]. Indian J Pharmacol, 2011, 43(5):611-612.
- [14] 全雪花. 浅析特殊人群的用药安全问题[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(1):28-29.

(收稿日期:2023-07-18;修回日期:2024-03-16)