

· 药物警戒与安全用药 ·

13 458 例头孢菌素类药物不良反应报告分析

栗啸阳¹ 郭代红¹ 刘思源¹ 杨鸿溢² 姚聃¹

(1. 解放军总医院临床药学中心 北京 100853; 2. 重庆医科大学药学院)

摘要 目的:了解头孢菌素类药物相关药品不良反应(ADR)的发生特点,为临床提供参考。**方法:**采用回顾性分析的方法,调取解放军药品不良反应报告数据库中头孢菌素类药物 ADR 自发报告,对患者的年龄、性别、怀疑药品、累及系统/器官损害、临床表现、关联性评价及转归情况等进行分析。**结果:**研究共纳入 2009~2018 年头孢菌素类的 ADR 报告 13 458 例,其中严重 ADR 842 例,新的严重的 ADR 43 例。男女比例为 1.23:1。一般 ADR 和严重 ADR 患者平均年龄差异无统计学意义($P>0.05$);老年人群(≥ 65 岁)严重 ADR 的占比高于其他年龄段($P<0.001$)。涉及药品种排序前 3 位依次为头孢哌酮(16.27%)、头孢曲松(12.94%)、头孢唑肟(10.44%)。其中头孢哌酮主要是含酶抑制剂复合制剂。累及系统/器官最多见的分别是皮肤及其附件损害(52.11%)、全身性损害(11.67%)、胃肠道系统损害(11.11%)。严重报告 842 例则以过敏反应(13.52%)、肝功能异常(10.41%)、血小板减少(6.94%)最为多见。9.92% 用药前皮试阴性。**结论:**头孢菌素类药物相关 ADR 可累及多个系统/器官,严重时危及生命,用药前详询患者过敏史,即使行皮试阴性用药后仍应关注患者反应,出现 ADR 后及时识别并予以处理。

关键词 头孢菌素类药物;药品不良反应;报告;用药安全

中图分类号:R978.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)03-0166-05

Analysis of 13 458 Adverse Drug Reactions Reports of Cephalosporins

Li Xiaoyang¹, Guo Daihong¹, Liu Siyuan¹, Yang Hongyi², Yao Chong¹

1. Department of Pharmaceutical Care, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. School of Pharmacy, Chongqing Medical University

ABSTRACT Objective: To understand the characteristics of adverse drug reactions related to cephalosporins and provide reference for clinical practice. **Methods:** Using the method of retrospective analysis, the spontaneous adverse drug reactions reports of cephalosporins in the adverse drug reactions database of PLA were collected, and the age, gender, suspected drugs, system/organ damage, clinical manifestations, correlation evaluation and outcome of patients were analyzed. **Results:** A total of 13 458 adverse drug reactions reports of cephalosporins from 2009 to 2018 were included in the study, 842 cases with severe ADR and 43 new cases, with the ratio of male to female being 1.23:1. There was no significant difference in average age of general ADR patients and severe ADR patients ($P>0.05$); the proportion of severe ADR in the elderly (≥ 65 years old) was higher than that in other age groups ($P<0.001$). The first three kinds of drugs were cefoperazone (16.27%), ceftriaxone (12.94%) and cefuroxime (10.44%). Among them, cefoperazone was mainly a compound preparation containing enzyme inhibitors. The most common system/organ involved were skin and its accessories (52.11%), systemic damage (11.67%), gastrointestinal system damage (11.11%). In 842 serious cases, allergic reaction (13.52%), abnormal liver function (10.41%) and thrombocytopenia (6.94%) were the most common. 9.92% of them were negative in skin test. **Conclusion:** The ADR related to cephalosporins involved multiple systems/organs, which may be life-threatening in severe cases. The patient's allergy history shall be inquired carefully before medication. Even if the skin test is negative, the patient's reactions shall be paid attention.

KEY WORDS Cephalosporins; Adverse drug reactions; Report; Medication safety

头孢菌素类药物具备抗菌谱广、杀菌力强、半衰期长和生物利用度高等优势,因而在临床上被广泛应用^[1,2],但与其相关的药品不良反应(adverse drug

reactions, ADR) 报告例数也随之升高,严重者直接影响到患者临床诊治过程^[3]。原国家食品药品监督管理总局发布的《药品不良反应监测年度报告》

基金项目:2017 年军事医学创新工程重点项目(编号:17CXZ010)

通讯作者:郭代红 Tel:(010)66939673 E-mail: guodh301@163.com

显示,2015~2017年抗感染药物相关的ADR及严重ADR报告数量排名,头孢菌素类连续3年都处于首位。国内姜芳宁^[4]对该类药物不良反应报告分析显示过敏反应最常见,头孢曲松引发ADR最多;崔冬梅等^[5]研究显示皮肤及其附件损害最常见,头孢曲松引发ADR最多。但以上研究样本量较小,亟需开展基于大样本的头孢菌素类ADR发生情况的相关研究。本研究回顾性分析了解放军药品不良反应报告数据库中13458例头孢菌素类药物ADR自发报告,了解ADR发生特点,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取2009~2018年解放军药品不良反应报告数据库中所有头孢菌素类药物相关的16258例ADR报告,并进行筛选。纳入标准:①第一怀疑药品为头孢菌素类药物;②药品名称、ADR名称、性别、ADR发生时间、ADR转归等相关信息清晰明确;③关联性评价为肯定、很可能或可能。排除标准:中心评价结果为可能无关、无法评价、重复报告。

1.2 数据处理

依据《新编药理学》第17版、《中华人民共和国药典临床用药须知》2010年版和《药品不良反应术语使用指南》,对药品名称、类别和ADR名称进行规范化整理。ADR严重程度分级参照《药品不良反应报告和监测管理办法》第六十三条。同一品种药品不同厂家、不同剂型的计为1个品种;当同一报告累及多个系统/器官、涉及多种临床表现时,分别计算例次。

1.3 统计分析

应用Excel 2016、SPSS 24.0等软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料用频数(构成比)表示,比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

根据纳入与排除标准,研究最终纳入13458例

ADR报告,来自152家医疗机构;其中严重报告842例,占6.27%(新的严重的43例,占0.32%),见表1、图1。6313例(46.91%)用药目的为抗感染治疗;上报部门情况为内科4291例(其中儿科1749例)、外科3847例(其中骨科1111例)、急诊科1202例、其他科室4118例(其中药学相关科室2432例)。男7432例,女6026例,性别比例为1.23:1;各年龄段男性均多于女性。各年龄段人群分布情况见表2。一般ADR和严重ADR患者的平均年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);老年人群(≥ 65 岁)严重ADR的占比高于其他年龄段($P < 0.001$)。

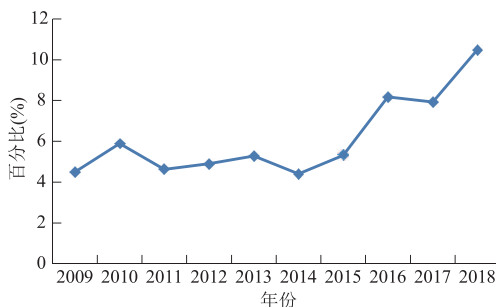


图1 严重ADR报告占比情况

表2 患者年龄分布[n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	所有ADR	严重ADR	一般ADR
平均年龄(岁)	42.02±25.67	48.41±26.65	41.59±25.54
年龄分布(岁)			
≤18	2806	133(4.74)	2673(95.26)
19~64	7784	458(5.88)	7326(94.12)
≥65	2868	251(8.74 ^a)	2617(91.25)
合计	13458	842(6.27)	12616(93.73)

注:与其他年龄段严重ADR的占比比较,^a $P < 0.001$ 。

2.2 ADR涉及药品分布

13458例ADR报告共涉及38种头孢菌素类药物,其中含酶抑制药复合制剂有6种,头孢哌酮与头孢曲松各有2种(舒巴坦、他唑巴坦),头孢噻肟与头孢他啶各有1种。见表3。引起ADR例数排序前5位的药品分别为头孢哌酮(2189例,其中原研药1180例;头孢哌酮/舒巴坦1511例)、头孢曲松(1742例,其中原研药680例)、头孢呋辛(1405例,其中原研药940例)、头孢替安(815例)、头孢唑林(743例)。842例严重ADR例数排序前5位的药品分别为头孢哌酮(264例,其中原研药191例;含

表1 ADR报告基本情况(n)

报告性质	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	合计
一般的	810	952	1148	1233	1396	1465	1420	1200	1376	1271	12271
新的—般的	16	23	25	26	37	30	41	46	41	60	345
严重的	37	58	54	61	74	63	77	106	117	152	799
新的严重的	2	3	3	4	6	6	5	5	5	4	43
合计	865	1036	1230	1324	1513	1564	1543	1357	1539	1487	13458

酶抑制药 262 例, 头孢哌酮/舒巴坦 213 例)、头孢曲松(135 例, 其中原研药 72 例; 含酶抑制药 31 例); 头孢呋辛(53 例, 其中原研药 34 例)、头孢他啶(40 例, 含酶抑制药 7 例)、头孢美唑(38 例)。头孢哌酮、头孢曲松与头孢他啶均属于第三代头孢菌素类药物, 三者共占严重 ADR 例数的 52. 13%。

表 3 13 458 例 ADR 的药物品种分布

药品名称	例数	构成比 (%)	药品名称	例数	构成比 (%)
头孢哌酮*	2189(2162)	16. 27	头孢吡肟	113	0. 84
头孢曲松*	1742(448)	12. 94	头孢克肟	84	0. 62
头孢呋辛	1405	10. 44	头孢克洛	78	0. 58
头孢替安	815	6. 06	头孢拉定	66	0. 49
头孢唑林	743	5. 52	头孢丙烯	63	0. 47
头孢噻肟*	733(294)	5. 47	头孢噻利	41	0. 30
头孢美唑	702	5. 22	氟氧头孢	26	0. 19
头孢硫脒	625	4. 64	头孢西酮	24	0. 18
头孢西丁	588	4. 37	头孢氨苄	20	0. 15
头孢他啶*	541(82)	4. 02	头孢泊肟	19	0. 14
头孢甲肟	484	3. 60	头孢羟氨苄	17	0. 13
头孢米诺	402	2. 99	头孢尼西	14	0. 10
头孢唑肟	386	2. 87	头孢呋肟	12	0. 09
头孢地嗪	372	2. 76	头孢特仑新戊酯	9	0. 07
拉氧头孢	355	2. 64	头孢他美酯	8	0. 06
头孢孟多	322	2. 39	头孢匹罗	4	0. 03
头孢替唑	164	1. 22	头孢托仑匹酯	3	0. 02
头孢匹胺	161	1. 20	头孢噻啶	1	0. 01
头孢地尼	126	0. 94	头孢噻吩	1	0. 01

注: * 表示包括含酶抑制药复合制剂, 括号内为复合制剂的例数。

2. 3 ADR 分类及主要临床表现

13 458 例 ADR 报告累及系统/器官损害共 15 361 例次, 见表 4。最多见皮肤及其附件损害(52. 11%), 主要表现为皮疹、瘙痒、红斑疹、荨麻疹等; 其次为全身性损害(11. 67%), 主要表现为疼痛、寒战、发热、过敏样反应等; 再次为胃肠系统损害(11. 11%), 主要表现包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。严重 ADR 报告中排名前 10 位 ADR 表现见表 5。

表 4 ADR 累及的系统/器官分布

累及系统/器官	例次	构成比 (%)
皮肤及其附件损害	8004	52. 11
全身性损害	1792	11. 67
胃肠系统损害	1706	11. 11
血管, 出血及凝血障碍	676	4. 40
神经系统损害	648	4. 22
肝胆系统损害	473	3. 08
心血管损害	469	3. 05
呼吸系统损害	372	2. 42
用药部位损害	305	1. 99
血液系统损害	286	1. 86
免疫异常及感染	192	1. 25
精神损害	137	0. 89
尿路损害	127	0. 83
视觉损害	93	0. 61
肌肉骨骼损害	31	0. 20
听觉, 前庭及特殊感官损害	23	0. 15
代谢及营养障碍	20	0. 13
肿瘤	4	0. 03
生殖系统损害	3	0. 02

表 5 842 例严重报告中排名前 10 位 ADR 表现及主要涉及药物

序号	ADR 表现 (n, %)	主要涉及药物(例次)
1	过敏性休克 (152, 13. 52%)	头孢哌酮* (32 [32]), 头孢曲松* (25 [8]), 头孢呋辛(15), 头孢唑林(12), 头孢美唑(11)
2	肝功能异常 (117, 10. 41%)	头孢哌酮* (39 [39]), 头孢曲松* (21 [5]), 头孢呋辛(12), 头孢他啶*(8 [3]), 头孢米诺(5)
3	过敏样反应 (78, 6. 94%)	头孢哌酮* (20 [20]), 头孢曲松* (14 [5]), 头孢噻肟(5), 头孢美唑(5), 头孢他啶(4)
4	血小板减少 (56, 4. 98%)	头孢哌酮* (29 [29]), 头孢他啶(6), 头孢噻肟*(5 [4]), 头孢曲松(4), 头孢美唑(3)
5	皮疹 (51, 4. 54%)	头孢哌酮* (13 [12]), 头孢曲松* (6 [1]), 头孢呋辛(8), 头孢唑肟(5), 头孢替安(4)
6	白细胞减少 (47, 4. 18%)	头孢哌酮* (13 [12]), 头孢曲松* (8 [1]), 头孢唑肟(6), 头孢甲肟(3), 头孢米诺(2)
7	凝血功能障碍 (41, 3. 65%)	头孢哌酮* (35 [35]), 拉氧头孢(3), 头孢曲松*(2 [1]), 头孢噻肟*(1 [1])
8	腹泻 (31, 2. 76%)	头孢哌酮* (13 [13]), 头孢曲松* (7 [2]), 拉氧头孢(4), 头孢米诺(2), 头孢呋辛(1)
9	瘙痒 (25, 2. 22%)	头孢哌酮* (4 [4]), 头孢唑肟(4), 头孢呋辛(3), 头孢曲松*(2 [1]), 头孢他啶(2)
10	血尿 (25, 2. 22%)	头孢哌酮* (7 [7]), 头孢美唑(5), 头孢呋辛(3), 头孢拉定(2), 头孢米诺(1)

注: * 表示包括含酶抑制药复合制剂, 方括号内为复合制剂的例数。

2. 4 给药途径和发生时间

13 458 例 ADR 报告中, 给药途径最多见静脉给药(94. 76%), 余为口服给药(3. 48%)、肌肉注射(0. 77%)、皮内注射(0. 99%); 严重 ADR 报告中, 静脉给药占 95. 72%。ADR 发生时间在 1 h 内的均过半, 见表 6。1 335 例(9. 92%) 报告中提及用药前行皮试结果阴性。

表 6 ADR 发生时间分布 [n(%)]

发生时间	所有 ADR (n=13458)	严重 ADR (n=842)	一般 ADR (n=12616)
≤1h	7048(52. 37)	454(53. 92)	6 594(52. 27)
1h~1d	2776(20. 63)	167(19. 83)	2 609(20. 68)
1~3d	1714(12. 73)	101(19. 83)	1 613(12. 79)
3~7d	1346(10. 00)	79(11. 99)	1 267(10. 04)
7~15d	525(3. 90)	31(3. 68)	494(3. 92)
15d~1个月	44(0. 33)	9(1. 07)	35(0. 28)
>1个月	5(0. 04)	1(0. 12)	4(0. 03)

2. 5 ADR 关联性评价和转归

13 458 例 ADR 报告中, 关联性评价多为“很可能”, 转归多为痊愈和好转, 见表 7。有 3 例患者转归结果为死亡, 分别由头孢哌酮/舒巴坦、头孢曲松/他唑巴坦、头孢西丁引起, 发生 ADR 均为过敏性休克, 关联性评价均为可能。头孢哌酮/舒巴坦无用药前皮试信息, 其他两例用药前皮试阴性。

表7 ADR 关联性评价和转归[n(%)]

项目	分类	所有 ADR (n=13458)	严重 ADR (n=842)	一般 ADR (n=12616)
关联性评价	肯定	261(1.94)	4(0.48)	257(2.04)
	很可能	8 810(65.46)	377(44.77)	8 433(66.84)
	可能	4 387(32.60)	461(54.75)	3 926(31.12)
转归	痊愈	7 734(57.47)	336(39.90)	7 398(58.64)
	好转	5 310(39.46)	443(52.61)	4 867(38.58)
	未好转	411(3.05)	60(7.13)	351(2.78)
	死亡	3(0.02)	3(0.36)	0(0)

3 讨论

3.1 患者的年龄和性别

一般 ADR、严重 ADR 患者的平均年龄差异无统计学意义($P>0.05$),但年龄组间比较,老年人群的严重 ADR 占比显著高于其他年龄段($P<0.001$),其他年龄段差异无统计学意义。老年患者脏器功能衰退,容易导致药物蓄积,且常多病而导致多药联用,均为发生 ADR 的易感因素,提示用药中应加强对老年患者的用药监护,减少严重 ADR 的发生^[6]。报告中,男女比为 1.23 : 1,各年龄组间男性均多于女性,与范铭^[7]报道的结果一致。而预防用药构成比达 53.09%,也在提示应强化选药用药的规范性。

3.2 涉及的药物品种

13 458 例 ADR 涉及药物排序前 3 位的是头孢哌酮、头孢曲松、头孢呋辛,严重 ADR 组与之相同。头孢哌酮与头孢曲松均为第三代头孢菌素,在 2016 年、2017 年《药品不良反应监测年度报告》抗感染药物引起严重 ADR 中也都位列前 3 名,且曾在第 14、21 期《药品不良反应信息通报》分别通报了头孢曲松致严重过敏反应、头孢哌酮致全身性损害、呼吸系统损害,成为较受关注的重点监测品种;同时也与国内临床较多选用、市场用药人群基数较大有关^[8]。而随之带来的耐药率增加,又使得含酶抑制药复合制剂应用愈加广泛^[9],本研究所有报告中含酶抑制药品种 2 986 例(22.19%),且全部为第三代头孢菌素的复合制剂,尤以头孢哌酮为最多。提示临床仍需正确定位第三代头孢菌素,临床选药应严格遵循《抗菌药物临床应用指导原则》。

3.3 ADR 相关特点分析

本研究中头孢菌素类药物相关 ADR 累及系统/器官最多的,分别为皮肤及其附件损害、全身性损害、胃肠系统损害,而严重 ADR 报告的 ADR 临床表现主要为过敏性休克、肝功能异常、过敏样反应、血小板减少,与文献报道的研究结果基本一致^[10,11]。严重 ADR 中的 53.92% 发生在用药 1 h 内,可能与

过敏性休克、过敏样反应的 ADR 临床表现占比较高有关,因为过敏样反应、过敏性休克症状发展迅速,严重者危及生命,一旦出现需立即采取急救措施^[12]。对于该类药物是否皮试,各个医疗机构有不同处理措施,《中国药典临床用药须知》、《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版)均未明确规定使用头孢类前必须做皮试试,但指出有头孢类及青霉素过敏史患者禁用头孢菌素,用药前必须详细询问患者过敏史。研究中有 1 335 例(9.92%)报告提及用药前皮试阴性,而 3 例过敏性休克死亡病例中有两例用药前皮试为阴性,提示临床使用头孢菌素类药物时,即使皮试阴性也不可掉以轻心。引起血小板减少、凝血功能障碍的药物以头孢哌酮为最多,且以含酶抑制药复合制剂为主,与相关报道一致^[13,14],因其结构中含有 N-甲基硫化四氮唑侧链,导致与维生素 K 竞争性结合,从而干扰维生素 K 的合成^[15]。临床使用头孢哌酮相关制剂时,应严格掌握适应证,避免不合理使用,减少严重 ADR 的发生。

综上,头孢菌素类药物临床应用广泛,且常经验性选用,难免存在过度使用现象,为其可能的不合理使用埋下了隐患^[16]。应持续加强对高风险因素患者的警戒意识、对头孢菌素类药物安全性的认知,并严格遵循《抗菌药物临床应用指导原则》。

参 考 文 献

- Mitropoulos IF, Rotschafer JC, Rodvold KA. Adverse events associated with the use of oral cephalosporins/cephems[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 57(3):67-76
- 吴建国. 头孢菌素类抗菌药物临床应用分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018(44):21-22
- 梁计林. 抗菌药物不良反应 458 例调查[J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(12):1844-1845
- 姜芳宁. 183 例头孢菌素类不良反应报告分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2014, 14(4):364-367
- 崔冬梅,牛娜. 402 例头孢菌素类抗生素不良反应报告分析[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(12):61-63
- 朱曼,郭代红,凡超,等. 军队医院 22605 例抗感染药物药品不良反应/事件报告分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2015, 12(5):284-288
- 范铭. 头孢菌素类药物不良反应文献分析[J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(2):119-123
- 孟现民,沈银忠,张永信. 第三代头孢菌素临床应用的定位[C]. 上海:第十四届全国感染药学术会议论文汇编, 2012:212-220
- 蔡文辉,张文莉,付英梅,等. β -内酰胺酶抑制剂研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2013, 38(11):805-809

- 10 柴林青,赵向东. 536 例头孢菌素类抗生素不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒,2006,3(2):81-84
- 11 马辉,耿凤英,杨月明. 头孢菌素类药物严重不良反应回顾性分析[J]. 医药导报,2011,30(3):391-392
- 12 Park HK ,Kang MG ,Yang MS ,et al. Epidemiology of drug-induced anaphylaxis in a tertiary hospital in Korea[J]. Allergology International, 2017,66(4):557-562
- 13 石姗平,吴雪,农杰昌,等. 头孢哌酮/舒巴坦致凝血功能异常的影响因素分析[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(9):578-580,590
- 14 赵粟裕,郭代红,徐元杰,等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少的主动监测系统应用与评价[J]. 药物流行病学杂志,2016,25(1):1-3
- 15 庞立峰. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常 1 例[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(5):62-63
- 16 邹秀芬,吴如成. 抗菌药物不合理使用导致药物不良反应发生的相关分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(32):107-108

(2019-11-06 收稿 2019-12-31 修回)