

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.003

· 论 著 ·

基于中国医院药物警戒系统评价儿童应用头孢唑肟的安全性

农莉, 莫凯, 梁颖娥, 秦艳娥, 蓝晓步 (南宁市第一人民医院, 南宁 530022)

[摘要]目的:借助中国医院药物警戒系统(CHPS)的真实世界数据,评价某院儿童使用头孢唑肟的安全性,并分析头孢唑肟相关药物不良反应(ADR)发生情况及影响因素。方法:基于CHPS平台,对我院2018年2月至2020年4月使用头孢唑肟的住院患儿进行单中心回顾性主动监测,药师对系统监测病例进行评定,获得头孢唑肟 ADR 发生率,并对 ADR 影响因素进行分析。结果:系统共回顾性监测了2948例使用头孢唑肟的患儿,31例出现 ADR,ADR 发生率为1.09%。多因素 logistic 回归分析显示,头孢唑肟联合氟氯西林、单次用药剂量是儿童使用头孢唑肟发生 ADR 的独立影响因素。结论:头孢唑肟在儿童用药中发生 ADR 并不少见。减少与氟氯西林联合用药、根据说明书推荐剂量用药有助于降低临床用药风险,CHPS 系统的应用对今后进行大样本真实世界用药评价具有重要意义。

[关键词]中国医院药物警戒系统;药物不良反应;头孢唑肟;儿童

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)03-0010-04

Study on the Safety Evaluation of Ceftizoxime in Children Based on China Hospital Pharmacovigilance System

Nong Li, Mo Kai, Liang Ying'e, Qin Yan'e, Lan Xiaobu (The First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, China)

[Abstract] **Objective:** Drawing on the real-world data from the China Hospital Pharmacovigilance System (CHPS), to evaluate the safety of ceftizoxime used in children of a hospital, and analyze the occurrence of ceftizoxime-related adverse drug reaction (ADR) and its influencing factors. **Methods:** Based on the CHPS platform, single-center retrospective active monitoring was carried out on the hospitalized children who had ceftizoxime for injection from February 2018 to April 2020. The system monitoring cases were evaluated by double pharmacists, the incidence of ceftizoxime ADR was obtained, and its influencing factors were analyzed. **Results:** Totally 2,948 children who used ceftizoxime were monitored retrospectively, and 31 cases of ADR occurred, with an incidence of 1.09%. Multivariate logistic regression analysis showed that the combination of ceftizoxime and flucloxacillin and a single dose were independent influencing factors of ADR in children using ceftizoxime. **Conclusion:** The incidence of ADR in children with ceftizoxime is not a rare range. Reducing the combined use of flucloxacillin and adjusting the single dose according to the weight of the child will help reduce the clinical risk of medication. The application of the CHPS platform is of great significance for future large-sample real-world medication evaluation.

[Keywords] China Hospital Pharmacovigilance System; adverse drug reaction; ceftizoxime; children

我国儿童最常见的呼吸系统疾病是儿童社区获得性肺炎,该疾病也是导致5岁以下儿童死亡的主要原因之一。头孢唑肟属于第三代头孢菌素,具广谱抗菌作用,抗菌活性强,对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶(包括青霉素酶和头孢菌素酶)稳定,对各种链球菌高度敏感,故广泛应用于儿科患者中。然而,近年来头孢唑肟在临床的使用不断增加,药物不良反应(ADR)也随之增多。国家药品不良反应监测中心2018年发布的《药品不良反应监测年度报告》提到,14岁以下儿童的ADR报告占9.8%,涉及ADR的药品中,抗感染药物中头孢菌素类药物报告数量居首位。由于我国目前缺乏专门的儿童抗菌药物使用的监测网络,本文旨在借助中国医院药物警戒系统(CHPS)的真实世界数据,针对我院儿科使用量较大且不良反应上报较多的头

孢唑肟开展回顾性监测并进行安全性评价,探索CHPS用于药品上市后安全性评价的实际应用功能,为今后临床药物真实世界研究及建立儿童用药监测系统提供数据和技术支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源

CHPS是由国家ADR中心牵头研发的集辅助报告、主动监测和信息服务等功能于一体的系统。CHPS 2018年在我院正式上线,基于CHPS平台及医院信息系统(HIS),通过智能搜索与主动监测功能,我院ADR报告效率和质量均有提高,同时降低ADR漏报率。2020年CHPS还增加了药物评价功能,有利于对上市后药品进行安全性评价。选择我院2018年2月至2020年4月所

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题,编号 Z20201130。

作者简介:农莉(1990.06-),女(壮族),硕士,主管药师,主要从事药品不良反应及治疗药物监测工作,E-mail: 261779574@qq.com。

通讯作者:蓝晓步(1978.01-),男(壮族),博士,主任药师,主要从事医院药事管理工作,E-mail: 564573699@qq.com。

有使用头孢唑肟的住院患儿的资料,回顾性分析头孢唑肟不良反应发生率及影响因素。本研究已通过该院伦理委员会审批同意。

1.2 方法

1.2.1 病例筛选方法 使用 CHPS 中药物评价系统模块构建符合入选标准的评价方案,以获取住院患儿资料,如性别、年龄、身高、体质量、单次用药剂量、用药情况等。纳入标准:(1)有明确感染性疾病诊断的 18 岁以下住院患儿;(2)入院后具有完整的病历记录、实验室检验结果和临床治疗资料;(3)既往无严重心、肝、肺、肾和血液系统器质性疾病;(4)住院期间使用头孢唑肟。排除标准:(1)一般情况、诊断信息、医嘱记录、病程记录信息资料不完整或不连续;(2)因医疗费用或其他原因自动出院。

1.2.2 评价及分析方法 由 2 名研究者分析评估 CHPS 筛查出的病例,结合患儿病历信息、合并用药情况等结果,根据药品不良反应关联性评价原则进行评估,评价结果为“可能”“很可能”“肯定”的病例为阳性病例,所有阳性病例列为阳性病例组。对照组根据成组设计原则,在 CHPS 筛查出未发生 ADR 的病例中,按照 1:4 的比例随机抽取,先将导出病例使用 Excel 随机排序,再应用 SPSS 软件进行等比例进行抽样,列为对照组。

1.2.3 相关因素筛选 从参考文献[1-4]获知,患者性别、年龄、原患疾病、过敏史、剂量、中药注射剂、合并用药、是否超说明书用药是影响 ADR 发生的常见危险因素(根据参考文献,合并用药是发生不良反应的常见危险因素之一,该院使用头孢唑肟期间常联合使用氟氯西林,因此将其作为危险因素考察),故筛选以上因素对头孢唑肟相关不良反应进行分析。

1.2.4 统计学方法 应用 Excel 2013 软件对数据进行汇总和整理,应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料如果满足正态分布则采用 t 检验,若不满足则采用秩和检验(Mann-Whitney U 检验);计数资料比较采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析相关影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 用药人群概况

监测期间,共有 2 948 例患儿使用头孢唑肟,用药人群主要疾病为细菌性肺炎、迁延性支气管肺炎。经系统筛选及人工评价确定头孢唑肟相关 ADR 共 31 例,头孢唑肟致 ADR 发生率为 1.05%。ADR 主要表现为皮疹、呕吐、胸闷、腹泻,出现 ADR 的病例均为单次用药,症状发生在用药过程的有 4 例,有 16 例发生首次用药 24~72 h 内,有 11 例为长期用药(用药时间>7 d),出现症状时间距首次用药时间为 5 d。

2.2 头孢唑肟相关 ADR 发生情况

31 例阳性病例均无其他药物过敏史。30 例出现头孢唑肟相关 ADR 均为说明书已知 ADR,分别为皮疹/瘙痒 28 例、腹泻 1 例、呕吐 1 例;1 例出现胸闷,为头孢唑肟相关的新的、一般 ADR。皮疹是最常见的症状(90.32%)。极个别患儿皮疹伴瘙痒,皮疹累及部位多见于全身、颜面部或四肢。对阳性病例的原患疾病进行分类发现,支气管肺炎比例较高。

2.3 两组患儿一般资料比较

阳性病例组男 14 例,女 17 例,年龄(4.11 ± 3.28)岁;对照组男 78 例,女 42 例,年龄(3.06 ± 2.76)岁。将发生 ADR 作为因变量,把可能影响 ADR 发生的因素(如性别、年龄、体质量等)作为协变量进行单因素分析,结果发现两组患儿年龄、体质量、身高方面比较差异无统计学意义。性别、联合使用氟氯西林、联合中药注射剂、单次用药剂量方面比较差异有统计学意义(P 均<0.05),见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

因素	对照组	病例组	χ^2 或 Z	P
例数	120	31		
身高/cm	89.87±26.76	98.0±26.41	-	>0.05
年龄/岁	2.17(0.67~4.42)	3.21(1.75~5.36)	-1.60	>0.05
体质量/kg	12.5(8.0~19.0)	13.0(9.8~17.9)	-1.19	>0.05
性别(男/女)/例	78/42	14/17	4.073	<0.05
联合氟氯西林(有/无)/例	24/96	19/12	4.750	<0.05
联合中药注射剂(有/无)/例	6/114	7/24	4.518	<0.05
单次用药剂量/g	0.75(0.45~1.00)	1.00(0.50~1.00)	-2.40	<0.05

2.4 头孢唑肟相关 ADR 的多因素 logistic 回归分析

头孢唑肟联合氟氯西林及头孢唑肟单次用药剂量是头孢唑肟在治疗儿童细菌性肺炎过程中出现 ADR 的独立影响因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 头孢唑肟相关 ADR 多因素 logistic 分析

影响因素	β	SE	Wals	df	P	OR	95% CI
性别							
男	0.729	0.412	3.126	1	>0.05	2.073	0.924~4.651
女	0					1	
联合氟氯西林							
有	0.897	0.454	3.911	1	<0.05	2.453	1.008~5.97
无	0					1	
联合中药							
有	1.338	0.682	3.845	1	>0.05	3.810	1.001~14.505
无	0					1	
单次用药剂量	-1.343	0.606	4.911	1	<0.05	0.261	0.080~0.856
常量	0.585	0.832	0.494	1	>0.05	1.795	

3 讨论

3.1 头孢唑肟相关 ADR 发生率分析

本研究发现,某院 2018~2020 年儿童应用头孢唑肟的 ADR 发生率为 1.05%,属少见不良反应,女性出现 ADR 的概率稍高于男性,比例为 1.21:1。出现 ADR 的时间主要集中在用药后 3 d,有一小部分患儿发生 ADR 在用药 5 d 后,出现这类情况很有可能与儿童存在个体差异、器官发育及皮肤敏感性差异有关。发生 ADR 的

患儿年龄为(4.11±3.28)岁,与张苏琳等^[5]研究相符,可见该年龄段儿童多处于生长发育期,各器官功能尚未发育成熟,故而 ADR 发生的风险较高。据当前使用头孢唑肟出现 ADR 的数据,较严重的 ADR 主要以变态反应为主,其次是血液系统(如白细胞减少)、神经系统不良反应。而国内外研究^[6-20]均有使用头孢唑肟钠出现溶血性贫血的报道。本研究发现我院儿童应用头孢唑肟出现 ADR 表现以皮肤系统反应为主,个别出现胸闷,属新的一般不良反应。广西属于红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的高发地区,尽管本研究未发现溶血性贫血发生,但临床医师应关注本土儿童的特殊性,警惕此种不良反应的发生。

3.2 头孢唑肟相关 ADR 的影响因素分析

头孢唑肟无 6 个月以下儿童的用法用量数据,临床经验用药往往根据患儿体质量及体表面积估算用药剂量,因此将身高、体质量列为单因素考察。Logistic 回归分析显示,单次给药剂量是头孢唑肟出现 ADR 的第二影响因素,这可能与儿童各器官、免疫功能尚未发育完善有关。本次多因素 logistic 回归分析还显示,头孢唑肟联合使用氟氯西林是出现 ADR 的危险因素之一。临床出现头孢唑肟联合用氟氯西林的情况,主要考虑肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、葡萄球菌等是儿童呼吸道感染的常见致病菌。根据氟氯西林的抗菌谱优势在于对产青霉素酶的葡萄球菌属、化脓性链球菌、肺炎链球菌等球菌有较好的杀菌活性,对肠道阴性杆菌、铜绿假单胞菌、厌氧脆弱拟杆菌无效。而头孢唑肟的抗菌活性在对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌上表现出较强的杀菌作用,对流感嗜血杆菌、淋病奈瑟球菌和部分厌氧菌亦具有良好抗菌作用,因此两者联合使用,各取优势抗菌谱,可有效覆盖儿童细菌性肺炎可能出现的病原菌。儿童属于特殊用药人群,不能被认为是缩小版成人,且既往用药史不复杂,能单一药物可有效治疗的感染则不需要联合用药。联合用药不仅会增加肝肾代谢药物的负担,还会增加 ADR 发生和细菌产生耐药的风险^[21]。因此,临床制定经验性抗感染方案需从多方面(如患者的症状、体征、实验室检查或放射、超声等影像学结果)综合考虑,有指征地使用抗菌药物,尽量单一用药,必要时再联合用药。

3.3 本研究的创新与不足

CHPS 是由国家 ADR 中心牵头研发的集辅助报告、主动监测和信息服务等功能于一体的系统。2018 年我院正式上线 CHPS,通过智能搜索与主动监测功能,我院 ADR 报告效率和质量均有提高,同时降低 ADR 漏报率。考虑到许多药物在上市初期可能缺乏一定的研究和证据,尤其是儿童用药,例如本研究中的头孢唑肟钠说明书提示 6 个月以下小儿使用本品的安全性和有效性尚未确定。本研究创新之处在于利用 CHPS 主动监测和信息智能抓取的优势,设计我院头孢唑肟应用于儿童的安

全性评价方案,筛选头孢唑肟相关的 ADR 病例,对筛选的病例进行评估,验证评价方法筛选出病例的阳性检出率高。根据药品说明书中出现的 ADR,再次修订评价方案以扩大筛选病例范围,以便全面监控头孢唑肟在儿童使用时所有可能出现的 ADR。通过该模式可推广至某些说明书不良反应等信息尚未明确的药物,实现药品安全、有效、经济的上市后再评价。不足之处在于 CHPS 与 HIS 连接,临床如未及时记录 ADR 的发生,系统则无法抓取数据,导致其他 ADR 可能会遗漏,加上本次研究只是单中心回顾性研究,样本量较少,有一定的局限性,需要采集多医疗中心的临床真实数据做进一步研究。

综上所述,基于 CHPS 开展主动回溯监测真实世界中用药人群的医疗数据,可以获得研究药物上市后更全面的安全性信息,充分体现出 CHPS 进行大样本真实世界用药评价的优势,可以促进药品生产企业修订说明书缺少或尚未明确的信息,促进我国药品不良反应监测与评价工作发展,为搭建儿童用药监测网络提供技术支撑。

参考文献:

- [1] 陈榕. 2013-2018 年某儿童医院 67 例新的、严重药品不良反应报告分析[J]. 儿科药理学杂志, 2022, 28(2): 23-26.
- [2] 钟文, 王梅, 吴晶, 等. 中药注射剂儿童临床应用的安全性研究[J]. 西北药理学杂志, 2021, 36(4): 678-681.
- [3] 刘畅, 林慧君, 申红霞, 等. 某三甲儿童医院住院患者静脉用药不良反应的回顾性分析[J/OL]. 中国药物警戒. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.R.20210202.1130.032.html>.
- [4] 邵新娟, 马洪凤, 李君, 等. 762 例 3 岁及以下儿童药品不良反应分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(4): 242-246.
- [5] 张苏琳, 吴莉. 118 例头孢唑肟钠注射液严重不良反应/事件报告分析[J]. 中国处方药, 2018, 16(6): 42-43.
- [6] 赵巍巍. 头孢唑肟钠致儿童溶血性贫血 1 例[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(4): 117-118.
- [7] 陈浩. 对头孢唑肟钠致 3 例溶血的分析[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(5): 391-392.
- [8] 彭苗苗, 葛卫红. 头孢唑肟致药物性溶血性贫血突发呼吸骤停 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(6): 684-686.
- [9] 解燕, 杜姗, 朱永坤. 头孢菌素致儿童溶血性贫血病例的文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(11): 787-791.
- [10] 李扬, 倪斌, 郑艳辉, 等. 头孢唑肟、头孢哌酮致自身免疫性溶血性贫血及急性肾损伤 1 例[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(14): 132-133.
- [11] 冒长青, 沈卫华. 头孢唑肟致溶血性贫血两例报道[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(36): 167-168.
- [12] 吴芳. 我院 24 例头孢唑肟钠药物不良反应分析[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(26): 3815-3816.
- [13] 赵婷, 张敏, 于丽红, 等. 注射用头孢唑肟钠致中性粒细胞缺乏 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(9): 109-110.
- [14] 沈黎, 王诚, 江翊国, 等. 头孢唑肟致 Stevens-Johnson 综合征一例[J]. 天津医药, 2018, 46(10): 1087-1089.
- [15] 刘书红, 李连春, 曹宇. 注射用头孢唑肟钠致过敏性紫癜 1 例[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(7): 443-444.
- [16] 刘书红, 李连春, 罗恩兰, 等. 我院注射用头孢唑肟钠致 7 例不良反应分析[J]. 北方药学, 2018, 15(7): 189.

- [17] 陈秋琴, 杜贯涛, 龚金红. 头孢唑肟钠致幼儿溶血性贫血二例报告[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(6): 145-146.
- [18] 王海东, 陶莎, 孙增先. 头孢唑肟致溶血性贫血 1 例[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(2): 121-122.
- [19] 张万智, 刘青. 头孢唑肟致急性溶血性贫血 2 例的赔偿思考[J]. 中国药事, 2013, 27(2): 229-231.
- [20] BEEK E J, LEE S, KIM S, et al. A case of immune hemolytic anemia induced by ceftizoxime and cefobactam (sulbactam/cefoperazone) [J]. Korean J Lab Med, 2009, 29: 578-584.
- [21] 宋颖, 贾艳艳, 刘美佑, 等. 儿童药物不良反应系统回顾[C]//全国医院药学(药学服务与实践)学术会议论文集. 2013: 218-220.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2022-01-20 修回日期:2022-04-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.004

• 论著 •

基于加权 TOPSIS 法对儿科美罗培南的利用评价

尹存林, 张亚明, 黄磊 (南京大学医学院附属盐城第一人民医院, 江苏盐城 224005)

[摘要]目的:探讨儿科美罗培南使用评价体系,为儿科美罗培南合理应用提供参考。方法:构建儿科美罗培南药物利用评价(DUE)标准,采用加权逼近理想解排序(TOPSIS)法对2020年10月至2021年3月我院儿科使用美罗培南的患儿临床资料进行评价。结果:共纳入130例合格病例,根据其相对接近程度 C_i 值进行划分, $C_i \geq 0.8$ 的合理病例38例(29.23%), $0.6 \leq C_i < 0.8$ 的基本合理病例60例(46.15%), $C_i < 0.6$ 的不合理病例32例(24.62%)。结论:采用加权 TOPSIS 法评估儿科美罗培南的合理应用是切实可行的,我院美罗培南的应用仍存在问题,应加强管理,促进美罗培南在儿科患者中的合理应用。

[关键词]加权 TOPSIS 法;美罗培南;儿童

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)03-0013-05

Drug Use Evaluation of Meropenem Used in Pediatrics Based on Weighted TOPSIS Method

Yin Cunlin, Zhang Yaming, Huang Lei (Yancheng First Hospital, Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Jiangsu Yancheng 224005, China)

[Abstract]Objective: To discuss the evaluation system of pediatric meropenem to provide reference for its rational use in pediatrics. Methods: The standards of pediatric meropenem drug use evaluation (DUE) were constructed, and the weighted TOPSIS method was used to evaluate pediatric patients who used meropenem in the pediatrics department of our hospital from October 2020 to March 2021. Results: A total of 130 eligible cases were collected. According to their relative closeness to the optimal solution, 38 cases (29.23%) were reasonable with $C_i \geq 0.8$, 60 cases (46.15%) were basically reasonable with $0.6 \leq C_i < 0.8$, and 32 cases (24.62%) were unreasonable with $C_i < 0.6$. Conclusion: It is reasonable and feasible to use weighted TOPSIS method to evaluate meropenem in pediatrics. There are still some problems in the use of meropenem in our hospital, so we should strengthen the management and urge it to the optimal solution.

[Keywords]weighted TOPSIS method; meropenem; children

抗生素的滥用不断加速“后抗生素时代”的到来,面对日益严峻的细菌耐药问题,正确合理地使用抗生素显得尤为重要^[1]。由于儿童独特的生理病理构造,能够使用的抗生素较有限,美罗培南在儿科细菌感染中的地位至关重要^[2],几乎可认为是儿童重症感染的最后一道防线,科学合理地应用美罗培南关乎全球儿童的健康发展。加权逼近理想解排序(TOPSIS)法是一种常用的多目标决策分析方法,被广泛应用于卫生事业评价中,凸显了各评价指标的重要性^[3-4]。本研究结合儿科临床特点,制定适用于儿科的美罗培南评价细则,对儿科美罗培南的使用进行点评,点评结果采用加权 TOPSIS 法进

行分析,为儿科美罗培南合理应用提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

利用医院信息系统(HIS)抽取盐城市第一人民医院2020年10月至2021年3月应用美罗培南的患儿临床资料,共收集130例合格病例。纳入标准:(1)年龄 ≤ 14 岁,应用美罗培南;(2)临床资料完整;(3)住院时间 > 3 d。

1.2 评价方法

1.2.1 美罗培南合理用药评价细则 参照药品说明

作者简介:尹存林(1988.08-),男,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 514881639@qq.com。

通讯作者:黄磊(1991.07-),男,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 825585002@qq.com。