

头孢哌酮钠他唑巴坦钠ADR分析与预测模型构建

刘幸, 刘向芳, 陈洁, 陈永刚, 孙辉, 杨敏, 刘媛* (昆明市第三人民医院药学部, 昆明 650041)

摘要 目的: 分析注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠在昆明市医疗机构中使用的安全性, 探索其发生药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的影响因素, 以及因素之间的相关性, 构建其发生ADR的预测模型, 为本品在临床合理应用提供参考。方法: 提取2015年1月-2020年6月期间, 昆明市ADR报告监测数据库中注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠ADR报告242份作为观察组, 同期使用注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠未发生ADR的250份病例作为对照组, 收集2组患者的临床资料, 采用多因素logistic回归分析发生ADR的相关因素, 根据结果拟合构建发生ADR的预测模型; 由受试者工作特征(ROC)曲线评价预测模型的效能。结果: 统计学计算结果显示, 年龄与原患疾病的例次呈正相关关系(Kendall's tau-b=0.490, $P<0.01$); 用药时间与住院时间呈负相关关系($r=-0.244$, $P<0.05$); 多因素logistic回归分析结果显示: 老年人、肝肾功能损伤患者、用药时间在(11~15)d是头孢哌酮钠他唑巴坦钠发生ADR的相关因素, 其预测模型为 $\text{Logit}(P)=1.642+1.543 \times \text{老年人}+1.356 \times \text{肝肾功能损伤}+1.835 \times \text{用药天数}(11\sim 15)$, 该模型ROC曲线下面积为0.829, 预测模型的灵敏度为90.7%, 特异度为73.7%。结论: 老年人、肝肾功能损伤、用药时间是头孢哌酮钠他唑巴坦钠发生ADR的相关因素。

关键词: 注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠; 药品不良反应; 预测模型

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)07-0776-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.07.008

Model Construction of the Analysis and Prediction of Adverse Drug Reactions of Cefoperazone Sodium and Tazobactam Sodium

Liu Xing, Liu Xiangfang, Chen Jie, Chen Yonggang, Sun Hui, Yang Min, Liu Yuan* (Pharmacy Department, Kunming Third People's Hospital, Kunming 650041, China)

Abstract Objective: To analyze the safety of cefoperazone sodium and tazobactam sodium for injection in Kunming medical institutions and to explore the influencing factors of adverse drug reaction (ADR) and the correlation between the factors. To construct the prediction model of adverse reactions and provide references for the rational application of cefoperazone sodium and tazobactam sodium in clinical practice. **Methods:** From January, 2015 to June, 2020, 242 ADR reports of cefoperazone sodium and tazobactam sodium for injection in Kunming ADR monitoring database were extracted as the observation group, and 250 cases without adverse reactions of cefoperazone sodium and tazobactam sodium for injection during the same period were selected as the control group. The clinical data of the two groups were collected. Multivariate logistic regression was

基金项目: 昆明市卫生科技项目(编号 2020-16-01-001、2021-16-01-0010), 昆明市卫生科技人才培养项目“千”工程(编号 2020-SW[后备]-60)

作者简介: 刘幸, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0871) 63518815; E-mail: 254914514@qq.com

通信作者: 刘媛; 研究方向: 药理学; Tel: (0871) 63548629; E-mail: ly869163966@163.com

used to analyze the related factors of adverse reactions, and the prediction model of adverse reactions was established according to the results. The effectiveness of the prediction model was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Correlation analysis showed that there was a positive correlation between age and the number of primary diseases (Kendall's tau-b = 0.490, $P < 0.01$). There was a negative correlation between medication time and hospitalization time ($r = -0.244$, $P < 0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that elderly patients with liver and kidney function injury and medication time (11-15 days) were related factors of adverse reactions of cefoperazone sodium and tazobactam sodium. The prediction model was $\text{logit}(P) = 1.642 + 1.543 \times \text{seniors} + 1.356 \times \text{liver and kidney function injury} + 1.835 \times \text{medication days (11-15)}$. The area under ROC curve of the model was 0.829. The sensitivity and specificity were 90.7% and 73.7%, respectively. **Conclusion:** Seniors, liver and kidney dysfunction and medication time 11~15 days are the related factors of adverse reactions of cefoperazone sodium and tazobactam sodium.

Keywords: cefoperazone sodium and tazobactam sodium for injection; adverse drug reactions; prediction models

注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠是三代头孢菌素头孢哌酮和 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦组成的复方制剂,具有广谱抗菌活性,主要用于下呼吸道感染、泌尿生殖系统感染、腹腔和盆腔感染以及重症皮肤和软组织感染等^[1-2]。随着头孢哌酮钠他唑巴坦钠在临床中的广泛使用,其所导致的ADR事件也逐渐增多^[3]。有研究显示,头孢哌酮钠他唑巴坦钠ADR风险因素主要有年龄、既往史、原患疾病和用药时间等^[4]。为探究头孢哌酮钠他唑巴坦钠的风险因素之间是否具有相关性,为一致性评价工作提供更多的安全性评价数据,拟检索昆明市药品ADR报告监测数据库中的上报案例,通过对相关信息进行整理,寻找其影响因素的发生规律,并对因素进行相关性分析,构建预测模型,为后期临床合理安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索昆明市ADR报告监测数据库,提取2015年1月-2020年6月上报的头孢哌酮钠他唑巴坦钠ADR报告242份,作为观察组;抽取同期昆明市第三人民医院使用头孢哌酮钠他唑巴坦钠未发生ADR的住院患者250例,作为对照组,整理2组患者的相关信息。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,利用Excel 2016软件对

2组患者的年龄、性别、身体质量指数(BMI)、原患疾病、用药原因、用药时间、住院时间、累及系统-器官及主要临床表现、ADR结果和分级程度、给药剂量及频次等进行统计分析,结合相关文献报道,分析ADR发生的影响因素。通过相关性分析对影响因素进行统计,连续变量使用Pearson相关系数分析,有序变量使用Kendall's tau-b相关系数分析,检验水准 α 值取双侧0.05,取值范围在 $[-1,+1]$,相关系数越接近0,表示相关关系越弱;越接近-1或+1,表示相关关系越强。单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用二分类logistic回归分析,根据结果拟合构建发生ADR的预测模型,通过受试者工作特征(ROC)曲线评价预测模型的效能。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的性别和年龄分布

242份ADR报告中男性患者98例,占40.50%;女性患者144例,占59.50%。性别比(男/女)为1:1.47。见表1。年龄分布情况显示,最小年龄者为12岁,最大年龄者为90岁,其中65岁以上的老年患者居多,平均年龄为 (61.07 ± 22.16) 岁,平均身体质量指数(BMI)为 $(21.33 \pm 3.99) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

表1 头孢哌酮钠他唑巴坦钠 ADR 报告患者的性别与年龄分布

年龄 /y	男 /n	女 /n	总例数 /n	构成比 /%
5 ~ 14	4	8	12	4.96
15 ~ 44	24	27	51	21.07
45 ~ 64	28	18	46	19.01
≥ 65	42	91	133	54.96
合计	98	144	242	100.00

2.2 原患疾病与用药原因

242份ADR报告中原患疾病主要包括慢性阻塞性肺疾病伴急性下呼吸道感染、心功能不全、肝损伤、高血压等。见表2。用药原因包括下呼吸系统感染219例，占比90.48%；腹腔感染23例，占比9.52%。年龄与原患疾病例次的相关性分析显示，两者呈正相关关系（Kendall's tau-b=0.490， $P < 0.01$ ）。

2.3 ADR累及系统和临床表现

根据《WHO ADR术语集》对ADR名称和累及系统-器官进行归类，主要累及皮肤和附件、消化系统、呼吸系统等。见表3。原患疾病例次与ADR临床表现例次的相关性分析显示，两者之间相关性弱（Kendall's tau-b=0.011， $P > 0.05$ ）；年龄与ADR临床表现例次的相关性分析显示，两者之间相关性弱（Kendall's tau-b=0.154， $P > 0.05$ ）。

表2 头孢哌酮钠他唑巴坦钠 ADR 报告患者的原患疾病

序号	原患疾病	例次 /n	构成比 /%
1	慢性阻塞性肺疾病伴急性下呼吸道感染	218	26.98
2	心功能不全	120	14.85
3	肝损伤	86	10.65
4	高血压	81	10.03
5	糖尿病	57	7.05
6	腰椎退行性病变	51	6.31
7	肺结核	46	5.69
8	肾损伤	46	5.69
9	脑膜炎	40	4.95
10	前列腺增生	29	3.59
11	腹腔感染	23	2.85
12	胃炎	11	1.36
合计		808	100.00

注：因原患疾病均合并多个，因此原患疾病的总例次超过总例数。

表3 头孢哌酮钠他唑巴坦钠 ADR 报告累及系统 - 器官分布及临床表现

累及系统 - 器官	临床表现 / 例次	合计 / n	构成比 / %
皮肤及附件损害	瘙痒 (161)、红斑疹 (5)、局部肿胀 (34)、皮肤发红 (40)、口唇发绀 (36)	276	56.21
血液系统损害	凝血功能障碍 (22)、白细胞减少 (6)	28	5.70
呼吸系统损害	呼吸困难 (55)	55	11.20
全身性损害	发热 (34)、畏寒 (18)	52	10.59
消化系统损害	恶心 (40)、呕吐 (40)	80	16.29
合计		491	100.00

注：因 ADR 累及系统 - 器官的临床表现可包含多个，因此临床表现的总例次超过总例数。

2.4 ADR结果及分级程度

242份ADR报告中的患者经停药或者对症治疗后，有218例好转，占比90.08%，24例痊愈，占比9.92%。分级程度均为一般。

2.5 给药剂量及频次

头孢哌酮钠他唑巴坦钠给药剂量及频次 (2 g, bid) 有149例，占比61.57%；(2.25 g, bid) 有46例，占比19.01%；(3 g, bid) 有34例，占比14.05%；(1.5 g, tid) 有8例，占比3.31%；(2.25 g, qd) 有5例，占比2.06%，均未超说明书规定剂量用药。

2.6 患者的用药时间和住院时间

184例患者用药时间在5 d以内，占比76.03%；

住院时间在16 d以上的有121例，占比50.00%。见表4。242例患者的平均用药天数为 (3.36 ± 3.46) d，平均住院天数为 (19.11 ± 12.28) d。用药时间与住院时间呈负相关关系 ($r = -0.244$, $P < 0.05$)。

2.7 头孢哌酮钠他唑巴坦钠ADR的单因素分析

观察组的女性患者人数高于对照组，2组患者的年龄分层、原患疾病分层和用药时间分层差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2组患者的婚姻状况、BMI、给药日剂量分层、住院天数分层差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表5。

表4 头孢哌酮钠他唑巴坦钠 ADR 报告患者的用药时间和住院时间

天数 / d	用药时间 / 例数 (n)	构成比 / %	住院时间 / 例数 (n)	构成比 / %
1 ~ 5	184	76.03	11	4.55
6 ~ 10	41	16.94	29	11.98
11 ~ 15	17	7.02	81	33.47
≥ 16	-	-	121	50.00
合计	242	100.00	242	100.00

2.8 头孢哌酮钠他唑巴坦钠ADR的多因素分析

将表5中差异有统计学意义的变量纳入多因素logistic回归模型分析，结果显示：老年人 (年龄 ≥ 65岁)、肝肾功能损伤患者、用药时

间 (11~15) d为头孢哌酮钠他唑巴坦钠发生ADR的相关因素，OR (95%CI) 分别为0.235 (0.067~0.749)、3.819 (1.071~9.344)、0.158 (0.047~0.532)。见表6。

表5 头孢哌酮钠他唑巴坦钠 ADR 的单因素分析

研究因素	观察组 (n=242)	对照组 (n=250)	χ^2/t	P
性别				
男	98	131		
女	144	119	7.004	0.008
婚姻状况				
已婚	218	230		
未婚	24	20	0.555	0.456
BMI (kg · m ⁻²)	21.33 ± 3.99	22.51 ± 3.78	1.352	0.147
年龄 / 岁				
5 ~ 14	12	1		
15 ~ 44	51	66		
45 ~ 64	46	62		
≥ 65	133	121	14.042	0.003
原患疾病 / 例次				
感染性疾病	242	250		
心脑血管疾病	258	203		
肝肾功能损伤	132	93		
其他	176	199	12.327	0.006
给药日剂量				
2.25 g/Qd	5	3		
2.25 g/Bid+2 g/Bid+1.5 g/Tid	203	197		
2.25 g/Tid+3 g/Bid	34	50	3.509	0.173
用药时间 / 天				
1 ~ 5	184	84		
6 ~ 10	42	86		
11 ~ 15	16	68		
≥ 16	-	12	96.524	0.000
住院时间 / 天				
1 ~ 5	11	12		
6 ~ 10	29	31		
11 ~ 15	81	105		
≥ 16	121	102	4.697	0.195

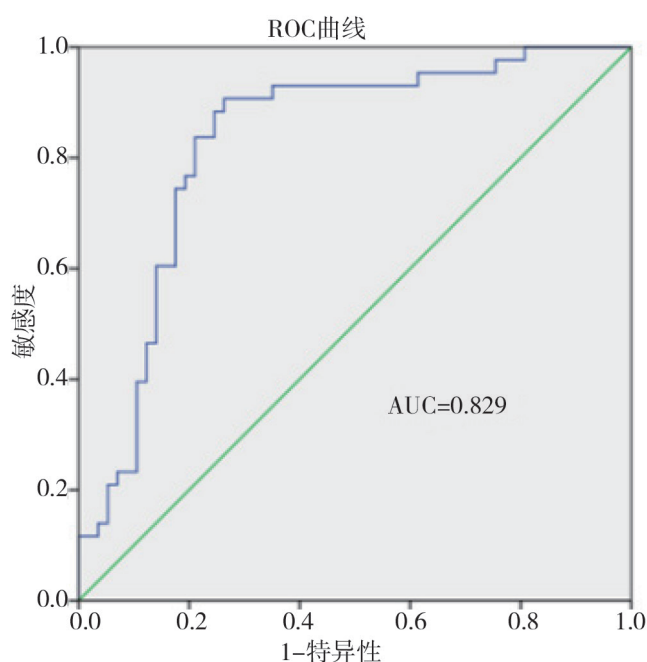
表6 头孢哌酮钠他唑巴坦钠 ADR 的多因素分析

变量	B	S.E	OR	95% CI	Wald X^2	P
常数	1.642	0.717	4.220	-	4.152	0.032
年龄 / 岁						
5 ~ 14	-	-	1.000	-	4.246	-
15 ~ 44	0.843	1.746	0.197	0.041~0.658	9.279	0.156
45 ~ 64	0.741	0.693	2.164	0.563~7.248	1.381	0.056
≥ 65	1.632	0.491	0.235	0.067~0.749	6.327	0.014
原患疾病 / 例次						
感染性疾病	-	-	1.000	-	5.548	-
心脑血管疾病	2.177	1.144	7.897	1.013~21.708	3.597	0.074
肝肾功能损伤	1.356	0.652	3.819	1.071~9.344	4.359	0.036
其他	1.856	1.162	6.223	0.970~30.746	3.201	0.182
用药时间 / 天						
1 ~ 5	-	-	1.000	-	6.177	-
6 ~ 10	2.465	1.327	1.310	0.388~3.845	3.046	0.144
11 ~ 15	1.835	0.516	0.158	0.047~0.532	7.185	0.012
≥ 16	2.664	1.372	1.547	0.585~3.546	4.301	0.065

2.9 头孢哌酮钠他唑巴坦钠ADR的预测模型和效能评估

根据多因素logistic回归模型分析结果,患者使用头孢哌酮钠他唑巴坦钠发生ADR的预测模型:
 $\text{Logit}(P) = 1.642 + 1.543 \times \text{老年人} + 1.356 \times \text{肝肾功能}$

损伤+1.835 × 用药天数(11~15),其中P为发生ADR的概率。ROC曲线分析显示:AUC为0.829(95%CI: 0.744~0.913, $P < 0.001$),截断点设置为 $P=0.644$ 时,预测模型的灵敏度和特异度分别为90.7%和73.7%。见图1。



注：AUC 为受试者工作特征曲线下面积

图1 使用头孢哌酮钠他唑巴坦钠发生ADR预测模型的效能评估

3 讨论

3.1 ADR与年龄、性别的关系

从242例ADR的报告中显示，女性患者的比例高于男性患者，且老年患者居多。其原因可能是慢性阻塞性肺疾病和心功能不全患者居多，分别占比26.95%和14.89%，这两类疾病在老年患者中常见，可能与用药机会有关。头孢哌酮的药物动力学变化与肝功能损害程度有关，他唑巴坦的药物动力学变化与肾功能减退程度有关，从而易引发ADR的发生^[5]。

3.2 ADR与原患疾病和用药原因的关系

242例患者中主要以下呼吸系统感染为主，占比90.48%，符合头孢哌酮钠他唑巴坦钠的适应症^[6]。这类患者通常免疫功能低下，有抗生素暴露史，同时受多种疾病侵袭等因素，可增加致病菌的耐药性，有使用 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂的条件^[7]。下呼吸道感染常见的肺炎克雷伯菌，肺炎克雷伯菌的耐药率与抗菌药物的使用强度有关^[8]。因此，过度使用 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂不仅会增加致病菌的耐药率，同时可能增加其ADR的发生率。原患疾病中慢性阻塞性肺疾病伴下呼吸道感染例次占比最高（26.95%），心脑血管疾病包括

心功能不全、高血压、糖尿病均占比较高，共占比31.91%，这些可能与老年患者居多有关。老年患者在使用头孢哌酮钠他唑巴坦钠时，应尽可能减少与呼吸系统、消化系统药物的联合使用，避免药物之间的配伍禁忌^[9]。

3.3 ADR的临床表现及原因分析

由表3可见，头孢哌酮钠他唑巴坦钠所致ADR累及系统-器官以皮肤及附件损害为主，其次为消化系统损害，与相关报道一致^[10-12]。相关性分析结果显示，ADR的临床表现例次与原患疾病例次以及年龄均呈弱相关，说明临床表现的例次不因原患疾病例次的增加和年龄的增长而增多，即ADR的临床表现具有个体特异性。因此，使用时应酌情调整药物配伍比例，以减少ADR的发生^[13]。

3.4 ADR与用法用量的关系

242份ADR报告均未出现超剂量或超频次用药的情况。说明因药物体内蓄积引发ADR的可能性小。对于严重肾功能损伤的患者，肌酐清除率 $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时，他唑巴坦的剂量不应超过 $0.5 \text{ g} \cdot 12 \text{ h}^{-1}$ ^[14]。药物的使用应当正确参照说明书中的规定剂量，避免因剂量过大引起ADR的发生。该药物pH为3.5~6.5时比较稳定，配制要求是先用

氯化钠注射液或灭菌注射用水适量5~10 mL溶解后,再加入5%葡萄糖注射液或者0.9%氯化钠注射液150~250 mL静脉滴注使用,在室温条件下放置1 h质量均是稳定的^[14-15]。

3.5 ADR与用药时间和住院时间的关系

表4显示,用药时间在5 d以内占比76.03%,住院时间超过16 d占比50%,二者之间呈负相关,说明用药短期内发生的ADR,可能导致住院时间延长,与相关研究结果一致^[16]。用药时间(11~15) d作为头孢哌酮钠他唑巴坦钠发生ADR的独立危险因素,也说明了该药物在使用的过程中,仍需长期观察ADR的可能性。

3.6 小结

针对头孢哌酮钠他唑巴坦钠所致ADR,为保证临床合理用药,应加强ADR的预防。在临床使用中应注意严格掌握药物适应症及禁忌症,按照说明书推荐的用法用量使用,同时注意药物之间的配伍禁忌。其次,针对特殊人群,如老年人、肝肾功能不全者,应谨慎使用该药物,注意用量准确,提高用药安全性。此外,还需特别注意配制溶剂的选择、配伍情况及储存温度等。临床在使用该药物治疗过程中,及时观察患者出现的ADR,合理调整用药,为获得满意的治疗效果提供帮助。

参考文献:

- [1] 李丹凤,朱健萍. HPLC测定注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠中的有关物质[J]. 华西药理学杂志, 2016, 31(6): 660-662.
- [2] 张扣兴,唐英春,毕筱刚,等. 头孢哌酮钠/他唑巴坦钠体外抗菌活性和影响因素[J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 17(3): 195-198.
- [3] 魏建民. 头孢哌酮/他唑巴坦致不良反应的特点及预防[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2018, 6(29): 137-140.
- [4] 金晶,李青,冷光. 头孢哌酮/他唑巴坦不良反应风险因素分析[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(6):

346-349.

- [5] 刘宪军,付娜. 109例头孢哌酮钠舒巴坦钠不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(6): 355-357.
- [6] 黄碰. 头孢哌酮/他唑巴坦治疗具有耐药危险因素的下呼吸道感染的临床疗效[J]. 临床合理用药, 2019, 12(9C): 21-22.
- [7] 胡新春,邓超英. 呼吸内科抗菌药物的临床应用与分析研究[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(21): 1617-1619.
- [8] 陈菲,王璐,王静. 肺炎克雷伯菌耐药与抗菌药物使用强度现况及其关联分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(8): 1091-1096.
- [9] 程英,段菲,权晨. 注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠配伍禁忌临床分析[J]. 中国药业, 2019, 28(3): 73-75.
- [10] 栗啸阳,郭代红,刘思源,等. 13458例头孢菌素类药品不良反应报告分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(3): 166-169.
- [11] 张士洋,程军,陈志武. 350例头孢菌素类抗生素不良反应报告分析[J]. 安徽医药, 2011, 15(4): 516-518.
- [12] 钟雪,刘田,冯婉玉. 他唑巴坦致过敏反应案例报道及文献复习[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(14): 1784-1788.
- [13] 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.
- [14] 马亚松,李敏,贾玉捷,等. 注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠与输液配伍稳定性研究[J]. 化工管理, 2020, 4: 95-96.
- [15] 李亚玲,陈洪燕,李俊. 头孢哌酮-他唑巴坦与其他临床常用药物配伍禁忌文献分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(2): 119-123.
- [16] 金晶,李青,冷光. 山西省头孢哌酮钠他唑巴坦钠不良反应报告分析[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(10): 1159-1161.

(收稿日期 2021年2月23日 编辑 肖妍)