

## 31 684例次头孢哌酮钠/舒巴坦钠致严重过敏反应发生情况及影响因素

栗啸阳<sup>1</sup>, 郭代红<sup>1\*</sup>, 刘思源<sup>1</sup>, 杨鸿溢<sup>2</sup>, 姚肿<sup>1</sup>

1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心 药剂科, 北京 100853; 2. 重庆医科大学 药学院, 重庆 400016

**【摘要】目的** 利用大样本的真实世界数据, 分析头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应发生情况及其影响因素。**方法** 借助“医疗机构药品不良事件(adverse drug events, ADE)主动监测与智能评估警示系统”(ADE-ASAS)回顾性自动监测解放军总医院2013年7月至2018年6月使用注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠的住院患者, 双人评价系统报警病例, 获得头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应的发生率与特征, 并进行影响因素分析。**结果** 31 684例次用药患者发生严重过敏反应28例, 发生率为0.88%。多因素Logistic回归分析显示, 过敏史( $OR=4.861$ , 95% $CI$ : 1.883~12.546)、风湿免疫疾病( $OR=4.611$ , 95% $CI$ : 1.753~12.127)为头孢哌酮钠/舒巴坦钠致严重过敏反应的影响因素。**结论** 头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应发生率属罕见范围。详询患者过敏史、既往史有助于降低临床用药风险。

**【关键词】** 头孢哌酮钠/舒巴坦钠; 药品不良反应; 自动监测; 严重过敏反应; 药品不良事件主动监测与智能评估警示系统

【中图分类号】R978.1

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2021)01-0054-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.012

## Incidence and influencing factors of severe allergic reactions in 31 684 cases of cefoperazone / sulbactam sodium

LI Xiao-yang<sup>1</sup>, GUO Dai-hong<sup>1\*</sup>, LIU Si-yuan<sup>1</sup>, YANG Hong-yi<sup>2</sup>, YAO Chong<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Medical Security Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**【Abstract】Objective** The occurrence and influencing factors of severe allergic reactions related to cefoperazone/sulbactam sodium were analyzed by using large sample of the real world data. **Methods** With the help of "the adverse drug events active surveillance and assessment system(ADE-ASAS) in medical institutions", the inpatients used cefoperazone/sulbactam sodium for injection in the General Hospital from July 2013 to June 2018 were retrospectively. The alarm cases were evaluated by double person system, and the incidence and occurrence characteristics of serious allergic reactions related to cefoperazone / sulbactam sodium were obtained, and the influencing factors were analyzed. **Results** Totally 28 cases of severe allergic reaction occurred in 31684 cases, the incidence rate was 0.88 %. Multivariate logistic regression analysis showed that allergic history ( $OR=4.861$ , 95%  $CI$ : 1.883-12.546) and rheumatic immune disease ( $OR=4.611$ , 95%  $CI$ : 1.753-12.127) was the influencing factor of severe allergic reaction induced by cefoperazone/ sulbactam sodium. **Conclusion** The incidence of severe allergic reactions related to cefoperazone/sulbactam sodium is rare. Detailed inquiry of allergy history and past history could help to reduce the risk of clinical medication.

**【Key words】** cefoperazone/sulbactam sodium; adverse drug reaction; automatic surveillance; severe anaphylaxis; ADE-ASAS

基金项目: 2017年军事医学创新工程重点项目(17CXZ010)

\*通信作者: 郭代红, E-mail: guodh301@163.com

头孢哌酮钠/舒巴坦钠具有疗效显著、广谱及低毒等优势,因而在临床上广泛应用,但其药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)报道也日益增多<sup>[1-2]</sup>。国家药品监督管理局(National Medical Products Administration,NMPA)公布的《2018年药品不良反应监测年度报告》<sup>[3]</sup>显示,抗感染药物中头孢菌素类药物报告数量居首位,抗感染药物严重报告累及器官系统主要是皮肤及其附件损害和全身性损害。严重过敏反应是指机体在接触过敏原后突发的、严重的、可危及生命的全身性过敏反应<sup>[4]</sup>。其症状轻重不同,一般在接触过敏原后数分钟到数小时内发生,并可累及心血管、呼吸、神经、消化系统及皮肤黏膜组织<sup>[5]</sup>。本研究拟借助医疗机构药品不良事件主动监测与智能评估警示系统(the adverse drug events active surveillance and assessment system,ADE-ASAS)<sup>[6]</sup>回顾性分析解放军总医院(以下简称我院)2013年7月至2018年6月使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠的住院患者电子医疗信息,旨在获取大样本用药人群中该药物相关严重过敏反应的发生规律及特点,为临床合理使用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

采用真实世界研究方法(real-world study,RWS),利用ADE-ASAS回顾性自动监测2013年7月至2018年6月我院使用注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠(辉瑞制药,规格:1.5 g,商品名:舒普深)的所有住院患者电子信息。

### 1.2 方法

**1.2.1 病例筛选方法** 使用ADE-ASAS中基于决策树法的过敏性休克模块<sup>[7]</sup>进行事件配置器设置,不设置排除条件。双人评价系统报警病例。

**1.2.2 阳性病例筛选及判定** ADE-ASAS自动监测筛查出的报警病例,由2名研究者分别独立逐一进行因果关联性评价,评价为严重过敏反应者即为阳性病例。严重过敏反应的判断标准依照《严重过敏反应急救指南》<sup>[8]</sup>推荐意见中的诊断标准,用药后出现以下任一情况诊断为严重过敏反应:①皮肤和(或)黏膜系统症状及呼吸系统症状和血压下降或其相关的终末

器官功能障碍中任一系统症状;②皮肤黏膜组织症状、呼吸系统症状、血压下降或终末器官功能受累、持续的胃肠系统4种症状中2项及以上症状;③婴儿与儿童收缩压低于相应年龄的正常值或比基础值下降>30%,成人收缩压低于90 mm Hg(1 mmHg=0.133 kPa)或比基础值下降>30%。严重过敏反应的分级参照该指南中的分级标准,分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级,以患者出现的最严重症状为准。当评价结果不一致时,通过共同讨论解决,最终确定阳性病例。同一患者停止用药48 h以上再次使用,记为2个例次。

**1.2.3 抽样与分组方法** 将所有严重过敏反应阳性病例纳入病例组。根据阳性病例数,按照1:4的比例随机抽取使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠未发生严重过敏反应的病例资料组成对照组。

### 1.3 统计分析方法

利用Microsoft Excel 2013对数据进行整理;利用SPSS 24.0统计学软件进行统计学分析。计量资料,若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 $\chi^2$ 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 系统自动监测及人工评价结果

在监测时间段内,使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠的住院患者28 117例、共计31 684例次。患者平均年龄( $62.3\pm 22.4$ )岁,其中男性20 419例次,女性11 265例次;系统报警病例152例次,经人工评价确定为头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应28例,计算得到ADE-ASAS系统报警阳性率18.42%,头孢哌酮钠/舒巴坦钠致严重过敏反应的发生率为0.88‰。28例头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应病例的关联性评价结果,很可能19例,可能9例,无ADR再暴露病例。依照严重过敏反应分级标准分为Ⅰ级15例,Ⅱ级12例,Ⅲ级1例,详见表1。28例严重过敏反应病例中有14例(50%)为单次用药,症状发生在首次用药过程中或用药后12 h内,随即停药或更换其他抗感染药物,其中6例在输注过程中出现症状;有14例(50%)为长期用药,出现症状时间距首次用药时间

表1 头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应分级情况

分级	临床表现	例数(%)
I级	只有皮肤黏膜系统症状和胃肠系统症状,血流动力学稳定,呼吸系统功能稳定	15(53.57)
II级	出现明显的呼吸系统症状或血压下降	12(42.86)
III级	出现以下任一症状:神志不清、嗜睡、意识丧失、严重的支气管痉挛和(或)喉头水肿、发绀、重度血压下降、大小便失禁等	1(3.57)
IV级	发生心跳和(或)呼吸骤停	0(0.00)

最长者为首次用药后17 d,患者出现颜面部及颈部皮肤充血、皮疹,为I级严重过敏反应;长期用药的14例中也有3例为输注过程中出现症状,距首次用药时间分别为36 h、3 d和5 d。

## 2.2 对照组与病例组各指标分析

进一步的病例对照研究中,病例组男性16例、女性12例,对照组男性74例、女性46例。病例组年龄(62.0±20.7)岁,对照组年龄(65.7±20.5)岁。2组患者性别、年龄、体质指数、饮酒史、单次给药剂量等方面差异无统计学意义;过敏史、吸烟史、风湿免疫疾病方面差异有统计学意义,详见表2。

表2 各指标在病例组与对照组中的比较

指标	对照组 (n=120)	病例组 (n=28)	统计值	P值
男性例数	74	16	0.195	0.659
年龄(岁)	65.7±20.5	62.0±20.7	-0.857	0.393
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.0±4.4	22.8±3.8	-0.236	0.814
过敏史(例)	23	14	11.511	0.001
吸烟史(例)	42	5	3.079	0.049
饮酒史(例)	38	7	0.477	0.490
风湿免疫疾病(例)	19	13	12.540	<0.001
单次给药剂量* (1.5g给药例数)	13	5	0.006	0.941

注:\*表示对照组中有4例未成年患者单次给药剂量不足1.5 g,未计入统计。

## 2.3 头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应影响因素的logistic回归分析

以是否发生严重过敏反应设为因变量,以上述分析中差异有统计学意义的过敏史、吸烟史、风湿免疫疾病设为自变量,存在赋值为1,不存在赋值为0,进行多因素Logistic分析,结果显示过敏史、风湿免疫疾病是头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应的影响因素,详见表3。

表3 头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应的多因素Logistic分析

指标	β	SE	Waldχ <sup>2</sup>	P值	OR值	95%CI
过敏史	1.581	0.484	10.682	0.001	4.861	1.883 ~ 12.546
吸烟史	-0.872	0.565	2.384	0.123	0.418	0.138 ~ 1.265
风湿免疫疾病	1.528	0.493	9.596	0.002	4.611	1.753 ~ 12.127

## 3 讨论

### 3.1 严重过敏反应的发生情况分析

以往国内关于头孢哌酮钠/舒巴坦钠致ADR的分析中表明,该药物以皮肤及其附件损害、全身性损害最多见,主要临床表现为皮疹、瘙痒、红斑、过敏样反应、过敏性休克等。刘宪军等<sup>[9]</sup>研究发现,北京地区109例头孢哌酮钠/舒巴坦钠致ADR病例中,皮肤及附件损害51例、全身反应9例,共占55.05%。李硕硕等<sup>[10]</sup>研究也发现,518例次头孢哌酮钠/舒巴坦钠致ADR病例中,皮肤及其附件损害164例次、全身性损害160例次,共占62.55%。但以往国内尚无该药物相关严重过敏反应发生率的报道。头孢哌酮钠/舒巴坦钠说明书中一项12 808例用药患者研究显示,皮疹与发热的ADR发生率分别为0.45%、0.21%。本研究结果显示,头孢哌酮钠/舒巴坦钠导致严重过敏反应的发生率为0.88%,属于罕见ADR。28例ADR依照严重过敏反应分级标准分为I级15例,II级12例,III级1例,未出现IV级严重过敏反应。这得益于我院使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠前,按要求均进行原药皮试试验,但这也提示临床使用该药物时,即使皮试阴性也不可掉以轻心。28例ADR病例中有9例(其中3例为多次用药)症状出现在输注头孢哌酮钠/



舒巴坦钠过程中,与文献<sup>[11]</sup>报道的用药30 min内是头孢哌酮钠/舒巴坦钠致过敏性休克发生高峰期结果相似。另有1例患者出现症状时间距首次用药后17 d,王维欣等<sup>[12]</sup>也曾报道过1例头孢哌酮钠/舒巴坦钠导致迟发过敏性紫癜。故建议临床上应对即使曾经用过或多次使用该药的患者,也应加强用药监护,警惕严重过敏反应的发生,一旦出现该类ADR,应及时停药,并作相应处理。

### 3.2 严重过敏反应的危险因素分析

严重过敏反应的发生与所使用药物内在的致敏原及患者自身的过敏体质密切相关。头孢菌素本身无免疫原性,其高分子聚合物杂质才是主要的抗过敏原<sup>[13]</sup>。林辉龙<sup>[14]</sup>一项对328例头孢菌素类药物致过敏性休克的分析表明,过敏史是该类药物引起过敏性休克发生的重要因素,且过敏性休克与性别、年龄无关。本研究对头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关严重过敏反应的性别、年龄等因素进行统计学分析,亦发现性别、年龄的差异无统计学意义;多因素logistic分析显示过敏史及风湿免疫疾病是严重过敏反应的危险因素。这可能与有过敏史或风湿免疫疾病的患者机体反应性发生改变有关<sup>[15]</sup>。这也提醒医务人员务必给予足够的重视,在使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠前,仔细询问患者的过敏史、既往疾病史,规范皮试操作,以减少严重过敏反应的发生。

### 3.3 信息化主动监测应用优势

ADE-ASAS可提取医院信息系统(hospital information system, HIS)数据库中的海量信息,对用药患者的相关检验指标及特征词集进行智能化分析,筛选出报警病例,再通过人工评价加以甄别确认为阳性病例。利用ADE-ASAS开展基于真实世界证据的信息化主动监测与安全性评价研究,能够高效快捷低成本的获得目标药物目标ADR的准确发生率<sup>[16]</sup>。本研究中所用ADE-ASAS的“过敏性休克”模块,是采用决策树法作为文本分类算法的。决策树法的文本分类器为规则性文本分类器,其文本分类规则由医疗文本研究结果与专家意见共同组成<sup>[17]</sup>。本研究借此回溯了

医院信息系统五年中31 684例次头孢哌酮钠/舒巴坦钠用药患者的电子医疗数据,切实显现出ADE-ASAS应用于大样本真实世界用药评价的优势。

### 【参考文献】

- [1] 周晓石,温恩明,温文沛,等.注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠临床应用效果及不良反应发生情况研究[J].中国现代药物应用,2017,11(7):103-105.
- [2] 王宏强,李佳,邓紫薇,等.头孢哌酮舒巴坦致急性药物性肝损伤1例[J].中南药学,2018,16(11):1663-1664.
- [3] 国家药品监督管理局.药品不良反应监测年度报告(2018)[EB/OL].(2019-10-18)[2020-03-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gtg/qtgtg/20191018151301540.html>.
- [4] Sampson H A, Muñoz-Furlong A, Campbell R L, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium[J]. Ann Emerg Med, 2006, 47(4): 373-380.
- [5] Ring J, Grosber M, Brockw K, et al. Anaphylaxis [J/OL]. ChemImmunol Allergy, 2014, 100: 54-61.
- [6] 王啸宇,郭代红,陈超,等.基于电子医疗档案的ADR自动监测规范化操作流程[J].中国药物应用与监测,2016,13(5):302-305.
- [7] 贾王平,郭代红,寇炜,等.丹参酮ⅡA磺酸钠注射液致变态反应的自动监测研究[J].药物流行病学杂志,2017,26(10):696-699.
- [8] 李晓桐,翟所迪,王强,等.《严重过敏反应急救指南》推荐意见[J].药物不良反应杂志,2019,21(2):85-91.
- [9] 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.
- [10] 李硕硕,丁月霞,尹爱群,等.392例头孢哌酮/舒巴坦不良反应自发报告的信号挖掘[J].药物流行病学杂志,2018,27(12):43-46.
- [11] 王美芳.头孢哌酮钠/舒巴坦钠致过敏性休克62例文献分析[J].中国药业,2012,21(14):88-90.
- [12] 王维欣,宋华静,李伟栋,等.头孢哌酮钠/舒巴坦钠致迟发过敏性紫癜1例[J].中国合理用药探索,2017,14(4):65-66.
- [13] 李碧青.头孢菌素类药致药源性死亡文献分析[J].药物流行病学杂志,2014,23(3):195-197.
- [14] 林辉龙.头孢类抗生素致过敏性休克328例分析[J].基层医学论坛,2009,13(1):24-27.
- [15] 孙春荣.药物过敏反应原因及护理对策[J].中国当代医药,2008,15(23):118-119.
- [16] 庞宁,郭代红,寇炜,等.奥美拉唑相关肝功能异常与肝损害的自动监测对比研究[J].中国药物警戒,2019,16(4):33-36.
- [17] 王啸宇.基于文本信息的变态反应ADE主动监测关键技术研究及模块开发[D].北京:中国人民解放军医学院,2017.

收稿日期:2020-04-20

本文编辑:杨昕