[5] 杨默. 虫草清肺胶囊对慢性支气管炎急性发作的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(7): 35-37.
[6] 吴思旸. 虫草清肺胶囊治疗慢性支气管炎的随机对照试验[J]. 中国全科医学, 2019, 22(S1): 182-184.
[7] 李静, 李彬彬, 尹磊, 等. 沙参麦冬汤对慢性支气管炎模型大鼠抗氧化能力的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(17): 1497-1500.
[8] 李庆云, 黄绍光, 吴华成, 等. 大鼠吸烟致慢性支气管炎模型气道炎症研究[J]. 上海第二医科大学学报, 2004, 24(1): 31-35.
[9] 黄勇, 苏韫, 明海霞, 等. 野菊花提取物对慢性支气管炎大鼠肺功能及自由基水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(19): 3723-3725.
[10] 唐甜, 李少军, 郭鹏飞, 等. ODN2088 减轻线粒体 DNA 致脓毒症大鼠急性肺损伤[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(3): 1-6.
[11] 陈丽平, 李建生, 蔡永敏, 等. 基于隐结构模型的名老中医辨治京津冀地区慢性支气管炎用药规律研究[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(8): 681-688.
[12] 李暖, 杨达胜. 百令胶囊对实验性慢性肾衰的作用研究[J]. 儿科药学杂志, 2007, 13(2): 22-24.
[13] 周霞, 冯娜娜, 李静, 等. 连花急支片在慢性支气管炎大鼠中的药效学研究[J]. 复旦学报(医学版), 2017, 44(1): 21-26.
[14] KIM M H, LEE S H, JIN S C, et al. Anti-inflammatory effects of Samsoeum, a Korean medicine for health insurance, on chronic bronchitis caused by lipopolysaccharide in rats [J]. Food Funct, 2020, 11(8): 6866-6874.
[15] SUVAS S. Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis [J]. J Immunol, 2017, 199(5): 1543-1552.
[16] PERNER C, FLAYER C H, ZHU X, et al. Substance P release by sensory neurons triggers dendritic cell migration and initiates the type-2 immune response to allergens [J]. Immunity, 2020, 53(5): 1063-1077.
[17] 童晓萍, 何德平, 林琳. “从肠论治”对急性肺损伤大鼠 P 物质含量影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(9): 33-35.
[18] 潘朝旺, 杨家林, 周先云, 等. 九龙虫对慢性支气管炎大鼠血浆及肺组织 SP 和 VIP 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(21): 5269-5271.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2022-03-01　修回日期:2022-07-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.002

·论著·

注射用头孢唑林和头孢呋辛临床用药安全性评价

侯月秀[1],刘润红[1],赵瑞玲[2](1.山西医科大学药学院,太原　030000;2.山西省儿童医院,太原　030013)

[摘要]**目的**:对注射用头孢唑林、头孢呋辛临床用药安全性进行评价,为围手术期合理选择预防用抗菌药物提供参考。**方法**:收集国内外电子文献数据库、美国食品药品监督管理局(FDA)药品不良事件自发呈报系统(FAERS)、世界卫生组织(WHO)全球个例安全报告数据库(VigiBase)以及国家药品监督管理局(NMPA)发布的安全信息中头孢唑林、头孢呋辛的不良事件(ADE)报告数据。采用专家咨询法和层次分析法计算综合权重,评价头孢唑林和头孢呋辛的用药安全性。**结果**:在文献报道病例中,头孢唑林 ADE 报告例次大于头孢呋辛;在 FAERS 及 VigiBase 数据库中,头孢呋辛 ADE 发生例次明显高于头孢唑林;通过构建层次结构模型、专家评分,计算综合权重,头孢唑林(0.625 7)优于头孢呋辛(0.374 3)。**结论**:头孢唑林比头孢呋辛安全性更具优势。

[关键词]头孢唑林;头孢呋辛;用药安全性
[中图分类号]R969.3　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)03-0004-06

Clinical Medication Safety Evaluation of Cefazolin and Cefuroxime for Injection

Hou Yuexiu[1], Liu Runhong[1], Zhao Ruiling[2](1. *College of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan* 030000, *China*; 2. *Shanxi Children's Hospital, Taiyuan* 030013, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To evaluate the clinical medication safety of cefazolin and cefuroxime for injection, so as to provide references for rational selection of prophylactic antibiotics during perioperative period. **Methods**: The adverse event (ADE) report data of cefazolin and cefuroxime were extracted from the domestic and foreign electronic literature databases, the US Food and Drug Administration's (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS), the WHO Global Case Safety Pathology Report Database (VigiBase) and the safety information released by the National Medical Products Administration (NMPA). The expert consultation method and analytic hierarchy

基金项目:国家“十三五”科技重大专项,编号 2017ZX09304029-001-001。
作者简介:侯月秀(1996.05-),女,硕士,主要从事医院药学工作,E-mail: 15764505792@163.com。
通讯作者:赵瑞玲(1967.05-),女,硕士,主任药师,主要从事药事管理和医院药学工作,E-mail: ruiling.zhao@163.com。

process were used to calculate the comprehensive weight to evaluate the medication safety of cefazolin and cefuroxime. **Results**: Among the cases reported in the literature, the number of ADE reports of cefazolin was greater than that of cefuroxime; in FAERS and VigiBase databases, the incidence of cefuroxime ADE was significantly higher than that of cefazolin ADE; by building a hierarchical model, expert scoring, and calculating the comprehensive weight, cefazolin (0.625,7) was superior to cefuroxime (0.374,3). **Conclusion**: Based on this study, cefazolin has more advantages in medication safety than cefuroxime.

[**Keywords**] cefazolin; cefuroxime; medication safety

根据我国《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》,围手术期预防应用抗菌药物一般首先推荐第一代、第二代头孢菌素,有循证医学证据的第一代头孢菌素主要为头孢唑林,第二代头孢菌素主要为头孢呋辛[1]。相关研究[2-4]显示,部分医院围手术期预防用药中,第二代头孢菌素注射用头孢呋辛的使用率明显高于头孢唑林。美国医院药师协会发布的《外科手术抗菌药物预防使用临床实践指南》[5]中心血管手术、神经外科手术(脑脊液分流术、鞘内输注泵植入术)、骨科手术(脊柱手术、髋关节骨折修补术、内固定植入术、关节置换术)等清洁手术推荐使用头孢唑林,西班牙临床微生物和传染病学会《外科手术抗生素预防共识》[6]中骨科、泌尿外科、心脏等清洁手术预防用药推荐使用头孢唑林。2021 年 11 月《WHO 基本药物清单抗生素手册(草案)》[7]推荐,清洁手术预防用药首选头孢唑林,次选头孢呋辛。有文献[8]报道注射用头孢呋辛与头孢唑林的安全性存在差异,为此,我们对注射用头孢唑林和头孢呋辛临床用药安全性进行评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源

国内外电子平台及数据库,包括中国知网、万方数据、维普、PubMed、Clinicalkey、Wiley 及 Uptodate;国家药品监督管理局(NMPA)发布的安全性信息;美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)及世界卫生组织(WHO)个例安全报告数据库(VigiBase)。

1.2 数据检索

1.2.1 文献信息检索 中文以“头孢唑林”“头孢呋辛”“不良反应”“不良事件”“安全性”为检索词,英文以“cefazolin”“cefuroxime”“adverse reaction”“adverse event”“case report”为检索词,检索时限为建库至 2021 年 12 月,搜集国内外公开发表的与头孢唑林及头孢呋辛相关的不良事件(ADE)病例报告。纳入标准:(1)原始临床研究或病例报告;(2)明确所报道病例可能与头孢唑林或头孢呋辛的使用相关;(3)患者基本情况、疾病状况及用药方案等信息完整。排除标准:(1)重复报道病例;(2)综述;(3)非中英文文献。

1.2.2 药品不良事件自发呈报系统数据库信息检索 检索 FAERS 数据库及 VigiBase 数据库头孢唑林和头孢呋辛 ADE 报告信息。下载 FAERS 数据库 2017 年第一季度至 2021 年第三季度共 19 个季度的 ADE 报告,导入 MySQL 8.0 数据库软件,删除重复报告,筛选首要怀疑药物为头孢唑林和头孢呋辛的数据。以“cefazolin”“cefuroxime”为检索词,通过 VigiAcess 查询建库至 2021 年 12 月头孢唑林、头孢呋辛的 ADE 报告信息。

1.2.3 NMPA 发布的安全性信息 检索国家药品监督管理局网站(https://www.nmpa.gov.cn/),获取国家药品不良反应监测年度报告及药品不良反应信息通报,时间截至 2021 年 12 月。筛选头孢唑林、头孢呋辛 ADE 相关信息。

1.3 研究方法

1.3.1 数据描述 FAERS 中 ADE 报告结果,采用《ICH 国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)中的首选语(preferred term, PT)进行统计,累及系统及器官按 MedDRA 系统器官分类(system organ class, SOC)。为了对结果进行可视化展示,将 ADE 数据绘制成热力图。采用比例失衡算法中的报告比值比(ROR)法对 FAERS 数据库中的 ADE 报告进行信号检测。判断标准[9]:ADE 报告例数≥3, ROR≥2, ROR 的 95%CI 下限≥1, $\chi^2>4$,检测结果同时满足上述四个条件,判定为 ADE 信号,否则不产生信号。

1.3.2 安全性评价 在收集 ADE 数据及专家咨询基础上,构建安全性评价层次结构模型。该模型包括目标层、准则层和方案层,主要涵盖文献病例报道、FAERS 不良事件报告、VigiBase 不良事件报告及国家药品不良反应监测数据四个方面。邀请专家对指标间相对重要性按照 Saaty 1~9 九段标度法[10]进行评分,构建各层级间判断矩阵,利用 Yaahp 10.3 软件计算每一级因素的权重及综合权重,并进行一致性检验,一致性比率(consistent ratio, CR)<0.10 时判断矩阵符合一致性指标。

1.3.3 用药合理性评价 依据《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》[1]、《国家抗微生物治疗指南》[11]等规范及药品说明书,从适应证、给药时机、用法用量、用药疗程和联合用药等方面对纳入报告中头孢唑林和头孢呋辛的用药情况进行点评与分析。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 质量控制

数据按不同来源分别检索,检索结果由双人筛选,交叉核对,存在分歧时由第三位研究者参与决定是否纳入。所有数据的获取均由双人同时进行,对数据的提取

及处理进行统一培训及说明，并咨询相关专家，对数据获取设计及数据处理分析进行指导，保证数据可靠、准确，可转化为有效、适宜的证据。所有数据由专人进行管理和逻辑审核，数据结果分析由双人进行核对。

2　结果

2.1　文献病例报道安全性分析

2.1.1　基本情况　头孢唑林纳入 272 篇文献，国内 229 篇，国外 43 篇，共 321 例病例；头孢呋辛纳入 205 篇文献，国内 157 篇，国外 48 篇，共 236 例病例。头孢唑林用药不合理率（61.68%）明显高于头孢呋辛（32.20%），不合理用药类型主要包括给药途径不合理、单次剂量过大等，见表 1。

表 1　头孢唑林与头孢呋辛文献病例报道基本情况分析

项目	分组	头孢唑林		头孢呋辛	
		例数	构成比/%	例数	构成比/%
性别	男	156	48.60	117	49.58
	女	163	50.78	116	49.15
	不详	2	0.62	3	1.27
年龄	<18 岁	50	15.58	36	15.25
	≥18 岁	271	84.42	200	84.75
给药途径	静脉滴注	224	69.78	145	61.44
	静脉注射	59	18.38	27	11.44
	其他	27	8.41	53	22.46
	不详	11	3.43	11	4.66
发生 ADR 时间	<30 min	111	34.58	76	32.20
	30 min~1 d	61	19.00	39	16.53
	2~5 d	98	30.53	76	32.20
	≥6 d	42	13.09	40	16.95
	不详	9	2.80	5	2.12
转归	治愈	138	42.99	92	38.98
	好转	145	45.17	126	53.39
	未好转	6	1.87	4	1.70
	死亡	23	7.17	11	4.66
	不详	9	2.80	3	1.27
用药合理性	合理	80	24.92	132	55.93
	不合理	198	61.68	76	32.20
	不详	43	13.40	28	11.87

2.1.2　临床表现与累及系统器官　头孢唑林和头孢呋辛的不良反应临床表现均累及 18 个系统器官，头孢唑林 ADE 报告例次明显大于头孢呋辛，见图 1。头孢唑林和头孢呋辛 ADE 累及系统器官在胃肠系统（$\chi^2=9.578$，$P<0.01$）和眼部器官（$\chi^2=21.205$，$P<0.01$）比较差异有统计学意义。两种药品报告例次最多的均为过敏反应及过敏性休克，头孢唑林报告例次明显多于头孢呋辛。此外，头孢唑林新的不良反应主要包括颅内压升高、脱发、口吃、反应迟钝、抽搐、牙变色、精神症状等；头孢呋辛新的不良反应包括蛋白尿、哮喘、肺水肿、喉头水肿等。报告例次排名前 20 的 ADE 见表 2。

2.2　FAERS 数据库安全性分析

2.2.1　基本信息　剔除 1 394 300 个重复报告，剔除口服、滴鼻等非静脉给药途径，最终纳入 ADE 数量分别为头孢唑林 454 例，头孢呋辛 995 例。头孢唑林 ADE 报告主要来自美国（249 例）、意大利（29 例）、葡萄牙（17 例）和澳大利亚（14 例），头孢呋辛 ADE 主要来自德国（271 例）、英国（101 例）、美国（86 例）和中国（81 例）。头孢唑林和头孢呋辛 ADE 基本信息见表 3。

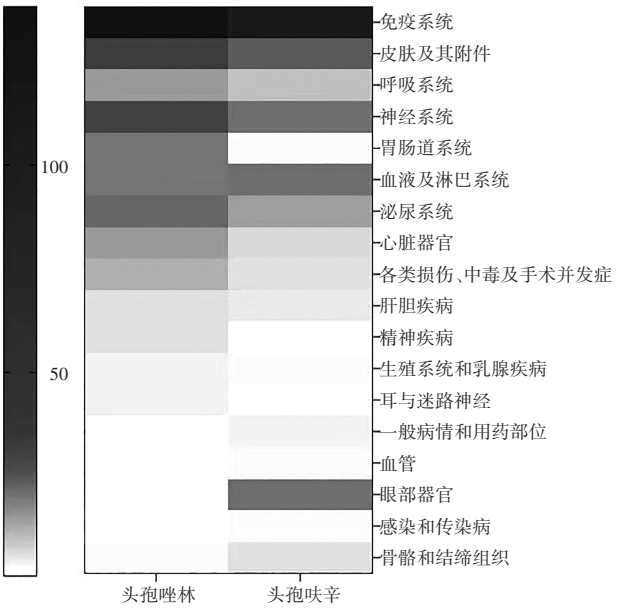


图 1　头孢唑林及头孢呋辛 ADE 累及系统器官热力图

表 2　排名前 20 的药物不良反应

序号	头孢唑林		头孢呋辛	
	ADE	例次	ADE	例次
1	过敏性休克	75	过敏反应	42
2	过敏反应	51	过敏性休克	28
3	双硫仑反应	12	药物热	11
4	急性肾功能损伤	9	视力损伤	7
5	剥脱性皮炎	9	库尼斯综合征	6
6	皮疹	8	皮疹	4
7	血尿	7	蛋白尿	4
8	恶心呕吐	6	腰背痛	4
9	尿潴留	5	双硫仑反应	3
10	药疹	5	药疹	3
11	癫痫发作	4	血尿	3
12	库尼斯综合征	3	震颤	3
13	哮喘样发作伴快速型房颤	3	哮喘	3
14	药物性肝炎	3	肝功能衰竭	3
15	大疱表皮松解型药疹	3	过敏性紫癜	3
16	溶血性贫血	3	全血细胞减少	3
17	精神障碍	3	粒细胞缺乏症	3
18	耳鸣、听力减退	3	血小板减少	3
19	颅内压升高	2	流感性感冒样症状	3
20	肛门瘙痒	2	霉菌感染	3

2.2.2　临床表现与累及系统器官　FAERS 数据库中，头孢唑林与头孢呋辛分别累及 24 个和 27 个系统器官，见图 2。头孢呋辛 ADE 发生例次在多个累及器官系统中均明显多于头孢唑林，如在皮肤及皮下组织（$\chi^2=$

23.075)、全身性疾病及用药部位(χ^2=7.123)、眼部器官(χ^2=47.717)等 13 个累及系统器官中两药 ADE 报告例次比较差异均有统计学意义(P 均<0.01)。通过数据挖掘,头孢唑林检出 75 个信号,头孢呋辛检出 172 个信号,其中头孢唑林新的潜在 ADE 包括喉头水肿、缺氧、咽部水肿、胆道病、急性肝炎、木僵、神经毒性、库尼斯综合征、心动过速、低血压、吞咽困难等;头孢呋辛新的潜在 ADE 包括玻璃体脱离、黄斑病变、黄斑脱离、扁桃体炎、不动杆菌感染、蜂窝织炎、咽部水肿、支气管分泌增多、心动过速、库尼斯综合征、心室颤动、憩室、舌变色等。两种药物排名前 20 的 ADE 见表 4。

表 3 FAERS 数据库报告头孢唑林和头孢呋辛 ADE 基本信息

项目	分组	头孢唑林		头孢呋辛	
		例数	构成比/%	例数	构成比/%
性别	男	222	48.90	376	37.79
	女	173	38.10	522	52.46
	不详	59	13.00	97	9.75
年龄	0~28 d	11	2.42	20	2.01
	1 个月~3 岁	2	0.44	23	2.31
	4~11 岁	2	0.44	28	2.81
	12~17 岁	5	1.10	23	2.31
	≥18 岁	363	79.96	753	75.68
	不详	71	15.64	148	14.88
转归	死亡	16	3.52	50	5.02
	住院或住院时间延长	124	27.31	263	26.43
	威胁生命	59	13.00	167	16.78
	残疾	1	0.22	17	1.71
	需要干预	6	1.32	0	0
	先天畸形	0	0	14	1.41
	其他	146	32.16	363	36.48
	不详	102	22.47	121	12.16

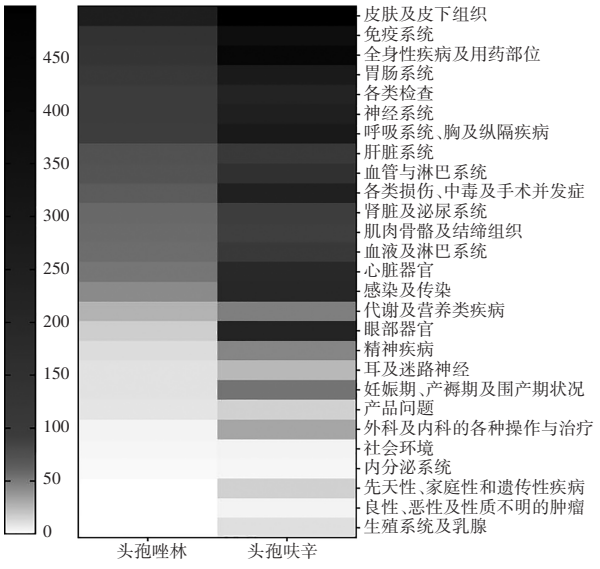


图 2 FAERS 数据库中头孢唑林及头孢呋辛 ADE 累及系统器官热力图

表 4 FAERS 数据库中头孢唑林及头孢呋辛排名前 20 的 ADE

序号	头孢唑林		头孢呋辛	
	ADE	例次	ADE	例次
1	药物过敏	57	过敏性休克	87
2	皮疹	48	斑丘疹	71
3	瘙痒症	48	皮疹	71
4	低血压	43	药物过敏	66
5	过敏反应	41	低血压	61
6	药物引起的肝损伤	36	发热	50
7	荨麻疹	30	Ⅳ型过敏反应	48
8	发热	25	荨麻疹	41
9	AGEP	22	血压下降	40
10	过敏性休克	21	心动过速	38
11	急性肾损伤	18	红斑	34
12	肝酶异常	18	超敏反应	32
13	红斑	17	血管神经性水肿	30
14	血管神经性水肿	15	视网膜脱离	27
15	肾小管间质性肾炎	15	心脏骤停	25
16	心动过速	13	库尼斯综合征	23
17	超敏反应	13	支气管痉挛	22
18	全身皮疹	10	药物引起的肝损伤	21
19	癫痫发作	10	DRESS 综合征	20
20	DRESS 综合征	9	视网膜病变	20

注:AGEP 为急性泛发性发疹性脓疱病

2.3 VigiBase 数据库安全性分析

2.3.1 基本信息 从建库至 2021 年 12 月,共检索到头孢唑林 ADE 报告 45 960 例,头孢呋辛 ADE 报告 55 848 例,见表 5。

表 5 VigiBase 数据库中报告头孢唑林和头孢呋辛 ADE 基本信息

项目	分组	头孢唑林		头孢呋辛	
		例数	构成比/%	例数	构成比/%
性别	男	18 842	41.00	22 434	40.17
	女	25 998	56.57	31 545	56.48
	不详	1 120	2.43	1 869	3.35
年龄	0~17 岁	4 961	10.79	8 409	15.06
	≥18 岁	38 263	83.25	43 307	77.54
	不详	2 736	5.95	4 132	7.40
来源	非洲	48	0.10	206	0.37
	美洲	6 356	13.83	6 227	11.15
	亚洲	33 584	73.07	39 090	69.99
	欧洲	3 675	8.00	9 972	17.86
	大洋洲	2 297	5.00	353	0.63

2.3.2 ADE 临床表现与累及系统器官 头孢唑林和头孢呋辛 ADE 临床表现分别为 65 121 例次和 85 134 例次,累及的系统器官 27 个。头孢呋辛 ADE 发生例次明显多于头孢唑林,在皮肤及皮下组织(χ^2=1 707.902)、全身性疾病及用药部位(χ^2=400.017)、神经系统(χ^2=267.209)、呼吸系统与胸及纵隔(χ^2=87.400)等 18 个系

统器官中两药 ADE 报告例次比较差异均有统计学意义（P 均<0.01）。与药品说明书比较，头孢唑林新的 ADE 包括胸痛、斑丘疹、发冷、低血压、脸红、心悸、心脏颤动；头孢呋辛新的 ADE 包括胸痛、发冷、心悸、斑丘疹、心脏颤动、脸红、多汗症。两种药物 ADE 累及系统器官热力图见图 3。

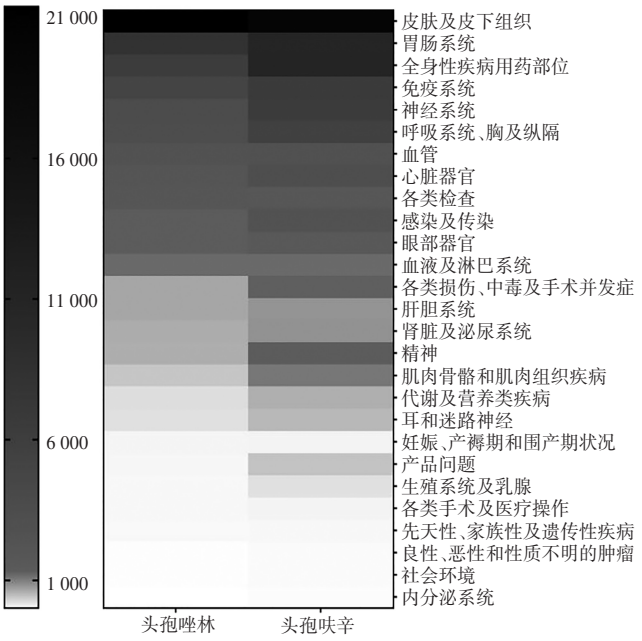


图 3　VigiBase 数据库中头孢唑林及头孢呋辛 ADE 累及系统器官热力图

2.4　NMPA 发布的安全性信息分析

在《国家药品不良反应监测年度报告（2013 年）》国家基本药物不良事件报告中，化学药品和生物制品报告数量排名前五位的均为抗微生物药，头孢呋辛排第三，头孢唑林排第五；抗感染药物严重报告数量排名中头孢呋辛排第五。在《国家药品不良反应监测年度报告（2014 年）》国家基本药物不良事件报告中，化学药品和生物制品报告数量排名前五位的均为抗微生物药，其中头孢呋辛排第三；抗感染药物不良事件报告数量头孢呋辛排名第四；抗感染药物严重报告数量头孢呋辛排第五。《药品不良反应信息通报（第 59 期）：关注头孢唑林注射液的严重不良反应》报告，2013 年国家药品不良事件病例报告数据库共收到头孢唑林注射液严重病例报告 349 例。严重 ADE 累及系统器官排在首位的为全身性损害（33.78%），主要表现为过敏性休克、过敏样反应、发热、寒颤等；其次为呼吸系统损害（20.35%），表现为呼吸困难、胸闷、憋气、喉水肿等；排在第三位的为皮肤及附件损害（17.85%），多表现为皮疹、瘙痒等。此外，过敏性休克（89 例）和过敏样反应（41 例）共计 130 例，约占严重病例的 37.25%。

2.5　药物安全性评价

2.5.1　*层次结构模型*　构建本研究将层次分析理论与药品证据收集相结合评价药品的安全性，建立头孢唑林和头孢呋辛的用药安全性评价层次结构模型[12]，见图 4。

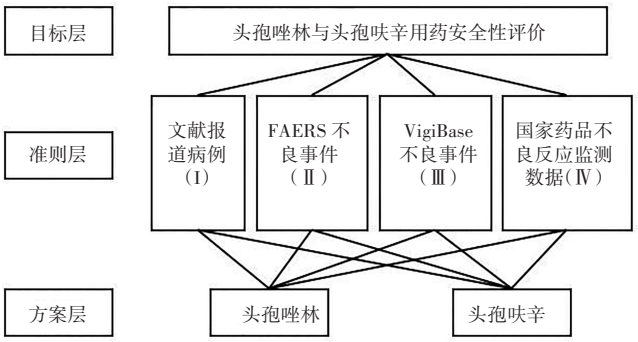


图 4　头孢唑林和头孢呋辛用药安全性评价层次结构模型

2.5.2　*指标权重计算*　本研究从北京、上海、山西、江苏、河南、安徽、江西、重庆、贵州九个省市的儿童专科医院遴选出相关专家 20 位，其中药师 9 位、医师 8 位、统计学专家 3 位。所选专家均具有 10 年及以上的临床诊疗、用药或统计学方面的经验。请 20 位专家对指标间相对重要性按照 Saaty 1~9 九段标度法进行评分。根据层次结构模型构建判断矩阵，见表 6、表 7。经一致性检验，一致性比率 CR 均<0.1。

表 6　安全性评价准则层的判断比较矩阵

目标层	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Wi	CR
Ⅰ	1	1/3	1/3	1/3	0.098 2	0.022 7
Ⅱ	3	1	1	2	0.346 2	
Ⅲ	3	1	1	2	0.346 2	
Ⅳ	3	1/2	1/2	1	0.209 4	

表 7　方案层的判断比较矩阵

目标层	药物	头孢唑林	头孢呋辛	Wi	CR
Ⅰ	头孢唑林	1	1/3	0.250 0	<0.01
	头孢呋辛	3	1	0.750 0	
Ⅱ	头孢唑林	1	2	0.666 7	<0.01
	头孢呋辛	1/2	1	0.333 3	
Ⅲ	头孢唑林	1	2	0.666 7	<0.01
	头孢呋辛	1/2	1	0.333 3	
Ⅳ	头孢唑林	1	2	0.666 7	<0.01
	头孢呋辛	1/2	1	0.333 3	

2.5.3　*安全性评价*　将收集的安全性评价相关证据分别列出，利用 Yaahp 10.3 软件计算各指标权重，请专家依据评价证据，对头孢唑林与头孢呋辛进行比较，得到药品的综合权重：头孢唑林权重 0.625 7，头孢呋辛权重 0.374 3。结果显示，头孢唑林权重大于头孢呋辛，基于本研究头孢唑林的安全性优于头孢呋辛。

3　讨论

药品临床综合评价是促进药品回归临床价值的基础性工作，国家卫生健康委员会发布的《药品临床综合评价管理指南（2021 年版试行）》[13] 中指出，药品临床综合评价主要从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、

可及性六个维度开展。注射用头孢唑林及头孢呋辛用于围手术期预防用药,已有大量研究对其有效性进行了深入分析[14-16]。本研究从文献报道,FAERS、VigiBase 两大不良事件上报系统,以及 NMPA 发布的安全性信息中搜集头孢唑林及头孢呋辛相关不良事件,用层次分析法将其转化为定量指标,以对两药上市后的安全性进行评价。本研究结果显示,头孢唑林比头孢呋辛安全性更具优势,在评估疗效相当的情况下,可考虑优先选用。此外,两药均为医保目录甲类药品,如果考虑到医保基金支付,也可选用价格较低的药品。

研究显示,注射用头孢唑林和头孢呋辛不良事件累及器官系统部分有较大差异。从三种不同途径检索到的数据中,头孢呋辛累及眼器官疾病报告例次均多于头孢唑林。

在文献病例报道中,头孢唑林和头孢呋辛用药不合理率分别高达 61.68% 和 32.20%,《药品不良反应信息通报(第 59 期)》[17] 显示,头孢唑林注射液不合理用药现象主要表现为单次用药剂量过大。根据说明书要求,头孢唑林注射剂应分次给药,单次剂量不应超过 3 g,而 2013 年国家药品不良事件报告数据显示,头孢唑林注射剂严重病例报告中,涉单次超剂量给药共 55 例,占 15.76%。王学贤等[18] 统计了某儿科医院门急诊静脉用抗菌药物使用频次,结果表明头孢唑林和头孢呋辛多频次给药(2~4 次/日)率均<20%。加强合理用药管理是保障患者用药安全的前提,临床实践工作中应高度重视。

研究纳入数据来自四个不同数据库或平台,不同数据有其各自局限。文献报告病例信息完整,但整体病例较少。FAERS 数据库为消费者、医疗保健人员和药品制造商上报 ADE,涉及更为全面,但报告不受控制,未经同行审查,质量参差不齐,可能导致药物事件关联的报告不足和报告过度[19]。结合四种来源数据,通过层次分析法进行药品安全性评价,结果更为客观、可信。

本研究主要有以下局限性和潜在偏倚。对于 FAERS 及 VigiBase 数据,主要采用了数据挖掘算法进行分析,由于无法获取完整病例信息,未评估其用药合理性,可能对结果有所影响。且由于研究时间、经费受限,所选专家有一定权威性,但范围较小,对结果的代表性和可靠性有一定影响,易造成结果的偏倚。此外,以上数据主要来源于欧美,我国患者安全性数据较少,如果我国药品不良反应/事件监测数据库能够资源共享,将对我国患者的临床安全用药更具指导意义。

参考文献:

[1] 国家卫生计生委办公厅, 国家中医药管理局办公室, 解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》的通知[S]. [2015-07-24]. 国卫办医发〔2015〕43 号.

[2] 李洋, 米洁, 熊凤梅, 等. 小儿神经外科Ⅰ类切口手术预防用抗菌药物的优化[J]. 医药导报, 2022, 41(7): 1043-1048.

[3] 吕鹏, 房德敏, 王捷, 等. 骨科Ⅰ类切口围手术期预防用药的管理与干预效果评价[J]. 天津药学, 2013, 25(1): 17-20.

[4] 刘秀梅, 郭倩倩, 方圆, 等. 2 738 例Ⅰ类切口手术围术期预防性应用抗菌药物调查分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(10): 1409-1411.

[5] BRATZLER D W, DELLINGER E P, OLSEN K M, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery [J]. Surg Infect (Larchmt), 2013, 14(1): 73-156.

[6] DEL T L, ARIAS D J, BALIBREA J M, et. al. Executive summary of the Consensus Document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and of the Spanish Association of Surgeons (AEC) in antibiotic prophylaxis in surgery [J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2021, 39(1): 29-40.

[7] WHO. EML antibiotic book draft with disclaimer [EB/OL]. (2021-07-28) [2022-04-14]. https://cdn. who. int/media/docs/default-source/essential-medicines/eml-antibiotic-book-draft. pdf? sfvrsn = cb6cb7c2_6&download=true.

[8] 李晓燕. 对比分析注射用头孢呋辛钠与注射用头孢唑林钠治疗急性细菌性呼吸道感染的疗效差异[J]. 北方药学, 2018, 15(3): 72-73.

[9] 唐学文. 基于自发呈报系统的免疫检查点抑制剂上市后安全性研究[D]. 重庆医科大学, 2018.

[10] 谭玲, 田伟, 谯韵佳. 层次分析法在医院手术科室年度绩效考核中的应用[J]. 中国医院管理, 2022, 42(5): 85-87.

[11] 国家抗微生物治疗指南[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1-342.

[12] 蒋玲, 李江萍, 曾真, 等. 基于层次分析法比较儿童感冒中成药的合理应用[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(6): 30-34.

[13] 国家卫生健康委药政司. 药品临床综合评价管理指南(试行)[EB/OL]. (2021-07-28) [2022-04-14]. http://www. nhc. gov. cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869. shtml.

[14] 蔡尚党, 席作武, 王海颖, 等. 头孢唑林与头孢呋辛预防消化道手术患者切口感染的临床效果观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1590-1592.

[15] 宋香清, 龙明辉, 曹丽芝. 蒙特卡罗模拟法优化预防胸外科手术部位感染的头孢菌素给药方案[J]. 医药导报, 2019, 38(4): 507-512.

[16] 黄书佳, 许雍皞, 苏敏. 美国外科手术抗菌药物预防使用临床实践指南推荐的一、二代头孢菌素方案预防外科手术部位感染效果研究[J]. 中国药师, 2019, 22(3): 499-503.

[17] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报(第 59 期)[EB/OL]. (2014-01-26) [2022-04-14]. http://www. nmpa. gov. cn/ xxgk/yjjsh/ypblfytb/20140126085201521. html.

[18] 王学贤, 于丽婷, 张顺国. 利用门急诊发药系统提高抗菌药物使用频次的合理性[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(7): 26-29.

[19] REESE J A, LI X, HAUBEN M, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods [J]. Blood, 2010, 116(12): 2127-2133.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-10-07 修回日期:2022-10-26)