山东省头孢噻肟钠致ADR报告分析及其皮试对严重的ADR的影响Δ

任美娟[1*]，张红梅[2]，刘　畅[3]，李　蕊[1]，闫美兴[3#]（1.中国海洋大学医药学院，山东 青岛　266000；2.青岛市妇女儿童医院医院办公室，山东 青岛　266000；3.青岛市妇女儿童医院药学部，山东 青岛　266000）

中图分类号　R978.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）10-1233-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.15

摘　要　目的　分析山东省头孢噻肟钠致药品不良反应（ADR）的临床表现及特点，探讨头孢噻肟钠用药前皮试对严重的ADR的影响，为临床安全用药提供参考。**方法**　收集2019年12月－2021年12月山东省ADR监测中心上报国家ADR监测系统的头孢噻肟钠致ADR报告的相关数据，对报告涉及的ADR分类、患者年龄、性别、ADR发生时间、给药途径、患者过敏史、原患疾病、ADR累及系统/器官及临床表现、转归情况、用药前是否皮试等进行统计、分析。**结果**　共纳入头孢噻肟钠致ADR报告1 057例。1 057例ADR中，一般的ADR有867例（82.02%），严重的ADR有190例（17.98%）；年龄以＜11岁为主（40.30%）；给药途径主要为静脉滴注（96.69%）；有1 033例患者（97.73%）为用药后＞30 min～24 h发生ADR；814例患者（77.01%）无过敏史；原患疾病以呼吸系统感染为主（56.58%）；ADR主要累及系统/器官为皮肤及附件、消化系统、呼吸系统，临床主要表现为皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、胸闷等；经停药或对症治疗后，有1 050例患者（99.34%）痊愈或好转。850例患者在使用头孢噻肟钠前进行皮试（151例患者发生严重的ADR），与207例非皮试患者（39例患者发生严重的ADR）的严重的ADR发生率比较，差异无统计学意义（P=0.718）。**结论**　头孢噻肟钠致ADR主要以＜11岁患者为主，多发生在静脉滴注给药后＞30 min～24 h；头孢噻肟钠用药前皮试不能降低严重的ADR的发生风险。临床在使用头孢噻肟钠前应详细询问患者的过敏史、用药史，使用时应重点关注用药后24 h内患者的病情状态，防止严重的ADR发生，以保障患者的安全用药。

关键词　头孢噻肟钠；不良反应；用药安全；山东省；皮试

Analysis of ADR reports caused by cefotaxime sodium in Shandong province and effects of skin test on serious ADR

REN Meijuan[1], ZHANG Hongmei[2], LIU Chang[3], LI Rui[1], YAN Meixing[3]（1. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Shandong Qingdao 266000, China; 2. Hospital Office, Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the clinical manifestations and characteristics of adverse drug reactions (ADR) caused by cefotaxime sodium in Shandong province, and to explore the effects of skin test before medication of cefotaxime sodium on serious ADR, so as to provide reference for safe drug use in clinic. **METHODS** The relevant data of cefotaxime sodium-induced ADR reported by Shandong Province ADR Monitoring Center during December 2019 to December 2021 were collected from National ADR Monitoring System. The ADR classification, age, gender, ADR occurrence time, route of administration, history of allergy, primary diseases, ADR systems/organs involved, clinical manifestations, outcome, skin test or not before medication were statistically analyzed. **RESULTS** A total of 1 057 ADR reports caused by cefotaxime sodium were included. Among them, there were 867 patients (82.02%) with general ADR and 190 patients (17.98%) with serious ADR. The majority were ＜11 years old (40.30%). The main route of administration was intravenous drip (96.69%). A total of 1 033 patients (97.73%) developed ADR 30 min to 24 h after medication. A total of 814 patients (77.01%) had no history of allergy. The primary diseases were respiratory system infection (56.58%). Main systems/organs involved in ADR were skin and its appendants, digestive system and respiratory system, and its clinical manifestations were rash, pruritus, nausea, vomiting, chest tightness, etc. After withdrawal or symptomatic treatment, 1 050 patients (99.34%) were cured or improved. Before the use of cefotaxime sodium, 850 patients underwent skin test (151 patients occurred serious ADR); there was no statistical significance in the incidence of serious ADR, compared with the incidence of serious ADR in 207 patients without skin test (39 patients occurred serious ADR) (P=0.718). **CONCLUSIONS** ADR caused by cefotaxime

Δ**基金项目** 山东省药品不良反应监测中心委托项目

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：renzhen202102@163.com

＃**通信作者** 主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：meixing@163.com

sodium is mainly seen in patients <11 years old, mostly occurring 30 min to 24 h after intravenous drip; skin test before medication of cefotaxime sodium cannot reduce the risk of serious ADR. Before using cefotaxime sodium in clinical practice, patients should be asked about their allergy and medication history in detail. During use, it is important to focus on the patient's condition within 24 h after medication to prevent serious ADR and ensure the safety of clinical medication.

KEYWORDS cefotaxime sodium; adverse drug reactions; safety of drug use; Shandong province; skin test

头孢噻肟钠是一种安全、有效且耐受性较好的第三代头孢菌素类抗菌药物，具有抗菌谱广、耐酶性强、对革兰氏阴性菌杀菌作用强大等特点[1]，该药主要用于治疗尿路、腹膜、胆道、肺、皮肤和软组织感染，临床治愈率为75%～100%[2-3]。有研究认为，头孢菌素类抗菌药物是继青霉素之后，最常引起免疫球蛋白E（immunoglobulin E，IgE）介导反应的β-内酰胺类抗菌药物，临床表现为荨麻疹、血管性水肿、鼻炎、支气管痉挛和过敏性休克等[4]。随着头孢噻肟钠在临床的广泛使用，其引起的不良反应（adverse drug reaction，ADR）也越来越受到重视[5]，所以在使用头孢噻肟钠前会常规进行皮肤过敏试验（以下简称为“皮试”）。然而尽管头孢噻肟钠的皮试结果提示为阴性，但仍有患者在使用该药时出现了不同程度的ADR，从而导致目前对于该药使用前是否需要进行皮试存在争议，加之2021年国家卫生健康委员会发布的《β内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则（2021年版）》明确指出，不推荐在使用头孢菌素类抗菌药物前常规进行皮试[6]。基于此，为更好地了解和掌握头孢噻肟钠的ADR特点和一般规律，本研究对山东省上报的头孢噻肟钠致ADR报告进行汇总分析，同时探讨了头孢噻肟钠用药前皮试对严重的ADR的影响，旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2019年12月－2021年12月山东省ADR监测中心上报国家ADR监测系统的头孢噻肟钠致ADR报告的相关资料，资料包括：ADR分类、患者年龄、性别、给药途径、ADR发生时间、患者过敏史、原患疾病、ADR累及系统/器官及临床表现、转归情况、用药前是否皮试。

1.2 ADR分类方法

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》对ADR进行分类，分为一般的、新的一般的、新的严重的和严重的ADR 4类[7]。

1.3 数据分析方法

采用Excel 2019软件统计数据。使用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析，计数资料以例数或占比表示，采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 ADR分类

共收集到头孢噻肟钠致ADR报告1 057例，其中一般的ADR 867例（82.02%），严重的ADR 190例（17.98%）；严重的ADR又包括危及生命13例（6.84%）、导致住院时间延长31例（16.32%）、导致其他重要医学事件146例（76.84%）。

2.2 患者的性别与年龄分布

1 057例ADR中，男性553例（52.32%），女性503例（47.59%），性别不详1例（0.09%）；年龄以<11岁（40.30%）为主。患者的性别与年龄分布见表1。

表1 患者的性别与年龄分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/[例(%)]	年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/[例(%)]
<11	248	178	426(40.30)	61～70	48	51	99(9.37)
11～20	26	23	49(4.64)	71～80	57	33	90(8.51)
21～30	18	26	44(4.16)	81～90	17	17	34(3.22)
31～40	36	70	106(10.03)	>90	3	1	4(0.38)
41～50	36	47	83(7.85)	合计	553	503	1 056(99.91)
51～60	64	57	121(11.45)				

2.3 给药途径及ADR发生时间

1 057例ADR中，1 022例患者（96.69%）为静脉滴注，15例患者（1.42%）为静脉注射，7例患者（0.66%）为皮内注射，3例患者（0.28%）为皮下注射，2例患者（0.19%）为口服，8例患者（0.76%）给药途径未知。有1 033例患者（97.73%）为用药后>30 min～24 h发生ADR，24 h后ADR发生率逐渐降低。患者的ADR发生时间见表2。

表2 患者的ADR发生时间

时间	例数	占比/%	时间	例数	占比/%
≤10 min	10	0.95	>48 h～72 h	4	0.38
>10～30 min	6	0.57	>72 h～96 h	1	0.09
>30 min～24 h	1 033	97.73	合计	1 057	100
>24 h～48 h	3	0.28			

2.4 患者的过敏史与原患疾病

1 057例ADR中，814例患者（77.01%）无过敏史，16例患者（1.51%）有过敏史，227例患者（21.48%）过敏史不详；过敏史又包括青霉素过敏史9例、头孢菌素类抗菌药物过敏史4例、喹诺酮类药物过敏史3类。患者的原患疾病以呼吸系统感染为主（56.58%），其次为腹腔感染（13.81%）和其他严重感染（11.07%）。排名前5位的原患疾病见表3。

2.5 ADR累及系统/器官及临床表现

1 057例ADR中，ADR累及系统/器官主要为皮肤及附件、消化系统、呼吸系统，临床表现主要为皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、胸闷等。ADR累及系统/器官及临床表现见表4（一位患者可能同时发生2种及以上ADR）。

表3　排名前5位的原患疾病

原患疾病	例数	占比/%	排名前5位的疾病(例数)
呼吸系统感染	598	56.58	支气管炎(154)、肺炎(134)、支气管肺炎(124)、上呼吸道感染(77)、扁桃体炎(29)
腹腔感染	146	13.81	阑尾炎(37)、胃肠炎(25)、胆囊炎(18)、胃炎(11)、肠炎(9)
泌尿生殖系统感染	69	6.53	泌尿道感染(39)、膀胱炎(9)、前列腺炎(6)、附睾炎(2)、肾盂肾炎(2)
骨、关节、皮肤及软组织感染	68	6.43	骨折(26)、皮肤感染(14)、软组织感染(3)、腱鞘炎(2)、膝关节损伤(2)
手术感染的预防及治疗	59	5.58	恶性肿瘤(16)、剖宫产(13)、痔疮(10)、囊肿(4)、肛周脓肿(3)
其他严重感染	117	11.07	感染性发热(26)、外伤感染(17)、脓毒血症(11)、新生儿宫内感染(7)、中耳炎(5)
合计	1 057	100	

表4　ADR累及系统/器官及临床表现

ADR累及系统/器官	临床表现(例次)	合计/[例次(%)]
皮肤及附件	皮疹(466)、瘙痒(343)、斑丘疹(83)、荨麻疹(58)、皮肤发红(19)、皮肤红肿(18)、药疹(12)	999(61.25)
消化系统	恶心(80)、呕吐(51)、腹泻(25)、腹痛(17)、腹部痉挛(8)、便血(7)、腹胀(2)、食欲下降(2)、便秘(1)、反酸(1)、稀便(1)、打嗝(1)	196(12.02)
呼吸系统	胸闷(61)、呼吸困难(32)、憋气(16)、咳嗽(13)、气促(13)、气喘(5)、气短(1)、迟发性哮喘(1)、鼻塞(1)、痰鸣(1)、咽痛(1)、喉充血(1)、喉痒(1)、喉头水肿(1)	148(9.07)
全身性	寒战(21)、发热(17)、全身性水肿(6)、面部水肿(5)、多汗(5)、高热(5)、苍白(3)	62(3.80)
心血管系统	潮红(20)、心慌(16)、心悸(7)、发绀(6)、心律失常(4)、血压降低(4)、胸痛(1)、血压升高(1)	59(3.62)
各类神经系统	头晕(17)、麻木(13)、头痛(7)、震颤(5)、抽搐(2)、双硫仑样反应(1)、意识模糊(1)、谵妄(1)、精神障碍(1)、末梢神经损伤(1)、全身僵硬(1)、昏迷(1)	51(3.13)
免疫系统	过敏反应(38)、过敏性休克(5)	43(2.64)
视觉系统	眼睑皮肤疾病(4)、眼球震颤(2)、结膜病(2)、凝视(1)、短暂性失明(1)、眼部充血(1)	11(0.67)
血液系统	粒细胞减少(3)、白细胞减少(1)、紫斑(1)	5(0.31)
其他系统	输液相关反应(31)、烦躁不安(10)、乏力(6)、耳鸣(2)、声音改变(1)、口干(1)、腰痛(1)、牙痛(1)、肌酐升高(1)、咽喉紧缩感(1)、盗汗(1)、唇病(1)	57(3.49)
合计		1 631(100)

2.6　患者的转归情况

1 057例ADR中，27例患者在发生ADR后停药，其他患者均经对症治疗。一般的ADR患者痊愈491例，严重的ADR患者痊愈101例。患者的预后及转归情况见表5。

表5　患者的转归情况[例(%)]

ADR类型	n	痊愈	好转	未好转	不详
一般的ADR	867	491(56.63)	371(42.79)	1(0.12)	4(0.46)
严重的ADR	190	101(53.16)	87(45.79)	1(0.53)	1(0.53)
合计	1 057	592(56.01)	458(43.33)	2(0.19)	5(0.47)

2.7　头孢噻肟钠用药前皮试对严重的ADR的影响

1 057例ADR中，850例患者(80.42%)在使用头孢噻肟钠前进行皮试。按是否进行皮试将患者分为皮试组(850例)和非皮试组(207例)。皮试组有151例患者发生严重的ADR，发生率为17.76%；非皮试组有39例患者发生严重的ADR，发生率为18.84%。两组患者严重的ADR发生率比较，差异无统计学意义(P=0.718)。

3　讨论

3.1　ADR发生的基本特点

3.1.1　患者基本情况分析　本研究结果显示，1 057例ADR中，男性与女性的比例为1.10∶1，男性稍多于女性，这与赵赟等[8]研究结果一致。头孢噻肟钠致ADR可发生在任何年龄段，以＜11岁为主，其中3岁以内占22.51%，可能是由于儿童作为特殊群体，具有组织和器官发育尚未成熟、酶系统发育尚不完全、血浆白蛋白与药物结合能力低、胞外液容量大、药物吸收途径对药效影响大以及自身抵抗力较差等特点，使得对药物的吸收、分布、代谢、排泄等体内过程及毒理学反应程度不同于成人，进而增加了ADR的发生风险[9－10]。给药途径以静脉滴注为主，这可能与静脉给药较为普遍，药物不经肝脏首过效应直接进入血液，对机体刺激性较强，易产生ADR有关[11]。患者的原患疾病主要为呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、腹腔感染等，基本符合头孢噻肟钠药品说明书和治疗指南的要求。

3.1.2　头孢噻肟钠致ADR发生时间　1 057例ADR中，ADR的发生时间主要为用药后＞30 min～24 h，这与赵赟等[8]报道的ADR多发生于用药后30 min内不同，其原因可能是有关部门加大了药品的监管力度，药品生产工艺更加规范，使得药品中引发过敏反应的高聚物得到有效控制，加之机体在接触抗原后，形成抗体需要一定时间，只有抗体量在体内积累达到一定数量时，才会引起过敏反应[12]。

3.1.3　头孢噻肟钠致ADR累及系统/器官及临床表现　头孢噻肟钠致ADR累及系统/器官主要为皮肤及其附件，临床主要表现为皮疹、瘙痒、斑丘疹等过敏症状；其次为消化系统，临床主要表现为恶心、呕吐、腹泻等症状。1 057例ADR中，有190例患者为严重的ADR，其中包括皮试阴性患者151例和未做皮试患者39例，临床主要表现为过敏性休克、双硫仑样反应、抽搐等，经对症治疗后患者痊愈或好转。因此，临床在使用头孢噻肟钠时，应密切关注患者的病情，发现ADR后应立即停药或给予对症治疗。

3.2　头孢噻肟钠皮试后假阴性的原因分析

在临床用药过程中，即使在头孢噻肟钠皮试阴性后，仍有患者出现不同程度的过敏反应，即可能存在皮试假阴性现象。这可能与皮试液浓度、皮试液储存方式、患者因素等有关。

3.2.1　皮试液浓度及储存方式　若皮试液配置步骤较多，将会导致皮试液浓度低于理论浓度要求(2 mg/mL)[13]。《头孢类抗菌药物皮肤过敏试验专家共识》推荐，皮试液的注射剂量为0.1 mL，而1 mL注射器的最小刻度为0.01 mL，在实际操作过程中，注入人体内的剂量会出现误差[14]。头孢噻肟钠皮试液放置时间延长，可使药物分子间发生重排，增加降解产物，且随着温度升高，可使头

孢噻肟钠皮试液降解速度加快，有效期缩短。如在室温下避光储存，可保存3 d；而在37 ℃储存下，只能保存1 d[15]。《β内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则（2021年版）》指出，若皮试液不能现配现用，则应放置于4 ℃冷藏，且保存时间不能超过24 h。此外，皮试液抗原性降低或已失效都会导致皮试假阴性结果。

3.2.2 患者因素 患者空腹用药或在疲劳、紧张等状态下进行皮试，都可能会增加皮试结果假阴性发生率[16]。患者在皮试或用药时感到不适，未主动告知医护人员，尤其是儿童患者不能对某些ADR进行确切表述，也会增加皮试结果假阴性发生率[17]。此外，儿童及老年患者的皮肤反应敏感性较差，也易出现皮试结果假阴性[13]。在合并用药方面，有研究认为，有些药物如第一、二代抗组胺药物及丙咪嗪类抗抑郁药物、吩噻嗪类抗精神病药物等均可抑制皮肤反应，干扰皮试结果[6]。因此在皮试前应尽可能停用上述药物。

3.3 头孢菌素类抗菌药物皮试意义探讨

β-内酰胺类抗菌药物皮试的主要目的是通过检测患者体内是否有针对该类药物及其代谢、降解产物的特异性IgE抗体来预测发生速发型过敏反应的可能性，以降低发生过敏性休克等严重过敏反应的风险[6]。本研究结果显示，皮试组与非皮试组患者发生严重的ADR发生率比较，差异无统计学意义。这提示皮试不能降低头孢噻肟钠致严重的ADR的发生风险。徐丙发等[18]通过对头孢菌素类抗菌药物的皮试成本进行经济学分析，结果发现，头孢噻肟钠的皮试费用明显高于治疗过敏反应的成本，造成了大量药品及人力资源浪费。因此，头孢噻肟钠用药前是否需要进行皮试仍有待商榷。

目前，在美国和欧洲多个国家已取消了对头孢菌素类抗菌药物用药前皮试。2009年，日本药品和医疗器械管理局通过回顾性统计分析过敏反应数据，发现皮试阴性患者也报告了过敏反应，且取消皮试后并未发现过敏反应发生率明显增加，再次肯定了取消用药前皮试[19－20]。在一项大型多中心回顾性队列研究中，Yang等[21]利用12家综合医疗机构静脉注射头孢菌素类抗菌药物患者的信息，评估过敏反应的发生率，结果显示，常规皮试在预防严重过敏反应以及过敏导致的死亡方面没有临床意义。张宏亮等[22]研究发现，取消头孢菌素类抗菌药物皮试后，ADR发生率与取消前相比差异无统计学意义。头孢菌素类抗菌药物过敏反应的总体发生率较低（0.000 1%～0.1%），皮试可能对*β*-内酰胺类抗菌药物有超敏反应史的患者有帮助，这需要大型前瞻性研究来证实[23]。现有证据表明，通过头孢噻肟钠用药前皮试来预测过敏反应缺乏科学依据。

综上所述，头孢噻肟钠致ADR主要以＜11岁患者为主，多发生在静脉滴注给药后＞30 min～24 h；头孢噻肟钠用药前皮试不能降低严重的ADR的发生风险。临床在使用头孢噻肟钠前应详细询问患者的过敏史、用药史，使用时应重点关注用药后24 h内患者的病情状态，防止严重的ADR发生，以保障患者的安全用药。本研究存在的局限性为：（1）收集的样本量较少，且纳入的报告均为已发生的ADR报告；（2）患者的给药剂量、给药间隔、给药频次等存在缺失，因此无法准确计算是否存在超剂量用药情况。

参考文献

[1] 李国军，赵莹，姜天华，等. 头孢噻肟钠所致过敏反应文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志，2014，20（1）：59，50.

[2] YOUNG L S. Review and reassessment of dosing schedules for cefotaxime in selected medical indications[J]. Diagn Microbiol Infect Dis，1995，22（1/2）：147-154.

[3] PLOSKER G L，FOSTER R H，BENFIELD P. Cefotaxime. A pharmacoeconomic review of its use in the treatment of infections[J]. Pharmacoeconomics，1998，13（1 Pt 1）：91-106.

[4] ROMANO A，GUÉANT-RODRIGUEZ R M，VIOLA M，et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins[J]. Clin Exp Allergy，2005，35（9）：1234-1242.

[5] 薛智民，王荟. 注射用头孢噻肟儿科临床用药安全性分析[J]. 中国药物与临床，2021，21（17）：3027-3029.

[6] 国家卫生健康委员会.《β内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则（2021年版）》[EB/OL].（2021-04-13）[2022-05-01]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202104/a33f49b8c4b5421c85a5649a28a0fce2.html.

[7] 中华人民共和国卫生部，国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法（卫生部令第81号）[EB/OL].（2011-05-04）[2023-03-30]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html.

[8] 赵赟，张东梅，姜旻，等. 头孢噻肟所致药品不良反应文献分析[J]. 中国药业，2021，30（6）：89-91.

[9] 范铭. 头孢曲松致儿童不良反应文献分析[J]. 儿科药学杂志，2021，27（3）：47-50.

[10] 蒋荣猛，宋美华. 关注特殊人群抗菌药物应用的安全性[J]. 药物不良反应杂志，2020，22（1）：2-5.

[11] 武福溶. 我区719例药品不良反应报告分析[J]. 海峡药学，2022，34（1）：216-217.

[12] 吕焕菊，李子民，刘莉莉，等. 头孢噻肟钠所致不良反应100例综合分析[J]. 中国冶金工业医学杂志，2009，26（5）：584-585.

[13] 宋燕梅，方雪云，江淑华. β-内酰胺类抗生素皮试假阴性的原因分析及预防[J]. 当代护士（中旬刊），2015（9）：108-110.

[14] 北京药学会抗生素专业委员会. 头孢类抗菌药物皮肤过敏试验高端论坛专家共识[J]. 临床药物治疗杂志，2008，6（4）：1-2.

[15] 杨建华，王松芝，胡君萍，等. 头孢噻肟钠皮试液稳定性考察[J]. 新疆医科大学学报，2001，24（4）：359-360.

（下转第1241页）