

应用 Logistic 回归模型分析头孢唑林致不良反应的危险因素

何志超*, 刘永茂, 汪锦飘, 陈广惠*(中山大学孙逸仙纪念医院药学部, 广州 510120)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4513-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.17

摘要 目的:应用 Logistic 回归模型分析头孢唑林致不良反应发生的危险因素,以减少用药风险,保障头孢唑林的用药安全。方法:从医院信息系统提取相关信息,采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。结果:855 例患者纳入研究,30 例患者出现药品不良反应(3.51%)。Logistic 回归模型分析结果表明,单次给药剂量 >2 g[优势比(OR)=13.75,95%置信区间(CI):2.423~78.028, $P<0.001$],0:00-8:00 时静脉给药(OR=2.340,95%CI:1.043~5.253, $P=0.034$)、给药浓度 ≥ 20 mg/ml(OR=7.857,95%CI:1.566~39.431, $P=0.003$)为头孢唑林致不良反应的危险因素。结论:头孢唑林致不良反应可能属于剂量相关型,其不良反应发生的危险临界值为给药剂量 >1.75 g,给药时间在 0:00-9:05,给药浓度 >7 mg/ml,可根据上述临界值预测患者发生不良反应的风险,以促进安全、有效使用头孢唑林。

关键词 头孢唑林;Logistic 回归模型;危险因素;剂量相关型;药品不良反应

Analysis of Risk Factors in Adverse Reaction of Cefazolin Drugs by Logistics Model

HE Zhi-chao, LIU Yong-mao, WANG Jin-piao, CHEN Guang-hui (Dept. of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the risk factors of adverse reaction of cefazolin drugs by Logistic model. **METHODS:** Related information was collected from the information system of our hospital, and SPSS 19.0 software was conducted for statistical analysis. **RESULTS:** Totally 855 patients were enrolled, 30 of which had adverse reactions (3.51%). According to the results of Logistic analysis, intravenous administration with the concentration of ≥ 20 mg/ml (OR=7.857, 95% CI: 1.566-39.431, $P=0.003$) was the risk factor of adverse reaction of cefazolin drugs when single dose was above 2 g (OR=13.75, 95% CI: 2.423-78.028, $P<0.001$) at 0:00-8:00 (OR=2.340, 95% CI: 1.043-5.253, $P=0.034$). **CONCLUSIONS:** Adverse reaction of cefazolin drugs might be dose-related type. The drug adverse reaction predictive thresholds are single dose above >1.75 g with administration time of 0:00-9:05 and concentration of above 7 mg/ml. According to the predictive thresholds, the risk of patients with adverse reaction can be predicted to promote safe and effective use of cefazolin.

KEYWORDS Cefazolin; Logistic analysis; Risk factor; Dose-related; Adverse drug reaction

头孢唑林系第一代注射用头孢菌素,为半合成的 β -内酰胺类广谱抗菌药物,对大多数敏感的革兰阳性球菌与常见的革兰阴性杆菌均有较强的抗菌作用,如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌等,并且使用前无须进行皮试,故临床应用广泛。但国家食品药品监督管理局于 2014 年 1 月发布的第 59 期《药品不良反应(ADR)信息通报》^[1]中,提醒临床需警惕头孢唑林注射的 ADR。因此,本研究应用 Logistic 回归模型分析头孢唑林致 ADR 的危险因素,以减少用药风险,保障头孢唑林的用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为回顾性研究,分层随机抽取 2013 年 1-6 月于我院静脉滴注头孢唑林的住院患者。每月抽取 5 d 的头孢唑林的使用者,抽取的具体日期则应用 SPSS 的随机化数字生成。

1.2 抽样方法

采用公式 $N = Z^2 * P * (1 - P) / E^2$ 抽取病例数。其中, N 为抽样数, Z 为调查置信度, P 为样本的离散度, E 为抽样误差范围。当 $P=0.5$ 时, $P * (1 - P)$ 为最大值。本研究将 E 控制为

5%,故所计算出的 N 为 384,扩大 10% 的样本量,故应抽取病例总数为 423。

1.3 数据采集与分析

采用 SPSS19.0 收集以下数据:年龄、性别、诊断、用药医嘱、ADR 信息等。应用 Logistic 回归模型分析头孢唑林 ADR 的发生率与年龄、性别、给药剂量的关系,以调整后的优势比(OR)表示扣除其他因素作用后某一危险因素的作用。所有检验采用双侧检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究共纳入 855 例患者,ADR 组与非 ADR 组分别为 30、825 例,高于研究初始设定的 423 例,表明本研究的抽样误差控制在 5% 以下。

患者平均年龄为(63.17 \pm 16.26)岁(2~94 岁),ADR 组与非 ADR 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。ADR 组中 65 岁以上的人群比例高于非 ADR 组。ADR 组与非 ADR 组中头孢唑林的平均给药剂量分别为(1.43 \pm 0.54)、(1.35 \pm 0.48)g,差异无统计学意义($P>0.05$),ADR 组给药剂量 >2 g 的使用者比例高于非 ADR 组。ADR 组与非 ADR 组中头孢唑林的平均给药浓度分别为(12.27 \pm 6.93)、(10.83 \pm 6.04)mg/ml,差异无统计学意义($P>0.05$),ADR 组中给药浓度 >20 mg/ml 的比例高于非 ADR 组。ADR 组与非 ADR 组的溶剂种类、平均给药

* 药师。研究方向:临床药学。电话:020-81332355。E-mail:zhichaoh@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:020-81332451。E-mail:18802002366@139.com

剂量、手术患者构成比间差异均无统计学意义($P>0.05$)。患者基本信息见表1。

表1 患者基本信息($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Basic information of all patients($\bar{x}\pm s$)

项目	ADR组	非ADR组	<i>P</i>	合计
<i>n</i>	30	825		855
年龄($\bar{x}\pm s$),岁				
男性	62.05±22.11	63.97±15.80	0.116	63.89±16.07
女性	62.22±16.42	61.97±16.56	0.833	61.93±16.53
平均	62.10±20.29	63.21±16.11	0.164	63.17±16.26
年龄分组,例				
<18岁	1	7		8
18~65岁	6	396	0.164	402
>65岁	23	422		445
性别,例				
男性	21	518	0.421	539
女性	9	307		316
平均给药剂量,g	1.43±0.54	1.35±0.48	0.365	1.35±0.48
给药剂量分组,例				
≤0.5g	1	23		24
1g	7	463		478
1.5g	5	81	<0.001	83
2g	15	254		265
>2g	2	4		5
给药时辰分组,例				
0:00-8:00	8	94		102
8:00-12:00	10	268	0.070	278
12:00-16:00	3	127		130
16:00-24:00	9	336		345
溶剂种类,例				
0.9%氯化钠注射液(NS)	15	486		501
5%葡萄糖注射液(GS)	11	267	0.423	278
5%葡萄糖氯化钠注射液(GNS)	2	53		55
转化糖注射液	2	19		21
平均给药溶剂量,ml	170.00±76.11	153.70±73.13	0.231	154.27±73.25
给药溶剂量分组,例				
50ml	0	14		14
100ml	16	511	0.429	527
250ml	14	300		314
平均给药浓度,mg/ml	12.27±6.93	10.83±6.04	0.204	10.88±6.07
给药浓度分组,例				
≤5mg/ml	4	200		204
>5~10mg/ml	14	389	0.011	403
>10~20mg/ml	10	229		239
≥20mg/ml	2	7		9
手术,例				
手术患者	23	731	0.047	754
非手术患者	7	94		101

2.2 ADR相关危险因素分析

855例静脉滴注头孢唑林的住院患者中,有30例患者出现ADR(3.51%),ADR组与非ADR组二者间的比较结果见表2。与非ADR组相比,ADR组中单次给剂量2g以上的比例、0:00-8:00时静脉给药的比例、给药浓度为20mg/ml及以上的比例均高于非ADR组。

以ADR的出现作为因变量,对各影响因素进行了单因素Logistic回归模型分析,筛选单次给药剂量、给药时辰、给药浓度等因素进入多因素分析。多因素Logistic回归模型分析采用Stepwise方法,纳入回归方程的水准为0.05,剔除标准为0.10。最终结果表明,单次给剂量2g以上、0:00-8:00静脉给药、给药浓度为20mg/ml及以上三者的非调整OR值分别为

13.75[95%置信区间(CI):2.423~78.028, $P<0.001$]、2.340(95%CI:1.043~5.253, $P=0.034$)、7.857(95%CI:1.566~39.431, $P=0.003$)。上述结果表明,单次给剂量2g以上、0:00-8:00静脉给药、给药浓度为20mg/ml及以上是头孢唑林致ADR的独立危险因素,详见表2。

表2 头孢唑林致ADR危险因素分析

Tab 2 Analysis of risk factors for adverse reaction of cefazolin drugs

类别	OR	95%CI	<i>P</i>
年龄分组,岁			
<18	3.929	0.468~32.95	0.174
18~65	0.417	0.172~1.009	0.046
>65	1.499	0.860~2.613	0.151
性别			
男性	1.115	0.632~1.968	0.708
女性	0.806	0.378~1.718	0.576
给药剂量分组,g			
≤0.5	1.196	0.156~9.149	0.863
1	0.416	0.181~0.954	0.033
1.5	1.698	0.641~4.495	0.282
2	1.624	0.860~3.066	0.131
>2	13.750	2.423~78.028	<0.001
给药时辰			
0:00-8:00	2.340	1.043~5.253	0.034
8:00-12:00	1.026	0.495~2.217	0.945
12:00-16:00	0.650	0.195~2.160	0.478
16:00-24:00	0.737	0.346~1.568	0.426
溶剂种类			
NS	0.849	0.452~1.593	0.610
5%GS	1.133	0.560~2.292	0.728
5%GNS	1.038	0.241~4.460	0.960
转化糖注射液	2.895	0.645~12.998	0.147
给药溶剂量分组,ml			
50	1.017	1.008~1.026	1.000*
100	0.861	0.465~1.595	0.634
250	1.283	0.671~2.453	0.449
给药浓度分组,mg/ml			
≤5	0.550	0.192~1.579	0.260
>5~10	0.990	0.519~1.888	0.975
>10~20	1.201	0.578~2.493	0.623
≥20	7.857	1.566~39.431	0.003
手术			
手术患者	0.865	0.498~1.503	0.607
非手术患者	2.048	0.875~4.791	0.092

注:*fisher精确校正

Note:*fisher accurate calibration

2.3 受试者工作特征曲线(ROC)对ADR预测分析

分别以单次给药剂量、给药时辰、给药浓度为检验变量构建ROC曲线(见图1),三者的ROC曲线下面积(AUC)分别为:0.665、0.406、0.539。最终结果表明,ADR发生的临界值为:给药浓度7mg/ml、给药时辰在0:00-9:05之间、单次给药剂量为1.75g。头孢唑林致ADR发生的临界值见表3。

3 讨论

迄今,国内尚未见头孢唑林致ADR的危险因素分析,本研究的多因素Logistic回归模型分析结果表明,单次给药剂量、给药时辰、给药浓度均为头孢唑林致ADR的独立危险因素。

世界卫生组织(WHO)将ADR分为6类,包括剂量相关型、剂量无关型、剂量相关与时间相关型、时间相关型(迟发型)、停药型、治疗意外失败型^[2]。结合本研究所得结果,头孢

552例注射用七叶皂苷钠致不良反应/事件及说明书对比分析

李强^{1*}, 王丽²(1.郑州市食品药品检验所, 郑州 450006; 2.河南省食品药品评价中心, 郑州 450004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4515-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.18

摘要 目的:了解注射用七叶皂苷钠致不良反应/事件发生的特点及规律,为临床安全用药及完善说明书提供参考。方法:以“七叶皂苷”“不良反应”等为检索词,检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国科技期刊数据库及万方数据库,按纳入与排除标准共纳入47篇文献、552例病例,进行资料提取和统计分析;另收集12家企业注射用七叶皂苷钠说明书并进行统计分析。结果:不良反应/事件可累及多个器官/系统,以静脉炎、静脉损伤等静脉刺激反应最为常见;药品说明书部分项下信息缺失。结论:临床应重视注射用七叶皂苷钠引发的不良反应/事件,国家药品监管部门应统一地修订药品说明书,确保临床用药安全。

关键词 注射用七叶皂苷钠;不良反应/事件;说明书;分析

Comparative Analysis of 552 Cases of Adverse Drug Reactions/Events Induced by Sodium Aescinate for Injection and Instructions

LI Qiang¹, WANG Li²(1. Zhengzhou Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450006, China; 2. Henan Province Center for Food and Drug Reevaluation, Zhengzhou 450004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical safe administration and drug instruction revision through analyzing 552 cases of ADR/ADE induced by Sodium aescinate for injection. METHODS: Using “aescinate” and “ADR” as search words, retrieved from CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, 47 literatures were included according to inclusion and exclusion criteria. The data was extracted and analyzed statistically. The drug instructions of twelve domestic pharmaceutical enterprises were analyzed statistically. RESULTS: The ADR/ADEs may involve multiple organs and systems, the most common reactions were venous irritant reactions as phlebitis, venous injury, etc. The drug instruction lacked some parts of information. CONCLUSIONS: Great importance should be attaches to ADR/ADEs caused by Sodium aescinate for injection, and improvement of the drug instruction to ensure the safety of drug use in the clinic.

KEYWORDS Sodium aescinate for injection; ADR/ADEs; Instruction; Analysis

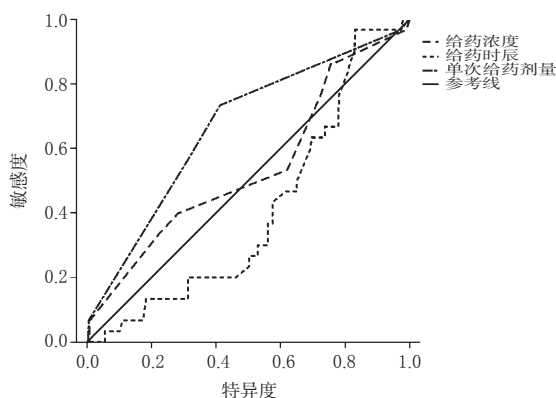


图1 危险因素预测ROC曲线

Fig 1 ROC curve of risk factors

表3 头孢唑林致ADR发生的临界值

Tab 3 Predictive thresholds for adverse reaction of cefazolin drug

变量	临界值	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)	P
给药浓度	7 mg/ml	0.767	0.725	0.539(0.426~0.652)	0.134
给药时辰	0:00-9:05	0.900	0.829	0.406(0.319~0.493)	0.080
单次给药剂量	1.75 g	0.567	0.314	0.665(0.564~0.766)	0.002

唑林给药2 g以上发生ADR的风险是13.75倍,ADR发生临界值为1.75 g,由此表明头孢唑林致ADR可能属于剂量相关型,

* 主管药师。研究方向:食品药品检验。电话:0371-60956908。
E-mail:18638775907@163.com

但仍需进行长期研究以排除剂量相关与时间相关型。

皮质醇激素是ADR发生后常用的药物之一,考虑到人体自身皮质醇分泌的节律性,早上8:00是人体皮质醇分泌的高峰,午夜0:00是最低峰,因此笔者考察了给药时辰对ADR发生的影响。结果,0:00-8:00滴注发生ADR的风险为2.340倍,且本文所得的ADR发生临界值为0:00-9:05之间,此结果从侧面反映了皮质醇分泌的节律性对ADR的发生产生了影响,但该理论仍需要进行大型的随机对照试验验证。

本研究的局限性:(1)纳入样本量偏少。(2)本研究仅为回顾性研究,未对两组进行严格的配对。因此,仍需要进行更大样本量的随机对照试验验证。

本研究结果表明,单次给药剂量>1.75 g、给药时间介于0:00-9:05、给药浓度>7 mg/ml等均是头孢唑林致ADR的独立危险因素,且头孢唑林的ADR属于剂量相关型,临床上使用头孢唑林可对患者进行危险因素预判,对可能发生ADR的高危患者进行适当的监护,以促进安全、有效应用头孢唑林。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报:第59期:关注头孢唑林注射剂的严重不良反应[EB/OL]. [2014-01-26]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/96374.html>.
- [2] Edwards IR, Aronson JK. 药物不良反应:定义、诊断与管理[J]. 药物不良反应杂志, 2001, 3(2):93.

(收稿日期:2014-12-14 修回日期:2015-04-07)

(编辑:李 劲)