

# 头孢曲松钠与左氧氟沙星不良反应主动监测数据分析

罗万婷\*, 温润龙, 李亮华(中山市药品不良反应监测中心, 广东 中山 528437)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1504-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.20

**摘要** 目的:探讨头孢曲松钠注射剂与左氧氟沙星注射剂的不良反应(ADR)发生率及一般规律。方法:采用前瞻性主动监测模式,监测并记录2013年3—9月我市4家哨点医院住院部所有使用头孢曲松钠注射剂与左氧氟沙星注射剂的患者相关信息,并对性别、年龄、用药时间和药品剂型、累及器官/系统及临床表现等相关因素进行统计与分析,计算ADR发生率。结果:头孢曲松钠注射剂的总体ADR发生率为0.23%(3/1 318);左氧氟沙星注射剂的总体ADR发生率为0.82%(7/851),女性患者使用左氧氟沙星注射剂后ADR发生率较男性患者高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两者ADR发生率与患者年龄、用药时间、药品剂型等因素均关系不大,组内比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );ADR致皮肤及其附件损害最多,占53.33%;所有病患转归情况均为治愈或好转。结论:主动监测模式有利于计算ADR发生率。临床医师在使用头孢曲松钠和左氧氟沙星时应关注ADR的发生。

**关键词** 国家基本药物;药品不良反应;发生率;头孢曲松钠;左氧氟沙星;主动监测模式

## Analysis of Active Monitoring Data of Adverse Drug Reactions of Ceftriaxone Sodium and Levofloxacin

LUO Wanting, WEN Runlong, LI Lianghua (Zhongshan ADR Monitoring Center, Guangdong Zhongshan 528437, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the safety of Ceftriaxone sodium injection and Levofloxacin injection through obtaining relevant data of the incidence of ADR. METHODS: By using prospective active monitoring mode, all patients that took Ceftriaxone sodium injection and Levofloxacin injection in the inpatient department of 4 pilot hospitals during Mar.-Sept. 2013 were monitored, recorded and analyzed statistically in respects of gender, age, medication duration, dosage form, involved organs and clinical manifestations, etc. Then calculate the incidence of ADR. RESULTS: Total incidence of ADR induced by Ceftriaxone sodium injection was 0.23% (3/1 318), and that of Levofloxacin injection was 0.82% (7/851). The incidence of ADR in female patients was higher than in male patients after given Levofloxacin injection, there was statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the occurrence of ADR and gender, timing, preparation et al. Lesion of skin and its appendants was main ADR manifestations, accounting for 53.33%. All patients were cured or recovered. CONCLUSIONS: Active monitoring mode is benefit to calculate the incidence of ADR. Clinicians should pay attention to the occurrence of ADR.

**KEYWORDS** National essential medicine; ADR; Incidence; Ceftriaxone sodium; Levofloxacin; Active monitoring mode

我国2009年正式建立与实施国家基本药物制度。基本药物使用范围广、覆盖人群多,确保基本药物安全性成为保障人民群众用药安全的一项重要指标。而药品不良反应(ADR)监测是药品安全风险的最后一道屏障,可保障基本药物制度的顺利落实<sup>[1]</sup>。目前我国ADR报告模式主要是收集自发报告的监测形式<sup>[2]</sup>,无法计算ADR发生率以及得出全面的安全性数据。为此,我市参与“国家基本药物ADR哨点监测体系和方法的研究”,采取主动监测的模式收集两种基本药物(头孢曲松钠注射剂与左氧氟沙星注射剂)的用药信息及ADR。本文旨在通过对头孢曲松钠注射剂与左氧氟沙星注射剂两种国家基本药物的ADR主动监测数据进行统计分析,以探讨其ADR发生率以及一般规律。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用前瞻性研究方法,在2013年3—9月半年时间内,采取ADR主动监测,记录我市4家哨点医院住院部每例患者使用头孢曲松钠注射剂或左氧氟沙星注射剂的相关信息,包括两个基本药物品种的购入信息(购进日期、购进数量、生产厂家、批准文号、生产批号、剂型、规格、配送单位、报废和退回数量等)、使用情况(填报科室与患者姓名、体质量、性别、住院号、联系地址、联系电话、原患疾病等)、用药情况(用药起止时间、用法用量、用药次数、滴速、溶剂剂量、溶剂种类、同瓶用药等)、ADR情况(包括ADR发生过程与关联性评价等),主动登记《重点监测药品使用登记表》和《药品不良反应报告表》,交予医院监测员核实后上报广东省基本药物重点监测管理平台和广东省ADR管理平台,其中3家哨点医院采取手工填报的方法进行录入,另1家则把医院内信息系统有关信息筛选导出,直接导入广东省基本药物重点监测管理平台和广东省

[5] 邓博雅.小儿急性肠胃炎治疗[J].实用乡村医生杂志, 2002,9(4):41.

[6] 安丹,陈聪,廖雪,等.鱼腥草注射液中过敏原成分[J].沈阳药科大学学报,2011,28(4):305.

[7] 曾聪彦,丘凯悦.189例穿琥宁注射剂不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2011,8(12):759.

[8] 夏旭东,龚立雄,夏明,等.412例细辛脑注射液ADR/ADE报告分析[J].中国药物警戒,2012,9(1):47.

\* 药师。研究方向:药械安全性监测。电话:0760-89923007。  
E-mail:672581275@qq.com

(收稿日期:2015-05-07 修回日期:2015-12-03)  
(编辑:李 劲)

ADR管理平台进行上报。我市ADR监测中心定期对照各医院信息系统,对其录入的数据进行核实,以保证信息的准确性。

## 1.2 方法

采用SPSS 16.0软件对广东省基本药物重点监测管理系统和广东省ADR管理平台收集的数据进行录入和处理,统计4家哨点医院上报的总体情况,分析患者性别、年龄、用药时间、药品剂型、ADR累及器官/系统及临床表现等因素与ADR发生率的关系。使用Fisher确切概率法进行统计。ADR发生率=ADR例数/使用人数。

## 2 结果

### 2.1 哨点医院主动监测总体情况

在2013年3—9月半年时间内,共收集到2 169例主动监测报表系统数据,其中包括1 318例头孢曲松钠注射剂、851例左氧氟沙星注射剂的数据。共收集149条药品购入信息、10份ADR报告表。在ADR发生率方面,头孢曲松钠注射剂的总体发生率为0.23%(3例),左氧氟沙星注射剂的总体发生率为0.82%(7例)。

### 2.2 患者ADR过敏史、性别、年龄分布

监测期间使用头孢曲松钠注射剂的1 318例患者中,有ADR过敏史的5例(占0.38%)。在性别分布上,男、女比例为0.85:1,而在ADR发生率中,男、女比例为2.35:1,男性患者使用头孢曲松钠注射剂后ADR发生率较高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而使用左氧氟沙星注射剂的851例患者中,有ADR过敏史的3例(占0.35%)。在性别分布上,男、女比例为1.58:1,而在ADR发生率中,男、女比例为0.10:1,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),可以认为女性患者使用左氧氟沙星注射剂后ADR发生率较男性患者高。ADR发生率与性别分布见表1。

表1 ADR发生率与性别分布

Tab 1 Distribution of the incidence of ADR and gender

药品名称	性别	例数	构成比,%	ADR例数	ADR发生率,%	P
头孢曲松钠注射剂	男	606	45.98	2	0.33	0.597
	女	712	54.02	1	0.14	
左氧氟沙星注射剂	男	521	61.22	1	0.19	0.016
	女	330	38.78	6	1.82	

使用头孢曲松钠注射剂的1 318例患者中,年龄最小者2 d,最大者95岁。3例ADR病例分别发生在0~9、30~39、50~59岁不同年龄段,经统计, $P=0.421(P>0.05)$ ,差异无统计学意义。而使用左氧氟沙星注射剂的851例患者中,年龄最大者96岁,最小者15岁。20~39岁年龄段发生ADR病例较多,ADR发生率也较高,但 $P=0.672(P>0.05)$ ,差异无统计学意义。ADR发生率与年龄分布见表2。

表2 ADR发生率与年龄分布

Tab 2 Distribution of the incidence of ADR and age

年龄,岁	头孢曲松钠注射剂			左氧氟沙星注射剂		
	例数	ADR例数	ADR发生率,%	例数	ADR例数	ADR发生率,%
0~9	469	1	0.21	0	0	0
10~19	47	0	0	14	0	0
20~29	290	0	0	154	3	1.95
30~39	163	1	0.61	155	2	1.29
40~49	88	0	0	159	1	0.63
50~59	71	1	1.41	102	0	0
60~69	59	0	0	88	0	0
70~79	67	0	0	79	1	1.27
≥80	64	0	0	100	0	0

### 2.3 用药时间分布

头孢曲松钠注射剂用药时间为1 d的病例最多,共336例。3例ADR集中在用药前3 d发生,与其他用药时间比较, $P=0.763(P>0.05)$ ,差异无统计学意义。而左氧氟沙星注射剂用药时间为1~2 d的病例较多,但与其他用药时间比较, $P=0.457(P>0.05)$ ,差异无统计学意义;用药1 d的ADR发生率最高,为2.31%。ADR发生率与用药时间分布见表3。

表3 ADR发生率与用药时间分布

Tab 3 Distribution of the incidence of ADR and medication time

用药时间,d	头孢曲松钠注射剂			左氧氟沙星注射剂		
	例数	ADR例数	ADR发生率,%	例数	ADR例数	ADR发生率
1	336	2	0.60	130	3	2.31
2	231	0	0	117	2	1.71
3	133	1	0.75	118	0	0
4	124	0	0	99	1	1.01
5	106	0	0	86	1	1.16
6	89	0	0	60	0	0
7	112	0	0	84	0	0
8~14	175	0	0	129	0	0
>14	12	0	0	28	0	0

### 2.4 药品剂型分布

在剂型分布上,头孢曲松钠注射液的使用例数为652例,发生3例ADR,发生率为0.46%;注射用头孢曲松钠无菌粉末使用例数为666例,无ADR发生,两者比较, $P=0.121(P>0.05)$ ,两种剂型ADR发生率差异无统计学意义。因左氧氟沙星剂型均为注射液,无其他剂型,未予比较分析。

### 2.5 ADR累及器官/系统及临床表现

10例ADR报告累及多个器官/系统,主要有皮肤及其附件、消化系统、神经系统、心血管系统、血液系统等。ADR累及器官/系统及临床表现见表4(表中,有些病例同时累及多个器官/系统,故ADR例次大于例数)。其中,皮肤及其附件损害最多,占53.33%。

表4 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	发生例次	构成比,%	临床表现(例次)
皮肤及其附件	8	53.33	皮疹(4)、瘙痒(3)、水肿(1)
消化系统	2	13.33	恶心(1)、呕吐(1)
中枢及外周神经系统	3	20.00	头晕(1)、头痛(1)、偏头痛(1)
心血管系统	1	6.67	心悸(1)
血液系统	1	6.67	白细胞减少(1)
合计	15	100	

### 2.6 关联性评价及转归

10例ADR报告关联性评价为“可能”的有2例,“很可能”8例。所有病患转归情况均为治愈或好转。

## 3 讨论

我国现行ADR监测模式为被动监测模式,即依靠医院医护人员自发呈报。自发呈报监测范围广、数据真实性高,但存在漏报率高以及无法计算ADR发生率等缺点。本研究采用主动监测的方法,在一段时间内,在部分医疗机构内,监测所有使用两个国家基本药物品种的目标人群,得到ADR发生率的相关数据,从而得以分析头孢曲松钠注射剂与左氧氟沙星注射剂的安全性。

### 3.1 ADR发生率

ADR发生率=ADR例数/使用人数。本研究打破以往只

能收集到人次的局限,在收集到使用人数数据后,可得到ADR发生率计算公式的分母,从而计算出ADR发生率,得出相关的安全性数据。

头孢曲松钠、左氧氟沙星是临床上使用年份较长、较广泛的国家基本药物。根据广东省2014年药品、化妆品ADR监测年度报告,其ADR报告例数分别居全省第1、第5位。但国内较少对头孢曲松钠、左氧氟沙星的ADR发生率进行前瞻性研究。根据广东省ADR监测中心于2013年3月印刷的《国家基本药品重点监测品种安全用药与药品不良反应监测》中数据,左氧氟沙星注射剂Ⅲ期临床试验资料显示,与药物相关的ADR发生率为6.3%,而头孢曲松钠注射剂中皮疹、瘙痒、发热、支气管痉挛和血清病等过敏反应发生率为2.77%。本研究中左氧氟沙星注射剂的总体ADR发生率为0.82%,头孢曲松钠注射剂的总体ADR发生率为0.23%,ADR发生率远低于文献水平。这可能与主动监测数据样本量比临床试验大、合理用药水平逐渐提高或者人群差异等因素有关。

### 3.2 ADR发生率与性别、年龄的关系

从表1得出,在左氧氟沙星注射剂发生ADR的病例中,女性患者明显较多,与文献[3-5]报道一致。Overholser BR等<sup>[6]</sup>发现,静脉应用左氧氟沙星后,健康女性有更小的药物稳态表观分布容积以及更慢的药物清除率,因而女性有更大的药物暴露,喹诺酮类毒性风险比男性高。因此,临床医师在给女性患者使用左氧氟沙星时应慎重,并且不推荐给孕妇和哺乳期妇女使用<sup>[3]</sup>。而头孢曲松钠注射剂主动监测数据分析结果表明,性别对ADR发生率影响不大,且未检索出研究性别与头孢曲松钠ADR发生率的相关文献。

因左氧氟沙星注射剂对小儿的安全性尚未确立,可能会影响软骨发育,故此药不能用于小儿,本研究使用该药的患者中年龄最小者为15岁。对上述两种国家基本药物ADR发生率和年龄的关系进行统计学分析,得出 $P>0.05$ ,差异无统计学意义,但对于特殊年龄段人群,如老人与儿童,应在用药过程中密切观察,一旦发生ADR,应及时处理。

### 3.3 ADR发生率与用药时间的关系

头孢曲松钠注射剂用药时间为1d的例数最多,用药时间越长,反而ADR例数越少,3例ADR集中在用药前3d发生;左氧氟沙星注射剂用药时间在2d之内的例数较多,用药1d的ADR发生率最高。尽管在不同时间ADR发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但两种药物均在首次用药3d内发生ADR较多,故医护人员应对首次应用头孢曲松钠及左氧氟沙星的患者进行密切观察,尤其在用药3d内,以防ADR进一步发展,造成严重后果<sup>[7]</sup>。

### 3.4 头孢曲松钠ADR发生率与剂型的关系

本研究中头孢曲松钠注射液的ADR发生率高于注射用无菌粉末剂型,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。虽然未查及临床上注射用无菌粉末及注射液应用稳定性等相关研究,但笔者认为,注射液为溶液环境,注射用无菌粉末为药物的固体形态,不排除头孢曲松钠更容易在溶液中降解产生杂质,而出现更高的ADR发生率。因此,无论临床上使用哪种剂型的头孢曲松钠,都应对ADR重点观察,及早发现、及时处理。

### 3.5 ADR临床表现

头孢曲松钠的ADR累及器官/系统以皮肤及附件为主,主要表现为皮疹、瘙痒。变态反应是头孢曲松钠最主要的ADR,临床表现为皮肤反应<sup>[8]</sup>。 $\beta$ -内酰胺类抗生素发生变态反应并非药物本身导致,而与药物中存在的高分子聚合物杂质有关<sup>[9]</sup>。

左氧氟沙星ADR主要累及皮肤及其附件,其次为中枢及外周神经系统。这两类系统的ADR表现为:皮疹、瘙痒、水肿、头晕、头痛,与说明书记载的一致。皮肤损害其机制一般认为是由光毒性引起,紫外线激发喹诺酮类药物氧化生成活性氧,通过细胞信号传导激活环氧合酶,引起前列腺素等产物的合成,从而引起皮肤炎症<sup>[10]</sup>。而神经系统的ADR是该药品化学性质所特有的<sup>[11]</sup>,由于喹诺酮类药物可透过血脑屏障,如果服药时间过长或一次使用剂量过大,透过血脑屏障的药物量就会增多,从而影响大脑边缘系统的功能,导致出现神经系统症状。所以,在使用喹诺酮类药物时,一定要严格控制药量,不可随意增加服药次数和用量,同时也应注意用药的持续时间。另外,本研究中还发生白细胞减少、心悸等说明书未记载的ADR病例,因为对于易观察到的ADR临床医护人员上报较多,而对于难以观察、需要临床检验数据证实的ADR就有可能漏报,因此应更多关注左氧氟沙星可能造成的肝、肾功能和血象等检验数据的影响<sup>[12]</sup>。

此外,本研究共监测了本市4家哨点医院的ADR信息,其中3家医院采用的是手工录入进行上报的方法,此方法需要耗费较多的时间及人力物力,仅可在小范围区域内试行。若需要大范围推行本方法,需要解决开发医院信息系统的筛选导出及对接的功能,对医院信息系统开发商及财力有一定要求,故大范围推行需要一定的资金及行政推力的支持。

### 参考文献

- [1] 刘翠丽,侯永芳,宋秋杰,等.我国基本药物制度与药品不良反应监测关系的探讨[J].中国药物警戒,2013,10(6):334.
- [2] 王丹,沈璐.药品不良反应主动监测的方法和我国的应用[J].中国药物评价,2012,29(1):85.
- [3] 方欢,张莉丽,张军,等.53例左氧氟沙星不良反应分析[J].中国现代药物应用,2010,4(1):9.
- [4] 赵懿清.左氧氟沙星不良反应回顾性分析[J].中国医药指南,2009,7(10):35.
- [5] 孙言才,刘琳琳,史天陆,等.7 690例药品不良反应报告中ADR性别差异的回顾性分析[J].安徽医学,2015,36(4):436.
- [6] Overholser BR, Kay MB, Lagvankar S, et al. Pharmacokinetics of intravenously administered levofloxacin in men and women[J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(10): 1 310.
- [7] 李亚萍.60例头孢曲松钠不良反应分析[J].中国医药指南,2011,9(36):79.
- [8] Ozkaya E, Mirzoyeva L, Jhaish MS. Ceftriaxone-induced fixed drug eruption: first report[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2008, 9(5): 345.
- [9] 张春玲,姚宏,常育.头孢曲松钠的不良不良反应[J].西北药学杂志,2012,27(1):89.
- [10] 邓汉英,李斌,区林华,等.左氧氟沙星不良反应70例临床分析[J].国际医药卫生导报,2009,15(9):71.
- [11] 管玫,金朝辉,杨娟.282例左氧氟沙星不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2007,4(3):15.
- [12] 吴海霞.255例左氧氟沙星不良反应报告分析[J].药物流行病学杂志,2009,18(1):26.

(收稿日期:2015-07-15 修回日期:2015-12-09)

(编辑:李 劲)