

- 2004, 51 (5): 763–773.
- [11] KULPENG W, SORNSRIVICHAI V, CHONGSUWIVATWONG V, *et al.* Variation of health-related quality of life assessed by caregivers and patients affected by severe childhood infections [J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 122.
- [12] LAVELLE TA, DCRUZ BN, MOHIT B, *et al.* Family Spillover effects in pediatric cost-utility analyses [J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2019, 17 (2): 163–174.
- [13] VERSTRAETE J, RAMMA L, JELSMA J. Influence of the child's perceived general health on the primary caregiver's health status [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2018, 16 (1): 8.
- [14] 钱建钦, 陶巧凤, 吴纪恒, 等. 儿科临时调配口服制剂发展现状 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39 (12): 1565–1571. QIAN JQ, TAO QF, WU JH, *et al.* Current status of oral extemporaneous compounding for pediatrics [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2022, 39 (12): 1565–1571.
- [15] UNGAR WJ, SANTOS MT. The Pediatric Quality Appraisal Questionnaire: an instrument for evaluation of the pediatric health economics literature [J]. *Value Health*, 2003, 6 (5): 584–594.
- [16] 徐蕊琳, 李文君, 卢梦情, 等. 我国 2009—2018 年儿童药物经济学研究文献质量评价 [J]. *中国药房*, 2020, 31 (6): 718–723. XU AL, LI WJ, LU MQ, *et al.* Quality appraisal of pediatric pharmacoeconomic research literatures in China from 2009 to 2018 [J]. *China Pharm*, 2020, 31 (6): 718–723.
- [17] UNGAR WJ, SANTOS MT. The Pediatric Economic Database Evaluation (PEDE) Project: establishing a database to study trends in pediatric economic evaluation [J]. *Med Care*, 2003, 41 (10): 1142–1152.
- [18] UNGAR WJ, GERBER A. The uniqueness of child health and challenges to measuring costs and consequences [M]. *Economic evaluation in child health*. Oxford: Oxford University Press, 2010.

[文章编号] 1007-7669(2024)06-0410-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.06.03

## 基于 FAERS 数据库对儿童使用头孢曲松的不良事件分析

张 焯<sup>a</sup>, 张 远<sup>a</sup>, 杨明华<sup>a</sup>, 王胜峰<sup>a,b</sup>

(中南大学湘雅三医院 a. 儿科, b. 药学部, 湖南 长沙 410013)

[关键词] 头孢曲松; 药物监测; 数据挖掘; 儿童; 药物不良事件; FAERS 数据库

[摘要] 目的 挖掘分析真实世界中儿童使用头孢曲松的药物不良事件(ADE)信号, 为儿童使用头孢曲松的安全性评估提供参考。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2004年第一季度至2022年第三季度以头孢曲松为首要怀疑药物的0~17岁儿童的ADE报告, 利用国际医学用语词典(MedDRA)对ADE进行器官系统归类, 采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法挖掘头孢曲松ADE信号。结果 收集到0~17岁儿童中以头孢曲松为首要怀疑药物的ADE报告共999份, 相关ADE信号139个, 累及18个器官系统。发生频次前3位ADE分别为急性肾损伤、胆石症和肾后性肾衰竭; 信号强度前3位ADE分别为肾后性肾衰竭、输尿管结石和血管内溶血。各年龄段儿童头孢曲松信号强度前10位ADE均主要累及肝胆系统、肾脏及泌尿系统和血液及淋巴系统。2007年7月头孢曲松说明书更新后, 头孢曲松所致儿童结石类ADE在全部ADE中所占构成比由5.88%降至5.61%。ADE报告中联合用药排名前10位的药物以其他类型的抗生素和非甾体抗炎药为主。结论 头孢曲松在儿童中应用时, 应警惕其对肝胆和肾脏系统可能造成的不良事件, 同时注意与其他药物联合使用带来的不良事件风险。

[中图分类号] R978.1

[文献标志码] A

[收稿日期] 2023-03-27 [接受日期] 2023-11-23

[基金项目] 长沙市自然科学基金(kq2202421)

[作者简介] 张 焯, 女, 硕士在读, 主要从事抗菌药物的研究, E-mail: 280026337@qq.com。王胜峰, 女, 副主任药师, 博士, 主要从事小儿用药的合理使用, E-mail: sunfeelwang@126.com

[责任作者] 王胜峰

## Analysis of adverse drug events of ceftriaxone in children based on FAERS database

ZHANG Ye<sup>a</sup>, ZHANG Yuan<sup>a</sup>, YANG Ming-hua<sup>a</sup>, WANG Sheng-feng<sup>a,b</sup>

(*a. Department of Pediatrics, b. Department of Pharmacy, the Third Xiangya Hospital, Center South University, Changsha HUNAN 410013, China*)

[ **KEY WORDS** ] ceftriaxone; drug monitoring; data mining; child; adverse drug event; FAERS database

[ **ABSTRACT** ] **AIM** To investigate and analyze the adverse drug event ( ADE ) signals associated with ceftriaxone in children in the real world, and provide references for the safety evaluation of ceftriaxone in children. **METHODS** ADE reports in the US FDA Adverse Event Reporting System ( FAERS ) from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2022 involving children aged 0–17 years with ceftriaxone as the primary suspected drug were extracted. ADEs were classified into organ systems using the Medical Dictionary for Regulatory Activities ( MedDRA ) . The reporting odds ratio ( ROR ) and proportional reporting ratio ( PRR ) methods were utilized to identify ADE signals associated with ceftriaxone. **RESULTS** A total of 999 ADE reports were collected for children aged 0–17 years with ceftriaxone as the primary suspected drug. There were 139 related ADE signals affecting 18 organ systems. The top 3 ADEs in terms of frequency were acute kidney injury, cholelithiasis, and postrenal acute renal failure. The top 3 ADEs in terms of signal strength were postrenal acute renal failure, ureteral calculus, and intravascular hemolysis. The top 10 ADEs in terms of signal strength for ceftriaxone in different age groups of children primarily involved the hepatobiliary system, renal and urinary system, and the blood and lymphatic system. After the update of the ceftriaxone package insert in July 2007, the proportion of pediatric stone-related ADEs caused by ceftriaxone decreased from 5.88% to 5.61% among all ADEs. Among the top 10 concomitant medications reported in ADEs, other types of antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were the most commonly used. **CONCLUSION** When ceftriaxone is used in children, caution should be exercised regarding its potential adverse events on the liver, gallbladder, and renal system. Additionally, attention should be paid to the risk of adverse events when used in combination with other medications.

头孢曲松 ( ceftriaxone ) 属于第三代头孢菌素类药物, 1984 年获得美国食品和药物管理局 ( FDA ) 批准上市<sup>[1]</sup>, 1994 年进入中国市场, 抗菌谱广且半衰期长, 在儿童抗感染治疗中应用广泛, 主要用于治疗敏感菌株引起的呼吸道感染、腹腔感染、败血症、脑膜炎等<sup>[2]</sup>。头孢曲松最常见的药物不良事件 ( ADE ) 包括皮疹、过敏反应、消化道反应及血液学检查异常等<sup>[3]</sup>。有研究报道了国内儿童使用头孢曲松的 ADE 文献分析, 但大多基于单中心数据或文献案例报道, 样本数量较少<sup>[4]</sup>。近年来, 对药物安全性及 ADE 的研究常使用大型药物警戒系统数据库进行, 以了解 ADE 发生的规律和特点。本研究旨在挖掘 FDA 不良事件报告系统 ( FAERS ) 中儿童使用头孢曲松相关 ADE 信号, 为儿童的临床安全用药提供参考。

### 资料与方法

**资料来源** 本研究数据来源于 FAERS。通过在线 OpenVigil 检索工具<sup>[5]</sup>对 FAERS 数据库中的数据进行搜索, 限定目标药物名称为“ceftriaxone”。设定最

大年龄为“17岁”, 获取2004年第一季度至2022年第三季度首要怀疑药物为头孢曲松的 ADE 报告; 分别设定年龄范围为“0~2岁”、“3~6岁”、“7~12岁”及“13~17岁”, 获取不同年龄段儿童以头孢曲松为首要怀疑药物的 ADE 报告。2007年7月, FDA 发布信息更新说明书, 对头孢曲松与含钙产品同时使用的潜在风险进行了警示。分别设定报告提交时间为“2004年1月—2007年7月”及“2007年8月—2022年9月”, 获取以2007年7月为节点头孢曲松说明书更新前后结石类 ADE 与全部 ADE 报告。

**数据标准化** 使用《国际医学用语词典》( MedDRA ) 25.1 版本对 ADE 用语进行标准化和汉化。将属于同一个首选术语 ( PT ) 的 ADE 合并, 并按照系统器官分类 ( SOC ) 对 PT 进行分类整理。

**信号挖掘与统计分析** 采用比例报告比值比 ( PRR ) 法和报告比值比 ( ROR ) 法进行信号挖掘与统计分析。PRR 和 ROR 法的计算均基于比例失衡测量法四格表, 见表 1。两种比值的计算公式为:  $ROR = ( a/c ) / ( b/d )$ ,  $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$ ;  $PRR = [ a / ( a+b ) ] / [ c / ( c+d ) ]$ ,

$\chi^2 = (ad - bc)^2 / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$ 。PRR 与 ROR 值越大, 表示目标药物与该 ADE 之间相关性越强。信号判断标准: ROR 法——满足  $a \geq 3$ , 且 ROR 95%CI 下限  $>1$  时为检出信号; PRR 法——满足  $a \geq 3$ ,  $\chi^2 \geq 4$ ,  $PRR \geq 2$  时为检出信号。规定同时满足两种算法标准则生成 1 个 ADE 信号。将不同年龄段儿童分组为 0~2 岁 (婴幼儿)、3~6 岁 (学龄前期)、7~12 岁 (学龄期)、13~17 岁 (青少年), 统计各年龄段儿童头孢曲松信号强度前 10 位 ADE。统计头孢曲松说明书更新前后结石类 ADE 在全部 ADE 中所占构成比。统计在儿童以头孢曲松为首要怀疑药物的 ADE 中, 与头孢曲松联合用药排名前 10 位的药物。统计分析均采用 Microsoft Excel 2016 软件完成。

表 1 比例失衡法四格表

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

### 结 果

**头孢曲松相关 ADE 报告基本情况** 按照上述限定标准从 FAERS 数据库中检索到以头孢曲松为首要怀疑药物的 ADE 报告 999 份, 其中男性、女性、性别未知占比分别为 55.6%、40.0%、4.4%, 0~2 岁、3~6 岁、7~12 岁、13~17 岁患者占比分别为 29.0%、28.5%、27.1%、15.3%。报告国家中美国上报 213 例, 占比 21.3%; 其次为中国, 上报 196 例, 占比 19.6%。给药方式主要为静脉注射、静脉滴注和肌肉注射。

**ADE 风险信号分析结果** 按照上述信号判定标准挖掘出头孢曲松相关 ADE 信号 143 个, 排除各类损伤、中毒及操作并发症和各种手术及医疗操作等与药物本身无关的信号后, 最终获得有效 ADE 信号 139 个, 共累及 18 个 SOC。ADE 例数占比前 3 位的 SOC 为肾脏及泌尿系统疾病、肝胆系统疾病和皮肤及皮下组织类疾病, 信号数占比前 3 位的 SOC 为肾脏及泌尿系统疾病、各类检查和皮肤及皮下组织类疾病, 见表 2。主要 ADE 比例失衡四格表数值见表 3。将 139 个 ADE 信号按照发生频次及信号强度大小进行排序, 发生频次前 3 位 ADE 分别为急性肾损伤、胆石症和肾后性肾衰竭; 信号强度前 3 位 ADE 分别为肾后性肾衰竭、输尿管结石和血管内容血, 见表 4、表 5。

**不同年龄段儿童头孢曲松 ADE 差异** 将不同年龄段儿童分组为 0~2 岁 (婴幼儿)、3~6 岁 (学龄前期)、7~12 岁 (学龄期)、13~17 岁 (青少年)。各年龄段儿

表 2 头孢曲松不良事件 (ADE) 信号累及的系统和器官

SOC 分类	信号数	ADE 例数 (%)
肾脏及泌尿系统疾病	21	443 (24.92)
各类检查	20	160 (9.00)
皮肤及皮下组织类疾病	16	198 (11.14)
肝胆系统疾病	14	230 (12.94)
全身性疾病及给药部位各种反应	11	112 (6.30)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	8	77 (4.33)
各类神经系统疾病	7	38 (2.13)
血液及淋巴系统疾病	6	134 (7.54)
免疫系统疾病	6	101 (5.68)
感染及侵袭类疾病	6	25 (1.41)
胃肠系统疾病	5	56 (3.15)
血管与淋巴管类疾病	4	55 (3.09)
代谢及营养类疾病	4	39 (2.19)
心脏器官疾病	3	47 (2.64)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	32 (1.80)
精神病类	3	22 (1.24)
眼器官疾病	1	5 (0.28)
耳及迷路类疾病	1	4 (0.22)
合计	139	1 778

表 3 主要不良事件比例失衡四格表数值

项目	急性肾损伤	胆石症	输尿管结石	急性胆囊炎
目标药物目标事件	115	102	32	13
其他药物目标事件	2 497	352	30	47
目标药物其他事件	779	792	863	881
其他药物其他事件	302 980	305 125	305 447	305 430

童头孢曲松信号强度前 10 位 ADE 均主要累及肝胆系统、肾脏及泌尿系统和血液及淋巴系统, 见表 6。

**头孢曲松说明书更新前后结石类不良反应发生构成比差异** 2004 年 1 月—2007 年 7 月头孢曲松所致儿童结石类 ADE 在全部 ADE 中所占构成比为 5.88%, 2007 年 8 月—2022 年 9 月头孢曲松所致儿童结石类 ADE 在全部 ADE 中所占构成比为 5.61%。

**儿童中头孢曲松的联合用药** 在儿童以头孢曲松为首要怀疑药物的 ADE 中, 与头孢曲松联合用药前 10 位以其他类型的抗生素和非甾体抗炎药为主, 包括万古霉素 64 例 (6.4%)、对乙酰氨基酚 46 例 (4.6%)、布洛芬 29 例 (2.9%)、甲硝唑 27 (2.7%)、阿奇霉素 23 例 (2.3%)、克林霉素 23 例 (2.3%)、阿米卡星 20 例 (2.0%)、氨苄青霉素 18 例 (1.8%)、地塞米松 16 例 (1.6%)、头孢氨苄 14 例 (1.4%)。

### 讨 论

头孢曲松属  $\beta$ -内酰胺类半合成抗生素, 抗菌谱

表 4 头孢曲松报告频次前 20 位药物的不良事件 (ADE) 排序

序号	发生频次前 20 位 ADE	频次	PRR ( $\chi^2$ )	ROR (95%CI)
1	急性肾损伤*	124	15.74 (1 516.01)	17.91 (14.67~21.87)
2	胆石症*	118	99.02 (7 608.31)	111.64 (88.60~140.67)
3	肾后性肾衰竭*	63	3 587.80 (19 336.83)	3 859.74 (1 666.01~8 942.07)
4	肾盂积水*	50	70.44 (2 612.30)	74.29 (53.88~102.43)
5	溶血性贫血	44	44.99 (1 559.37)	47.16 (33.95~65.51)
6	荨麻疹	41	3.42 (62.70)	3.52 (2.54~4.88)
7	腹痛	37	2.25 (19.72)	2.29 (1.59~3.30)
8	溶血症	36	59.10 (1 510.12)	61.26 (41.85~89.69)
9	过敏性休克*	35	25.43 (677.36)	26.34 (18.28~37.95)
10	输尿管结石*	32	353.09 (5 181.45)	365.73 (220.41~606.87)
11	瘙痒	30	2.90 (35.45)	2.96 (2.05~4.27)
12	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	30	6.25 (107.94)	6.41 (4.32~9.49)
13	无尿*	27	28.28 (558.84)	29.03 (19.04~44.25)
14	多器官功能不全综合征*	27	5.63 (81.94)	5.75 (3.79~8.73)
15	心动过速*	25	2.50 (20.14)	2.54 (1.69~3.81)
16	超敏反应	24	2.84 (23.22)	2.88 (1.87~4.45)
17	弥散性血管内凝血*	21	12.66 (196.26)	12.92 (8.23~20.29)
18	血红蛋白降低	21	6.16 (80.15)	6.28 (4.01~9.81)
19	呼吸衰竭*	21	3.20 (27.94)	3.25 (2.08~5.07)
20	肾衰竭*	21	4.59 (46.53)	4.66 (2.91~7.46)

\* : 说明书中未报告的不良事件, PRR : 比例报告比值比, ROR : 报告比值比

表 5 头孢曲松信号强度前 20 位的药物不良事件 (ADE) 排序

序号	信号强度前 20 位 ADE	频次	PRR ( $\chi^2$ )	ROR (95%CI)
1	肾后性肾衰竭*	63	3 587.82 (19 336.83)	3 859.74 (1 666.01~8 942.07)
2	输尿管结石*	32	353.09 (5 181.45)	365.73 (220.41~606.87)
3	血管内溶血	10	227.80 (1 221.87)	230.36 (103.21~514.17)
4	胆管结石*	13	142.37 (893.46)	143.97 (68.65~301.96)
5	胆石症*	118	99.01 (7 608.31)	111.64 (88.60~140.67)
6	急性胆囊炎*	13	94.51 (870.32)	95.89 (51.70~177.86)
7	胆道病*	6	89.14 (347.60)	89.73 (36.45~220.91)
8	血红素尿	6	82.01 (324.48)	82.56 (33.79~201.73)
9	肾盂积水*	50	70.44 (2612.30)	74.29 (53.88~102.43)
10	婴儿急性出血性水肿*	3	60.30 (102.46)	60.50 (17.70~206.81)
11	胆管扩张*	3	60.30 (102.46)	60.50 (17.70~206.81)
12	溶血症*	36	59.10 (1 510.12)	61.26 (41.85~89.69)
13	肾乳头坏死*	11	56.95 (283.50)	57.39 (25.71~128.09)
14	腰肋疼痛*	16	47.96 (604.73)	48.81 (28.81~82.72)
15	输尿管阻塞*	11	46.90 (237.54)	47.26 (21.39~104.42)
16	结合珠蛋白降低	4	45.56 (116.93)	45.76 (16.09~130.16)
17	溶血性贫血	44	44.99 (1 559.37)	47.16 (33.95~65.51)
18	尿结石*	7	40.20 (171.57)	40.46 (17.32~94.53)
19	胆管炎*	9	38.50 (229.97)	38.84 (18.64~80.91)
20	自身免疫性溶血性贫血	16	29.80 (358.11)	30.29 (17.80~51.56)

\* : 说明书中未报告的不良事件, PRR : 比例报告比值比, ROR : 报告比值比

可以覆盖多种革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌,属于国家基本药物,在儿童抗感染治疗中应用较为广泛<sup>[6]</sup>。说明书中列出的头孢曲松常见不良反应包括皮肤及皮下组织类疾病(表现为皮疹、瘙痒、荨麻疹、水肿、多形性红斑等)、消化道反应(表现为恶心、呕吐、

腹痛、腹泻等)、神经系统反应(表现为头痛、眩晕等)、血液学改变(多表现为嗜酸粒细胞增多、白细胞减少、血小板减少、溶血性贫血等),肝肾功能异常发生率分别为 5% 和 1.4% (多数表现为一过性血清转氨酶升高、血尿素氮和血肌酐升高等),严重不良反应少见,

表 6 不同年龄段儿童头孢曲松信号强度前 10 位药物不良事件 (ADE)

序号	0~2 岁	3~6 岁	7~12 岁	13~17 岁
1	肾后性肾衰竭	肾后性肾衰竭	肾后性肾衰竭	胆管结石
2	输尿管结石	输尿管结石	输尿管结石	急性胆囊炎
3	腰肋疼痛	胆管结石	血红素尿	高敏性血管炎
4	胆石症	胆石症	血管内溶血	急性全身发疹性脓包性皮肤病
5	皮肤血管炎	腰肋疼痛	肾盂积水	胆石症
6	过敏性休克	血管内溶血	急性胆囊炎	溶血性贫血
7	婴儿急性出血性水肿	肾盂积水	肾乳头坏死	胆囊炎
8	丘疹	急性胆囊炎	输尿管阻塞	胆汁淤积
9	溶血症	缺血性卒中	溶血性贫血	肾结石
10	肾盂积水	胆管炎	无尿	过敏性休克

整体耐受性较好<sup>[7]</sup>。多项研究表明头孢曲松不良反应在各年龄段均有发生,其中 18 岁以下的儿童所占构成比较高<sup>[8,9]</sup>。因此,在儿童中应用头孢曲松时需特别注意。

本研究挖掘了 FAERS 数据库中儿童使用头孢曲松的 ADE,并采用 ROR 法和 PRR 法进行统计分析,共获得 139 个 ADE 信号,涉及 18 个系统和器官。说明书中提及的 ADE 所累及的器官系统包括皮肤及皮下组织、各类检查、消化道系统、神经系统、肝胆系统、泌尿系统等在本研究中均有信号检出。报告数前 20 位和信号强度前 20 位的 ADE 中,溶血性贫血、荨麻疹、腹痛、瘙痒、嗜酸粒细胞增多等已收录于说明书中,其余多数 ADE 未收录在说明书中,但在临床研究中已有报道。其中肾脏及泌尿系统和胆道系统的严重 ADE 占比较大,包括胆石症、急性肾衰竭、输尿管结石、肾盂积水、无尿等。各年龄段儿童头孢曲松信号强度前 10 位 ADE 主要累及肝胆系统、肾脏及泌尿系统和血液及淋巴系统,表明各年龄段儿童使用头孢曲松后都可能发生胆道及肾脏不良反应。头孢曲松经静脉注射或肌内注射后,大部分由肾小球滤过后以原型形式经尿排出(约占 33%~67%),其余则经胆汁排出,因此在尿液及胆汁中浓度较高<sup>[10]</sup>。DAUDON 等<sup>[11]</sup>的研究表明,头孢曲松可通过促使尿钙排泄及促进形成钙结晶诱导药物性肾结石及输尿管结石形成。多项研究报道了头孢曲松用于儿童抗感染治疗后出现肾结石、胆道结石、假性胆囊结石及急性肾衰竭等 ADE,且大多数病例中治疗剂量的头孢曲松就可导致尿液结晶、结石形成。儿童由于肾结石导致尿路梗阻,表现为少尿或无尿,进而引起肾绞痛或急性肾衰竭<sup>[12-14]</sup>。相较于儿童,成年人在使用头孢曲松后出现肾结石及急性肾衰竭的案例较为罕见,且主要在头孢曲松使用过量时出现<sup>[10,15]</sup>。AZARKAR 等<sup>[16]</sup>的研究显示,成年人接受头孢曲松治疗后胆结石和肾结

石的发生率分别为 8.8% 和 1.5%,而一项病例对照研究结果表明儿童接受头孢曲松治疗后假性结石的发生率为 25%~50%,风险高于成人<sup>[17]</sup>。LIU 等<sup>[18]</sup>使用 ROR 法和贝叶斯置信度递进神经网络法检测头孢曲松相关肝胆结石信号,发现头孢曲松所致肝胆结石与患者年龄有关,儿童及老年女性患者可能是其危险因素,且无论何种剂量的头孢曲松,在肝胆结石发生中均显示出阳性信号,信号值随药物剂量增加而增加。肾盂积水、肾乳头坏死、胆囊炎、胆道病、胆管炎、胆管扩张可能为肾结石及胆道结石的继发疾病。另外,一项病例对照研究结果显示,头孢曲松有诱发儿童肝炎及肝转氨酶升高的风险,可能与头孢曲松促进钙沉淀所致的毒性作用以及胆汁淤积有关<sup>[19]</sup>。头孢曲松造成的药物性结石一般较小,且停药后结石可自行消失<sup>[13]</sup>。因此,在儿童中应用头孢曲松时医师应密切关注患者的胆道及肾脏功能,检测到功能异常时评估是否需停药观察。

2007 年 7 月 FDA 发出警示:头孢曲松与含钙剂或含钙产品合并用药有产生头孢曲松-钙盐沉淀的风险。本研究以 2007 年 7 月为节点,统计头孢曲松说明书更新前后儿童结石类 ADE 在全部 ADE 中所占构成比,结果显示,说明书更新后头孢曲松所致结石类 ADE 在全部 ADE 中所占构成比由 5.88% 降至 5.61%。此前已有多例病例报道显示,新生儿在接受静脉注射头孢曲松和静脉注射钙后出现心脏骤停,在肺和肾内发现头孢曲松-钙盐沉淀物<sup>[20]</sup>。对于大于 28 d 的患者,使用头孢曲松和含钙产品在体内形成沉淀的危险较低<sup>[21]</sup>,但仍有少量病例报道显示大于 28 d 的儿童及成年人在合用头孢曲松和含钙产品后出现严重 ADE<sup>[22,23]</sup>。因此,医师在应用头孢曲松时应严格遵循其使用方法及注意事项,实时监测患者情况,避免产生严重后果。

头孢曲松与皮肤血管炎相关文献报道较少。

ALMASOUDI 等<sup>[24]</sup>指出药物性白细胞破碎性血管炎约占所有血管炎病例的 10%,  $\beta$ -内酰胺类、磺胺类和喹诺酮类药物可能是其病因。婴儿急性出血性水肿 (AHEI) 是一种好发于 2 岁以下儿童的自限性白细胞破碎性小血管炎, 病因尚不明确, 目前认为可能与感染和药物诱导有关<sup>[25]</sup>。头孢曲松相关的 AHEI 仅有罕见文献报道, 本研究中 AHEI 阳性信号较强, 提示头孢曲松可能诱导 AHEI 的发生。其余信号较弱的 ADE 包括呼吸系统、肌肉骨骼及结缔组织、神经系统、精神类、代谢及营养类相关 ADE 等均未在说明书中提及, 且在文献中报道也较少, 因此有待进一步研究。

在儿童以头孢曲松为首要怀疑药物的 ADE 中, 与头孢曲松联合用药前 10 位分别为万古霉素、对乙酰氨基酚、布洛芬、甲硝唑、阿奇霉素、克林霉素、阿米卡星、氨苄青霉素、地塞米松及头孢氨苄。药物以其他类型的抗生素及非甾体抗炎药为主。万古霉素是治疗严重革兰阳性菌感染的首选药物, 而头孢曲松抗菌谱可以覆盖部分革兰阳性菌和革兰阴性菌, 两者常用于联合治疗严重细菌感染的儿童。但研究表明, 万古霉素与儿童急性肾损伤的相关性高达 22%<sup>[26]</sup>, 将其与头孢曲松联合使用可能加剧儿童肾损伤的风险。KHALILI 等<sup>[27]</sup>研究显示, 使用头孢曲松单药治疗的患者中有 1.3% 出现急性肾损伤, 而同时使用头孢曲松和氨基糖苷类药物治疗的患者中 17% 出现急性肾损伤。因此, 头孢曲松在与具有肝肾毒性的药物联用时, 应加强对患者肝肾功能的监测。

综上所述, 在儿童使用头孢曲松的临床用药过程中应警惕其在肝胆、肾脏中的严重 ADE, 注意对神经系统、呼吸系统、肌肉骨骼及心脏等说明书中未提及或较少提及的器官系统进行 ADE 监测, 同时关注头孢曲松与其他类型抗生素联合用药对 ADE 的影响。另外, 本研究存在一定局限性。FAERS 属于自发呈报系统, 数据存在错报、描述模糊等问题; 统计分析时, 由于无法获得头孢曲松的所有使用数据, 因此仅能计算 ADE 发生的构成比, 无法计算发生率; ROR 法和 PRR 法的计算均基于比例失衡四格表法, 该方法敏感性高, 但容易出现假阳性; 最后, 信号挖掘结果仅说明头孢曲松与 ADE 之间存在统计学关联, 具体是否存在因果联系仍需进一步证实。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] 孙 样, 王宇驰, 张春然, 等. 头孢菌素类抗生素的发现与发展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2014, 35 (4): 154-158. SUN Y, WANG YC, ZHANG CR, *et al.* Discovery and development of cephalosporin antibiotics [J]. World Notes Antibiot, 2014, 35 (4): 154-158.
- [ 2 ] GUSTAFERRO CA, STECKELBERG JM. Cephalosporin antimicrobial agents and related compounds [J]. Mayo Clin Proc, 1991, 66 (10): 1064-1073.
- [ 3 ] 卞蓉蓉, 孙 骏. 6 916 例头孢曲松钠不良反应报告分析 [J]. 医学研究生学报, 2012, 25 (6): 628-630. BIAN RR, SUN J. Adverse reactions of ceftriaxone sodium: analysis of 6 916 cases in Jiangsu Province [J]. J Med Postgrad, 2012, 25 (6): 628-630.
- [ 4 ] 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. FAN M. Literature review of adverse drug reactions induced by ceftriaxone in children [J]. J Pediatr Pharm, 2021, 27 (3): 47-50.
- [ 5 ] BOHM R, BULIN C, WAETZIG V, *et al.* Pharmacovigilance based drug repurposing: the search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87 (11): 4421-4431.
- [ 6 ] ZENG L, CHOONARA I, ZHANG L, *et al.* Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review protocol [J]. BMJ Open, 2017, 7 (8): e016273.
- [ 7 ] LAMB HM, ORMROD D, SCOTT LJ, *et al.* Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections [J]. Drugs, 2002, 62 (7): 1041-1089.
- [ 8 ] 曾世全, 范 艺, 胥金玲, 等. 某院 40 例注射用头孢曲松钠致患者不良反应的原因分析 [J]. 抗感染药学, 2021, 18 (11): 1681-1684.
- [ 9 ] JANSEN JW, LINNEMAN TW, TAN X, *et al.* Comparison of adverse drug reactions between patients treated with ceftaroline or ceftriaxone: a single-center, matched cohort study [J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6 (7): 279.
- [ 10 ] 董艺宁. 头孢曲松在社区获得性肺炎儿童中的肺渗透性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [ 11 ] DAUDON M, FROCHOT V, BAZIN D, *et al.* Drug-induced kidney stones and crystalline nephropathy: pathophysiology, prevention and treatment [J]. Drugs, 2018, 78 (2): 163-201.
- [ 12 ] LI N, ZHOU X, YUAN J, *et al.* Ceftriaxone and acute renal failure in children [J]. Pediatrics, 2014, 133 (4): 917-922.
- [ 13 ] ZHANG Y, NING B, ZHU H, *et al.* Characterizing ceftriaxone-induced urolithiasis and its associated acute kidney injury: an animal study and Chinese clinical systematic review [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48 (7): 1061-1069.
- [ 14 ] 朱 彦, 李志玲, 孙华君. 头孢曲松致儿童胆囊假性结石合并肝功能损伤 1 例并文献复习 [J]. 儿科药学杂志, 2022, 28 (7): 14-17. ZHU Y, LI ZL, SUN HJ. Biliary pseudolithiasis complicated with liver function injury induced by ceftriaxone in a child: a case report and literature review [J]. J Pediatr Pharm, 2022, 28 (7): 14-17.
- [ 15 ] 林长明, 周 磊, 张小马, 等. 头孢曲松致成人急性肾后性肾

- 衰竭 1 例 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33 (7): 591-592.
- [16] AZARKAR G, BIRJAND MM, EHSANBAKHSI A, *et al.* Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and gallstone in adults [J]. *Drug Healthc Patient Saf*, 2018, 10: 103-108.
- [17] MENG D, CAO Y, FU J, *et al.* Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in Chinese children [J]. *J Int Med Res*, 2010, 38 (6): 2004-2010.
- [18] LIU X, XU Z, MA J, *et al.* Hepatobiliary calculi associated with ceftriaxone treatment: an analysis of FAERS data from 2004 to 2021 [J]. *J Infect Chemother*, 2023, 29 (2): 136-142.
- [19] FERRAJOLO C, VERHAMME KM, TRIFIRO G, *et al.* Antibiotic-induced liver injury in paediatric outpatients: a case-control study in primary care databases [J]. *Drug Saf*, 2017, 40 (4): 305-315.
- [20] DONNELLY PC, SUTICH RM, EASTON R, *et al.* Ceftriaxone-associated biliary and cardiopulmonary adverse events in neonates: a systematic review of the literature [J]. *Paediatr Drugs*, 2017, 19 (1): 21-34.
- [21] 关尚为, 郑婷婷, 张威. 从罗氏芬说明书变更看头孢曲松钠与含钙产品的合理使用 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12 (4): 245-248. ZHANG SW, ZHENG TT, ZHANG W. Rational use of ceftriaxone with calcium products from the changes of Rocephin label [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2015, 12 (4): 245-248.
- [22] 孙宝玉. 头孢曲松钠与钙剂配伍静脉输液致死 1 例 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16 (11): 1264-1265.
- [23] STEADMAN E, RAISCH DW, BENNETT CL, *et al.* Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (4): 1534-40.
- [24] ALMASOUDI AA, BABLGHATH ES, ALAAULDEEN SI, *et al.* Ceftriaxone-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report and literature review of antibiotic-induced leukocytoclastic vasculitis [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50 (5): 3000605221097768.
- [25] 任敏, 李钦峰. 婴儿急性出血性水肿诊治进展 [J]. 感染、炎症、修复, 2021, 22 (3): 186-188.
- [26] DOWNES KJ, COWDEN C, LASKIN BL, *et al.* Association of acute kidney injury with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam treatment among hospitalized children [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171 (12): 173219.
- [27] KHALILI H, BAIRAMI S, KARGAR M. Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome [J]. *Acta Med Iran*, 2013, 51 (12): 871-878.

[文章编号] 1007-7669 (2024) 06-0416-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.06.04

## 年龄因素对咪达唑仑口服溶液缓解小儿术前焦虑疗效的影响

刘广博<sup>1</sup>, 熊虹飞<sup>1</sup>, 程菲<sup>2</sup>, 张芸芸<sup>1</sup>, 卫子雯<sup>1</sup>, 梁雯雯<sup>1</sup>, 李思远<sup>1</sup>

(1. 西安国际医学中心医院 麻醉与舒适化医疗部, 陕西 西安 710100; 2. 中国人民大学, 北京 100872)

[关键词] 咪达唑仑; 年龄因素; 儿童; 焦虑; 手术前期间; 药物剂量计算

[摘要] 目的 评价年龄因素对咪达唑仑口服溶液缓解小儿术前焦虑疗效的影响。方法 选取拟行全身麻醉的择期手术患儿, 年龄 1~6 岁, 性别不限, 美国麻醉医师协会分级 I~II 级, 按年龄分为幼儿组 (1 ≤ 年龄 ≤ 3 岁) 和儿童组 (3 < 年龄 ≤ 6 岁)。2 组首例患儿均给予咪达唑仑口服溶液 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>, 根据患儿改良 Ramsay 镇静评分、与父母分离的焦虑评分及入室后面罩诱导接受评分的情况, 采用偏性掷币设计的上下序贯法决定下一例患儿口服咪达唑仑口服溶液的剂量。记录和比较 2 组患儿给药时的行为评分和镇静期间不良反应。根据患儿用药剂量, 采用保序回归分析计算咪达唑仑口服溶液用于缓解小儿术前焦虑的 95% 有效剂量 (ED<sub>95</sub>) 及相应 95% 置信区间 (95% CI)。结果 幼儿组的 ED<sub>95</sub> 为 0.83 mg·kg<sup>-1</sup> (95% CI: 0.69~0.88 mg·kg<sup>-1</sup>), 儿童组的 ED<sub>95</sub> 为 0.89 mg·kg<sup>-1</sup> (95% CI: 0.69~0.97 mg·kg<sup>-1</sup>), 2 组比较无显著差异 (P>0.05)。综合分析计算出咪达唑仑口服溶液缓解年龄 1~6 岁小儿术前焦虑的 ED<sub>95</sub> 为 0.89 mg·kg<sup>-1</sup> (95% CI: 0.79~0.97 mg·kg<sup>-1</sup>)。2 组患儿给药时行为评分存在显著差异 (P<0.05), 患儿家长满意度比较无显著差异 (P>0.05)。2 组患儿在诱导期和麻醉苏醒期间均未发生低氧血症、呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应。结论 咪达唑仑口服溶液缓解小儿术前焦虑的疗效不受年龄的影响。咪达唑仑口服溶液用于缓解 1~6

[收稿日期] 2024-01-29

[接受日期] 2024-04-26

[作者简介] 刘广博, 男, 主治医师, 学士, 主要从事小儿舒适化诊疗研究, E-mail: 1264311697@qq.com

[责任作者] 李思远, E-mail: foxlsy@163.com