

不同配比哌拉西林钠他唑巴坦钠在重症肺炎治疗中的安全性及影响因素研究^Δ

孙宁^{1,2*}, 赵春阳^{1,2#}, 蔡佳怡², 易涵^{1,2}, 靖晶³, 刘运嘉³, 赵娇³, 韩峰超³, 姜明燕^{1,2} (1. 中国医科大学附属第一医院药学部, 沈阳 110001; 2. 中国医科大学药学院, 沈阳 110122; 3. 沈阳市市场监管事务服务中心沈阳市市场监管安全预警中心, 沈阳 110001)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0202-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.017



摘要 目的:探讨不同配比哌拉西林钠他唑巴坦钠在重症肺炎患者治疗中的安全性及其影响因素。方法:回顾性调查2021年8月至2022年8月中国医科大学附属第一医院应用不同配比哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗的重症肺炎患者的不良反应(粒细胞缺乏、血小板计数降低、过敏和腹泻)发生情况。根据治疗方案(复方制剂相关配比)分为治疗1组[采用哌拉西林钠他唑巴坦钠(4:1)治疗]和治疗2组[采用哌拉西林钠他唑巴坦钠(8:1)治疗]。统计分析患者年龄、性别、既往疾病、用药剂量、用药疗程等与各不良反应相关性。结果:治疗1组患者的总不良反应发生率为79.61%(609/765),低于治疗2组(84.55%,476/563),差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素Logistic回归分析结果显示,哌拉西林钠他唑巴坦钠(8:1)的复方制剂配比($OR=1.098, P=0.012$)、住院时间延长($OR=1.029, P<0.001$)是不良反应发生的独立危险因素($P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,年龄增长($OR=1.012, P=0.011$)、用药疗程延长($OR=1.036, P=0.013$)是总不良反应发生的影响因素。结论:哌拉西林钠他唑巴坦钠(4:1)治疗重症肺炎具有更高的安全性。较长的用药疗程和住院时间可能增加应用哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗患者的不良反应发生风险。

关键词 哌拉西林钠他唑巴坦钠; 不良反应; 安全性; 影响因素

Safety and Influencing Factors of Different Proportions of Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium in the Treatment of Severe Pneumonia^Δ

SUN Ning^{1,2}, ZHAO Chunyang^{1,2}, CAI Jiayi², YI Han^{1,2}, JING Jing³, LIU Yunjia³, ZHAO Jiao³, HAN Fengchao³, JIANG Mingyan^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110122, China; 3. Dept. of Shenyang City Market Supervision and Safety Early Warning Center, Shenyang Market Regulation Service Center, Shenyang 110001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the safety and influencing factors of different proportions of piperacillin sodium and tazobactam sodium in the treatment of severe pneumonia patients. **METHODS:** Incidence of adverse drug reactions (granulocytopenia, decreased platelet count, allergy and diarrhea) in patients with severe pneumonia treated with different proportions of piperacillin sodium and tazobactam sodium in the First Affiliated Hospital of China Medical University from Aug. 2021 to Aug. 2022 was retrospectively reviewed. According to the treatment regimen (related proportion of compound preparations), all patients were divided into the treatment group 1 [with piperacillin sodium and tazobactam sodium (4:1)] and treatment group 2 [with piperacillin sodium and tazobactam sodium (8:1)]. Correlation between age, gender, previous disease, dosage, medication duration and adverse drug reactions was statistically analyzed. **RESULTS:** The incidence of adverse drug reactions in treatment group 1 was 79.61% (609/765), which was lower than 84.55% (476/563) in treatment group 2, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Univariate Logistic regression analysis showed that the combination ratio of piperacillin sodium and tazobactam sodium 8:1 ($OR=1.098, P=0.012$) and prolonged length of stay ($OR=1.029, P<0.001$) were independent risk factors

Δ 基金项目:沈阳市药品重点监测项目[No. SYJJY-(2021)-01]

* 在读本科生。研究方向:临床药学。E-mail:s321sn@163.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学、药物经济学。E-mail:i52caizcy@163.com

for adverse drug reactions ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age increase ($OR=1.012$, $P=0.011$) and prolonged medication duration ($OR=1.036$, $P=0.013$) were risk factors of total adverse drug reactions. CONCLUSIONS: Piperacillin sodium and tazobactam sodium (4:1) has a higher safety in the treatment of severe pneumonia. Longer medication duration and length of stay may increase the incidence of adverse drug reactions in patients treated with piperacillin sodium and tazobactam sodium.

KEYWORDS Piperacillin sodium and tazobactam sodium; Adverse drug reaction; Safety; Influencing factors

重症肺炎是临床相对常见的肺部重症疾病,主要是由致病微生物导致的肺组织感染,尤其是细菌感染^[1-2]。患者临床表现为呼吸困难、发热和嗜睡等,严重时可发生呼吸衰竭,累及全身其他器官,病死率>50%^[3-5]。目前,临床上主要使用抗菌药物治疗重症肺炎,但重症肺炎菌群分布复杂,其重症期的用药选择仍是临床工作者面临的问题,在治疗前目的病原学标本送检未明确病原菌时,应立即开始经验性初始抗菌药物治疗^[6]。相关指南建议经验性治疗首选联合β-内酰胺酶抑制剂的治疗方案,哌拉西林钠他唑巴坦钠是推荐使用的经验性重症肺炎初始治疗抗铜绿假单胞菌药物^[7]。根据《2020年CHINET中国细菌耐药监测》^[8]报告,我国北方地区的铜绿假单胞菌分布广泛,检出率达14.8%~47.8%,铜绿假单胞菌对替卡西林克拉维酸和亚胺培南的耐药率高达30.1%和23.0%,而对哌拉西林钠他唑巴坦钠的耐药率为12.5%,故目前临床主要将哌拉西林钠他唑巴坦钠作为广泛应用的抗铜绿假单胞菌药物。目前,临床常用4:1、8:1配比的哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂治疗重症肺炎,随着其在临床上的广泛应用,相关的不良反应报告也逐渐增加。本研究通过分析中国医科大学附属第一医院(以下简称“我院”)重症肺炎患者的用药数据,比较不同比例的哌拉西林钠他唑巴坦钠在治疗重症肺炎中的安全性,并对相关因素进行Logistics单因素和多因素分析,探讨影响不良反应发生的危险因素,旨在为优化临床用药选择提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选取2021年8月至2022年8月我院应用哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗的重症肺炎患者1328例。患者均符合美国感染疾病学会/美国胸外科学会发布的《成人社区获得性肺炎的诊断和治疗指南》^[9]中重症肺炎的诊断标准,(1)主要标准:需要气管插管行机械通气治疗;脓毒症休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗。(2)次要标准:呼吸频率≥30次/min;氧合指数≤250 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);多肺叶浸润;意识障碍和(或)定向障碍;血尿素氮≥7.14 mmol/L;收缩压<90 mm Hg,需要积极的液体复苏。若肺炎患者符合1项主要标准或≥3项次要标准,即可诊断为重症肺炎。排除标准:合并其他严重脏器疾病者;合并能够影响凝血功能的相关疾病(血液系统疾病)者;严重精神障碍者。根据治疗方案(复方制剂相关配比)将患者分为治疗1组(765例)和治疗2组(563例)。两组患者年龄、性别和合并疾病等一般资料具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	治疗1组(n=765)	治疗2组(n=563)	P
性别(男性/女性)/例	475/290	366/197	0.285
年龄/[范围($\bar{x}\pm s$),岁]	2~97(57.07±17.92)	4~96(60.71±16.73)	0.132
肝功能不全/例(%)	70(9.15)	149(26.47)	0
肾功能不全/例(%)	47(6.14)	105(18.65)	0
合并疾病/例(%)			
冠心病	48(6.27)	63(11.19)	0.001
高血压	118(15.42)	137(24.33)	0
糖尿病	102(13.33)	109(19.36)	0.003
哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂相关			
用药疗程/[范围($\bar{x}\pm s$),d]	1~34(9.43±5.72)	0.5~40(6.95±5.40)	0
用药剂量/[范围($\bar{x}\pm s$),g]	1~7(3.54±1.07)	1~4.5(1.01±0.21)	0
住院时间/[范围($\bar{x}\pm s$),d]	1~131(19.22±13.18)	1~304(25.69±24.34)	0

1.2 方法

治疗1组患者给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(4:1)(规格:哌拉西林0.5g:他唑巴坦0.125g),1次2.5g,静脉滴注,1日2次。治疗2组患者给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(8:1)(规格:哌拉西林4.0g:他唑巴坦0.5g),1次4.5g,静脉滴注,1日3次。疗程为14~30d。

1.3 结局指标

治疗结束后,比较两组患者用药后不良反应发生情况,即发生粒细胞缺乏、血小板计数降低、过敏、抗菌药物相关腹泻中的一种或几种。(1)粒细胞缺乏:用药后粒细胞计数<0.5×10⁹/L;(2)血小板计数降低:用药后血小板计数较用药前降低≥50×10⁹/L或用药后血小板计数<100×10⁹/L;(3)过敏:嗜酸性粒细胞计数>0.05×10⁹/L,病志中明确描述了过敏相关指证;(4)腹泻:用药后出现稀便、水样便2~20次/d。

1.4 统计学方法

应用SPSS 25.0软件对数据进行描述性分析及各不良反应影响因素分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以率(%)表示,组间、用药前后比较分别应用t检验和χ²检验。通过Logistics进行单因素、多因素分析,以比值比(OR)及95%CI表示相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。由于本研究为基于真实世界原始数据的研究,故应用倾向性评分匹配去除混杂因素,并重新计算OR±95%CI值及P值。

2 结果

2.1 不良反应

两组患者血小板计数降低、过敏以及腹泻的发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),而粒细胞缺乏发生率的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1组患者的总不良反应发生率为79.61%(609/765),低于治疗2组的84.55%(476/563),差异有统计学意义(χ²=5.292, $P<0.05$),见表2。

表 2 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较 [例 (%)]					
组别	粒细胞缺乏	血小板计数降低	过敏	腹泻	合计
治疗 1 组(<i>n</i> =765)	174(22.75)	253(33.07)	417(54.51)	70(9.15)	609(79.61)
治疗 2 组(<i>n</i> =563)	123(21.85)	277(49.20)	246(43.69)	125(22.20)	476(84.55)
χ^2	0.151	35.180	15.174	44.103	5.292
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 不良反应影响因素的单因素、多因素分析结果

将各种影响因素作为自变量,用药后各不良反应发生率作为因变量,采用 SPSS 25.0 软件进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。检验水准为 0.05,剔除水准为 0.10。建模期间对于自变量赋值,性别男性赋值为 1,女赋值为 0;肝肾功能异常赋值为 1,正常赋值为 0;其他合并疾病赋值为 1,未合并赋值为 0;复方制剂配比 8 : 1 赋值为 1,4 : 1 赋值为 0;出院疗效有效赋值为 1,无效赋值为 0;各不良反应发生赋值为 1,未发生赋值为 0。

2.2.1 影响重症肺炎患者不良反应发生风险影响因素的单因素分析:本研究为真实世界研究,须屏蔽其他对结果可能产生干扰的混杂因素。本研究利用倾向性评分的方法,对整体人群进行匹配并计算调整后的 *OR*。单因素分析结果显示,哌拉西

林钠他唑巴坦钠复方制剂配比为 8 : 1 (*OR* = 1.098,95% *CI* = 1.012~1.180,*P* = 0.012)、住院时间延长 (*OR* = 1.029,95% *CI* = 1.016~1.041,*P* < 0.001) 是不良反应发生的独立危险因素 (*P* < 0.05)。各不良反应的单因素分析结果如下,粒细胞缺乏发生的独立危险因素是住院时间延长 (*OR* = 1.007,95% *CI* = 1.001~1.013,*P* = 0.025);血小板计数降低发生的危险因素有肝功能不全 (*OR* = 1.328,95% *CI* = 0.059~1.841,*P* = 0.012)、用药剂量增加 (*OR* = 1.288,95% *CI* = 1.174~1.413,*P* < 0.001) 以及住院时间延长 (*OR* = 1.008,95% *CI* = 1.002~1.014,*P* = 0.008);过敏发生的危险因素有年龄增长 (*OR* = 1.016,95% *CI* = 1.009~1.022,*P* < 0.001)、既往合并冠心病 (*OR* = 2.042,95% *CI* = 1.358~3.070,*P* = 0.001)、既往合并高血压 (*OR* = 1.795,95% *CI* = 1.358~2.374,*P* < 0.001) 以及哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂用药剂量增加 (*OR* = 1.138,95% *CI* = 1.059~1.223,*P* < 0.001) 和用药疗程延长 (*OR* = 1.078,95% *CI* = 1.057~1.100,*P* < 0.001);腹泻发生的危险因素为哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂用药剂量增加 (*OR* = 5.295,95% *CI* = 2.273~12.338,*P* < 0.001) 和住院时间延长 (*OR* = 1.042,95% *CI* = 1.033~1.051,*P* < 0.001),见表 3。

表 3 总不良反应和各项不良反应发生风险的单因素分析

影响因素	总不良反应		粒细胞缺乏		血小板计数降低	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>), <i>P</i>	校正 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>), <i>P</i>	校正 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>), <i>P</i>	校正 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
性别(男性)	1.108(0.833~1.147), <i>P</i> = 0.482	1.092(0.819~1.456)	0.686(0.527~0.891), <i>P</i> = 0.005	0.683(0.488~0.956)	0.815(0.650~1.023), <i>P</i> = 0.077	0.812(0.626~1.054)
年龄增长	0.990(0.982~0.999), <i>P</i> = 0.025	0.991(0.983~0.999)	0.968(0.961~0.975), <i>P</i> = 0	0.968(0.958~0.977)	0.981(0.975~0.987), <i>P</i> = 0	0.979(0.972~0.986)
肝功能不全	1.080(0.738~1.581), <i>P</i> = 0.692	1.135(0.769~1.673)	0.741(0.512~1.073), <i>P</i> = 0.112	0.416(0.273~0.636)	1.584(1.184~2.120), <i>P</i> = 0.002	1.328(0.958~1.841)
肾功能不全	1.438(0.887~2.332), <i>P</i> = 0.141	1.438(0.887~2.332)	0.615(0.390~0.971), <i>P</i> = 0.037	0.474(0.280~0.802)	1.139(0.809~1.604), <i>P</i> = 0.455	0.834(0.576~1.206)
合并疾病						
冠心病	1.172(0.693~1.981), <i>P</i> = 0.554	1.312(0.757~2.275)	0.249(0.120~0.518), <i>P</i> = 0	0.408(0.174~0.953)	0.613(0.402~0.935), <i>P</i> = 0.023	0.572(0.360~0.910)
高血压	1.300(0.895~1.889), <i>P</i> = 0.168	1.321(0.906~1.927)	0.402(0.268~0.604), <i>P</i> = 0	0.404(0.252~0.647)	0.647(0.484~0.865), <i>P</i> = 0.003	0.52(0.379~0.713)
糖尿病	1.063(0.723~1.564), <i>P</i> = 0.755	1.082(0.733~1.598)	0.701(0.479~1.026), <i>P</i> = 0.068	0.836(0.519~1.349)	0.822(0.606~1.116), <i>P</i> = 0.209	0.777(0.552~1.093)
复方制剂相关						
用药配比为 8:1	1.088(1.012~1.169), <i>P</i> = 0.022	1.098(1.021~1.180)	0.987(0.925~1.054), <i>P</i> = 0.698	0.631(0.574~0.694)	1.183(1.119~1.251), <i>P</i> = 0	0.912(0.855~0.971)
用药剂量增加	0.863(0.786~0.948), <i>P</i> = 0.002	0.855(0.778~0.939)	0.983(0.902~1.071), <i>P</i> = 0.696	1.906(1.650~2.201)	0.819(0.760~0.882), <i>P</i> = 0	1.288(1.174~1.413)
用药疗程延长	0.979(0.957~1.033), <i>P</i> = 0.083	0.978(0.955~1.001)	0.938(0.915~0.962), <i>P</i> = 0	0.996(0.967~1.027)	0.973(0.918~0.957), <i>P</i> = 0	0.98(0.958~1.002)
住院时间延长	1.029(1.016~1.042), <i>P</i> = 0	1.029(1.016~1.041)	1.007(1.001~1.013), <i>P</i> = 0.025	1.000(0.992~1.007)	1.008(1.002~1.014), <i>P</i> = 0.008	1.002(0.996~1.008)
影响因素	过敏		腹泻			
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>), <i>P</i>	校正 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>), <i>P</i>	校正 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)		
性别(男性)	1.314(1.051~1.643), <i>P</i> = 0.016	1.221(0.956~1.558)	1.151(0.837~1.584), <i>P</i> = 0.387		0.972(0.629~1.502)	
年龄增长	1.016(1.009~1.022), <i>P</i> = 0	1.01(1.003~1.017)	1.004(0.995~1.013), <i>P</i> = 0.376		0.99(0.979~1.001)	
肝功能不全	0.870(0.651~1.164), <i>P</i> = 0.349	0.769(0.565~1.048)	1.428(0.977~2.088), <i>P</i> = 0.066		0.514(0.322~0.821)	
肾功能不全	1.155(0.823~1.620), <i>P</i> = 0.405	0.988(0.690~1.413)	3.112(2.118~4.573), <i>P</i> = 0		1.555(0.927~2.608)	
合并疾病						
冠心病	2.042(1.358~3.070), <i>P</i> = 0.001	1.543(1.016~2.343)	2.007(1.263~3.189), <i>P</i> = 0.003		1.252(0.669~2.344)	
高血压	1.795(1.358~2.374), <i>P</i> = 0	1.398(1.045~1.871)	1.891(1.338~2.672), <i>P</i> = 0		1.032(0.655~1.628)	
糖尿病	1.302(0.968~1.750), <i>P</i> = 0.081	1.03(0.756~1.404)	1.811(1.252~2.621), <i>P</i> = 0.002		1.2(0.730~1.972)	
复方制剂相关						
用药配比为 8:1	0.897(0.849~0.948), <i>P</i> = 0	0.846(0.797~0.897)	1.297(1.199~1.404), <i>P</i> = 0		0.62(0.529~0.727)	
用药剂量增加	1.138(1.059~1.223), <i>P</i> = 0	1.216(1.124~1.316)	0.712(0.637~0.796), <i>P</i> = 0		5.295(2.273~12.338)	
用药疗程延长	1.078(1.057~1.100), <i>P</i> = 0	1.069(1.047~1.092)	0.990(0.963~1.017), <i>P</i> = 0.461		1.038(1.000~1.078)	
住院时间延长	1.000(0.994~1.006), <i>P</i> = 0.990	1.000(0.994~1.006)	1.042(1.033~1.051), <i>P</i> = 0		1.057(1.039~1.075)	

2.2.2 重症肺炎患者不良反应发生风险影响因素的多因素分析:多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄增长 (*OR* = 1.012,95% *CI* = 1.003~1.022,*P* = 0.011) 以及用药疗程延长 (*OR* = 1.036,95% *CI* = 1.007~1.065,*P* = 0.013) 是总不良反应发生的

影响因素;影响粒细胞缺乏发生风险的因素为年龄增长 (*OR* = 1.027,95% *CI* = 1.019~1.035,*P* < 0.001) 和用药疗程延长 (*OR* = 1.072,95% *CI* = 1.043~1.103,*P* < 0.001);血小板计数降低发生风险的影响因素包括年龄增长 (*OR* = 1.018,95% *CI* =

1.011~1.025, $P<0.001$)、肝功能不全($OR=1.382,95\%CI=1.001\sim1.907,P=0.049$)、哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂配比为8:1($OR=1.883,95\%CI=1.212\sim2.924,P=0.005$)以及用药疗程延长($OR=1.06,95\%CI=1.037\sim1.085,P<0.001$);过敏

发生风险的影响因素为既往合并冠心病($OR=1.603,95\%CI=1.019\sim2.522,P=0.041$)和既往合并高血压($OR=1.531,95\%CI=1.103\sim2.126,P=0.011$);腹泻发生风险的影响因素为肾功能不全($OR=2.345,95\%CI=1.483\sim3.707,P<0.001$),见表4。

表 4 总不良反应和各项不良反应发生风险的多因素分析

影响因素	总不良反应		粒细胞缺乏		血小板计数降低	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
性别(男性)	1.103(0.822~1.480)	0.515	0.742(0.562~0.981)	0.036	0.829(0.653~1.054)	0.126
年龄增长	1.012(1.003~1.022)	0.011	1.027(1.019~1.035)	0	1.018(1.011~1.025)	0
肝功能不全	0.986(0.651~1.493)	0.947	0.801(0.534~1.203)	0.285	1.382(1.001~1.907)	0.049
肾功能不全	1.226(0.725~2.071)	0.447	0.769(0.460~1.287)	0.318	1.030(0.698~1.519)	0.881
合并疾病						
冠心病	1.282(0.709~2.317)	0.411	0.471(0.217~1.021)	0.056	0.824(0.515~1.319)	0.420
高血压	1.250(0.816~1.916)	0.305	0.617(0.388~0.983)	0.042	0.719(0.509~1.015)	0.061
糖尿病	0.958(0.629~1.460)	0.842	1.222(0.795~1.877)	0.361	1.024(0.725~1.445)	0.893
复方制剂相关						
用药配比为8:1	0.773(0.433~1.377)	0.382	0.959(0.576~1.595)	0.871	1.883(1.212~2.924)	0.005
用药剂量增加	1.162(0.968~1.396)	0.107	0.988(0.836~1.166)	0.883	0.971(0.840~1.122)	0.688
用药疗程延长	1.036(1.007~1.065)	0.013	1.072(1.043~1.103)	0	1.060(1.037~1.085)	0
住院时间延长	0.968(0.954~0.982)	0	0.986(0.979~0.994)	0	0.989(0.982~0.995)	0.001

影响因素	过敏		腹泻	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
性别(男性)	1.251(0.990~1.580)	0.060	1.110(0.781~1.578)	0.561
年龄增长	0.989(0.982~0.996)	0.002	1.005(0.995~1.015)	0.319
肝功能不全	0.987(0.717~1.360)	0.973	0.978(0.629~1.522)	0.923
肾功能不全	1.086(0.743~1.589)	0.670	2.345(1.483~3.707)	0
合并疾病				
冠心病	1.603(1.019~2.522)	0.041	1.319(0.741~2.349)	0.347
高血压	1.531(1.103~2.126)	0.011	1.148(0.732~1.802)	0.548
糖尿病	0.956(0.685~1.334)	0.791	1.392(0.893~2.170)	0.145
复方制剂相关				
用药配比为8:1	0.640(0.419~0.977)	0.038	1.580(0.829~3.012)	0.165
用药剂量增加	1.037(0.904~1.190)	0.604	1.067(0.854~1.333)	0.569
用药疗程延长	0.934(0.913~0.954)	0	1.030(0.998~1.062)	0.065
住院时间延长	1.004(0.998~1.011)	0.186	0.961(0.952~0.970)	0

3 讨论

本研究结果显示,1 328 例重症肺炎患者应用哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗后的总不良反应发生率为 81.70%,血液系统不良反应为主要不良反应。单因素分析结果显示,住院时间延长为影响粒细胞缺乏发生的危险因素($P<0.05$);肝功能不全、哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂用药剂量增加以及住院时间延长为发生血小板计数降低的影响因素($P<0.05$);患者年龄增长、既往合并高血压、既往合并冠心病、哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂用药剂量增加及用药疗程延长为影响过敏发生的危险因素($P<0.05$);哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂用药剂量增加、住院时间延长为腹泻发生的影响因素($P<0.05$)。多因素分析结果显示,患者年龄、用药疗程延长为影响不良反应发生的高危因素($P<0.05$)。

与其他关于不同配比哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗肺炎的研究^[10-12]相比,本研究重点关注了其不良反应相关情况,结果显示,治疗 1 组患者发生过敏 417 例,血小板计数降低 253 例,粒细胞缺乏 174 例,腹泻 70 例;治疗 2 组患者发生血小板计数降低 227 例,过敏 246 例,腹泻 125 例,粒细胞缺乏 123 例。治疗 1 组患者的总不良反应发生率为 79.61%,低于治疗 2 组的 84.55%,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 4:1 比例的哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗重症肺炎具有更高的安全性,与徐林安

等^[11]、姜建洋等^[12]的研究结果相似,但与何冬婷等^[10]的研究结果差异较大,原因可能在于本研究纳入了全年龄段以及用药时长>7 d 的肺炎患者,这对评估年龄以及用药时间影响哌拉西林钠他唑巴坦钠导致的不良反应发生情况有一定程度的影响。

影响哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗后不良反应发生的因素有很多,除复方制剂相关的配比、用药剂量^[13]和用药疗程^[14]外,肝功能以及肾功能的异常可能会导致药物代谢异常,引起药物蓄积,从而导致不良反应发生。是否存在既往合并疾病也是不良反应发生的影响因素,有文献报道,高血压患者凝血状态异常与血管内皮损伤和血小板活化有关^[15]。血小板在糖尿病和高血压患者中自发性活化增加,促进了血栓的形成^[16]。冠心病患者通常伴随着较高的血小板活化率,肝素和抗血小板药物等抗血栓药物的使用可能会导致血小板计数降低。与赖小琴等^[17]的研究相比,本研究增加了肾功能对粒细胞的影响及其他不良反应终点,发现肾功能不全为抗菌药物相关腹泻的危险因素,可能与药物蓄积有关。

随着哌拉西林钠他唑巴坦钠在临床上的广泛应用,其不良反应报告也越来越多。本研究中的不良反应为血液系统不良反应、过敏以及腹泻,是发生率较高的几种不良反应。青霉素类药物过敏反应为哌拉西林的常见不良反应,包括各类皮疹、

白细胞减少、腹泻和稀便等消化道症状。血液系统不良反应是哌拉西林钠他唑巴坦钠常见的不良反应,包括血小板减少^[18],白细胞、中性粒细胞减少,嗜酸性粒细胞增多,发生率为10.0%~16.3%^[19]。一般认为,哌拉西林钠他唑巴坦钠诱导的血小板减少是免疫介导的^[20]。老年患者和哌拉西林钠他唑巴坦钠的反复使用可能会增加血小板减少发生的可能性。有研究表明,粒细胞减少的发生与长时间大量累积用药相关^[21]。因此,临床应用时应注意监测血常规,根据监测结果及时调整用药方案,以减少不良反应的发生,缩短患者住院时间,减轻患者经济负担。

本研究采用倾向得分匹配的方式进行倾向性得分匹配,用于控制混杂因素,以减少其对研究结果的干扰,即以除干预因素外的其他因素为自变量,以不良反应发生与否为因变量进行匹配及回归分析,使得其他因素实现均衡,从而达到控制的目的。倾向性评分后得到的校正OR与粗OR相比较,若2个结果互相矛盾,则该因素为混杂因素,最终结果以校正OR为准。本研究中,哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂用药剂量增加为影响粒细胞缺乏发生的混杂因素;影响血小板减少发生的混杂因素包括肾功能不全、哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂配比为8:1以及用药剂量增加;影响过敏发生的混杂因素为肾功能不全;影响腹泻发生的混杂因素为肝功能不全和哌拉西林钠他唑巴坦钠复方制剂配比为8:1,提示临床应用哌拉西林钠他唑巴坦钠时需注意患者的肝功能、肾功能以及用药剂量,以避免或减少药物相关不良反应的发生,改善患者预后,提高患者生活质量。

基于真实世界的哌拉西林钠他唑巴坦钠致不良反应发生相关危险因素的探索,能够更好地反映抗菌药物不良反应监测的重要性,为临床合理应用哌拉西林钠他唑巴坦钠提供更可靠的证据支持,提高有效合理用药水平。但本研究为单中心回顾性研究,样本量相对较少,一些不良反应可能为既往合并疾病导致,有待进一步大样本研究证实。

参考文献

[1] 常莉,常霞. 动态监测重症肺炎致呼吸衰竭患者血液CRP和TNF-α及IL-18水平变化的临床意义[J]. 当代医学, 2019, 25(25): 99-101.

[2] 刘如安. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌下呼吸道感染患者临床特征及危险因素分析[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(2): 141-145.

[3] LIU Y N, ZHANG Y F, XU Q, et al. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: a national surveillance study[J]. Lancet Microbe, 2023, 4(5): e330-e339.

[4] BARTOŠ H, D ŽUPOV Á O. Severe community-acquired pneumonia in intensive care[J]. Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2020, 69(4): 159-163.

[5] QU J, ZHANG J, CHEN Y, et al. Aetiology of severe community acquired pneumonia in adults identified by combined detection methods: a multi-centre prospective study in China[J]. Emerg

Microbes Infect, 2022, 11(1): 556-566.

[6] ZARAGOZA R, VIDAL-CORTÉS P, AGUILAR G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 383.

[7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.

[8] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2020年CHINET中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 377-387.

[9] METLAY J P, WATERER G W, LONG A C, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(7): e45-e67.

[10] 何冬婷,张炜,艾书玲. 不同配比哌拉西林/他唑巴坦治疗社区获得性肺炎的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(11): 52-53.

[11] 徐安林,刘忠. 不同配比的哌拉西林-他唑巴坦治疗老年性社区获得性肺炎的疗效对比[J]. 医学信息, 2018, 31(15): 129-131, 134.

[12] 姜建洋,田明庆,陆芳. 不同配比的哌拉西林/他唑巴坦治疗医院获得性肺炎疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(9): 1897-1899.

[13] PERALTA F G, SÁNCHEZ M B, ROÍZ M P, et al. Incidence of neutropenia during treatment of bone-related infections with piperacillin-tazobactam[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(11): 1568-1572.

[14] BENLI A, ŞİMŞEK-YAVUZ S, BAŞARAN S, et al. Hematologic adverse effects of prolonged piperacillin-tazobactam use in adults[J]. Turk J Haematol, 2018, 35(4): 290-295.

[15] BOOS C J, BEEVERS G D, LIP G Y H. Assessment of platelet activation indices using the ADVIATM 120 amongst ‘high-risk’ patients with hypertension[J]. Ann Med, 2007, 39(1): 72-78.

[16] DUTTARROY A K. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review[J]. Nutrients, 2021, 13(1): 144.

[17] 赖晓琴,张素平,黄培瑜,等. 哌拉西林-他唑巴坦致粒细胞减少的影响因素[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(3): 255-259.

[18] 胡梅园. 400例哌拉西林钠他唑巴坦钠致药品不良反应[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(6): 850-852.

[19] BENLI A, ŞİMŞEK-YAVUZ S, BAŞARAN S, et al. Hematologic adverse effects of prolonged piperacillin-tazobactam use in adults[J]. Turk J Haematol, 2018, 35(4): 290-295.

[20] KILIAKI S. Piperacillin-Tazobactam-Induced Immune Thrombocytopenia: A Case Report[J]. J Pharm Pract, 2023, 36(2): 451-452.

[21] WANG Q Q, HE Z F, WU X A, et al. Hematologic adverse effects induced by piperacillin-tazobactam: a systematic review of case reports[J]. Int J Clin Pharm, 2020, 42(4): 1026-1035.

(收稿日期:2023-03-28 修回日期:2023-06-16)