

头孢拉定不良反应的 meta 分析

蔡向军¹, 赵金龙¹, 方彩珊¹, 陈雪妍¹, 梁浩锐¹, 蔡凯纯¹, 钟志栋¹, 陈国铭¹, 黄楚瑶¹, 蓝海^{2*}

(1.广州中医药大学, 广州 510405; 2.广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

摘要: 目的 系统评价拉氧头孢及其对照药物在治疗感染时不良反应的发生率。方法 由 2 位研究者分别独立检索中国知网、万方数据库、维普期刊数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library 等数据库自建库至 2018 年 3 月有关头孢拉定及其不良反应的临床随机对照试验文献, 严格按照纳入与排除标准筛选文献, 评价文献质量并提取相关数据, 采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析, 试验序贯分析(trial sequential analysis, TSA)软件进行 TSA。结果 共纳入符合条件文献 50 篇, 总计 7 477 例患者。Meta 分析以及 TSA 结果显示: ①头孢拉定组与对照组在不良反应发生率上差异具有统计学意义[RR=0.62, 95%CI(0.54, 0.72), $P<0.000\ 01$]。②适应证亚组分析中呼吸道感染亚组中, 头孢拉定组与对照组在不良反应发生率上差异具有统计学意义[RR=0.66, 95%CI(0.53, 0.80), $P<0.000\ 1$], 其他适应证因样本量过少未予分析。③对照药物亚组分析结果显示, 头孢拉定组不良反应发生率高于阿奇霉素、头孢克肟、头孢克洛 3 组, 而低于阿莫西林/克拉维酸组, 仅阿奇霉素组差异具有统计学意义[RR=0.44, 95%CI(0.28, 0.70), $P=0.000\ 5$], 同时, TSA 结果表明证据确切。④剂量亚组分析结果显示超剂量组[RR=0.70, 95%CI(0.54, 0.91), $P=0.008$]与常规剂量组[RR=0.61, 95%CI(0.52, 0.71), $P\leq 0.000\ 01$]不良反应发生率差异均具有统计学意义。结论 头孢拉定不良反应的发生率明显高于对照药物组, 故临床用药时应严格按照说明规定用量进行用药, 警惕其不良反应的发生。

关键词: 头孢拉定; 不良反应; meta 分析; 试验序贯分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)15-1919-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.15.013

引用本文: 蔡向军, 赵金龙, 方彩珊, 等. 头孢拉定不良反应的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1919-1926.

Meta-analysis of Adverse Reactions of Cephadrine

QI Xiangjun¹, ZHAO Jinlong¹, FANG Caishan¹, CHEN Xueyan¹, LIANG Haorui¹, CAI Kaichun¹, ZHONG Zhidong¹, CHEN Guoming¹, HUANG Chuyao¹, LAN Hai^{2*} (1.Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2.The 1st Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the adverse reactions of cephradine and its control drugs in the treatment of infection. **METHODS** CNKI, Wangfang, VIP, Sinomed, PubMed, Embase and Cochrane Library database were searched by two researchers and randomized controlled trials(RCTs) about the safety of cephradine in clinical application for infection were retrieved according to inclusion and exclusion criteria. The eligible RCTs were given meta analysis by using the statistical software RevMan 5.3 and the trial sequential analysis(TSA) software performs test sequence analysis. **RESULTS** Totally 50 RCTs with 7 477 cases were included in this study. The results of meta-analysis and TSA were as follows: ①there were statistical differences in the incidence of adverse reaction between cephradine groups and control group[RR=0.62, 95%CI(0.54, 0.72), $P<0.000\ 01$]. ②Respiratory infection subgroup analysis showed that there were statistical differences in the incidence of adverse reaction between two groups[RR=0.66, 95%CI(0.53, 0.80), $P<0.000\ 1$], sample size of other indications was too small to be analyzed. ③The subgroup analysis of control drugs indicated that the incidence of adverse reaction in cephradine group was higher than azithromycin, cefixime and cefaclor group, but lower than amoxicillin/clavulanic acid group, only azithromycin group showed statistical differences[RR=0.44, 95%CI(0.28, 0.70), $P=0.000\ 5$], and the TSA result showed that the evidence was definite. ④The subgroup analysis of drug dose showed that there were statistical difference in over dosage group [RR=0.70, 95%CI(0.54, 0.91), $P=0.008$] and routine dosage group[RR=0.61, 95%CI(0.52, 0.71), $P\leq 0.000\ 01$]. **CONCLUSION** The incidence of cephradine adverse reaction is significantly higher than other group. It is necessary to be cautious in the occurrence of adverse reactions and strictly follow the instructions.

KEYWORDS: cephradine; adverse reactions; meta-analysis; trial sequential analysis

基金项目: 广东省产业技术研究与开发资金计划项目(2012B031800194)

作者简介: 蔡向军, 男 Tel: 13902332267 E-mail: 1596887580@qq.com *通信作者: 蓝海, 男, 博士, 副主任医师 Tel: (020)36591165 E-mail: 13711782243@163.com

头孢拉定为第一代头孢菌素,属于国家基本药物,具有耐酸、耐酶、吸收好、血药浓度高等优点,对耐药性金葡菌及多种耐药杆菌具有迅速而可靠的杀菌作用,主要应于敏感菌所致的扁桃体炎、急性咽炎、中耳炎、肺炎和支气管炎等呼吸道感染,泌尿生殖道感染及皮肤软组织感染等^[1]。随着临床中用量的增加,其不良反应发生率亦随之增加,国家药品监督管理局先后在第9期以及第18期《药品不良反应通报》上对其引起的血尿等不良反应进行警示,除此之外临床常见不良反应尚有胃肠道反应、皮疹^[2]、过敏性休克^[3]、血尿^[4]、肝功能损害、腰痛、腹胀痛、腹泻、排尿不适^[5]等。目前与头孢拉定疗效及安全性相关的研究较多,但尚缺乏相应的系统分析与评价,不利于指导临床头孢拉定的应用与不良反应评估。本研究拟采用 meta 分析方法,对国内外报道的头孢拉定治疗感染的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行系统评价,以求弥补对其安全性研究的不足,并为合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准 ①研究为 RCTs,语种限汉语和英语;②治疗组的干预措施是单独使用头孢拉定;③结局测量指标:研究结果给出了治疗组和对照组发生的不良反应的病例数及总病例数;④试验中发生的不良反应类型必须为文献报道过;⑤研究过程设置了常规治疗或者对症治疗的对照组,2组之间均衡性较好,具有可比性。

1.1.2 排除标准 ①单纯的描述性研究或者试验结果的说明比较模糊,如“无明显不良反应”“无严重不良反应”等;②虽然是 RCTs,但是仅采用了自身对照;③干预措施可能会受其他联用药物的干扰而难以判断所表现出的不良反应归属;④未详细说明不良反应类型以及不良反应类型未经文献报道过;⑤2组不良反应的病例数均为0的文献。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、维普期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网7个数据库,检索时间从建库至2018年3月。中文检索词:头孢拉定、先锋霉素VI、环己烯头孢菌素、头孢环己烯、环己烯胺头孢菌素、头孢雷丁、先锋瑞丁、头孢

雷定、己环胺菌素、赛菲得、赛福定、菌必清、克必力、泛捷复。英文检索词:Cephadrine, Cefradine, Nicef, Cephadrine, Non-Stoichiometric Hydrate, Cephadrine, Non Stoichiometric Hydrate, Non-Stoichiometric Hydrate Cephadrine, Dexef, Sefril, Septacef, Kelsef, Velosef, Velocef, Zeebra Gé, Anspor, Cephadrine Dihydrate, Dihydrate, Cephadrine, Maxisporin, SQ-11436, SQ 11436, SQ11436。

1.3 资料提取和质量评价

由2位研究者根据纳入与排除标准进行数据提取并交叉核对,统一制定资料提取表提取以下内容:①一般资料,包括作者、发表日期、适应证、用药剂量及疗程、不良反应发生的例数、不良反应的症状等。②文献质量评价表,包括作者、发表日期、随机方法、分配方案隐藏、盲法、描述失访、基线情况、质量等级。

根据 Cochrane 系统评价手册提供的质量评价标准对纳入的研究质量进行评价。评价的内容如下:①随机分配方法;②分配是否被恰当地隐藏;③盲法(是否对受试者、研究人员以及结局评价者施盲);④是否存在不完全数据以及不完全数据是否被恰当处理;⑤是否存在选择性报道;⑥是否存在其他偏倚来源。每项评价内容均以“是”“否”以及“不清楚”进行判定。

1.4 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析,组间异质性采用 χ^2 检验进行评估,其结果用 I^2 进行定量分析,当 $P>0.1$, $I^2\leq 50\%$ 时,资料异质性较小,用固定效应模型进行合并分析;当 $I^2>50\%$ 时,提示资料异质性较大,首先根据专业知识对可能产生异质性的因素进行亚组分析,若无专业异质性或专业异质性较小,则选择随机效应模型进行分析;效应量以相对危险系数(RR)值以及95%可信区间(CI)表示。试验序贯分析(trial sequential analysis, TSA)运用 TSA 软件进行。

2 结果

2.1 纳入文献情况

初次检索出中文文献143篇,外文文献538篇,合计781篇,通过去除重复文献以及阅读摘要后排除不符合纳入标准的文献716篇,进一步阅读全文后排除文献15篇,最终纳入符合要求的文献50篇,其中英文文献9篇,中文文献41篇。纳入文献的基本特征见表1。

表1 文献基本特征

Tab. 1 Characteristics of included studies

作者	头孢拉定组		对照组		剂量	适应证	对照组措施	头孢拉定组不良反应
	不良反 应例数	总例 数	不良反 应例数	总例 数				
COPPER J, et al ^[6]	14	44	4	43	0.5 g, q6h	尿路感染	复方增效磺胺	4 例皮疹; 7 例阴道刺激; 2 例 恶心呕吐; 1 例头痛
BRUMFITT W, et al ^[7]	31	49	17	49	0.5 g, q6h	妊娠、尿路感染	匹美西林	11 例胃肠道刺激; 15 例阴道刺 激; 5 例其他
ZELUFF B J, et al ^[8]	13	44	5	46	1 g, bid	肺炎	罗红霉素	12 例转氨酶升高; 1 例嗜酸性 粒细胞升高
MCLINN S E ^[9]	7	50	5	50	100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , qid	中耳炎	阿莫西林	3 例腹泻; 2 例呕吐; 1 例荨麻 疹; 1 例红疹
ALPAR E K ^[10]	5	30	11	30	1 g, qid; 10 d 后 0.5 g, 开放性骨折 bid		氟氯西林	1 例过敏性瘙痒症(轻度); 1 例 恶心(轻度); 2 例呼吸道感染; 1 例尿路感染
DE FIJTER C W, et al ^[11]	2	54	1	44	250 mg·L ⁻¹	腹膜炎	环丙沙星、利福平	1 例过敏性皮疹; 1 例腹泻
PELTOLA H, et al ^[12]	1	26	1	43	150 mg·kg ⁻¹ , q6h	化脓性关节炎	克林霉素	1 例皮疹
MOUALLEM R, et al ^[13]	51	65	34	58	25~110 mg·kg ⁻¹ , qd	大叶性肺炎	头孢氨苄	1 例腹痛; 1 例腹泻; 49 例短暂 性血液异常
BRUMFITT W, et al ^[14]	15	45	17	40	1 g, bid	复发性尿路感染	阿莫西林/克拉维酸	1 例消化不良和胃肠胀气; 4 例皮 疹; 4 例阴道刺激; 6 例尿频
XU L, et al ^[15]	3	69	3	73	0.5~1.0 g, tid	急性细菌性感染	阿莫西林/克拉维酸	2 例轻度恶心; 1 例皮疹
刘学诚 ^[16]	8	61	9	68	0.5 g, tid	下呼吸道感染	阿莫西林/克拉维酸	2 例皮疹; 6 例轻度恶心
SUN Y Q, et al ^[17]	34	693	39	1983	6.25~12.5 mg·kg ⁻¹ , tid	小儿感染性疾病	阿莫西林	16 例腹泻和呕吐; 5 例胃纳明 显减退; 13 例出现红色丘疹
任曦 ^[18]	11	46	3	46	50~80 mg·kg ⁻¹ , qd	小儿支气管肺炎	阿奇霉素	9 例恶心呕吐; 2 例静脉炎
徐立, 等 ^[19]	3	40	3	46	0.5 g, tid	呼吸道感染	阿奇霉素	1 例轻度恶心; 1 例胃肠道不适; 1 例药疹
ZOU G H ^[20]	4	16	1	16	滴注: 60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 口服: 25~50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小儿呼吸道感染	阿奇霉素	2 例恶心呕吐; 2 例腹痛
AI L Y ^[21]	4	28	2	28	滴注: 60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 口服: 60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小儿呼吸道感染	阿奇霉素	2 例皮疹; 1 例腹痛; 1 例呕吐
赵春苗 ^[22]	3	38	2	38	未提及	呼吸道感染	阿奇霉素	2 例呕吐腹泻; 1 例转氨酶升高
李魁 ^[23]	4	43	2	43	注射: 1 g, bid 口服: 0.5 g, tid	老年呼吸道感染	阿奇霉素	2 例恶心呕吐; 1 例腹泻; 1 例 转氨酶升高
ZHAO G Z ^[24]	6	60	3	60	滴注: 60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 口服: 60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小儿呼吸道感染	阿奇霉素	3 例恶心、呕吐; 1 例腹痛; 2 例皮疹
黄莉, 等 ^[25]	2	30	1	30	50~60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , bid	细菌性痢疾	阿莫西林/克拉维酸	1 例皮疹; 1 例镜下血尿
张伟芳 ^[26]	2	33	3	37	12.5 mg·kg ⁻¹ , q6h	咳嗽变异性哮喘	阿奇霉素	2 例出现皮疹(1 例伴有腹泻)
HOU J, et al ^[27]	3	16	3	16	1 g, qid	细菌性感染	阿莫西林/克拉维酸、 羟氨苄青霉素、棒酸	2 例 ALT 升高; 1 例 ALT+AST 升高
杨卫兵, 等 ^[28]	1	11	5	20	2 g, tid	继发性肺炎	乳酸环丙沙星	1 例 ALT 轻度升高
XIAO F Y, et al ^[29]	9	33	2	33	0.5 g, qd	小儿支气管肺炎	阿奇霉素	4 例静脉炎症状; 5 例恶心呕吐
王秀红, 等 ^[30]	20	60	5	60	0.5 g, tid	炎性不孕症	金刚藤胶囊	12 例舌苔增厚、消化道反应较 重; 8 例皮疹
张晔, 等 ^[31]	1	34	2	34	0.6 g, tid	急性气管-支气管炎	莫西沙星	1 例恶心
李俊 ^[32]	2	60	1	60	25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , qd	儿童急性咽喉扁桃体炎	头孢克洛	1 例轻度恶心; 1 例轻度皮疹
杨艳平, 等 ^[33]	3	58	2	58	0.5~1 g, q6h	流行性感冒	莲花清瘟胶囊	1 例恶心; 1 例轻微腹泻; 1 例 皮疹
周建平, 等 ^[34]	5	40	0	40	1 g, tid	急性扁桃体炎	蒙药巴特日七味丸	5 例出现轻度头昏、恶心、呕吐、 轻度腹部不适
LI J T, et al ^[35]	7	64	7	64	1~2 g, tid 或 q6h	呼吸道感染、泌尿道感 染及其他系统感染	阿莫西林/克拉维酸	2 例 ALT 升高; 1 例 ALT+AST 升高; 1 例红斑; 1 例血尿症; 1 例不适; 1 例胃有灼热感

续表 1

作者	头孢拉定组		对照组		剂量	适应证	对照组措施	头孢拉定组不良反应
	不良反 应例数	总例 数	不良反 应例数	总例 数				
陈彪, 等 ^[36]	6	38	0	43	12.5 mg·kg ⁻¹ , bid	支气管炎	头孢拉定、中药	皮疹 4 例; 腹泻 2 例
高明宇 ^[37]	4	42	5	54	0.5 g, tid	冠心病心力衰竭伴 肺部感染	头孢克洛	1 例恶心; 1 例皮疹; 1 例胃烧 灼感; 1 例腹泻
QIR T ^[38]	3	20	2	22	25 mg·kg ⁻¹ , bid	支气管肺炎	阿奇霉素	呕吐 2 例; 腹泻 1 例
李永青 ^[39]	7	51	2	56	1 g, q6h	流行性感胃	莲花清瘟胶囊	腹泻 3 例; 腹胀 4 例
闫四会 ^[40]	5	44	2	54	60 mg·kg ⁻¹ , qd	呼吸道感染	阿奇霉素	恶心呕吐 3 例; 腹痛 1 例; 皮 疹 1 例
谢天荫 ^[41]	4	58	5	66	0.25 g, tid	呼吸道感染	依诺沙星	消化道反应 3 例; 皮疹 1 例
刘雁, 等 ^[42]	8	41	3	45	2 g, bid	细菌性感染	头孢唑肟	4 例恶心; 2 例轻度腹泻; 2 例 过敏
祁洁 ^[43]	3	42	4	44	0.5 g, bid	呼吸道感染	头孢克肟	2 例恶心; 1 例呕吐
王惠平 ^[44]	6	69	2	78	1~2 g, tid	泌尿生殖系统感染	头孢克肟	3 例恶心; 2 例皮疹; 1 例有胃 灼热感
WANG X L, et al ^[45]	3	68	4	72	50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , tid	急性细菌性上呼吸 道感染	头孢克肟	2 例恶心; 1 例呕吐
LONG Z W, et al ^[46]	1	49	0	49	0.25~0.50 g, tid	呼吸道感染	头孢克洛	1 例轻度胃肠道反应
汤红霞, 等 ^[47]	5	88	6	112	0.25 g, tid	呼吸道感染	头孢克洛	4 例胃肠道反应; 1 例皮肤斑丘 疹
付勇, 等 ^[48]	3	50	4	50	1.5 g·d ⁻¹ , bid	急性呼吸道感染	头孢克肟	3 例胃肠道反应
文佑姣 ^[49]	3	68	4	72	50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , tid	急性细菌性上呼吸 道感染	头孢泊肟	2 例恶心; 1 例呕吐
陈晶晶, 等 ^[50]	5	60	5	60	50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , tid	急性细菌性上呼吸 道感染	头孢泊肟	2 例恶心; 2 例呕吐; 1 例腹泻
章建立, 等 ^[51]	15	114	8	114	2 g, bid	呼吸系统继发感染 和泌尿系统复杂 型感染	乳酸环丙沙星	文献无具体描述
李晓玲, 等 ^[52]	0	30	2	30	25~50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , tid	小儿慢性咳嗽	琥乙红霉素	文献无具体描述
LI J T, et al ^[53]	3	44	2	44	1~2 g, bid	细菌性感染	氧氟沙星	文献无具体描述
李小玲, 等 ^[54]	4	72	3	70	40 mg·kg ⁻¹ , bid	小儿细菌性肺炎	头孢拉定、氨溴索	2 例恶心; 1 例转氨酶轻度升高; 1 例血尿
JIA Y M, et al ^[55]	4	46	3	52	1~2 g, qid	泌尿生殖系统感染	头孢克洛	2 例出现恶心; 1 例皮疹; 1 例 胃灼热感

2.2 纳入文献质量评估

研究所纳入的文献年限分布于 1976 年—2017 年之间, 共纳入 7 477 例患者, 其中头孢拉定组 3 034 例, 对照药物组 4 443 例, 所纳入的文献均使用随机对照的方法, 其中有 2 篇文献设计了分配隐藏和盲法, 有 3 篇文献提及患者签署知情同意书, 但未明确提及知情同意书具体内容, 其他文献均未具体描述分配隐藏, 所有文献均不存在不完全结局数据、选择性报道以及其他来源偏倚, 总体而言文献质量较好。文献质量评价见图 1。

2.3 发表偏倚分析

利用 RevMan 5.3 软件以不良反应发生率绘制漏斗图, 结果显示大部分的研究汇聚于图形的中上部, 两侧分布均匀, 接近对称分布, 提示发表偏倚较小, 结果见图 2。

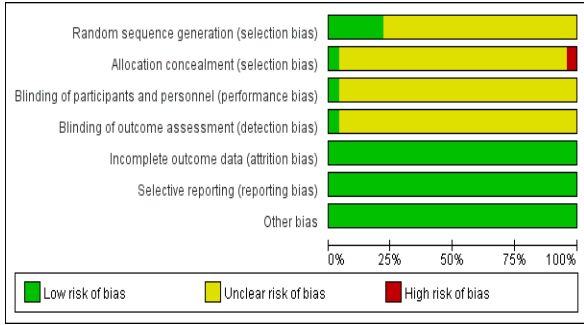


图 1 文献偏倚风险结果

Fig. 1 Result of bias risk assessment table

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总体不良反应发生率 研究所纳入的 50 项研究均报道了头孢拉定组以及对照组的不良反应例数与总例数, 异质性检验结果($P>0.1$, $I^2=10\%$)显示异质性较小, 故采用固定效应模型进行分析。

结果显示头孢拉定组的不良反应发生率高于对照组，且组间的差异有统计学意义[RR=0.62，95%CI(0.54, 0.72)， $P<0.000\ 01$]，结果见图3。

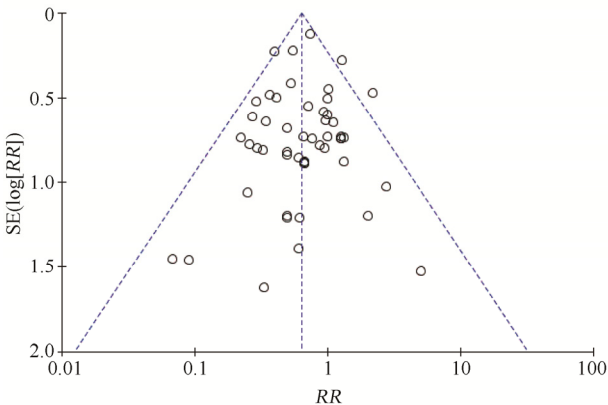


图2 总体不良反应发生率漏斗图

Fig. 2 Funnel figure of the incidence of adverse reactions in all groups

2.4.2 不同适应证不良反应发生率 研究所纳入的50项研究中有28^[8,13,16,18-22,24,28,29,31-34,36,38-43,45-50,52]

项研究的适应证为呼吸道感染，其异质性检验结果($P>0.1$ ， $I^2=0$)显示组间无异质性，故采用固定效应模型进行分析。结果显示头孢拉定组不良反应发生率高于对照组，且组间的差异有统计学意义[RR=0.66，95%CI(0.53, 0.80)， $P<0.000\ 1$]，其他适应证因样本量不足，未做进一步分析。

2.4.3 不同对照措施不良反应发生率 研究所纳入的50项研究中以阿奇霉素为对照措施的研究共有11项^[18-24,26,29,38,40]，以阿莫西林/克拉维酸为对照措施的研究共有5项^[14-16,25,35]，以头孢克肟为对照措施的研究共有4项^[43-45,48]，以头孢克洛为对照措施的研究共有5项，分别对4种对照措施进行异质性检验，结果显示，阿奇霉素： $P>0.1$ ， $I^2=0$ ；阿莫西林/克拉维酸： $P>0.1$ ， $I^2=0$ ；头孢克肟： $P>0.1$ ，

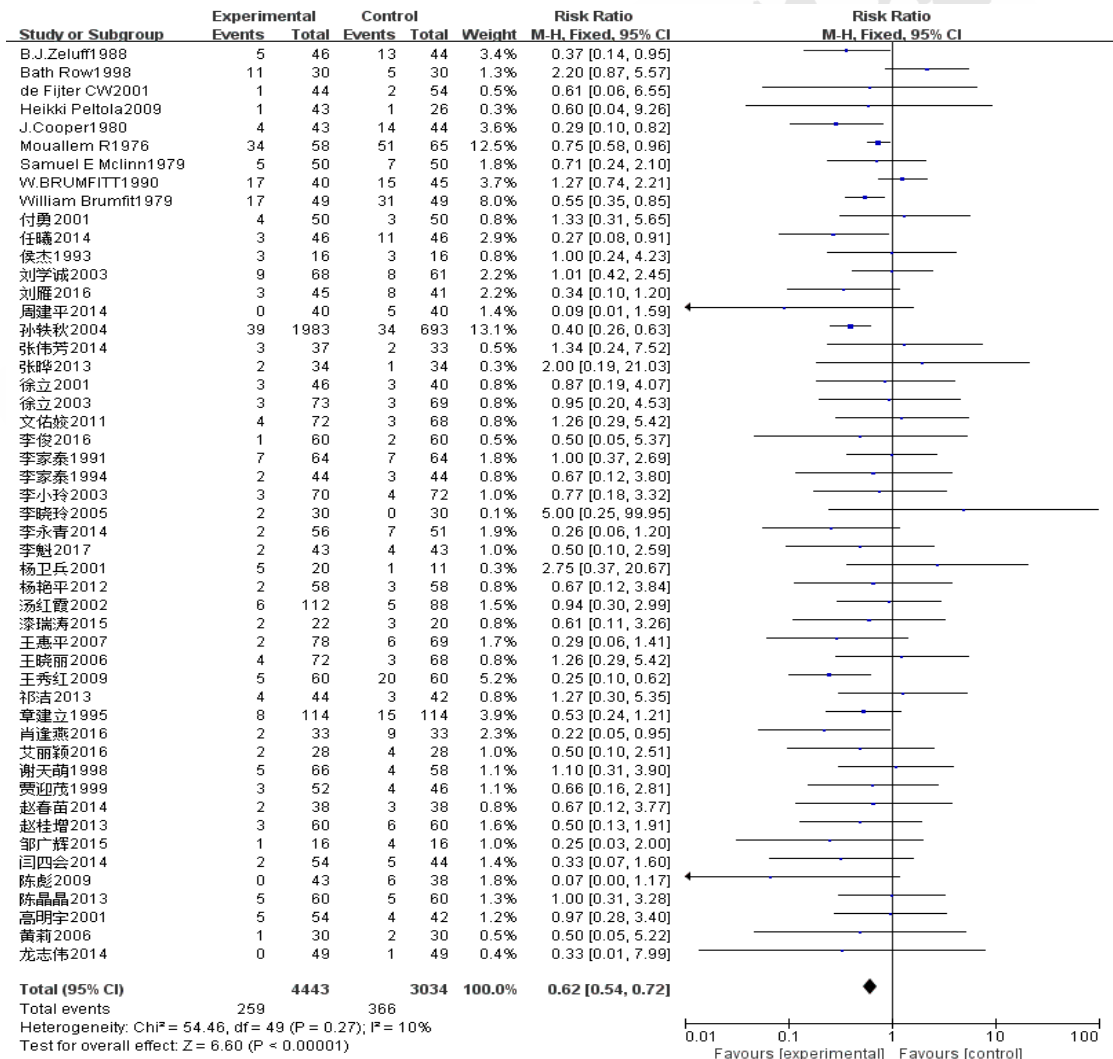


图3 总体不良反应发生率森林图

Fig. 3 Forest plots of the incidence of adverse reactions in all groups

$I^2=0$; 头孢克洛: $P>0.1$, $I^2=0$, 4 种对照措施组间异质性较小, 采用固定效应模型进行分析, 结果显示: 阿奇霉素、头孢克肟、头孢克洛 3 种措施的不良反应发生率均低于头孢拉定组, 阿莫西林/克拉维酸不良反应发生率高于头孢拉定组, 组间差异结果显示仅阿奇霉素组 [$RR=0.44$, $95\%CI(0.28, 0.70)$, $P=0.0005$] 差异具有统计学意义。其余 3 组组间差异不具有统计学意义。此外, 阿奇霉素组虽得出了具有统计学差异的结果, 限于其所涉及的研究较少, 仍需考虑出现假阳性结果的可能, 对所得结果进行 TSA 后显示累计 Z 值曲线既穿越了传统 Z 值亦穿过了 TSA 界值曲线, 说明曲线虽未达到期望信息量(RIS), 但已经可以得出肯定的结论, 结果见图 4。

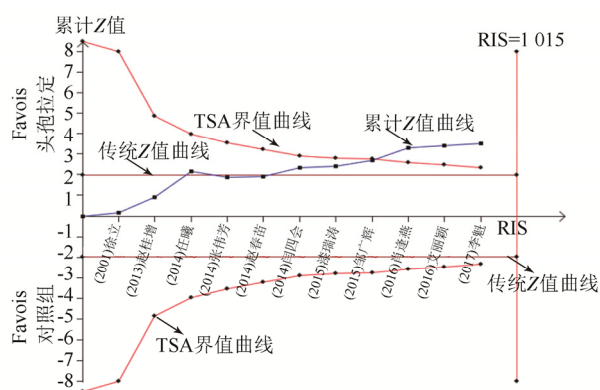


图 4 阿奇霉素组试验序贯分析图

Fig. 4 Sequential analysis chart of azithromycin group test

2.4.4 超剂量组与常规剂量组亚组分析 根据国家药品监督管理局公布的头孢拉定说明书规定, 注射用头孢拉定: 成人 1 次 0.5~1.0 g, q6h, 1 日最高剂量为 8 g。小儿(1 周岁以上)按体质量 1 次 12.5~25 mg·kg⁻¹, q6h; 口服用头孢拉定: 成人 1 次 0.25~0.5 g, q6h, 感染较严重者 1 次可增至 1 g, 但 1 日总量≤4 g。小儿按体质量 1 次 6.25~12.5 mg·kg⁻¹, q6h。据此将研究分为超剂量组与常规剂量组进行亚组分析, 超剂量组共纳入 4 个研究^[12-13,21,24], 其余研究均纳入常规剂量组, 异质性检验结果显示超剂量组($P>0.1$, $I^2=0$)和常规剂量组($P>0.1$, $I^2=14\%$)各研究间异质性较小, 采用固定效应模型进行分析, 结果显示 2 组间差异均有统计学意义且超剂量组不良反应发生率明显高于常规剂量组, 超剂量组 [$RR=0.70$, $95\%CI(0.54, 0.91)$, $P=0.008$], 常规剂量组 [$RR=0.61$, $95\%CI(0.52, 0.71)$, $P\leq 0.00001$]。

3 讨论

头孢拉定是一种可供口服与注射的头孢菌素, 具有使用方便、药动学性能良好、不易引起二重感染等优点, 临床广泛用于呼吸系统、消化系统、泌尿系统的感染, 具有较好的临床效益, 但随着广泛使用, 其不良反应逐渐成为关注的重点, 不良反应的出现很大程度上影响到药效发挥, 甚至会对患者造成严重损伤, 不利于患者身体健康^[56], 因此为了保证用药安全、合理用药, 不良反应发生率已逐渐成为临床用药依据之一^[57]。

Meta 分析结果表明, 整体头孢拉定不良反应的发生率明显高于对照药物。头孢拉定是呼吸道感染常用抗菌药物之一, 与西林类抗菌药物进行联合用药时疗效确切、费用低廉^[58], 但在呼吸道感染亚组中, 头孢拉定不良反应发生率要高于对照药物组, 故在进行联合用药考虑疗效与费用的同时尤需警惕其不良反应发生; 针对不同对照药物进行不良反应发生率分析, 结果显示阿奇霉素组不良反应发生率低于头孢拉定组且有统计学差异; 其他 3 组数据异质性较低, 但运用固定效应模型进行分析后未能得出差异具有统计学意义的结果, 头孢拉定与头孢克肟不良反应发生率均低于头孢拉定, 其结果仍需更多临床试验进行验证, 而阿莫西林/克拉维酸不良反应发生率高于头孢拉定, 与整体结果相反, 推测是由于小样本及抽样误差引起, 故 3 种主要对照措施与头孢拉定不良反应发生率的关系通过本次研究尚未能明确; 剂量亚组分析结果显示, 超剂量组与常规剂量组均能得出差异具有统计学意义的结论, 但从两者不良反应发生率而言, 超剂量组不良反应发生率明显高于常规剂量组, 故严格药物用量十分重要。TSA 是 meta 分析的常用工具, 当 meta 分析所纳入的病例数未达到足够样本量时, 运用 TSA 可以对因随机误差产生的假阳性结果进行检验, 同时可作为临床试验终止的标准之一, 以避免科研和医疗资源的浪费^[59], 而本研究中阿奇霉素亚组不良反应低于头孢拉定且 TSA 结果表明证据确切。

本研究较为全面地纳入了国内外包含头孢拉定不良反应报道的临床 RCTs, 获取了大量的临床数据, 并对头孢拉定不良反应的发生率进行了系统评价。但是, 本研究尚存在一些不足之处: ①部分文献对于不良反应的报道不够清晰, 未能分别指明头孢拉定和对照药物组例数, 造成数据一定

程度的不完整,可能会导致一些偏倚的形成;②限于数据的数量,一些试验措施的比较未能得到实施,使得本研究在内容上存在着一定的不足。

综上,本研究结果显示,头孢拉定不良反应发生率高于对照药物,临床用药时对其可能引起的不良反应应当引起高度重视,未来希望临床能有更多的大样本数据以供系统评价其安全性。

REFERENCES

- [1] ZHANG X H. Literature analysis of adverse drug reaction caused by cefradine [J]. Pharm Today(今日药学), 2011, 21(10): 633-635.
- [2] 祝衡永. 头孢拉定不良反应综述[J]. 药物流行病学杂志, 2000, 9(4): 191-192.
- [3] 林强. 36 例头孢拉定严重不良反应/事件报告分析[J]. 海峡药学, 2012, 24(10): 270-271.
- [4] 游春葵, 周桃花. 注射用头孢拉定致血尿不良反应的临床病例资料报道[J]. 北方药学, 2016, 13(4): 125-126.
- [5] 刘久玲. 头孢拉定不良反应 33 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(13): 3261.
- [6] COPPER J, BRUMFITT W, HAMILTON-MILLER J M. A comparative trial of co-trimoxazole and cephadrine in patients with recurrent urinary infections [J]. J Antimicrob Chemother, 1980, 6(2): 231-239.
- [7] BRUMFITT W, FRANKLIN I, HAMILTON-MILLER J, et al. Comparison of pivmecillinam and cephadrine in bacteriuria in pregnancy and in acute urinary tract infection [J]. Scand J Infect Dis, 1979, 11(4): 275-279.
- [8] ZELUFF B J, LOWE P, KOORNHOF H J, et al. Evaluation of roxithromycin(RU-965) versus cephadrine in pneumococcal pneumonia [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1988, 7(1): 69-71.
- [9] MCLINN S E. Recurrence of otitis media after antibiotic therapy: comparison of cephadrine and amoxycillin [J]. J Int Med Res, 1979, 7(6): 546-550.
- [10] ALPAR E K. Cephadrine and flucloxacillin in the prophylaxis of infection in patients with open fractures [J]. J Clin Pharm Ther, 1988, 13(2): 117-120.
- [11] DE FIJTER C W, TER WEE P M, OE L P, et al. Intraperitoneal ciprofloxacin and rifampicin versus cephadrine as initial treatment of (C)APD-related peritonitis: a prospective randomized multicenter comparison(CIPPER trial) [J]. Perit Dial Int, 2001, 21(5): 480-486.
- [12] PELTOLA H, PÄÄKKÖNEN M, KALLIO P, et al. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(9): 1201-1210.
- [13] MOUALLEM R. Comparative efficacy and safety of cephadrine and cephalexin in children [J]. J Int Med Res, 1976, 4(4): 265-271.
- [14] BRUMFITT W, HAMILTON-MILLER J M. Comparative study of cephadrine and amoxicillin-clavulanate in the treatment of recurrent urinary tract infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1990, 34(9): 1803-1805.
- [15] XU L, CHEN G, WU Q H, et al. Amoxicilli/clavulanate potassium in treatment of acute bacterial infection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2003, 20(5): 420-422.
- [16] 刘学诚. 阿莫西林/克拉维酸治疗 68 例下呼吸道感染[J]. 南京医学院学报, 2003(4): 336-337.
- [17] SUN Y Q, ZHAO X, LUO X H, et al. Amoxicillin granules in treatment of 1983 cases of children's infectious disease [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2004, 13(4): 348-350.
- [18] 任曦. 阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支气管肺炎 46 例疗效观察[J]. 吉林医学, 2014, 35(26): 5816.
- [19] 徐立, 倪素贤, 陈相民, 等. 阿奇霉素与头孢拉定治疗呼吸道感染比较[J]. 药学实践杂志, 2001, 19(4): 199-200.
- [20] ZOU G H. Analysis on azithromycin in treatment to children patients with respiratory [J]. China Health Stand Manag(中国卫生标准管理), 2015, 6(29): 100-101.
- [21] AI L Y. Azithromycin application in treatment of children patients with respiratory tract infection [J]. China Heal Stand Manag(中国卫生标准管理), 2016, 7(7): 93-94.
- [22] 赵春苗. 阿奇霉素治疗呼吸道感染的药理特性和疗效评价[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(31): 59-60.
- [23] 李魁. 阿奇霉素治疗老年呼吸道感染疗效分析[J]. 北方药学, 2017, 14(6): 165-166.
- [24] ZHAO G Z. Analysis of curative effectiveness of azithromycin on children with respiratory tract infection [J]. Guid China Med(中国医药指南), 2013, 11(22): 419-420.
- [25] 黄莉, 刘桂华. 安奇治疗细菌性痢疾的疗效观察[J]. 实用临床医学, 2006, 7(2): 88-89.
- [26] 张伟芳. 氨茶碱结合阿奇霉素治疗咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. 青海医药杂志, 2014, 44(9): 16-17.
- [27] HOU J, LI J T, CHEN Y F, et al. Randomized controlled treatment of bacterial infections on augmentin compared with cephadrine [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 1993, 13(11): 509-511, 528.
- [28] 杨卫兵, 杨毅, 李元桂. 环丙沙星注射液治疗继发性肺炎 20 例[J]. 医药导报, 2001, 20(4): 229-230.
- [29] XIAO F Y, XIAO G Y, FU C L. Clinical value of sequential therapy with azithromycin in the treatment of bronchial pneumonia in children [J]. Drug Eval(药品评价), 2016, 13(6): 34-36.
- [30] 王秀红, 徐丽. 金刚藤胶囊治疗炎性不孕症效果观察[J]. 中国社区医师, 2009, 25(13): 38.
- [31] 张晔, 付洁, 张巍. 口服莫西沙星治疗急性气管-支气管炎的临床疗效与安全性[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(6): 68.
- [32] 李俊. 口服头孢克洛与头孢拉定对照治疗儿童急性咽扁桃体炎[J]. 中国保健营养, 2016, 26(13): 442.
- [33] 杨艳平, 马惠荣. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(25): 606.
- [34] 周建平, 黄剑英, 李红专. 蒙药巴特日七味丸联合头孢拉定胶囊治疗急性扁桃体炎 40 例[J]. 河南中医, 2014, 34(12): 2404-2405.
- [35] LI J T, ZHANG J L, ZHANG X L, et al. Randomized controlled clinical trial on augmentin compared with cephadrine [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 1991, 7(4): 207-220.
- [36] 陈彪, 高桂娥, 王艳宁, 等. 中药外洗治疗婴幼儿支气管炎 43 例的疗效观察[J]. 广西医学, 2009, 31(9): 1263-1264.
- [37] 高明宇. 新达罗治疗冠心病心力衰竭伴肺部感染 56 例[J]. 世界医学杂志, 2001(5): 73-74.
- [38] QI R T. Clinical treatment experience of patients with bronchial pneumonia [J]. China Heal Stand Manag(中国卫生标准管理), 2015, 6(11): 141-142.

- [39] 李永青. 应用莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒的疗效观察[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(10): 31-32.
- [40] 闫四会. 应用阿奇霉素治疗小儿呼吸道感染的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(17): 151-153.
- [41] 谢天荫. 依诺沙星治疗老年性呼吸道感染 66 例[J]. 医药导报, 1998, 17(4): 241.
- [42] 刘雁, 莫活敏, 谢柳云, 等. 头孢唑肟钠与头孢拉定在治疗妇科细菌性感染中的效果对比分析[J]. 北方药学, 2016, 13(11): 92-93.
- [43] 祁洁. 头孢三代与头孢一代治疗老年呼吸道感染比较[J]. 吉林医学, 2013, 34(3): 478-479.
- [44] 王惠平. 头孢克肟治疗泌尿生殖系统感染 78 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(17): 2365-2366.
- [45] WANG X L, TONG X S. Clinical study of cefixime to treat acute upper respiratory with Bacteria infections in children [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2006, 31(12): 762-764.
- [46] LONG Z W, LIAO Y, LIN S Y, et al. Clinical efficacy of cefaclor and cefradine in treatment of respiratory tract infections [J]. China Mod Dr(中国现代医生), 2014, 52(4): 55-57.
- [47] 汤红霞, 郭继玉. 头孢克肟与头孢拉定治疗呼吸道感染的疗效比较[J]. 宁夏医学院学报, 2002, 24(2): 115-117.
- [48] 付勇. 头孢克肟治疗急性呼吸道感染 50 例疗效观察[J]. 中国医师杂志, 2001(S1): 220-221.
- [49] 文佑姣. 头孢泊肟酯颗粒治疗小儿急性细菌性上呼吸道感染的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(1): 66-67.
- [50] 陈晶晶, 徐爱仁. 头孢泊肟酯分散片治疗小儿呼吸道感染的临床疗效[J]. 海峡药学, 2013, 25(4): 105-106.
- [51] 章建立, 龚正. 国产乳酸环丙沙星注射液药效与临床研究[J]. 中国抗菌药物杂志, 1995, 20(2): 112-117.
- [52] 李晓玲, 李仙花, 郑国初. 琥乙红霉素联合脑益嗪治疗小儿慢性咳嗽临床分析[J]. 中国综合临床, 2005, 21(6): 566-567.
- [53] LI J T, WANG G H, HUANG W Z, et al. A clinical assessment for randomized controlled treatment with ofloxacin in bacterial infection [J]. Beijing Med J(北京医学), 1994, 16(4): 246-251.
- [54] 李小玲, 邹敏. 氨溴索治疗小儿细菌性肺炎 70 例报告[J]. 江西医学院学报, 2003, 43(4): 77-78.
- [55] JIA Y M, ZHANG J G, WANG Y L. Observation of clinical efficacy of cefaclor in treatment of urinary infections in comparison with cefradine [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 1999, 8(11): 764-766.
- [56] ZHANG A F. Planning and analysis of various adverse reactions and preventive measures of cephalosporins [J]. World Chin Med(世界中医药), 2017, 12(S1): 22-23.
- [57] REN Y P, LU X Y, ZHOU F, et al. Analysis of off-label drug uses of 700 cases of adverse drug reaction reports [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(11): 1474-1477.
- [58] 麦活棠, 王芳, 伍炜培, 等. 四组抗生素治疗儿童下呼吸道感染的成本-效果分析[J]. 中国现代应用药学, 2002, 19(4): 346-347.
- [59] XIA Y, SUN Y, LIU Z L, et al. Estimation of sample size in systematic review and meta-analysis: trial sequential analysis [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2013, 20(5): 31-32.

收稿日期: 2018-10-03

(本文责编: 李艳芳)