

老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的危险因素分析及风险列线图模型的建立[△]

刘洁*, 刘英[#](中国人民解放军总医院第六医学中心感染控制科, 北京 100048)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)01-0109-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.027

摘要 目的:探讨老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的危险因素及风险列线图模型的建立。方法:对2018年1月至2020年1月解放军总医院第六医学中心住院期间使用抗菌药物治疗的老年患者的临床资料进行回顾性分析,分别通过单因素分析和Logistic回归多因素分析探讨发生不良反应的独立危险因素,建立相关列线图预测模型。结果:共纳入254例老年患者。年龄 ≥ 70 岁($OR=3.012, 95\%CI=1.628\sim 5.575$)、肝肾功能异常($OR=3.059, 95\%CI=1.400\sim 6.682$)、首次未小剂量给药($OR=4.028, 95\%CI=2.102\sim 7.721$)、用药时间 ≥ 7 d($OR=2.974, 95\%CI=1.512\sim 5.851$)、联合用药($OR=2.646, 95\%CI=1.402\sim 4.993$)及住院时间 ≥ 20 d($OR=2.898, 95\%CI=1.290\sim 6.511$)是老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的独立危险因素(P 均 <0.05)。基于上述6项独立危险因素建立预测老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的列线图模型,并对该模型进行验证,预测曲线趋近于标准曲线,一致性指数为0.793($95\%CI=0.763\sim 0.823$),说明本研究的列线图预测模型具有良好的精准度和区分度。结论:年龄 ≥ 70 岁、肝肾功能异常、首次未小剂量给药、用药时间 ≥ 7 d、联合用药及住院时间 ≥ 20 d是老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的独立危险因素;本研究建立的列线图模型具有准确的预测能力和区分度,有利于临床筛查高风险患者和采取有效的规避措施。

关键词 老年住院患者; 抗菌药物; 不良反应; 危险因素; 列线图

Analysis on Risk Factors of Adverse Drug Reactions of Antibiotics in Elderly Inpatients and Establishment of Risk Nomogram Model[△]

LIU Jie, LIU Ying (Dept. of Infection Control, the Sixth Medical Center of China PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the risk factors of adverse drug reactions of antibiotics in elderly inpatients and the establishment of risk nomogram model. **METHODS:** Clinical data of the elderly inpatients who were treated with antibiotics during hospitalization from Jan. 2018 to Jan. 2020 in the Sixth Medical Center of PLA General Hospital were retrospectively analyzed, single factor analysis and Logistic regression multivariate analysis were respectively conducted to analyze independent risk factors of adverse drug reactions, and to establish related nomogram prediction model. **RESULTS:** Totally 254 elderly inpatients were involved. Age ≥ 70 years ($OR=3.012, 95\%CI=1.628\sim 5.575$), abnormal liver and kidney function ($OR=3.059, 95\%CI=1.400\sim 6.682$), not in small dose for the first administration ($OR=4.028, 95\%CI=2.102\sim 7.721$), medication duration ≥ 7 d ($OR=2.974, 95\%CI=1.512\sim 5.851$), drug combination ($OR=2.646, 95\%CI=1.402\sim 4.993$) and hospital stay ≥ 20 d ($OR=2.898, 95\%CI=1.290\sim 6.511$) were the independent risk factors of adverse drug reactions of antibiotics in elderly inpatients ($P<0.05$). Based on the above 6 independent risk factors, a nomogram model for predicting adverse drug reactions of antibiotics in elderly inpatients was established and verified, the prediction curve was close to the standard curve, with the consistency index was 0.793 ($95\%CI=0.763\sim 0.823$), which indicated that the nomogram prediction model of this study had good accuracy and distinction degree. **CONCLUSIONS:** Age ≥ 70 years, abnormal liver and kidney function, not in small dose for the first administration, medication duration ≥ 7 d, drug combination and hospital stay ≥ 20 d are the independent risk factors of adverse drug reactions of antibiotics in elderly inpatients; the nomogram model established in this study has accurate predictive ability and distinction degree, which is beneficial to clinical screening of high-risk patients and take effective elusion measures.

KEYWORDS Elderly inpatients; Antibiotics; Adverse drug reaction; Risk factors; Nomogram

[△] 基金项目:解放军总医院第六医学中心创新培育基金项目(No. CXPY201937)

* 主管技师。研究方向:医院感染控制,传染病,抗感染药的合理使用。E-mail:liujielj@163.com

[#] 通信作者:主管技师。研究方向:医院感染控制,传染病,抗感染药的合理使用。E-mail:liuyinggrkz@163.com

目前,世界人口正呈现急速老龄化趋势,老年人机体免疫功能 and 脏器功能衰退,常伴有各种慢性疾病,加之非特异性和局部防御功能改变,极易罹患各种感染性疾病^[1-2]。抗菌药物是目前治疗细菌性感染最有效的药物,被广泛应用于老年住院患者中^[3]。老年患者由于身体机能退化,药物代谢能力减弱,药物生物转换效率和机体对药物的反应能力降低,造成药物在患者体内发挥的正常作用减弱,从而导致体内药物蓄积和不良反应的发生概率增加,一旦处理不当,可造成不必要的医疗纠纷甚至危及患者生命^[4-5]。故对于老年患者,抗菌药物的合理应用一直是临床医师关注的焦点。基于此,本研究通过对解放军总医院第六医学中心(以下简称“我院”)使用抗菌药物的老年住院患者的病历资料进行分析,探究发生不良反应的危险因素并建立相关预测模型,以期为临床降低抗菌药物的不良反应发生率提供科学参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于我院住院期间使用抗菌药物治疗的老年患者作为研究对象。排除标准:合并呼吸道感染者;研究前服用糖皮质激素者;研究前服用 H₂ 受体阻断剂者;病历资料不完整者。

1.2 方法

通过医院信息系统和病历资料,收集患者信息,具体包括性别、年龄、体重指数(BMI),是否具有吸烟史,是否患有高血压、高血脂、糖尿病、冠心病和肝肾功能异常,给药途径,是否首

次小剂量给药,用药时间、是否联合用药及住院时间。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.3 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。筛选独立危险因素选用 Logistic 回归方程,采用 R 软件包(R 3.5.3)和 RMS 程序包建立列线图模型。应用 caret 程序包以 Bootstrap 法做内部验证,采用 RMS 程序包计算一致性指数(C-index),C-index 越接近 1,表明区分度越好。采用 ROC 及 RMS 程序包作 ROC 曲线。

2 结果

2.1 老年住院患者使用抗菌药物后不良反应发生率

本研究共纳入 254 例住院期间使用抗菌药物治疗的老年患者,年龄为 60~87 岁,平均(68.7±7.2)岁。统计结果显示,发生不良反应的患者共 89 例(设为不良反应组),不良反应发生率为 35.04%;未发生不良反应的患者共 165 例(设为非不良反应组)。

2.2 老年住院患者使用不同类别抗菌药物发生不良反应的临床特点

不良反应组(89 例患者)中,不良反应涉及的抗菌药物主要为 β -内酰胺类抗菌药物(41 例,占 46.07%)和氟喹诺酮类抗菌药物(29 例,占 32.58%);发生率排序居前三位的不良反应依次为菌群失调(41.57%)、变态反应(30.34%)和血管反应(26.97%),见表 1。

表 1 老年住院患者使用不同类别抗菌药物发生不良反应的临床特点

Tab 1 Clinical characteristics of adverse drug reactions of various antibiotics in elderly inpatients

| 抗菌药物 | 不良反应/例(%) | 不良反应/例(发生率/%) | | | | | | | | |
|---------------|------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|---------|
| | | 肝功能异常 | 肾功能异常 | 变态反应 | 菌群失调 | 血管反应 | 呼吸抑制 | 肌肉麻痹 | 腹泻 | 其他 |
| β -内酰胺类 | 41(46.07) | 0(0) | 2(2.25) | 18(20.22) | 36(40.45) | 0(0) | 0(0) | 1(1.12) | 2(2.25) | 2(2.25) |
| 氟喹诺酮类 | 29(32.58) | 1(1.12) | 2(2.25) | 2(2.25) | 1(1.12) | 24(26.97) | 1(1.12) | 0(0) | 1(1.12) | 2(2.25) |
| 大环内酯类 | 9(10.11) | 5(5.62) | 1(1.12) | 7(7.87) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 氨基糖苷类 | 7(7.87) | 1(1.12) | 7(7.87) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 3(3.37) | 0(0) | 0(0) |
| 林可酰胺类 | 2(2.25) | 1(1.12) | 1(1.12) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 磺胺类 | 1(1.12) | 1(1.12) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 合计 | 89(100.00) | 9(10.11) | 13(14.61) | 27(30.34) | 37(41.57) | 24(26.97) | 1(1.12) | 4(4.49) | 3(3.37) | 4(4.49) |

2.3 不良反应组与非不良反应组老年患者的临床资料单因素分析

不良反应组与非不良反应组老年患者在性别,BMI,是否具有吸烟史,是否患有高血压、高血脂、糖尿病、冠心病和给药途径等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),而两组患者在年龄、是否有肝肾功能异常、是否首次小剂量给药、用药时间、是否联合用药和住院时间等方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析

以不良反应发生情况为因变量,以两组单因素分析中有统计学意义的 6 个项目为自变量,进行二分类 Logistic 回归分析,结果表明,年龄 ≥ 70 岁、肝肾功能异常、首次未小剂量给药、用药时间 ≥ 7 d、联合用药及住院时间 ≥ 20 d 是老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的独立危险因素(P 均 < 0.05),见

表 3。

2.5 预测老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的列线图风险模型的建立

基于筛选出的独立危险因素建立相关列线图预测模型,见图 1。内部验证通过原始数据重复抽样 1 000 次后采用校准曲线和 ROC 曲线进行评估,预测曲线趋近于标准曲线,见图 2。C-index 高达 0.793(95% CI = 0.763~0.823),见图 3。提示区分度越好,显示出该模型具有良好的精准度和区分度。

3 讨论

目前,品种繁多的抗菌药物被大量应用于临床,在取得相应疗效的同时,也存在发生不良反应的风险,尤其是组织器官发生生理性或病理性退化的老年患者,其不良反应的发生率较低龄人群更高,不良反应严重影响了患者的生活质量,增加了医疗负担^[6-7]。本研究结果显示,254 例住院期间使用抗菌药

表 2 不良反应组与非不良反应组老年患者的

临床资料单因素分析

Tab 2 Single factor analysis on clinical data of elderly inpatients between ADR group and non-ADR group

| 项目 | 内容 | 病例数(%) | | χ^2 | P |
|--------------------------|------|-------------|---------------|----------|-------|
| | | 不良反应组(n=89) | 非不良反应组(n=165) | | |
| 性别 | 男性 | 48(53.93) | 89(53.94) | 0.000 | 0.999 |
| | 女性 | 41(46.07) | 76(46.06) | | |
| 年龄/岁 | ≥70 | 53(59.55) | 62(37.58) | 11.268 | 0.001 |
| | <70 | 36(40.45) | 103(62.42) | | |
| BMI/(kg/m ²) | ≥24 | 24(26.97) | 43(26.06) | 0.024 | 0.876 |
| | <24 | 65(73.03) | 122(73.94) | | |
| 吸烟史 | 是 | 41(46.07) | 68(41.21) | 0.556 | 0.456 |
| | 否 | 48(53.93) | 97(58.79) | | |
| 高血压 | 是 | 38(42.70) | 62(37.58) | 0.635 | 0.425 |
| | 否 | 51(57.30) | 103(62.42) | | |
| 高血脂 | 是 | 23(25.84) | 37(22.42) | 0.374 | 0.541 |
| | 否 | 66(74.16) | 128(77.58) | | |
| 糖尿病 | 是 | 27(30.34) | 41(24.85) | 0.888 | 0.346 |
| | 否 | 62(69.66) | 124(75.15) | | |
| 冠心病 | 是 | 18(20.22) | 32(19.39) | 0.025 | 0.874 |
| | 否 | 71(79.78) | 133(80.61) | | |
| 肝肾功能异常 | 是 | 26(29.21) | 17(10.30) | 14.701 | 0.000 |
| | 否 | 63(70.79) | 148(89.70) | | |
| 给药途径 | 注射给药 | 71(79.78) | 122(73.94) | 1.099 | 0.577 |
| | 口服给药 | 17(19.10) | 41(24.85) | | |
| | 其他 | 1(1.12) | 2(1.21) | | |
| 首次小剂量给药 | 是 | 47(52.81) | 131(79.39) | 19.487 | 0.000 |
| | 否 | 42(47.19) | 34(20.61) | | |
| 用药时间/d | ≥7 | 35(39.33) | 31(18.79) | 12.680 | 0.000 |
| | <7 | 54(60.67) | 134(81.21) | | |
| 联合用药 | 是 | 65(73.03) | 84(50.91) | 11.670 | 0.001 |
| | 否 | 24(26.97) | 81(49.09) | | |
| 住院时间/d | ≥20 | 23(25.84) | 17(10.30) | 10.522 | 0.001 |
| | <20 | 66(74.16) | 148(89.70) | | |

表 3 多因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Multivariate logistic regression analysis

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | Wald | P | OR | 95%CI | |
|------------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 年龄(≥70岁) | 1.103 | 0.314 | 12.325 | 0.000 | 3.012 | 1.628 | 5.575 |
| 肝肾功能异常(是) | 1.118 | 0.399 | 7.863 | 0.005 | 3.059 | 1.400 | 6.682 |
| 首次小剂量给药(否) | 1.393 | 0.332 | 17.620 | 0.000 | 4.028 | 2.102 | 7.721 |
| 用药时间(≥7d) | 1.090 | 0.345 | 9.968 | 0.002 | 2.974 | 1.512 | 5.851 |
| 联合用药(是) | 0.973 | 0.324 | 9.022 | 0.003 | 2.646 | 1.402 | 4.993 |
| 住院时间(≥20d) | 1.064 | 0.413 | 6.634 | 0.010 | 2.898 | 1.290 | 6.511 |
| 常数 | -2.907 | 0.392 | 54.855 | 0.000 | 0.055 | | |

物的老年患者中,发生不良反应的患者有 89 例,不良反应发生率为 35.04%;不良反应涉及的抗菌药物主要为β-内酰胺类抗菌药物(41 例,占 46.07%)和氟喹诺酮类抗菌药物(29 例,占 32.58%);发生率排序居前 3 位的不良反应依次为菌群失调(41.57%)、变态反应(30.34%)和血管反应(26.97%),表明老年住院患者是使用抗菌药物发生不良反应的高风险人群,与许玉清等^[8]报道中使用抗菌药物发生不良反应患者以>60 岁老年人为主的阐述一致。

国内外均报道,使用抗菌药物发生不良反应的危险因素较多^[9-10]。本研究通过调取患者的临床资料并结合报道中公认的危险因子,较为全面地筛选出老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的独立危险因素:(1)年龄≥70 岁。老年人随着年龄的增长,身体机能以及脏器功能逐渐衰退,在抗菌药物治疗

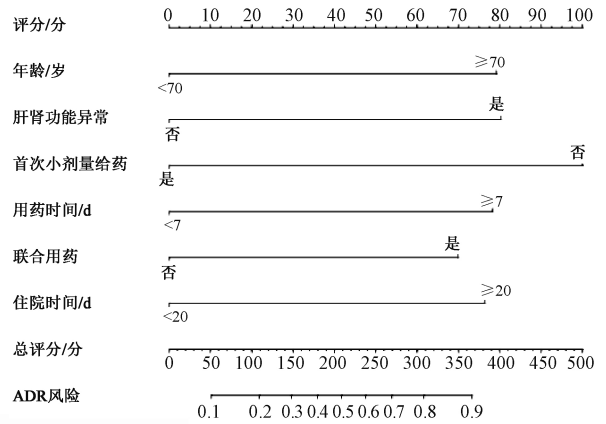


图 1 预测老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的列线图风险模型的建立

Fig 1 Establishment of nomogram risk model for predicting adverse drug reactions of antibiotics in elderly inpatients

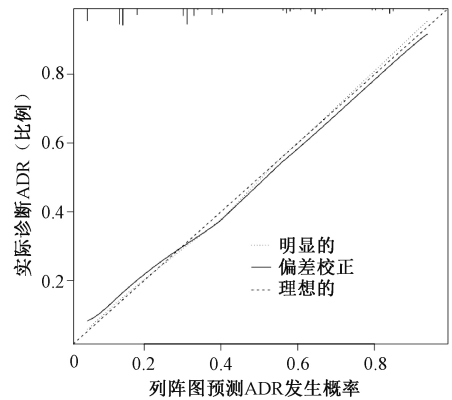


图 2 列线图模型的校准曲线验证

Fig 2 Calibration curve verification for nomogram model

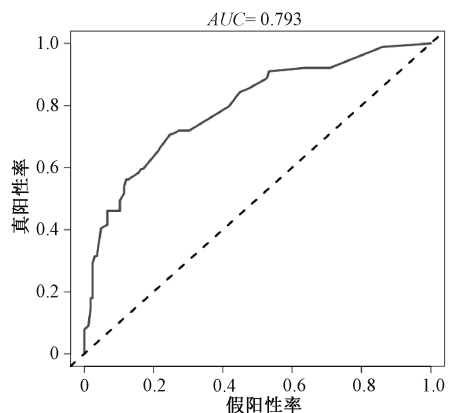


图 3 列线图模型的 ROC 曲线验证

Fig 3 ROC curve verification for nomogram model

过程中,由于胃肠吸收、肝脏代谢和肾脏排泄等功能降低,易发生与用药目的无关的有害反应^[11]。(2)肝肾功能异常。肝脏是抗菌药物代谢的主要场所,肾脏排泄是抗菌药物主要的消除途径,肝肾功能异常会造成抗菌药物在体内代谢和排泄异常,

易发生不良反应^[12]。同时,部分抗菌药物本身就会导致肝肾损害,如氟霉素、红霉素酯化物、林可霉素等可引起肝损害,可引起肾损害的药物有氨基青霉素、庆大霉素和万古霉素等,当肾功能异常的患者使用上述抗菌药物时极易在原来脏器功能降低的基础上引起进一步的损害^[13]。(3)首次未小剂量给药。老年患者虽然胃肠道功能减弱,但大部分口服药物主要通过浓度差被动转运,且注射用抗菌药物不经胃肠道吸收,故体内吸收的药量基本不变。但是,老年人肝药酶合成数量减少,酶活性降低,肾脏组织纤维化或部分萎缩,导致药物代谢、排泄减慢,若首次给药剂量偏大,易造成抗菌药物在体内积蓄,从而引起不良反应^[14]。(4)联合用药。高龄患者常因合并多种疾病而很少单一用药,联合用药时,药物之间的相互作用可增加不良反应,如阿莫西林与别嘌醇联合应用可增加皮疹发病率,氨基糖苷类抗菌药物与红霉素联合应用可增加耳毒性等^[15-16]。(5)用药时间 ≥ 7 d、住院时间 ≥ 20 d。长期使用抗菌药物后,正常寄生的敏感菌被杀灭,不敏感菌和耐药菌增殖成为优势菌,造成菌群失调,而外来致病菌可趁机侵袭人体,从而引起二重感染。同时,长期用药和长期住院的老年患者往往合用药物较多,可能引发或加重抗菌药物的不良反应^[17]。

列线图是一种建立在多因素回归模型上,通过将多个危险指标整合,由高低不同的线段组成的可视化图形^[18]。列线图主要用于预测某一临床结局的发生概率,以便医务人员合理地控制各种临床不良事件的发生。本研究中的列线图经验证,预测曲线趋近于标准曲线,C-index 高达 0.793(95%CI=0.763~0.823),表明其具有良好的精准度和区分度,使用人员可根据患者在图中的各项临床指标情况得到单项评分,即年龄 ≥ 70 岁为 79 分,肝肾功能异常为 80 分,首次未小剂量给药为 100 分,用药时间 ≥ 7 d 为 78 分,联合用药为 70 分,住院时间 ≥ 20 d 为 76 分,再将各项评分求和得出总分并在总分轴找到对应分值点,并向下对风险预测轴做垂直线,即可得出老年住院患者应用抗菌药物发生不良反应的预测概率^[19]。临床医师可以此筛查出高风险患者,并做好针对性的规避措施:(1)受益原则。针对老年患者,应个体化调整药物种类和剂量,以获取最大疗效和最小不良反应,尽量避免使用具有肝肾毒性的抗菌药物,必要时随时监测肝肾功能并根据监测结果调整剂量或换药^[7]。(2)小剂量原则。首次给药应从小剂量开始,逐渐增量,摸索适合每例患者的最佳剂量。(3)暂停用药原则。应用药物期间,应严密观察患者有无腹泻、听力降低、耳聋、失眠及头晕等不良反应。一旦发现不良反应,应立即停药或换药,及时报告并做补救处理。(4)及时停药原则。多种药物联合应用时,应避免药物之间相互作用影响疗效和加重不良作用,必要时予以停药处理。同时,应避免不必要的长期用药,凡是疗效不确切、耐受性差以及未按照医嘱使用的药物,均应及时停用。

综上所述,年龄 ≥ 70 岁、肝肾功能异常、首次未小剂量给药、用药时间 ≥ 7 d、联合用药及住院时间 ≥ 20 d 是老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的独立危险因素。本研究建立的列线图模型具有准确的预测能力和区分度,有利于临床筛查高风险患者和采取有效的规避措施。

参考文献

- [1] Lee J, Phillips D, Wilkens J, et al. Cross-country comparisons of disability and morbidity: evidence from the gateway to global aging data[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2018, 73(11): 1519-1524.
- [2] 张妮,王华,方芳,等. 80 岁及以上老年人疾病谱及死亡原因分析[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(5): 565-569.
- [3] Guest JF, Esteban J, Manganello AG, et al. Comparative efficacy and safety of antibiotics used to treat acute bacterial skin and skin structure infections: Results of a network meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187792.
- [4] 陈可冀. 关注老年人药物不良反应问题[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(3): 161-162.
- [5] Ridge A, Macintyre K, Kitsos A, et al. Assessing risk of adverse drug reactions in the elderly: a feasibility study[J]. Int J Clin Pharm, 2019, 41(6): 1483-1490.
- [6] Ventura MT, Laddaga R, Cavallera P, et al. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission: focus on the elderly [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2010, 32(3): 426-429.
- [7] 蒋荣猛,宋美华. 关注特殊人群抗菌药物应用的安全性[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(1): 2-5.
- [8] 许玉清,王素艳. 抗菌药物不良反应发生原因统计分析[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(2): 136-137, 142.
- [9] 郑丽娜,李云霞,吴静. 抗菌药物不良反应分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 2378-2380.
- [10] Niedrig D, Maechler S, Hoppe L, et al. Drug safety of macrolide and quinolone antibiotics in a tertiary care hospital: administration of interacting co-medication and QT prolongation [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(7): 859-867.
- [11] Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(10): 1087-1100.
- [12] 李辉,芮建中. 慢性肾衰竭对非肾消除药物体内代谢与转运的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(21): 2179-2181.
- [13] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- [14] 黄黎芳. 抗菌药物不合理使用导致的药物不良反应发生的相关性分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(S1): 204-206.
- [15] 韩贺舟,董耀东,魏薇,等. 氨基糖苷类抗生素耳毒性研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(10): 985-989.
- [16] 余丹阳. 严峻耐药形势下肺炎治疗中的抗菌药物联合应用原则[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 252-254.
- [17] 李春燕,杨文伟,汪可可,等. 感染控制与抗菌药物管理措施干预对骨科手术部位感染的影响[J]. 微生物与感染, 2019, 14(6): 345-351.
- [18] Xiong Z, Deng G, Huang X, et al. Score for the survival probability in metastasis breast cancer: A nomogram-based risk assessment model[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(4): 1260-1269.
- [19] Chen L, Wen Y, Zhang J, et al. Prediction of radiotherapy response with a 5-microRNA signature-based nomogram in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Med, 2018, 7(3): 726-735.

(收稿日期:2020-06-02)