

◇药品不良反应◇

## 408 例儿童药品不良反应报告分析

马锦, 毛晨梅

(苏州大学附属儿童医院药剂科, 江苏 苏州 215000)

**摘要:**目的 了解儿童药品不良反应(ADR)发生情况,探讨不良反应发生特点,促进临床合理用药。方法 对苏州大学附属儿童医院2013—2014年408例儿童用药不良反应报告进行统计分析。结果 408例ADR中,严重不良反应11例,其中9例均通过静脉给药引起,另外1例是检查前水合氯醛灌肠镇静引起,1例是双氯芬酸栓肛塞退烧中发生。10岁以下儿童发生ADR较多,共390例(95.59%);抗感染药物发生ADR最多,共226例(55.39%);静脉途径最易引起ADR,共341例(83.58%);ADR的临床表现以皮肤损害最为常见,共345例(84.56%)。结论 应注意儿童用药ADR发生的相关因素,年龄、给药途径、不良反应史等,加强ADR监测,有效避免或减少ADR发生,保障儿童用药的合理安全。

**关键词:**儿童;药品不良反应;统计分析;用药安全

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.048

## Analysis of 408 pediatric cases with adverse drug reaction

MA Jin, MAO Chenmei

(Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

**Abstract:**Objective To investigate the occurrences of adverse drug reaction (ADR) in Children's Hospital of Soochow University, explore the characteristics of adverse events and to promote a rational clinical drug use. **Methods** 408 cases of adverse drug reactions in our hospital over 2013 and 2014 were collected and analyzed. **Results** There were 11 serious ADR in the 408 ADRs, 9 of which were caused by injection, while 1 caused by sedation with enema with chloral hydrate and 1 caused by inserting with diclofenac bolt to antipyretic. There were more adverse drug reactions in the children under 10 years old (390/408, 95.59%). The adverse drug reactions were mostly caused by anti-microbial agents (226/408, 55.39%). The vein administration (341/408, 83.58%) were the main cause of drug adverse reactions. The most common clinical manifestation of ADR (age, route of administration, allergic history) was the damage of skin and its appendages (345/408, 84.56%). **Conclusions** The relative factors of ADR in the child should be noted and ADR monitoring should be strengthened to reduce or avoid the reappearance of ADR, by which the safe and rational drug usage are guaranteed.

**Key words:** Children; Adverse drug reaction; Analysis; Medication safety

我国医药卫生事业的迅猛发展促进了临床新药的开发和广泛应用,用药安全性的问题日益受到重视。虽然儿童用药相对成人比较单一,但由于儿童自身处于生长发育旺盛时期,重要脏器如心脏、肝脏、肾脏以及神经系统等发育尚不完全,对药物

的耐受性等异于成人,药物反应更为敏感,且儿科用药经验不如成人,不同年龄组患儿的身高、体质量、体表面积等因素有差异,药代动力学异于成人,临床儿科用药经验和现有上市药品儿童信息不充分,因此儿童用药更应得到重视和保障。在此分析

[4] 许良,黄景斌,王国华.平肝活血方治疗失眠症41例疗效观察[J].上海中医药杂志,2010,44(6):70-71.

[5] COSTOPOULOS C, NAGANUMA T, COLOMBO A. Tools and techniques clinical: percutaneous intervention of calcific coronary lesions[J]. Euro Intervention, 2014, 9(9):1124-1126.

[6] NAGANUMA T, CHIEFFO A, MELIGA E, et al. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for ostial/midshaft lesions versus distal bifurcation lesions in unprotected left main coronary artery: the DELTA Registry (drug-eluting stent for left main coronary artery disease): a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass

grafting for left main treatment[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(12):1242-1249.

[7] 费红,葛文贤,朱翠清,等. TR Band止血器应用于桡动脉径路冠脉介入术后的效果评价[J].中国实用护理杂志,2014,30(33):36-40.

[8] 张文杰,周栎雯,李鑫,等.介入上肢垫在经桡动脉冠状动脉介入治疗术后的应用[J].中华护理杂志,2013,48(7):636-637.

[9] 郝永红,王璞,王红.介入上肢垫在经桡动脉冠状动脉介入治疗术后患者中的应用[J].护理实践与研究,2015,12(4):60-61.

儿童用药不良反应发生的相关因素,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 苏州大学附属儿童医院 2013—2014 年收集、上报至国家药品不良反应监测系统的药品不良反应(ADR)报告 408 例。

**1.2 方法** 对 408 例 ADR 患儿基本情况、ADR 涉及药物种类、临床表现、处理结果等进行统计分析。

## 2 结果

**2.1 年龄和性别** 408 例 ADR 报告中,男性 252 例(61.76%),女性 156 例(38.24%)。年龄 $\leq 1$ 岁 89 例(21.81%), $> 1 \sim 3$ 岁 134 例(32.84%), $> 3 \sim 6$ 岁 117 例(28.68%), $> 6 \sim 10$ 岁 50 例(12.26%), $> 10 \sim < 18$ 岁 18 例(4.41%)。提示 10 岁以下的患儿 ADR 发生概率较高。

**2.2 原患疾病和既往不良反应史** 408 例 ADR 报告中,原患疾病呼吸系统疾病 308 例(75.49%),消化系统疾病 28 例(6.86%),血液系统疾病 16 例(3.92%),泌尿系统疾病 17 例(4.17%),免疫系统疾病 8 例(1.96%),其他 31 例(7.60%)。呼吸系统疾病中呼吸道感染 107 例,支气管炎 114 例,肺炎 35 例,扁桃体炎 32 例,口腔、咽、鼻等其他感染共 20 例。药物不

良反应史:有过敏史者 24 例(5.88%),无过敏史者 330 例(80.88%),过敏史不详者 54 例(13.24%)。

**2.3 给药途径** 静脉途径给药 341 例(83.58%),口服给药 61 例(14.95%),局部外用 6 例(1.47%)。

**2.4 涉及药物** 408 例 ADR 所涉及的药物共 76 种,其中抗感染药物居首,见表 1。

**2.5 发生时间** ADR 发生时间在用药后 5 min 内 102 例(25.0%), $> 5 \sim 10$  min 146 例(35.78%), $> 10 \sim 30$  min 102 例(25.0%), $> 30$  min  $\sim 1$  h 17 例(4.17%), $> 1 \sim 24$  h 30 例(7.35%), $> 24$  h 11 例(2.70%)。

**2.6 累及系统器官及主要临床表现** 345 例 ADR 主要表现为皮肤及附件损害,其次为消化系统损害和全身性损害,具体见表 2。

表 2 ADR 累及系统器官分类及主要临床表现

累及系统器官	例数	构成比/%	主要临床表现
皮肤及附件损害	345	84.56	皮疹、斑丘疹、瘙痒、局部红肿
消化系统损害	29	7.11	呕吐、腹泻、腹痛、恶心
全身性损害	20	4.90	发热、寒战、多汗、抽搐、发绀、过敏性休克
其他	14	3.43	呼吸急促、头晕、烦躁不安、嗜睡、厌食

表 1 ADR 涉及药物种类

药物类别	例数	构成比/%	药物名称(例数)
抗感染药物	226	55.39	阿莫西林克拉维酸钾(1),阿莫西林舒巴坦(1),阿奇霉素(3),头孢克洛(1),乳糖酸阿奇霉素(26),更昔洛韦(2),磺苄西(9),拉氧头孢(5),利巴韦林(1),奥司他韦(6),美洛西林舒巴坦(1),哌拉西林钠他唑巴坦钠(1),头孢丙烯(2),头孢泊肟(1),头孢地尼(2),头孢地嗪(33),头孢呋辛(5),头孢硫脒(24),头孢美唑(28),头孢尼西(4),头孢哌酮舒巴坦(3),头孢曲松(6),头孢他啶(1),头孢西丁(2),头孢唑林(40),头孢唑肟(11),万古霉素(6),依托红霉素(1)
中药制剂药物	54	13.24	健儿清解液(1),金蝉口服液(1),羚羊角颗粒(2),热毒宁(9),蛇胆竹沥合剂(1),施保利(4),痰热清(4),喜炎平(14),仙璐贝滴剂(1),小儿豉翘清热颗粒(3),醒脑静(12),炎琥宁(2)
循环系统药物	38	9.31	辅酶 Q10 氯化钠注射液(1),赖氨酸氯化钠注射液(16),磷酸肌酸(2),溴己新葡萄糖注射液(15),右旋糖酐葡萄糖注射液(1),转化糖电解质注射(3)
维生素类药物	11	2.69	脂溶性维生素(9),维生素 B <sub>6</sub> 注射液(1),维生素 C 注射液(1)
抗肿瘤药物	9	2.21	利妥昔单抗注射液(1),门冬酰胺酶(2),培门冬酶(3),柔红霉素(1),依托泊苷注射液(2)
免疫调节药物	15	3.68	脾氨肽冻干粉(3),匹多莫德(10),羧甲基淀粉钠(2)
激素类药物	8	1.96	甲泼尼龙琥珀酸钠(6),氢化可的松琥珀酸钠(2)
神经系统药物	8	1.96	奥卡西平(2),苯巴比妥(2),苯妥英钠(1),单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(1),盐酸硫必利(1),哌甲酯(1)
呼吸系统药物	15	3.68	氨溴特罗口服液(3),复方福尔可定(1),孟鲁司特(2),吸入布地奈德(2),氨溴索葡萄糖注射液(6),丙卡特罗(1)
其他	24	5.88	丙泊酚(1),地氯雷他定干混悬剂(1),复方甘草酸苷注射 2,复方嗜酸乳杆菌片(1),甘露醇注射液(1),甘油果糖氯化钠注射液(1),甲硫氨酸 VB <sub>1</sub> 注射(2),尖吻蝮蛇血凝酶(1),卡络磺钠(2),糠酸莫米松鼻喷雾剂(1),口服酪酸活菌散剂(1),氯雷他定干混悬剂(1),生长抑(1),双氯芬酸栓(2),双嘧达莫片(1),水合氯醛(1),消旋山莨菪碱注射液(2),小儿复方氨基酸注射液(2)

**2.7 ADR 与药物关联性评价** ADR 发生与药物肯定有关 37 例,很可能有关 306 例,可能有关 65 例。其中严重不良反应 11 例(2.70%),具体见表 3。

**表 3 引起严重 ADR 的药物及结果**

涉及药物	ADR 表现	给药途径	例数	关联评价	结果
丙泊酚注射液	过敏性休克	静脉注射	1	很可能	好转
头孢唑肟	过敏性休克	静脉注射	1	肯定	好转
脂溶性维生素	过敏性休克	静脉注射	1	肯定	好转
脂溶性维生素	发绀,多汗, 小便失禁,意识不清	静脉注射	1	很可能	好转
依托泊苷注射液	发绀,呕吐, 胸闷	静脉注射	1	很可能	好转
辅酶 Q10 氯化钠注射液	过敏性休克	静脉注射	1	很可能	痊愈
双氯芬酸栓	体温过低	直肠给药	1	肯定	好转
水合氯醛	过敏反应 严重	直肠给药	1	很可能	好转
头孢地嗪	肝转氨酶升高,抽搐	静脉注射	1	很可能	好转
头孢地嗪	皮疹(严重), 休克倾向	静脉注射	1	很可能	好转
甲泼尼龙琥珀酸钠	过敏性休克 (严重)	静脉注射	1	很可能	好转

### 3 讨论

408 例 ADR 报告中原患疾病以呼吸系统疾病为主(308 例),与儿童常见病和已有报道<sup>[1]</sup>相符。10 岁以下的患儿由于身体处于生长发育阶段,心、肝、肾重要脏器发育不完全,儿科专科用药品种少,许多药品缺乏儿童的用药信息,超说明书应用门诊也时有发生,因此 ADR 发生率相对较高,提示该年龄段是 ADR 的易发阶段。用药后半小时内患儿发生 ADR 的比例最高(85.78%),需加强观察。国内输液比例较高,由输液引起的不良反应也多见报道<sup>[2]</sup>,本文 408 例 ADR 中静脉途径给药引起的 ADR 就有 341 例,占比高达 83.58%,这与该给药方式在临床应用广泛、作用迅速有密切关系,因此,在保证药品质量的同时,医护人员应注意静脉药物配置、操作,避免药液浓度过高、溶媒选择不当、输液速度过快、配伍药物间相互作用、放置时间过长等因素引发 ADR<sup>[3]</sup>。本文统计的 408 例 ADR 中有 345 例为皮肤及附件损害,这与相关研究结果相符<sup>[4]</sup>。此外,应在用药前详细询问患儿过敏史,避免再次用药引起 ADR,ADR 一旦发生,应立即停药对症处理,同时密切关注处理结果和症状改善情况。

抗感染药物所致 ADR 所占比例居首,与儿童

抗感染药物在临床上的广泛应用有关,并以头孢类抗生素为主,与头孢菌素类的应用越来越广泛以及用药不合理有关。由于抗生素种类繁多,用药结构也有所变化,临床上儿科用药趋向高级别,尤其是对头孢菌素类的使用已有超越青霉素类的趋势<sup>[5]</sup>,本文 408 例 ADR 中头孢菌素占抗微生物 ADR 总数的 72.12%(163/226),三代头孢菌素头孢地嗪一种药物就有 33 例之多,其中有 2 例还是严重 ADR。头孢类抗生素引发的 ADR 主要为皮肤及附件损害,皮肤是人体最大的器官,皮疹等位于体表,常伴瘙痒,因此更易于发现。包括头孢他啶、头孢曲松等在内的第三代头孢菌素都有 ADR 的报道,主要有过敏反应、消化系统反应等,其中严重 ADR 包括电解质紊乱、消化道出血、休克等<sup>[6]</sup>。本文严重不良反应中有 3 例是三代头孢菌素引起的,头孢唑肟引起的过敏性休克,头孢地嗪引起的转氨酶升高和抽搐,头孢地嗪引起的严重皮疹伴休克倾向。报道显示,江苏省 2004—2007 年就有近千例头孢曲松引发的儿童 ADR,其中 8 例严重病例中有 3 例死亡<sup>[7]</sup>。此外,三代头孢菌素的大量使用也易诱生耐药菌株,加速耐药性的产生。提示高级别抗生素的应用越来越普遍,耐药问题、不良反应问题也随之而来,医疗机构应加强对抗菌药物的监管使用,加强合理用药培训,发挥临床药师的监督和指导作用。

中药制剂药物引起的 ADR 有 54 例(13.24%),仅次于抗感染药物,涉及 10 个品种,其中注射剂的 ADR 有 41 例,喜炎平产生的 ADR 最多为 14 例,其次是醒脑静 12 例,所以临床应用时应特别警惕和重视。中药注射剂成分复杂,质量难以控制<sup>[8]</sup>,中药注射剂引起的不良反应/不良事件(ADR/ADE)有上升趋势,尤其是婴幼儿及儿童中发生率较大,临床应用中应严格遵守中药注射剂的适应证、用法用量、药物配伍及溶媒选择,并加强对中药制剂特别是注射剂 ADR 的监测。

严重不良反应是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:(1)导致死亡;(2)危及生命;(3)致癌、致畸、致出生缺陷;(4)导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;(5)导致住院或者住院时间延长;(6)导致其他重要医学事件,如不进行性治疗可能出现上述所列情况的。如过敏性休克的发生率虽然不高,但因其后果严重,发生迅速,报道较多<sup>[9-10]</sup>,因此更应该引起医务工作者的高度重视。过敏性休克一般表现为呕吐、呼吸困难、发绀、面色苍白等,一旦发生应立即停止用药,同时做抗休克、抗过敏治疗。本文 11 例严重不良反应报

告情况如下:(1)头孢唑肟 1 例:患儿使用头孢唑肟后发生过敏性休克后立即停止补液后给予吸氧,琥珀酸氢化可的松 50 mg 静脉推注症状未缓解,收治入重症监护病房(ICU)进行治疗,吸氧脉氧不能改善,呼吸不规则,予以气管插管呼吸机辅助呼吸,予以肾上腺素、甲泼尼松静推,并先后予以生理盐水、低分子盐水、低分子右旋糖酐、血浆扩容治疗,患儿心率 170 次/分钟,指脉氧 97%,面色好转,口唇转红,症状缓解。(2)丙泊酚 1 例:患儿手术当天 13:45 使用丙泊酚静脉用药麻醉后 15 min,出现全身红色斑疹,心率 172 次/分钟,血压 46/20 mmHg,14:05 使用肾上腺素、地塞米松、琥珀酸氢化可的松,15 min 后血压升至 68/40 mmHg;心率 144 次/分钟,过敏反应逐渐好转。(3)脂溶性维生素 2 例:1 例患儿输注脂溶性维生素 I 时,出现面色苍白,恶心呕吐症状,呕吐物为黄绿色胃内容物,全身出汗伴腹痛,立即停止输液后,患儿进一步出现意识不清,四肢冰冷的症状,给予吸氧、监护及抗过敏治疗,约 30 min 后症状缓解;另 1 例患儿输液过程中出现面色青紫、唇周发绀、大汗淋漓、小便失禁、意识不清的症状,立即停药后琥珀酸氢化可的松 50 mg 静脉推注,吸氧监护后症状缓解。(4)依托泊苷注射液 1 例:患儿因化疗输注依托泊苷注射液 10 min 后,出现口唇、面色发绀,伴呕吐 1 次,主诉胸闷不适,立即停止输注后,采取甲强龙静脉注射、吸氧、生理盐水扩容等抢救措施,10 min 后症状缓解。(5)辅酶 Q10 氯化钠注射液:输注 5 min 后突然出现呼吸困难,尖叫,呼之不应。血压测不出,心率 45 次/分钟,面色苍白,唇周青紫,四肢温冷,呕吐,立即给予氧气吸入,甲强龙、肾上腺素、速尿静脉及皮下用药。6 min 后心率 130 次/分钟,呼吸 26 次/分钟,血压 140/100 mmHg,20 min 后心率 136 次/分钟,呼吸 26 次/分钟,血压 128/69 mmHg,40 min 后患儿症状缓解,安静入睡。(6)头孢地嗪 2 例:1 例患儿输液开始后 5 min 出现面色发绀,肢体抽搐,双目凝视的症状。立即停药后予吸氧后症状消失;另 1 例输液后全身出现红色皮疹,较严重,伴瘙痒,立即停补液换输液管后,琥珀酸氢化可的松静推,口服氯雷他定治疗,约 10 min 后患儿出现呼吸困难、意识模糊等休克早期症状,抢救室予甲强龙,生理盐水扩容等治疗,症状缓解。(7)甲泼尼龙琥珀酸 1 例:患儿输注甲泼尼龙琥珀酸 5 min 后出现面色苍白、口周发绀、呼吸急促,伴有呕吐,意识不清。立即停输液,急送 ICU

抢救室后吸氧,开放气道等处理,10 min 后患儿症状好转。(8)双氯芬酸栓 1 例:患儿使用双氯芬酸栓肛塞退烧,用药半小时后大汗淋漓,体温下降至 36.5 ℃,此后患儿持续出冷汗,体温低于 37 ℃ 长达 15 d,未予特殊处理,15 d 后患儿体温恢复正常。(9)水合氯醛 1 例:患儿因核磁共振检查前镇静于当天 8:40 在放射科直肠给药 9 mL 水合氯醛后,9:50 突然出现全身抖动,口唇发紫,全身皮肤发绀,立即送至急诊室,予琥珀酸氢化可的松 50 mg,异丙嗪 15 mg 静脉推注,监护,吸氧,10:15 患儿一般情况好转,转 ICU 进一步治疗。以上所有严重不良反应发生后均在 48 h 上报到单位的不良反应负责人,由负责人统一上报至国家不良反应监测中心,确保了 ADR 上报的时效性。

儿童 ADR 的发生与其自身的生理特点有关,免疫功能低下,肾功能发育不完全,对药物清除能力差、敏感性高,因此更易发生 ADR<sup>[11]</sup>。另外,儿童主诉不充分,皮肤附件损害的 ADR 易发现,其他类型的 ADR 很难或者很少被发现,因此对药品说明书上有标注的 ADR 要密切观察。

### 参考文献

- [1] 谢永忠. 儿科门诊急性上呼吸道感染的用药合理性评价与干预效果分析[J]. 安徽医药,2016,20(9):1784-1786.
- [2] 汪建锋,刘丽萍,吴君. 某院 285 例注射剂药品不良反应分析[J]. 安徽医药,2015,19(11):2242-2244.
- [3] 罗崇彬,李丽萍,方健等. 202 例静脉给药不良反应报告分析[J]. 今日药学,2014,24(5):370-372.
- [4] 郭向阳,王侠,严晓华等. 450 例住院儿童药物不良反应报告分析[J]. 儿科药学杂志,2014,20(5):48-50.
- [5] 方峰. 儿童医院感染现状与抗生素合理应用[J]. 中华儿科杂志,2011,49(2):88-91.
- [6] 蒋潇潇. 第三代头孢菌素类药物的不良反应与防治[J]. 中国药房,2004,15(8):495-497.
- [7] 徐厚明,刘晓锐,孙骏,等. 217 例儿科头孢曲松与其他药物联合使用不良反应报告分析[J]. 徐州医学院学报,2008,28(11):764-767.
- [8] 张海霞,彭翠英,蒋志平,等. 125 例儿科中药及类中药注射剂不良反应报告分析[J]. 儿科药学杂志,2011,17(1):46-47.
- [9] 王丽,李文武,张惠霞,等. 273 例儿童严重药品不良反应/事件报告分析[J]. 儿科药学杂志,2012,18(2):34-37.
- [10] 杨丽君,邓剑雄,林国良,等. 323 例儿童严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒,2008,5(2):108-113.
- [11] 殷葵. 儿童药物不良反应相关因素分析[J]. 医药前沿,2014(2):132-133.

(收稿日期:2016-11-26,修回日期:2017-01-07)