

2014—2019年海口市妇幼保健院儿科抗菌药物不良反应分析

胡祥英, 黄 烧, 吴 虹

海口市妇幼保健院 儿科, 海南 海口 570102

摘要: **目的** 分析海口市妇幼保健院儿科抗菌药不良反应(ADR)发生的临床特点, 为儿童的合理用药提供理论依据。**方法** 对本院2014年1月—2019年12月上报的326例使用抗菌药发生ADR的儿童病历进行统计分析。**结果** 326例ADR报告中, 男189例, 女137例, 其中年龄<1岁132例(40.49%), 1≤年龄<3岁的108例(33.13%), 3≤年龄<6岁的61例(18.71%), 6≤年龄<14岁的25例(7.67%); ADR发生在>用药后48 h的195例(59.82%), ≤用药后48 h的87例(26.69%), ≤用药后24 h的44例(13.50%); 用药途径中iv 215例(65.95%), 口服药物70例(21.47%), im 29例(8.90%); 原发病中支气管肺炎120例(36.81%)和支气管炎66例(20.25%), 消化道感染50例(15.34%); 临床表现最多为消化系统表现, 有116例(35.58%), 其次皮肤及附件表现, 有88例(26.99%), 呼吸系统表现43例(13.19%); 发生不良反应的抗菌药最多的头孢霉素有136例(41.72%), 其次是大环内酯类90例(27.61%), 青霉素类有76例(23.31%)。**结论** 本院儿科抗菌药ADR发生以男性患儿为主, 多发生于3岁以下的儿童, 常在用药48 h后发生, iv多见, 原发病以呼吸系统疾病为主, 消化系统损害为ADR的主要表现, 发生药物以头孢霉素最多, 在临床上应合理地使用抗菌药物, 保证儿童的用药安全。

关键词: 抗菌药; 药品不良反应; 相关因素; 合理用药

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)11-2237-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.033

Analysis of adverse drug reactions of pediatric antimicrobials in Haikou Maternity and Infant Health Hospital in 2014—2019

HU Xiang-ying, HUANG Rao, WU Hong

Department of Pediatric, Haikou Hospital of the Maternity and Child Health, Haikou 570102

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics of adverse drug reaction (ADR) of antibacterial in pediatrics in Haikou Hospital of the Maternity and Child Health, and to provide theoretical basis for children's drug use. **Methods** A total of 326 ADR cases of children in Haikou Hospital of the Maternity and Child Health from January 2014—December 2019 were collected and analyzed. **Results** 326 ADR cases were collected and analyzed, 189 cases of which are men, and 137 cases of which are women; 132 cases (40.49%) of children are one year old, 108 cases (33.13%) of children are 1—3 years old, 61 cases (18.71%) of children are 4—6 years old, and 25 cases (7.67%) of children are aged 7—14 years old. There were 195 cases (59.82%) children with ADR occurrence time > 48 h; 87 cases (26.69%) children with ADR occurrence time ≤ 48 hours, and 44 cases (13.50%) children with ADR occurrence time ≤ 24 h. Medication pathway: 215 cases (65.95%) children were administrated by intravenous, 70 cases (21.47%) children were administrated by oral use, 29 cases (8.90%) children were administrated by intramuscular injection. Original incidence: 120 cases (36.81%) children were diagnosed with bronchial pneumonia, 66 cases (20.25%) children were diagnosed with bronchitis, 50 cases (15.34%) children were diagnosed with gastrointestinal infection. The highest clinical performance was 116 cases (35.58%) of digestive system performance, followed by skin and attachment performance of 88 cases (26.99%) and respiratory performance of 43 cases (13.19%). 136 cases (41.72%) ADR were induced by cephalosporine, followed 90 cases (27.61%) ADR were induced by cyclosyl esters, and 76 cases (23.31%) ADR were induced by penicillin. **Conclusion** ADR occurs mainly in male children, mostly in children under 3 years of age, often occurs at 48 h after administration. Intravenous injection is more common medication pathway which induced ADR. The original incidence of children is mainly respiratory disease, and digestive damages are the main manifestation of ADR. The occurrence of ADR are most induced by cephalosporines. Limiting the use of antibiotics and reducing drug administrated by intravenous,

收稿日期: 2020-06-19

作者简介: 胡祥英, 男, 主任医师, 学士, 研究方向为儿科危重症和感染性疾病。E-mail: 602500756@qq.com

ADR had significantly decreased. Clinical use antibiotics should be reasonable to ensure the safety of children's medication.

Keyword: antimicrobials; adverse drug reaction (ADR); related factors; rational use of drug

海南省海口市妇幼保健院是一所三级专科医院, 住院患儿以下呼吸道感染占绝大多数, 导致抗菌药的使用占相当比率, 统计 2014—2019 年本院儿科住院患儿抗菌药的使用率平均为 78.50%, 超出原国家卫计委制定的儿科住院患儿抗菌药使用率不超过 60% 的标准^[1], 因此, 降低儿科抗菌药的使用率并减少药物不良反应 (ADR) 得到儿科医生的特别关注。小儿因其特殊的生理特点, 对药物的代谢清除率低于成人, 发生 ADR 的可能也相对较成人高, 因此, 对儿童的用药尤为谨慎。本研究分析本院 2014 年 1 月—2019 年 12 月儿科小儿抗菌药 ADR 的发生情况, 为儿科更加合理规范使用抗菌药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

资料来源于 2014 年 1 月—2019 年 12 月海口市妇幼保健院上报的使用抗菌药物发生 ADR 的患儿病历 326 例, 根据国家 ADR 监测中心制定的 ADR

关联性判断标准^[2]评价, 肯定 122 例 (37.42%), 很可能 138 例 (42.33%), 可能 66 例 (20.25%)。

1.2 方法

采用回顾性分析的方法, 利用 EXCEL 表格进行分类和汇总分析在本院发生 ADR 患儿的一般情况、发生时间、反应类型及表现、用药途径、原发病、ADR 的药物、ADR 的处理及转归。对发生 ADR 的因果关系判断和分级根据原卫生部药品不良监测中心制定的标准^[3]进行。

2 结果

2.1 发生 ADR 患儿性别

326 例 ADR 的报告中, 男 189 例, 女 137 例, 男女比例 1.38 : 1。见表 1。

2.2 发生 ADR 患儿年龄

326 例 ADR 的报告中, 患儿年龄 < 1 岁的 132 例 (40.49%), 1 ≤ 年龄 < 3 岁的 108 例 (33.13%), 3 ≤ 年龄 < 6 岁的 61 例 (18.71%), 6 ≤ 年龄 < 14 岁的 25 例 (7.67%)。见表 2。

表 1 2014—2019 年发生 ADR 患儿性别分布

Table 1 Distribution of children with ADR occurred from 2014 to 2019

性别	总例数	n/例					
		2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
男	189	42	36	29	35	33	14
女	137	30	3	26	23	15	11
合计	326	72	68	55	58	48	25

表 2 2014—2019 年发生 ADR 患儿年龄分布

Table 2 Age distribution of children with ADR occurred from 2014 to 2019

年龄	总例数	n/例					
		2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
< 1 岁	132	27	29	23	26	17	10
1 ≤ 年龄 < 3	108	22	23	15	18	21	9
3 ≤ 年龄 < 6 岁	61	16	10	12	10	8	5
6 ≤ 年龄 < 14 岁	25	7	6	5	4	2	1
合计	326	72	68	55	58	48	25

2.3 用药途径

326 例 ADR 的报告中, iv 药物的 215 例 (65.95%), 口服药物的 70 例 (21.47%), 肌肉注射药物的 29 例 (8.9%), 外用药物的 12 例 (3.68%)。见表 3。

2.4 ADR 发生时间

326 例 ADR 的报告中, ADR 发生时间在 > 用药后 48 h 的 195 例 (59.82%), ≤ 用药后 48 h 的 87 例 (26.69%), ≤ 用药后 24 h 的 44 例 (13.50%)。见表 4。

表 3 2014—2019 年发生 ADR 患儿给药途径分布

Table 3 Distribution of administration route of children with ADR occurred from 2014 to 2019

给药途径	总例数	n/例					
		2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
iv	215	48	46	34	35	34	18
口服	70	16	15	12	13	9	5
肌内注射	29	6	4	7	9	1	2
外用	12	2	3	2	1	4	1
合计	326	72	68	55	58	48	25

表 4 2014—2019 年发生 ADR 患儿发生 ADR 的时间分布

Table 4 Time distribution of ADR after administration in children with ADR occurred from 2014 to 2019

发生时间	总例数	n/例					
		2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
>48 h	195	38	40	37	36	30	14
≤48 h	87	24	15	11	12	15	10
≤24 h	44	10	13	7	10	3	1
合计	326	72	68	55	58	48	25

2.5 患儿原发病

326 例 ADR 的报告中, 患儿以呼吸系统疾病为主, 其次是消化系统疾病, 呼吸系统疾病中肺炎 120 例 (36.81%) 和支气管炎 66 例 (20.25%), 消化道感染 50 例 (15.34%)。见表 5。

2.6 ADR 反应累及器官或系统及主要临床表现

326 例 ADR 的报告中, ADR 反应主要以消化系统表现为主, 有 116 例 (35.58%), 其次为皮肤及附件表现, 有 88 例 (26.99%), 呼吸系统表现和全身性表现分别有 43 例 (13.19%) 和 39 例 (11.96%)。结果见表 6。

2.7 ADR 涉及的药物和种类

326 例 ADR 的报告中, 涉及的药物以头孢菌素

类占多数, 有 136 例 (43.04%), 其次是大环内酯类, 有 90 例 (25.32%), 第 3 位是青霉素类, 有 76 例 (24.05%)。结果见表 7。

表 5 ADR 患儿原发病情况

Table 5 Onset of the disease in children with ADR

原发病	n/例	构成比/%
支气管肺炎	120	36.81
支气管炎	66	20.25
消化道感染	50	15.34
急性上呼吸道感染	44	13.50
神经系统系统感染	21	6.44
其他	25	7.67

表 6 ADR 反应类型及主要临床表现

Table 6 ADR response type and main clinical manifestations

累及器官或系统	主要临床表现	n/例	构成比/%
消化系统	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、转氨酶升高	116	35.58
皮肤及附件	皮肤潮红、荨麻疹、红斑、瘙痒、注射部位红肿	88	26.99
呼吸系统	呼吸困难、气促、剧咳、喘息	43	13.19
全身性系统	发热、全身不适、乏力、畏寒或寒战	39	11.96
神经系统	烦躁、头痛、头晕、兴奋、失眠	17	5.21
五官	眼睑红肿、眼睛痒感、口唇水肿、耳鸣	15	4.60
其他	胸闷、心悸、紫绀、血尿	8	2.45

表 7 ADR 发生药物的分布

Table 7 The distribution of ADR on emergent drugs

药物种类	总例数	构成比/%	具体药物名称 (例)
头孢菌素类	136	43.04	注射用头孢硫咪 (25)、注射用头孢曲松钠 (24)、注射用头孢唑啉 (18)、注射用头孢唑肟 (17)、注射用头孢甲肟 (15)、头孢克肟片 (9)、注射用头孢他啶 (8)、注射用头孢拉定 (7)、头孢地尼片 (7)、头孢丙烯片 (4)、头孢克洛干混悬剂 (2)
大环内酯类	90	25.32	注射用乳糖酸红霉素 (36)、注射用阿奇霉素 (28)、阿奇霉素干混悬剂 (15)、环酯红霉素干混悬剂 (5)、依托红霉素片 (3)、红霉素软膏 (3)
青霉素类	76	24.05	注射用哌拉西林舒巴坦钠 (38)、阿莫西林克拉维钾分散片 (17)、注射用苯唑西林钠 (14)、注射用青霉素钠 (7)
其他	24	7.59	复方磺胺异噁唑片 (8)、甲硝唑片 (5)、利福霉素注射液 (4)、夫西地酸乳膏 (3)、洛美沙星滴眼液 (3)、氯霉素滴眼液 (1)

2.8 ADR 处理方法及转归

患儿发生 ADR 后, 立即给予停用该药物、病情严重的给予静脉注射氢化可的松, 有呼吸困难、缺氧发绀的给予吸氧, 有烦躁不安的给予镇静观察; 有消化道表现的肌内注射盐酸甲氧氯普胺注射液止吐, 口服磷酸铝凝胶或益生菌止泻, 皮肤或五官有过敏表现的给予口服抗组胺药, 有发热表现的给予口服退热药。32 例患儿未给予治疗, 停药后 ADR 症状自行解消失。

3 讨论

ADR 是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应, 而这种作用一般对患者的治疗不利。儿童作为我国人口的一部分, 由于其本身生理发育不完全, 各种系统均在不断完善过程中, 对于药物的反应及对药物的代谢与成年人有很大不同, 因此临床上对于儿童用药需要特别关注, 尤其需要密切关注不良反应的发生情况, 保障儿童的用药安全。

在本研究发生 ADR 的患儿中, 以男性患儿较多, 考虑住院患儿以男性为主, 这可能与目前我国儿童的性别比例失调有关, 我国青少年性别比例失调的治理工作任重道远。在发生 ADR 的年龄上, 3 岁以下患儿有 230 例, 占 73.62%, 提示这一年龄段的儿童处于疾病的高发阶段, 考虑儿童的器官发育不成熟, 免疫功能低, 抵御外界病原体的侵袭力差, 年龄越小越容易发生 ADR。临床针对幼儿用药需要严格按照各项标准和规定进行, 同时需要密切关注用药过程中患儿的反应及表现, 确保患儿用药安全。

发生 ADR 的患儿中静脉注射途径给药的有

205 例, 占 64.87%, 与文献报道一致^[4]。在静脉给药时, 药物直接进入血液循环, 对机体的刺激性较强, 且注射液的 pH 值、杂质、渗透压、内毒素、微粒及剂量过大、浓度过高、滴速过快等因素可使进入静脉的药物短期内蓄积而引起一系列的 ADR^[5], 尤其是过敏体质或家族中有过敏史亲属的患儿更容易发生 ADR, 临床医师必须给予高度重视, 对于此类患儿应避免静脉输液或肌内注射用药。近年来在国家卫生政策的要求和儿童用药规范化的形势下, 本院在限制抗生素的使用和减少门诊输液后, 儿童的抗菌药物滥用得到有效遏制, ADR 明显减少。因此, 在儿科输液室应安排专职护士对输液的患儿进行巡视, 重点是对有特异性体质的患儿严格看护, 并将其安排在专门的输液区治疗, 如发现患儿在输液过程中发生不适可立即采取合理措施, 避免 ADR 的发生。

在本研究发生 ADR 的患儿中, 以消化系统损害占多数, 与文献报道不一致^[6], 考虑本研究患儿以 3 岁以下的婴幼儿为主, 同时呼吸道感染的患儿占绝大多数, 加上 β -内酰胺类抗菌药和大环内酯类抗菌药对消化道的副作用明显, 大多出现抗生素相关性腹泻, 因此多数患儿表现腹泻、腹痛、呕吐、甚至转氨酶升高, 经积极给予停用药物和对症及护肝治疗后, 患儿消化道症状很快好转。本研究中 ADR 发生时间多在 48 h 后, 实际治疗过程中应密切关注这个时间段患儿的反应, 以便及时处理及合理治疗。

本研究中发生 ADR 的原发病以支气管肺炎和支气管炎等呼吸系统疾病为主, 符合儿童的发病规律, 说明呼吸系统疾病仍是儿科最常见和使用抗生

素比例最多的疾病。在本研究中引起 ADR 的抗菌药物,以头孢菌素类最多,有 136 例,占 45.34%,与郑超^[7]的调查相符,其次是大环内酯类抗菌药,有 80 例,占 25.32%。由于儿童自身的生理特点,某些对骨骼生长发育和肾脏功能有害的药物如喹诺酮类、氨基糖苷类抗菌药在儿科的禁止使用,病情影响限制级抗菌药的使用,一些青霉素类的抗菌药呈现日益严重的耐药性不断增多的情况下,头孢菌素类具有抗菌谱广、杀菌力强、耐酸耐酶、毒副作用相对较小的特点,同时在住院患儿以下呼吸道感染为主的情况下,使得头孢霉素类抗菌药成为儿科主要的抗感染药,其发生 ADR 的比率相应增多,成为小儿发生 ADR 的主要药物^[8]。而肺炎支原体等非典型病原体目前在儿童感染中有日益增多的趋势,导致大环内酯类抗菌药广泛应用并成为发生 ADR 第 2 位的抗生素。

儿童由于自身的生理特点,对药物的刺激敏感性高,较成人易发生 ADR,同时也是发生医患纠纷的原因之一,因此,在临床上使用抗菌药时应严格遵守《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 版),掌握抗菌药的应用指征,严格按照儿科疾病的诊疗常

规进行选用合适的抗菌药,并加强与患儿家长的沟通,告知使用抗菌药的利弊,让家长充分了解抗菌药的副作用,以减少 ADR 的发生和避免医患纠纷。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)的通知 [EB/OL]. http://www.gov.cn/xinwen/2015-08/27/content_2920799.htm.
- [2] 国家不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [S]. 2005.
- [3] 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011.
- [4] 池善留. 265 例抗菌药物致不良反应报告 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(10): 1412-1415.
- [5] 姜芳宁. 183 例头孢菌素类不良反应报告分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(4): 364-367.
- [6] 闫孝永, 江春容. 医院儿科用抗菌药不良反应 206 例分析 [J]. 中国药业, 2017, 26(9): 82-84.
- [7] 郑超. 某院 222 例儿童抗菌药物不良反应相关影响因素分析 [J]. 中国执业药师, 2016, 13(11): 44-48.
- [8] 谢代彬. 372 例儿童药物不良反应分析 [J]. 海南医学, 2015, 26(15): 2317-2318.