

72例儿童严重抗菌药物不良反应分析

景天闯, 万里新*, 魏简汇, 张 靖, 任亚方

南阳市中心医院, 河南 南阳 473000

摘要: 目的 分析南阳市中心医院抗菌药物致儿童严重不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床安全、有效、合理用药提供参考。方法 采用回顾性调查方法对2016年1月1日—2021年5月31日南阳市中心医院上报至国家药品不良反应监测系统的72例儿童严重抗菌药物ADR报告进行统计分析。结果 72例儿童严重抗菌药物ADR报告中,男44例(61.11%),女28例(38.89%)。婴儿期(28d~1岁)患儿严重ADR占比最高,为52.78%。静脉滴注是引发严重ADR最主要给药途径,共69例(95.83%)。引发ADR最多的抗菌药物类别是头孢菌素类,共35例(48.61%)。皮肤及其附件损害是最主要的临床表现,共73例次(68.87%)。绝大多数ADR经相应处理后痊愈或好转。结论 抗菌药物引起的严重ADR受年龄、给药途径、药品种类、用药时间等因素影响,应加强患儿抗菌药物所致严重ADR监测,保障临床用药安全、有效、合理。

关键词: 抗菌药物; 儿童; 严重不良反应; 头孢菌素类药物

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)11-2409-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.037

72 Cases of serious adverse drug reactions induced by antibacterial drugs in children

JING Tian-chuang, WAN Li-xin, WEI Jian-hui, ZHANG Jing, REN Ya-fang

Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To analyze the characteristics and rules of serious adverse drug reaction (ADR) in children from Nanyang Central Hospital, so as to provide reference for clinical rational, safe and effective drug use induced by antibiotics. **Methods** In retrospective investigation, 72 cases of serious ADR reports induced by antibacterial drugs in children collected by National ADR Monitoring Center in Nanyang Central Hospital from January 2016 to May 2021 were analyzed statistically. **Results** Among the 72 cases of serious ADR reports, 44 cases (61.11%) were male and 28 cases (38.89%) were female. The incidence of ADR in patients aged from 28 day to 1 year were the highest (52.78%). Most of the cases were induced by intravenous injection, accounting for 69 cases (95.83%). 35 cases (48.61%) were induced by cephalosporin antibiotics. The injury of the skin and its appendages was the most common ADR, which occupied 73 cases (68.87%). Most of ADRs can be cured or improved after corresponding treatment. **Conclusion** The influencing factors of serious ADR induced by antibacterial drugs in children were related to many factors, such as gender, age, drug varieties, the course of medication and so on. We should strengthen the monitoring of serious ADR induced by antibacterial drugs in children so as to ensure the safe, effective and rational drug use in clinic.

Key words: antibacterial drugs; children; serious adverse drug reaction; cephalosporins

药品不良反应(adverse drug reaction, 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。ADR监测是提升医疗机构用药质量和合理用药水平的重要环节。我国儿童人口数量庞大,0~18岁儿童约3亿,占总人口的22.48%^[1],但儿童专用药品、剂型往往缺乏。南阳市中心医院

为河南省区域性医疗中心,也是南阳地区最大的三级甲等医院,综合实力和竞争力连续多年稳居河南省地市级医院第1名,南阳市妇幼保健院、南阳市儿童医院、南阳市肿瘤医院、南阳市传染病医院均设在本院,儿童患者约占全院患者的比例为21.11%,儿童呼吸系统疾病发病率较高,抗菌药物

收稿日期: 2021-07-16

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191453)

作者简介: 景天闯,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学及医院药学。E-mail: pfjtc123@126.com

*通信作者: 万里新,女,主任医师,研究方向为肿瘤学。E-mail: nanyang1967@163.com

使用较多,临床上主要存在抗菌药物使用指征不明确、用法用量不合理、品种选择不适宜等问题。抗菌药物不合理应用势必对患儿的安全产生很大影响,此外儿童各项生理功能尚未发育完善,免疫功能相对较低,药动学与成人有显著差异,对药物非常敏感^[2]。因此,加强儿童 ADR 监测,尤其是严重 ADR,对于指导临床安全、合理用药具有重要意义。

1 资料与方法

收集南阳市中心医院 2016 年 1 月 1 日—2021 年 5 月 31 日上报至国家药品不良反应监测系统的 72 例儿童严重抗菌药物 ADR 报告,利用 Excel 软件对患者性别、年龄、涉及药品的种类、给药途径、累及系统及临床症状等进行统计、分析。所有 ADR 报告均按照《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)中的关联性评价标准及严重 ADR 判定标准执行^[3]。

2 结果

2.1 严重 ADR 患儿性别及年龄分布

72 例儿童严重 ADR 中男 44 例(61.11%),女 28 例(38.89%),男女比例 1.57:1;患儿最小 3 d,最大 16 岁;婴儿期(28 d~1 岁)ADR 构成比最多,共 38 例,占 52.78%,ADR 构成比最低的为青

春期(12~17 岁),共 2 例,占 2.78%,见表 1。

表 1 严重 ADR 患儿性别与年龄分布

Table 1 Distribution of gender and age of patients

年龄	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
新生儿期(<28 d)	2	1	3	4.17
婴儿期(28 d~1 岁)	26	12	38	52.78
幼儿期(1~3 岁)	6	6	12	16.67
学龄前期(3~6 岁)	2	2	4	5.55
学龄期(6~12 岁)	6	7	13	18.05
青春期(12~17 岁)	2	0	2	2.78
合计	44	28	72	100.00

2.2 严重 ADR 涉及的抗菌药物品种及给药途径

按照《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》^[4]对 ADR 所涉及的抗菌药物进行分类,72 例儿童严重 ADR 报告共涉及 10 类 22 种药品,在药物类别中头孢菌素类发生 ADR 比例最高,占 48.61%,其次是 β-内酰胺类复方制剂和氧头孢烯类,各占 11.11%。严重 ADR 涉及的抗菌药物品种分布情况见表 2。给药途径方面,69 例(95.83%)为静脉滴注,3 例(4.17%)为口服。

表 2 严重 ADR 涉及的抗菌药物品种分布

Table 2 Distribution of types of antibiotics that caused serious ADR

药物类别	药品名称(例数)	n/例	构成比/%
头孢菌素类	头孢他啶(12)、头孢曲松(10)、头孢孟多(5)、头孢吡肟(5)、头孢替安(1) 头孢泊肟酯(1)、头孢丙烯(1)	35	48.61
β-内酰胺类复方制剂	头孢哌酮/舒巴坦(3)、哌拉西林/他唑巴坦(2)、头孢哌酮/他唑巴坦(2)、阿莫西林克拉维酸钾(1)	8	11.11
氧头孢烯类	拉氧头孢(8)	8	11.11
头霉素类	头孢米诺(3)、头孢西丁(2)、头孢美唑(1)	6	8.34
碳青霉烯类	美罗培南(5)	5	6.94
大环内酯类	阿奇霉素(5)	5	6.94
硝基咪唑类	奥硝唑(1)、甲硝唑(1)	2	2.78
单环 β-内酰胺类	氨曲南(1)	1	1.39
青霉素类	阿莫西林(1)	1	1.39
喹诺酮类	左氧氟沙星(1)	1	1.39
合计		72	100.00

2.3 严重 ADR 发生时间、关联性评价及转归

ADR 发生时间方面,19 例(26.39%)严重 ADR 发生在首次输注过程中,其中 26 例(36.11%)严重 ADR 发生在连续用药 1~5 d,占比最多,22 例

(30.56%)严重 ADR 发生在连续用药 5 d 以上,见表 3。72 例严重 ADR 中,2 例评价为肯定,67 例评价为很可能,3 例评价为可能。ADR 转归方面,痊愈 61 例,好转 10 例,不详 1 例。

表 3 严重 ADR 发生时间分布

Table 3 Distribution of occurrence time of serious ADR

发生时间	n/例	构成比/%
≤10 min	4	5.55
11~20 min	3	4.17
21~30 min	2	2.78
>30 min	2	2.78
输液过程中(具体不详)	8	11.11
用药结束后~24 h	5	6.94
连续用药 1~5 d	26	36.11
连续用药 5 d 以上	22	30.56
合计	72	100.00

2.4 严重 ADR 累及系统-器官及临床表现

72 例严重 ADR 累及全身多个器官/系统,最常见的为皮肤及其附件损害,共 73 例(68.87%),其次为消化系统损害,共 11 例(10.38%),再次是呼吸系统损害,共 6 例(5.66%),见表 4。

3 讨论

72 例儿童严重抗菌药物 ADR 中,男女比例为 1.57:1,男性偏多,与文献报道一致^[5],这可能与就诊儿童性别比例有关。3 岁以下婴幼儿 53 例,占 73.61%,与文献报道基本一致^[6],说明该年龄段是严重抗菌药物 ADR 易感人群。一方面可能由于南阳市妇幼保健院、儿童医院均设在我院,该年龄段

表 4 严重 ADR 累及系统/器官及临床表现

Table 4 Serious ADR-involving systems/organs and clinical manifestations

累及系统-器官	临床表现(例次)	例次	构成比/%
皮肤及其附件	皮疹(55)、药物性皮炎(5)、红斑疹(1)、瘙痒(10)、多形性红斑(1)、急性荨麻疹(1)	73	68.87
消化系统	恶心(4)、呕吐(2)、腹痛(2)、腹泻(2)、肝损伤(1)	11	10.38
呼吸系统	呼吸音异常(1)、咽喉充血(1)、喉头水肿(2)、呼吸急促(1)、咳嗽(1)	6	5.66
神经系统	潮红(2)、头晕(1)、烦躁(1)、精神障碍(1)	5	4.72
全身性损害	紫绀(2)、高热(1)、发热(2)	5	4.72
循环系统	外周水肿(2)、四肢抖动(1)、眼睑水肿(1)	4	3.77
心血管系统	心律失常(1)、心悸(1)	2	1.89
合计		106	100.00

患儿免疫力低下,就诊率较高有关;另一方面可能由于婴幼儿组织器官发育尚不健全,对药物敏感性高,对药物毒性反应比成人更为敏感,更易发生 ADR,临床应用抗菌药物时应重点加强对 3 岁以下婴幼儿 ADR 的监测。

72 例严重 ADR 报告共涉及 10 类 22 种药品,位居前 3 位的抗菌药物种类依次是头孢菌素类、β-内酰胺类复方制剂及氧头孢烯类。头孢菌素类 ADR 占比最高,与文献报道一致^[7],尤其是第 3 代头孢菌素头孢他啶、头孢曲松,这可能与头孢菌素类抗菌药物临床应用最多有关,第 3 代头孢菌素较第 1、2 代头孢菌素抗革兰阴性杆菌作用更强,ADR 更小,头孢他啶对铜绿假单胞菌作用最强,头孢曲松半衰期长,1 次/d 给药更方便。头孢菌素类抗菌药物是临床治疗严重感染的首选药物,在儿童感染性疾病中应用十分广泛,其相关 ADR 也逐渐增多,应引起临床高度重视。β-内酰胺酶复方制剂中 β-内酰胺类药物通过抑制敏感细菌细胞壁的生物合成而达到杀菌目的,β-内酰胺酶抑制剂对由 β-内酰胺类抗

菌药物耐药菌株产生的 β-内酰胺酶具有不可逆的抑制作用,防止耐药菌对青霉素类和头孢菌素类抗菌药物的破坏,具有明显的协同作用,该类物质多为限制使用级抗菌药物,临床上应结合病原学培养和药敏结果选用。拉氧头孢为新型半合成 β-内酰胺类的广谱抗生素,作用机制是与细胞内膜上的靶位蛋白结合,使细菌不能维持正常形态和正常分裂繁殖,最后溶菌死亡,其对 β-内酰胺酶极为稳定,对革兰阴性菌和厌氧菌具有强大的抗菌力。调查发现个别科室医师常规使用拉氧头孢抗感染治疗并未进行细菌学培养和药敏检测,该药为限制使用级抗菌药物,应严格限于中、重度感染患者治疗;拉氧头孢还可导致严重凝血功能障碍^[8]、出血^[9]及过敏性休克^[10],应谨慎选用。青霉素类药物因其过敏反应,尤其是过敏性休克发生率相对较高,故临床应用相对较少,ADR 占比较低。左氧氟沙星为喹诺酮类抗菌药物,临床主要用于成人敏感菌引起的中、重度感染的治疗,由于可引起某些种属动物的幼体发生关节病变和骨/软骨病变,说明书提示禁用于 18

岁以下的患者, 本研究中 1 例 16 岁患者使用左氧氟沙星氯化钠注射液后出现大面积皮疹、瘙痒, 存在遴选药品不适宜, 临床上应避免将喹诺酮类抗菌药物用于儿童。

72 例儿童严重 ADR 中, ADR 来源主要为住院患者, 静脉滴注给药占 95.83%。静脉给药后药物直接进入血液, 迅速发挥药效, 特别适合中、重度感染的患者, 但受溶媒、药物浓度、药相互作用、滴注速度、不溶性微粒等多种因素影响, 更容易发生 ADR。临床应用时应严格按照药品说明书要求给药, 并遵循“能口服不肌注, 能肌注不输液”原则, 促进临床安全、合理用药。

ADR 分为速发型 ADR 和迟发型 ADR, 26.39% 严重 ADR 发生在首次输注过程中, 36.11% 严重 ADR 发生在连续用药 1~5 d, 占比最多, 30.56% 严重 ADR 发生在连续用药 5 d 以上。最快发生在用药后 2 min 内, 最慢在连续用药后 17 d 发生, 提示从开始给药至整个治疗过程都应密切关注 ADR 发生情况, 还应特别注意连续用药数天, 药物蓄积后逐渐发生 ADR。为此, 临床药师应加强对医务人员抗菌药物严重 ADR 知识的培训和患儿家属的宣教。

72 例儿童严重 ADR 累及全身多个系统, 临床表现 106 例次, 皮肤及其附件损害 73 例次 (68.87%), 占比最高, 临床主要表现为大面积的皮疹、药物性皮炎、红斑疹、多形性红斑、急性荨麻疹及伴有瘙痒等, 与文献报道一致^[11]。这可能与婴幼儿皮肤的角质层和表皮厚度都显著低于成人, 角质层厚度比成人薄 30%, 表皮厚度薄 20%, 角质细胞小, 皮肤的水合能力还不完善, 角质层中含有较多的水分和较少的天然保湿因子等, 这些特点使婴幼儿对药物更加敏感, 更容易发生皮肤相关 ADR^[12]。部分 ADR 如肝损伤、心律失常、头晕等症状表现可能比较隐匿, 医务人员应密切监护患者 ADR, 做到早发现、早处理, 确保临床安全、合理用药。

综上所述, 儿童严重 ADR 受年龄、给药途径、药品种类、用药时间等多种因素影响, 临床医师在选择抗菌药物时应遵循“能口服不肌注, 能肌注不

输液”原则, 并根据感染的严重程度结合病原学培养、药敏检测结果合理选药, 重点关注 3 岁以下患儿用药安全, 加强抗菌药物 ADR 全过程监测, 注意隐匿性 ADR, 临床药师应积极深入临床, 将严重抗菌药物 ADR 信息及时反馈给临床, 提高防范意识, 保障儿童用药安全、有效、合理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家统计局. 2010 年第六次全国人口普查主要数据公报(第 1 号) [J]. 北京周报: 英文版, 2011, 54(22): 中插 4-中插 6.
- [2] 景天闯, 李文赞. 我院 256 例药品不良反应报告分析 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2014, 35(6): 258-260.
- [3] 中华人民共和国卫生部, 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法: 卫生部令第 81 号 [EB/OL]. (2012-11-23) [2021-10-14]. https://www.cdradr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_zdyz/201211/t20121123_35781.html
- [4] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 21-42.
- [5] 梁 河, 韦风华, 钟丽球. 我院抗菌药物致不良反应 233 例分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(5): 632-634.
- [6] 于春玲, 成 华. 161 例儿童抗菌药物不良反应分析 [J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(7): 46-48.
- [7] 杨 文, 杭永付, 谢 诚. 某院 144 例儿童不良反应报告分析 [J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(5): 46-49.
- [8] 朱愿超, 赵紫楠, 梁 良, 等. 拉氧头孢致高龄患者严重凝血障碍二例 [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(4): 380-381.
- [9] 彭 婕, 王颖捷. 拉氧头孢钠致消化道出血 1 例 [J]. 医药导报, 2007, 26(6): 681.
- [10] 钟旭丽, 张君莉. 拉氧头孢钠致儿童过敏性休克 [J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(6): 466-467.
- [11] 李学娟, 陈泽彬, 邱宝明, 等. 338 例儿童药品不良反应回顾性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(8): 662-666.
- [12] 高 莹, 鲁 楠, 职蕾蕾, 等. 婴幼儿皮肤结构和生理特征的研究进展 [J]. 中国美容医学, 2015, 24(3): 77-80.

[责任编辑 高 源]