

河南省儿童药品不良反应死亡病例13例分析

夏旭东^{1*}, 宋飞², 刘靖杰², 王长之¹, 杨悦², 张惠霞^{1#}(1.河南省食品药品评价中心, 郑州 450004; 2.沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1500-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.19

摘要 目的:深入分析和评价儿童药品不良反应(ADR)死亡病例报告,以期发现用药风险,为儿童用药提供参考。方法:通过河南省ADR信息监测网络管理平台,筛选出2004—2013年10年间所有儿童ADR死亡病例报告,参考药品说明书、文献报道、国家ADR信息通报等对报告中儿童用药风险进行分析。结果:共收集到13份死亡病例报告,怀疑药品均为注射剂及静脉给药,其中头孢菌素类注射剂ADR报告较多,占37.50%;立即报告的仅为5份,占38.46%,延迟上报时间最长为29 d;均存在不同程度的不合理用药问题,包括抗菌药物滥用、用药错误、超剂量用药、违反禁忌证用药等主要风险因素。结论:临床应通过制订儿童用药诊疗指南、减少多药联用、严格按照说明书规定用药等措施来规范儿童合理用药;并及时提交完整、准确的ADR报告。

关键词 河南省;儿童;药品不良反应;死亡病例;分析

Analysis of 13 Cases of ADR/ADE-induced Death in Children from Henan Province

XIA Xudong¹, SONG Fei², LIU Jingjie², WANG Changzhi¹, YANG Yue², ZHANG Huixia¹(1.Food and Drug Re-evaluation Center of Henan, Zhengzhou 450004, China; 2.College of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze and evaluate ADR-induced death cases in children in order to find drug use risk and provide reference drug use in children. **METHODS:** All ADR-induced death cases were selected from Henan ADR Information Monitoring System during 2004-2013, and then the risk of drug use in children was analyzed in terms of drug package inserts, literature report, ADR information bulletin, etc. **RESULTS:** Of 13 death cases, suspected drugs were all injection via intravenous administration and the large part of them were cephalosporin injection-induced ADR reports, accounting for 37.50%; only 5 cases were reported immediately, accounting for 38.46%. The longest prolonged reporting time was 29 d. Irrational drug use existed at different levels, including antibiotics abuse, medication error, overdose use, violation of contraindication and other risk factors. **CONCLUSIONS:** Some measures should be taken to standardize rational drug use in children, such as formulating pediatric medication guideline, reducing drug combination, using drugs in accordance with package inserts strictly it is necessary to submit complete and accurate ADR report in time.

KEYWORDS Henan province; Children; ADR; Death cases; Analysis

儿童具有独特的生理特点,其新陈代谢旺盛,对水、电解质调节能力差,对药物的敏感性高于成人,所以儿童用药安全问题较成人更为突出。世界卫生组织(WHO)发布的《促进儿科药物安全性》报告中指出,儿童潜在用药错误是成人的三倍或更高^[1],但儿科严重的药品不良反应(ADR)报告率低于10%,非严重的ADR报告率则低于2%~4%^[2]。河南省ADR信息监测网络管理平台2004年1月1日—2013年12月31日10年间共收集到儿童ADR报告46 602份,其中严重的ADR报告725份,占1.56%。死亡病例报告有13份,虽然数量不多,但从原患疾病看,仅有2例为较严重疾病,其他均为常见病,这些病例在用药后发生死亡很大程度与用药错误或用药不当等人为因素有关。鉴于此,本文对这13份报告进行深入分析和评价,以期发现用药风险,为儿童用药提供参考。

1 基本情况

1.1 患儿性别、年龄、家族和既往ADR史

13份死亡病例报告中,男性8例,女性5例,均报告无明确的家族ADR史或既往ADR史。患儿的年龄从0~11岁不等,其

中0~1岁3例、>1~3岁2例、>3~6岁4例、>6~12岁4例。

1.2 患儿原患疾病与ADR主要表现

患儿原患疾病主要为儿童常见病,如感冒引起的上呼吸道感染(5例次)、肺炎/支气管肺炎/气管炎(6例次)、急性肠胃炎(2例次)、新生儿高胆红素血症(俗称新生儿黄疸,1例次),仅有2份报告的患儿有较为严重的疾病,分别为颅内感染、肾盂积水手术后。ADR临床表现包括过敏性休克(7例次)、呼吸困难(3例次)、猝死(1例次)、发绀(1例次)、皮疹(1例次)、抽搐(1例次)等。

1.3 怀疑药品品种、剂型与给药途径

13份死亡病例报告共涉及怀疑药品14种(表1),怀疑药品除2份为中药注射剂、1份为生物制品外,其他均为化学药品。其中,头孢菌素类注射剂报告数量多达6次,占35.70%,包括注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠和注射用头孢曲松钠各2次,注射用拉氧头孢钠和注射用头孢硫脒各1次。怀疑药品全部为注射剂型,给药途径均为静脉给药。

1.4 报告时限执行情况

根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》对个例ADR报告时限的规定,死亡病例须立即报告。13份儿童死亡病例报告中立即报告的仅为5份,占38.46%,延迟上报时间最长为29 d(表2、表3)。患者经首诊单位给药治疗出现严重

* 硕士,工程师。研究方向:药品不良反应监测与评价。电话:0371-60956900。E-mail:hnadrxd@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药械安全性监测。电话:0371-60958777。E-mail:hnadrzhanghx@163.com

表1 死亡病例涉及的怀疑药品及给药途径
Tab 1 Suspected drugs involved in death cases

序号	通用名	给药途径	药品类别	报告数
1	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	静脉滴注	头孢菌素类抗菌药	2
2	注射用头孢曲松钠	静脉推注	头孢菌素类抗菌药	2
3	穿琥宁注射液	静脉滴注	抗病毒类药	1
4	复方维生素注射液(4)	静脉滴注	维生素类及矿物质	1
5	人血白蛋白注射液	静脉滴注	生物制品	1
6	细辛脑注射液	静脉滴注	呼吸系统类药	1
7	鱼腥草注射液	静脉滴注	中药注射剂	1
8	注射用拉氧头孢钠	静脉滴注	头孢菌素类抗菌药	1
9	注射用青霉素钠	静脉滴注	青霉素类抗菌药	1
10	注射用双黄连	静脉滴注	中药注射剂	1
11	注射用头孢硫脒	静脉滴注	头孢菌素类抗菌药	1
12	注射用盐酸氨溴索	静脉推注	呼吸系统类药	1
13	注射用氨苄西林钠	静脉滴注	青霉素类抗菌药	1
14	硫酸阿米卡星注射液	静脉滴注	氨基糖苷类抗菌药	1
合计				16

ADR后到上级医院抢救,首诊单位未能及时报告,由进行抢救的上级医院上报是报告时间延迟的主要原因。

表2 报告时限执行情况

报告时限	例数	上报医院级别(份数)	构成比, %
立即报告	5	三级(2)、二级(3)	38.46
15 d以内	6	三级(1)、二级(2)、一级及以下(3)	46.15
15~30 d	2	二级(1)、一级及以下(1)	15.38
合计	13		100

2 用药问题

本文对13份死亡病例报告进行详细分析(表3),特别关注用药过程与ADR发生时间,以便进行死亡原因与药品的因果关系判定,并发现不合理用药问题。

2.1 上呼吸道感染、肺炎、急性胃肠炎治疗存在明显的抗菌药物滥用、用药错误

13份死亡病例报告中有5例患儿原患疾病为上呼吸道感染,6例为肺炎/支气管肺炎/气管炎,其中有1例患儿伴有颅内

表3 死亡病例详细分析
Tab 3 Analysis of death cases

编号	性别	年龄,岁	报告年月	原患疾病	怀疑药品	使用单位	并用药品	用药后出现ADR时间	报告时限,d	主要原因分析
1	男	3.83	2004.12	急性气管炎	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠+地塞米松磷酸钠注射液	二级医院	无	5 min	29	过敏反应;注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠单次给药剂量过大
2	女	6.75	2006.5	上呼吸道感染	鱼腥草注射液	个体诊所	无	5 min	10	无指征使用中药注射剂,且按成人用法用量使用,过敏反应
3	男	0.58	2006.6	肺炎、上呼吸道感染	①、④注射用青霉素钠*;③穿琥宁注射液	二级医院	②小儿复方氨基酸注射液(18AA-1)	30 min	3	无指征用药;超说明书用药
4	男	10.58	2006.8	支气管肺炎、支气管哮喘	②注射用双黄连+利巴韦林注射液*	一级医院	①注射用青霉素钠+注射用氨苄西林钠	10 min	4	违反注射用双黄连单独使用、禁止与其他药品混用的原则;注射用双黄连为成人用量
5	女	2.67	2006.12	上呼吸道感染、肠胃炎	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	三级医院	无	2 min	0	过敏反应;单次给药剂量过大
6	女	9.17	2007.1	上呼吸道感染	注射用头孢曲松钠	二级医院	无	10 min	1	未按说明书进行皮肤敏感试验;过敏反应
7	女	2.08	2007.4	上呼吸道感染	复方维生素注射液(4)	二级医院	无	10 min	0	无用药指征;违反禁忌人群用药的原则,该药禁用于儿童
8	女	5.75	2007.10	肺炎、颅内感染	注射用头孢曲松钠	三级医院	无	10 min	1	无指征使用头孢菌素类抗菌药物,以及超剂量用药、未按说明书进行皮肤敏感试验;过敏反应;推注时溶剂量少,溶剂选择错误
9	男	3.08	2007.10	支气管肺炎	注射用盐酸氨溴索	二级医院	无	1 min	4	单次给药剂量超说明书
10	男	0.33	2008.7	肾盂积水	②注射用拉氧头孢钠*;①注射用头孢硫脒*	三级医院	无	10 min	5	违反对头孢菌素类药物和青霉素类药物过敏者禁用的原则
11	男	新生儿	2010.6	新生儿高胆红素血症	③人血白蛋白注射液*	二级医院	①茵栀黄注射液;②门冬氨酸钾镁注射液	30 min	0	违反茵栀黄注射液新生儿禁用的原则;人血白蛋白给药剂量、速度均为成人标准
12	男	4.25	2010.11	支气管肺炎	②细辛脑注射液*	一级医院	①注射用头孢哌酮钠	10 min	24	过敏反应;2014年起细辛脑注射液禁用于6岁以下儿童
13	男	9	2013.11	肠胃炎	①注射用氨苄西林钠;②硫酸阿米卡星注射液*	村卫生室	葡萄糖注射液;氯化钠注射液	7.5 h	3	诊断不明确即使用氨基糖苷类抗菌药物,且超剂量

注:“+”表示混合滴注;①②③④表示用药顺序;▲表示使用该组药品后出现ADR

Note: “+” means mixing and dripping; ①②③④ means medication sequence; ▲ means ADR appear after using this kind of drugs

感染,存在明显的无指征使用头孢菌素类抗菌药物,以及超剂量用药、未按说明书进行皮肤敏感试验等问题。2008年发布的《抗菌药物临床应用指导原则》(简称《指导原则》)指出,急性上呼吸道感染是最常见的社区获得性感染,90%左右由病毒所致,病程有自限性,不需使用抗菌药物,予以对症治疗即可痊愈;急性气管/支气管炎以病毒感染多见,多数病例为自限性,治疗原则为以对症治疗为主,不宜常规使用抗菌药物。

上述上呼吸道感染、支气管肺炎患儿中有7例均报告使用了抗菌药物注射治疗,其中患有上呼吸道感染、急性支气管炎的患儿1、5、6、8应用了注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠或注射用头孢曲松钠后发生严重过敏反应。头孢菌素类抗菌药物可发

生严重的及偶发的致死性过敏反应,这些过敏反应更易发生在对多种过敏原有过敏史的患者中^[3]。患儿1单次给予头孢哌酮钠舒巴坦钠达2 g(但按体质量推算应为0.64 g),且与地塞米松磷酸钠注射液混合滴注;患儿5单次给予头孢哌酮钠舒巴坦钠实际剂量为1 g,按体质量推算应为0.6 g,两例患儿均存在用量过大的问题。患儿6未按照注射用头孢曲松钠说明书进行过敏试验即给药。患儿8因肺炎、颅内感染使用注射用头孢曲松钠,说明书中规定1 g溶于10 ml注射用水中用于静脉推注,注射时间不少于2~4 min或采用静脉滴注方式给药,而该患儿用药方式是1 g溶于5 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉推注,与说明书明显不符,也未进行皮肤过敏试验。药监注函

(2002)[58号]文件公布的第二批化学药品说明书目录中,注射用头孢曲松钠说明书范本在注意事项部分明确指出“给药前需进行过敏试验”,并要求以原液稀释后进行皮肤过敏试验。由于引发头孢菌素类药物过敏反应的半抗原、主要决定簇与次要决定簇尚不明确,其高分子聚合物杂质是主要的过敏原,皮肤过敏试验符合率低于30%^[4]。也有文献报道,皮肤过敏试验本身存在导致过敏性休克风险的可能。患儿10,男性,0.33岁,因肾盂积水到某市某三级医院就诊,于2008年6月5日在医院进行手术治疗,术后给予注射用拉氧头孢钠、注射用克林霉素磷酸酯静脉滴注;6月16日怀疑患有上呼吸道感染给予0.9%氯化钠注射液50 ml加注射用头孢硫脒0.4 g静脉滴注,患儿输液后全身出现团块状红色皮疹,经抗过敏治疗,症状逐渐减轻,当日重新使用拉氧头孢钠,用药10 min左右,全身皮肤出现不规则块状红色皮疹,经抗过敏治疗未能消失,最终死亡。头孢菌素类药物存在交叉过敏反应,对1种头孢菌素或头霉素过敏者对其他头孢菌素或头霉素也可能过敏。头孢硫脒为第一代头孢菌素类药物,拉氧头孢是半合成的氧头孢烯类抗菌药物,抗菌性能与第三代头孢菌素相近,对头孢菌素类药物和青霉素类药物过敏者应禁用。患儿在应用头孢硫脒已经出现过敏反应的情况下,再次使用拉氧头孢,存在明显不合理用药。拉氧头孢钠说明书中提示肾功能损害者应慎用,头孢硫脒说明书提示肾功能衰退患者应适当减量,患儿肾积水术后,体质状况较差,先后又使用多种抗菌药物注射给药,加重肾脏负担,过度用药比较明显。

急性肠胃炎是夏秋季的常见病、多发病,多由于细菌及病毒等感染所致。美国儿科协会(AAP)定义为急性腹泻,伴有或不伴有恶心、呕吐、发热及腹部疼痛。治疗急性肠胃炎的主要步骤在于纠正脱水,对治疗小儿急性肠胃炎是否应用抗菌药物至今仍有争议,尽管治疗可以缩短一些腹泻疾病的疗程,但大多数细菌性腹泻都可以自限,症状多在确诊病原菌前就已经自行缓解,若不合理地使用抗菌药物,反而会使肠胃炎的症状加剧^[5]。患儿13,男性,9岁,因急性肠胃炎症状到村卫生室就诊,给予注射用氨苄西林钠和硫酸阿米卡星注射液两种抗菌药物治疗,且后者给药剂量超出说明书用量,明显存在抗菌药物滥用。硫酸阿米卡星属于氨基糖苷类抗菌药物,2003年《药品不良反应信息通报》(第5期)警示该药可引起严重ADR,6岁以下儿童应慎用。省级评价结果为可能,国家中心评价结果为可能无关。从过程描述看,村卫生室仅针对孩子恶心呕吐即做出肠胃炎诊断是否可信存疑。

2.2 中药注射剂、天然药物提取物注射剂的使用存在明显的用药错误

13份死亡病例报告中,有5例患儿使用了中药注射剂或者按化学药品管理的天然药物提取物注射剂,均存在明显的用药错误,主要为按成人用法用量给药、违反禁忌证用药、违反配伍禁忌混合滴注。此外,中药注射剂和天然药物提取物按化学药品管理的注射剂含有致敏性活性成分和辅料,如吐温-80等也是患儿发生过敏性休克的原因之一。

患儿2是无指征使用中药注射剂,且按成人用法用量使用的典型病例。该患儿女性,6.75岁,2006年5月10日因上呼吸道感染、咳嗽等轻微症状在个体诊所按照成人用法用量静脉滴注鱼腥草注射液发生过敏性休克,后因抢救无效死亡。鱼腥草注射液为中药注射剂,用于脓疮、痰热咳嗽、白带、尿路感染、疖疔,患儿为上呼吸道感染,无用药指征。鱼腥草注射液成分复杂,吐温-80为鱼腥草注射液中的主要过敏原成分^[6]。

2003年《药品不良反应信息通报》(第4期)提醒关注鱼腥草注射液严重不良反应(过敏性休克、呼吸困难、输液反应等)。2006年6月出台了关于暂停使用和审批鱼腥草注射液等7个注射剂的通告,后陆续恢复部分企业的肌内注射品种,未恢复静脉注射给药品种。鱼腥草注射液说明书中并未提及儿童用药安全性。

患儿3为天然药物提取注射剂与多种注射剂给予未周岁幼儿联用的典型病例。该患儿男性,0.58岁,于2006年6月17日因肺炎和上呼吸道感染住院,输液顺序为:(1)0.9%氯化钠注射液20 ml+注射用青霉素钠160万单位;(2)10%葡萄糖注射液20 ml+小儿复方氨基酸注射液(18AA-I)20 ml;(3)10%葡萄糖注射液100 ml+穿琥宁注射液80 mg;(4)0.9%氯化钠注射液20 ml+注射用青霉素钠160万单位。患儿输液完毕后约30 min出现口唇发绀、面色苍白、出汗、皮肤花纹等症状,后抢救无效死亡。该患儿治疗过程中存在明显过度用药问题,先后输注4组液体,其中穿琥宁注射液属于无指征用药。穿琥宁注射液的有效成分脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐可导致过敏反应^[7]。2009年《药品不良反应信息通报》(第23期)提醒关注穿琥宁注射剂的安全性问题,目前儿童用药尚无足够的临床资料,建议医护人员应全面权衡用药利弊,严格掌握适用人群,慎用于儿童。小儿复方氨基酸注射液(18AA-I)用于小儿消化系统疾病、低蛋白血症、严重创伤、烧伤等,本例患儿属于无指征用药。注射用青霉素钠剂量超说明书,按说明书推算该患儿最大单次给药剂量应为80万单位,但实际给药过程中短时间内两次滴注160万单位的青霉素钠。

患儿4是违反中药注射剂配伍禁忌混合滴注的典型病例。该患儿男性,10.58岁,因支气管肺炎、支气管哮喘到某保健院就诊,给予抗感染治疗(青霉素过敏试验呈阴性),采用注射用青霉素钠+注射用氨苄西林钠静脉滴注;静脉滴注完毕后再使用第2组10%葡萄糖注射液+注射用双黄连1.2 g+利巴韦林注射液0.2 g混合滴注,约10 min患儿发生过敏性休克,抢救无效死亡。推测注射用双黄连与利巴韦林注射液混合滴注是死亡的主因。注射用双黄连说明书明确规定“不能与其他药物混用”,且无儿童用法用量,该病例是按成人用法用量给药。2009年《药品不良反应信息通报》(第22期)提醒关注双黄连注射剂严重不良反应(过敏性休克、高热、呼吸困难等),建议“本品应单独使用,禁忌与其他药品混合配伍”,如需联合用药时,应谨慎考虑时间间隔和药物相互作用等因素。

患儿11为违反禁忌证使用中药注射剂的典型病例。该男性新生儿,于2010年6月19日因新生儿高胆红素血症、低蛋白血症到某市某二级医院就诊。患儿体质差,当天给予茵栀黄注射液3 ml加入5%葡萄糖注射液40 ml中静脉滴注、门冬氨酸钾镁注射液2 ml加入5%葡萄糖注射液20 ml中静脉滴注。滴注完毕后,用0.9%氯化钠注射液10 ml冲管,续以人血白蛋白注射液(50 ml:5 g)静脉滴注,滴速为6 ml/h,6 h 40 min应用完毕。大约30 min后患儿出现面色发绀、手足凉、呼吸困难,抢救无效死亡。茵栀黄注射液说明书明确规定:新生儿禁用、过敏体质者禁用。另外,给予患儿的人血白蛋白注射液是按成人滴注速度给药,用量也为成人剂量,明显存在不合理用药。由于患儿背景疾病较严重,虽无法判断死亡原因,但用药不合理问题十分明显。

患儿12为使用按化学药品管理的天然药物提取物注射剂致死典型病例。该患儿男性,4.25岁,于2010年10月27日因咳嗽、咳痰到院就诊,经诊断为支气管肺炎。患儿静脉滴注注

射用头孢吡辛钠时未见异常,然后开始静脉滴注第2组液体:细辛脑注射液+5%葡萄糖注射液10 min后,出现口唇发绀、四肢抽搐等过敏性休克症状,后抢救无效死亡。细辛脑注射液的主要成分是 α -细辛脑,混有微量 β -细辛脑,该杂质可引发过敏反应。 α -细辛脑是脂溶性化合物,难溶于水,在生产过程中需要加入大量助溶剂,如吐温-80、丙二醇等,使得药物成分比较复杂;吐温-80是一种亲水性的表面活性剂,具有很强的破裂细胞膜的作用而引起刺激性、溶血性和组胺释放(致敏性)^[8]。2011年《药品不良反应信息通报》(第38期)提醒注意细辛脑注射剂的严重过敏反应,建议6岁以下儿童慎用;2014年4月发布的《关于修订细辛脑注射剂说明书的通知》也增加黑框警告:本品可引起过敏性休克、后水肿,严重者可导致死亡,6岁以下儿童禁用。

2.3 其他超剂量、违反禁忌证用药问题

患儿7,女性,2.08岁,因上呼吸道感染到某市某二级医院就诊,使用复方维生素注射液(4)后,突感腹部瘙痒,伴皮疹,继之出现全身发绀、呼吸困难,经抢救无效死亡。本例患儿使用复方维生素注射液(4)无用药指征,且违反禁忌证用药是主要死因。复方维生素注射液(4)说明书中明确指出:本品尚无儿童用药经验,严禁儿童使用。

患儿9,男性,3.08岁,于2007年10月17日18:30因支气管炎到某二级医院就诊。患儿入院后给予注射用盐酸氨溴索15 mg静脉推注,10月18日下午,再次静脉推注盐酸氨溴索15 mg。静脉推注后约1 min,患儿出现面色青紫、抽搐、心跳和呼吸停止,经抢救无效死亡。推测给药剂量超说明书为主要死因。注射用盐酸氨溴索说明书规定:预防治疗2~6岁儿童,每天3次,每次7.5 mg,但实际每次给药15 mg,剂量超说明书2倍。2012年《药品不良反应信息通报》(第49期)提醒关注盐酸氨溴索注射剂引起严重过敏反应的问题,指出其严重过敏反应病例较多,临床存在不合理使用现象,具体指用药剂量超出盐酸氨溴索剂量范围,且在儿童病例中更为突出。

3 思考与建议

3.1 儿童用药风险来源

从13份死亡病例报告分析来看,所有病例均存在不同程度的不合理用药问题,用药错误是死亡的主要风险因素。

儿童用药风险主要来源于过度使用注射剂、滥用抗菌药物、无指征使用中药注射剂和按化学药品管理的天然药物提取注射剂、超剂量用药、违反禁忌证用药、违反配伍禁忌用药等。

从药品天然风险分析,头孢菌素类抗菌药物以及成分复杂、活性成分或辅料中含有吐温-80等致敏成分的注射剂型药品存在较高的儿童用药风险,容易引发过敏性休克,甚至致死。

3.2 儿童用药建议

3.2.1 规范儿童上呼吸道感染、支气管炎、肺炎、急性肠胃炎诊疗与用药 上呼吸道感染、支气管炎、肺炎、急性肠胃炎是儿童常见病,我国尚未制定相关诊疗技术指南。临床上,对于上述疾病存在较为突出的凭经验无指征使用抗菌药物、无指征使用中药注射剂和按化学药品管理的天然药物提取物注射剂问题,而且不良反应以速发型过敏反应为主,抢救难度大,容易引发死亡。制定针对上述儿童常见病的诊疗指南,明确诊断标准、用药原则、用药建议,避免不必要的抗菌药物滥用、注射剂过度使用问题发生,同时提示用药风险,将对儿童用药安全起到极大的促进作用。鉴于中药注射剂成分复杂,存在活性成分、杂质、辅料等多种致敏高风险因素,建议在指南中明确规定14岁以下儿童禁止使用含有吐温-80辅料的中药注

射剂和按化学药品管理的天然药物提取注射剂进行静脉给药,并列含有过敏性活性成分、杂质、辅料的禁用药品名单,包括细辛脑注射液、穿琥宁注射液、茵栀黄注射液等。

3.2.2 对于婴幼儿和患有严重疾病儿童应尽量减少多药联用数量 患儿3、10、11属于婴幼儿或患有严重疾病儿童。婴幼儿器官组织发育尚未成熟,肾脏、肝脏排泄解毒功能弱,多药联用特别是注射剂多药联用,向患儿体内输注大量液体,加重患儿肾脏、心脏负担,容易引发严重ADR,甚至死亡。患有严重疾病的儿童各脏器功能减弱,用药更应该谨慎,不宜选用肝、肾毒性较强的药品,更应减少不必要的多药联用数量,对于根据病情必须使用的药品,必须密切监测患儿用药后的反应,出现过敏症状应及时采取应对措施,避免再次激发引起严重后果。

3.2.3 严格按照说明书规定用药,避免超剂量用药,控制给药速度 药品说明书中规定了给药剂量、给药途径、溶剂、配液完成后放置时间、给药速度等内容,这些均为药品安全的影响因素。13份死亡病例报告中,出现了超剂量给药、溶剂使用错误、给药速度过快等不合理用药问题。另外,如果采用静脉注射途径给药,短时间内注入患儿体内高浓度药品,若注射速度过快更容易引发严重ADR,例如注射用盐酸氨溴索静脉推注方式给药造成患儿9死亡就是一个典型病例。静脉推注途径比静脉滴注途径给药风险更高,医师处方应严格按照说明书进行,避免上述用药错误的发生,尽量避免不必要的静脉注射途径给药。对于注射用头孢曲松钠应严格按照说明书进行皮肤过敏试验,并询问患者对青霉素类、头孢菌素类药品的过敏史,有过敏史者应禁用。对于其他头孢菌素类抗菌药物也应注意超剂量用药、交叉过敏反应等问题。

3.3 对报告单位的建议

死亡病例ADR报告的详细准确程度对因果关系判定至关重要,特别是患者诊断、就诊时的临床表现,过敏史及皮肤敏感试验情况,给药方法、给药剂量、给药过程,不良反应出现的时间、过程与特征,抢救情况描述应尽量详细具体。笔者对13份死亡病例报告的分析过程中还发现一些报告不够详细的问题,如未描述患者临床表现,过敏史和皮肤敏感试验情况未作说明,只表述怀疑药品,没有说明其他合用药品,对给药速度有特殊要求的药品未描述实际给药过程等,这些都给关联性评价带来障碍。因此,建议报告单位在上报ADR报告中注意相关问题,提交完整、准确、及时的死亡病例报告。

4 结语

从河南省10年间13份儿童死亡病例报告分析可以看出,不合理用药问题非常突出。儿童用药安全不仅是患儿个人健康问题,而且是关系国民未来整体健康水平的重大民生问题。本研究虽然死亡病例少,但发现的问题带有代表性和典型性,希望引起儿科临床工作者重视。

参考文献

- [1] Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2005,4(3):571.
- [2] Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children[J]. *Canadian J Clin Pharm*, 2000,7(1):38.
- [3] 杨晓庆,王晋,黄益民.头孢哌酮钠致过敏性休克死亡[J]. *药物不良反应杂志*,2005,7(3):209.
- [4] 北京药学会抗生素专业委员会.头孢类抗菌药物皮肤过敏试验高端论坛专家共识[J]. *临床药物治疗杂志*,2008,6(4):1.

头孢曲松钠与左氧氟沙星不良反应主动监测数据分析

罗万婷*, 温润龙, 李亮华(中山市药品不良反应监测中心, 广东 中山 528437)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1504-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.20

摘要 目的:探讨头孢曲松钠注射剂与左氧氟沙星注射剂的不良反应(ADR)发生率及一般规律。方法:采用前瞻性主动监测模式,监测并记录2013年3—9月我市4家哨点医院住院部所有使用头孢曲松钠注射剂与左氧氟沙星注射剂的患者相关信息,并对性别、年龄、用药时间和药品剂型、累及器官/系统及临床表现等相关因素进行统计与分析,计算ADR发生率。结果:头孢曲松钠注射剂的总体ADR发生率为0.23%(3/1 318);左氧氟沙星注射剂的总体ADR发生率为0.82%(7/851),女性患者使用左氧氟沙星注射剂后ADR发生率较男性患者高,差异有统计学意义($P<0.05$);两者ADR发生率与患者年龄、用药时间、药品剂型等因素均关系不大,组内比较差异无统计学意义($P>0.05$);ADR致皮肤及其附件损害最多,占53.33%;所有病患转归情况均为治愈或好转。结论:主动监测模式有利于计算ADR发生率。临床医师在使用头孢曲松钠和左氧氟沙星时应关注ADR的发生。

关键词 国家基本药物;药品不良反应;发生率;头孢曲松钠;左氧氟沙星;主动监测模式

Analysis of Active Monitoring Data of Adverse Drug Reactions of Ceftriaxone Sodium and Levofloxacin

LUO Wanting, WEN Runlong, LI Lianghua (Zhongshan ADR Monitoring Center, Guangdong Zhongshan 528437, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the safety of Ceftriaxone sodium injection and Levofloxacin injection through obtaining relevant data of the incidence of ADR. METHODS: By using prospective active monitoring mode, all patients that took Ceftriaxone sodium injection and Levofloxacin injection in the inpatient department of 4 pilot hospitals during Mar.-Sept. 2013 were monitored, recorded and analyzed statistically in respects of gender, age, medication duration, dosage form, involved organs and clinical manifestations, etc. Then calculate the incidence of ADR. RESULTS: Total incidence of ADR induced by Ceftriaxone sodium injection was 0.23% (3/1 318), and that of Levofloxacin injection was 0.82% (7/851). The incidence of ADR in female patients was higher than in male patients after given Levofloxacin injection, there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the occurrence of ADR and gender, timing, preparation et al. Lesion of skin and its appendants was main ADR manifestations, accounting for 53.33%. All patients were cured or recovered. CONCLUSIONS: Active monitoring mode is benefit to calculate the incidence of ADR. Clinicians should pay attention to the occurrence of ADR.

KEYWORDS National essential medicine; ADR; Incidence; Ceftriaxone sodium; Levofloxacin; Active monitoring mode

我国2009年正式建立与实施国家基本药物制度。基本药物使用范围广、覆盖人群多,确保基本药物安全性成为保障人民群众用药安全的一项重要指标。而药品不良反应(ADR)监测是药品安全风险的最后一道屏障,可保障基本药物制度的顺利落实^[1]。目前我国ADR报告模式主要是收集自发报告的监测形式^[2],无法计算ADR发生率以及得出全面的安全性数据。为此,我市参与“国家基本药物ADR哨点监测体系和方法的研究”,采取主动监测的模式收集两种基本药物(头孢曲松钠注射剂与左氧氟沙星注射剂)的用药信息及ADR。本文旨在通过对头孢曲松钠注射剂与左氧氟沙星注射剂两种国家基本药物的ADR主动监测数据进行统计分析,以探讨其ADR发生率以及一般规律。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用前瞻性研究方法,在2013年3—9月半年时间内,采取ADR主动监测,记录我市4家哨点医院住院部每例患者使用头孢曲松钠注射剂或左氧氟沙星注射剂的相关信息,包括两个基本药物品种的购入信息(购进日期、购进数量、生产厂家、批准文号、生产批号、剂型、规格、配送单位、报废和退回数量等)、使用情况(填报科室与患者姓名、体质量、性别、住院号、联系地址、联系电话、原患疾病等)、用药情况(用药起止时间、用法用量、用药次数、滴速、溶剂剂量、溶剂种类、同瓶用药等)、ADR情况(包括ADR发生过程与关联性评价等),主动登记《重点监测药品使用登记表》和《药品不良反应报告表》,交予医院监测员核实后上报广东省基本药物重点监测管理平台和广东省ADR管理平台,其中3家哨点医院采取手工填报的方法进行录入,另1家则把医院内信息系统有关信息筛选导出,直接导入广东省基本药物重点监测管理平台和广东省

[5] 邓博雅.小儿急性肠胃炎治疗[J].实用乡村医生杂志, 2002,9(4):41.

[6] 安丹,陈聪,廖雪,等.鱼腥草注射液中过敏原成分[J].沈阳药科大学学报,2011,28(4):305.

[7] 曾聪彦,丘凯悦.189例穿琥宁注射剂不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2011,8(12):759.

[8] 夏旭东,龚立雄,夏明,等.412例细辛脑注射液ADR/ADE报告分析[J].中国药物警戒,2012,9(1):47.

(收稿日期:2015-05-07 修回日期:2015-12-03)

(编辑:李劲)

* 药师。研究方向:药械安全性监测。电话:0760-89923007。
E-mail:672581275@qq.com