

· 不良反应 ·

我院 305 例儿童药品不良反应报告分析

赵孝林, 郝丽娜, 吴学新(山东大学齐鲁儿童医院, 济南 250022)

摘要: 目的 探讨笔者所在医院儿童药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测工作中存在的问题及改进措施。方法 采用回顾性分析法, 对笔者所在医院 2010—2011 年上报的 305 例 ADR 报告, 按照报告类型, 患儿年龄、性别、体重, 药品种类、给药途径, 临床表现等方面进行统计分析。结果 305 例 ADR 报告中, 患儿的平均年龄为(3.16±2.91)岁, 平均体质量为(14.56±8.00)kg, 男女比例为 1.88 : 1, 0~3 岁患儿占 53.44%; 新的和严重的 ADR 占 16.39%; 引发 ADR 最多的是抗微生物药, 占 75.30%; 最主要的给药方式是静脉滴注, 占 95.08%; ADR 累及器官或系统中皮肤及其附件与消化系统占 80.24%; 严重的 ADR 中 46.67% 发生在用药 4 d 后。结论 为作好儿童 ADR 监测工作, 医院必须增加必要的设施, 制定切实可行的管理办法, 强化科室内部管理, 加强培训, 提高医师和护士上报 ADR 的积极性, 改变医师的用药习惯, 增强医师和护士对儿童心理及行为的了解。

关键词: 药品不良反应; 儿童; 改进措施

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)12-1150-04

Analysis of 305 Cases of Children's ADR Reports in Our Hospital

ZHAO Xiaolin, HAO Li'na, WU Xuexin(*Qilu Children's Hospital of Shandong University, Ji'nan 250022, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the problems and improvement measures in the children ADR monitoring in our hospital. **METHODS** Retrospective study was used to analyze 305 cases of ADR reports statistically in 2010—2011, in accordance with the type of report and children's age, gender, weight, as well as drug types, routes of administration, clinical manifestation etc. **RESULTS** In the 305 cases of ADR reports, the children's average age was (3.16±2.91)years, the average weight was (14.56±8.00)kg, the ratio of male to female was 1.88 : 1, children of 0—3 years old accounted for 53.44%; new and severe ADR accounted for 16.39%; most of the ADR was caused by antimicrobial drugs, which accounted for 75.30%; intravenous infusion, the main route of administration, accounted for 95.08%; ADR involving the skin and its appendages as well as digestive system accounted for 80.24%; 46.67% of severe ADR occurred in the medication after 4 d. **CONCLUSION** In order to do a good job in children ADR monitoring, the necessary facilities must be increased, and practical and feasible management methods must be performed to strengthen the internal management of departments, strengthen training, improve the enthusiasm of the doctors and nurses to report ADR, change the prescription habits of doctors, enhance the understanding on children's psychological and behavior by doctors and nurses.

KEY WORDS: adverse drug reaction; children; improvement measures

儿童由于其生理特点和较小的体表面积以及其肝肾功能不及成人、免疫功能差, 导致其发生药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的风险要高于成人, 而儿童对自身的感觉表述常不够清晰, 因此, 容易忽视其潜在的 ADR 信息。为探讨笔者所在医院儿童 ADR 监测工作中存在的问题及改进措施, 对 2010—2011 年 305 例 ADR 报告进行回顾性统计分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料为笔者所在医院 2010—2011 年上报国

家 ADR 监测网的 305 例报告。

1.2 方法

采用回顾性分析方法, 将 305 例报告按照报告类型, 患儿年龄、性别、体质量, 药品种类、给药途径, 临床表现, 关联性评价, 报告人职业等方面进行统计分析。

2 结果

2.1 患儿一般情况

305 例 ADR 患儿, 年龄分布 0.016(6 d)~13.02 岁, 平均年龄为(3.16±2.91)岁; 体质量为 1.60~43.50 kg, 平均体质量为(14.56±8.00)kg。发生 ADR

作者简介: 赵孝林, 男, 副主任药师 Tel: (0531)81309070 E-mail: zhaoxl2@126.com

患儿的性别与年龄分布见表 1。

表 1 发生 ADR 患儿的性别与年龄分布

Tab 1 Gender and age distribution of patients with ADR

年龄/岁	性别		合计	构成比/%
	男	女		
<1	63	41	104	34.10
≥1~3	45	14	59	19.34
≥3~6	56	32	88	28.85
≥6	35	19	54	17.71
合计	199	106	305	-
构成比/%	65.25	34.75	-	100.00

2.2 报告一般情况

305 例 ADR 中, 据报告类型, 一般的 255 例 (83.61%), 新的一般的 20 例 (6.56%), 严重的 30 例 (9.83%); 据报告人职业, 医师上报 290 例 (95.08%), 药师上报 6 例 (1.97%), 护士上报 9 例 (2.95%); 据报告来源, 门诊患儿 25 例 (8.20%), 住院患儿 280 例 (91.80%); 据 ADR 结果, 治愈 228 例 (74.75%), 好转 77 例 (25.25%), 无后遗症及死亡等情况; 据既往史, 18 例有 ADR 史 (5.90%), 63 例 ADR 史不详 (20.66%), 224 例无 ADR 史 (73.44%)。

2.3 ADR 涉及药品种类及构成比

根据中国药典 2010 年版分类方法, 将 305 例 ADR 报告表中所涉及的药品进行分类统计, 结果见表 2 (注: 有些报告同时怀疑多种药品, 合计例数 > 305 例)。

表 2 引起 ADR 的药品种类及构成比

Tab 2 The constituent ratio in accordance with drug types causing ADR

药品种类	品种数/ (构成比/%)	例数/ (构成比/%)	例数/ 品种数
抗微生物药	37(12.13)	273(89.83)	7.38
中药制剂	8(2.62)	35(11.48)	4.38
免疫系统药	6(1.97)	28(9.18)	4.67
抗肿瘤药	5(1.64)	7(2.30)	1.40
血液系统药	4(1.31)	4(1.31)	1.00
内分泌系统药	2(0.66)	5(1.64)	2.50
电解质、酸碱平衡 及营养药	2(0.66)	3(0.98)	1.50
呼吸系统药	2(0.66)	3(0.98)	1.50
解热镇痛药	2(0.66)	3(0.98)	1.50
神经系统药	1(0.33)	1(0.33)	1.00
循环系统药	1(0.33)	1(0.33)	1.00
合计	70(22.95)	364(119.02)	5.20

2.4 引发 ADR 的给药途径分布

305 例 ADR 中, 静脉滴注 290 例 (95.08%), 口服 11 例 (3.6%), 外用 2 例 (0.66%), 肌注 1 例 (0.33%), 雾化吸入 1 例 (0.33%)。

2.5 ADR 累及器官或系统及临床表现

305 例 ADR 中, 累及器官或系统及临床表现分布统计, 结果见表 3 (注: 有些报告同时累及多个器官或系统, 合计例数 > 305 例)。

表 3 ADR 累及器官或系统及临床表现

Tab 3 ADR involved organs or systems and clinical manifestations

累及器官或系统	例数	构成比/ %	临床表现
皮肤及其附件	221	68.20	皮疹、荨麻疹、固定性药疹、斑丘疹、瘙痒、渗出性多形性红斑疹
消化系统	39	12.04	呕吐、腹痛、恶心、腹泻、食欲不振、肝功能损害、转氨酶升高
全身性	19	5.86	过敏样反应、寒战、发热、药物热
心血管系统	12	3.70	面部潮红、颈部潮红、心率增快、血管刺激性疼痛、高血压
神经系统	9	2.78	烦躁不安、头晕、暴躁不安、嗜睡
呼吸系统	7	2.16	胸闷、咳嗽、呼吸急促、呼吸困难
泌尿系统	3	0.93	血尿
内分泌系统	2	0.62	低血糖反应、低血钾
肌肉骨骼系统	1	0.31	腿疼
血液系统	1	0.31	粒细胞减少
其他	10	3.09	眼睑肿胀、口腔炎、口唇肿胀、鹅口疮
合计	324	100.00	

2.6 严重 ADR 的临床表现及相关药品

305 例 ADR 中, 30 例严重的 ADR 临床表现及相关药品, 统计结果见表 4。

2.7 305 例 ADR 的关联性评价

按照报告表关联性评价统计, 结果肯定的 17 例 (5.57%), 很可能的 277 例 (90.82%), 可能有关的 11 例 (3.61%)。

3 讨论

从“2.1”及表 1 可知, 患儿的平均年龄与平均体质量统计结果基本符合公式: 体质量 = 年龄 × 2 + 8, 说明所报数据真实。结果显示 ADR 好发于 1 岁以下的小儿, 各年龄段男孩发生率均大于女孩, 总体男女比例为 1.88 : 1, 与文献^[1]报道 2.17 : 1 相似, 而 1~3 岁段的男女比例 3.21 : 1。0~3 岁患儿占 53.44%, 与文献^[2]报道的 54.2% 一致。据文献报道, 造成 ADR 男女比例差异的原因可能在于 1 岁以下的小儿肝肾功能较成人差, 药物清除缓

表 4 严重 ADR 的临床表现及相关药品

Tab 4 The clinical manifestations of serious ADR and related drugs

临床表现	例数	转归	药品(例数)
严重皮疹	8	治愈	注射用更昔洛韦(1)、注射用头孢他啶(1)+注射用胸腺肽(1)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(2)、注射用阿莫西林钠舒巴坦钠(1)、注射用亚胺培南西司他丁钠(1)、注射用头孢匹胺钠(2)
严重过敏样反应	8	治愈	喜炎平注射液(1)、注射用青霉素钠(1)、注射用哌拉西林钠舒巴坦钠(1)、注射用头孢他啶(1)、维生素 K ₁ 注射液(1)、注射用胸腺肽(1)、酚磺乙胺注射液(1)、注射用头孢西丁钠(1)
血尿	3	好转	注射用氨苄西林钠舒巴坦钠(1)、注射用盐酸万古霉素(1)、注射用头孢拉定(1)
渗出性多形性红斑	2	好转	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(2)
呼吸困难	2	治愈	注射用美洛西林钠(1)、喜炎平注射液(1)
红斑狼疮样综合症	1	好转	卡马西平片(1)
转氨酶升高	1	治愈	注射用乳糖酸阿奇霉素(1)
低血钾	1	治愈	注射用两性霉素 B 脂质体(1)
呼吸急促	1	治愈	注射用头孢唑肟钠(1)
粒细胞减少	1	治愈	利巴韦林注射液(1)
严重腹泻	1	治愈	注射用乳糖酸红霉素(1)
严重呕吐	1	治愈	注射用乳糖酸阿奇霉素(1)

慢, 易致 ADR 的发生^[3]; 男孩的性染色体与女孩不一样, 男孩是 XY 核型, 女孩是 XX 核型, 女孩的 XX 染色体之间可以相互交换基因而维持自身的稳定存在, 而大部分的免疫球蛋白功能都集中在 X 染色体, 男孩少了一个 X 染色体, 因而男孩免疫功能比女孩差^[4], 更容易发生 ADR。

从“2.2”可知, 报告类型中新的和严重的占 16.39%, 与文献[5]报道的 13.69%较相近, 与世界卫生组织推荐的理想监测系统报告率中新的、严重的报告比率要求有较大差距。原因分析: 经对笔者所在医院 183 名医师、325 名护士调查, 结果发现医师和护士对 ADR 的认识仍然不足, 特别是年轻医师, 对 ADR 概念不清的占 33.8%, 甚至有人认为只有发生抢救和引起死亡的 ADR 才是严重的 ADR; 存在忌讳心理, 担心上报会引起医疗纠纷或者受到处罚, 因此采取封闭信息, 自行解决, 隐瞒不报或只报一般的 ADR; 存在责任心不强的现象, 具体表现在: 有的医师在病程中已记

录 ADR, 而无纸质报表, 有的护士在治疗过程中已发现 ADR, 而不上报, 造成了 ADR 漏报; 护士认为上报 ADR 是医师的工作, 305 例 ADR 中, 护士上报仅 9 例, 只占 2.95%, 而医师认为工作太忙, 上报 ADR 增加工作负担, 考虑与自己的工作无关紧要, 有时所用药品信息不详, 无法上报。另外, 2010—2011 年笔者所在医院门诊人次为 128.22 万人, 住院人次为 4.15 万人, 而 305 例 ADR 中门诊仅报 25 例, 住院患儿 ADR 发生率仅为 0.68%, 可见门诊及病房存在 ADR 漏报的现象。

因此, 为深入做好 ADR 监测工作, 提高用药的安全性, 提高报表的数量和质量, 2012 年笔者所在医院修订了 ADR 监测工作制度与流程, 调整了 ADR 监测工作组人员, 制定了奖惩措施: 根据科室上报情况作为考核项目之一与年终评先挂钩, 与每月的医疗质量检查结果和奖金挂钩, 对无漏报和上报数量多评分高的前 5 名科室进行奖励, 对存在漏报和上报不积极的科室给予点名批评等。为保障医院的工作开展, 政府必须增加 ADR 监测的经济投入。另外, 医院必须加强培训力度, 从 ADR 的概念、分类、发生机制、危害性、儿童特点、防护措施、各类药物儿童的用法用量、注意事项、配伍禁忌及易引发的 ADR、加强监测的要求、意义及重要性等方面加强对医师和护士的培训, 提高其对 ADR 的认识; 强化科室内部管理, 强调医师、临床药师、护士是一个医疗工作团队, 均为责任人, 护士与患儿接触最为密切, 可最先观察到 ADR 的发生并评估相关药物作用, 漏报 ADR 有不可推卸的责任; 科室内部制定奖惩办法, 责任落实到人, 以提高医师和护士上报 ADR 的责任心和积极性; 增强行政监管力度, 增加专职 ADR 监测员人数。

从表 2 及“2.4”可见, 例数/品种数比值<2 的有抗肿瘤药、血液系统药、电解质、酸碱平衡及营养药、呼吸系统药、解热镇痛药、神经系统药、循环系统药, 一方面说明临床上对这些药品的监测不够, 漏报较多, 另一方面还说明例数/品种数比值>4 的抗微生物药、中药制剂、免疫系统药在儿科使用处于主导地位, 已引起笔者所在医院临床监测的重视。这 3 类药一般以静脉方式给药为主, 结合统计结果也说明静脉给药仍然是引起 ADR 的最主要的原因, 与文献[6]报道一致。这可能与配制操作环境、药品质量、不易看到的配

伍变化、溶媒、溶液稳定性、滴注速度、直接进入血液循环等因素有关。因此,为减少儿童 ADR 的发生,笔者所在医院病房和门诊均建立了静脉药物配置中心,以改善输液配制操作环境;严格执行药品网上集中采购,严格按药品储藏要求储存,保障药品质量。同时,为防止 ADR 的发生,特殊药物有必要监测用药后的血药浓度^[7]。另外,临床上应降低抗微生物药的使用率,改变过分依赖静脉给药的方式;药品生产企业应开发一些适合儿童的药品剂型与规格,提高抗微生物药、中药制剂等药品的质量标准等,多措施结合,保障用药安全。

从表 3 可知,ADR 累及器官或系统中,皮肤及其附件与消化系统占 80.24%,与文献[8]报道的 73.17%相似。这可能是皮肤与消化系统发生 ADR 的临床表现易于观察或判断,而其他系统 ADR 的临床表现常需结合临床检验、听诊、问诊、体检等方法才能判断,另外儿童年龄小,语言表述有时不准确。因此,为防止漏报儿童 ADR,除采用上述方法与措施外,还可采取加强用药后监护,加强医护人员儿童心理学知识培训,增强对儿童行为了解,掌握各类药物儿童的用法、用量及易引发的 ADR,熟知儿童禁用和慎用药品;更多的结合临床检验数据与用药的时间关系进行判断;科室质量小组每周检查 1 次,分清漏报责任,严格执行科室内部奖惩办法等,多措施结合,促进及时发现并上报 ADR。

从表 4 可知,30 例严重的 ADR 中有 29 例是静脉给药,只有 1 例卡马西平片是口服给药;24 例是由抗微生物类药品引起,其次是中药注射剂和免疫系统药,与上述分析一致。30 例严重的 ADR 中有 10 例(33.33%)发生在用药 24 h 内,14 例(46.67%)发生在用药 4 d 后。因此,儿童用药监

护不但要重视速发 ADR,更要重视迟发 ADR,做好防护、急救措施。

从“2.7”可知,关联性评价结果肯定的和很可能的共 294 例,占 96.39%;关联性评价结果可能无关、待评价、无法评价的共 0 例;说明 305 例报表 ADR 的表现叙述明确、怀疑引起 ADR 的药品及其他信息资料记录较详实,均为有效报表,有分析意义。

儿童是一类特殊群体,医师在临床上应严格掌握用药的适应症和指征,合理用药,护士应加强监护,药师应提高用药指导水平,共同协作,多措施结合,提高儿童用药的安全性。

REFERENCES

- [1] LI R, CHEN C Z. Analysis of 114 pediatric adverse drug reaction reports in our hospital [J]. *Pediatr Pharm J(儿科药学期刊)*, 2011, 17(1): 48-50.
- [2] PENG C Y, HE Z K, LONG R, et al. An analysis of 404 cases of child adverse drug Reactions [J]. *Pediatr Pharm J(儿科药学期刊)*, 2010, 16(6): 31-33.
- [3] LIANG Y, LU Y L. Adverse drug reaction in pediatrics and its related factors [J]. *Pediatr Pharm J(儿科药学期刊)*, 2008, 14(3): 9-11.
- [4] PENNELL L M, GALLIGAN C L, FISH E N. Sex affects immunity [J]. *J Autoimmun*, 2012, 38(2/3): 282-291.
- [5] HUANG Y, DU X H. Analysis of 241 cases of adverse drug reactions in children [J]. *J Chin Pharm(中国药房)*, 2011, 22(14): 1310-1311.
- [6] XIN C W, XUE F. Analysis of 165 case reports of children's adverse drug reactions [J]. *Chin New Drugs J(中国新药杂志)*, 2009, 18(5): 461-463.
- [7] WEI X H, ZHEN X L, ZOU D Q, et al. The relationship between the plasma concentrations and adverse reactions of high dose methotrexate used in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学期刊)*, 2011, 28(1): 79-81.
- [8] ZENG C X, CAI W Q. Analysis of 164 case reports of adverse drug reactions in children in our hospital [J]. *J Chin Pharm(中国药房)*, 2011, 22(30): 2861-2863.

收稿日期: 2012-03-27

本刊参考文献格式说明

本刊参考文献必须以作者亲自阅读过的近年主要公开文献为限。勿引内部资料和教科书。参考文献全部改为英文,具体举例如下(以期刊和专著为例):

- [1] LIU S J, LI S Y, SONG J H, et al. Anticancer effects of polysaccharide from *Potentilla anserine* L. [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学期刊)*, 2011, 28(3): 185-188.
- [2] Ch.P(2010) Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 84-85.
- [3] YU D Q, YANG J S. Handbook of Analytical Chemistry(分析化学手册) [M]. Vol 7. Beijing: Chemical Industry Press, 1999: 492.