

须规范使用抗菌药物,保证抗菌药物的合理应用,避免不合理应用抗菌药物给患儿造成不必要的伤害。首先,临床诊断时应尽快明确病原(细菌或病毒),在排除儿科常见的病毒性感染疾病如水痘、麻疹、腮腺炎及病毒性肠炎等疾病后,再选用抗菌药物进行治疗^[6];其次,应严格按照药品说明书等使用抗菌药物,尽量选用选择性强、抗菌谱窄的抗菌药物,联合用药时必须要有循证医学证据,严禁无指征联合用药。

3.2.2 提高家庭用药安全性 由于我国很多家庭只有一个孩子,孩子一旦生病,家长求医心切,容易出现病急乱投医现象。尤其是有的家长带患儿多家医院就医时,易导致重复用药,造成药物用量过大,严重威胁了患儿的健康和生命安全;甚至有的家长受虚假广告影响,给儿童长期服用保健品等,造成不良后果。因此,医务人员应耐心地对广大患儿家长进行用药指导,说明不合理用药的危害。同时,家长作为患儿的监护人,为降低儿科 ADR 的发生率,应做到严格按医嘱用药,不随意加减剂量、增加服药次数等,若患儿病情有变化,应及时就医。

3.2.3 加强 ADR 监测 ADR 的发生实际上是多种因素如儿童自身特点、环境因素、儿科药品上市前临床研究的局限性等造成的一种必然结果。多数 ADR 的发生与药物类别存在密切关系。只有在日常临床工作中加

强监测,并做好相关调查统计,及时反馈给药事管理部门,才能减少 ADR 的重复发生。加强 ADR 监测具有多方面的意义,如提高合理用药的水平,提高护理质量,促进临床药学的发展等。

综合上述,儿科 ADR 的发生与给药方式、年龄、季节、药物类别等因素存在一定的关系,其防控重点应是加强 ADR 监测,提高合理用药水平。

参考文献:

[1] 郭华. 452 例临床药物不良反应回顾性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 262-264.

[2] 沈洁, 王松, 刘雪梅, 等. 大连市儿童医院 351 例儿童药物不良反应回顾性分析[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(10): 36-38.

[3] 范玮. 儿科临床中常见的药物不良反应研究[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(26): 3589-3590.

[4] 杜传文. 儿科临床中常见的药物不良反应原因分析及对策研究[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(10): 2228-2229.

[5] 吴燕. 探讨儿童保健在儿童生长发育中的作用[J]. 中国医药指南, 2014, 12(35): 250.

[6] 张国成. 儿童病毒性疾病的治疗[C]. //第八次全国儿科疾病诊治技术学术会议论文集. 2012: 65-68.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2015-11-17 修回日期:2016-08-22)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 12. 016

· 论著 ·

38 例儿童万古霉素不良反应的 Pareto 最优分析

李静,何周康,彭翠英(湖南省儿童医院,湖南长沙 410000)

[摘要] 目的:分析儿童发生万古霉素不良反应(ADR)的一般特点及规律,为合理用药提供参考。方法:用 Pareto 最优分析,对 2009-2015 年湖南省儿童医院上报国家药品不良反应监测系统的 38 例万古霉素 ADR 报告进行整理,从患儿年龄、性别、用药后 ADR 发生时间、合并用药、ADR 累及器官/系统及临床表现等方面进行统计分析。结果:发生万古霉素 ADR 的患儿中,男性高于女性(73.7% vs 26.3%);患儿年龄集中在 1 个月~2 岁(79.0%);ADR 发生时间主要在用药 60 min 以内(50.0%)和用药 7 d 后(21.1%);有 27 例(71.1%)使用 3 种及以上药物联合治疗;ADR 主要临床表现为过敏反应(64.6%),主要累及皮肤及其附件。结论:临床医师、药师应了解儿童万古霉素 ADR 的特点和规律,加强其应用监测,以减少 ADR 的发生。

[关键词] 万古霉素;药物不良反应;Pareto 最优

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)12-0044-03

Pareto Optimal Analysis of 38 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Vancomycin

Li Jing, He Zhoukang, Peng Cuiying (Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha 410000, China)

[Abstract] Objective: To study characteristics and rules of adverse drug reactions (ADR) induced by vancomycin, and provide references for clinical rational use of the drugs. Methods: The Pareto optimal analysis was adopted to analyze 38 cases of ADRs which were reported from Hunan Children's Hospital to the National Adverse Drug Reaction 2009 to 2015 in respect of the children's age, sex, time of occurrence of ADRs, combined medication, ADR involving organ systems and clinical manifestations. Results: ADRs induced by vancomycin in children, the proportion of boys was significantly higher than that of girls, 1 month to 2 years old (79.0%) was the major age, most cases occurred in 60 minutes (50.0%) and 7 days (21.1%) after the drug use. Twenty-seven children

作者简介:李静(1985.04~),女,硕士,药师,主要从事临床药学工作,E-mail:lijing0734@163.com。

(71.1%) were treated with three kinds of drugs or more. The clinical manifestations of ADR were allergic reaction (64.6%).

Conclusion: Clinical doctors and pharmacists should understand the pattern and characteristics of ADRs induced by vancomycin, and strengthen monitoring of its use to reduce occurrence of ADRs.

[**Keywords**] vancomycin; adverse drug reactions; Pareto optimal

万古霉素属糖肽类抗生素,临床上主要用于耐药革兰阳性菌所致严重感染,至今仍是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)等所致重度感染的首选药物,其作用机制是通过抑制细菌细胞壁的合成,抑制细菌胞浆内 RNA 合成及影响细胞膜的通透性来发挥抗菌作用。但其治疗也存在许多不足之处,如不良反应(ADR)较多^[1]。因此,了解万古霉素 ADR 的特点是确保临床合理用药的基础之一。

Pareto 最优也称为 80/20 法则,指资源分配的一种状态,告知人们 80% 的结果归结于 20% 的起因。因此, Pareto 最优分析认为在任何群体中,重要的因子通常占少数,而不重要的因子占多数,只要掌握具有重要性的少数因子,即能控制全局^[2]。笔者采用 Pareto 最优分析方法,对我院使用注射用万古霉素所致 ADR 的报告进行统计分析,研究其 ADR 发生的规律和特点,为临床安全合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

收集 2009-2015 年我院上报国家药品 ADR 监测系统的注射用盐酸万古霉素 ADR 报告。收集 ADR 报告中患儿年龄、性别、用药后 ADR 发生时间、合并用药情况及其 ADR 累及器官/系统及临床表现等资料,并进行 Pareto 最优分析。

1.2 判断标准

万古霉素 ADR 的判断标准根据药品不良反应分析的五个原则:(1)用药与 ADR 的出现有无合理的时间关系;(2)临床反应是否符合该药已知的 ADR 类型;(3)停药或减量后,临床反应是否消失或减轻;(4)再次使用可疑药品是否再次出现同样临床反应;(5)临床反应是否可用合并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。上述五个原则,前 4 个选项都选择“是”为“肯定”;前 4 个选项中有 3 个选择“是”为“很可能”;前 4 个选项中有 2 个选择“是”为“可能”。万古霉素严重 ADR 判断按国家 ADR 监测中心制订的《ADR 报告和监测管理办法》第 29 条规定的严重 ADR 标准。

1.3 Pareto 最优分析法

分别按照发生万古霉素 ADR 的患儿年龄、ADR 发生的时间、合并用药种数及 ADR 累及器官/系统及临床表现分段,统计各段例数,计算各段的构成比和累计构成比。累计构成比在 0%~80% 区间的因素定义为主要因素(A 类);累计构成比在 80%~90% 区间的因素定义为次要因素(B 类);累计构成比在 90%~100% 区间的因素定义为一般因素(C 类)。

2 结果与分析

2.1 一般资料

共收集到注射用万古霉素的 ADR 报告 38 例,其用法用量均按说明书(儿童、婴儿每天 40 mg/kg,分 2~4 次静脉滴注,每次滴注时间在 60 min 以上),均无超量应用现象。38 例 ADR 患儿中,男 28 例(73.7%),女 10 例(26.3%);一般 ADR 34 例(89.5%),严重 ADR(导致住院时间延长)4 例(10.5%)。严重 ADR 具体情况如下:患儿 1,男,12 岁 10 个月,因“慢性腹泻”入院,于用药后 15 min 出现全身发热、全身皮肤瘙痒伴面色潮红、腹痛类似红人综合征的过敏症状;患儿 2,女,10 个月,因“化脓性脑膜炎”入院,于用药 14 d 后全身出现红色丘疹,以颜面部四肢为甚;患儿 3,男,4 岁,因“软组织感染并发热”入院,于用药 3 d 后指端甲皮肤及肛周皮肤出现脱落性皮炎;患儿 4,男,5 个月,因“重症肺炎”入院,用药后第 12 天监测肾功能,出现肌酐升高,同时调整万古霉素剂量继续治疗 3 d 后肌酐升至 208 mol/L,予以停药后逐渐下降,第 9 天降至正常水平。上述 4 例严重 ADR,予以停药和/或对症处理后均好转。由此可知,万古霉素严重 ADR 于用药后十几分钟到十几天均可发生,可表现为过敏样症状、皮炎、肺炎及肾功能损害等多种形式,提示在万古霉素整个用药期间都应警惕其严重 ADR 发生。

2.2 ADR 发生年龄

38 例 ADR 患儿中,年龄 8 d~13 岁,平均年龄为 2.51 岁。其年龄分布情况见表 1。由表 1 可知,患儿年龄>1 个月~2 岁为主要因素(A 类),>6 岁为次要因素(B 类),0~1 个月及>2 岁~6 岁为一般因素(C 类)。

表 1 发生 ADR 的患儿年龄分布

年龄	例数	构成比/%	累计构成比/%	因素类别
>1 岁~2 岁	18	47.4	47.4	A
>1 个月~1 岁	12	31.6	79.0	A
>6 岁	4	10.5	89.5	B
0~1 个月	3	7.9	97.4	C
>2 岁~6 岁	1	2.6	100	C

2.3 ADR 发生时间

结果见表 2。注射用万古霉素 ADR 发生时间主要在用药 60 min 以内和用药 7 d 后(A 因素),发生在>1 d~7 d 为次要因素(B 类),其他为一般因素(C 类)。

2.4 合并用药情况

发生 ADR 的 38 例病例中,仅 4 例(10.5%)为单一用药,其余均为联合用药,二联、三联、四联及以上用药分别为 7 例(18.4%)、13 例(34.2%)、14 例(36.8%)。合并用药 3 种及以上为主要因素(A 类),合并用药 2 种为次要因素(B 类),单一用药为一般因素(C 类)。

表 2 注射用万古霉素 ADR 发生时间

ADR 发生时间	例数	构成比/%	累计构成比/%	因素类别
0 ~ 60 min	19	50.0	50.0	A
>7 d	8	21.1	71.1	A
>1 d ~ 7 d	5	13.2	84.3	B
>1 h ~ 24 h	4	10.5	94.8	C
不详	2	5.3	100	C

表 3 注射用万古霉素 ADR 累及器官/系统及临床表现

累及器官/系统	临床表现	例次	构成比/%	累计构成比/%	因素类别
全身(过敏反应)	瘙痒、红疹、斑丘疹、荨麻疹、风团、面色潮红	31	64.6	64.6	A
皮肤及其附件	脱皮、皮炎	5	10.4	75.0	A
神经系统	头晕、听力下降	4	8.3	83.3	B
消化系统	呕吐、腹痛	3	6.3	89.6	B
肾脏	肌酐水平上升	2	4.2	93.8	C
肝脏	转氨酶水平上升	1	2.1	95.9	C
血液系统	粒细胞减少	1	2.1	97.9	C
其他	发热	1	2.1	100	C

3 讨论

本研究主要采用 Pareto 最优法分析我院 2009-2015 年上报国家药品 ADR 监测系统的 38 例万古霉素 ADR 报告,总结儿童发生万古霉素 ADR 的一般特点与规律,为合理用药提供参考。

本研究显示,儿童万古霉素 ADR 发生时间呈阶段性分布,有 2 个高发时段:一个高峰时段为用药 0 ~ 60 min(输液过程中),ADR 主要表现为皮疹、潮红、瘙痒等症状。说明书提示,快速推注或短时间内静脉滴注万古霉素可使组胺释放,出现红人综合征、低血压等 ADR,甚至可以引起死亡。本次调查中,虽然所有患儿用药方式均规范,按说明书每天 40 mg/kg,分 2 ~ 4 次静脉滴注,每次滴注时间在 60 min 以上,但是仍有部分患儿出现头面躯干的皮肤潮红、瘙痒,且这些反应多出现在患儿的输注过程中,可见部分患儿对万古霉素较为敏感,即使严格控制输液浓度和滴速,仍不能避免 ADR 的发生。提示临床医护人员在患儿首次输注万古霉素时应注意控制浓度和滴速,加强巡视,观察和询问患儿是否出现不适症状。另一高峰时段为用药 7 d 后,可能与迟发的过敏反应有关,迟发的过敏反应主要表现为皮疹和瘙痒。另外,长疗程、高浓度是导致肾毒性的危险因素,当万古霉素谷浓度 ≥ 15 mg/L 时,疗效并未显著增加而肾毒性显著增加^[3,4]。如在本调查中就有 1 例严重 ADR 于用药 15 d 出现肾损害,提示对于用药疗程长的患儿,应定

2.5 ADR 累及器官/系统及临床表现

结果见表 3。注射用万古霉素所致的 ADR 涉及过敏反应、皮肤及附件为主要因素(A 类),涉及神经系统、消化系统为次要因素(B 类),涉及肝肾、血液系统及其他为一般因素(C 类)。由于部分患儿 ADR 累及多个器官/系统,因而统计总例次为 48 例次。

期监测肾功能,必要时进行血药浓度监测。此外,用药期间还需定期监测血常规及肝功能,可每 3 ~ 5 d 复测 1 次,以便及时发现 ADR,及时对症处理。

本次调查表明,1 个月 ~ 2 岁是儿童发生万古霉素 ADR 的高发年龄段(79.0%),可能与该年龄段儿童器官/系统功能尚未成熟,对药物的代谢与耐受能力低,更易出现 ADR 有关。因此,该年龄段儿童用药时应引起临床注意,加强观察。调查还表明,联合用药 ADR 发生的可能性增大,应尽量减少注射用万古霉素与其他药物联用。

总之,万古霉素对于过敏体质患儿应慎用,对长疗程用药的患儿应定期检查肝功能、肾功能及血常规等,必要时监测其血药浓度;另外,输液时应严格掌握万古霉素的浓度和速度,以尽可能避免儿童发生万古霉素 ADR。

参考文献:

- [1] 闫正华,董亚琳,董海燕,等.警惕万古霉素的不良反应[J].中国医院药学杂志,2001,21(9):553.
- [2] 张艳玲,彭敏,席文胜.支气管哮喘急性发作诱因的帕累托分析[J].中华中医药学刊,2007,25(11):2309-2311.
- [3] 刘治军,胡欣.万古霉素治疗药物监测和临床应用相关指南解读[J].药品评价,2011,8(8):18-23.
- [4] 蒙龙,方芸,丁选胜,等.低谷浓度和高谷浓度万古霉素疗效与安全性比较[J].药学与临床研究,2013,21(1):74-77.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2016-01-23 修回日期:2016-04-11)

重 要 启 事

《儿科药理学杂志》从 2017 年起将使用新的稿件处理系统,采用新的投稿网址: <http://ekyxzz.com.cn>,旧版稿

件处理系统可以通过新的稿件处理系统中的旧版入口进入。

《儿科药理学杂志》编辑部