

- 民卫生出版社, 2011.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知, 化学药和生物制品卷[S]. 2010 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2015 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1-184.
- [8] 张燕玲, 张喜民, 冯焕村. 某院 2015 年抗菌药物使用情况分析及合理用药评价[J]. 中国医药导报, 2016, 13(29): 115-118.
- [9] 孙科. 药师在抗菌药物处方点评中的作用[J]. 中国医药导报, 2017, 15(1): 291.
- [10] 佟岩, 金彦, 唐淑含. 我院抗菌药物处方及医嘱点评结果分析[J]. 儿科药科学杂志, 2015, 21(3): 40-43.
- [11] 董凤琪, 冯玉军, 马娜, 等. 2012 年我院儿科门急诊处方分析[J]. 儿科药科学杂志, 2014, 20(6): 49-50.
- [12] 田宏彦, 李海萍. 我院妇儿药房儿科全样本处方点评分析[J]. 中国药业, 2016, 25(8): 85-87.
- [13] 张晓丽, 侯旭敏, 潘雁. 制度+科技管理模式下的合理用药效果评价[J]. 中国医院, 2016, 20(10): 56-58.
- [14] 王敏, 黄光英, 钱青. 医院门诊处方点评及统计分析[J]. 中国医药, 2015, 10(5): 707-710.
- [15] 彭骞, 蒋志平, 何莉梅, 等. 我院 2015 年 7-12 月和 2016 年 1-6 月门诊处方点评结果比较分析[J]. 儿科药科学杂志, 2017, 23(4): 39-42.
- (编辑:王乐乐)
- (收稿日期:2017-06-10 修回日期:2017-11-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.08.013

• 论著 •

## 某儿童医院 2014-2016 年 414 例儿童药品不良反应报告分析

李燕, 陈海燕, 刘强 (郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院, 河南郑州 450000)

**[摘要]** 目的:了解近几年某儿童医院儿童药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为药品的合理、安全使用及减少不良反应提供依据和参考。方法:采用回顾性分析的方法,收集 2014-2016 年某儿童专科医院的 ADR 报告共 414 份。对患儿的性别、年龄、可疑的药物、给药途径、剂型、累及系统/器官、关联性评价及转归等情况进行统计分析。结果:414 例儿童 ADR 中,男女比例 2:1,年龄(3.09±0.11)岁,1~3 岁幼儿发生 ADR 最多(57.49%),4~7 岁次之(31.88%),<1 岁的婴儿 ADR 发生率远低于以上两个年龄段的儿童(6.76%);给药途径以静脉滴注为主(95.41%),共涉及药物类别 12 类,其中引起 ADR 排名前 3 位的药物类别分别是抗菌药物(46.16%)、中成药(30.77%)、抗病毒药(15.38%);414 例 ADR 共累及多个系统/器官共计 488 例次,最常见的临床表现是皮肤及其附件损害共 400 例次(81.97%),其次为全身性损害和心血管系统一般损害各 19 例次(3.89%),胃肠道系统损害 16 例次(3.28%)居第 4 位。结论:应针对儿童用药风险多加防范,采取多种措施促进儿童合理、安全用药,尽量减少和避免 ADR 的发生。

**[关键词]** 儿童;药品不良反应;分析

**[中图分类号]** R969.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1672-108X(2018)08-0039-04

### Four Hundreds and Fourteen Adverse Drug Reactions Reports from a Children's Hospital during 2014-2016

Li Yan, Chen Haiyan, Liu Qiang (*Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Zhengzhou 450000, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the characteristics and regularities of adverse drug reactions (ADR) in a children's hospital in recent years, so as to provide basis and reference for rational and safety medication and reduction of ADR. **Methods:** Retrospective method was adopted, totally 414 ADR reports were collected from a children's hospital during 2014 to 2016. Statistical analysis was conducted on children's gender, age, suspicious drugs, route of administration, dosage form, systems and organs involved in ADR, relevance evaluation and prognosis. **Results:** Among the 414 ADR reports, the gender ratio of male to female was 2:1, the age was (3.09±0.11) years old. The incidence of ADR was the highest in children of 1 to 3 years old (57.49%), the age group of 4 to 7 years was lower (31.88%), the incidence of neonate group was much lower than those of the other two groups (6.76%). Intravenous drip administration was the main route (95.41%), involving 12 categories of drugs, among them, the top 3 drug categories that caused ADR were respectively antibiotics (46.16%), Chinese patent medicine (30.77%) and antiviral drugs (15.38%). Four hundreds and fourteen cases of ADR involved multiple systems and organs, totally 488 frequencies; the clinical manifestations were mainly performed as skin and its accessories damage (400 frequencies, 81.97%), followed by systemic damage and cardiovascular system generally damage (19 frequencies, 3.89%, respectively); and gastrointestinal system damage (16 frequencies, 3.28%) dominated the forth place. **Conclusion:** More precautions should be taken against children's medication risks, and various measures should be taken to promote children's rational and safe medication, so as to minimize and avoid the occurrence of ADR.

**[Keywords]** children; adverse drug reactions; analysis

作者简介:李燕(1987.02-),女,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 258104758@qq.com。

通讯作者:陈海燕(1968.04-),女,大学本科,副主任药师,主要从事药事管理、临床药学工作,E-mail: Hychen006@sina.com。

用药安全是临床治疗活动中最重要的议题,近几年,儿童用药问题受到越来越多的关注,儿童药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测的重要性也越来越凸显。2017 年 3 月 WHO 提出了“Medication Without Harm”的口号<sup>[1]</sup>,更是显示出儿童用药安全是世界医疗安全的重要部分。笔者回顾性分析某儿童专科医院 2014–2016 年 3 年的 ADR 报告,旨在为儿童安全用药提供参考,为当前药物再评价、缓解儿童用药安全难题提供数据参考。

## 1 资料和方法

采用回顾性分析方法,基于我院 ADR 上报系统,调取 2014–2016 年所有 ADR 报告共 414 例,分别对患儿年龄、性别、给药途径、药品剂型、引起 ADR 药品种类、ADR 累及的系统/器官及主要临床表现、关联性评价及转归等运用 Excel 软件进行数据汇总和分析。

### 1.1 ADR 判定标准

参照《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[2]</sup>和美国卫生及公共卫生服务部《常见不良反应事件评价标准》<sup>[3]</sup>进行判断。药品不良反应严重程度分为轻度、中度、严重。新的药品不良反应是指药品说明书中未载明的不良反应,说明书中已有描述,但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的,按照新的药品不良反应处理。

### 1.2 药物和不良反应分类方法

按照《新编药理学》(第 17 版)<sup>[4]</sup>和《中国医师药师临床用药指南》<sup>[5]</sup>综合考虑后对 ADR 报告中所涉及的药物进行分类。ADR 名称按照《WHO 药品不良反应术语集》<sup>[6]</sup>进行整理,并对其累及的系统/器官进行分类。对于同一报告累及多个系统/器官并涉及多个临床表现的分别计算例次。

### 1.3 关联性评价<sup>[7]</sup>

采用综合分析推理的方法对不良反应进行关联性评价。根据药品和不良事件的关联程度,即时间顺序是否合理、是否属于已知的不良反应类型、去除该因素情况是否得到改善、再次给药是否再现、该反应有无另外的解释,分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价。

## 2 结果

### 2.1 ADR 报告类型及报告人职业分布

2014–2016 年上报的 414 例儿童 ADR 报告中,新的 ADR 22 例(5.31%),严重的 ADR 11 例(2.66%),新的严重 ADR 2 例(0.48%),一般 ADR 379 例(91.55%)。从报告人的职业分布看,414 例儿童 ADR 报告主体为医师和护士,分别为 92 例(22.22%)和 310 例(74.88%),药师 12 例(2.90%)。见表 1。

### 2.2 患儿情况

414 例儿童 ADR 中,男 276 例(66.67%),女 138 例

(33.33%),男女比例为 2:1。患儿年龄最大为 14 岁,最小为 1 个月,年龄(3.09±0.11)岁。见表 2。

表 1 ADR 上报人员及 ADR 严重程度分布

| 职业 | 一般 ADR |       | 新的及严重 ADR |       | 合计  |       |
|----|--------|-------|-----------|-------|-----|-------|
|    | 例数     | 构成比/% | 例数        | 构成比/% | 例数  | 构成比/% |
| 医师 | 83     | 20.05 | 9         | 2.17  | 92  | 22.22 |
| 护士 | 284    | 68.60 | 26        | 6.28  | 310 | 74.88 |
| 药师 | 12     | 2.90  | 0         | 0.00  | 12  | 2.90  |
| 合计 | 379    | 91.55 | 35        | 8.45  | 414 | 100   |

表 2 发生 ADR 的年龄分布

| 年龄段    | 男   |       | 女   |       | 合计  |       |
|--------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
|        | 例数  | 构成比/% | 例数  | 构成比/% | 例数  | 构成比/% |
| <1 岁   | 15  | 3.62  | 13  | 3.14  | 28  | 6.76  |
| 1~3 岁  | 163 | 39.37 | 75  | 18.12 | 238 | 57.49 |
| 4~7 岁  | 87  | 21.01 | 45  | 10.87 | 132 | 31.88 |
| 8~14 岁 | 11  | 2.66  | 5   | 1.21  | 16  | 3.86  |
| 合计     | 276 | 66.67 | 138 | 33.33 | 414 | 100   |

### 2.3 ADR 涉及的给药途径和药品剂型

414 例儿童 ADR 报告中共涉及 7 种给药途径,包括静脉滴注 395 例(95.41%),口服 8 例(1.93%),输液泵给药 4 例(0.97%),静脉注射 2 例(0.48%),肌肉注射 2 例(0.48%),吸入给药 2 例(0.48%),外用 1 例(0.24%)。

414 例 ADR 报告中共涉及 10 个药品剂型,依次为粉针剂 294 例(71.01%),注射液 108 例(26.09%),片剂 3 例(0.72%),混悬剂 2 例(0.48%),合剂 2 例(0.48%),透皮贴剂、滴剂、口服溶液、雾化溶液、喷雾剂各 1 例(均为 0.24%)。

### 2.4 ADR 涉及的药物类别

报告中共涉及药物类别 12 种,其中引起 ADR 前 3 位的药物类别分别为抗菌药物(57.97%)、中成药(20.77%)、抗病毒类药物(10.87%);引起严重 ADR 前 3 位的药物类别依次是抗感染药物(46.16%)、中成药(30.77%)、抗病毒类药物(15.38%)。见表 3。

表 3 ADR 涉及药物类别分布

| 药物类别          | ADR 例数 | 构成比/% | 严重 ADR 例数 | 构成比/% |
|---------------|--------|-------|-----------|-------|
| 抗菌药物          | 240    | 57.97 | 6         | 46.15 |
| 中成药           | 86     | 20.77 | 4         | 30.77 |
| 抗病毒类药物        | 45     | 10.87 | 2         | 15.38 |
| 电解质、酸碱平衡及营养药物 | 14     | 3.38  | 0         | 0     |
| 呼吸系统药物        | 7      | 1.69  | 0         | 0     |
| 神经系统药物        | 6      | 1.45  | 0         | 0     |
| 糖皮质激素类药物      | 5      | 1.21  | 0         | 0     |
| 消化系统药物        | 3      | 0.72  | 0         | 0     |
| 心血管系统药物       | 3      | 0.72  | 1         | 7.69  |
| 解热镇痛抗炎药       | 2      | 0.48  | 0         | 0     |
| 生物制品          | 2      | 0.48  | 0         | 0     |
| 抗肿瘤药物         | 1      | 0.24  | 0         | 0     |
| 合计            | 414    | 100   | 13        | 100   |

### 2.5 ADR 累及的系统/器官及主要临床表现

ADR 累及多个系统/器官,共计 488 例次,见表 4。

其中最常见的是皮肤及其附件损害 400 例次(81.97%),主要的不良反应表现为皮疹、瘙痒、斑丘疹、水肿和荨麻疹等;其次为全身性损害和心血管系统一般损害,各为 19 例次(3.89%),主要的不良反应包括高热、发热、寒战、发绀、潮红、胸闷等;胃肠系统损害 16 例次(3.28%)位居第 4 位,其主要的不良反应为腹泻、腹痛、呕吐等。

### 2.6 关联性评价及转归

依据 ADR 关联性评价标准,414 例儿童 ADR 关联性评价为可能 357 例(86.23%),很可能 40 例(9.66%),肯定 11 例(2.66%),可能无关 5 例(1.21%),无法评价 1 例

(0.24%)。转归情况:治愈 66 例(15.94%),好转 343 例(82.85%),未好转 5 例(1.21%)。

### 2.7 严重 ADR 的用药情况及转归

严重 ADR 共计 13 例(3.14%),见表 5。严重 ADR 报告中,男 8 例(61.54%),女 5 例(38.46%),男女比例 1.6:1。主要涉及的药品分类为抗感染药物(6 例,46.15%)、中成药(4 例,30.77%)、抗病毒药物(2 例,15.38%)、心血管系统药物(1 例,7.69%)。13 例儿童严重 ADR 报告关联性评价:可能 10 例(76.92%),很可能 2 例(15.38%),可能无关 1 例(7.69%)。转归情况:好转 13 例(100%)。

表 4 488 例次 ADR 累及系统/器官及主要临床表现

| 累及系统/器官    | 主要临床表现(例次)                                                     | 例次  | 构成比/% |
|------------|----------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 皮肤及其附件     | 皮疹(352),瘙痒(31),斑丘疹(10),水肿(2),荨麻疹(1),水疱(1),皮肤变色(1),红肿(1),红斑疹(1) | 400 | 81.97 |
| 全身性        | 高热(7),发热(5),寒颤(4),过敏性休克(3)                                     | 19  | 3.89  |
| 心血管系统      | 发绀(8),潮红(5),胸闷(2),心动过速(2),水肿(2)                                | 19  | 3.89  |
| 胃肠系统       | 腹泻(7),腹痛(6),呕吐(3)                                              | 16  | 3.28  |
| 呼吸系统       | 咳嗽(4),喘息(3),呼吸困难(2),呼吸急促(2),咳嗽加重(1),干咳(1)                      | 13  | 2.66  |
| 中枢及外周神经系统  | 烦躁(5),精神障碍(2),震颤(1),头痛(1),精神异常(1)                              | 10  | 2.05  |
| 视觉、听觉和前庭功能 | 眶周水肿(4),眼睑水肿(1)                                                | 5   | 1.02  |
| 肌肉及骨骼系统    | 关节僵硬(1),肌肉震颤(1),关节痛(1)                                         | 3   | 0.61  |
| 血液系统       | 粒细胞减少(1)                                                       | 1   | 0.20  |
| 肝胆系统       | 肝功能异常(1)                                                       | 1   | 0.20  |
| 其他         | 声音嘶哑(1)                                                        | 1   | 0.20  |

表 5 严重 ADR 涉及的药物类别及例次

| 药物类别    | 药物名称          | 不良反应            | 例次 | 关联性评价        |
|---------|---------------|-----------------|----|--------------|
| 抗感染药物   | 注射用头孢唑肟钠/舒巴坦钠 | 高热、发绀           | 1  | 可能           |
|         | 注射用头孢西丁钠      | 寒颤、高热、呕吐        | 1  | 可能           |
|         | 注射用头孢他啶       | 皮疹(严重)、红肿       | 2  | 1 例很可能,1 例可能 |
|         | 注射用盐酸万古霉素     | 过敏性休克           | 1  | 可能           |
|         | 注射用头孢硫脒       | 高热、皮疹           | 1  | 很可能          |
| 中成药     | 热毒宁注射液        | 过敏性休克           | 2  | 可能           |
|         | 血必净注射液        | 过敏性休克           | 1  | 可能           |
|         | 血必净注射液        | 高热、皮疹           | 1  | 可能           |
| 抗病毒药物   | 注射用单磷酸阿糖腺苷    | 寒颤、发热加重         | 2  | 可能           |
| 心血管系统药物 | 注射用磷酸肌酸钠      | 高热、寒颤、呼吸困难、心动过速 | 1  | 可能无关         |

## 3 讨论

### 3.1 ADR 报告类型及报告人职业分布

414 例儿童 ADR 报告中,一般的 ADR 379 例(91.55%),新的和严重的 ADR 35 例(8.45%)。报告主体多为医师与护师,药师次之,可能是因为医护人员,尤其是护理人员直接接触患儿更为密切,更容易发现患儿的 ADR 发生情况,上报例数更多。

而医师上报较少,据作者实际的 ADR 收集经验,即与日常工作繁忙、对 ADR 认知度较少有关,这与李莉霞等<sup>[8]</sup>的调查结果相似。药师在目前尚不能足够深入临床的情况下,只能从日常处方审核、患者用药教育、提供合理用药咨询等方面收集不良反应,在发现 ADR 方面有滞后性,上报例数还较少。但随着临床药师工作的不断推进,这一现象有望得到极大改善,药学人员也将是

上报不良反应的一个重要力量。

### 3.2 患儿性别及年龄对 ADR 的影响

414 例 ADR 报告中,男女比例 2:1,涉及各个年龄段,以 1~3 岁发生的最多,达到 238 例(57.49%),与谢婷婷等<sup>[9]</sup>报道相似。这一结果除了与儿童本身器官生理功能尚未成熟、免疫功能低下等相关外,还可能与儿童用药中广泛存在的超说明书用药有关<sup>[10]</sup>。据张伶俐等<sup>[11-12]</sup>调查显示,全球儿童超说明书用药普遍存在,其中无儿童用药信息的超说明书用药最常见,在各个年龄段中,除青少年之外,超说明书用药发生率多在 20%~70%。

### 3.3 引起 ADR 的给药途径和药品剂型

引起 ADR 的药品剂型主要有注射液(108 例,26.09%)和粉针剂(294 例,71.01%),二者合计比率高达 97.10%。与此同时,静脉滴注给药导致的 ADR 发生

率也达 95.41%。出现这种现象的原因一方面是由于静脉给药在目前儿童药物治疗中所占比例较大;另一方面,静脉制剂本身 pH 值略有波动、安瓿破碎时的微粒等都是 ADR 发生的可能诱因。为了避免 ADR 的发生,临床应该综合考虑儿童自身特点、药物剂型特点、给药方式等因素,深思熟虑之后再拟定最终的给药方案,在这个过程中,临床药师也应该发挥好自身的作用,协助方案的最终拟定和执行。

### 3.4 ADR 涉及的药物类别

本研究中抗菌药物、中成药、抗病毒药三类药物引起的 ADR 合计达到了 89.61%,其中以抗菌药物为最多(57.97%),这与儿童疾病多为感染性疾病是密切相关的,抗菌药物的使用频率与 ADR 的发生率呈正相关。现在使用的中成药是结合我国传统医学和新型药物技术的产物,但中成药成份复杂,品质受产地及生产工艺影响较大等过敏反应发生率仍较高<sup>[13]</sup>,在以后的使用中仍然需要对于使用目的、溶媒等加以重视。另外,在本研究中,抗病毒药物所引起的 ADR 占比为 10.87%,在严重 ADR 中占比为 15.38%。儿童由于自身免疫系统不完善的缘故是病毒感染的高发人群,患病频率<3 岁患儿为最,3~5 岁次之,随年龄增加慢慢减少<sup>[14]</sup>。常用的抗病毒药物多有肝肾毒性,在儿童中使用频率提高之后,相应的 ADR 发生率随之攀升。因为常见的呼吸道感染多为自限性,临床医师应慎重考虑用药的副作用,临床药师也应当对这一类患者加强用药监护,出现损害及时给予帮助。

### 3.5 ADR 累及的系统/器官及临床表现

本研究发生 ADR 共计 488 例次,最常见的是皮肤及其附件损害,为 400 例次(81.97%),主要的不良反应表现为皮疹、瘙痒、斑丘疹、水肿、荨麻疹等。其次为全身性损害 19 例次(3.89%),主要的临床表现包括高热、发热、寒颤、过敏性休克等。心血管系统一般损害 19 例次(3.89%),其主要的不良反应表现为发绀、潮红、胸闷、心动过速等。这些 ADR 均易于发现,所以报告数较多。而肝功能异常、粒细胞减少等报告数很少,如 1 例 1 月龄的患儿在使用头孢哌酮/舒巴坦后发生了中性粒细胞减少;1 例患儿在使用丙戊酸钠口服溶液后发生了肝功的改变,肝酶升高;1 例 4 岁患儿在使用热毒宁后出现了高热、震颤、紫绀和精神障碍;1 例 3 岁患儿在使用硫酸特布他林雾化后出现了手和下颌的肌肉震颤。这些不良反应报告多与说明书一致,少量为说明书尚未收录的非严重类型不良反应报告。而这类报告较少可能因为一方面引起这些现象的原因较多,上报时不易与疾病本身

导致的所区分,另一方面与门诊病人做肝肾功能检查较少也有关。但为了提高上报比例,医护人员还是应当秉承“可疑即报”的原则,便于大量收集数据对下一步不良反应的分析。

儿童是特殊用药人群,临床医师、护师和药师都应当对儿童用药给予密切的关注,发现不良反应应当及时上报,以便从宏观上调控用药安全,保障儿童的生命健康。

### 参考文献:

- [1] 世界卫生组织. Medication Without Harm. WHO Global Patient Safety Challenge [EB/OL]. <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>.
- [2] 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[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.
- [3] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第 17 版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 34-134.
- [5] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 重庆:重庆出版社, 2009.
- [6] 国家药品不良反应监测中心. WHO 药品不良反应术语集[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2003.
- [7] 国家食品药品监督管理局令 81 号. 药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.
- [8] 李莉霞,陆晓彤,刘海涛,等. 影响医务人员上报儿童药物不良反应的相关因素调查[J]. 中国临床药理学杂志, 2010(4): 212-216.
- [9] 谢婷婷,郭代红,赵粟裕,等. 2009-2014 年军队医院 5 099 例儿童药品不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2015, 12(6): 360-364.
- [10] 李慧,叶小飞,郭晓晶,等. 儿童未经许可和超过说明书用药现状分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(9): 523-527.
- [11] 张伶俐,李幼平,梁毅,等. 全球住院儿童超说明书用药现状的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(12): 176-187.
- [12] 张伶俐,李幼平,梁毅,等. 全球门诊儿童超说明书用药现状的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(3): 305-313.
- [13] 王淑斌,隋芯,黄蕊,等. 中成药不良反应的文献计量分析[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(6): 362-365.
- [14] 董宗祈. 从病毒学基础谈儿童病毒感染性疾病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 30(10): 721-725.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-06-23 修回日期:2017-08-09)

《儿科药理学杂志》投稿网址: <http://www.ekyxxz.com.cn>.