

- [10] 程平瑞,董静毅,黄雁,等.布托啡诺配伍曲马多用于腰椎手术后静脉自控镇痛的可行性[J].中国临床实用医学,2007,1(4):44-45.
- [11] 李鹏,陈富超,方宝霞,等.硫酸镁与酒石酸布托啡诺在0.9%氯化钠注射液中的配伍稳定性[J].医药导报,2013,32(3):392-394.
- [12] 方宝霞,朱军,陈富超,等.酒石酸布托啡诺与氯诺昔康在静脉镇痛泵中的配伍稳定性研究[J].中南药学,2013,11(10):732-735.
- [13] 陈富超,方宝霞,李鹏,等.酒石酸布托啡诺注射液在氯化钠注射液中的稳定性考察[J].中国药师,2012,15(11):1618-1620.
- [14] 王坚,方宝霞,陈富超,等.盐酸曲马多注射液与甲磺酸罗哌卡因注射液配伍的稳定性考察[J].中南药学,2013,11(8):580-582.
- [15] 于琳,陈富超,李鹏,等.盐酸曲马多注射液与氟哌利多注射液配伍的稳定性研究[J].中国药师,2013,16(8):1177-1179.
- [16] 张滔,方宝霞,陈富超,等.盐酸曲马多注射液与盐酸布比卡因注射液在镇痛泵中的稳定性研究[J].中国医药,2013,8(7):1011-1012.
- [17] 阮斌,方宝霞,彭林,等.盐酸曲马多与盐酸甲氧氯普胺在静脉镇痛泵中的稳定性考察[J].儿科药学杂志,2014,20(3):35-38.
- [18] 方宝霞,陈富超,李春雷,等.盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼在氯化钠注射液中的稳定性研究[J].药学实践杂志,2014,32(5):348-351.
- [19] 方宝霞,陈富超,时晓亚,等.盐酸曲马多注射液与注射用氯诺昔康在0.9%氯化钠注射液中稳定性考察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(33):3723-3725.
- [20] 方宝霞,陈富超,杨兴明,等.布托啡诺、盐酸曲马多及氟哌利多注射剂在0.9%氯化钠注射液中配伍的稳定性研究[J].儿科药学杂志,2015,21(10):40-43.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-06-28 修回日期:2017-12-04)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.09.011

· 论 著 ·

307 例头孢菌素致 16 岁以下儿童不良反应文献分析

范铭(上海市闵行区中心医院,上海 201199)

[摘要] 目的:了解头孢菌素致 16 岁以下儿童不良反应(ADR)的情况,探究其发生规律。方法:检索《万方数据》中有关头孢菌素引起 ADR 的文献资料(1998-2016),筛选收集 16 岁以下儿童 ADR 的案例报告,按年龄、性别、给药途径、原患疾病、ADR 发生时间及表现进行统计分析。结果:引起 ADR 的头孢菌素共有 26 种,居前三位的品种为头孢曲松(23.78%)、头孢拉定(17.92%)、头孢噻肟(14.01%)。ADR 在 3~6 岁的儿童中发生较多;多表现为全身性损害(31.92%)、血液系统损害(28.01%)、皮肤及其附件损害(12.05%);过敏性休克(26.06%)、血尿(19.54%)是主要的临床表现;发生时间主要为用药后 30 min 内(36.81%)。过敏性休克多发于用药后 10 min 内(62.50%)。引起过敏性休克的主要药物是头孢曲松(23.75%)和头孢噻肟(22.50%)。引起血尿的主要药物是头孢拉定(80.00%)。307 例病例中有 12 例(3.91%)死亡。结论:临床应重视头孢菌素在儿童中引起的 ADR,警惕其严重 ADR(如过敏性休克、溶血)的发生,以确保用药安全。

[关键词] 头孢菌素;药物不良反应;青少年;儿童;文献分析

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0032-04

Literature Analysis of 307 Cases of Cephalosporin-Induced Adverse Drug Reactions in Children under 16 Years Old

Fan Ming (Central Hospital of Shanghai Minhang District, Shanghai 201199, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the situation of cephalosporin-induced adverse drug reactions (ADR) in children under 16 years old, and to probe into the occurrence regularities. **Methods:** Literature related to cephalosporin-induced ADR in Wanfang database (from 1998 to 2016) were retrieved, and the case reports of ADR in children under 16 years old were screened and collected. Statistical analysis was conducted on age, gender, route of administration, original disease, occurrence time and performance of ADR. **Results:** There were 26 types of cephalosporins-induced ADR, and the top three varieties were respectively ceftriaxone (23.78%), cefradine (17.92%) and cefotaxime (14.01%). ADR occurred more frequently in children aged 3 to 6 years, mainly performed as systemic damage (31.92%), blood system damage (28.01%) and skin and attachment damage (12.05%); anaphylactic shock (26.06%) and hematuria (19.54%) were the main clinical manifestations. The occurrence time was mainly within 30 min after administration (36.81%). Anaphylactic shock mostly occurred within 10 minutes after administration (62.50%). Anaphylactic shock was mainly induced by ceftriaxone (23.75%) and cefotaxime (22.50%). Hematuria was mainly induced by cefradine (80.00%). And 12 cases (3.91%) died. **Conclusion:** Clinical attention should be paid to cephalosporins-induced ADR in children, and the occurrence of severe ADR (such as anaphylactic shock, hemolysis) should be guarded to ensure the safety of medication.

[Keywords] cephalosporins; adverse drug reactions; adolescents; children; literature analysis

作者简介:范铭(1975.10-),男,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:ming787@126.com。

头孢菌素属于 β -内酰胺类抗菌药物,其抗菌机制为通过与细菌内膜上青霉素结合蛋白结合,抑制细菌细胞壁的合成,从而起到杀菌作用。由于头孢菌素具有抗菌谱较广、毒性低、可耐青霉素酶、品种多等特点,在全球范围内应用广泛,其销售额约占抗感染药销售总额的 40%^[1]。头孢菌素所导致的不良反应(ADR)也就随之不断出现,尤其是引起 16 岁以下青少年 ADR 的情况较多。有调查^[2]显示,在头孢菌素致 ADR 的病例中, ≤ 10 岁的青少年儿童位居各年龄组首位(16.08%)。现将其所致 16 岁以下青少年儿童 ADR 的文献资料进行统计与分析,以供临床用药参考与借鉴。

1 资料来源

以头孢为题名、关键词的主要检索词,不良反应为辅助检索词,检索《万方数据》(1998–2016)中有关头孢菌素引起青少年 ADR 的文献资料。

纳入标准:(1)病例报道;(2)相关信息资料完整,无严重缺陷;(3)ADR 因果关系评价为(很)可能或肯定;(4)年龄 ≤ 16 岁的青少年儿童。排除标准:(1)非病例报道;(2)重复报道;(3)药物配伍不当;(4)超量应用;(5)ADR 因果关系评价为不可能。将所得病例资料输入 Excel 表格,按患儿年龄、性别、给药途径、原患疾病、ADR 发生时间、表现,进行归纳与分析

2 结果

经检索,符合筛选标准的头孢菌素致 16 岁以下青少年儿童 ADR 的文献资料共有 256 篇,包含 307 例病例。共涉及头孢菌素、酶抑制剂复合制剂与头霉素类的 26 个品种。其中,第三代头孢菌素 172 例(56.03%),第一代头孢菌素 86 例(28.01%),第二代头孢菌素 26 例(8.47%),酶抑制剂复合制剂 13 例(4.23%),头霉素类 7 例(2.28%),第四代头孢菌素 3 例(0.98%)。位居前 6 位的抗菌药物为头孢曲松(73 例,23.78%)、头孢拉定(55 例,17.92%)、头孢噻肟(43 例,14.01%)、头孢哌酮

(30 例,9.77%)、头孢唑林(20 例,6.51%)、头孢呋辛(12 例,3.91%)。

2.1 性别与年龄构成情况

男性患儿比例大于女性患儿,以 3~6 岁的患儿所占比例最高。见表 1。

表 1 患儿性别与年龄构成

性别	年龄/例				合计/ [例(%)]
	0~2 岁	3~6 岁	7~12 岁	13~16 岁	
男	44	79	53	25	201(65.47)
女	24	32	37	10	103(33.55)
不详	1	1	0	1	3(0.98)
合计/[例(%)]	69(22.48)	112(36.48)	90(29.32)	36(11.73)	307(100.00)

2.2 原患疾病

原患疾病以呼吸系统疾病为主,居前 4 位的依次为(上)呼吸道感染 86 例(28.01%)、(支气管)肺炎 51 例(16.61%)、(支)气管炎 43 例(14.01%)、扁桃体(腺)炎 35 例(11.40%)。

2.3 给药途径

给药途径中,266 例(86.65%)为静脉滴注(其中 1 例为先肌肉注射,后静脉滴注),22 例(7.17%)为口服(其中 1 例为先静脉滴注,后口服),10 例(3.26%)为肌肉注射,静脉推注与皮下注射各 4 例(1.30%),另有 1 例(0.33%)为静脉注射。

2.4 ADR 发生时间

307 例患儿中,ADR 发生于用药第 1 天的有 180 例(58.63%),其中发生于用药 < 10 min 的患儿 73 例(23.78%),10~30 min 的患儿 40 例(13.03%), > 30 min 的患儿 67 例(21.82%);第 2 天 42 例(13.68%),第 3 天 30 例(9.77%),第 4 天 18 例(5.86%),第 5 天 9 例(2.93%), > 5 d 28 例(9.12%)。

2.5 ADR 构成与临床表现

头孢菌素在青少年中引起的 ADR,主要累及血液、皮肤、神经、肝胆、呼吸、泌尿等各系统。见表 2。

表 2 ADR 累及系统/器官及临床表现

累及系统/器官	例数	构成比/%	临床表现(例数)
全身性	98	31.92	过敏性休克(80)、过敏反应(16)、呼吸心跳骤停(1)、发热(1)
血液系统	86	28.01	血尿(60)、溶血性贫血(12)、紫癜(6)、出血性结膜炎(2)、维生素 K ₁ 缺乏(2)、溶血(2)、出血(1)、瘀斑(1)
皮肤及其附件	37	12.05	(重症)药疹(17)、皮疹(10)、荨麻疹(5)、瘙痒(3)、局部溃疡(1)、皮炎(1)
神经系统	26	8.47	双硫仑样反应(13)、烦躁(4)、惊厥(4)、锥体外系(2)、三叉神经痛(1)、癫痫(1)、腹痛(1)
肝胆系统	18	5.86	胆囊结石(15)、肝损害(2)、胆绞痛(1)
呼吸系统	16	5.21	咳嗽(7)、喉头水肿(6)、肺水肿(1)、哮喘(1)、鼻塞(1)
泌尿系统	10	3.26	肾结石(5)、尿路结石(1)、肾衰竭(1)、尿潴留(1)、尿频(1)、少尿(1)
心血管系统	6	1.96	(血管神经性)水肿(5)、颅内压增高(1)
胃肠系统	3	0.98	(上)消化道出血(2)、腹泻(1)
其他	7	2.28	关节疼痛(2)、多脏器器官功能损害(1)、全血细胞减少(1)、皮肤色素脱失(1)、视觉异常(1)、跛行(1)

2.6 过敏史

307 例患儿中无过敏史者 67 例(21.82%);有过敏史者 13 例(4.23%),其中 8 例对青霉素过敏,含同时对头孢过敏者 1 例;4 例对某种头孢菌素过敏;1 例对解热镇痛药过敏。皮试者共 73 例(23.78%),含 1 例皮试时

死亡者。60 例头孢菌素皮试阴性,其中 1 例青霉素皮试阳性;12 例青霉素皮试阴性。有头孢用药史的为 26 例(8.47%),其中 6 例有青霉素用药史;有青霉素用药史的为 6 例(1.95%)。

2.7 治疗和转归

经停药与对症处理后,174 例患儿(56.68%)于当日缓解或痊愈,95 例(30.94%)于 1 周内痊愈,25 例(8.14%)于 1 个月内痊愈。有 1 例 4 岁男孩因静脉滴注头孢哌酮时,发生药液外漏,经过 14 d 治疗后,发生局部皮肤坏死^[3]。12 例(3.91%)患儿死亡,为 6 男 5 女,1 例性别不详,低于相关报道^[2]的头孢菌素类药物引起 ADR 的致死率(4.76%);死亡病例中静脉滴注用药 9 例,肌肉注射 2 例,皮下注射 1 例;均为过敏性休克,11 例为用药首日发生,1 例于用药后第 2 天发生;11 例于当日死亡,1 例于第 3 天死亡。

2.8 因果关系评价

依据国家药品不良反应监测中心的药品不良反应报告的关联性评价标准,307 例患儿中,“肯定”15 例(4.88%),“很可能”289 例(94.14%),“可能”3 例(0.98%)。

3 讨论

3.1 重点人群与发生时间

本次调查中发生 ADR 的男女比例约为 2:1,3~6 岁的儿童较多;以静脉用药为主;ADR 发生时间以用药首日居多(58.63%),尤其是首次用药后 30 min 内(36.81%),与范铭^[2]报道相似。鉴于此,16 岁以下青少年使用头孢菌素时,静脉滴注给药患儿和 3~6 岁的儿童是重点关注人群,首次用药后 30 min 为重点时段。在用药前,尤其是对于重点人群,应详细询问其既往史、过敏史、用药史;药物选择时,坚持口服优先的原则;用药时,应注意患者用药前后的体征变化,并对静脉用药的滴速予以调节,以预防和发现 ADR 的发生。

3.2 过敏性休克

本次调查中全身性损害的发生率最高,其中过敏性休克(80 例)占 ADR 总数的首位(26.06%),与头孢菌素类药物致 ADR 的主要表现形式^[2-3]相符。以静脉滴注为主(66 例,82.50%)。有 50 例(62.50%)发生于首次用药 10 min 内,其中 10 例为即刻发生。35 例(43.75%)于 30 min 内缓解或痊愈。所涉品种以第三代头孢菌素及其酶抑制剂复合制剂居多(56 例,70.00%),头孢曲松(19 例)、头孢噻肟(18 例)为主,与范铭^[4]报道相符。12 例(15.00%)死亡,值得引起注意的是,4 例肌肉注射患儿中有 3 例死亡。

使用第三代头孢菌素的首次静脉用药患儿是发生过敏性休克的重点关注人群;首次用药的前 10 min 是重点关注时间段;发生过过敏性休克后的前 30 min 是诊治处理的关键时间段。

3.3 血液系统

本研究中血液系统的 ADR 发生率居第 2 位,血尿和溶血性贫血(溶血)是其主要临床表现形式,与范铭^[2]的报道相符。

3.3.1 血尿 血尿(60 例)占 ADR 总数的 19.54%,以静脉滴注为主(91.67%),与王琰等^[5]报道相符。以用药首日居多(32 例,53.33%),多于 3 d 内痊愈。主要涉

及头孢拉定(48 例,80.00%),介于范铭^[2]报道的 77.66%和梁雁等^[6]报道的 82.55%之间。

有调查显示,头孢拉定引起的血尿分别占药物性血尿病例的 93.26%^[7]、儿童药源性血尿病例的 34.75%^[8]。高剂量静脉使用头孢拉定或药液中不溶性微粒较多是引起血尿发生的两个主要相关因素^[9]。较高剂量的头孢拉定可抑制肾小管酶,产生直接细胞毒性,引起近曲小管坏死。静脉给药时,血液中高浓度的头孢拉定流经肾脏时所产生的不溶性颗粒状或结晶性物质,可引起肾脏毛细血管破裂出血。而且,由于青少年儿童组织器官功能尚不完善,其肾小球相对于成年人通透性更高,也就更易受损发生血尿。

3.3.2 溶血 溶血反应为 IgG 和 IgM 参与的细胞毒型变态反应。出现溶血 14 例,占 ADR 总数的 4.56%,主要涉及头孢曲松(4 例)、头孢噻肟(4 例),以静脉滴注为主(92.86%)。用药首日居多(6 例,42.86%),多于 7 d 内好转或痊愈。有调查^[10]显示,在第三代头孢菌素中,头孢曲松更易诱发溶血。头孢菌素(如头孢曲松)引起的溶血性贫血是由药物与自身免疫系统相互作用导致的获得性溶血性贫血,属于免疫复合物型^[10-11],是机体反复受刺激后产生的抗原(药物)-抗体反应。

16 岁以下青少年造血系统功能尚未健全,临床应注意对青少年生理性和药源性贫血的鉴别诊断。在使用头孢菌素时,应注意对血象的监测,尤其是使用第三代头孢菌素的静脉滴注患儿,一旦发生溶血反应,及时停药是关键。对于有溶血性贫血或溶血既往史者,尤其伴头孢菌素过敏史者,应避免使用或在严密观察下使用头孢菌素。

3.4 神经系统

神经系统 ADR 以双硫仑反应居多(50.00%)。双硫仑反应是体内乙醛蓄积所导致的机体生理反应,是由于头孢菌素类抗生素母核存在与双硫仑分子结构类似的可抑制乙醛脱氢酶的甲硫四氮唑活性基团所致。本项调查中,发生双硫仑反应的 13 例,均为静脉滴注用药,8 例发生于用药首日,均于当日即痊愈。主要涉及头孢哌酮(11 例,84.62%),与相关调查^[12]相符。7 例联用氢化可的松,4 例在接触酒精或含酒精的物品后发生,提示在使用头孢菌素前后,尤其是头孢哌酮时,应避免饮酒及接触、联用含乙醇成分的其他药物(物品)。

3.5 肝胆系统

胆囊(假性)结石是本项调查中肝胆系统 ADR 的主要表现形式(83.33%),均为头孢曲松静脉滴注用药所致,多于用药 1 周内(86.67%)发生,2 周内好转或痊愈。有研究^[13]发现,头孢曲松钠所致胆囊结石的主要成分为头孢曲松钙盐,其他成分为胆固醇和胆红素。其发生机制可能为经胆道代谢的头孢曲松,可与胆汁酸中的成分结合形成头孢曲松钠结晶,并与胆固醇结晶、胆红素逐步形成胆囊结石或胆泥。用药后发生快、停药后消失快^[14],是其发生特点。

有研究^[13]指出,相对于成年人,儿童更易出现胆囊

结石。据某项针对头孢曲松致胆结石的调查^[15]显示, 32.5% 的病例为 16 岁以下青少年儿童。本项调查提示, 在使用头孢曲松时, 男性更易发生胆囊(假性)结石, 与相关报道^[13]相符。同时, 需注意患者的体征变化, 特别是肝胆区部位, 必要时结合影像学检查诊断。及时停药是处理胆囊(假性)结石的前提和关键。

3.6 头孢菌素皮试

皮试者共 73 例。在 72 例头孢菌素(青霉素)皮试阴性者中有 4 例死亡, 1 例头孢皮试时死亡。提示头孢菌素皮试时, 最好使用同厂家同批号的产品。这是由于引起速发型过敏反应的真正过敏原是 β -内酰胺类抗生素产品中存在的外源性和内源性的高分子聚合物。同厂家同批号的产品可最大限度地保证皮试结果的准确性。头孢菌素与青霉素之间呈不完全交叉过敏现象, 引起青霉素类抗生素过敏反应的物质基础和共同抗原决定簇是青霉噻唑基, 而头孢菌素类只能形成以 R1 侧链(7 位侧链)为主但又各异的抗原决定簇^[16], 二者的过敏物质基础不同。

4 小结

由于青少年儿童具有体内各系统(包括酶系统)发育不成熟、血浆白蛋白结合能力低等药动学特点, 且多为首次接触头孢菌素, 相对于成年人更易发生 ADR。受本研究所收集的文献资料均为公开报道的文献所限, 据此所得的统计数据与临床使用头孢菌素在青少年儿童中引起 ADR 的实际情况相比, 仍有差异。鉴于此, 临床应重视头孢菌素在青少年儿童中引起的 ADR, 坚持口服优先的原则, 合理选择头孢菌素的皮试品种, 警惕严重 ADR 的发生, 以确保用药安全。

参考文献:

[1] 刘忠, 刘立, 陈冠容. 武汉 25 所医院 2004-2005 年头孢菌素

- 应用分析[J]. 药物流行病学杂志, 2006, 15(5): 289-291.
- [2] 范铭. 头孢菌素类药物不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2): 119-123.
- [3] 林琴. 静脉输注头孢哌酮引起局部坏死 1 例[J]. 儿科药理学杂志, 2003, 9(1): 57.
- [4] 范铭. 头孢菌素致 16 岁以下青少年儿童过敏性休克文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(1): 88-89.
- [5] 王琰, 胡昌勤, 金少鸿. 177 例注射用头孢拉定致儿童血尿不良反应/事件文献分析[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(11): 661-665.
- [6] 梁雁, 李晓枚, 鲁云兰. 345 例 β -内酰胺类抗生素所致肾损害文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2003, 12(4): 198-201.
- [7] 王春婷, 李眉. 头孢拉定引起药物性血尿的分析[J]. 药物警戒, 2005, 2(3): 137-140.
- [8] 佟志清, 张旭. 305 例儿童药源性血尿文献分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(4): 232-233.
- [9] 王琰, 胡昌勤, 金少鸿. 注射用头孢拉定致血尿不良反应的药理学研究[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(2): 79-85.
- [10] 李楚倩, 周陈西, 刘孟娟, 等. 第三代头孢菌素致血液系统不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2012, 21(24): 98-100.
- [11] 闫雪莲, 张翠莲, 李大魁. 头孢曲松所致免疫性溶血性贫血的临床特点及防治[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(6): 420-424.
- [12] 辛栋轶, 辛学俊. 双硫仑反应 810 例文献分析[J]. 医药导报, 2013, 32(7): 969-970.
- [13] 刘婷. 头孢曲松钠致胆结石的不良反应[J]. 药品评价, 2016, 13(17): 20-22.
- [14] 郑国良, 周雁玲, 叶宁. 头孢曲松钠相关尿路假性结石的 CT 表现[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(1): 59-62.
- [15] 彭婕. 头孢曲松钠致胆结石 166 例文献分析[J]. 医药导报, 2011, 30(3): 395-397.
- [16] 林振礼. 头孢菌素皮试的研究[J]. 药学服务与研究, 2004, 4(2): 124-126.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-07-13 修回日期:2017-10-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.09.012

• 论著 •

我院静脉用药集中调配中心信息管理系统的改进及优化实践

郑学海, 邓艾平, 王奕, 敖林辉, 涂杰, 胡正 (华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院药学部, 武汉 430014)

[摘要] 目的:通过对静脉用药集中调配中心(PIVAS)信息系统改进优化,提高 PIVAS 的工作质量和效率。方法:比较 PIVAS 信息系统优化前后(2016 年 8-12 月和 2017 年 4-8 月)系统审核率、不合理医嘱漏审率、排批耗时、打印耗时、贴签耗时、配置扫描耗时,以评价 PIVAS 信息系统改进优化后的效果。结果:PIVAS 信息系统改进及优化后,医嘱审核效率明显提升,不合理医嘱漏审率由 2.26% 降至 0.88%;排批、打印、贴签时间较优化前均有明显缩短;配置扫描耗时由每袋 1 100 ms 降至每袋 10 ms,提高了配置效率。结论:信息管理系统的优化可明显提高 PIVAS 各环节工作效率。

[关键词] 静脉用药集中调配中心;信息系统;改进;优化

[中图分类号] R95

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0035-04

作者简介:郑学海(1986.08-),男,大学本科,主管药师,主要从事静脉用药调配工作,E-mail:498327803@qq.com。

通讯作者:邓艾平(1969.08-),女,大学本科,主任药师,主要从事临床药学及药事管理工作,E-mail:1986818536@qq.com。