

复方地芬诺酯片致儿童不良反应/事件文献分析

黄元^{1*}, 赵普军^{2#}, 任经天³(1.山东省药品不良反应监测中心, 济南 250013; 2.济南军区总医院药剂科, 济南 250031; 3.国家食品药品监督管理局药品评价中心, 北京 100045)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2644-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.19

摘要 目的:探讨复方地芬诺酯片致儿童不良反应/事件(ADR/ADE)发生特点及其相关因素,为临床合理用药提供参考。方法:检索有关复方地芬诺酯片致儿童ADR/ADE的文献,对其中符合条件的文献分别就患儿性别、年龄、服药剂量、用药原因、ADR/ADE发生时间及临床表现、转归情况等信息进行整理和分析。结果:共检索到符合条件的文献106篇,涉及病例1 988例,主要为儿童中毒病例(99.70%);≤6岁的患儿占83.30%;治疗急慢性腹泻剂量使用不当和误服为致ADR/ADE的主要原因;患儿多在0.5~24 h内出现症状;ADR/ADE主要累及中枢神经系统和呼吸系统;有39例患儿死亡,3例患儿留有严重后遗症,其余患儿经治疗后均好转或痊愈;该药的使用可能有明显的城乡差别。结论:复方地芬诺酯片致ADR/ADE与多方面因素相关,应采取修改其说明书、改进其制剂工艺、加强安全用药宣传等措施,更好地保障儿童用药安全。

关键词 复方地芬诺酯片;儿童;不良反应/事件;文献分析;风险管理

Literature Analysis of Pediatric ADR/ADE Induced by Compound Diphenoxylate Tablets

HUANG Yuan¹, ZHAO Pu-jun², REN Jing-tian³(1. Shandong Center for ADR Monitoring, Jinan 250013, China; 2. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, China; 3. Center for Drug Reevaluation, SFDA, Beijing 100045, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the occurrence and related factors of pediatric ADR/ADE induced by Compound diphenoxylate tablets, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: The literatures about pediatric ADR/ADE induced by Compound diphenoxylate tablets were retrieved. The included literatures were summarized and analyzed statistically in respects of gender, age, dosage, medication reasons, occurrence time of ADR/ADE, clinical manifestation, outcomes, etc. RESULTS: 106 literatures were retrieved, involving 1 988 cases. There mainly were pediatric poisoning cases (99.70%); the children ≤6 years old accounted for 83.30%; the main reasons for ADR/ADE were unsuitable dosage for acute chronic diarrhea and misuse; ADR/ADE mostly appeared within 0.5 h to 24 h. The central nervous system and respiratory system were mainly involved in ADR/ADE. There were 39 death cases, and 3 cases had severe sequela. The others were improved or cured after treatment. The application of drugs had significant regional variations. CONCLUSIONS: ADR/ADE induced by Compound diphenoxylate tablets is associated with various factors. It is suggested to amend the description, improve pharmaceutical technology and strengthen the publicity of safe medication so as to ensure the security of pediatric medication.

KEYWORDS Compound diphenoxylate tablets; Children; ADR/ADE; Literature analysis; Risk management

复方地芬诺酯片又名复方苯乙哌啶片、复方止泻宁片,每片含盐酸地芬诺酯2.5 mg、硫酸阿托品0.025 mg,是一种常用止泻药,用于急慢性功能性腹泻及慢性肠炎,属于国家基本药物,在基层医院尤其是在农村地区和经济文化相对落后地区应用广泛。近年来,儿童尤其是婴幼儿使用复方地芬诺酯片致不良反应/事件(ADR/ADE)的情况时有报道。为全面掌握该药在临床使用过程中ADR/ADE的发生特点及相关因素,本研究对国内数据库收录的2000—2013年发表的复方地芬诺酯片致儿童ADR/ADE的文献进行汇总分析,并提出风险管理建议,以为临床合理用药提供参考。

* 副主任药师,硕士。研究方向:药品不良反应监测和药物滥用监测。电话:0531-88592708。E-mail:huangyuan@sdfda.gov.cn

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:合理用药。电话:0531-51666860。E-mail:jnzpj@126.com

1 资料与方法

1.1 资料来源与获取

检索中国生物医学文献数据库获取文献目录,通过中国知网、万方全文数据库获取全文。采用主题词检索方式。检索时限为2000年1月—2013年2月。检索策略:①“复方地芬诺酯”or“复方苯乙哌啶”or“复方止泻宁”;②“儿童”or“小儿”or“婴幼儿”or“幼儿”or“婴儿”or“患儿”;③“中毒”or“不良反应”。以“①and②and③”为检索式进行检索,并查阅所检索文献的参考文献以查漏补缺。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:复方地芬诺酯片致儿童ADR/ADE的病例报道、临床研究资料。排除标准:综述及未确切提及病例数量、ADR/ADE发生情况的文献。

1.3 统计内容及方法

将文献中以下信息进行提取:患者性别、年龄、服药剂量、

用药原因、ADR/ADE 发生时间及临床表现、转归情况、收治 ADR/ADE 病例的医疗卫生机构级别等。并运用 Excel 软件进行汇总和统计。

2 结果

第一次共检出文献 426 篇,其中报道复方地芬诺酯片致儿童 ADR/ADE 的文章 115 篇。通过阅读全文排除一稿多投文献 9 篇,最后纳入 106 篇文献,共涉及病例 1 988 例。

2.1 复方地芬诺酯片致儿童 ADR/ADE 病例总体情况

106 篇文献的 1 988 例病例中,103 篇报告致儿童中毒,涉及病例数为 1 982 例,占 99.70%;1 篇文献报告致小儿肠梗阻,涉及病例数为 4 例,占 0.20%;2 篇文献报告致婴幼儿依赖性,涉及病例数为 2 例,占 0.10%。其中死亡病例 39 例,占 1.96%,均为中毒所致。

2.2 患儿性别和年龄分布情况

2.2.1 性别 除 80 例未说明性别情况外,男性病例 1 159 例(58.30%),女性病例 749 例(37.68%),详见表 1。

表 1 患儿性别分布[例(%)]

Tab 1 Distribution of children's gender[case(%)]

ADR/ADE 类型	男性	女性	不详
中毒	1 154(58.22)	748(37.74)	80(4.04)
肠梗阻	4(100.00)	0(0)	0(0)
依赖性	1(50.00)	1(50.00)	0(0)
合计	1 159(58.30)	749(37.68)	80(4.02)

2.2.2 年龄 结合本研究各文献报道的患儿年龄情况,分为 ≤1 岁、≤2 岁(文献中去除明确 ≤1 岁者后能明确不大于 2 岁者)、≤6 岁(文献中去除明确 ≤1 岁和 ≤2 岁者后能明确不大于 6 岁者)和 >6 岁 4 个年龄段,详见表 2。

表 2 患儿年龄分布[例(%)]

Tab 2 Distribution of children's age[case(%)]

ADR/ADE 类型	≤1 岁	≤2 岁	≤6 岁	>6 岁	不详
中毒	552(27.85)	324(16.35)	775(39.10)	56(2.83)	275(13.87)
肠梗阻	0(0)	3(75.00)	0(0)	1(25.00)	0(0)
依赖性	2(100.00)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
合计	554(27.87)	327(16.45)	775(38.98)	57(2.87)	275(13.83)

由表 2 可见,80% 以上复方地芬诺酯片致 ADR/ADE 发生在 6 岁以下的患儿中,其中 2 岁以下患儿将近 45%。

2.3 患儿服药剂量及用药原因

1 988 例病例中,患儿服用药物从 1/4 片到 90 余片不等。未明确用药原因的有 283 例,占 14.23%;明确用药原因为治疗急慢性腹泻而服用药物者 952 例(其中含按处方服用药物的 178 例,占 18.70%;治疗剂量使用不当者 774 例,占 81.30%),占 47.89%;因误服中毒者达 753 例,占 37.88%,详见表 3。

表 3 患儿用药原因[例(%)]

Tab 3 Reasons for pediatric medication[case(%)]

ADR/ADE 类型	治疗腹泻	误服	用药原因不详
中毒	946(47.73)	753(37.99)	283(14.28)
肠梗阻	4(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
依赖性	2(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
合计	952(47.89)	753(37.88)	283(14.23)

2.4 ADR/ADE 发生时间和累及器官/系统及临床表现

ADR/ADE 发生时间从服用复方地芬诺酯片后 0.5 h 到 1 个月不等,多在 0.5~24 h 内出现临床症状。

复方地芬诺酯片致儿童 ADR/ADE 按照 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现分类统计共 5 211 例次。其中,中枢神经系

统损害排第 1,达 2 051 例次,占 39.36%;其次是呼吸系统损害,达 825 例次,占 15.83%,详见表 4。

表 4 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

Tab 4 ADR/ADE involved in organs or systems and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	合计,例次(%)
中枢及外周神经系统损害	嗜睡(908)、精神差(338)、昏迷(305)、躁动(266)、抽搐(126)、惊厥(90)、脑水肿(10)、依赖性(2)、癫痫(1)、失语(1)、蛛网膜下腔出血(1)、脑疝(1)、右下肢跛行(1)、站立不稳(1)	2 051(39.36)
呼吸系统损害	呼吸抑制(605)、呼吸减慢(191)、呼吸暂停(29)	825(15.83)
视觉损害	暂时失明(3)、瞳孔缩小(490)、瞳孔扩大(70)	563(10.80)
心血管损害	紫绀(262)、潮红(251)、心肌酶谱异常(197)	710(13.62)
全身性损害	发热(236)、多器官功能损害(75)、心跳呼吸骤停(15)	326(6.25)
心率及心律紊乱	心动过速或心率改变(225)	225(4.32)
血液系统损害	白细胞增高(118)、中性粒细胞增高(24)、淋巴细胞增高(10)	152(2.92)
泌尿系统损害	尿滞留(108)、肾功能异常(21)	129(2.47)
代谢和营养障碍	电解质紊乱(118)	118(2.26)
肝胆系统损害	肝功能异常(108)	108(2.07)
胃肠系统损害	肠梗阻(4)	4(0.10)
合计		5 211(100.00)

2.5 ADR/ADE 的转归

39 例患儿死亡,另有 3 例患儿留有严重后遗症,其中 1 例患儿出院后随访 1 年,出现癫痫症状^[1];1 例患儿出院后随访 2 个月,出现右下肢跛行^[2];1 例患儿出院时留有失语、站立不稳等后遗症^[3]。其余患儿经治疗后均好转或痊愈。

2.6 收治 ADR/ADE 病例的医疗卫生机构级别

县级及以下医疗卫生机构共报道 1 090 例 ADR/ADE,占 54.83%,比例高于市级医疗卫生机构报道的 898 例(45.17%),详见表 5。另外,3 篇文献^[4-6]对患儿的来源进行了统计,共涉及 120 例,其中 112 例为农村或外来打工者子女,比例高达 93.33%。

表 5 ADR/ADE 病例所涉及的医疗卫生机构的级别[例(%)]

Tab 5 The levels of medical institutions involved in ADR/ADE[case(%)]

ADR/ADE 类型	市级医疗卫生机构	县级及以下医疗卫生机构
中毒	898(45.31)	1084(54.69)
肠梗阻	0(0)	4(100.00)
依赖性	0(0)	2(100.00)
合计	898(45.17)	1 090(54.83)

3 讨论

3.1 药物的药理特性是致儿童 ADR/ADE 的原因之一

腹泻是小儿常见症状,部分医师和家长习惯用复方地芬诺酯片止泻,但对其毒性及 ADR 缺乏了解。复方地芬诺酯片的主要成分为地芬诺酯和硫酸阿托品。地芬诺酯是哌替啶衍生物,主要作用于肠壁阿片受体,阻滞乙酰胆碱释放,并抑制肠黏膜感受器,从而起收敛及减少肠蠕动的的作用,增强肠的节段性收缩,使回盲瓣及肛门括约肌张力提高,延缓肠内容的推进,有利于肠内容物水分的吸收。硫酸阿托品是 M 胆碱受体拮抗药,能解除平滑肌痉挛,抑制腺体分泌。复方地芬诺酯片中毒可以分为两期:第一期称为阿托品期,以突然发生的不易控制的高热及广泛的皮肤潮红为特征,伴躁动易激惹,反射减弱,瞳孔缩小或无反应,心率增快;第二期为阿片样期,以突

然体温下降、潮红消失开始,主要表现为嗜睡、瞳孔缩小,甚至抽搐、昏迷、呼吸抑制等^[7]。

3.2 儿童的生理特性是致儿童ADR/ADE的原因之一

本研究结果显示,80%以上复方地芬诺酯片的ADR/ADE发生在6岁以下的患儿中,其中2岁以下患儿近45%。年龄越小,发生ADR/ADE风险就越大。儿童独特的生理状态影响着药物在其体内的吸收、分布、代谢及排泄过程^[8]。复方地芬诺酯片致小儿中毒与儿童的生理特点有关,如婴儿血脑屏障功能不完善,药物易通过血脑屏障对中枢神经产生抑制作用^[9],而中枢神经系统毒性是导致患儿死亡的主要原因^[1]。此外,小儿对阿片类药物的代谢较成人慢,且肝功能不成熟,药物在体内的作用时间延长,故婴幼儿对该药特别敏感^[1]。复方地芬诺酯片致小儿肠梗阻,一方面是由于该药有减少肠蠕动、延缓肠内容物推进的作用,使肠内容物不能顺利通过肠道;另一方面也与小儿植物神经对肠道的调节功能尚未发育成熟有关^[10]。

《马丁代尔氏大药典》^[11]认为,儿童对复方地芬诺酯片超剂量的影响(效果)特别敏感,因该药个体差异较大,儿童用药应慎重,通常不推荐用于婴幼儿。国外已将其列为儿科重大危害药物之一^[12]。

3.3 药物的说明书缺少警示信息是致儿童ADR/ADE的原因之一

国内的复方地芬诺酯片说明书对于儿童用药及剂量要求多语焉不详,对于复方地芬诺酯片对儿童用药的风险缺少警示。笔者查找了复方地芬诺酯片国外说明书,其注意事项中对于儿童用药包含以下内容:①复方地芬诺酯不是无害的药物,要严格遵守推荐的给药剂量(特别是儿童用药时);②复方地芬诺酯不推荐2岁以下儿童使用;③该药过量会导致严重的呼吸抑制、昏迷、可能会导致永久性脑损害或死亡,因此要把该药放到儿童够不到的地方或装在防止儿童打开的安全容器内;④儿童用药时要注意观察,因为即使在推荐剂量下也有可能出现阿托品中毒症状,尤其是低龄儿童用药时要特别注意,因为其药物反应的个体差异较大,容易产生地芬诺酯延迟中毒。

3.4 药物的剂型因素是致儿童ADR/ADE的原因之一

目前,国内的复方地芬诺酯片只有片剂剂型,不利于精确掌握给药剂量。而国外的说明书中要求禁止给13岁以下的儿童使用复方地芬诺酯片,3~12岁年龄组的儿童可服用复方地芬诺酯口服液(每5 ml含量相当于1片复方地芬诺酯片)。并且要求儿童服药时只能用塑料滴管来精确掌握复方地芬诺酯的给药剂量。复方地芬诺酯口服液儿童每日最初推荐总剂量是0.3~0.4 mg/kg,每日分4次服用,其推荐日剂量详见表6。

表6 儿童推荐日剂量

Tab 6 Recommended dosage for children

年龄,岁	大约体质量,kg	服用剂量(每日分4次服用),ml
2	11~14	1.5~3.0
3	12~16	2.0~3.0
4	14~20	2.0~4.0
5	16~23	2.5~4.5
6~8	17~32	2.5~5.0
9~12	23~55	3.5~5.0

3.5 药物的误服和不合理使用是致儿童ADR/ADE的原因之一

本研究显示,误服是引起复方地芬诺酯片中毒的重要原因之一,所占比例高达37.88%。究其原因一方面是由于该药

价格低廉,止泻效果明显,为家庭常备药物;二是该药略带甜味,一旦家长对药物保管不善,儿童易将其当糖果误服。

本研究还显示,不合理用药也是复方地芬诺酯片中毒的常见原因。结果表明,复方地芬诺酯片在儿童的使用中十分混乱,明确为治疗急慢性腹泻而服用该药的ADR/ADE病例中,超剂量使用占81.30%。

4 风险管理建议

4.1 建议修改复方地芬诺酯片说明书

应在说明书中增加儿童用药风险的警示,明确复方地芬诺酯禁用于2岁以下儿童,并明确13岁以下儿童禁止使用其片剂。

4.2 增加适合儿童用药的剂型并改进片剂处方避免儿童误用

我国尚未有适合儿童服用的复方地芬诺酯口服液,应尽快生产和上市便于精密确定给药剂量的口服液体剂剂,参照国外药品说明书提供儿童推荐日剂量,并要求儿童用药时严格按照推荐的给药剂量服用,确保儿童用药安全。

此外,复方地芬诺酯片配料处方的辅料中有葡萄糖,该成分为改善制剂口味的矫味剂。建议从儿童用药安全的角度考虑,进一步改善该制剂的工艺,去除辅料中的葡萄糖成分,甚至可以加入使该药略带苦味的矫味剂。该药疗效好、价格低廉,略带苦味的口感不会影响成人的使用;而对于儿童,因其口味的改变,即使家长未妥善保管好药品,也会大大减少儿童误服药品的几率,从而避免因误服带来的安全风险。

4.3 加强安全用药宣传,减少滥用和不合理使用

加强基层医疗卫生机构医务人员的培训,向公众普及该药的安全用药知识,明确儿童腹泻应尽量避免使用复方地芬诺酯片,更不能超剂量、超疗程服用,以防ADR/ADE发生。

参考文献

- [1] 郭林梅,王君霞,周少宏,等.婴幼儿复方地芬诺酯中毒16例临床分析[J].临床误诊误治,2012,25(2):53.
- [2] 周芳,魏广友.复方苯乙哌啶中毒致多系统器官功能损害1例报告[J].中国中西医结合儿科学,2013,5(1):92.
- [3] 王松.复方苯乙哌啶中毒病人的抢救与护理[J].护理研究,2009,23(11B):2962.
- [4] 吴晓波,诸彭伟,吕贞燕.复方苯乙哌啶中毒37例临床分析[J].中国临床实用医学,2009,3(8):111.
- [5] 张书玲.复方苯乙哌啶中毒32例临床分析[J].临床医学,2009,29(1):80.
- [6] 田美莲.婴幼儿复方苯乙哌啶中毒51例[J].儿科药学杂志,2005,11(2):62.
- [7] 冯伟静,徐金鑫.纳洛酮抢救小儿复方苯乙哌啶中毒62例分析[J].中国误诊学杂志,2009,9(31):7700.
- [8] 冯红云,刘翠丽,侯永芳.浅析我国儿童药品不良反应/事件现状[J].中国药物警戒,2011,8(8):483.
- [9] 袁敏,蒋春林.小儿误服复方地芬诺酯中毒的急救与护理[J].医学理论与实践,2011,24(15):1855.
- [10] 沈文东,崔洪泉.复方地芬诺酯致小儿肠梗阻4例临床观察[J].工企医刊,2005,18(3):32.
- [11] Sweatman SS. Martindale: *The Complete Drug Reference* [M].36th Ed. London:Pharmaceutical Press,2009:1724.
- [12] Muller AA. Small amounts of some drugs can be toxic to young children: one pill or one swallow can require aggressive treatment[J]. *J Emerg Nurs*, 2003,29(3):290.

(收稿日期:2013-12-31 修回日期:2014-05-13)