

## · 药事管理 ·

## 儿童使用氨基比林发生药品不良反应及不良事件文献分析

邓冬梅<sup>1</sup>, 陈小红<sup>2</sup>, 杨雪<sup>1</sup>, 李斌<sup>1</sup> (1. 解放军陆军特色医学中心药剂科, 重庆 400042; 2. 重庆市妇幼保健院药剂科临床药理学室, 重庆 400013)

**[摘要]** 目的 系统评价儿童使用氨基比林不同制剂发生药品不良反应(ADR)或药品不良事件(ADE)在人体器官、严重程度分布、构成及影响因素。**方法** 在知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库、Pubmed、Embase中检索,检索词为氨基比林、安乃近、去痛片等,加不良反应、不良事件、过敏等自由词进行综合检索。按纳入与排除标准选择文献、提取数据,并按不同类别(年龄、过敏史、涉及系统、联合用药等)统计发生在胎儿期至青春期的儿童使用氨基比林不良反应发生总数、构成比。**结果** ①共纳入中文文献484篇,包括555个病例,其中发生在儿童的有205例。②共纳入英文文献70篇,包括73个病例,其中发生在儿童的有34例。③中、英文报道的药品不良反应/事件主要涉及血液系统、皮肤黏膜系统、泌尿系统、循环系统导致发生休克等全身反应;预后各不相同,有174例痊愈(72.80%),30例死亡(12.55%),还有14例(5.86%)的结局分别为骨髓移植、指及趾截肢、胃大部切除等严重ADR;另有21例(8.79%)预后不详。④多数ADR的用药剂量为常规剂量,但也有医务人员超剂量给药引起的ADE。**结论** 使用氨基比林可能引起儿童造血系统、泌尿系统等严重伤害,每年都有较多严重ADR甚至死亡案例报道。应尽快淘汰氨基比林这个可能给儿童带来致死毒性的药物。

**[关键词]** 儿童;氨基比林;药品不良反应;药品不良事件;文献评价

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2019)01-0188-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.018

## Literature cluster analysis of adverse drug reactions and adverse drug events in children using aminopyrine

DENG Dongmei<sup>1</sup>, CHEN Xiaohong<sup>2</sup>, YANG Xue<sup>1</sup>, LI Bin<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Institute of Field Surgery Research, Chongqing 400042, China; 2. Department of Pharmacy, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400013, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the adverse drug reactions(ADR) and the Adverse drug events(ADE) of children using different aminopyrine in order to know the distribution of ADR and ADE, including the organ distribution, severity distribution, composition and influential factors of ADR and ADE. **Methods** Literature was retrieved in electronic databases covering CNKI, VIP, WANFANG data, CBM, Embase and PubMed, aminopyrine, analgin, medicine with the components of aminopyrine, and adverse drug reactions, adverse drug events, allergies etc. were taken as free words for comprehensive search. According to the criteria of inclusion and exclusion, the data were selected and collected. The total number and composition ratio of aminopyrine's ADR and ADE were calculated and the differences between the analgin, compound aminopyrine and the components of aminopyrine were analyzed according to different categories (age, drug allergy history, organ system involved, combination therapy, etc.). **Results** ① A total of 484 Chinese literatures were included, including 555 cases, there were 205 cases of children; ② A total of 70 English literatures were included, including 73 cases, there were 34 cases of children; ③ The ADR/ADE reported in Chinese and English literatures mainly involving the hematopoietic system, mucocutaneous system, urinary system, circulatory system which led to systemic reactions such as shock. The prognosis varies, with 174 cases recovered(72.80%), 30 cases death (12.55%) and 14 cases (5.86%) of the outcome were bone marrow transplantation, finger and toe amputation, subtotal gastrectomy and other serious adverse reactions. ④ most of the adverse reactions of the dose for the regular dose, but there were also over-dose medical staff caused by adverse events. **Conclusion** The use of aminopyrine might cause serious damage to children's hematopoietic system and urinary system, with serious adverse reactions and even deaths reported annually. It was suggested that aminopyrine as a potentially lethal drug should be withdrawal quickly.

**[基金项目]** 重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM002)

**[作者简介]** 邓冬梅, 硕士, 主管药师, 研究方向: 药品不良反应、抗感染临床药理学, Tel: (023)68757199, Email: ddm15486925731@163.com

**[通讯作者]** 李斌, 博士, 副主任药师, 研究方向: 医院药学, Tel: (023)68898867, Email: libin6033@163.com

[Key words] children; aminopyrine; adverse drug reactions; adverse drug events; document analysis

2013年6月18日香港卫生署叫停维C银翘片,称其或含禁用成分:非那西丁和氨基比林。此事因一名41岁女患者服用维C银翘片后发生横纹肌溶解症及低血钾症引起。氨基比林于1893年合成,1897年首先在欧洲上市,是一个使用超百年的老药。上世纪20年代以后,有人发现服用氨基比林的患者陆续发生了口腔炎、发热、咽喉痛等症状,化验检查时发现末梢血中白细胞,特别是粒细胞减少<sup>[1,2]</sup>。证明氨基比林能引起严重的白细胞减少症,从而导致感染。截至1934年仅美国就有1981人死于本病,1938年,美国将其从OTC法定药物目录中删除,1977年从处方药中删除<sup>[3]</sup>;丹麦从20世纪30年代起就禁止使用氨基比林。而我国仍较普遍地使用含有氨基比林的制剂用于退热或镇痛,且对儿童并无使用限制或警示。故笔者对国内外儿童使用氨基比林发生ADR和ADE的案例报道进行系统分析,以此展示氨基比林引起了多少起及何种程度的ADR和ADE。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献筛选标准

纳入标准:①使用含氨基比林制剂治疗发生药品不良反应/事件的病例报道(个案报告和系列病例报告);②患者性别、年龄、原发疾病不限;③含氨基比林制剂剂型不限,给药方式不限,用药剂量不限;④文献类型为中文或英文;⑤纳入儿童使用氨基比林制剂发生ADR及ADE的病例,因《儿科学》<sup>[4]</sup>研究对象为胎儿期至青春期的儿童,故本文纳入从胎儿期到青春期的病例。

排除标准:①文献类型为综述、个人观点、基础研究、媒体报道等;②未报道ADR的病例数;③重复发表的文献。

### 1.2 检索策略

检索中国知网(CNKI,自建库至2018年3月)、维普(VIP,自建库至2018年3月)、万方(自建库至2018年3月)、中国生物医学文献数据库(CBM,自1978年1月至2018年3月)、Pubmed(自建库至2018年3月)、Embase(自建库至2018年3月)。以检索词:氨基比林、安乃近、去痛片、脑清片、氨非咖片、安痛定、优散痛、索米痛、酚氨咖敏进行主题或题名检索,同时以不良反应、不良事件、过敏、副作用及副反应为自由词或关键词进行综合检索。Pubmed与Embase检索策略以检索词:aminophenazone,

aminopyrine, dipyrone, metamizol 为自由词检索,同时以adverse drug reaction, drug toxicity进行综合检索,同时限制"publication type"为"clinical trial"或者"case reports"。

### 1.3 文献筛选与数据提取

采用Endnote X7软件管理文献,Microsoft Excel软件制订数据提取表,主要提取以下内容:①文献发表年代、作者、刊名;②氨基比林不良反应病例性别、年龄;③氨基比林不良反应病例原患疾病、合并用药、用药剂型与剂量、用药总天数和总剂量;④氨基比林不良反应所涉及系统、发生时间,治疗时间与转归。由两名研究者独立完成文献筛选、数据提取并交叉核对,如有不同意见,与第三方讨论解决。

### 1.4 数据处理与统计分析

根据提取的数据按中、英文分别讨论。中文文献分为去痛片、其他氨基比林复方制剂、安乃近3类计算药品不良反应/事件总例数与构成比;英文文献分为安乃近单药制剂和其他氨基比林复方制剂2类计算药品不良反应/事件总例数与构成比。各类别中,分别按照性别、年龄、原患疾病、涉及系统、严重程度等计算药品不良反应/事件总例数与构成比。

## 2 结果

### 2.1 文献检索与筛选结果

### 2.2 纳入文献的一般情况

最终纳入1950—2018年报道氨基比林引起儿童ADR和ADE的文献207篇,涉及239个病例;其中,中文文献182篇,205个病例,英文文献25篇,34个病例(图1)。中文文献涉及的药物包括安乃近、去痛片、复方氨基比林注射液等含氨基比林的其他氨基比林复方制剂;英文文献涉及药物包括氨基比林单药以及含氨基比林的其他氨基比林复方制剂。

### 2.3 含氨基比林制剂不良反应病例的性别及年龄分布

笔者对239例使用氨基比林发生ADR和ADE患者的性别和年龄进行了分析,除中文文献中有2例性别不明,男性144例(60%),女性95例(40%),男性比例稍高于女性。

《儿科学》认为儿童的生长发育是一个连续渐进的生态过程,不应被人为地割裂去认识对儿童的分期,实际工作中将小儿年龄分为胎儿期、新生儿期、婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期及青春期<sup>[4]</sup>,根据

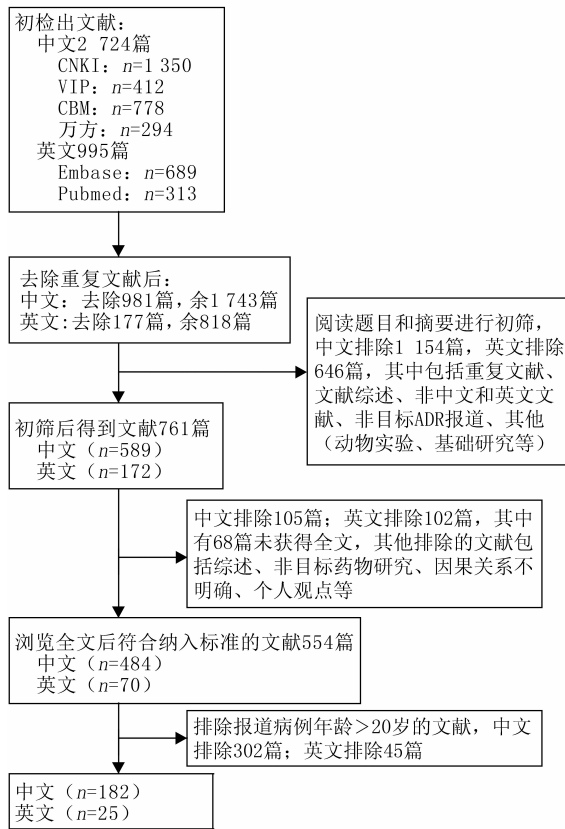


图1 文献筛选流程图

不同年龄段对发生 ADR 和 ADE 的例次进行统计。其中 4 例为孕妇用药后对胎儿造成影响的案例; 4 例为新生儿用药后发生不良反应; 发生在婴儿期(不包含新生儿病例)的有 18 例; 幼儿期案例报道有 33

例; 学龄前儿童发生药品不良反应/事件的有 33 例; 而学龄期儿童的报道有 28 例; 由于 10~20 岁的青春期儿童有 97 例, 考虑青春期年龄跨度较大, 对其分 3 段进行统计, 其中, 10~14 岁有 28 例, 15~18 岁有 24 例, 19~20 岁有 35 例。

2.4 按给药途径分析

纳入的 239 例使用氨基比林发生 ADR 和 ADE 的患者中, 有 101 例是经肌肉注射(肌注), 其中 57 例为小于 7 岁的婴幼儿及学龄前儿童, 117 例为口服给药, 4 例为口服加肌注, 1 例口服加静脉滴注, 1 例静脉滴注, 还有 2 例为滴鼻(安乃近), 其余 13 例为给药途径不详。在导致死亡的 30 例病例中, 11 例为肌注给药, 17 例为口服, 1 例为滴鼻, 1 例为滴注, 1 例为滴注加口服; 预后不良的 12 例病例中, 7 例口服, 4 例肌注, 1 例不详。

2.5 从给药剂量分析

非治疗用药(自杀): 中、英文文献报道中, 用氨基比林制剂进行自杀的有 4 例, 其中 1 例导致死亡, 1 例结局不详, 2 例好转或痊愈; 自杀死亡患者服用了 53 片脑清片, 经法医鉴定的体内药物浓度显示氨基比林浓度为 68.07 μg/ml。

治疗用药(中文文献): 统计分析显示, 在超剂量使用去痛片的 4 例患者中, 有新生儿服用半片去痛片, 5 岁儿童服用 2 片安乃近片, 5 岁儿童服用 2 片去痛片的。将复方氨基比林注射液(安痛定)成人剂量用于 7 岁以下儿童的有 14 例(表 1)。

表 1 复方氨基比林注射液超剂量用于 7 岁以下儿童的病例

序号	文献作者及发表年代	性别	年龄	原发疾病	药品不良反应/事件名称	转归	用法及用量
1	何淑君 1986	男	5 d	上感、发热	休克	死亡	肌注, 1.5 ml, 1 次
2	郭 玮 2005	男	6 月	高热	药疹	死亡	肌注, 2 ml, 1 次
3	杨贵文 1991	男	8 月	上感、发热	休克	死亡	肌注, 2 ml, 1 次
4	林月民 1998	男	9 月	上感、发热	休克	死亡	肌注, 2 ml, 1 次
5	王桂霞 2000	女	1 岁	发热	药物依赖	呈药物依赖性*	肌注, 2 ml, bid, 共 30 余支
6	陈晓青 2003	男	16 月	上感、发热	剥脱性皮炎	好转	肌注, 2 ml, 1 次
7	刘安详 1997	男	2 岁	上感、发热	上消化道出血	好转	肌注, 2 ml, 1 次
8	高素芹 2003	男	2 岁	高热	药疹、过敏性休克	死亡	肌注, 2 ml, 1 次
9	高 玮 1996	男	4 岁	发热	大疱性表皮松解型药疹	好转	肌注, 2 ml, 2 次
10	杜月梅 1996	男	4 岁	发热	突发性失明(短暂)	好转	肌注, 2 ml, 1 次
11	余明玉 2002	男	4 岁	发热	暴发性紫癜	好转	肌注, 2 ml, 1 次, 共 4 ml
12	陆必森 1993	男	5 岁	上感	紫癜型药疹	好转	肌注, 2 ml, 1 次
13	王荷莲 1998	女	6 岁	发热	大疱性表皮松解型药疹并肢端坏死	致指、趾末端残缺	肌注, 2 ml, 1 次
14	陈桂梅 2001	男	6 岁	发热、咽痛	大疱表皮松解型死型药疹	好转	肌注, 2 ml, 1 次

注: \* 不给予氨基比林注射液即表现为乏力、精神萎靡、厌食、恶心、呕吐、多汗、面色苍白

2.6 含氨基比林制剂药品不良反应/事件累及器官和系统

在 239 例使用氨基比林发生 ADR 和 ADE 的

报道中, 中文文献涉及全身多个器官和系统, 按其构成比由高到低依次为: 皮肤黏膜系统 91 例 (38.08%), 全身反应 51 例 (21.34%), 造血系统 35

例(14.64%),泌尿系统 34 例(14.23%),神经系统 13 例(5.44%),消化系统 7 例(2.92%),心血管系统 4 例(1.67%),其他(如电解质紊乱、呼吸系统、代谢及免疫疾病)4 例(1.67%),见图 2。英文文献的 ADR 构成比有所不同,主要集中在血液系统和皮肤黏膜系统,而其他系统的反应呈散在分布。

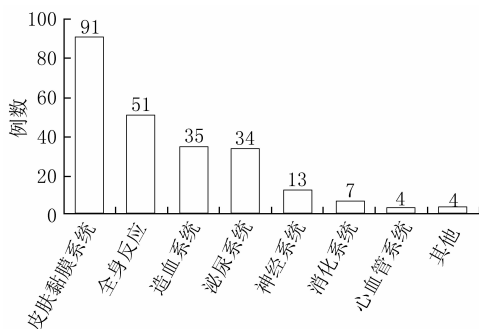


图 2 中文文献纳入药品不良反应/事件病例涉及系统病例分布

## 2.7 含氨基比林制剂药品不良反应/事件的转归情况

根据报道中对药品不良反应/事件病例进行治疗后的结果,笔者将结局总结后归为死亡、严重后果、治愈好转、转归不详 4 种情况。30 例 ADR 致死病例占中、英文病例总数的 12.55%。导致 14 例患者严重 ADR 后果,包括在 1987 年由宋福莲<sup>[5]</sup>报道的 2 例孕妇服用安乃近片后,造成胎儿死亡的病例;2002 年马艳军<sup>[6]</sup>报道 1 例服用安乃近片 63 d 诱发白血病的 ADR 病例;Yetgin<sup>[7]</sup>2004 年报道的 13 岁女孩服用安乃近后发生严重的再生障碍性贫血而致骨髓移植的 ADR;白淑霞<sup>[8]</sup>在 2011 年报道的 18 个月男童服用 1/3 片安乃近片后引起爆发性紫癜,最终导致皮肤出血性坏死,行植皮手术治疗的病例。

使用氨基比林制剂导致儿童死亡的 30 例报道中,中文文献 27 例(90%),英文文献 3 例(10%);死因多为过敏性休克、中毒性休克、多脏器衰竭等全身反应;从死者年龄来看,14 岁以下有 25 例,其中学龄前儿童最多(表 2)。

表 2 儿童死亡病例的年龄分布

年龄段(岁)	人数(例)
年龄≤1	6
1<年龄≤3	5
3<年龄≤7	9
7<年龄≤14	5
14<年龄≤20	5

## 3 讨论

我国 1982 年虽已淘汰氨基比林单方制剂,但目前仍有大量氨基比林复方制剂在使用,从国家食品药品监督管理局发布的含氨基比林的品规中,能够查询到包括安乃近片(氨基比林和亚硫酸钠结合的化合物)、复方氨基比林注射液、去痛片、小儿酚氨咖敏颗粒等 9 种药品,共 2 372 个品规。以上药品均只有国产药,无一个进口药。目前可供使用的小儿解热镇痛药物较安全的有:对乙酰氨基酚、布洛芬,且以上两类药品有多种剂型、品规可供选择。对于已经引起众多患儿发生多次严重 ADR 及 ADE 的氨基比林制剂,应考虑是否尽快淘汰或禁止用于儿童。

由于儿童时期机体正处于不断生长发育的特点,且患儿个体差异、性别差异、年龄差异都很大,各系统功能也是随年龄增长不断成熟,故儿童用药应更加谨慎,一旦发生 ADR 或 ADE 其结果较成人更为严重。此次笔者主要从给药途径、用药剂量、ADR 累及器官、转归及死亡病例等方面对氨基比林引起的不良反应/事件进行了文献系统评价。分析结果显示我国氨基比林不良反应/事件的报道例数远超国外报道例数,笔者认为主因在于国家对药品的审核不严格,未能及时淘汰会引起严重 ADR 的药物;当然也与医务人员的不合理用药及民众的医药知识匮乏有关。笔者对医务人员的不合理用药现象做出以下分析与总结。

### 3.1 药物的选择

9 例患者既往有氨基比林或含有氨基比林制剂过敏史。医务人员用药前应详细询问患者的药物过敏史,谨慎选择药物。

### 3.2 注射剂混合注射

解天国<sup>[9]</sup>在 2005 年报道的关于 1 例 3 个月的男婴因发热、流涕、鼻塞到院治疗,给予复方氨基比林注射液肌注治疗,同时给予肌注利多卡因、地塞米松和氨苄青霉素三者混合的药物,且未做青霉素皮试,结果导致患儿因出现弥散性血管内凝血而死亡。给患儿注射多种药物的混合药物已引起多例严重 ADE,如与柴胡注射液混合注射<sup>[10]</sup>造成上感患儿用药后发生过敏性休克,与庆大霉素混合注射造成腹痛发烧患儿发生过敏性休克<sup>[11]</sup>等。

### 3.3 多种退热药合用

7 例患儿在使用含氨基比林制剂的时候,同时也使用包括柴胡注射液、对乙酰氨基酚等解热药物;也有同时使用两种含氨基比林制剂的病例,如肌注

复方氨基比林注射液的同时口服安乃近片或去痛片。

### 3.4 给药途径不合理

在最新的复方氨基比林注射液的说明书禁忌项中写明:肌注禁用于学龄前儿童。经统计,有40例学龄前儿童因肌注复方氨基比林注射液导致发生ADE。

### 3.5 超说明书剂量给药

由于给药剂量与患者年龄、体重、体表面积及病理状况有关,而文献中缺乏体重等重要信息,故主要结合药品说明书及患者年龄分析用药剂量。笔者仅能讨论去痛片和复方氨基比林注射液(因仅去痛片及安痛定注射说明书中提及品规及最大单次用量)。复方氨基比林注射液每支含氨基比林0.143 g、巴比妥0.057 g,用量为2 ml/次,6 ml/d;去痛片每片含氨基比林150 mg、非那西丁150 mg、咖啡因50 mg、苯巴比妥15 mg,用量为1~2片/次,1~3次/d,儿童用药项为:尚不明确。有新生儿因肌注复方氨基比林注射液1.5 ml导致死亡<sup>[12]</sup>;1名仅5岁的患儿一次服用了2片去痛片导致严重荨麻疹<sup>[13]</sup>。

## 4 结论

2017年1月25日,国家卫计委体制改革司梁万年司长在中华人民共和国国务院新闻办公室举行的政策吹风会上表示,我国已正式启动《中华人民共和国药师法》立法工作。在我国药师法即将落地、合理用药概念越发深入的今天,我们应更加关注用药安全性,加强医嘱审核和拦截,以减少因医务人员不合理用药造成的ADE。作为一名药师,以保证用药安全性为目的,呼吁国家药品监督管理局对氨基比

林加以关注,并进行权威的分析评价;呼吁尽快淘汰氨基比林这个已造成众多儿童发生严重ADR的药物。

## 【参考文献】

- [1] OKONEK S, REINECKE H J. Acute toxicity of pyrazolones [J]. Am J Med, 1983, 75(5A): 94-98.
- [2] OKONEK S. Intoxication with pyrazolones [J]. Br J Clin Pharmacol, 1980, 10 (Suppl 2): S 385- S390.
- [3] MOORMAN J. Dipyrone (metamizole) use in the United States: a lethal tango [J]. South Med J, 2006, 99(9): 916.
- [4] 毛卫平. 儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013.
- [5] 宋福莲. 口服安乃近有致死胎的可能(附4例报告)[J]. 山东医药, 1987(8): 55.
- [6] 马艳军, 祝焕林, 田红. 大剂量解热镇痛药诱发白血病1例 [J]. 沈阳部队医药, 2002(6): 446.
- [7] YETGIN S, OZYUREK E, ASLAN D, et al. Metamizole sodium-induced severe aplastic anemia and its recovery with a short-course steroid therapy [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2004, 21(4): 343-347.
- [8] 白淑霞, 李文芳, 李智慧, 等. 安乃近致暴发性紫癜1例 [J]. 医药导报, 2011, 30(7): 943.
- [9] 解天国, 冯安贵, 黄翠萍, 等. 肌注复方氨基比林药物中毒引起弥漫性血管内凝血死亡1例 [J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(9): 1789-1790.
- [10] 范梦云. 复方氨基比林与柴胡针剂混合注射致过敏性休克1例 [J]. 哈尔滨医药, 2005, 25(3): 61-62.
- [11] 徐锦池. 庆大霉素与复方氨基比林混合注射引起死亡2例 [J]. 新药与临床, 1987(5): 294.
- [12] 何淑君. 新生儿解热药中毒3例报告 [J]. 新生儿科杂志, 1986, 1(6): 268-269.
- [13] 公建华. 去痛片致严重过敏性荨麻疹、眼球结膜、口唇黏膜高度水肿1例报告 [J]. 吉林医学(综合版), 2004, 25(4): 86.

[收稿日期] 2018-08-30 [修回日期] 2018-10-08

[本文编辑] 李睿旻