

药物毒性与儿童药源性疾病

陈世龄 汪艳萍 黄兰香(乌鲁木齐 830028 新疆医科大学第二附属医院)

儿童、特别是婴幼儿,肝、肾功能及中枢神经系统,内分泌系统尚未发育完全,对同一药物毒性较其他任何人群更敏感,成人用药安全有效的剂量标准在儿童及婴幼儿人群中往往不易被评价。对胎儿和新生儿,则无一个可以对药物的毒性加以限制的安全范围。因缺乏试验提供准确的药物动力学数据,经常由成人药动学参数推荐儿童用药剂量,其安全性往往是不可信的。

1 药物毒性对小儿的影响

发生在上个世纪超量用药及药物蓄积中毒占儿科死亡病例的 55.56%。50 年代末,60 年代初严重的药物毒性病例中,反应停和氯霉素等药物毒性导致胎儿和新生儿重大的相关发病率和死亡率。反应停本不致畸,但其二羧酸代谢物具致畸性,该毒性代谢物由胎儿自身形成且不能通过胎盘,氯霉素最初小儿剂量的制订是基于对成人剂量的研究,因而超出了新生儿肝脏代谢能力的限度,氯霉素的代谢物对新生儿有损害,导致灰婴综合征及新生儿死亡。庆大霉素有效血药浓度为 4~8 $\mu\text{g}/\text{ml}$,其峰浓度 $>12\mu\text{g}/\text{ml}$ 谷浓度 $>2\mu\text{g}/\text{ml}$ 时,可见毒性反应,其耳毒性与血浆谷浓度(trough concentration)及其持续时间显著相关。例如:肾功能健全时,注射庆大霉素及其他氨基甙类抗生素 7 小时后,一般血药浓

度均低于 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$,一例为 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$,已伴有耳毒性发生,Sharon Conroy 等调查了 70 例婴儿共 455 张处方,庆大霉素注射液占处方总数的 10.8%。7~14 天婴儿的庆大霉素推荐剂量为 2.5mg~3mg/kg,12 小时一次,因庆大霉素经肾排泄,早产婴儿肾小球滤过率约为 0.6ml~0.8ml/分,该剂量会导致早产婴儿药物血清浓度过高,调整剂量后,给药方案为:庆大霉素注射液 2.5mg/kg,18h 或 24h 一次。Thezesa M 等对新生儿庆大霉素注射液用药剂量标准的研究表明,上述调整后的给药方案会导致学期 ≥ 30 周的新生儿较高的血清浓度($>2\mu\text{g}/\text{ml}$),据此依药动学评估出新的剂量标准为 3.5mg/kg, i. v (30 以上)每 24h 一次,该标准血清峰浓度较调整后剂量显著增高,谷浓度较其显著降低;高谷浓度出现的总的频率 3/74(4%)显著不同于调整剂量组 23/69(33%)。该研究的一个重要发现是:新的剂量标准使庆大霉素谷浓度 $>2\mu\text{g}/\text{ml}$ 出现频率少,有助于预防因其高谷浓度导致的肾脏或听力损害。

2 药源性疾病

2.1 药源性肝损害

尽管苯妥英钠对肝脏毒性小,特别未见对儿童肝损害的报告,但仍有儿童因长期服用蓄积中毒致药源性肝损害,该

药治疗浓度为 $10\mu\text{g}\sim 20\mu\text{g}/\text{ml}$, 血药浓度 $>20\mu\text{g}/\text{ml}$ 就有可能中毒, 且体内过程个体差异大, 消除半衰期新生儿为 $10\sim 32\text{h}$, 儿童为 $5\sim 14\text{h}$, 成人则为 $10\sim 30\text{h}$, 即使服用相同剂量, 有效血药浓度相差甚远, 以日服 30mg 为例, 血药浓度达 $10\sim 20\mu\text{g}/\text{ml}$ 者仅 28.5% , 低于 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 者为 60% , 中毒却达 11.57% , 为达到相同的血药浓度, 剂量可相差 5 倍之多; 药物被吸收后约 90% 与血浆蛋白结合, 10% 为游离型, 儿童血浆蛋白较低, 游离型苯妥英钠可成倍增加。

一例 13 岁儿童经卡马西平 $0.1\text{g}, \text{bid}$, 渐增至 $0.8\text{g}/\text{d}$, 治疗 17 天后, 嗜曙红细胞增多, 继而发烧, 出现皮疹和结膜炎, 约 2 周后又见肝炎, 后死于嗜酸性心肌炎。

丙戊酸钠肝毒性致死病例中, 绝大多数是儿童, 其肝毒性被认为与最后一步氧化有关, 超量用药和代谢性疾病可强化这一氧化途径。亦似多见于 3 岁前儿童。

2.2 药源性肾病

对 58 例儿童药源性肾病的有关调查分析表明: 引起药源性肾损害的药物以氨基糖甙类抗生素最多见, 为 43.1% , 大多于用药一周内出现肾脏损害, 其中单纯血尿 43 例, 单纯性蛋白尿 8 例, 血尿、蛋白尿混合性 4 例, 急性肾功能不全 3 例, 肾毒性在短期内引起危险, 但为可逆性。

2.3 药物性耳聋

尽管氨基糖甙类的耳毒性不容忽视, 但目前对此类药物指征掌握仍过宽松, 一项调查表明 1300 例患儿中, 用该类药物致聋 640 例, 占调查病例的 49% , 年龄 5 个月~12 岁, 大多因感冒发热, 腹泻等原因用药。在接受调查的 815 例中, 用庆大霉素 430 例, 卡那霉素 136 例, 链霉素 141 例, 小诺霉素 22 例, 核糖霉素 4 例, 联合用药 80 例, 用药疗程 $3\sim 7$ 天, 耳聋发生在用药后 3 天~1 岁半, 774 例用药后耳聋发生在 3 岁之前, 占药物性耳聋总人数的 95% 。

2.4 喹诺酮类药物的软骨毒性

喹诺酮类药物的动物软骨毒性作用已确定无疑, 且显示明显的年龄差异性, 年龄越小, 给药后出现关节损伤越快, 越重, Chyshy 回顾了儿科用环丙沙星 634 例, 年龄 3 天~17 岁, 平均口服剂量 $25.2\text{mg}/\text{kg}$, 持续时间 $1\sim 880$ 天, 结果 8 例 (1.3%) 出现关节病, 均为女性, 减量或停药后恢复。英国皇家贝尔费斯特医院对儿童囊性纤维症患者口服环丙沙星

的安全性进行了试验, 治疗 3~18 岁患儿 37 例, 剂量为 $10\sim 28.2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 仅 1 例 (2.7%) 女孩出现腕、踝关节痛, 但无肿胀, 停药消失。但有报告 1 例不可逆性关节损害为男性患儿, 阑尾炎手术后用培氟沙星抗感染, 1 个月后关节疼痛, X 线检查示关节软骨表面破坏, 关节腔狭窄, 病变持续发展至最后行双膝及右髋关节置换术。另有研究发现孕妇口服环丙沙星后胎儿软骨中的药物浓度高于胎儿血浆药物浓度 (尽管胎儿软骨大体观察及光镜检查均无异常), 超微结构发生了与动物软骨相同的病理形态学改变, 既软骨细胞的变性和基质的丢失, 且受损的软骨细胞再生力很弱, 可引起关节畸形。虽然关节病发生率不高, 但其远期影响有多大很难确定。

该类药物对胎儿及儿童骨骼生长发育的影响如何, 各国均持慎重态度, 以避免在若干年后出现反应停事件样的悲剧。

对于只评价药物用于成人是否安全, 有效而常不善评估其用于儿童将如何这一状况, 英国儿科协会和英国制药工业协会共同公布了有关儿童准许用药的报告, 与此同时, 在联合国药品控制机构的领导下, 于 1997 年 3 月发布了用于儿童药品的临床审查指导, 并于 1997 年 9 月开始实施, 该指导强调了在儿童中进行药物产品试验这一需要, 被认为是向前迈进了重大的一步。

参考文献

- 1 邓光维. 儿童用药剂型开发浅议, 西北药学杂志, 1997, 12(4): 191.
- 2 Sharon Conroy. John McIntyre, Imti Choonara, Unlicensed and off label drug use in enonee Arch Die Child Fetal Neonatal Eol 1999; 80: F142.
- 3 I Choonara. F Dunne, Licensing of medicines Arch. Die Child Fetal Neonatal. Ed. 1998, 78; 5. 402.
- 4 叶巍岭, 薛红权. 58 例儿童药源性肾病的病因和临床表现调查分析, 药物流行病学杂志, 1998, 7(3): 149.
- 5 王胜资, 张斌, 谭明等. 药物性耳聋现状调查及基因分析. 上海医科大学学报, 1999, 26(2): 154.
- 6 田芬, 姜素椿. 喹诺酮类药物的软骨毒性. 中国临床药理学杂志, 1998, 7(6): 316.