

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.031

万古霉素儿童临床应用安全性评价*

刘润红¹, 侯月秀¹, 赵瑞玲^{2△}, 黄亚云², 路晶慧³

(1. 山西医科大学药学院, 山西 太原 030001; 2. 山西省儿童医院药剂科, 山西 太原 030013; 3. 山西省晋城市人民医院, 山西 晋城 048026)

摘要:目的 为儿童临床安全使用万古霉素提供参考。方法 采用计算机检索中国期刊全文数据库、维普期刊全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献服务系统,以及PubMed, Springer, Wiley等数据库,儿童使用万古霉素导致药品不良反应(ADR)的相关文献,检索时限为建库起至2021年5月28日,分析ADR发生特点及严重ADR发生的危险因素。结果 共纳入文献109篇,涉及患儿157例,关联性评价结果为,肯定10例、很可能132例、可能15例。ADR发生183例次,累及系统/器官以皮肤及皮下组织、肾脏及泌尿系统为主,多发生在用药后10 d(含)内(115例次,73.25%);联合用药63例次,主要联用药类别为氨基糖苷类(27例次,42.86%)和其他β-内酰胺类抗菌药物(16例次,25.40%),品种以庆大霉素(16例次,25.40%)、哌拉西林他唑巴坦(11例次,17.46%)等肾功能损害药物为主;药物过敏史[OR=6.893, 95%CI(1.395, 34.059), P=0.018]和联合用药[OR=2.447, 95%CI(1.072, 5.586), P=0.034]是其发生严重ADR的独立危险因素。共发生万古霉素新的ADR 29例次,其中新的一般ADR 15例次,新的严重ADR 14例次。结论 儿童使用万古霉素前应询问其药物过敏史,慎重联用肾功能损害药物,应监测血药浓度和肾功能,以防止相应ADR发生。

关键词: 万古霉素; 儿童; 药品不良反应; 安全性评价

中图分类号: R95; R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)02-0115-05

Safety Evaluation of Clinical Application of Vancomycin in Children

LIU Runhong¹, HOU Yuexiu¹, ZHAO Ruiling², HUANG Yayun², LU Jinghui³

(1. College of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, China 030001; 2. Department of Pharmacy, Shanxi Children's Hospital, Taiyuan, Shanxi, China 030013; 3. Jincheng People's Hospital, Jincheng, Shanxi, China 048026)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical safety use of vancomycin in children. **Methods** The literature related to vancomycin-induced adverse drug reaction (ADR) in children in databases such as CNKI, VIP, WanFang, CBM, PubMed, Springer and Wiley were electronically searched from the inception to May 28th, 2021. The characteristics of ADR occurrence and the risk

*基金项目: 国家科技重大专项[2017ZX09304029-001-001]。

第一作者: 刘润红, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药学, (电子信箱)liurunhong1119@163.com。

△通信作者: 赵瑞玲, 女, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)ruiling.zhao@163.com。

- [14] 沈德驹. 氟桂利嗪联合血塞通对老年偏头痛患者疼痛程度及发作次数的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(24): 119-121.
- [15] 郭森. 氟桂利嗪联合血塞通对偏头痛患者血液流变学及疼痛程度的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(3): 407-409.
- [16] 官云里. 氟桂利嗪联合血塞通治疗89例偏头痛临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(12): 186-187.
- [17] 王宾艳, 张美荣. 氟桂利嗪联合血塞通治疗老年偏头痛68例疗效及安全性评价[J]. 中国药业, 2016, 25(5): 36-38.
- [18] 庄文兵. 氟桂利嗪联合血塞通治疗老年偏头痛的疗效及安全性评价[J]. 名医, 2019(10): 252.
- [19] 李红. 氟桂利嗪联合血塞通治疗老年偏头痛的临床观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(24): 4697.
- [20] 张慧娟. 氟桂利嗪联合血塞通治疗老年偏头痛的临床观察[J]. 中医民间疗法, 2018, 26(5): 48-49.
- [21] 张静, 刘玉英. 氟桂利嗪联合血塞通治疗偏头痛的疗效评价[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(3): 93-94.
- [22] 贾玉. 氟桂利嗪联合血塞通治疗偏头痛的临床分析[J]. 大家健康: 学术版, 2014, 8(23): 158-159.
- [23] 耿晓英. 氟桂利嗪联合血塞通治疗偏头痛的临床疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2012, 7(4): 307-308.
- [24] 区腾飞, 李艳秋, 王鹏, 等. 氟桂利嗪联合血塞通治疗偏头痛的临床疗效研究[J]. 中国医学工程, 2015, 23(1): 111-114.
- [25] 刘君, 刘万平, 何兴林, 等. 氟桂利嗪联合血塞通治疗偏头痛患者的临床疗效及对血液流变学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(15): 2932-2934.
- [26] 邢晓娟. 联用氟桂利嗪与血塞通对老年偏头痛患者进行治疗的效果探讨[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(11): 104-106.
- [27] 钟彩琴, 吕俊杰. 联用氟桂利嗪与血塞通治疗老年偏头痛效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(19): 122-124.
- [28] 焦永平. 血塞通联合氟桂利嗪对老年偏头痛患者疼痛程度及血液流变学的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(19): 3549-3550.
- [29] 刘丹阳. 血塞通联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床疗效观察[J]. 北方药学, 2019, 16(3): 130-131.
- [30] 朱崇惠, 陈坤, 马敏麟. 血塞通联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床疗效观察[J]. 中国医学创新, 2013, 10(31): 112-113.
- [31] 林鸣. 血塞通联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床效果[J]. 北方药学, 2019, 16(11): 112-113.
- [32] 祁萌, 夏昱, 李攀攀, 等. 血塞通联合氟桂利嗪治疗偏头痛患者疗效及对血液流变学水平、生活质量的影响[J]. 中国民康医学, 2018, 30(19): 57-61.
- [33] 龚丽娟. 血塞通联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛效果观察[J]. 社区医学杂志, 2017, 15(21): 8-10.

(收稿日期: 2021-05-15; 修回日期: 2021-08-22)

factors of severe ADR were analyzed. **Results** A total of 109 studies were included, involving 157 children. The correlation evaluation results were positive in 10 cases, likely in 132 cases and possible in 15 cases. ADR occurred 183 times, the main systems / organs involved in ADR were skin and subcutaneous tissue, kidney and urinary system, which mostly occurred within 10 d (including) after treatment (115 cases, 73.25%). ADR occurred 63 times in combined medication, and the main types of combination drugs were aminoglycosides (27 cases, 42.86%) and others β -lactam antibiotics (16 cases, 25.40%), the varieties of combination drugs were gentamicin (16 cases, 25.40%), piperacillin-tazobactam (11 cases, 17.46%). Drug allergy history [$OR = 6.893, 95\%CI (1.395, 34.059), P = 0.018$] and combined medication [$OR = 2.447, 95\%CI (1.072, 5.586), P = 0.034$] were independent risk factors for severe ADR. There were 29 cases of vancomycin-induced new ADR, including 15 cases of new general ADR and 14 cases of new severe ADR. **Conclusion** Children should be asked about their drug allergy history before using vancomycin, and vancomycin should be carefully combined with drugs that induce renal function impairment, and the blood drug concentration and renal function should be monitored to prevent the occurrence of corresponding ADR.

Key words: vancomycin; children; adverse drug reaction; safety evaluation

万古霉素属三环糖肽类抗菌药物,1958年在美国上市,1996年在我国上市,主要用于治疗对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的革兰阳性菌(如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等)感染。儿童的组织器官及生理功能处于生长发育阶段,其万古霉素的用法用量与成人差异很大,需高度重视用药风险。LIMA等^[1]总结2008年至2013年巴西药品不良反应(ADR)监测系统中ADR报告发现,0~12岁最常见万古霉素ADR。LIN等^[2]监测发现,2009年至2011年某医院0~17岁患儿的万古霉素ADR发生率为5.80%。为深入探讨万古霉素在儿童人群临床应用的安全性,本研究中对国内外0~17岁儿童使用万古霉素导致的ADR病例报道进行回顾性分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普期刊全文数据库、中国生物医学文献服务系统等中文数据库,以“万古霉素”“稳可信”“儿童”“小儿”“不良反应”“不良事件”“副作用”“副反应”为检索词;检索PubMed, Wiley, Springer等外文数据库,以“Vancomycin”“Vancocin”“child”“children”“pediatric”“adverse effects”“adverse reaction”“side effects”“case report”“case series”为检索词;检索万古霉素致儿童ADR的文献,并辅以手工检索和文献追溯。检索时限为自各数据库建库起至2021年5月28日。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:0~17岁患儿使用万古霉素导致ADR的报道;病例信息完整,包括患儿性别、年龄、ADR发生时间、临床表现、处理及转归情况。

排除标准:文献类型为综述;重复报道;基础研究、临床研究。

1.3 ADR和药品分类依据

依据国际医学用语词典(MedDRA)的首选术语(PT)和系统器官分类(SOC)对ADR进行分类。依据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[3]对病例进行关联性评价及一

般ADR和严重ADR判定,并纳入评价结果为肯定、很可能、可能的ADR报告。依据药品说明书,未载明的ADR为新的ADR。依据《中华人民共和国药典临床用药须知(化学药和生物制品卷)》(2015年版)对药品进行分类。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;多因素行Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况及用药信息

共纳入文献109篇,涉及患儿157例,关联性评价结果为肯定10例、很可能132例、可能15例。患儿基本情况及用药信息见表1。患儿平均年龄(5.81 ± 5.43)岁,超给药途径用药包括腹腔注射(2例)、鞘内注射(2例)、眼部用药(2例)、局部外用粉末(1例)。万古霉素联合用药50例(31.85%),其中联合1,2,3种药的分别有40,7,3例,共63例次,主要联合氨基苷类(27例次,42.86%)和其他 β -内酰胺类抗菌药物(16例次,25.40%)等,具体药品品种以庆大霉素(16例次,25.40%),哌拉西林他唑巴坦(11例次,17.46%),阿米卡星(8例次,12.70%)为主。

2.2 总体ADR分析

万古霉素致儿童ADR共发生183例次,累及11个系统/器官,其累及系统/器官及临床表现见图1和图2^[4-5]。

2.3 严重ADR分析

2.3.1 累及系统/器官及临床表现

严重ADR累及10个系统/器官,以皮肤及皮下组织、肾脏及泌尿系统和免疫系统发生例数较多,与总体分布一致。严重ADR累及系统/器官及临床表现分布见表2(表中百分数为该系统/器官发生的严重ADR占其全部ADR的百分率)。

2.3.2 危险因素相关性分析

单因素分析:严重ADR患儿和一般ADR患儿仅在

表1 患儿基本情况及用药信息($n = 157$)

Tab.1 Basic information and medication information of children ($n = 157$)

项目	分项	例数	构成比(%)	项目	分项	例数	构成比(%)
年龄	0~3岁	69	43.95	ADR发生时间	≤30 min	25	15.92
	4~7岁	29	18.47		30 min至1 d	19	12.10
	8~12岁	33	21.02		2~5 d	43	27.39
	13~17岁	26	16.56		6~10 d	28	17.83
性别	男	88	56.05	ADR预后	>10 d	25	15.92
	女	69	43.95		不详	17	10.83
ADR严重程度	一般	104	66.24		治愈	81	51.59
	严重	53	33.76		好转	60	38.22
给药途径	静脉	129	82.17		未好转	4	2.55
	口服	2	1.27		死亡	8	5.10
	超给药途径	7	4.47		不详	4	2.55
	不详	19	12.10				

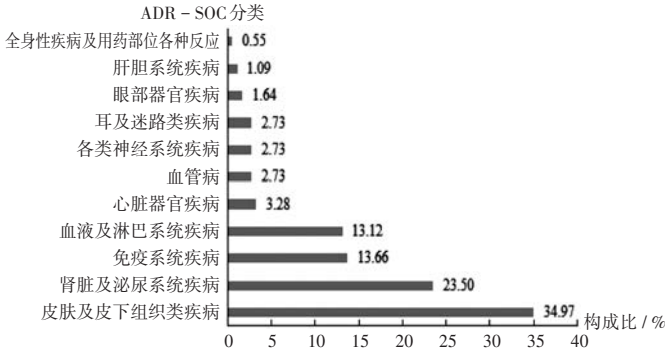


图1 万古霉素致儿童ADR累及系统/器官

Fig.1 Systems / organs involved in vancomycin - induced ADR in children

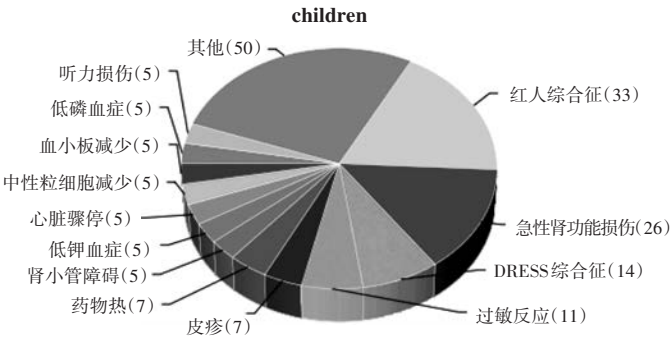


图2 万古霉素致儿童ADR临床表现

Fig.2 Clinical manifestations of vancomycin - induced ADR in children

有无药物过敏史方面有显著差异($P < 0.05$)。详见表3。

多因素分析:将表3中项目作为自变量,严重ADR发生例数作为因变量,进行Logistic回归分析。结果显示,药物过敏史和联合用药是严重ADR发生的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表4。

2.4 新的ADR分析

共发生万古霉素新的ADR 29例次,其中新的一般ADR 15例次,包括低钾血症、低磷血症各5例次,指

表2 万古霉素致严重ADR累及系统/器官及临床表现

Tab.2 Systems / organs involved in vancomycin - induced severe ADR and the clinical manifestations

类别	分布 [例(%)]	临床表现
皮肤及皮下组织类疾病	16(25.00)	DRESS综合征(12)、中毒性表皮坏死松解症(2)、急性泛发性发疹性脓疱病(1)、广泛性固定性药疹(1)
肾脏及泌尿系统疾病	14(32.56)	急性肾功能损伤(7)、肾功能衰竭(4)、急性肾小管坏死(3)
免疫系统疾病	6(24.00)	巨噬细胞活化综合征(4)、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(1)、过敏反应(1)
心脏器官疾病	5(83.33)	心脏骤停(5)
各类神经系统疾病	5(100.00)	脑脊液嗜酸性粒细胞增多(2)、惊厥(1)、急性弛缓性麻痹(1)、全身痉挛(1)
血液及淋巴系统疾病	3(12.50)	中性粒细胞减少(1)、血小板减少(1)、发热性中性粒细胞减少(1)
眼部器官疾病	3(100.00)	出血性闭塞性视网膜血管炎(1)、视网膜毒性反应(1)、短暂失明(1)
耳及迷路类疾病	3(60.00)	听力损伤(3)
肝胆系统疾病	2(100.00)	急性肝功能衰竭(1)、肝功能损伤(1)
血管病	2(40.00)	高血压(1)、血管部分坏死(1)

表3 严重ADR危险因素单因素分析

Tab.3 Univariate analysis of risk factors for severe ADR

变量	一般ADR ($n = 104$)	严重ADR ($n = 53$)	χ^2 值	P 值
年龄	0~3岁	51(49.04)	4.807	0.187
	4~7岁	20(19.23)		
	8~12岁	19(18.27)		
	13~17岁	14(13.46)		
性别	男	56(53.85)	0.608	0.436
	女	48(46.15)		
有药物过敏史	是	15(14.42)	4.124	0.042
	否	89(85.58)		
联合用药	是	38(36.54)	3.124	0.077
	否	66(63.46)		
有不合理用药	是	28(26.92)	0.104	0.747
	否	76(73.08)		

表4 严重ADR危险因素多因素Logistic回归分析

Tab.4 Logistic regression multivariate analysis of risk factors for severe ADR

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值	
年龄	0~3岁		6.858		0.077	
	4~7岁	-0.883	0.510	2.996	0.413(0.152,1.124)	0.083
	8~12岁	-0.385	0.599	0.413	0.681(0.211,2.200)	0.520
	13~17岁	0.303	0.582	0.272	1.354(0.433,4.236)	0.602
性别		-0.411	0.368	1.245	0.663(0.322,1.364)	0.265
药物过敏史		1.931	0.815	5.610	6.893(1.395,34.059)	0.018
联合用药		0.895	0.421	4.516	2.447(1.072,5.586)	0.034
不合理用药		-0.229	0.429	0.287	0.795(0.343,1.841)	0.592

端皮肤脱落2例次,心动过缓、紫癜型药疹、面部水肿各1例次;新的严重ADR 14例次,包括巨噬细胞活化综合征4例次,脑脊液嗜酸性粒细胞增多症2例次,噬血细胞性淋巴组织细胞增多症、高血压、惊厥、视网膜毒性反应、急性弛缓性麻痹、血管瘤部分坏死、全身痉挛、短暂失明各1例次。

3 讨论

3.1 关注速发型ADR和迟发型ADR

万古霉素的ADR可分为速发型和迟发型^[6]。滴注初始30 min内发生的主要为红人综合征和过敏反应等;给药后超10 d发生的主要为DRESS综合征和中性粒细胞减少症等。故用药过程中应密切观察,并监测血肌酐、尿素氮等肾功能指标和万古霉素血药浓度,根据监测结果及时调整剂量,做到个体化用药^[7]。

3.2 避免不合理用药,减少红人综合征发生

本研究中发现万古霉素致红人综合征33例,其中12例用法用量不当,包括输注时间短7例,剂量过大4例,用药频次少1例。红人综合征是万古霉素直接刺激肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放组胺引发的超敏反应,与剂量相关,输注过快或浓度过高易导致其发生^[8]。临床应严格规范万古霉素用法用量。

3.3 详细询问药物过敏史,谨慎联用肾功能损害药物

由前分析可知,药物过敏史是万古霉素导致严重ADR的独立危险因素。本研究中10例患儿对青霉素过敏,3例对头孢菌素类过敏,1例对磺胺类过敏,1例对他克莫司过敏,1例对万古霉素与替考拉宁交叉过敏^[9],提示医务人员在用药前应详细询问患儿的药物过敏史,对于过敏体质患儿的用药应谨慎。

χ^2 检验结果显示,联合用药在严重ADR和一般ADR患儿间无显著差异;Logistic回归分析表明,联合用药是严重ADR的独立危险因素,可能是由于 χ^2 检验过程混杂因素导致的假阴性。万古霉素联合用药发生肾功能损伤的比例(32.00%)显著高于单独用药的比例(14.95%),具体联用药品包括哌拉西林他唑巴坦9例,庆大霉素2例,顺铂、更昔洛韦、阿米卡星、美罗培南各1例。与以往研究结论一致,即万古霉素联用哌拉西林他唑巴坦、氨基苷类、顺铂等肾功能损害药物是发生急性肾功能损伤的危险因素^[10-14]。

3.4 医务人员应了解万古霉素新的ADR

万古霉素致患儿新的一般ADR临床表现有低钾血症、低磷血症、指端皮肤脱落、紫癜型药疹等,主要分布在血液及淋巴系统和皮肤及皮下组织;新的严重ADR常见于免疫系统疾病(巨噬细胞活化综合征、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症)、各类神经系统疾病(脑脊液嗜酸性粒细胞增多症、惊厥、急性弛缓性麻痹、全身痉挛)、眼部器官疾病(视网膜毒性反应、短暂失明)和血

管病(高血压、血管瘤部分坏死)。医务人员应及时了解这些新的ADR,当出现以上临床表现时应立即停药,并对症处理。

3.5 小结

患儿使用万古霉素所致ADR累及多个系统/器官,应加强对儿童使用万古霉素致ADR的防范,尤其是速发型、迟发型、新的和/或严重ADR。医护人员使用万古霉素前应详细询问患儿的药物过敏史,严格规范用法用量,常规进行肾功能和治疗药物监测,尤其关注肾功能不全患儿,促进万古霉素的安全、合理用药。

参考文献

- [1] LIMA EDC, MATOS GC, VIEIRA JML, et al. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study[J]. *Jornal de Pediatria*, 2019, 95(6): 682-688.
- [2] LIN SK, MULIERI KM, ISHMAEL FT. Characterization of vancomycin reactions and linezolid utilization in the pediatric population[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 5(3): 750-756.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令81号)[EB/OL]. (2011-05-04)[2021-06-30]. http://www.gov.cn/flfg/2011-05/24/content_1870110.html.
- [4] 何志超, 伍俊妍, 邱凯锋, 等. 万古霉素个体化给药临床药师指引[J]. *今日药学*, 2015, 25(2): 78-82.
- [5] RYBAK MJ, LE J, LODISE TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(11): 835-864.
- [6] 邱雄泉, 郑乐怡, 陈晓坚. 万古霉素致不良反应41例文献分析[J]. *抗感染药学*, 2017, 14(4): 804-807.
- [7] HE N, SU S, YE Z, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(Suppl 4): S363-S371.
- [8] MYERS AL, GAEDIGK A, DAI H, et al. Defining risk factors for red man syndrome in children and adults[J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31(5): 464-468.
- [9] 郑冠豪, 曹利, 陈尔真, 等. 万古霉素和替考拉宁致交叉过敏的个案报道及文献回顾[J]. *药学服务与研究*, 2018, 18(5): 351-355.
- [10] MEANEY CJ, HYNICKA LM, TSOUKLERIS MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7): 653-661.
- [11] BELLOS I, KARAGEORGIU V, PERGIALIOTIS V, et al. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β -lactams and vancomycin: a network meta-analysis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(6): 696-705.