

基于HIS真实世界注射用更昔洛韦儿科临床应用安全性评价

薛智民, 高明娥, 秦倩倩, 张云霞, 赵 杰, 赵瑞玲

山西省儿童医院 药剂科, 山西 太原 030013

摘要: 目的 基于HIS真实世界评价儿童应用注射用更昔洛韦的安全性。方法 回顾性选取2020年1月—2020年12月山西省儿童医院使用注射用更昔洛韦的患儿进行真实世界研究,对患儿的人口学信息、临床诊断、药物用法用量、溶媒、联合用药及不良反应(ADR)发生率进行总结分析。结果 2020年1月—2020年12月山西省儿童医院使用注射用更昔洛韦的患儿共942例,ADR发生率为8.92%(84/942),均为一般不良反应,主要表现为中性粒细胞减少和皮疹;10%葡萄糖注射液溶媒组(14.55%)及1岁及以下儿童(14.56%)ADR发生率比较高,且有统计学差异($P<0.05$)。结论 注射用更昔洛韦在儿童的临床应用存在超适应证用药情况;ADR多发生在用药1周内,程度较轻,与原患疾病、合并用药可能相关,临床用药时应注意监测血常规、肝肾功能等,保障儿童用药安全。

关键词: 更昔洛韦; 儿童; 安全用药; 真实世界研究

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)05-0952-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.019

Safety analysis of clinical application of ganciclovir for injection in children based on real world research

XUE Zhimin, GAO Ming, QIN Qianqian, ZHANG Yunxia, ZHAO Jie, ZHAO Ruiling

Department of Pharmacy, Children's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030013, China

Abstract: **Objective** To evaluate safety of ganciclovir for injection among children, and so as to provide reference for clinical rational use. **Methods** A real-world study was conducted on children using ganciclovir for injection between January 2020 to December 2020 in Children's Hospital of Shanxi. The demographic information, clinical diagnosis, drug usage and dosage, solvent, combined medication and the incidence of adverse reactions (ADR) were summarized and analyzed. **Results** The overall incidence of ADR was 8.92% (84/942); The incidence was higher in 10% glucose injection group (14.55%) and Children aged 1 and under (14.56%), and there was significant difference($P<0.05$). **Conclusion** The clinical application of ganciclovir for injection in children has exceeding indications, ADR mostly occur within one week after using medicine, and the degree is relatively light, which may be related to the Primary disease and combined medication. During clinical medication, attention should be paid to monitoring blood routine, liver and kidney function, so as to ensure the safety of medication for children.

Key words: ganciclovir; children; safe drug use; real world research

更昔洛韦可以抑制病毒DNA的合成,主要是以原形通过肾小球滤过排泄。静脉给药后其血浆残留率和半衰期短,不会造成过多残留^[1]。新型冠状病毒疾病疫情期间,更昔洛韦使用更为广泛^[2]。查阅近几年有关更昔洛韦不良反应的文献,发现多有报道,但儿科人群的此类数据很少,说明书中对儿科患者的疗效和安全性尚未明确。为获得注射用更昔洛韦的不良反应(ADR)发生情况并了解其临床特征,本研究对山西省儿童医院2020年1月—

2020年12月使用注射用更昔洛韦发生的ADR病例报告进行分类统计和分析,以促进临床合理用药,预防和减少注射用更昔洛韦ADR的发生。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年1月—2020年12月山西省儿童医院HIS系统中所有使用注射用更昔洛韦的病例(患儿年龄 ≤ 16 岁),选取患者一般信息、诊断信息、医嘱信息、实验室检查记录及结合病历记录回顾性分

收稿日期: 2021-12-08

基金项目: 山西省儿童医院院内项目(201949)

第一作者: 薛智民, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: (0351)3361281 E-mail: 13603587391@139.com

析药品ADR发生情况。

1.2 评价指标

本研究基于患者一般信息,对患者的年龄、性别、个人过敏史、家族史及表现等信息进行描述性分析,基于诊断信息分析使用注射用更昔洛韦患者的疾病分布情况,基于医嘱记录表对更昔洛韦的用法用量、给药途径、用药疗程、溶媒、合并用药及ADR(包含上报国家不良反应监测中心的ADR和通过世界卫生组织不良反应因果关系评定标准^[3]判断的ADR)等情况进行分析,以进一步了解使用注射用更昔洛韦患者的人口学特征、患病特征、安全性信息等。

1.3 统计方法

资料采用Excel 2010录入后,应用SPSS 25.0软件进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况分析

2020年1月—2020年12月山西省儿童医院HIS系统中使用注射用更昔洛韦的病例共纳入942例,其中男性526例,占比为55.84%;女性416例,占比为44.16%;男女比例为1.3:1。

942例应用注射用更昔洛韦的患儿中84例发生ADR,其中男性46例,占比54.76%;女性38例,占比45.24%;男女比例为1.2:1。年龄最小的为1个月,最大的为8岁。具体结果见表1。可以看出各年龄段男性患儿均多于女性患儿,用药患儿多集中在6岁以下,占比高达81.63%。

对患儿原患疾病进行分析,结果原患疾病为肺炎的患儿319例,占比33.86%;颅内感染139例,占比14.76%;上呼吸道感染107例,占比11.36%;EB病毒(人类疱疹病毒4型)感染12例,巨细胞病毒感染28例,支气管炎58例,传染性单核粒细胞增多症80例,发热原因待查68例,肝功能异常22例,腹泻22例,其他87例,病程描述均怀疑有病毒感染。

2.2 用药情况分析

纳入本研究病例给药剂量、用药途径均符合注射用更昔洛韦说明书要求,给药剂量为 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,静脉输注1 h以上,每12小时重复1次。合并用药种类不等,合并用药最多12种,其中合并4种药物所占的比例最大,占总病例数的24.95%,同时合并4种药物发生ADR的比例也最大,占发生ADR总病例数的27.38%;合并3种及5种药物发生ADR所占的比例较接近,分别为15.48%、17.86%。结果见表2。

表1 患儿性别、年龄分布情况

Table 1 Distribution of gender and age

年龄	男性			女性			发生ADR 合计/例
	总例数	发生ADR 例数	占比/%	总例数	发生ADR 例数	占比/%	
1岁以下(含1岁)	156	23	14.74	119	17	14.29	40
1岁<年龄≤3岁	169	16	9.47	127	13	10.24	29
3岁<年龄≤6岁	111	7	6.31	87	6	6.90	13
6岁以上	90	0	0.00	83	2	2.41	2
合计/例	526	46	8.75	416	38	9.13	84

表2 合并用药情况

Table 2 Concomitant medications

合并用药种类数量	总病例数	构成比/%	发生ADR 例数	构成比/%
0	24	2.55	3	3.57
1种	62	6.58	2	2.38
2种	143	15.18	9	10.71
3种	189	20.06	13	15.48
4种	235	24.95	23	27.38
5种	164	17.41	15	17.86
6种	63	6.69	11	13.10
7种	37	3.93	6	7.14
7种以上	25	2.65	2	2.38
合计	942	100.00	84	100.00

2.3 ADR发生情况与临床表现

本研究纳入的病例中总ADR发生率为8.92%(84/942),均为一般不良反应。临床表现主要为中性粒细胞减少、皮疹、腹泻、过敏、肝功能异常,属于皮肤及其附件损害、消化系统、血液系统损害。见表3。发生中性粒细胞减少者1岁以下22例,其中男15例,女7例;1~3岁13例,其中男8例,女5例,3岁以上2例。发生皮疹者1岁以下7例,男5例,女2例;1~3岁10例,其中男6例,女4例;3岁以上5例,其中男4例,女1例。肝功能异常者1岁以下5例。

表3 ADR累及系统或器官及临床表现

Table 3 Systems or organs involved in ADRs and clinical manifestations

损害系统	临床表现	例次	构成比/%
皮肤及附件	皮疹	22	26.19
	静脉炎	1	1.19
消化系统	腹胀、呕吐	7	8.33
	肝功能异常	9	10.71
	腹泻	1	1.19
血液系统	中性粒细胞减少	37	44.05
	血小板异常	5	5.95
全身性	发热	2	2.38

2.4 ADR发生时间、严重程度及转归

用药第1周内发生ADR的有51例,占比60.71%,其中中性粒细胞减少24例,皮疹14例。84例患者出现不良事件停药处理后患者的症状均减轻或消失,对原患疾病无明显影响。

依据世界卫生组织不良反应因果关系评定标准^[3],本研究84例ADR评价均为可能。ADR严重程度分级参照《药物不良反应报告和监测管理办法》评价均为一般不良反应。

2.5 ADR发生的相关因素

本研究从性别、年龄、溶媒、药物食物过敏史等方面对ADR发生率进行比较,不同年龄组间≤1岁组ADR发生率最高;不同溶媒组间10%葡萄糖注射液ADR发生率最高。结果见表4。

3 讨论

更昔洛韦说明书适应症仅用于预防可能发生于有巨细胞病毒感染风险的器官移植受者的巨细胞病毒病;治疗免疫功能缺陷患者(包括艾滋病患者)发生的巨细胞病毒性视网膜炎。本研究病例主要用于呼吸道感染,而呼吸道病毒感染本身是自限性疾病^[4],一般采取对症和支持治疗,由于缺乏特异性药物,目前的治疗措施尚未取得良好的临床效果^[5],且没有足够的证据明确更昔洛韦对各种病毒

表4 ADR影响因素分析

Table 4 Analysis of influencing factors of ADR

影响因素		用药例数	ADR 例数	ADR 发生率/%	<i>P</i>	
性别	男	526	46	8.75	0.835	
	女	416	38	9.13		
年龄	年龄≤1 岁	275	40	14.55	0.000	
	1 岁<年龄≤3 岁	296	29	9.80		
	3 岁<年龄≤6 岁	198	13	6.57		
	6 岁以上	173	2	1.16		
溶媒	0.9%氯化钠注射液	29	2	6.90	0.133	
	5%葡萄糖注射液	810	67	8.27		0.035*
	10%葡萄糖注射液	103	15	14.56		
药物过敏史	否	930	83	8.92	1.000	
	是	12	1	8.33		
食物过敏史	否	932	82	8.80	0.497	
	是	10	2	20.00		

与10%葡萄糖注射液组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs 10% glucose injection group

感染均有效。对于临床EB病毒感染者而言,该病具有自限性,是无需常规抗病毒治疗的,只有在出现多种器官损害或有免疫缺陷及特殊人群才按照

用药指征使用,以减少不必要的药物ADR^[6]。

本研究显示1岁及以下儿童ADR发生率较高,且差异具有统计学意义。婴幼儿免疫力较差,各项

功能未发育完全,对药物敏感性较强,易出现ADR^[7],用药期间注意监测。10%葡萄糖注射液溶媒组ADR发生率比较高,说明书指出用氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液、复方氯化钠注射液、复方乳酸钠注射液做溶媒,选用10%葡萄糖不规范,且ADR比较高,提示临床应按照说明书要求规范用药,不规范用药会带来发生ADR的风险。

中性粒细胞减少是更昔洛韦治疗中最常见的ADR,在成人研究中约40%的患者出现^[8],婴幼儿中性粒细胞减少的总比率为34%^[9],本研究所有应用注射用更昔洛韦的患儿中性粒细胞减少发生率为3.93%(37/942),比较低,这与中性粒细胞减少诊断标准不同和原患疾病^[10]有关,但发生中性粒细胞减少的患儿在发生ADR患儿中的比例(37/84)还是最多的。

婴幼儿中性粒细胞减少不依赖于剂量,在停药后是可逆的^[9];本研究也发现使用1周内中性粒细胞减少发生率最高,随着用药时间延长ADR比例降低。然而,在成人研究中,这种毒性似乎是剂量依赖性的^[8]。有文献报道儿童肺移植术后使用更昔洛韦预防巨细胞病毒感染,ADR发生率较低^[11],这可能与本研究原患疾病均为感染性疾病有关,感染性疾病本身也可导致血细胞异常。

本研究中患儿使用注射用更昔洛韦后22例出现皮肤过敏反应,未发现皮疹进行性增多、喉头水肿和过敏性休克等严重过敏反应。本研究中过敏性反应发生率比国内外相关研究高^[12],可能与合并用药有关。更昔洛韦溶液呈强碱性(pH=11),易与其他药物发生配伍禁忌^[13],同时该药与某些常用抗感染药物间存在相互作用致ADR发生率增加。建议临床尽量减少联合用药,多组药物静脉滴注时应注意冲管。

本研究为回顾性研究,难以排除真实世界中的诸多混杂因素,纳入的样本量小,可能使发生率比较低ADR难以被发现;回顾性收集病历记录的主观性指标,如皮疹、消化道症状等,不同医生的理解认识不同,不同指标监测时间也不统一,存在测量偏倚;对ADR发生的潜在因素,如配液放置时间等无法判断。不同疾病在用更昔洛韦过程中对中性粒细胞的影响尚需要进一步研究。

本研究结果表明注射用更昔洛韦在用药过程中ADR多发生用药第1周;1岁及以下婴幼儿更易发生中性粒细胞减少。注射用更昔洛韦相关的ADR程度多较轻,预后较好。婴幼儿使用注射用更昔洛韦治疗时应注意监测血常规、肝肾功能等,及

时发现并处理相关ADR。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Paul S, Dummer S. Topics in clinical pharmacology: Ganciclovir [J]. Am J Med Sci, 1992, 304(4): 272-277.
- [2] 朱丽,盛碧,熊婉娟,等. 对本院新型冠状病毒肺炎药物治疗问题的探讨 [J]. 药学与临床研究, 2021, 29(2): 122-126.
Zhu L, Sheng B, Xiong W J, et al. Discussion on the drug treatment of COVID-19 patients in my hospital [J]. Pharm Clin Res, 2021, 29(2): 122-126.
- [3] 药物不良反应杂志编辑部. 系列问答44: WHO国际药物监测中心对可疑不良反应的因果关系如何分级? [J]. 药物不良反应杂志, 2002, 4(4): 281.
Editorial Department of Adverse Drug Reactions Journal. How to grade the causal relationship of suspected adverse reactions by WHO international drug monitoring center? [J]. Adverse Drug React J, 2002, 4(4): 281.
- [4] 翟所迪. 药物治疗学 [M]. 北京: 中央广播电视大学出版社, 2005: 165-166.
Zhai S D. Pharmacotherapy [M]. Beijing: China Central Radio and Television University Press, 2005: 165-166.
- [5] Colgan R, Michocki R, Greisman L, et al. Antiviral drugs in the immunocompetent host: Part II. Treatment of influenza and respiratory syncytial virus infections [J]. Am Fam Physician, 2003, 67(4): 763-766, 675.
- [6] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童EB病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568.
Infection Group, Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, National Collaborative Group on EB virus infection in children. Diagnosis and treatment principles of major non neoplastic Epstein Barr virus infection related diseases in children [J]. Chin J Pediatr, 2016, 54(8): 563-568.
- [7] 邓剑雄, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 喜炎平注射液上市后安全性再评价 [J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1): 15-22.
Deng J X, Wang Z F, Xie Y M, et al. Post-marketing safety reevaluation of Xiyanping injection [J]. Adverse Drug React J, 2018, 20(1): 15-22.
- [8] Kimberlin D W. Antiviral therapy for Cytomegalovirus infections in pediatric patients [J]. Semin Pediatr Infect Dis, 2002, 13(1): 22-30.
- [9] Whitley R J, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital Cytomegalovirus infection: Results of a phase II study [J]. J Infect Dis,

- 1997, 175(5): 1080-1086.
- [10] 李 琨, 王清文, 陈奋华, 等. 人巨细胞病毒对多向造血祖细胞的影响 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(5): 271-274.
Li K, Wang Q W, Chen F H, et al. Effect of human Cytomegalovirus on multipotential hematopoietic progenitors [J]. Chin J Pediatr, 2001, 39(5): 271-274.
- [11] Spivey J F, Singleton D, Sweet S, et al. Safety and efficacy of prolonged Cytomegalovirus prophylaxis with intravenous ganciclovir in pediatric and young adult lung transplant recipients [J]. Pediatr Transplant, 2007, 11(3): 312-318.
- [12] 郝世莉, 许红梅. 更昔洛韦治疗 111 例婴儿巨细胞病毒感染不良反应分析 [J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(6): 431-435.
Hao S L, Xu H M. A study on adverse effects of ganciclovir in 111 infants with Cytomegalovirus infection [J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2016, 11(6): 431-435.
- [13] 何莉梅, 王 婷, 李 静, 等. 注射用更昔洛韦致儿童不良反应 33 例 [J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(11): 45-48.
He L M, Wang T, Li J, et al. Adverse drug reactions induced by ganciclovir injection in 33 children [J]. J Pediatr Pharm, 2019, 25(11): 45-48.

[责任编辑 刘东博]

·公益广告·

