

51例注射用脂溶性维生素(I)严重不良反应回顾性分析

胡东梅,梁小丽,孙银华

(马鞍山市药品不良反应监测中心,安徽 马鞍山 243000)

摘要:目的 研究注射用脂溶性维生素(I)严重不良反应的特点,为临床合理用药提供参考。方法 收集国家药品不良反应中心反馈的本地企业全国范围内2014年1月—2016年8月注射用脂溶性维生素(I)引起的严重不良反应51例,对其进行回顾性分析。结果 发生严重不良反应的男女性别比为1:0.96,发生时间多在用药后30 min内,累及系统-器官以循环系统和呼吸系统居多。结论 脂溶性维生素(I)的严重不良反应的发生有药品自身因素和临床使用不合理等人为因素。生产企业应提高药品质量;临床医师用药前详细询问过敏史,遵照说明书用药,加强不良反应监测,发生不良反应时及时采取措施,确保安全合理用药。

关键词:注射用脂溶性维生素(I);严重不良反应;回顾性分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.050

Retrospective analysis of 51 cases of serious adverse drug reactions induced by fat-soluble vitamin (I) for injection

HU Dongmei, LIANG Xiaoli, SUN Yinhua

(Ma'anshan Center for Adverse Drug Reactions Monitoring, Ma'anshan, Anhui 243000, China)

Abstract: Objective To investigate the characteristics of serious adverse drug reactions (ADRs) induced by fat-soluble vitamin (I) for injection and provide reference for rational clinical use of drugs. **Methods** A total of 51 cases of serious ADRs caused by fat-soluble vitamin (I) for injection from January 2014 to August 2016 in a manufacturer feedback by national center for ADR monitoring were collected for the retrospective analysis. **Results** The sex ratio of adverse reactions was 1:0.96. Most adverse reactions emerged in 30 min after drug treatment, and mostly in nervous and circulatory systems. **Conclusions** Serious ADRs of fat-soluble vitamin (I) for injection were caused by the factors both from drug and patients. Drug quality should be improved. The allergy history of patients should be inquired before drug treatment and the instructions monitor adverse reaction should be followed. When adverse reactions occur, we should deal with problems in time to ensure the safe and effective drug were used.

Key words: Fat-soluble vitamin (I) for injection; Serious adverse drug reactions; Retrospective analysis

肠外营养制剂含有葡萄糖、脂肪乳、复方氨基酸、维生素、电解质等人体生理所需的各种营养物质。适用于大手术创伤等7~10 d内不能建立充足的肠内营养时使用。注射用脂溶性维生素(I)为复方制剂,其组份为维生素A、维生素D₂、维生素E、维生素K₁。辅料为甘露醇、乙醇、吐温-80、吐温-20。近年来广泛应用于临床,主要适用于不能经消化道正常进食病人维生素A、D₂、E、K₁的肠外补充。在其说明书中不良反应项下为偶见体温升高和寒战,经6~8周输注后,可能出现血清氨基转移酶、碱性磷酸酶和胆红素升高,减量或暂停药即可恢复正常。随着静脉营养药的广泛使用,该药物引起的严重不良反应屡有报道^[1-3]。因此有必要对其安全性进行再评价。以期降低其药品不良反应(ADR)发生率,促进临床合理用药。

1 资料与方法

收集国家药品不良反应中心反馈的本地企业全国范围内2014年1月—2016年8月注射用脂溶性维生素(I)引起的不良反应报告共333例,筛选出严重不良反应报告51例(15.32%),对其用药指征、ADR的发生时间、累及器官-系统和不良反应的结果转归等方面进行统计和分析。

2 结果

2.1 性别、年龄分布特点 51例病人中男性26例(50.98%),女性25例(49.02%),男女性别比为1:0.96,年龄最大的65岁,年龄最小的8 d。7例病人年龄>11岁。

2.2 不良反应的严重程度 51例严重不良反应中危及生命的16例(31.37%),导致其他重要医学事件的32例(62.75%)。具体见表1。

表1 不良反应的严重程度分布及构成比

严重程度	例数	构成比/%
危及生命	16	31.37
导致其他重要医学事件	32	62.75
导致住院或住院时间延长	3	5.88
合计	51	100.00

2.3 用药原因及过敏史 51例严重不良反应中,以感染后用药最多,包括急性上呼吸道感染、肺炎、胃肠炎等,共33例(64.71%),术后用药7例(13.73%)。其中2例有明确的药物过敏史,1例为青霉素过敏史,1例为喜炎平注射液过敏史。其余49例无药物过敏史。具体见表2。

表2 病人用药原因及构成比

用药原因	例数	构成比/%
感染性疾病(急性上感、咽炎、支气管炎、 口炎、疱疹性咽颊炎、肺炎、胃肠炎)	33	64.71
术后(骨折、疝气)	7	13.73
手足口病	3	5.88
特发性肺含铁血黄素沉积病	1	1.96
脓毒血症	1	1.96
传染性单核细胞增多症	1	1.96
新生儿病理性黄疸	1	1.96
颅内感染、抽搐	1	1.96
气胸	1	1.96
心肌损害	1	1.96
胆总管扩张	1	1.96
合计	51	100.00

2.4 不良反应发生时间 注射用脂溶性维生素(I)致不良反应的发生时间多在用药开始30min内,其中发生在用药2min内的有13例(25.49%),>2~6min内的有19例(37.25%)。具体见表3。

表3 病人发生不良反应的时间分布及构成比

时间/min	例数	构成比/%
≤2	13	25.49
>2~6	19	37.25
>6~10	7	13.73
>10~30	10	19.61
>30	2	3.92
合计	51	100.00

2.5 不良反应累及系统-器官及临床表现 51例严重不良反应累及多个系统-器官,共计85例次。其中涉及最多的为循环系统37例(43.53%);呼吸系统17例(20.00%)和全身性损害15例

(17.65%)。具体见表4。

表4 不良反应累及系统-器官及临床表现

累及系统-器官	临床表现(例次)	合计	构成比/%
循环系统	发绀(21)、四肢厥冷(4)、心动过速(4)、寒战(4)、苍白(2)、出汗(2)	37	43.53
呼吸系统	呼吸困难(10)、咳嗽(3)、胸闷(2)、喉痒(1)、气喘(1)	17	20.00
全身性损害	过敏样反应(8)、过敏性休克(4)、发热(3)	15	17.65
皮肤及附件	皮疹(3)、瘙痒(2)、花斑样皮损(2)、血管神经性水肿(1)、潮红(2)	10	11.76
神经系统	烦躁不安(3)、小便失禁(1)、意识模糊(2)	6	7.06
合计		85	100.00

注:因1例不良反应可累及多个系统-器官,故临床表现例次大于例数。

2.6 用法用量 51例中3例使用了2瓶(说明书载明每日最大剂量1瓶),有3例使用了1瓶但按体质量折算超出了说明书规定剂量。46例单独用药,5例联合用药,3例联合小儿复方氨基酸混合输注,1例联合注射用复合辅酶和维生素C混合输注,1例联合三种营养液(不明)混合输注。

2.7 结果转归 51例严重不良反应发生后,立即停药,经积极抢救和治疗后17例好转(33.33%),34例痊愈(66.67%)。无死亡病例发生。

3 讨论

经查阅文献,未发现其他国家生产注射用脂溶性维生素(I)。在我国市场上有脂溶性维生素(I)注射液制剂在售,随着静脉营养药的广泛使用,尤其是儿童用药,因其缺乏安全性和有效性方面的相关资料,因此应加强儿童用药的不良反应监测,确保儿童用药安全^[4]。

3.1 ADR与病人性别、年龄的关系 本次调查中男:女=1:0.96,差异无统计学意义。原发疾病分布分散,与ADR无明显相关性。44例多发生于11岁以下儿童,这与该制剂的适应证有关。

3.2 ADR与用法用量的关系 注射用脂溶性维生素(I)说明书载明其适用于11岁以下的儿童及婴儿。主要适用于不能经消化道正常进食的脂溶性维生素的补充。脂溶性维生素在体内有一定的储备,短期禁食者不致缺乏,全肠外营养4周以上才予以补充^[5]。本次研究的51例病人中除脓毒血症等重症病人无法进食外,其余均可以进食,无需补

充脂溶性维生素。属于超适应证使用静脉营养药。有6例按体质量折算超出了说明书规定剂量,其中有3例使用了说明书的2倍量。有7例的病人年龄大于11岁。儿童用药安全性数据缺乏,且儿童脏器功能尚未发育完善,肝肾对药物的代谢、排泄作用相对较弱,医生在选择尽可能相对安全的儿童药物的同时,也应准确计算儿童用药量,使用过程中需要严密监测^[6]。

3.3 ADR与发生时间及结果转归 51例严重不良反应病例中,发生在用药5 min内的31例(60.78%),在用药30 min内的为49例,说明注射用脂溶性维生素(I)的不良反应为速发型。经及时抢救均好转或痊愈。提示在给药期间应对病人密切观察,一旦出现过敏症状,立即停药并进行救治。

3.4 ADR临床表现分析 51例严重ADR报告主要累及循环系统和呼吸系统,主要表现为发绀、呼吸困难、全身发冷。其次是全身性损害,过敏样反应及过敏性休克的临床表现为心率、血压下降,呼吸困难,意识丧失。这类反应可能与制剂中的维生素K₁有关。维生素K₁的结构为甲萘醌,具有半抗原性,可与血液中蛋白质结合成抗原而具有免疫原性,引发过敏反应^[7]。国家食品药品监督管理局2011年12月26日发布的第43期药品不良反应信息通报中通报了维生素K₁所致的严重过敏反应,有的甚至导致死亡。熊运珍等^[8]研究了维生素K₁致过敏性休克的临床表现与本文中的51例严重不良反应的临床表现相似。也可能与辅料中的吐温-80有关,其为非离子型表面活性剂,可引起细胞膜颗粒释放炎性介质,从而引起过敏活性物质释放^[9]。吐温-80能够引发过敏反应已被大量的研究证实^[10],吐温-80的致敏性与其质量尤其是杂质含量密切相关。提高产品质量能够显著提高其安全性,并限定其在处方中的使用量^[11]。解家玲等^[12]研究发现温度、溶媒、光照等都对脂溶性维生素(I)的稳定性有影响,维生素K₁、维生素E对光敏感,易被酶和氧化剂破坏,说明书中载明其应在冷处(2~10℃)避光保存,用前1 h配制,6 h内用完。

4 建议

鉴于注射用脂溶性维生素(I)可能引起严重

过敏反应,建议:(1)医务人员在用药前详细询问病人的既往药物不良反应史,过敏体质者慎用,对维生素K₁过敏者禁用。医务人员要权衡利弊,谨慎用药;严格按照药品说明书的用法用量用药^[13];(2)药品在冷处避光保存,配制后及时使用,严格控制给药速度,在给药期间对病人严密观察,一旦出现不适症状,立即停药并采取措施;(3)相关生产企业应尽快完善说明书不良反应相关内容,增加不良反应描述,提示用药风险;优化处方,提高辅料的质量;加强临床合理用药方面的宣传,确保该产品的安全性信息及时传达给医护人员和病人;实施主动监测,制定并实施有效的风险管理计划,确保用药安全。

参考文献

- [1] 易丹. 44例注射用脂溶性维生素不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(3): 172-174.
- [2] 黄芳, 刘姗姗, 徐小燕, 等. 注射用脂溶性维生素(I)致过敏性休克1例[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(9): 525.
- [3] 李源. 注射用脂溶性维生素(I)致儿童不良反应10例[J]. 儿科药科学杂志, 2013, 19(11): 64-65.
- [4] 邓风云. 187例儿童严重药品不良反应/事件相关因素分析[J]. 儿科药科学杂志, 2015, 21(8): 35-38.
- [5] 张勇, 乔逸, 封小娜, 等. 注射用脂溶性维生素的不良反应文献分析及药学监护[J]. 中国药房, 2014, 25(46): 4393-4395.
- [6] 汪建峰, 刘雨萍, 吴君. 某院285例注射剂药品不良反应分析[J]. 安徽医药, 2015, 19(11): 2242-2244.
- [7] 黄琳, 李洋海, 田月洁. 156例维生素K₁致严重不良反应分析[J]. 中国药房, 2011, 22(9): 3047-3050.
- [8] 熊运珍, 雷招宝. 维生素K₁致儿童过敏性休克31例文献综述[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(9): 520-522.
- [9] 刘桂萍, 齐同珍. 注射用脂溶性维生素(I)、(II)不良反应的文献分析[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(10): 624-627.
- [10] 孙伟伟, 李贻奎, 张金艳, 等. 吐温80及其配制的鱼腥草注射液致豚鼠过敏反应的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(1): 47-51.
- [11] 程欧, 高鹏, 涂家生, 等. 吐温80质量与致敏性关系的研究[J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(3): 244-247.
- [12] 解家玲, 张芙蓉. 脂溶性维生素的合理应用[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(12): 71-72.
- [13] 王铁柱, 黄萍. 506例注射用盐酸川芎嗪不良反应分析[J]. 安徽医药, 2015, 19(3): 610-612.

(收稿日期:2016-11-16, 修回日期:2017-02-22)