doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.08.016

· 论著 ·

我院 47 例注射用脂溶性维生素(Ⅰ)不良反应回顾性分析

周艳琴[1,2],左益燊[1],王静宇[1],徐世希[1],陈碧[1,2](1. 郴州市第一人民医院,湖南郴州 423000;2. 南华大学医院管理研究所,湖南郴州 423000)

[摘要]**目的**:对郴州市第一人民医院注射用脂溶性维生素(Ⅰ)药品不良反应(ADR)进行回顾性统计分析,探讨其所致 ADR 的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。**方法**:回顾性分析 2010 年 1 月至 2019 年 12 月我院上报至国家药品不良反应监测系统中注射用脂溶性维生素(Ⅰ)ADR 病例的临床资料。**结果**:47 例 ADR,主要发生在 1~3 岁儿童,原发疾病主要为消化系统疾病(55.32%)。47 例患儿均采用静脉滴注的方式给药,其中 12 例患儿存在超剂量给药,9 例有合并用药。47 例 ADR 多发生于 30 min 内,累及最多的系统/器官为皮肤及其附件损害,其次为心血管系统损害,常见临床表现为紫绀和皮疹。ADR 主要类型为一般 ADR,预后良好。**结论**:为减少 ADR 发生,临床应合理应用注射用脂溶性维生素(Ⅰ),避免超说明书用药,减少药物联用。用药过程中应注意观察患者用药过程中临床反应,及时发现 ADR 并对症处理,避免严重 ADR 的发生。

[关键词]注射用脂溶性维生素(Ⅰ);不良反应;回顾性分析
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)08-0051-03

Retrospective Analysis on 47 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Fat Soluble Vitamins (Ⅰ) for Injection in Our Hospital

Zhou Yanqin[1,2], Zuo Yiqing[1], Wang Jingyu[1], Xu Shixi[1], Chen Bi[1,2](1. *Chenzhou First People's Hospital, Hunan Chenzhou* 423000, *China*; 2. *Hospital Management Institute of Nanhua University, Hunan Chenzhou* 423000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To retrospectively analyze the adverse drug reactions (ADR) induced by fat soluble vitamins (Ⅰ) for injection in Chenzhou First People's Hospital, and to probe into the general rules and characteristics of ADR, so as to provide reference for rational drug use in clinic. **Methods**: Clinical data of ADR induced by fat soluble vitamins (Ⅰ) for injection reported to the national ADR monitoring system in our hospital from Jan. 2010 to Dec. 2019 were retrospectively analyzed. **Results**: Forty-seven cases of ADR mainly occurred in children aged from 1 to 3 years, and the primary diseases were mainly digestive system diseases (55.32%). Forty-seven cases were given intravenous drip infusion, 12 cases had off-label administration, and 9 cases had drug combination. Most of the 47 cases of ADR occurred within 30 min. The most frequently involved system/organ was the skin and its accessory damage, followed by the cardiovascular system damage, with common clinical manifestations of cyanosis and rash. The main type of ADR was general, and the prognosis was good. **Conclusion**: In order to reduce the incidence of ADR, fat soluble vitamins (Ⅰ) for injection should be used rationally in clinic to avoid off-label drug use and reduce the rate of drug combination. Attention should be paid to observe the clinical reaction of patients in the course of medication, timely detection of ADR and symptomatic treatment are necessary to avoid the occurrence of severe ADR.

[**Keywords**] fat soluble vitamins (Ⅰ) for injection; adverse drug reactions; retrospective analysis

注射用脂溶性维生素(Ⅰ)为肠外营养不可缺少的组成部分之一,用以满足儿童每日对脂溶性维生素的生理需要,其主要组分为维生素 A、维生素 D_2、维生素 E、维生素 K_1,辅料为乙醇、吐温 80、吐温 20、甘露醇。随着注射用脂溶性维生素(Ⅰ)在临床广泛使用,其不良反应也屡见报道[1-2]。本文通过对郴州市第一人民医院上报至国家药品不良反应监测系统中 47 例注射用脂溶性维生素(Ⅰ)药品不良反应(ADR)进行回顾性统计分析,探讨其所致 ADR 的一般规律及特点,为临床用药提供参考,促进合理用药。

1 资料和方法

检索 2010 年 1 月至 2019 年 12 月我院上报至国家药品不良反应监测系统中注射用脂溶性维生素(Ⅰ)ADR,共 47 例,应用 Excel 软件,对发生 ADR 患儿的年龄、性别、原发疾病、药物的使用情况、ADR 类型、临床转归、发生时间、累及系统/器官及临床表现等进行回顾性统计分析。

2 结果

2.1 发生 ADR 患儿的年龄、性别

2010 年 1 月至 2019 年 12 月我院上报至国家药品不良反应监测中心注射用脂溶性维生素(Ⅰ)ADR 共 47 例,其中男 23 例,女 24 例;发生 ADR 的患儿,最小年

基金项目:南华大学医院管理研究所项目,编号 2019YYGL21。
作者简介:周艳琴(1985.05-),女,硕士,副主任药师,主要从事临床营养药学研究,E-mail:zyqloveyx@163.com。
通讯作者:陈碧(1970.01-),女,大学本科,教授,主要从事医院药事管理研究,E-mail:chenbi2001@163.com。

龄 3 个月，最大年龄 7 岁，例数最多的年龄段为 1 ~ 3 岁，共 24 例(51.06%)。见表 1。

表 1　发生 ADR 患儿年龄与性别分布情况

年龄	男/例	女/例	总例数	构成比/%
<1 岁	5	0	5	10.64
1 ~ 3 岁	11	13	24	51.06
>3 ~ 6 岁	4	7	11	23.40
>6 岁	3	4	7	14.89
合计	23	24	47	100.00

2.2　原患疾病

47 例 ADR 报告中，原患疾病主要涉及消化系统疾病(26 例，占 55.32%)、呼吸系统疾病(16 例，34.04%)、过敏性疾病(3 例，6.38%)及其他疾病(2 例，4.26%)，其中最多的为消化系统疾病。

2.3　用法用量及合并用药情况

47 例 ADR 报告都采用静脉滴注的方式给药，绝大多数患儿注射用脂溶性维生素(Ⅰ)使用剂量在说明书推荐剂量范围内，其中有 12 例(25.53%)超剂量用药。47 例 ADR 中 38 例未联用其他药物，9 例有合并用药。

2.4　ADR 发生的时间

47 例 ADR 均为第一次用药，最短发生时间为 1 min，最长时间为 120 min，绝大多数发生于 30 min 内，其中 0 ~ 5 min 11 例(23.40%)，5 ~ 10 min 19 例(40.43%)，10 ~ 30 min 14 例(29.79%)，>30 min 3 例(6.38%)。

2.5　ADR 累及的系统-器官及主要临床表现

47 例 ADR 报告涉及不良反应临床表现 79 例次，累及皮肤及其附件、胃肠系统、全身等多个系统和器官。累及最多的系统-器官为皮肤及其附件，共 25 例次，占总数的 31.65%，常见表现为紫绀(17 例)和皮疹(16 例)。见表 2。

表 2　ADR 累及的系统-器官及主要临床表现

ADR 累及系统-器官	临床表现(例次)	总例次(%)
皮肤及其附件	潮红(2)、风团(1)、皮疹(16)、嘴唇变色(1)、皮肤发红(1)、瘙痒(3)、面色改变(1)	25(31.65)
心血管系统	紫绀(17)、脉搏加快(1)、心律失常(1)	19(24.05)
全身	发热(2)、寒颤(5)、过敏性休克(2)、过敏样反应(5)	14(17.72)
呼吸系统	气促(3)、呼吸急促(3)、咳嗽(5)、呼吸困难(1)	12(15.19)
胃肠系统	腹痛(2)、呕吐(1)、恶心(1)	4(5.06)
神经系统	抽搐(1)、精神障碍(1)	2(2.53)
注射部位	局部红肿(1)	1(1.27)
其他	哭闹(1)、眼痛(1)	2(2.53)

2.6　ADR 报告类型与预后

47 例 ADR 报告中，一般类型 39 例(82.98%)，严重类型 8 例(17.02%)。大多数患儿 ADR 严重程度较轻，预后良好，其中 27 例(57.45%)好转，20 例(42.55%)痊愈。

3　讨论

3.1　ADR 的发生与患者个体因素的关系

本次调查发生 ADR 的患者皆为儿童，与注射用脂溶性维生素(Ⅰ)的适应证人群相关，说明书规定本品适用于 11 岁以下儿童及婴儿。发生 ADR 的 47 例患儿，男 23 例，女 24 例，男女比例相当，说明该药物的 ADR 发生率与患者性别无明显相关性，与胡东梅等[3]报道一致。发生 ADR 的患儿年龄为 3 个月 ~ 7 岁，1 ~ 3 岁例数最多，占总数 51.06%，提示临床医务人员应关注小儿尤其是婴幼儿使用注射用脂溶性维生素(Ⅰ)发生 ADR 的风险。

3.2　ADR 与原患疾病的关系

根据原患疾病分析，47 例 ADR 涉及最多的为消化系统疾病，占 55.32%，这与注射用脂溶性维生素(Ⅰ)的适应证相关。消化系统疾病患儿存在消化吸收障碍，肠内营养可能不能完全满足患者需求，需使用肠外营养补充。但是仍有 44.68% 患儿存在超适应证用药情况，比如呼吸道感染、过敏性疾病患者，通常能够正常进食，且病程描述过程并未提及患者有营养风险或有胃肠道功能障碍，并无肠外营养支持的指征。临床的超适应证用药现象可能会导致临床用药风险和不良反应的发生率增加[4]。

3.3　ADR 与用法用量的关系

注射用脂溶性维生素(Ⅰ)用法用量为每日每千克体质量 1/10 瓶，每日最大剂量 1 瓶，使用前在无菌条件下，用注射器取 2 mL 注射用水注入瓶中，缓慢振摇至冻干粉溶解，加入到 100 mL 或以上的 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中输注，并在 24 h 内用完。亦可与注射用水溶性维生素联合使用。本次调查病例绝大多数使用剂量在说明书推荐剂量范围内，仍有 12 例(25.53%)超剂量用药。儿童药物代谢酶分泌较少，肾功能发育并不完善，导致体内药物清除能力差[5]，超剂量容易引发不良反应，增加临床用药风险[6]。本次调查病例均为静脉滴注，由于静脉滴注是药物直接进入血液，作用迅速，受多方面因素的影响，如配液的环境是否达到洁净标准，静脉注射剂的 pH、渗透压、微粒、内毒素、药物配伍的合理性、使用过程中的滴速等均可能引发 ADR[7]。虽然本次调查的 47 例 ADR 未描述配制方法及滴速，但是有报道输液稀释度不够，浓度过高、滴速过快也能导致 ADR[8]。注射用脂溶性维生素(Ⅰ)中维生素 A 及 D 对光敏感，在药物储存、配制及输注过程中可造成药物性质不稳定，易导致 ADR[9]。此外 47 例 ADR 中 9 例有合并用药，合并用药将增加 ADR 的发生率[10]。在临床用药过程中，医师应该严格把握用药剂量、选择合适的溶媒和溶媒体积以及尽量避免不必要的联合用药，护师在配药过程要严格遵守说明书要求、在用药过程中严格控制滴速，减少诱发 ADR 的因素，保证用药安全。

3.4 ADR 与用药时间关系

47 例 ADR 都发生在第一次用药过程中,发生时间为用药 2 h 内,其中 44 例发生于 30 min 内,表明注射用脂溶性维生素(Ⅰ)所致 ADR 可发生于整个用药过程中,尤其是用药的前 30 min,提示临床医护人员应注意观察患者的整个用药过程,特别是患者用药过程中前 30 min 内的临床反应,及时发现并对症处理,避免严重 ADR 的发生。

3.5 ADR 临床表现与原因分析

47 例 ADR 可累及全身多个器官,最多的系统/器官为皮肤及其附件损害,其次为心血管系统损害,最常见的临床表现为紫绀和皮疹。2018 年前注射用脂溶性维生素(Ⅰ)说明书载明不良反应为偶见体温上升和寒颤,经 6~8 周输注后,可能出现血清转氨酶、碱性磷酸酶和胆红素升高。目前文献中关于注射用脂溶性维生素(Ⅰ)不良反应临床表现的报道多为过敏性休克[11-12]或严重过敏反应[2],也有报道累及其他系统,如胡东梅等[3]针对 51 例注射用脂溶性维生素(Ⅰ)严重不良反应回顾性分析报道显示,ADR 可累及全身各个器官或系统,主要累及循环系统和呼吸系统,其次是全身性损害。由于新的不良反应不断被报道,中国食品药品监督管理总局(CFDA)2017 年发布了《关于修订注射用脂溶性维生素(Ⅰ)等 5 个品种说明书的公告(2017 年第 140 号)》,不良反应项增加的内容主要包括全身性损害、皮肤及其附件损害、胃肠损害、呼吸系统损害、心血管系统损害、免疫功能紊乱、感染和神经系统损害等[13]。注射用脂溶性维生素(Ⅰ)说明书已进行相关修改。药品生产企业应定期根据文献报道及收集的不良反应报告对说明书进行相关修订,提醒临床用药风险,促进临床安全用药。

注射用脂溶性维生素(Ⅰ)作为复方制剂,其不良反应的发生原因与主要成分以及辅料相关。维生素 K_1 作为抗原,可刺激机体产生特异性抗体,导致机体处于过敏状态,当患儿再次接触类似物质时,即可引起过敏性反应[2]。有研究报道维生素 K_1 注射液 ADR 累及全身多个系统/器官,最常见的是皮肤及其附件损害如皮疹和全身性反应,如紫绀、面色改变[14]。同时,辅料中的吐温 80 为非离子表面活性剂,也可能成为引起不良反应的因素之一。有报道[15]注射用吐温 80 在临床应用中可诱发溶血、急性超敏反应、外周神经毒性、抑制 P-糖蛋白活性以及肝毒性等不良反应。此外,使用甘露醇也会引起一定的不良反应,如水和电解质紊乱、寒颤发热、排尿困难、过敏性皮疹、荨麻疹、呼吸困难等,外渗还可导致组织水肿及皮肤坏死[16]。临床在用药过程中,不仅要熟知药品成分可能导致的不良反应,也要关注其辅料可能导致的不良反应。

3.6 报告类型与预后

由于本次调查中累及的系统/器官多为皮肤及其附件,不良反应严重程度较轻,损伤较小,经过对症治疗全部好转或者痊愈。

综上所述,为减少注射用脂溶性维生素(Ⅰ)ADR 的发生,临床在用药过程中应注意:(1)加强合理用药,避免超说明书用药如超适应证、超剂量等用药,避免无循证依据的联合用药等。(2)加强用药监护,用药期间应该注意观察患者用药反应,尤其是首次用药的前 30 min。虽然本次调查的病历中 ADR 反应较轻,多为皮肤及其附件损害,但相关文献报道主要涉及了过敏性休克或严重过敏反应,在用药的过程中要尤为注意。此外,不仅要重视药品本身的不良反应,同样不能忽视辅料的不良反应。(3)加强信息沟通,药品生产企业应不断完善药品说明书,确保临床用药安全。

参考文献:

[1] 李源. 注射用脂溶性维生素(Ⅰ)致儿童不良反应 10 例[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(11): 64-65.

[2] 邱双凤, 张方向, 祁兢晶. 注射用脂溶性维生素(Ⅰ)致严重过敏反应 2 例[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(4): 1-2.

[3] 胡东梅, 梁小丽, 孙银华. 51 例注射用脂溶性维生素(Ⅰ)严重不良反应回顾性分析[J]. 安徽医药, 2011, 21(6): 1157-1159.

[4] 崔小康, 吴世福, 李玉基, 等. 63 例复方脂溶性维生素注射制剂不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(11): 691-696.

[5] 王次霞, 王海燕. 儿童药物不良反应相关因素分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6(22): 186-187.

[6] 张燕荣, 甄健存. 依据《药品不良反应信息通报》探讨避免药品不良反应发生的措施[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(2): 156-160.

[7] 刘平, 徐国防, 刘长缨, 等. 我院 368 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2015, 26(35): 4955-4957.

[8] 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.

[9] 王月红, 赵洁, 王梦雨. 116 例儿童药品不良反应回顾性分析[J]. 农垦医学, 2017, 39(1): 37-40.

[10] 郝东霞, 李肃. 某院 45 例营养类药物不良反应报告分析[J]. 医药前沿, 2017, 7(34): 349-350.

[11] 黄芳, 刘姗娟. 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.

[12] 刘霞. 脂溶性维生素(Ⅰ)致过敏性休克 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(19): 1800-1801.

[13] 国家食品药品监督管理局. 关于修订注射用脂溶性维生素(Ⅰ)等 5 个品种说明书的公告(2017 年第 140 号)[S]. 2017.

[14] 何莉梅, 李静, 杨智, 等. 44 例儿童维生素 K_1 注射液不良反应调查分析[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(9): 38-41.

[15] 张祎, 殷华, 李月, 等. 中药注射剂中增溶性辅料聚山梨酯 80 的安全性问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 160-166.

[16] 王莹, 马瑶. 常见药用辅料引起的不良反应案例概述[J]. 中国医药指南, 2013, 11(23): 380-382.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-02-27 修回日期:2020-04-26)