

脂肪乳注射液不良反应综合分析

【作者】 朱兰 邢丽秋 付娜

北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)

【摘要】 目的 全面了解脂肪乳注射液不良反应发生情况及相关因素,为临床合理应用和避免不良反应提供依据。方法 检索中国医院数字图书馆(CHKD.CNKI)关于脂肪乳注射液的不不良反应报告及临床研究报告;检索全国药品不良反应监测网络中,上报到北京不良反应监测中心,以脂肪乳注射液为怀疑药品的不良反应报告;综合所检索到的文献及监测数据,统计分析其不良反应发生特点。结果 中国医院数字图书馆中共检索到 41 篇不良反应报告共包含 164 例不良反应病例,26 篇临床研究中有 4 篇共报道 130 例不良反应病例。全国药品不良反应监测网络中检出脂肪乳不良反应报告 223 份。脂肪乳注射液不良反应病例男女比例为 1.1:1,老年患者(≥ 60 岁)病例数较多(52.45%)。结论 报道病例中多为说明书中已记载的不良反应,对于一些说明书中未记载的新的不良反应,临床用药过程中应引起重视。不良事件发生影响因素与用药浓度高、滴速快、个别批号药品内在质量有关,前 2 项在临床用药中应注意合理用药,后 1 项建议生产厂家对质量标准进行研究,完善安全性指标,控制产品质量。

【关键词】 脂肪乳注射液;不良反应;年龄;性别

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-05-0046-04

脂肪乳注射液为高能量胃肠外营养液制剂,是用精馏大豆油加乳化剂等,以特殊的制药机械和工艺制成的可供静脉滴注用的乳剂。临床上用于需要高能量的患者、必需脂肪酸缺乏者、禁用蛋白质的患者等。目前国内获批上市的品种有:脂肪乳注射液(C14-24)、中/长链脂肪乳注射液(C6-24)、中/长链脂肪乳注射液(C8-24Ve)、结构脂肪乳注射液(C6~24)。本研究调查分析上述品种上市后国内文献报道和北京市不良反应(ADR)监测系统数据库中 ADR,全面了解脂肪乳注射液 ADR 发生情况及相关因素,旨在为临床合理安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国医院数字图书馆(CHKD.CNKI),包括 CHKD 期刊全文数据库、CHKD 博硕士论文全文数据库、CHKD 会议论文全文数据库。检索时限为

1994 年 1 月至 2010 年 7 月。

检索全国药品 ADR 监测网络中,上报到北京 ADR 监测中心,以脂肪乳注射液为怀疑药品的 ADR 报告。检索时限为 2003 年 1 月至 2010 年 7 月。

1.2 纳入/排除标准

纳入以脂肪乳注射液为怀疑药品的 ADR 报告,包括公开发表的 ADR 文献报告(A 类)、ADR 监测网络中上报北京市的 ADR 报告(B 类);纳入以脂肪乳注射液为主要干预的临床研究报告(C 类)。其中 B 类文献为以脂肪乳为怀疑药品的 ADR 报告。其中 C 类文献包括随机对照试验、非随机对照研究及病例观察。

2 结果

2.1 纳入文献的一般情况

中国医院数字图书馆中初检出文献 169 篇,排除明显不相关文献、二次研究文献、动物实验、重复报道文献共 137 篇,最终纳入 62 篇,其中 A 类文献

41 篇,C 类文献 26 篇。

全国药品 ADR 监测网络中检出 B 类文献数据共 223 份。

A、B 类文献中的病例情况经过对比,未发现 A 类和 B 类文献中有重复病例。

2.2 纳入文献中脂肪乳注射液发生 ADR 情况

2.2.1 脂肪乳注射液 ADR 病例总数 A 类 41 篇文献共含 ADR 病例 164 例;B 类 223 份报告即 223 例 ADR 病例;C 类 26 篇文献中,22 篇(85%)未提及是否出现 ADR,4 篇提及 ADR 的文献中,3 篇描述了脂肪乳注射液的 ADR,含 ADR 病例共 130 例;A、B、C 3 类文献中共涉及 ADR 病例 517 例。

2.2.2 脂肪乳注射液 ADR 病例性别、年龄分布因素 C 类文献未提供 ADR 病例的性别及年龄分布,故仅分析纳入的 A、B 类文献数据。A、B 类文献中 ADR 病例男 203 例,女 184 例,男女比例为 1.1:1。年龄 4 月~90 岁,其中≥60 岁者 203 例(52.45%),多篇文献提及老年患者基础疾病较重^[1-3],营养状况不良,对脂肪乳的耐受性较年轻患者差,应充分考虑患者病情、体重及承受能力,在给药时加强临床护理,严格控制滴速和用量。同时也可以看出 A、B 类文献中男女比例及≥60 岁患者病例数比例接近(表 1)。

表 1 A、B 类文献中患者性别、年龄的分布

文献	性别		总计	年龄		总计
	男	女		<60 岁	≥60 岁	
A 类	84	80	164	72	92	164
B 类	119	104	223	112	111	223
合计	203	184	387	184	203	387

2.2.3 脂肪乳注射液 ADR 涉及系统和新的 ADR 脂肪乳注射液 ADR 涉及全身多个系统和器官(表 2)。大部分 ADR 为说明书中已载 ADR,说明书中未收录的 ADR 主要为精神异常反应,共涉及 6 个

病例,临床表现为兴奋、谵妄、惊厥、躁狂反应。另有 1 例肺栓塞^[9]、1 例诱发痛风^[10]的个案报道。提醒医务人员在用此药时,如若发现以上反应,应提高警惕,及时发现和处理。

2.2.4 脂肪乳注射液 ADR 严重程度分级情况

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》中 ADR 严重程度分级,A 类文献共含 ADR 病例 164 例,其中严重 27 例,占 16.46%;B 类文献中 223 例 ADR,其中严重 5 例,占 2.24%。C 类文献中对 ADR 的严重程度描述少,不能评价。可见 A 类文献更关注严重、罕见的 ADR。而 B 类文献因国家 ADR 监测目前采取“可疑即报”的原则,一般的 ADR 的报告率较高。综合 A、B 类文献严重 ADR 占 8.27%。

2.3 相同生产厂家、同批号脂肪乳注射液 ADR 集中发生情况

A 类文献中,有 2 篇文献提及其所报道的 ADR 由同批号的脂肪乳注射液引起的^[1,7],有 1 篇文献^[8]提及所报道 ADR 为该医院 2006 年 4 月初到 2006 年 5 月底间集中出现的,但是没有关注是否为同批号的。这 3 篇文献中出现的 ADR 均为过敏反应,临床表现为寒战、发热、气喘等。

2.4 脂肪乳浓度、滴速与 ADR

史惠卿^[2]、张辉兰^[3]通过比较该院 3 种浓度(10%、20%、30%)脂肪乳注射液 ADR 发生率情况发现,脂肪乳浓度越低,ADR 发生率越低。对于耐受性差或有过敏体质的患者,建议先用低浓度的脂肪乳,减少 ADR 的发生。滴速过快,脂肪乳注射液发生 ADR 发生率增高,有 9 篇文献提及其报道的 ADR 与滴速过快有关。中华人民共和国药典临床用药须知(2005 年版)规定:开始 15min,20% 脂肪乳注射液滴速为 0.5ml·min⁻¹或 10% 脂肪乳注射液滴速为 1ml·min⁻¹。脂肪乳注射液说明书中也对滴速做了详细的规定,临床应用中应严格控制滴速,减少 ADR 的发生。

表 2 文献中脂肪乳注射液 ADR 涉及系统

ADR 涉及系统	ADR 例数(%)			ADR 涉及系统	ADR 例数(%)		
	A 类文献(256 例)	B 类文献(282 例)	C 类文献(130 例)		A 类文献(256 例)	B 类文献(282 例)	C 类文献(130 例)
全身反应	124(46.79%)	198(70.21%)	65(50.00%)	过敏性紫癜	—	1	—
寒战	33	99	—	潮红	1	—	—
发热	80	40	25	用药部位	1(0.38%)	5(1.77%)	—
过敏样反应	2	16	—	疼痛	—	1	—
高热	5	35	11	水肿	1	1	—
不适	—	5	—	瘙痒	—	1	—
过敏性休克	4	2	2	局部反应	—	2	—
流感样症状	—	1	—	心血管系统	15(5.66%)	3(1.06%)	—
头痛	—	—	27	低血压	6	1	—
皮肤及附件	21(7.92%)	27(9.57%)	4(3.08%)	高血压	1	—	—
皮疹	12	23	4	发绀	8	2	—
瘙痒	8	3	—	血液系统	6(2.26%)	2(0.71%)	—
多汗	—	1	—	血小板减少	2	2	—
荨麻疹	1	—	—	高血脂	4	—	—
胃肠系统	24(9.06%)	14(4.96%)	29(22.31%)	代谢营养障碍	—	1(0.35%)	—
恶心呕吐	17	8	29	下肢水肿	—	1	—
腹泻	1	2	—	肝胆系统	2(0.75%)	1(0.35%)	2(1.54%)
腹痛	6	—	—	肝功能异常	2	1	2
口干	—	1	—	神经系统	16(6.04%)	1(0.35%)	—
胀气	—	2	—	躁狂反应	5	1	—
嗝气	—	1	—	兴奋	5	—	—
循环系统	19(7.17%)	12(4.26%)	2(1.54%)	谵妄	5	—	—
心悸	14	10	—	惊厥	1	—	—
心动过速	—	1	—	泌尿系统	4(1.51%)	—	—
心律失常	5	1	2	血尿	2	—	—
呼吸系统	27(10.19%)	11(3.90%)	—	蛋白尿	2	—	—
胸闷	—	3	—	其他	4(1.51%)	1(0.35%)	4(3.08%)
哮喘	4	—	—	肺栓塞	1	—	—
憋气	1	6	—	视觉异常	—	1	—
呼吸困难	22	2	—	诱发痛风	1	—	—
心外血管	2(0.75%)	6(2.13%)	24(18.46%)	低氧血症	—	—	4
静脉炎	1	5	24	阴茎勃起异常	2	—	—

3 讨论与结论

3.1 纳入文献情况

本文首次综合了监测数据库中的 ADR 报告(文献 B)与公开发表的文献(文献 A 和文献 C),对药品 ADR 情况进行综述分析。目前我国的药品 ADR 监测系统为自愿报告,因此,在对药品 ADR 进行综述时,将文献报道与监测数据结合起来分析,数据更全面,能有效减少单独分析带来的偏倚,所得结论更具代表性。

3.2 脂肪乳注射液引起神经系统异常应引起重视

本次文献整理到的新的 ADR 主要为神经系统异常反应,A、B 类文献中均有报道,共报道了 6 个神经系统异常反应病例。分析原因可能为:脂肪乳以大豆卵磷脂为主要成分,卵磷脂进入脑内迅速水解释放出胆碱,而胆碱可在胆碱乙酰化酶催化下生成乙酰胆碱,可影响脑中胆碱能神经纤维。乙酰胆碱是一种中枢兴奋性递质,脑内乙酰胆碱含量增高可致兴奋、躁动、谵妄症状等中枢 ADR^[4]。

3.3 完善内控质量标准,提高产品质量

同一批脂肪乳注射液质量检验合格,但不良事件发生率增加,提示脂肪乳注射液的内在质量存在问题。梅丹等通过对不同厂家市售 20% 和 30% 脂肪乳注射液的性状、pH 值、密度、乳滴粒径大小、游离脂肪酸、甘油、甘油三酯、磷脂、溶血磷脂含量、过氧化值、甲氧基苯胺值和细菌内毒素等指标进行比较。结果提示:虽然所测脂肪乳样品均符合目前国

家标准,但反映产品安全性的指标,如过氧化值、甲氧基苯胺值、溶血磷脂含量等,2 个厂家所产脂肪乳之间存在着明显的差异。建议生产厂家对质量标准进行深入研究,找出 ADR 发生率高批次成品的质量缺陷,完善安全性指标,增加过氧化值、溶血磷脂量内控质量标准,提高产品质量。

【参考文献】

- [1] 袁荣刚,石焱,弓小雪. 脂肪乳注射液不良反应 3 例[J]. 中中药学,2009,7:556.
- [2] 史惠卿,张丽娜,钟义. 脂肪乳注射液不良反应 25 例临床调查[J]. 药物不良反应杂志,2005,2:103-105.
- [3] 张辉兰. 脂肪乳注射液不良反应的观察及护理要点[J]. 护理实践与研究,2008,5:31-32.
- [4] 任吉霞,邱贞琴. 脂肪乳注射液致中枢神经系统不良反应 1 例[J]. 药学实践杂志,2001,19:43.
- [5] 鲁斌,王朝阳. 脂肪乳致中枢神经反应 1 例[J]. 华西药理学杂志,2002,17:314.
- [6] 赵明,李春燕. 静滴脂肪乳注射液(C14-24)致精神症状 1 例[J]. 中国药物应用与监测,2008,5:56.
- [7] 谢广艳,刘芳. 脂肪乳注射液致不良反应 2 例[J]. 中国微创外科杂志,2006,6:815.
- [8] 邓壮红,王秀芬. 20% 脂肪乳致 5 例迟发性不良反应的分析[J]. 中国药物应用与监测,2007,4:20-21.
- [9] 鞠娟. 静脉滴注脂肪乳引起肺栓塞 1 例[J]. 疑难病杂志,2010,1:58-59.
- [10] 王飞,韩意,韩夏,等. 静脉滴注脂肪乳诱发痛风 1 例分析[J]. 中国误诊学杂志,2008,8:3253-3254.

欢 迎 订 阅 《 临 床 药 物 治 疗 杂 志 》