

小牛血去蛋白提取物注射剂致不良反应文献分析

陈晨*,周福永#,李静静(浙江省台州医院,浙江临海 317000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3617-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.21

摘要 目的:探讨小牛血去蛋白提取物注射剂致不良反应(ADR)发生的规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库2003—2013年收录的小牛血去蛋白提取物注射剂致ADR相关文献,对纳入文献的ADR共28例相关病例进行分类、归纳、总结小牛血去蛋白提取物注射剂致ADR患者的基本情况、给药方法、不良反应发生时间、累及器官或系统及转归等。结果:小牛血去蛋白提取物注射剂所致的ADR可发生于用药后的各个时间段;经停药及对症治疗后全部病例症状均良好。结论:临床应重视小牛血去蛋白提取物注射剂的ADR,可以通过提高药品质量并加强用药过程监测等措施确保患者用药安全,以避免和减少ADR的发生。
关键词 小牛血去蛋白提取物注射剂;不良反应;预防

Literature Analysis of ADR Induced by Deproteinized Calf Blood Extractive Injection
CHEN Chen, ZHOU Fu-yong, LI Jing-jing (Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang Linhai 317000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the regularity and characteristics of ADR induced by Deproteinized calf blood extractives injection, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Retrieved from CNKI, VIP and Wanfang database, related literatures about ADR induced by Deproteinized calf blood extractives injection were collected from 2003 to 2013. 28 cases of ADR in the included literatures were classified and summarized in respects of general information of patient, route of administration, occurrence time, involved system, outcome, etc. RESULTS: All ADRs could occur in every period after medication. All the symptoms disappeared after drug withdrawal and symptomatic treatment. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to ADR induced by Deproteinized calf blood extractives injection. The quality of drugs and medication monitoring should be strengthened to ensure the medication safety of patients, prevent and reduce the occurrence of ADR.
KEYWORDS Deproteinized calf blood extractives injection; ADR; Prevention

小牛血去蛋白提取物注射剂为不含蛋白质的小牛血液提取物,含有低分子肽和核酸衍生物,能改善氧和葡萄糖的吸收及利用(不依赖于胰岛素),从而提高三磷酸腺苷(ATP)的周转,为细胞提供较高的能量。在脑功能降低(低血氧)和能量需求增加(修复、再生)等情况下,本品可增进与能量有关的功能代谢,保持细胞功能,促进供血量增加。临床上用于改善脑供血不足、脑卒中、颅脑外伤引起的神经功能缺损与周围血管病及腿部溃疡等。随着临床应用的增多,其不良反应(ADR)报道逐渐增加^[1],安全性备受关注。笔者通过对2003—2013年国内文献公开报道的小牛血去蛋白提取物注射剂所致ADR进行了综合分析,旨在探讨小牛血去蛋白提取物注射剂致ADR的特点,为临床安全、合理用药提供参考。

1 资料与方法

以“小牛血去蛋白提取物”、“不良反应”为关键词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang)2003—2013年收录的相关国内期刊文献。剔除重复报道、资料不详的报道、综述及不符合我国ADR标准的病例报道,共收集到小牛血去蛋白提取物致ADR相关文献16篇(其中11篇ADR报道是发生在2006年以后),涉及医药期刊10种,共计28例患者。按照《药品不良反应报告和监测管理办法》中的因果关系分析评价标准,将ADR所涉及的性别、年龄、

给药情况、用药原因、过敏史、ADR累及器官或系统及临床表现、发生时间、转归等有效信息,应用Excel软件统计分析。

2 结果

2.1 患者基本情况

28例发生ADR患者中,男性18例,女性10例,男、女比例为1.80:1;年龄最小者16岁,最大者78岁,60岁以上17例。患者性别与年龄分布见表1。

表1 患者性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of sex and age of patients

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
0~19	0	1	1	3.57
20~39	3	2	5	17.86
40~59	4	1	5	17.86
≥60	11	6	17	60.71
合计,例	18	10	28	
构成比,%	64.29	35.19		100

2.2 给药途径及溶媒

小牛血去蛋白提取物所有发生ADR的患者中,28例均为静脉滴注。在溶媒选择中,15例ADR为5%葡萄糖注射液,9例ADR为0.9%氯化钠注射液,4例ADR溶媒不详。小牛血去蛋白提取物注射剂正常剂量为0.8~1.2 g,均在说明书规定范围内。

2.3 用药原因及过敏史

28例ADR病例中患者用药原因依次为所患疾病为脑出血者15例(53.57%),脑梗死7例(25.00%),脑外伤4例

* 护师。研究方向:临床护理。电话:0576-85120120。
通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:0576-85120120。E-mail: yxzfy@163.com

(14.29%), 颈椎病 2 例(7.14%)。24 例注明过敏史, 其中 2 例有青霉素过敏史, 19 例无食物及药物过敏史, 3 例无药物过敏史; 余 4 例过敏史不详。

2.4 发生时间

小牛血去蛋白提取物注射剂所致的 28 例 ADR 病例中, 出现反应的时间最短约 5 min^[2], 最长为持续用药第 6 天^[3]。在 28 例 ADR 病例中, 11 例(占 39.29%) 在静脉滴注过程中的 30 min 内发生; 而连续静脉滴注 2 d 以上才发生的也有 10 例(占 35.71%)。提示小牛血去蛋白提取物注射剂所致 ADR 为速发型与迟发型并重。

2.5 ADR 累及器官或系统及临床表现

28 例小牛血去蛋白提取物注射剂 ADR 呈现多样性, 最严重的为过敏性休克。其中, 以全身性损害、呼吸系统及皮肤及其附件损害为主, 共 68 例次(占 70.10%), 其他系统损害 29 例次(占 29.90%)。ADR 累及器官或系统及临床表现见表 2。

表 2 ADR 累及器官或系统及临床表现
Tab 2 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

ADR 累及器官或系统	例次	构成比, %	临床表现(例数)
全身性损害	25	25.77	过敏性休克(2)、发热(7)、寒战(8)、畏寒
呼吸系统	23	23.71	呼吸急促(8)、呼吸困难(9)、发绀(3)、咳嗽(3)
皮肤及其附件损害	20	20.62	皮疹(9)、荨麻疹(3)、瘙痒(8)
神经系统	13	13.40	头痛(6)、头晕(3)、口唇麻木(2)、抽搐(2)
消化系统	12	12.37	恶心(4)、呕吐(4)、腹痛(2)、腹泻(2)
血液系统	2	2.06	血小板减少 ^[4] (1)、白细胞升高 ^[5] (1)
其他	2	2.06	视物重影 ^[6] (1)、腰痛 ^[7] (1)
合计	97	100	

注: 由于 ADR 累及多个器官或系统, 故 ADR 例次数 > 实际发生例数

Note: due to multiple organs or systems involved in ADR, the number of ADR cases is larger than that of actual case

2.6 ADR 治疗与转归

此 28 例 ADR 的治疗和预后良好, 未见死亡病例报道。轻微 ADR, 停药后即可自愈, 必要时进行了对症治疗; 出现呼吸困难或过敏性休克等严重 ADR 时, 皆立即停药, 使患者半卧位并予以吸氧, 再酌情使用糖皮质激素(地塞米松)、抗组胺药(异丙嗪、苯海拉明、氯苯那敏等)、肾上腺素及对症处理后, 全部治愈或好转, 无后遗症。

3 讨论

3.1 统计结果

从 ADR 病例与报道时间的关系分析, 近年来报道有关小牛血去蛋白提取物 ADR 的病例相对较多, 可能是与人们安全用药意识的提高和小牛血去蛋白提取物的广泛使用有关, 因此小牛血去蛋白提取物所致 ADR 也需要进一步关注。

从 ADR 病例与患者性别、年龄的关系分析, 28 例病例中, 男性 18 例, 女性 10 例, 表明小牛血去蛋白提取物所致 ADR 在男性中发生率较高, 但其样本量小, 无统计学意义。从年龄分布来看, 各个年龄组均有 ADR 的发生, ≥60 岁以上年龄组发生率较高, 这可能是由于老年人各脏器功能减退且多合并多种慢性疾病, 从而使老年人发生 ADR 的风险增高。建议今后给老年患者用药时, 临床医师应根据其疾病情况、用药史, 评估患者

各脏器系统的功能情况, 严格按照适应证个体化给药^[8]。

从发作时间分析, 静脉滴注过程 30 min 内与连续静脉滴注 2 d 以上发生 ADR 的病例数几乎相同, 提示 ADR 的发生并无时间选择性, 可在用药过程中和用药后的各个时间段发生。因此, 临床应用该药时, 不仅要密切观察首次用药过程中患者的临床反应, 还应注意连续多次、多天用药中及用药后患者的反应, 切不可麻痹大意。

3.2 发生机制

小牛血去蛋白提取物注射剂其主要 ADR 发生的可能作用机制是小牛血去蛋白提取物为生物制剂, 在生产过程中, 由于小分子活性物质透过膜孔, 患者对其排异反应强烈, 引起机体免疫系统超强反应; 还有患者自身机体原因及个体差异, 异性蛋白过敏等, 易引起变态反应, 严重者可引发过敏性休克。而引起血小板减少的可能机制是小牛血去蛋白提取物注射液含氨基酸和多肽等成分, 进入血中具有一定的抗原性, 在个体特异体质中, 易刺激机体产生抗体, 形成抗原抗体免疫复合物; 该复合物同血小板膜具有亲和力, 使血小板凝集, 易被网状内皮系统清除, 当有足够的补体时, 血小板即被溶解。

3.3 预防措施

为预防小牛血去蛋白提取物注射剂 ADR 的发生, 更好地发挥其治疗作用, 在使用和生产过程中应注意以下几点: (1) 用药前应详细询问患者有无该药过敏史或药物 ADR 史, 有过敏史及过敏性疾病史者禁用或慎用; (2) 建议在使用前做皮肤过敏试验; (3) 选择合适的滴注浓度和速度, 滴速尽量缓慢, 一般应控制在约 20 滴/min^[9]; (4) 应尽量先选择同种药效的口服制剂, 倘若必须注射, 则以非静脉用药为首选; (5) 一旦发生变态反应, 应立即停药, 并按需要给予抗组胺药或糖皮质激素等对症治疗; (6) 滴注药物时, 氧气应始终保持备用状态, 以便于使用; (7) 严格控制药品质量, 提高注射剂的纯度, 以减少 ADR 的发生。

参考文献

[1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 323.
[2] 周传军, 徐光坚. 血活素注射液致过敏性休克[J]. 临床误诊误治, 2003, 16(1): 66.
[3] 宋沧桑, 刘小丰, 彭春花. 小牛血去蛋白提取物注射液致不良反应 2 例[J]. 药物流行病学杂志, 2003, 12(2): 102.
[4] 连加阵, 张晔, 李伟, 等. 小牛血去蛋白提取物注射液致血小板减少 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(3): 189.
[5] 谭文超, 苑冬敏. 小牛血去蛋白提取物注射剂出现不良反应 1 例[J]. 中南药学, 2007, 5(4): 380.
[6] 林玉仙. 小牛血去蛋白提取物致不良反应 2 例[J]. 医药导报, 2006, 25(6): 509.
[7] 李向红. 1 例迪艾洛维不良反应[J]. 当代护士, 2004, 15(3): 51.
[8] 金辉, 王陈翔. 曲马多注射液致不良反应 46 例文献分析[J]. 中国药房, 2013, 24(26): 1 894.
[9] 赵凡, 何胜兰. 小牛血去蛋白提取物注射液致不良反应 1 例[J]. 医药导报, 2013, 32(6): 828.

(收稿日期: 2014-04-14 修回日期: 2014-05-15)