

# 注射用脂溶性维生素的不良反应用文献分析及药学监护

张勇<sup>1,2\*</sup>, 乔逸<sup>3</sup>, 封小娜<sup>3</sup>, 徐焕春<sup>3</sup>, 陆扬<sup>3</sup>, 唐志书<sup>1#</sup> (1. 陕西中医学院, 陕西咸阳 712046; 2. 彩虹集团公司彩虹医院, 陕西咸阳 712021; 3. 第四军医大学西京医院药剂科, 西安 710032)

中图分类号 R977.2; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4393-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.26

**摘要** 目的: 指导注射用脂溶性维生素的临床合理用药, 为其药学监护提供依据。方法: 统计 1989—2012 年中文科技期刊数据库中收录的 17 篇关于脂溶性维生素的不良反应用处理方法及转归, 结合彩虹集团公司彩虹医院 1 例脂溶性维生素输注后发生过敏反应的病例, 予以总结和分析。结果: 该药的严重不良反应如过敏性休克较少出现, 大多是较轻的过敏反应, 经正确地对症处理, 转归较好。但该药不良反应的临床资料偏少, 这对该药的药学监护提出了更高的要求。结论: 静脉滴注脂溶性维生素导致的不良反应与药液浓度、药物所含主辅料、患者病理生理状况以及输液配制环境、使用方法密切相关。故临床应用时需把握好适应证, 加强用药期间的药学监护; 其中, 详问病史、过敏史和用药史, 多观察患者病情变化, 迅速有效的对症处理与宣教工作极为重要。

**关键词** 脂溶性维生素; 不良反应; 药学监护

## Literature Analysis and Pharmaceutical Care for Fat-soluble Vitamins for Injection

ZHANG Yong<sup>1,2</sup>, QIAO Yi<sup>3</sup>, FENG Xiao-na<sup>3</sup>, XU Huan-chun<sup>3</sup>, LU Yang<sup>3</sup>, TANG Zhi-shu<sup>1</sup> (1. Shaanxi University of TCM, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2. Caihong Hospital, Irico Group Corporation, Shaanxi Xianyang 712021, China; 3. Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To guide the clinical rational use of fat-soluble vitamins for injection, and to provide reference for pharmaceutical care. METHODS: 17 reports on ADR, processing method and outcome of fat-soluble vitamin included in VIP database from 1989 to 2012 were analyzed statistically, based on a case of allergic reaction induced by fat-soluble vitamin. RESULTS: There were little severe ADR as allergic shock; most cases were slight allergic reaction and recovered well after the correct symptomatic treatment. But there were few clinical data of fat-soluble vitamins-induced ADR, which put forward higher pharmaceutical care request for the drug. CONCLUSIONS: ADR induced by intravenous dripping of fat-soluble vitamin is closely associated with drug concentration, main ingredient and excipients, pathologic and physiologic situation of patients, the environment of infusion and preparation and usage method. So clinical application of fat-soluble vitamins for injection should pay more attention to indications, enhance pharmaceutical care during the medication. What's more, it is important to inquire the history of medical and allergies carefully, observe patients' condition, and provide effective and timely symptomatic treatment and education.

**KEYWORDS** Fat-soluble vitamin; ADR; Pharmaceutical care

脂溶性维生素为维生素 A、D、E、K 的复方制剂, 主要适用于不能经消化道正常进食患者维生素 A、D<sub>2</sub>、E、K<sub>1</sub> 的肠外补充, 近年来广泛应用于临床。注射用脂溶性维生素 (I) 说明书标注的不良反应用“偶见体温上升和寒战; 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”; 注射用脂溶性维生素 (II) 则标注“尚无研究资料”。随着使用时间的推移, 其不良反应的报道

屡见不鲜。2012 年 8 月 29 日, 彩虹集团公司彩虹医院 (以下简称“我院”) 也发生了 1 例因输注脂溶性维生素 (II) 引发患者过敏反应的病例。如何进行有效的药学监护, 已成为临床工作的关注重点。为此, 笔者查阅了有关资料, 结合我院过敏病例, 进行了相关的统计分析, 现报道如下。

## 1 资料与方法

在“中国咸阳学习型城市云平台”上进入“中文科技期刊

面对这些问题的解答, 需要药师不断的加强学习, 熟知药政法规, 及时掌握药物信息新动态, 加强分析药学、医学、心理学及检索文献的能力等, 以满足不同人群药品咨询服务的需求。

实践证明, 药物咨询服务工作是可行、有效的。随着全民素质的提高、医改的逐步深入及现代医学的发展, 未来的药师

将会为患者及医护人员提供全程化的药学服务。

## 参考文献

- [1] 王育琴, 李玉珍, 甄健存. 医院药师基本技能与实践[M]. 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 102, 268.
- [2] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 中国人民解放军医疗制剂规范[S]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 69-70.
- [3] 高洪涛. 我院门诊西药房 416 例药物咨询情况调查分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(13): 259.

(收稿日期: 2014-01-06 修回日期: 2014-03-13)

\* 副主任药师, 硕士研究生。研究方向: 药事管理。电话: 029-33326512。E-mail: wenyong023@126.com

# 通信作者: 教授, 硕士研究生导师, 博士。研究方向: 药事管理。E-mail: tzs6565@163.com

数据库”,分别以“脂溶性维生素”“不良反应”“副作用”“过敏反应”“过敏性休克”为检索词进行检索(1989—2012年),去除重复文献,得到17篇有关文献(其中1例医师和护士分别从各自的角度予以报道),结合我院1例过敏病例,对所有不良反应情况进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

患者基本情况见表1。

### 2.2 用药方法与不良反应

用药方法与不良反应的发生见表2(是否严重不良反应按照《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令81号)附则判定。是:1 否:0)。

### 2.3 结果分析

对表1的临床资料进行分析,可以发现部分病例临床应用时适应证把握不够准确,属超常用药。

由表2可见,17篇文献资料,结合我院1例过敏病例,共57例不良反应(序号1、2为同一病例),给药方式均为滴速不一的静脉滴注给药。除文献序号7、16静脉滴注时还加入了水溶性维生素,其余均为单独用药。

该药严重的不良反应较少出现,大多是较轻的过敏反应。有8篇文献资料报道了11例患者显示出该药严重的不良

表1 患者基本情况

序号	年龄/岁	性别(例数)	临床诊断	出处
1	64	男(1)	前列腺等离子电切术	广州军区广州总医院
2	64	男(1)	前列腺等离子电切术	广州军区广州总医院
3	12~62	男(2)、女(2)	骶尾部外伤1例;左胫腓骨左足诸骨骨髓炎1例;腿骨折1例;急性阑尾炎1例	菏泽市单县中心医院
4	2	男(1)	川崎病	江西省九江市妇幼保健院
5	<1,>5	女(3)、男(1)	上呼吸道感染1例;过敏性紫癜2例;腹泻1例	辽宁省建平县医院
6	≥40	男(14)、女(12)	均为胃肠道疾病患者	长沙市第四医院
7	59	男(1)	直肠肿瘤	解放军第251医院
8	10	男(1)	肺炎	解放军第251医院
9	57	女(1)	直肠癌并不全梗阻伴肝转移	上海宝山区中心医院
10	26	女(1)	39°周妊娠	菏泽市单县中心医院
11	62	女(1)	高血压病、射频消融术后	解放军第88医院
12	6	女(1)	支气管炎	解放军第251医院
13	57	女(1)	肺癌拟行继续化疗	上海交通大学附属胸科医院
14	64	男(1)	前列腺增生症并急性尿潴留	广州军区广州总医院
15	0.8	男(1)	头面部、双上肢、左侧胸腹部烫伤	南京医科大学附属南京儿童医院
16	1~3.5	男(9)、女(1)	均为手足口病患儿	山东省济宁市传染病医院
17	58	男(1)	胃非霍奇金淋巴瘤术后	解放军第252医院
18	36	女(1)	闭合性颅脑损伤、脑震荡	彩虹集团公司彩虹医院

反应亦须予以重视,如过敏性休克、喉头水肿、呼吸困难、血压

表2 用药方法与不良反应

Tab 2 Medication method and ADR

序号	使用方式	不良反应主要表现	是否严重不良反应
1	5%葡萄糖注射液500 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅱ)2支静脉滴注,滴速40滴/min	给药5 min后,患者出现全身皮疹、面颊肿胀、嘴唇红肿、喉头水肿、呼吸困难	1
2	同上	同上	同上
3	5%葡萄糖注射液或葡萄糖氯化钠注射液500 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅱ)1支静脉滴注,滴速50~60滴/min	病例1:给药约10 min,患者出现恶心头闷;病例2:给予脂溶性维生素组约5 min后,患者出现胸闷、憋喘、面色潮红等症;病例3:给予脂溶性维生素组药物10 min后,感头晕(一般)、恶心(严重)、呕吐(严重),呕吐物为胃内容物,未给予特殊处理,用药结束后,头晕缓解,但胃口仍差,第2日再用再发;病例4:给予脂溶性维生素组药物后,患者感胸闷,全身出现红色皮疹,不痒	0
4	5%葡萄糖注射液50 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅰ)1支静脉滴注	脂溶性维生素组液体输入约20 ml时,患儿突然出现全身皮肤潮红,并呕吐1次,为胃内容物,瞬间颜面变苍白、呼之不应。查体:血压(BP)测不出,神志不清,面色苍白,呼吸(R)60次/min,双肺可闻及大量痰鸣音,心率(HR)65次/min,心音低钝、律齐,口唇发绀,四肢发凉并呈花斑样改变	1
5	文中未描述	过敏性休克3例,心律失常1例	1
6	符合药品说明书中推荐的用量	寒战发热20例,恶心呕吐、胸闷心慌各3例	0
7	5%葡萄糖注射液500 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅱ)/注射用水溶性维生素加维生素C、维生素B <sub>6</sub> 静脉滴注	20 min后患者出现胸闷、气短、寒战、精神紧张、口唇发绀、面色苍白、四肢无力、麻木伴抽搐,四肢部位有皮疹,直径约5 mm	0
8	5%葡萄糖注射液50 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅰ)1支静脉滴注	1 min后,患儿出现口苦、腹痛、颜面部青紫、全身冷汗、四肢厥冷、呼吸困难,HR 56次/min,心音低钝,BP 60/40 mm Hg	1
9	5%葡萄糖氯化钠注射液500 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅱ)2支避光条件下静脉滴注,60滴/min	约10 min后患者出现全身发痒(无皮疹)、口唇发麻、剧烈腹痛,继而出现心慌、胸闷、大量出汗等症。体检:口唇发紫,血压测不出,脉搏细速	1
10	10%葡萄糖注射液500 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅱ)1支静脉滴注	约10 min后患者感皮肤发痒,颈部及下颈部出现少量红色斑丘疹	0
11	0.9%氯化钠注射液250 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅱ)静脉滴注	护士在巡视病房时发现患者身体蜷缩伴寒战,全身肌肉震颤、四肢发凉,测体温为38.9℃	0
12	0.9%氯化钠注射液加注射用脂溶性维生素(Ⅰ)1支静脉滴注	给药约20 min后患者诉全身发痒、口干、发麻、剧烈腹痛,继而出现心悸胸闷大量出汗等症。体格检查:口唇发紫,血压测不出,脉搏细速	1
13	0.9%氯化钠注射液250 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅱ)10 ml静脉滴注,滴速60滴/min	滴注约1 min后,患者出现全身麻木、口吐白沫、抽搐、意识不清、全身皮肤发红、口唇发绀	1
14	5%葡萄糖注射液500 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅱ)1支静脉滴注	输液约1 min,患者突觉不适,主诉头昏、嗜睡。查体:桡动脉脉搏弱,四肢湿冷,皮肤潮红并瘙痒。立即停止输注2~3 min后出现意识不清,BP 60/40 mm Hg,HR 50次/min	1
15	小儿电解质注射剂100 ml加脂溶性维生素(Ⅰ)1支静脉滴注	3 min后,患儿出现烦躁不安、呼吸急促等症。护士立即减慢滴注速度,再次滴注5 ml后患儿症状进一步加重,出现呼吸困难,口唇发绀,四肢及颜面部出现细小点状药疹,皮疹略高于皮肤表面,颗粒状散在分布,清晰可见	0
16	5%葡萄糖注射液100 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅰ)1支或10%葡萄糖注射液250 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅰ)1支加水溶性维生素1/2支静脉滴注,滴速20~40滴/min。	输入液体约30 min后出现寒战、发热(37.8~39.8℃),其中有2例是在第2次用药后发生	0
17	0.9%氯化钠注射液250 ml加注射用脂溶性维生素1支静脉滴注,滴速约60滴/min	输入本组液体约50 ml时,患者出现发冷、寒战、面色苍白、脉搏细速、胸闷,继之发热、头晕头痛。测体温39.5℃,脉搏126次/min,BP 100/65 mm Hg	0
18	5%葡萄糖注射液250 ml加注射用脂溶性维生素(Ⅱ)2支静脉滴注,滴速60滴/min	滴注约3 min后,患者出现心慌胸闷、呼吸困难、抽搐,并有四肢麻木等症,无恶心、呕吐	0

降低甚或测不到,这些重要的医学事件,如不进行治疗可能会危及患者生命和导致患者死亡。但如果及时发现,经正确地对症处理,转归较好。

### 3 注射用脂溶性维生素的药学监护

#### 3.1 把握好适应证

脂溶性维生素仅用于不能经消化道正常进食的患者以补充脂溶性维生素。脂溶性维生素在体内有一定的储备,短期禁食者不致缺乏,全胃肠外营养支持4周以上者,才予以补充<sup>[1]</sup>。本文资料中,除序号7、9、17的病例有应用指征外,其余病例均有超常使用嫌疑。对于超常使用,药师应予以干预。

#### 3.2 控制剂量及药液浓度

在临床上,常见的输液反应有多种<sup>[2]</sup>,即热原反应及热原样反应、菌污染反应、过敏反应、肺水肿和其他如血栓性静脉炎、空气栓塞、水中毒等。其中过敏反应轻症表现为皮肤瘙痒、红斑样皮疹等,严重者可出现气喘、呼吸困难,甚至可死于过敏性休克。而添加药物剂量过大、浓度过高和药物相互配伍影响是输液反应的重要因素<sup>[3]</sup>。热原量的试验与不溶性微粒检验一样属于限度检查,其限量也仅指某药单独使用时不超过人或家兔的致热量,若将多种药物混在一起,其热原量也会累加,可能超过人体耐受量。实际应用中少则2~3种、多则6~7种药物加在一起“混滴”,这样势必使一些耐受力较差的患者出现输液反应<sup>[4]</sup>。这提示我们,应严格遵照说明书的用量给药,也要尽量减少不必要的联用,应抓住主要矛盾,简化治疗。彭欣<sup>[5]</sup>对26例脂溶性维生素注射液(II)出现不良反应的患者的临床资料进行了回顾性分析后发现,10 ml脂溶性维生素注射液(II)溶于500 ml的溶媒中静脉滴注,不良反应发生率最低。

#### 3.3 考虑该药所含各主药成分能引起的不良反应

许静等<sup>[6]</sup>筛选维生素类药物致过敏性休克患者69例并建立相关数据库进行统计分析,结果显示有11种维生素类药物可致过敏性休克,以静脉给药发生率最高(44.93%),过敏性休克多出现在用药5 min内(60.87%),提示临床应高度重视维生素类药物致过敏性休克的不良反应。

#### 3.4 考虑该药所含辅料能引起的不良反应

该药辅料为乙醇、吐温80、吐温20、甘露醇,所以有乙醇过敏史的患者应慎用。吐温80是非离子型表面活性剂,被广泛用作中西药注射剂的增溶剂、乳化剂。吐温80可引起RBL-2H3细胞脱颗粒释放炎性介质如组胺、 $\beta$ -氨基己糖苷酶等,从而产生一系列的病理生理反应<sup>[7]</sup>,其急性超敏反应发生率为5%~40%<sup>[8]</sup>。提示临床医务工作者,使用脂溶性维生素时还应密切关注辅料可能引起的不良反应症状,以便及时处

理。

#### 3.5 考虑患者病理生理状态

用药前,应详细询问患者的家族史、过敏史、用药史,对老年及体弱患者应使用较低的药物浓度,常规输液滴速 $\leq 20\sim 40$ 滴/min<sup>[9]</sup>。500 ml的溶液滴注时间不少于3 h。

#### 3.6 指导护士对药物的领用保管

临床药师应指导护士对药物的领用保管,告知其正确的配制方法。由于维生素类药物对光、热、空气较敏感,易被氧化破坏,增加了发生过敏性反应的几率。为保证药品的稳定性,护士要严格遵照说明书规定,在2~8℃避光领取、贮存;配制时应在无菌条件下,用注射器取2 ml注射用水注入瓶中,缓慢振荡至注射用无菌粉末溶解,然后再加入溶媒内,轻摇后避光输注,并在24 h内用完。

#### 3.7 收集临床资料

脂溶性维生素的不良反应资料尚不多,这对该药的药学监护提出了更高的要求,需要临床药师多观察、多沟通、多收集临床资料,早日促成该药药品说明书的进一步修订。

#### 3.8 宣教工作

临床药师应发挥自己的药学专长,做好医师、护士、患者的宣教工作,使临床用药时做到利弊权衡。

### 参考文献

- [1] 张爱珍.医学营养学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2004:105.
- [2] 肖延民.输液反应探讨[J].中国实用医药,2008,3(26):164.
- [3] 文剑.临床小儿输液反应的原因分析[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(14):141.
- [4] 王维.造成中药注射剂不良反应的原因及预防措施[J].中国医药指南,2009,7(2):64.
- [5] 彭欣.脂溶性维生素注射液II不良反应观察及护理要点[J].基层医学论坛,2011,15(36):1115.
- [6] 许静,李燕,徐进.69例维生素类药物致过敏性休克文献分析[J].中国药房,2007,18(17):1343.
- [7] 罗霞,王青,周联,等.中药注射剂所含吐温-80与过敏反应关系的研究[J].药物不良反应杂志,2010,12(3):160.
- [8] 吴毅,金少鸿.药用辅料吐温-80的药理、药动学及分析方法研究进展[J].中国药事,2008,22(8):718.
- [9] 郭玉红.阿奇霉素注射液常见不良反应的护理对策[J].中国当代医药,2009,16(20):79.

(收稿日期:2014-01-14 修回日期:2014-04-15)

## 部分省(区、市)食品药品监管出国(境)培训工作座谈会在郑州召开

本刊讯 2014年10月31日,部分省(区、市)出国(境)培训工作座谈会在河南郑州召开。会议认真学习领会党的十八大和十八届三中、四中全会精神和总局党组的有关要求,深入学习关于出国(境)培训方面管理的新规定,贯彻落实全国食品药品监管系统省局局长培训班暨年中工作座谈会安排。在总结过去两年来食品药品监管出国(境)培训工作成效的基础上,对食品药品监管出国(境)管理工作进行座谈,并部署下一步工作。

会议指出,近年来,根据中央“八项规定”要求,以及中共中央、国务院、中央纪委及有关部门关于因公临时出国境管理的相关规定,各级食品药品监管部门认真贯彻落实总局党组部署,坚持“从严控制、为我所用、突出重点、少而精”的出国(境)培训团

组管理原则,严格加强出国(境)培训工作管理,有序开展食品药品监管出国(境)培训活动。

会议强调,食品药品监管体制改革当前正处于推进深化的重要时期。新形势下,需要进一步强化食品药品监管出国(境)管理,强化培训主题和内容的科学规划和统筹安排,强化针对性提升和参训人员结构优化。要在创建精品培训项目上下功夫,从提升的培训质量上创成效。着力将食品药品监管出国(境)培训工作向更深层次、更高水平、更务实高效的阶段推进。

会议期间,驻总局监察局进一步重申了出国(境)培训中的相关纪律要求。总局规财司介绍了出国(境)培训的外事经费管理新规定。