

48 例维 A 酸不良反应文献分析

袁华^① 封宇飞^①

摘要 目的:对维 A 酸引起的药品不良反应(ADR)进行系统分析,为临床合理用药提供参考。**方法:**检索中国期刊全文数据库,查阅 1995~2010 年维 A 酸相关的不良反应文献,收集维 A 酸导致不良反应 48 例,进行整理、分析。**结果:**维 A 酸导致的不良反应可分为 8 类,包括循环、神经、泌尿、内分泌等系统损害较为多见。**结论:**应加强维 A 酸不良反应监测,以促进临床合理用药,保证患者用药安全。

关键词 维 A 酸;药品不良反应;文献分析

中图分类号:R979.1⁺2 文献标识码:B 文章编号:1006-0698(2011)07-0368-03

维 A 酸是体内维生素 A 的代谢中间产物,对多种化学致癌物的致癌过程和肿瘤的诱癌作用等均有抑制作用,也可影响骨的生长和上皮代谢,可能具有促进上皮细胞增殖分化和角质溶解等作用。本品适用于急性早幼粒细胞白血病,对急性早幼粒细胞白血病 M3 型的完全缓解率可达 90%,也可外用治疗寻常性痤疮、扁平苔藓等,还可用于银屑病的辅助治疗等^[1]。现将维 A 酸近年来的不良反应文献进行分析,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

用“维 A 酸”和“不良反应”为关键词,检索 1995 年 1 月~2010 年 12 月“中国期刊全文数据库(CNKI)”和“万方数据库”。纳入标准:选择原始临床报道的个案,对文献中患者年龄、性别、原患疾病、剂量与给药途径、ADR 累及器官或系统及临床表现,不良反应发生时间、治疗措施及转归等资料完整

^①卫生部北京医院药学部(北京 100730)。

的病历纳入本调查。排除标准:群案;资料完整性及详实性较差;综述;同一病例重复报道;实验研究(药动学、药效学研究、动物实验、毒理学研究);不符合我国ADR诊断标准^[2]的病例报道。共收集文献35篇,维A酸不良反应48例。

1.2 分析方法

以这48例作为分析数据,对患者年龄、性别、原患疾病、剂量与给药途径、ADR累及器官或系统及临床表现,不良反应发生时间、治疗措施及转归等,进行整理、统计与归纳。

2 结果

2.1 年龄与性别

48例中男27例(56.25%),女21例(43.75%),年龄最小者12岁,最大75岁,平均年龄35.5岁。其中,≤20岁4例(8.33%),21~30岁9例(18.75%),31~40岁21例(43.75%),41~50岁7例(14.58%),51~60岁3例(6.25%),61岁以上3例(6.25%)。

2.2 原患疾病

确诊为急性早幼粒细胞白血病40例(83.33%),骨髓增生异常综合征4例(8.33%),皮肤病4例(8.33%)。

2.3 剂量与给药途径

用药剂量范围为60~120 mg·d⁻¹,分2~4次给药,其中大部分为口服。1例外用。

2.4 不良反应发生时间

不良反应发生最快的一例为36岁女患者口服维A酸3h后,即出现头部剧烈胀痛,伴明显烦躁、恶心、喷射状呕吐2次^[3]。一般不良反应发生在服药15d左右。连续用药最长是口服给药10个月发生糖尿病^[4]。

2.5 不良反应类型及临床表现

ADR累及器官或系统,临床表现及构成比,见表1。

2.6 治疗措施与转归

45例有转归记录,3例自行放弃治疗。45例中,5例停药后未作处理自行好转,34例使用药物对症治疗后好转,6例在治疗中发生严重不良反应经对症治疗及抢救无效导致死亡。在出现不良反应症状时给予对症治疗,必要时静脉滴注或口服地塞米松等激素、抗感染药,急性肾功能衰竭多采取纠正血容量不足、利尿等措施,必要时进行血液透析2例。

6例死亡患者中,5例原发疾病为急性早幼粒细胞性白血病,另1例为骨髓增生异常综合征,在用药后12h~4个月出现不良反应经对症治疗和抢救无效后死亡。

表1 48例维A酸主要不良反应类别及临床表现

不良反应类别	例数	主要临床表现(例)	构成比(%)
循环系统	12	严重水肿(3)其中死亡(1),心包胸腔积液(2),静脉血栓(2)其中死亡(1),坏死性脉管炎(2),3度房室传导阻滞(1),心脏损害(1),发热多体腔液体渗出(1)	25.00
神经系统	9	高血压综合征(5),双眼复视(1),共济失调(1),双耳耳鸣、听力减退(1),头痛(1)	18.75
泌尿系统	7	肾功能损害(7),其中急性肾衰竭(5),死亡(2)	14.59
内分泌系统	6	高脂血症(3),糖尿病(3)	12.50
皮肤损害	4	阴囊皮肤溃疡(3),严重甲沟炎,唇炎(1)	8.33
消化系统	4	幽门梗阻(1),急性肠梗阻(1),肠穿孔(1),急性黄疸性肝炎(1)	8.33
造血系统	3	骨髓抑制(1),白细胞减少(1),白血病滞留综合征(1)	6.25
其他	3	眼睑炎、外耳道溃疡导致死亡(1),急性呼吸窘迫综合征导致死亡(1),剧烈骨痛(1)	6.25

3 讨论

3.1 年龄与性别

本组病例中,使用维A酸的男女性别比例为1.28:1,似无显著差异。可发生于任何年龄组,因此任何年龄的患者给予维A酸治疗时均应注意不良反应的发生。

3.2 给药方式

47例口服给药,另有1例女性患者自行外用0.025%的维A酸霜治疗痤疮,使用6~8周后发现头痛、记忆力减退、共济失调等症状,诊断为因局部大剂量使用维A酸造成的中毒性脑病和抑郁症^[2]。维A酸在外用治疗痤疮时治疗效果会在2~3周后出现,6周以上可达最佳疗效,其作为处方药,建议患者即便是治疗痤疮也应在医生的指导下使用,同时注意不要超剂量用药。用药过程中,因日光会加重其对皮肤的刺激,因此用药部位应避免强光照晒,注意观察不良反应的发生情况,一旦出现严重不良反应,应立即停药并就诊。

3.3 不良反应类型

急性早幼粒细胞性白血病(APL)是急性髓性白血病的一种类型,对维A酸分化诱导治疗特别敏感,因此在国内广泛应用,但易发生特殊不良反应

即维 A 酸-急性早幼粒细胞白血病综合征 (RA-APL 综合征), 一般出现在用药的第 1 个月, 其临床特征为发热、呼吸窘迫、肺间质浸润、胸腔或心包积液, 并可伴肾功能衰竭, 偶伴心肌收缩力受损、偶发低血压, 出现白细胞增多, 一些患者因缺氧及多器官功能衰竭会导致死亡。25% 患者用药后会出现 RA-APL 综合征^[1], 40% 的患者用药后白细胞迅速增多, 目前尚不清楚发生机制。由于维 A 酸综合征的发生与高白细胞产生密切相关, 有学者提出采用小剂量治疗 APL。在本次调查中共有 13 例符合 RA-APL 综合征表现。RA-APL 综合征的死因主要为肾功能衰竭, 因此要提前预防 RA-APL 综合征的发生, 一旦发生要积极处理。

维 A 酸治疗 APL 引起继发性糖尿病 3 例、高脂血症 3 例。对内分泌的影响机制尚不明确。继发糖尿病可能与免疫性因素有一定关系。近年研究显示维 A 酸可调节免疫系统功能, 对淋巴系统的激活、增殖、分化、凋亡都具有重要的作用^[2]。1 型糖尿病是一种自身免疫性疾病, 维 A 酸引起的继发性糖尿病可能与淋巴细胞的凋亡受抑制有关。维 A 酸致高脂血症可能与其刺激肝脏使胆固醇增多有关, 也可能与载体蛋白组分的比例失调有关^[5]。对患者的血脂水平可能产生影响, 包括血清中三酰甘油和胆固醇水平升高, 极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白含量升高以及高密度脂蛋白含量降低。发生高脂血症易感因素, 如糖尿病、肥胖、酗酒、吸烟、家族性高脂血症的患者应权衡维 A 酸的用药利弊, 在治疗前和治疗中应定期监测血脂水平。

5 例患者使用维 A 酸后出现了高颅压综合征。使用维 A 酸与良性颅内压升高有关, 其作用机制可能为全反式维 A 酸 (ATRA) 影响肝细胞色素 P₄₅₀ 酶系统, 改变血中药物水平而致。维 A 酸引起的高颅压发生率达 18%, 多发生于用药后 7 ~ 10 d, 与其刺激脉络膜分泌过多的脑脊液有关^[6]。另有文献报道并用四环素类抗感染可能增加此不良反应的发生, 但本次病例调查中并未有相关病例。当患者出现头痛、恶心、呕吐、视觉障碍等症状时, 应立即就诊进行排查。为防止高颅压的发生, 应避免同时使用四环素类药品。

3.5 预防措施与治疗建议

作为一种细胞分化诱导药, 本品对急性早幼粒细胞白血病综合征具有良好疗效, 现已作为 APL 诱导治疗的首选药物。尽管大多数患者对维 A 酸具有良好的耐受性, 但仍有患者会产生严重的不良反

应。临床上应用时要充分考虑其不良反应发生的一些诱因, 如年龄、体重、给药剂量、病理生理状况等。这些因素与不良反应发生有一定关系。如患者初次服用, 最好住院观察, 确保安全。为预防严重不良反应的发生可尽早使用小剂量的高三尖杉酯碱 (1 ~ 2 mg · d⁻¹) 可以提高完全缓解率^[7], 并能减轻 RA-APL 综合征等严重不良反应。另有文献报道维 A 酸结合三氧化二砷是治疗 APL 更有效的方法, 两者的临床疗效相似, 主要引发分化, 但三氧化二砷既促进了融合蛋白的降解导致细胞分化, 同时诱导细胞凋亡^[8]。用药前后应当检查或监测血常规, 血糖血脂及肝功能。儿童, 老年人用药的安全性尚不明确, 应慎用, 孕妇禁用。

3.6 小结

维 A 酸口服给药主要用于急性早幼粒细胞性白血病, 也可外用治疗寻常性痤疮, 口服用药可长达 3 年, 长期大量的使用会对各个系统产生不良反应, 少数病人会引起维 A 酸综合征, 严重者可能出现肾衰竭甚至导致死亡, 因此提示临床应该重视其不良反应的发生。

参 考 文 献

- 1 国家食品药品监督管理局药品评审中心. 中国医师药师临床用药指南 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2009. 1533-1535
- 2 国家食品药品监督管理局药品安全监督司. 药品不良反应报告和监测工作手册 [Z]. 2005
- 3 马祯凯, 李晓惠, 沈群, 等. 小剂量全反式维 A 酸短时间致高颅压综合征 1 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13 (2): 241
- 4 刘翔翔, 刘世刚, 杨军. 维 A 酸致继发性糖尿病 1 例 [J]. 当代医师杂志, 1998, 5(5): 61
- 5 李栋梁, 宜宝和, 张静. 全反式维 A 酸治疗早幼性粒细胞白血病致严重高脂血症二例 [J]. 中华血液学杂志, 2001, 7(22): 365
- 6 郝洪玲, 郝美金, 魏影非, 等. 全反式维 A 酸治疗早幼性粒细胞白血病致高颅压综合征 1 例 [J]. 中国综合临床, 1999, 15(3): 271
- 7 高松, 蔡则曦, 梁晓华. 全反式维 A 酸和小剂量的三尖杉酯碱治疗早幼性粒细胞性白血病的临床观察 [J]. 中国临床医学杂志, 2002, 9(5): 483-485
- 8 Kogan SC. Curing APL: Differentiation or destruction [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1): 7-8

(2011-02-24 收稿 2011-05-10 修回)