

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.14.028

1例注射用白眉蛇毒血凝酶致凝血障碍药学监护实践及文献分析*

苗会青^{1,2}, 苏东兰³, 陈小欣⁴

(1. 海南省药品不良反应监测中心, 海南 海口 570216; 2. 海南省博鳌先行区药品不良反应监测中心, 海南 海口 570216; 3. 海南省妇女儿童医学中心, 海南 海口 570206; 4. 海南省海口市药品不良反应监测中心, 海南 海口 570311)

摘要:目的 促进临床安全合理使用注射用白眉蛇毒血凝酶。方法 临床药师参与1例凝血障碍患儿的临床诊疗过程, 结合相关文献资料, 综合患儿凝血障碍特征和用药史, 判断为注射用白眉蛇毒血凝酶使用过久(共间断使用19 d), 并建议停用。结果 医师接受临床药师的建议, 给予输注冷沉淀、新鲜冰冻血浆以及维生素K₁、氨甲环酸、酚磺乙胺止血后出血得到控制。结论 较长时间使用注射用白眉蛇毒血凝酶, 即使在正常给药剂量下也可能引起纤维蛋白原浓度下降而导致出血, 临床应予以警惕, 注意监测凝血功能, 保证患者的用药安全。

关键词:注射用白眉蛇毒血凝酶; 凝血障碍; 出血; 纤维蛋白原; 药品不良反应; 药学监护; 临床药师

中图分类号: R969.3; R973

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)14-0119-04

Pharmaceutical Care Practice and Literature Analysis of a Case of Coagulation Disorder Induced by Hemocoagulase for Injection

MIAO Huiqing^{1,2}, SU Donglan³, CHEN Xiaoxin⁴

(1. Center for ADR Monitoring of Hainan Province, Haikou, Hainan, China 570216; 2. Center for ADR Monitoring of Bo'ao Pilot Zone of Hainan Province, Haikou, Hainan, China 570216; 3. Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou, Hainan, China 570206; 4. Haikou Center for ADR Monitoring of Hainan Province, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract:Objective To promote the safe and rational use of Hemocoagulase for Injection. Methods The clinical pharmacist participated in the clinical diagnosis and treatment of a child with coagulation disorder. Based on the relevant literature and the characteristics of coagulation disorder and the medication history of the child, the clinical pharmacist judged that the coagulation disorder was induced by the prolonged application of Hemocoagulase for Injection, and suggested that it should be stopped. Results The doctor accepted the clinical pharmacist's advice, and the bleeding was controlled after the child was transfused with cryoprecipitate, fresh frozen plasma, vitamin K₁, tranexamic acid and etamsylate for hemostasis. Conclusion Prolonged application of Hemocoagulase for Injection may induce bleeding due to a decrease in fibrinogen concentration even at a normal dose. Clinic should be alert to monitoring coagulation function for the medication safety of patients.

Key words: Hemocoagulase for Injection; coagulation disorder; bleeding; fibrinogen; adverse drug reaction; pharmaceutical care; clinical pharmacist

注射用白眉蛇毒血凝酶广泛应用于需减少流血或止血的各种医疗情况, 可用于预防出血, 如术前用药, 以避免或减少手术部位术中及术后出血。现回顾海南省药品不良反应监测中心收到的1例使用注射用白眉蛇毒血凝酶致凝血障碍的案例报告, 并结合文献分析, 旨在提升临床对注射用白眉蛇毒血凝酶用药风险的认识, 为其安全、合理使用提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患儿, 男, 7岁7个月。2021年7月16日因“反复便秘7年余, 加重1年”, 为进一步治疗入院。患儿7年来反复便秘(2~3天1次), 量时多时少, 排便困难; 1年前症状加重, 约7 d排便1次。自患病以来, 精神睡眠良好, 食

欲一般, 小便正常, 体质量低于同龄儿。既往身体体健, 无药物过敏史。凝血四项[包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)]及国际标准化比值(INR)结果见表1。入院诊断为先天性巨结肠。

入院洗肠1周后, 在全身麻醉状态下行腹腔镜探查、先天性巨结肠根治术、直肠内括约肌侧切术、肠粘连松解术(7月23日, 第1次手术)。术后常规使用氯化钠注射液50 mL + 注射用白眉蛇毒血凝酶0.5单位(KU)静脉滴注, 1 d 2次, 用药3 d(7月24日至26日)以止血。同时, 给予注射用头孢唑肟钠抗感染, 以及10%葡萄糖注射液(GS)、小儿复方氨基酸注射液(18AA-Ⅱ)、

*基金项目: 海南省自然科学基金面上项目[821MS0818]; 海南省省级临床医学中心建设项目[琼卫医函[2021]75号]。

第一作者: 苗会青, 女, 大学本科, 高级工程师, 研究方向为药品上市后的监测与评价, (电话)0898-66833809(电子信箱)895607221@qq.com。

表1 患儿住院期间凝血功能变化情况

Tab. 1 Changes in coagulation function of the child during hospitalization

项目	7月16日	7月30日	8月6日	8月7日	8月11日	8月12日	8月14日	8月15日	8月17日	8月20日	参考值
PT(s)	11.1	13.0↑	11.0	11.4	10.7	10.9	11.3	10.7	9.7	10.8	9.4~12.5
INR	1.01	1.18↑	1.00	1.04	0.97	0.99	1.03	0.97	0.89	0.98	0.80~1.10
APTT(s)	37.3↑	27.4	27.2	26.9	27.5	27.8	29.0	31.4	30.0	32.8	25.1~36.5
TT(s)	11.5	10.8	11.2	11.2	10.5	10.4	12.2	12.2	12.2	9.7	10.3~16.6
Fib(g/L)	2.41	2.91	2.39	2.11↓	2.83	2.74	1.94↓	1.98↓	2.52	2.71	2.38~4.98
D-二聚体(ng/mL)				3 085↑		4 374↑		5 444↑	5 447↑	5 169↑	0~500
FDP(μg/mL)				14.83↑		18.23↑		23.01↑	16.11↑	10.21↑	0~5
ATⅢ(%)								112	113	118	70~120

注:FDP为纤维蛋白(原)降解产物,ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ。

Note:FDP is short for fibrinogen degradation product,and ATⅢ is short for antithrombin Ⅲ.

门冬氨酸钾注射液、注射用奥美拉唑钠、注射用生长抑素、人血白蛋白、双歧杆菌四联活菌片等药物治疗,在输入两组液体之间均间隔输入氯化钠注射液冲洗管道。7月29日(术后第6天),常规拔除尿管,患儿拔管当时无腹痛及不适,当晚排便后突然出现腹痛、高热(体温最高39.4℃),考虑为吻合口瘘、继发性腹膜炎,予禁食、胃肠减压、补液、抑酸、抑酶,以及亚胺培南西司他丁钠抗感染治疗后仍有发热。7月30日凌晨约4:30解2~3 mL血便1次,血压99/52 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),考虑腹腔感染、感染性休克,给予输新鲜冰冻血浆200 mL;查凝血四项及INR,结果见表1。术后第8天(7月31日),血压100/58 mmHg,输新鲜冰冻血浆150 mL;患儿腹痛及腹胀无缓解,经腹腔穿刺抽出大量黄色浑浊腹腔积液,精神反应差,血氧饱和度降至88%;血常规检查示白细胞计数 $6.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞绝对值 $5.46 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血红蛋白浓度106 g/L、血小板计数 $168 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、C反应蛋白306.43 mg/L。

7月31日至8月17日期间因腹膜炎、吻合口出血,分别于7月31日行剖腹探查、肠粘连松解、结肠-直肠吻合、腹腔引流术,8月4日行剖腹探查手术+肠造瘘术,8月11日行腹壁清创减张缝合术。3次术后均给予氯化钠注射液100 mL+注射用白眉蛇毒血凝酶0.5 KU静脉滴注止血,1 d 2次,共16 d(7月31日至8月15日),余治疗同前。期间,因肛门口持续排出少许暗红色血液,以及腹腔引流管持续引流出暗红色液体,多次给予输注冷沉淀、新鲜冰冻血浆、悬浮红细胞,以及维生素K₁、氨甲环酸、酚磺乙胺止血;同时,给予补液,西咪替丁抑酸,人血白蛋白、18AA-Ⅱ、脂肪乳、葡萄糖、氯化钠、维生素静脉高营养治疗等。

患儿经止血药及冰冻血浆处理10余天后仍有出血,期间多次查凝血功能指标,8月7日起Fib、D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)检测值开始出现异常,详见表1。8月15日,补充诊断为继发纤维蛋白溶解亢

进。不能排除持续出血与止血药物引起的药品不良反应(ADR)有关,停用注射用白眉蛇毒血凝酶,继续使用酚磺乙胺注射液和氨甲环酸注射液止血治疗。

8月18日,药师会诊后指出,白眉蛇毒血凝酶使用时间过长(间断使用共19 d)易致抗凝,建议加强营养支持治疗、适当补充外源性维生素,继续给予氨甲环酸、酚磺乙胺、维生素K₁治疗,若无改善,可考虑输血浆和冷沉淀。

8月19日(停用白眉蛇毒血凝酶后第4天),患儿腹腔引流管内及肛门流出液体明显减少变淡。8月20日查凝血功能指标,结果见表1。患儿腹腔引流管及肛门无出血,Fib逐渐上升,出血得到控制,停用酚磺乙胺和头孢唑肟钠,继续加强营养。8月29日,伤口拆线。8月31日,患儿出院。

2 文献分析

检索中国知网、万方数据库(2000年1月1日至2021年2月15日),以“血凝酶”“白眉蛇毒血凝酶”“不良反应”“休克”“死亡”“出血”“凝血”“低纤维蛋白原”“配伍”为主题词检索,共筛选出关于白眉蛇毒血凝酶的ADR报告及安全性分析文献32篇,另检索到联合用药、配伍禁忌各4篇。以“hemocoagulase”“hypofibrinogenemia”“bleeding”为关键词检索PubMed数据库,得关于血凝酶导致低纤维蛋白原血症不良反应的文献3篇^[1-3]。

文献资料分析结果显示,白眉蛇毒血凝酶药品不良反应主要表现为皮疹、胸闷、心悸、恶心、潮红、呕吐、头晕、面部肿胀、过敏样反应、过敏性休克、血浆Fib减少、低纤维蛋白原血症(多例较严重)、PT及TT延长、出血等^[4-6]。

3 病例讨论

该患儿为学龄儿童,平素体健。2021年7月23日至8月15日共进行4次手术,8月5日患儿肛门及腹腔引流管开始出现少量间断流血,期间出血控制欠佳,4次手术期间陆续使用注射用白眉蛇毒血凝酶19 d,Fib 7月30日至8月15日期间由2.91 g/L降至最低时1.94 g/L(低

于参考值),但血小板计数正常。8月15日停用白眉蛇毒血凝酶,给予酚磺乙胺和氨甲环酸止血,并输注同型血浆及冷沉淀,Fib缓慢升高,且于2 d后恢复正常。患儿入院前查凝血功能正常,住院期间合并使用过注射用奥美拉唑钠、注射用头孢唑肟钠、注射用亚胺培南西司他丁钠、维生素K₁、氨甲环酸、酚磺乙胺等药物;据文献报道,注射用白眉蛇毒血凝酶与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠存在配伍禁忌,但患者输液间均有冲管,可排除因配伍禁忌产生的不良影响。注射用亚胺培南西司他丁钠, β -内酰胺类药物虽对凝血功能有一定影响,但主要影响PT、APTT、血小板计数等^[7-8],未见致Fib降低的报道;其余合并用药未见引起凝血障碍的相关文献报道。患儿Fib下降前所使用的其他止血药物如酚磺乙胺、氨甲环酸、维生素K,查阅各自药品说明书及文献均未见对Fib有影响的报道。白眉蛇毒血凝酶的药品说明书提示,1次使用50~100 KU剂量时具有较强的去纤维蛋白原作用,能明显降低血液中的Fib水平,导致凝血障碍。但常规剂量使用情况下,该药引起的Fib降低也有个案报道^[9-10]。黄茂娟等^[11]的研究显示,蛇毒血凝酶的使用疗程与低纤维蛋白原血症的发生有密切关系,长期应用会导致Fib浓度显著降低而引起出血;静脉给药也与低纤维蛋白原血症的发生显著相关,而局部给药对体内正常出血系统影响不大,很少出现ADR。

本例患儿使用注射用白眉蛇毒血凝酶的用法和用量符合药品说明书要求,但仍引起Fib降低,考虑可能与长期用药的累积效应有关。根据《血凝酶在急性出血性疾病中应用的专家共识》^[12],超过7 d全身应用血凝酶可能引起血浆Fib水平降低,从而导致低纤维蛋白原血症。患儿共使用白眉蛇毒血凝酶19 d,其中8月4日至11日为连续使用,停药并补充血浆及冷沉淀(含Fib)后,Fib恢复到正常值,符合该共识的观点。由于白眉蛇毒血凝酶的使用与Fib的降低存在合理的时间关系,虽然注射用白眉蛇毒血凝酶药品说明书未记载导致凝血功能异常及出血的ADR,但国内已有多篇这类ADR的文献报道。患儿停药后Fib未再继续降低,暂可排除该ADR为合并用药引起。因此,患儿Fib降低及腹腔和肛门口持续出血的原因,考虑与较长时间应用白眉蛇毒血凝酶有关。

蛇毒类血凝酶为动物来源的蛋白酶类止血药,具有作用机制明确、毒性低、起效快且不引起血管内栓塞等优点^[13]。注射用白眉蛇毒血凝酶是从长白山白眉蝮蛇的毒液中分离、纯化并精制而成的含有类凝血酶和类凝血激酶的复合制剂,仅作用于出血部位而对血管内的凝血状态无影响^[14]。具体机制:1)类凝血激酶促进凝血酶原激活为凝血酶,在出血部位对血小板有吸附作用,形成止血栓,产生凝血效应;2)出血部位血小板聚集,释放血小板因子Ⅲ,激发类凝血酶活性,促进出

血部位形成凝血酶,产生止血效应^[15]。类凝血酶在结构和功能上与人凝血酶相似,可使Fib仅裂解出蛋白肽A,产生纤维蛋白I单体(FI_m),与Fib形成不牢固的聚合物,促使血小板聚集,达到止血作用。由于形成的纤维蛋白凝块不稳定,易被网状内皮系统吞噬及血液清除,故不会产生弥散性血管内凝血(DIC)^[16]。但蛇毒类凝血酶作用于血纤维蛋白原A_α链,使Fib降解为纤维蛋白单体,单体聚合成多聚体,多聚体被分解为FDP,被网状内皮系统所清除,从而导致Fib降低^[17],长期或大量使用会持续消耗Fib,不仅达不到止血效果,甚至可能导致出血。该病例中患儿较长时间使用血凝酶,Fib持续消耗,加上其特异性体质,可导致Fib降低。

因注射用白眉蛇毒血凝酶是通过消耗Fib而达到凝血效果,小剂量时表现为促凝作用,大剂量时可产生抗凝作用,用药不慎可能导致低纤维蛋白原血症。对于儿童而言,由于发育未成熟,体内凝血系统平衡更易受影响,手术期间机体短期内消耗了大量Fib,血凝酶难发挥正常作用,且不断刺激机体持续消耗Fib,易引起恶性循环,因此儿童使用蛇毒血凝酶更应谨慎^[18]。袁琳等^[19]对230例使用白眉蛇毒血凝酶的患者进行回顾性分析,表明使用该药应严格把握适应证,短期应用常规剂量,从而减少ADR,以获得更好的疗效。对于用药时间,尚无统一论,有研究表明外科术后止血使用白眉蛇毒血凝酶最好不超过3 d^[20],也有文献显示疗程超过7 d会导致止血效果欠佳,甚至严重出血^[21]。本例患儿多次、间断共使用白眉蛇毒血凝酶19 d,累计用量并未超过50 KU,仍导致Fib下降,停药并补充血浆及冷沉淀后,Fib恢复正常值。因此建议临床治疗应避免长期(≥ 7 d)使用注射用白眉蛇毒血凝酶,并在连续用药3 d后建议监测患儿凝血功能,以免导致止血效果欠佳或出血。

4 药学监护要点

注射用白眉蛇毒血凝酶止血疗效确切,广泛用于临床各种创伤及手术止血。临床应用中应注意安全用药,加强药学监护,建议如下:1)特殊人群如儿童选药、用药时需更加谨慎,严格遵照药品说明书适应证和用法用量给药;2)用于外科手术后止血时,建议疗程不超过3 d,若术后使用超过3 d,需监测Fib水平;3)正常用法用量下连续使用超过7 d,需加强对凝血功能及出血情况的监测,关注有无ADR出现;4)使用后如产生低纤维蛋白原血症,要立即停药,增加患者血浆中的Fib含量,如输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀(含Fib)及冻干人纤维蛋白原。同时,建议药品上市许可持有人尽快完善该药药品说明书的相关内容。

参考文献

- [1] XU LL, WU DJ. Prolonged Hemocoagulase Agkistrodon Halys Pallas Administration Induces Hypofibrinogenemia in Patients