

注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应报告分析及文献汇总

张宁, 李心蕾, 袁偲偲, 李轶凡, 王爱华*

(首都医科大学附属北京妇产医院 药事部, 北京 100006)

【摘要】目的: 通过总结和分析注射用尖吻蝮蛇血凝酶发生的不良反应, 探讨其不良反应发生的规律及临床表现, 为临床提供参考。**方法:** 对2014年1月至2017年2月首都医科大学附属北京妇产医院临床药师收集上报的使用尖吻蝮蛇血凝酶发生不良反应的报告进行回顾性分析。检索中英文数据库, 对已报道不良反应的文献进行总结分析。**结果:** 尖吻蝮蛇血凝酶发生不良反应多在用药后30 min内, 不良反应可累及多个系统, 可发生严重的过敏性休克反应, 其结果与文献总结一致。**结论:** 通过对尖吻蝮蛇血凝酶不良反应分析与总结, 提示医护人员应在使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶前做好评估, 使用中做好监测, 若发生不良反应, 应及时对症处理。

【关键词】 尖吻蝮蛇血凝酶; 不良反应; 过敏性休克; 合理用药

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)07-0040-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.009

Analysis of adverse reactions of heamocoagulase agkistrodon for injection and literature review

ZHANG Ning, LI Xin-lei, YUAN Si-si, LI Yi-fan, WANG Ai-hua*

(Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100006, China)

【Abstract】 Objective: To summarize the adverse reactions of heamocoagulase agkistrodon for injection, so as to probe into the regularity and clinical manifestations of ADR and to provide reference for the rational drug use. **Methods:** Retrospective analysis the ADR induced by heamocoagulase agkistrodon in intravenous injection occurred in Beijing Obstetrics Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2014 to February 2017. And then summarized the literature in database. **Results:** ADR mainly occurred within 30 min after heamocoagulase agkistrodon injection and affected multiple system of the body, even including severe anaphylactic shock. The results were identical with those reported in literature. **Conclusion:** Through the analysis, close attention should be paid for assessment before use and for monitoring during heamocoagulase agkistrodon application. Effective rescue measures should be given in time when ADR appears.

【Key words】 heamocoagulase agkistrodon; ADR; anaphylactic shock; rational drug use

注射用尖吻蝮蛇血凝酶 (Hemocoagulase Agkistrodon, HCA, 商品名: 苏灵) 是一种从尖吻蝮蛇毒液中提取分离出的蛇毒类凝血酶。作为一种动物来源的蛋白酶类止血药, 由于其毒性低、起效快、药效持久等优点, 已被广泛应用于临床。近年来, 有多篇研究报道了本品用于宫颈环形电切术、子宫肌瘤、异位妊娠等妇产科手术止血, 显示本品在妇产科也具有有良好的疗效, 拓宽了该药的临床应用领域^[1-2]。但其作为2009年上市的新药, 临床安全性尚需要进一步研究, 现报告首都医科大学附属

北京妇产医院临床药师对自2014年1月收集上报的注射用尖吻蝮蛇血凝酶发生的不良反应/事件, 同时对数据库中文献进行检索、统计与分析, 为此药物的临床安全应用提供更多依据。

1 北京妇产医院不良反应报告

调取北京妇产医院自2014年1月至2017年2月所报告的不良反应/事件, 对患者年龄, 用药原因、用法用量, 给药途径, 不良反应发生时间、累及系统及发生严重程度方面进行统计分析。按照“药品

【收稿日期】 2017-06-15

【作者简介】 张宁, 女, 药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)52277249; E-mail: zhn1023@126.com

【通讯作者】 *王爱华, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)52277249; E-mail: aihuacat@126.com

不良反应报告和监测管理办法”中的因果关系对不良反应进行关联性评价。

1.1 发生不良反应患者相关信息

因北京妇产医院为专科医院,所有发生不良反应的患者均为女性,共14例。①患者原患疾病均为妇科类相关疾病(继发不孕1例,子宫肌瘤4例,息肉2例,盆腔肿物2例,要求流产、低置胎盘1例,子宫畸形1例,子宫内膜病变1例,宫颈上皮内瘤变2例),均为手术患者。②患者均无药物过敏史。③不良反应发生时间:1例患者合并使用硫酸依替米星注射液后发生不良反应,不良反应发生时间为用药后8h;其余患者不良反应发生时间均在30min以内(即刻~30min)。④不良反应发生科室:有8例发生在妇科微创,5例发生在妇科肿瘤科,还有1例发生在计划生育科。不良反应通常累及多个系统或器官,如表1所示。

表1 北京妇产医院患者不良反应累及系统或器官

累及系统损害分类	具体表现(例)	例次	构成比(%)
呼吸系统	呼吸困难(1)、胸闷(9)	10	34.48
皮肤及附件	面色潮红(1)、皮疹(4)、 瘙痒(1)、皮肤发红(2)	8	27.58
全身性损害	多汗(1)、神志不清(1)、 四肢冰冷(2)、面部肿胀(2)	6	20.69
心血管系统	血压降低(2)	2	6.90
泌尿系统	血尿(1)	1	3.45
消化系统	胃部不适(1)	1	3.45
神经系统	头晕(1)	1	3.45
合计		29	100.00

1.2 不良反应发生情况及转归

总共发生不良反应例数为14例,其中包括2例严重不良反应。严重不良反应为过敏性休克,经及时救治,患者后病情平稳。所有不良反应判定结果13例为很可能,1例为可能。所有患者不良反应/事件转归为痊愈或好转。

2 文献分析

2.1 分析方法

同时检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方医学网及Pubmed,搜索从建库至2016年在国内及国外医学期刊发表的文献,筛选出关于不良反应的病例报道。以关键词“尖吻蝮蛇血凝酶(haemocoagulase agkistrodon)”“苏灵”“过敏反应(allergic

reaction)”“过敏性休克(anaphylactic shock)”“药品不良反应(adverse drug reaction)”进行检索。分析过程中排除综述类、无全文及临床实验类文献。共得到24篇文献,38例病例。对患者基本情况、用药情况及不良反应发生累及系统情况进行汇总分析。

2.2 患者基本情况

①性别:病例中患者有14例女性,23例男性,1例未报道性别;②年龄:发生不良反应年龄跨度较大(5~75岁),除2例未报告年龄外,患者平均年龄为49.5岁。③过敏史:共有2例患者有过敏史,1例对鹿瓜多肽过敏史,1例对氨基酸及辅酶类药物过敏史,其余无过敏史或文献中未提及。患者原患疾病如表2所示。

表2 文献汇总患者原患疾病情况

疾病分类	疾病(例)	例次	构成比(%)
运动系统	骨折(1)、内固定物取出(1)、 腰椎间盘突出(1)、左小腿挤压伤(1)、右股骨弹性髓内钉取出(1)	5	13.16
消化系统	呕血(1)、胃癌(1)、结肠癌(2)、直肠癌(1)、混合痔(1)、消化道出血(1)、 十二指肠球部溃疡并出血(1)、食管癌(1)	9	23.69
神经系统	脑膜瘤(1)、脑出血(1)	2	5.26
呼吸系统	哮喘(1)、支气管扩张伴咯血(1)	2	5.26
视觉系统	眼外伤(1)、右眼角膜溃疡(1)	2	5.26
生殖系统	子宫肌瘤(4)、乳腺炎(1)、 前列腺癌(1)、阴道流血(1)	7	18.42
泌尿系统	肾盂恶性肿瘤(1)、肾结石(1)、 膀胱癌(1)、泌尿系感染(1)、 膀胱癌复发(2)	6	15.79
血液系统	再生障碍性贫血(1)	1	2.63
循环系统	失血性休克(1)	1	2.63
不详		3	7.90
合计		38	100

2.3 患者用药情况

所有患者给药剂量均为1~2iu;给药途径除1篇文献为静脉滴注外,其余均为缓慢静脉注射;给药时间为17例术前给药,7例术后给药,剩余14例为非手术用药或未提及使用时间。

2.4 患者不良反应发生时间与累及系统

文献中报道的患者发生不良反应时间多为速发,除5篇文献未报道外,其余患者发生不良反应时间均在30min以内,多集中在用药后5min内。

患者发生不良反应表现为多系统，多器官的反应，文献统计情况如下表 3 所示。

表 3 文献汇总不良反应累及系统

累及系统 损害分类	具体表现 / 例	例次	构成比 (%)
全身性损害	寒战 (4)、面色苍白 (6)、多汗 (19)、神志不清 (6)、四肢冰冷 (3)、四肢胀痛 (2)、面部肿胀 (1)	41	22.78
皮肤及附件	面色潮红 (11)、皮疹 (5)、瘙痒 (2)	18	10.00
消化系统	恶心 (6)、腹痛 (3)、腹泻 (1)、呕吐 (6)	16	8.89
神经系统	头晕 (8)、头痛 (3)、精神障碍 (2)、抽搐 (1)、全身麻木 (1)、口唇麻木 (1)、神志淡漠 (2)	18	10.00
呼吸系统	呼吸停止 (1)、呼吸困难 (10)、咳嗽 (1)、气促 (9)、胸闷 (22)、双肺哮鸣音 (2)、气道压增高 (2)、哮喘 (3)、支气管水肿 (1)	51	28.33
视觉系统	视物模糊 (2)	2	1.11
心血管系统	紫绀 (4)、血压下降 (12)、心脏骤停 (1)、心率快 (7)、心率下降 (1)、心悸 (5)、血氧饱和度下降 (4)	34	18.89
合计		180	100

3 讨论

3.1 尖吻蝮蛇血凝酶不良反应发生因素分析

在不良反应分级中，过敏反应属于 B 型不良反应，一般难以预测。分析药物过敏的原因，有助于减少药物不良反应的发生。从药品角度分析，本品是从尖吻蝮蛇毒液中提取分离出的蛇毒类凝血酶，属生物制剂，含有异种蛋白，相对分子量为 29 300~29 500 的大分子蛋白质，由 A、B 两个亚基组成，具有较复杂的化学结构，可作为完全抗原，易引起机体出现变态反应^[3]。其次，药品辅料为右旋糖苷 20，在右旋糖苷 20 葡萄糖注射液的说明书中提到少数患者可出现过敏反应，个别患者甚至出现过过敏性休克，直至死亡。过敏反应的发生率约 0.03%~4.7%^[4]，过敏体质者使用前应做皮试。同样的，右旋糖苷本身就是一种强有力的、具有完全的抗原性，也可引起机体出现变态反应的物质。再次，从用药角度分析，尖吻蝮蛇血凝酶最适 pH 值为 5.5，在 pH 5.0~8.5 之间酶活性都比较稳定^[5]，需要用灭菌注射用水溶解后使用，注射方式为缓慢静脉注射，是否正确使用尖吻蝮蛇血凝酶也是患者是否发生过敏的因素之一；此外，手术及麻醉均可诱发机体产生急性期反应，血浆急性期蛋白浓度增高，在应激状态下机体对某些药物过敏反应增强^[6]。

3.2 尖吻蝮蛇血凝酶合理用药分析

3.2.1 适应证 注射用尖吻蝮蛇血凝酶目前在说明书上的适应证为外科手术浅表创面渗血的止血，主要用于切口止血，但目前有很多研究报道了尖吻蝮蛇血凝酶在非手术中的应用。有研究^[7]探讨了尖吻蝮蛇血凝酶联合奥美拉唑在治疗非静脉曲张行消化道出血，认为其与质子泵抑制剂联合具有高效、安全、经济的特点。也有研究将尖吻蝮蛇血凝酶与凝血酶合用通过超声雾化的方法治疗咳血，39 例患者中显效 21 例，有效 16 例，显示了较好疗效^[8]。然而，在本文不良反应文献汇总中也报道了 3 例因治疗消化道出血或咳血而发生严重不良反应，有可能延长患者住院时间，或影响原疾病治疗。随着临床研究的深入，尖吻蝮蛇血凝酶有可能会用于治疗更多出血性疾病，但目前出于药品安全性考虑，使用尖吻蝮蛇血凝酶的适应证应遵循说明书。

3.2.2 使用时间 尖吻蝮蛇血凝酶对于预防手术中出血通常是在术前 30 min 给药 1 次。对于围手术期，特别是术后使用尖吻蝮蛇血凝酶并没有严格要求使用的时间，剂量和疗程。本文纳入的病例也存在手术后使用药物发生了不良反应的情况。有研究表明患者术后用至 1~4 d 都具有较高的安全性^[9]，患者生命体征、肝肾功能、心脏及凝血功能均未发生显著性变化，表明术后使用尖吻蝮蛇血凝酶存在一定的合理性。但外科手术后的抗凝与止血，一直是一个存在争议的问题。使用止血药物不恰当可能引起血栓风险，严重可威胁患者生命，而不使用止血药物，有可能增加患者失血量，严重可增加患者感染风险。从药理作用分析，尖吻蝮蛇血凝酶是只含单一类凝血酶成分，不含凝血因子 X。而 X 因子在凝血酶的产生及形成过程中起决定性的作用。它是凝血瀑布效应的放大器，过度放大，有诱发血栓形成的危险。另一方面，尖吻蝮蛇血凝酶不激活 XIII 因子，生成的纤维蛋白单体，只能首尾聚合，而不能纵向聚合，这样形成的聚合体不牢固，生成的纤维蛋白为可溶性的非交联单体，很快会被网状内皮系统吞噬和循环血液清除适用于血管内给药而又不至于引起血管内栓塞、弥散性血管内凝血等并发症^[10]。所以，相对于其他蛇毒类凝血酶，尖吻蝮蛇血凝酶在发生静脉血栓风险较低。通过文献检索目前并没有报道患者使用尖吻蝮蛇血凝酶发生静脉血栓的不良反应的报道，但在使用过程中，仍需提高警惕。对于预

防出血,尽量术前应用且术后缩短使用时间。

3.2.3 特殊人群 分析北京妇产医院接收患者的特点,除了进行妇科手术的患者,可能使用到该药物的就是需要进行剖宫产手术的妊娠妇女。由于患者妊娠期凝血因子均有增加,孕妇血液处于高凝状态,血浆纤维蛋白原含量会有所增加,凝血酶原时间及部分凝血活酶时间随着妊娠进展均有所缩短^[11]。妊娠为静脉血栓的独立危险因素之一,所以对于围手术期妊娠患者的止血药选择更需要加以权衡。目前原则多为在术前、术中用药,术后原则上不用^[12]。不论是该院收集的不良反应报告还是所能检索的文献中提及的不良反应,现均没有报告孕产妇使用尖吻蝮蛇血凝酶出现血栓的不良反应。目前可以检索到与妇产科相关的不良反应文献报道有2篇^[13-14],其中包括1篇文献中包含3例因子宫肌瘤剔除术使用该药产生的不良反应,另一篇为患者因节育器嵌顿,阴道出血多使用本品。目前虽无孕产妇不良反应报道,但也不能完全认为本药在孕产妇中使用的绝对安全性。药学人员应该将该药可能的不良反应告知临床,对于这类人群应把握好药品适应证,缩短使用时间,结合患者情况,权衡使用。

4 小结

本文回顾性分析了北京妇产医院2014年至2017年2月收集上报的药物不良反应,通过对所有病例的分析,总结我院尖吻蝮蛇血凝酶发生不良反应的特点与规律,同时对文献报道案例进行总结,为临床合理用药提供参考。尖吻蝮蛇血凝酶是一种特异性较高、相对安全的药物,但有可能因为辅料或药物本身的性质会发生速发型过敏反应,经过文献分析发现不良反应涉及系统众多,严重不良反应可威胁患者生命,但目前说明书中对于药品不良反应描述比较简单,记录不够全面。所以提示药品企业应做好不良反应的监测工作,及时完善药品安全性信息,更新说明书版本;其次,在用药时应严格执行说明书中用法用量,本药不宜与其他药物混合。再次,用药后应加强不良反应监测,因该药不良反应为速发型,经文献分析发现不良反应多发生在30 min以内,所以在输注药物30 min内应进行重点监测,特别对于有其他药物过敏史、特殊人群。一旦发生不良反应,应积极应对,停药后给予对症处理。此外,北京妇产医院发生不良反应科室

多集中在妇科微创,所以提示临床药师应重点对此科室进行药物的正确使用方法、发生不良反应表现对医护人员的说明,提示医生在用药前应详细询问患者既往病史(如哮喘、心脏疾病等)和药物过敏史,对右旋糖酐过敏(包括右旋糖酐70、右旋糖酐40、右旋糖酐20等)的患者应引起高度重视,对于其他氨基酸、多肽类药品有过敏史的患者应避免使用。

综上所述,临床药师发现不良反应后总结现有的临床数据及文献报道药物已发生的不良反应,从药物本身的药动学、药效学进行分析,及时给予临床反馈,对临床各科室做好用药安全教育,使临床用药更加合理、安全、有效。

【参考文献】

- [1] 雷翠蓉. 尖吻蝮蛇血凝酶用于子宫颈环形电切术治疗宫颈疾病止血效果观察[J]. 中国药业, 2014, 23(5):81-82.
- [2] 张迎辉. 尖吻蝮蛇血凝酶在妇科手术中应用的安全性及有效性观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(4):259-261.
- [3] Cheng S, Wang C, Li J, et al. Determination of hemocoagulase agkistrodon in a pharmaceutical preparation by high-performance liquid chromatography with pre-column derivatization and fluorescence detection[J]. Journal of Chromatographic Science, 2013, 51(6):552.
- [4] 诸丽萍. 低分子右旋糖酐致过敏性休克的抢救护理[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(11):789-789.
- [5] 黄莹. 尖吻蝮蛇血凝酶的生化及免疫学特性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [6] 杨茹怡, 陈宏. 尖吻蝮蛇血凝酶不良反应文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2014,(10):633-635.
- [7] 石永强, 赵向阳, 陈跃, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶联合奥美拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015,(2):17-18.
- [8] 张宏伟, 于晓锋, 董耀众, 等. 超声雾化吸入尖吻蝮蛇血凝酶和凝血酶治疗咯血[J]. 临床肺科杂志, 2012, 19(5):826-828.
- [9] 白雪, 杜峻峰, 苑树俊, 等. 手术后应用尖吻蝮蛇血凝酶止血的安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(4):255-258.
- [10] 石光, 庞建新, 孔焕育, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶药效评价及其作用机制[J]. 中国新药杂志, 2010(18):1706-1709.
- [11] 徐成伟, 范廷英, 赵昌盛, 等. 正常妊娠妇女凝血、抗凝与纤溶指标的测定及意义[J]. 微循环学杂志, 2003, 13(2):40.
- [12] 蔡雪峰, 伍三兰. 围手术期止血药的合理应用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(14):1225-1228.
- [13] 赖善城. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应5例[J]. 药物流行病学杂志, 2011, (7):380-381.
- [14] 白凤芝, 李桂芳, 孙录. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏反应1例[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(12):2142-2143.