

## 尖吻腹蛇血凝酶致高热、呼吸困难1例

程刚英, 周 庆, 刘 珏, 王 奕, 邓艾平(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院药学部, 湖北 武汉 430014)

**[摘要]** 1例48岁男性患者因“体检发现血小板减少2个月”入院,行脾切除+贲门周围血管离断+脾肾静脉分流术,先后给予抗感染、抑酸、护肝、止血等治疗,术后第1天使用尖吻蝮蛇血凝酶过程中突发寒战、呼吸困难、高热。医生排除疾病因素,临床药师结合患者药品使用情况考虑为尖吻蝮蛇血凝酶所致严重过敏反应,转入重症医学科监护治疗,停用可疑药物,其他药物继续使用,给予对症处理,患者体温、氧饱和度逐渐恢复正常,次日转回外科继续原治疗,未再使用尖吻蝮蛇血凝酶,上述不适症状也未再出现。

**[关键词]** 尖吻腹蛇血凝酶;药品不良反应;过敏反应;高热;呼吸困难

**[中图分类号]** R969.3

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1672-8157(2018)04-0256-03

### One case of hyperpyrexia and dyspnea induced by haemocoagulase agkistrodon

CHENG Gang-ying, ZHOU Qing, LIU Jue, WANG Yi, DENG Ai-ping(Department of Pharmacy, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

**[ABSTRACT]** A 48-year-old male patient was admitted to the hospital because of thrombocytopenia for 2 months. Splenectomy, peripheral blood vessel detachment from the cardia, and spleen-kidney venous shunt were performed. The anti-infection, acid suppression, liver protection and hemostasis were given successively. After the using of haemocoagulase agkistrodon at the first day after the surgery, the patient appeared chills, dyspnea and high fever. The disease factors were ruled out by doctors, and clinical pharmacists considered this possible allergic reaction may be due to haemocoagulase agkistrodon after investigating the medication of this patient. The patient was transferred to intensive care unit. The suspicious drug was stopped; however, other drugs were used. After symptomatic treatment, the body temperature and oxygen saturation of this patient gradually returned to normal. The next day, the patient was back to surgical ward for further treatment. Haemocoagulase agkistrodon was not used, and the above reactions did not occur again.

**[KEY WORDS]** Haemocoagulase agkistrodon; Adverse drug reaction; Anaphylaxis; Hyperpyrexia; Dyspnea

过查阅文献,查找引起血小板减少的可能原因,并探索相关机制及药源性血小板减少的处理措施,建议临床在使用呋塞米时,除需关注其常见的不良反应外,还需定期检测血细胞计数,以便及时发现异常,尽早停药,并采取适当的处理措施,以保证患者的用药安全。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学会.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J].临床肝胆病杂志,2017,33(10):158-174.
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1980-1988.
- [3] 韩燕燕.临床常见血小板减少的原因分析[J].泰山医学院学报,

**[通信作者]** 邓艾平,女,主任药师,主要从事药事管理工作。  
E-mail:1986818536@qq.com

**[作者简介]** 程刚英,女,主管药师,主要从事临床药学工作。  
E-mail:345797265@qq.com

2016,12(37):1342-1345.

- [4] 王新宇,祖凌云,高炜.急性ST段抬高心肌梗死患者平均血小板体积与心功能的关系[J].中国介入心脏病学杂志,2015,23(2):70-74.
- [5] 都丽萍,梅丹.药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J].药物不良反应杂志,2007,9(6):414-419.
- [6] 唐巧云,黄丽,罗圣平,等.264例药源性血小板减少症分析[J].中国药物应用与监测,2017,14(1):41-44.
- [7] 刘海强,董建新,吴振丰,等.呋塞米治疗顽固性心力衰竭致血小板减少性紫癜1例[J].基层医学论坛,2016,20(19):1.
- [8] Ochoa PS, Fisher T. A 7-year case of furosemide-induced immune thrombocytopenia[J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(7): e162-e165.
- [9] 秦伟,王晓雪,杜雯雯,等.药源性血小板减少症的研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(5):577-580.
- [10] 丁生辉,雷招宝.药源性血小板减少症及其防治[J].海峡药学,2010,22(2):91-94.

(收稿日期:2018-02-01 修回日期:2018-04-16)

## 1 临床资料

患者,男性,48岁,于2017年5月5日因“体检发现血小板减少2个月”入院。既往乙型病毒性肝炎病史10余年,未规律治疗。否认食物、药物过敏史。入院查体:T 36.5℃,P 80次·min<sup>-1</sup>,R 18次·min<sup>-1</sup>,BP 115/75 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。胃镜示食管胃底静脉重度曲张,余项基本正常,明确诊断为“门静脉高压,脾功能亢进,乙型病毒性肝炎”,给予维生素K<sub>1</sub>、还原型谷胱甘肽护肝治疗。于2017年5月8日行脾切除+贲门周围血管离断+脾肾静脉分流术,术后转入重症监护室监护治疗,术后约2 h加用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵,北京康辰药业股份有限公司,1 U/瓶,批号201407072)2 U溶于100 mL生理盐水静脉滴注,患者无不适。5月9日转回外科继续给予同批次尖吻蝮蛇血凝酶2 U溶于250 mL生理盐水静滴,输注约5 min时患者突发烦躁、心慌、大汗淋漓,心电监护显示BP 132/75 mm Hg,HR 127次·min<sup>-1</sup>,SPO<sub>2</sub> 95%,R 20次·min<sup>-1</sup>。考虑为药物过敏反应,立即停用该药,给予地塞米松10 mg静推,面罩给氧2 L·min<sup>-1</sup>,乳酸钠林格注射液500 mL补液,约5 min后患者上述症状有所缓解。复查血气分析、肝肾功能、心肌酶谱、降钙素原等较前无明显异常,血培养阴性。10 min后患者突发寒战、呼吸困难,面罩给氧下SPO<sub>2</sub> 81%,BP 160/100 mm Hg,HR 145次·min<sup>-1</sup>,T 40.2℃,考虑患者药物过敏反应严重,转入重症监护室,给予异丙嗪25 mg肌注,双氯芬酸钠栓退热,冰袋于大动脉处冰敷,半小时后患者寒战及呼吸困难逐渐缓解,心电监护仪显示:BP 136/88 mm Hg,HR 106次·min<sup>-1</sup>,SPO<sub>2</sub> 98%,R 15次·min<sup>-1</sup>,听诊双肺未闻及明显干湿啰音,2 h后患者体温逐渐恢复至正常,次日转回外科继续原治疗,未再使用尖吻蝮蛇血凝酶,未再出现上述不适。

## 2 讨论

尖吻蝮蛇血凝酶是我国自主研发的国家I类新药,它是一种从尖吻蝮蛇毒液中提取分离出的蛇毒类凝血酶,具有类凝血酶样作用,通过水解纤维蛋白原 $\alpha$ 亚基形成纤维蛋白( $\alpha\beta\gamma$ )<sub>2</sub>而发挥止血作用。由于其止血靶点明确,不含凝血酶原激活物,不激活凝血XIII因子,不会导致血管内弥散性凝血,也不激活X因子,避免了凝血瀑布的激发放大造成的血栓形成,是迄今为止我国上市产品中唯一完成全部氨基酸测序的单一组分的蛇毒血凝酶类药物<sup>[1]</sup>,广泛用于外科手术创面渗血的止血<sup>[2-5]</sup>。尖吻蝮蛇血凝酶自2009年3月在国内上市以来,不良反应的文献报道逐渐增多,临床表现主要为胸闷气促、呼吸困难、头晕、皮疹、

大汗淋漓、血压剧降、心跳停止、恶心、呕吐等,鲜有高热报道。其中12例发生严重不良反应,主要为过敏性休克,且90%发生于用药后10 min内,截至目前未检索到死亡和严重并发症的报道<sup>[6-19]</sup>。

### 2.1 关联性评价

本例患者烦躁、心慌、大汗淋漓发生于用药过程中,停药且给予糖皮质激素对症处理,10 min后患者出现高热、寒战、呼吸困难,时间上有明确的关联性。患者发生不适前合并使用保肝药物、抗菌药物,发生上述不适后仍继续使用,可排除其它药物的干扰。寒战发生前后患者各项检查无明显变化,可排除疾病本身变化的原因。停用怀疑药品后,给予积极的抗过敏治疗,患者不适症状较快得以缓解,根据国际通用不良反应关联性评价Naranjo评分标准(不可能:≤0分;可能:1~4分;极有可能:5~8分;确定:≥9分),尖吻蝮蛇血凝酶为6分,评价为极有可能相关,按照原卫生部评价法关联性评价判定结果为很可能。

### 2.2 发生机制

该药是一种动物来源的蛋白酶类止血药,属于异种蛋白,进入体内可作为变应原产生过敏反应,且本品辅料含有右旋糖酐20,右旋糖酐20本身具有完全的抗原性,首次使用亦可发生过敏反应。本例患者首次使用该药无不适,可排除辅料及药物本身导致的过敏反应。第2次使用该药时溶媒由100 mL增加至250 mL,考虑尖吻蝮蛇血凝酶为蛋白类物质,在不同pH值的溶液中可能存在稳定性改变的问题。该药溶解于250 mL液体,给药时间延长,稳定性下降可能导致不良反应的发生。因此推测该药稳定性可能与溶媒用量有关,也是导致此次不良反应发生的关键因素。

### 2.3 临床用药注意事项

**2.3.1 严格把握适应证** 该患者行脾切除+贲门周围血管离断+脾肾静脉分流术,说明书规定的适应证为辅助用于外科手术浅表面创面渗血的止血,两项随机、盲法、平行对照的多中心研究提示<sup>[2-3]</sup>,胸部及腹部手术前静脉推注该药可明显缩短切口止血时间,并减少手术切口单面积出血量,并强调该药仅对伤口毛细血管出血、渗血有作用。另有少量文献推荐尖吻蝮蛇血凝酶在其他方面的应用,例如静脉推注治疗上消化道出血<sup>[20]</sup>、超声雾化吸入治疗咯血<sup>[21]</sup>、静脉推注治疗高原地区老年人鼻出血<sup>[22]</sup>,但上述临床研究样本数均较少,安全有效性尚有待验证。该药为异种蛋白存在致敏风险,临床使用需严格按照适应证用药。

**2.3.2 严格按照说明书用法用量使用** 该药I期临床耐受性研究<sup>[23]</sup>、药代动力学研究<sup>[24]</sup>及临床研究<sup>[2,3,20,22]</sup>均采用注射用水溶解,缓慢静脉注射的给药方法,在

该给药方法下健康受试者和患者的安全性及耐受性均较好。仅有1篇文献认为手术后应用尖吻蝮蛇血凝酶止血有较高的安全性<sup>[25]</sup>, 但该研究仅纳入30例患者, 故关于尖吻蝮蛇血凝酶的更为合理有益的给药方式, 尚需进一步研究。另有1篇文献<sup>[26]</sup>观察180例患者静脉推注该药用于预防泌尿外科手术出血, 有较好的止血作用和安全性, 且强调该药疗效不随药物剂量增加而增加, 一般使用2 U即能达到良好的效果。该药品说明书给药方法为术前15~20 min单次静脉注射给药。该患者术后先后两次使用该药, 本品为蛋白类药物, 没有进行过重复给药的安全有效性研究, 本例患者存在给药时机和给药频次不适宜的问题。

综上, 尖吻蝮蛇血凝酶临床使用过程中存在过敏风险, 但说明书不良反应项下描述相对简单, 建议临床在使用该药过程中, 应注意以下几点, 政府监督部门也应加大对该药的安全性的监测: ①用药前仔细询问患者的过敏史、用药史及用药反应, 过敏体质患者慎用; ②本品为蛋白类药物, 没有进行过重复给药的安全有效性研究; ③应遵循药品说明书规范用药, 每次2 U, 用2 mL注射用水溶解, 静脉注射; ④加强用药监测, 用药过程中及用药后10 min内应重点监测。

#### [参考文献]

- [1] 石光, 庞建新, 孔煊育, 等. 尖吻蝮蛇凝酶药效评价及其作用机制[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(18): 1706-1709.
- [2] 韦军民, 朱明炜, 张忠涛, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶对腹部手术切口止血作用的有效性和安全性[J]. 中国新药杂志, 2006, 16(14): 1126-1129.
- [3] 杨填, 许建衡, 谢舜峰, 等. 尖吻蝮蛇凝酶对胸部手术切口止血有效性及凝血安全性的临床研究[J]. 汕头大学医学院学报, 2007, 20(2): 97-99.
- [4] 陆旭, 杨鑫, 朱明炜, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶在乳腺癌手术创面的止血作用[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(2): 183-187.
- [5] 赵浩, 李志超, 李海龙, 等. 神经外科手术应用尖吻蝮蛇血凝酶的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(13): 1205-1207.
- [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, 23(10): 633-635.
- [7] 李明真. 尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克[J]. 医药前沿, 2014, 25: 362.
- [8] 陈晓英, 隆滢丹, 张艳, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶致严重不良反应1例[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(16): 1708, 1712.
- [9] 李亭颖, 陈治, 肖源, 等. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应1例[J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(5): 777, 779.
- [10] 吴晶, 于立丽. 40例注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应报告分析[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(4): 339-340.
- [11] 张雨洁. 尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克1例[J]. 临床合理用药, 2015, 8(6A): 172.
- [12] 黄桦, 卢珊珊, 张峻. 1例尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克用药分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(20): 2065-2066.
- [13] 张才华, 王润芝. 尖吻蝮蛇血凝酶致支气管哮喘、喉头水肿1例[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(4): 496.
- [14] 罗天元, 田仁斌, 彭晓金, 等. 围术期尖吻蝮蛇血凝酶致严重过敏性休克2例报告及文献复习[J]. 遵义医学院学报, 2016, 39(2): 190-194.
- [15] 房光萃, 陈开杰. 尖吻蝮蛇血凝酶注射剂致过敏性休克3例[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(9): 597-598.
- [16] 陶凤玲, 季建萍. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏反应2例及文献复习[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(61): 173-174.
- [17] 洪文英. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克1例[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(2): 127-128.
- [18] 赵慧. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克1例[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(5): 320.
- [19] 郑晓圆, 徐佳, 丁永娟. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克一例报道[J]. 临床合理用药, 2016, 9(7C): 174-175.
- [20] 关瑞宁, 周牡丹, 关阳东, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶治疗上消化道出血的疗效观察[J]. 中国医学工程, 2013, 21(4): 103, 105.
- [21] 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, 17(5): 826-828.
- [22] 李惠玲, 马新春, 张英, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶对高原地区老年人鼻出血的治疗效果[J]. 中国当代医药, 2012, 19(3): 71-72.
- [23] 王睿, 方翼, 裴斐, 等. 静脉注射尖吻蝮蛇血凝酶I期临床耐受性研究[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(2): 131-133, 154.
- [24] 王睿, 方翼, 裴斐, 等. 单剂静注尖吻蝮蛇血凝酶在中国健康志愿者的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(6): 422-425.
- [25] 周玉梅, 周舰, 张景宇. 尖吻蝮蛇血凝酶在泌尿外科手术中止血的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(1): 60-62.
- [26] 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.

(收稿日期: 2018-03-20 修回日期: 2018-06-02)

《中国药物应用与监测》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊

欢迎投稿、订阅