

·临床用药安全实践与研究·

超说明书用药致静脉血栓事件触发的 蛇毒血凝酶类药物警戒制度建立

江永贤 陈文文 杨佳 陶婉君 李根

电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院药学部, 成都 611731

通信作者: 李根, Email: lgzyc@163.com

【摘要】 成都市妇女儿童中心医院自 2017 年启动药物警戒体系的构建。同年 8 月, 1 个月内连续发生 3 例蛇毒血凝酶类药物超说明书用药相关静脉血栓事件, 引起医院药物警戒部门的警惕, 将该类事件定为药物警戒风险信号。随即对全院蛇毒血凝酶类药物应用情况展开调查, 针对用药风险环节制订干预措施, 包括制订蛇毒血凝酶类药物临床应用规范、加强处方/医嘱管理和加强医务人员蛇毒血凝酶类药物合理应用知识培训等, 建立了蛇毒血凝酶类药物警戒制度。干预措施实施后的 2017 年 12 月至 2018 年 2 月与干预前的 2017 年 6 至 8 月比较, 蛇毒血凝酶类药物使用量下降 90.8% (由 6 767 支降至 624 支), 用药指征不合理、疗程不合理和日剂量不合理发生率均明显下降。截至 2019 年底, 未再发生蛇毒血凝酶类药物相关静脉血栓事件。

【关键词】 巴曲酶; 止血药; 静脉血栓形成; 用药错误; 药物警戒; 安全管理

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200605-00635

Establishment of pharmacovigilance system for heamocogulase agents triggered by venous thrombosis events due to the off-label drug use

Jiang Yongxian, Chen Wenwen, Yang Jia, Tao Wanjuan, Li Gen

Department of Pharmacy, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China

Corresponding author: Li Gen, Email: lgzyc@163.com

【Abstract】 Chengdu Women and Children's Central Hospital started the construction of a pharmacovigilance system in 2017. In August of that year, 3 venous thrombosis events related to off-label use of heamocogulase agents occurred consecutively within 1 month, which aroused the vigilance of the hospital pharmacovigilance department. And these events were designated as the risk signals of pharmacovigilance. Then the application of heamocogulase agents in the whole hospital was investigated. Intervention measures including formulation of clinical application standard of heamocogulase agents, strengthening of the prescription and medical order management, and strengthening the training of medical staff on the rational use of heamocogulase agents were formulated in connection with the medication risk links, and the pharmacovigilance system of heamocogulase agents was established. From December 2017 to February 2018 after the implementation of the intervention, the consumption of heamocogulase agents decreased by 90.8% (from 6 767 to 624) and the incidences of unreasonable medication indication, irrational course of treatment, and unjustified daily dose decreased significantly, compared with those from June to August 2017 before the intervention. As of the end of 2019, no more heamocogulase agents-related venous thrombotic events have occurred.

【Key words】 Batroxobin; Hemostatics; Venous thrombosis; Medication errors; Pharmacovigilance; Safety management

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200605-00635

药物警戒是发现、评价、认识和预防药品不良反应或其他任何与药物相关问题的科学和活动^[1]。成都市妇女儿童中心医院于 2017 年设立药物警戒

信息办公室并设置警戒药师岗位, 启动药物警戒体系的构建。警戒药师每个月对各科室上报的药物不良反应报表进行分析, 及时发现潜在的风险信

号。同年9月初,警戒药师在对8月份报表进行分析时,发现有3份报表均为蛇毒血凝酶类药物相关静脉血栓事件,事件发生均与超说明书用药有关,立即向药物警戒信息办公室汇报,由此触发我院蛇毒血凝酶类药物警戒制度的建立。现报道如下。

1 3起静脉血栓事件始末

例1为39岁子宫肌瘤患者,为进行手术治疗于2017年8月1日入院。患者既往身体健康,无特殊病史,无食物和药物过敏史,无输血史。入院体检和血常规、肝肾功能检查均未见异常,凝血功能检查示活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)35 s(参考值:28~42 s),凝血酶原时间(prothrombin time, PT)13 s(参考值:10~14 s),凝血酶时间(thrombin time, TT)17 s(参考值:14~21 s),国际标准化比值(international normalized ratio, INR)1.00(参考值:0.80~1.50),纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)3.31 g/L(参考值:2.00~4.00 g/L),均在正常范围内。子宫超声检查示子宫前壁可见约7.2 cm×5.9 cm低回声结节,其内可见片状无回声。入院诊断:子宫肌瘤,Caprini模型血栓风险评估为2分(中危风险)。8月2日行腹腔镜子宫全切除+双附件切除术,术前给予注射用矛头蝮蛇血凝酶2 U静脉滴注。手术过程顺利,术中失血约150 ml。术后穿戴压力袜预防血栓,给予注射用头孢美唑钠2 g静脉滴注、2次/d,注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U静脉滴注、1次/d。3 d后停用头孢美唑钠。术后第5天(8月7日),患者诉左下肢压痛。实验室检查:APTT 30 s, PT 12 s, TT 14 s, INR 0.85, FIB 4.72 g/L。左下肢超声检查示小腿大隐静脉曲张并血栓形成。请药理学部和外院血管外科专家会诊,考虑血栓形成可能与尖吻蝮蛇血凝酶有关,当日停用该药,嘱患者左下肢抬高、制动,给予低分子肝素4 000 U皮下注射、1次/12 h。术后第6天,患者转外院血管外科拟行华法林或利伐沙班抗凝治疗。

例2为40岁多发性子宫肌瘤伴右附件区囊性占位患者,为行手术治疗于2017年8月3日入院。6 d前,患者于我院就诊,子宫超声检查示子宫多发实性占位和右附件区囊性占位。患者为非活动性HBsAg携带者,未服药治疗,无其他特殊病史。入院体检未见明显异常。实验室检查:APTT 34 s, PT 13 s, TT 17 s, INR 0.92, FIB 3.69 g/L,肝肾功能正常。超声检查示子宫肌层回声不均匀,子宫内见多个弱回声团,最大者约5.7 cm×3.6 cm,内部及周边可见点线状血流信号;右侧附件区囊性占位,疑为

卵巢囊肿。入院诊断:多发性子宫肌瘤及右附件区囊性占位, Caprini模型血栓风险评估为2分(中危风险)。8月4日行腹腔镜子宫肌瘤剥除术。术前静脉滴注注射用头孢美唑钠2 g和注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U预防感染和出血。手术过程顺利。术后第1天,患者生命体征平稳,穿戴压力袜预防血栓,继续给予注射用头孢美唑钠2 g静脉滴注、2次/d,注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U、1次/d,同时给予低分子肝素钠2 000 U皮下注射、2次/d。术后第2天,因腹腔引流出淡红色液体,停用低分子肝素钠;次日停用头孢美唑钠。术后第4天(8月8日),患者诉左小腿胀痛不适。实验室检查:APTT 35 s, PT 12 s, TT 14 s, INR 0.88, FIB 4.13 g/L。左下肢超声检查示小腿部分肌间静脉血栓形成。请药理学部及外院血管外科专家会诊,考虑血栓形成可能与注射用尖吻蝮蛇血凝酶有关,当日停用该药,嘱患者左下肢抬高、制动,并给予低分子肝素4 000 U皮下注射、1次/12 h。术后第6天,患者左下肢胀痛缓解,可正常行走。术后第7天,患者转外院血管外科拟行华法林或利伐沙班抗凝治疗。(本例详情见《中国药物警戒》2018年第9期第572-573页)

例3为45岁子宫内膜腺癌患者,为行手术治疗于2017年8月17日入院。10 d前,患者在外院经超声及子宫诊刮术病理检查诊断为高分化子宫内膜样腺癌(黏液型)。患者既往身体健康,无特殊病史,无食物和药物过敏史,无输血史。入院体检除血压为131/74 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、呈贫血貌外,未见其他异常。实验室检查:血红蛋白86 g/L,血常规其余指标和肝肾功能均正常,APTT 30 s, PT 13 s, TT 16 s, INR 1.01, FIB 3.61 g/L。入院诊断:子宫内膜腺癌I期, Caprini模型血栓风险评估为5分(极高危风险)。8月22日行腹腔镜全子宫切除术和双侧附件切除术,术前静脉滴注注射用头孢美唑钠2 g和注射用矛头蝮蛇血凝酶2 U预防感染和出血,手术过程顺利。术后第1天,患者生命体征平稳,穿戴压力袜预防血栓,继续给予注射用头孢美唑钠2 g静脉滴注、2次/d,注射用矛头蝮蛇血凝酶2 U静脉滴注、1次/d。术后第4天(8月26日),患者诉左下肢压痛。实验室检查:APTT 30 s, PT 12 s, TT 15 s, INR 0.90, FIB 4.92 g/L。左下肢超声检查示小腿大隐静脉曲张并血栓形成。请药理学部和外院血管外科专家会诊,考虑血栓形成可能与注射用矛头蝮蛇血凝酶有关,当日停用该药和头孢美唑钠,嘱患者左下肢抬高、制动,给予低分子肝素

4 000 U 皮下注射、1 次/12 h。术后第 5 天,患者转外院血管外科拟行华法林或利伐沙班抗凝治疗。

3 例患者应用蛇毒血凝酶类药物前血清 FIB 水平均在正常范围,用药后发生静脉血栓事件时 FIB 水平均超过参考值上限,静脉血栓事件的发生与蛇毒血凝酶类药物的应用有时间相关性,且以往有该类药物治疗导致静脉血栓的报道^[2-4],根据《药品不良反应报告和监测工作手册》推荐的方法进行因果关系判定,3 例患者静脉血栓与蛇毒血凝酶类药物的关联性均为“可能有关”。

根据药品说明书,注射用矛头蝮蛇血凝酶的适应证为“用于需减少流血或止血的各种医疗情况”,用法用量为“每次 1 U 肌肉或静脉注射可用至术后 3 d”;注射用尖吻蝮蛇血凝酶的适应证为“用于外科手术浅表创面渗血的止血”,用法用量为“每次 2 U,术前 15~20 min 单次静脉注射给药”。3 例患者术中均无明显出血,例 1 术前应用矛头蝮蛇血凝酶,术后应用尖吻蝮蛇血凝酶 5 d,例 2 自术前应用尖吻蝮蛇血凝酶并持续至术后 4 d,例 3 自术前开始应用矛头蝮蛇血凝酶并持续至术后 4 d,3 例患者均存在无适应证用药和超疗程用药,应用矛头蝮蛇血凝酶的 2 例还存在超剂量用药,均属于用药错误。

1 个月内连续收到 3 例蛇毒血凝酶类药物用药错误事件报告引起警戒药师的警觉,立即向医院药物警戒信息办公室汇报,将蛇毒血凝酶类药物相关静脉血栓事件定为我院药物警戒风险信号,并决定立即对该事件展开调查。

2 蛇毒血凝酶类药物警戒事件的调查和干预

2.1 蛇毒血凝酶类药物的临床应用情况

我院在用的蛇毒血凝酶类药物只有注射用尖吻蝮蛇血凝酶和注射用矛头蝮蛇血凝酶。2017 年 6—8 月,我院妇科病区蛇毒血凝酶类药物共使用 6 767 支,其中矛头蝮蛇血凝酶 5 486 支,尖吻蝮蛇血凝酶 1 281 支。应用随机数表法随机抽取同期妇科病区 60 例在腹腔镜盆腔手术围术期使用过蛇毒血凝酶类药物患者的病历,对患者一般情况和蛇毒血凝酶类药物使用情况进行了回顾性分析。60 例患者年龄 38~56 岁,术前 Caprini 评分为 2、3~4 和 ≥ 5 分者分别为 12 例(20.0%)、41 例(68.3%)和 7 例(11.7%);使用矛头蝮蛇血凝酶者 28 例(46.7%),使用尖吻蝮蛇血凝酶者 21 例(35.0%),先后使用 2 种药物者 11 例(18.3%)。60 例患者中,有 46 例(76.7%)用药指征不合理(血栓高风险或无出血指征),41 例(68.3%)用药疗程不合理(疗程过长或未

按说明书要求单次给药),32 例(53.3%)用药日剂量不合理(高于说明书推荐剂量),32 例(53.3%)先后使用 2 种血凝酶类药物。

2.2 蛇毒血凝酶类药物风险因素分析

2.2.1 药物本身的风险 蛇毒血凝酶类药物属于止血药,有促进血液凝固的作用,以往有导致深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的报道^[2-4]。

2.2.2 适应证和治疗时机的风险 止血药主要用于防治术中出血,术后使用止血药可能增加静脉血栓发生的风险。Zhang 等^[5]对 498 例妇科手术患者术后 DVT 形成风险的研究结果表明,发生和未发生 DVT 的患者术后使用止血药剂量的差异有统计学意义[(0.8±0.3)U 比(0.4±0.1)U, $P=0.03$],术后使用止血药的剂量是 DVT 形成的独立危险因素之一(比值比=2.72,95% 置信区间:0.9~4.7)。曾仲衍和陈幸生^[6]关于止血药对腹部手术后 DVT 形成影响的研究结果显示,术后使用蛇毒血凝酶治疗 2 d 组患者术后凝血指标均明显高于未使用蛇毒血凝酶组患者($P<0.05$ 或 <0.01),2 组患者术后 5~7 d 内 DVT 的发生率分别为 23.3%(7/30)和 10.0%(3/30),差异无统计学意义($P>0.05$),提示腹部手术后使用止血药可加重高凝状态,可能增加 DVT 发生风险,术后应慎重应用预防性止血药。因此,术后无明显出血的患者不应常规使用蛇毒血凝酶类止血药。

2.2.3 管理风险 药物警戒信息办公室工作人员利用头脑风暴法分析用药错误可能的原因包括没有止血药物使用标准、处方点评监管不足、缺乏培训、没有奖惩制度、合理用药系统未定期更新、未使用前置审方系统、说明书描述不规范。将这 7 个原因设计成调查问卷,对妇科 20 名医师、10 名护士和药学部 20 名药师进行现场和在线问卷调查,发现没有止血药物使用标准[96%(48/50)]、对医务人员缺乏合理使用止血药物知识培训[86%(43/50)]和处方点评监管不足[72%(36/50)]是导致术后止血药物不规范使用最主要的三大原因。

2.3 干预措施

2.3.1 制订药物应用规范 警戒药师负责收集 2 种蛇毒血凝酶药品说明书和相关文献,归纳总结后与妇科医师、护士、临床药师共同讨论,制订了我院妇科 2 种蛇毒血凝酶药物临床应用规范(表 1),并于 2017 年 12 月 1 日首先在妇科实施,2018 年 8 月在医院内网发布,作为院内和医联体的一项药物警戒制度。

表 1 成都市妇女儿童中心医院妇科蛇毒血凝酶类药物临床应用规范

Tab 1 Clinical application standard of heamocogulase agents in gynecology department of Chengdu Women's and Children's Central Hospital

项目	注射用矛头蝮蛇血凝酶	注射用尖吻蝮蛇血凝酶
用药指征	用于需减少流血或止血的各种医疗情况	外科手术浅表创面渗血的止血
用法用量	外科手术前可使用 1 次,剂量 1 U(术前 1 d 或 1 h 肌内注射,或术前 15 min 静脉注射 1 U);术后 1 U/d 肌内注射,疗程≤3 d	术前 15~20 min 静脉注射给药 2 U
用药时间	术前和术后疗程≤3 d	术前给药 1 次
给药方式	静脉注射、肌内注射、皮下注射	静脉注射
配伍媒介	0.9% 氯化钠溶液	注射用水 1 ml
联合用药	无特殊原因不应联合使用其他止血药物	无特殊原因不应联合使用其他止血药物
其他建议	术前进行 Caprini 模型血栓风险评估 ^[9-10] , Caprini 0 分(极低风险)者术后尽早活动,无需预防血栓,有用药指征时合理使用蛇毒血凝酶类药物;1~2 分(低危风险)者术后给予物理预防,并尽早活动,有用药指征时合理使用蛇毒血凝酶类药物;3~4 分(中危风险)者术后给予药物物理联合预防血栓(高出血风险除外),除特殊情况外不建议使用蛇毒血凝酶类药物;高危和极高危风险(Caprini ≥5 分):药物预防(高出血风险除外)和物理预防血栓,不得使用蛇毒血凝酶类药物	

2.3.2 加强相关处方管理 在医院信息系统内嵌入前置审方软件,对于超剂量和超疗程开具蛇毒血凝酶类药物医嘱或处方进行拦截,减少用药错误的发生;加强针对蛇毒血凝酶类药物的处方点评和相关病例跟踪随访,发现不合理用药及时干预。

2.3.3 加强培训 根据病区存在的问题和制订的使用标准对所有妇科病区的医师、护士以及药师进行同质化培训,内容涵盖蛇毒血凝酶类药物的作用机制、临床用药合理性评价标准以及相关不良反应/事件的预防和处理等知识。

2.4 干预效果

干预措施实施后的 2017 年 12 月至 2018 年 2 月,我院妇科病区蛇毒血凝酶类药物共使用 624 支(矛头蝮蛇血凝酶 527 支,尖吻蝮蛇血凝酶 97 支),蛇毒血凝酶类药物使用量较干预前(6 767 支)下降 90.8%。再次随机抽取同期妇科病区 60 例腹腔镜盆腔手术围术期使用过蛇毒血凝酶类药物患者的病历进行分析,干预后该类药物治疗指征不合理、疗程不合理和日剂量不合理发生率分别为 48.3%(29/60)、15.0%(9/60)和 8.3%(5/60),与干预前[分别为 76.7%(46/60)、68.3%(41/60)、53.3%(32/60)]比较均明显下降,差异均有统计学意义($\chi^2=10.276$, $P=0.001$; $\chi^2=35.108$, $P<0.001$; $\chi^2=28.486$, $P<0.001$)。

2018 年 1 月至 2019 年 12 月,我院药物警戒信息办公室共收到 3 份蛇毒血凝酶类药物不良反应报表,主要表现为皮疹和心慌等,未再发生蛇毒血凝酶类药物相关静脉血栓事件。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] WHO. The WHO programme for international drug monitoring [EB/OL]. (2019-04) [2020-05-21]. <https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/en/>.

- [2] 张鹏,李静,左燕.大剂量静脉注射蛇毒血凝酶注射液致深静脉血栓 1 例[J].西北药学杂志,2014,29(2):185-186. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2014.02.025.
Zhang P, Li J, Zuo Y. A case of deep venous thrombosis caused by large dose intravenous injection of haemocoagulase agkistrodon[J]. Northwest Pharm J, 2014, 29(2): 185-186. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2014.02.025.
- [3] 袁秋雄.巴曲亭致急性多发性大面积脑梗死[J].现代医药卫生,2008,24(24):3782-3782.
Yuan QX. Acute multiple massive cerebral infarction induced by hemocoagulase[J]. J Mod Med Health, 2008, 24(24): 3782-3782.
- [4] 魏民福,刊吉·胡西旦.巴曲酶致心肌梗死一例[J].医药导报,1999,18(1):36. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.1999.01.059.
Wei MF, Kanji H. A case of myocardial infarction caused by hemocoagulase[J]. Her Med, 1999, 18(1): 36. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.1999.01.059.
- [5] Zhang L, Liu X, Xue Y. Analysis of deep venous thrombosis after gynecological surgery: a clinical study of 498 cases[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(2): 453-456. DOI: 10.12669/pjms.312.6608.
- [7] 曾仲衍,陈幸生.止血药对腹部手术后凝血功能及深静脉血栓形成的影响[J].中华胃肠外科杂志,2012,15(4):353-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.04.012.
Zeng ZY, Chen XS. Impact of hemocoagulase on coagulatory function and deep venous thrombosis after abdominal surgery [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2012, 15(4): 353-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.04.012.
- [8] 中华医学会外科学分会.中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J].中华外科杂志,2016,54(5):321-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.05.001.
Chinese Society of Surgery. Chinese guidelines for prevention and management of perioperative thrombosis in general surgery[J]. Chin J Surg, 2016, 54(5): 321-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.05.001.
- [9] Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients[J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3198-3225. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022954.

(收稿日期:2020-06-05)

(本文编辑:蔡皓东)