

尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克 20 例文献分析

张雷

(江苏省昆山市中医医院药剂科, 昆山 215300)

摘要 目的 探讨尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克的临床症状和特点, 促进临床合理用药。方法 检索 2010 年 1 月—2017 年 6 月相关数据库收录的涉及尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克的文献, 对 20 例尖吻蝮蛇血凝酶不良反应进行统计和分析。结果 所有患者均为静脉途径给药, 17 例系首次使用; 16 例发生在用药 5 min 以内; 以循环系统和神经系统损伤较多见; 无死亡病例, 经治疗后均恢复正常。结论 临床应重视影响尖吻蝮蛇血凝酶发生过敏性休克的相关因素, 加强用药监测, 避免造成严重危害。

关键词 尖吻蝮蛇血凝酶; 过敏性休克; 文献分析

中图分类号 R973.1; R969.3 文献标识码 B

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.01.013

文章编号 1004-0781(2019)01-0059-03

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



尖吻蝮蛇血凝酶为止血药, 通过水解纤维蛋白原使其变为纤维蛋白而增强机体凝血作用。由于尖吻蝮蛇血凝酶不诱导凝血酶 X Ⅲ 因子的释放, 形成的纤维蛋白多聚体可溶解, 研究证实在围手术期的使用并不会增加血栓的风险, 临床上主要用于治疗出血性疾病, 有良好的止血作用和安全性^[1-5]。随着尖吻蝮蛇血凝酶在临床上的推广使用, 其不良反应报道逐渐多见, 其中包括一些严重不良反应^[6-7]。为初步了解尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克的一般特征, 笔者对收集的相关病例进行梳理和剖析, 以期临床安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普网及万方医学网, 检索起止时间: 2010 年 1 月—2017 年 6 月。以“尖吻蝮蛇血凝酶”“苏灵”“不良反应”“休克”等为关键词组合检索尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克的文献报道。

1.2 分析方法 文献纳入标准: 在原始病例描述上, 患者性别、年龄、原患疾病、用药情况及不良反应的发生时间、临床表现、治疗与转归等资料完整。剔除标准: 同一病例重复报道、综述及患者及用药信息不完整文献; 再由 2 名临床药师按药品不良反应(ADR) 评判依据进行筛选和交叉核对^[8-9], 最终纳入 17 篇, 共 20 例患者。

1.3 统计学方法 运用 Excel 及 SPSS24.0 版软件, 对

统计的相关数据, 即上述患者基本信息和用药反应情况进行分析。

2 结果

2.1 性别和年龄分布 20 例患者中, 男 16 例, 女 4 例; 年龄 30~71 岁, 见表 1。

表 1 患者性别和年龄分布 例

年龄/岁	男	女	小计
30~39	2	0	2
>39~49	3	2	5
>49~59	4	0	4
>59~69	4	2	6
>69~71	2	0	2
年龄不详	1	0	1
合计	16	4	20

2.2 原患疾病与过敏史 20 例患者中, 原患疾病中内科出血 6 例, 涉及上消化道出血、脑出血等, 其余均为外科围手术期使用。4 例患者有药物过敏史(鹿瓜多肽过敏史 1 例, 辅酶 A 过敏史 1 例, 血栓通、小牛血去蛋白提取物过敏史 1 例, 氨基酸及辅酶类过敏史 1 例), 无药物食物过敏史 12 例, 4 例未提及。

2.3 用药情况 19 例患者为静脉注射给药, 单次给药剂量 1 U(7 例) 和 2 U(12 例); 1 例为静脉滴注给药(尖吻蝮蛇血凝酶 2 U 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL)。15 例手术患者中 6 例为术前给药, 术中给药 4 例, 术后给药 5 例。7 例有联合用药, 包括抗菌药(头孢孟多、哌拉西林/他唑巴坦、伏立康唑等), 中药注射剂(醒脑静、艾迪、痰热清等), 质子泵抑制剂(奥美拉唑等)。

2.4 发生时间 17 例为首次用药, 19 例 ADR 发生于用药后 10 min 以内(其中, 用药后 0~<5 min 发生

收稿日期 2017-11-21 修回日期 2017-12-28

作者简介 张雷(1981-), 男, 江苏通州人, 副主任中药师, 执业药师, 学士, 主要从事医院药学工作。ORCID: 0000-0002-7110-4654。电话: 0512-57928390, E-mail: zhl0320@163.com。

ADR 16 例 5~<10 min 发生 ADR 3 例); 1 例 ADR 发生于 10~30 min。

2.5 累及器官/系统及主要临床表现 从表 2 可见, 循环系统、神经系统和呼吸系统损伤是过敏性休克主要的临床表现, 占总例次的 87.18%, 尤其血压骤降最多见。

2.6 预后及转归 所有患者在出现过敏性休克症状后, 予以肾上腺素, 扩充血容量, 同时通过吸氧、抗休克治疗(注射多巴胺、地塞米松等)等多种措施处理, 并严密的监护, 均能较顺利恢复正常, 未出现死亡病例。

3 尖吻蝥蛇血凝酶致过敏性休克相关因素分析

3.1 患者因素 20 例中, 4 例有药物过敏史的患者无一例外发生了过敏性休克, 告诫临床对药物过敏史者不可掉以轻心, 尽量慎用或不用尖吻蝥蛇血凝酶; 16 例不良反应发生在首次给药的 5 min 以内, 19 例不良反应发生在 10 min 内(除 1 例发生在用药 10 min 后), 提示要做好用药后前期的重点监测, 以防范不良反应造成严重后果; 发生 ADR 患者以中老年为主, 这类人群可能患有一些慢性基础性疾病, 随着年龄的升高, 肝对药物的代谢活性降低, 半衰期延长, 肾清除率下降, 导致药物安全范围小, 治疗指数窄^[10]。因此, 在尖吻蝥蛇血凝酶的选用上, 临床对用药对象要严格甄别, 严格掌握适应证, 遵循药品说明书规范用药, 尤其是有严重基础疾病的患者, 临床药师要及时参与药物治疗以减轻或避免药物引起的身体伤害^[11]。

3.2 医疗因素 从病例报告看, 本品主要用于患者外科手术浅表创面渗血的止血(15 例), 与目前说明书上的适应证相符合; 与此同时, 在用药过程中, 患者不可避免地接受了麻醉治疗, 这可能会诱发机体产生急性期反应, 如体温升高、血糖升高、分解代谢增强等, 从而在应激状态下促使机体对某些药物的变态反应增强^[12]。虽然李春桃等^[2]报道了尖吻蝥蛇血凝酶在临

床止血作用的有效性, 但从个别用于上消化道出血引起的不良反应后果来看, 是否需要使用还有赖于医生对出血情况的判断来加以筛选。有 2 例应用尖吻蝥蛇血凝酶的患者, 既往对辅酶 A 和小牛血去蛋白提取物有过敏史^[13-14], 但医师疏于病史和用药史的详细询问, 仍然用药导致不良反应发生。因此, 在应用尖吻蝥蛇血凝酶时, 要提高安全意识, 应充分考虑到患者的体质因素, 综合评估用药利弊, 切勿疏忽大意, 鉴于过敏体质患者对药物反应存在高敏感性, 以慎用乃至避免使用为佳, 尤其是有类似动物来源的蛋白酶类过敏史的患者应禁用。要提高使用尖吻蝥蛇血凝酶致变态反应的认识及预见性, 做好用药沟通及安全预防宣传, 切实提升用药水平。

3.3 药物制剂因素 由于采用蛇毒单体提纯技术, 尖吻蝥蛇血凝酶的单一组分含量达到 99%, 极大消除了临床应用的安全隐患^[15], 但作为一种动物来源的蛋白酶类止血药, 其本质上仍属于异种蛋白, 使机体受抗原性物质刺激敏感性增加, 从而诱发变态反应; 此外, 其辅料为右旋糖酐 20, 而右旋糖酐是具有完全性抗原的大分子, 能使机体产生相应抗体, 从而使机体致敏, 而且有文献研究认为, 存在肝胆胰脾、胃肠道等消化道疾病会使右旋糖酐致过敏性休克死亡的风险成倍增加, 而本次发生过敏性休克的患者基本也是此类患者, 警示临床要谨慎用于此类患者, 加强用药监测, 根据病情的变化, 随时调整患者用药^[16-19]。

鉴于尖吻蝥蛇血凝酶自身和使用中有可能引发速发型变态反应, 涉及系统众多, 后果比较严重, 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, 提示药品企业应做好不良反应监测数据的收集、分析^[20], 及时完善产品说明书的相关安全性警示, 确保临床用药有更充分的循证依据。临床药师应通过不良反应监测信息平台, 做好全程药学监护, 及时发现可

表 2 累及器官/系统及主要临床表现

累及器官/系统	主要临床表现(例次)	例次	构成比/%
循环系统	血压骤降(14, 其中 4 例降为 0 mmHg), 胸闷(13), 大汗淋漓(7), 面色苍白(5), 面色潮红(4), 口唇发绀(3), 四肢冰冷(3), 冷汗(3), 大动脉搏动消失(2), 脉搏细弱(2), 心慌(2), 心悸(1), 濒死感(1), 气道压升高(1)	61	55.45
神经系统	头晕(4), 头痛(4), 神志淡漠(4), 意识丧失(4), 全身抽搐(3), 昏迷(3), 视物模糊(2), 瞳孔不等大不等圆(2)	26	23.64
呼吸系统	呼吸困难(3), 气促(3), 呼吸急促(1), 咳嗽(1), 憋气(1), 气喘(1)	10	9.09
皮肤及其附件	皮肤瘙痒(2), 全身发绀(1), 皮疹(1), 皮肤潮红(1), 皮肤发紧(1), 球结膜充血(1), 暗斑(1)	8	7.27
消化系统	恶心、呕吐(4), 腹痛(1)	5	4.55
合计		110	100.00

疑信号,形成预警,发布通报,从而降低临床用药潜在风险。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李春桃,胡小东,陈果,等.注射用尖吻蝮蛇血凝酶在肝切除手术中止血效果及安全性的比较[J].重庆医学,2017,46(8):1070-1072,1075.
- [3] 吕慧敏,李长岭,董金婵,等.尖吻蝮蛇凝血酶的止血作用及其作用机制的研究[J].中国实验血液学杂志,2008,16(4):883-885.
- [4] 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):422-426.
- [5] 梁晓,郭萌.尖吻蝮蛇血凝酶在甲状腺手术围手术期应用的有效性及其安全性观察[J].中国医药导刊,2017,19(3):276-277.
- [6] 陈友伟,李立凡,林瑞来.1351 张含尖吻蝮蛇血凝酶的急诊处方分析[J].福建医药杂志,2015,37(6):125-126.
- [7] 曾秀燕,鲁梅玉.注射用尖吻蝮蛇血凝酶致严重过敏性休克 1 例[J].临床合理用药杂志,2013,6(11A):80.
- [8] 张花,雷招宝.利多卡因注射液致 51 例患者死亡的国内文献分析[J].医药导报,2017,36(12):1438.
- [9] 张士洋,程军.尼可地尔致溃疡 126 例文献分析[J].医药导报,2017,36(9):1063.
- [10] 高晓空.由老年人用药现状及药代动力学特点浅谈老年人合理用药[J].黑龙江医药,2013,26(4):635-636.
- [11] 陈嘉宁,陈杰,梁婉宁.美罗培南引起药物热 1 例用药分析[J].中国医药科学,2013,3(3):159-160.
- [12] 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.
- [13] 金桂荣,王爱娟.注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克 1 例[J].医学信息,2013,26(10):630.
- [14] 李明真.尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克[J].医药前沿,2014(25):362.
- [15] 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.
- [16] 姜延举,张聪,陈施展,等.右旋糖酐致过敏性休克 13 例分析[J].西南军医,2007,9(2):65-66.
- [17] 陈锡创,洪远,叶建林.右旋糖酐 40 致过敏性休克死亡危险因素的 Logistic 回归分析[J].医药导报,2014,33(9):1243-1246.
- [18] 胡松.注射用核糖核酸 II 致过敏性休克文献回顾分析[J].医药导报,2016,35(9):1016-1018.
- [19] 龚泉,李江龙,白自秀,等.注射用尖吻蝮蛇毒血凝酶致过敏性休克 1 例[J].中国医院药学杂志,2015,35(7):667.
- [20] 张宁,李心蕾,袁德德,等.注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应报告分析及文献汇总[J].临床药物治疗杂志,2017,15(7):40-43.

2020 年《医药导报》各期药物专栏要目

- | | | | |
|--------|-------------|--------|----------------|
| 第 1 期 | 特殊人群用药安全专栏 | 第 2 期 | 慢病药物治疗管理专栏 |
| 第 3 期 | 呼吸科和结核病用药专栏 | 第 4 期 | 体内药物分析专栏 |
| 第 5 期 | 免疫疾病药物专栏 | 第 6 期 | 心血管疾病用药专栏 |
| 第 7 期 | 抗肿瘤药物专栏 | 第 8 期 | 中药安全性与临床疗效评价专栏 |
| 第 9 期 | 纳米药物专栏 | 第 10 期 | 精神科和心理疾病用药专栏 |
| 第 11 期 | 化学药物晶型研究专栏 | 第 12 期 | 皮肤性病用药专栏 |

若投专栏稿件,请至少在该期出版前 8 个月将稿件通过《医药导报》杂志官方网站(www.yydbzz.com)在线投稿系统投稿,以便及时送审和处理稿件。谢谢!

《医药导报》编辑部