

一例血凝酶制剂致低纤维蛋白原血症患者的药学监护

羊波¹, 石大伟², 郑造乾¹

¹浙江省立同德医院药学部 杭州 310000 浙江; ²温州医科大学附属第一医院药学部 温州 325000 浙江

摘要 目的: 探讨蛇毒血凝酶制剂在肝硬化患者应用中的药学监护。方法: 临床药师参与一例肝硬化伴低纤维蛋白原血症患者的治疗, 根据国家药品不良反应监测中心的评价标准进行药学评价, 判断为蛇毒血凝酶制剂所致不良反应, 建议避免使用相关药物并对该患者进行药学监护。结果: 临床药师利用专业知识提供合理化用药建议, 被临床医生接纳, 及时有效地处理药物不良反应, 使患者得到有效治疗后顺利出院。结论: 临床药师参与肝硬化患者的治疗过程, 开展药学服务, 可提供合理、有效的用药建议以确保患者用药安全。
关键词 血凝酶; 肝硬化; 低纤维蛋白原血症; 药学监护

中图分类号: R554+.5; R973+.1

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2018)08-0932-05

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2018.08.016

蛇毒血凝酶是一种从蛇类毒液中分离和精制的酶类止血剂, 属胰蛋白酶家族的丝氨酸蛋白酶, 具有精氨酸酯酶和酰胺酶活性。在体内可直接水解纤维蛋白原而形成纤维蛋白, 这些纤维蛋白交联聚合的凝块不稳定且易于被纤溶系统溶解, 不具有血栓形成的危险^[1-2], 现广泛应用于神经外科、妇科、骨科、消化科等出血的治疗, 十分罕见纤

维蛋白原下降等不良反应^[3]。本文是一例肝硬化失代偿期的患者, 在颈静脉肝内门腔静脉内支架分流术(TIPS)围手术期并发右腹股沟深静脉置管穿刺处大量渗血, 药师介入后考虑应用蛇毒血凝酶制剂所致低纤维蛋白原血症, 提出后续治疗的建议并对其开展了药学监护。

1 病史资料

患者, 男, 53岁, 55 kg, 169 cm, 既往慢性乙型肝炎病史20余年, 发现肝硬化9年。2017年3月27日曾因“肝硬化伴食管胃底静脉曲张破裂出血”入院治疗, 当时行内镜下食管静脉曲张套扎术后保肝、抑酸、止血等对症处理后好转出院。出院带普萘洛尔降门压, 预防再次出血。2017年6月6日再发呕血, 黑便, 来我院急诊治疗。查体: T 37.0℃, P 72次/分, BP 123/50 mm Hg, R 18次/分。血常规: 白细胞计数(WBC) $2.01 \times 10^9/L$, 血红蛋白(HB) 83 g/L, 血小板计数(PLT) $27 \times 10^9/L$, 中性粒(GR%) 85.1%; 凝血功能: 凝血酶原活动度(PTA) 62%, 活化部分凝血活酶时间(APTT) 45.9 s, 纤维蛋白原(FIB) 2.01 g/L; 肝功能: 谷丙转氨酶(ALT) 55 U/L, 谷草转氨酶(AST) 50 U/L。当时再行内镜下食管静脉曲张套扎术后医嘱予止血、抑酸、降门压、护肝等治疗两天后好转。为求进一步治疗, 患者于2017年6月8日入院, 诊断: (1) 肝硬化伴食管静脉曲张破裂出血(EVB); (2) 肝硬化失代偿期, 拟进一步完善辅检, 择期行TIPS术。

2 主要治疗过程

患者入院时即诉腹股沟深静脉置管穿刺处渗血明显, 辅检示纤维蛋白原0.51 g/L(危急值), 其

2018-05-23 收稿 2018-07-13 修回
2016年浙江省医学会临床科研基金项目(2016ZYCA09); 浙江省公益性技术应用研究计划项目(2016C33127)
羊波, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。
Tel: 0571-89972240 E-mail: jx321979219@163.com

余同前,主管医生考虑肝硬化致凝血功能异常,未予重视,医嘱长时间(绷带)按压止血,输注新鲜冰冻血浆及人纤维蛋白原针,继续保肝利胆(异甘草酸镁、腺苷蛋氨酸)、抑酸(艾司奥美拉唑)、降门压(生长抑素)、止血(巴曲酶)和补液等支持,待凝血功能稳定后行 TIPS 术。2017 年 6 月 17 日患者家属诉静脉置管穿刺处渗血未止,请血液科会诊,建议查 D-D + 凝血功能常规 + 3P + II + VII + IX + VIII + X + V,示活化部分凝血活酶 46.6 s;凝血酶原活动度 54%;D-二聚体 19.48 mg/L; VII 因子活性 40.0%;鱼精蛋白副凝试验(3P)阳性;纤维蛋白原 1.32 g/L; VIII 因子活性 204%;国际标准化比值 1.50; X 因子活性 63.0%; II 因子活性 65.0%;凝血酶原时间 18.3 s。结合患者辅检结果,考虑凝血因子缺乏,故医嘱补充维生素 K,予甲萘氢醌片 4 mg tid po,用药 3 d,渗血未止。2017 年 6 月 8 日至 2017 年 6 月 20 日期间,患者反复输注血浆、纤维蛋白原及巴曲亭用于止血和补充纤维蛋白原,但患者腹股沟深静脉置管穿刺处仍有渗出。2017 年 6 月 21 日患者再发大量呕血,考虑病情危急,急诊行 TIPS 术。术后胃底食管静脉破裂出血基本控制。2017 年 6 月 27 日复查血常规、凝血功能和肝功能等基本同前;查纤维蛋白原数值仍低,示 0.71 g/L,不能确定原因,请临床药学室会诊排查药源性因素。

3 讨论药学介入及监护

3.1 针对患者的药学评估 药学评估是临床药

师提供药学建议和开展药学干预工作的关键。患者为中老年男性,既往慢乙肝伴肝硬化失代偿期多年,Child 评分 B 级,入院后即出现纤维蛋白原偏低伴深静脉置管处渗血,这与患者自身凝血功能障碍有关。此后反复输注血浆及应用血凝酶制剂,药物对纤维蛋白原及促凝血功能的影响不能排除。检视患者入院后使用的主要药物及其用法用量、疗程如 Tab. 1 所示。

分析对凝血功能具有潜在影响的药物主要有 PPI 类制剂(艾司奥美拉唑)、抗菌药物(头孢美唑)和蛇毒血凝酶制剂(矛头蝮蛇血凝酶和白眉蛇毒血凝酶)。其中,头孢美唑主要通过杀灭肠道细菌来抑制维生素 K 的合成和吸收,不影响血清纤维蛋白原水平,且该患者已于 6 月 16 日停药,时间相关性不强。PPI 类制剂确有相关个案报道^[4],但其机制不清,暂不优先考虑。而蛇毒血凝酶制剂的药理作用机制与纤维蛋白原的消耗有关,有相关不良反应报道^[5],优先考虑蛇毒血凝酶制剂所致不良反应。其用药与血清纤维蛋白原的关系如 Fig. 1 所示。参考国家药品不良反应监测中心的评价标准:(1)用药与不良反应/事件的出现存在合理的时间关系;(2)反应符合该药已知的不良反应类型;(3)停药后不良反应减轻;(4)再次使用可疑药品再次出现同样反应。综上判定为血凝酶制剂引起低纤维蛋白原血症。

Tab. 1 Main medications during hospitalization

Drug	Usage and quantity	Medication course
Esomeprazole	40 mg + 0.9% NS 100 mL, bid, ivgtt	6.8-6.28
Somatostatin	6 mg + 0.9% NS 50 mL, 4 mL/h, iv-vp	6.8-6.16 6.21-6.23
Magnesium Isoglycyrhizinate	150 mg + 5% GS 250 mL, qd, ivgtt	6.8-6.28
Ademetionine1-β-Butanedisulfonate	1000 mg + 0.9% NS 250 mL, qd, ivgtt	6.8-6.28
Cefmetazole	1 g + 0.9% NS 100 mL, q12h, ivgtt	6.8-6.16
Hemocoagulase Bothrops Atrox	2KU, q12h, iv	6.9-6.10 6.21-6.22
Homocoagulase	2KU, once, iv	6.11
Human Albumin	10 g + 0.9% NS 100 mL, qd, ivgtt	6.9-6.21
Ursodeoxycholic Acid	250 mg, po, bid	6.14-6.21
Menadiol Diacetate	4 mg, po, tid	6.20-6.21
Terlipressin	2 mg + 0.9% NS 50 mL, 4 mL/h, iv-vp	6.21-6.22
Hepa-Merz	30 mL + 0.9% NS 20 mL, 6 mL/h, iv-vp	6.22-6.29
Biapenem	0.3 g + 0.9% NS 100 mL, q12h, ivgtt	6.22-6.29

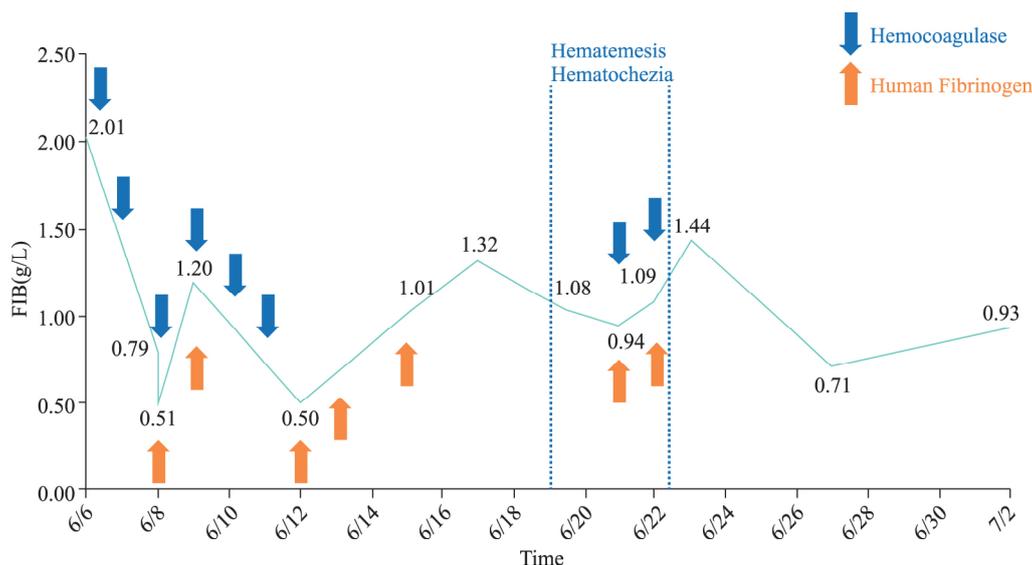


Fig. 1 Changes in fibrinogen after use of haemocoagulase

3.2 血凝酶不良反应与弥散性血管内凝血 (DIC) 鉴别 根据已知文献报道^[6]提示,血凝酶制剂所致低纤维蛋白原血症患者通常血小板计数正常且D-二聚体无显著性升高,而该患者血小板计数较低且D-二聚体显著性升高(住院期间部分凝血功能相关指标如Tab.2所示)。对比DIC的诊断标准,四项实验室检查全部符合(以6月27日为例,血小板 $< 50 \times 10^9/L$; FIB $< 1.0 g/L$; 3P阳性, D-二聚体 $> 20 mg/L$; 凝血酶原时间(PT)延长5 s以上, APTT延长10 s以上)。治疗组部分医生考虑DIC可能。临床药师分析:(1)对照DIC诊断标准,该患者的临床表现与其均不相符;(2)患者此次因肝硬化伴食管胃底静脉曲张破裂出血入院,此前呕血伴黑便多日,血小板水平很可能低于 $50 \times 10^9/L$;(3)D-二聚体的显著性升高(或阳性),可能与自身疾病和血凝酶制剂应用有关。

有文献指出^[7],重症肝炎和肝脏失代偿期的患者检测纤溶指标时发现血清纤溶酶(PL)、组织纤溶酶原激活物(t-PA)升高和 $\alpha 2$ -抗纤溶酶($\alpha 2$ -AP)、纤溶酶原激活物抑制物1(PAI-1)下降,从而引起纤溶亢进。除此之外,患者6月11日使用的注射用白眉蛇毒血凝酶(邦亭)也会使

患者D-二聚体显著升高^[8-9]。

与市面上其它常见血凝酶制剂(如注射用矛头蝮蛇血凝酶,巴曲亭;注射用尖吻蝮蛇血凝酶,苏灵)不同的是,邦亭不仅可以作用于纤维蛋白原的 α 链,也可作用于 β 链,形成纤维蛋白II多聚体,在凝血因子XIIIa作用下,促进难溶性的纤维蛋白丝的产生而发挥凝血作用^[10]。形成的难溶性纤维蛋白丝在机体纤溶酶系统降解下形成大小不规则的多肽小片段, γ 链能把2个含D片断的碎片连接起来,形成D-二聚体,实验室检查表现为D-二聚体显著升高或阳性。

其他血凝酶制剂中类凝血酶含量较大,如巴曲亭,其巴曲酶含量在90%以上,主要作用于纤维蛋白原的 α 链,逐步形成可溶性的纤维蛋白I多聚体。鱼精蛋白可使该聚合物解离,解离的纤维蛋白单体会自行聚集而成为肉眼可见的纤维状、絮状或胶冻状,即3P实验阳性。由于其磷脂依赖性凝血因子X激活物(FXA)含量较少,仅占约0.5%,且需经体内一系列凝血反应,小剂量、短期使用通常不引起D-二聚体的显著性升高。该患者D-二聚体持续升高可能与巴曲亭的长期应用有关^[11]。

Tab.2 Related examination during hospitalization

Item	Reference value	Date						
		6. 8	6. 12	6. 15	6. 17	6. 19	6. 21	6. 27
PT(s)	11. 7-14. 8	22. 8 ↑	22. 8 ↑	19. 0 ↑	18. 3 ↑	19. 9 ↑	19. 7 ↑	22. 1 ↑
PTA(%)	70-140	38 ↓	38 ↓	51 ↓	54 ↓	47 ↓	48 ↓	40 ↓
FIB(g/L)	2. 00-4. 00	0. 51 ↓	0. 50 ↓	1. 01 ↓	1. 32 ↓	1. 08 ↓	0. 94 ↓	0. 71 ↓
APTT(s)	29. 0-43. 0	57. 5 ↑	55. 0 ↑	51. 1 ↑	46. 6 ↑	48. 5 ↑	46. 4 ↑	57. 4 ↑
3P	-			+	+	+	+	+
D-Dimer(mg/L)	0. 00-0. 50				19. 48 ↑			>20 ↑
PLT(10 ⁹ /L)	125-350	24 ↓	23 ↓	26 ↓	45 ↓	41 ↓	36 ↓	34 ↓

3.3 药学建议 该患者当前深静脉置管处仍有少量渗血,临床药师建议拔出深静脉置管改手背输注药物,同时避免使用凝血酶类制剂,并密切监测血浆纤维蛋白原,必要时输注冻干人纤维蛋白或原补充冷沉淀(每1个U含纤维蛋白原300mg)^[12]。正常血浆纤维蛋白原的浓度为2~4g/L,根据《欧洲严重创伤后出血和凝血病的治疗指南(2016版)》,对于出血的患者,建议维持纤维蛋白原浓度为1.5~2g/L。推荐的起始剂量纤维蛋白原为3~4g,冷沉淀为50mg/kg。如有需要可据病情及临床检验结果加大剂量,按每输注1g约能使成人提高0.25g/L计算,最大不宜超过8g。主管医生接受意见,医嘱拔除深静脉置管处改手背输注,但考虑到患者行TIPS术后情况稳定,暂不输注冻干人纤维蛋白针。

3.4 药学监护 药学监护是药师参与临床,保证药物安全、有效、合理的重要手段。为协助医生的治疗,避免该患者大出血等症状的发生,临床药师主要对其血浆纤维蛋白原水平进行监护。人的血液系统处于血栓与出血的平衡状态,纤维蛋白原对维持机体凝血和止血机能具有重要作用。当纤维蛋白原浓度低于0.68g/L时,血液即不能维持正常凝固,则需建议医生补充纤维蛋白原。在药学介入后,该患者渗血渐止,纤维蛋白原水平未进一步下降,未观察到其他出血症状,如呕血、咯血、皮肤出血等,继续治疗稳定数日后康复出院。

4 结语

在我国,蛇毒凝血酶是一类临床常见的止血类药物,尽管说明书中载有“应注意防止用药过量,否则其止血作用会降低”的提示,但由于该类药物实际临床使用安全性良好,同时许多医务工

作者对纤维蛋白原这一指标关注不够,导致此例药物不良反应的发生。临床药师在参与药学监护的过程中,要密切关注凝血功能变化,结合临床表现综合分析和判断,协助医生甄别病原性表现和药源性不良反应,为患者用药安全保驾护航。本例为肝硬化失代偿期的特殊患者,纤维蛋白原在体内的合成本较常人较慢,使用蛇毒凝血酶制剂过程中尤应特别关注。除肝脏疾病外,大量出血、血管内弥散性凝血、肥胖^[13]、儿童及应用某些干扰肝脏代谢的药物如丙戊酸钠、非甾体类抗炎药等的患者也是低纤维蛋白原血症的高危人群,在使用蛇毒类凝血酶制剂时应当对纤维蛋白原等指标进行药学监护。临床药师可以运用其药学知识及掌握的最新药物信息,对患者进行药学评估、用药监护和教育,以保障患者的药物治疗安全和有效。

参考文献

[1] Li H, Huang Y, Wu T, et al. Effects of hemocoagulate agkistrodon on the coagulation factors and its pro-coagulant activities [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1385-1398.

[2] 李海平,黄录茂,雍成明,等. 蛇毒凝血酶在颅脑手术病人中止血疗效观察[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(7): 786-787.

[3] 注射用凝血酶安全性回顾研究协作组,单爱莲. 外科手术中应用注射用凝血酶安全性多中心大样本回顾性调查[J]. 中国新药与临床杂志, 2011(12): 942-946.

[4] 钱筠,宁丰,王景文. 奥美拉唑导致纤维蛋白原减少[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(6): 436-436.

[5] 孟景晔,骆子义,朱惠敏,等. 蛇毒凝血酶引起低纤维蛋白原血症6例[J]. 中国输血杂志, 2014,

- 27(4): 446-447.
- [6] 王兆钺,李建琴,曹丽娟,等. 长期使用蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症三例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(1): 50-52.
- [7] 王鸿利,张利伟,丁秋兰,等. 原发性纤溶症的诊断和鉴别诊断[J]. 实验与检验医学, 2008, 26(1): 2-4.
- [8] 李志林,黄汉光,邓恩平. 血浆 D-二聚体水平与肝硬化患者病因、肝功能分级、并发症的关联分析[J]. 中国医学创新, 2017, 14(30): 112-115.
- [9] 梁宗潮,梁丹茹. 巴曲亭在胆道手术中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2014(4): 360-362.
- [10] 崔亮亮,孙东,石皎,等. 不同蛇毒类凝血酶制剂对纤维蛋白原的作用[J]. 药物生物技术, 2014(1): 53-56.
- [11] 朱明启. 血凝酶在标准大骨瓣减压术中的止血效果[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3): 148-149.
- [12] Zhou HB. Hypofibrinogenemia caused by hemocoagulase after colon polyps excision[J]. Am J Case Rep, 2017; 18: 291-293.
- [13] Wei NL, Jia YF, Wang X. Risk factors for postoperative fibrinogen deficiency after surgical removal of intracranial tumors [J]. Plos One, 2015, 10(12): e0144551.

Pharmaceutical care on one case of hypofibrinogenemia induced by hemocoagulase

YANG Bo¹, SHI Dawei², ZHENG Zaoqian¹

¹Department of Pharmacy, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, Zhengjiang, China; ²Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

ABSTRACT **AIM:** To investigate the pharmaceutical care of patients with cirrhosis decompensated in the application of hemocoagulase. **METHODS:** By participating in the treatment of 1 case of cirrhosis with hypofibrinogenemia, clinical pharmacist conducted a pharmacy evaluation according to the evaluation criteria of the National Center for ADR Monitoring. The result indicated an ADR caused by the hemocoagulase. It is recommended to avoid using the relevant drugs and to perform pharmacological monitoring on the patient. **RESULTS:** Clinical pharmacist provided rational suggestions with professional

knowledges, accepted by clinicians, timely and effective treatment of adverse drug reactions, so that patients can be discharged after effective treatment. **CONCLUSION:** Clinical pharmacists participate in the treatment process of patients with cirrhosis and carry out pharmacy services, which can provide reasonable and effective medication recommendations to ensure the safety of patients.

KEYWORDS hemocoagulase; liver cirrhosis; hypofibrinogenemia; pharmaceutical care

本文编辑: 彭京亚