

注射用矛头蝮蛇血凝酶预防围手术期出血安全性的真实世界数据分析

赵志刚¹, 李林国², 徐飞², 田晴², 宣建伟^{3*}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100070; 2. 上海溯直科技有限公司, 上海 200030; 3. 中山大学医药经济研究所, 广州 510006

【摘要】目的 采用真实世界数据的分析方法, 评估注射用矛头蝮蛇血凝酶预防围手术期出血的安全性。**方法** 研究数据来源于全病种的临床医疗真实数据库(溯直)。提取2015年1月至2019年12月围手术期使用矛头蝮蛇血凝酶预防出血患者的真实数据, 分析患者的人口学特征、凝血指标变化及不良反应发生情况。**结果** 共纳入11 025例患者。其中60岁以下的患者为7587例, 占68.82%, 60~75岁患者为2635例, 占23.90%, 75岁以上患者为801例, 占7.27%, 2例患者年龄不详。围术期使用矛头蝮蛇血凝酶的患者以男性为主, 共计7021例, 占63.68%。矛头蝮蛇血凝酶在围手术期预防出血的严重不良反应发生率为零, 即未发现患者发生过过敏性休克、过敏性事件和围手术期血栓事件。手术和药物的应用对4项凝血指标有轻度影响, 但临床意义有限。**结论** 矛头蝮蛇血凝酶在围手术期预防出血的安全性较好, 未出现过敏性休克事件和血栓事件, 使用矛头蝮蛇血凝酶对凝血功能影响不大。

【关键词】 矛头蝮蛇血凝酶; 围手术期; 安全性; 真实世界研究

【中图分类号】 R973.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0039-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.008

An evaluation of the safety of hemocoagulase atrox for injection in preventing bleeding events in perioperative patients: a real-world data analysis

ZHAO Zhi-gang¹, LI Lin-guo², XU Fei², TIAN Qing², XUAN Jian-wei^{3*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Shanghai SuValue Technology Co., Ltd. Shanghai 200030, China; 3. Institute of Medical Economics, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

【Abstract】 Objective The study aimed to evaluate the safety of hemocoagulase atrox for injection in preventing bleeding events in perioperative patients of all age groups by analyzing real-world data and generating evidence to guide rational drug use in clinical practice. **Methods** The analytical data were obtained from the SuValue, a large electronic medical records database. The researchers extracted real clinical data of the past 5 years (2015—2019), which mainly targeted perioperative use of hemocoagulase atrox for injection to prevent bleeding events. The data included demographic information and medical records. Descriptive statistical methods were used to summarize the demographic characteristics of patients who used hemocoagulase atrox for injection during the perioperative period, and described the safety events (anaphylactic shock, thrombosis) that may have occurred over the use of hemocoagulase atrox for injection during the perioperative period. **Results** A total of 11 025 patients were included. Among them, 7587 patients (68.82%) were under 60 years of age, 2635 patients (23.90%) were 60–75 years of age, and 801 patients (7.27%) were over 75 years old. Most users during perioperative period were males, a total of 7021 patients, accounting for 63.68%; female population were relatively small, accounting for 36.25%. The incidence of severe adverse events of hemocoagulase atrox for injection was 0. No anaphylactic shock or allergic event was found in the included perioperative patients. No thrombosis was found in the observed patients, either. Hemocoagulase atrox for Injection had mild effects on the four indicators of coagulation, but the clinical significance is limited. **Conclusion** The study

*通信作者: 宣建伟, E-mail: xuanjw3@mail.sysu.edu.cn

found that hemocoagulase atrox for injection was safe in preventing bleeding events during perioperative period as no anaphylactic shock or allergic event, and no thrombotic events were observed. No overall incidence of severe adverse reactions was found and hemocoagulase atrox for injection had little effect on coagulation function.

【Key words】 hemocoagulase atrox for injection; perioperative period; safety; real-world study

围手术期出血是外科手术常见的并发症之一,药物止血是治疗出血及出血性疾病的重要措施之一,止血药通过收缩小动脉及毛细血管,或增强血小板功能,或加速、加强血液凝固过程,或抑制血块溶解过程而产生止血作用^[1-4]。注射用矛头蝮蛇血凝酶(简称矛头蝮蛇血凝酶)可用于需减少流血或止血的各种医疗情况,同时也用于手术的预防出血,与其他蛇毒类血凝酶比较,止血起效最快、凝块纤维直径最粗、最易降解、安全^[5]。已发表的临床研究显示,矛头蝮蛇血凝酶在防治各类型出血中有较好的安全性,但大部分研究的样本量较小(单组低于200例),且多为单中心的临床经验总结,缺乏高等级的医学证据。在2011年发表的一项关于矛头蝮蛇血凝酶多中心的大型安全性回顾性调查中,样本涵盖全国203家医院,手术过程中使用矛头蝮蛇血凝酶防治出血,研究纳入样本量16 053例,不良反应发生率0.17%,包括畏寒发冷/高热、皮疹、头晕、颜面潮红、结膜充血、喉痒、心悸,多为轻度不良反应,无深静脉血栓等严重不良事件发生^[6]。理论上,血凝酶的凝血机制以血管破损为前提,对正常血管无凝血作用,但有文献报道过可能与注射用血凝酶有关的脑梗死病例^[7]。由于手术创伤本身会引起应激而造成血液高凝状态,容易导致深静脉血栓的形成,因此学术界一直对围手术期止血药物使用存在很大争议。为进一步评估矛头蝮蛇血凝酶(商品名:巴曲亭)在各年龄段的围手术期患者中使用的安全性,构建高质量的循证证据,更好的指导临床合理用药,本研究对不同年龄段围手术期患者使用矛头蝮蛇血凝酶预防出血开展真实世界大数据研究。

1 资料与方法

1.1 资料

本文研究的资料为溯直共享研究型数据库中2015年1月至2019年12月使用矛头蝮蛇血凝酶预防出血的围手术期患者所有回顾性数据。排除标准:①肝、肾功能异常患者(丙氨酸氨基转移酶>50 U/L;

天门冬氨酸氨基转移酶>40 U/L;碱性磷酸酶>110 U/L;总胆红素>19.1 $\mu\text{mol/L}$;男性血清肌酐>133 $\mu\text{mol/L}$ 或15 mg/L,女性血清肌酐>106 $\mu\text{mol/L}$ 或12 mg/L;尿胆素>7.1 mmol/L或0.2 g/L。满足其中1项);②基线凝血功能异常患者[凝血酶原时间(prothrombin time,PT)>14 s,凝血酶时间(thrombin time,TT)>18 s,活化部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)>43 s;纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)>4 g/L。满足其中1项];③存在血栓病史的患者。

1.2 方法

1.2.1 数据来源 溯直共享研究型数据库涵盖185家医疗服务机构的患者研究数据,研究数据包括城镇职工和居民以及流动人口的人口学信息(年龄、性别)和就医信息(诊断、处方、费用、检查化验等),以上信息经清洗、整理、脱敏后形成标准化、结构化的科研型数据库。

1.2.2 评估指标 通过患者不良反应发生情况及用药前后凝血指标的变化情况,来评估矛头蝮蛇血凝酶的安全性。①不良反应:回顾分析纳入患者中使用矛头蝮蛇血凝酶期间发生的严重不良反应事件,包括深静脉血栓形成、肺栓塞和过敏性休克。对不良反应的认定基于数据库中病历资料,无论与矛头蝮蛇血凝酶有无直接因果关系,均判定为严重不良事件;②凝血指标的变化情况:将4项凝血指标纳入安全性评估指标,包括PT、TT、APTT、FIB。对比用药前后凝血指标的变化,根据是否在正常范围内,评估其安全性。

2 结果

2.1 患者的年龄、性别分布及矛头蝮蛇血凝酶的使用情况

共检索围手术期使用矛头蝮蛇血凝酶预防出血的患者65 085例,最终符合研究标准的患者为11 025例。以≤60岁的患者居多,有7587例(占68.82%),其中≤18岁的患者有558例(占5.06%),19~45岁的患者有4138例(占37.53%),46~60岁的患者有

2891例(占26.22%);61~75岁的患者有2635例(占23.90%),>75岁的患者有801例(占7.27%),有2例患者年龄不详。性别以男性为主,有7021例(占63.72%),女性3997例(占36.25%),有7例患者(占0.06%)性别不详。纳入患者的平均住院天数为 (11.4 ± 11.7) d,使用矛头蝮蛇血凝酶的平均数量为 (3.94 ± 4.7) 支。

2.2 安全性评估

2.2.1 不良事件分析 将过敏性休克事件定义为检索使用矛头蝮蛇血凝酶的患者时,若出现过过敏性休克的诊断记录,则定义为1次过敏性休克事件;将过敏性事件定义为检索使用矛头蝮蛇血凝酶的患者时,若出现过过敏的诊断记录,则定义为1次过敏性事件。根据关键词检索数据库,未发现在纳入的围手术期患者中发生过过敏性休克或过敏性事件。

将血栓事件定义为检索使用矛头蝮蛇血凝酶的患者时,若次要诊断中出现静脉血栓、静脉栓塞、肺栓塞的诊断记录,则定义为1次血栓事件。数据库检索显示未发现围手术期使用过矛头蝮蛇血凝酶术后发生血栓事件的患者。

2.2.2 凝血功能分析 在11 025例符合标准的患者中,手术前后均有凝血指标TT、PT、APTT、FIB记录的分别有105、128、217、104条结果。用药前后凝血4项检查结果的变化情况如表1所示。除TT外,PT、APTT、FIB在用药前后差异均有统计学意义($P<0.01$)。

3 讨论

本次大样本的安全性评估中,未出现过过敏性休克事件。矛头蝮蛇血凝酶是从巴西矛头蝮蛇毒液中分离提纯的酶性止血剂,其作为一种异体变应原,可刺激机体产生过敏反应。大多数文献报道与矛头蝮蛇血凝酶有关的不良反应均较轻,主要表现为发冷/高

热、皮疹、头晕、颜面潮红等过敏反应;但仍有早年的文献报告矛头蝮蛇血凝酶导致的过敏反应^[8-10],甚至过敏性休克^[11],且矛头蝮蛇血凝酶说明书提及其“偶有过敏样反应”,故提示矛头蝮蛇血凝酶仍有过敏性反应风险。

本研究中未见患者发生术后血栓。理论上,矛头蝮蛇血凝酶仅在血管破损处加速止血作用,其形成的纤维蛋白凝块易被分解,常规剂量下无致血栓危险。国内的一项研究评估多次使用注射用血凝酶(商品名立芷雪)对健康受试者凝血功能的影响,结果显示1000 u剂量组使PT、APTT轻微下降,2000 u剂量组PT、国际标准化比值、FIB轻微下降,但这些变化均未达到临床意义,说明多次使用注射用血凝酶对受试者的凝血功能和血常规指标均无明显影响^[12]。矛头蝮蛇血凝酶与注射用血凝酶在结构和来源上完全相同,临床试验表明矛头蝮蛇血凝酶和注射用血凝酶的临床效果和安全性接近^[13],因此可以认为矛头蝮蛇血凝酶对健康人群的凝血功能无显著影响。

针对凝血指标的分析显示,用药前、后患者FIB有所升高;TT虽有所缩短,但用药前后TT时间的变化无统计学意义($P>0.05$);其他2个与凝血有关的时间在用药和手术后均有所增加,但变化差值均数的95%CI上限均在0.5 s之内。总体来看,真实临床状态下,矛头蝮蛇血凝酶用于外科手术预防出血,综合考虑止血药物和手术创伤的因素,其对凝血4项指标有轻度影响,但临床意义有限。本研究对于矛头蝮蛇血凝酶的安全性评估仅限于对不良反应的观察和凝血功能的影响,并未排除外科手术对机体的创伤本身可能导致的高凝状态,从而导致其他指标变化的影响。外科手术中使用矛头蝮蛇血凝酶后的凝血功能变化机制复杂,需要进一步探索。

本研究旨在探究一般人群围手术期使用矛头蝮蛇血凝酶预防出血的安全性,故在研究起始阶段排除

表1 用药前后凝血功能变化情况

指标	例数	用药前	用药后	差值(均数的95%CI)	P值
TT(s)	105	16.05±1.33	15.90±2.63	0.16±2.40(-0.31~0.62)	>0.05
PT(s)	128	11.87±1.08	12.63±1.87	-0.75±1.52(-1.02~-0.49)	<0.01
APTT(s)	217	30.37±5.29	31.49±6.79	-1.12±5.46(-1.85~-0.39)	<0.05
FIB(g/L)	104	2.71±0.60	2.92±0.95	-0.20±0.90(-0.38~-0.03)	<0.05

注:TT表示凝血酶时间;PT表示凝血酶原时间;APTT表示活化部分凝血酶时间;FIB表示纤维蛋白原

了术前肝、肾功能异常和有血栓病史的患者,以控制影响患者凝血功能的混杂因素。有研究表明,不同严重程度程度的肝功能受损均会影响凝血指标^[14]。另一项研究显示,慢性肾脏病患者的炎症、内皮功能紊乱会导致高凝状态^[15]。针对矛头蝮蛇血凝酶用于围手术期肝肾功能异常等特殊患者的安全性评估,有待下一步研究探索。

值得指出的是,本研究采用的是医院信息系统数据,对于未上报的不良事件无法追溯,故存在低估风险;最后,有历史文献报道矛头蝮蛇血凝酶可引起过敏性休克^[11]、脑梗死^[16]、突发性心悸^[17],提示矛头蝮蛇血凝酶可能存在以上风险。基于真实世界的研究不可避免会出现各种偏倚和混杂因素,分析结果只能作为探索性展示,论证力度不如前瞻性设计。

综上,本研究的结果表明,矛头蝮蛇血凝酶在围手术期预防出血的安全性较好,未来还需对肝肾功能异常、凝血功能异常、有血栓病史的患者开展进一步的大样本的矛头蝮蛇血凝酶安全性的研究。

【参考文献】

- [1] 血凝酶在急性出血临床应用专家组. 血凝酶在急性出血性疾病中应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(3): 137-140.
- [2] 刘凤林, 张太平. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2016(2): 2.
- [3] Gale A J. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis[J]. Toxicol pathol, 2011, 39(1): 273-280.
- [4] 闰艳, 黄燕. 促凝血药的具体分析[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2004, 6(20): 10-13.
- [5] 崔亮亮, 孙东. 不同蛇毒类血凝酶制剂对纤维蛋白原的作用[J]. 药物生物技术, 2014, 21(1): 53-56.
- [6] 注射用血凝酶安全性回顾研究协作组. 外科手术中应用注射用血凝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.
- [7] 袁秋雄. 矛头蝮蛇血凝酶致急性多发性大面积脑梗死[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(24): 3782-3786.
- [8] 杨贞, 苏依莱, 曹译丹. 静注蛇凝血素酶致速发型过敏反应1例[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(1): 135-139.
- [9] 罗莉. 静脉滴注矛头蝮蛇血凝酶致过敏反应1例报告[J]. 中华实用医药杂志, 2006.
- [10] 张梅莲, 刘碧兰, 赖明媚. 矛头蝮蛇血凝酶致过敏反应2例抢救与护理[J]. 中国伤残医学, 2006, 14(6): 88.
- [11] 李娜, 陈良国, 汤增明, 等. 矛头蝮蛇血凝酶致全麻患者过敏性休克一例[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(4): 246-249.
- [12] 傅若秋, 孟德胜, 陈亮, 等. 多次注射血凝酶对健康受试者凝血功能的影响及其安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(5): 573-575.
- [13] 赵传龙, 魏振宇, 田茂洲, 等. 血凝酶在体外循环后的止血效果[J]. 中国现代手术学杂志, 2004, 8(4): 223-225.
- [14] 马丽娟. 肝功能损害的严重程度对凝血指标影响的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(7): 528-529.
- [15] 王玉洁, 胡承刚, 甘林望, 等. 慢性肾脏病患者各期凝血功能变化及相关影响因素分析[J]. 现代医药卫生, 2015(24): 3706-3708, 3711.
- [16] 袁秋雄. 矛头蝮蛇血凝酶致急性多发性大面积脑梗死[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(24): 3782.
- [17] 马烈, 孙央, 杜中东. 矛头蝮蛇血凝酶致突发性心悸1例[J]. 中国药物应用与监测, 2005, 2(2): 43-46.

收稿日期: 2020-02-28

本文编辑: 杨昕