

常用止血药物及其不良反应

夏玉雪 方峻

[关键词] 止血; 药物; 不良反应

机体的正常止血功能依赖于完整的血管壁结构和功能、正常的血小板质量和数量及凝血/抗凝/纤维蛋白溶解系统的平衡。遗传性或获得性的血管、血小板、凝血、抗凝及纤维蛋白溶解等止血、凝血机制异常,均可导致机体发生自发性出血或外伤后出血不止。早期诊断及合理的止血措施对改善出血性疾病患者的预后至关重要。我们现对临床常用止血药物的作用机制、适应证、不良反应及可能导致的并发症予以综述。

一、促进凝血因子活性的止血药物

1. 蛇毒血凝酶

白眉蛇毒血凝酶是从长白山白眉蝮蛇冻干蛇毒中提取的、含有类凝血酶和类凝血激酶的复合制剂;蛇毒血凝酶为巴曲酶的一种,是从巴西洞蝮蛇蛇毒中提取的酶性止血剂。这些制剂可在 Ca^{2+} 存在下,活化凝血因子 V、VII 和 VIII,并增强血小板的凝集;类凝血激酶在血小板因子 3 的存在下,可促使凝血酶原变成凝血酶,也可激活凝血因子 V 和 X,提高凝血活性。此类制剂适用于各类原因引起的出血和出血性疾病,也可用于围术期预防出血。不良反应包括过敏性休克、过敏反应、寒战、发热、呼吸困难、胸闷、头晕、头痛、恶心、呕吐、心悸、皮疹、瘙痒、潮红等;其他罕见的并发症包括低纤维蛋白原血症、支气管痉挛、深静脉血栓和腹痛、关节痛。蛇毒凝血酶可降解纤维蛋白原,释出纤维蛋白肽 A,形成纤维蛋白单体,并促使纤维蛋白单体在血管破损处聚合成纤维蛋白多聚体,发挥止血作用,但大量、长期使用此类制剂也可导致低纤维蛋白原血症,反而可能加重出血^[1]。

2. 维生素 K

维生素 K(VK)是一种脂溶性维生素,天然形式的 VK 包括 VK_1 、 VK_2 ,人工合成的 VK 包括 VK_3 、 VK_4 ,其

中 VK_1 和 VK_4 应用较多。维生素 K 依赖性凝血因子(FII 、 FVII 、 FIX 、 FX)需借助 VK 活化为有凝血活性的凝血因子。VK 治疗适用于 VK 缺乏引起的出血、低凝血酶原血症及新生儿出血。VK 静脉注射速度超过 5 mg/min 时可引起面部潮红、出汗、胸闷、支气管痉挛和血压下降等过敏反应,新生儿或早产儿应用 VK 剂量超过 5 mg/d 易引起高胆红素血症或氧化损伤性溶血。肌肉注射可引起局部红肿和疼痛;口服制剂可引起胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹痛或腹泻等;过敏性休克罕见^[2]。

3. 去氨加压素

去氨加压素是精氨酸加压素的衍生物,可促进血管内皮细胞释放血管性血友病因子(vWF),从而改善血小板粘附、聚集功能,并有稳定、提高血浆中凝血因子 VIII 活性的作用;可用于控制或预防血友病 A、血管性血友病患者发生出血。其常见的不良反应包括头痛、恶心、胃痛,还可见鼻黏膜充血、鼻出血、鼻炎、子宫绞痛、低血钾、过敏反应,偶见血压升高、紫绀、心肌缺血、面部潮红、皮肤红斑、肿胀、烧灼感等。去氨加压素尚可用于治疗中枢性尿崩症,水中毒继发的癫痫发作是去氨加压素一种潜在的罕见并发症^[3]。

二、抗纤维蛋白溶解药物

人工合成的纤溶抑制剂主要为赖氨酸类似物,如氨甲苯酸、氨甲环酸、氨基己酸等,对纤溶酶原和纤溶酶上赖氨酸结合部位有高亲和力,可竞争性抑制纤维蛋白与纤溶酶的结合,阻断纤维蛋白凝块的溶解,从而发挥止血作用。

1. 氨甲环酸

氨甲环酸主要用于急性或慢性、局限性或全身性原发性纤维蛋白溶解亢进所致的各种出血;用于富含纤溶酶原的脏器(如前列腺、尿道、肺脏、脑、子宫、肾上腺、甲状腺)外伤或手术时的出血;用于人工流产、胎盘早剥、死胎和羊水栓塞引起的纤溶性出血;也可作为血友病活动性出血的联合用药,防治血友病患者拔牙或口腔手术后的出血。弥散性血管内凝血(DIC)中

的纤溶亢进为继发性,一般情况下不推荐将纤溶抑制药物用于 DIC,但当患者存在明显高纤溶状态,如急性早幼粒细胞白血病(APL)、前列腺癌、羊水栓塞,也可酌情考虑使用抗纤溶药物^[4]。氨甲环酸的不良反应较氨基己酸少见,可出现腹泻、恶心、呕吐,经期不适少见,偶有药物过量所致颅内血栓形成和出血。

2. 氨甲苯酸

氨甲苯酸的适应证同氨甲环酸。对有血栓形成倾向者慎用。氨甲苯酸的抗纤溶活性较氨基己酸强 5 倍,其不良反应极少见,偶有头昏、头痛、眼部不适,偶可发生过敏性休克,长期或大剂量应用可促进血栓形成^[5]。

3. 氨基己酸

氨基己酸的适应证同氨甲环酸。该药排泄快,药效维持时间较短,剂量增大则不良反应增多,现较少应用。常见的不良反应包括恶心、呕吐和腹泻,其次为眩晕、瘙痒、头晕、耳鸣、全身不适、鼻塞、皮疹、红斑、不泄精等,使用剂量超过 16 g/d 时尤易发生。可因血管扩张而发生体位性低血压、结膜和鼻黏膜充血等。此外,氨基己酸易引起血栓形成和心、肝、肾功能损害。过敏性休克偶有报道^[6]。

三、收缩血管、改善毛细血管通透性、增强血小板活性的药物

1. 酚磺乙胺

酚磺乙胺能增强毛细血管抵抗力,降低毛细血管通透性,还可促进血小板生成,增强血小板的聚集和粘附功能,促进血小板释放活性物质并加快血凝块收缩。该药物主要用于预防围术期出血及血小板功能不良、血管脆性增加引起的出血,也可用于呕血、血尿。其不良反应包括恶心、头痛、皮疹等,偶有过敏性休克、药物热、流感样综合征的报道。偶可出现过敏性休克^[7]。

2. 卡巴克洛

卡巴克洛又名肾上腺素,为肾上腺素氧化产物肾上腺色素的缩氨脲水杨酸钠盐,通过增强毛细血管对损伤的抵抗力和抑制前列腺素 E1 的合成和释放,降低毛细血管的通透性并缩短出血时间。该药物可用于毛细血管通透性增加所导致的出血,如特发性紫癜、视网膜出血、慢性肺出血、胃肠出血、鼻出血、咯血、血尿、痔出血、子宫出血、脑出血等。该药物可产生水杨酸样反应,如恶心、呕吐、头晕、耳鸣、视力减退、精神紊乱等。

3. 垂体后叶素

垂体后叶素是从动物的脑垂体中提取的水溶性成分,包括缩宫素和精氨酸加压素,对平滑肌有强烈收缩

作用,使小动脉、小静脉和毛细血管收缩,以血管和子宫基层作用最强。主要用于因宫缩乏力所致产后出血、肺出血、食管及胃底静脉曲张破裂出血。垂体后叶素的不良反应主要表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、心悸、头晕等,还可出现低钠血症、支气管哮喘及过敏性休克等^[8]。

四、凝血因子制剂

成分输血(如新鲜冰冻血浆、低温冷沉淀、血小板输注)可为血小板计数降低、凝血因子水平或活性低下出血患者提供必要的替代治疗。从健康人血液中纯化或通过基因重组技术制备的凝血因子制剂在临床出血性疾病的治疗中也逐渐得到广泛应用。

1. 人凝血因子Ⅷ(hFⅧ)

hFⅧ主要用于防治因血友病 A 和获得性凝血因子Ⅷ缺乏导致的出血症状及手术中出血。应用后可出现短暂的寒颤、恶心、头晕或头痛,偶可发生过敏反应。

2. 人凝血因子Ⅸ(hFⅨ)或人凝血酶原复合物(PCC)

hFⅨ或 PCC 主要用于治疗先天性和获得性 FⅡ、FⅦ、FⅨ及 FⅩ缺乏,如血友病 B、FⅡ、FⅦ、FⅩ缺乏症、严重肝病导致的凝血功能障碍、VK 缺乏症、DIC 中凝血因子大量消耗的低凝状态、抗凝剂过量,也可以用于各种原因导致凝血酶原时间延长而需手术患者的出血预防。此外,对已产生 FⅧ抗体的血友病 A 患者的出血也有预防和治疗作用。其不良反应包括恶心、味觉反常、头痛、头晕、过敏性鼻炎、荨麻疹、FⅨ抑制剂产生、胸部紧束感、视觉障碍、肾梗死^[9]、鼻咽炎、关节痛及超敏反应等^[10],偶有 DIC、深静脉血栓形成及肺栓塞等报道。

3. 纤维蛋白原

主要用于先天性纤维蛋白原减少或缺乏,以及获得性纤维蛋白原减少或缺乏如严重肝脏损伤、肝硬化、DIC、产后大出血和因大手术、外伤或内脏出血等引起的纤维蛋白原缺乏。少数患者会出现过敏反应和发热。

4. 重组人活化凝血因子Ⅶ(rhFⅦa)

主要用于对 FⅧ或 FⅨ产生抑制物或具有高记忆应答的先天性和获得性血友病患者、先天性 FⅦ缺乏者及具有血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 或人类白细胞抗原(HLA)抗体、既往或现在对血小板输注无效或不佳的血小板无力症患者^[9]。其不良反应主要包括发热、寒战、皮疹等过敏反应,静脉血栓风险与剂量和手术干预相关,rhFⅦa 总剂量可预测 30 天内血栓栓塞事件的发生;rhFⅦa 的给药剂量与并发症发生率之间存在潜在关系;成人心脏手术围术期给予 rhFⅦa 会

增加动脉血栓形成事件和院内死亡率的风险,接受 rhFVIIa 的体外循环术后小儿患者发生血栓并发症的可能性较未接受 rhFVIIa 治疗的体外循环术小儿患者约高 3.9 倍^[11-12]。

六、其他

1. 鱼精蛋白

鱼精蛋白是从鱼类精液提取的低分子量碱性蛋白质,可与肝素结合并使肝素失去抗凝作用,用于肝素过量所致的出血。静脉注射过快可引起低血压、心动过速、呼吸困难、面色潮红甚至休克,由药物直接作用于心肌或周围血管扩张所致;也有肺动脉高压及高血压的报道。使用过量会引起出血。对鱼过敏者可出现荨麻疹、血管神经性水肿等过敏反应;此外,还有鱼精蛋白诱导血小板减少症的报道^[13]。

2. 抑酸剂

质子泵抑制剂(PPIs)和 H₂受体拮抗剂(H₂RAs)均可抑制胃酸和胃蛋白酶分泌,胃酸浓度降低有利于血小板聚集和纤维蛋白凝块形成,可用于上消化道出血的止血和预防再出血^[14]。常用的PPIs有艾司奥美拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑等,其常见不良反应包括恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻等消化系统症状及头痛,少见不良反应包括头晕、反酸、咳嗽、上呼吸道感染、皮疹、乏力、荨麻疹、外周水肿、口干、转氨酶升高等。常用的H₂RAs包括雷尼替丁、法莫替丁等,少数患者可有口干、头晕、失眠、便秘腹泻、皮疹、面部潮红、血压上升、月经失调、白细胞减少,偶见轻度转氨酶升高等不良反应。

3. 生长抑素、奥曲肽

生长抑素可抑制胃泌素、胃酸及胃蛋白酶的分泌,并能明显减少内脏器官的血流量,有效控制肝脏血流与门静脉压,进而显著改善消化道出血症状。奥曲肽是人工合成的天然生长抑素的八肽衍生物,药理作用与生长抑素相似,但作用持续时间更长。主要用于食管-胃底静脉曲张破裂出血的紧急止血及预防再出血。常见不良反应为腹泻、腹痛、恶心、胀气、头痛、胆石症和便秘,其他常见的不良反应还包括头晕、局部疼痛、胆泥形成、甲状腺功能障碍、稀便、糖耐量受损、呕吐、无力和低糖血症^[15]。

4. 雌、孕激素

异常子宫出血止血的方法包括孕激素内膜脱落法、大剂量短效复方口服避孕药治疗等。孕激素使子宫内膜转为分泌期,停药后发生撤退性出血,当陈旧的内膜脱落,新内膜覆盖创面,出血停止;大剂量应用孕激素可使部分患者月经量减少甚至闭经。如服用戊酸

雌二醇片可出现乳房胀痛、胃部不适、恶心、头痛、体重增加及子宫出血等。应用大剂量雌激素可使子宫内膜处于增生期,修复创面进而能够较快止血。如服用左炔诺孕酮片偶有轻度胃肠道不适^[16]。

5. 局部止血材料和药物

临床上常用的局部止血材料有止血海绵、生物蛋白胶、止血粉和止血纱布等^[17];此外,一些中草药也具有较好的止血效果,如云南白药、三七、白芨等。局部应用需注意伤口清洁以防感染,可能发生过敏反应。

综上所述,出血性疾病种类繁多,发病机制各异,轻者可仅表现为皮肤出血点、紫癜,重者可发生颅内出血等危及生命的脏器出血。需尽早针对病因、单用或联合使用多种止血药物,同时也应警惕止血药物的不良反应,注意观察、监测和防治,提高治疗的安全性。

参 考 文 献

- [1] 张英,苏婷婷,邱源旺,等.白眉蛇毒血凝酶治疗食管胃静脉曲张破裂出血致严重低纤维蛋白原血症的相关因素[J].中国中西医结合消化杂志,2019,29(1):58-61,66.
- [2] Britt RB, Brown JN. Characterizing the Severe Reactions of Parenteral Vitamin K1[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(1):5-12.
- [3] Donoghue MB, Latimer ME, Pillsbury HL, et al. Hyponatremic seizure in a child using desmopressin for nocturnal enuresis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1998, 152(3):290-292.
- [4] 阮晓岚,李胜,孟详喻,等.弥散性血管内凝血诊疗现状:ISTH/SSC最新共识解读[J].中国循证医学杂志,2015,15(9):993-999.
- [5] 王启珍.氨甲苯酸致严重不良反应1例报告[J].中国医药,2007,2(3):192.
- [6] 周宇.氨基己酸注射液致不良反应四例[J].实用药物与临床,2011,14(1):88.
- [7] 陈大桥.止血敏引起过敏性休克二例[J].中国临床新医学,2014,7(3):250-251.
- [8] 李文武.102例垂体后叶注射液不良反应/事件报告分析[J].中国药物警戒,2015,12(4):232-234,244.
- [9] 白秋江,黄正明,余传隆,等.国外新药速览[M].北京:科学出版社,2018.653-657.
- [10] Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. PROLONG-9FP Investigators Study Group. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial[J]. Blood, 2016, 127(14):1761-1769.
- [11] Walla D, Johnson M, Baek G, et al. Safety and efficacy of off-label use of recombinant activated factor VII in cardiothoracic surgery[J]. Crit Care Med, 2020, 48(1):443.
- [12] Faraoni D, DiNardo JA. Recombinant Activated Factor VII in Children Undergoing Cardiac Surgery: Remember How and Why to Use It[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(5):1276-1278.
- [13] Bakechoul T, Jouni R, Warkentin TE. Protamine (heparin)-induced thrombocytopenia: a review of the serological and clinical features associated with anti-protamine/heparin antibodies[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(9):1685-1695.
- [14] 《中华内科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会,等.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年,杭州)[J].中华内科杂志,2019,58(3):173-180.
- [15] 薛秀.凝血酶联合奥曲肽治疗肝硬化合并上消化道出血的临床分析[J].中国实用医药,2015,10(15):144-145.
- [16] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组.排卵障碍性异常子宫出血诊治指南[J].中华妇产科杂志,2018,53(12):801-807.
- [17] 李正超,刘璐,张娟,等.局部止血材料研究新进展[J].医疗卫生装备,2015,36(10):109-112.

(收稿日期:2020-01-13)

(本文编辑:张一冰)