

临床药师参与2例药源性血小板减少症诊治案例分析[△]

汤 姝^{1*}, 温 强², 杜书章¹, 朱振峰¹, 张晓坚¹ (1. 郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052; 2. 郑州大学临床药理研究所, 郑州 450001)

中图分类号 R95; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1979-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.35

摘要 目的: 为抗栓治疗诱发药源性血小板减少症患者药学监护提供参考。方法: 临床药师通过参与2例分别由低分子肝素、盐酸替罗非班致药源性血小板减少症典型案例分析, 给予药学建议, 分别为换用磺达肝癸钠注射液 2.5 mg, ih, qd, 同时给予甲泼尼龙 200 mg, 输注血小板 2 u; 停用盐酸替罗非班, 口服阿司匹林、氯吡格雷, 连续 3 d 分别输注血小板 1 u、甲泼尼龙 200 mg。结果: 临床药师协助判断血小板减少症的病因并给予适当处理后患者血小板逐渐恢复正常, 病情缓解出院。结论: 临床药师参与抗栓诱发药源性血小板减少症患者的药学监护, 能有效改善患者预后, 保障患者的用药安全。

关键词 临床药师; 药源性血小板减少症; 肝素; 替罗非班

Analysis of the Diagnosis and Treatment of Clinical Pharmacists Participating in the Treatment of Patients with Drug-induced Thrombocytopenia

TANG Shu¹, WEN Qiang², DU Shu-zhang¹, ZHU Zhen-feng¹, ZHANG Xiao-jian¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Clinical Pharmacology Institute of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the pharmaceutical care of patients with drug-induced thrombocytopenia induced by antithrombotic. METHODS: Clinical pharmacists participated in 2 cases of drug-induced thrombocytopenia respectively induced by low molecular weight heparin and tirofiban and made individual treatment regimens. The treatment regimen for the one case was fondaparinux sodium injection 2.5 mg, ih, qd, with methylprednisolone 200 mg and platelets 2 u; the treatment of another case was tirofiban hydrochloride withdrawal and orally given aspirin and clopidogrel for 3 d with platelets 1 u and methylprednisolone 200 mg. RESULTS: After clinical pharmacists' assistance to the judging the etiology of thrombocytopenia and proper treatment, the platelet of patients gradually returned to normal and discharged. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participating in the pharmaceutical care of patients with drug-induced thrombocytopenia induced by antithrombotic can effectively reduce the prognosis of patients and ensure the drug safety of patients.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Drug-induced thrombocytopenia; Heparin; Tirofiban

3 讨论

根据本次统计得知, 胸外科手术患者围术期抗菌药物使用不合理情况表现为: (1) 部分为无指征使用抗菌药物或预防使用抗菌药物纳入范围过大; (2) 术前预防使用抗菌药物时间过早、地点不当; (3) 手术时间过长, 术中无追加; (4) 术后使用抗菌药物时间过长; (5) 抗菌药物种类及剂量选择不当。

基于上述现象及其可能引起的后果, 临床药师通过讲座等方式提高临床医师合理使用抗菌药物的意识, 通过健康教育等措施提升了患者对抗菌药物使用的必要性以及正确使用方法的认知。同时, 临床药师通过了解患者的病情、手术方法等信息并全程参与到患者术前、术中、术后抗菌药物使用过程中, 切实提升了胸外科围术期患者抗菌药物使用的合理性。此外, 临床药师通过自我总结、科室信息反馈等措施, 阶段性对工作进行了总结回顾。

综上所述, 临床药师在胸外科围术期抗菌药物使用中的

全程持续干预可明显提高抗菌药物临床使用合理性, 减少抗菌药物临床使用量, 降低患者医疗费用, 提升临床医疗服务质量。

参考文献

- [1] 王锦宁. 围手术期预防用药的调查分析及对策[J]. 中国药物经济学, 2013(2): 313.
- [2] 牟洪, 杨思芸, 苏强, 等. 外科 I 类切口围手术期预防性使用抗菌药物的调查[J]. 西部医学, 2010, 22(11): 2144.
- [3] 安永男, 许焕财, 尹文功. 围术期抗菌药物应用调查与分析[J]. 中国药物经济学, 2013(3): 245.
- [4] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[S]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 1-1642.
- [5] 卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2004-08-19.
- [6] 中华医学会外科学分会. 抗菌药物在围术期的预防应用指南[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(23): 1594.
- [7] 向星, 权小春. 中医医院 168 例 I 类切口手术围术期抗菌药物使用调查分析[J]. 中国药物经济学, 2013(S3): 25.

(收稿日期: 2014-09-10 修回日期: 2015-03-31)

(编辑: 钟秋月)

[△] 基金项目: 河南省教育厅科学技术研究重点项目 (No: 12A350006)

* 主管药师, 博士。研究方向: 心血管药理。电话: 0371-66913344。E-mail: tangshu2008@163.com

药源性血小板减少症 (Drug-induced thrombocytopenia, DITP) 是由某些药物所致外周血中血小板计数 (PLT) $< 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 引起以出血为主要表现的疾病。可致 DITP 的药物有肝素、阿司匹林、氯吡格雷、替罗非班、吲哚美辛、利福平、磺胺类药物^[1]。抗栓治疗是心内科疾病如冠状动脉粥样硬化性心脏病 (Coronary atherosclerotic heart disease, 冠心病) 治疗的基石, 急性冠状动脉综合征 (ACS) 及经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 中须使用多种抗栓药物, 其重要并发症之一是血小板减少症。据 Wang TY 等^[2] 研究报道, 非 ST 段抬高 ACS 患者合并血小板减少症的发生率为 13%。Caixeta A 等^[3] 研究显示, 使用氯吡格雷、阿司匹林的 PCI 患者中, DITP 的发生率为 2.4% ~ 9.2%。因此, 谨慎掌握发生血栓与出血的平衡点在抗栓治疗过程中尤为重要。现通过 2 例心内科 DITP 典型案例分析, 为 DITP 患者的相关药理学监护提供参考。

1 病例资料

1.1 病例 1 基本情况

患者, 男性, 61 岁, 因“阵发胸痛 7 年, 加重 1 个月”入院。无血液病史、药物过敏史和外伤手术史。入院诊断: 冠心病、陈旧性前壁下壁心肌梗死、高脂血症。血常规结果为白细胞 (WBC): $6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 红细胞 (RBC): $5.08 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白 (HGB): 145 g/L, PLT: $185 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血小板最大聚集率: 33.7%。住院 5 d 后行冠状动脉造影检查及 PCI。术中应用普通肝素 10 000 u, 患者血压、心率稳定, 未述明显不适。术后给予低分子肝素抗凝治疗, 术后当晚患者诉牙龈出血, 右股动脉穿刺处少量渗血, 生命体征平稳。次日患者静脉穿刺部位可见小淤斑, 皮肤可见少量点状出血点。复查血常规结果为 WBC: $11.3 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, RBC: $4.63 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$, HGB: 130 g/L, PLT: $2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血小板最大聚集率: 29.8%。临床药师考虑患者曾用过普通肝素及低分子肝素, 极可能是肝素诱导的血小板减少 (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT), 建议立即停用肝素及低分子肝素。因患者处于 PCI 围术期, 不宜立即停用抗凝药物, 故换用磺达肝癸钠注射液 2.5 mg, ih, qd, 既避免肝素的不良反应, 又防止停用抗栓药物后可能形成血栓导致发生不良心血管事件。同时, 给予甲泼尼龙 200 mg 治疗, 输注血小板 2 u, 密切监测血小板上升情况。第 3 天出血停止, 血小板明显上升, 此后未再出血, 亦无血栓形成。第 4 天 PLT: $120 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 第 7 天 PLT: $194 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 观察 3 d 后病情缓解, 出院。出院时血常规结果为 WBC: $6.3 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, RBC: $4.97 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$, HGB: 138 g/L, PLT: $224 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血小板最大聚集率: 43.2%。

1.2 病例 1 用药分析

HIT 可分为 I 型和 II 型, I 型 HIT 不是免疫性反应, 很可能与肝素直接激活血小板有关, PLT 多 $> 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 极少显著降低, 且可自行恢复。II 型 HIT 则是免疫介导的综合征, 能引起严重 HIT, 接触极少量肝素 (如肝素冲洗管道或置入涂有肝素的肺动脉导管) 也可发生。多种肝素制剂均可引起 HIT, 如普通肝素、低分子肝素等^[4]。本例患者血常规示血小板较术前显著降低, 高度疑为 HIT II 型。2012 年美国胸内科医师协会第 9 版指南 (ACCP-9) 对 HIT 的发病机制及诊治提出了规范治

疗策略。HIT 临床特点有血小板减少, 常发生于应用肝素的第 5~10 天, 部分患者由于血液中存在 HIT 抗体 (既往有应用肝素史), 可出现 24 h 内血小板急剧下降, 约 25% 的患者伴发血栓。HIT 诊断依靠临床表现和血小板激活的抗-PF4 抗体检测, 若未测出相关抗体, 基本可排除 HIT。紧急情况下可参考 Warkentin 的 4Ts 评分系统来评价患者 HIT 发生的可能性, 积分越高, HIT 风险越高。HIT 的治疗: 一旦怀疑该病, 立即停用肝素类制剂 (包括低分子肝素), 开始替代抗凝方案, 可以应用非肝素类抗凝药如达那肝素、阿加曲班及磺达肝癸钠。HIT 的预防: 指南推荐对于接受肝素治疗的患者, 评估发生 HIT 的风险 $> 1\%$ 的患者 (如外科术后肝素预防或治疗、肿瘤患者应用肝素、栓塞性疾病应用肝素等), 推荐在应用肝素的第 4~14 天, 每 2~3 天应监测一次 PLT (2C 级推荐)。

1.3 病例 2 基本情况

患者, 男性, 58 岁, 因“活动后胸闷 2 个月”入院。既往有高血压病、高脂血症、脂肪肝, 无血液病史、药物过敏史和外伤手术史。入院诊断: 冠心病、劳力型心绞痛。血常规结果为 PLT: $294 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。肝肾功能、凝血时间均正常, 拟择期行 PCI。口服阿司匹林 (300 mg 负荷, 100 mg/d)、氯吡格雷 (300 mg 负荷, 75 mg/d) 及阿托伐他汀 (20 mg/d), 次日行冠状动脉造影检查示冠状动脉三支病变, 于前降支近中段分别置入 2 枚支架, 术后予盐酸替罗非班静脉泵入, 1 h 后患者出现寒战。医师仅认为是一般的输液反应, 而临床药师因为经常阅读相关新药文献, 了解盐酸替罗非班会引起急性血小板降低, 有寒战等症状, 而且有可能发生在 24 h 内, 建议急查血常规。3 h 后患者出现牙龈出血、穿刺部位皮下淤血, 血常规结果为 WBC: $15.13 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, RBC: $4.71 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$, HGB: 141 g/L, PLT: $6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。临床药师建议立即停用盐酸替罗非班, 仍继续常规口服阿司匹林、氯吡格雷, 9 h 后复查血常规结果为 WBC: $11.69 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, RBC: $4 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$, HGB: 139 g/L, PLT: $4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。为避免出血事件发生, 临床药师建议连续 3 d 分别给予血小板 1 u、甲泼尼龙 200 mg, 第 3、4 天复查 PLT 分别上升至 $121 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 和 $154 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 第 6 天各项检查均恢复正常。出院时患者未述不适, 复查 PLT 正常。

1.4 病例 2 用药分析

血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药 (GP II b/III a) 因其强力的抗血小板作用而广泛应用于 ACS 和 PCI 中, ACCP-8 将 GP II b/III a 受体拮抗药作为 ACS 早期治疗的重要药物。目前, 世界上应用的 GP II b/III a 受体拮抗药有 3 种, 分别是阿昔单抗、盐酸替罗非班和依替巴肽, 它们均可引起血小板减少。而在我国上市的只有盐酸替罗非班, 2013 年 3 月 27 日在北京发布的《盐酸替罗非班在冠心病抗血小板治疗的中国专家共识》进一步规范了其在国内的临床应用。国内外均有文献报道盐酸替罗非班会导致严重的血小板减少^[5-7], 但致血小板减少的机制尚未完全阐明。一般认为自身免疫反应是重要原因: 盐酸替罗非班诱导血小板表面糖蛋白受体发生结构改变, 产生新的抗原决定簇, 导致血小板可被免疫球蛋白识别并包裹后从循环中清除^[8]。

患者除盐酸替罗非班外还同时使用多种能引起血小板减少的药物,如阿司匹林、氯吡格雷。但因患者术前已开始应用阿司匹林、氯吡格雷,PLT正常,血小板减少症缓解后继续应用上述药物并未继续再发生血小板减少,可以排除血小板减少由这些药物诱发。本例患者在应用盐酸替罗非班3h后即出现PLT迅速低至 $6 \times 10^9 L^{-1}$,临床药师发现此情况及时建议停用盐酸替罗非班,仍继续服用氯吡格雷、阿司匹林,经调整后PLT逐渐回升至正常。大量研究表明,血小板减少一般于用药后1~24h内可出现,多于停药1~6d可恢复正常^[6-7]。盐酸替罗非班虽广泛用于临床抗血小板治疗,出现严重不良反应概率较低,但仍应警惕此不良反应的发生,尤其是老年人药物代谢慢,出现超敏反应的概率高,更应慎重使用。故使用盐酸替罗非班后应密切观察患者反应,用药前后及时监测PLT和凝血功能,发现异常应立即停药,防止重要脏器出血危及生命。

2 讨论

心血管专业的临床药学覆盖的知识广泛,临床药师可以从某一类药物(如上述抗栓药物)入手,通过更深入掌握此类药物知识,对患者抗栓治疗过程中的不良反应、相互作用等方面开展药学监护工作,实现理论与实践相结合。有效及时的抗栓药物治疗对于预防心血管事件的发生、降低心脑血管患者的病死率和再住院率有着积极的意义,但是其诱导的血小板减少也不容忽视。DITP按药物作用机制可分为骨髓抑制性血小板减少症、免疫性血小板减少症、非免疫性血小板减少症。本文中肝素和盐酸替罗非班引起的DITP均是免疫性血小板减少症。DITP可发生在用药后数小时或数天,临床表现有:起病急骤,一般突然发生;轻者仅表现为皮肤淤点、淤斑和黏膜出血,这是最早最常见的出血症状;部分患者于皮肤出血的同时伴有鼻出血、牙龈出血,严重者可有消化道出血、泌尿道出血或阴道出血,甚至颅内出血;全身症状有寒战、发热乏力、全身酸痛、恶心呕吐、皮肤瘙痒与潮红^[8-9]。剧烈头痛是脑出血首发症状。如及时停药,血小板可于1~2周内恢复。抗栓药物使用过程中临床药师应密切关注患者病情变化及不良反应,本文中2例患者均是观察到轻微出血后查血常规发现血小板极度降低,后因为及时采取措施才使患者转危为安。DITP的防治措施有:出现血小板减少,应立即停用各种可能致不良反应的药物。一般停药1~7d内,出血可逐渐停止,轻者无需治疗;有严重出血症状者可选用肾上腺皮质激素治疗。激素具有可快速强烈抑制网状内皮系统功能和抑制抗体产生的作用,减少血小板破坏,并可抑制抗原抗体反应,具有抗过敏和减少血管通透性的作用,从而减少出血和减轻症状。血小板重度减少且出血倾向极重者,可输入新鲜血液或血小板悬液治疗^[10]。本文中2例患者在给予静脉注射血小板及静脉滴注甲泼尼龙后,血小板均逐渐恢复。

对行抗栓治疗的患者进行用药教育也是预防不良事件的

重要环节,如嘱咐患者用药后应随时观察有无出血倾向(如牙龈出血、鼻出血等)以及抗凝不足(如四肢麻木、视力减退等)现象。用药教育可显著提高患者对抗栓治疗的重视并规避不良反应,从而提高患者的治疗依从性。

临床药学工作的深入开展是一个漫长艰苦的过程,作为抗凝治疗团队中的一员,临床药师既要协助医师把握主要治疗原则,依从权威指南推荐进行合理的药物治疗,同时更应注重细节的观察,从中发现用药问题并采取相应措施,以更好地保障患者的用药安全^[11]。

参考文献

- [1] Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, *et al.* Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(6):911.
- [2] Wang TY, Ou FS, Roe MT, *et al.* Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice[J]. *Circulation*, 2009, 119(18):2454.
- [3] Caixeta A, Dangas GD, Mehran R, *et al.* Incidence and clinical consequences of acquired thrombocytopenia after antithrombotic therapies inpatients with acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(2):298.
- [4] Menajovsky LB. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies[J]. *Am J Med*, 2005, 8(118):21S.
- [5] 李贤峰,王兆君. 血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂致血小板减少症[J]. *临床军医杂志*, 2009, 37(5):924.
- [6] 李月平,周玉杰,刘宇扬,等. 经皮冠状动脉介入治疗术后替罗非班诱发极重度血小板减少症二例[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2006, 14(5):315.
- [7] Patel S, Patel M, Din I, *et al.* Profound thrombocytopenia associated with tirofiban: case report and review of literature[J]. *Angiology*, 2005, 56(3):351.
- [8] 都丽萍,梅丹. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(6):414.
- [9] 丁生辉,雷招宝. 药源性血小板减少症及其防治[J]. *海峡药学*, 2010, 22(2):91.
- [10] 吕树铮. 心血管介入治疗后血小板减少症的诊治[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(7):598.
- [11] 刘俊. 抗凝专业临床药师的临床药学服务切入点[J]. *中国药房*, 2014, 25(10):946.

(收稿日期:2014-10-29 修回日期:2015-01-05)

(编辑:钟秋月)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅