

1 例低分子肝素钙诱导血小板减少症的药学监护*

蒋媛, 史桂玲, 张惠娟, 孙秀颖

(天津市人民医院药学部, 天津 300121)

摘要 **目的** 为临床药师参与低分子肝素钙诱导的血小板减少症患者的药物治疗提供参考。**方法** 临床药师对 1 例使用低分子肝素钙过程中出现进行性血小板减少的慢性喘息性支气管炎急性加重伴慢性肺源性心脏病患者进行药学监护, 协助临床医生进行不良反应处理及治疗药物选择。**结果** 医生采纳临床药师建议, 患者血小板逐渐恢复, 未出现血栓事件。**结论** 临床药师参与低分子肝素钙诱导血小板减少的管理, 能有效改善患者预后, 保障患者的用药安全。

关键词 低分子肝素钙; 血小板减少症; 临床药师; 药学监护

中图分类号 R969.3; R973.2

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)04-0406-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.04.012

Pharmaceutical Care on A Patient with Low Molecular Weight Heparin Calcium-induced Thrombocytopenia

JIANG Yuan, SHI Guiling, ZHANG Huijuan, SUN Xiuying (Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China)

ABSTRACT **Objective** To provide reference for clinical pharmacists participating in pharmacotherapy of low molecular weight heparin calcium-induced thrombocytopenia. **Methods** Clinical pharmacists carried out pharmaceutical care for a patient with chronic cor pulmonale with acute exacerbation of chronic asthmatic bronchitis in the use of low molecular weight heparin calcium, who developed progressive thrombocytopenia, and helped clinicians to manage adverse reaction and select subsequent treatment drug. **Results** The suggestions were adopted by clinicians. The platelets of patients gradually recovered without thrombosis events. **Conclusion** Participation of clinical pharmacists in the treatment of low molecular weight heparin calcium induced-thrombocytopenia can effectively improve the prognosis of patients and ensure the safety in drug use.

KEY WORDS Low molecular weight heparin calcium; Thrombocytopenia; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

肝素是临床广泛应用的抗凝药物,但在使用过程中会出现一些严重的并发症,如可引起血小板减少,称为肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT),更为严重的是可以导致血栓形成,引起重要脏器的栓塞,称为肝素诱导的血小板减少性血栓栓塞症(HIT with thrombosis syndrome, HITTS)。在肝素类药物使用过程中,临床医生及药师往往更多地关注其出血的风险,而忽略 HIT 或 HITTS 的发生。如怀疑或确认患者出现 HIT 或 HITTS,需及时更换抗凝药物,制定新的抑制血栓形成的方案,避免出现危及生命的血栓栓塞事件。

1 病例概况

患者,男,70岁,60kg,主因间断咳嗽、咯痰、喘息

20余年,加重伴四肢水肿2周入院。入院前2周无明显诱因出现咳嗽、咯痰、喘息较前加重,痰为黄白色黏痰,易咳出,可平卧,活动后喘息明显,自行予以吸氧,服用复方甲氧那明胶囊等药物,症状缓解不明显。有冠心病、心律不齐病史,未进行系统治疗。有前列腺增生病史,服用坦索罗辛缓释胶囊。入院体检:体温36.5℃,双肺呼吸音低,可闻及较多湿啰音,散在干鸣音。双下肢水肿。辅助检查:白细胞计数 $12.21 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞比例91.5%,血小板计数 $140 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,肌酐 $90 \mu mol \cdot L^{-1}$,D-二聚体 $1468 mg \cdot L^{-1}$ 。胸部CT显示:双肺纹理增多,多发气肿。入院诊断:①慢性喘息性支气管炎急性加重;②慢性肺源性心脏病;③冠心病、心功能不全、心律不齐;④前列腺增生。

2 主要治疗过程与药学监护

入院后给予左氧氟沙星氯化钠注射液500mg,每天1次,抗感染,单硝酸异山梨酯缓释片60mg,低分子肝素钙注射液0.4mL,每天1次,抗凝,托拉塞米注射液及螺内酯片利尿消肿及其他对症治疗。慢性肺源性心脏病患者机体长期处于低氧血症状态,反馈性增加促红细胞生成素的表达和分泌,导致继发性红细胞增多,血液的D-二聚体及黏滞度增加;需使用肝素或低分子肝素

收稿日期 2015-10-30 修回日期 2015-12-04

基金项目 * 天津市卫计委科技基金资助项目 (2014KY28)

作者简介 蒋媛(1985-),女,天津人,主管药师,硕士,研究方向:临床药学。E-mail: jy_0609@163.com。

通信作者 孙秀颖(1973-),女,天津人,副主任药师,硕士,研究方向:医院药事管理、临床药学、静脉药物集中调配管理。E-mail: amily_sun@126.com。

防止肺微小动脉原位血栓及深静脉血栓的形成^[1]。因此该患者具有进行抗凝治疗的适应证。第 3 天,胸部超声:右侧大量胸腔积液,考虑与肺心病、右心功能不全有关,继续加大托拉塞米注射液剂量。第 6 天,白细胞计数 $8.12 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞比例 74.6%,血小板计数 $78 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。复查胸部超声:胸腔积液较前减少。患者四肢及胸部皮肤黏膜出现出血点及瘀斑,同时血小板下降,药师考虑与低分子肝素钙的使用有关,建议暂停使用。医生考虑肺心病患者入院卧床治疗过程中需使用低分子肝素防止肺微小动脉原位血栓形成,同时该患者胸腔积液、水肿未完全控制,仍需利尿治疗,增加其血栓形成风险,继续低分子肝素钙抗凝方案。第 8 天,血小板计数 $55 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,肌酐 $123.7 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。医生停用低分子肝素钙,给予氢氯吡格雷片。药师查阅文献后建议使用磺达肝癸钠注射液 1.5 mg,每天 1 次,医生采纳。第 15 天,血小板计数 $120 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。见表 1。

表 1 患者入院期间血小板计数变化情况
Tab.1 Variation of platelet count of the patient during hospitalization $\times 10^9 \cdot L^{-1}$

时间	血小板计数	时间	血小板计数
第 1 天	140	第 8 天	55
第 4 天	95	第 10 天	83
第 6 天	78	第 15 天	120

3 讨论

3.1 患者治疗过程中血小板减少的原因 引起血小板减少的因素有很多,如:血液系统疾病、放化疗后、重症感染、药物性血小板减少、血栓性血小板减少性紫癜、脾功能亢进等。经过临床鉴别诊断及辅助检查基

本排除疾病的诱因,考虑与治疗过程中使用的药物有关。药师分析患者治疗过程中使用的药物,可能引起血小板下降的药物主要为左氧氟沙星和低分子肝素钙。左氧氟沙星说明书提示有血小板减少的不良反应,发生率为 0.1%~1.0%,但患者第 8 天停用低分子肝素钙后血小板逐渐上升,第 15 天血小板计数 $120 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,基本恢复至治疗前水平,此过程中左氧氟沙星一直使用,可排除其影响。根据我国药品不良反应关联性评价分析方法的 5 条原则,故将此例低分子肝素钙致血小板下降评价为“很可能”。

3.2 HIT 的诊断 目前 HIT 抗体检测在我国不具有普遍性,广泛应用的 HIT 诊断方法为“4T”评分系统。4 项评分相加,根据积分诊断 HIT 可能性。6~8 分:高度怀疑;4~5 分:中度怀疑;0~3 分:轻度怀疑^[2]。临床根据得分估算风险并制定处理方案。见表 2。

根据以上“4T”评分系统评价本病例可以得到 6 分,为高度怀疑。HIT 可分为 I 型和 II 型。I 型 HIT 较常见,不是免疫性反应,很可能与肝素直接激活血小板有关,是一种良性反应,血小板数量下降程度较轻且可自行恢复(通常血小板计数 $>100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)^[3]。II 型 HIT 则是免疫介导的综合征,能引起严重血小板减少,通常血小板计数 $<100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或较基础值下降 50%,严重者伴血栓形成^[4]。根据该患者的具体情况,应用低分子肝素钙 8 d,血小板计数从 $140 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 下降至 $55 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,下降幅度超过 50%,考虑该患者为 II 型 HIT,即该患者为高度怀疑的 II 型 HIT。

3.3 HIT 的发病机制 HIT 发病机制主要是:血小板因子 4(PF4)通常存在于血小板 α 颗粒内,PF4 的 C 端含高浓度赖氨酸残基,而肝素分子带大量负电荷,PF4

表 2 “4T”评分系统评价肝素诱导的血小板减少
Tab.2 “4T” scoring system for the evaluation of heparin induced thrombocytopenia

项目	2 分	1 分	0 分
血小板减少	下降 $>50\%$ 或下降 $(20 \sim 100) \times 10^9 \cdot L^{-1}$	下降 $30\% \sim 50\%$ 或下降 $(10 \sim 19) \times 10^9 \cdot L^{-1}$	下降 $<30\%$ 或 $<10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$
血小板减少时间	使用肝素第 5~10 天或 ≤ 1 d(过去 30 d 内曾用肝素)	>10 d、 ≤ 1 d 或未知(过去 30~100 d 内曾用肝素)	≤ 1 d,最近未使用肝素
血栓及其他后遗症	明确血栓、皮肤坏死、或静脉注射肝素后急性系统反应	进展或再发的隐匿性血栓,皮肤红斑病变	无
其他引起血小板减少原因	无证据	可能有证据	证据明确

4 项评分相加,根据积分诊断 HIT 可能性:6~8 分:高度怀疑;4~5 分:中度怀疑;0~3 分:轻度怀疑
4 items were added, according to the sum diagnosis of HIT possibility: 6-8 points: high degree of suspicion; 4-5 points: moderate suspicion; 0-3 points: mild suspicion

可以高亲和力与之结合,形成肝素-PF4 (H-PF4) 大分子复合物^[5]。形成 H-PF4 后肝素则失去活性,这是体内肝素灭活的途径之一。肝素和 PF4 本身都不是抗原,但形成 H-PF4 复合物后,二者构象均发生改变,PF4 构象变得松散,在第3,第4半胱氨酸残基之间暴露出多个抗原表位,机体内发生免疫反应,产生免疫球蛋白(通常是 IgG,少数情况下是 IgA 或 IgM)直接与 H-PF4 作用形成 IgG-H-PF4 复合物。IgG-H-PF4 结合到血小板膜受体上,进而引起大量血小板激活、聚集,血小板数量下降。血小板广泛激活后,血小板膜囊泡释放微颗粒,激活凝血系统,凝血酶形成增加,活化的血小板与凝血因子相互作用最终导致血栓形成。本患者并未发生广泛的动、静脉血栓,药师分析可能有两方面原因:一方面,可能仅是孤立的 HIT,血小板数量下降后未进一步发展;另一方面,及时停止使用低分子肝素钙,给予磺达肝癸钠。

3.4 发生 HIT 后的抗凝药物选择 如果发生了 HIT 首先要停用肝素,但应用肝素抗凝治疗的患者多数是为了预防或治疗动静脉血栓栓塞性疾病,发生 HIT 后血栓形成的危险性更大,停用肝素后必须加用其他抗凝药物。由于普通肝素和低分子肝素诱导产生的抗体存在交叉反应,因此在应用低分子肝素过程中如果怀疑或确定发生了 HIT,不可以用其他低分子肝素替代^[5,6]。华法林也不用于 HIT 早期抗凝治疗,因为有一过性的促凝不良反应,可导致静脉性坏疽;只有当使用直接凝血酶抑制剂抗凝治疗使患者处于稳定的抗凝状态且血小板数量已开始恢复时,才可换用华法林作为口服抗凝治疗。也不可因血小板降低而输注血小板治疗,因为可能使血栓形成的风险增加^[6]。

2012 年美国胸科医师学会 (American college of chest physicians, ACCP) 颁布的指南推荐了 5 种可用于 HIT 抗凝的药物:达那肝素 (L/B)、来匹卢定 (L/C)、阿加曲班 (L/C)、磺达肝癸钠 (L/C)、比伐卢定 (L/C)^[7]。其中来匹卢定、阿加曲班、比伐卢定属于直接凝血酶抑制剂,分子结构与肝素类药物完全不同,不会诱发 HIT,抗凝效果与普通肝素相似且可以根据活化部分凝血活酶时间测定或活化凝血时间值来调整抗凝强度,因此常用来作为肝素类药物的替代抗凝药^[5]。磺达肝癸钠是一种人工合成戊糖抗凝药。只有较强的抑制 Xa 因子的作用而没有抑制 IIa 因子的作用,因此常被看作为独立于其他低分子肝素的一类新型抗凝药物^[5]。由于相对分子质量为同类药物中最小,其抗体诱导率最低,体外实验不与 HIT 血浆发生交叉反应^[5,7]。

医生在停用低分子肝素钙后给予氯吡格雷替代治疗。该药可阻断血小板膜的 ADP 受体,从而抑制糖蛋白 IIb/ IIIa 受体与纤维蛋白原的结合,使血小板不能聚集。但氯吡格雷在 HIT 发生后的作用,尚不确定。药师建议可以根据我院实际药品供应情况,在 ACCP 指南推荐的 5 种药物中进行选择^[7]。患者目前存在肾功能减退,肌酐 $123.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,计算患者肌酐清除率 $41.7 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。ACCP 指南对于肾功能不全的患者,推荐使用阿加曲班 (2C 级推荐)^[7]。磺达肝癸钠药品说明书对肌酐清除率 $20 \sim 50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的患者也给出明确的剂量调整方案。药师提出两种治疗方案建议:磺达肝癸钠注射液 1.5 mg ,每天 1 次或阿加曲班注射液 10 mg ,每天 2 次。医生采纳磺达肝癸钠注射液的方案。

4 结束语

HIT 出现血小板严重减少甚至血栓并发症时多为进展期,损伤不可逆转。因此,早期诊断 HIT 是改善临床预后关键,药师需提高对 HIT 的认识和警惕。在本次治疗过程中,当患者出现血小板下降伴发皮肤黏膜出血点及瘀斑时,经医生排除疾病因素,药师对可疑药物进行筛选,根据“4T”评分系统及相关文献指南对肝素诱导的血小板减少症的风险和类型进行判定,并根据 ACCP 指南结合患者肾功能情况提出治疗方案建议。在以肝素或低分子肝素进行抗凝治疗过程中,应常规监测血小板数目的变化,一旦发现血小板数目下降 $>50\%$ 或呈进行性下降趋势,无论是否伴有血栓形成,都应该考虑停用肝素或低分子肝素,以免出现更严重的血栓并发症;做好患者宣教,讲解 HIT 发生后患者进行自我保护的方法,下次住院时应避免此类药物的应用。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:110-115.
- [2] BRYANT A, LOW J, AUSTIN S, et al. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using clinical 4Ts score and particle gel immunoassay[J]. Br J Haematol, 2008, 143(5): 721-726.
- [3] 赵青,张抒扬. 肝素诱导的血小板减少:从机制到决策[J]. 中华内科杂志, 2013, 54(4): 348-350.
- [4] O'DONNELL J. Anticoagulants: therapeutics, risks, and toxicity-special emphasis on heparin-induced thrombocytopenia (HIT) [J]. J Pharm Prac, 2012, 25(1): 22-29.
- [5] 史旭波,胡大一. 警惕肝素诱导的血小板减少症[J]. 临床荟萃, 2008, 23(8): 533-536.