

· 药物与临床 ·

1 例 II 型血小板减少症的药学监护并文献复习

葛海沂^{1,2}, 丁楠² (1. 上海市监狱总医院药剂科, 上海 201318; 2. 海军军医大学附属长海医院药材科, 上海 200433)

[摘要] 目的 探讨低分子肝素诱导的 II 型血小板减少症(HIT)患者的药学服务要点, 从而为临床药师参与此类患者的临床治疗提供参考。方法 临床药师对 1 例急性肺栓塞使用低分子肝素钠抗凝治疗导致 II 型血小板减少症的患者进行用药分析及药学监护。检索近年来国内外的相关文献, 并结合本病例进行相关性评价, 帮助临床医生制订治疗方案。结果 急性肺栓塞患者治疗安全有效, 血小板计数等指标恢复正常。结论 临床药师应用循证医学证据, 充分发挥药学专业特长, 积极参与临床 II 型 HIT 患者的治疗监护, 提高药物治疗的安全有效性。

[关键词] 急性肺栓塞; 肝素诱导的血小板减少症; 临床药师; 药学监护

[中图分类号] R554 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)03-0279-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.018

Pharmaceutical care and literature review of type II thrombocytopenia induced by anticoagulant therapy on a patient with acute pulmonary embolism

GE Haiyi^{1,2}, DING Nan² (1. Department of Pharmacy, General Hospital of Shanghai Prison, Shanghai 201318, China; 2. Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the key points of pharmaceutical care in patients with thrombocytopenia (HIT) induced by low molecular weight heparin, and to provide reference for clinical pharmacists to participate in the clinical treatment of such patients. **Methods** Pharmaceutical care was carried out by clinical pharmacists for a patient diagnosed with acute pulmonary embolism who developed progressive thrombocytopenia in the treatment of low molecular weight heparin. To assist clinicians to develop treatment options, literatures published in domestic and international were reviewed and the ADRs relevance of this example were evaluated. **Results** Pharmaceutical care was applied to the acute pulmonary embolism patient and his platelet count returned to normal eventually. **Conclusion** Clinical pharmacists should give full play to the expertise of pharmacy specialty, actively participate in the treatment and monitoring of clinical HIT patients, and improve the safety and efficacy of drug therapy.

[Key words] acute pulmonary embolism; heparin-induced thrombocytopenia; clinical pharmacists; pharmaceutical care

肝素和肝素制剂广泛应用于临床血栓性疾病的预防和治疗,但在应用过程中往往会引起严重的并发症,如自发性出血、过敏反应、血小板减少、骨质疏松等。其中肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)是一种具有潜在致命风险的、由免疫介导的高危药物不良反应,发病率为 0.1%~5.0%^[1],可继发形成致命性血栓,病死率为 5%~10%^[2],已逐渐引起临床医生和药师的重视。低分子肝素是由普通肝素裂解得到的低分子寡聚混合物,具有半衰期较长、生物利用度高、无需频繁监测凝血指标、较少引起 HIT 等优点,广泛用于各种动、静脉血栓栓塞性疾病的防治^[3],同时其引起的严重不良反应

在临床上也越来越受到重视,成为不可忽视的问题。笔者通过 1 例急性肺栓塞患者应用低分子肝素抗凝治疗致 HIT 病例的用药分析,结合相关文献进行复习,探讨 HIT 的发病机制、诊断及抗凝替代治疗方法,并针对性提出药学监护要点。

1 病例概况

患者,女,29岁,45 kg,2018年7月13日出现气急、胸闷症状,未予重视,当天晚间出现左下肢肿胀及胸闷气急加重,就诊于当地医院,医院超声检查提示:左侧下肢髂总、股总、股深、股浅静脉及大隐静脉起始端内充满低回声,考虑急性血栓形成;急诊行下腔静脉滤器植入治疗,术中见下腔静脉有一巨大血栓,先后植入 2 个滤网,后复查血管影像学提示:下腔静脉滤网植入术后并发双肺动脉栓塞。继续给予抗凝治疗(具体不详)后症状未见明显好转,今为

[作者简介] 葛海沂,本科,主管药师,研究方向:临床药学,Email: gehaiyi@163.com

[通讯作者] 丁楠,硕士,主管药师,Email: 609123572@qq.com

进一步治疗于长海医院就诊,急诊以“肺栓塞”收入院。患者1月前右踝扭伤,根据医嘱制动,长期口服避孕药炔雌醇环丙孕酮片。入院查体:体温 36.5°C ,脉搏118次/min,呼吸18次/min,血压96/61 mmHg。Borg呼吸困难评分为8分。左下肢肿胀明显,大腿为著,无凹陷性水肿,股动脉及足背动脉搏动正常,测量双下肢周径:右大腿40 cm、右小腿28 cm、左大腿45 cm、左小腿32 cm。辅助检查:WBC: $11.75 \times 10^9/\text{L}$ 、N%:88.1%、CRP:97.30 mg/L、血浆D-二聚体 $> 16.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、凝血酶时间26.5 s、纤维蛋白降解产物 $> 129.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、凝血酶原时间17.9 s、凝血酶原时间国际标准化比值(INR)1.5、活化部分凝血酶时间39.5 s。入院诊断:①肺栓塞;②下肢静脉血栓形成;③下腔静脉滤器植入术后。

2 主要治疗经过及药学监护

患者入院后,胸闷和气急,一般情况差,医师给予阿替普酶50 mg 静脉微泵溶栓治疗2 h。治疗后患者自述呼吸困难症状较前明显好转,Borg呼吸困难评分由8分降至1分,无明显出血及意识状态变化。第2天调整为低分子肝素钠注射液(4 000 U, ih, q12 h)继续抗凝治疗。入院第1天查血小板计数为 $159 \times 10^9/\text{L}$,第4天为 $181 \times 10^9/\text{L}$ 。治疗7 d后,患者下肢肿胀稍有好转。第11天(使用低分子肝素钠第10天)复查血小板计数为 $92 \times 10^9/\text{L}$ 。药师查阅文献,考虑与低分子肝素钠抗凝治疗有关,建议暂停使用低分子肝素钠,医生根据患者肺动脉增强造影提示肺动脉栓子较前明显减少,但左侧髂静脉-股静脉仍有血栓形成,决定继续抗凝治疗。第12天血小板计数继续下降至 $68 \times 10^9/\text{L}$,遂停用低分子肝素钠,改为口服新型抗凝药利伐沙班(15 mg, q12 h, po)治疗,血小板计数迅速回升,第14天血常规检查血小板计数为 $131 \times 10^9/\text{L}$,第15天为 $185 \times 10^9/\text{L}$,基本恢复至用药前水平。第18天患者病情平稳,凝血功能及血常规正常,遂转血管外科行下腔静脉滤器取出术,术后恢复良好,予以出院并继续口服利伐沙班(15 mg, q12 h, po)抗凝治疗。

3 讨论

3.1 患者血小板下降与低分子肝素关联性的评价

在临床治疗中,引起血小板减少的原因较多,如:细菌或病毒感染、脾脏功能亢进、血液性疾病、风湿免疫病、放/化疗损伤及药物相关性血小板减少

等。本病例经过临床医生鉴别诊断及辅助检查结果可排除疾病因素诱发的血小板减少,因此,临床药师考虑与所用药物有关。对照我国药品不良反应关联性评价分析方法的5条原则分析:①患者在整个治疗过程中除低分子肝素钠注射液,未使用其他可导致血小板急速下降的药物;②血小板下降的发生与低分子肝素的使用时间合理;③停用低分子肝素后血小板计数迅速回升;④血小板减少是一种已知的低分子肝素不良反应。故将此例低分子肝素钠致血小板下降评价为“很可能”。

3.2 HIT的发病机制及临床表现

HIT分为两种类型:I型HIT较为常见,是非免疫介导的血小板下降,通常出现在肝素应用后1~4 d,与肝素直接激活血小板使之聚集有关。血小板数量仅略有下降,罕见低于 $100 \times 10^9/\text{L}$,且常无症状,可自行恢复;II型HIT是一种抗体介导的免疫反应,发病率仅为0.1%~5.0%,通常在首次应用肝素后的5~14 d,临床表现为血小板减少并伴有动静脉血栓形成的危险,预后差,有30%~75%的患者可能并发血小板减少性血栓(HIT with thrombosis, HITT)^[4],通常所说的HIT即指II型HIT。

HIT的发病主要由肝素-血小板因子4复合物的形成所导致。血小板因子4(platelet factor 4, PF4)存在于巨核细胞和血小板 α 颗粒中,可以与肝素分子高度结合,形成H-PF4大分子复合物。复合物形成后构象改变,在第3、4半胱氨酸残基之间暴露出多个抗原表位,引发机体免疫反应,刺激免疫球蛋白(以IgG最为重要)产生。该复合物通过与血小板表面抗体及邻近的血小板Fc γ II α 受体交联结合,进一步触发血小板活化,引起血小板凝集,形成血栓素,增强凝血反应。激活的血小板释放更多的PF4,形成更多的H-PF4复合物,导致瀑布样级联反应,最终导致血小板数量下降及体内高凝状态。同时,血管内皮细胞上的H-PF4复合物受抗体作用,造成内皮损伤。被由复合物激活的单核细胞导致组织因子的分解及释放增加,进一步加重内皮细胞损伤,并增加血栓形成的风险^[5]。

HIT患者最重要的临床表现是血小板计数降低,可降低其基线值的50%以上,最低血小板计数一般不低于 $20 \times 10^9/\text{L}$ (最低值平均为 $55 \times 10^9/\text{L}$)。HIT根据血小板计数下降的时间可以分为3种类型:经典型(60%),通常发生于肝素给药后的第5~10天,本病例患者在使用低分子肝素10 d后出现血小板进行性下降,即属于此型。速发型(30%),血小板计数在接触肝素24 h内迅速降低(多与近期曾经

使用肝素药物,且血液中仍存有 HIT 抗体有关)。迟发型(10%),血小板数量明显减少发生在停用肝素后3周内,通常出院后数日至数周出现血栓栓塞症状,若未及时诊断,病死率较高。HIT 可伴有血栓形成(HIT with thrombosis, HITT)或不伴有血栓形成(isolated HIT, 孤立 HIT),少数患者可能有急性全身反应。HIT 相关出血较罕见^[6],多为引起血栓形成,可发生在静脉、动脉和微血管中,静脉和动脉血栓发生率之比约为4:1^[7]。临床上多见下肢深静脉血栓(DVT),亦可导致严重的血栓栓塞并发症,如肺栓塞、肢体坏疽、卒中和急性心肌梗死等。

3.3 HIT 的诊断

在临床患者中,因各种原因引起的小血小板减少和肝素暴露较为常见,使得 HIT 疑似患者显著多于

确诊患者,因此,准确识别 HIT、有效和及时的治疗及避免过度治疗已经成为临床医师面临的一个重要挑战^[8]。目前,基于4T评分系统及血小板计数动态监测,结合 HIT 抗体检测和/或血小板功能试验进行排除或确诊是国际上对于 HIT 诊断的主流思路。我国临床上主要推荐采用4T评分系统,同时结合 HIT 抗体检测结果评估患者 HIT 的可能性。根据以下4条标准评估 HIT 临床可能性(表1):①血小板计数减少程度;②血小板减少的时间特征;③血栓形成的类型;④是否存在其他引起血小板减少的诱因。根据累积分值将 HIT 可能性划分为高、中、低度,6~8分为高度临床可能性,4~5分为中度临床可能性,0~3分为低度临床可能性,并根据评估结果制订相应的治疗方案^[9]。

表1 4T评分系统评价肝素诱导的血小板减少

项目	2分	1分	0分
血小板减少程度	下降>50%或下降(20~100)×10 ⁹ /L	下降30%~50%或下降(10~19)×10 ⁹ /L	下降<30%或<10×10 ⁹ /L
血小板减少的时间特征	使用肝素第5~10天或≤1d(过去30d内曾用肝素)	>10d,≤1d或未知(过去30~100d内曾用肝素)	≤1d,最近未使用肝素
血栓形成的类型	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的诱因	无证据	可能有证据	证据明确

注:根据4项评分相加积分诊断 HIT 可能性:6~8分为高度临床可能性,4~5分为中度临床可能性,0~3分为低度临床可能性

循证证据显示,4T评分系统对于 HIT 的诊断敏感性较高,尤其具有较高的阴性预测值,低度临床可能性患者可以排除 HIT,无需进一步的 HIT 抗体检测和连续血小板计数监测;对于4T评分为中、高度临床可能性的患者,推荐进一步检测 HIT 抗体,并持续监测血小板计数^[6]。

本例患者在应用低分子肝素钠10d后,出现血小板计数迅速下降,从181×10⁹/L下降至92×10⁹/L(血小板计数下降89×10⁹/L),第2天继续进行性下降至68×10⁹/L,下降幅度超过50%,虽未进行 HIT 抗体检测,但综合4T评分系统,其累积分值为6分,属于 HIT 高度临床可能性,排除其他可能致血小板减少的病因,医师和药师基本可以确诊其为Ⅱ型 HIT。

3.4 HIT 的替代抗凝治疗及药学监护

一旦临床诊断或高度怀疑 HIT,应立即停止使用肝素类药物,包括肝素冲管,同时接受必要的抗凝治疗。有更多文献证实,有 HITT 或继发血栓风险的患者,若停用肝素后没有进行恰当的抗凝治疗,超过50%的患者在1个月内出现新的血栓^[10]。Grenacher 等^[11]还指出,HIT 是一种高凝状态,伴有频

繁血栓形成,可伴随症状或无症状,若未及时接受抗凝治疗,新发血栓形成的风险为5%~10%。HIT 中国专家共识(2017)建议,HIT 初始抗凝治疗主要包括比伐卢定、阿加曲班和磺达肝葵钠,待血小板计数恢复至150×10⁹/L或基线水平,可给予华法林后续维持抗凝治疗,同时常规监测国际标准化比值(INR),目标范围为3.0~2.0。

本例患者出现血小板减少后,立即停用低分子肝素钠,但此时患者仍处于肺栓塞的急性期,需继续抗凝治疗,因此,以新型口服抗凝药利伐沙班替代低分子肝素钠,治疗过程中患者自觉症状缓解明显。利伐沙班是一种高选择性的新型口服抗凝药物,同时通过外源性和内源性两种途径抑制X因子活化为Xa因子,中断凝血瀑布级联反应,抑制凝血酶产生及血栓形成。与传统抗凝药华法林相比,利伐沙班服用简单、方便,几乎不受食物、药物等因素的干扰,无需密切监测凝血功能和调整用药剂量,容易为患者接受。近年来,国内外的大规模临床试验提供了大量循证医学证据,证实新型口服抗凝药物在肺栓塞患者中的应用有效、安全。2014年,欧洲心脏病学会首次全面推荐新型口服抗凝药,如利伐沙班,

用于急性肺栓塞^[12]。但是,利伐沙班也有其局限性,对于特殊人群(如有出血风险的肿瘤患者、严重肝肾功能不全患者等)用药时无法做到剂量个体化,故是否会对临床疗效产生影响,还需进一步研究论证。利伐沙班的血浆蛋白结合率高达92%~95%,一旦发生危及生命的出血,无特异性拮抗剂,硫酸鱼精蛋白和维生素K均不能拮抗其抗凝活性,且血液透析亦无法完全清除。患者血小板计数降至 $68 \times 10^9/L$ 时有自发出血的风险,此时使用利伐沙班抗凝治疗应特别注意监测患者的出血倾向。若有严重出血时,应停止使用利伐沙班,给予活性炭洗胃以减少药物的吸收,并在出血部位进行局部压迫,给予补液、输血、血液动力学支持治疗等,同时根据患者全身情况评估是否需要手术治疗,如有必要,可给予凝血酶原复合物、新鲜冷冻血浆等止血治疗^[13]。

4 小结

本病例提示在临床治疗中,临床药师应高度重视HIT的发生。HIT是一种由抗体介导的、严重的药物不良反应,可能导致危及生命的血栓形成,病死率为5%~10%。在肝素及肝素类药物使用过程中,临床医生及药师往往更多关注其出血风险,而忽略HIT或HITT的发生,当怀疑或确认患者出现HIT或HITT,需及时替换抗凝药物,制订新的抗凝方案,避免出现危及生命的血栓栓塞事件。当患者发生Ⅱ型HIT时,产生的PF4抗体仍会在体内存在3个月左右时间,因此患者仍需谨慎使用肝素类制剂。建议为患者建立信息卡,以方便今后更加安全地使用肝素类制剂^[14]。

在本病例中,患者用药后血小板计数急速下降,排除疾病因素,临床药师协助医生排查了血小板减少的可能原因,并对可疑药物进行了关联性评价,为临床确诊提供了依据。同时围绕抗凝治疗和预防出血对患者开展了药学监护,协助医生优化治疗方案。临床药师通过查阅国内外指南和文献,学习了HIT

的相关知识,提高了对HIT的认识和警惕,为今后参与临床药物治疗监护积累了一定的经验。

【参考文献】

- [1] SALTER B S, WEINER M M, TRINH M A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(21): 2519-2532.
- [2] PRINCE M, WENHAM T. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. Postgrad Med J, 2018, 94(1114): 453-457.
- [3] 颜明明, 刘利月, 戴婷婷, 等. 低分子肝素类药物的临床应用 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(18): 39-40.
- [4] 谷文静, 张磊. 肝素诱导的血小板减少症研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(1): 5-7.
- [5] RAUOVA L, AREPALLY G, PONCZ M, et al. Molecular and cellular pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(10): 1046-1052.
- [6] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017) [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(6): 408-417.
- [7] WARKENTIN T E, SAFYAN E L, LINKINS L A. Heparin induced thrombocytopenia presenting as bilateral adrenal hemorrhages [J]. N Engl J Med, 2015, 372(5): 492-494.
- [8] 任静, 翟振国, 门剑龙. 肝素诱导的血小板减少症临床诊疗的循证进展 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(46): 3667-3670.
- [9] 蒋媛, 史桂玲, 张惠娟, 等. 1例低分子肝素钙诱导血小板减少症的药学监护 [J]. 医药导报, 2017, 36(4): 406-409.
- [10] SCHINDEWOLF M, SCHWANER S, WOLTER M, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions [J]. CMAJ, 2009, 181(8): 477-481.
- [11] GREINACHER A. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. N Engl J Med, 2015, 373(19): 1883-1884.
- [12] KONSTANTINIDES S V, TORBICKI A, AGNELLI G, et al. Corrigendum to: 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2014, 36(39): 2642.
- [13] 朱愿超, 赵紫楠, 梁良, 等. 北京医院786例患者利伐沙班的应用分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(4): 58-61.
- [14] 郑煜, 王齐兵, 李晓晔. Ⅱ型肝素诱导血小板减少症的危险因素分析 [J]. 上海医药, 2016(37)9: 46-48.

[收稿日期] 2018-12-10 [修回日期] 2019-01-11

[本文编辑] 李睿旻

勘误说明

发表于本刊2019年第37卷第2期(第183~187页)的文章《经皮冠状动脉介入治疗术后亚急性支架内血栓形成并发肝功能异常患者的药学服务》,在第185页图1中有3处需要更正,具体说明如下:转氨酶含量、ALT、AST单位“ μ/L ”有误,均应改为“U/L”。编辑部特此说明。