

1 例替罗非班冠状动脉内给药致极重度血小板减少的药学监护

周露露¹, 杨昭毅^{2*}

(1. 皖南医学院第二附属医院 药剂科, 安徽 芜湖 241000; 2. 安徽医科大学附属省立医院 药剂科, 合肥 230001)

【摘要】目的:探讨临床药师在替罗非班冠脉内给药致血小板减少进行药学监护中的作用。**方法:**临床药师参与1例替罗非班冠脉内给药致极重度血小板减少的药学监护,在患者出现血小板减少时,分析发生的原因及治疗方法,及时停用可疑药物替罗非班并建议输注血小板纠正。**结果:**医师采纳临床药师建议,停用药物并采取适当措施后,患者血小板计数逐渐恢复。**结论:**替罗非班冠脉内给药可引起血小板减少,临床药师参与药物治疗的过程中,能及时发现和处理药物不良反应,协助医师规范使用药物,从而更好地保障患者的用药安全。

【关键词】替罗非班; 冠状动脉内给药; 血小板减少; 药学监护; 临床药师

【中图分类号】 R972

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)10-0077-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.10.020

Pharmaceutical care for one case of acute serious thrombocytopenia caused by intracoronary administration of tirofiban

ZHOU Lu-lu¹, YANG Zhao-yi^{2*}

(1. Department of Clinical Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241000, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

【Abstract】 Objective: To explore the role of clinical pharmacists in pharmaceutical care for acute profound thrombocytopenia caused by intracoronary administration of tirofiban. **Methods:** Clinical pharmacists engaged in the pharmaceutical care for a patient with acute serious thrombocytopenia induced by intracoronary administration of tirofiban. When the platelets reducing occurred, we discussed possible causes and remedies for this phenomenon, and then suggested the physicians to stop using tirofiban but to give platelet transfusion instead. **Results:** Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. The platelet count of the patient gradually recovered to normal level. **Conclusion:** Intracoronary administration of tirofiban can also cause thrombocytopenia. The participation of clinical pharmacists in the process of drug treatment can timely discover and deal with adverse drug reactions and assist physicians to use drugs rationally, which can further ensure medication safety of patients.

【Key words】 tirofiban; intracoronary administration; thrombocytopenia; pharmaceutical care; clinical pharmacists

替罗非班是一种血小板表面糖蛋白(GP II_b/III_a)受体拮抗剂,通过竞争性抑制纤维蛋白原和GP II_b/III_a受体的结合,从而阻断血小板聚集终末环节,发挥强有力的抗血小板作用,在急性冠脉综合征(ACS)和经皮冠脉介入治疗(PCI)的患者中广泛应用。替罗非班除常规静脉给药途径外,也可冠脉给药^[1]。替罗非班最常见的不良反应之一为血小板减少症,冠脉内给药亦不例外。本文通过对1例替罗非班冠脉内给药导致的极重度血小板减少症进

行分析,探讨药师在药学监护中应发挥的作用。

1 病例摘要

患者,男,83岁,75 kg,于2017年3月8日以“胸痛10 h”收治入院。患者于入院前10 h前无明显诱因下出现胸痛,呈持续性闷痛,当时未做特殊治疗,自觉症状加重,故前往当地医院,心电图检查示:窦性心律、V₁~V₄导联ST段弓背向上抬高伴病理性Q波形成、完全性右束支传导阻滞。

[收稿日期] 2017-08-18

[作者简介] 周露露,临床药师;研究方向:临床药学;Tel: (0553)2871876; E-mail: zhoululu911106@163.com

[通讯作者] * 杨昭毅,博士研究生,主管药师;研究方向:临床药学;Tel: (0551)62283379; E-mail: young2382@163.com

考虑“急性前壁心肌梗死”，立即予以阿司匹林肠溶片 300 mg、硫酸氢氯吡格雷片 300 mg 顿服，低分子肝素 4 000 u 皮下注射 1 次，急救车转运至安徽省立医院行急诊 PCI 术。查体：神清，精神欠佳，T 37.4℃，R 20 次·min⁻¹，BP 144/110 mmHg，颈静脉无充盈，肝颈静脉返流征（-），双肺听诊（-），心率 89 次·min⁻¹，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音，双下肢无水肿。入院诊断：冠状动脉粥样硬化性心脏病、急性 ST 段抬高型心肌梗死、完全性右束支传导阻滞、Killip I 级、高血压病。

2 诊疗经过

2017 年 2 月 28 日患者体检报告中血常规示：白细胞计数 $8.24 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，血红蛋白 $142 g \cdot L^{-1}$ ，血小板计数 $94 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。入院后立即行冠状动脉造影+PCI 术，于前降支植入药物支架 1 枚，术中给予患者静脉推注比伐卢定 $0.75 mg \cdot kg^{-1}$ ，继而以 $1.75 mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 微泵维持，冠脉内注入替罗非班 3 mL（750 μg）。术后 2 h 查血常规示：白细胞计数 $12.28 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，血红蛋白 $125 g \cdot L^{-1}$ ，血小板计数 $2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。术后 6 h 复查血常规示：血小板计数 $3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，血红蛋白等指标无明显变化。入院第 2 天，12:00 患者血小板计数 $3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，凝血功能正常，停用阿司匹林，临时给予地塞米松 10 mg+0.9%NaCl 20 mL 静脉推注。当日 18:30 复查血小板计数为 $3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，予琥珀酸氢化可的松 150 mg+0.9%NaCl 100 mL 静脉滴注。入院第 3 天，免疫组合、抗核抗体、多肿瘤蛋白芯片检测结果均正常。6:30 患者血小板计数为 $9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，长期医嘱予以地塞米松 10 mg+0.9%NaCl 20 mL iv q 8h，17:30 复查血小板计数 $2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，呈持续性下降，临时给予重组人血小板生成素 15 000 u ih，同时输注手工采集血小板 10 u。入院第 4 天，6:30 复查血小板计数上升至 $20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，再次给予重组人血小板生成素 30 000 u ih，19:00 复查血小板计数 $34 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。入院第 5 天，患者血小板计数 $45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，皮下注射重组人血小板生成素 15 000 u。入院第 6 天，停用地塞米松。入院第 8 天，加用阿司匹林肠溶片 0.1g po qd 治疗。入院第 6~10 天，患者血小板计数分别为 $76 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ， $117 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ， $130 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ， $151 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ， $190 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，呈逐渐上升趋势。住院期间，患者血红蛋白无明显变化，且没有明显的出血症状。

住院期间，该患者同时给予托拉塞米注射液 10 mg+5%GS 10 mL iv qd 利尿；口服螺内酯片 20 mg qd 联合琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg 改善心功能；阿托伐他汀钙片 20 mg po qn 稳定斑块治疗；先后予以盐酸贝那普利片 10 mg qd 以及苯磺酸氨氯地平片 5 mg qd 控制血压；口服氯化钾缓释片 1.0 g bid 补钾；泮托拉唑 80 mg+0.9%NaCl 100 mL ivgtt qd 抑酸护胃；头孢地嗪 2.0 g +0.9%NaCl 100 mL ivgtt bid 抗感染；还原型谷胱甘肽 1.8g+5%GS 250 mL ivgtt qd 清除自由基治疗；马来酸桂哌齐特 320 mg+5%GS 250 mL ivgtt qd 改善循环治疗。

3 药学监护

3.1 分析患者血小板减少的原因

患者既往定期体检，除了高血压外，无其他基础疾病，用药期间出现血小板骤降，考虑药物引起血小板减少可能性较大。患者期间使用了阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素、比伐卢定和替罗非班等多种药物，这些药物均可能引起血小板减少。比伐卢定在肝素诱导的血小板减少的抗栓治疗中有独特的优势，可应用于肝素诱导的血小板减少的替代治疗^[2]，且临床药师查阅万方、中国知网等数据库，均未发现有血小板减少的文献报道。因此可以排除比伐卢定引起的血小板减少。患者住院期间一直口服氯吡格雷，血小板计数并未下降，相反，稳步上升至正常水平，另外，患者血小板计数恢复正常后加用了阿司匹林，加用后未再发生血小板减少，因此，基本可以排除阿司匹林和氯吡格雷引起的血小板减少。同时，积极排除肝素诱导的血小板减少（HIT）的可能。HIT 的诊断常用的方法为 4Ts 法，即分别从血小板减少的程度（thrombocytopenia, T）、血小板减少出现的时间（timing, T）、新的血栓形成（thrombosis, T）、其他怀疑诊断（other cause, T）4 个方面进行评分^[3]。每一项都有相应的分值，分值在 0~3 分为低度可能；在 4~5 分为中度可能；在 6~8 分为高度可能。如果为低度可能，基本可以排除 HIT 的可能^[4]。根据 4Ts 评分法，该患者的得分为 1 分，HIT 的可能性不大。替罗非班所致的血小板减少（GIT）通常发生于用药后 2~24 h，停药后恢复较快，多于停药 1~6 d 后即可恢复至正常范围^[1]。本例患者使用替罗非班后约 2h，出现血小板计数明显降低，停药后血小板计数呈上升趋势。

势,停药第6天已恢复至 $117 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,因此考虑GIT可能性大。

3.2 给药方式与GIT的相关性分析

目前国内有关替罗非班引起极重度血小板减少的报道有多例,其中,仅1例为冠脉内推注替罗非班后继续静脉用药的过程中发生GIT,其余均为单纯静脉给药^[5]。替罗非班在指南中推荐的给药方法为经静脉途径给药,而当前相关研究显示冠状动脉途径给药能够提高冠脉血药浓度,改善ACS患者的预后^[6]。冠脉内给药时局部血药浓度较高,在带来显著地抗血小板活化作用的同时,较高的血药浓度可能会引起出血事件和血小板减少并发症发生率的增加^[7]。既往的研究表明,与静脉给药相比,替罗非班冠状动脉内给药并未带来出血及血小板减低并发症发生率的增加,但仍有待进一步研究^[8]。因此,替罗非班冠脉内给药引起血小板减少的风险不容忽视。同时,替罗非班说明中提出:在使用前应将其溶于0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中,制成终浓度为 $50 \mu g \cdot mL^{-1}$ 的溶液。故临床药师积极与医师沟通,建议严格按照说明书的要求稀释给药,避免因用药不当出现不良反应,医师采纳。

3.3 GIT的处理

GIT根据血小板计数下降的严重程度分为为轻度、重度和极重度血小板减少症,其中轻、重度血小板减少症发生率分别为2.3%和0.3%,罕见极重度血小板减少症^[9]。GIT发生机制尚未完全阐明,多数研究认为与免疫介导和血小板再分布有关^[10]。替罗非班致血小板减少的治疗原则取决于血小板的水平和有无出血并发症,当考虑为替罗非班诱导的血小板减少时应立即停药。根据专家共识及文献推荐,替罗非班输注血小板的指征为有活动性出血或血小板计数 $<10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ^[11]。该患者未有明显活动性出血症状,但血小板计数最低时仅为 $2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,临床药师建议予以输注血小板纠正。基于发病机制中潜在的免疫学原理,应用糖皮质激素可能是合理的,但其疗效尚不确切。另外,有案例报道应用血小板生成素的患者,血小板持续上涨,后发生支架内血栓及脑血栓形成事件,因此,应慎用血小板生成素^[10]。本例患者在输注血小板的同时应用了激素和血小板生成素对症处理,临床药师密切监护患者血小板计数及有无出血倾向。住院期间,患者血小板计数上升至正常水平,没有明显的出血症状,

亦未出现亚急性支架内血栓。

4 小结

替罗非班诱发血小板减少症的发生率虽然很低,但一旦出现GIT患者往往在短时间内出现血小板计数迅速减少,容易引起出血,严重者甚至危及生命。除常规静脉给药途径外,冠脉内给药同样可以引起血小板减少,临床药师在工作中需提高警惕。用药期间特别是用药后24h内应严密监测血小板计数等实验室指标以及有无出血情况。一旦发现血小板减少,立即分析发生的原因,及时停用可疑药物并采取有效措施。同时,严格把握替罗非班的用法用量以及特殊人群的调整方案,协助医师规范用药,避免因药物使用不当出现相关不良反应。

【参考文献】

- [1] 替罗非班治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病专家共识组. 替罗非班在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(5):434-449.
- [2] 边素艳, 盖鲁粤. 直接凝血酶抑制剂比伐卢定临床研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2007, 15(3): 178-180.
- [3] 章岱, 王雷. 肝素诱导的血小板减少症研究进展[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(5): 681-684.
- [4] Cuker A, Gimotty P A, Crowther M A, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood, 2012, 120(20):4160-4167.
- [5] 徐晓薇, 陈步星, 郭晓彬. 替罗非班引起血小板减少一例[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(7):923-924.
- [6] Konopka A, Spsychalska J, Piotrowski W, et al. Influence of some cardiovascular risk factors on the expression of platelet glycoprotein II_b/III_a receptors[J]. Molecular Diagnosis & Therapy, 2009, 13(6): 375-382.
- [7] 马佳良. 替罗非班冠脉给药在急性ST段抬高性心肌梗死患者急诊冠状动脉介入治疗中的应用[D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [8] 胡文宇, 赵奕楠, 田文, 等. 急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入术中不同给药途径应用替罗非班的疗效与安全性的meta分析[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(10): 915-920.
- [9] 杨昭毅, 向倩, 周颖, 等. 急性冠状动脉综合征介入治疗应用替罗非班致极重度血小板减少症[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1665-1667.
- [10] 申红远, 梁伟, 汤喆, 等. 替罗非班致血小板减少5例[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(6): 578-580.
- [11] Velibey Y, Golcuk Y, Ekmekci A, et al. Tirofiban-induced acute profound thrombocytopenia: what is the optimal approach to treatment[J]. Platelets, 2015, 26(2): 197-198.