

1 例利伐沙班治疗肝素诱导的血小板减少症的用药分析

刘彦会^{1,2}, 崔向丽^{2*}, 崔海洋²

(1. 合肥京东方医院有限公司 药学科, 合肥 230012; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020)

【摘要】 本文通过对 1 例肺栓塞患者使用肝素治疗过程中发生血小板减少症后, 选用利伐沙班进行治疗, 进而探讨利伐沙班对肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 的疗效。通过使用利伐沙班, 患者肺栓塞得到安全、有效的治疗, 血小板计数及其他指标均恢复正常。故对肺栓塞患者使用肝素时需要严格检测实验室指标, 以便及时防治不良反应的发生; 同时, 利伐沙班作为一种新型口服抗凝药, 在治疗 HIT 及肺栓塞方面发挥了重要的作用。

【关键词】 急性肺栓塞; 肝素诱导的血小板减少症; 利伐沙班

【中图分类号】 R558.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0083-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.020

An analysis of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia

LIU Yan-hui^{1,2}, CUI Xiang-li^{2*}, CUI Hai-yang²

(1. Department of Pharmacy, Hefei BOE Hospital Co., Ltd., Hefei 230012, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 We used rivaroxaban to treat thrombocytopenia in a patient with pulmonary embolism who was treated with heparin, and then investigated the therapeutic efficiency of rivaroxaban on heparin-induced thrombocytopenia (HIT). With rivaroxaban, patients received a safe and effective treatment of pulmonary embolism, and platelet counts and other indicators returned to normal. In conclusion, the use of heparin in patients with pulmonary embolism requires rigorous laboratory index to prevent and control adverse events timely. Meanwhile, rivaroxaban, as a new oral anticoagulant, plays an important role in the treatment of HIT and pulmonary embolism.

【Key words】 pulmonary embolism; heparin-induced thrombocytopenia; rivaroxaban

目前, 肝素是临床最常用的早期抗凝药物之一, 其作为抗凝治疗主要应用于动、静脉血栓性疾病的预防和治疗。随着肝素的不断广泛应用, 发现它具有一些不良反应, 如出血、过敏反应等, 其中较严重的为肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT), 可进一步引起致残性或致死性的动脉、静脉血栓的形成, 引起某些重要脏器栓塞, 称为肝素诱导的血小板减少性伴血栓形成综合征 (heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome, HITTS)。由于 HIT 或 HITTS 的发生率比较低, 人们往往对此不予重视。HIT 常用的治疗药物有阿加曲班、比伐

卢定和磺达肝癸钠, 新型口服抗凝药用于治疗 HIT 的研究大部分属于个案报道, 但治疗有显著优势。现对首都医科大学附属北京朝阳医院 (以下简称我院) 1 例肺栓塞患者使用肝素发生 HIT 后, 通过使用利伐沙班病情得到稳定的病例进行报道, 以期提高临床药师对此不良反应实施有效药学服务的能力。

1 病例简介

患者, 女, 59 岁, 于 2017 年 11 月 10 日因“右下肢胀痛伴胸闷气短 20 d”于我院呼吸科住院治疗。20 d 前患者无明显诱因出现右下肢腓肠肌胀

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 刘彦会, 女, 药师; 研究方向: 抗凝; Tel: 13075579515; E-mail: liuyh@boe.com.cn

[通讯作者] * 崔向丽, 女, 博士, 副主任药师; 研究方向: 抗凝; Tel: (010)85231077; E-mail: cui10@163.com

痛,并伴胸闷、憋气,活动后明显加重,自服“速效救心丸、丹参滴丸”后,胸闷、憋气无明显缓解。遂就诊于当地医院,心电图和胸部增强CT提示“肺栓塞”,下肢血管超声提示“右侧下肢深静脉血栓”形成,给予肝素钠持续泵入抗凝治疗7 d,患者病情无明显好转,予以“阿替普酶50 mg”溶栓治疗,患者溶栓后自觉胸闷、憋气较前有所缓解,之后继续应用肝素钠抗凝治疗6 d后,较前有所加重,故于2017年11月10日为行进一步治疗求诊于我院呼吸科。患者无不良生活嗜好,无高血压史、冠心病史、糖尿病史、手术史及药物过敏史。入院后,查体:体温 36.1°C ;脉搏 $68\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$;呼吸 $20\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$;血压 $125/74\text{ mmHg}$ 。身高 158 cm ,体重 69.5 kg ,BMI $27.84\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。辅助检查:血小板(PLT) $77\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$;凝血酶原时间(PT) 13.2 s ,活化部分凝血酶时间(APTT) 26.6 s ;B型钠尿肽前体测定(NTPro-BNP) $3\,470\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$;肌钙蛋白I(CTnI) $0.532\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;D-二聚体 $7\,948\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;抗PF4-肝素IgG阳性($\text{OD}=1.42\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$)。复查胸部增强CT,提示“双侧肺动脉主干及分支内多发肺动脉栓塞”。入院诊断为肺栓塞,下肢静脉血栓形成,血小板减少。

2 诊疗过程

患者院外肺动脉造影(computer tomography pulmonary angiography,CTPA)提示“肺栓塞”,下肢血管超声提示右侧下肢深静脉血栓形成,通过使用普通肝素抗凝13 d,阿替普酶溶栓治疗1次后,复查CTPA提示肺栓塞病情出现进展,且进展为肺动脉骑跨血栓;双下肢静脉血管CT成像提示双侧下肢血栓形成,考虑左侧为新生血栓。患者院外使用肝素前PLT为 $184\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,使用肝素6 d后PLT开始下降,PLT最低下降至 $77\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,血小板下降 58.15% ,4Ts评分6分,考虑肝素诱导的血小板减少症高度可能。继而行酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检查,结果为抗PF4-肝素IgG阳性($\text{OD}=1.42\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$),明确诊断患者为HIT。通过查阅资料,临床药师建议立即停用肝素抗凝,改为新型口服抗凝药利伐沙班 15 mg po bid 抗凝治疗,21 d后改为 20 mg po qd ,服用3个月后于门诊复查,并嘱咐患者餐中服药。通过规律使用利伐沙班4 d后,患者PLT数目恢复

至 $310\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,复查心脏超声提示肺动脉骑跨型血栓消失。入院15 d后,患者胸闷、憋气较前明显缓解;双下肢无水肿。复查PLT、APTT、NTPro-BNP、D-二聚体等基本恢复正常,出院后建议继续服用利伐沙班抗凝治疗。

3 讨论

HIT可分为I型和II型。其中,I型为良性反应,主要出现于高剂量的肝素静脉滴注,通常发生在使用肝素后的4 d以内,血小板计数可轻度降低,一般不需要停药也可在3 d内恢复,不会导致血栓或出血事件^[1]。目前,临床上所指的HIT是HIT II型,通常发生在使用肝素后的4~14 d,其主要特征是血小板计数明显下降($>50\%$)以及血小板因子4(PF4)的释放和血小板抗体的生成,其可导致严重的血栓栓塞风险^[2-3]。目前,临床上主要通过4Ts评分评估HIT发生的几率,再联合血小板抗体检测进行确诊^[4]。

根据HIT诊断的4Ts评分标准,该患者院外查血小板计数正常($184\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$),在使用肝素14 d后,降至 $77\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,血小板减少 58.15% ;且患者在使用肝素14 d后,左下肢有新生血栓生成,故综合评分为6分,属于高度可能。此外,抗PF4-肝素IgG阳性,故确诊为HIT。

HIT患者一旦确诊或者高度怀疑应立即停用肝素,并给予非肝素类抗凝药物治疗,特别是HITT或存在继发血栓风险的患者^[5]。HIT治疗分为初始治疗阶段和维持治疗阶段。多种抗凝药物可用于HIT的初始抗凝治疗,FDA批准的药物有比伐芦定和阿加曲班。但是,阿加曲班、比伐芦定均为胃肠外给药,半衰期较短,需要监测APTT,且价格较贵。而多项研究表明Xa因子抑制剂磺达肝癸钠也可用于治疗HIT,但是它的半衰期较长,也是胃肠外给药,代谢途径为肾脏,所以对于肾功能不全患者应慎重使用,与血小板有抗体交叉反应且价格较贵。当血小板数目恢复正常后,维持治疗多以华法林替代。

近年来,出现了许多治疗HIT的新型药物如利伐沙班,虽然其药品说明书中未明确提及可治疗HIT,但在多项研究中发现其治疗效果较好,不良反应发生率较低。Linkins等^[6]发现通过使用利伐沙班,9/10的HIT患者的血小板数目恢复正常且无新

的或复发的血栓形成,所以得出利伐沙班可以有效治疗 HIT。Davis 等^[7]也发现在使用利伐沙班的 HIT 患者中,无患者发生血栓复发,无患者发生药物引起的出血,且全部患者的血小板数目均恢复正常。在其他文献中也出现了许多类似的成功案例^[8-9]。所以,从药动学和药效学以及经济方面进行比较,最终为患者选择了利伐沙班药物^[10-11]。利伐沙班是一种可直接口服的 Xa 因子抑制剂。这种活性药物在胃肠道中生物利用度约 80%。血浆水平在 3 h 左右达到高峰,其半衰期为 5~9 h (老年人 11~13 h)。它有两条消除途径:2/3 的药物由肾脏排泄,1/3 在肝脏被 CYP3A4 代谢并通过粪便排泄^[12]。利伐沙班治疗 HIT 的主要优点包括①依从性高,无需实验室监测;②成本低,并且对静脉和动脉血栓栓塞治疗效果更好;③利伐沙班可以长期使用而不需换为华法林;④缩短住院日程,因只有当患者血小板计数恢复正常后,才能换为口服华法林治疗,这意味着服用利伐沙班比口服华法林住院日程至少缩短 5 d;⑤利伐沙班可恢复血小板数目正常及避免静脉再次发生栓塞和^[13]。同样,在这个病例中,HIT 患者使用利伐沙班 4 d 后,血小板恢复至 $310 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,此后监测血小板计数未出现异常。出院前复查心脏超声提示肺动脉骑跨血栓消失,未发生 HIT,且 PLT、APTT、NTPro-BNP、D-二聚体等基本恢复正常。

综上所述,目前利伐沙班在治疗 HIT 方面有许多明显的优势,如剂量固定,口服给药,成本较低等。通过此病例,我们认识到在使用肝素过程中应严格监测血小板计数,一旦发生 HIT 应立即停用肝素,换为非肝素抗凝药物如利伐沙班,从而防止出现严重的血栓及出血症状。此外,临床药师应加强自身专业知识,参与临床一线诊治,为患者提供优质的药学服务。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Jones C G, Pechauer S M, Curtis B R, et al. A Platelet Factor 4-Dependent Platelet Activation Assay Facilitates Early Detection of Pathogenic Heparin-Induced Thrombocytopenia Antibodies [J]. *Chest*, 2017, 152(4):77-80.
- [3] Delcea M, Greinacher A. Biophysical tools to assess the interaction of PF4 with polyanions [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(5): 783-791.
- [4] Skelley J W, Kyle J A, Roberts R A. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(2):172-178.
- [5] Baroletti S, Hurwitz S, Conti N A, et al. Thrombosis in suspected heparin-induced thrombocytopenia occurs more often with high antibody levels [J]. *Am J Med*, 2012, 125(1):44-49.
- [6] Linkins L A, Warkentin T E, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(6):1206-1210.
- [7] Davis K A, Davis D O. Direct acting oral anticoagulants for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(4):332-335.
- [8] Vavlukis M, Kotlar I, Taravari H, et al. Can rivaroxaban be a drug of choice for treating heparin-induced thrombocytopenia in a patient with pulmonary thromboembolism [J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 18(1):77-79.
- [9] Rivera O G, Corsi S O, Pavlovic J A, et al. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with rivaroxaban. Case report [J]. *Rev Med Chil*, 2017, 145(9):1213-1217.
- [10] Buller H R, Prins M H, Lensin A W, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14):1287-1297.
- [11] 潘春梅, 向定成. 抗凝药比伐卢定国外临床应用进展 [J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(9):725-727.
- [12] Linkins L A, Warkentin T E, Pai M, et al. Design of the rivaroxaban for heparin-induced thrombocytopenia study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 38(4):485-492.
- [13] Warkentin T E. Anticoagulant failure in coagulopathic patients: PTT confounding and other pitfalls [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(1):25-43.