

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.24.031

1例非瓣膜性房颤并血小板减少患者口服抗凝药药学监护实践*

敬春艳¹, 张茂¹, 王娜^{2△}, 秦芳²

(1. 四川省宜宾市第一人民医院, 四川 宜宾 644000; 2. 重庆医科大学附属第二医院, 重庆 40000)

摘要:目的 探讨药学监护在非瓣膜性房颤(NVAF)并血小板减少抗凝治疗中的作用。方法 临床药师参与1例NVAF并原发性免疫性血小板减少患者的诊治过程,并与临床医师共同商议,根据患者出血发生情况决定抗凝治疗是否实施及调整口服抗凝药达比加群酯的剂量,为患者制订个体化抗凝方案。结果 患者抗凝治疗过程中及随访期间(出院后3个月内)未出现栓塞事件和出血倾向。结论 临床药师能协助医师制订NVAF并血小板减少有效且安全的个体化抗凝方案,促进使用抗凝药物,在抗凝治疗管理中发挥积极作用。

关键词:血小板减少症;非瓣膜性房颤;抗凝治疗;临床药师;药学监护

中图分类号:R969.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)24-0125-03

Pharmaceutical Care of Oral Anti-Coagulant in a Patient with Non-Valvular Atrial Fibrillation Complicated with Thrombocytopenia

JING Chunyan¹, ZHANG Mao¹, WANG Na², QIN Fang²

(1. The First People's Hospital of Yibin City, Yibin, Sichuan, China 644000; 2. The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400000)

Abstract: Objective To investigate the role of pharmaceutical care in the anti-coagulant treatment of non-valvular atrial fibrillation (NVAF) complicated with thrombocytopenia. **Methods** The clinical pharmacist participated in the diagnosis and treatment of a patient with NVAF complicated with primary immune thrombocytopenia, consulted with the physician, decided whether to implement anticoagulation therapy according to the patient's bleeding situation, adjusted the dosage of oral anti-coagulant dabigatran etexilate, and formulated a individualized anti-coagulation regimen for the patient. **Results** During the anti-coagulation treatment and the follow-up period (within three months after discharge), the patient did not have embolism events and bleeding tendency. **Conclusion** Clinical pharmacists can help physicians to formulate effective and safe individual anti-coagulation regimen for NVAF complicated with thrombocytopenia, and promote anti-coagulants to play an active role in the management of anti-coagulation therapy.

Key words: thrombocytopenia; non-valvular atrial fibrillation; anti-coagulant therapy; clinical pharmacist; pharmaceutical care

血小板减少症患者、生存时间缩短,骨髓巨核细胞发育成熟障碍及抗血小板自身抗体,常有严重出血倾向^[1],但其常被排除在口服抗凝药物预防房颤(AF)卒中的主要随机对照试验(RCT)临床试验外,针对该类患者的抗凝治疗国内外尚无指南或共识能给出明确指导。在此,总结对1例非瓣膜性房颤(NVAF)并原发性免疫性血小板减少患者抗凝治疗中的药学监护,为提高抗凝治疗安全性和有效性提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 治疗经过

患者,女,75岁,身高158 cm,体质量54 kg,体质量指数(BMI)21.6 kg/m²。5年前因自行服用中药,出现2次胃出血;3年前发现原发性免疫性血小板减少症,未治疗;糖尿病史2个月,服用达格列净5 mg,每日1次,

空腹血糖6~7 mmol/L。因“反复胸闷,头晕,心悸”于2021年1月29日入院。

入院体格检查,体温36.4℃,脉搏70次/分,呼吸频率20次/分,血压130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心律不齐,强弱不等。实验室检查,白细胞计数(WBC)6.51×10⁹/L,中性粒细胞百分比(N%)72.1%,红细胞计数(RBC)3.86×10¹²/L,血红蛋白(Hb)121 g/L,血小板计数(PLT)91×10⁹/L,大便隐血阴性,肌酐70.7 μmol/L,内生肌酐清除率74 mL/min,肌钙三联征、电解质、肝功能、凝血功能均无明显异常。心电图提示阵发性AF伴心房扑动,心脏彩超提示左房增大[内径(LA)51 mm],射血分数(EF)66%。入院诊断为非瓣膜性阵发性AF;原发性免疫性血小板减少症;2型糖尿病。

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2020MSXM056]。

第一作者:敬春艳,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学(心血管方向),(电子信箱)120966489@qq.com。

△通信作者:王娜,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学(心血管方向),(电子信箱)302388@hospital.cqmu.edu.cn。

入院后予达比加群酯 150 mg、每日 2 次抗凝,比索洛尔 2.5 mg、每日 1 次控制心室率,阿托伐他汀钙 20 mg、每晚 1 次调脂稳斑,达格列净 5 mg、每日 1 次控制血糖;临床药师从疾病、用药注意事项、不良反应监测、饮食生活习惯等方面对患者进行入院教育。2月2日行冠脉造影+射频消融术,冠脉造影提示前降支中段可见心肌桥,收缩期狭窄 20%~30%,远端血流 TIMI 3 级;右冠状动脉中段可见斑块浸润,狭窄 30%~40%,远端血流 TIMI 3 级,余未见明显狭窄,未行支架植入术。2月5日患者诉解黑色大便,急查 Hb 116 g/L, RBC 2.12×10^{12} /L, PLT 68×10^9 /L,大便隐血(++),考虑可能存在胃肠道出血,临床医师与临床药师共同商议停用达比加群酯,加用雷贝拉唑钠肠溶片 10 mg,每日 1 次,口服,并密切监测患者变化,警惕大出血。2月7日患者大小便正常,复查 Hb 119 g/L, RBC 3.43×10^{12} /L, PLT 79×10^9 /L;大便隐血(+). 2月10日复查 Hb 117 g/L, RBC 3.94×10^{12} /L, PLT 87×10^9 /L,大便隐血阴性。2月11日重启抗凝治疗,临床药师建议调整达比加群酯剂量为 110 mg,每日 2 次,口服。2月14日患者出院,临床药师对患者进行出院教育,告知患者如何识别梗死及出血事件,并制订详细的随访计划。

1.2 风险评估

患者出院时根据 2020 年 ESC 房颤诊断和管理指南^[2]中 NVAf、脑卒中风险评估量表(CHA₂DS₂-VASc)评分为 5 分,出血风险评估量表(HSA-BLED)评分为 2 分,为高栓塞低出血 NVAf 患者。针对该患者,临床药师多次对其进行抗凝药物用药教育、协助临床医师共同制订个体化的抗凝方案及随访计划,并提醒患者定期随访监测。患者出院后严格按照要求服药和随访,出院后 3 个月随访期间未出现栓塞及出血事件,随访监测指标变化见表 1。

2 讨论

2.1 血小板减少症并 NVAf 患者出血风险增加

血小板减少症通常被定义为 PLT $< 100 \times 10^9$ /L, PLT 减少与死亡率升高相关^[3]。在急性冠状动脉综合征或癌症患者中,PLT 减少与较差的短期和长期预后相关^[4-5],但在口服抗凝药物的 AF 患者中,相关数据很少。AF 患者 PLT 减少的患病率和决定因素尚不清楚。

PASTORI 等^[6]根据抗凝患者登记调查(START)进行了一项观察性、多中心、队列研究,目的是调研血小

板减少症的患病率和决定性影响因素,并评估 PLT 减少与死亡率的关系。研究发现,AF 患者血小板减少症的患病率为 11.4%;死亡率随着 PLT 减少的严重程度而升高(PLT 正常年死亡率为 3.8%,轻度血小板减少年死亡率为 4.6%,中度血小板减少年死亡率为 9.9%);中度至重度血小板减少并 AF 与大出血发生率呈显著正相关,而轻度血小板减少症与大出血发生率相关性不明显。另一项单中心、观察性、回顾性队列研究探讨了 PLT 对 AF 预后的意义^[7],结果表明,PLT 异常与 AF 患者抗凝治疗的临床结果相关,即使是轻微血小板减少症也与更高的出血风险相关。

PLT 减少与出血风险的增加密切相关,但 PLT 减少并不意味着血栓栓塞事件的减少,可见 PLT 减少并 AF 患者的抗栓治疗需密切关注其出血风险。患者经评估为高栓塞低出血的 NVAf 患者,应予抗凝药物治疗以预防卒中及血栓栓塞事件的发生。

2.2 NVAf 并 PLT 减少患者的口服抗凝治疗

达比加群(RE-LY)^[8]、阿哌沙班(ARISTOTLE)^[9]和艾多沙班(ENGAGE AF-TIMI 48)^[10]的大型 III 期 RCT 试验排除 PLT $< 100 \times 10^9$ /L 的患者;利伐沙班(ROCKET AF)^[11] III 期 RCT 研究排除 PLT $< 90 \times 10^9$ /L 的患者。LAI 等^[12]的一项回顾性、单中心、队列研究,比较了 PLT 减少和 PLT 正常患者使用华法林抗凝治疗的出血和血栓发生率。研究结果显示,与 PLT 正常患者比较,PLT 减少患者使用华法林发生小出血、大出血的概率更高,发生血栓事件的风险相似,出血事件与较高的 INR 相关。提示对轻度至中度血小板减少患者使用华法林抗凝治疗时控制狭窄的 INR 目标(2.0~2.5),并加强抗凝监测,可提高安全性。JANION-SADOWSKA 等^[13]进行了一项前瞻性观察队列研究,以评估血小板减少 AF 与减少新型口服抗凝药(NOAC)剂量相关出血事件发生率,以持续性轻度血小板减少(PLT $50 \times 10^9 \sim 100 \times 10^9$ /L)的白种 AF 患者 842 例为研究对象(其中 67 例伴 PLT 减少)。结果表明,对大多数伴有轻度血小板减少的 AF 患者使用低剂量的 NOAC 可能安全有效。MICHOWITZ 等^[7]对华法林或 NOAC 治疗的 AF 患者分别分组(NOAC 组还包括达比加群组、利伐沙班组和阿哌沙班组)。进行了单中心、观察性、回顾性队列研究,结果显示,在低 PLT 亚组中,NOAC 组死亡率显著低于华法林组。

表 1 随访期间各项监测指标变化情况

Tab.1 Changes of various monitoring indicators during the follow-up

日期	LA(mm)	EF(%)	RBC($\times 10^{12}$ /L)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)	凝血功能	大便隐血	栓塞事件	出血倾向
2021-02-26	46	64	4.11	121	89	正常	阴性	无	无
2021-03-29	43	68	4.08	119	83	正常	阴性	无	无
2021-05-05	41	65	3.97	123	93	正常	阴性	无	无

WANG等^[14]评估了NOAC与华法林对伴PLT减少($< 100 \times 10^9 / L$)AF患者的有效性和安全性,研究分为PLT正常组和PLT减少组。结果,与华法林组相比,NOAC组大出血风险降低,缺血性卒中/全身性栓塞发生率及死亡率均无显著差异。表明与华法林相比,NOAC治疗PLT减少AF可能安全性更好且疗效相同。

2.3 小结

基于这些研究可知,AF并PLT减少患者进行NOAC抗凝治疗安全性较好,应根据具体情况给予患者个体化抗凝治疗。本研究中,患者初始给予达比加群酯抗凝治疗,第7天大便黑色,急查大便隐血(++),考虑可能存在胃肠道出血,停用达比加群酯并密切观察患者病情变化,警惕大出血风险,待大便隐血转阴后,决定是否重启抗凝治疗。临床药师在此过程中利用自己的专业特长,通过积极查阅文献,及时跟进抗凝药物在AF卒中预防中的最新研究进展,认为对NVAf房颤并轻中度PLT减少的患者进行抗凝治疗的安全性较好,根据患者具体情况给予个体化抗凝治疗。最后,临床医师与临床药师商议可使用较低剂量达比加群酯进行抗凝治疗,既可预防房颤栓塞卒中,又可减小出血风险。同时临床药师多次对患者进行抗凝药物用药教育并帮助患者制订详细的随访计划,及时提醒患者定期监测和随访。出院后3个月,患者未出现栓塞事件和出血倾向,抗凝治疗的有效性和安全性良好。

参考文献

- [1] RODEGHIERO F, STASI R, GEMSHEIMER T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386 - 2396.
- [2] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio - Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *European Heart Journal*, 2021, 42(5): 373 - 498.
- [3] BONACCIO M, DI CASTELNUOVO A, COSTANZO S, et al. Age - and sex - based ranges of platelet count and cause - specific mortality risk in an adult general population: prospective findings from the Moli - sani study [J]. *Platelets*, 2018, 29(3): 312 - 315.
- [4] LEADER A, TEN CATE H, SPECTRE G, et al. Antithrombotic medication in cancer - associated thrombocytopenia: current evidence and knowledge gaps [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 132: 76 - 88.
- [5] YADAV M, GÉNÈREUX P, GIUSTINO G, et al. Effect of baseline thrombocytopenia on ischemic outcomes in patients with acute coronary syndromes who undergo percutaneous coronary intervention [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(2): 226 - 233.
- [6] PASTORI D, ANTONUCCI E, VIOLI F, et al. Thrombocytopenia and Mortality Risk in Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis From the START Registry [J]. *Journal of American Heart Association*, 2019, 8(21): e012596.
- [7] MICHOWITZ Y, KLEMPFNER R, SHLOMO N, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis are associated with different outcome in atrial fibrillation patients on anticoagulant therapy [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0224709.
- [8] CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, et al. RE - LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139 - 1151.
- [9] GRANGER CB, ALEXANDER JH, MCMURRAY JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981 - 992.
- [10] RUFF CT, GIUGLIANO RP, ANTMAN EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation - Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF - TIMI 48) [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(4): 635 - 641.
- [11] PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883 - 891.
- [12] LAI YF, GOH DYT, HOW SY, et al. Safety and efficacy of warfarin in patients with moderate thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2017, 155: 53 - 57.
- [13] JANION - SADOWSKA A, PAPUGA - SZELAE, ŁUKASZUKR, et al. Non - Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Thrombocytopenia [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72(3): 153 - 160.
- [14] WANG CL, WU VCC, LEE CH, et al. Effectiveness and safety of non - vitamin - K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with thrombocytopenia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 47(4): 512 - 519.

(收稿日期: 2021 - 12 - 21; 修回日期: 2022 - 06 - 18)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号: 78 - 130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统