

[文章编号] 1007-7669(2015)11-0891-02

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2015.11.018

肺动脉高压患者应用曲前列尼尔致血小板减少 1 例

王冉冉¹, 陈 芳²

(1. 阜外心血管病医院 药剂科, 北京 100037; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院 药剂科, 上海 200127)

[关键词] 曲前列尼尔; 高血压, 肺性; 血小板减少; 前列环素类似物

[中图分类号] R543.2

[文献标志码] B

Thrombocytopenia associated with use of treprostinil in a pulmonary arterial hypertension patient

WANG Ran-ran¹, CHEN Fang²

(1. Department of Pharmacy, Fuwai Hospital, BEIJING 100037, China; 2. Department of Pharmacy, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, SHANGHAI 200127, China)

[KEY WORDS] treprostinil; hypertension, pulmonary; thrombocytopenia; prostacyclin analog

肺动脉高压是一类以肺动脉压力进行性增高, 伴或不伴有小肺动脉病变为特征的恶性肺血管疾病, 往往可引起右心功能衰竭甚至死亡^[1]。目前肺动脉高压靶向治疗药物包括磷酸二酯酶 5 抑制剂、内皮素受体拮抗剂和前列环素类似物, 其中前列环素类似物通过扩张肺动脉、抗血小板聚集、抑制肺血管重构^[2], 从而有效降低肺动脉高压。曲前列尼尔 (treprostinil) 为新型前列环素类似物, 在肺血管组织与前列环素受体结合, 促进环磷酸腺苷 (cAMP) 生成, 使得 Ca^{2+} - K^{+} 通道开放, 引起细胞膜超极化从而扩张肺血管^[3]。

前列环素类似物可抑制血小板聚集, 引起血小板减少, 部分患者出现血小板减少症 (血小板计数 $< 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)^[4, 5]。CHIN 等^[5]研究发现, 静脉应用依前列醇的肺动脉高压患者中血小板减少症的发生率为 34% ~ 65%, 且血小板降低的幅度与药物剂量呈显著相关性, 给药剂量越大, 患者

血小板下降幅度越大。LOUIS 等^[6]曾报道 1 例肺动脉高压患者连续静脉应用曲前列尼尔 7 个月后血小板下降至正常低限。相比依前列醇, 曲前列尼尔引起血小板减少的报道较少, 作者尚未见国内相关报道。本文就一例肺动脉高压患者使用曲前列尼尔导致血小板下降的病例进行分析, 以期临床合理用药提供参考。

患者, 女性, 25 岁, 因“反复胸闷气喘伴双下肢浮肿 2 年余, 咳嗽腹胀加重 4 月余”入院。既往肺动脉高压病史 2 年余。入住上海仁济医院后心脏彩超示重度肺动脉高压伴重度三尖瓣返流, 右心内径明显扩大, 肺动脉增宽。右心导管示重度肺动脉高压 (肺动脉平均压 53 mmHg) 并多发原位血栓形成。实验室检查: 血小板计数 $179 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血细胞比容 0.451, 血红蛋白 $147 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 国际标准化比值 (INR) 2.6, D-二聚体 $0.519 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 人脑钠肽 (BNP) $1462 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。诊断为重度肺动脉高压、右心衰、心功能 ~ 级。予托拉塞米片、螺内酯片利尿, 地高辛片、左西孟旦注射液强心, 华法林片抗凝。治疗 4 d 后, 患者呼

[收稿日期] 2015-02-10

[接受日期] 2015-06-01

[作者简介] 王冉冉, 女, 药师, 学士, 主要从事临床药学研究, Phn: 86-13121284779, E-mail: 15001355833@163.com; 陈 芳, 女, 药师, 硕士, 主要从事临床药学研究, Phn: 86-15921765750, E-mail: cfzr12@163.com

[责任作者] 陈 芳

吸困难、喘憋未见明显好转, 予曲前列尼尔注射液(商品名: 瑞莫杜林, 中国生命药物治疗有限公司, 规格为 20 mL: 20 mg, 批准文号: 进口药品注册证号 H20130216, 批号: 922027) $1.25 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续泵入给药, 之后逐渐增加给药速度, $1.25 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \times 1 \text{ d}$, $2.5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \times 3 \text{ d}$, $5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \times 2 \text{ d}$ 。予曲前列尼尔 6 d 后, 复查血小板计数 $141 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血细胞比容 0.473, 血红蛋白 $146 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。增加给药速度至 $7.5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \times 2 \text{ d}$, $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \times 5 \text{ d}$, 复查血小板计数 $87 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血细胞比容 0.473, 血红蛋白 $153 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。以 $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的给药速度继续治疗 5 d 后, 再次复查血小板计数 $93 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血细胞比容 0.442, 血红蛋白 $144 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 较前无明显变化。临床药师认为该患者血小板下降与曲前列尼尔的使用相关, 提示医师该药有此不良反应, 应密切监测, 警惕患者血小板进一步下降。医师认可, 表示由于患者病情危重, 需继续应用该药, 但会密切监测血小板计数。随后, 医师将曲前列尼尔给药速度调整为 $12 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \times 3 \text{ d}$, 后由于患者经济条件受限, 医师逐渐下调曲前列尼尔给药速度, 2 d 后停药。停药后第 2 日复查血小板计数 $124 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血细胞比容 0.466, 血红蛋白 $148 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

讨论 该患者应用曲前列尼尔前血小板计数正常, 用药后逐渐递增给药速度, 血小板计数较前有所下降, 当给药速度增至 $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 并治疗 5 d 后, 血小板计数降至 $87 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。停药后, 血小板计数恢复正常, 考虑血小板计数下降与曲前列尼尔的使用相关。肺动脉高压患者血小板下降常需考虑疾病因素(血流动力学异常、免疫原性疾病、稀释性血小板减少等)和药物因素(华法林、前列环素类似物等), 患者无以上疾病因素, 虽然同用华法林, 但已服用 2 年余, 且 INR 控制在 2 ~ 3, 未曾出现过血小板减少症, 可排除药物因素引起的血小板减少。

目前作者尚未见曲前列尼尔引起血小板减少的相关机制研究。药源性血小板减少症的发病机制主要包括免疫性血小板减少、非免疫性血小板减少和骨髓抑制性血小板减少^[7]。免疫性血小板减少的机制往往与给药剂量无相关性^[5], 而本例患者血小板减少与曲前列尼尔的给药速度有关, 且曲前列尼尔是一种前列环素, 天然存在于人体内, 所以考虑该药引起的血小板减少为非免疫原性, 非免疫性血小板减少主要表现为药物对血小板的直接破坏作用。药物的骨髓毒性通常不会引起单

一的血小板下降, 而是导致全血细胞的下降。巨核细胞上分布着前列环素受体, 一项研究^[8]表明, 依前列醇可通过与前列环素受体结合而抑制巨核细胞生成; 而且曲前列尼尔可以增加 cAMP 水平, cAMP 水平的增加也会抑制巨核细胞的生长^[9], 进而抑制血小板生成。曲前列尼尔引起血小板减少症的具体机制仍需进一步研究。

对于肺动脉高压患者, 医生往往更关注于其血氧饱和度的变化、INR 值的调整以及右心衰竭相关症状及指标, 此例病例提示对于应用前列环素类似物的肺动脉高压患者, 应注意到该类物质所致的血小板减少的不良反应, 防止因血小板减少引起出血等不良事件。

[参考文献]

- [1] 田 丹, 周达新, 吕迁洲. 肺动脉高压的药物治疗[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(3): 181-186.
- [2] SAFDAR Z. Treatment of pulmonary arterial hypertension: the role of prostacyclin and prostaglandin analogs[J]. Respir Med, 2011, 105(6): 818-827.
- [3] VANE JR, BOTTING RM. Pharmacodynamic profile of prostacyclin[J]. Am J Cardiol, 1995, 75(3): 3A-10A.
- [4] AYTEKIN M, AULAK KS, HASERODT S, *et al.* Abnormal platelet aggregation in idiopathic pulmonary arterial hypertension: role of nitric oxide[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(6): L512-L520.
- [5] CHIN KM, CHANNICK RN, de LEMOS JA, *et al.* Hemodynamics and epoprostenol use are associated with thrombocytopenia in pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2009, 135(1): 130-136.
- [6] LOUIS L, BAIR N, BANJAC S, *et al.* Subdural hematomas in pulmonary arterial hypertension patients treated with prostacyclin analogs[J]. Pulm Circ, 2012, 2(4): 518-521.
- [7] 汤 姝, 温 强, 杜书章, 等. 临床药师参与 2 例药源性血小板减少症诊治案例分析[J]. 中国药房, 2015, 26(14): 1980-1981.
- [8] SHEN HW, CHEN YL, CHERN CY, *et al.* The effect of prostacyclin agonists on the differentiation of phorbol ester treated human erythroleukemia cells[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2007, 83(3): 231-236.
- [9] VITTET D, DUPERRAY C, CHEVILLARD C. Cyclic - AMP inhibits cell growth and negatively interacts with platelet membrane glycoprotein expression on the Dami human megakaryoblastic cell line[J]. J Cell Physiol, 1995, 163(3): 645-655.