

左氧氟沙星致重度药源性血小板减少症的药学监护[△]

邹凤丹^{1*}, 常馨予², 李璐暘², 国琦², 郭桂明^{2#} (1. 北京小汤山医院药学部, 北京 102211; 2. 首都医科大学附属北京中医医院临床药学科, 北京 100010)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)05-0632-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.028

摘要 目的:探索左氧氟沙星致重度药源性血小板减少症的药学监护要点。方法:临床药师对发生重度药源性血小板减少症的患者进行用药分析及监护,认为血小板减少症最有可能由左氧氟沙星氯化钠注射液引起,建议医师立即停止使用该药,医师采纳建议并停用左氧氟沙星氯化钠注射液。结果:通过停止使用左氧氟沙星,同时进行升血小板、补充凝血因子的治疗,最终患者病情好转。结论:临床药师通过对患者进行药学监护,可以提高临床用药安全性。

关键词 左氧氟沙星;药源性血小板减少症;临床药师;药学监护。

Pharmaceutical Care for Severe Drug-Induced Thrombocytopenia Induced by Levofloxacin[△]

ZOU Fengdan¹, CHANG Xinyu², LI Luyang², GUO Qi², GUO Guiming² (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Xiaotangshan Hospital, Beijing 102211, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacology, Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the key points of pharmaceutical care for severe drug-induced thrombocytopenia induced by levofloxacin. METHODS: Clinical pharmacists performed medication analysis and monitoring on patients with severe drug-induced thrombocytopenia, and concluded that thrombocytopenia was most likely induced by levofloxacin sodium chloride injection, the clinicians were advised to stop using the drugs. The clinicians adopted the recommendation and discontinued levofloxacin sodium chloride injection. RESULTS: By discontinuing levofloxacin, along with platelet enhancement and coagulation factor supplement, the condition of the patient eventually improved. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists can improve the safety of clinical medication by providing pharmaceutical care for patients.

KEYWORDS Levofloxacin; Drug-induced thrombocytopenia; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

药源性血小板减少症是指因某些药物导致外周血中血小板计数降低至低于正常值(血小板计数 $<100 \times 10^9/L$)而引起的出血性疾病;当血小板计数 $<5.0 \times 10^9/L$ 时,为重度药源性血小板减少症^[1]。左氧氟沙星最常见的不良反应为恶心、头痛、腹泻、腹痛、失眠、便秘和头晕,严重的不良反应包括肌腱炎和肌腱断裂、重症肌无力恶化、超敏反应及其他有时可能致命的不良反应等,致血小板减少症较不常见。本研究通过临床药师对1例疑似使用左氧氟沙星致重度药源性血小板减少症的病例进行药物治疗分析,探索左氧氟沙星的药学监护要点。

1 病例资料

某82岁老年女性患者,主因“双下肢反复水肿10余年,血肌酐升高7年,加重10年”,以“慢性肾衰竭”收入首都医科大学附属北京中医医院(以下简称“我院”)肾内科(2018年1月23日入院)。既往高血压病史13年,血压最高为200/100 mm Hg

(1 mm Hg=0.133 kPa);2型糖尿病史;冠心病病史3年,曾服用阿司匹林后出现便潜血阳性,未予药物干预;慢性浅表性胃炎、十二指肠球溃疡病史2年;10 d前于我院ICU住院期间诊断为“肺部感染”;痛风性关节炎病史3年;双膝滑膜炎、关节腔积液病史8年;骨质疏松病史3年,现绝对卧床。

为进一步治疗收入我院肾内科,患者入院时乏力气短,胸闷憋气,咳嗽咳痰明显。入院体格检查:体温36.0℃,脉搏78次/min,呼吸15次/min,血压151/69 mm Hg;周身未见瘀点、瘀斑及皮下出血;双肺呼吸音粗,双肺可闻及爆裂音。辅助检查:肾功能检查结果显示,肌酐463.7 μmol/L,尿酸422.6 μmol/L,钙离子浓度1.83 mmol/L;全血细胞分析结果显示,白细胞计数 $9.22 \times 10^9/L$,血红蛋白81 g/L,血小板计数 $139 \times 10^9/L$;C反应蛋白53.80 mg/L。过敏史:对青霉素、磺胺类药物和氨基酸过敏。过敏原检测:对磺胺嘧啶、磺胺咪、磺胺胍、丙烯酸纤维和硫柳汞过敏。入院诊断:(1)慢性肾衰竭(CKD 5期)(肾性贫血、肾性骨病、代谢性酸中毒和高尿酸血症);(2)冠心病;(3)心功能不全(美国纽约心脏病协会心功能分级为IV级);(4)2型糖尿病伴血糖控制不佳(2型糖尿病周围神经病变);(5)高血压3级(很高危);(6)肺部感染;

[△]基金项目:国家中医药管理局临床药学重点专科(No. ZP0101YX001)

*药师,硕士。研究方向:临床中医学。E-mail: zoufengdan@qq.com

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: ggmjq@sina.com

(7) 消化性溃疡。

2 主要治疗经过

患者入院后(1月23日),予以“硝苯地平控释片 3 mg, 1日1次,口服”降压,“叶酸片 5 mg,1日3次,口服;重组人促红素注射液 4 000 IU,1周2次,皮下注射”纠正贫血,“碳酸氢钠片 0.5 g,1日3次,口服”纠正代谢性酸中毒,“碳酸钙片 0.75 g,1日2次,口服”补钙,“单硝酸异山梨酯分散片 20 mg, 1日2次,口服”治疗冠心病,“枸橼酸莫沙必利片 5 mg,1日3次,口服”促进胃肠蠕动;因“肺部感染”,予以“左氧氟沙星氯化钠注射液(规格:左氧氟沙星 0.5 g 与氯化钠 0.9 g) 100 ml,1日1次,静脉滴注”抗感染治疗。

入院第2日(1月24日)下午,全血细胞分析危急值回报血小板计数为 $5 \times 10^9/L$,血小板计数已严重降低,医师立即查看患者,无牙龈出血、无皮下出血,左上肢散在瘀斑,急予“氨肽素片 1 g,1日3次,口服;利可君片 20 mg,1日3次,口服”升血小板治疗。请临床药师会诊,药师认为左氧氟沙星氯化钠注射液引起血小板减少症的可能性最大,建议医师立即停止左氧氟沙星的使用,医师采纳建议并停用左氧氟沙星。继续监测血常规(患者住院期间血小板计数变化情况见图1,血小板计数最低降至 $3 \times 10^9/L$),同时继续予以“氨肽素片、利可君片”口服升血小板治疗,给予“新鲜冰冻血浆”补充凝血因子、“注射用重组人白介素-11、人免疫球蛋白、输注血小板”升血小板治疗。于1月28日开始应用“注射用甲泼尼龙琥珀酸钠”调节免疫,后改为口服醋酸泼尼松龙片。治疗血小板减少症所用的药物及措施见表1。经过一系列治疗后,患者血小板计数较前恢复,出血表现基本消失。患者住院期间血小板减少症的临床表现见表2。

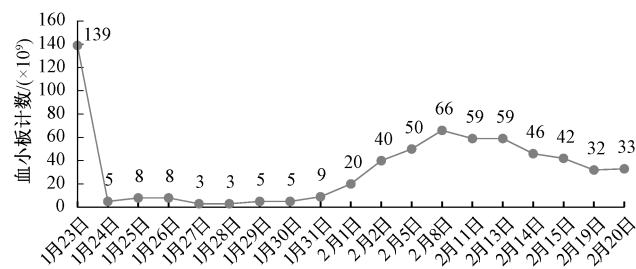


图1 患者住院期间血小板计数变化情况

Fig 1 Changes of platelet count during hospitalization

2月22日,患者血小板计数相对平稳,无皮下出血等情况,肾功能平稳,血肌酐维持在 $400 \mu\text{mol/L}$ 左右,考虑患者病情好转准予出院至二级医院进一步调理治疗,并嘱咐患者出院后监测血常规及肾功能。出院诊断:(1)~(7)同入院诊断;(8)骨质疏松;(9)免疫性血小板减少、全血细胞减少;(10)多脏器功能衰竭;(11)低白蛋白血症。

3 药学监护

3.1 药师分析患者血小板减少的原因

患者入院前血小板计数正常,于第1日使用药物治疗后血小板计数迅速降低,故临床药师首先怀疑是由药物引起的不良反应。药师通过查看患者所用药物的药品说明书、相关文献,发现药品说明书中提到左氧氟沙星有致血小板减少的

表1 治疗血小板减少症所用的药物及措施

Tab 1 Drugs and measures for the treatment of thrombocytopenia

时间	治疗药物及措施
1月24日至2月22日	氨肽素片 1 g,1日3次,口服
1月24日至2月22日	利可君片 20 mg,1日3次,口服
1月24日	输注新鲜冰冻血浆 400 ml
1月25日至2月6日	注射用重组人白介素-11 1 200 IU,皮下注射,1日1次
1月25—29日	人免疫球蛋白 20 g,静脉滴注,立即
1月27日、1月29日	分别输注血小板 1 治疗量
1月28日至2月2日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg,1日1次,静脉滴注
2月2—5日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 30 mg,1日1次,静脉滴注
2月2—8日	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 20 mg,1日1次,静脉滴注
2月8—13日	醋酸泼尼松龙片 15 mg,1日1次,口服
2月13—22日	醋酸泼尼松龙片 10 mg,1日1次,口服

表2 患者住院期间血小板减少症的临床表现

Tab 2 Clinical manifestations of thrombocytopenia during hospitalization

日期	临床表现
1月24日	无牙龈出血、无皮下出血,左上肢散在瘀斑
1月25日	双上肢散在瘀斑(约 $4 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$),背部散在皮下出血点(约 $0.1 \text{ cm} \times 0.1 \text{ cm}$),双下肢无出血点,坐位时少量鼻出血,尿管中尿液淡红,大便3 d未行
1月26日	双上肢散在皮下出血点,鼻腔出血,痰中带血,尿管中尿液鲜红,大便色黑
1月27—30日	痰中有血(咖啡色或鲜红色),尿管中尿液淡红(有淡红色絮状物),周身皮肤紫癜,口腔黏膜紫癜,消化道出血,咯血,全身多部位出血
1月31日至2月2日	痰色红,尿管中尿液淡黄,无新发皮下出血
2月3—22日	尿色淡黄,痰中无血,未出现出血

可能,同时有文献报道“左氧氟沙星致血小板减少症”^[2-6],再结合世界卫生组织乌普萨拉监测中心建议使用的“Karch 和 Lasagna 药品不良反应关联性评价分析方法”^[7],判断左氧氟沙星是引起血小板减少的可疑药物,于是立即建议医师停止左氧氟沙星的使用。

3.2 左氧氟沙星致血小板减少的机制

药物致血小板减少的机制包括骨髓抑制性、免疫性血小板减少和非免疫性血小板减少,其中,骨髓抑制性指药物通过抑制巨核细胞生成或对巨核细胞有直接毒性作用而致血小板和全血细胞减少;免疫性血小板减少是指药物进入人体后作为半抗原结合血浆中的大分子蛋白质而形成全抗原,进而在体内激发产生抗体,或者药物在体内与抗体结合成免疫复合物,然后附着于血小板膜上,三者复合物再吸附于血清补体 C3 上使血小板遭到破坏而减少,又或者药物及其代谢产物直接刺激机体产生抗体,而抗体与血小板结合进而改变血小板表面结构从而刺激机体产生抗血小板的抗体;非免疫性血小板减少指药物对血小板有直接破坏作用^[8-10]。该患者于2018年2月1日行骨髓穿刺,排除骨髓抑制,考虑为免疫性血小板减少的可能性大,故左氧氟沙星致血小板减少的机制可能为免疫性的。

3.3 致血小板减少症的危险因素

3.3.1 患者年龄:老年患者是药品不良反应发生的高危人群,2017年全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》142.9万份,其中>65岁老年患者的报告占26.0%,较2016年有所升高。有文献报道指出,>60岁老年人因药物治疗产生不良反应的可能性是一般成年人的2~2.5倍^[11]。老年患者易发生药品不良反应,一方面,因为老年患者

通常基础疾病多,联合用药多,有研究表明,联合服用5种以上药物者不良反应发生率将升高约6倍^[12];另一方面,老年人生理机能退行性变化导致药动学发生改变,表现为药物代谢减慢,药物在体内长期蓄积,且老年人体液量减少,血浆蛋白相应减少,进而游离型药物增加,导致药物总体活性增强,加大了不良反应发生风险^[13]。

3.3.2 特殊人群:(1)肾功能不全。左氧氟沙星药品说明书中提到该药主要以原形由尿液排出,其平均终末血浆清除半衰期约为6~8 h,但肾功能不全的患者可能延长。临床上需要根据肌酐清除率调整给药剂量,肌酐清除率 ≥ 50 ml/min的患者不需要调整剂量;而对于肾功能不全的患者(肌酐清除率 < 50 ml/min),为避免药物蓄积需调整剂量。肌酐清除率在50~80 ml/min范围内(轻度肾功能减退)的患者,左氧氟沙星正常剂量给药不会引起药物蓄积;肌酐清除率在20~50 ml/min范围内(中度肾功能减退)的患者,左氧氟沙星在体内的消除半衰期延长至10 h及以上,左氧氟沙星500 mg、1日1次连续给药,药物在体内轻度蓄积,如果将给药方案调整为首剂500 mg,随后250 mg,1日1次连续给药,药物则不会形成蓄积;肌酐清除率 < 20 ml/min(重度肾功能不全)的患者,药物消除半衰期可能延长至27 h及以上,左氧氟沙星500 mg、1日1次连续给药,药物在给药第3日起可能会在体内形成明显蓄积^[14]。(2)过敏体质。过敏体质是指在禀赋遗传基础上形成的一种特异体质,在外在因子的作用下,生理功能和自我调适力低下,反应性增强,其敏感倾向表现为对不同变应原的亲性和反应性呈现个体体质的差异性和家族聚集的倾向性,过敏体质与过敏性疾病之间有着非常密切的关系^[15]。有文献指出,过敏体质的患者变态反应发生的概率较无变态反应史者高4~10倍,属于不良反应高危人群^[16]。因此,对于既往对多种药物或食物发生过过敏的过敏体质患者,用药时需特别注意,其再次发生药品不良反应的概率往往比正常人高。

3.4 药源性血小板减少症治疗方案的选择

一旦发现患者血小板减少,应立即停用所有可疑药物^[17]。症状轻者不需要其他治疗,出血症状于1~7 d内可逐渐停止,血小板计数于停药后7~10 d内有可能恢复至正常;但对于重症患者(血小板计数 $< 10 \times 10^9$ /L,致命性出血患者),在立即停用可疑药物的同时,还应输注血小板和静脉滴注免疫球蛋白、口服升血小板药,对于可以使用糖皮质激素的患者,还可以使用糖皮质激素调节免疫进而促进血小板计数回升^[18]。本研究中,该患者血小板计数已重度降低,出现致命性的出血,应该从一开始就输注血小板,这是最快速、最直接的升血小板方法^[19]。但患者家属一开始拒绝给患者输注血小板的治疗方案,故一开始采取口服升血小板药、输注新鲜冰冻血浆、注射用重组人白介素-11及滴注人免疫球蛋白的治疗,但患者血小板计数回升不明显,医师后期又与患者家属商议,家属最终同意输注血小板。又考虑患者存在感染,一开始并未给予糖皮质激素,后经肾内科主任医师讨论,权衡利弊后使用糖皮质激素,且应用期间密切关注患者病情变化。

4 讨论

左氧氟沙星注射液致药源性血小板减少的文献报道较

少,但对患者危害较大,可能危及生命,临床使用该药时,应早期及时监测,并及时给予对症处理^[20]。临床药师应重视对药源性血小板减少症的判断和治疗,在药学实践中不断发现和总结药学监护的要点,充分发挥临床药师的作用。

同时,临床药师可以通过对患者提供药学监护为切入点深入参与临床工作,在给医师提供药学知识与信息、协助医师处理药品不良反应及为患者提供药学监护的过程中学习专业知识、提高自身技能,更重要的是培养解决临床药学问题的思维能力,体现临床药师的价值与意义。

参考文献

- [1] 杨九一,顾健.药源性血小板减少症机制研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(22):1874-1877.
- [2] 兰艳,刘少华,庄雪梅,等.左氧氟沙星致血小板进行性减少1例[J].药物流行病学杂志,2016,25(8):528-529.
- [3] 李宏春,应茵,罗科学,等.左氧氟沙星致高龄老年患者血小板减少1例[J].中国临床药学杂志,2018,27(2):142.
- [4] 陆小云.左氧氟沙星致进行性血小板减少1例的报告[J].中国社区医师,2015,31(34):148,150.
- [5] Shih AW, Lam AS, Warkentin TE. Levofloxacin-induced acute immune-mediated thrombocytopenia of rapid-onset [J]. J Pharm Pract,2018,31(2):234-237.
- [6] 郑俊德,郭林,丘远聪,等.我院39例左氧氟沙星不良反应分析[J].健康之路,2018,17(11):399.
- [7] World Health Organization (WHO), Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. WHO [EB/OL]. (2012-06-11) [2021-03-05]. <http://www.who-umc.org/graphics/26649.pdf>.
- [8] 都丽萍,梅丹.药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J].药物不良反应杂志,2007,9(6):414-419.
- [9] 李东玲.药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J].中国医药指南,2020,18(1):76-77.
- [10] 秦伟,王晓雪,杜雯雯,等.药源性血小板减少症的研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(5):577-580.
- [11] 孙兴.老年人常见药物不良反应及合理用药分析[J].临床合理用药杂志,2017,10(29):89-90.
- [12] 陈华.老年人药物不良反应及合理用药干预分析[J].中国保健营养,2016,26(25):318-319.
- [13] 张凌林.对老年人常见药物不良反应的分析[J].当代医药论丛,2016,14(20):35-36.
- [14] 徐俊芳.左氧氟沙星群体药代动力学-药效学研究[D].上海:复旦大学,2008.
- [15] 王琦,骆达峰.过敏体质的概念、形成与调控原理[J].北京中医药大学学报,2004,27(2):6-8.
- [16] 张利国,张卫萍.中药注射剂临床应用的不安全因素与防范[J].医药导报,2011,30(10):1392-1396.
- [17] 杨璐,顾红燕.利奈唑胺致高龄患者血小板减少的病例分析[J].中南药学,2019,17(2):264-266.
- [18] 丁生辉,雷招宝.药源性血小板减少症及其防治[J].海峡药学,2010,22(2):91-94.
- [19] 殷云,岳旭丽.快速输注血小板的临床疗效及安全性研究[J].中国药物与临床,2020,20(18):3143-3144.
- [20] 常馨予,郭桂明.喹诺酮类药物致血小板减少不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2020,17(4):227-230.

(收稿日期:2021-03-05)