

## · 病例报告 ·

## 替罗非班诱导血小板减少症一例

刘博<sup>1</sup>, 邹阳春<sup>2\*</sup>, 冯翠萍<sup>1</sup>, 许慧<sup>1</sup>, 姬小飞<sup>1</sup>, 李晋创<sup>1</sup>, 王涛<sup>1</sup>(<sup>1</sup> 长治市第二人民医院心血管内科, 山西 长治 046000; <sup>2</sup> 北京大学首钢医院心血管内科, 北京 100041)

【关键词】 血小板减少症; 替罗非班; 经皮冠状动脉介入治疗

【中图分类号】 R558

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.09.162

替罗非班是一种可逆性糖蛋白 II b/III a (glycoprotein II b/III a, GP II b/III a) 受体拮抗剂, 具有抑制血小板聚集与抗血栓形成等作用。替罗非班半衰期短、起效快, 给药 5 min 后血小板抑制率可达 96%, 且此过程可逆, 停药 2~4 h 后, 血小板功能可恢复至基础值的 89%, 出血时间恢复正常, 安全性好, 但存在各种出血并发症及血小板减少症等不良反应。急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的标准治疗方案是应用双联抗血小板药物基础上联合抗凝药物, 对于一些高危患者还需适当加用血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂<sup>[1]</sup>, 但须在用药后定期随访血小板计数, 确保用药安全。本文报道 1 例经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗后应用替罗非班所致血小板减少患者的临床资料, 以提高临床医师, 特别是心血管内科医师, 对替罗非班致血小板减少症的认识。

## 1 临床资料

患者男性, 53 岁, 于 1 个月前劳累后出现胸痛, 位于胸骨后, 为闷痛感, 持续约 1 min, 休息后可自行缓解, 该症状反复发作, 门诊查肌钙蛋白 0.168 ng/ml; 心电图示窦性心律, 左心室高电压, ST-T 异常改变, 于 2019 年 7 月 29 日以 ACS 收住长治市第二人民医院心血管内科。

既往有高血压病史及吸烟史。入院查体: 血压 176/116 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 脉搏 87 次/min, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 心率 87 次/min, 律齐, A2>P2, 腹平软, 无压痛, 双下肢无水肿。血小板  $221 \times 10^9/L$ , 肝功能、肾功能、甲状腺功能、电解质、输血系列、尿常规、便常规、肌钙蛋白均未见明显异常, 纤维蛋白原 1.83 g/L, 低于正常值。诊断: (1) 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 不稳定性心绞痛; (2) 高血压 3 级, 很高危。立刻给予嚼服阿司匹林 0.3 g、氯吡格雷 0.3 g, 皮下注射低分子量肝素钙 5 000 U, 1 次/12 h, 同时口服瑞舒伐他汀 10 mg, 1 次/d, 美托洛尔 25 mg, 2 次/d, 马来酸左旋氨氯地平 2.5 g, 1 次/d, 替米沙坦 40 mg, 1 次/d 等药物。入院第 3 天临床情况得到控制, 复查血小板  $198 \times 10^9/L$ , 行冠状动脉造影术提示前降支中段弥漫性狭窄 70%~95%, 远段局限性狭窄 95%, 第 1 对角支中段管状狭窄 60%

左右, 回旋支中远段弥漫性狭窄 70%~95%, 第 1 钝缘支弥漫性狭窄 80%, 右冠状动脉主干未见明显狭窄, 后降支中段管状狭窄 95%。于前降支中段植入支架 1 枚, 术中应用普通肝素 10 000 U, 术后常规抗血小板治疗, 阿司匹林 0.1 g, 1 次/d; 氯吡格雷 75 mg, 1 次/d, 低分子量肝素钙 2 500 U, 1 次/12 h, 以  $0.05 \mu g/(kg \cdot min)$  泵入替罗非班。2019-08-02 复查血小板  $83 \times 10^9/L$ 。2019-08-03 再次复查血小板为  $80 \times 10^9/L$ , 血小板计数减少, 遂停止应用替罗非班, 继续按原剂量口服阿司匹林、氯吡格雷, 低分子量肝素钙 4 100 U, 皮下注射, 1 次/12 h。2019-08-04 血小板  $107 \times 10^9/L$ , 2019-08-05 血小板  $135 \times 10^9/L$ , 提示血小板计数逐渐恢复正常。2019-08-08 再次在局麻下于回旋支中段及前降支远段各植入 1 枚支架, 术中应用普通肝素 10 000 U, 术后给予双联抗血小板治疗, 阿司匹林 0.1 g, 1 次/d, 氯吡格雷 75 mg, 1 次/d, 同时给予低分子量肝素钙 4 100 U, 皮下注射, 1 次/12 h, 未应用替罗非班。2019-08-09 晨血小板  $255 \times 10^9/L$ , 此后多次复查血常规, 血小板计数均在正常范围。血小板计数恢复正常后, 再次行 PCI, 普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷、低分子量肝素钙用法用量与第 1 次 PCI 均相同, 唯一不同的是第 2 次未使用替罗非班, 由此推断出该病例血小板减少为替罗非班所致。出院后随访患者 4 个月, 患者病情稳定, 血小板正常。

## 2 讨论

PCI 已成为治疗冠心病的重要手段。但是 PCI 技术在解除冠状动脉狭窄同时, 球囊扩张及支架植入会挤压斑块、损伤血管内皮、激活血小板, 可能导致血栓形成, 影响预后。Kabbani 等<sup>[2]</sup>研究表明, PCI 术后并发症的发病机制中血小板活性是关键因素, 因此 PCI 围术期予强化抗血小板治疗对减少血栓事件及改善预后具有重要作用。替罗非班是一种高特异性的非肽类血小板 GP II b/III a 受体的可逆性拮抗剂, 该受体是与血小板聚集过程有关的主要血小板表面受体。盐酸替罗非班阻止纤维蛋白原与 GP II b/III a 受体结合, 因而阻断血小板的交联和聚集<sup>[3]</sup>。血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂被认为是目前最强的抗血小板聚集的药物, 替罗非班在 ACS 患者 PCI 围术期应用可使患者明显获益。

但随着 ACS 患者 PCI 联合使用血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂 (glycoprotein II b/III a inhibitor, GPI) 增多, 临床上发现此类药物常见不良反应是各种出血事件及血小板减少, 目前文献报道轻、重度及极重度血小板减少发生率分别为 2.3%、0.3% 和 0.1%~0.2%<sup>[4-6]</sup>。血小板减少则出血发生率明显增加, 患者是否发生出血事件及病情的严重程度, 除了与血小板数量功能相关外, 还与合并用药及自身出血危险因素密切相关, 应该综合考虑, 而不是单纯依赖血小板减少程度作出判断<sup>[7]</sup>。目前, 替罗非班致血小板减少的发生机制尚不明确, 可能与药物依赖抗体介导的免疫反应有关<sup>[8,9]</sup>。

本例患者入院时血小板计数正常, 入院后应用阿司匹林、氯吡格雷及低分子肝素等药物, 复查血小板计数仍然正常, PCI 术后第 1 天使用替罗非班即出现血小板计数下降, 第 2 天复查血小板计数较第 1 天下降不明显, 考虑替罗非班引起血小板减少的发生时间多在用药 2~24 h 之间, 不符合阿司匹林、氯吡格雷及肝素类药物诱发血小板减少发生的时间窗; 血小板减少后停用替罗非班, 继续应用其他抗栓药物, 血小板计数逐渐恢复正常, 血小板恢复过程中再次应用其他抗栓药物未再次出现血小板减少, 排除阿司匹林、氯吡格雷及肝素类药物导致血小板减少可能。

替罗非班导致严重出血事件及血小板减少发生率较低, 一旦发生, 临床处理较为棘手, 容易恶化 ACS 原发病预后, 为避免出现上述情况, 应注意如下问题。(1) 根据 ACS 病情评估应用替罗非班等抗栓药物的合理性 (依据指南, 但应个体化), 预估可能出现的并发症 (出血事件甚至血小板减少) 及出血风险, 如对不稳定性心绞痛患者进行快速风险分层能否减少早期实施美国心血管学会/美国心脏协会指南的不良预后出血评分<sup>[10]</sup>。(2) 无论有无出血、过敏等临床表现, 均应在使用替罗非班后的 2 h、6 h、12 h 和 24 h 时监测血小板计数<sup>[11]</sup>, 一旦发现血小板减少, 及时判断是否发生 GIT, 根据血小板减少程度、速度及有无出血事件、严重程度等缩短血小板复查间隔。(3) GIT 具有自愈性, 发生 GIT 时应综合评估病情, 慎重停用其他抗栓药物<sup>[12]</sup>, 避免恶化 ACS 原发病。做到早发现早诊断早治疗。

## 【参考文献】

[1] 郭洁, 邹晓, 司全金, 等. 抗血小板药物研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(9): 699-701. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.09.164.  
Guo J, Zou X, Si QJ, et al. Research progress on antiplatelet drugs[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(9): 699-701. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.09.164.

[2] Kabbani SS, Watkins MW, Ashikaga T, et al. Platelet reactivity characterized prospectively; a determinant of outcome 90 days after percutaneous coronary intervention [J]. Circulation, 2001, 104(2): 181-186. DOI: 10.1161/01.cir.104.2.181.

[3] Rahman N, Jafary FH. Vanishing platelets: rapid and extreme tirofiban-induced thrombocytopenia after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction[J]. Tex Heart Inst J, 2010, 37(1): 109-112.

[4] 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): 434-439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.05.020.  
Expert Consensus Group of Tirofiban for Treatment of Coronary Arteriosclerosis. Chinese expert's consensus group of Tirofiban for the treatment of coronary arteriosclerosis[J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(5): 434-439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.05.020.

[5] Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration glycoprotein inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome [J]. Am J Cardiol, 2011, 108(12): 1244-1251. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.039.

[6] Windecker S, Koth P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization; the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. Eur Heart J, 2014, 35(37): 2541-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.

[7] Huynh T, Piazza N, DiBattiste PM, et al. Analysis of bleed complications associated with glycoprotein II b/III a receptor blockade in patients with high risk acute coronary syndromes; insight from the PRISM-PLUS study[J]. Int J Cardiol, 2005, 100(2): 73-78. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.07.014.

[8] Al-Jafar H, Al-Yousef A, Al-Shatti S, et al. Drug immune thrombocytopenia with thrombosis versus heparin-induced thrombocytopenia: a critical clinical controversy[J]. Case Rep Nephrol Dial, 2015, 5(2): 152-159. DOI: 10.1159/000435806.

[9] Adamo M, Ariotti S, Costa F, et al. Phosphate- or citrate-buffered tirofiban versus unfractionated heparin and its impact on thrombocytopenia and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome: a post hoc analysis from the PRISM trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(16): 1667-1676. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.05.031.

[10] Hermanides RS, Ottervanger JP, ten Berg JM, et al. Net clinical benefit of prehospital glycoprotein II b/III a inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction and high risk of bleeding: effect of tirofiban in patients at high risk of bleeding using CRUSADE bleeding score[J]. J Invasive Cardiol, 2012, 24(3): 84-89.

[11] Dursunoglu D, Taskoylu O, Gur S, et al. Tirofiban induced acute profound thrombocytopenia after primary angioplasty [J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2013, 21(1): 74-76. DOI: 10.1177/0218492312445142.

[12] 邱景伟, 卢彪, 李静梅, 等. 替罗非班诱导血小板减少症临床分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(1): 105-109. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.01.27.  
Qiu JW, Lu B, Li JM, et al. Clinical analysis of tirofiban induced thrombocytopenia[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2019, 11(1): 105-109. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.01.27.