

急性冠脉综合征介入术后发生替罗非班诱导性血小板减少 1 例

平顶山市第一人民医院 汤慧民* 祁家祥, 平顶山 467000

关键词 急性冠脉综合征; 介入治疗; 替罗非班; 血小板减少

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200523

患者女, 50 岁, 因“间断胸闷、胸痛 1 d, 加重 6 h”入院。患者 1 d 前无诱因开始出现胸闷、胸痛, 疼痛位于剑突下, 呈针刺样疼痛, 伴有出汗、头晕, 持续半小时后症状缓解。6 h 前患者于夜间睡眠过程中再次出现上述症状, 就诊于外院, 查心电图示“急性下壁 ST 段抬高型心肌梗死”。实验室检查: 白细胞 $8.9 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.5 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 $138 g/L$, 血小板计数 $170 \times 10^9/L$, 高敏肌钙蛋白 $2.3 (0.2 \sim 0.6 pg/mL)$, 丙氨酸转氨酶 $32 U/L$, 天冬氨酸转氨酶 $39 U/L$, 血肌酐 $43 \mu mol/L$, 尿素氮 $4.1 mmol/L$ 。后转入平顶山市第一人民医院胸痛中心, 入院查体无异常。予以口服阿司匹林肠溶片 $300 mg$ 及替格瑞洛 $180 mg$ 抗血小板聚集治疗, 由急诊绿色通道送入导管室行冠状动脉造影检查, 结果显示左冠状动脉无明显异常, 右冠状动脉近段弥漫性 $60\% \sim 75\%$ 狭窄病变, 中段弥漫性 $85\% \sim 99\%$ 狭窄病变, 前向血流 TIMI II 级, 于右冠近段及中段各植入药物洗脱支架 1 枚, 术中共应用普通肝素 $7500 U$, 植入支架前静脉注射 $500 \mu g$ 替罗非班后以 $0.07 \mu g/(kg \cdot min)$ 持续静脉泵入替罗非班, 手术顺利返回病房。术后 1 h 患者右前臂桡动脉穿刺处出现皮下血肿, 予以弹力绷带加压包扎, 术后 12 h 开始出现咳嗽、咳痰, 痰中带有血丝, 左上肢监护仪袖带加压处及静脉穿刺针处出现瘀斑, 此时急查血常规提示血小板计数 $8 \times 10^9/L$, 凝血功能无异常, 立刻停用替罗非班等所有抗栓药物, 复查血常规血小板计数 $1 \times 10^9/L$, 血小板聚集功能检查: 花生四烯酸途径血小板最大聚集率 (AA-MAR) 为 $8\% (52\% \sim 84\%)$, 二磷酸腺苷途径血小板最大聚集率 (ADP-MAR) 为 $1\% (52\% \sim 84\%)$, 立刻予地塞米松、卡络磺钠、重组人血小板生长因子等药物对症治疗, 出血面积未再扩大。停用替罗非班 15 h 后血小板计数 $9 \times 10^9/L$; 停药 21 h 血小板计数 $11 \times 10^9/L$; 停药后

第 2 天血小板计数 $12 \times 10^9/L$; 第 3 天血小板计数 $31 \times 10^9/L$, AA-MAR: 19% , ADP-MAR: 12% ; 第 4 天血小板计数 $35 \times 10^9/L$, 因血小板计数稳定于 $30 \times 10^9/L$ 以上, 为预防支架内血栓, 给予替格瑞洛 $90 mg, 2 次/d$; 第五天血小板计数 $100 \times 10^9/L$, 开始加用阿司匹林肠溶片 $100 mg 1 次/d$, 无新发出血。出院后规律口服阿司匹林肠溶片及替格瑞洛片抗血小板治疗, 半月后随访右前臂血肿明显吸收, 血小板计数 $167 \times 10^9/L$, 无新发出血等并发症, 血小板及血红蛋白变化趋势, 见表 1。

表 1 患者血小板及血红蛋白变化趋势

时间	血小板 ($\times 10^9/L$)	血红蛋白 (g/L)
2018-8-12 07:12	170	138
2018-8-13 23:32	8	133
2018-8-13 08:13	1	135
2018-8-13 14:14	9	129
2018-8-13 20:10	11	131
2018-8-14 07:12	12	130
2018-8-15 07:10	31	137
2018-8-16 07:08	35	131
2018-8-17 07:13	100	132
2018-9-5 09:26	167	139

讨 论

本例患者应用抗栓药物治疗后出现极重度血小板减少, 既往无血液系统疾病, 且术前当日血小板计数正常, 考虑为药物诱导性血小板减少症。阿司匹林及替格瑞洛所致血小板减少较少见, 且该患者出院后仍继续口服阿司匹林及替格瑞洛抗血小板治疗, 故不考虑与阿司匹林、替格瑞洛有关。患者术中曾应用普通肝素及替罗非班抗栓治疗, 需要考虑肝素诱导性血小板减少症 (heparin induced thrombocytopenia, HIT)。《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识 (2017)》^[1] 指出, 按照血小板计数下降的时间顺序可分为 3 种类型: ①经典型 HIT (60%), 血小板计数明显降低发生于肝素用药后的 $5 \sim 10 d$; ②速

* 通信作者: 汤慧民, E-mail: 306030711@qq.com

发型 HIT(30%),血小板计数在接触肝素 24h 内迅速降低,此类患者多于过去 100 d 内(特别是 30 d 内)曾经使用肝素类药物,再次接触肝素类药物是诱发免疫反应;③迟发型 HIT(10%),血小板数量减少发生在停用肝素 3 周内。该患者既往未使用肝素类药物,不符合上述任何一种类型,且 4Ts 评分为 1 分,无血栓形成证据,不支持 HIT 诊断。

同时该患者术中应用糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂(GPI)替罗非班抗血小板治疗,术后短时间内出现皮下血肿、皮肤黏膜出血,术后 12 h 复查血小板重度减少,停用替罗非班 5 d 后血小板计数恢复正常,考虑为替罗非班诱导性血小板减少症(tirofiban induced thrombocytopenia, TIT)^[2]。研究报道替罗非班诱导性重度血小板减少(血小板计数 $< 50 \times 10^9$)发生率仅为 0.2% ~ 0.5%,阿昔单抗为 0.4% ~ 1.6%,依替巴肽为 0.2%^[3]。其发病机制尚未清楚,主要考虑为这些药物与血小板糖蛋白 II b/III a 受体结合后使血小板构象发生改变,暴露出新的抗原决定簇,二者结合后被肝脏或脾脏网状内皮系统识别、清除,发生 TIT^[4,5]。

本例患者出现重度 TIT,出血风险极高,立刻停用所有抗栓药物,并予地塞米松、卡络磺钠、重组人血小板生长因子等药物对症治疗,而国内外病例报道,在出现活动性出血或血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 时,立刻输注血小板安全有效^[6,7]。对于重度 TIT,输注免疫球蛋白或皮下注射血小板生长因子可使血小板计数升高,但均有增加支架内血栓的风险^[8~10]。因担心本例患者支架内血栓形成,未予以输注血小板,幸运的是仅予药物对症治疗后血小板逐步升高而未发生严重出血事件,也未发生冠状动脉缺血事件,这也符合国外研究报道由糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂所诱导的血小板减少往往具有自限性的特点^[11]。

目前普遍认为血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 为抗血小板治疗的禁忌,血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$ 且无活动性出血时应用抗血小板药物较为安全^[12],本例患者血小板计数稳定 $> 30 \times 10^9/L$ 时加用替格瑞洛抗血小板药物治疗,无新发出血事件。随着血小板计数恢复正常,加用阿司匹林抗血小板治疗,出院半月后随访病情平稳。对于发生过 TIT 的患者,其体内依然存在可导致 TIT 的抗体,故此后续需要禁用替罗非班^[13]。

急性心肌梗死介入术后发生 TIT 的抗栓治疗策略应当引起临床医师的重视,为预防 TIT 的发生,《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》^[14]指出所有患者在给药前、负荷量 6 h 后应常规监测血常规。一旦发生,需要立刻停用替罗非班等所有抗栓药物,若血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$,在应用糖皮质激素、卡络磺钠、血小板生长因子等药物治疗的基础上动态观察血小板计数是一种可选择的治疗手段。

参考文献

- 1 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志,2018,98(6):408-417.
- 2 Ibrahim T, Karak TE, Araji A, et al. Tirofiban-induced thrombocytopenia occurring with Crohn's disease [J]. Case Rep Cardiol, 2016, 2016: 4605139.
- 3 Huxtable LM, Tafreshi MJ, Rakkar AN. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(3):426-429.
- 4 Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia [J]. Transfus Med Rev, 2013, 27(3):137-145.
- 5 Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(6):911-918.
- 6 朱亚男, 曹兴阳, 刘俊, 张波, 等. 冠状动脉左主干病变介入治疗后发生替罗非班诱导性血小板减少症成功处理一例[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(4):307-308.
- 7 Dursunoglu D, Taskoylu O, Gtir S, et al. Tirofiban-induced acute profound thrombocytopenia after primary angioplasty [J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2013, 21(1):74-76.
- 8 Rke HO, Teke D. Profound thrombocytopenia related with tirofiban: will it be enough to only stop medicine [J]? Platelets, 2013, 24(4):335-337.
- 9 Velibey Y, Golcuk Y, Ekmekci A, et al. Tirofiban-induced acute profound thrombocytopenia: what is the optimal approach to treatment [J]? Platelets, 2015, 26(2):197-198.
- 10 Li Y, Xu Q, Guo X. Thromboembolic events secondary to tirofiban-induced thrombocytopenia being treated with thrombopoietin: a case report [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2):1177-1180.
- 11 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.
- 12 Morici N, Cantoni S, Savonitto S. Antiplatelet therapy for patients with stable ischemic heart disease and baseline thrombocytopenia: ask the hematologist [J]. Platelets, 2014, 25(6):455-460.
- 13 李晓辉, 蔡映云, 吕迁洲, 等. 肝素与替罗非班导致的血小板减少的鉴别[J]. 上海医药, 2015, 36(9):75-76.
- 14 替罗非班治疗冠状动脉粥样硬化性疾病专家共识组. 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.

(2018-10-29 收稿 2020-05-10 修回)