

依替巴肽致血小板减少文献病例分析

刘艳¹ 张敬玥² 王延涛¹ 季荣星¹ 张娟娟¹ 余孝东¹

¹河南省省立医院药学部, 郑州 451161; ²河南省省立医院护理部, 郑州 451161

通信作者: 刘艳, Email: lyJenny106@163.com

【摘要】 目的 分析依替巴肽致血小板减少的临床特点。 方法 检索中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science 和 Embase 数据库(截至 2020 年 5 月 31 日), 收集依替巴肽致血小板减少的病例报告类文献, 记录患者一般情况、依替巴肽应用情况、血小板减少发生情况、临床处置和转归等信息, 进行描述性统计分析。 结果 纳入分析的患者共 30 例, 男性 17 例, 女性 13 例; 年龄 34~86 岁, 平均 63 岁; 依替巴肽用药指征为经皮冠状动脉介入治疗者 20 例, 急性冠状动脉综合征者 9 例, 盆腔恶性肿瘤切除术前心脏评估者 1 例。 29 例有合并用药记录者均联用了肝素类药物, 同时联用阿司匹林者 25 例, 氯吡格雷者 22 例。 30 例患者应用依替巴肽前血小板计数(PLT)为(129~398)×10⁹/L, 用药后降至(<1~78)×10⁹/L, 轻度、重度、极重度血小板减少者分别为 1、2、27 例。应用依替巴肽至发生血小板减少的时间, 29 例为 1~24 h(≤6 h 者 21 例), 1 例为 174 h(连续用药 168 h)。30 例患者中 10 例无临床症状, 14 例有出血症状(其中 5 例合并血红蛋白减少), 1 例仅出现血红蛋白减少, 5 例出现其他症状。除 1 例患者发生血小板减少前已停药 6 h 外, 余 29 例患者均在血小板减少发生后立即停用依替巴肽; 7 例未给予其他干预, 1 例给予糖皮质激素和咖啡酸片治疗, 其余 22 例给予输注血小板、输注红细胞等治疗。除 1 例患者无血小板减少好转时间记录外, 29 例血小板减少于停药后 7 h~12 d 好转。3 例患者在停药后发现血栓形成(1 例死亡)。2 例患者再次应用依替巴肽后再次发生血小板减少, 停药并治疗后均好转, 但 1 例最终因感染性休克、多器官衰竭等死亡。 结论 依替巴肽可导致极重度血小板减少, 多发生在用药后 6 h 内, 可无出血症状。停用依替巴肽并视病情给予输注血小板等治疗, 症状多可好转。

【关键词】 依替巴肽; 血小板减少症; 药物相关副作用和不良反应;

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200209-00175

Literature analysis of thrombocytopenia induced by eptifibatide

Liu Yan¹, Zhang Jingyue², Wang Yantao¹, Ji Rongxing¹, Zhang Juanjuan¹, Yu Xiaodong¹

¹Department of Pharmacy, Henan Provincial Hospital, Zhengzhou 451161, China; ²Department of Nursing, Henan Provincial Hospital, Zhengzhou 451161, China

Corresponding author: Liu Yan, Email: lyJenny106@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical characteristics of thrombocytopenia induced by eptifibatide. **Methods** Databases such as CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Web of Science, and Embase as of May 31st, 2020 were searched and case reports on eptifibatide-induced thrombocytopenia were collected. Clinical information including patient's basic characteristics, eptifibatide application, the occurrence of thrombocytopenia, management and outcomes, etc. were collected and analyzed by descriptive statistical method. **Results** A total of 30 patients were enrolled in the study, including 17 males and 13 females, aged from 34 to 86 years with an average age of 63 years. Eptifibatide was applied because of percutaneous coronary intervention in 20 patients, acute coronary syndromes in 9 patients, and pre-operative cardiology evaluation in 1 patient. The 29 patients with combined medication records were all treated with heparins, of which 25 received aspirin and 22 received clopidogrel at the same time. The platelet count (PLT) in 30 patients was (129-398)×10⁹/L before eptifibatide treatment and decreased to (<1-78)×10⁹/L after treatment; 1, 2, and 27 cases were with mild, severe, and profound thrombocytopenia, respectively. Time from eptifibatide application to thrombocytopenia occurrence was 1-24 h in 29 patients (≤6 h in 21 patients) and 174 h in 1 patient (continuous application for 168 h). Of the 30 patients, 10 had no clinical symptoms, 14 had bleeding symptoms (5 of which were accompanied by decreased hemoglobin), 1 had only decreased hemoglobin, and

5 had other symptoms. Except 1 patient who had stopped eptifibatide 6 hours before thrombocytopenia, the other 29 patients stopped eptifibatide immediately after thrombocytopenia occurrence; 7 patients did not receive any other intervention, 1 patient was treated with glucocorticoid and caffeic acid tablets, and the other 22 patients were treated with platelet infusion and red blood cell infusion, etc. Except 1 patient with no record of time to thrombocytopenia improvement, thrombocytopenia was improved 7 hours to 12 days later in the other 29 patients. Three patients were found to have thrombosis after eptifibatide discontinuation and 1 of them died. Thrombocytopenia recurred in 2 patients after the second application of eptifibatide and was all improved after drug withdrawal and treatments but 1 patient died of septic shock and multiple organ failure finally. **Conclusions** Eptifibatide might cause severe thrombocytopenia, which usually occurred within 6 hours after application and were without bleeding symptoms sometimes. Thrombocytopenia could be improved if eptifibatide was stopped and platelet transfusion was given according to the patient's condition.

【Key words】 Eptifibatide; Thrombocytopenia; Drug-related side effects and adverse reactions; DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200209-00175

依替巴肽是一种环七肽类血小板糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a 受体拮抗剂(GP II b/III a receptor antagonist, GPI)。GPI 作用于血小板聚集的最终环节,通过阻断纤维蛋白原与 GP II b/III a 受体的结合而发挥抑制血小板聚集的作用,被认为是目前效果最强的抗血小板药物^[1]。依替巴肽于 1998 年在美国上市,用于改善急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者的临床结局^[2-5]。1999 年,McClure 等^[4]的大型随机对照研究结果显示,依替巴肽致血小板减少发生率为 6.9%(314/4 614),致极重度血小板减少[血小板计数(platelet count, PLT) $<20 \times 10^9/L$]发生率为 0.1%(5/4 614)。依替巴肽于 2014 年在中国上市,该药在本院的应用始于 2018 年 12 月。2019 年 1 月,本院心血管内科相继有 2 例患者在应用依替巴肽后出现极重度血小板减少,这引起我们的关注,并将这 2 例患者发生不良反应的详细经过整理成文予以报道^[6-7]。在准备论文的过程中,我们对国内外文献进行了检索。2001 年,Paradiso-Hardy 等^[8]首次报道 1 例 44 岁男性患者 PCI 手术前给予依替巴肽,2 h 后出现重度血小板减少(PLT 为 $29 \times 10^9/L$)。其后国外陆续有相似报道^[9-11],但国内尚无报道。为便于国内同道了解该药致血小板减少的临床特点,以加强对该不良反应的防范,我们再次检索国内外相关数据库,并将检索时间延至 2020 年 5 月 31 日,收集文献报道的相关病例进行了汇总分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“依替巴肽”和“血小板减少”以及“eptifibatide (integrilin)”和“thrombocytopenia”为关键词分

别检索中国知网、万方、维普数据库和 PubMed、Web of Science、Embase 数据库(截至 2020 年 5 月 31 日),收集依替巴肽致血小板减少的病例报告类文献。文献纳入标准:(1)作者判定血小板减少与依替巴肽相关;(2)患者基本信息、临床表现及治疗等资料相对完整;(3)文献语种限汉语和英语。排除标准:(1)非病例报告类文献;(2)重复发表或含重复病例的文献;(3)临床资料不完整的文献。

1.2 方法

由 2 位研究者独立进行文献筛选,交叉核对后选定纳入分析的文献,遇到分歧讨论解决。采用自行设计的 Excel 数据提取表记录患者以下信息:性别,年龄,依替巴肽用药指征和用药情况,GPI 暴露史,用药前后 PLT,血小板减少发生时间,血小板减少临床表现、严重程度、临床处置及转归等。对我院报道的 2 例患者,需要时通过医院信息系统调取其电子病历对临床资料予以完善。

应用 SPSS 19.0 统计软件对收集到的资料进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献收集及患者一般情况

共收集到依替巴肽致血小板减少患者 30 例,来自 27 篇病例报告类文献^[6-32],其中 2 例为我院报道的病例^[6-7],其一般情况见表 1。

30 例患者中,美国 21 例,加拿大 3 例,法国和中国各 2 例,希腊和匈牙利各 1 例;男性 17 例,女性 13 例;年龄 34~86 岁,平均 63 岁;依替巴肽用药指征为 PCI 者 20 例,ACS 者 9 例,盆腔恶性肿瘤切除术前心脏评估者 1 例;15 例为首次应用 GPI,11 例有 GPI 用药史(应用依替巴肽 10 例,阿昔单抗 1 例),4 例无相关记录。30 例患者均根据依替巴肽说明

表1 30例依替巴肽相关血小板减少患者的临床资料
 Tab 1 Clinical data of 30 patients with eptifibatid-related thrombocytopenia

例号	国家	性别	年龄(岁)	依替巴肽用药指征	依替巴肽用法用量	合并症	联用的抗凝/抗血小板药物	潜伏期(h)	血小板计数(×10 ⁹ /L) 用药前	用药后 ^a	临床表现	临床处置及转归 ^b
1 ^[6]	中国	女	64	PCI	180 μg/kg 静脉注射, 1.0 μg/(kg·min) 静脉泵入	高脂血症、糖耐量异常	普通肝素、阿司匹林	6	132	18	无	予甲泼尼龙和咖啡酸, 4 d后好转
2 ^[7]	中国	女	86	ACS	180 μg/kg 静脉注射 2次, 1.0 μg/(kg·min) 静脉泵入	老年性耳聋	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	2	129	2	血尿, 血红蛋白减少	补充血小板, 予甲泼尼龙, 4 d后好转
3 ^[8]	加拿大	男	44	PCI	180 μg/kg 静脉注射 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	系统性红斑狼疮	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	2	209	29	无	18 h后好转
4 ^[9]	美国	男	61	ACS	180 μg/kg 静脉注射, 2.0 μg/(kg·min) 静脉泵入	高血压病、糖尿病、脑血管意外	依诺肝素、阿司匹林、氯吡格雷	11	230	3	寒战, 全身疼痛	补充血小板, 7 h后好转
5 ^[10]	加拿大	男	79	PCI	164 μg/kg 静脉注射 2次, 2.4 μg/(kg·min) 静脉滴注	心房颤动、慢性肾功能不全、慢性贫血、慢性阻塞性肺疾病、膀胱癌	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	2	219	<1	两臂广泛出血点	补充血小板和红细胞, 7 d后好转
6 ^[11]	法国	男	78	PCI	180 μg/kg 静脉注射 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	高血压病、轻度肾功能受损	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	4	147	1.5	右前臂血肿	补充血小板, 4 d后好转
7 ^[12]	美国	女	61	PCI	180 μg/kg 静脉注射 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	高血压病	普通肝素	1	220	2	穿刺处血肿、低血压	补充血小板, 予氯化可的松, 5 d后好转
8 ^[13]	美国	男	55	ACS	2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	-	普通肝素	6	234	2	无	补充血小板, 3 d后好转
9 ^[10]	加拿大	女	80	PCI	169 μg/kg 静脉注射 2次, 1.9 μg/(kg·min) 静脉滴注	糖尿病、高脂血症、慢性阻塞性肺疾病、小脑卒中	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	6	173	8	右大腿穿刺处血肿、低血压、贫血、血红蛋白减少	补充红细胞, 4 d后好转
10 ^[14]	法国	男	55	ACS	180 μg/kg 静脉注射, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	-	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	3	-	12	低血压、心动过缓、发热	6 d后好转
11 ^[15]	美国	男	72	PCI	180 μg/kg 静脉注射 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	糖尿病、慢性阻塞性肺疾病	普通肝素、阿司匹林	16	189	17	右前臂轻微血肿	3 d后好转
12 ^[15]	美国	女	40	PCI	180 μg/kg 静脉注射 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	高血压病、糖尿病	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	4	308	2	右腹股沟血肿, 右腹股沟、右肘、左手腕瘀点	补充血小板, 6 d后好转
13 ^[15]	美国	女	67	PCI	180 μg/kg 静脉注射 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	高血压病、糖尿病	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	24	334	6	低血压	补充血小板, 5 d后好转
14 ^[16]	美国	女	86	PCI	-	高血压病、肥胖、骨关节炎	低分子肝素(后换用普通肝素)、阿司匹林、氯吡格雷	4	158	6	腹股沟血肿、血压降低、血红蛋白减少	补充血小板和红细胞, 3 d后好转

15 ^[17]	美国	男	72	PCI	180 μg/kg 静脉注射, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	-	普通肝素、氯吡格雷	174	正常	3	无	补充血小板和红细胞, 5 d后好转
16 ^[18]	美国	男	75	PCI	180 μg/kg 静脉注射, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	-	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	2	200	8	缺氧	补充血小板, 5 d后好转
17 ^[19]	美国	男	34	PCI	180 μg/kg 静脉注射, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	-	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	2	298	6	无	1 d后好转
18 ^[20]	美国	男	64	PCI	1.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	糖尿病、周围血管病变、高血压病	依诺肝素、阿司匹林、氯吡格雷	6	262	1	口腔、鼻和气管黏膜出血	1 d后好转
19 ^[21]	美国	女	50	ACS	180 μg/kg 静脉注射, 1.0 μg/(kg·min) 静脉泵入	1型糖尿病、慢性肾功能不全、高血压病、高脂血症、慢性尿路感染、肿瘤、深静脉血栓、肺栓塞	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	<24	392	<5	躯干瘀斑和紫癜, 下肢轻微出血	补充血小板, 2 d后好转
20 ^[22]	美国	男	67	PCI	20 mg 静脉注射	-	-	1	正常	<5	心包、消化道、气管、皮肤出血	补充血小板, 好转
21 ^[23]	美国	女	84	ACS	-	糖尿病、高血压病、溃疡性结肠炎、血脂异常	普通肝素、阿司匹林	20	255	3	散在出血点, 血红蛋白减少	补充血小板和红细胞, 予丙种球蛋白, 6 d后好转
22 ^[24]	美国	女	42	PCI	180 μg/kg 静脉注射, 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	慢性背痛	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	9	220	13	血红蛋白减少	3 d后好转
23 ^[25]	美国	男	57	PCI	180 μg/kg 静脉注射, 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	糖尿病、高血压病、植入型心律转复除颤器	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	13	276	<12	无	补充血小板, 4 d后好转
24 ^[26]	美国	女	65	心脏评估	2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	糖尿病、高血压病、关节炎	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	6	130	6	无	补充血小板, 2 d后好转
25 ^[27]	美国	男	73	PCI	17 mg 静脉注射, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	高血压病、高脂血症	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	3	238	78	低血压、低血氧、肝肾功能衰竭、弥散性血管内凝血	补充血小板和红细胞, 12 d后好转
26 ^[28]	希腊	男	44	PCI	180 μg/kg 静脉注射, 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	高脂血症	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	6	220	5	无	补充血小板, 5 d后好转
27 ^[29]	匈牙利	女	71	PCI	180 μg/kg 静脉注射, 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	高血压病	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	6	210	35	无	4 d后好转
28 ^[30]	美国	男	67	ACS	180 μg/kg 静脉注射, 2次, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	结肠切除术	普通肝素	6	220	2	无	补充血小板, 1 d后好转
29 ^[31]	美国	男	71	ACS	180 μg/kg 静脉注射, 2.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	-	普通肝素、阿司匹林	10	232	6	面部和手臂多处紫癜, 寒战, 低氧血症	补充血小板, 3 d后好转
30 ^[32]	美国	女	41	ACS	180 μg/kg 静脉注射, 1.0 μg/(kg·min) 静脉滴注	艾滋病、高血压病	普通肝素、阿司匹林、氯吡格雷	2	180	7	腹股沟活动性出血、血肿、低血压, 血红蛋白减少	补充血小板, 7 h后好转

注 PCI:经皮冠状动脉介入治疗; ACS:急性冠状动脉综合征; *:应用依替巴肽后血小板计数最低值; †:发生血小板减少后, 所有患者均停用依替巴肽; -:原始文献未提及

书选择给药方法,参考患者肾功能及血压情况对依替巴肽剂量进行了合理调整。23 例患者有合并症记录,主要合并症为高血压病、糖尿病、高脂血症等;29 例有合并用药记录,合用药物 1~15 种,合用药物包括肝素类药物(29 例)、其他抗血小板药物(阿司匹林 25 例、氯吡格雷 22 例),以及利尿、降压、降脂、降糖及抗感染药物等。见表 1。

2.2 血小板减少发生情况

30 例患者应用依替巴肽前 PLT 为 $(129\sim 398)\times 10^9/L$,用药后降至 $(<1\sim 78)\times 10^9/L$,其中 $78\times 10^9/L$ 者(轻度血小板减少)1 例, $35\times 10^9/L$ 和 $29\times 10^9/L$ 者各 1 例(重度血小板减少),余 27 例均 $<20\times 10^9/L$ (极重度血小板减少)。见表 1。

因 PCI 应用依替巴肽的 20 例患者中,19 例血小板减少发生在开始用药后 2~24 h,1 例为用药后 174 h(例 15,PCI 手术后连续应用依替巴肽 7 d,脊椎手术前停药 6 h,术中发生血小板减少),中位发生时间为开始用药后 8 h;因 ACS 应用依替巴肽的 9 例患者血小板减少发生时间为开始用药后 2~24 h,中位时间为开始用药后 6 h;因盆腔恶性肿瘤切除术前心脏评估应用依替巴肽的 1 例患者(例 24)在开始用药后 6 h 发生血小板减少。30 例患者中,29 例(96.7%)血小板减少发生在开始用药后 24 h 内,其中 21 例(70.0%)发生在开始用药后 6 h 内。27 例极重度血小板减少的患者中 26 例为急性极重度血小板减少。见表 1。

30 例患者中,10 例无临床症状,其中 2 例为重度血小板减少,8 例为极重度血小板减少;14 例有出血症状,主要表现为皮肤或黏膜下出血或血管穿刺部位血肿,出现血尿和心包出血者各 1 例,其中 5 例合并血红蛋白减少;1 例仅出现血红蛋白减少;5 例出现其他症状,包括寒战、全身疼痛 1 例,低血压、心动过缓、发热 1 例,低血压 1 例,缺氧 1 例,低血压、低血氧、肝肾功能衰竭、弥散性血管内凝血 1 例。

发生血小板减少后,5 例(例 7、10、15、18、20)患者接受了依替巴肽依赖抗体(eptifibatide-dependent antibodies)检测,结果均为阳性;联用肝素类药物的 29 例患者均排除了肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT),其中 18 例(例 3、5、7、8、10、12、14、15、16、17、19、21、23、24、25、26、28、29)经 HIT 抗体检测排除(检测结果呈阴性),9 例(例 1、2、4、6、9、11、13、22、30)经 4T's 评分排除(评分 ≤ 3 分),2 例(例 18、27)经 5-羟色胺释放试验排除(试验结果呈阴性)。

2.3 临床处置和转归

除例 15 在发生血小板减少前就已停用依替巴肽外,余 29 例患者在发生血小板减少后均立即停用依替巴肽。7 例患者未给予其他干预,血小板减少于停药后 18 h~6 d 后好转;21 例输注血小板(5 例同时输注红细胞,2 例同时给予糖皮质激素,1 例同时给予丙种球蛋白),其中 20 例有血小板减少好转时间记录,为停药后 7 h~12 d;1 例给予甲泼尼龙和咖啡酸片治疗,血小板减少于停药后 4 d 好转。29 例患者血小板减少平均好转时间为停药后 3.7 d。

停用依替巴肽后,3 例患者发现血栓形成,分别为四肢深静脉血栓形成(例 16)、急性双下肢深静脉血栓形成(例 25)和右冠状动脉急性支架内血栓形成(例 27);1 例(例 13)在血小板减少好转后 3 d 因新发右冠状动脉堵塞行球囊扩张术,术后患者在药物(多巴胺、肾上腺素和去氧肾上腺素)维持下仍低血压,术后 3 d 撤除机械治疗设备后死亡。

2 例患者(例 11、14)在血小板减少好转后再次应用依替巴肽。例 11 因再次行 PCI 而再次应用依替巴肽,1 d 后 PLT 降至 $1\times 10^9/L$,并出现右侧腹股沟血肿,立即停药,输注血小板 12 U,4 d 后血小板减少好转。例 14 因不稳定性心绞痛 4 个月再次应用依替巴肽,3 h 后 PLT 降至 $2\times 10^9/L$,并出现牙龈出血、皮肤瘀斑(四肢和腹股沟)、低血压和左侧肢体偏瘫,立即停用依替巴肽并给予补液治疗,5 d 后血小板减少好转,但因持续性低血压、败血症、弥散性血管内凝血、感染性休克及多器官衰竭死亡。

3 讨论

《血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识(2016)》^[1](GPI 中国专家共识)将血小板减少症定义为 $PLT < 100\times 10^9/L$ 或较用药前下降 50% 以上。GPI 相关血小板减少程度一般分为轻度($PLT \geq 50\times 10^9/L \sim <100\times 10^9/L$)、重度($PLT \geq 20\times 10^9/L \sim <50\times 10^9/L$)和极重度($PLT < 20\times 10^9/L$)^[33],给药后 24 h 内出现 $PLT < 20\times 10^9/L$ 则为急性极重度血小板减少^[34]。本研究 30 例患者中,27 例发生极重度血小板减少,其中 26 例为急性极重度血小板减少,提示依替巴肽可导致极重度血小板减少,临床应给予重视。

GPI 中国专家共识建议,所有患者在给予 GPI 前和给予负荷剂量后 6 h 应常规检测血常规,包括 PLT、血红蛋白和红细胞压积,此后每天复查。本文 30 例患者中,21 例血小板减少发生在应用依替巴肽 6 h 内,其中发生在用药 1、2、3、4 h 者分别为

2、6、2、3 例,提示依替巴肽所致血小板减少潜伏期短,有条件者可将首次血小板检测时间提前至给予负荷剂量后 1 h,且给药后 6 h 内至少每 2 小时检测 1 次。本文例 15 血小板减少发生于首次用药后 174 h,属于迟发性血小板减少,提示对长期用药者也应警惕血小板减少的发生。

依替巴肽主要不良反应为出血和血小板减少^[1],还可出现血压降低、发热、头痛、过敏反应等。本文 30 例依替巴肽所致血小板减少患者中,14 例有出血症状,6 例出现血红蛋白减少,10 例无临床症状。这提示依替巴肽所致重度、极重度血小板减少也可不伴随出血等临床表现,不能仅通过患者是否发生出血判断是否出现血小板减少,应严格按照 GPI 中国专家共识的推荐意见,严密监测 PLT。

临床使用依替巴肽时常会联用肝素类药物,后者可导致 HIT,因此需要进行依替巴肽相关血小板减少与 HIT 的鉴别诊断。《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017 版)》^[35]指出,目前国际上对于 HIT 的主流诊断思路是,在 4T's 评分和血小板数量动态监测基础上,联合 HIT 抗体检测和/或血小板功能试验进行排除诊断和确诊。4T's 评分诊断 HIT 的敏感性较高,具有较高的阴性预测值,评分 ≤ 3 分提示发生 HIT 的临床可能性很低,可以排除 HIT,不需进一步行 HIT 抗体检测;对评分 ≥ 4 分者,推荐检测 HIT 抗体,HIT 抗体检测呈阴性可排除 HIT。本文 30 例患者中 29 例联用了肝素类药物,其中 18 例 HIT 抗体检测呈阴性,9 例 4T's 评分 ≤ 3 分,2 例 5-羟色胺释放试验呈阴性,均排除了 HIT。

依替巴肽导致血小板减少的机制目前尚不明确。有学者认为免疫介导的血小板生成减少和过度破坏可能是 GPI 致血小板减少的原因^[36-37]。GPI 可诱导血小板表面糖蛋白受体发生结构改变,暴露出结合位点,与血液中的血小板表面糖蛋白抗体结合,从而导致血小板被网状内皮系统清除,引起血小板减少。本文 30 例患者有 5 例(例 7、10、15、18、20)在发生血小板减少后接受了依替巴肽依赖抗体检测,结果均为阳性。文献作者认为依替巴肽依赖抗体介导了巨核细胞损伤,使血小板生成减少,进而导致血小板减少^[22]。

GPI 相关血小板减少的常规干预措施是停用可疑药物并密切监测 PLT,PLT $<10 \times 10^9/L$ 或发生严重出血时可输注血小板^[1]。还可以考虑输注免疫球蛋白^[23]或应用糖皮质激素^[12]。一般停药后平均 2.1 d PLT 可恢复^[1]。本文 30 例患者血小板减少发

生后均停用依替巴肽,7 例未给予其他治疗,21 例给予输注血小板治疗(其中 3 例在输注血小板的同时还接受了免疫球蛋白或糖皮质激素等基于免疫机制的对症治疗,5 例同时输注红细胞),1 例给予糖皮质激素和咖啡酸治疗,1 例仅输注红细胞。除外 1 例无血小板减少好转时间记录者,29 例患者血小板减少在停用依替巴肽后 7 h~12 d 好转,平均好转时间为 3.7 d,这可能与纳入的病例中极重度血小板减少者占比较高有关,提示对发生严重血小板减少者应及早给予适当临床干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘晓丽,彭萍安,程宇婧. 血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识(2016)[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(12): 923-932. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2016.12.001.
Liu XL, Peng PA, Cheng YJ. Consensus of Chinese experts on platelet glycoprotein II b/III a receptor antagonists in the treatment of coronary atherosclerosis heart disease (version 2016) [J]. J Cardiovasc Pulm Dis 2016, 35(12): 923-932. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2016.12.001.
- [2] Tcheng JEMD. Impact of eptifibatide on early ischemic events in acute ischemic coronary syndromes: a review of the IMPACT II trial [J]. Am J Cardiol, 1997, 80(4 Suppl 1): 21-28. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00573-0.
- [3] The ESPRIT investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2000, 356(9247): 2037-2044. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03400-0.
- [4] McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non ST-elevation acute coronary syndrome: the platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience[J]. Circulation, 1999, 99(22): 2892-2900. DOI: 10.1161/01.cir.99.22.2892.
- [5] ADVANCE MI investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the prematurely terminated ADDRESSING the value of facilitated Angioplasty after combination therapy or eptifibatide monotherapy in acute myocardial infarction (ADVANCE MI) trial [J]. Am Heart J, 2005, 150(1): 116-122. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.04.005.
- [6] 刘艳,张娟娟,季荣星. 临床药师参与 1 例依替巴肽注射液致极重度血小板减少症患者的药学监护[J]. 中南药学, 2020, 18(1): 134-137.
Liu Y, Zhang JJ, Ji RX. Pharmaceutical care for a patient with severe thrombocytopenia induced by eptifibatide injection [J]. Central South Pharmacy, 2020, 18(1): 134-137.
- [7] 刘艳. 依替巴肽注射液致极重度血小板减少[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(10): 1175-1176.
Liu Y. Profound thrombocytopenia induced by eptifibatide injection [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(10): 1175-1176.
- [8] Paradiso-Hardy FL, Madan M, Radhakrishnan S, et al. Severe thrombocytopenia possibly related to readministration of eptifibatide [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2001, 54(1): 63-67. DOI: 10.1002/ccd.1239.

- [9] Yoder M, Edwards RF. Reversible thrombocytopenia associated with eptifibatide [J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36(4): 628-630. DOI: 10.1345/aph.1A218.
- [10] Nagge J, Jackevicius C, Dzavik V, et al. Acute profound thrombocytopenia associated with eptifibatide therapy [J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(3): 374-379. DOI: 10.1592/phco.23.3.374.32107.
- [11] Salengro E, Mulvihill NT, Farah B. Acute profound thrombocytopenia after use of eptifibatide for coronary stenting[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 58(1): 73-75. DOI: 10.1002/ccd.10390.
- [12] Rezkalla SH, Hayes JJ, Curtis BR, et al. Eptifibatide-induced acute profound thrombocytopenia presenting as refractory hypotension [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 58(1): 76-79. DOI: 10.1002/ccd.10392.
- [13] Tanaka KA, Vega JD, Kelly AB, et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and coronary bypass operation [J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(2): 392-394. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00056.x.
- [14] Morel O, Jesel L, Chauvin M, et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and circulating procoagulant platelet-derived microparticles in a patient with acute coronary syndrome [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 1(12): 2685-2687. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2003.0543f.x.
- [15] Coons JC, Barcelona RA, Freedy T, et al. Eptifibatide-associated acute, profound thrombocytopenia [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(2): 368-372. DOI: 10.1345/aph.1E244.
- [16] Cheema AA, Teklinski AH, Maria V, et al. Recurrent acute profound thrombocytopenia related to readministration of eptifibatide [J]. *J Interv Cardiol*, 2006, 19(1): 99-103. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2006.00112.x.
- [17] Onitilo AA. Delayed profound thrombocytopenia associated with eptifibatide [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(12): 984. DOI: 10.1002/ajh.20609.
- [18] Epelman S, Nair D, Downey R, et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 22(2): 151-154. DOI: 10.1007/s11239-006-8785-1.
- [19] Refaat M, Smith AJ, Edmundowicz D. Eptifibatide-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 25(2): 204-206. DOI: 10.1007/s11239-007-0166-x.
- [20] Attaya S, Kanthi Y, Aster R, et al. Acute profound thrombocytopenia with second exposure to eptifibatide associated with a strong antibody reaction [J]. *Platelets*, 2009, 20(1): 64-67. DOI: 10.1080/09537100802592676.
- [21] Russell KN, Schnabel JG, Rochetto RP, et al. Acute profound thrombocytopenia associated with readministration of eptifibatide: case report and review of the literature [J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(7): 867-874. DOI: 10.1592/phco.29.7.867.
- [22] Greinacher A, Fuerll B, Zinke H, et al. Megakaryocyte impairment by eptifibatide-induced antibodies causes prolonged thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2009, 114(6): 1250-1253. DOI: 10.1182/blood-2009-02-203034.
- [23] Tahir M, Banday A, Karim S, et al. Acute profound thrombocytopenia following eptifibatide administration [J]. *South Med J*, 2010, 103(6): 596-597. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181de0cca.
- [24] Norgard NB, Badgley BT. Profound thrombocytopenia after primary exposure to eptifibatide [J]. *Drug Healthc Patient Saf*, 2010, 2(9): 163-167. DOI: 10.2147/DHPS.S13239.
- [25] Yang EH, Perez E, Zhifiroff KA, et al. Left main stent thrombosis complicated by eptifibatide-induced acute thrombocytopenia [J]. *Tex Heart Inst J*, 2011, 38(2): 174-178.
- [26] Squires KC, Guntupalli SR, Thaker PH. Eptifibatide induced profound thrombocytopenia in a patient with pelvic malignancy: a case report [J]. *Gynecol Oncol Case Rep*, 2012, 2(3): 75-77. DOI: 10.1016/j.gynor.2012.03.002.
- [27] Tempelhof MW, Benzuly KH, Fintel D, et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia: with thrombosis and disseminated intravascular coagulation immediately after left main coronary artery percutaneous coronary angioplasty [J]. *Tex Heart Inst J*, 2012, 39(1): 86-91.
- [28] Graidis C, Golias C, Dimitriadis D, et al. Eptifibatide-induced acute profound thrombocytopenia: a case report [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7(2): 107. DOI: 10.1186/1756-0500-7-107.
- [29] Dézsi DA, Bokori G, Faluközy J, et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia leading to acute stent thrombosis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 41(3): 522-524. DOI: 10.1007/s11239-015-1270-y.
- [30] Boettcher BT, Olund TJ, Pagel PS. Acute severe thrombocytopenia occurring after administration of eptifibatide postpones emergent coronary artery surgery [J]. *Anesth Pain Med*, 2016, 6(6): e37575. DOI: 10.5812/aapm.37575.
- [31] Pothineni NV, Watts TE, Ding Z, et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia--when inhibitor turns killer [J]. *Am J Ther*, 2016, 23(1): e298-e299. DOI: 10.1097/01.mjt.0000438283.01797.1a.
- [32] Bhatia N, Sawyer RD, Ikram S. Eptifibatide-induced profound thrombocytopenia after percutaneous intervention for acute coronary syndrome: a challenging clinical scenario[J]. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2017, 13(4): 248-252. DOI: 10.14797/mdej-13-4-248.
- [33] Said SM, Hahn J, Schleyer E, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: diagnosis and treatment [J]. *Clin Res Cardiol*, 2007, 96(2): 61-69. DOI: 10.1007/s00392-006-0459-7.
- [34] Hongo RH, Brent BN. Association of eptifibatide and acute profound thrombocytopenia [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(4): 428-431. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01695-2.
- [35] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.003. Thrombus Prevention Committee of Chinese College of Cardiovascular Physicians, Editorial Committee of Chinese Medical Journal. Chinese general practice experts consensus on the heparin induced thrombocytopenia [J]. *Chin Med J*, 2018, 98(6): 408-417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.003.
- [36] Bednar B, Cook JJ, Holahan MA, et al. Fibrinogen receptor antagonist-induced thrombocytopenia in chimpanzee and rhesus monkey associated with preexisting drug-dependent antibodies to platelet glycoprotein IIb/IIIa [J]. *Blood*, 1999, 94(2): 587-599.
- [37] Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, et al. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatide is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa [J]. *Blood*, 2002, 100(6): 2071-2076.

(收稿日期: 2021-02-09)

(本文编辑: 康彦红)