

• 临床研究 •

阿加曲班防治肝素致血小板减少症诱发的血栓综合征 4 例临床观察

孟 燕, 田红燕*, 马 强, 张军波, 张 瑞

西安交通大学医学院 第一附属医院 周围血管科, 陕西 西安 710061

摘 要: **目的** 观察阿加曲班对 4 例肝素致血小板减少症的抗凝疗效。**方法** 对临床确诊并以肝素进行抗凝治疗的 202 例静脉血栓栓塞症患者进行临床分析, 定期监测血常规及凝血指标, 以确定是否发生血小板减少症的不良反应。对其中 4 例肝素致血小板减少症患者, 停用肝素, 给以阿加曲班治疗, 20 mg/d, 治疗 3~7 d。**结果** 4 例肝素致血小板减少症患者换用阿加曲班后, 血小板水平恢复至入院时水平, 没有发生血栓综合征, 同时患者下肢肿痛症状缓解速度快、疗效好。**结论** 阿加曲班可替代肝素, 有效预防肝素致血小板减少症继发的血栓综合征。

关键词: 阿加曲班; 肝素不良反应; 血小板减少; 血栓栓塞

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)06-0499-03

Clinical observation of Argatroban on thrombotic syndrome in 4 cases with heparin-induced thrombocytopenia

MENG Yan, TIAN Hong-yan, MA Qiang, ZHANG Jun-bo, ZHANG Rui

Department of Peripheral Vascular Diseases, First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: **Objective** To observe the anticoagulation of Argatroban on 4 cases with heparin-induced thrombocytopenia (HIT). **Methods** A positive diagnosis for venous thromboembolism and anticoagulation contraindications in 202 cases was enrolled. All of them were treated with low molecular weight heparin (LMWH) and/or unfractionated heparin (UFH). The peripheral blood cells and coagulation indexes were examined regularly to determine if the adverse reaction of thrombocytopenia occurred. Four cases of heparin-induced thrombocytopenia stopped using heparin, while was treated with Argatroban (20 mg/d) instead for 3-7 d. **Results** The platelet recovered to the basic level after withdrawing heparin and initiating Argatroban, the thrombotic syndrome did not appear and the lower limb swelling in clinical symptoms could be relieved immediately. **Conclusion** Argatroban could effectively replace heparin to prevent the secondary thrombosis with HIT.

Key words: Argatroban; heparin adverse reaction; thrombocytopenia; thromboembolism

肝素诱导的血小板减少症是在使用肝素进行抗凝治疗过程中出现的不良反应^[1-2], 临床上可分为 2 类: 一种不是免疫性反应, 症状较轻; 另一种是由免疫介导产生抗体, 若发现不及时可能会导致危及生命的血栓综合征。阿加曲班是一种可直接和选择性抑制凝血酶活性的新型抗凝药物^[3-4], 已被美国食品与药品管理局 (FDA) 批准用于治疗血小板减少症^[5-6]。笔者对使用肝素治疗静脉血栓栓塞症而出现血小板减少症的患者给以阿加曲班治疗, 观察和评

价阿加曲班治疗肝素致血小板减少症的抗凝疗效。

1 资料与药品

1.1 临床资料

病例来源于西安交通大学医学院第一附属医院周围血管科 2006 年 5 月—2008 年 5 月经行性静脉造影或下肢静脉超声确诊的静脉血栓栓塞症患者 202 例, 其中男 79 例, 女 123 例, 年龄 14~86 岁, 平均 53.5 岁, 单纯下肢深静脉血栓形成患者 183 例 (下肢深静脉血栓形成单肢病变 154 例, 双肢病

收稿日期: 2011-06-12

作者简介: 孟 燕 (1981—), 女, 甘肃张掖人, 硕士研究生, 住院医师。

*通讯作者 田红燕 E-mail: tianhyy@mail.xjtu.edu.cn

变 29 例), 并发股青肿 10 例, 下肢深静脉血栓形成合并肺栓塞 19 例。202 例患者中有 4 例发生了肝素诱导的血小板减少症, 本文对这 4 例患者进行临床治疗及观察。

1.2 肝素致血小板减少症诊断标准

血小板减少症确诊标准: (1) 使用肝素前血小板计数正常; (2) 使用肝素后血小板数目从基线水平降低 50%; (3) 在血小板数目减少的 24 h 内有 2 次血小板计数证实; (4) 排除其他原因导致的血小板减少; (5) 停用肝素后血小板数目回升至原水平; (6) 可并发血栓栓塞性疾病。在该项临床观察中同时具备 (1) ~ (5) 项者即诊断为血小板减少症^[4], 具备 (1) ~ (6) 项者诊断为血栓综合征^[7]。

1.3 药品

肝素钠注射液, 常州千红生化制药股份有限公司生产, 规格 2 mL, 12 500 U; 那曲肝素 (低分子肝素钙注射液), 商品名为速碧林, 葛兰素史克 (天津) 公司生产, 规格 0.4 mL, 4 100 U; 依诺肝素 (低分子肝素钠注射液), 商品名为克赛, 法国安万特医药有限公司生产, 规格 0.4 mL, 4 000 U; 达肝素钠注射液, 商品名为法安明, 法玛西亚普强药厂生产, 规格 0.2 mL, 5 000 U; 阿加曲班, 商品名为诺保思泰 (Novstan[®]), 日本三菱制药株式会社生产, 每支 20 mL, 含阿加曲班 10 mg。

2 肝素致血小板减少症与治疗方法

2.1 肝素致血小板减少症

确诊为静脉血栓栓塞症的患者, 在没有抗凝禁忌的情况下, 均按 ACCP7 (the seventh American College of Chest Physicians conference) 抗栓指南推荐, 以普通肝素和 (或) 低分子肝素进行抗凝治疗, 病变较严重的, 如股青肿或股白肿患者可同时应用尿激酶溶栓治疗 3~4 d, 联合使用溶栓治疗期间, 为避免严重出血, 暂停口服华法林; 其余患者均在肝素抗凝治疗同时口服华法林, 待国际标准化比值 (INR) 达到 2.0~2.5 后, 华法林与肝素再重叠使用 2 d, 继之停用肝素^[8-9]。应用肝素期间定期监测血常规和凝血 4 项, 包括凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)。普通肝素均为留置导管给药, 3 000 U/500 mL (生理盐水), 7~8 滴/min, 低分子肝素用量为 4 000~5 100 U, 每日 sc 给药 1~2 次。

4 例发生血小板减少症的患者, 男 1 例, 女 3 例, 年龄 28~67 岁, 平均年龄 43 岁。既往有系统

性红斑狼疮并抗磷脂抗体综合征 1 例, 格林巴利综合征 1 例, 单纯深静脉血栓 1 例, 单纯深静脉血栓并发股青肿 1 例, 合并肺栓塞 2 例。1 例合并肺栓塞的患者行普通肝素介入治疗, 同时 sc 低分子肝素, 其余 3 例患者均按常规 sc 低分子肝素 (使用那曲肝素、依诺肝素和达肝素各 1 例) 治疗。所有患者均按 ACCP7 抗栓指南推荐的治疗深静脉血栓的剂量给药。2 例在肝素使用第 6 天、另 2 例在第 7 天出现血小板计数明显下降, 其中最大降低为 82.2%, 即血小板计数由入院时的 $1.01 \times 10^{11}/L$ 降至 $1.8 \times 10^{10}/L$ 。

2.2 治疗方法与结果

4 例患者发生血小板减少症后立即停用肝素, 为避免发生严重的血栓综合征, 选择阿加曲班继续抗凝治疗, 20 mg/d, 以 2~2.5 $\mu g/(kg \cdot min)$ 速率静脉滴注; 或行导管给药, 给药速率 1~1.5 mg/h。患者均同时口服华法林, 使 INR 达到 2.0~2.5, 在此期间监测凝血 4 项指标, APTT 控制在基础值的 1.5~2.0 倍, 并常规监测血小板计数、肝功能的变化。结果显示, 换用阿加曲班继续抗凝治疗的过程中, 患者血小板计数与停药前相比有明显差异, 2 例停药后第 3 天出现血小板计数回升, 1 例在第 4 天出现回升, 1 例在第 7 天出现回升; 同时, 患者下肢肿痛症状明显缓解, 没有发生血栓综合征。

3 讨论

肝素致血小板减少症在临床上可分为 2 类: 一种发生机制不明确, 一般认为不是免疫性反应, 在肝素使用者中的发生率 10%~20%, 表现为早期 (4 d 以内) 血小板计数轻度下降 (罕见小于 $1.0 \times 10^{11}/L$), 不停用肝素也可在 3 d 内恢复; 另一种是由免疫介导产生肝素-血小板因子 4 复合物 (H-PF4) 抗体 (IgG 抗体) 引起的血小板减少, 临床常见, 主要并发症为血栓形成, 发生率为 3%~5%, 一般可在使用肝素后 4~14 d 发病, 血小板计数明显下降 50% 以上^[10-11]。

阿加曲班对游离凝血酶与血凝块结合的凝血酶有相同的抑制活性^[3-4], 可直接与凝血酶的催化活性位点相结合, 灭活凝血酶, 以达到预防和治疗血栓综合征的目的^[7]。阿加曲班以出血发生率低、半衰期短、易调节剂量、易排泄, 以及不受年龄、性别、肾功能影响等特点, 在美国、日本等国家广泛应用。由于该药相对分子质量小, 所以能进入血栓内部, 直接灭活已经与纤维蛋白结合的凝血酶^[4]。对出血

性患者、脑栓塞或有可能患脑栓塞症的患者、伴有高度意识障碍的严重脑梗死患者以及对阿加曲班过敏的患者相对禁用,哺乳期妇女、孕妇或有可能已怀孕的妇女禁用。在使用期间应严格检查凝血功能,对于用药前肝功能异常者,应建议定期监测肝功能,一旦发现明显异常,应停药。

在本临床资料的4例肝素致血小板减少症病例中,3例患者单独使用低分子肝素,1例联合使用普通肝素和低分子肝素。虽然低分子肝素所致的血小板减少症较普通肝素发生率低,但由于二种肝素在体内有交叉反应,因此当血小板减少症发生时应考虑换用替代抗凝剂。4例患者在停用肝素后,血小板的计数可在较短时间内上升或恢复至正常水平,选择阿加曲班继续抗凝治疗的过程中,血小板计数无降低,下肢肿痛症状缓解速度快、疗效好、没有发生血栓综合征。因此,一旦发生肝素诱导的血小板减少症,应立即停用肝素,为了治疗肝素致血小板减少症诱发的血栓综合征,必须换用其他抗凝药物。直接凝血酶抑制剂阿加曲班分子结构与肝素类药物完全不同,不会诱发血小板减少症,抗凝效果良好,临床监测简便,可用来作为肝素类药物的替代抗凝剂,同时在肝素致血小板减少症诱发的血栓综合征的预防和治疗方面也有较好的效果。

参考文献

[1] 高亚玥,王书杰,赵永强. 肝素诱导的血小板减少症

[J]. 中日友好医院学报, 2010, 24(2): 107-110.

- [2] Baroletti S A, Goldhaber S Z. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Circulation*, 2006, 114(8): 355-356.
- [3] 乔彦,吕晓川. 抗凝血药物研究进展 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2005, 3(1): 631-633.
- [4] 史旭波,胡大一. 新型抗凝药物研究进展 [J]. 临床荟萃, 2008, 23(2): 77-79.
- [5] Lewis B E, Wallis D E, Berkowitz S D, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Circulation*, 2001, 103(1): 1838-1843.
- [6] Lewis B E, Wallis D E, Leya F, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(1): 1849-1856.
- [7] 史旭波,胡大一. 警惕肝素诱导的血小板减少症 [J]. 临床荟萃, 2008, 23(8): 533-536.
- [8] Singer D E, Albers G W, Dalen J E, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy [J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 429S-456S.
- [9] Hirsh J, Guyatt G, Albers G W, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) [J]. *Chest*, 2008, 133: 110S-112S.
- [10] 熊长明,何建国,柳志红,等. 肝素诱导血小板减少症1例 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(15): 1727.
- [11] 王鸿利. 肝素与血栓形成 [J]. 临床内科杂志, 2008, 25(6): 365-367.

《药物评价研究》杂志2012年征订启事

《药物评价研究》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊,双月刊,国内外公开发刊。

办刊宗旨:报道药物评价工作实践,推动药物评价方法研究,开展药物评价标准或技术探讨,促进药物评价与研究水平的提高,为广大药物研究人员提供交流平台。

内容与栏目:针对药物及其制剂的评价规范以及药理学评价、安全性评价、药效学评价、药物代谢动力学评价、临床评价、上市药物评价等评价研究的内容,设置论坛、综述、方法学研究、试验研究(论著)、审评规范、国外信息、专题7个栏目。

读者对象:药品管理、新药研发、药物临床应用、药理学教育等相关的高等院校、科研院所、CRO组织、生产企业、药品管理与审评机构的研究人员、管理人员、临床医生和研究生等。

本刊的创办填补了药物评价领域期刊的空白,为我国广大药物研究人员提供一个交流的平台,通过交流药物评价工作的实践经验,发展和完善评价的方法学,探讨评价相关的国际标准或指南,提高我国的总体评价研究水平。

欢迎广大作者积极投稿,广大读者踊跃订阅!本刊自办发行,订阅请直接与编辑部联系!本刊热忱与中外制药企业合作,宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

《药物评价研究》编辑部

编辑部地址:天津市南开区鞍山西道308号

邮编:300193

电话:(022) 23006822

传真:(022) 23006822

电子信箱:DER@tiprpress.com

网址:www.中草药杂志社.中国;www.tiprpress.com

(在线投稿)