

文章编号: 1672-3384 (2009) -03-0059-03

氯吡格雷相关的血栓性血小板减少性紫癜

【作者】 裴振峨

北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)

【中图分类号】 R973.2; R558.2

【文献标识码】 B

血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)^[1] 为一种罕见的微血管血栓出血综合征。这是一组由于微循环中形成了血小板血栓, 血小板数量大量消耗减少而形成紫癜, 同时由于小动脉与微血管的堵塞, 导致器官缺血性功能障碍乃至梗死, 对微循环依赖性强的器官 (脑、肾等) 最易出现症状。TTP 的发生率大约在百万分之二到八, 死亡率 10% ~ 20%^[2-4], 大约 1/5 的 TTP 病例与药物相关^[5], 我国目前尚未见大系列的流行病学统计资料。

目前抗血小板药噻氯匹定已被认为与 TTP 相关, 其发生率大约为 1/ (1600 ~ 5000)^[6-9]。氯吡格雷是继噻氯匹定之后又一新型噻吩吡啶类抗血小板药物, 两种药物的化学结构极为相似, 尽管在近 20 000 人群的Ⅲ期临床试验和研究中没有发现相关 TTP 病例, 但自 1998 年在美国上市以来, 氯吡格雷相关的 TTP 陆续有所报道^[10-15]。本文通过回顾氯吡格雷与 TTP 的相关文献, 讨论氯吡格雷与 TTP 是否相关, 如何降低使用氯吡格雷发生潜在 TTP 的风险, 以期对临床安全用药有所借鉴。

氯吡格雷药理作用和药代动力学

血小板激活和聚集反应是动脉血栓形成的关键过程, 二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 是血栓形成中最重要的介导因子, 通过与蛋白受体偶联激动受体引起细胞内钙流动和血小板形态改变, 而激动受体可使腺苷酸环化酶受到抑制并激活磷酸激酶。人血小板 ADP 受体属于 P2 型, 有 P2Y12 和 P2Y1 两种亚型, 血小板中 P2Y12 > P2Y1。P2Y12 是 ADP 诱导血小板凝集反

应的主要受体, 包括 4 个细胞外半胱氨酸和硫氢基化合物 pCMBS, 后者可以阻止血小板中 ADP 诱导的对 cAMP 产物的抑制。

氯吡格雷直接抑制 P2Y12 的受体, 通过硫氢基代谢物与受体外半胱氨酸残基共价键结合, 发挥拮抗 ADP 诱导的血小板聚集作用。循证资料证实, 氯吡格雷至少与阿司匹林 (ASA) 相等, 且作用较噻氯匹定快速, 推荐剂量 75mg · d⁻¹ 时不良反应 (骨髓抑制) 较少。氯吡格雷主要用于同时合并外周动脉疾病 (PAD) 的患者和不能耐受 ASA 或已发生 ASA 抵抗的患者。与噻氯匹定相比, 具有强大的抗栓作用、明显的临床疗效和安全性, 2004 - 2006 年在国内抗血栓畅销药物中, 氯吡格雷排在第一位^[16]。

氯吡格雷口服主要经肝脏代谢, 2.2% ~ 2.4% 经尿液排出。血浆达峰时间 0.9 ~ 1.1h, T_{1/2} 为 7.2 ~ 7.5h, 一般连续服药 3 ~ 7d 达到稳态, 停药后抑制血小板作用可持续 5d。在 400mg · d⁻¹ 内其抑制作用与药物剂量呈依赖关系, 超过 600mg · d⁻¹ 抑制作用不再增加。

氯吡格雷相关 TTP

2.1 发生率

对于一种新药来说, 需要经过上市后持续不断地监测才能全面地评价其安全性。临床试验中观察到的噻氯匹定的轻中度不良反应发生率约为 7% (包括的皮疹、胃肠道功能紊乱和肾功能不全), 严重嗜酸性白细胞减少约为 0.7% ~ 1.2%^[17], 自 1991 年开始与噻氯匹定相关的 TTP 才有零星病例报道, 尽管噻氯匹定使用人群达到几百万人, 但与其相关的 TTP 却是在美国食品药品监督管理局 (FDA)

批准其上市7年后才被大家认识的。其发生率大约为1/(1600~5000),若不进行血浆置换治疗(TPE)约60%患者是致命性的^[7,8]。

氯吡格雷与噻氯匹啉的化学结构极为相似,仅相差 $-\text{COOCH}_3$ 基团,向FDA申请批准上市时20 000人参加的临床试验中未观察到TTP病例。Bennett等^[10]报道11例与氯吡格雷相关TTP病例后,氯吡格雷的安全性问题受到了FDA的严格审查,提出了氯吡格雷相关TTP风险的警告,并对氯吡格雷修订了说明书。

TTP自然人群年发生率约为百万分之三点七,上市后监测氯吡格雷相关TTP年发生率为百万之四或百万分之十一^[18]。美国FDA的监测数据显示氯吡格雷相关TTP的发生率可能更高,约为1/8500~26000^[13],显然氯吡格雷相关的TTP发生率高于自然人群发生率。

2.2 临床发病特点和发生机制

1966年,Amorosi和Ulmann统计了250例已报道和16例新TTP病例^[19],建立了具有临床和实验室关键特征的5个诊断标准:微血管病性溶血性贫血并伴有破碎红细胞、血小板减少、波动性神经系统症状和体征、肾功能不全及发热^[19],目前仍作为临床确诊TTP的依据。

氯吡格雷相关TTP病例42%年龄为60岁以上,65%发生在用药后2周内,60%发生严重血小板减少,45%拥有正常的肾功能。与血管性血友病因子蛋白水解酶(ADAMTS13)活性大于15%者相比,ADAMTS13活性严重缺乏者使用氯吡格雷比噻氯匹啉更容易发生TTP。在确诊TTP 3d内给予血浆置换治疗(TPE),可极大提高患者的生存率(生存率为71.2%)^[20-22]。

噻吩吡啉类药物治疗2周后发生TTP的患者,TPE可提高生存率(84%比38%, $P<0.05$);噻吩吡啉类药物治疗2周内发生TTP的患者,TPE和未采用TPE患者生存率分别为77%和78%。这说明噻吩吡啉类药物的这种毒性通过两种不同的机制产生,可用发病时间处于药物治疗满2周前

或后来表征,但具体机制不详。如果TTP发生在噻氯匹啉或氯吡格雷治疗2周后,必须立即进行TPE治疗以提高生存的可能性^[20]。

2.3 因果关系评价

明确药物与TTP的因果关系,必须符合以下6条原则:①发生TTP前具有使用怀疑药品史;②停用怀疑药品后TTP治愈或减轻;③TTP发生前怀疑药品是唯一用药;④在停用怀疑药品后,其他药品继续使用和再次使用,未再发生TTP;⑤再次使用怀疑药品再次发生TTP;⑥排除其他引发TTP因素。

目前明确氯吡格雷与TTP因果关系具有多方面的困难。首要的问题就是药物性TTP的诊断。诊断标准不是特有的,而且像血小板减少、微血管病性溶血性贫血、肾脏损害等危害在其他疾病中也多见。临床中TTP也缺乏特异性实验室诊断指标,虽然在已报道与噻氯匹啉相关的TTP患者中vWF裂解酶(von Willebrand factor-cleaving protease, vWF-CP)有明显的降低^[23],如能测定vWF-CP活性将有助于疑难TTP的诊断,并可用于监测疾病的复发,但是若将vWF-CP缺乏做为特异性诊断指标,还需要从氯吡格雷等药物性TTP的病例中寻找更多的证据。

文献报道的氯吡格雷相关TTP病例也存在其他混杂因素,如并用他汀类药物(也有文献报道可引发TTP^[24])、肾脏移植、免疫缺陷疾病等,其中包括一些具有争议性的病例,如1名患者发生TTP前有近1年的服药史,1名患者停用氯吡格雷3周后发生TTP等。

鉴于诊断TTP和确定药物相关不良事件的不准确性,所以对氯吡格雷相关TTP发生率的估计可能存在偏差,需更有力的证据来证实。但TTP病情多数凶险,病死率较高,在临床中还是应该给予警惕的。

2.4 临床应用中警惕TTP的发生

在使用氯吡格雷时,TTP的早发现是至关重要的,若使用氯吡格雷患者出现不明原因发热、

肾功能衰竭、神经精神异常、出血或紫癜,可怀疑诱发 TTP。建议在临床应用 7~14d 应进行外周血涂片红细胞形态检查,畸形和破碎红细胞数量增多是提示微血管病性溶血的有力佐证,具有较高的诊断价值。

值得提出的是有些患者不具备 TTP 的典型三联征。Chinnakotla 等^[14]报道患者的最初表现为胸痛,就像心绞痛发作。神经精神异常最具有诊断意义,不少学者认为具备微血管病性溶血性贫血、血小板减少和神经精神异常三联征就可诊断 TTP,甚至认为具备微血管病性溶血性贫血、血小板减少,在排除弥散性血管内凝血后即应考虑 TTP,并尽快给予 TPE 等治疗。

目前有关氯吡格雷与 TTP 的病例,从可查阅的文献来看,我国患者有关氯吡格雷使用和氯吡格雷发生 TTP 情况的资料比较欠缺,国内仅 1 篇类似个案病例报道^[25],因此需要进一步收集数据,特别是医务工作者,更应加强氯吡格雷用药不良事件监测,尤其像 TTP 等严重不良事件的监测。

【参考文献】

- [1] Amorosi E, Ultmann J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature-Medicine, 1966, 45: 139-159
- [2] 董梅,刘瑞春,张彤,等. 血栓性血小板减少性紫癜临床分析. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16 (4): 293-297
- [3] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med, 1991, 325: 393-397
- [4] Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data, 1968~1991. Am J Hematol, 1995, 50: 84-90
- [5] Andersohn F, Brönder E, Klimpel A, et al. Proportion of drug-related serious rare blood dyscrasias: estimates from the Berlin Case-Control Surveillance Study. Am J Hematol, 2004, 77: 316-318
- [6] Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. Ann Intern Med, 1998, 128: 541-544
- [7] Steinhubl SR, Tan WA, et al. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. JAMA, 1999, 281: 806-810
- [8] Bennett CL, Kiss JE, Weinberg PD, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. Lancet, 1998, 352: 1036-1037
- [9] Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DW, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. Arch Intern Med, 1999, 159: 2524-2528
- [10] Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med, 2000, 342: 1773-1777
- [11] Carwile JM, Laber DA, Soletero ER, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after exposure to clopidogrel [abstract]. Blood, 1999, 94 (Suppl.): 78b
- [12] Connors JM, Gopfert C, Robson S, et al. Clopidogrel-associated TTP [abstract]. Transfusion, 1999, 39 (Suppl.): S56
- [13] Bennett CL, Connors JM, Moake JL. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med, 2000, 343: 1193-1194
- [14] Chinnakotla S, Leone JP, Fidler ME, et al. Clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in a kidney/pancreas transplant recipient. Transplantation, 2000, 70: 550-552
- [15] Nara W, Ashley I, Roaner F. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel administration: case report and brief review. Am J Med Sci, 2001, 322: 170-172
- [16] 李梅梅. 氯吡啶市场新一代产品后劲十足. 中国医药报, 2007-08-09 (B03)
- [17] Brookes CIO, Sigwart U. Taming platelets in coronary stenting: ticlopidine out, clopidogrel in? Heart, 1999, 82: 651-652
- [18] Plavix Label Information. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/020839a038lbl.pdf>. (approved on 09/20/2007)
- [19] Amorosi EL, Ultmann J E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. Medicine, 1966, 45: 139-159
- [20] Bennett CL, Kim B, Zakarija A, et al. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. J Am Coll Cardiol, 2007, 50 (12): 1138-1143

(下转第 37 页)

10% 6-氨基乙酸 20 ~ 50ml, 以对抗纤维蛋白溶解剂的作用, 必要时可输入纤维蛋白原或新鲜全血。溶栓疗法结束 2 ~ 4h, 纤维蛋白溶酶作用消失后, 方可继续应用肝素抗凝治疗。

5 其他治疗

5.1 外科治疗

肺动脉血栓清除术: 早在 1961 年 Cooley 在体外循环下行肺动脉血栓摘除术就获得了成功。但直到现在, 对于其适应证和手术时机的认识仍不统一。与慢性血栓栓塞性肺动脉高压不同, 一般术中仅去除血栓, 而不剥脱内膜。主要用于危及生命或伴有休克的急性大面积 PTE; 或肺动脉主干或主要分支完全堵塞; 内科治疗失败或有溶栓禁忌证不宜内科治疗者。

5.2 介入治疗

经皮导管血栓切除术、导管碎栓术及导管引导下的溶栓治疗, 可以迅速恢复肺血流, 改善血流动力学状态, 具有简便、易行、比手术安全、创伤小等优势。介入治疗的适应证包括: 急性大面积 PTE 伴进展性低血压、严重呼吸困难、休克、晕厥、心脏骤停; 溶栓禁忌证者; 开胸禁忌证者和或伴有极易脱落的下腔静脉及下肢静脉血栓者。

5.3 腔静脉滤器 (vena caval filter, VCF)

主要适应证为虽经充分抗凝治疗仍再发静脉血栓者、下肢静脉近端反复血栓形成者和预防有绝对抗凝禁忌证者的 PTE 的发生。

此外大面积肺栓塞或近端深静脉血栓溶栓前、慢性血栓栓塞性肺动脉高压外科手术前、高危患者骨科手术前等也可考虑应用滤器, 但这种预防性的治疗方式的价值仍有待于进一步的评价, 而且此类患者更适合应用临时性滤器。

应严格掌握 VCF 的适应证和禁忌证, 目前的研究表明 VCF 并未延长首次出现静脉血栓栓塞患者的生存率, 而且虽然 VCF 可以减少肺栓塞的发生率, 但并未降低 DVT 的复发率, 因此安置滤器后应长期口服华法林, 维持 INR 在 2.0 ~ 3.0。

随访并发症和远期疗效。安置滤器后可能出现下肢静脉淤滞、阻塞以及滤器移行、脱落和静脉穿孔等并发症。

【参考文献】

- [1] 陆慰萱, 王辰主编. 肺循环病学. 北京: 人民卫生出版社, 2007
- [2] 国家十五科技攻关课题“肺栓塞规范化诊治方法的研究”课题组. 急性肺血栓栓塞症 516 例临床表现分析. 中华医学杂志, 2006, 86: 2161-2165
- [3] 陆慰萱. 肺血栓栓塞症的抗凝治疗. 中华医学杂志, 2003, 83 (9): 806-808
- [4] Amir Qaseem, Vincenza S, Patricia B, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American academy of family physician and the American college of physicians. Ann Fam Med, 2007, 5: 7-62
- [5] Vincenza S, Amir Qaseem, Patricia B, et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American academy of family physician and the American college of physicians. Ann Fam Med, 2007, 5: 74-80
- [21] Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. Stroke, 2004, 35 (2): 533-537
- [22] Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, et al. Ticlopidine and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989 ~ 2008). Kidney Int Suppl (abstract), 2009, 112: S20-S24
- [23] Tsai HM, Rice L, Sarode R, et al. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med, 2000, 132: 794-799
- [24] McCarthy LJ, Porcu P, Fausel CA, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and simvastatin. Lancet, 1998, 352: 1284-1285
- [25] 张志, 高航, 陶贵周. 氯吡格雷致血小板减少性紫癜 1 例. 中国心血管病研究杂志, 2005, 3: 240

(上接第 61 页)