

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01389

氯吡格雷相关的致死性全血细胞减少 1 例报告

Fatal pancytopenia associated with use of clopidogrel: a case report

王志清, 高华强*, 周 晔, 张 艳

无锡市第三人民医院血液科, 无锡 214000

[关键词] 氯吡格雷; 不良反应; 全血细胞减少

[中图分类号] R 551

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2010)12-01389-02

1 临床资料 患者,女,82岁,因“发热并发现‘全血细胞减少’1 d”于2010年7月29日收入我院血液科。既往有“冠心病、心律失常、高血压病”病史,2010年7月6日患者因“急性冠脉综合征”在心内科治疗,当时查血常规三系正常,出院后予“氯吡格雷、普伐他汀、单硝酸异山梨酯”口服。患者于2010年7月28日上午起出现发热,体温最高39.2℃,稍觉恶寒,无寒战,伴有腹泻、解黄稀便,无腹痛、恶心及呕吐,自述近两日觉左足疼痛明显、活动受限,无活动性出血,无头晕心悸。查体:体温39.0℃,BP 125/62 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神志清,精神软,全身皮肤及黏膜无黄染、无出血点,浅表淋巴结未及明显肿大,咽无充血,胸骨中下段无压痛,双肺呼吸音清,未及干湿啰音,心率80次/min,律不齐,腹软,右下腹有压痛,无肌紧张及反跳痛,肠鸣音7~8次/min,双下肢不肿,左下肢足底有压痛,左足背皮肤红肿、有压痛。血常规:WBC $1.7 \times 10^9/L$,HGB 88 g/L,PLT $47 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.029,淋巴细胞0.870,异常白细胞未见。入院诊断:(1)全血细胞减少,再障?(2)肠道感染;(3)左足软组织感染;(4)冠心病,心律失常,心功能Ⅱ级;(5)高血压病Ⅲ期。入院后完善相关检查,2010年7月30日查血常规:WBC $0.5 \times 10^9/L$,HGB 90 g/L,PLT $38 \times 10^9/L$,网织红细胞0.008 2;2010年7月31日查血常规:WBC $0.5 \times 10^9/L$,HGB 88 g/L,PLT $22 \times 10^9/L$,网织红细胞0.014 3。骨髓细胞学检查:骨髓有核细胞增殖极度低下,粒系增殖极度低下,嗜酸粒细胞可见,红系全片未见有核红细胞,成熟红细胞大小不一,巨系全片未见,血小板散在可见,涂片中网状细胞、浆细胞可见,结合临床,可考虑再生障碍性贫血。骨髓活检:骨髓增生极度减退,偶见红、粒系细胞,巨核系细胞未见,脂肪组织增生,不排除再生障碍性贫血。B超未见明显异常。生化检查示血钾偏低,余无明显异常。自身抗体谱、免疫球蛋白等未见异常。贫血项目测定:叶酸、维生素B12浓度在正常范围,铁蛋白877.6 ng/ml。血培养提示:粘质沙雷菌。治疗上,予“头孢吡肟、奥硝唑、美罗培南、氟康唑”等抗感染,“人粒细胞集落刺激因子”升白细胞,以及补液维持水电解质

平衡,因临床及实验室均支持“急性再障”,故入院后第2天起即予“环孢素A、十一酸睾酮”等治疗再障。患者自入院第2天起血流动力学出现不稳定,在补液、抗感染基础上予血管活性药物支持,但最后虽经积极抢救,患者仍于2010年7月3日死于感染性休克。从出现发热到死亡共计4 d时间。

2 讨论 该患者突发外周血三系减少,近期无苯、甲醛等有毒物质及放射性物质接触史,结合临床、血常规、骨髓细胞学、骨活检等检查,支持“再生障碍性贫血”的诊断,但尚不能排除“急性造血功能停滞”的可能,因“急性造血功能停滞”为自限性疾病,且多数情况下只能通过回顾性诊断来明确。

本文暂不去讨论该患者的全血细胞减少是“再生障碍性贫血”还是“急性造血功能停滞”。值得探讨的是引起全血细胞减少的原因何在。药物性因素往往是产生上述这两种疾病的一个主要病因。分析该患者发病前的服药情况,最能引起质疑的就是氯吡格雷。早在1998年氯吡格雷上市时,一项入组患者达19 185人的随机多中心双盲研究证实氯吡格雷在减少血管事件风险上优于阿司匹林,仅报道了0.39%的出血发生率及0.1%的中性粒细胞减少发生率^[1]。因此氯吡格雷作为抗血小板聚集的一线药物,广泛用于心脑血管病的防治中。但是随后逐渐出现氯吡格雷血液学不良反应的报道。既往报道较多的是氯吡格雷诱发血栓性血小板减少性紫癜(TTP)^[2]。近年来国外逐渐报道了氯吡格雷的其他血液学毒性事件,如再生障碍性贫血^[3]、全血细胞减少^[4-5]、血小板减少^[6]、中性粒细胞缺乏^[7]等。国内亦有氯吡格雷可引起白细胞减少^[8]、血小板减少^[9]的报道,罕见有氯吡格雷相关性再生障碍性贫血或全血细胞减少的报道。正因为针对氯吡格雷的血液学不良反应的报道有增多趋势,国外有学者指出现有的大规模多中心临床试验大多数只强调了氯吡格雷的出血不良事件,而低估了其他血液学毒性^[10]。虽然目前仍不甚清楚氯吡格雷是通过何种作用机制影响造血系统的,但其血液学不良反应仍需引起临床医生的重视,因为早期干预此类血液学事件对大多数患者来说是可以避免重大

[收稿日期] 2010-08-11

[接受日期] 2010-10-08

[作者简介] 王志清,硕士,住院医师, E-mail: aizhongyi2005@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: wuxianjichen@126.com

伤害的。有学者建议对刚开始服用氯吡格雷的患者,特别是前2~3个月内,要特别小心地监测以防发生血液学不良反应^[2]。我们报道的这例患者在服用氯吡格雷后的3周左右即出现了全血细胞减少并最终导致死亡,故早期血象监测对于临床安全使用氯吡格雷是值得借鉴的。

[参考文献]

- [1] Creager M A. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel *versus* aspirin in patients at risk of ischaemic events[J]. *Vasc Med*, 1998, 3: 257-260.
- [2] Balamuthusamy S, Arora R. Hematologic adverse effects of clopidogrel[J]. *Am J Ther*, 2007, 14: 106-112.
- [3] Uz O, Kardeço ğlu E, Aparci M, Yi ğiner O, İçilak Z, Ozmen N. Nonfatal aplastic anemia associated with clopidogrel[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2010, 10: 291.
- [4] Andres E, Perrin A E, Alt M, Goichot B, Schlienger J L. Febrile pancytopenia associated with clopidogrel[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 125.
- [5] Matthews K E, Hameed B, Jawed S. Acute severe pancytopenia associated with clopidogrel[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2009, 70: 52.
- [6] Su C H, Tsai C F, Ueng K C, Shiao P G, Lin C S, Chen K S, et al. Clopidogrel-associated severe isolated thrombocytopenia—a case report[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2004, 20: 182-186.
- [7] Schäfer A, Eigenthaler M, Bauersachs J. Severe neutropenia under clopidogrel treatment three weeks after coronary stenting[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97: 317-318.
- [8] 金颖, 张亚芳. 氯吡格雷引起白细胞减少3例[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8: 448-449.
- [9] 王颖婷, 陈少萍, 郑兴. 氯吡格雷致粒细胞和血小板减少一例报告[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28: 858.
- Wang Y T, Chen S P, Zhen X. Clopidogrel-associated severe granulocytopenia and thrombocytopenia: a case report[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2007, 28: 858.
- [10] Almshergqi Z A, McLachlan C S, Sharef S M. Non-bleeding side effects of clopidogrel: have large multi-center clinical trials underestimated their incidence[J]? *Int J Cardiol*, 2007, 117: 415-417.

[本文编辑] 孙岩