氯吡格雷致中性粒细胞减少症的文献病例分析Δ

窦镜申[1*],张　蕾[2],夏　凡[3],朱建国[3],谢　诚[3#](1.苏州大学附属第一医院心血管内科,江苏 苏州　215000;2.安阳市人民医院药学部,河南 安阳　455099;3.苏州大学附属第一医院药学部,江苏 苏州　215000)

中图分类号　R975+.2　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2023)10-1251-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.020

摘　要　目的:探讨氯吡格雷致中性粒细胞减少症的发生情况和特点,为临床安全用药提供参考。方法:检索建库至2023年3月收录于PubMed、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库的有关氯吡格雷致中性粒细胞减少症的病例报道文献,对患者信息、药物使用情况、中性粒细胞计数、并发症、临床处置及转归等进行统计和分析。结果:共纳入27篇文献,合计29例患者,包括男性患者18例(占62.1%),女性患者11例(占37.9%);年龄33~90岁,平均年龄(68.1±13.7)岁,其中≥60岁的患者有23例(占79.3%)。有19例患者(占65.5%)在用药后30 d内发生中性粒细胞减少症;17例患者(占58.6%)表现为严重粒细胞缺乏;15例患者(占51.7%)伴有发热。经停药、给予粒细胞集落刺激因子和广谱抗菌药物等治疗后,26例患者(占89.7%)预后良好,3例患者(占10.3%)最终死亡。结论:氯吡格雷致中性粒细胞减少症多发生于用药后30 d内,且以严重粒细胞缺乏居多。临床在应用氯吡格雷初期,应加强监测血常规,一旦发现中性粒细胞减少应及时停药,必要时可予以粒细胞集落刺激因子和抗感染等治疗。

关键词　氯吡格雷;中性粒细胞减少症;药品不良反应;文献病例分析

Literature Case Analysis of Neutropenia Induced by Clopidogrel Δ

DOU Jingshen[1], ZHANG Lei[2], XIA Fan[3], ZHU Jianguo[3], XIE Cheng[3](1. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China; 2. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Anyang, Henan Anyang 455099, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To explore the occurrence and characteristics of neutropenia induced by clopidogrel, so as to provide reference for clinical safe drug use. METHODS: PubMed, Embase, CNKI, Wanfang Data and VIP database were retrieved to collect the literature of neutropenia induced by clopidogrel from the establishment of the database to Mar. 2023, and statistical analysis was conducted on patients' information, drug use, neutrophil count, complications, clinical interventions and outcomes. RESULTS: A total of 29 cases from 27 articles were identified and included in the analysis. There were 18 males (62.1%) and 11 females (37.9%). The age of the patients was from 33 to 90 years old, with an average of (68.1±13.7) years. And 23 cases (79.3%) were ≥60 years old. Totally 19 cases (65.5%) developed neutropenia within 30 d after treatment, 17 cases (58.6%) suffered severe neutropenia, and 15 cases (51.7%) accompanied with fever. After drug withdrawal, administration of granulocyte colony-stimulating factor and broad-spectrum antibiotics, 26 cases (89.7%) had good prognosis and 3 cases (10.3%) died. CONCLUSIONS: Neutropenia induced by clopidogrel mostly occurs within 30 d after administration, and is characterized by severe granulocytosis. In the early stage of clinical application of clopidogrel, blood routine monitoring should be strengthened, and once neutropenia is found, the drug should be stopped in time, granulocyte colony-stimulating factor and anti-infection therapy can be given if necessary.

KEYWORDS　Clopidogrel; Neutropenia; Adverse drug reaction; Literature case analysis

氯吡格雷为腺苷二磷酸(ADP)受体抑制剂,主要用于动脉粥样硬化血栓形成的防治,与阿司匹林联合应用更是急性冠脉综合征患者双抗血小板治疗的"金标准"[1-2]。在临床研究和上市后报告中发现出血是氯吡格雷最常见的不良反应[3];主要源于对血小板功能的抑制,部分患者还可能同时伴有血小板减少[4-5];但引起中性粒细胞减少症非常罕见[6]。发生中性粒细胞减少症时易合并多种类型的感染,将对患者原发疾病的治疗和整体预后产生不利影响[7]。本研究拟系统检

Δ 基金项目:国家临床重点专科(临床药学)建设项目[卫生部部属(管)医疗机构临床学科重点项目建设专项资金](No.国卫办医函〔2018〕292号)

* 住院医师。研究方向:心血管内科。E-mail:doujingshen@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:xiecheng_1999@163.com

索氯吡格雷致中性粒细胞减少症的病例报道并分析其发生情况和特点，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

（1）纳入标准：氯吡格雷致中性粒细胞减少症的病例报道；病例描述相对完整，至少包括患者的性别、年龄和中性粒细胞计数；关联性评估结果为“可能”“很可能”或“肯定”；中文和英文文献。（2）排除标准：重复、综述及基础研究性文献；无法获取原文。

1.2 文献检索策略

以“clopidogrel”“neutropenia”“neutrocytopenia”“leukopenia”和“leukocytopenia”为检索词，检索 PubMed、Embase 数据库，以“氯吡格雷”“白细胞”和“中性粒细胞”为检索词，检索中国知网、万方数据库和维普数据库。检索时限均为建库至 2023 年 3 月。

1.3 方法

详细阅读纳入的病例报道，提取作者姓名和发表年限，患者性别、年龄和原患疾病、氯吡格雷的用法与用量、联合用药、中性粒细胞计数、并发症、临床处置和转归等信息，并利用 Excel 2020 软件进行统计分析；同时采用 Naranjo 评分量表[8]对其关联性进行评估，其中≥9 分为“肯定”，5～8 分为“很可能”，1～4 分为“可能”。根据《中性粒细胞减少症诊治中国专家共识》[7]，对氯吡格雷所致中性粒细胞减少症进行分型，例如，中性粒细胞计数<0.5×10^9/L 为重度粒细胞减少，即为中性粒细胞缺乏症；中性粒细胞计数<0.2×10^9/L 为严重粒细胞缺乏。

2 结果

2.1 文献筛选结果

检索后共获得文献 1 147 篇，通过去重、阅读题目、阅读摘要和全文，最终筛选出 27 篇文献[9-35]，包括英文文献 16 篇[9-12,14-15,19,21-22,26-28,31-33,35]，中文文献 11 篇[13,16-18,20,23-25,29-30,34]。文献筛选流程见图 1。

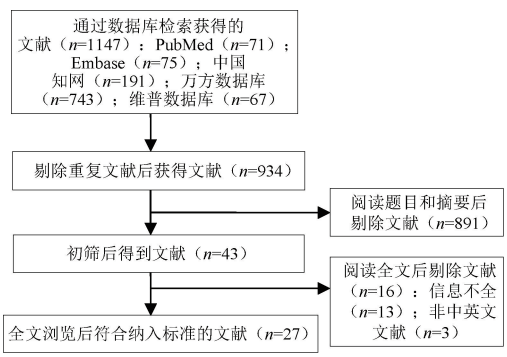

图 1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 患者的基本特征

共纳入 29 例氯吡格雷致中性粒细胞减少症患者，其中男性患者 18 例（占 62.1%），女性患者 11 例（37.9%）；年龄 33～90 岁，平均（68.1±13.7）岁，其中≥60 岁的患者 23 例（占 79.3%），见表 1。用药指征主要为冠心病，有 24 例（占 82.8%）；合并疾病排序居前 3 位的为高血压、糖尿病和慢性肾病，分别有 12 例（占 41.4%）、10 例（占 34.5%）和 6 例（占 20.7%）。

表 1 不同年龄段氯吡格雷致中性粒细胞减少症患者的性别分布

Tab 1 Gender distribution of patients with neutropenia induced by clopidogrel in different age groups

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
31～40	1	1	2	6.9
>40～50	0	0	0	0
>50～60	4	0	4	13.8
>60～70	6	4	10	34.5
>70～80	2	4	6	20.7
>80～90	5	2	7	24.1
合计	18	11	29	100.0

2.3 药物使用情况

29 例氯吡格雷致中性粒细胞减少症病例中，有 23 例提及氯吡格雷的用法与用量，均为 75 mg，1 日 1 次；26 例提及联合用药，使用例数排序居前 3 位的药物为阿司匹林、阿托伐他汀和美托洛尔，分别有 24 例（占 82.8%）、9 例（占 31.0%）和 7 例（占 24.1%）。

2.4 中性粒细胞减少症的发生情况及并发症

29 例氯吡格雷致中性粒细胞减少症病例均报告了用药后发生中性粒细胞减少症的时间，为用药后 2～445 d，其中有 19 例（占 65.5%）发生于用药后 30 d 内，见表 2。氯吡格雷所致中性粒细胞减少症以粒细胞缺乏为主，尤其是严重粒细胞缺乏的患者有 17 例（占 58.6%），见表 3。伴发的临床症状以发热为主，共 15 例（占 51.7%）；其他还表现为乏力、呼吸困难、咳嗽、咽痛、出血、皮疹、食欲减退和腹部不适等。

表 2 氯吡格雷致中性粒细胞减少症的发生时间发布

Tab 2 Distribution of occurrence time of neutropenia induced by clopidogrel

发生时间（用药后）/d	病例数	构成比/%
≤10	4	13.8
>10～20	5	17.2
>20～30	10	34.5
>30～40	5	17.2
>40	5	17.2
合计	29	100.0

表 3 氯吡格雷致中性粒细胞减少症的分型

Tab 3 Classification of neutropenia induced by clopidogrel

分型	中性粒细胞计数/（$\times10^9$/L）	病例数	构成比/%
轻度粒细胞减少	1.0～1.5	5	17.2
中度粒细胞减少	0.5～<1.0	5	17.2
重度粒细胞减少	0.2～<0.5	2	6.9
严重粒细胞缺乏	<0.2	17	58.6
合计		29	100.0

2.5 临床处置与转归

29 例氯吡格雷致中性粒细胞减少症病例均报告了发生中性粒细胞减少症后的处置措施，主要有停药（28 例，占 96.6%）、给予升白细胞药物（18 例，占 62.1%）和给予抗感染药物（13 例，占 44.8%）等。升白细胞药物中，使用最多的为粒细胞集落刺激因子（G-CSF），共 15 例（占 51.7%）。使用的抗感染药物主要有头孢吡肟、万古霉素、美罗培南和亚胺培南

西司他丁等。另有 10 例患者(占 34.5%)因病情需要调整为替格瑞洛(6 例,占 20.7%)、普拉格雷(2 例,占 6.9%)和西洛他唑(2 例,占 6.9%)。经过上述处理,26 例患者(占 89.7%)的中性粒细胞计数恢复正常,整体预后良好,其中 23 例报告了中性粒细胞计数恢复时间,为 3~90 d;另有 3 例患者(占 10.3%)最终死亡,分别死于败血症、急性呼吸衰竭和心源性休克。

2.6 关联性评价

经 Naranjo 评分量表评估,29 例氯吡格雷致中性粒细胞减少症病例中,"肯定"的有 3 例(10.3%),"很可能"的有 20 例(69.0%),"可能"的有 6 例(20.7%)。

3 讨论

中性粒细胞减少症是外周血中性粒细胞绝对计数< 1.5×10^9/L 的一组综合征[36]。目前发现,药物是其最常见的原因之一,主要涉及抗肿瘤药物、非甾体抗炎药和抗菌药物等[7]。文献报道,氯吡格雷与中性粒细胞缺乏症和中性粒细胞减少症均有显著联系[37];且有研究结果显示,氯吡格雷致中性粒细胞减少症的发生率为 0.04%~0.10%[38]。

噻氯匹定作为首个噻吩吡啶类 ADP 受体抑制剂,其中性粒细胞减少症的发生机制主要是直接损伤造血干细胞或干扰粒细胞增殖周期而导致粒细胞生成障碍,引起粒细胞缺乏,且影响造血干细胞在骨髓中增殖,而中性粒细胞的减少程度与药物剂量无关[39]。氯吡格雷和普拉格雷同样属于噻吩吡啶类 ADP 受体抑制剂,体外研究结果显示,氯吡格雷和普拉格雷可在中性粒细胞中经髓过氧化物酶作用后导致线粒体损伤,线粒体细胞色素 C 丢失,激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9,最终导致中性粒细胞凋亡[40]。

本研究纳入的氯吡格雷致中性粒细胞减少症患者以老年、男性及冠心病患者居多,可能与心血管疾病的危险因素及氯吡格雷的适用人群有关[41]。29 例患者的中性粒细胞减少症发生时间跨度较大,最短为用药后 2 d,最长为用药后 445 d,但主要集中在用药后 30 d 内,且多数表现为严重粒细胞缺乏,并可伴有发热等其他症状,与赵明等[42]的研究结果类似。提示临床在应用氯吡格雷期间应监测血常规,尤其是用药初期,同时密切关注有无相关并发症。

药物引起的中性粒细胞减少症通常在可疑药物减量或停用后即可逆转,但也有患者出现持续的中性粒细胞减少[43-44]。G-CSF 是治疗中性粒细胞减少症的首选药物,对于大多数患者,建议从低剂量开始,逐渐增加剂量,以获得良好的反应[7]。此外,有研究结果显示,利可君对药物导致的轻中度中性粒细胞减少有明显的改善作用,不良反应罕见[45]。如患者出现粒细胞缺乏伴发热,则应在危险分层和耐药危险因素评估后尽快使用抗菌药物进行初始经验性治疗,首选具有杀菌活性、抗假单胞菌活性和安全性良好的广谱抗菌药物[46]。本研究纳入的 29 例患者经上述处理后,绝大多数患者的中性粒细胞计数恢复正常,且发热和感染等并发症也得到有效控制,整体预后良好。此外,笔者发现,对于需要双联抗血小板治疗的患者,结合氯吡格雷致中性粒细胞减少症的发生机制和本研究所纳入的病例来看,将氯吡格雷转换为非噻吩吡啶类的替格瑞洛和西洛他唑是较为合适的选择。

综上所述,中性粒细胞减少症是氯吡格雷罕见的不良反应,多发生于用药后 30 d 内,并以粒细胞缺乏居多,可伴发热并继发感染。临床在应用氯吡格雷初期应加强监测血常规,一旦发现中性粒细胞减少应及时停药或调整为替格瑞洛,必要时可予以 G-CSF 和广谱抗菌药物治疗。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.

[2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.

[3] TANG S, WU Z S, XU L Q, et al. Adverse reaction signals mining and hemorrhagic signals comparison of ticagrelor and clopidogrel: a pharmacovigilance study based on FAERS[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 970066.

[4] DUTTA R, FRAIELLI K, GRACIA E, et al. Between a rock and hard place: ticagrelor as a safe alternative to clopidogrel after drug-induced thrombocytopenia[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11_Supplement_1): 3436.

[5] 邓晓琴. 氯吡格雷相关血栓性血小板减少性紫癜致死亡[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(10): 550-552.

[6] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE steering committee[J]. Lancet, 1996, 348(9038): 1329-1339.

[7] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中性粒细胞减少症诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(40): 3167-3173.

[8] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.

[9] BARER D. CAPRIE trial[J]. Lancet, 1997, 349(9048): 355-356.

[10] MEYER B, STAUDINGER T, LECHNER K. Clopidogrel and aplastic anaemia[J]. Lancet, 2001, 357(9266): 1446-1447.

[11] ANDRES E, PERRIN A E, ALT M, et al. Febrile pancytopenia associated with clopidogrel[J]. Arch Intern Med, 2001, 161(1): 125.

[12] AKCAY A, KANBAY M, AGCA E, et al. Neutropenia due to clopidogrel in a patient with end-stage renal disease[J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(9): 1538-1539.

[13] 王福经, 李青山. 氯吡格雷引起急性再生障碍性贫血一例[J]. 齐鲁药事, 2004, 23(3): 58.

[14] DOOGUE M P, BEGG E J, BRIDGMAN P. Clopidogrel hypersensitivity syndrome with rash, fever, and neutropenia[J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80(10): 1368-1370.

(下转第 1258 页)