

42 例药源性血小板减少症的帕累托分析^Δ

吴芙蓉*, 杨昭毅, 李 民, 张 蕾, 宁丽娟[#](中国科学技术大学附属第一医院药剂科, 安徽 合肥 230001)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)02-0240-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.027

摘 要 目的: 了解中国科学技术大学附属第一医院(以下简称“我院”)药源性血小板减少症(drug-induced thrombocytopenia, DITP)的特点, 为防范临床用药风险和提高用药合理性提供参考。方法: 收集 2018 年 1 月至 2020 年 7 月我院上报的 42 例 DITP 住院患者的病历资料, 利用帕累托法对上报人员职业、患者年龄与性别、药品种类、给药方式、临床表现及处理措施等进行统计分析。结果: 42 例 DITP 中, 以药师上报为主(38 例); 男性患者、女性患者各 21 例; 患者年龄主要集中于 >18~<80 岁, 为主要因素; 涉及 9 类药物 23 种药品, 其中抗肿瘤药引起 DITP 病例数最多(15 例), 抗肿瘤药、抗菌药物、抗癫痫药和抗血小板药为主要因素; 涉及 5 种给药方式, 其中静脉滴注为主要因素; DITP 多发生于用药后 1~14 d(26 例), 为主要因素; 12 例 DITP 仅停药未对症处理, 30 例 DITP 给予对症治疗, 主要为重组人白介素-11 与输注血小板联合治疗。结论: 临床使用可能引起 DITP 的药物时, 应加强安全用药意识, 密切监测血小板计数, 尽早发现 DITP 并对症治疗, 以确保临床用药安全。

关键词 药源性血小板减少症; 帕累托法; 药品不良反应

Pareto Analysis on 42 Cases of Drug-Induced Thrombocytopenia^Δ

WU Furong, YANG Zhaoyi, LI Min, ZHANG Lei, NING Lijuan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Hefei 230001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the characteristics drug-induced thrombocytopenia (DITP) in the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (hereinafter referred to as “our hospital”), so as to provide reference for preventing clinical medication risk and improving rational medication. METHODS: Data of the 42 cases of DITP patients reported by our hospital from Jan. 2018 to Jul. 2020 were collected and analyzed by Pareto method in terms of occupation, age and gender, categories of drug, administration route, clinical manifestations and treatment measures. RESULTS: Among the 42 cases of DITP, mainly reported by pharmacists (38 cases); there were 21 male and 21 female patients; mainly aged >18-<80 years old; 9 categories including 23 kinds of drugs were involved, of which antineoplastics had caused the most DITP cases (15 cases), antineoplastics, antibiotics, antiepileptics and antiplatelet drugs were the main factors; 5 ways of administration were involved, of which intravenous drip was the main factor; the DITP was mostly occurred during 1-14 days after medication (26 cases); 12 cases if DIPT were treated with drug withdrawal without symptomatic treatment, 30 cases were given symptomatic treatment, mainly given recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) combined with platelet transfusion for treatment. CONCLUSIONS: When clinical application of drugs that may cause DITP, awareness of safe medication should be strengthened, platelet counts should be closely monitored, DITP should be detected as soon as possible and given symptomatic treatment to ensure clinical medication safety.

KEYWORDS Drug-induced thrombocytopenia; Pareto method; Adverse drug reaction

药源性血小板减少症(drug-induced thrombocytopenia, DITP)是由药物引起血小板计数 $<100\times 10^9/L$, 以出血为主要临床表现的继发性疾病, 如发现或处理不及时, 可能会引起患者出血, 严重者可能会危及生命^[1-2]。帕累托法由意大利经济学家帕累托提出, 亦被称为“二八法则”, 指 80% 的结果由 20% 的原因所造成。帕累托法将影响因素分为 A 类(主要因素, 累计构成比为 0~80%)、B 类(次要因素, 累计构成比为 80%~

90%) 和 C 类(一般因素, 累计构成比为 90%~100%)^[3]。DITP 的发生、发展与多种因素有关, 帕累托法可从众多因素中直观、快速地筛选出主要因素。本研究采用帕累托法对中国科学技术大学附属第一医院(以下简称“我院”)近年来 DITP 住院患者的病例资料进行回顾性分析, 以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2018 年 1 月至 2020 年 7 月我院成功上报至国家药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测中心的所有 ADR 报告。纳入标准: (1) 关联性评价为“肯定”“很可能”和“可能”的 ADR; (2) 住院期间发生血小板减少的患者; (3) 患者相

Δ 基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (201904a07020092)
* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: fr13866767052@163.com
通信作者: 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: ninglijuan621@126.com

关信息完整。共获得 42 例符合条件的 DITP 报告。

1.2 方法

利用医院信息系统,提取 42 例发生 DITP 患者的相关资料,以《新编药理学》(第 17 版)和药品说明书等为依据,利用帕累托法^[4,5]分析相关内容,筛选出影响 DITP 发生发展的主要因素。

2 结果

2.1 DITP 上报人职业分布

42 例 DITP 报告以药师上报为主,共 38 例(占 90.48%);另外,医师上报 2 例(占 4.76%),护士上报 2 例(占 4.76%)。

2.2 发生 DITP 患者的性别、年龄分布

42 例发生 DITP 的患者中,男性、女性患者各 21 例。60~<80 岁患者 14 例(占 33.33%),40~<60 岁患者 11 例(占 26.19%),>18~<40 岁患者 8 例(占 19.05%),>18~<80 岁为主要因素(A 类);≥80 岁患者 7 例(占 16.67%),≤18 岁患者 2 例(占 4.76%),≥80 岁和≤18 岁为一般因素(C 类)。

2.3 发生 DITP 患者的科室分布

42 例发生 DITP 的患者分布于 15 个科室,病例数构成比排序居前三位的科室分别为老年科(9 例,占 21.43%)、妇科(6 例,占 14.29%)和神经外科(4 例,占 9.52%),见表 1。

表 1 发生 DITP 患者的科室分布
Tab 1 Distribution of clinical departments of DITP patients

科室名称	病例数	构成比/%	累计构成比/%	因素类型
老年科	9	21.43	21.43	A 类
妇科	6	14.29	35.71	A 类
神经外科	4	9.52	45.24	A 类
呼吸与危重症医学科	4	9.52	54.76	A 类
血液科	3	7.14	61.90	A 类
化疗科	3	7.14	69.05	A 类
重症医学科	2	4.76	73.81	A 类
肾内科	2	4.76	78.57	A 类
感染科	2	4.76	83.33	B 类
儿童危重症科	2	4.76	88.10	B 类
消化内科	1	2.38	90.48	C 类
内分泌科	1	2.38	92.86	C 类
关节外科	1	2.38	95.24	C 类
风湿科	1	2.38	97.62	C 类
产科	1	2.38	100.00	C 类

2.4 DITP 涉及药物种类发布

42 例 DITP 涉及抗肿瘤药、抗菌药物和抗血小板药等 9 类药物,其中抗肿瘤药(15 例,占 35.71%)、抗菌药物(8 例,占 19.05%)和抗癫痫药(6 例,占 14.29%)为主要因素(A 类);涉及 25 种药品,发生 DITP 病例数构成比排序居前 4 位的药品分别为丙戊酸钠缓释片和利奈唑胺注射液(各 5 例,各占 11.91%),卡铂注射液及硫酸氢氯吡格雷片(各 4 例,各占 9.53%),见表 2。

2.5 DITP 涉及给药方式分布

42 例 DITP 报告涉及 5 种给药方式,其中静脉滴注(21 例,占 50.00%)为主要因素(A 类),见图 1。

2.6 DITP 发生时间分布

42 例 DITP 中,发生于用药后 1~7 d 的有 14 例(占 33.33%),发生于用药后 8~14 d 的有 12 例(占 28.57%),发生于用药后 15~30 d 的有 9 例(占 21.43%);用药后 1~14 d 为主要因素(A 类),见图 2。

表 2 DITP 涉及药物种类分布
Tab 2 Distribution of categories of DIPT-involved drugs

药物类别(病例数,构成比/%)	药品通用名	病例数	构成比/%	因素类型
抗肿瘤药(15,35.71)	卡铂注射液	4	9.52	A 类
	注射用盐酸吉西他滨	2	4.76	A 类
	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	2	4.76	A 类
	依托泊苷注射液	2	4.76	A 类
	替吉奥胶囊	1	2.38	A 类
	注射用磷酸氟达拉滨	1	2.38	A 类
	注射用异环磷酰胺	1	2.38	A 类
	达沙替尼片	1	2.38	A 类
	卡培他滨片	1	2.38	A 类
抗菌药物(8,19.05)	利奈唑胺注射液	5	11.90	A 类
	注射用头孢唑肟钠他唑巴坦钠	1	2.38	A 类
	复方磺胺甲噁唑片	1	2.38	A 类
	注射用头孢地嗪钠	1	2.38	A 类
抗癫痫药(6,14.29)	丙戊酸钠缓释片	5	11.90	A 类
	卡马西平片	1	2.38	A 类
抗血小板药(6,14.29)	硫酸氢氯吡格雷片	4	9.52	A 类
	盐酸替罗非班注射液	1	2.38	B 类
	阿司匹林肠溶片	1	2.38	B 类
抗凝血药(2,4.76)	低分子肝素钠注射液	1	2.38	B 类
	依诺肝素钠注射液	1	2.38	B 类
免疫抑制药(1,2.38)	来氟米特片	1	2.38	C 类
	硫酸羟氯喹片	1	2.38	C 类
抗疟药(1,2.38)	注射用更昔洛韦	1	2.38	C 类
抗病毒药(1,2.38)	注射用更昔洛韦	1	2.38	C 类
肠外营养制剂(1,2.38)	中/长链脂肪乳注射液(C6~24)	1	2.38	C 类
其他(1,2.38)	胰激肽原酶肠溶片	1	2.38	C 类

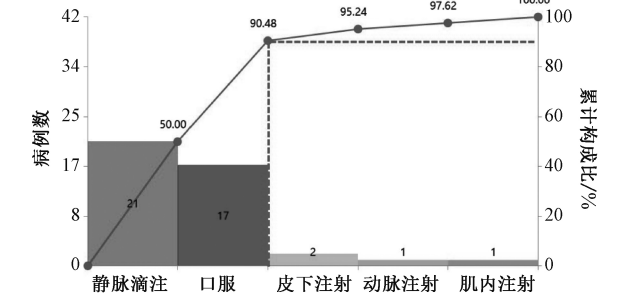


图 1 DITP 涉及给药方式的帕累托分析
Fig 1 Pareto analysis on DITP-involved administration route

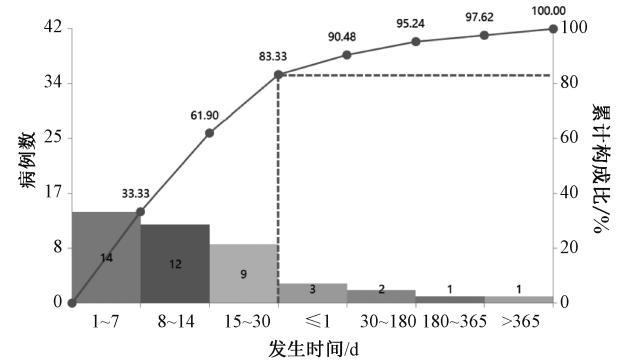


图 2 DITP 发生时间的帕累托分析
Fig 2 Pareto analysis on occurrence time of DITP

2.7 DITP 患者的血小板计数分布

42 例发生 DITP 的患者中,血小板计数在 $>20 \times 10^9/L \sim 30 \times 10^9/L$ 、 $>30 \times 10^9/L \sim 40 \times 10^9/L$ 范围内的各 8 例(各占 19.05%),血小板计数在 $>10 \times 10^9/L \sim 20 \times 10^9/L$ 范围内的有 7 例(占 16.66%),血小板计数在 $>40 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ 、 $>$

50×10⁹/L~60×10⁹/L 范围内的各 5 例(各占 11.90%);血小板计数>10×10⁹/L~60×10⁹/L 为主要因素(A 类),见图 3。

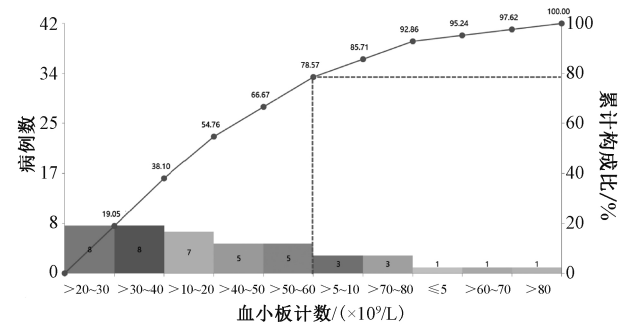


图 3 DITP 患者血小板计数的帕累托分析
Fig 3 Pareto analysis on platelet count of DITP patients

2.8 DITP 的临床表现

42 例发生 DITP 的患者中,仅表现为血小板减少的患者有 40 例(占 95.24%);轻度皮肤黏膜下出血的患者有 1 例(占 2.38%);中度眼底出血的患者有 1 例(占 2.38%),且该 ADR 在药品说明书中尚未记载,属于新的 ADR。

2.9 DITP 的临床处理方案

42 例发生 DITP 的患者中,仅停药未对症处理的有 12 例;给予对症治疗的有 30 例,其中给予重组人白介素-11 (recombinant human interleukin-11, rhIL-11) 治疗的有 16 例次,输注全血/血小板治疗的有 10 例次,给予升血小板胶囊治疗的有 7 例次,给予重组人血小板生成素 (Recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 治疗的有 6 例次,为主要因素(A 类),见表 3(存在联合用药,每个药品各算 1 例次)。16 例患者采用联合用药治疗,其中, rhIL-11 联合输注血小板 4 例, TPO 联合输注全血/血小板 3 例; rhIL-11 联合升血小板胶囊、rhIL-11 联合利可君片各 2 例; rhIL-11 联合甲泼尼龙 1 例;利可君片联合升血小板胶囊 1 例; rhIL-11 联合升血小板胶囊及利可君片 1 例; rhIL-11 联合升血小板胶囊及输注血小板 1 例; rhIL-11 与维生素 K₁、酚磺乙胺和 TPO 联合治疗 1 例。

表 3 DITP 的临床处理方案
Tab 3 Clinical treatment options of DIPT

对症治疗药物	例次数	构成比/%	累计构成比/%	因素类型
rhIL-11	16	32.00	32.00	A 类
全血/血小板	10	20.00	52.00	A 类
升血小板胶囊	7	14.00	66.00	A 类
rhTPO	6	12.00	78.00	A 类
利可君	4	8.00	86.00	B 类
维生素 K ₁	2	4.00	90.00	B 类
地塞米松	1	2.00	92.00	C 类
甲泼尼龙	1	2.00	94.00	C 类
酚磺乙胺	1	2.00	96.00	C 类
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1	2.00	98.00	C 类
凝血酶原复合物	1	2.00	100.00	C 类

2.10 发生 DITP 患者的临床转归情况与报告记录情况

42 例发生 DITP 的患者经过停药或对症治疗后,1 例患者血小板计数恢复正常;30 例患者血小板计数趋于正常;3 例患者血小板计数未明显好转;转归情况不明者 8 例,原因为患者要求出院,未再进行血小板计数监测。42 例 DITP 中,有 35 例(占 83.33%)在病程中有 ADR 发生和处理的记录,其中 1 例

ADR 的病程记录与上报情况不一致;有 7 例(占 16.67%)未在病程中记录。

3 讨论

3.1 帕累托法在 ADR 监测中的应用

我国每年因 ADR 入院治疗的患者约有 250 万例,且 ADR 发生率日趋升高^[6]。因此,从保障患者安全用药方面而言,及时发现和上报 ADR 显得尤为重要。近年来,帕累托法在医院管理的相关工作中得到了广泛的应用^[7];国内也有学者将该方法逐步运用于 ADR 的监测工作中,并取得了较好的效果^[8]。本研究运用帕累托法,分析 2018 年 1 月至 2020 年 7 月我院上报的发生 DITP 的患者资料,总结 DITP 的高危人群、药物种类、临床表现以及转归等,以期临床创造更加安全的用药环境提供参考。

3.2 我院 DITP 的临床特点

正常成人血小板计数范围较广,其中成年女性的血小板计数略高于男性,年轻人的血小板计数高于老年人^[9]。42 例发生 DITP 的患者中,>18~<80 岁为主要因素,其中>60 岁患者较多。随着年龄的增长,老年人的免疫功能和代谢功能发生改变,对药物的吸收、转运、耐受和代谢的能力降低,在使用药物期间更易发生 ADR^[10]。

42 例 DITP 报告中,新的 ADR 报告 1 例,为胰激肽原酶引起的眼底出血症状,该药具有扩张血管的作用,其引起眼底出血可能与此有关;其余 41 例为药品说明书记载的不良反应,提醒临床医师要熟悉药品说明书,在明确药品适应证的同时,要多关注其不良反应和禁忌证,并在使用过程中,注意关键指标的动态监测。

通过帕累托分析发现,抗肿瘤药引起 DITP 最多(15 例,占 35.71%),其中卡铂注射液 4 例(占 9.52%)。卡铂为第 2 代铂类药物,有研究结果发现,实体瘤化疗过程由铂类药物引起的血小板减少症(thrombocytopenia, TCP)的发生率约为 55.4%^[11]。其原因可能是由于铂类药物对骨髓的直接毒性,从而导致血小板生成量的减少。

发生 DITP 病例数排序居前 2 位的药品分别为丙戊酸钠缓释片和利奈唑胺注射液。文献报道,利奈唑胺属于噁唑烷酮类抗菌药物,其导致血小板计数减少的原因可能与骨髓抑制和免疫介导有关^[12-16]。

42 例 DITP 涉及的给药途径以静脉滴注为主(21 例,占 50%)。静脉滴注给药,药物可直接进入人体,具有起效迅速的优点,但易引起血药浓度波动,较其他给药方式更易引起 ADR^[17]。临床处理方案中, rhIL-11 为常用药物,其通过促进造血干细胞和巨核细胞系祖细胞的增殖,诱导巨核细胞的成熟分化,增加体内血小板的生成,增加外周血小板数量,目前已被广泛用于治疗肿瘤患者化疗后 TCP^[18]。

3.3 预防及减少 ADR 的措施

调查发现,我院医师对 ADR 的管理理念仍有欠缺。《三级综合医院评审标准(2011 年版)》(卫医管发[2011]33 号)规定,应将 ADR 记录在病程中。但本研究中发现,仅 83.33% 的 DITP 在病程中有记录,且有 1 例 DITP 的病程记录与上报情况不一致。

因此,结合本次调查研究结果,对预防和减少 DITP 提出

以下建议:(1)在患者入院时,临床药师应询问并记录患者既往病史,如有无既往出血史、DITP 病史等,及时发现潜在的 DITP 高危人群,关注药物的不良反应及禁忌证,协助医师制定因人而异的治疗原则,选择合理的药物;(2)提高医院前置审方信息化系统的精确性,审方软件可对影响血小板减少的潜在用药和联合用药进行提示,提升药师审核处方的质量,为患者用药提供安全保障;(3)对高危人群和药物开展 ADR 重点监测,并及时将 ADR 重点监测结果上报给临床,促进临床合理用药;(4)提醒患者在使用相关药品后,要关注可能会出现的不不良反应,告知其如何应对可能出现的情况,并及时就医;(5)加大对临床医护人员 ADR 相关知识的宣教,逐步完善病区上报 ADR 制度。

综上所述,本研究采用帕累托法对 42 例发生 DITP 患者的资料进行了回顾性分析,明确了我院 DITP 发生的特点,并提出了针对性的建议,对有效减少临床 DITP 具有一定的促进作用。

参考文献

[1] 周庆秋,吴云. 临床药师参与 1 例药源性重度血小板减少症的病例分析[J]. 药学研究,2018,37(6): 365-367.

[2] 邓冬祥. 血管紧张素 II 受体阻断剂诱发免疫性血小板减少症一例[J]. 海南医学,2015,26(23): 3581-3582.

[3] 范佳琳,张天一,宋晗,等. 北京市某大型综合性医院住院患者疾病谱特征分析[J]. 西南国防医药,2020,30(11): 1050-1053.

[4] 何程程,蒋程. 我院抗感染药物致不良反应的帕累托图分析[J]. 中国现代医生,2018,56(5): 114-116,120.

[5] 任天舒,董瑶璐,葛鹏程,等. 2 395 例药品不良反应报告的 Pareto 最优分析[J]. 中国药物应用与监测,2016,13(2): 101-104.

[6] 楼陆军,刘银生,罗洁霞,等. 再论我国药品不良反应监测的现状与完善对策[J]. 中国药业,2012,21(18): 2-3.

[7] 赵瑛,许彤,常艳群. 某省 77 家三级综合医院病案管理与持续

改进[J]. 中国病案,2019,20(1): 1-3.

[8] 汪晓娟,方清影,魏浩洁. 96 例中成药不良反应的帕累托图分析[J]. 中国药业,2020,29(18): 22-26.

[9] Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States[J]. Ann Epidemiol, 2006, 16(2): 123-130.

[10] 周晓晶. 老年人药物不良反应及合理用药干预分析[J]. 航空航天医学杂志,2020,31(9): 1083-1085.

[11] Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, et al. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007[J]. Clin Ther, 2009, 31(Pt 2): 2416-2432.

[12] 顾益萍. 利奈唑胺对 EICU 内耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染的临床疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(11): 2395-2397.

[13] 叶香芳,黄建荣. 利奈唑胺治疗金黄色葡萄球菌心内膜炎合并脑脓肿的疗效[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(1): 165.

[14] 马劲夫,刘勇谋,张江涛,等. 老年患者使用利奈唑胺致相关性血小板减少症回顾性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(1): 40-43.

[15] Grim SA, Rene L, Gupta Set al. Safety of linezolid in patients with baseline thrombocytopenia[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(4): 850-851.

[16] 郭代红,胡鹏洲,朱曼,等. 5336 例利奈唑胺用药人群相关血小板减少的自动监测与评价研究[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(4): 197-200, 210.

[17] 牛艳. 中药注射剂静脉滴注所致不良反应分析及预防[J]. 中外医疗, 2020, 39(22): 181-183.

[18] 田冰梅,汪念,薛鸿林,等. 重组人白介素-11 致急性心功能不全一例[J]. 药学服务与研究, 2020, 20(4): 304-306.

(收稿日期:2020-11-30)

(上接第 239 页)

[8] 黎东生,白雪珊. 带量采购降低药品价格的一般机理及“4+7 招采模式”分析[J]. 卫生经济研究, 2019, 36(8): 10-12.

[9] 王成. 分析国家药品集中采购和使用试点政策对我国仿制药企业的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(12): 1519-1523.

[10] 李琛,彭宏宇,罗密,等. 基于 4+7 城市药品集中采购工作的思考[J]. 中国医院管理, 2019, 39(12): 20-21.

[11] 朱佳英,任晋文,华特彬. “4+7”城市药品带量采购在公立医院的实施效果预测与探讨[J]. 浙江医学, 2019, 41(10): 1103-1107.

[12] 国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室. 关于公布联盟地区药品集中采购中选结果的通知[EB/OL]. (2019-09-30) [2020-08-26]. <http://www.smpaa.cn/gjsdcg/2019/09/30/9040.shtml>.

[13] 国家医保局,工业和信息化部,财政部,等. 关于国家组织药品集中采购和使用试点扩大区域范围的实施意见[S]. 医保发[2019]56 号. 2019-09-25.

[14] 中华人民共和国中央人民政府官网. 李克强:进一步推进药品集中采购和使用[EB/OL]. (2019-11-22) [2020-08-26]. http://www.gov.cn/premier/2019-11/22/content_5454499.htm

[15] 国家医保局,国家卫生健康委,国家药监局,等. 关于开展第二批国家组织药品集中采购和使用工作的通知[S]. 医保发[2020]2 号. 2020-01-13.

[16] 国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室. 关于公布全国药品集中采购中选结果的通知[EB/OL]. (2020-01-21) [2020-08-26]. <http://www.smpaa.cn/gjsdcg/2020/01/21/9270.shtml>.

[17] 新华网. 重庆:国家组织药品集中采购和使用试点 25 个药品成功续签[EB/OL]. (2020-03-25) [2020-08-26]. http://www.cq.xinhuanet.com/2020-03/25/c_1125764663.htm

[18] 国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室. 关于发布《全国药品集中采购文件(GY-YD2020-1)》的公告[S]. 国联采字[2020]1 号. 2020-07-29.

[19] 国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室. 关于公布全国药品集中采购中选结果的通知[EB/OL]. (2020-08-24) [2020-08-26]. <http://www.smpaa.cn/gjsdcg/2020/08/24/9560.shtml>.

[20] 郝梦娇,王贺,罗宁泰,等. 国家集采常态化制度逐渐成熟明朗[J]. 中国卫生, 2020(6): 79-81.

[21] 邵静萍. 带量采购新政下药学人才培养模式改革[J]. 科技经济导刊, 2019, 27(5): 154-155.

(收稿日期:2020-04-10)