

氯吡格雷致血液系统不良反应的调查与分析

赵明, 梁良, 朱愿超, 杨莉萍*

(卫生部北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 北京 100730)

【摘要】目的:探讨和分析氯吡格雷所致血液系统不良反应的发生规律及特点, 为合理用药提供参考。**方法:**通过检索 1999—2014 年国内外科期刊数据库, 对收集的氯吡格雷所致血液系统不良反应的相关文献进行统计和分析。**结果:**共检索到 40 例氯吡格雷致血液系统不良反应报道, 以男性为主 (25 例, 62.5%), 年龄分布以 51~80 岁多见 (31 例, 77.5%)。不良反应多发生在用药后 30 d 内 (31 例, 77.5%), 以白细胞/粒细胞减少多见 (23 例, 57.5%)。根据 WHO 标准判定骨髓抑制程度, III~IV 级不良反应共 26 例 (65.0%), 其中全血细胞减少和再生障碍性贫血均为 III~IV 级不良反应。**结论:**血液系统不良反应, 应在用药期间密切监测血常规和发热、感染症状, 一旦发现问题, 应立即停药并针对性地给予适当的对症、支持治疗处理。

【关键词】氯吡格雷; 血液系统不良反应; 调查与分析

【中图分类号】 R973.2; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)03-0028-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.007

Analysis of hematological adverse reaction induced by clopidogrel

ZHAO Ming, LIANG liang, ZHU Yuan-chao, YANG Li-ping*

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Ministry of Health; Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drug Risk and Individualized Application; National Clinical Research Center of Respiratory Diseases, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: To explore and analyze the situation and clinical characteristics of hematological adverse reactions (ADRs) induced by clopidogrel in order to provide references for rational drug use. **Methods:** Pubmed, Embase, CNKI, VIP and Wanfang databases were searched for hematological adverse reactions induced by clopidogrel from 1999 to 2014, and the collected related case reports were further analyzed statistically. **Results:** Totaled 40 cases were retrieved for analysis on hematological ADRs induced by clopidogrel, among which there were 25 male patients accounting for 62.5% and 31 patients aged from 51 to 80 years old accounting for 77.5%. ADRs mainly occurred within 30 days after the administration of clopidogrel (31 cases, 77.5%) and 23 leukopenia/neutropenia cases accounted for 57.5%. According to WHO criteria for bone marrow suppression, there were totaled 26 cases of III-IV grade ADRs (65.0%), among which pancytopenia and aplastic anemia cases were all III-IV grade ADRs. **Conclusion:** During clopidogrel medication, routine blood tests and any fever or infection symptoms should be closely monitored. Once there is any sign, clopidogrel should be discontinued and proper supportive and symptomatic treatment should be given.

【Keywords】 clopidogrel; hematological adverse reactions; analysis

氯吡格雷 (clopidogrel) 是一种新型的抗血小板聚集药物, 其作用机制是通过选择性地抑制二磷酸腺苷与血小板 P2Y₁₂ 受体结合及 ADP 介导的糖蛋白 GP II b/III a 复合物的活化, 从而抑制血小板聚集。1998 年 6 月美国食品药品监督管理局 (FDA)

批准氯吡格雷上市, 2001 年 8 月氯吡格雷在中国上市, 目前在国内外已广泛用于预防动脉粥样硬化血栓形成事件。作为一种抗血栓药物, 其血液系统不良反应也成为临床关注的热点问题^[1]。近年来随着临床广泛应用, 国内外已陆续有氯吡格雷致血液

〔收稿日期〕 2015-03-30

〔基金项目〕 临床药学科国家临床重点专科建设项目

〔作者简介〕 赵明, 女, 主管药师, 博士, 研究方向: 临床药学, Tel: (010) 85133637, E-mail: mingbaby1111@163.com

〔通讯作者〕 * 杨莉萍, 主任药师, 博士, 研究方向: 临床药学, Tel: (010) 85133638, Email: yanglp_2000@hotmail.com

系统不良反应的病例报道,但目前尚无系统性研究。为全面了解氯吡格雷致血液系统不良反应的规律和特点,笔者检索了国内外近年报道的氯吡格雷所致血液系统不良反应的病例报道,经整理后进行统计分析,以期临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

氯吡格雷所致血液系统不良反应的发生率较低,以比较氯吡格雷和阿司匹林的 CAPRIE 大型临床试验为例,在 9 599 例接受 75 mg·d⁻¹ 氯吡格雷治疗的患者中约 30 例 (0.3%) 患者发生血液系统不良反应。但由于氯吡格雷大型临床试验中有关血液系统不良反应病例的描述过于简单,无法判断不良反应因果关系,并缺少病例详细信息用以深入分析,因此本文纳入的病例均为个案报道。以“氯吡格雷”、“波立维”和“泰嘉”为关键词检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、维普数据库,以“Clopidogrel”、“Plavix”为关键词检索 PubMed 和 EMBASE 数据库 (1999 年至 2015 年 1 月),筛选出氯吡格雷所致血液系统不良反应个案报道文献,剔除同一病例不同期刊重复报道、资料不全报道及按不良反应判断标准而无法判断不良反应因果关系报道。

不良反应因果关系判断标准如下:①用药与不良反应/事件的出现有无合理的时间关系;②反应是否符合该药已知的不良反应类型;③停药或减量后,反应是否消失或减轻;④再次使用可疑药品是否再次出现同样反应/事件;⑤反应/事件是否可用合并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。评价:在不良反应分析的 5 个原则选项中,前 4 个选项都选择“是”,则关联性评价应选“肯定”;前 4 个选项中有 3 个选择“是”,则关联性评价应选“很可能”。本研究仅纳入依据上述判断标准评价为“肯定”或“很可能”的个案报道。共筛选获得符合标准的文献中文 21 篇,英文 12 篇,涉及 40 例病例。提取氯吡格雷血液系统不良反应涉及的患者性别、年龄、不良反应的临床表现和严重程度、发生时间、预后情况等有效信息进行统计分析。氯吡格雷致血液系统不良反应表现为骨髓抑制,根据 WHO 标准判定骨髓抑制程度为 I~IV 级:① I 级:白细胞 (3.0~3.9) × 10⁹/L,血红蛋白 95~100 g/L,血小板 (75~99) × 10⁹/L,中

性粒细胞绝对值 (1.5~1.9) × 10⁹/L;② II 级:白细胞 (2.0~2.9) × 10⁹/L,血红蛋白 80~94 g/L,血小板 (50~74) × 10⁹/L,中性粒细胞绝对值 (1.0~1.4) × 10⁹/L;③ III 级:白细胞 (1.0~1.9) × 10⁹/L,血红蛋白 65~79 g/L,血小板 (25~49) × 10⁹/L,中性粒细胞绝对值 (0.5~0.9) × 10⁹/L;④ IV 级:白细胞 (0~1.0) × 10⁹/L,血红蛋白 <65 g/L,血小板 <25 × 10⁹/L,中性粒细胞绝对值 <0.5 × 10⁹/L。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

在 40 例发生血液系统不良反应的患者中,男性 25 例 (62.5%),女性 15 例 (37.5%)。发生不良反应年龄为 37~90 岁,具体年龄分布见表 1。

2.2 给药方法及剂量

40 例发生不良反应的患者均为经口服给药,除 2 例患者每日总剂量为 50 mg 外,其余患者每日总剂量均为 75 mg。

2.3 血液系统不良反应发生时间

在 40 例不良反应患者中,不良反应发生时间最短为用药后 3 d,最长为用药后 11 个月,其中 31 例患者在用药后 30 d 内出现不良反应 (77.5%)。0~7 d 内发生 10 例 (25.0%),8~14 d 内发生 7 例 (17.5%),15~30 d 发生 13 例 (32.5%),30~60 d 内发生 4 例 (10.0%),>60 d 发生 5 例 (12.5%)。

2.4 合并用药

在 40 例不良反应患者中,氯吡格雷单药即发生 ADR 的有 13 例,其余 27 例病例均为联合用药时出现 ADR。在 27 例合并用药的病例中,有 26 例合并使用阿司匹林,其中仅氯吡格雷与阿司匹林两药联用发生 ADR 的有 8 例,合并用药情况见表 2。

表 1 患者性别与年龄分布

年龄 / 岁	ADR 例数 / 例			构成比 / %
	男	女	合计	
<40	0	2	2	5.0
41~50	1	0	1	2.5
51~60	7	1	8	20.0
61~70	9	4	13	32.5
71~80	4	6	10	25.0
>80	4	2	6	15.0
合计	25	15	40	100.0

2.5 血液系统不良反应的临床表现和严重程度

在氯吡格雷所致血液系统不良反应类型中, 不良反应例数从高到低依次为白细胞/中性粒细胞减少^[2-8]、再生障碍性贫血^[9-13]、血小板减少^[14-17]、白细胞/粒细胞减少合并血小板减少^[18-19]、全血细胞减少^[20-22]。表现为白细胞/粒细胞减少的患者所占比例最高(23例, 57.5%), 在这类患者中发生Ⅲ~Ⅳ级不良反应的比例达50%以上, 大多数发生Ⅲ~Ⅳ级白细胞/粒细胞减少的患者发生感染。从不良反应严重程度统计结果来看, Ⅲ~Ⅳ级不良反应共计26例(65.0%), 其中全血细胞减少和再生障碍性贫血均为Ⅲ~Ⅳ级不良反应, 见表3。

2.6 血液系统不良反应结果及转归

在40例发生不良反应的患者中, 4例患者因再生障碍性贫血死亡^[12-13], 1例患者因粒细胞缺乏所致感染死亡^[23], 18例患者停用氯吡格雷后症状好转或消失, 其余17例患者接受人粒细胞刺激因子升白细胞或输注血小板等对症和支持治疗等处理

表2 不良反应合并用药情况

用药情况	总例数	用药品种/例数
单药	13	氯吡格雷(13)
2种药物合用	8	氯吡格雷+阿司匹林(8)
3种药物合用	3	氯吡格雷+阿司匹林+ARB(2); 氯吡格雷+硝酸酯类+他汀类(1)
4种药物合用	11	在氯吡格雷+阿司匹林基础上, ACEI+他汀类(1); 硝酸酯类+他汀类(2); 硝酸酯类+β受体拮抗剂(3); 他汀类+β受体拮抗剂(4); 钙离子拮抗剂+β受体拮抗剂(1)
5种药物合用	5	在氯吡格雷+阿司匹林基础上, 硝酸酯类+他汀类+β受体拮抗剂(4); 钙离子拮抗剂+他汀类+β受体拮抗剂(1)

表3 不良反应临床表现及严重程度

不良反应类型	例数/%	不良反应严重程度分级例数			
		I级	II级	III级	IV级
白细胞/粒细胞减少	23(57.5)	2	8	5	8
血小板减少及血小板减少性紫癜	5(12.5)	1	1	1	2
白细胞/粒细胞合并血小板减少	3(7.5)	0	0	1	2
全血细胞减少	3(7.5)	0	0	1	2
再生障碍性贫血	6(15.0)	0	0	3	3
总计	40	3	9	11	16

后, 全部治愈。4例患者成功转换为其他抗血小板药物(普拉格雷、替格瑞洛和西洛他唑)治疗^[7,24-26], 在更换抗血小板药物后未再出现之前的血液系统不良反应。

3 讨论

目前氯吡格雷在临床广泛用于预防动脉粥样硬化血栓形成事件和急性冠脉综合征、冠脉造影+支架植入(PCI)术患者。自1998年上市以来, 国内外陆续报道了氯吡格雷致血液系统不良反应的病例。氯吡格雷导致血液系统不良反应表现为白细胞减少症、粒细胞缺乏症、血小板减少、全血细胞减少和再生障碍性贫血。不良反应以男性多见(25例, 62.5%), 以51~80岁发生不良反应例数最多(31例, 77.5%), 不良反应的发生具有明显的年龄及性别偏向性。这可能是由于冠心病及冠脉狭窄患者主要集中在51~80岁人群, 且基于流行病学统计资料, 患病男性多于女性, 男性患者使用氯吡格雷的机会大, 因而可能导致不良反应具有明显的年龄及性别偏向性。同时氯吡格雷主要经肾脏排泄, 由于高龄患者肾脏排泄功能减低, 同时因伴有慢性疾病而同服数种药物, 因此这可能部分导致高龄患者成为不良反应的高发人群。

氯吡格雷致血液系统不良反应在用药后各时间段均有分布, 从服药后3d到1年均有所发生, 其中以服药后1个月内发生者多见。因个体差异、配伍用药及术后情况诸多复杂因素, 使得氯吡格雷发生不良反应发生时间存在一定差异。由于所报道不良反应以服药后30d内发生率最高(31例, 77.5%), 因此建议在服药1个月内应密切监测患者, 尤其是密切监测血常规往往能够及早发现血象异常, 及时干预从而避免发生严重的血液系统不良反应。同时需要注意的是, 5例患者在连续服用氯吡格雷6个月后发生不良反应, 鉴于大多数PCI术后患者须服用氯吡格雷长达1年或更长时间, 因此在长期用药过程中始终需要关注这类不良反应。

笔者收集的病例中有2例患者应用50mg剂量, 其发生不良反应的时间分别为13d和18d, 基本与应用75mg剂量的患者发生不良反应的时间相似。这提示即使患者接受低剂量的氯吡格雷也容易在用药早期发生不良反应。此外, 笔者收集的病例中接受氯吡格雷负荷剂量300mg治疗的患者

有22例,其余18例患者未接受负荷剂量的氯吡格雷治疗。未接受负荷剂量治疗的患者在用药早期(1个月内)ADR发生率与接受负荷剂量治疗的患者在用药早期ADR发生率相似。因此推测不良反应的发生与是否给予负荷剂量无明显相关性,该ADR可能是剂量非依赖性和不可预测的(B型),而不是剂量依赖性和可预测的(A型)。同时在本文收集的病例中,氯吡格雷致血液系统不良反应既可以发生在单独用药(13例,32.5%),也可以发生在联合用药期间(27例,67.5%)。在合并使用的药物中,以阿司匹林所占比例最高(26例,65.0%),因此对于同时联用阿司匹林和氯吡格雷的患者,应密切监测血常规,以及时发现血液不良反应。

在本调查中收集的40例血液系统不良反应报道中,以白细胞/粒细胞减少多见(23例,57.5%)。23例发生白细胞/粒细胞减少的患者几乎全部在服药1个月内出现该不良反应,其中近半数是在服用氯吡格雷1周内即开始出现白细胞计数(WBC)和中性粒细胞绝对值计数(ANC)减少。18例患者在停用氯吡格雷后WBC和ANC逐渐恢复正常。8例患者出现严重中性粒细胞减少,中性粒细胞绝对值低于 $0.5 \times 10^9/L$,因中性粒细胞缺乏引起感染症状。在给予粒细胞刺激因子升白细胞及抗生素治疗后,7例患者好转出院,1例患者因严重感染而死亡。鉴于中性粒细胞缺乏引起的严重后果,服用氯吡格雷期间,尤其是开始用药1个月内需增加血常规检查次数,一旦出现发热、白细胞减少等症状,应立即停药,并给予积极的对症和支持治疗。

在收集的40例血液系统不良反应报道中,5例患者发生血小板减少,其中2例患者出现血小板减少性紫癜。血小板减少多在服用氯吡格雷后1~2周内出现,较白细胞减少发生时间晚一些,这可能是由于白细胞/粒细胞对氯吡格雷较红细胞及血小板更为敏感所致。此外,需要警惕的是,氯吡格雷应用后在极罕见的情况下会出现血栓性血小板减少性紫癜(TTP),有时在短时间(<2周)用药后出现^[27]。TTP可能威胁病人的生命。其特征为血小板减少、微血管病性溶血性贫血、伴有神经系统异常表现、肾功能损害或发热。TTP是一种需要紧急治疗的情况,包括进行血浆置换。虽然上述不良反

应的发生率极低,但其可能导致非常严重的后果,需要引起医务人员的重视。

在6例发生再生障碍性贫血的患者中4例患者因严重感染死亡,其中1例患者用药17d未按医嘱定时回院监测血常规,致急性再生障碍性贫血并发休克死亡^[18]。再生障碍性贫血是由于骨髓造血功能减退或衰竭而引起的全血细胞减少,患者会出现比较严重的贫血、出血及感染症状。药物是导致再生障碍性贫血的病因之一,主要有以下两种情况:一种为患者对药物敏感引起的特定反应,与剂量无关,是一种药物的特异反应;另一种是长期或用药量较大引起骨髓造血功能抑制,停药后有恢复可能。6例患者均服用常规剂量的氯吡格雷且服药时间不长,因此发生再生障碍性贫血可能是患者对氯吡格雷的特异反应。由于再生障碍性贫血如发现不及时或控制不佳,会导致严重后果,因此临床上应密切监测患者血常规,如有任何症状或迹象,应给予积极治疗。

对于因氯吡格雷所致血液系统不良反应而无法使用氯吡格雷的患者,新型P2Y₁₂受体抑制剂(如普拉格雷、替格瑞洛等)预期可成为解决上述问题的替代药物。在TRITONTIMI研究中,普拉格雷治疗组的中性粒细胞减少症的发生率低于0.1%,而氯吡格雷治疗组的中性粒细胞减少症发生率则达2.2%。在比较普拉格雷与氯吡格雷的疗效和安全性的PLATO临床研究中,未见中性粒细胞减少症^[24]。另外在1例国外病例报道中,尝试使用替格瑞洛替代氯吡格雷后,也未发生不良反应^[25]。

综上所述,氯吡格雷可导致白细胞/中性粒细胞减少、再生障碍性贫血、血小板减少和全血细胞减少等血液系统不良反应。为及时发现血液系统不良反应,应在用药期间(尤其是1个月内)密切监测血常规和发热、感染症状,一旦发现问题,应立即停药并针对性地给予适当的对症、支持治疗处理。由于中性粒细胞缺乏和再生障碍性贫血可能会导致严重后果,临床医生需给予高度重视,加强监测氯吡格雷致血液系统不良反应,保障临床用药安全。

【参考文献】

- [1] Balamuthusamy S, Arora R. Hematologic adverse effects of clopidogrel[J]. Am J Ther, 2007, 14(1):106-112.
- [2] 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(6):448-449.

- [3] 李芳, 李成敏, 兰安杰. 氯吡格雷致白细胞减少 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(2): 131-132.
- [4] 张小影, 孙秀洪, 金萍. 氯吡格雷致粒细胞缺乏症 1 例 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(13): 1120.
- [5] 华旭东, 张小影. 氯吡格雷致中性粒细胞减少 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(17): 1527.
- [6] 张英. 氯吡格雷致粒细胞缺乏症 [J]. 药物不良反应杂志, 2002, 4(5): 352.
- [7] Khangura S, Gordon W L. Prasugrel as an alternative for clopidogrel-associated neutropenia[J]. Can J Cardiol, 2011, 27(6):869.e9-11.
- [8] McCarthy M W, Kockler D R. Clopidogrel-associated leukopenia[J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(2):216-219.
- [9] 田丰, 周玉珍, 杭爱荣, 等. 氯吡格雷引起再生障碍性贫血死亡一例 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2010, 18(2): 107.
- [10] 李杰, 李杨. 氯吡格雷相关非重型再生障碍性贫血 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(2): 110-112.
- [11] 王福经, 李青山. 氯吡格雷致急性再生障碍性贫血 1 例 [J]. 青岛大学医学院学报, 2004, 40(2): 176.
- [12] Trivier J M, Caron J, Mahieu M, et al. Fatal aplastic anemia associated with clopidogrel [J]. Lancet, 2001, 357 (9254):446.
- [13] Meyer B, Staudinger T, Lechner K. Clopidogrel and aplastic anemia[J]. Lancet, 2001, 357 (9266):1446-1447.
- [14] 陈长源, 张海涛, 黄丛春. 氯吡格雷致血小板减少症一例 [J]. 空军医学杂志, 2012, 28(3): 180-181.
- [15] 陈五波. 氢氯吡格雷致两上肢血小板减少性紫癜 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16(4): 214.
- [16] 张志, 高航, 陶贵周. 氯吡格雷致血小板减少性紫癜 1 例 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2005, 3(3): 240.
- [17] 张旭光. 氯吡格雷致白细胞及血小板减少 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(1): 54-55.
- [18] 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(8):858.
- [19] 李旭梅, 潘琪宏, 涂厉标. 氯吡格雷致白细胞、粒细胞和血小板减少 1 例 [J]. 中国临床药学杂志, 2009, 18(4): 248.
- [20] 王志清, 高华强, 周晔, 等. 氯吡格雷相关的致死性全血细胞减少 1 例报告 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(12): 1389.
- [21] Mauricio Adel C, Rosa M G, Cantadori L, et al. Bone marrow toxicity induced by clopidogrel[J]. Int J Cardio, 2014, 174(3):e112-113.
- [22] Andres E, Perrin A E, Alt M, et al. Febrile pancytopenia associated with clopidogrel[J]. Arch Intern Med, 2001, 161 (1):125.
- [23] Suh S Y, Rha S W, Kim J W, et al. Neutropenia associated with clopidogrel use in a patient with chronic renal failure who underwent percutaneous coronary and peripheral intervention[J]. Int J Cardiol, 2006, 112(3):383-385.
- [24] Montalescot G, Wiviott S D, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9665):723-731.
- [25] Wallentin L, Becker R C, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11):1045-1057.
- [26] Montalto M, Porto I, Gallo A, et al. Clopidogrel-induced neutropenia after coronary stenting: is cilostazol a good alternative?[J]. Int J Vasc Med, 2011:867-964.
- [27] 李中东. 氯吡格雷与血栓性血小板减少性紫癜可能相关 [J]. 药物不良反应杂志, 2001, 3(4): 268.

数 字 用 法

以《中华人民共和国国家标准 (GB/T15835 - 2011) 出版物上数字用法的规定》为准。

公历世纪年代年月日和时刻 用阿拉伯数字, 年份不能简写, 如 1990 年不能写成 90 年。

阿拉伯数字的使用规则 ①多位的阿拉伯数字不能拆开转行; ②计量和计数单位前的数字必须用阿拉伯数字; ③小数点前或后若超过 4 位数 (含 4 位), 应从小数点起向左或向右每 3 位空半格; ④纯小数须写出小数点前用以定位的 0; ⑤数值的增加可用倍数表示, 减少只能用分数或 % 表示, 例如增加 2 倍, 减少 1/5 或减少 20%。

参与与偏差范围 ①数值范围: 二至十写成 2 ~ 10; $5 \times 10^6 \sim 9 \times 10^6$ 可写成 $(5 \sim 9) \times 10^6$, 但不能写成 $5 \sim 9 \times 10^6$; ②百分数范围: 10% ~ 15% 不能写成 10 ~ 15%, $(20 \pm 5) \%$ 不能写成 $20 \pm 5\%$; ③具有相同单位的量值范围: 3.5 ~ 5.4 mA 不必写成 3.5 mA ~ 5.4 mA; ④偏差范围: 如 $(30 \pm 1) ^\circ\text{C}$ 不能写成 $30 \pm 1 ^\circ\text{C}$ 。

——摘自本刊 2015 年投稿须知