

质子泵抑制剂致血小板减少症文献分析

闫阔,夏文斌,杨慧鹃,杨啸白,陆红柳,李桃园,张楠*

北京市垂杨柳医院 药剂科,北京 100022

【摘要】目的 探讨质子泵抑制剂(PPIs)致血小板减少症的特点,为临床合理用药提供参考。**方法** 检索国内外数据库截至2021年9月11日,收集质子泵抑制剂致血小板减少的病例报告类文献,记录患者性别、年龄、PPIs种类、应用PPIs前后血小板(PLT)数量变化等内容,进行描述性统计分析,同时对首次发现药源性血小板减少症(DITP)的血小板数量和停药前的血小板数量进行对比分析。**结果** 共计检索255篇文献,其中12篇文献纳入研究,共计13例患者,男女比例2.2:1,平均年龄(65.8±19.86)岁。涉及PPIs类药品4种,其中泮托拉唑占50.0%。临床表现,无症状为10例(76.9%),出血1例(7.7%),骨髓抑制1例(7.7%),伴白细胞下降1例(7.7%)。致DITP发生时间平均为(3.4±1.7)d。PLT数量在停药3d内开始恢复,恢复至正常时间平均为(5.6±3.0)d。首次发现DITP时PLT数量和停药前的PLT数量,差异有统计学意义($P<0.05$)。经停药及对症处理后所有病例均好转。**结论** 临床应用PPIs时应注意其血小板数量情况,及时监测血常规,以便早期识别DITP。

【关键词】 质子泵抑制剂;血小板减少;药物不良反应;文献分析

【中图分类号】 R973

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0072-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.014

An analysis of the literature on thrombocytopenia induced by proton pump inhibitors

YAN Kuo, XIA Wen-bin, YANG Hui-juan, YANG Xiao-bai, LU Hong-liu, LI Tao-yuan, ZHANG Nan*

Department of Pharmacy, Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China

【Abstract】Objective To investigate the characteristics of proton pump inhibitors (PPIs) induced thrombocytopenia, and provide reference for clinical rational drug use. **Methods** Domestic and foreign databases (up to September 11th, 2021) were searched to collect literature on case reports of thrombocytopenia caused by PPIs. Gender, age, PPIs' type, platelet (PLT) counts before and after PPIs application, and other contents were recorded for descriptive statistical analysis. At the same time, the number of platelets when the drug-induced thrombocytopenia (DITP) was detected for the first time and the number of platelets before drug withdrawal were compared and analyzed. **Results** A total of 255 literatures were retrieved, 12 of which were included in the study, involving 13 patients with a 2.2:1 male to female ratio and a mean age of 65.8±19.86 years (35-98 years). Four kinds of PPIs were involved, among which pantoprazole accounted for 50.0% of the cases. The clinical manifestations were asymptomatic in 10 cases (76.9%), hemorrhage in 1 case (7.7%), myelosuppression in 1 case (7.7%), and leukopenia in 1 case (7.7%). The average occurrence time of DITP was 3.4±1.7 days. PLT counts began to recover within 3 days of drug withdrawal, and the mean time to return to normal was 5.6±3.0 days. There was significant difference in PLT count between the first detection of DITP and that before drug withdrawal ($P<0.05$). All cases improved after drug withdrawal and symptomatic treatment. **Conclusion** Attention should be paid to platelet count during the clinical application of proton pump inhibitors, and blood routine monitoring should be performed timely to identify DITP at an early stage.

基金项目:首都临床特色应用研究项目(Z181100001718125);2019年北京药学会临床药学研究项目

*通信作者:张楠,硕士研究生,主任药师,研究方向:药事管理、临床药学。E-mail:zhang__nan123@126.com

[Key words] proton pump inhibitors; thrombocytopenia; adverse drug reactions; literature analysis

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)作用于 H^+-K^+-ATP 酶,能抑制胃酸分泌,临床应用广泛,是目前治疗和预防胃酸相关性疾病的首选药物^[1-2]。随着PPIs广泛、长期使用,其安全性越来越受到关注,包括低镁血症、骨质疏松、肾病、肺炎、胃肠道肿瘤、维生素 B_{12} 缺乏、血小板减少等^[3-4]。药源性血小板减少症(drug-induced thrombocytopenia, DITP)是指由药物致血小板计数减少,从而导致出血等症状的疾病。DITP在临床上表现多较轻微,由于无明显的临床症状,容易被忽视。发现或处理不及时可导致严重血小板减少症的发生,甚至危及生命^[5-6]。本研究拟通过对PPIs药物导致DITP的病例文献进行归纳总结,探讨PPIs致DITP的特点及危险因素,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

检索中国知网、万方医学数据知识服务平台、Pubmed、Embase等中英文数据库,收集质子泵抑制剂致血小板减少的文献报道,检索时间为自建库至2021年9月11日。排除标准:①文献综述;②会议论文;③重复报道及资料不完整文献。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 以质子泵抑制剂、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、血小板减少、血小板计数为关键词检索中文数据库,以proton pump inhibitors、Omeprazole、Esomeprazole、Pantoprazole、Lansoprazole、Rabeprazole、thrombocytopenia、platelet count为关键词检索英文数据库。并辅以追溯法对所有文献的参考文献进行检索。

1.2.2 观察指标 通过阅读文献,记录患者性别、年龄、PPIs种类、剂型、给药剂量、疗程、用药目的、基础疾病、合并用药、应用PPIs前后血小板数量变化、首次发现DITP时血小板数量、血小板数量恢复时间、临床表现及转归等内容进行统计分析。

1.2.3 判定标准 对满足以下2条标准的病例纳入

研究^[7-10]:①血小板减少症符合诊断标准(血小板计数 $<100\times 10^9/L$);②药物不良反应关联性评价满足Naranjo评分 ≥ 5 分,同时符合George等^[9]对DITP评估标准前2条的病例。

1.2.4 统计分析 应用SPSS 23.0统计软件进行统计分析,计数资料以例表示,计量资料行正态性检验,连续性正态分布资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

按照上述检索策略,共检索出相关文献255篇,经阅读摘要共去除224篇,2篇文献无法获取全文^[11-12],剩余29篇文献阅读全文,依据入选标准,最终纳入12篇文献^[13-24],共计13例患者。在13例患者中,男性有9例、女性4例,男女之比为2.2:1;年龄35~98岁,平均 (65.8 ± 19.86) 岁,其中60岁以上8例,占比61.5%。静脉给药8例,口服给药4例,给药途径未知1例。PPIs种类主要为泮托拉唑、兰索拉唑,用药剂量范围较大,泮托拉唑40~192 mg/d、兰索拉唑30~120 mg/d。

2.2 临床表现及药源性血小板减少症发生时间

13例患者中,无任何临床表现10例,出血1例,表现为牙龈出血、皮肤紫癜,骨髓抑制1例,白细胞减少1例。PPIs致DITP发生时间为1~7 d,平均 (3.4 ± 1.7) d,由于有3例患者存在先后2次使用PPIs均出现DITP情况,因此PPIs致DITP发生共计16例次。DITP发生时间1~3 d有10例次,4~7 d有4例次,2例次未记录明确时间。

2.3 用药前后血小板数量变化情况

用药前,血小板计数 $\geq 100\times 10^9/L$ 有15例次。对首次发现DITP(血小板计数 $<100\times 10^9/L$,或下降50%^[19])时血小板数量 $(87.9\pm 30.08)\times 10^9/L$ 和停药前的血小板数量 $(54.3\pm 31.01)\times 10^9/L$,进行统计学分析发现,二者差异有统计学意义($t=3.009$, $P=0.006$)。血小板数量在停药3 d内开始恢复,恢复至正常时间为停药2~12 d,平均 (5.6 ± 3.0) d。

2.4 处理措施及预后

13例患者出现血小板减少后有5例仅采取停药处理,有2例停药处理后给予升血小板治疗,升血小板药物包括重组血小板生成素、重组人白介素-11、地塞米松等。有6例停药处理后改用其他药物进行抑酸治疗,其中改用 H_2 受体拮抗药4例,包括雷尼替丁2例、法莫替丁2例,换用其他种类PPIs 2例,雷贝拉唑1例、兰索拉唑1例。13例患者经停药或对症处理后,PLT数量均恢复,恢复时间在1个血小板周期内,提示预后较好^[13-24]。

3 讨论

3.1 质子泵抑制剂致药源性血小板减少症的机制探讨

目前研究^[7,25]认为DITP发病机制主要为免疫性血小板减少、非免疫性血小板减少,非免疫性血小板减少包括对血小板直接破坏和骨髓抑制性血小板减少,其中免疫性血小板减少是DITP主要原因。免疫性血小板减少通常伴有较高出血风险,血小板减少较快出现。非免疫性血小板减少通常呈剂量依赖性、时间依赖性,在用药数周后逐渐出现血小板减少。

综上,血小板减少较快发生,部分病例进行了抗血小板抗体检测且具有阳性结果^[11,26],结合上述免疫性血小板减少与非免疫性血小板减少不同特点,推测PPIs致DITP机制可能为免疫性血小板减少。

3.2 质子泵抑制剂致药源性血小板减少症的性别分布

纳入研究的13例患者中,男性9例、女性4例,男女之比为2.2:1。男性高于女性,该差异可能与纳入样本量较少有关,也可能与疾病发病率有关。有研究显示,我国消化性溃疡发病率男女比例为2.54~5.90:1^[27-28],西方国家男女比例为1~4:1^[29]。消化性溃疡发病年龄多集中在30~50岁,而本研究13例患者中60岁以上8例,占比61.5%。

3.3 质子泵抑制剂致药源性血小板减少症的药品及处理意见

研究病例涉及PPIs包括泮托拉唑7例、兰索拉唑4例、奥美拉唑1例、艾司奥美拉唑1例,没有雷贝拉唑,在检索结果中有1例关于雷贝拉唑致血小板减少报道^[30],但不符合入选标准,因此未被纳入研究。药

物依赖性抗体通常不会与具有类似分子结构的不同药物发生交叉反应^[31-32],本研究有2例既往可安全使用其他种类PPIs,还有2例在出现血小板减少后更换为其他种类PPIs,但对血小板无影响,这4例提示PPIs致DITP不具有类效应。因此,建议在发生DITP时,应考虑停用正在使用的PPIs,根据病情需要选择抑酸药治疗,推荐选择优先顺序为: H_2 受体拮抗剂>既往可安全使用的PPIs>其他PPIs(优选雷贝拉唑)。同时给药方式应遵循能口服不静脉原则。

3.4 质子泵抑制剂致药源性血小板减少症早期识别的重要性

本研究结果显示停药前PLT数量较首次发现DITP时血小板数量显著下降,血小板数量随着用药时间延长呈进行性下降的趋势,提示如果发现或处理不及时可导致严重血小板减少症的发生,这与头孢菌素类致DITP特点一致^[6]。同时由于合并出血症状少,提示PPIs致DITP较隐匿,因此,该不良反应早期识别尤为重要^[33-34]。

综上,临床应用质子泵抑制剂时应注意其血小板减少的不良反应。应及时监测血常规,早期识别DITP并及时停药处理,对改善患者预后、防止严重不良事件发生具有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer[J]. Aliment Pharm Ther, 1998, 12(12):1241-1247.
- [2] 尹钢,张石革. 2010-2013年全国医院系统质子泵抑制剂应用趋势及相关问题分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(6): 817-820.
- [3] 中国药学会医院药学专业委员会等. 质子泵抑制剂优化应用专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(21):2195-2213.
- [4] Wilhelm SM, RjaterRG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors [J]. Expert Rev Clin Phar, 2013, 6(4): 443-451.
- [5] 杨九一, 顾健. 药源性血小板减少症机制研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1874-1877.
- [6] 米文娟,唐中权. 头孢菌素致药源性血小板减少症35例的文献分析[J]. 国外医药抗生素分册, 2021, 42(2):77-81.
- [7] 中华医学会内科学分会. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 498-508.
- [8] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
- [9] George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports[J]. Ann Intern Med, 1998; 129:886.

- [10] Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia[J]. *Transfus Med Rev*, 2013; 27:137.
- [11] Hayashibara T. Hemolytic anemia and thrombocytopenia associated with anti-omeprazole antibody [J]. *Rinsho Ketsueki*, 1998, 39(6): 447-452.
- [12] Rudelli A, Leduc I, Traulle C, et al. Thrombocytopenia following treatment with omeprazole (letter) [J]. *Presse Med*, 1993, 22:966.
- [13] 刘满仓, 韩彦. 奥美拉唑致血小板减少性紫癜2例[J]. *人民军医*, 2015, 58(2): 190.
- [14] 邓艳辉, 许静, 汪燕. 注射用兰索拉唑联合美罗培南致严重血小板减少症1例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(1): 56-58.
- [15] 郑雪梅, 温悦. 注射用兰索拉唑致血小板减少[J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(6): 363-364.
- [16] 谢梅珍, 许小鑫, 曾梅芳. 注射用泮托拉唑致白细胞、血小板减少1例[J]. *中国药师*, 2017, 20(9): 1611,1653.
- [17] Tas A. Thrombocytopenia as a side effect of pantoprazole[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2013, 24:295-296.
- [18] Yu Z, Hu J, Hu Y. Neutropenia and Thrombocytopenia Induced by Proton Pump Inhibitors: a case report[J]. *Drug Saf Case Rep*, 2018, 5:28.
- [19] Kallam A, Singla A, Silberstein P. Proton pump induced thrombocytopenia: A case report and review of literature [J]. *Platelets*, 2015, 26(6): 598-601.
- [20] Mohamed S, Hassan M. Lansoprazole-Induced Thrombocytopenia in a critically ill patient: a case report[J]. *J Pharm Pract*, 2020, 33(5):700-704.
- [21] Zlabek JA, Anderson CG. Lansoprazole-induced thrombocytopenia[J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36(5): 809-811.
- [22] Watson TD, Stark JE, Vesta KS. Pantoprazole-induced thrombocytopenia[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(4): 758-761.
- [23] Korkmaz U, Alcelik A, Eroglu M, et al. Pantoprazole-induced thrombocytopenia in a patient with upper gastrointestinal bleeding [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24 (3): 352-353.
- [24] Mukherjee S, Jana T, Pan JJ. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors on Platelet Count: A Case Report and Review of the Literature[J]. *Case Rep Gastrointest Med*, 2018,2018:1-4.
- [25] 杨久一, 顾健. 药源性血小板减少症机制研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(22):1874-1876.
- [26] Bougie D, McFarland MD, Curtis B, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia [EB/OL]. [2021-09-11]. <https://www.ouhsc.edu/platelets/WEB%20Table%20Lab%202018.pdf>.
- [27] 徐来凤, 张玉平, 郭秀兰. 1386例消化性溃疡的流行病学分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2000, 17(3): 184-185.
- [28] Dong WG, Cheng CS, Liu SP, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease in Wuhan area of China from 1997 to 2002 [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(22):3377-3379.
- [29] Lam SK. Differences in peptic ulcer between East and West[J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2000, 14 (1): 41-52.
- [30] 李菲, 张佳彦, 李梓盟, 等. 1例雷贝拉唑肠溶胶囊致白细胞、红细胞、血小板减少的不良反应[J]. *海峡药学*, 2020, 32(4): 216-218.
- [31] Curtis BR, McFarland JG, Wu GG, et al. Antibodies in sulfonamide-induced immune thrombocytopenia recognize calcium-dependent epitopes on the glycoprotein IIb/IIIa complex [J]. *Blood*, 1994, 84(1):176-183.
- [32] Christie DJ, Weber RW, Mullen PC, et al. Structural features of the quinidine and quinine molecules necessary for binding of drug-induced antibodies to human platelets [J]. *J Lab Clin Med*, 1984, 104(5):730-740.
- [33] Binnetoglu E, Akbal E, Sen H, et al. Pantoprazole-induced thrombocytopenia in patients with upper gastrointestinal bleeding[J]. *Platelets*, 2015, 26(1):10-12.
- [34] 毛娇娇, 潘杰. 质子泵抑制剂致血液系统不良反应的特点及机制分析[J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(2):119-122.

收稿日期:2021-10-28 本文编辑:郭美晨