

利奈唑胺对基线血小板减少患者血小板的影响评估

张香云 张俊丽 吕芳芳

[摘要] 目的 评价利奈唑胺在基线血小板减少患者临床使用中的安全性。方法 收集利奈唑胺治疗患者316例,根据基线血小板计数分为基线血小板减少组(94例)和正常组(222例),比较两组血小板下降率和下降幅度的差异,以及基线血小板减少组中基线I/II级、III/IV级的血小板下降率的差异。结果 基线血小板减少组和正常组患者的血小板下降率、下降幅度比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.63, t=-0.30, P>0.05$);基线血小板减少组中的I/II级、III/IV级的血小板下降率比较,差异亦无统计学意义($\chi^2=0.17, P>0.05$)。结论 基线血小板减少患者和基线血小板正常患者在使用利奈唑胺的过程中血小板减少风险无差异。

[关键词] 利奈唑胺; 基线血小板减少; 血小板下降幅度

Evaluation of the effect of linezolid on platelets in patients with baseline thrombocytopenia ZHANG Xiangyun, ZHANG Junli, LYU Fangfang. Department of Cardiovascular, The Third Affiliated Hospital of Zhejiang University of traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310020, China.

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical safety of linezolid in patients with baseline thrombocytopenia. **Methods** A total of 316 patients treated with linezolid were collected and divided into baseline thrombocytopenia group ($n=94$) and normal group ($n=222$) according to the baseline platelet count. The differences in the rate of platelet decline and the range of platelet decline between the two groups were compared, as well as the difference in the rate of platelet decline between the I/II and III/IV patients in the baseline thrombocytopenia group. **Results** There was no significant difference in the ratio and range of platelet decline between the baseline thrombocytopenia group and the normal group ($\chi^2=0.63, t=-0.30, P>0.05$). There was no significant difference in the rate of grade I/II and III/IV thrombocytopenia in the baseline thrombocytopenia group ($\chi^2=0.17, P>0.05$). **Conclusion** There was no difference in the risk of thrombocytopenia between patients with baseline thrombocytopenia and patients with baseline normal platelet during the use of linezolid, which provided an important drug reference for patients with severe infection and thrombocytopenia.

[Key words] linezolid; baseline thrombocytopenia; range of platelet decline

临床感染的病原菌中,革兰阳性菌如葡萄球菌属等约占30%^[1],利奈唑胺对阳性菌甚至对结核分枝杆菌、诺卡菌都有较强抗菌效果^[2],临床使用无需根据肾功能调整剂量,为伴肾功能不全的重症感染

患者提供了快速有效的抗感染支持。但是利奈唑胺可引起骨髓抑制如出现血小板减少症和贫血^[3]。Lee等^[4]报道利奈唑胺引起的血小板减少发生率为1%~38.7%。较多重症感染患者因脓毒血症的破坏、骨髓抑制等造成血小板减少,限制了利奈唑胺在此类患者中的使用^[3]。目前关于基线血小板减少患者应用利奈唑胺后血小板变化的研究较少,为了明确基线血小板减少患者使用利奈唑胺后血小板变化情况,本次研究分析基线血小板减少患者应用利奈唑胺临床安全性,为重症患者抗感染提供依

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.008.010

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2018ZD030)

作者单位:310020 浙江杭州,浙江省中医药大学附属第三医院(中山医院)心血管科(张香云);浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科(张俊丽、吕芳芳)

通讯作者:吕芳芳,Email:lvfangfang@zju.edu.cn

据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年9月至2017年7月期间浙江大学医学院附属邵逸夫医院应用利奈唑胺治疗患者399例,其中男性267例、女性132例;年龄19~99岁,平均年龄(64.96±16.62)岁;用药时间1~36 d,平均(10.87±8.69)d;合并有基础患血液系统疾病者11例;所有患者均给予利奈唑胺600 mg 静脉滴注治疗;并剔除:①利奈唑胺使用≤3 d者;②使用方法不规范者;③口服利奈唑胺治疗者;④除化疗外有其他可使血小板减少的合并用药者。剔除后符合入组患者共有316例。本研究通过伦理委员会审批。根据基线血小板计数分为基线血小板减少组和正常组。基线血小板减少组94例,其中男性60例、女性34例;年龄26~95岁,平均年龄(62.77±16.38)岁;用药时间4~31 d,平均(13.61±8.72)d;正常组222例,其中男性151例、女性71例;年龄19~99岁,平均年龄(65.71±16.67)岁;用药时间4~36 d,平均(12.64±8.06)d。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 血小板减少标准 ①治疗前血小板基线值 $\geq 100 \times 10^9/L$,治疗中血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$;②治疗前血小板基线值 $< 100 \times 10^9/L$,治疗中血小板计数下降超过基线值的75%^[3,5,6]。

1.3 方法 两组均给予利奈唑胺注射液(由辉瑞制药有限公司生产)600 mg 静脉滴注,每12小时1次。比较基线血小板减少组和正常组在利奈唑胺治疗中血小板下降率、血小板下降幅度。

血小板下降幅度=(用药前基线血小板-治疗中最低血小板)/用药前基线血小板 $\times 100\%$

另外,基线血小板减少组根据血小板下降程度分为I/II级与III/IV级^[6,7],比较I/II级、III/IV级的血小板下降率的差异。

1.4 统计学方法 采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血小板下降率和下降幅度比较见表1

由表1可见,两组在血小板下降率、下降幅度比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.63, t=-0.30, P$ 均>0.05)。

表1 两组血小板下降率和下降幅度比较

组别	n	血小板下降/例(%)	下降幅度/%
基线血小板减少组	94	24(25.23)	57.58 ± 14.81
正常组	222	39(17.57)	59.15 ± 23.25

2.2 基线血小板减少组中I/II级与III/IV级的血小板下降率比较见表2

表2 基线血小板减少组中I/II级与III/IV级的血小板下降率比较

组别	血小板下降/例	血小板未降/例	血小板下降率/%
I/II级	17	38	30.91
III/IV级	7	32	17.95

由表2可见,基线血小板减少组中的I/II级、III/IV级的血小板下降率比较,差异亦无统计学意义($\chi^2=0.17, P > 0.05$)。

2.3 不良事件 基线血小板减少组有4例处于化疗后骨髓抑制期,治疗前均有1次输注血小板记录,但未见因血小板较低引起的出血事件。

3 讨论

利奈唑胺是恶唑烷酮类药物,对阳性菌等有较强的临床疗效,并且是糖肽类耐药阳性菌可选择的为数较少的强效抗感染药物,但因会抑制血小板形成或刺激血小板清除等而引起血小板减少症和贫血^[5]。国内报道利奈唑胺治疗中血小板减少率13.85%~50%^[6-8],国外报道发生率约1%~48.3%^[9],为可逆性,一般在启动治疗后(12.0±6.2)d开始减少^[4],停药后(12.3±7.8)d可恢复^[5]。但是目前较少有利奈唑胺在基线血小板患者减少中临床使用的安全性研究。

本次研究分别回顾了不同血小板基线人群采用利奈唑胺治疗的血小板变化情况,结果显示,基线血小板减少组与正常组在血小板下降率、下降幅度的比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05),表明基线血小板减少患者使用利奈唑胺并没有增加额外的血小板下降风险。基线血小板减少组与正常组在利奈唑胺治疗中均表现为血小板下降幅度偏高,分析可能与本次研究患者病情较重、合并症较多等基础情况差异有关。

本次研究根据血小板减少程度将基线血小板减少患者进一步分为基线I/II级和基线III/IV级,结果显示,基线血小板减少组中的I/II级、III/IV级的血小板下降率比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$),表明重度血小板减少患者亦可根据病情酌情

选择利奈唑胺治疗。

进一步分析本次研究患者临床病历记录,未见因血小板较低引起出血事件描述,尤其是基线血小板减少处于Ⅲ/Ⅳ级的患者,治疗过程中未见新发出血现象。特别需要指出的是,该研究中血小板减少组有4例处于化疗后骨髓抑制期,应用利奈唑胺后也未表现进一步骨髓抑制或者恢复期延长。Nina等^[10]对比了利奈唑胺与万古霉素治疗骨髓干细胞移植患者血常规变化,结果发现两组中性粒细胞和血小板植活率相似,这些结果进一步为基线血小板减少患者使用利奈唑胺提供参考依据,但尚需大型、多中心、随机对照研究探索利奈唑胺在化疗后骨髓抑制期及干细胞移植后患者的应用安全性。

综上所述,基线血小板减少患者和基线血小板正常患者在使用利奈唑胺的过程中血小板减少风险无差异,这为重症感染伴血小板减少患者提供重要的用药参考依据,临床治疗过程中均应动态监测其血小板变化,根据血小板减少处理指南规范^[11,12]诊疗。

参考文献

- 1 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233-243.
- 2 Davidson N, Grigg MJ, McGuinness SL, et al. Safety and outcomes of linezolid use for nocardiosis[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(4): ofaa090.
- 3 Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(8): 1758-1772.
- 4 Lee EY, Caffrey AR. Thrombocytopenia with Tedizolid and Linezolid[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 62(1): e01453-17.
- 5 Takahashi S, Tsuji Y, Kasai H, et al. Classification tree analysis based on machine learning for predicting linezolid-induced thrombocytopenia[J]. J Pharm Sci, 2021, 110(5): 2295-2300.
- 6 唐莲,王三南,翁小红.利奈唑胺治疗新生儿败血症的疗效及对血小板的影响[J].药物不良反应杂志,2016,18(2):99-104.
- 7 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应术语使用指南[M].北京:国家药品不良反应监测中心,2016:25-28.
- 8 王斌霞,段露芬,陆件.利奈唑胺诱导血小板减少症的危险因素及其预警价值分析[J].药物不良反应杂志,2022,24(4):185-191.
- 9 Hyung-Sook K, Eunsook L, Young-Jae C, et al. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10-year retrospective study [J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(1): 84-90.
- 10 Nina C, Coralia NM, Susan KS, et al. Hematologic safety profile of linezolid in the early periengraftment period after allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(10): 1337-1341.
- 11 王建祥,张奉春,刘晓清.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):498-510.
- 12 Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Advances, 2019, 3(22): 3780-3817.

(收稿日期 2022-03-03)

(本文编辑 高金莲)