

利奈唑胺致不良反应 44 例文献分析

孙景生, 崔金国, 刘俊杰

天津市宝坻区人民医院 药剂科, 天津 301800

摘要: **目的** 探讨利奈唑胺所致不良反应的特点及相关因素, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索 2000 年 1 月—2012 年 11 月国内医药期刊报道的 44 例利奈唑胺致不良反应案例, 并进行统计、分析。**结果** 利奈唑胺所致不良反应主要体现在血液、心血管及消化系统等, 并且老年患者更易发生。**结论** 临床应加强对利奈唑胺的合理使用, 尽量避免或减少其所致不良反应的发生。

关键词: 利奈唑胺; 不良反应; 分析

中图分类号: R954

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)02-0220-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.031

Document analysis on 44 cases of adverse drug reaction induced by linezolid

SUN Jing-sheng, CUI Jin-guo, LIU Jun-jie

Department of Pharmacy, Tianjin Baodi People's Hospital, Tianjin 301800, China

Abstract: Objective To study the characteristics and related factors of the adverse drug reaction (ADR) induced by linezolid, so as to provide the references for the rational use of drugs in clinic. **Methods** Forty-four cases of ADR induced by linezolid, which were reported in domestic medical academic journals from January 2000 to November 2012, were statistically analyzed. **Results** The ADR induced by linezolid occurred mainly in blood system, cardiovascular system, digestive system, and so on, at the same time, most of cases occurred in senile patients. **Conclusion** The rational use of linezolid should be emphasized to avoid or reduce the incidence of ADR.

Key words: linezolid; adverse drug reactions; analysis

利奈唑胺为人工合成的噁唑烷酮类抗生素, 2000 年获得美国 FDA 批准, 用于治疗革兰阳性球菌引起的感染, 包括由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的疑似或确诊院内获得性肺炎、社区获得性肺炎、复杂性皮肤或皮肤软组织感染以及耐万古霉素肠球菌感染。2007 年 9 月获准在我国上市。随着利奈唑胺临床应用的不断扩大, 其不良反应亦有报道。为此, 笔者查阅 2000 年 1 月—2012 年 11 月国内医药期刊全文数据库中关于利奈唑胺不良反应的文献资料, 对其进行统计、分析。

1 资料与方法

通过文献检索, 收集 2000 年 1 月—2012 年 11 月万方、维普数据库中发表的有关利奈唑胺不良反应的报道文献 28 篇^[1-28], 共计 44 例。采用回顾性

研究方法, 对 44 例利奈唑胺致不良反应涉及的患者基本情况、累及器官(系统)、临床表现及出现时间等进行分类、统计、分析。

2 结果

2.1 性别与年龄的分布

44 例不良反应中, 男性患者为 28 例(63.6%), 女性患者为 16 例(36.4%), 男性比例高于女性; 从年龄结构来看, 60 岁以上患者不良反应发生率为 68.2%, 高于其他年龄组, 见表 1。

2.2 累及系统

利奈唑胺的不良反应主要为血液系统, 其次包括心血管、消化系统等, 个别不良反应涉及多个系统。其中 1 例并发血液、外周神经系统不良反应, 1 例并发消化系统及皮肤及附件不良反应, 见表 2。

表 1 性别与年龄的分布

Table 1 Distribution of gender and age

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
<18	2	2	4	9.1
18~40	2	1	3	6.8
41~60	4	3	7	15.9
>60	20	10	30	68.2
合计	28	16	44	100.0

表 2 累及系统及临床表现

Table 2 Involved systems and clinical manifestation

累及系统	例数	构成比/%	临床表现/例
血液	40	90.9	血小板减少 (32); 乳酸酸中毒及高乳酸血症 (4); 白细胞及中性粒细胞减少 (4)
心血管	2	4.5	高血压 (2)
消化	2	4.5	腹泻 (1); 肝损害 (1)
皮肤及附件	1	2.3	药疹 (1)
外周神经	1	2.3	双下肢麻木刺痛 (1)
合计	46	104.5	

2.3 不良反应发生的时间

使用利奈唑胺 1 d 内出现不良反应的有 2 例 (4.5%), 大于 1 d 出现不良反应的为 42 例 (95.5%), 最慢出现不良反应的时间为 44 d。见表 3。

表 3 不良反应发生的时间

Table 3 Onset time of ADR

发生时间	例数/例	构成比/%
≤1 d	2	4.5
2~5 d	13	29.6
6~10 d	13	29.6
11~15 d	10	22.7
>15 d	6	13.6
合计	44	100.0

2.4 给药途径、剂量及方式

给药途径为静脉注射和口服, 其中静脉注射有 43 例, 口服仅为 1 例。本次统计的 44 例利奈唑胺不良反应中, 37 例 (84.1%) 给药剂量为 600 mg, 每 12 h 一次; 1 例 (2.3%) 给药剂量为 300 mg, 每 12 h 一次; 4 例 (9.1%) 新生儿按照 10 mg/kg, 每 8 h 一次剂量给药; 2 例 (4.5%) 未明确说明给

药剂量。

本次统计的 44 例利奈唑胺不良反应中, 疑似单独用药引起不良反应的为 41 例 (93.2%), 疑似联合用药引起不良反应的为 3 例 (6.8%)。

3 讨论

3.1 年龄分布

根据表 1 统计结果来看, 44 例利奈唑胺不良反应中, 老年患者 (>60 岁) 比例相对较高 (68.2%), 说明其在使用利奈唑胺后易发生药品不良反应, 分析原因, 一方面利奈唑胺多用于重症感染, 而老年人由细菌感染导致的重症疾病机率高; 另一方面, 老年患者各脏器功能减退, 体质量减轻, 免疫功能降低, 因此更易发生不良反应。在此提示医护人员在老年患者使用利奈唑胺过程中, 要加强巡视, 密切观察老年患者用药后的反应。

3.2 临床表现

由表 2 可以看出, 利奈唑胺不良反应以血液系统最多, 其中骨髓抑制 (包括导致血小板减少、白细胞及中性粒细胞减少) 较为常见。利奈唑胺引起骨髓抑制的机制还不清楚, 一项研究文献报道^[15], 对 1 例使用利奈唑胺后出现贫血和血小板减少的 78 岁老年女性进行骨髓活检, 组织病理学显示其有足够的巨核细胞、环形铁粒幼红细胞和形成空泡的原始红细胞, 使用免疫球蛋白治疗后减缓了血小板降低的速度, 提示利奈唑胺导致的贫血与氯霉素引起的红细胞生成抑制机制类似, 足够功能正常的巨核细胞的存在提示血小板减少是由免疫介导的。至于影响骨髓抑制的因素, 不同研究得到了不同的结论, 综合看来, 骨髓抑制的发生率可能跟患者血细胞的基础水平、高龄 (>58 岁)、肾功能受损、之前使用过糖肽类药物有关。

乳酸酸中毒为利奈唑胺又一主要不良反应, 本次调查中涉及 4 例。利奈唑胺引起乳酸酸中毒的机制尚未完全阐明, 目前认为可能与线粒体蛋白质合成抑制和线粒体基因多态性有关。在给予利奈唑胺治疗的实验动物中, 呼吸链复合体 I、III、IV 的蛋白质数量减少, 而复合体 II 的蛋白质数量正常。表明利奈唑胺可能直接抑制线粒体内蛋白质的合成, 干扰组织中高度依赖于氧化磷酸化的细胞能量产生, 从而造成乳酸酸中毒^[14]。

本次统计中, 有 2 例患者使用利奈唑胺后出现血压增高现象。利奈唑胺能可逆性地增加伪麻黄碱、盐酸苯丙醇胺的加压作用, 另外, 利奈唑胺为一可

逆的、非选择性的单胺氧化酶抑制药,与 5-羟色胺类等药物有潜在的相互作用。因此对使用利奈唑胺的患者应避免或减量使用含盐酸伪麻黄碱或盐酸苯丙醇胺的药物,如抗感冒药物和缓解充血的药物以及血管加压药或多巴胺类药物^[16]。

本次统计的其他不良反应还包括双下肢麻木刺痛(1 例)。利奈唑胺导致周围神经病变的机制尚不明确,一般认为,利奈唑胺通过结合到 23s 核糖体 RNA 上抑制细菌蛋白质的合成,同样可以通过结合线粒体 16s 核糖体 RNA 抑制人体线粒体蛋白质的合成。神经对线粒体功能的依赖很强,容易受线粒体损伤的影响,因此利奈唑胺可能通过线粒体损伤导致患者周围神经病变。

3.3 发生时间

根据本次统计结果来看,使用利奈唑胺 1 d 之内较少引起不良反应仅占 4.5%;在用药 2~15 d 发生药品不良反应数量最多,占 81.9%。可能原因是利奈唑胺常见不良反应为血液系统发生变化,而只有在用药一段时间后才能引起血小板减少等指标异常。提示医师在患者使用利奈唑胺抗感染治疗期间,应该定期复查患者血常规,做到早发现、早解决,避免严重不良反应的发生。

3.4 用药方式

联合用药往往会增加药品不良反应的发生率,本次统计结果显示,3 例报道为利奈唑胺联合其他药物致不良反应发生。其中 1 例为利奈唑胺联合恩替卡韦致乳酸酸中毒死亡^[19],恩替卡韦最严重不良反应是乳酸酸中毒,而利奈唑胺在使用过程中同样可能引起乳酸酸中毒,二者联合使用就大大增加了乳酸酸中毒不良反应的发生,提示医师为患者开具多种药品时应该考虑可能潜在的交叉不良反应。

综合来看,此次检索收集到的病例相对较少,主要原因是利奈唑胺在我国上市时间较短,仅仅几年时间,未广泛应用于临床治疗实践当中,临床使用率还有待提高,其相关的不良反应报道相对较少,文献病例为小样本且多为个案报道,其不良反应发生机制也有很多停留在推测阶段。此外,利奈唑胺引发不良反应多在应用几天甚至更长时间才显现症状,医务人员如果不认真观察,难以及时察觉或与临床其他病症准确区别。因此,利奈唑胺所致不良反应的各种因素有待进一步的流行病学研究。

参考文献

[1] 袁 进. 利奈唑胺致血小板减少 1 例 [J]. 医药导报,

2010, 29(9): 1244-1245.

[2] 杨 曦, 朱 曼, 孙 艳, 等. 利奈唑胺致血小板减少 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(2): 128.

[3] 叶 忠, 徐荣良, 郑 兴, 等. 长疗程高剂量利奈唑胺致可逆性血小板减少 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(5): 394-395.

[4] 程 晟. 静脉滴注利奈唑胺致白细胞及中性粒细胞减少 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(4): 256-257.

[5] 杨秀丽, 袁 雍. 利奈唑胺与头孢哌酮/舒巴坦合用致血小板减少 1 例 [J]. 中国药师, 2010, 13(3): 420.

[6] 宋长城, 陈 铨, 苏 伟. 利奈唑胺致老年肺部感染患者血小板减少 1 例报告 [J]. 实用老年医学, 2010, 24(3): 264.

[7] 赖 瑛. 利奈唑胺致可逆性明显血小板减少 3 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(4): 301-302.

[8] 王虎军, 翟建国. 利奈唑胺致血小板减少 3 例 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(1): 53-54.

[9] 陈 颖, 王 军, 温 华, 等. 利奈唑胺致血小板减少 3 例 [J]. 医药导报, 2010, 29(6): 811-812.

[10] 李国辉. 利奈唑胺注射液致高乳酸血症 2 例 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 19(4): 252.

[11] 毕 磊, 王虎军, 周冬翠. 利奈唑胺注射液引起严重腹泻、药疹 1 例报告 [J]. 中国药师, 2009, 12(9): 1300-1301.

[12] 魏大臻, 孔万权, 林丽娜, 等. 长疗程高剂量利奈唑胺致可逆性血细胞减少及疼痛性周围神经病变三例临床分析 [J]. 中国药物与临床, 2010, 10(2): 221-222.

[13] 刘 晓, 梁 雁, 孙培红. 利奈唑胺相关血小板减少 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(4): 293-294.

[14] 刘 萍. 利奈唑胺引起乳酸酸中毒 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(11): 953.

[15] Bernstein W B, Trotta R F, Rector J T, *et al.* Mechanisms for linezolid induced anemia and thrombocytopenia [J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(4): 517-520.

[16] 朱 宁, 吕良超. 利奈唑胺致高血压 2 例 [J]. 中国药师, 2012, 15(5): 706-707.

[17] 张月莉. 静脉滴注利奈唑胺致血小板减少 1 例报告及启示 [J]. 老年医学与保健, 2011, 17(6): 375-376.

[18] 黎颖然, 卢荣枝. 利奈唑胺相关新生儿血小板减少 4 例 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(4): 243-244.

[19] 莫国生, 蔡永静, 吴旭光, 等. 恩替卡韦、利奈唑胺致乳酸性酸中毒死亡一例 [J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(8): 483.

[20] 方忠宏, 曾宏辉, 张 军. 利奈唑胺与卡泊芬净药物合用致肝损害分析(1 例) [J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(5): 55-58.

[21] 尹冬华, 周 辰, 潘晓东, 等. 利奈唑胺致超高龄患者

- 血小板减少 4 例 [J]. 实用老年医学, 2012, 26(3): 257-258.
- [22] 朱 宁, 吕良超. 利奈唑胺致高血压 2 例 [J]. 中国药师, 2012, 15(5): 706-707.
- [23] 周 叶. 利奈唑胺致老年患者血小板降低 3 例报告 [J]. 浙江实用医学, 2011, 16(6): 461-462.
- [24] 姜 辉, 李曙平. 利奈唑胺致粒细胞缺乏 1 例报告并文献复习 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(1): 57-58.
- [25] 谢 诚, 高 杰, 赵玉琴, 等. 利奈唑胺致全血细胞减少 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(6): 377-378.
- [26] 熊晓东, 胡永芳. 利奈唑胺致全血细胞减少 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(5): 319-321.
- [27] 李 钰, 陈 愉, 刘宏博, 等. 利奈唑胺致血小板减少和贫血 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(2): 107-109.
- [28] 张 敏. 利奈唑胺致血小板减少一例报告 [J]. 临床合理用药, 2012, 5(3): 123-124.