

我院老年患者使用利奈唑胺的不良反应分析

李 佳^{1,2*}, 罗慧敏³, 范玉华³, 何秋毅¹, 闫佳佳¹, 陈 杰¹, 陈 孝^{1#}(1. 中山大学附属第一医院药学部, 广州 510080; 2. 中山大学药学院, 广州 510006; 3. 中山大学中山医学院药理学教研室, 广州 510080)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1055-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.13

摘要 目的:对老年住院患者使用利奈唑胺的安全性进行分析,并探讨其不良反应发生规律。方法:采用回顾性研究方法,选取我院2014年1月—2015年12月使用利奈唑胺注射剂或片剂的老年患者病例,统计并分析不良反应发生情况。结果:共纳入有效病例126例,年龄65~94岁,使用利奈唑胺的平均时间为(9.47±6.31)d(范围1~35 d)。用药后出现不良反应的有45例(35.71%),其中血小板减少39例(30.95%),白细胞减少9例(7.14%),血红蛋白减少7例(5.55%),恶心、呕吐6例(4.76%),转氨酶升高4例(3.17%),腹泻4例(3.17%),乳酸性酸中毒2例(1.59%),皮疹2例(1.59%),药物热1例(0.79%)。重症监护治疗病房(ICU)患者血小板减少症的发生率明显高于非ICU患者,差异有统计学意义($P=0.019$);利奈唑胺不同剂型间的发生率比较,差异无统计学意义($P=0.218$)。结论:医师和临床药师应该对使用利奈唑胺的老年患者密切监护,警惕不良反应的发生,尤其是ICU患者,其血小板减少发生率较高,且应常规监测血清乳酸水平。

关键词 利奈唑胺;老年患者;不良反应;血小板减少症;乳酸酸中毒

Analysis of Adverse Drug Reaction Induced by Linezolid in Elderly Patients in Our Hospital

LI Jia^{1,2}, LUO Huimin³, FAN Yuhua³, HE Qiuyi¹, YAN Jijia¹, CHEN Jie¹, CHEN Xiao¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. School of Pharmacy, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 3. Dept. of Pharmacological Science, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the safety of linezolid (LZD) for elderly patients, and probe into the regularity of adverse reaction (ADR). METHODS: In retrospective study, elderly patients treated with LZD injection or tablets were selected from our hospital during Jan. 2014-Dec. 2015. The occurrence of ADRs were analyzed statistically. RESULTS: A total of 126 patients were included, the age was from 65 to 94 year-old, and the mean duration of treatment was (9.47±6.31) d (ranged 1-35 d). Forty-five cases suffered from ADR after medication (35.71%), followed by 39 cases of thrombocytopenia (30.95%), 9 cases of leukocytopenia(7.14%), 7 cases of hemoglobin reduction (5.55%), 6 cases of nausea and vomiting (4.76%), 4 cases of transaminase elevation (3.17%), 4 cases of diarrhea (3.17%), 2 cases of lactic acidosis (1.59%), 2 cases of skin rash (1.59%) and 1 case of drug fever (0.79%). The incidence of thrombocytopenia in ICU patients was significantly higher than non-ICU patients, with statistical significance ($P=0.019$). There was no significant difference among different dosage forms of LZD without statistical significance($P=0.218$). CONCLUSIONS: Clinicians and pharmacists should closely monitor the application of LZD in elderly patients, pay more attention to ADR induced by LZD, especially in ICU, it induces the high incidence of thrombocytopenia. Meanwhile, it is suggested to monitor serum lactate concentrations regularly during treatment.

KEYWORDS Linezolid; Elderly patients; ADR; Thrombocytopenia; Lactic acidosis

近年来,随着耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素肠球菌(VRE)等在医院相关性感染中的

比例逐渐增高,利奈唑胺的应用也越来越广泛。利奈唑胺作为第一种噁唑烷酮类抗菌药物于2007年在我国上

- [7] 徐艳波. 中西医结合抗精神病药所致白细胞减少症45例[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(3): 340-341.
[8] 崔拥军, 郝国建, 许君胜, 等. 抗精神病药所致白细胞改变的临床分析[J]. 河北医药, 2009, 31(18): 2401-2402.
[9] 张洪燕, 张向荣, 陆蓉, 等. 抗抑郁剂与抑郁症患者白细胞减少相关性研究[J]. 四川精神卫生, 2015, 28(3):

234-236.

- [10] 袁洪. 常见亚临床疾病诊断与干预手册[M]. 长沙: 中南大学出版社, 2009: 96-97.
[11] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报: 关注非典型抗精神病药的严重不良反应[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(4): 253-254.
[12] 欧灿纯. 利培酮致白细胞减少症16例临床分析[J]. 广西医学, 2009, 31(6): 898-899.

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 020-87755766-8430。E-mail: pharma_jiali@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学、药事管理。电话: 020-87755766-8420。E-mail: frankwuchen@hotmail.com

(收稿日期: 2016-09-09 修回日期: 2016-12-14)
(编辑: 晏妮)

市,其组织穿透力强、静注和口服剂型的生物利用度均接近100%。一般情况下,利奈唑胺耐受性良好,与万古霉素相比肾毒性轻微,在老年患者中的使用率较高。但临床应用中发现血小板减少症是利奈唑胺较为常见的不良反应,口服制剂有时还会出现胃肠道反应,其药品说明书和多篇文献均有相关报道^[1-4]。为进一步评价利奈唑胺在我院老年患者中使用的安全性,本研究采用回顾性方法调取我院2014—2015年内使用利奈唑胺的老年住院患者的病历进行统计分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究调查了我院2014年1月—2015年12月所有使用利奈唑胺注射剂或片剂治疗的老年患者的住院病历,共计126份。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄≥65岁;(2)住院病历资料记录齐全;(3)使用利奈唑胺注射剂或片剂。排除标准:治疗开始后24 h内死亡的病例。

1.3 方法

设计利奈唑胺使用情况的调查表,其主要内容包括——(1)患者基本情况:性别、年龄、住院科室等;(2)用药情况:用法用量、用药时间等;(3)实验室指标:利奈唑胺使用前后的肝肾功能、血常规等指标,包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血小板(PLT)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血肌酐(Cr),并根据Cockcroft-Gault公式估算肌酐清除率(Ccr);(4)不良反应发生情况:发生时间、表现、处理和好转时间等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对收集的信息和数据进行统计描述和分析。计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计量资料以例(百分比)表示,采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 药品不良反应(ADR)评定标准

ADR相关性判断根据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[5]分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价和

无法评价6级标准判断,前三者视为ADR,并计算ADR的发生率。PLT减少定义为:PLT计数低于正常值(即PLT计数 $< 100 \times 10^9 L^{-1}$)同时低于基础值的75%;WBC减少定义为:WBC $< 4.0 \times 10^9 L^{-1}$ 同时低于基础值的75%^[6];Hb减少定义为:Hb $< 90 g/L$ 同时低于基础值的75%^[7];转氨酶升高定义为:ALT或AST升高正常值上限(40 U/L)的3倍以上^[8];乳酸性酸中毒定义为:血清pH < 7.25 且血乳酸 $> 4 mmol/L$ ^[9]。

2 结果

2.1 基本情况

最终纳入126例患者,年龄为65~94岁,平均年龄(73.27 \pm 8.13)岁;用药时间为1~35 d,平均用药时间(9.47 \pm 6.31)d;有7例患者使用注射剂后序贯口服。患者基本情况和临床应用特点见表1。

表1 患者基本情况和临床应用特点

Tab 1 General information of patients and characteristics of clinical use

基本情况	例次	构成比,%
性别		
男	86	68.25
女	40	31.75
剂型		
注射剂	64	50.79
片剂	69	54.76
住院科室		
重症监护治疗病房(ICU)	71	56.35
感染类型		
肺部感染	65	51.59
腹腔感染	23	18.25
血行感染	17	13.49
皮肤软组织感染	13	10.32
颅内感染	9	7.14
尿路感染	4	3.17

2.2 实验室指标变化情况

患者使用利奈唑胺后,PLT明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前后,其他实验室指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

2.3 ADR监测结果

表2 利奈唑胺使用前实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of laboratory indexes of before and after using linezolid ($\bar{x} \pm s$)

时期	<i>n</i>	PLT, $\times 10^9 L^{-1}$	WBC, $\times 10^9 L^{-1}$	Hb, g/L	ALT, U/L	AST, U/L	Scr, $\mu mol/L$	Ccr, mL/min
治疗前	126	259.93 \pm 127.86	9.31 \pm 5.74	103.47 \pm 19.61	34.22 \pm 31.45	41.34 \pm 38.51	131.61 \pm 89.75	54.37 \pm 40.48
治疗后	126	135.06 \pm 83.21	8.65 \pm 5.71	95.43 \pm 17.26	26.37 \pm 15.60	41.57 \pm 25.83	130.38 \pm 127.49	51.49 \pm 30.87
<i>t</i>		4.163	0.628	1.539	1.283	-0.025	0.039	0.283
<i>P</i>		<0.001	0.053	0.067	0.275	0.791	0.940	0.688

对用药过程中和结束时出现的ADR进行统计,共有45例患者出现不同程度的ADR,占35.71%,详见表3。其中,PLT减少39例,该类患者中有28例来自ICU,占ICU患者的39.44%(28/71),11例来自非ICU科室,差异有统计学意义($P = 0.019$);39例患者中有17例服用利奈唑胺片剂,22例使用注射剂,差异无统计学意义($P = 0.218$)。有2例患者出现乳酸性酸中毒,分别在使用利

奈唑胺第11、35天出现,前者伴有恶心、呕吐等症状,停药并对症治疗后好转。有1例患者使用利奈唑胺后第8天发生药物热(体温38.9℃)并伴全身性斑丘疹、转氨酶升高,停药1 d后体温恢复正常,皮疹于停药后6 d方逐渐消退。

3 讨论

3.1 血液系统不良反应

表3 利奈唑胺致ADR发生情况

Tab 3 The occurrence of ADR induced by linezolid

ADR类型	例数	ADR发生率, %
PLT减少	39	30.95
WBC减少	9	7.14
Hb减少	7	5.55
恶心、呕吐	6	4.76
腹泻	4	3.17
转氨酶升高	4	3.17
皮疹	2	1.59
乳酸性酸中毒	2	1.59
药物热	1	0.79

利奈唑胺引起的最主要的严重的ADR出现在血液系统,尤其是血小板减少症。有报道显示,利奈唑胺导致全血细胞减少的机制与药物引起骨髓抑制有关^[10],但也有研究显示可能与免疫诱导有关^[11]。国内外有关利奈唑胺相关性PLT减少的发生率的报道并不一致,介于2.4%~64.7%^[2-4,12-14],本研究中其发生率为30.95%,属于上述范围。本研究显示,利奈唑胺在ICU患者引起的PLT减少明显多于非ICU患者,ICU患者PLT减少发生率为39.44%,与Dong HY等^[2]的报道相仿,可能由于危重患者存在水肿、低蛋白血症、术后引流等影响药物体内分布和排泄的多种因素,从而导致利奈唑胺的血浆水平、组织浓度产生较大波动^[15]。利奈唑胺相关性PLT减少的主要危险因素除了危重症外,可能还有患者住院时间长^[2-3]、肾功能不全^[1,3,5]、血小板基线值低^[12]和低体质量^[1-2]等。董海燕等^[14]的研究显示年龄≥65岁的患者使用利奈唑胺后更容易发生PLT减少。据利奈唑胺的说明书显示,利奈唑胺的药动学性质在老年患者(≥65岁)中无显著改变,故其在老年患者中使用无需调整剂量。但考虑到高龄患者器官功能衰退、免疫力低下、利奈唑胺代谢减慢、用药疗程长等原因,当高龄患者使用利奈唑胺时需警惕血小板减少症的发生。

本研究还显示,利奈唑胺致血小板减少症的发生在不同剂型间无明显差异,与邹琳等^[16]的报道不一致,其研究结果显示利奈唑胺片剂比注射剂引起PLT减少的发生率小。已有研究显示,利奈唑胺引起的PLT减少可能与其血药浓度过高有关^[17],利奈唑胺口服制剂在胃肠道功能正常的患者体内的绝对生物利用度接近100%。邹琳等^[16]的研究群体是年龄>80岁的高龄患者,胃肠道吸收功能受限,利奈唑胺口服后不能被充分吸收、血药浓度降低,从而导致PLT减少的发生率也降低,这可能是与本研究结果不一致的原因。

3.2 乳酸性酸中毒

本研究显示,有2例患者使用利奈唑胺后发生乳酸性酸中毒。利奈唑胺引起乳酸性酸中毒的机制可能与致线粒体功能障碍有关^[18],乳酸性酸中毒可出现恶心、呕吐等症状,也可能完全无症状^[19]。美国食品与药物管理局(FDA)批准利奈唑胺的用药时间最长为28 d,但临床实践中往往由于患者病情危重而超过用药期限。有研究显示,乳酸性酸中毒的发生与利奈唑胺的用药时间

有相关性^[9],但本研究中有1例患者于2周内出现乳酸性酸中毒,说明在规定的疗程内也可能引起乳酸性酸中毒,必须引起医务工作者注意。因此,建议使用利奈唑胺时,应监测血清乳酸浓度,一旦超过正常值范围,且经过排查可能为利奈唑胺引起,应立即停用利奈唑胺并对症处理。

3.3 药物热

常见的容易引起药物热的抗菌药物为氨基糖苷类、β-内酰胺类、糖肽类药物和磺胺类药物等^[20],关于利奈唑胺引起的药物热较少见,可能与其不易判断有关。药物热一般发生时间在给药后7~10 d^[21],以38.9~40.0℃最为常见。除发热外,常同时伴有皮疹,一般停药后2 d内体温即可恢复正常,但伴发的皮疹在数日后才会消失。

除了上述ADR外,本研究中也发现了个别患者出现转氨酶升高、胃肠道ADR等,但相对比较轻微,且停药后基本可好转。

综上所述,老年患者在使用利奈唑胺的过程中应警惕血液系统的ADR,尤其是PLT减少,发生率较其他人群高,且可能造成不可逆的降低,危重症患者更应谨慎,需密切监测血细胞计数变化;还应注意监测血乳酸水平,尤其是使用时间过长的患者,如有异常,应及时停药,并对症治疗。

参考文献

- [1] Natsumoto B, Yokota K, Omata F, et al. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients[J]. *Infection*, 2014, 42(6): 1007-1012.
- [2] Dong HY, Xie J, Chen LH, et al. Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(6): 1029-1035.
- [3] Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, et al. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients[J]. *Int J Clin Pharm*, 2014, 36(4): 795-799.
- [4] Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(3): 242-247.
- [5] 卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011-05-04.
- [6] Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, et al. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(10): 2126-2133.
- [7] Emma B, Sharmila M, Benjamin P, et al. Good clinical outcomes but high rates of adverse reaction during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients[J]. *Antimicrob*

某院2013—2015年替加环素使用安全性分析

苏丹*,徐 珊,王君萍(南京医科大学附属常州第二人民医院药学部,常州 213003)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1058-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.14

摘要 目的:为替加环素的合理应用和警惕严重的不良反应的发生提供参考。方法:回顾某三级综合医院2013—2015年使用替加环素的50例患者,观察患者在使用替加环素注射液后症状、体征、实验室检验指标的变化,归纳和总结替加环素可能的不良反应、处理和转归。结果:50例患者中,共24例发生不良反应,其中诱发或加重凝血功能异常10例(41.67%)、肝功能损伤9例(37.50%)、恶心呕吐等胃肠道不适4例(16.67%)、全身多处皮肤红色皮疹伴瘙痒1例(4.17%)。消化系统不良反应均较轻,予抑酸、止吐等对症处理后均好转;影响较重的如肝功能损伤,在保肝、降酶等对症处理后仍不能好转。9例出现肝功能损伤患者,主要表现在总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)水平升高,其中8例为用药前即有肝功能损伤,用药后肝功能损伤加重;其中,3例为用药第10天出现,2例为用药第9天出现。10例用药前凝血功能异常病例,用药后出现凝血功能异常加剧,主要表现为部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)延长,国际标准化比值(INR)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体升高等;凝血功能异常加重多出现在使用替加环素后第2~22天,以第2~5天出现为主(70.00%)。结论:应用替加环素应高度警惕凝血功能异常、肝功能损伤等严重的不良反应,加强药品不良反应监测,以提高用药安全性。

关键词 替加环素;不良反应;凝血异常;肝损伤;合理用药

Retrospective Analysis of the Safety of Tigecycline in a Hospital

SU Dan, XU Shan, WANG Junping (Dept. of Pharmacy, Changzhou Second People's Hospital, Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational application of tigecyclin and alert to the occurrence of severe ADR. METHODS: Fifty patients receiving tigecycline in a level 3 general hospital during 2013-2015 were analyzed retrospectively to observe the change of symptom, sign and lab indexes after using Tigecyclin injection. Possible ADR of tigecycline, processing and outcomes were summarized. RESULTS: Among 50 patients, there were 24 cases of ADR, including 10 cases of inducing

- Agents Chemother*, 2006, 50(4):1599-1602.
- [8] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11):1752-1769.
- [9] Im JH, Bae JH, Kwon HY, et al. Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 31(C):47-52.
- [10] Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4):2334-2343.
- [11] Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(4):517-520.
- [12] 包旻,姜玲,孙育才,等. 某“三甲”医院利奈唑胺注射剂临床应用合理性评价[J]. 中国药房, 2012, 23(10):881-883.
- [13] 李佳,范玉华,廖丽雯,等. 成人危重症患者利奈唑胺相关性血小板减少症的危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9):743-747.
- [14] 董海燕,邹雅敏,董亚琳,等. Logistic模型和ROC曲线对利奈唑胺致血小板减少症的预测分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22):1827-1831.
- [15] Jager NG, van Hest RM, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 15:1-19.
- [16] 邹琳,刘长庭. 利奈唑胺在高龄老年患者中的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(3):399-401.
- [17] Hiraki Y, Tsuji Y, Hiraike M, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia[J]. *Scand J Infect Dis*, 2012, 44(1):60-64.
- [18] Zuccarini NS, Yousuf T, Wozniczka D, et al. Lactic acidosis induced by linezolid mimics symptoms of an acute intracranial bleed: a case report and literature review[J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(10):753-756.
- [19] 王楠,邢颖,甄建存. 利奈唑胺致乳酸性酸中毒21例文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(17):1580-1583.
- [20] Vodovar D, LeBeller C, Mégarbane B, et al. Drug fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database[J]. *Drug Saf*, 2012, 35(9):759-767.
- [21] Patel RA, Gallagher JC. Drug fever[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(1):57-69.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0519-81087178。E-mail:bjj4461@163.com

(收稿日期:2016-08-07 修回日期:2016-09-29)
(编辑:晏 妮)