

1 例利奈唑胺与磺胺类药物合用导致严重血小板减少的病例分析

屈静晗^{1,2}, 解染¹, 向倩¹, 马凌悦¹, 周颖^{1,2}, 崔一民^{1,2*}

(1. 北京大学第一医院 药剂科, 北京 100034; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】 目的: 关注利奈唑胺和磺胺类药物合用导致血小板减少的不良反应及处理方法。**方法:** 通过回顾性分析 1 例临床病例资料, 探讨不良反应发生的原因, 从而提出临床工作中的药学监护事项。**结果:** 根据不良反应关联性评价, 该患者出现的严重血小板减少很可能与利奈唑胺、磺胺类药物的合用有关, 其发病机制仍有争议, 需要进一步的研究证实。**结论:** 在可能导致严重不良反应发生的药物使用过程中, 临床药师应当加强药学监护, 警惕药物不良反应的发生, 提高早期防范的意识, 解决临床实际问题。

【关键词】 利奈唑胺; 磺胺类; 血小板减少; 药物不良反应

【中图分类号】 R956

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)07-0076-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.018

Analysis of thrombocytopenia induced by combined use of linezolid with sulfas in one patient

QU Jing-han^{1,2}, XIE Ran¹, XIANG Qian¹, MA Ling-yue¹, ZHOU Ying^{1,2}, CUI Yi-min^{1,2*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Objective: To discuss the thrombocytopenia induced by combined use of linezolid with sulfas and the resolutions. **Methods:** The causes of the adverse reaction were investigated by retrospectively analyzing a case of pulmonary infection, in order to put forward the matters of pharmaceutical care in clinic. **Results:** According to the adverse reaction correlation evaluation, serious thrombocytopenia in this patient may be related with combined use of linezolid with sulfas. The mechanism of thrombocytopenia is still controversial and needs further study to confirm. **Conclusion:** Pharmacists should strengthen pharmaceutical care for patients receiving drugs which may cause serious adverse reactions and be alert to their occurrence, aiming at prevention of adverse reactions in early stage and make efforts to solve clinical problems.

【Key words】 linezolid; sulfas; thrombocytopenia; adverse drug reaction

利奈唑胺为噁唑烷酮类化学合成的抗菌药物, 对葡萄球菌属、肺炎链球菌属、肠球菌属细菌均具有高度的抗菌活性, 特别是对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素金黄色葡萄球菌 (vancomycin-resistant *staphylococcus aureus*, VRSA)、耐万古霉素肠球菌 (vancomycin-resistant *enterococci*, VRE) 等有较好的抗菌作用, 自上市以来在临床得到广泛的应用。其常见的不良反应为腹泻、恶心、呕吐等胃肠道症状及头痛、皮疹等, 发生率较高的严重不良反应为贫血、血小板

减少。

联磺甲氧苄啶是由磺胺甲噁唑、磺胺嘧啶及甲氧苄啶组成的复方制剂, 可以有效抑制革兰阳性菌和一些常见的阴性菌, 沙门氏菌、大肠杆菌、链球菌等对其高度敏感, 同时该药物也是治疗卡氏肺孢子虫肺炎 (*pneumocystis carinii pneumonia*, PCP) 的首选药物^[1]。磺胺类药物不良反应较多, 长期服用可以引起血小板减少、贫血等不良反应。国外研究显示, 磺胺甲噁唑引发的药物不良反应中, 约有 90% 为血小板减少, 5% 为贫血^[2]。本研究对在临床工作中发现的 1 例利奈唑胺与联磺甲氧苄啶

【收稿日期】 2017-05-09

【作者简介】 屈静晗, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 66110802; E-mail: qujh@bjmu.edu.cn

【通讯作者】 * 崔一民, 男, 博士, 主任药师, 博士生导师; 研究方向: 临床药学、临床药理; Tel: (010) 66155258; E-mail: cuiymzy@126.com

合用导致严重血小板减少的病例进行分析,旨在为临床合理用药及提高安全性提供参考。

1 病例摘要

患者,女,64岁。因“间断咳嗽、水肿12年,腹痛2月,加重4d”,于2017年1月5日就诊于北京大学第一医院。患者12年前外院诊断为“Wegener肉芽肿”,给予激素规律治疗,此后间断肺部感染,每年2~3次,予激素加量、头孢他啶抗感染治疗可缓解。2个月前(2016年11月)再次出现肺部感染,痰培养示铜绿假单胞菌,暂停环磷酰胺,予间断输注头孢他啶、口服左氧氟沙星,症状好转。2个月前因右上腹痛,诊断为胆囊结石,未予特殊治疗;4d前右上腹痛加重,伴发热,外院静滴头孢他啶3d,体温降至正常。1d前就诊于北京大学第一医院急诊科,诊断胆囊炎,胆囊结石,予禁食水、予注射用比阿培南0.3g qd、抑酸补液、降糖、利尿等对症支持治疗。既往史:类固醇性糖尿病12年,高血压病史4年,规律使用降糖、降压药,血糖、血压控制良好。支气管扩张5年,期间间断咯血。生命体征平稳,一般查体无特殊。

入院诊断:①抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性小血管炎;②肉芽肿性多血管炎;③血管炎肺损害;④血管炎肾损害;⑤Ⅲ型新月体肾炎;⑥慢性肾脏病急性加重;⑦肾性贫血;⑧矿物质骨代谢紊乱;⑨肾性高血压;⑩血管炎耳、眼损害;⑪支气管扩张症合并感染;⑫急性胆囊炎;⑬胆囊结石;⑭类固醇性糖尿病。

2 主要治疗经过

患者入院当日,查超敏C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)105.95 mg·L⁻¹,降钙素原(procalcitonin, PCT)4.94 ng·mL⁻¹,急诊腹部CT平扫示胆囊炎,胆囊结石,予比阿培南0.3g qd抗感染治疗。患者基础疾病有支气管扩张症,近期咳嗽、咳痰加重,间断咯血,查炎症指标升高,考虑支气管扩张症合并感染可能性大,血管炎活动不排除。第2日,查病毒抗体阴性,排除病毒感染。痰涂片:见革兰阴性球菌、革兰阳性球菌,铜绿假单胞菌少量生长;未见真菌;未见抗酸杆菌。肺部CT示左下肺病变

较前加重,新发右上肺实变伴空洞;磨玻璃密度灶。考虑患者肺部细菌感染,予利奈唑胺注射液0.6g q12h抗感染治疗。因患者长期服用免疫抑制剂,予联磺甲氧苄啶片2片,每周3次预防PCP。第5日,患者咳痰、腹痛症状较前好转,复查CRP 59.44 mg·L⁻¹、PCT 1.16 ng·mL⁻¹,呈下降趋势,考虑抗感染治疗有效,继续予以抗感染治疗。第7日,查血小板降至 $103 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (较基线下降至47%),考虑药物引起的血小板减少可能性大,停用利奈唑胺和联磺甲氧苄啶,予盐酸莫西沙星片400mg qd口服抗感染。第14日,患者血小板进行性降低至 $33 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,做骨髓涂片示:骨髓增生活跃-明显活跃,巨核细胞的形态和数目大致正常。第18日,复测血小板计数 $109 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。第20日,患者目前体温正常,腹痛缓解,恢复正常饮食,咳嗽、咳痰减轻,予今日出院。患者血小板计数变化情况见图1。

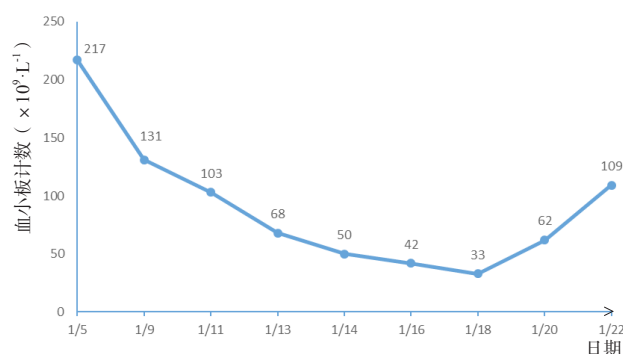


图1 患者血小板计数的变化曲线

3 讨论

3.1 不良反应相关性分析

患者血小板基线值(2017年1月5日)为 $217 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,入院当日给予比阿培南0.3g qd,1月6日加用利奈唑胺注射液0.6g q12h和联磺甲氧苄啶2片,每周3次,1月9日查血小板降至 $131 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (较基线值下降至60%),1月11日查血小板降至 $103 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (较基线值下降至47%)(血小板变化趋势见图1)。综合患者病情,考虑药物引起的血小板减少可能性大。

入院后所用药物:比阿培南(安信,南京先声东元制药,国药准字H20080225)的说明书、国内外临床试验和文献都未曾报道其引起血小板减少的不良反应,仅有几篇文献报道其导致继发性血小板

增多症,且较为少见^[3-5],因此排除比阿培南的作用。利奈唑胺注射液(斯沃, Fresenius Kabi Norge AS, H20110312)在成人患者中发生血小板减少的比率在1.5%~32%^[6],在肾功能不全的患者中发生率超过30%^[7];联磺甲氧苄啶(北京双鹤药业,国药准字H11022276)不良反应包括血小板减少(发生率未有报道)。患者出现的血小板减少不良反应与使用这两种药物在时间上存在明显的相关性,且属于药物已知的不良反应之一。停药后血小板仍然呈持续性降低,至1月18日查血小板最低值为 $33 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,此后开始恢复,符合血小板的生长规律。此外,利奈唑胺相关的血小板减少表现为与疗程相关(通常疗程均超过2周),短期治疗时血小板减少较少见^[8];利奈唑胺在肾功能不全的患者中清除率下降,血小板减少的发生率高且停药后血小板计数恢复到基线值所需要的时间长^[9]。该患者用药后第4天血小板计数迅速降低且恢复到基线的时间较长,考虑其年龄大,基础疾病较多,在院期间肌酐清除率范围在 $11.8 \sim 13.1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,属于慢性肾脏病5期,病情危重。一项RCT研究报道,甲氧苄啶/磺胺甲噁唑用于预防成人PCP时严重不良反应发生率(主要是白细胞减少)为3.1%,血小板减少发生率极低^[10]。因此,根据国家药物不良反应监测中心“药物与不良反应关联的五标准”评价体系,该不良反应发生很可能与利奈唑胺的使用有关,同时可疑的合并用药为联磺甲氧苄啶;且患者出现严重的出血倾向,属于严重药品不良反应。

3.2 药源性血小板减少的发病机制

药源性血小板减少的发病机制尚不明确,目前的研究认为其可能的机制有3种:免疫性血小板减少、非免疫性血小板减少、骨髓抑制性血小板减少,其中以免疫介导机制较为多见,且作用机制错综复杂^[11]。

利奈唑胺相关血小板减少的可能机制:一般认为与骨髓抑制有关,但是随着研究进展,更倾向于与免疫介导相关的机制,利奈唑胺进入血液后与血浆蛋白结合形成抗原,刺激机体产生特异性的药物依赖性抗血小板抗体,抗原与抗体结合形成免疫复合物并特异性吸附在血小板上,从而引起血小板结构和功能的破坏^[12]。该患者19日行骨髓穿刺,显示巨核细胞形态和数目大致正常。这一结果支持了利奈唑胺导致血小板减少的机制与贫血引起的骨髓

抑制不同。而一项最新的体外研究试验表明^[13],利奈唑胺对血小板没有细胞毒性,并不影响血小板的破坏,而是通过抑制成熟的巨核细胞释放血小板,导致血小板减少。相关机制还有争议,需要进一步的研究证实。

磺胺类药物相关血小板减少的可能机制:相关的报道较少,可能与骨髓造血功能抑制有关^[11]。有文献报道,磺胺类和酸性药物同服,服药后抑制体内巨核细胞的产生或者对已经生成的巨核细胞产生毒性作用,随着患者用药时间的延长可导致血小板减少^[2]。

3.3 利奈唑胺相关血小板减少的危险因素

利奈唑胺细菌清除率和临床治愈率优于万古霉素^[14],同时肾毒性较小,用于肾功能不全患者时无需调整给药剂量,因此利奈唑胺成为肾功能不全患者合并MRSA感染的最佳治疗方案之一。但是多项研究表明肾功能不全者应用利奈唑胺后更容易发生血小板减少症^[9, 15-17]。肌酐清除率 $<52.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,用药疗程超过14.7 d,是利奈唑胺相关血小板减少的重要高危因素;且在严重肾功能不全、接受透析的患者中,利奈唑胺相关血小板减少的发病时间明显短于轻中度肾功能不全的患者^[7]。

除肾功能不全以外,利奈唑胺相关血小板减少的危险因素还包括基础血小板值低于正常值^[18]、高龄(年龄 >65 岁)^[19-20]、用药疗程长、慢性肝病^[15, 21]、合并使用其他可能引起血小板减少的抗菌药^[22]。

3.4 利奈唑胺与磺胺类药物合用导致血小板减少的防治建议

关注患者既往是否有相关药物不良反应史;严格掌握用药指征;避免与骨髓抑制药物联用;针对特殊人群应选择适宜药物并予以相应的剂量调整,必要时可进行治疗药物监测;避免长疗程、超剂量用药;避免可能引起血小板减少的两种抗菌药物联用,可以换用抗菌谱、抗菌疗效相当的其他药物。若必须联用,应当密切监测血常规,以及时发现血细胞动态变化,调整用药方案。血小板减少是利奈唑胺和磺胺类药物常见的不良反应,在有危险因素的患者中可能会导致严重的出血倾向。因此,在这些药物的使用过程中,临床药师应当深入临床,掌握患者病情、监测指标以及治疗方案,加强药学监护,早期防范可能出现的不良反应,及时分析诱因,解决临床问题,保证患者安全合理地使用药物。

【参考文献】

- [1] Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(9):2405-2413.
- [2] 丁恒生. 磺胺类药与酸性药物同服引起血小板减少、贫血的不良药物反应研究[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11): 161-162.
- [3] 赵立, 李德天, 王秋月, 等. 注射用比阿培南治疗急性细菌性感染的多中心、随机、平行对照临床试验[C]. 2010年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集. 天津: 中国药学会, 2010:3676-3684.
- [4] 陈伟, 李永胜. 碳青霉烯致继发性血小板增多症1例报道及不良反应文献复习[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(17):107-108.
- [5] 李永胜, 陈伟, 周璇, 等. 比阿培南致继发性血小板增多症病例报告并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(6):394-395.
- [6] Lin Y H, Wu V C, Tsai I J, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2006 (28):345-351.
- [7] Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia[J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2016(22): 536-542.
- [8] 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.
- [9] 汤梦娟, 李岩, 肖蕊, 等. 利奈唑胺对肾功能不全 G⁺ 感染患者血小板减少的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(19): 3711-3713.
- [10] Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis of pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients:systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Mayo Clin Proc, 2017, 82(9):1052-1059.
- [11] 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.
- [12] Natsumoto B, Yokota K, Omata F, et al. Risk factors for linezolid associated thrombocytopenia in adult patients[J]. Infection, 2014, 42(6):1007-1012.
- [13] Tajima M, Kato Y, Matsumoto J, et al. Linezolid-induced thrombocytopenia is caused by suppression of platelet production via Phosphorylation of myosin Light chain 2[J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(11): 1846-1851.
- [14] 李颖, 唐惠林, 胡永芳, 等. 利奈唑胺与万古霉素对 MRSA 随机对照试验的治疗效果及安全性的 meta 分析[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(13): 1041-1046.
- [15] Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(3): 382- 387.
- [16] 黄进, 张华峰, 吴蕾, 等. 肾功能不全与肾功能正常患者应用利奈唑胺致血小板减少发生情况分析[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(2):77-81.
- [17] Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68: 2128-2133.
- [18] 陈璋璋, 吕迁洲. 利奈唑胺相关血小板减少的危险因素分析[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(4): 218-223.
- [19] 王斌, 葛庆岗, 郑亚安, 等. 老年肾功能不全患者应用利奈唑胺的疗效及其对血小板的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(3): 663.
- [20] 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): 399-402.
- [21] Ikuta S, Tanimura K, Yasui C, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant staphylococcus aureus-infected patients after digestive surgery[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(3): 388-391.
- [22] 刘晓, 梁雁, 李静姿, 等. 利奈唑胺相关血小板减少症及其影响因素分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(10):1222-1227.