

利奈唑胺葡萄糖注射液致白细胞增多 1 例

张静, 赵孝林, 王晓燕, 张一弛, 郝丽娜* (山东大学齐鲁儿童医院, 济南 250022)

关键词: 利奈唑胺; 白细胞增多; 药品不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)08-0995-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.08.016

引用本文: 张静, 赵孝林, 王晓燕, 等. 利奈唑胺葡萄糖注射液致白细胞增多 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(8): 995-996.

1 病例资料

患儿, 男, 3 岁 2 个月, 体质量 16 kg。因“不明原因咳嗽, 气促, 憋喘明显伴发热 5 d”于 2019 年 12 月 5 日至山东大学齐鲁儿童医院治疗。患儿于入院前 5 d 无明显诱因出现发热, 体温不详, 当地社区给予退热、灌肠等治疗, 效果不佳。入院查体: 体温 37.0 °C, 呼吸每分钟 60 次, 脉搏每分钟 160 次, 血压 122/79 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志清, 精神可, 呼吸急促, 三凹征阳性, 右侧呼吸动度减低, 右侧叩诊音浑浊, 右背可见胸腔闭式引流管, 引流通畅, 可见黄色液体, 右肺呼吸音减弱。双肺呼吸音粗糙, 可闻及水泡音、喘鸣音。下腹部皮肤有长约 6 cm 皮肤破溃, 已结痂, 口角见脓包, 肝脏肋下 2.5 cm, 余未见异常。既往曾因“早产(34 周+1 天)”入院治疗。患儿智力、体格发育同正常同龄儿童, 无特殊家族史, 无药物和食物过敏史。辅助检查: 胸部 CT, 右侧胸腔积液并右肺膨胀不全; 血常规, 白细胞计数(white blood cell count, WBC) $10.51 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞比率(NEUT%) 72.4%, 淋巴细胞比率(LYM%) 14.6%, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) $119 g \cdot L^{-1}$, 血小板计数(platelet count, PLT) $302 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) $409 mg \cdot L^{-1}$ (参考值:

$0 \sim 10 mg \cdot L^{-1}$), 血沉 $120 mm \cdot h^{-1}$, 降钙素原(procalcitonin, PCT) $25.95 ng \cdot mL^{-1}$; 肝肾功能正常。初步诊断“重症肺炎、呼吸功能不全、胸腔积液”。

入院后给予“亚胺培南西司他丁、阿奇霉素、甲泼尼龙”等治疗, 12 月 5 日胸腔积液培养: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。给予利奈唑胺葡萄糖注射液 0.16 g 静脉滴注[江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20150223; 批号: 700190828; 规格: 100 mL, 利奈唑胺 0.2 g], q12h 给药。

入院第 3 天(12 月 7 日), 停用阿奇霉素; 入院第 5 天(12 月 9 日), 患儿体温正常, 憋喘明显减轻, 临床症状较前好转, 但白细胞较前显著上升。经过对患儿临床症状和实验室指标的分析, 考虑患儿白细胞异常升高可能与应用利奈唑胺有关, 药师建议停用利奈唑胺并调整为注射用万古霉素抗感染治疗, 其它药品未更改。患儿入院第 15 天(12 月 19 日), 各项指标均好转, 转入相关科室继续治疗。患儿入院后血常规指标见表 1。

2 讨论

2.1 白细胞增高与可疑药物的相关性

该患儿起始因重症肺炎给予利奈唑胺葡萄糖注射液治疗, 入院第 1 天 WBC $10.51 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 用药后患儿临床症状好转, PCT 及 CRP 逐渐降低但

表 1 患儿入院后血常规

Tab. 1 Blood routine of children after admission

时间	WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	NEUT%/%	LYM%/%	Hb/ $g \cdot L^{-1}$	PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	CRP/ $mg \cdot L^{-1}$	PCT/ $ng \cdot mL^{-1}$
第 1 天(12 月 5 日)	10.51	72.4	14.6	119	302	409.00	25.95
第 2 天(12 月 6 日)	17.99	81.7	11.0	109	246	42.42	—
第 3 天(12 月 7 日)	32.81	85.0	8.9	103	273	—	3.41
第 4 天(12 月 8 日)	48.30	85.8	8.7	104	386	18.98	—
第 5 天(12 月 9 日)	51.35	80.8	13.3	106	468	—	—
第 6 天(12 月 10 日)	59.52	83.2	11.3	111	470	51.90	0.42
第 9 天(12 月 13 日)	29.66	75.9	17.5	92	393	—	0.24
第 15 天(12 月 19 日)	9.99	58.9	31.0	105	381	5.75	0.14

作者简介: 张静, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 18866155725
主任药师 Tel: 18866115727 E-mail: haolina1984@163.com

E-mail: zhangjingyao@163.com

*通信作者: 郝丽娜, 女, 博士, 副

是白细胞逐渐升高,于入院后第3天患儿WBC出现危急值 $32.81 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,再次复查后白细胞仍有上升。于入院后第5天在其他药物治疗不变的情况下,患儿停用利奈唑胺葡萄糖注射液,更换为万古霉素后白细胞逐渐降低,约10d后患儿WBC恢复正常。采用Naranjo评估量表对利奈唑胺葡萄糖注射液和白细胞增多进行相关性评价,评分为4分,相关性评价为“可能”。通过国家药品不良反应关联性评价结果亦为“可能相关”。

利奈唑胺于2000年在美国获得FDA批准首次上市,2007年9月在中国用于临床,是新型噁唑烷酮类抗菌药物,其作用机制是通过作用于50S亚基上核糖体23S结合位点,抑制细菌蛋白质的合成。对于糖肽类抗菌药物耐药的肠球菌、肺炎球菌及金黄色葡萄球菌所致感染,利奈唑胺显示出较好的临床效果。随着利奈唑胺应用越来越广泛,其不良反应报道也越来越多。根据相关文献,利奈唑胺所致不良反应主要表现为血液系统,其次包括神经系统、内分泌系统、消化系统等。利奈唑胺相关的血液系统的毒性主要表现为血小板、Hb及中性粒细胞的减少,引起血液系统不良反应的机制尚不清楚,目前文献多支持可逆性骨髓抑制、免疫介导和氧化应激3种学说。以“Linezolid”AND“Leukocytosis”搜索PubMed数据库,以“利奈唑胺”“白细胞增多”与“不良反应”检索中国知网(CNKI)期刊全文数据库、万方数据资源系统中文数据库均未检索到利奈唑胺导致白细胞异常升高的相关报道。通过不良反应因果关系评价,认为利奈唑胺的使用与白细胞升高可能相关。因此该案例对临床上利奈唑胺的使用有一定的警示意义。

2.2 利奈唑胺在儿童中的应用

新生儿、婴幼儿的血浆蛋白总量明显低于成人,利奈唑胺的表观分布容积在各年龄层的儿童中相似,但是随着患儿年龄的增加,利奈唑胺的清除率逐渐降低,青少年的清除率与成年人相似。新生儿至11岁的患儿推荐剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q8h}$,12岁及以上的患儿推荐剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12h}$ 。由于儿童的肝肾功能尚不完善,临床对输液量有一定的限制,而利奈唑胺的口服利用度为100%,口服后的血药浓度与静脉输注相当,因此利奈唑胺在儿童中的应用更为广泛。2011年美国感染病学专家发布的《美国感染病学治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南》成人及儿童MRSA感染治疗指南中推荐:

对于患儿,MRSA引起的肺部感染可选用万古霉素或者利奈唑胺(推荐级别A/II)。利奈唑胺相对分子量是万古霉素的1/4,是两性化合物且脂溶性较高,对于儿童肺部感染的比万古霉素效果好。该患儿MRSA感染的重症肺炎伴有炎症渗出液,选用利奈唑胺,推荐疗程为7~21d,药物的选择、剂量适宜,考虑到患儿的临床表现,给予q12h的给药频次,基本合理。

该不良反应提示临床医师:①严格把握用药适应证:利奈唑胺抗菌谱广,与其他药物无交叉耐药性能快速分布于灌注良好的组织,为肺部感染和中枢神经系统感染的首选药物。为延缓耐药性和减少不良反应的发生,利奈唑胺仅用于高度怀疑或确诊万古霉素耐药的肠球菌、肺炎链球菌及金黄色葡萄球菌所致感染。另外,因肾功能等原因不能耐受万古霉素肾毒性的严重感染也推荐使用利奈唑胺。利奈唑胺的使用疗程一般 $\leq 10 \sim 14 \text{ d}$,特殊重症感染的情况下可延长至21d。②个体化给药:利奈唑胺以原型从尿中的排泄率为30%,其说明书中表明不同程度的肾功能不全者,其原型药物的药动学性质不变,无需调整用药剂量。但有报道称,体质量不足,肾功能不全者,儿童及老年人都应调整用药剂量。利奈唑胺具有抗生素后效应,目前推荐其谷浓度控制在 $2 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。③尽量避免多药联用:有文献报道,利奈唑胺与利福平联合应用,可使其血药浓度降低35%。利奈唑胺与5-HT再摄取抑制剂合用易引起5-HT综合征。当利奈唑胺与头孢哌酮舒巴坦、氯霉素等对骨髓造血有影响的药物合用时,应注意药物相互作用和不良反应的叠加对血液系统的影响,用药前和用药期间密切监测血常规,以及时发现血细胞动态变化,调整用药方案。④其他应注意监测患儿的电解质及碳酸氢盐水平,一旦出现恶心、呕吐、心动过速及酸中毒症状,应及时给予纠正。

目前利奈唑胺在临床上应用广泛,该案例提示,利奈唑胺葡萄糖注射液可能引起白细胞增多,在使用过程中应注意监测血常规,鉴别是疾病进展还是药物不良反应,对其所致的白细胞增多,应根据患儿具体的临床表现进行判断。白细胞增多症状较轻者,可在严密监测下继续应用,当症状较重或者出现危急者应及早停药并更换其他类型抗菌药物。

收稿日期:2020-05-24

(本文责编:沈倩)