

· 药物不良反应与不良事件 ·

## 利奈唑胺注射液致视物模糊 1 例

刘培培<sup>1</sup>, 冯赵慧子<sup>2</sup>

(1. 赣南医学院第一附属医院药剂科, 赣州 341000; 2. 江西省赣州市人民医院康复科, 赣州 341000)

关键词 利奈唑胺; 视物模糊; 药品不良反应

中图分类号 R978.1; R969

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2019)03-0400-02

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.026

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## 1 病例介绍

患者,男,39岁,体质量60 kg。2017年6月11日因发热10 d、咳嗽咯痰4 d入院。起病以来,无明显诱因出现发热,体温最高40℃,伴畏寒、寒战,咳较多白色泡沫痰,痰中带血,胸闷、气紧不适。外院胸部CT检查提示:两肺多发玻璃样高密度影,结节状密度增高影及类圆形空洞影。入院诊断:肺部感染;乙型肝炎;肾功能不全,肾性贫血;低蛋白血症。患者既往有静脉吸毒史2年余,否认高血压、肾炎、冠心病病史,否认结核传染病史,否认外伤史、手术史,否认食物、药物过敏史。入院检查,血常规:白细胞 $15.68 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,中性粒细胞比率84.6,血红蛋白 $107 g \cdot L^{-1}$ ,血小板计数 $75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,单核细胞计数 $0.62 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,中性粒细胞数 $13.27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。肝功能:白蛋白 $21.5 g \cdot L^{-1}$ ,总胆红素 $50.9 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,直接胆红素 $29.7 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,碱性磷酸酶 $172 U \cdot L^{-1}$ , $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 $73 U \cdot L^{-1}$ ,超敏C-反应蛋白 $16.5 mg \cdot d^{-1}$ ,胆碱酯酶 $1466 U \cdot L^{-1}$ ,前白蛋白 $0.01 g \cdot L^{-1}$ 。肾功能:血尿素氮 $18.53 mmol \cdot L^{-1}$ ,肌酐 $265 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,钾 $3.09 mmol \cdot L^{-1}$ ,钠 $131.9 mmol \cdot L^{-1}$ ,钙 $1.72 mmol \cdot L^{-1}$ ,镁 $1.56 mmol \cdot L^{-1}$ ,磷 $1.66 mmol \cdot L^{-1}$ 。心脏彩超示:①三尖瓣后瓣中等回声,疑为赘生物,三尖瓣反流(中度);②右房增大;③左室舒张功能、收缩功能正常范围。修正诊断:感染性心内膜炎,乙型肝炎,肾功能不全,肾性贫血,低蛋白血症。

2017年6月11日起给予注射用盐酸万古霉素1 g静脉滴注,q12h;2017年6月14日穿刺细胞学检查:镜下见大量蜕变的中性粒细胞及巨噬细胞,符合炎症

性病变。肺泡灌洗液未见细菌、真菌感染。2017年6月14日痰涂片见革兰阳性球菌。2017年6月14日肝功能检查:天冬氨酸氨基转移酶 $49 U \cdot L^{-1}$ ,白蛋白 $21.3 g \cdot L^{-1}$ ,总胆红素 $32.1 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,直接胆红素 $16.7 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,血尿素氮 $14.1 mmol \cdot L^{-1}$ ,血肌酐 $223 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,钙 $1.78 mmol \cdot L^{-1}$ ,钠 $126.5 mmol \cdot L^{-1}$ ,胆碱酯酶 $1324 U \cdot L^{-1}$ ,前白蛋白 $0.02 g \cdot L^{-1}$ 。2017年6月15日血培养见金黄色葡萄球菌,药敏试验结果提示仅对万古霉素、利奈唑胺敏感。考虑该患者肾功能不全,2017年6月16日起治疗方案调整为利奈唑胺注射液(挪威Pfizer AS,批号:16J26U50)0.6 g静脉滴注,q12h。2017年6月18日肺泡灌洗液提示金黄色葡萄球菌及洋葱伯克霍尔德菌感染,药敏试验结果提示对万古霉素、利奈唑胺敏感。

患者使用利奈唑胺22 d时,诉视物模糊,临床医师认为可排除由疾病所致,考虑可能为药物不良反应。临床药师会诊后分析考虑患者视物模糊可能为利奈唑胺所致视神经病变。2017年7月11日停用利奈唑胺,治疗方案调整为注射用盐酸万古霉素1.0 g静脉滴注,q12 h,同时给予护肾、补液等对症支持治疗,患者心脏彩超示赘生物较前有所吸收,且双肺感染较前好转,停用利奈唑胺后患者视物模糊逐渐改善,停药约1周后,视物模糊症状消失。

## 2 讨论

该患者既往有吸毒史2年余,尽管吸食毒品过量及毒瘾发作都可能会出现视物模糊,但患者未出现昏迷、瞳孔缩小、呼吸抑制、心律失常、流涕流泪、肌肉疼痛或抽搐、胃肠痉挛等症状,可排除由毒瘾发作或吸食毒品过量所致视物模糊,考虑利奈唑胺致视神经病变引起视物模糊的可能性较大。该患者给予利奈唑胺0.6 g静脉滴注,q12 h(符合说明书、指南推荐)、疗程22 d,同时联合利奈唑胺使用的其他药物无明显药物相互作用,且患者停用利奈唑胺注射液后,视物模糊症

收稿日期 2018-02-14 修回日期 2018-03-19

作者简介 刘培培(1986-),男,江西九江人,主管药师,硕士,研究方向:临床药学。ORCID:0000-0002-7089-2695,电话:0797-8685504,E-mail:liupeii0322@163.com。

通信作者 冯赵慧子(1986-),女,江西赣州人,住院医师,硕士,研究方向:中医针灸学。ORCID:0000-0001-6073-2199,E-mail:769971508@qq.com。

状逐渐改善并消失,说明书和相关文献均指出,<28 d 可能引起视力模糊。参照国家药品不良反应报告和监测管理办法,同时依据药品不良反应分析的原则,通过关联性评价分析[很可能(probable):①时间顺序合理;②该反应与已知的药物不良反应相符合;③停药后反应停止;④无法用患者疾病来合理地解释],患者出现视物模糊很可能为利奈唑胺注射液不良反应所致。患者既往无视神经损伤病史,否认药物过敏史,使用利奈唑胺抗感染治疗后出现视物模糊、看东西不清晰等不适。利奈唑胺药品说明书提示该药可引起视神经病变和周围神经病变,主要为治疗时间超过 28 d 患者;用药时间<28 d 患者也有视力模糊报道。视神经病变可进展至视力丧失。国内外多篇文献均有报道利奈唑胺引起视神经病变不良反应的病例,其中大多数报道使用利奈唑胺超过 28 d 后出现视神经病变<sup>[1-4]</sup>,仅有 2 篇国外文献报道使用利奈唑胺 16 d 后出现视神经病变<sup>[5-6]</sup>。

静脉吸毒是诱发感染性心内膜炎的高危因素,吸毒伴感染性心内膜炎患者通常的病原体以革兰阳性菌为主,有研究表明,利奈唑胺治疗革兰阳性菌感染性心内膜炎,患者耐受性良好,与传统药物疗效相当<sup>[7-9]</sup>。

目前利奈唑胺所致视神经病变的机制尚不明确,根据国际共识“线粒体功能障碍”学说<sup>[10]</sup>,认为利奈唑胺可能通过与 50s 核糖小体上的 23s 核糖核酸 RNA 结合,从而产生线粒体毒性,进而引起一系列不良反应<sup>[11]</sup>;同时也可能是通过结合线粒体 16s 核糖体 RNA 抑制人体线粒体蛋白质合成。视神经对线粒体功能的依赖很强,且视神经容易受线粒体损伤影响。利奈唑胺对中枢神经系统和眼有很强渗透性,因此利奈唑胺可能通过线粒体损伤导致视神经和周围神经病变<sup>[12]</sup>。利奈唑胺所致视神经和周围神经系统毒性症状可逆,一旦发生神经系统不良反应,需立即停药<sup>[13]</sup>。利奈唑胺主要通过依赖剂量和时间方式抑制线粒体蛋白质合成,因此,临床在使用利奈唑胺前应评估患者使用疗程,预计疗程超过 28 d 推荐常规做眼科和神经系统的检查;使用期间应监测患者血常规、肝功能,并询问患者是否有视力改变、丧失或失去颜色等不适;停药之后仍需监测患者视力,必要时行眼科检查。通过科学、合理、全面的药学监护,以减少利奈唑胺所致视神经病变不良反应的发生。

#### 参考文献

[1] YEVENIYA L.Ethambutol/linezolid toxic optic neuropathy[J].Optometry Vision Sci,2016,93(2):211-217.

[2] JOSE A,ANTHONY C,ROBERT N,et al. Safety of long-term use of linezolid:results of an open-label study[J].T-her Clin Risk Manag,2016,12:1347-1354.

[3] KATSUJI K,MIKI M,CHIEMI K,et al. Linezolid-associated optic neuropathy in a patient with ocular sarcoidosis[J].Jpn J Ophthalmol,2009,53(4):420-424.

[4] STEVEN H,ROD F.Optic neuropathy associated with linezolid treatment[J].J Neuro Ophthalmol,2005,25(1):18-21.

[5] LEONARD A,SANDA-MARIA C,KLARA B, et al. Complete blindness after optic neuropathy induced by short-term linezolid treatment in a patient suffering from muscle dystrophy[J].Pharmacoeconom DR S,2007,16(4):402-404.

[6] LAVNISH J,SIMON R J T,OLIVER L,et al.A Case of optic neuropathy after short-term linezolid use in a patient with acute lymphocytic leukemia[J].Clin Infect Dis,2009,48(7):73-74.

[7] HABIB G,HOEN B,TORNOS P,et al. Guidelines on the prevention,diagnosis,and treatment of infective endocarditis (new version 2009):the task force on the prevention,diagnosis,and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC).Endorsed by the european society of clinical microbiology and infectious diseases (ES-CMID) and the international society of chemotherapy (ISC) for infection and cancer[J].Eur Heart J,2009,30(19):2369-2413.

[8] GOULD F K,DENNING D W,ELLIOTT T S,et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults;a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy [J].J Antimicrob Chemother,2012,67(2):269-289.

[9] LAURIDSEN T,BRUUN L,RASMUSSEN R,et al.Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis:an observational,retrospective,multicenter study[J].Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2012,31(10):2567-2574.

[10] WANG M Y,SADUN A A,CHAN J W,et al. Drug-related mitochondrial optic neuropathies[J].J Clin Neuro Ophthalmol,2013,33(2):172-178.

[11] JAVAHERI M,KHURANA R N,HEAM T M O', et al. Linezolid-induced optic neuropathy:a mitochondrial disorder? [J].Br J Ophthalmol,2007,91(1):111-115.

[12] 周玥,杨明,赵曜,等.利奈唑胺不良反应研究进展[J].中国药房,2010,21(2):179-181.

[13] 王文静,陶臻,吴会玲,等.利奈唑胺补救治疗成人革兰阳性菌感染性心内膜炎的临床分析[J].亚洲心脑血管病例研究,2017,5(1):1-6.