doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.053

◇ 药物警戒 ◇

住院患儿使用利奈唑胺致5-羟色胺毒性相关的 用药禁忌情况调查

陈璐琳,杨巨飞,方罗,叶伟峰

作者单位:浙江大学医学院附属儿童医院药剂科,浙江 杭州 310052

通信作者:叶伟峰,男,副主任药师,研究方向为医院药学,E-mail:yeweifeng@zju.edu.cn

摘要:目的 调查使用利奈唑胺治疗的住院患儿存在的5-羟色胺毒性相关的用药禁忌情况。方法 通过查阅中英文数据库和药品说明书,整理与利奈唑胺存在5-羟色胺毒性相关的用药禁忌的药品,回顾性收集浙江大学医学院附属儿童医院2018年1月1日至12月31日使用利奈唑胺的住院患儿的住院信息和用药信息,对用药禁忌情况进行统计分析。结果 住院药房共24种药品与利奈唑胺存在5-羟色胺毒性相关的用药禁忌。全院有1 510例次使用利奈唑胺,用药禁忌发生率为24.6%。利奈唑胺在血液科的使用率和用药禁忌发生率最高,分别为42.5%和32.9%;重症监护室(ICU)次之,分别为21.0%和25.6%;其中合用例次较多的禁忌药品有氨溴特罗口服溶液、愈酚甲麻那敏糖浆、枸橼酸芬太尼注射液。结论 利奈唑胺在住院患儿临床应用广泛,与氨溴特罗口服溶液、愈酚甲麻那敏糖浆、枸橼酸芬太尼注射液等多种存在5-羟色胺毒性相关的禁忌药物合用的发生率较高,这需要引起医务工作者,特别是血液科和ICU医生的足够重视。

关键词:处方不当; 药物配伍禁忌; 药物相互作用; 药物副反应报告系统; 血清素; 利奈唑胺; 单胺氧化酶抑制剂; 5-羟色胺毒性

Investigation of drug-drug interactions related to serotonin toxicity with the use of linezolid in hospitalized children

CHEN Lulin, YANG Jufei, FANG Luo, YE Weifeng

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Children's Hospital, Zhejiang University School of
Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310052, China

Abstract: Objective To investigate the contraindications related to serotonin toxicity in hospitalized children treated with linezolid. **Methods** By consulting domestic and foreign databases as well as drug instructions, the drugs with contraindications related to serotonin toxicity with linezolid were sorted out. In-patient information and medication information of hospitalized children who used linezolid from Jan.1 to Dec.31 in 2018 in Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine which were collected retrospectively, and the number of contraindications were statistically analyzed. **Results** A total of 24 drugs had contraindications related to serotonin toxicity with linezolid in the in-patient pharmacy. There were 1 510 cases using linezolid in the whole hospital, and the incidence of contraindication was 24.6%. The utilization rate and contraindication rate of linezolid in hematology department were the highest, which was 42.5% and 32.9%, respectively. The utilization rate and contraindication rate of linezolid in Intensive Care Unit (ICU) department came second, which was 21.0% and 25.6%, respectively. Among these drugs, the cases of contraindication ranked ahead were Ambroxol Hydrochloride And Clenbuterol Hydrochloride Oral Solution, Guaifenesin, Methylephedrine And Chlorphenamine Syrup, and Fentanyl Citrate Injection, successively. **Conclusion** Linezolid is widely used in clinical practice in hospitalized children, and the incidence of combining with multiple contraindicated drugs related to serotonin toxicity, e.g., Ambroxol Hydrochloride And Clenbuterol Hydrochloride Oral Solution, Guaifenesin, Methylephedrine And Chlorphenamine Syrup, and Fentanyl Citrate Injection, etc, is high, which needs attention by medical workers, especially doctors in hematology department and ICU department.

Key words: Inappropriate prescribing; Drug incompatibility; Drug interactions; Adverse drug reaction reporting systems; Serotonin; Linezolid; Monoamine oxidase inhibitors; Serotonin toxicity

利奈唑胺(linezolid)属于新型的合成抗生素,是美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市销售的第一个噁唑烷酮类抗菌药^[1]。利奈唑胺主要针对革兰

阳性菌引起的感染,临床上用于治疗万古霉素耐药的屎肠球菌感染,院内或社区获得性肺炎,复杂性或非复杂性皮肤和皮肤软组织感染^[2]。与万古霉素

相比,利奈唑胺具有明显的优势,口服生物利用度为100%^[3]且吸收不受食物影响^[4],对肾功能不全病人和轻至中度肝功能不全病人无须调整剂量,因此利奈唑胺目前在临床上应用较为广泛。但是,利奈唑胺作为一个可逆的、非选择性的单胺氧化酶抑制剂,与其它药物合用可能引发严重的不良反应。

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是内源性单胺类递质如5-羟色胺(5-HT),以及外源性单胺类物质如酪胺的重要灭活酶^[5]。单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)能够抑制肝肠中的MAO活性,一方面使摄入的单胺类物质不能及时被代谢而蓄积,另一方面置换储存在囊泡内的去甲肾上腺素,从而导致高血压危象^[6]。MAOIs是第一类用于治疗抑郁症的药物,20世纪50年代问世后被广泛应用。但是,MAOIs与食物或其它药物合用会导致5-HT综合征等严重不良反应^[7-8]。5-HT综合征或奶酪效应是指由于中枢或外周神经系统突触间隙中的5-HT递质蓄积过多引起的一种毒性症状,又名5-HT中毒(serotonin toxicity, ST),主要表现为神经肌肉活动亢进(如震颤、肌阵挛、反射亢进),意识改变(如激动、兴奋、意识障碍),自主神经过度活跃(如出汗、高热、瞳孔散大、心动过速)等^[9]。随着新型抗抑郁药的问世,MAOIs的临床应用逐渐减少,因此MAOIs导致ST相关的药物相互作用亦不再受到重视。但是,作为MAOIs的利奈唑胺临床应用日益广泛,其与ST相关的药物相互作用发生率尚不清楚。本研究对浙江大学医学院附属儿童医院住院期间使用利奈唑胺治疗的患儿存在的5-HT毒性相关的用药禁忌情况进行回顾性研究和统计分析,旨在为临床安全合理使用利奈唑胺药物提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 搜集文献资料和说明书 通过检索CNKI数字图书馆、万方数据知识服务平台、PubMed医学数据库和Web of Science等中英文文献检索数据库,以“利奈唑胺”或“linezolid”,“单胺氧化酶抑制剂”或“monoamine oxidase inhibitors”,“5-羟色胺综合征”或“serotonin toxicity”“serotonin syndrome”为关键词,查阅1996年1月至2019年8月以来公开发表的关于MAOIs或利奈唑胺与其它药物合用导致ST相关不良反应的文献报道,同时翻阅药品说明书和《中华人民共和国药典:临床用药须知》2015版,整理该院住院药房中与利奈唑胺合用存在禁忌的药品。

1.2 统计分析用药禁忌情况 本研究为单中心、回顾性研究。收集浙江大学医学院附属儿童医院

2018年1月1日至12月31日期间临床上使用利奈唑胺(包括注射剂和片剂)治疗的住院病儿的住院信息(如姓名、住院号、所在病区)和用药信息(如使用药品名称、用药时间)。由于MAOIs的药理效应可持续14 d以上,若患儿在使用利奈唑胺当天或14 d内合用存在禁忌的药品则认为发生用药禁忌情况。分别统计病区利奈唑胺的使用例次和用药禁忌例次,并计算其使用率(病区使用例次/全院使用例次×100%)和用药禁忌的发生率(病区用药禁忌例次/病区使用例次×100%)。对这些存在禁忌的药物分别统计在各个病区中的使用情况。

2 结果

2.1 与利奈唑胺存在用药禁忌的药品 该院住院药房共计有24种药品与利奈唑胺存在用药禁忌,见表1。复方感冒药或止咳化痰药中大多含有伪麻黄碱,与利奈唑胺合用可能导致ST相关的高血压危象,应当禁用。哌替啶、曲马多、喷他佐辛、芬太尼、瑞芬太尼、右美沙芬具有5-HT再摄取抑制剂(SRIs)活性^[10],与MAOIs合用会导致体内5-HT蓄积过多而出现毒性反应。亚甲蓝^[10]、呋喃唑酮^[11-12]和异烟肼^[10,13]属于MAOIs,《中华人民共和国药典:临床用药须知》2015版利奈唑胺【禁忌证】项下也注明禁止与MAOIs合用或使用间隔不足2周。此外,吗啡、卡马西平、奥卡西平、愈酚甲麻那敏糖浆、氨溴特罗口服溶液、盐酸丙卡特罗片/口服溶液、盐酸羟甲唑啉喷雾剂在说明书中都注明避免与MAOIs合用。

表1 浙江大学医学院附属儿童医院住院药房与利奈唑胺存在用药禁忌的药品名称

MAOIs	SRIs	其它	复方感冒药/止咳化痰药
亚甲蓝注射液	盐酸哌替啶注射液	盐酸吗啡注射液	复方氢溴酸右美沙芬糖浆
呋喃唑酮片	盐酸曲马多注射液	卡马西平片	复方福尔可定口服溶液
异烟肼注射液/片	喷他佐辛注射液	奥卡西平片	小儿伪麻美芬滴剂
	枸橼酸芬太尼注射液	盐酸丙卡特罗口服溶液/片	酚麻美敏片/混悬液
	注射用盐酸瑞芬太尼	盐酸羟甲唑啉喷雾剂	美敏伪麻溶液
			愈酚伪麻溶液
			愈酚甲麻那敏糖浆
			氨溴特罗口服溶液

注:MAOIs为单胺氧化酶抑制剂,SRIs为5-羟色胺再摄取抑制剂。表中同一药物的不同剂型归为一项

2.2 用药禁忌情况的统计 统计结果显示,2018年该院所有病区共1 510例次使用利奈唑胺,其中用

药禁忌的发生率为24.6%。血液科患儿使用利奈唑胺最多,在全院中的使用率为42.5%,发生用药禁忌情况也最多,在病区中的发生率为32.9%;重症监护室[ICU,包括综合ICU、外科ICU、心脏ICU、小儿ICU和新生儿ICU]患儿利奈唑胺的使用率为21.0%,用药禁忌的发生率为25.6%,均居第2位;呼吸内科患儿利奈唑胺的使用率和用药禁忌的发生率均居第3位,分别为5.0%和13.3%,结果见表2。

表2 2018年浙江大学医学院附属儿童医院病区利奈唑胺使用情况及发生用药禁忌情况的统计

病区	使用情况/例次	使用率/%	用药禁忌情况/例次	发生率/%
血液科	641	42.5	211	32.9
ICU	317	21.0	81	25.6
呼吸内科	75	5.0	10	13.3
其它	477	31.5	70	14.8
合计	1 510	100.0	372	24.6

从表3的统计数据来看,24种与利奈唑胺存在用药禁忌的药品中,使用例次较多的药品依次有氨溴特罗口服溶液、愈酚甲麻那敏糖浆、枸橼酸芬太尼注射液、盐酸丙卡特罗口服溶液/片、小儿伪麻美芬滴剂、喷他佐辛注射液。其中利奈唑胺与氨溴特罗口服溶液、愈酚甲麻那敏糖浆、盐酸丙卡特罗口服溶液/片或喷他佐辛注射液的用药禁忌情况大多出现在血液科患儿。利奈唑胺与枸橼酸芬太尼注射液的用药禁忌情况有68例次,几乎只在ICU患儿出现。

表3 2018年浙江大学医学院附属儿童医院与利奈唑胺存在用药禁忌的药品及相应病区的使用情况统计/例次

药品名称	使用病区	血液科	ICU	呼吸内科	其它
喷他佐辛注射液	25	20	—	—	5
枸橼酸芬太尼注射液	68	1	67	—	—
盐酸吗啡注射液	15	—	15	—	—
盐酸丙卡特罗口服溶液/片	26	18	2	1	5
复方氢溴酸右美沙芬糖浆	16	16	—	—	—
小儿伪麻美芬滴剂	26	7	1	2	16
酚麻美敏片/混悬液	15	11	—	—	4
复方福尔可定口服溶液	22	20	—	—	2
愈酚伪麻口服溶液	18	9	1	—	8
愈酚甲麻那敏糖浆	85	55	1	4	25
氨溴特罗口服溶液	137	117	3	—	17
其它	29	5	15	3	6

注:ICU为重症监护室

3 讨论

MAO的生命周期为14~28 d,MAOIs的药理效应可持续14 d以上^[7],因此停用MAOIs治疗至少2

周后才可以使用表1中的药物。特别是哌替啶和吗啡,应先停用MAOIs,待作用消失后从1/4常用量开始,以免发生严重的ST反应^[14]。MAOIs导致ST的发生发展可能与6种机制有关——增加5-HT的生成、增加5-HT的释放、抑制5-HT的代谢、减少5-HT的再摄取、直接激动5-HT受体或增加突触后效应^[15]。利奈唑胺作为MAOIs与类肾上腺素能和5-HT能药物有潜在的相互作用,大多数使用利奈唑胺的病人合用5-HT能药物后1 h至7 d之内会出现ST相关不良反应症状^[1,15]。美国FDA早在2011年就建议正在接受5-HT能药物治疗的病人避免使用利奈唑胺。

对血压正常的健康志愿者的研究发现,利奈唑胺能显著提高伪麻黄碱和去甲麻黄碱的血药浓度并可逆性地升高血压^[16]。为了避免发生高血压危象,利奈唑胺与含伪麻黄碱的复方制剂应当禁用。从本研究数据来看,利奈唑胺发生用药禁忌情况大多数与住院期间为缓解感冒症状而服用复方感冒药有关,这种情况应该是可以避免的。对于感冒症状不太严重的患儿可暂时不进行对症治疗。枸橼酸芬太尼注射液属于强效麻醉性镇痛药,主要用于术中和术后镇痛,一般仅在ICU使用,禁止与MAOIs同用。对于ICU患儿由革兰阳性菌引起的感染,在可能的情况下应优先考虑使用万古霉素。特殊情况下经医生权衡利弊,可在结束利奈唑胺治疗24 h后再使用枸橼酸芬太尼注射液。有趣的是,在利奈唑胺上市后不良反应监测报告中有关于右美沙芬与利奈唑胺合用致ST的报道^[1],但是在对血压正常的志愿者进行这两种药物的相互作用研究中未发现ST的症状。鉴于右美沙芬能够增加中枢神经系统中5-HT的浓度,本课题组暂将右美沙芬列入与利奈唑胺禁用的药物范围。

近年来许多研究报道表明利奈唑胺比万古霉素在临床使用效果等方面具有更大优势^[17-18],在治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)肺炎等方面已经成为一线药物^[19]。从本次回顾性研究数据来看,利奈唑胺在病区的使用相当广泛,特别是血液科和ICU。但是将近1/4存在用药禁忌情况,且使用率越高的病区用药禁忌的发生率也越高,这说明许多医生对ST以及可能导致ST的药物并不了解。本研究意在引起医务工作者,特别是血液科和ICU的临床医生,对使用利奈唑胺和某些药物可能导致ST不良反应的重视。

由于ST症状多数缺乏明确的、特异的、可以衡量的指标,对使用利奈唑胺的住院患儿进行回顾性

分析中单一症状的出现很难确定是否与ST有关。此外,本次回顾性研究存在如下局限:①医生或护士可能没有特别关注与ST相关的症状,或没有记录下来;②住院患儿往往多种药物合并使用,有些一过性的症状如出汗、心动过速等,可能为合用其它药物的副作用所致而容易被忽略;③由于ST不良反应症状发生的时间跨度较大(1 h至7 d),可能为原发病病情进展所致,不易与ST症状区分。鉴于上述局限性,本研究仅对这类用药禁忌情况进行统计分析,进一步的研究有待更有力的临床证据来验证。

学术界对MAOIs可能导致严重的ST而应限制其临床应用的观点存在一定的争议,有学者认为为了避免发生ST而限制MAOIs的临床使用过于“小题大做”^[20]。尽管MAOIs导致ST的不良反应报告并不常见,但是一旦发生后果非常严重^[15,21],且其症状容易与某些恶性综合征混淆,医生可能无法准确判断药物作用的相关性而没有及时采取有效的救治措施。鉴于利奈唑胺与较多药物存在用药禁忌情况,建议临床医生在使用利奈唑胺这个药物的时候应该对ST的症状,禁用的药物以及合用后可能导致的不良反应有清晰的认识,经过权衡利弊后谨慎使用利奈唑胺并严密监护病人。

参考文献

- [1] LAWRENCE KR, ADRA M, GILLMAN PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(11): 1578-1583.
- [2] HASHEMIAN SMR, FARHADI T, GANJPARVAR M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1759-1767.
- [3] FORD CW, ZURENKO GE, BARBACHYN MR. The discovery of linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent [J]. *Curr Drug Targets Infect Disord*, 2001, 1(2): 181-199.
- [4] BATTIS DH. Linezolid--a new option for treating gram-positive infections [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2000, 14(8 Suppl 6): 23-29.
- [5] CARRADORI S, D'ASCENZIO M, CHIMENTI P, et al. Selective MAO-B inhibitors: a lesson from natural products [J]. *Mol Divers*, 2014, 18(1): 219-243.
- [6] FINBERG JP, GILLMAN K. Selective inhibitors of monoamine oxidase type B and the "cheese effect" [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2011, 100: 169-190.
- [7] WIMBISCUS M, KOSTENKO O, MALONE D. MAO inhibitors: risks, benefits, and lore [J]. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77(12): 859-882.
- [8] HASANI R, SARMA J, KANSAL S. Serotonin syndrome induced by combined use of sertraline and linezolid [J]. *Anesth Essays Res*, 2019, 13(1): 188-190.
- [9] GILLMAN PK. The spectrum concept of serotonin toxicity [J]. *Pain Med*, 2004, 5(2): 231-232.
- [10] GILLMAN PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity [J]. *Br J Anaesth*, 2005, 95(4): 434-441.
- [11] GILLMAN PK. CNS toxicity involving methylene blue: the exemplar for understanding and predicting drug interactions that precipitate serotonin toxicity [J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(3): 429-436.
- [12] OZ M, ISAEV D, LORKE DE, et al. Methylene blue inhibits function of the 5-HT transporter [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1): 168-176.
- [13] GILLMAN PK. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(1): 66-74.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 130-131.
- [15] TAYLOR JJ, WILSON JW, ESTES LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(2): 180-187.
- [16] HENDERSHOT PE, ANTAL EJ, WELSHMAN IR, et al. Linezolid: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorphan HBr [J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(5): 563-572.
- [17] 李娉, 李庆林, 刘丽萍, 等. 利奈唑胺和万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染疗效的Meta分析 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(5): 969-973.
- [18] FERNÁNDEZ-BARAT L, MOTOS A, PANIGADA M, et al. Comparative efficacy of linezolid and vancomycin for endotracheal tube MRSA biofilms from ICU patients [J]. *Critical Care*, 2019, 23(1): 251-261.
- [19] LIU C, BAYER A, COSGROVE SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 285-292.
- [20] GILLMAN K. "Much ado about nothing": monoamine oxidase inhibitors, drug interactions, and dietary tyramine [J]. *CNS Spectr*, 2017, 22(5): 385-387.
- [21] LORENZ RA, VANDENBERG AM, CANEPA EA. Serotonergic antidepressants and linezolid: a retrospective chart review and presentation of cases [J]. *Int J Psychiatry Med*, 2008, 38(1): 81-90.

(收稿日期: 2019-09-17, 修回日期: 2019-10-06)