

C, et al. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1988, 21(3):246-250.

[12] 邱玲,段为钢. 注射用聚山梨酯 80 的安全性分析[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(6):90-95.

• 案例分析 •

克拉霉素干混悬剂致尿色异常 1 例*

王佳红, 诸梦露, 王丽江[△], 虞 剑

(浙江大学医学院附属第四医院药剂科, 浙江 义乌, 322000)

【摘要】 克拉霉素是临床常用抗菌药物之一, 具有疗效好、安全性高、不良反应少等特点, 尿色异常是其非常罕见的不良反应之一。该文通过对 1 例门诊患者用药情况进行回顾性分析, 研究了克拉霉素可能引发的不良反应, 旨在为临床安全用药提供借鉴。

【关键词】 克拉霉素; 不良反应; 儿童; 病例报道

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.039

文章编号:1009-5519(2024)15-2693-03

中图法分类号:R595.3

文献标识码:B

克拉霉素是一种半合成的大环内酯类抗生素, 在医学领域得到广泛应用。药理学研究表明, 克拉霉素可以通过与敏感的细菌核糖体 50S 亚基结合, 阻止蛋白合成从而发挥抗菌作用。克拉霉素主要用于治疗革兰阳性、革兰阴性、非典型病原体及分枝杆菌所引起的感染^[1], 包括上下呼吸道感染、皮肤和软组织感染、急性中耳炎等。克拉霉素干混悬剂是临床儿科常用制剂, 其不良反应主要涉及胃肠道、过敏、肝功能异常、皮疹、口干、幻觉等^[2-6]。而克拉霉素干混悬剂所致尿色异常的不良反应非常少见, 本文就本院 1 例使用克拉霉素干混悬剂致尿色异常的门诊案例进行了回顾性分析, 以期为临床安全用药提供参考。

1 临床资料

患儿, 男, 6 岁 8 个月, 体重 17.5 kg, 因“鼻塞黄涕 1 个月余”于 2024 年 1 月 22 日入本院就诊。患儿起病初有发热, 后热退, 外院曾静脉滴注头孢曲松 4 d, 口服青霉素类药物 4~5 d。2024 年 1 月 21 日, 外院肺部 CT 示全组鼻窦炎及左下肺少许肺炎。入本院后, 体格检查: 体温 36.9 °C, 神志清楚, 精神可, 咽充血, 呼吸平, 两肺未及啰音, 心音中, 未及杂音, 腹软, 未及肿块, 神经系统阴性。2024 年 1 月 22 日开始使用糠酸莫米松鼻喷雾剂(每次 1 喷, 每天 1 次), 盐酸氨溴索口服溶液(每次 5 mL, 每天 2 次), 克拉霉素干混悬剂(每次 5 mL, 每天 2 次), 孟鲁司特钠咀嚼片(每次 5 mg, 每晚 1 次), 硫酸特布他林雾化吸入用溶液(每次 1 mL, 每天 2 次), 吸入用布地奈德混悬液

[13] 何光照, 王为欢, 贺国芳. 止吐新药——神经激肽 1 受体拮抗药福沙匹坦[J]. 中国药师, 2016, 19(4):752-755.

(收稿日期:2023-12-16 修回日期:2024-04-13)

(每次 2 mL, 每天 2 次), 吸入用异丙托溴铵溶液(每次 250 μg, 每天 2 次)治疗。2024 年 1 月 26 日, 患儿药物治疗 3.5 d 后复诊, 诉服药期间出现尿色异常, 颜色呈淡红色, 清涕, 咳嗽夜间为主, 有痰, 近些天咽痒伴咽痛, 无其他不适。2024 年 1 月 30 日药师电话回访, 患儿诉停克拉霉素干混悬剂 1.5 d 后(2024 年 1 月 26 日停用克拉霉素干混悬剂)尿色恢复正常。

2 讨论

本案例中, 药师回顾了患儿的病例记录, 发现患儿曾使用过多达 7 种药品, 其中包含糠酸莫米松鼻喷雾剂、盐酸氨溴索口服溶液、孟鲁司特钠咀嚼片、硫酸特布他林雾化吸入用溶液、吸入用布地奈德混悬液、吸入用异丙托溴铵溶液和克拉霉素干混悬剂。药师分别对这几种药物的不良反应进行分析: 糠酸莫米松鼻喷雾剂是一种糖皮质激素, 主要用于治疗季节性过敏性鼻炎或常年性鼻炎, 与本品有关的不良反应包括头疼、鼻出血、流涕及鼻部刺激感等^[7]。盐酸氨溴索口服溶液是一种黏液溶解剂, 能增加呼吸道黏膜浆液腺分泌, 主要用于治疗痰液黏稠不易咳出, 其不良反应偶见皮疹、恶心、胃部不适、食欲缺乏、腹痛腹泻等。孟鲁司特钠咀嚼片是一种口服白三烯受体拮抗剂, 能特异性抑制气道中半胱氨酰白三烯受体, 缓解有白三烯介导的气道炎症和痉挛状态, 适用于哮喘的预防和长期治疗, 其不良反应主要涉及精神系统紊乱、胃肠道功能紊乱、血液和淋巴系统紊乱、皮肤和皮下组织紊乱等^[8-9], 以精神症状为主。硫酸特布他林雾化吸

* 基金项目: 浙江省教育厅项目(Y202352681)。

[△] 通信作者, E-mail: 8014046@zju.edu.cn。

入用溶液、吸入用布地奈德混悬液、吸入用异丙托溴铵溶液 3 种雾化液分别为短效 β_2 受体激动剂、吸入性糖皮质激素及短效胆碱 M 受体拮抗剂,用于缓解支气管哮喘、慢性支气管炎等,其主要不良反应包括头痛、胃肠道反应等。本案例患儿在整个治疗过程中未停用这些药,因此认为尿色异常的不良反应与这 6 种药物的相关性不大。

人体正常尿液清澈透明,呈淡黄色,主要是尿色素的体现。尿色素的排泄是相对固定的,所以大量饮水稀释后即尿量多时呈无色或浅黄色,饮水过少即尿量少时则颜色加深。当尿液出现异常颜色,常使人联想到疾病的报警信号,使患者感到惊慌。根据相关报道,尿液出现异常颜色,也有可能是服用了某些药物或食物^[10-11]。造起尿液变红的药物包括利福平、华法林等,食物包括红心火龙果、甜菜、紫萝卜等红色果蔬。询问本案例患儿服药期间未用过这些药物和食物。查看克拉霉素干混悬剂说明书,其不良反应说明提到引起尿色异常的发生频率未知,且可能使凝血酶原时间延长。考虑到凝血酶原时间延长与出血的相关性,故药师查阅了相关文献资料。导致凝血功能异常的可能因素有以下几点:(1)凝血因子功能障碍;(2)血小板功能障碍;(3)纤溶功能亢进;(4)病理性抗凝物质增多等。引发凝血功能障碍的原因有很多,如血小板水平下降、服用抗凝药物、脓毒症、急性中毒、肝脏疾病或其功能损害、严重创伤等。克拉霉素可引起急性肝衰竭^[12-13],其主要临床表现即为凝血功能障碍。EDHI 等^[14]报道了克拉霉素相关引起急性肝衰竭,导致凝血功能障碍致上消化道出血的病例。本案例中,虽然患儿未进行实验室检查,但是急性肝衰竭的主要特征性表现为精神状态改变,多数为黄疸、胃肠道不适^[15],而患儿体格检查中未发现以上临床表现,故由克拉霉素引起的急性肝衰竭致出血的证据不足。使用抗生素也可能引起维生素 K 缺乏,其原因在于抗生素能抑制肝脏内维生素 K 环氧化物还原酶的功能,从而减少维生素 K 再循环,导致维生素 K 缺乏引起出血倾向。维生素 K 缺乏的临床体征和症状包括易淤血、黏膜出血、血尿、黑便等。本案例中,患儿前期有抗生素用药史(头孢曲松、青霉素),因此考虑引起尿色异常的较大可能是应用抗生素导致维生素 K 合成减少。

药师根据《不良反应事件分析五项原则》和 Naranjo 法^[16]进行关联性分析:(1)患儿使用克拉霉素之前尿色正常,连续用药 3 d 后,期间出现尿液淡红色的异常现象,用药不良反应的发生存在合理的时间关系;(2)克拉霉素干混悬剂说明书有提及不良反应可能为尿色异常,但发生率较低;(3)患儿停用克拉霉素干混悬剂 1.5 d 后,尿液颜色恢复正常;(4)患儿同时使用多种药物治疗,但这些药物引起尿液异常的可能性不大,因此基本排除了合并用药引起不良反应的可能;

(5)患儿后续未再使用克拉霉素干混悬剂。综合以上情况,Naranjo 评分为 4 分,提示克拉霉素干混悬剂与尿色异常的关联性评价为“可能”。综上分析,考虑本案例患儿出现尿色异常可能是克拉霉素干混悬剂引起的。

克拉霉素是红霉素的衍生物,属 14 元环大环内酯类抗生素,进入体内后,大部分在肝脏中进行代谢,主要代谢产物为 14-羟基-N 去甲基克拉霉素,在口服或静脉内应用克拉霉素的 5 d 内,在尿液及粪便中分别可检查到大约 35%~36% 及 52% 的原型克拉霉素。克拉霉素致尿液异常的不良反应该十分少见,其机制尚不清楚。目前,克拉霉素致尿色异常的相关文献报道甚少。本案例提示药师不仅要关注患者用药后常见的不良反应,更需要警惕类似少见或罕见不良反应的发生,以期临床安全用药保驾护航。

参考文献

- [1] DAVIDSON R J. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin; why they matter in the treatment of respiratory tract infections [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 585.
- [2] 陈煜. 阿奇霉素和克拉霉素治疗患者药物不良反应的临床分析[J]. *北方药学*, 2020, 17(7): 186-187.
- [3] GÖKTÜRK B, ERDEN S. Visual hallucinations induced by clarithromycin in a child: A case report and literature review [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2019, 42(4): 142-144.
- [4] ASANO A, SOWA-OSAKO J, UMEKOJI-HAYASHI A, et al. Nonpigmenting and pigmenting fixed drug eruptions due to clarithromycin [J]. *Contact Dermatitis*, 2021, 85(5): 590-591.
- [5] 韩玲华, 刘哲慧. 罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素药物不良反应回顾性分析[J]. *中国基层医药*, 2013, 20(21): 3318-3318.
- [6] WAITAYANGKON P, MOON S J, TIRUPUR PONNUSAMY J J, et al. Long-term safety profiles of macrolides and tetracyclines: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64(2): 164-177.
- [7] ZITT M, KOSOGLU T, HUBBELL J. Mometasone furoate nasal spray [J]. *Drug Safety*, 2007, 30: 317-326.
- [8] 魏小玲, 孙静, 张赞等. 儿童服用孟鲁司特钠发生不良反应及其影响因素分析[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(1): 147-159.
- [9] 刘苗苗, 孙书臣, 王帆. 孟鲁司特钠咀嚼片致儿童梦游[J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(3): 148-

148.

- [10] 张卫,唐莲. 亚胺培南西司他丁钠致尿液变色 2 例[J]. 中国临床药学杂志, 2020, 29(1): 69.
- [11] 李慧丹,朱燕舞,金慧. 输注丙泊酚致尿液变绿 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(5): 358.
- [12] ALBATAINEH H., SIDDIQUI F. Acute liver failure secondary to clarithromycin: A case report and a literature review[J]. Pract Gastroenterol, 2007, 31(7): 87.
- [13] TIETZ A, HEIM M H, ERIKSSON U, et al. Fulminant liver failure associated with clarithromycin[J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(1): 57-60.
- [14] EDHI A I, HAKIM S, SHAMS C, et al. Clarithromycin-associated acute liver failure leading to fatal, massive upper gastrointestinal hemorrhage from profound coagulopathy: Case report and systematic literature review[J]. Case Reports Hepatol, 2020, 2020: 2135239.
- [15] 杨霞,江米足. 儿童急性肝衰竭的病因及临床管理进展[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(10): 941-944.
- [16] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
- 案例分析 •

ithromycin-associated acute liver failure leading to fatal, massive upper gastrointestinal hemorrhage from profound coagulopathy: Case report and systematic literature review[J]. Case Reports Hepatol, 2020, 2020: 2135239.

[15] 杨霞,江米足. 儿童急性肝衰竭的病因及临床管理进展[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(10): 941-944.

[16] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.

(收稿日期: 2023-12-20 修回日期: 2024-04-03)

误食樱桃核致急性直肠梗阻继发尿潴留 1 例并文献复习

刘星宇^{1,2}, 张小春^{1,2}, 热孜亚·艾尔肯^{1,2}, 俞淑阳^{1,2}, 单扬^{1,2}, 龚冠闻^{2△}

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

【摘要】 食入异物导致的肠梗阻在临床上较少见, 其症状表现与一般性肠梗阻无明显差异。该文报道 1 例因一次性吞食大量樱桃核导致以急性直肠梗阻伴尿潴留为主要临床表现的病例, 并结合文献探讨了因误食果核所致肠梗阻的发病特征、诊断及治疗策略。明确病因后, 治疗方式应首先尝试保守治疗辅助异物排出, 若未成功则进一步考虑内镜及手术等治疗方式。

【关键词】 直肠梗阻; 樱桃核; 尿潴留; 肠石; 异物

DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2024. 15. 040

中图法分类号: R656. 7

文章编号: 1009-5519(2024)15-2695-03

文献标识码: B

食入异物导致的肠梗阻在临床上比较少见, 其症状表现与一般性肠梗阻无明显差异。追溯病史, 患者有相关误食史, 影像学检查通常能发现消化道内的高密度异物影。梗阻部位主要以回肠、降结肠、直肠为主。有引起肠道狭窄的基础病史, 低认知能力无法判断可食性都将成为导致异物性肠梗阻的高危因素。明确病因后, 治疗方式应首先尝试保守治疗辅助异物排出, 若未成功则进一步考虑内镜及手术等治疗方式。本文报道了 1 例因误食樱桃核导致直肠梗阻患者, 相关病例资料及讨论如下, 以此为临床诊察提供参考依据。

1 临床资料

患者, 男, 52 岁, 于 2023 年 5 月 21 日因“腹部胀痛 1 d”于南京中医药大学附属医院急诊就诊, 伴停止排尿约 16 h, 停止排气 1 d, 大便 2 d 未解, 无发热畏寒、恶心呕吐、胸闷胸痛等其他不适。追问病史, 患者诉就诊 5 d 前吞食约 1.0~1.5 kg 樱桃, 未吐核。吞食后自觉无明显不适, 未予重视, 1 d 前突发腹胀腹痛

并进行性加重, 伴有排尿排便困难, 坐立不安, 极度烦躁。遂入院急诊就诊。自诉既往无便秘史, 无排尿异常, 无其他慢性病史、手术史、药物过敏史。

查体: 腹部轻度膨隆, 下腹部明显, 未见胃肠型及蠕动波, 腹壁稍紧, 全腹轻压痛, 未及反跳痛。腹部叩诊明显鼓音, 耻骨联合上可叩及大范围圆形浊音区, 上极可达脐下, 移动性浊音(-)。肠鸣音活跃, 8 次/分。直肠指诊可触及质硬粪块, 表面粗糙, 示指搔刮可剥离出樱桃核, 退出指套未染血。入院后完善血常规检查示: 白细胞计数 $8.91 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $5.26 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 160 g/L, 血小板计数 $260 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 74.8%, 淋巴细胞百分比 16.3%。腹部 CT 示: (1) 直肠扩张明显, 内可见高密度结节样内容物淤积(图 A、B); (2) 膀胱充盈明显(图 A、C); (3) 近端结肠积粪, 末端回肠轻度扩张。结合临床及相关病史, 符合“直肠梗阻、尿潴留”诊断。根据所提供病史及辅助检查, 确认为进食异物导致直肠梗阻, 遂尝试予 100 mL 开塞露配生理盐水 500 mL