

对多种抗菌药物过敏 1 例

高欣涛¹ 黄月莹¹ 陈红艳² 刘弘¹

(中国人民解放军联勤保障部队第989医院

1. 药学部; 2. 肾内科 河南平顶山 467000)

关键词 抗菌药物; 过敏; 高敏体质; 药品不良反应

中图分类号: R978.1 **文献标识码**: B

文章编号: 1005-0698(2019)06-0423-02

1 临床资料

患者,女,72岁,体重57 kg,6 d前无明显诱因出现寒战、发热,体温最高达39.2℃,伴腹胀、纳差、恶心、排尿费力,无尿频、尿急、尿痛,无肉眼血尿,无咳嗽、胸闷等。当地医院给予药物治疗(具体不详),效果欠佳,为进一步诊治,2018年8月11日至我院门诊。患者起病以来神志清,精神差,饮食差,睡眠正常,小便量不详,大便未排,体重无明显变化。既往史:有“高血压病”20余年,最高180/90 mmHg,长期服用硝苯地平缓释片,未规律监测血压;有“冠心病、脑梗死”病史8年,长期服用脑心通、阿司匹林等药物,遗留右侧肢体无力。否认慢性支气管炎、糖尿病等其他慢性病病史,否认“结核、伤寒、疟疾”等其他传染病史。否认药物、食物过敏史。体检:T 38.6℃, P 77次/min, R 18次/min, BP 144/76 mmHg,发育正常。皮肤黏膜无苍白、无黄染、无出血点、无蜘蛛痣、无瘀点瘀斑、无皮疹。全身浅表淋巴结未扪及肿大。眼睑无浮肿,睑结膜无苍白,球结膜无充血水肿,巩膜无黄染,双侧瞳孔等大等圆,余无殊。血常规:WBC $5.05 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, L 14.7%, N 82.1%, Plt $42 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;尿常规:RBC 36.61个/ μl , WBC 90.24个/ μl ,尿比重1.010;腹部彩超:双肾未见异常,膀胱充盈差,下腹部可探及前后径约2.3 cm的液性暗区,提示腹腔积液。入院诊断为急性肾盂肾炎,收入肾内科。

留取患者血液和清洁中段尿进行病原菌培养和药物敏感试验,同时经验性抗感染,予以注射用头孢哌酮钠/舒巴坦(辉瑞制药有限公司,规格:1.5 g/支,批号:W41375)3.0 g + 0.9%氯化钠注射液250 ml, ivd, q12h, 滴速约60滴/min。8月11日18时10分开始使用,患者在8月12日上午第2次应用注射用头孢哌酮钠/舒巴坦过程中,出现全身散在红色针尖样皮疹,伴瘙痒,指压可褪色,呈渐进性,无胸闷、呼吸困难。考虑药物过敏,立即停药,给予地塞米松磷酸钠5 mg

iv,后皮疹及瘙痒症状渐减轻。

8月12日午间测体温38.5℃,改用乳酸左氧氟沙星注射液(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,规格:0.3 g:100 ml,批号:116180350)0.6 g, ivd, qd, 滴速约60滴/min。针对其腹胀、纳差、恶心等症状,给予莫沙比利分散片促进胃肠蠕动,给予薄荷水改善症状。继续观察病情变化。8月14日,患者使用左氧氟沙星注射液约20 min再次出现了全身皮肤散在红色皮疹,指压皮疹可消退,伴瘙痒,立即停用左氧氟沙星注射液,给予地塞米松磷酸钠5 mg iv,上述症状渐减轻。

8月15日,换用注射用美罗培南(深圳海滨制药有限公司,规格:0.5 g/支,批号:0180513089)0.5 g + 0.9%氯化钠注射液250 ml, ivd, q12h, 滴速约50滴/min抗感染治疗。当日患者第2次使用注射用美罗培南后约10 min,四肢和面部皮肤出现散在针尖样大小的紫癜,指压不褪色,停药后症状有所减轻;8月15日晚,更改医嘱为阿莫西林/克拉维酸钾分散片(哈药集团制药总厂,规格:阿莫西林800 mg:克拉维酸114 mg,批号:A1707007)2片, po, q12h,服用两次后出现类似过敏症状,心悸、胸闷、片状红斑,有水肿并突出皮肤。遂停药并予以地氯雷他定分散片5 mg, po, qd,葡萄糖酸钙注射液10 ml + 0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, 胸闷、心悸考虑与其冠心病有关。

8月17日,患者外购复方磺胺甲噁唑片(规格:80 mg:400 mg/片)2片, po, q12h,此后未再诉有过敏症状出现。两周后患者相关症状消失,尿沉渣:WBC 1个/ μl 。患者神志清,精神状态明显改善,食欲好转,腹胀、恶心症状明显缓解,未再出现发热、腰痛及排尿困难,无其他不适。该患者的病原菌培养结果一直为阴性。

2 讨论

患者长期服用硝苯地平缓释片、阿司匹林肠溶片及脑心通胶囊,处方用药相对固定,结合患者的病情及使用药物情况,患者治疗过程中的相关过敏症状无法用疾病进展及合并用药进行解释。按照国家药品不良反应监测中心制定的ADR关联性评价标准^[1],文中涉及药品的关联性评价见表1。

文献检索,该病例所用头孢哌酮钠/舒巴坦、左氧氟沙星注射液、注射用美罗培南、阿莫西林/克拉维酸钾分散片均有相关的药疹不良反应的发生和报道^[2-4]。

药物交叉过敏,是指患者已经对某一种药物发生了过敏反应,以后再使用另一种药物时,虽然与首次发生过敏的药物不同,但在化学结构上与首次发生过敏的药物相似,同样会发生药物过敏反应^[5]。该患者对头孢菌素类、碳青霉烯类、青霉素类发生了多药交叉过敏的现象,同时也对喹诺酮类药物表现出了不耐受。该患者用药过程中不耐受症状的出现,4次均为迟发型反应。碳青霉烯类抗菌药的母核结构

表 1 病例中涉及的可疑药品关联性评价

可疑药品	用药与不良反应出现有无合理的时间关系	反应是否符合该药已知不良类型	停药或减量后反应是否减轻或消失	再次使用可疑药品是否出现同样反应	反应是否可用合并用药的作用、患者的病情进展及其他治疗措施来解释	关联性评价结果
头孢哌酮钠/舒巴坦	+	+	+	-	-	很可能
左氧氟沙星注射液	+	+	+	-	-	很可能
注射用美罗培南	+	+	+	-	-	很可能
阿莫西林/克拉维酸钾分散片	+	+	+	-	-	很可能

与青霉素相似(法罗培南除外,其母核为青霉烯),碳青霉烯的母核为吡咯环,两者不同在于噻唑环上的硫原子被碳原子所取代;头孢菌素类的母核为噻嗪环。青霉素类和头孢菌素类共有的β-内酰胺环,以及不同药物所独有的侧链均有可能成为发生交叉过敏的结构基础。而相关研究预测侧链在这两类药物间的交叉反应中起重要作用^[6]。当然,青霉素类的过敏因素可能更多。有研究显示,青霉素分子中至少存在3种抗原决定簇,噻唑环、侧链结构和新的抗原决定簇(位于β-内酰胺的羧基基团和蛋白质的氨基基团连接处)^[7]。

该患者为女性,反复的药物暴露经历以及其某些疾病状况均为药物过敏发生的危险因素。部分病原微生物(例如假单胞菌、链球菌、奈瑟菌、弧菌感染、EB病毒、侵袭性真菌感染等)也会导致不同的皮疹,但该患者的病原菌培养结果一直为阴性,结合该患者的病情变化、皮疹出现情况与用药的时间关系、停药反应等,基本可以排除为病原菌导致的皮疹^[8]。考虑到患者可能为高敏体质,故未对其采取相应的激发试验进行验证。对于该类多药过敏的患者,在治疗的过程中,可以在合适的治疗药物(包括氨苄西林、第一、二、三代头孢菌素、青霉素+酶抑制药、氟喹诺酮类、碳青霉烯类、氨基糖苷类、复方磺胺甲噁唑)中结合病原微生物培养结果及当地耐药情况进行选择,单药或者联合使用^[9,10],但建议该类可能为多种药物不耐受的患者,尽量谨慎用药,减少药物的暴露时间和频率。

鉴于该患者的整个治疗过程及反应,建议在临床治疗的过程中,遇到高敏体质患者的时候,在参考当地病原微生物的培养结果和药敏试验的基础上,结合患者实际情况,选择药物或者更换药物时亦酌情考虑药物的化学结构及抗原属性,根据相关的体外研究或者皮试实验,选择没有免疫交叉反应性的药物进行替换,比如,对青霉素过敏史的患者可以

安全的选择氨基糖苷类进行相关的感染^[11]。

参 考 文 献

- 1 国家药品不良反应监测中心,国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL].(2005-09)[2008-04] http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426_5436.html
- 2 周甘平,陆奇志,林春燕,等.左氧氟沙星、头孢哌酮钠舒巴坦钠与克林霉素相关大疱性表皮松解症[J].药物不良反应杂志,2013,15(2):100-101
- 3 许静,李天媛,徐进,等.美罗培南致重症大疱型药疹2例及文献分析[J].中国新药杂志,2013,22(18):2219-2222
- 4 刘皈阳,于锋英,陈超,等.阿莫西林与阿莫西林-克拉维酸钾不良反应的对比研究[J].药物不良反应杂志,2010,12(6):397-400
- 5 Hasdenteufel F, Luyasu S, Hougardy N, et al. Structure-activity relationships and drug allergy. [J]. Curr Clin Pharmacol, 2012, 7(1): 15-27
- 6 Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin [J]. Allergy, 1994, 49(2): 108-113
- 7 Blanca M, Mayorga C, Sanchez F, et al. Differences in serum IgE antibody activity to benzylpenicillin and amoxicillin measured by RAST in a group of penicillin allergic patients [J]. Allergy, 1991, 46(8): 632-638
- 8 中华传染病杂志编辑委员会.发热待查诊治专家共识[J].中华传染病杂志,2017,35(11):641-655
- 9 Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(5): e103-e120
- 10 国家卫生和计划生育委员会.抗菌药临床应用指导原则[S].2015
- 11 Solenbky R, Khan DA, Bernstein IL, et al. Drug allergy: an updated practice parameter[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010, 105(4): 259-273

(2018-10-25 收稿 2019-04-05 修回)