

localized natural killer/T cell lymphoma: a multicenter, phase 2 study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl):7537

10 罗景梅, 杨中策, 潘俐, 等. 免疫检查点抑制剂所致内分泌不良反应处理流程研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(2):200-206

11 陈晓依, 赵靖宇, 陈树春. 自身免疫性垂体炎发病机制的研究进展[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(1):4-12

12 李佳忆, 幸兵. 免疫检查点抑制剂相关自身免疫性垂体炎的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(3):403-406

13 Levy M, Abeillon J, Dalle S, et al. Anti-PD1 and anti-PDL1-induced hypophysitis: a cohort study of 17 patients with longitudinal follow-up[J]. J Clin Med, 2020, 9(10):3280-3280

14 张芳, 谢晓冬. 肿瘤免疫治疗相关性垂体炎诊治现状及研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(6):602-606

15 广东省药学会. 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019年版)[J]. 今日药学, 2020, 30(5):289-306

16 Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. Mechanisms in endocrinology: hypophysitis: diagnosis and treatment[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(3):R151-R163

17 Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: clinical behavior and therapeutic approach[J]. Eur J Intern Med, 2018, 47:6-13

18 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理(2021)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021:4

19 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(1):1-16
(2022-06-14 收稿 2022-09-27 修回)

左氧氟沙星致固定性药疹 1 例

张明珠^{1,2} 张敬³ 解现金³

(1. 山东省立第三医院药学部 济南 250031;

2. 徐州医科大学江苏省新药研究与临床药学重点实验室;

3. 山东省立第三医院呼吸内科)

关键词 左氧氟沙星注射液; 固定性药疹; 药品不良反应; 病例报告

中图分类号: R978.1 **文献标识码:** B

文章编号: 1005-0698(2022)11-0783-02

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.014

1 病例资料

患者, 男, 80岁, 因“反复咳嗽、咳痰、憋喘7年余, 加重

10天”于2020年3月23日入住山东省立第三医院(以下简称“该院”)呼吸内科。患者2014年在该院诊断为“肺间质纤维化并感染”, 后多次于该院住院治疗。10d前无明显诱因出现咳嗽、咳痰加重, 咳白色黏痰, 伴胸闷、憋气, 活动后加重, 影响睡眠, 同时有轻度咽痛。为进一步诊治, 收住呼吸内科。患者既往有左眼黄斑变性病史4余年, 2年前行左侧股骨骨折手术。否认高血压、糖尿病、肝病或其他传染病史。初次问诊时否认食物、药物过敏史。

入院体检: T 36.0℃, P 91次/min, R 25次/min, BP 119/71 mmHg; 患者体力下降, 偶有气喘, 双肺呼吸音粗, 可闻及Velcro 啰音。颈胸部CT示: 双肺纤维化, 左肺下叶结节较前增大, 双侧胸膜增厚伴钙化。血常规: WBC $8.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 71.2%, E 2.6%, C 反应蛋白 12.9 mg · L⁻¹。入院诊断: ①肺间质纤维化; ②社区获得性肺炎(非重症); ③视网膜黄斑变性; ④股骨骨折术后。给予二羟丙茶碱注射液 0.5 g, ivd, qd; 乙酰半胱氨酸片 0.5 g, po, tid; 甲磺酸左氧氟沙星氯化钠注射液(华润双鹤药业股份有限公司, 批号: 19111501B, 规格: 0.5 g : 250 ml) 0.5 g, ivd, qd 治疗。住院第3天上午10:00左右予甲磺酸左氧氟沙星氯化钠注射液静脉滴注, 下午患者诉右侧脚踝、左侧脚眼部皮肤瘙痒, 当日夜间行走时疼痛。次日上午右侧脚踝瘙痒处皮肤出现浑浊水疱, 高1cm左右, 内有黄色液体, 质地松软, 大小4cm×1.5cm左右, 界限清楚, 浑浊水疱周围皮肤呈红色; 左侧脚跟部皮肤瘙痒无浑浊水疱, 呈暗红色斑块状。无肌腱疼痛、胸闷加重、心慌等其他症状。临床药师再次询问患者过敏史, 患者诉1年前使用左氧氟沙星时相同部位出现类似症状, 浑浊水疱破溃后自行使用软膏(具体不详)涂抹, 后皮肤遗留暗红色斑块, 无不适症状。遂停用甲磺酸左氧氟沙星氯化钠注射液(其余药物继续使用), 予氯雷他定片 10 mg po; 皮肤科会诊, 判断药疹可能性大。予刺破浑浊水疱, 流出黄色脓液, 消毒清洗, 嘱患者注意皮肤清洁。其后未再使用甲磺酸左氧氟沙星氯化钠注射液。3月28日, 患者临床症状好转出院。出院后随访, 患者诉浑浊水疱干瘪, 遗留暗红色斑块, 无其他不适。

2 讨论

左氧氟沙星注射液致不良反应(ADR)的关联性分析评价: ①患者本次住院连续静脉滴注左氧氟沙星注射液, 第3天出现皮肤瘙痒, 继而一侧脚踝并发浑浊水疱, 界限清楚, 浑浊水疱周围皮肤呈红色, 用药与 ADR 的出现有合理的时间关系; ②说明书记载该药皮肤 ADR 主要是皮疹和瘙痒, 文献曾有左氧氟沙星致固定性药疹(fixed drug eruption, FDE)的报道^[1], 本例 ADR 符合该药已知的不良反应类型; ③停用左氧氟沙星注射液, 继续使用其他药物后皮疹逐渐好转, 未再出现不适, 可以排除并用药品对该 ADR 的影响; ④既往曾有同一药物类似病史, 本次为第二次发生; ⑤患者基础病史多年, 除既往使用左氧氟沙星出现类似症状外, 未诉类似情况

发生,根据临床资料,可排除疾病本身对该 ADR 的影响。根据国家药品不良反应监测中心 ADR 关联性评价标准^[2],判断患者 ADR 与左氧氟沙星关联性为“肯定”。

左氧氟沙星是临床常用的喹诺酮类抗菌药物,可用于治疗肺炎、尿路感染等。其常见 ADR 有恶心、呕吐、肌腱炎、肌腱断裂、肝毒性、中枢和周围神经系统病变、难辨梭菌相关性腹泻、QT 间期延长等^[3,4]。国家药品不良反应信息通报第 22 期和 56 期曾 2 次通报左氧氟沙星注射剂的严重 ADR。2012 年,国家药品不良反应监测数据库共收到左氧氟沙星注射剂严重 ADR/不良事件(ADE)病例报告 1 431 例,严重 ADR/ADE 累及系统排名前 3 位依次为:全身性损害、皮肤及其附件损害、呼吸系统损害^[5,6]。该药说明书记载,临床试验($n=7\ 537$)中皮肤 ADR 主要表现为皮疹(发生率 2%)和瘙痒(发生率 1%),上市后报告中皮肤系统 ADR 包括 Stevens Johnson 综合征、中毒性表皮坏死、多形性红斑、光敏/光毒性反应、白细胞破裂性血管炎等。在该院收集的皮肤及其附件系统 ADR 报告中,左氧氟沙星注射液居第一位,占皮肤及其附件系统 ADR 总例数的 7.1%^[7]。左氧氟沙星致 FDE 的报道较少。林润华等^[1]报道患者输注左氧氟沙星 0.3 g bid,次日清晨出现暗红斑伴瘙痒,继续给药,第 4 天暗红斑变大并疼痛。本例患者既往使用左氧氟沙星导致药疹,本次用药第 3 天出现 ADR,且与上次药疹在同一部位,与文献报道的症状和发生时间接近,但同时伴发水疱的情况较少见。

FDE 常由解热镇痛类药物、磺胺类药物、巴比妥类药物、抗菌药物引起,其特征是每次摄入特定药物时,都会在身体的固定位置出现皮疹,每次复发都可能涉及其他部位^[8,9],发病机制尚未明确。细胞毒性 T 细胞尤其是表皮内记忆分化簇 CD8⁺T 细胞被认为可能起主要作用^[10],在使用药物后,CD8⁺T 细胞在表皮向上迁移,产生干扰素- γ 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等细胞因子,并呈现自然杀伤细胞的表型,表达细胞表面分子 CD56 以及细胞毒性分子颗粒酶 B 和穿孔蛋白,从而导致 FDE 出现表皮损伤^[9]。此外,研究发现动脉瘤、主动脉夹层、血管瘤、血栓、外周动脉粥样硬化血管疾病、高血压等疾病患者和老年患者(≥ 65 岁)也被认为是左氧氟沙星注射剂 ADR 的高风险人群^[11]。说明书提示,老年患者左氧氟沙星血浆清除半衰期为 7.5 h 左右,患者第 3 天用药时距离初次用药时间约 48 h,大约经过 6 个半衰期,血药浓度已达稳态,加之其高龄,肾功能存在生理性下降,患者体内药物蓄积也增加了 ADR 发生的概率^[12]。

FDE 治疗包括支持性治疗,使用抗过敏药物、局部和(或)全身性类固醇等。但对于轻症患者主要的治疗方法还是识别和停用相关药物^[9]。临床应用左氧氟沙星时,需按照合理用药原则和诊疗规范使用,注意剂量、特殊人群,避免超适应证用药,杜绝禁忌证用药;注意询问左氧氟沙星过敏史、

喹诺酮类药物过敏史,有过敏史者、过敏体质患者、高敏状态患者避免使用^[6]。注意危险因素的认识,加强对患者的用药监护,关注患者用药反应。发生 ADR 后,应及时停药,积极开展救治。左氧氟沙星的 ADR 较多,本例报告提示左氧氟沙星注射液可引起固定性药疹,并可能伴发水疱,临床应用时应予关注。

参 考 文 献

- 1 林润华,薛鸿林. 左氧氟沙星注射液致固定性药疹 1 例[J]. 医药导报,2014,33(10):1264
- 2 陈静静,钱佩佩,曹凯,等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事,2020,34(8):988-992
- 3 曾召平,李奕斐,李锋,等. 静脉滴注左氧氟沙星致青年女性恶性心律失常一例[J]. 中华全科医师杂志,2019,18(6):590-591
- 4 李萍,梁琳琅,邵晓东,等. 左氧氟沙星致皮疹和横纹肌溶解症[J]. 药物不良反应杂志,2019,21(3):235-236
- 5 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第 22 期):警惕左氧氟沙星、双黄连注射剂的严重不良反应[EB/OL]. (2009-05-21) [2022-03-30]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_xxtb/200905/t20090521_36870.html
- 6 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第 56 期):警惕左氧氟沙星注射剂的严重不良反应[EB/OL]. (2013-08-07) [2022-03-30]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_xxtb/201308/t20130807_36835.html
- 7 郑磊,徐洪玉,管玉瑶,等. 2015~2017 年我院住院患者皮肤药物不良反应报告分析[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(2):122-125
- 8 苏喜改,柴爱军. 苯巴比妥引起严重固定性药疹[J]. 药物不良反应杂志,2004,6(1):48-49
- 9 Anderson HJ, Lee JB. A review of fixed drug eruption with a special focus on generalized bullous fixed drug eruption[J]. Medicina (Kaunas), 2021,57(9):925
- 10 王倩,张丽霞,薛竞. 泛发性固定性药疹 45 例临床分析[J]. 中国皮肤性病杂志,2021,35(7):763-767
- 11 管玉瑶,刘雪梅,杨静,等. 某院氟喹诺酮类注射液高风险因素人群用药安全性分析[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(10):666-669,704
- 12 张颖,陈欢,吴斌,等. 左氧氟沙星不良反应潜在危险因素分析[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(4):61-64

(2022-06-09 收稿 2022-07-27 修回)