

## 依替米星致多形性红斑 1 例

刘敏<sup>1</sup>, 袁丹<sup>2</sup>(1.天津市第五中心医院药剂科, 天津 300450; 2.沈阳积水潭医院药剂科, 沈阳 110000)

关键词: 依替米星; 多形性红斑; 药品不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)09-1105-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.016

引用本文: 刘敏, 袁丹. 依替米星致多形性红斑 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1105-1106.

### 1 病例资料

患者, 男, 60 岁, 体质量 70 kg。于 2019 年 6 月 2 日 12:00 因腹痛腹泻入天津市第五中心医院肠道门诊, 诊断为腹痛待查, 急性胃肠炎。患者既往体健, 否认食物过敏史, 有口服左氧氟沙星过敏史, 表现仅为轻微皮肤瘙痒, 可耐受且未处理, 后自行缓解。父亲青霉素过敏(程度不详)。患者入院查体: 体温 37.5 °C, 心率每分钟 96 次, 呼吸每分钟 18 次, 血压 125/80 mmHg; 神清语利, 步入诊室, 查体合作; 呼吸平稳, 全身乏力, 口唇无发绀。患者自述腹痛腹泻 2 d, 每日约 4~5 次, 稀水样便; 偶有恶心, 无明显呕吐, 纳差; 血常规: 白细胞  $9.57 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞比例 85.8%, 血小板  $221 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 便常规每高倍视野可见白细胞 8 个, 其余无明显异常。医师给予医嘱: 硫酸依替米星注射液(无锡济民可信山禾药业股份有限公司, 规格: 每支 0.3 g; 批号: 181208)0.3 g+0.9% 氯化钠 250 mL 静脉滴注, qd; 钠钾镁钙葡萄糖注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格: 每瓶 500 mL; 批号: 190328EG) 500 mL ivgtt, qd; 双歧杆菌三联活菌胶囊 2 粒, 口服, tid。依替米星输注完毕后给予钠钾镁钙葡萄糖输注, 13:30 时发现静脉输液外渗, 立即停止输液。15:30 发现左前臂弥漫性风团、红斑, 无痛痒, 未予处理。6 月 3 日晨起双臂、双下肢弥漫性红斑面积变大, 14:00 再次来院就诊于皮肤科, 查体发现患者多发大面积红斑, 双臂和双下肢为著。患者自述发病以来未服用任何口服药。诊断为多形性红斑, 给予肌注地塞米松 5 mg、氯雷他定片 10 mg qd 晨服、依巴斯汀片 10 mg qn。6 月 4 日症状明显减轻, 6 月 5 日晚红斑完全消失, 皮肤表面未留痕迹。

### 2 讨论

氨基糖苷类抗菌药物具有水溶性好、性质稳定、抗菌谱广、抗菌杀菌能力强、吸收排泄良好、与  $\beta$ -内酰胺类联合有协同作用等特点。依替米星作为新的第 4 代半合成氨基糖苷类药物, 对革兰氏阳性菌和阴性菌均有较好的抗菌活性, 对氨基糖苷类耐药菌也有较好的抗菌活性, 临床上主要用于治疗呼吸系统感染, 还可被用于泌尿生殖系统感染、消化系统感染、皮肤软组织感染、外科感染等。依替米星具有氨基糖苷类药物所具有的一些共有的不良反应, 包括耳毒性和剂量依赖性肾毒性, 但较其他氨基糖苷类药物的不良反应发生率已大大降低。有研究对依替米星上市后 10 年间的研究文献进行了计量分析, 在检索到的文献中, 涉及依替米星的不良反应主要有肾毒性、耳毒性、肝毒性、胃肠道反应、皮肤及其附件损害、过敏性休克、神经肌肉阻滞、寒战高热等, 本病例涉及的皮肤及其附件损害排在第 5 位。也有研究调查发现不同结果, 依替米星引起过敏反应及皮肤附件损害远高于其他不良反应, 主要表现为皮疹、瘙痒、潮红、注射局部红肿、静脉炎。

本病例患者既往体健, 因腹痛腹泻就诊, 治疗期间仅使用了硫酸依替米星注射液、0.9%氯化钠注射液、钠钾镁钙葡萄糖注射液 3 种药物, 根据 Naranjo's 评估量表计算得分为 7 分, 可以判断该患者出现的多形性红斑很可能是由依替米星所致, 具体评估结果见表 1。

依替米星的皮肤及附件损害主要与注射部位药物的局部刺激以及过敏反应有关, 具体机制尚不明确。由于该药有肾毒性, 临床上老年患者应用该药也较为谨慎。有研究报道, 依替米星导致

作者简介: 刘敏, 女, 主管药师 Tel: (022)65665511 E-mail: 24417220@qq.com

表 1 依替米星导致患者多形性红斑的诺氏评估结果

Tab. 1 Results of Naranjo's assessment of etimicin in patients with erythema multiforme

相关问题	得分情况		
	是	否	未知
以前是否有关于此种不良反应确定的研究报告?		0	有依替米星引起皮疹等报道
此种不良反应是否发生于服药之后?	+2		多形性红斑是使用依替米星后发生的
当停药或服用此药之解药, 不良反应是否减轻?	+1		停药后患者红斑消失
停药一段时间再重新服用此药, 同样的不良反应是否再度发生?		0	未再次使用依替米星
有没有其他原因(此药物以外)可以引起同样的不良反应?	+2		急性胃肠炎不会引起多形性红斑
当给予安慰剂时, 此项不良反应是否会再度发生?		0	患者未服用安慰剂
此药物的血中浓度是否达到中毒剂量?		0	未测定依替米星是否达到毒性浓度
对此患者而言, 药物剂量与不良反应的程度是否呈正向关系?		0	未知该反应是否随依替米星剂量减少而缓解
患者过去对同样或类似药物是否也产生同样的不良反应?		0	未知该患者是否先前暴露于同类药品并出现过类似反应
此项不良反应是否有客观的证据证明是药品所引起?	+1		患者体征可证实该反应
总分值			6分

的其他不良反应中, 患者平均年龄与总体平均年龄均无显著性差异, 只有肾损害表现出明显的年龄相关性; 女性不良反应发生率高于男性。依替米星引起的皮肤及附件损害的患者中, 70 例既往存在药物过敏史, 占 20.58%, 6 例同时有家族药物过敏史, 略高于总体样本既往药物过敏史发生率 19.30%, 但无显著性差异。对依替米星所致的严重不良反应文献研究分析发现, 用药至出现不良反应, 最短为 20 s, 最长为 10 d, <30 min 为 13 例, 占 65.00%。可以看出, 依替米星所致的不同系统的不良反应发生时间存在较大差别, 但多数会在给药当天发生, 特别是过敏性休克均在首日发生。研究发现, 给药当天即出现皮肤及附件损害不良反应的患者为 214 例, 次日出现为 61 例, 2 d 出现 27 例, 3 d 为 17 例, 4~7 d 18 例, >7 d 出现共计 3 例, 结果表明依替米星引起的皮肤不良反应损害绝大多数为给药 3 d 内出现, 构成比为 93.82%。依替米星 III 期临床试验研究中, 单一应用注射用硫酸依替米星不良反应发生率为 4.33%, 联合用药不良反应发生率为 4.40%, 在另一地区医疗机构的不良反应分析中, 单独使用依替米星时不良反应的发生率已高达 76.94%。有报道, 依替米星的不良反应 >50% 发生在用法用量为 0.3 g qd iv 的患者当中。

依替米星说明书提示皮疹、静脉炎及皮肤瘙痒等为罕见不良反应, 未记载有过敏性休克, 但相关文献中显示, 氨基糖苷类抗菌药物可导致过敏性休克, 也有依替米星的报道。如患者仅为皮肤瘙痒、红斑等表现, 则可对症处理, 予以糖皮

质激素及抗组胺药, 若持续不好转或有恶化趋势, 则建议尽快到医院就诊。

较低的不良不良反应发生率使得其临床使用率越来越高, 甚至出现较为严重的围术期不合理用药现象, 如无适应证用药、用药时机不适宜及疗程过长等问题。自国家开展抗菌药物专项整治以来, 全国范围内抗菌药物的整体用量均有所下降, 依替米星的用量也减少, 但因其无需皮试, 每天 1 次给药, 医师和就诊患者可能出于依从性角度有一些选择倾向。由于近些年耐药菌的不断出现, 氨基糖苷类药物作为是耐药菌感染时联合用药的一个选择, 依替米星也因其在同类药物中更高的安全性而得到广泛应用。但从该患者的情况来看, 既往有药物过敏史者, 尤其是家族药物过敏史, 在临床使用中应考虑适当调整给药浓度及速度, 发现异常, 立即停药。

综上, 建议临床在使用依替米星时, 应仔细询问患者既往病史、既往用药史、食物药物过敏史以及家族史, 严格按照药品说明书推荐的用法用量, 结合患者自身的特点, 如体质量、肾功能等, 制定个体化给药方案。同时在滴注过程中要控制滴速。在住院患者中使用应注意定期监测患者肾功能, 门诊患者使用后应提示患者如发生任何不适, 注意观察, 若出现加重则应及时到医院就诊。作为药师, 应该注意收集不良反应信息, 尽可能详细, 并及时完善不良反应上报工作, 后续进行分析总结, 为临床合理用药提供参考。

收稿日期: 2020-07-13

(本文责编: 李艳芳)