

头孢他啶致妊娠妇女迟发型药疹 1 例

刘俊

(皖南医学院弋矶山医院药剂科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】 1 例 24 岁女性剖宫产术后给予抗感染处理,使用头孢他啶 4 d 后,面部及躯干部位出现斑片状红疹、瘙痒,呈均匀对称性分布,给予抗过敏治疗,并改用阿米卡星注射液抗感染,3 d 后患者症状稍有好转,给予泼尼松片口服,次日患者症状消失。

【关键词】 头孢他啶 药疹 不良反应 妊娠妇女

doi :10.3969/j.issn.1672-5433.2014.h1.014

One Case of Delayed-type Drug Eruption Induced by Ceftazidime on Pregnant Woman

Liu Jun(Department of Pharmacy of Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241001, China)

ABSTRACT A 24-year-old woman received an IV infusion of ceftazidime for anti-infection after cesarean section. After 4 days of continuous use of ceftazidime, patchy rash and itching appeared on her face and torso in a homogeneously symmetrical distribution. Anti-anaphylaxis treatment was given and amikacin injection was used instead of ceftazidime in the anti-infective treatment. Three days later, the patient's symptoms were partially improved and oral prednisone tablets were given. The next day, her symptoms disappeared.

KEY WORDS Ceftazidime; Drug Eruption; Adverse Drug Reaction; Pregnant Woman

1 病例

患者,女,24岁,61 kg,既往有青霉素过敏史,否认已知食物过敏史,系“孕 37 周待产”于 2012 年 2 月 10 日入院,入院后血生化检查显示:总蛋白 61.5 g/L,白蛋白 32 g/L,前白蛋白 14.4 mg/dl,总胆汁酸 37.3 $\mu\text{mol/L}$,丙氨酸氨基转移酶 252 U/L,门冬氨酸氨基转移酶 154 U/L, γ 谷氨酰转肽酶 39 U/L,碱性磷酸酶 409 U/L,尿酸 490 $\mu\text{mol/L}$,胱抑素 C 2.35 mg/L,乳酸脱氢酶 241 U/L,初步诊断为“孕 37 周 G1P0,LOA,肝内胆汁淤积症”,于 2 月 12 日行剖宫产术,术后给予保肝处理,使用甘草酸二铵注射液(江苏正大天晴药业有限公司,批号:11130204)150 mg 加入 10%葡萄糖注射液 500 mL,qd,静脉滴注,未出现不适症状。2 月 14 日患者出现发热,体温 38.2 $^{\circ}\text{C}$,血常规显示:白细胞计

数 $15.4 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞百分比 91.0%。2 月 15 日患者体温上升至 38.5 $^{\circ}\text{C}$,肝功能显示:总蛋白 54.6 g/L,白蛋白 29.4 g/L,前白蛋白 6.2 mg/dl,总胆汁酸 6.0 $\mu\text{mol/L}$,丙氨酸氨基转移酶 83 U/L,门冬氨酸氨基转移酶 36 U/L, γ 谷氨酰转肽酶 21 U/L,碱性磷酸酶 214 U/L,乳酸脱氢酶 273 U/L,给予物理降温,继续保肝治疗并给予抗感染处理,头孢他啶注射剂(葛兰素史克药业有限公司,批号:K806)2.0 g,加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL,bid,静脉滴注;0.5%奥硝唑注射液(南京圣和药业有限公司,批号:201110191)100 mL,qd,静脉滴注。2 月 18 日患者面部突然出现红疹且凸起于皮面,伴有瘙痒,无咳嗽、咳痰症状,查体:呼吸音清、颈软、肝脾未触及、无腹痛、腹泻症状,体温 39.9 $^{\circ}\text{C}$,血常规示:白细胞计数 $10.2 \times 10^9/\text{L}$,中性

作者简介:刘俊,男,主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: xiaoyu234561@sina.com

粒细胞百分比 85.9%，立即给予地塞米松注射液 5 mg，静脉注射。2 月 19 日患者面部红疹未见好转且迅速向躯干部位蔓延，呈散在均匀对称性分布，逐渐融合成斑片状，按压后可褪色，经皮肤科及感染科会诊后诊断为发疹型药疹，遂停用头孢他啶，立即给予 10% 葡萄糖注射液 500 mL 加地塞米松注射液 10 mg，静脉滴注；氯苯那敏片 4 mg，tid，口服；炉甘石洗剂，tid，外涂；并给予 5% 葡萄糖注射液 250 mL 加阿米卡星注射液 0.4 g，qd，静脉滴注。2 月 20 日复测体温 38.0℃，白细胞计数 $7.5 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 90.5%。2 月 21 日患者面部红疹稍微好转，查 C 反应蛋白 59.87 mg/L，给予泼尼松片 10 mg，tid，口服。2 月 22 日患者体温恢复正常，白细胞计数 $5.8 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 87.0%，继续上述处理并观察患者病情变化。

2 讨论

头孢他啶为半合成的第三代头孢菌素，对 G⁺ 菌作用较弱，对 G⁻ 菌如大肠杆菌、肠杆菌属、克雷伯杆菌、枸橼酸杆菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、流感嗜血杆菌、脑膜炎球菌等有良好的抗菌作用，对铜绿假单胞菌作用强^[1]，体内分布广泛，适用于敏感菌株所致的下呼吸道、皮肤和软组织、骨关节、泌尿系等部位的感染。随着头孢他啶在临床广泛使用，其相关的药物不良事件也日益增多^[2-4]。

头孢他啶不良反应主要表现为皮疹、皮肤瘙痒、药物热等变态反应；恶心、腹泻、腹痛；注射部位轻度静脉炎；偶可发生一过性血清氨基转移酶、血尿素氮、血肌酐值的轻度升高；白细胞、血小板减少及嗜酸性粒细胞增多等，近年来由头孢他啶导致的中枢神经系统的不良反应也时有发生^[5-6]。有文献报道头孢他啶引发的变态反应最早发生在用药后 2 min，最长者可发生在用药后 10 天^[7]，该患者在用药后第 4 天出现药疹，属于迟发型过敏反应，迟发型过敏反应为 T 淋巴细胞介导的 I 型变态反应，一般发生用药后 12 h，24 ~ 72 h 可达到高峰。李春雷等^[8]对 129 例药疹病例分析表明，发疹型药疹为最常见的药疹类型，占总病例数的 36.03%，以红斑、丘疹、斑丘疹等皮肤损害为主要临床表现，静脉给药为主要的给药方式，构成比达

70.54%，其中头孢菌素类发生例数最多，而头孢他啶导致的药疹例数占头孢菌素类的 11.43%。头孢他啶引发药疹可发生在各年龄人群，但发生在妊娠妇女的病例尚未见报道。妊娠妇女由于特殊的生理特征导致其对药物敏感性增高，妊娠期妇女血容量约增加 35% ~ 50%，肾血流量增加，肾小球滤过率增加约 50%^[9]，而头孢他啶在体内约 82.3% 以原形自尿中排出，药物的使用会进一步加重肾脏负担，尤其在妊娠末期，肾血流量减少，药物在体内消除延缓，容易在体内蓄积而诱发药物不良反应。其次，该患者有青霉素过敏史，青霉素类与头孢菌素类存在交叉过敏反应，约 1/3 青霉素类过敏患者对头孢菌素类过敏。此外，药物不良反应的发生还与药物的配制过程、药物的浓度、药液的放置时间有密切关系^[10]。王丽^[11]等研究表明，正常浓度配液比高浓度配液稳定，随着药液放置时间延长，药物的含量及稳定性均发生明显变化，头孢他啶结构中含有的 β 内酰胺环不稳定，在室温下药液放置时间过久可使其发生降解产生过敏性物质而诱发过敏反应，建议头孢他啶以生理盐水、5% 葡萄糖注射液或乳酸钠稀释成的静脉注射液 (20 mg/mL) 在室温存放不宜超过 24 h。

因此，临床在使用头孢他啶前应综合考虑患者生理病理状态，详细询问患者药物过敏史，对于有出现青霉素类过敏性休克及任何头孢菌素类过敏者应禁止使用，即使出现皮试阴性也不能掉以轻心，选择合适的给药途径，可口服的尽量避免静脉给药，对于病情严重必须静脉给药者，应严格按照标准操作规程进行药液配制，选择正确的溶媒临用前现配，在用药过程中密切观察用药反应，尤其对于连续用药的患者，一旦出现药物不良反应，及时处理，用药期间定期监测患者肾功能，结合患者肾功能注意药物剂量和给药间隔时间的调整，以降低患者的用药风险。■

参考文献：

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 53.

(下转第 57 页)

于2013年6月10日随访,外周血常规检查正常(见表1)。因患者无放射性物质及毒物等接触史,在服用大剂量的氯氮平片后,出现红细胞、血小板均减少及粒细胞缺乏,在停用氯氮平片后经积极对症支持治疗后,外周血常规及骨髓检查短期内恢复正常,故考虑系氯氮平片导致的急性造血功能停滞。

表1 患者停药后的外周血常规变化

检查时间	血常规检查				
	WBC (10 ⁹ /L)	Gran (10 ⁹ /L)	RBC (10 ¹² /L)	Hb (g/L)	PLT (10 ⁹ /L)
2013-5-7 (发生ADR时)	0.2	-	2.31	71	56
2013-5-10	1.3	0.48	2.86	88	92
2013-5-12	3.5	2.2	3.12	96	123
2013-5-15	8.5	5.8	4.37	111	153
2013-6-10	7.8	5.3	4.49	122	148

注:Gran 中性粒细胞计数

2 讨论

急性造血功能停滞(AAH)又称急性再生障碍危象(acute aplastic crisis, AAC),常由药物、感染、射线等原因引起造血功能急剧紊乱,使血细胞暂时性减少或缺如,临床表现为感染、贫血、出血等,临床上常易误诊,需与急性再生障碍性贫血、白细胞减少性白血病、恶性组织细胞病等相鉴别^[1]。本病起病急,病势严重,如不及时抢救治疗,常危及生命,而治疗目的在于帮助患者渡过危象期,因此及时正确地做出诊断很重要。

一般认为药物引起急性造血功能停滞的机制主要为:药物导致产生IgG抑制因子,抑制骨髓造血,或因药物中含有吡唑酮衍生物损害造血功能,或直接抑制造血骨髓细胞DNA的合成,从而影响

血细胞的形成,多累及红系、粒系和巨核系,出现红细胞、粒细胞和巨核细胞减少。研究证实,白细胞介素-2(IL-2),白细胞介素-6(IL-6)等细胞因子参与人体造血过程的调节,而氯氮平有免疫抑制作用,能引起IL-2,IL-6减少及其中间代谢产物引起免疫接待性骨髓再生全面抑制有关,导致造血系统调节功能紊乱^[2-3]。有学者研究认为:非典型抗精神病药导致粒细胞缺乏症可能是因为骨髓造血功能衰竭、外周中性粒细胞被破坏或二者同时发生而引起,尽管对药源性粒细胞缺乏症的发病机理还没有完全了解,但研究表明可能是由变态免疫或中毒反应介导所致^[4]。

氯氮平常见的不良反应为单纯粒细胞减少症或粒细胞缺乏症,但引起全血细胞减少的急性造血功能停滞,文献报道较少。因此,在使用该药物时,医护人员应当常规监测外周血象,留意患者发热、咽喉痛或其他感染等症状,从而可以早发现、早治疗,这对控制此类致命的不良反应具有重要意义。

参考文献:

- [1] 王天有. 急性造血功能停滞研究进展[J]. 小儿急救医学, 2005, 12(1): 75-76.
- [2] 周晓亮, 何纯正, 张昌勇. 氯氮平诱发白细胞减少与细胞因子的相关性分析[J]. 中国民康医学, 2007, 19(9): 713-714.
- [3] 贾一夫. 氯氮平引起急性重度骨髓抑制再生全面抑制致死2例[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(9): 1133.
- [4] Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry[J]. Hum Psychopharmacol, 2008, 23(S1): 27-41.

(收稿日期: 2013-06-19)

(上接第55页)

- [2] 赵云燕, 吴金兰, 李国忠. 头孢他啶致震颤[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(5): 356.
- [3] 陈东欣. 头孢他啶致过敏性休克1例[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(6): 381.
- [4] 张红蓉. 头孢他啶致小儿急性喉水肿一例报告[J]. 青海医药杂志, 2010, 40(1): 76.
- [5] 张锐. 头孢他啶致精神障碍1例报告[J]. 中国实用医药, 2011, 6(19): 196.
- [6] 苗会青, 张海防. 头孢他啶神经系统不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 442.

- [7] 黄玉琼. 头孢他啶不良反应的临床分析[J]. 赣南医学院学报, 2011, 31(1): 129.
- [8] 李春雷, 刘菁, 李志浩, 等. 129例药疹病例回顾性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(2): 169-171.
- [9] 徐叔云, 魏伟. 临床药理学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 89-90.
- [10] 毛疆民, 王勇, 毛全高. 200例药品不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(1): 74-75.
- [11] 王丽, 汤子孝, 白希林, 等. 常用抗菌药物配液的放置环境对药效的影响[J]. 医药导报, 2010, 29(1): 114-116.

(收稿日期: 2012-08-29)