

## 注射用达托霉素致发疹型药疹一例

王鹤, 胡岚\*

首都医科大学附属北京友谊医院 感染内科, 北京 100050

**【摘要】**报道1例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)血流感染患者在接受常规剂量注射用达托霉素治疗后出现药疹,抗过敏治疗1周后完全缓解,再次接受该药静脉滴注期间,迅速出现同样症状,停药并抗过敏治疗再次缓解,更换抗菌药物后未再出现皮疹。分析注射用达托霉素产生发疹型药疹的机制,可能是由I型与IV型变态反应共同参与的结果,提示临床实践中要注意个体化情况,警惕药品不良反应。

**【关键词】**注射用达托霉素;药品不良反应;发疹型药疹

**【中图分类号】**R978.1;R969.3

**【文献标识码】**B

**【文章编号】**1672-3384(2021)11-0087-03

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.019

### Drug eruptions caused by Daptomycin: a case report

WANG He, HU Lan\*

Department of Infection, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

注射用达托霉素是首个环脂肽类抗菌药物,其独特的抗菌机制对多重耐药革兰阳性菌有杀菌作用,临床上用于治疗皮肤软组织感染、菌血症或右心内膜炎<sup>[1]</sup>。该药虽已在我国上市近十年,但由于多种因素导致其临床应用少,不良反应报告也相对较少,多集中在嗜酸性粒细胞性肺炎、肌无力、肌酶升高等<sup>[2-4]</sup>,而皮疹发生并不常见。本文报道1例患者在应用注射用达托霉素后出现发疹型皮疹,并通过实验室检查及临床分析,阐述其可能的机制,为临床合理使用注射用达托霉素提供参考。

### 1 病例介绍

患者,女,61岁,入院10d前因剧烈活动出现腰部疼痛,自服止痛药后可好转,后于北京某三甲医院行腰椎X线提示L<sub>4</sub>椎体前滑脱(I度),考虑腰痛、腰椎滑脱症,给予草乌甲素片和千山活血膏以及止痛药后腰痛进行性加重,并出现发热38.5℃,于家中自行针灸治疗。8d前行实验室检查白细胞计数12.85×10<sup>9</sup>/L、中性粒细胞百分比86.4%,降钙素原83 ng/L,

C反应蛋白237.21 mg/L,腰椎核磁示腰大肌脓肿可能,予利奈唑胺和美罗培南治疗,效果欠佳。7d前就诊另一家三甲医院,外周血白细胞计数15.50×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞百分比88.7%,降钙素原100 ng/L,血培养示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染,CT示L<sub>3</sub>~L<sub>5</sub>椎体前方、右腰大肌后方、左腹股沟皮下片状软组织密度影,考虑为金黄色葡萄球菌菌血症、椎旁脓肿,调整为万古霉素联合左氧氟沙星抗感染治疗,体温略有下降。随后患者症状再次加重,于2020年9月22日收入北京友谊医院感染内科病房。患者既往高血压5年,最高170/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),未规律治疗。10年前行乳腺良性结节切除术。1年前左侧肋骨骨折,保守治疗后好转。否认药物过敏史。查体:体温36.7℃,脉搏87次,呼吸18次,血压178/105 mm Hg,双下肺呼吸音稍低,腰部脊柱活动明显受限,双下肢肌力IV级,余查体无异常。实验室检查白细胞计数5.91×10<sup>9</sup>/L、中性粒细胞百分比76.5%、C反应蛋白76.17 mg/L,白蛋白29.3

\*通信作者:胡岚, E-mail: sara9211@163.com

g/L,肌酐80  $\mu\text{mol/L}$ 。胸CT示肺炎、双侧胸腔积液。腰椎核磁示:① $\text{L}_3\sim\text{L}_4$ 椎体前方见不规则低-无回声区,考虑椎旁脓肿;②胸11-腰5水平椎管内脓肿形成。全身骨扫描示化脓性脊柱炎。椎旁脓肿穿刺引流液及血培养均为MRSA感染,入院诊断为:MRSA菌血症、腰椎椎体骨髓炎、椎旁脓肿、椎管内脓肿、肺炎、胸腔积液等。

## 2 治疗经过

患者诊断明确,此前万古霉素1.0 g, q 12h联合左氧氟沙星0.5 g, 每日1次症状无改善,遂更换为注射用达托霉素,以 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量每日1次。更换方案第3天早晨患者诉全身瘙痒,查体见背部红色皮疹,压之褪色,不隆起于皮面,无压痛,部分融合成片,随后进行性加重,当日下午腹部、前胸、颈部均出现皮疹,第4日晨起颜面部及四肢均可见,伴有明显的瘙痒,躯干部已完全融合成片,压之仍可褪色,不隆起于皮面,皮肤科会诊考虑为发疹型药疹,建议停用可疑药物,更换为磷霉素8 g, q 12h,加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠20 mg, q 12h,并联合维生素C、葡萄糖酸钙、复方甘草酸苷注射液、氯雷他定等治疗,随后第5~7天皮疹变化不明显,但瘙痒感消退。实验室检查提示血清免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)水平大于检测上限。第8~10天皮疹自躯干处逐步消退,逐步减停激素。第11天患者皮疹完全消失,体温复升至 $37.9^\circ\text{C}$ ,外周血白细胞计数 $10.11\times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞百分比80.5%、C反应蛋白8.43 mg/L。影像学检查示感染性病变范围较前变化不明显,考虑不适宜继续使用磷霉素,经过讨论并充分与患者及家属沟通后,患者再次接受注射用达托霉素0.5 g静脉滴注治疗。此次静脉滴注过程中患者背部迅速出现皮疹并伴明显瘙痒,形态同前。

再次停注射用达托霉素改为口服利福平联合联磺甲氧苄啶片并加用苯海拉明等抗过敏药物,3 d后皮疹逐步消退。此后患者仍间断发热,考虑保守治疗不佳,药物选择困难,转骨科行手术清创、骨水泥治疗。此后门诊随访患者至痊愈,期间应用其他药物均未再出现皮疹。

## 3 讨论

### 3.1 药物选择的合理性

注射用达托霉素对阳性菌治疗效果确切,虽有报告<sup>[5]</sup>MRSA出现基因型为ST5-SCCmec II对注射用达托霉素耐药,但总体敏感性好。临床应用注射用达托霉素主要治疗皮肤软组织感染、菌血症、感染性心内膜炎、骨髓炎等,近来也用于复杂性泌尿系感染<sup>[6]</sup>,因其可被肺泡表面活性物质影响不推荐用于肺炎。由于通过血脑屏障困难,不常规用于脑炎,但Vivas等<sup>[7]</sup>证实大剂量情况下,中枢系统感染也可起到一定疗效。本例患者确诊MRSA菌血症、腰椎椎体感染、椎管内脓肿以及椎旁皮肤软组织感染,既往使用利奈唑胺、万古霉素、左氧氟沙星等效果均不佳,且肾功能正常,因此使用注射用达托霉素在适应证及用法用量上均是合理的。

### 3.2 不良反应关联性评价

本病例患者为菌血症,该病本身并无直接导致荨麻疹样皮疹的疾病因素。从患者自身分析,既往无过敏史,也未曾出现类似情况,因而无明确直接诱发皮疹的自身高危因素。从药物角度分析,患者在首次出现皮疹之前有使用万古霉素及左氧氟沙星史,随后替换为注射用达托霉素,并长期口服氨酚羟考酮片,此时并不能完全将皮疹判断为注射用达托霉素过敏,但经过抗过敏治疗并停用其余有关药物至少1周以上,皮疹消退后,再次使用注射用达托霉素时,患者皮疹再次出现,大小、形态与范围均与首次皮疹完全相同,根据国家药品不良反应检测中心制定的药品不良反应关联性评价标准,本例皮疹“肯定”为注射用达托霉素所致。

### 3.3 不良反应机制探讨

注射用达托霉素目前临床应用及不良反应报道均较少,通过中国知网、万方、维普等数据库进行文献检索,发现目前国内报告与皮疹相关仅3例<sup>[8-10]</sup>,朱曼等<sup>[11]</sup>回顾了164例患者竟无1例出现皮疹。虽然国外文献相对较多,但皮疹不良反应总体的出现几率很低<sup>[12-13]</sup>,有研究总结注射用达托霉素的皮疹不良反应发生率大概在0.2%左右<sup>[14]</sup>。此前陈春梅等<sup>[10]</sup>研究认为注射用达托霉素的皮疹发生机制为迟发性变态反应,IV型变态反应是由T细胞介导,首次给药时,药

物与皮肤蛋白结合或改变其组成,成为抗原,当皮肤再次接触同类药物时,致敏淋巴细胞在局部被激活,产生一系列细胞因子引发皮疹,但迟发型超敏反应通常速度慢,发生前有一个缓慢的潜伏期,并不刺激机体产生IgE,因此IgE水平正常,本例患者血液中IgE明显升高,且再次输注该药物过程中迅速出现反应,这一点与Ⅳ型变态反应不符,更倾向于Ⅰ型(速发型)变态反应,而这此前并无相关报告。有研究<sup>[9]</sup>认为注射用达托霉素与肺泡表面活性物质结合,导致肺泡表面局部药物浓度较高,作为外来抗原诱发机体免疫反应,从而出现嗜酸性粒细胞肺炎,因此本病例猜测发病机制是否可能是嗜酸性粒细胞的增高随后释放较多的IgE,从而诱发了Ⅰ型超敏反应,因此注射用达托霉素的皮疹发生是否存在Ⅰ、Ⅳ型变态反应共同作用,还有待进一步研究证实。

### 3.4 不良反应临床处置

因该药临床应用不广泛,无法依靠病史追问来避免此类不良反应,这也给临床医师及药师提出挑战。此外,有文献报道其不良反应发生率与剂量不存在相关性<sup>[15]</sup>,一项真实世界研究<sup>[16]</sup>部分心内膜炎或菌血症患者剂量高达 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时耐受性也较好,这提示皮疹发生几率与药物剂量并没有明确关系,因此通过控制剂量避免皮疹发生不是有效的方法。所以,临床医师及药师在参与药物治疗过程中,除关注常规治疗外,也需关注治疗经验有限的药物,只有经过不断的临床经验,掌握相关疾病病理生理机制及药物作用机制,才能更好避免和处理不良反应的发生。本例患者在进行抗过敏治疗后完全好转,因此对于注射用达托霉素导致的发疹型药疹,停止药物刺激与对症抗过敏治疗是关键。

综上所述,目前注射用达托霉素国内临床应用数据较少,由于种族体质差异,不能完全照搬国外的经验,呼吁更多高质量的国内研究总结国人数据。同时,注射用达托霉素产生发疹型药疹的机制是否由Ⅰ型与Ⅳ型变态反应共同参与的结果,还需要进一步研究验证。此外,应用常规剂量注射用达托霉素时,面对否认过敏史患者也要考虑出现过敏反应的可能,停止药物刺激与抗过敏治疗是该不良反应的处置关键。

### 【参考文献】

[1] 林卓辉,唐密密,刘艺平.达托霉素临床评价及研究进展[J].中南

药学,2015,13(4):402-405.

- [2] Kim P W, Sorbello A F, Wassel R T, et al. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and USA FDA adverse event reporting syesem reports[J]. Drug Saf, 2012, 35(6):447-457.
- [3] Wang S Z, Hu J T, Zhang C, et al. The safety and efficacy of daptomycin versus other antibiotics for skin and soft-tissue infections: a Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ Open, 2014, 4(6):e004744.
- [4] He W, Zhang Y, Chen H. Efficacy and safety of daptomycin for the treatment of infectious disease: a Meta-analysis based on randomized controlled trials[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 33(4):659-664.
- [5] Dabul A N, Camargo I L. Molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus resistant to tigecycline and daptomycin isolated in a hospital in Brazil[J]. Epidemiol Infect, 2014, 142(3):479-483.
- [6] Naber K G, Eisenstein B I, Tally F P. Daptomycin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection due to Gram-positive bacteria[J]. Infect Dis Clin Prac, 2004, 12(6):322-327.
- [7] Vivas M, Force E, Garrigos C, et al. Experimental study of the efficacy of daptomycin for the treatment of cephalosporin resistant pneumococcal meningitis[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(11):3020-3026.
- [8] 毛原飞,孙慧平,李军民.达托霉素治疗金黄色葡萄球菌血流感染21例临床分析[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(1):30-32.
- [9] 居阳,佟训靓,王和,等.达托霉素治疗高龄患者革兰阳性菌感染8例临床分析[J].临床药物治疗杂志,2017,15(5):79-83.
- [10] 陈春梅,张亮.注射用达托霉素致迟发型变态反应一例[J].药学服务与研究,2016,16(3):206,224,233.
- [11] 朱曼,陈翠玉,郭代红.基于药品不良反应事件主动监测与智能评估预警系统的住院患者达托霉素用药合理性评价[J].中南药学,2019,17(4):636-640.
- [12] Aikawa N, Kusachi S, Mikamo H, et al. Efficacy and safety of intravenous daptomycin in Japanese patients with skin and soft tissue infections[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(3):447-455.
- [13] Shrestha N K, Mason P, Gordon S M, et al. Adverse events, healthcare interventions and healthcare utilization during home infusion therapy with daptomycin and vancomycin: a propensity score-matched cohort study[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(5):1407-1415.
- [14] Guleri A, Utili R, Dohmen P, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from European cubicin® outcomes registry and experience (EU-CORE)[J]. Infect Dis Ther, 2015 4(3):283-296.
- [15] Kullar R, Casapao A M, Davis S L, et al. A multi-center evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(12):2921-2926.
- [16] Seaton R A, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland K O, et al. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2016, 15:18.

收稿日期:2021-06-22

本文编辑:郭美晨