

◇药品不良反应◇

利福平致药物热 1 例报告

钟晗¹, 潘珏^{2a}, 陈璋璋^{2b}

(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院药学部, 上海 200127;

2. 复旦大学附属中山医院 a. 感染科, b. 药剂科, 上海 200032)

摘要:目的 认识利福平导致的药物热的临床特征,提高对该不良反应的认识。**方法** 回顾分析 1 例服用利福平导致药物热病人的临床资料及药物治疗情况。**结果** 1 例 57 岁女性病人因结核性胸腔积液给予异烟肼 0.3 g, 1 d 1 次,口服,利福平 0.45 g, 1 d 1 次,口服,乙胺丁醇 0.75 g, 1 d 1 次,口服,吡嗪酰胺 0.5 g, 1 d 3 次,口服,四联抗结核方案。用药 15 d 后,病人无明显诱因下出现畏寒发热,体温 39~40.3℃,伴腹泻 4 次/天,恶心、呕吐、头晕。停用利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺 1 d 后,体温恢复至正常,体温 37.4℃。再次加用利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺,病人再次发热,体温 39℃。考虑抗结核药导致的药物热,遂停用所有抗感染药物,病人体温平。第 2 次停药 5 d 后,根据药物热发生率从小到大依次加用阿米卡星、乙胺丁醇、异烟肼、吡嗪酰胺、左氧氟沙星,在加药的过程中和加药后,病人体温维持在 36.8~37.4℃。**结论** 病人的药物热很可能与利福平的使用相关。

关键词:利福平;抗结核药;药物热

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.050

Rifampicin induced drug fever: a case report

ZHONG Han¹, PAN Jue^{2a}, CHEN Zhangzhang^{2b}

(1. Department of Pharmacy, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; 2a. Department of Infectious Disease, 2b. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital,

Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To study the clinical features of rifampicin (RFP) induced drug fever and to improve the awareness of this adverse drug reaction. **Methods** The clinical data and medication therapy of 1 case of drug fever were retrospectively analyzed. **Results** A 57-year-old female with tuberculous pleural effusion received anti-tuberculosis (TB) treatment with isoniazid (INH), RFP, ethambutol (EMB) and pyrazinamide (PZA). After 15 days of anti-TB treatment, the patient presented symptoms with chills and fever, as well as diarrhea 4 times per day, nausea, vomiting and dizziness. After discontinuing the anti-TB drugs (RFP, EMB, PZA), the patient's symptoms improved. With RFP, EMB, PZA rechallenge, the patient presented fever again. Taking into account the possibility of drug fever, all anti-infection drugs were discontinued. Then the patient's temperature recovered. After anti-infection drugs withdrawal 5 days later, amikacin, EMB, INH, PZA, levofloxacin were administered sequentially according to the incidence of drug fever. So far, no fever was observed again. **Conclusion** The patient's drug fever is likely to be associated with the use of rifampicin.

Key words: Rifampicin; Anti-tuberculosis drugs; Drug fever

抗结核药物治疗过程中出现药物引起的不良反应是较常见的,药物热是其常见不良反应之一。袁慧等^[1]提出药物热在所有抗结核药物不良反应中发生的比例为 2.8%。范琳等^[2]总结出肺结核药物治疗过程出现发热的原因中抗结核药物引起的药物热占 14.8%。现报道 1 例使用利福平导致药物热的治疗过程,旨在临床安全用药提供参考。

1 病例资料

病人,女性,57 岁,体质量 50 kg,因“反复发热 1 月余”入院。2016 年 3 月 12 日病人无明显诱因下出现发热,体温 39.3℃,伴畏寒寒战,有气急,无明显咳嗽咳痰,伴右侧胸背部不适,辅助检查示:白细胞计数(WBC) $9.13 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞数(N) 0.703, C-反应蛋白(CRP) $54.91 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; T 细胞斑点检测(T-spot) A 抗原 30; 胸水腺苷脱氨酶(ADA) $85 \text{ U} \cdot L^{-1}$; 胸水未见明确的恶性肿瘤细胞。胸部 CT 示右肺多发小结节,两肺慢性炎症,右肺下叶节段性不张,纵隔淋巴结影,右侧胸膜及叶间裂多发结节影,右侧胸腔积液;先后予头孢替安、头孢地尼

基金项目:上海交通大学医学院医院药学科科研基金青年项目 (JDYX2016QN004)

通信作者:陈璋璋,女,副主任药师,研究方向:临床药学, E-mail: chen.zhangzhang@zs-hospital.sh.cn

抗感染治疗,病人体温反复。诊断为结核性胸腔积液。病人既往有高血脂症2年,予阿托伐他汀治疗;迷走神经性晕厥病史4年。有青霉素过敏史,否认食物过敏史。

2016年4月5日病人初治给予异烟肼0.3 g,1 d 1次,口服,利福平0.45 g,1 d 1次,口服,乙胺丁醇0.75 g,1 d 1次,口服,吡嗪酰胺0.5 g,1 d 3次,口服,四联抗结核方案,治疗后病人体温平。4月20日,病人无明显诱因下出现畏寒发热,体温39℃,无胸闷胸痛、呼吸困难,无夜间盗汗,来复旦大学附属中山医院急诊就诊,予莫西沙星0.4 g 静脉滴注后病人自述体温下降,4月21日再次出现发热,体温39.5℃,伴腹泻4次/天,恶心、呕吐、头晕。再次至复旦大学附属中山医院急诊就诊,予莫西沙星抗感染,保胃等对症处理。4月22日为进一步治疗收治入院,入院后继续予异烟肼0.3 g,1 d 1次,静脉滴注+利福平0.45 g,1 d 1次,口服+乙胺丁醇0.75 g,1 d 1次,口服+吡嗪酰胺0.5 g,1 d 3次,口服,治疗结核性胸膜炎,并予磷酸奥司他韦150 mg,1 d 2次,口服,抗病毒,莫西沙星0.4 g,1 d 1次,静滴,抗感染,吡哆美辛栓0.03 g,1 d 1次,纳肛,病人体温仍高,4月22日至4月26日体温39.5~40.3℃。考虑抗结核药物导致的药物热,遂于4月26日晚停用利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺,4月27日体温37.4℃。由于病人抗结核疗程不足,4月28日再次加用利福平0.45 g,1 d 1次,口服+乙胺丁醇0.75 g,1 d 1次,口服+吡嗪酰胺0.5 g,1 d 3次,口服,病人再次发热,体温39℃。考虑病人加用抗结核药后再次发热,遂停用所有抗感染药物(异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、奥司他韦、莫西沙星),病人体温平,4月29日至5月2日,体温从37.7℃降至36.8℃。由于病人病情仍需继续抗结核治疗,根据药物热发生率从低到高逐一试用抗结核药,以排查致药物热药物。自5月3日开始,予阿米卡星0.4 g,1 d 1次,静脉滴注,5月4日加用乙胺丁醇0.75 g,1 d 1次,口服,5月6日加用异烟肼0.3 g,1 d 1次,静脉滴注,5月7日加用吡嗪酰胺0.5 g,1 d 3次,口服,5月10日加用左氧氟沙星0.4 g,1 d 1次,口服,在加药的过程中和加药后,病人体温维持在36.8~37.4℃。

2 讨论

药物热是一种常见热反应,发生于给药后,停药后消失。药物热通常需排除其他原因导致的发热,通常发生在用药7~10 d后,停药后迅速逆转^[3]。早期诊断可减少危害,节约费用。再激发往往发生在再次用药几个小时内,可确定诊断^[4]。本例病人发生药物热时间是在开始抗结核治疗后的

第15天,停药后热平,再激发后24 h内再次发热,与文献报道相符^[4]。考虑病人发生的药物热与抗结核药相关。

查阅相关文献,在常用的抗结核药物中,利福平导致药物热最常见,方勇等^[5]报道78例病人共出现药物热94例次,其中最多见为利福平45例,Girling等^[6]报道,作为流感样症状中的一种,当利福平给药方式为每周一次时,药物热发生率可达50%,改为1 d 1次给药方式时恢复。异烟肼致药物热的发生率为1%^[7],较利福平少。左氧氟沙星、乙胺丁醇、吡嗪酰胺和阿米卡星则罕有报道。该病人按照发生率从小到大,依次加用阿米卡星、乙胺丁醇、异烟肼、吡嗪酰胺、左氧氟沙星,病人未再出现发热,考虑该病人的药物热由利福平导致。

药物热是一种超敏反应,利福平等临床常用的大多数抗菌药物为半抗原,本身无免疫原性,一旦与体内的载体物质如白蛋白、变性DNA或细菌代谢产物结合,形成载体-半抗原复合物后则具备了抗原性,可激发机体免疫系统,产生包括针对自身成分在内的免疫应答,由体液免疫介导^[8,9]。Vodovar等^[10]总结导致药物热的机制有:(1)超敏反应;(2)体温调节障碍:发热源于药物产热增加或散热减少;(3)药理作用:发热系药物作用于微生物或细胞的结果;(4)基因缺陷引起特异质反应;(5)药物相关反应:杂质污染;(6)化学性静脉炎等。该病人有青霉素过敏史,考虑病人此次药物热是由于过敏体质,对利福平发生的超敏反应。

参考文献

- [1] 袁慧,谢丽娟.抗结核药物引起的副作用604例临床分析[J].中国防痨杂志,2000,22(3):154-156.
- [2] 范琳,肖和平.肺结核化疗中发热原因分析[J].中国防痨杂志,2008,30(2):122-125.
- [3] 宋征,郑翠翠,宋冷梅,等.临床药师会诊1例发热患者的病例分析[J].安徽医药,2015,19(11):2222-2223.
- [4] PATEL RA, GALLAGHER JC. Drug fever[J]. Pharmacotherapy, 2010,30(1):57-69.
- [5] 方勇,肖和平,唐神结,等.抗结核药物致药物热的临床特征及处理措施[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2010,4(11):2237-2240.
- [6] GIRLING DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs[J]. Drugs, 1982,23(1/2):56-74.
- [7] LOPEZ-CONTRERAS J, RUIZ D, DOMINGO P. Isoniazid-induced toxic fever[J]. Rev Infect Dis, 1991,13(4):775.
- [8] KUMAR KL, REULER JB. Drug fever[J]. West J Med, 1986,144(6):753-755.
- [9] 翟登高.医学免疫学[M].北京:人民卫生出版社,2006.
- [10] VODOVAR D, LEBELLER C, MEGARBANE B, et al. Drug Fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database[J]. Drug Saf, 2012,35(9):759-767.

(收稿日期:2016-11-02)