

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.22.028

22例替考拉宁致药物热上报病例及文献分析*

王 静¹, 郑昕昕¹, 朱怀军^{2△}

(1. 南京中医药大学鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 江苏 南京 210008)

摘要:目的 为临床及时判断使用替考拉宁(TEC)后可能出现的药物热提供参考。方法 基于鼓楼医院2015年1月至2020年5月上报的TEC致药物热不良反应报告,以及检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库和PubMed等数据库2006年1月至2020年12月发表的TEC致药物热的个案报道,分析病例的临床特点。结果 共纳入22例患者,其中男多于女(1.75:1);年龄以40岁以上居多(16例,72.73%);药物热一般发生在给药后第7~15天;除5例不详外,大多数患者以高度发热(39.1~41.0℃)为主(10例,45.45%),且主要伴畏寒、寒战和皮疹等症状;白细胞计数下降或无显著变化11例(6例未查),C反应蛋白(CRP)水平上升10例(10例未查)。经停药或对症处理后,大多数患者(90.91%)体温均下降或恢复正常。结论 TEC致药物热诊断困难,临床医师和药师要充分了解药物热相关知识,根据患者临床症状及时停用或更换药物,促进抗菌药物合理使用。

关键词:替考拉宁;药物热;文献分析;药品不良反应;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)22-0109-04

Drug Fever Induced by Teicoplanin: 22 Cases Reports and Literature Analysis

WANG Jing¹, ZHENG Xinxin¹, ZHU Huaijun²

(1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China 210008; 2. Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China 210008)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the clinical diagnosis of possible teicoplanin (TEC) - induced drug fever. **Methods** Based on the adverse drug reaction reports of TEC - induced drug fever reported by the Drum Tower Hospital from January 2015 to May 2020, and the case reports of TEC - induced drug fever in CNKI, WanFang, VIP and PubMed database published from January 2006 to December 2020 were searched to analyze the clinical characteristics of the cases. **Results** A total of 22 patients were selected, males were more than females (1.75 : 1). Most of the patients were over 40 years old (16 cases, 72.73%). Drug fever generally occurred within 7 - 15 d after administration. Except for five unknown cases, most patients (10 cases, 45.45%) had a high fever (39.1 - 41.0 °C), mainly accompanied by chills, chills and rashes. The white blood cell count (WBC) decreased or had no significant change in 11 cases (another six cases were not examined), and the level of C - reactive protein (CRP) increased in 10 cases (10 cases were not examined). After drug withdrawal or symptomatic treatment, the body temperature of most patients (90.91%) decreased or returned to normal. **Conclusion** The clinical diagnosis of TEC - induced drug fever is difficult. Clinicians and pharmacists should fully understand the relevant knowledge of drug fever, stop or replace drugs in time according to the clinical symptoms of patients, and promote the rational use of antibiotics.

Key words: teicoplanin; drug fever; literature analysis; adverse drug reactions; rational drug use

药物热是由药物引起的发热反应,为临床常见药品不良反应(ADR),其常由使用抗菌药物导致^[1],10%住院患者可能发生,一般停药后发热症状可消失^[2]。在糖肽类抗菌药物中,替考拉宁(TEC)致药物热比例低于万古霉素,故使用后者出现发热的患者可选用TEC替代治疗^[3]。但随着TEC使用增加,其ADR报道也逐渐增多,以药物热常见,糖肽类抗菌药物中TEC致药物热的比例约25%^[4]。目前已有注射用哌拉西林他唑巴坦、万

古霉素、头孢哌酮舒巴坦钠等抗菌药物引起药物热的临床特征和规律的病例汇总分析^[5-7],以及TEC致药物热个案报道,但尚无TEC致药物热临床规律相关研究。本研究中收集因TEC导致的药物热22例,从人群分布、发生时间、临床症状表现及相关实验室检查指标变化等方面分析药物热的规律,以期为区分药物引起的发热和感染加重导致的发热,以及临床合理用药提供一定指导。现报道如下。

*基金项目:江苏省青年医学人才计划[苏卫科教[2017]3号]。

第一作者:王静,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)wangjingchn@sina.com。

△通信作者:朱怀军,男,博士,副主任药师,研究方向为临床药理,(电子信箱)huaijun.zhu@gmail.com。

1 资料与方法

1.1 资料来源

临床上报病例:选取鼓楼医院2015年1月至2020年5月上报的TEC临床使用过程中出现的ADR报告40例,其中药物热10例。后者ADR关联性评价,8例为“很可能”,2例为“可能”,均纳入。

文献检索获得病例:检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库及PubMed等数据库,以“替考拉宁”“药物热”“发热”“高热”“不良反应”“teicoplanin”等为关键词;检索时间为2006年1月至2020年12月;纳入病例均为个案,患者均给予TEC抗感染治疗,使用过程中均出现明确的药物热;排除患者信息重复、不完整,合并使用其他药物无法判断ADR是否由TEC引起,剔除重复案例及回顾性文献。最终共纳入文献11篇^[8-18],TEC致药物热患者12例。

1.2 方法

采用Excel软件,统计22例患者的性别、年龄、用药情况、原患疾病、发热时间和临床表现、实验室检查指标[包括白细胞计数(WBC)和C反应蛋白(CRP)水平]、临床处置及转归等信息,并进行描述性分析。

2 结果

2.1 性别和年龄

结果见表1。22例患者中,男14例(63.64%),女8例(36.36%),比例为1.75:1;年龄16~95岁,中位年龄52岁(1例老年患者具体年龄不详,未统计),其中40岁以上患者较多。

表1 患者性别和年龄分布[例(%),n=22]

Tab. 1 Distribution of patients' gender and age [case (%), n = 22]							
年龄	男	女	小计	年龄	男	女	小计
<18岁	1(4.55)	0(0)	1(4.55)	41~60岁	3(13.64)	5(22.73)	8(36.36)
18~40岁	3(13.64)	2(9.09)	5(22.73)	>60岁	7(31.82)	1(4.55)	8(36.36)

2.2 用药情况

22例患者均采用静脉滴注给药,其中维持剂量400 mg,每日1次15例(68.18%);400 mg,每8 h 1次1例(4.55%);400 mg,每12 h 1次2例(9.09%);400 mg,每36 h 1次1例(4.55%);200 mg,每日1次2例(9.09%);200 mg,每12 h 1次1例(4.55%)。用药剂量和频率不详1例。

2.3 原患疾病

部分患者可能同时患有1种以上疾病,原患疾病共33例次,以肺炎、高血压较常见;累及系统以血液循环系统和消化系统较常见。详见表2。

2.4 发热时间和临床表现

结果见表3。22例患者中,8例发热时具体温度不详[其中3例患者仅记录为中度发热(38.0~39.0℃)或

表2 原患疾病累及系统分布(n=33)

Tab. 2 Distribution of system involved in primary diseases (n = 33)

累及系统	主要疾病	小计[例(%)]
血液系统	高血压(4)、感染性心内膜炎(2)、心脏病(1)、败血症(1)	8(24.24)
消化系统	肝脓肿(1)、食管异物穿孔(1)、肝移植术后(1)、肝占位(1)、胆囊炎(1)、肝衰竭(1)	6(18.18)
骨关节	颈椎感染(1)、腰椎术感染清创术后(1)、骨髓炎(3)	5(15.15)
神经系统	脑梗死(2)、脑血管病(1)、脑出血(1)	4(12.12)
呼吸系统	肺部感染(2)、肺炎(2)	4(12.12)
内分泌系统	糖尿病(2)、甲状腺功能亢进(1)	3(9.09)
泌尿生殖系统	肾损伤(1)、尿路感染(1)	2(6.06)
皮肤及其附件	蜂窝组织炎(1)	1(3.03)

表3 发热时间和临床症状(n=22)

Tab. 3 Fever time and clinical symptoms (n = 22)

项目	分项	分布[例(%)]	项目	分项	分布[例(%)]
体温	38.0~39.0℃	7(31.82)	发热外 症状	用药后>15 d	1(4.54)
	39.1~41.0℃	10(45.45)		畏寒、寒战	9(40.91)
	不详	5(22.73)		皮疹	8(36.36)
发热出现时间	用药中	4(18.18)	无	胸闷、憋喘	5(22.73)
	用药后<1 d	1(4.54)			5(22.73)
	用药后2~6 d	5(22.73)		其他	2(9.09)
	用药后7~15 d	11(50.00)			

高度发热(39.1~41.0℃)],另14例患者发生药物热时体温为38.1~40.9℃,中位体温39.10℃,以中度发热及高度发热较常见。药物热多发生在用药后第7~15天,最晚为第16天。

2.5 实验室检查指标

22例患者中,WBC下降、上升、无显著变化的分别有10例、5例、1例,6例未查;CRP前述相应变化的分别有2例、10例、0例,10例未查。

2.6 临床处置及转归

22例患者中,2例处置及转归情况不详;其余20例经停药或对症处理后,体温均下降或恢复正常,其中使用糖皮质激素、抗过敏药、解热镇痛抗炎药和物理降温处理的分别有7例、2例、1例、2例(部分患者的处理措施不只1种)。

3 讨论

3.1 诊断和发生机制

诊断:目前尚缺乏统一标准,常采取排除性诊断,当发热不符合感染指征,同时也找不到其他原因时,可考虑为药物热^[19]。此外,临床用药后患者出现发热症状,停药可疑药物后,体温迅速下降,当再次使用同一药物后,体温又上升,此时可诊断为药物热^[20](但该法

较危险,会伤及患者身体,不建议使用)。

发生机制:尚不清楚,暂可分为5大类。一是药物破坏人体的体温调节机制;二是给药过程引起发热反应,常发生在给药期间或给药后不久;三是药物的药理作用;四是特异质反应,与地域、性别等因素相关;五是过敏反应,为导致药物热最常见的原因^[21]。

3.2 性别、年龄及原患疾病

本研究中纳入患者男多于女,与操银针^[22]的报道相似,具体原因不明;分布于各年龄段,以老年人(>60岁)占比较高(>1/3),与陈国英^[23]的报道一致。

3.3 发生时间和临床表现

发生时间:药物热在治疗过程中的任何时间段均可能发生,大多数有一定潜伏期,一般发生于给药后7~10 d。抗菌药物的药物热发生时间中位数为给药后第6天,平均为第7天^[24],可能原因是机体用药一定时间后产生了抗体,抗体与药物相结合,形成抗原-抗体复合物,从而刺激细胞产生致热物质^[25]。本研究中,TEC致药物热多发生在给药后第7~15天,提示临床中在该时间段出现发热,应考虑为药物热可能。

临床表现:主要有稽留热、弛张热、间歇热和不规则热等。由于患者发热持续时间较短,且通过药物对症治疗,具体的发热类型无法确定。发热程度也不同,有研究发现,药物热的热峰跨度可为37.2~42.8℃,以中度及高度发热最常见^[26]。本研究中纳入病例以高度发热为主,停药或使用退热药物治疗后,体温基本恢复正常;同时伴其他临床表现,如畏寒、寒战等。此外,关于皮疹能否作为诊断参考标准仍存在争议,VODOVAR等^[2]认为,皮疹是药物热的排除标准。PATEL等^[24]的研究则表明,18%~29% TEC所致药物热患者有皮肤过敏表现,皮肤症状并不能排除药物热。LABBUS等^[27]在研究11例抗生素诱导的药物热患者时,同样将有皮肤表现作为药物热诊断标准。本研究中超1/3患者发生皮疹,使用TEC后若出现上述症状,且排除其他可能感染的情况下,也提示可能为药物热。

3.4 实验室检查

实验室检查有助于确定病因或了解药物与发热反应之间的关系。王从容^[28]指出,白细胞和嗜酸性粒细胞水平无显著变化可作为判断发生药物热的参考。LABBUS等^[27]指出,发热时白细胞不仅未增多反而减少,应怀疑药物热可能,白细胞减少可能列为药物热诊断标准,用来区分感染引起的发热和抗生素引起的发热。本研究中经实验室检查的大多数患者WBC下降或无显著变化,说明WBC变化情况可能作为药物热的诊断参考。规范使用抗生素治疗后,CRP水平和发热情况

应明显好转,但该过程中CRP水平升高,医师应考虑药物热的可能性^[29]。本研究中纳入患者中,12例进行了CRP检测,其中10例升高,提示临床TEC致药物热时CRP水平可能会升高。另有文献报道,血清转氨酶、嗜酸性粒细胞、降钙素原水平和血细胞沉降率升高对于鉴别药物热及感染性发热有一定参考作用^[28,30-35],有待进一步确证。

3.5 防治

通过案例分析可以发现,治疗药物热最有效的方法是停用可疑药物,同时根据患者自身情况采用药物对症处理。但在确定可疑药物前,不建议使用其他药物退热,以免影响观察患者使用药物和体温变化的关系^[34]。如果继续使用该药物治疗的益处大于使用药物引起的发热风险,可更换具有相同抗感染效果的替代药物。若发生药物热的患者同时使用多种药物治疗,不推荐全部停用,这不仅会使患者处于危险,也会影响对病原体的识别。一般先停用最可能的致病药物,若发热症状仍未改善,继续停用其他可能的致热药物^[35]。退热后若有必要再次使用药物,可选择每次加用1种药物,观察患者用药后的临床表现^[24]。

3.6 应重视 TEC 所致药物热

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)为侵入性且毒性较强的病原菌,对所有青霉素和大多数β-内酰胺类抗菌药物耐药,因其高发病率和高死亡率在临床得到广泛关注^[36]。TEC为糖肽类亲水性抗菌药物,通过抑制细菌细胞壁肽聚糖的合成杀灭细菌,临床主要用于治疗革兰阳性细菌特别是MRSA引起的感染,疗效显著^[37-38]。与万古霉素相比,TEC无须常规的血药浓度监测,且用药后肾毒性不良反应发生率较低^[39],临床应用广泛。

本研究结果显示,TEC致药物热患者中,男多于女;TEC给药后第7~15天是较易发生药物热的时间段;大多数患者以高度发热为主,伴畏寒、寒战和皮疹等表现。此外,若无其他证据支持感染发热,WBC不升反降,CRP上升,也可作为怀疑药物热的依据之一。出现药物热不必过分担心,经停药或对症处理后,大多数患者体温均下降或恢复正常。临床药师和医师应熟练掌握药物热相关知识,对于易引起药物热的药物,治疗过程中要密切观察患者情况,发热但未出现新的或持续感染的临床症状时,要警惕药物热的可能性。

参考文献

- [1] 刘 博,周兴卓,王春燕,等. 422例药物热国内文献分析[J]. 中国药业,2016,25(21):74-78.
- [2] VODOVAR D, BELLER CL, LILLOLELOUET A, et al. Drug-induced fever: a diagnosis to remember[J]. La Revue De Méde-

- cine Interne, 2014, 35(3): 183 – 188.
- [3] HUNG YP, LEE NY, CHANG CM, et al. Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin – induced fever, rash, or neutropenia: A retrospective chart review[J]. Clinical Therapeutics, 2009, 31(9): 1977 – 1986.
- [4] 杨越, 白延宁, 张媛媛, 等. 323例抗菌药物致药物热的文献计量研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(8): 722 – 726.
- [5] 王培华, 单萍, 李成建. 万古霉素所致药物热文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2015, 21(4): 238.
- [6] 王玲, 张宝辉. 头孢哌酮舒巴坦钠致药物热3例[J]. 中华全科医学, 2008, 6(1): 68.
- [7] 谢颖, 赵宏, 龙恩武. 哌拉西林他唑巴坦钠致药物热30例临床分析[J]. 中国药业, 2015, 24(13): 49 – 51.
- [8] 潘晓俊. 替考拉宁致发热[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(6): 454 – 455.
- [9] 张抗怀, 相莉, 孙秀珍. 替考拉宁致高热1例[J]. 中国药师, 2007, 10(12): 1247.
- [10] HSIAO SH, CHEN HH, CHOU CH, et al. Teicoplanin – induced hypersensitivity syndrome with a preceding vancomycin – induced neutropenia: a case report and literature review[J]. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 35(6): 729 – 732.
- [11] OCHI H, WADA K, OKADA H, et al. The persistence of drug – induced fever by teicoplanin —— a case report[J]. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2011, 49(5): 339 – 343.
- [12] 车薇, 李冬梅, 沈丹, 等. 替考拉宁致药物热2例[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2013, 8(8): 763.
- [13] 陈颖博, 陈文颖. 替考拉宁诱发超敏反应综合症1例[J]. 现代医院, 2015, 15(11): 59 – 60.
- [14] 周晨霞, 陈川, 姜莹. 替考拉宁致患者严重药物热反应1例的原因分析[J]. 抗感染药学, 2016, 13(6): 1301 – 1302.
- [15] 薛晓燕, 孙梦茹, 王大明. 2例抗菌药物引起的药物热分析[J]. 上海医药, 2017, 38(19): 70 – 72.
- [16] EBRAHIMPOUR S, MOHAMMADI M, GHOLAMI K. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) with Teicoplanin: A Case Report[J]. Drug Safety Case Reports, 2017, 4(1): 1 – 4.
- [17] 王波, 臧蕾. 注射用替考拉宁致药物热1例[J]. 饮食保健, 2018, 5(5): 81 – 82.
- [18] 邵佳鸣, 王新刚, 余朝恒, 等. 糖尿病足恶性溃疡患者发生替考拉宁超敏反应综合征一例[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(8): 747 – 750.
- [19] 孟银梅, 黄敏, 刘传苗. 288例不明原因发热患者的临床病因分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(6): 690 – 693.
- [20] FANG Y, XIAO HP, TANG SJ, et al. Clinical features and treatment of drug fever caused by anti – tuberculosis drugs[J]. Clinical Respiratory Journal, 2016, 10(4): 449 – 454.
- [21] JOHNSON DH, CUNHA BA. Drug fever[J]. Infectious Disease Clinics of North America, 1996, 10(1): 85 – 91.
- [22] 操银针. 31例替考拉宁不良反应文献分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(3): 207 – 209.
- [23] 陈国英. 替考拉宁致不良反应23例文献分析[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(3): 49 – 51.
- [24] PATEL RA, GALLAGHER JC. Drug fever[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(1): 57 – 69.
- [25] 刘娟, 张晶, 杨艳玲, 等. 32例万古霉素致药物热文献病例分析[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(9): 24 – 27.
- [26] 刘娟, 张晶, 杨艳玲, 等. 283例药物热报告分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(3): 328 – 332.
- [27] LABBUS K, JUNKMANN JK, PERKA C, et al. Antibiotic – induced fever in orthopaedic patients – a diagnostic challenge[J]. International Orthopaedics, 2018, 42(8): 1775 – 1781.
- [28] 王从容. 29例由注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠引起药物热的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(22): 2334 – 2337.
- [29] DONG HK, KIM HS, NAM KH, et al. Adverse Drug Reactions of Long – term Intravenous Antibiotics in Patients with Pyogenic Spondylitis[J]. Korean Journal of Spine, 2014, 11(3): 113 – 116.
- [30] 谈金强, 王晓岚, 田艳芳. 抗生素致药物热35例临床分析[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(36): 21 – 22.
- [31] SHARIF S, KONG MW, DRAKAKIS J, et al. Fever of unknown origin (FUO) in a renal transplant recipient due to drug fever from sirolimus[J]. Infection, 2016, 44(4): 1 – 3.
- [32] YAITA, K, SAKAI Y, MASUNAGA K, et al. A Retrospective Analysis of Drug Fever Diagnosed during Infectious Disease Consultation[J]. Internal Medicine, 2016, 55(6): 605 – 608.
- [33] LI Z, SHEN JX, LI QY, et al. Drug Fever Induced by Piperacillin / Tazobactam in a Scoliosis Patient: A Case Report[J]. Medicine, 2015, 94(46): 1875.
- [34] 郭石, 李荣. 78例儿童药物热分析[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(7): 426 – 428.
- [35] LAUN J, LAUN K, FAROOQI A, et al. Heparin – Induced Fever: A Case Report and Literature Review[J]. Journal of Burn Care & Research, 2019, 40(5): 723 – 724.
- [36] SAHREENA L, ZHANG K. Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2018, 31(4): 1 – 103.
- [37] 梁蓓蓓, 倪文涛, 王瑾, 等. 替考拉宁与万古霉素治疗革兰氏阳性菌感染的临床疗效和安全性对比的Meta分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(2): 176 – 180.
- [38] PEA F. Teicoplanin and therapeutic drug monitoring: An update for optimal use in different patient populations[J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 26(9): 900 – 907.
- [39] CAVALCANTI AB, GONÇALVES AR, ALMEIDA CS, et al. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, 6: 7 – 22.

(收稿日期: 2022 – 02 – 17; 修回日期: 2022 – 05 – 26)