

非 β -内酰胺类抗菌药物的超敏反应

于旭红^a, 金海蓉^a, 李巍^b, 徐巧玲^a

中国人民解放军第三〇五医院, a 药局, b 心内科, 北京 100017

【摘要】 超敏反应是指人体对某种药物的免疫反应, 药物引起免疫或炎症细胞刺激的结果包括药物变态反应、过度药理学反应及假性变态反应, 源于免疫或炎症反应增强。根据出现症状或体征的时间来大致分为速发型反应和迟发型反应。 β -内酰胺类抗菌药物是常见的导致全身过敏的药物, 喹诺酮类、糖肽类、大环内酯类、四环素类、林可霉素、氨基糖苷类等非 β -内酰胺类的抗菌药物通常是安全的抗菌药物, 但它们也可以发生速发型和迟发型超敏反应。该文通过对非 β -内酰胺类抗菌药物超敏反应综述, 加强临床对此类抗菌药物超敏反应的认识, 提高医护人员对非 β -内酰胺类抗菌药物超敏反应的潜在风险意识, 避免不良事件的发生, 为临床安全合理选用抗菌药物提供帮助。

【关键词】 药物过敏; 非 β -内酰胺酶类; 抗药性, 细菌; 综述

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2022.03.029

Hypersensitivity reactions of non- β -lactam antibiotics

Yu Xuhong*, Jin Hairong, Li Wei, Xu Qiaoling

* Department of Pharmacy, the 305th Hospital of PLA, Beijing 100017, China

Corresponding author: Xu Qiaoling, Email: xuqiaoling305@163.com

【Abstract】 Hypersensitivity reactions, or allergic reactions, are immunologic reactions to a drug. Drug hypersensitivity reactions include allergic, exaggerated pharmacologic, and pseudoallergic reactions to medications that result from an enhanced immunologic or inflammatory response. There are several types of hypersensitivity reactions, which are broadly divided into immediate and delayed reactions, based on the time between administration and the appearance of signs or symptoms. Beta-lactam antibiotics is the most common drug allergy reported by patients and a few other types of antimicrobials also have drug hypersensitivity. While fluoroquinolones, vancomycin, macrolides, tetracyclines, aminoglycosides, clindamycin are generally safe antibiotics, they can induce both immediate and delayed hypersensitivity reactions (HSRs). Here, we reviewed the hypersensitivity of non- β -lactam antibiotics, strengthened the understanding of hypersensitivity of non- β -lactam antibiotics, and improve the awareness of hypersensitivity to non- β -lactam antibiotics, to avoid adverse events, and to provide help for safe and rational selection of antibiotics.

【Keywords】 Drug hypersensitivity; Non-beta-lactamases; Drug resistance, bacterial; Review

抗菌药物超敏反应主要发生在青霉素和头孢菌素等 β -内酰胺类药物, 然而随着非 β -内酰胺类抗菌药物的使用量增加, 其超敏反应发生率也在增加^[1-2]。喹诺酮类、糖肽类、大环内酯类、四环素类、氨基糖苷类以及林可霉素类药物被广泛用于住院和门诊患者的感染性疾病中, 这些药物的超敏反应在临床中应引起足够的重视, 尤其是氨基糖苷类、林可霉素类过敏反应报道相对较少这两类药物。我们通过 Pubmed、Up to date、FDA 等网站检索近 2012—

2021 年, 喹诺酮类、糖肽类、大环内酯类、四环素类、氨基糖苷类、克林霉素等药物超敏反应的相关文献, 本文旨在综述非 β -内酰胺类药物超敏反应特点, 为临床安全合理选用抗菌药物提供帮助。

1 喹诺酮类抗菌药物

1.1 速发型反应 喹诺酮类也可引起致命性速发型过敏反应, 且全身性过敏反应发生率与 β -内酰胺类药物相近。喹诺酮类药物最常见的速发型反应症状: 皮疹、荨麻疹、恶心/呕吐、肿胀、瘙痒和过敏^[3]。

基金项目: 军队医学科技青年培育计划孵育项目 (20QNPY156)

作者简介: 于旭红, 副主任药师, Email: yuxuhong2017@163.com

通信作者: 徐巧玲, 主任药师, Email: xuqiaoling305@163.com

喹诺酮诱导的速发型过敏包括:过敏反应(62.5%~64.3%),荨麻疹(30.4%~35.7%)和血管性水肿(7.1%)^[1]。在首次接触喹诺酮即发生过敏反应立即停药,症状提示全身性过敏反应时,应给予肾上腺素、静脉补液复苏以及使用抗组胺药等。对1种喹诺酮类药物有速发型过敏反应的患者,建议避免使用该类药物。

1.2 迟发型反应 各种喹诺酮类药物均可引起迟发型过敏反应,但是使用1种喹诺酮类药物后出现皮疹,不一定预示其他喹诺酮类也引起迟发皮疹。迟发皮疹具有自限性包括:荨麻疹、血管性水肿、固定性药疹或斑丘疹等^[4]。喹诺酮类药物是引起嗜酸性粒细胞增多和全身症状即药物超敏反应(DRESS)的第三大常用抗菌药物^[5]。喹诺酮类迟发型过敏反应还包括:史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症、对称性药物相关性间擦部及屈侧疹、白细胞破碎性血管炎等^[6]。迟发型超敏反应发生时停用诱发反应的药物,启动替代治疗和支持性治疗(根据临床表现的严重程度制定相应的治疗方案:抗组胺药、糖皮质激素、补液等)。

2 糖肽类抗菌药物

2.1 速发型反应 万古霉素给药后的全身性过敏反应较罕见,其症状包括:荨麻疹、血管性水肿、全身性瘙痒、心动过速、低血压、恶心呕吐和头晕目眩^[7]。在儿童和成人人群中需要区分的是“万古霉素输注反应”,是一种与输注速率有关的输注反应而不属于过敏反应,其不涉及药物特异性抗体与变态反应不同,常发生在万古霉素首次给药时,是由输注速率依赖性的直接肥大细胞脱颗粒介导,导致血浆组胺水平升高,并出现皮肤发红、瘙痒和(或)红斑皮疹的症状,常发生在面部、颈部和上半身,伴血管性水肿、胸痛、呼吸困难、支气管痉挛和低血压^[8-10]。临床表现区分全身性过敏反应与重度万古霉素潮红综合征有一定困难,也有报道口服万古霉素和腹腔注射万古霉素也会发生上述症状^[11]。如果怀疑全身性过敏反应,应立即停止输注万古霉素,医生判定后必要的情况下给予肾上腺素治疗。

2.2 迟发型反应 皮疹是万古霉素最常见的迟发型超敏反应,严重的皮肤不良反应并不常见,大约占迟发型超敏反应的3.5%^[8]。相关的严重皮肤不良反应主要是伴嗜酸性粒细胞增多的全身症状,即药物超敏反应综合征,通常发生在使用万古霉素3周左右,也有从12 d到4周不等,往往会伴随肾脏损

伤的发生^[5,12]。万古霉素诱导线性IgA大疱性皮肤病,大约发生在用药后7~10 d,老年男性发生率高于女性^[13-14]。史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症中位发病时间大约是开始使用万古霉素后9 d^[12]。迟发型超敏反应还包括:急性间质性肾炎、固定性药疹、急性泛发性发疹性脓疱病、药物热等^[5,8,12],特别是对于肾脏功能受损的患者,即使在给予万古霉素最后1次剂量几周后也可能发生上述迟发反应。口服万古霉素也可以引起斑丘疹等迟发的超敏反应^[15]。

3 大环内酯类抗菌药物

与β-内酰胺类抗菌药物、磺胺类抗菌药物相比,大环内酯类抗菌药物引起的过敏较少见,美国的一项研究提示大环内酯类抗菌药物诱发的过敏反应患病率为每10 000名患者发生3.8例,其中红霉素占大多数。自我报告的大环内酯类药物不良反应主要发生在门诊^[16]。急性荨麻疹是大环内酯类药物最常见药物超敏反应,其次是荨麻疹/血管性水肿^[17]。任何大环内酯类药物都有可能引起严重过敏反应,但发生率非常低,最常见的迟发反应是斑丘疹或皮疹^[17]。更严重的迟发型反应包括:全身性过敏反应、史蒂文斯-约翰逊综合征、药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状、假膜性结肠炎、大疱性皮肤反应以及重症肌无力加剧^[18-20]。对1种大环内酯类抗菌药物产生超敏反应的患者可以耐受其他大环内酯类抗菌药物,大环内酯类抗菌药物之间几乎没有交叉过敏反应。1项研究发现克拉霉素引起的超敏反应包括:荨麻疹(62%)、血管性水肿(18%)和斑丘疹(19%)^[21]。H1A-A*02:07等位基因与中国汉族人群克拉霉素皮肤不良反应相关,可能是遗传危险因素^[22]。

4 四环素类抗菌药物

4.1 速发型反应 虽然四环素类药物速发过敏不常见,但米诺环素、四环素和多西环素的过敏反应已被报道,大多数反应发生在药物摄入后1 h内,包括荨麻疹、血管性水肿、呼吸困难、气喘、心动过速和(或)低血压^[23]。

4.2 迟发型反应 四环素迟发型超敏反应大多数是非免疫球蛋白E(IgE)介导的,米诺环素较其他四环素类抗菌药物引起的超敏反应要多,包括:药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状的药物性超敏反应综合征、血清病样反应、嗜酸性粒细胞性肺炎、中毒性表皮坏死松解症等。米诺环素是唯一引起药

物性狼疮的四环素类抗菌药物。发热是四环素类超敏反应的显著症状,少部分病例中可伴非荨麻疹性皮疹或其他器官受累。如果患者对某种四环素类过敏,则应考虑其对所有这类药物都可能过敏以及光敏反应,日光暴露部位症状轻则出现红疹,重则出现水疱^[24]。在四环素中,米诺环素的药物性超敏反应综合征风险最高,除肝脏和肾脏受累外,还可以表现为肺炎和心肌炎^[25]。米诺环素诱导的药物性超敏反应综合征可能有一个长期缓慢的过程,尤其是深色皮肤的患者^[26]。

5 氨基糖苷类抗菌药物

氨基糖苷类在临床上广泛使用很少引起过敏,仅在庆大霉素、新霉素局部用药时可能引起变应性接触性皮炎^[27]。在所有类型的超敏反应中,氨基糖苷类抗菌药物间交叉过敏反应较广泛,对1种氨基糖苷类抗菌药物过敏的患者应避免使用这一类药物。虽然没有明确证据表明IgE介导的氨基糖苷类有速发型过敏反应,但也有一些患者在静脉注射氨基糖苷类后立即出现全身皮疹^[28]。2例吸入妥布霉素的患者,曾在静脉注射妥布霉素后发生广泛性荨麻疹反应,停用后皮疹消失,但随后吸入妥布霉素时立即复发。另1例发热患者,在反复吸入妥布霉素后出现复发性嗜酸性粒细胞增多和严重的持续性支气管痉挛,该患者在随后静脉注射妥布霉素时也有类似的状况。有研究报道1例患者在骨水泥中接触庆大霉素,再次静脉注射庆大霉素几分钟后出现低血压、全身红斑和血管性水肿^[29]。

6 林可霉素类抗菌药物

克林霉素属于林可霉素类抗菌药物,常见的不良反应是胃肠道反应和过敏反应。在接受克林霉素治疗的患者中,多达10%出现了皮肤斑丘疹和瘙痒。不常见的过敏反应有:药物热、嗜酸性粒细胞增多、多形红斑、伴嗜酸性粒细胞增多及全身性症状的药疹以及荨麻疹。迟发性斑丘疹,通常发生在用药物后7~10d^[30],各种病例中报告了克林霉素所致斑丘疹性皮疹^[31-33]。IgE介导的克林霉素过敏反应在文献中很少见^[34]。其他过敏反应包括:固定性药物疹、药物超敏反应综合征、对称性药物相关性间擦部及屈侧疹、急性全身性发疹性脓疱病等^[35-36]。急性全身性发疹性脓疱病大多是药物诱导的,通常与抗菌药物如β-内酰胺类或大环内酯类药物有关。以往报道的急性全身性发疹性脓疱病与自身免疫性和炎症性疾病、恶性肿瘤、或药物诱导相关,很少与

克林霉素相关。但最近的文献中,克林霉素的病例报告越来越多^[35-36]。

7 小结

全身性过敏反应是一种起病迅速并可致死的严重过敏反应,其相比儿童或青少年,成人更常发生全身性过敏反应^[37]。临床对β-内酰胺类抗菌药物的超敏反应的临床表现、发病机制、诊断、交叉反应等问题一直以来高度重视,但是对其他发生率低的抗菌药物的超敏反应认识和判定还存在不足。作为临床药师应做好两方面工作:一是加强β-内酰胺抗菌药物以外其他抗菌药物超敏反应的宣传,改善临床医护人员对本文所述这些抗菌药物的超敏反应认识现状,保证抗感染治疗方案安全合理;协助临床做好可疑药物的识别:建立一个开始用药和停药的时间表、记录症状的出现和消退、重点记录发热或相关实验室异常。协助临床做好易发生超敏反应但又必须使用的抗菌药物的分级激发试验、脱敏治疗等工作。二是做好患者的安全用药管理工作。分析患者药物过敏反应原因,包括基因或代谢异常、频繁和反复药物暴露以及与免疫功能障碍相关的某些疾病状态等。加强患者用药教育,并给患者列安全用药清单,包括致敏药物以及可能存在交叉反应的药物的通用名和商品名,让其避免使用那些药物,为老年患者制作随身携带的药物过敏信息联络卡。

参 考 文 献

- [1] DOÑA I, PÉREZ-SÁNCHEZ N, SALAS M, et al. Clinical characterization and diagnostic approaches for patients reporting hypersensitivity reactions to quinolones [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(8):2707.
- [2] TURNER P J, JERSCHOW E, UMASUNTHAR T, et al. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5:1169.
- [3] WALL G C, TAYLOR M J, SMITH H L. Prevalence and characteristics of hospital inpatients with reported fluoroquinolone allergy [J]. *Int J Clin Pharm*, 2018, 40(4):890-894.
- [4] BROYLES A D, BANERJI A, BARMETTLER S, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(9S):16-116.
- [5] WOLFSON A R, ZHOU L, LI Y, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome identified in the electronic health record allergy module [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(2):633-640.
- [6] LIU R, HU S, ZHANG Y, et al. Mast cell-mediated hypersensitivity to fluoroquinolone is MRGPRX2 dependent [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70:417-427.

- [7] SHARIFZADEH S, MOHAMMADPOUR A H, TAVANAEE A, et al. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(3): 275-289.
- [8] ALVAREZ-ARANGO S, YERNENI S, TANG O, et al. Vancomycin hypersensitivity reactions documented in electronic health records [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(2): 906-912.
- [9] KHAKUREL S, RAWAL S. Vancomycin induced cardiac arrest: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 77.
- [10] DE LUCA J F, HOLMES N E, TRUBIANO J A. Adverse reactions to vancomycin and cross-reactivity with other antibiotics [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2020, 20(4): 352-361.
- [11] HWANG M J, DO J Y, CHOI E W, et al. Immunoglobulin e-mediated hypersensitivity reaction after intraperitoneal administration of vancomycin [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2015, 34(1): 57-59.
- [12] MINHAS J S, WICKNER P G, LONG A A, et al. Immune-mediated reactions to vancomycin: a systematic case review and analysis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(6): 544-553.
- [13] GAREL B, INGEN-HOUSZ-ORO S, AFRIAT D, et al. Drug-induced linear immunoglobulin a bullous dermatosis: a French retrospective pharmacovigilance study of 69 cases [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(3): 570-579.
- [14] GO J R, ABU SALEH O M. Vancomycin-induced linear iga bullous dermatosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(16): 1577.
- [15] BARRON J, LATTES A, MARCUS E L. Rash induced by enteral vancomycin therapy in an older patient in a long-term care ventilator unit: case report and review of the literature [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14: 73.
- [16] JOURDAN A, SANGHA B, KIM E, et al. Antibiotic hypersensitivity and adverse reactions: management and implications in clinical practice [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16: 6.
- [17] MORI F, PECORARI L, PANTANO S, et al. Azithromycin anaphylaxis in children [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2014, 27(1): 121-126.
- [18] PEJČIĆA V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases [J]. *Int J Dermatol*, 2021, 60(1): 12-24.
- [19] US Food & Drug Administration. Clarithromycin. United States Prescribing Information [Z/OL]. Revised May, 2016 [2021-10-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/Label/2016/050662s054,050698s033,050775s0021bl.pdf.
- [20] US Food & Drug Administration. Zithromax (azithromycin). United States Prescribing Information [Z/OL]. Revised March, 2017 [2021-10-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/Label/2017/050670s032,050710s046,050711s043,050784s0301bl.pdf.
- [21] CAVKAYTAR O, KARAATMACA B, YILMAZ E A, et al. Testing for clarithromycin hypersensitivity: a diagnostic challenge in childhood [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(2): 330-332.
- [22] CHEN S A, ZHANG L R, YANG F P, et al. HLA-A*02:07 allele associates with clarithromycin-induced cutaneous adverse drug reactions in Chinese patients [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(3): 308-313.
- [23] HAMILTON L A, GUARASCIO A J. Tetracycline allergy [J]. *Pharmacy (Basel)*, 2019, 7(3): 104.
- [24] KULKARNI M, SAXENA R, DIACZOK B, et al. Tetracycline re-exposure-induced toxic epidermal necrolysis [J]. *Am J Ther*, 2019, 26(6): e745-e747.
- [25] ADWAN M H. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome and the rheumatologist [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(1): 3.
- [26] MAUBEC E, WOLKENSTEIN P, LORIOT M A, et al. Minocycline-induced DRESS: evidence for accumulation of the culprit drug [J]. *Dermatology*, 2008, 216(3): 200-204.
- [27] CHASTAIN D B, HUTZLEY V J, PAREKH J, et al. Antimicrobial desensitization: a review of published protocols [J]. *Pharmacy (Basel)*, 2019, 7(3): 112.
- [28] SÁNCHEZ-BORGES M, THONG B, BLANCA M, et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the wao special committee on drug allergy [J]. *World Allergy Organ J*, 2013, 6(1): 18.
- [29] CHRISTIANSEN I S, PEDERSEN P, KRØIGAARD M, et al. Anaphylaxis to intravenous gentamicin with suspected sensitization through gentamicin-loaded bone cement [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(6): 1258-1259.
- [30] RUTKOWSKI K, WAGNER A, MIRAKIAN R, et al. Immediate hypersensitivity to clindamycin: rare, but not impossible [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(1): 334-335.
- [31] WASHINGTON N R, PETERSEN K, PETERSEN M. The clindamycin catastrophe: a case of antibiotic-induced skin eruption [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2019, 58(1): 120-122.
- [32] MONTEAGUDO B, CABANILLAS M, IRIARTE P, et al. Clindamycin-induced maculopapular exanthema with preferential involvement of striae distensae: a koebner phenomenon? [J]. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2018, 26(1): 61-63.
- [33] VERALDI S, GUANZIROLI E, FERRUCCI S, et al. Allergic contact dermatitis caused by clindamycin [J]. *Contact Dermatitis*, 2019, 80(1): 68-69.
- [34] EBO D G, MERTENS C, BRAES M, et al. Clindamycin anaphylaxis confirmed by in vivo and in vitro testing [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(1): 331-333.
- [35] AIEMPANAKIT K, APINANTRIYO B. Clindamycin-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(21): e20389. DOI: 10.1097/MD.00000000000020389.
- [36] NITTA K, KANO Y, USHIGOME Y, et al. Two cases of acute febrile neutrophilic dermatosis thought to be caused by topical clindamycin [J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(2): 228-229.
- [37] MULLINS R J, WAINSTEIN B K, BARNES E H, et al. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013 [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(8): 1099-1110.