

1 例多种可疑药物致重型药疹患者的药学监护

彭晶蕊^a, 许晓菲^{a*}, 彭瑾^b

(钦州市中医医院 a. 临床药学科; b. 耳鼻喉科, 广西 钦州 535099)

【摘要】 药学监护是临床药师的工作重点之一, 本文通过临床药师参与 1 例重症药疹患者的治疗, 体现了临床药师在药物不良反应的判断、治疗及临床合理用药中发挥着重要作用。临床药师通过分析患者的既往用药史, 寻找出可疑致敏药物, 协助医师优化治疗方案, 并对患者实施全程药学监护, 患者重症药疹得到良好救治。

【关键词】 重型药疹; 临床药师; 药学监护; 复方氨基比林

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)02-0076-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.018

Pharmaceutical care on one patient with severe drug eruption caused by multiple drugs

PENG Jing-rui^a, XU Xiao-fei^{a*}, PENG Jin^b

(a. Department of Clinical Pharmacy; b. Department of Otolaryngology, Qinzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangxi Qinzhou 535099, China)

【Abstract】 Pharmaceutical care is one of the priorities of clinical pharmacists. This article shows the positive significance of clinical pharmacists in the judgment, treatment and rational use of drugs through the treatment of one patient with severe drug eruption. By analyzing the patients' medication history, clinical pharmacists searched for suspected allergenic drugs. Clinical pharmacists assisted doctors to optimize the treatment plan, and implemented comprehensive pharmaceutical care on the patient, the patients' severe drug eruption was well treated.

【Key words】 severe drug eruption; clinical pharmacist; pharmaceutical care; compound aminopyrine

重症药疹 (severe drug eruption, SDE), 包括重症多形红斑型药疹 (erythema multiforme drug eruption, EMDE)、中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)、急性泛发性发疹性脓疱病 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)、剥脱性皮炎型药疹 (exfoliative dermatitis drug eruption, EDDE) 和药物超敏反应综合征 (drug hypersensitivity syndrome, DHS) 等, 其发生率在皮肤不良反应中占 2% ~ 7%^[1]。重症药疹发病机制复杂, 发病时表现形式多样, 病情危重, 病死率高^[2], 临床需快速诊断治疗。临床药师能在药物不良反应的识别、治疗方案的优化和用药监护方面发挥积极作用。本文通过对 1 例重型药疹病例治疗方案的优化和药学监护, 为治疗重症药疹、指导临

床安全合理用药提供参考。

1 病历简介

患者, 男, 44 岁, 身高 170 cm, 体重 50 kg, 以“发热、全身皮疹 4 d, 呼吸困难 3 d”于 2018 年 7 月 12 日 8 时 48 分入院。患者既往有“酒精性肝炎、慢性胃炎”病史, 20 余天前在当地医院住院治疗, 住院期间使用的药物有: 瑞巴派特、奥美拉唑、还原型谷胱甘肽、间苯三酚、甘草酸二胺、肌苷、葡醛酸钠、维生素类及护肝宁片, 好转后于 2018 年 7 月 8 日出院, 出院当晚无明显诱因出现高热, 最高 40 ℃, 至当地诊所予复方氨基比林注射液、阿米卡星及雷尼替丁治疗, 但高热不退, 面部及颈部出现类圆形皮疹伴嘴角少许水泡疹。次日上

[收稿日期] 2018-10-12

[作者简介] 彭晶蕊, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0777)3788260; E-mail: 416520603@qq.com

[通信作者] *许晓菲, 女, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0777)3788260; E-mail: 49566865@qq.com

午患者再次至诊所使用上述药物治疗,仍反复发热,皮疹蔓延至上半身,嘴角水泡部分破裂,并出现咽痛、呼吸困难不适,为进一步诊疗入住钦州市中医医院。入院时体温 40.1℃,咽痛、呼吸困难,头颈部、胸背部皮肤类圆形疱疹,局部破溃,渗出,唇部可见血痂,口腔黏膜充血糜烂,下咽部黏膜充血水肿,会厌充血肿胀。白细胞 (white blood cell, WBC) $2.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞绝对值 $1.40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 嗜酸性粒细胞绝对值 $0.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, C-反应蛋白 $>200.00 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 超敏 C-反应蛋白 $>5.00 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。入院诊断:重型药疹、急性喉炎、发热查因(肺部感染,药源性)、酒精性肝炎、慢性胃炎。患者既往无食物及药物过敏史。

2 治疗经过

入院后医师予地塞米松 5 mg 静脉注射,每日 1 次和 0.9% 氯化钠注射液 500 mL + 庆大霉素 8 万 u 含漱对症治疗,并请临床药师会诊协助诊治。临床药师判断患者符合重型药疹的临床表现,可疑药物为瑞巴派特、奥美拉唑、甘草酸二胺、间苯三酚、雷尼替丁和复方氨基比林^[3-5]。建议治疗期间应避免再次应用可疑药物,针对重型药疹给予甲泼尼龙 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉滴注,每日 1 次(或换算为地塞米松 15~20 mg 静脉滴注,每日 1 次)、泮托拉唑钠 40 mg 静脉滴注,每日 1 次护胃及左氧氟沙星 0.5 g 静脉滴注,每日 1 次抗感染,医师采纳。入院第 2 天,患者全身水疱疹减少,面部及上半身皮疹颜色较前消退。入院第 3 天,患者头颈部、胸背部皮肤可见疱疹,局部破溃,有渗出。入院第 5 天,患者头颈部、胸背部皮肤疱疹大面积破溃,唇部可见结痂,部分脱落,口腔分泌物较前减少,口腔黏膜充血。入院第 6 天,经多科会诊,加用静脉滴注人免疫球蛋白。入院第 7 天,患者皮肤大面积剥脱完毕,地塞米松开始减量。入院第 10 天,患者胸背部,臀部疼痛缓解,皮肤疱疹结痂,无渗出、糜烂;唇部结痂已脱落,并开始长出新生皮肤,臀部、双大腿皮肤水疱大部分破溃吸收,双侧小腿皮肤局部水疱。入院第 17 天,患者新生皮肤生长良好,地塞米松用量减为 2.5 mg 静脉滴注,每日 1 次,并加用泼尼松片 40 mg 口服,每日 1 次。入院第 19 天(7 月 30 日),停用地塞米松,予泼尼松片 10 mg 口服,每日 1 次带药出院。

3 药学监护与分析

3.1 过敏药物分析

结合患者用药史,根据药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)因果关系进行关联性评价:患者皮疹的出现与使用瑞巴派特、奥美拉唑、甘草酸二胺、间苯三酚、雷尼替丁和复方氨基比林均有一定的时间相关性,符合已知的不良反应类型,为引起患者重症药疹的可疑药物。传统毒理学研究提示,ADR 发生率与联合用药品种数相关,本例患者同时应用多种药物,ADR 发生率明显增加。现代药物基因组学研究证明重型药疹的发生与人类所携带的特定人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)等位基因密切相关^[6-8]。随着药物基因组学不断深入研究,对特定患者进行药物代谢酶和药物靶点基因进行检测,可实现个体化用药,提高用药有效性和安全性,防止药物不良反应的发生^[9]。

3.2 重型药疹的治疗

《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》(卫办医政发〔2011〕23 号)^[10]和《糖皮质激素治疗免疫相关性皮肤病专家共识(2018 年)》^[11]均提出针对重症药疹给予大剂量激素冲击疗法(甲泼尼龙每日 500~1000 mg 或等效剂量的地塞米松,连续 3~5 d),必要时静脉给予大剂量丙种球蛋白冲击疗法、推荐剂量为每日 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。另有研究^[12]表明,疾病发生 5 d 内应用丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)可缩短皮损控制时间,有效控制病情。该患者在使用地塞米松 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗后,症状仍控制不佳,联用 IVIG ($5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$) 3 d,皮损得到有效控制。如初始即采用冲击剂量激素、联用足量 IVIG 或能缩短病程。

3.3 糖皮质激素不良反应监测

3.3.1 骨质疏松 为预防骨质疏松,临床药师建议医师给患者补充钙剂预防骨质疏松,医师采纳,给予患者口服维 D 钙咀嚼片 0.6 g 每日 1 次,住院期间患者未发生腿部抽筋、骨折等症状,出院嘱患者继续口服用药 1~2 个月。

3.3.2 诱发或加重感染 长期或大剂量激素极易诱发感染或使机体原有病灶扩散。患者入院时体温高、白细胞低、C-反应蛋白 $>200.00 \text{ mg} \cdot L^{-1}$,同时患者使用大剂量激素、皮肤大面积剥脱,因此进行了抗感染治疗,以防感染扩散。治疗期间患者未出现感染加重。

3.3.3 消化道反应 该患者既往有胃炎病史,入院医师给予 H_2 受体拮抗剂西咪替丁。因患者有酒精性肝炎病史,而西咪替丁有致严重肝炎、剥脱性皮炎等不良反应,临床药师会诊建议停用西咪替丁,选用埃索美拉唑 20 mg 口服,每日 1 次或泮托拉唑 40 mg 静脉滴注,每日 1 次预防应激性溃疡,并注意观察大便颜色、性状,监测大便常规。临床医师采用泮托拉唑 40 mg 静脉滴注,每日 1 次,治疗第 5 天,患者谷丙转氨酶 $170 U \cdot L^{-1}$,谷草转氨酶 $216 U \cdot L^{-1}$,较入院前明显升高,不排除继发药源性肝损害。临床药师建议予泮托拉唑减量至 20 mg,并加用还原型谷胱甘肽 1.2 g 静脉滴注,每日 1 次,医师采纳。至入院第 9 天,患者转氨酶降至正常范围。治疗期间患者未发生应激性溃疡。

3.3.4 停药反应 该患者治疗第 15 天开始地塞米松的用量减为 $2.5 mg \cdot d^{-1}$,第 17 天医师又加用泼尼松片 40 mg 口服,每日 1 次至出院(每日激素用量换算为泼尼松相当于 53 mg),2 d 后出院予泼尼松片 10 mg 口服,每日 1 次。出院 2 d 后,患者出现乏力、关节和肌肉疼痛等轻度肾上腺皮质功能不全症状而再次入院,经临床药师问诊,患者有漏服和不按时服用药物的情况,判断为激素的撤药反应,除患者出院后未规律服药外,可能也与出院前 2 d 减量过快有关,嘱患者于上午 8 点按时口服泼尼松片 10 mg,每日 1 次。8 月 3 日查皮质醇 $31.68 nmol \cdot L^{-1}$,诊断肾上腺皮质功能不全。8 月 4 日复查皮质醇 $167.90 nmol \cdot L^{-1}$,8 月 7 日患者咽部及全身多处关节肌肉疼痛较前缓解,8 月 8 日不良反应消失。

综上,重症药疹发病急,病情变化快,全身症状严重,为导致皮肤科患者病死主要疾病之一^[13],其主要的发病机制是药物诱导的免疫反应^[14],因此,及时停用可疑致敏药物并早期、足量、足疗程使用糖皮质激素抑制免疫反应尤为关键。临床药师根据不良反应判断方法,结合医学信息平台,寻找出可能导致该患者重症药疹的致敏药物,协助医师参与重症药疹的诊治,结合相关指南及指导原则,优化治疗方案并对患者进行用药监护。经过抗过敏、抗感染、护肝、护胃等治疗,该患者病情得到了较好控制。临床药师不仅在收集、整理、上报药

品不良反应中发挥着重要作用,更需要不断累积知识,提高自身综合素质,在临床实践过程中不断积累经验^[15],为临床提供优质的合理用药服务。

【参考文献】

- [1] 包振宇,邹先彪.重症药疹的研究进展[J].实用皮肤病学杂志,2015,8(2):112-115.
- [2] 汪小柳,李锐,方红.38 例重症药疹临床分析[J].实用皮肤病学杂志,2010,3(3):137-140.
- [3] 全实.儿童应用复方氨基比林发生重症药疹 2 例[J].基层医学论坛,2018,22(26):3736,3738.
- [4] 包新华,舒军,蒋从仁.复方氨基比林注射液致药疹 1 例[J].人民军医,2011,54(11):943.
- [5] 安小兰,张红卫.复方氨基比林致重度剥脱性皮炎 1 例报告[J].医学理论与实践,2010,23(11):1371.
- [6] Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir[J]. Lancet, 2002, 359(9308):727-732.
- [7] Chung W H, Hung S I, Hong H S, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome [J]. Nature, 2004, 428(6982):486.
- [8] Chung W H, Hung S I, Chen Y T. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2007, 7(4):317-323.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)概要[J].实用器官移植电子杂志,2015,3(5):257-267.
- [10] 卫生部.糖皮质激素类药物临床应用指导原则:卫办医政发〔2011〕23 号[EB/OL].(2011-02-16)[2018-08-12].<http://www.nhfp.gov.cn/zygj/s3585u/201102/91566d6e98df4916b8aa018e37605603.shtml>.
- [11] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员会.糖皮质激素治疗免疫相关性皮肤病专家共识(2018 年)[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2018,12(1):1-5.
- [12] 李文娟.人免疫球蛋白联合糖皮质激素治疗重症药疹的临床回顾性研究[D].济南:山东大学齐鲁医学院,2018.
- [13] 徐含,刘大华.注射用甲泼尼龙琥珀酸钠联合大剂量免疫球蛋白静脉注射治疗重症药疹[J].医药论坛杂志 2018,39(1):131-133.
- [14] 丁高中,孙杰,鲁严.重症药疹免疫机制研究进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2015,31(1):21-24.
- [15] 刘宪军.临床药师参与全院会诊的实践和体会[J].中国药房,2011,22(42):4018-4020.

(本文编辑:郭美晨)