

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.035

不合理多药联用导致 Stevens – Johnson 综合征 1 例

丰航, 李苗, 张鹏[△]

(陕西省人民医院药学部, 陕西 西安 710068)

摘要:目的 提醒临床应重视不适宜的联用药物所引起药源性疾病, 提高安全、合理用药意识。方法 回顾性分析 1 例不适宜的多药联用致重症 Stevens – Johnson 综合征的临床资料, 分析其基本信息、用药方案、诊疗过程、药源性疾病和治疗结果。结果 患者罹患 Stevens – Johnson 综合征确为不良反应。结论 不适宜的多药联用可致药源性疾病。

关键词:合理用药; Stevens – Johnson 综合征; 多药联用; 头孢噻肟; 清开灵注射液; 激素冲击疗法

中图分类号: R969.3; R986

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)24-0115-03

One Case of Stevens – Johnson Syndrome Caused by Irrational Combination of Multiple Drugs

Feng Hang, Li Zhuo, Zhang Peng

(Department of Pharmacy, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China 710068)

Abstract: Objective To remind clinicians to pay attention to drug-induced disease (DID) caused by unsuitable combined pharmacotherapy, and to improve awareness of safe and rational drug use. **Methods** The clinical data of a patient with severe Stevens – Johnson syndrome caused by unsuitable combined pharmacotherapy was retrospective analyzed, and the basic information, medication regimen, diagnosis and treatment process, DID and the result of treatment were analyzed. **Results** The patient's Stevens – Johnson syndrome was indeed a adverse drug reaction. **Conclusion** The unsuitable combined pharmacotherapy could lead to DID.

Key words: rational drug use; Stevens – Johnson syndrome; multidrug combination; cefotaxime; Qingkailing Injection; hormone shock therapy

Stevens – Johnson 综合征(SJS)为变应性疾病, 临床表现为严重的快速进展性的皮肤、黏膜斑丘疹及疱疹, 高热和多脏器受累。SJS 主要由药物引起, 是细胞毒性 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞和巨噬细胞活化参与的迟发型皮肤免疫反应^[1]。临床有 100 多种药物可能与 SJS 的发生有关, 存在高度诱发风险的常见药物有青霉素、头孢菌素、喹诺酮类抗菌药物及非甾体抗炎药、抗惊厥药, 卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、多西环素等药物也可引发^[2]。目前认为, SJS 与中毒性表皮坏死松解症同属一个连续的疾病谱系, 因严重程度不同而有不完全一致的临床表现^[3]。SJS 起病急, 严重者可危及生命, 死亡率为 1% ~ 10%^[4]。本研究中拟通过报道 1 例不合理多药联用致重症 SJS, 经大剂量糖皮质激素冲击法治愈却患 2 型糖尿病的病例, 提醒临床注意用药安全。

1 临床资料

1.1 第 1 次就诊(社区诊所)

患者, 女, 62 岁, 于 2014 年 12 月 2 日主诉“发热、头痛、咽痛 1 d”, 就诊于社区诊所。体格检查示体温 37.8℃, 心率 86 次/分, 血压 130/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 咽部充血, 扁桃体 II 度大, 双肺呼吸音粗, 余正常。诊断为“急性呼吸道感染”, 给予 0.9% 氯化钠注射液 250 mL + 头孢噻肟钠 3.0 g + 利巴韦林 0.6 g + 地塞米松 2 mg 静脉滴注, 每日 1 次; 5% 葡萄糖注射液

250 mL + 清开灵注射液 30 mL + 复方丹参注射液 20 mL 静脉滴注, 每日 1 次; 柴胡 2 支肌肉注射 1 次; 口服感冒清胶囊 2 粒, 每日 3 次。

1.2 第 2 次就诊(社区诊所)

12 月 3 日再次到该诊所就诊, 给予静脉滴注 0.9% 氯化钠注射液 250 mL + 头孢噻肟钠 4.0 g + 利巴韦林 0.5 g + 地塞米松 2 mg, 每日 1 次; 5% 葡萄糖注射液 250 mL + 维生素 C 注射液 2.0 g + 维生素 B₆ 注射液 0.3 g + 三磷酸腺苷注射剂 40 mg + 辅酶 A 100 U + 门冬氨酸钾镁注射液 7 mL, 静脉滴注, 每日 1 次。输液期间探视者曾反映, 患者眼睛及面部皮肤发红, 但医患双方均未引起足够重视。当日夜间, 患者出现颜面肿胀及全身红斑、丘疹, 伴明显瘙痒和皮肤紧绷感, 口腔出疱、溃烂, 双眼发红、疼痛。

1.3 第 3 次就诊(二级医院门诊)

次日上午患者就诊于某二级医院门诊, 体格检查示体温 37.6℃, 血压 120/80 mmHg, 咽、结膜充血, 躯干四肢皮疹压之褪色。初步诊断为“荨麻疹(过敏)上感”, 给予查血常规、口服左西替利嗪片、静脉注射 10% 葡萄糖酸钙注射液 10 mL (每日 1 次) 处理。因病情未缓解, 当日 16:00, 患者再次就诊该科, 未收入院, 建议随诊, 同时给予 5% 葡萄糖注射液 250 mL + 维生素 B₆ 注射液 0.2 g + 维生素 C 注射液 3.0 g + 10% 氯化钾注射液

第一作者: 丰航, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药学与合理用药, (电子信箱)277312304@qq.com。

[△]通信作者: 张鹏, 男, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药学与合理用药, (电子信箱)m13335383051@163.com。

7 mL 静脉滴注,地塞米松 3 mg 入壶。

1.4 第4次就诊(三级医院皮肤科)

入院时情况:12月5日患者主诉“全身红斑、丘疹伴瘙痒、眼痛3d”,入住某三级医院皮肤科。体格检查示生命体征平稳,余未见明显异常。专科检查示巩膜充血,颜面部弥漫潮红,轻度肿胀,口唇黏膜可见水疱及糜烂,口腔黏膜散在轻度出血、糜烂,全身点片状红斑、丘疹,部分融合,下肢以近端为重,瘙痒明显,无肿胀及坏死,无水疱。入院后急行相关检查,补体C₄ 0.57 g/L,补体C₃ 抑制因子 0.54 g/L,超敏C反应蛋白 15.10 mg/L,血沉(快速试验) 49 mm/h。免疫病理回报,皮肤全层未见免疫球蛋白(IgG, IgM, IgA),补体C₃ 特异性沉积。诊断为药物性皮炎(重症)、Stevens-Johnson综合征。既往史否认食物、药物过敏史,有糖尿病家族史。

糖皮质激素(TCS)冲击治疗有效:入院后每日静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg 冲击治疗,3 d后减量为每日 240 mg。监测血糖,同时予补钾、补钙、冲洗双眼、口腔护理及保护胃黏膜等治疗,并外用药物针对面部及皮损处治疗。12月10日,专科体格检查示四肢皮损大部分消退,躯干皮损范围缩小,颜色变淡,颜面部红斑呈暗褐色,干燥轻度脱屑,双眼充血较前明显减轻,仍有轻度涩痛,口唇糜烂好转,上覆厚层痂皮,自觉干燥不适。考虑患者病情得到控制,皮损渐消退。

引发2型糖尿病:12月10日,血糖为 9.2 mmol/L,甲泼尼龙琥珀酸钠剂量自12月11日起减量为每日 120 mg。当日血糖监测示空腹 9.2 mmol/L,早餐后 2 h 15.1 mmol/L,午餐后 2 h 14.6 mmol/L,晚餐后 2 h 19.1 mmol/L。由于患者血糖水平直线升高,故1d后甲泼尼龙琥珀酸钠用量减为 80 mg,3 d后减为 40 mg 巩固治疗2d;请内分泌科会诊后,给予注射生物合成人胰岛素 R 笔芯及精蛋白生物合成人胰岛素 N 特充,口服阿卡波糖调节血糖水平。补充诊断为2型糖尿病。12月16日,患者面部皮损完全消退,口腔黏膜及下唇皮损消退,躯干可见散在色素沉着;双眼无充血、疼痛,生命体征平稳,无发热,血糖控制平稳,可出院。出院后嘱每日晨口服甲泼尼龙片 20 mg 巩固治疗,避免接触相关药物及致敏原。

2 讨论

2.1 不合理联合用药致病

本例 SJS 是由不适宜的多药联用所诱发,依据如下。

首先,用药时间与症状发生、进展关系肯定。患者首诊用药的首日及次日已出现了“皮肤、眼睛发红”的急性前驱症状先兆,只是未引起足够重视,直至次日晚症状爆发,皮肤出现红斑、丘疹,口腔黏膜溃烂,并累及双眼。这与联用地塞米松发挥抗炎与免疫抑制作用从而掩盖相关症状有关,因其作为长效 TCS 作用持续时间可达

36~54 h^[5]。患者首诊的社区诊所开具的输液问题颇多,以第1天的用药为例,当日多处明显不合理医嘱:1)患者1d内经静脉滴注、肌肉注射、口服3种途径给药达9种,违反“能口服不肌注,能肌注不静滴”的给药原则。2)药物联用品种多,成分多而复杂,显著增加药品不良反应发生率。3)头孢噻肟钠与利巴韦林的药品说明书中虽无提示明显的配伍禁忌,但查阅文献可知两药存在潜在配伍风险,联合输液可破坏药物结构稳定性,液体中的不溶性微粒和异分子增多,导致不良反应发生^[6]。4)中药注射剂大都含有酚类、杂蛋白、高分子杂质等,化学性质活泼,成分复杂,配伍后可显著增加药品不良反应。据报道,异体蛋白、杂质均有可能形成完全抗原,激发机体产生免疫应答反应,最终导致个体过敏^[7],故清开灵注射液、复方丹参注射液不应配伍。5)清开灵注射液的溶剂应选择10%葡萄糖注射液,实际选用5%葡萄糖注射液为溶剂时发生重型不良反应/不良事件的构成比较高^[8]。6)5%葡萄糖注射液与复方丹参注射液配伍,不溶性微粒符合《中国药典》规定,但如与清开灵注射液配伍,随着溶液pH的改变、有关物质的变化,不溶性微粒将显著增加并沉积在毛细血管中,造成循环障碍,引起血管栓塞,引发不良反应^[9]。7)复方丹参注射液联合地塞米松治疗急性呼吸道感染属于超适应证用药。8)清开灵注射液应辨证用于“外感风热时毒、火内盛所致的高热不退,烦躁不安等”,不可单纯辨病治疗。

其次,推测患者发生 SJS 的一个重要因素就是联用了易诱发 SJS 的高风险中西药物头孢噻肟钠及清开灵,虽然目前尚未见二者联用诱发 SJS 的报道。一方面,头孢噻肟钠不良反应以变态反应发生率最高,以皮肤及其附件损伤为主^[10];另一方面,清开灵注射液自2009年至2014年连续5年为中成药注射液不良反应/不良事件报告数量排名第1的品种,其皮肤及黏膜不良反应/不良事件发生率为2%^[11],再加上与其他药物的并用引起毒性协同作用,因此不合理的多药联用成为致 SJS 的关键因素。

2.2 易感人群慎用 TCS 冲击疗法

SJS 是发病急、进展快、死亡率高的急危重症,及时准确的诊断和合理的治疗尤为重要。SJS 目前没有统一的治疗方案,TCS 和静脉丙种球蛋白(IVIG)是最常见的治疗用药,但其临床疗效和用法用量争议很大。国外常采用大剂量 TCS 短期冲击治疗,而国内常用足量 TCS [1.0~2.0 mg/(kg·d)]控制病情后,再逐渐减量的治疗方案^[12]。本病例因患者病情严重,故直接采用大剂量 TCS 冲击疗法,以迅速控制病情,减少了不可逆损害的形成,甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg 及 240 mg 各应用3d后,患者皮损大部分消退,双眼充血较前明显减轻,口唇