

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.06.027

塞来昔布致严重多形性红斑并肝损害 1 例临床分析*

谢 欠, 邹 泽, 李 娜[△]

(重庆市黔江中心医院药学部, 重庆 409099)

摘要:目的 提高塞来昔布在临床使用的安全性。方法 分析医院收治的 1 例服用塞来昔布胶囊后导致多形性红斑并肝损害患者的临床资料, 总结塞来昔布所致药品不良反应的特点及监护、干预要点。结果 及时发现相关药品不良反应并给予正确的干预, 患者恢复良好, 皮肤瘙痒明显好转, 面部、躯干及四肢红斑、丘疹基本消退, 皮温正常, 无新发皮疹。结论 塞来昔布致多形性红斑并肝损害的病例报道罕见, 尤其是肝损害相关临床症状不明显, 值得临床关注。医师开具此药时要警惕其可能致命的药疹风险和肝毒性风险, 且用药期间应监测患者的皮肤和肝功能情况, 发现异常时应立即停药, 并及时对症治疗。

关键词:塞来昔布; 多形性红斑; 肝损害; 严重药品不良反应; 安全用药

中图分类号: R969.3; R978

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)06-0092-02

Clinical Analysis of a Case of Severe Erythema Multiforme with Liver Damage Caused by Celecoxib

XIE Qian, ZOU Ze, LI Na

(Department of Pharmacy, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing, China 409099)

Abstract: Objective To improve the safety of celecoxib in clinical use. **Methods** The clinical data of a patient with severe erythema multiforme with liver damage caused by Celecoxib Capsule were analyzed, and the characteristics of adverse drug reactions caused by celecoxib and the key points of monitoring and intervention were summarized. **Results** The related adverse drug reactions were found in time and the correct intervention was given. The patient recovered well; the skin itching was significantly relieved, the erythema and papules on the face, trunk and extremities subsided, the skin temperature was normal, and there was no new rash. **Conclusion** Case report of celecoxib causing erythema multiforme with liver damage is very rare, especially the clinical symptoms related to liver damage are not obvious, which is worthy of clinical attention. Physicians should be alert to its potentially fatal risk of drug eruption and hepatotoxicity when using celecoxib, monitor the patient's skin and liver function during the treatment, and promptly treat or discontinue the drug when abnormalities are found.

Key words: celecoxib; erythema multiforme; liver damage; severe adverse drug reaction; safe medication

塞来昔布为非甾体抗炎药, 可选择性抑制环氧合酶 2 的活性, 从而抑制前列腺素生成。与传统的非甾体抗炎药相比, 其既有显著的抗炎和镇痛效果, 又有对消化道影响较小的优点, 临床应用广泛^[1]。塞来昔布致皮疹临床虽有报道, 但一般症状较轻, 停药后可自行恢复, 严重皮疹鲜有报道。塞来昔布致肝损害临床较罕见, 但可能危及生命, 同时致多形性红斑并肝损害的病例报道罕见, 尤其是肝损害临床症状不明显, 易被忽略。在此, 分析医院收治的 1 例服用塞来昔布胶囊后导致多形性红斑并肝损害患者的临床资料, 总结塞来昔布所致药品不良反应的特点及监护、干预要点, 以提高其在临床使用的安全性。现报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 61 岁, 因“全身红斑、丘疹伴瘙痒 3 d, 加重 1 d”入院。入院前 3 d, 患者因背部疼痛于院外口服塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司, 批号为 CM0105)止痛

(每次 0.2 g, 每日 1 次), 首次服药半天后, 全身逐渐出现红斑、丘疹, 伴瘙痒, 立即停药, 未予其他治疗。入院前 1 d, 患者全身红斑、丘疹逐渐增多, 伴剧烈瘙痒, 出现呼吸困难、喉头梗阻, 于 2020 年 5 月 18 日至本院急诊科就诊, 收入皮肤科住院治疗。患者既往无明显食物和药物过敏史, 入院前 10 d 因“左肩袖肌腱炎”于我院行“左肩胛下肌肌间囊肿切除术”, 术后恢复尚可。

入院体格检查示: 体温 37.8℃, 脉搏 84 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 135/67 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。面部、躯干、四肢散在大小不等红斑, 压之褪色, 红斑上见粟粒至米粒大小丘疹, 躯干皮疹部分融合成片, 边界模糊, 对称分布, 部分呈虹膜状损害, 全身皮肤、巩膜无黄染, 未见肝掌及蜘蛛痣, 心肺无异常, 肝脾肋下未触及。实验室指标: 血常规, 白细胞计数(WBC)22.29×10⁹/L, 中性粒细胞百分比(NEU%)91.2%, C 反应蛋白(CRP)9.42 mg/L; 肝功能, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)

*基金项目: 重庆市黔江区科学技术局科技计划项目[黔科计 2019046]。

第一作者: 谢欠, 女, 硕士研究生, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)853483668@qq.com。

[△]通信作者: 李娜, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)lina9999@yeah.net。

137 U/L; 天冬氨酸氨基转移酶(AST)111 U/L, 碱性磷酸酶(ALP)113.5 U/L, 谷氨酰转氨酶(GGT)114.3 U/L; 甲、乙、丙型肝炎病毒标志物均为阴性; 肾功能、电解质、凝血功能、血脂、血糖、心肌酶谱, 以及心电图、胸部X线摄片等影像学检查均未见明显异常。入院诊断: 多形性红斑型药疹; 药物性肝损害。

患者入院当天即给予地塞米松磷酸钠注射液 5 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注抗炎, 10% 葡萄糖酸钙注射液 1 g + 5% 葡萄糖注射液 100 mL 静脉滴注及氯雷他定片 10 mg、富马酸酮替芬片 1 mg 口服抗过敏(均每日1次), 外用止痒消炎水(每次10 mL, 每日2次)消炎、止痒, 口服复方甘草酸苷片(每次50 mg, 每日3次)保肝。5月20日, 患者诉面部剧烈瘙痒, 局部皮疹搔抓后破溃渗液, 复查血常规, WBC $15.39 \times 10^9/L$, NEU% 78.3%; 复查肝功能, ALT 151.4 U/L, AST 35.9 U/L, ALP 112.9 U/L, GGT 165 U/L。遂调整糖皮质激素为注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注, 每日1次, 其余治疗同前。5月23日, 患者全身皮肤仍瘙痒不适, 面部红斑较前稍消退, 面部皮肤破溃处开始结痂, 躯干及四肢红斑、丘疹色泽明显变淡, 继续当前治疗。5月25日, 患者面部、躯干及四肢红斑、丘疹症状明显减轻, 右手肘仍见散在丘疹, 复查血常规, WBC $8.65 \times 10^9/L$, NEU% 55.5%, 复查肝功能, ALT 78.6 U/L, AST 21.9 U/L, ALP 85.1 U/L, GGT 96.5 U/L。遂停用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、10% 葡萄糖酸钙注射液, 其余治疗同前。5月27日, 患者皮肤瘙痒明显好转, 面部、躯干及四肢红斑、丘疹已基本消退, 皮温正常, 无新发皮疹。患者自觉恢复良好, 强烈要求出院, 嘱其院外继续保肝治疗, 2周后复查肝功能。

2 讨论

患者既往无明显食物和药物过敏史, 5月8日于我院行手术前检查肝功能未见异常; 1周后(5月15日)因背部疼痛服用塞来昔布止痛, 服药半天后全身逐渐出现红斑、丘疹伴瘙痒, 立即停药; 2d后(5月17日)患者全身红斑、丘疹逐渐增多, 伴剧烈瘙痒, 出现呼吸困难, 喉头梗阻; 1d后(5月18日)入院, 体格检查示面部、躯干、四肢散在大小不等红斑, 压之褪色, 红斑上见粟粒至米粒大小丘疹, 躯干皮疹部分融合成片, 边界模糊, 对称分布, 部分呈虹膜状损害, 诊断为“多形性红斑型药疹”。肝功能指标(ALT, AST, GGT)均明显异常, 提示肝损害。

可见, 患者上述不良反应的发生与服用塞来昔布存在明确的时间关联性, 且符合居宇峰^[2]提出的“用药后4d内是塞来昔布不良反应发生最集中的时间”这一结论。停用塞来昔布并予抗炎抗过敏和保肝治疗后, 患者症状逐渐好转。参考世界卫生组织-乌萨普拉监测中心

(WHO-UMC)建议使用的 Karch 和 Lasagna 评价方法^[3]判断塞来昔布与不良反应的因果关联程度, 考虑该患者发生全身多形性红斑和肝损害“很可能”为塞来昔布所致。

塞来昔布致皮疹临床虽有报道, 但一般症状较轻, 停药后可自行恢复, 由塞来昔布引起的严重皮疹鲜有报道。李洁等^[4]报道了1例15岁鼻咽癌患者因咽部疼痛口服塞来昔布4d后全身出现红斑、水疱伴瘙痒, 经住院治疗14d后好转。王丽伟等^[5]整理分析国外有关塞来昔布不良反应的文献报道后指出, 其不良反应涉及胃肠道、心血管、皮肤及感染等, 其中肝损害较罕见; MUKTHINUTHALAPATI 等^[6]指出, 塞来昔布致药物性肝损害罕见, 且可能危及生命, 塞来昔布和磺胺类药物引起的肝损害有许多相同的临床特征, 如潜伏期短、有免疫超敏反应和伴其他器官功能障碍等。

塞来昔布致多形性红斑并肝损害的病例报道罕见, 检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普网和PubMed等数据库, 仅发现宋书仪^[7]于2003年报道了1例。本例塞来昔布所致全身多形性红斑并肝损害, 导致患者住院治疗10d, 药品不良反应类型判定为“严重型”。另外, 本例塞来昔布所致肝损害相关临床症状不明显, 仅因全身多形性红斑停药, 入院后肝功能检查才发现ALT, AST, GGT水平均明显升高, 易被临床忽略。因此, 医师在开具塞来昔布时要警惕其可能致命的药疹风险和肝毒性风险, 并在用药期间注意监测其皮肤情况, 一旦出现皮疹, 应警惕为塞来昔布所致不良反应, 立即停药并予以对症支持治疗。同时, 应密切监测患者使用塞来昔布前后的肝功能指标水平, 考虑塞来昔布所致药物性肝损害时, 应及时停药, 避免肝损害进一步加重。

参考文献

- [1] MOORE A, MAKINSON G, LI CM. Patient - level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta - analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15: R6.
- [2] 居宇峰. 塞来昔布所致不良反应的文献复习[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(33): 74 - 75.
- [3] 杨 华, 魏 晶, 王嘉伦, 等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(10): 581 - 584.
- [4] 李 洁, 汪荣华. 塞来昔布致重症多形性红斑1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(2): 241 - 242.
- [5] 王丽伟, 罗 艳, 刘京伟, 等. 塞来昔布的用药风险与合理用药[J]. *中国药业*, 2015, 24(12): 127 - 129.
- [6] MUKTHINUTHALAPATI PK, FONTANA RJ, VUPPALANCHI R, et al. Celecoxib - induced liver injury analysis of published case reports and cases reported to the food and drug administration[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(2): 114 - 122.
- [7] 宋书仪. 塞来昔布致重症多形性红斑和肝损害[J]. *药物不良反应杂志*, 2004, 6(5): 331 - 332.

(收稿日期: 2020 - 08 - 19)