

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)18-0129-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.18.027



临床药师参与1例大疱性表皮松解型药疹的治疗实践*

符馨尹¹, 林小茹¹, 张纯萍²

(1. 海南医学院第一附属医院, 海南 海口 570102; 2. 海南省文昌市人民医院, 海南 海口 571399)

摘要:目的 探讨临床药师在大疱性表皮松解型药疹[又称中毒性表皮松解症(TEN)]治疗中的作用。方法 回顾临床药师参与的1例TEN的治疗全程,通过协助医师整理患者既往用药史及查询相关文献和指南,为医师筛选引起该药疹的可疑药物,并建议医师在后续治疗中应避免选用头孢菌素类药物和非甾体抗炎药,选用物理降温及其他交叉过敏反应发生率低的抗感染药物治疗。结果 医师采纳药师的建议并执行后,患者皮疹明显改善,感染指标恢复正常。后续也及时阻止了含非甾体抗炎成分的滴眼液使用,保障了疗效。结论 临床药师可帮助医师筛选出引起TEN的可疑药物,并提供合理的治疗建议,保障治疗的有效性和安全性。

关键词:大疱性表皮松解型药疹;头孢菌素;非甾体抗炎药;临床药师;交叉过敏;药品不良反应;药学监护

Clinical Pharmacists' Practice in the Treatment of Drug - Induced Bullosa Epidermolysis: A Case Report

FU Xinyin¹, LIN Xiaoru¹, ZHANG Chunping²

(1. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570102; 2. Wenchang People's Hospital, Haikou, Hainan, China 571399)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of drug - induced bullosa epidermolysis [also known as toxic epidermal necrolysis (TEN)]. **Methods** The clinical pharmacists' practice in the treatment of a case of TEN was analyzed retrospectively. By assisting physicians in collecting the patient's previous medication history, the clinical pharmacists screened out suspected drugs inducing the drug eruption based on relevant studies and guidelines, and suggested that physicians should avoid the use of cephalosporins and non - steroidal anti - inflammatory drugs in the subsequent treatment, and choose physical cooling and other anti - infective drugs with low incidence of cross - allergic reactions for treatment. **Results** The physicians adopted the suggestions of pharmacists. Then, the patient's skin rashes significantly improved, and the infection indicators returned to normal. The use of eye drops containing non - steroidal anti - inflammatory ingredients was prevented in time in the subsequent treatment, which ensured the treatment effect. **Conclusion** Clinical pharmacists can assist physicians in screening out suspected drugs inducing TEN, and provide reasonable suggestions for treatment to ensure the effectiveness and safety of treatment.

Key words: drug - induced bullosa epidermolysis; cephalosporins; non - steroidal anti - inflammatory drugs; clinical pharmacist; cross allergy; adverse drug reactions; pharmaceutical care

大疱性表皮松解型药疹又称中毒性表皮松解症(TEN),属严重、罕见的急性皮肤黏膜疾病,是药疹中最严重的类型,约85%的病例由药物诱发^[1]。此病发病急骤,皮疹可发展成皮损且迅速波及全身,如抢救不及时,患者可死于水电解质紊乱、感染、毒血症,甚至多器官衰竭综合征、出血等严重并发症^[2]。易引起该病的药物包括青霉素类、头孢菌素类、解热镇痛药、抗癫痫药、磺胺类等^[3]。如何找出致敏药物及后续药物的选择是困扰临床医师的一大难题,且相关报道中也缺少临床药师提供全程药学服务的内容。本研究中详细介绍了1例药源性TEN的病例,临床药师通过病史追溯和文献查询帮助医师筛选出引起TEN的可疑药物经过。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,17岁,因“皮疹4d、发热3d”于2021年11月5日收入海南医学院第一附属医院。其家属代述,患者

4d前因“感冒”至当地诊所就诊,给予清开灵颗粒(每次1袋、每日3次),注射用头孢呋辛(每次1.5g、每日2次),利巴韦林颗粒(每次1包、每日3次),布洛芬混悬液(每次10mL、每日3次,体温>38.5℃时用),酮替芬片(每次1片、每日3次)治疗,患者出现双上肢少许红斑,伴恶心、呕吐,但无畏寒发热、咳嗽咳痰、胸闷胸痛等症状。立即停用全部在用药物后,于3d前至外院住院治疗,住院当天患者出现高热(体温最高39.5℃),皮疹较前稍增多,主要分布于双上肢,伴抽搐、意识模糊。患者入院前2d外院给予注射用头孢曲松抗感染(每次2g、每日1次),氯雷他定片抗过敏(每次1片、每日1次),注射用泮托拉唑预防应激性溃疡(每次40mg、每日2次)对症支持治疗;入院前1d患者皮疹较前明显增多,由双上肢逐渐蔓延至胸背部,全身可见大量水泡。入院当天19h前患者再次出现发热(最高体温

*基金项目:海南省自然科学基金[819QN368]。

第一作者:符馨尹,女,硕士,主管药师,研究方向为重症临床药学,(电子信箱)fyx08531@126.com。

41.0℃),并出现剧烈疼痛、言语困难、睁眼困难等症状,皮疹未见好转,停用当前治疗药物后转上级医院行进一步治疗,我院门诊“大疱性表皮松解型药疹”收入重症监护室(ICU)。患者既往无特殊疾病史,否认药物、食物过敏史。

入院体格检查示,体温39℃,血压109/54 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),脉搏117次/分,呼吸频率22次/分,血氧饱和度100%,全身存在散在水泡,主要见于额部至颜面部、颈部至胸腹部、背部至臀部及双上肢、双大腿,部分水泡已破损,以前胸、颈部及背部水泡为主,伴少量黄色渗液,泡沫敷料覆盖。双眼有分泌物遮盖,左眼无法观察,右眼结膜充血。口唇及口腔、舌部黏膜破溃糜烂,双侧扁桃体肿大,咽部充血,有分泌物。入院当日的血常规示,白细胞计数(WBC) $5.09 \times 10^9/L$,中性粒细胞占比(NEUT%)85.8%,嗜酸性粒细胞正常。肝功能指标示,丙氨酸氨基转移酶(ALT)39 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)66 U/L;心肌酶谱示,肌酸激酶(CK)1605 U/L,肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)154.57 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)831 U/L,肌红蛋白(MYO)139.5 $\mu\text{g}/L$ 。降钙素原(PCT) $> 100 \text{ ng}/\text{mL}$;胸部CT示双肺散在炎症,以双肺下叶显著;轻度脂肪肝。

入院诊断:1)大疱性表皮松解型药疹;2)肺部感染;3)轻度脂肪肝。

2 治疗经过

入院当日,患者皮肤破损面积已占全身体表面积的80%以上,仍有高热,同时伴肺部感染,肝、心功能指标升高,PCT高,符合脓毒症诊断标准。结合患者既往用药史,因不排除头孢菌素类药物引起过敏的可能,根据脓毒症相关诊疗指南、TEN相关治疗指南、抗菌药物指导原则推荐,选用美罗培南(每次1 g、每8 h 1次)抗感染、人免疫球蛋白(10 g)及甲泼尼龙(240 mg)抗免疫治疗,夫西地酸乳膏局部涂抹。根据Stevens-Johnson综合征相关诊疗指南及《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)》,急性期TEN患者可存在胃黏膜溃烂情况,结合脓毒症诊断,加用泮托拉唑(每次40 mg、每日2次)预防应激性溃疡^[4-5]。同时,因患者眼部皮肤粘连,伴角结膜炎,眼科会诊后加用左氧氟沙星滴眼液、妥布霉素眼膏及重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶局部治疗。医师与临床药师共同整理患者的外院用药史并查询文献,临床药师考虑可疑致病药物包括清开灵、头孢菌素类药物及布洛芬,建议后续治疗中避免使用,医师采纳。

入院第3天,患者仍有发热(体温最高38.6℃),皮肤水泡破裂导致破溃较前增多,WBC $11.23 \times 10^9/L$,NEUT%87.6%,PCT $> 100 \text{ ng}/\text{mL}$,痰涂片可见革兰阴

性杆菌及链球菌。考虑患者全身大面积破损溃烂渗液,不排除革兰阳性菌感染可能,根据抗菌药物指导原则推荐,加用利奈唑胺注射液(每次0.6 g,每12 h 1次)抗感染治疗。经上述治疗后患者体温峰值(最高37℃)较前下降,WBC $7.51 \times 10^9/L$,NEUT%81.8%,PCT 33.56 ng/mL ,皮肤渗出液培养阴性。左眼可微睁,可见角膜破损。眼科会诊后将局部用药方案更换为普拉洛芬滴眼液及妥布霉素地塞米松眼用制剂治疗。入院第7天患者结膜较前损害加重,双手及双足新发少许皮疹,全身皮肤破溃且渗出仍较多,不排除再次过敏情况,请临床药师再次筛查目前使用药物。临床药师查询文献分析该皮疹可能与使用普拉洛芬滴眼液有关,建议停用,医师采纳,并将眼部局部用药方案更换回初始方案。

入院第9天,患者无新发皮疹,且水泡较前有吸收,血常规示,WBC $7.43 \times 10^9/L$,NEUT%66.4%,PCT 3.97 ng/mL ,考虑患者感染较前改善,停用美罗培南。

入院第20天,患者部分痂皮脱落,并有新生皮肤,伤口渗液较前有明显吸收,感染指标均正常,停用利奈唑胺。

入院第27天,患者全身大部分水泡已破损并结痂,破损处皮肤局部干燥。双眼、口唇及口腔黏膜破溃较前明显改善。经皮肤科会诊后转入皮肤科继续治疗。

3 讨论

3.1 致敏药物筛查

经询问病史及观察临床表现,并结合相关指南,该患者符合TEN的诊断标准^[6]。为防止药物误用导致皮疹进一步扩大,临床药师首先应帮助医师排查患者引起TEN的可疑药物。结合患者外院用药情况及相关文献,将可疑药物锁定在清开灵、头孢呋辛、头孢曲松、利巴韦林、酮替芬、布洛芬中。

国内报道中,关于清开灵引起TEN的研究较多,但多为其注射剂型,引起皮疹的原因考虑与清开灵中的栀子、金银花、板蓝根成分可直接刺激肥大细胞脱颗粒而发生类过敏反应有关,且该反应与引起肥大细胞脱颗粒的机制及补体系统激活无关^[7]。徐小燕等^[8]曾报道1例服用清开灵分散片后出现重症药疹的病例,但该患者本身为易过敏体质,无法确定其皮疹是否与药品不良反应有关。头孢呋辛、头孢曲松及利巴韦林也有引起TEN的相关报道,头孢呋辛及利巴韦林引起的过敏为次日再次用药时发生,而头孢曲松报道的案例均有与清开灵注射剂联用的情况,不排除有交叉过敏和抗菌药物的迟发性过敏反应^[9-13]。上述描述均与本研究患者的用药情况相近,且本例患者用药与皮疹的出现有时间关系。不能完全排除上述三药引起TEN的可能,故建议医师避免使用。

根据2021年Stevens-Johnson综合征诊疗专家共识及查询国外文献发现,非甾体抗炎药也是引起TEN的主要药物之一^[14-20]。布洛芬虽为非处方药,但近年来关于该药的罕见皮肤毒性引起了临床关注。且其引起TEN的剂量不定,多为给药24 h后发生,患者初次接触布洛芬时可无过敏表现,当再用时爆发重症药疹。追问病史时,患者曾因“感冒”服用布洛芬治疗,未发生不良反应,但考虑患者TEN的出现与布洛芬具有时间相关性,临床药师仍建议应避免使用非甾体类药物为患者镇痛及降温治疗。

经初次排查,根据国家不良反应监测中心《药品不良反应/事件报告表》中药品不良反应(ADR)/事件原则分析项,外院用药情况与患者本次TEN的关联分析见图1(其中ADE为药品不良事件)。

表1 患者既往用药与本次TEN的关联性分析

Tab. 1 Correlation analysis between the patient's previous medication and the current TEN

| 分析项目 | 清开灵 | 头孢唑肟 钠 | 利巴韦 林 | 布洛芬 | 酮替芬 | 头孢曲 松 | 氟雷他 定 | 泮托 拉唑 |
|--|-----------|-----------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| 用药与 ADR/ADE 的出现有无合理的时间关系? | + | + | + | + | + | - | - | - |
| ADR 是否符合该药已知的 ADR 类型? | + | + | - | + | - | + | - | - |
| 停药或减量后, ADR/ADE 是否消失或减轻? | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| 再次使用可疑药品后是否再次出现同样 ADR/ADE? | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? | - |
| ADR/ADE 是否可用合用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释? | ± | ± | ? | ± | ? | ± | ? | ? |
| 结果评定 | 很可能 有关 | 很可能 有关 | 可能 有关 | 很可能 有关 | 可能 有关 | 可能 有关 | 可能 无关 | 可能 无关 |

注: + 为是, - 为否, ± 为难以判定, ? 为情况不明。

Note: + refers to yes, - refers to no, ± indicates that it is hard to judge, and ? indicates that it is unclear.

但在治疗过程中患者再次出现皮疹,不排除再次接触了致敏药物。临床药师重审医嘱后并未发现能引起重型药疹的可疑全身应用类药物,但局部治疗药物中有普拉洛芬滴眼液。普拉洛芬也属非甾体抗炎药,且与布洛芬同属芳基丙酸类^[21]。ADR仍以局部刺激症状多见,包括眼部胀痛、眼红眼干、灼伤感等(发生率可达3.95%),同时也可引起面部瘙痒等相关过敏反应^[22-23]。但非甾体抗炎药之间有交叉过敏现象,尤其是芳基丙酸类之间更易出现^[24-25]。当机体再次接触相同基因或侧链的非甾体抗炎药后,致敏基团与抗原结合释放出淋巴因子,其中的皮肤反应因子使皮肤出现渗出、水肿、细胞浸润等炎性反应,引发过敏反应,严重时出现大面积剥脱性皮炎^[26]。也有滴眼剂引起TEN的病例报道,因此不排除皮疹的加重与普拉洛芬滴眼液

的使用有关^[27]。H₂受体拮抗剂引起药疹的病例报道发表较少,仅西替利嗪有使用出现药疹的文献报道,且病例中患者更换西替利嗪为酮替芬治疗后症状改善,因此考虑酮替芬引起药疹的可能性较小^[28]。结合既往用药史,临床药师考虑患者本次出现的TEN与非甾体抗炎药的相关性更大。

3.2 抗感染方案选择

TEN患者出现大面积的表皮松解,可导致体温调节功能的紊乱、体液丢失及血容量变化等,皮肤感染导致的败血症是患者最常见的死因^[20]。因此应严格把握抗菌药物使用指征,如皮肤感染严重时应适当选用致敏可能较小的高效广谱抗菌药物预防及控制感染^[29]。根据指南,存在系统性感染的患者应启用全身抗生素治疗,治疗前留取皮肤渗液进行病原学培养^[4]。因不能排除头孢菌素类药物为致敏原的可能,临床药师建议医师应避免此类药品选择,同时根据脓毒症相关诊疗指南和抗菌药物治疗指导原则,推荐选用广谱抗菌的碳青霉烯类抗生素治疗^[30-31]。碳青霉烯类与青霉素类药物交叉过敏的发生概率不足1%^[32]。因此,入院时初始选择碳青霉烯类抗感染治疗可能更安全、更适宜。但患者治疗过程中仍有发热,皮肤破溃严重,感染指标较前改善不明显,不排除皮肤感染加重可能。根据抗菌药物指导原则中关于皮肤及软组织感染的治疗推荐,临床药师建议可选择组织浓度更高,且对耐药革兰阳性菌效果更佳的利奈唑胺抗感染治疗^[31]。在皮肤软组织感染中,利奈唑胺被美国感染病学会推荐为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗的一线抗菌药物^[33]。且该药结构特殊,与其他抗菌药物少有交叉过敏反应^[34]。该方案的选择兼顾了安全性和有效性,医师采纳该意见后患者的感染症状也得到控制。后续临床药师仍全程监护患者抗菌药物治疗的过程,及时停用相关可疑致敏药物以减少耐药菌的产生。

3.3 临床药师的价值

TEN与Stevens-Johnson综合征均为危及生命的皮肤免疫性疾病,其发生多与药物相关。因此要求临床药师在遇到该类疾病时应及时排查致敏药物,避免医师在后续治疗中选用可疑药物。另外,TEN的抗感染方案选择也是难点,临床药师应综合患者感染情况及可疑药物既往使用史,结合药学知识为患者选择适宜的抗感染治疗方案。本病例诊疗过程中,临床药师帮助医师整理患者的详细用药史,通过医嘱筛查和文献查询,找出引起TEN的可疑药物,及时停用该类药物以防止病情的进展,同时为患者重症感染提供抗感染治疗方案,发挥了自身专业价值,为该患者的治疗成功起到了不可或缺的作用。

参考文献

- [1] 杨永生,徐金华. 大疱表皮松解型药疹的研究进展[J]. 世界临床药物,2013,34(6):325-327.
- [2] 曹斌,曹国文. 药师对大疱性表皮坏死松解型药疹患者诊治的临床思维分析[J]. 中国现代应用药学,2020,37(2):218-220.
- [3] RODRÍGUEZ - MARTÍN S, MARTÍN - MERINO E, LERMA V, et al. Incidence of Stevens - Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis Among New Users of Different Individual Drugs in a European Population: A Case - Population Study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(2): 237 - 246.
- [4] 余秋云,董盈盈,邓云华. 《2016英国成人 Stevens - Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症管理指南》解读[J]. 中国医学文摘:皮肤科学,2017,34(3):273-278.
- [5] 质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)[J]. 中国实用乡村医生杂志,2021,28(1):1-9.
- [6] MCPHERSON T, EXTON LS, BISWAS S, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of Stevens - Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis in children and young people 2018 [J]. Br J Dermatol, 2019, 181(1):37-54.
- [7] 张真真,梁艳,崔瑛,等. 清开灵注射液的临床应用及安全性研究进展[J]. 吉林中医药,2017,37(3):320-324.
- [8] 徐小燕,张静,潘毅. 清开灵分散片致重症多形红斑样药疹1例[J]. 药物流行病学杂志,2013,22(8):460-461.
- [9] 黎秀芬. 头孢唑肟钠致大疱性表皮坏死松解型药疹1例报告[J]. 内科,2015,10(6):926.
- [10] 胡小英,邓永强,朱芳. 利巴韦林致大疱性表皮松解坏死型药疹合并肝炎、急性心肌炎1例[J]. 西北国防医学杂志,2015,36(8):538.
- [11] 谢吉科,胡永芳,闫雪莲. 头孢曲松与赖氨匹林和清开灵联用致中毒性表皮坏死松解症[J]. 药物不良反应杂志,2019,21(2):150-151.
- [12] 张文凤. 1例静滴头孢曲松、清开灵致严重药疹报道[J]. 中外医学研究,2013(25):156.
- [13] COHEN AD, CAGNANO E, HALEVY S. Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis [J]. International Journal of Dermatology, 2001, 40(7):458-461.
- [14] BHANJA DB, SIL A, PANIGRAHI A, et al. Ibuprofen - induced Generalised Bullous Fixed Drug Eruption [J]. Postgrad Med J, 2020, 96(1141):706-707.
- [15] ANGADI SS, KARN A. Ibuprofen Induced Stevens - Johnson Syndrome - Toxic Epidermal Necrolysis in Nepal [J]. Asia Pac Allergy, 2016, 6(1):70-73.
- [16] BALINT B, STEPIC N, TODOROVIC M, et al. Ibuprofen - induced Extensive Toxic Epidermal Necrolysis - A Multidisciplinary Therapeutic Approach in a Single Case [J]. Blood Transfus, 2014, 12(3):438-439.
- [17] 朱学义,肖卉,尉佳林. 氨酚咖匹林片致严重大疱性表皮坏死松解型药疹1例[J]. 中国药业,2009,18(21):58.
- [18] MIDDENDORF MM, BUSAILEH AZ, BABAKHANI A, et al. Stevens - Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis: Treatment With Low - Dose Corticosteroids, Vitamin C and Thiamine [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(11):e230538.
- [19] BELVER MT, MICHAVILA A, BOBOLEA I, et al. Severe Delayed Skin Reactions Related to Drugs in the Paediatric Age Group: A Review of the Subject by Way of Three Cases (Stevens - Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and DRESS) [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2016, 44(1):83-95.
- [20] 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens - Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(5):376-381.
- [21] 梁彩凤,徐正邦. 1 g/L 普拉洛芬滴眼液控制干眼症患者眼表炎症的疗效和安全性分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(15):34.
- [22] 洪满珠,丁露,黄莹等. 眼科1229例药品不良反应回顾性分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(4):377-380.
- [23] 陈震,王卫星,施立红. 普拉洛芬治疗角结膜干燥症的疗效及安全性观察[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(3):520-523.
- [24] SÁNCHEZ - BORGES M, CAPRILES - HULETT A, CABALLERO - FONSECA F. Risk of skin reactions when using ibuprofen - based medicines [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2005, 4(5):837-848.
- [25] 美国加强非甾体类抗炎药物心血管安全性警告[J]. 中国药物评价, 2015(5):317.
- [26] 陈宇星,陈立,谢显琴,等. 127例药疹报告的调查分析[J]. 中国药业, 2010, 19(17):47-48.
- [27] 王秀慧,李少武. 托吡卡胺滴眼液致大疱性表皮松解型药疹1例[J]. 医药导报, 2019, 38(1):114-115.
- [28] 黄慧. 西替利嗪致药疹2例[J]. 皮肤病与性病, 2004(1):45-46.
- [29] 陈鹏英,刘乖丽,杨松,等. 大疱性表皮松解坏死型药疹211例临床分析[J]. 皮肤病与性病, 2018, 40(3):314-317.
- [30] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症 / 脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6):557-581.
- [31] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则:2015年版[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:104-105.
- [32] 何艳,章登政,付伟,等. 湖北省内医疗机构β-内酰胺类抗菌药物皮肤试验现状调查分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(18):1937-1941.
- [33] STEVENS DL, BISNO AL, CHAMBERS HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clinical Infectious Diseases, 2014, 59(2):e10-e52.
- [34] 白延宁,王莉,孙宝,等. 利奈唑胺不良反应的文献统计分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(20):2166-2170.

(收稿日期:2023-03-17;修回日期:2023-05-11)