

中图分类号: R969.3; R971 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0117-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.025



1例氟康唑和沙利度胺致皮炎合并肺部感染的药学监护

刘培, 穆海风[△], 赵欣

(河北省保定市第一医院, 河北保定 071000)

摘要:目的 探讨临床药师在皮炎合并肺部感染治疗中的药学监护作用。方法 临床药师参与1例皮炎合并肺部感染的药物治疗, 分析患者出现药品不良反应的原因, 并提供药学监护。结果 患者出现四肢及口唇发麻后, 临床药师建议停用可疑药品沙利度胺, 医师采纳; 患者四肢及口唇发麻未见明显改善, 临床药师再次建议停用可疑药品氟康唑, 患者四肢及口唇发麻症状改善。结论 临床药师参与治疗方案的制订, 提供药学服务, 有助于提高患者的治疗效果, 促进合理用药。同时, 在药学查房过程中, 密切监测使用沙利度胺的患者, 一旦出现药源性周围神经炎, 应立即减量或停用可疑药物。

关键词:皮炎; 肺部感染; 药学监护; 氟康唑; 沙利度胺

Pharmaceutical Care of a Patient with Dermatomyositis and Pulmonary Infection Caused by Fluconazole and Thalidomide

LIU Pei, MU Haifeng, ZHAO Xin

(The First Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China 071000)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in pharmaceutical care in the treatment of patients with dermatomyositis and pulmonary infection. **Methods** A clinical pharmacist participated in the drug treatment of one case of dermatomyositis and pulmonary infection, analyzed the causes of adverse drug reactions in the patient, and provided pharmaceutical care. **Results** The clinical pharmacist suggested that the suspicious drug thalidomide should be stopped after the onset of numbness in limbs and lip numbness, which was adopted by the physician. However, the patients's numbness in limbs and lip did not improve significantly, and the clinical pharmacist once again suggested that the suspicious drug fluconazole should be stopped, and the patient's numbness in limbs and lip improved. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in the formulation of treatment plan and the provision of pharmaceutical care can help to improve the therapeutic effect and promote rational drug use. Meanwhile, it is suggested that patients who used thalidomide should be closely monitored during pharmaceutical ward rounds, and the suspected drugs should be reduced or stopped immediately after the occurrence of drug-induced peripheral neuritis.

Key words: dermatomyositis; pulmonary infection; pharmaceutical care; fluconazole; thalidomide

皮炎(DM)是一种特发性炎症肌病,是一组以四肢近端肌肉受累为突出表现的异质性疾病。我国DM的发病率尚不明确,主要治疗方法包括防止日光照射、糖皮质激素、钙调节剂^[1]。本研究中探讨了临床药师对1例氟康唑和沙利度胺致DM合并肺部感染患者进行的药学监护,为合理用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,女,农民,34岁,身高158 cm,体质量46 kg,体质量指数(BMI)18.43 kg/m²。患者因“多发皮疹19 d,发热7 d”于2021年6月7日入院。5月19日,患者出现手指甲周和关节伸侧紫红色皮疹,逐渐融合呈斑片,伴有Cottron征,颈前及上胸部“V”字红色皮疹,双手外侧掌面皮肤出现角化、裂纹,皮肤粗糙、脱屑,如同技工手,伴有瘙痒、轻度肌痛、乏力,口干、反复口腔溃疡、干咳,不伴有发热、脱皮、光过敏、关节肿痛等不适,到当

地医院就诊,给予对症治疗未见好转。5月31日,患者出现发热,最高体温37.8℃,伴有咽痛、干咳,不伴有头痛、胸闷、腹痛等不适。6月3日,于我院门诊就诊,考虑DM,给予甲泼尼龙片4 mg,每8 h 1次(q8 h),口服(po);白芍总苷胶囊0.6 g,每日3次(tid),po;沙利度胺片100 mg,每晚1次(qn),po;碳酸钙片600 mg,qn,po。肺部影像学示,右下肺基底段大片实变影及间质样变,左下肺可见少许斑片影。给予头孢美唑钠1 g,每日2次(bid),静脉滴注(ivgtt),抗感染治疗4 d。入院时,患者精神状态良好,体力正常,食欲正常,睡眠正常。既往体健;否认疾病史;家族史,父体健,母亲于10年前诊断为关节炎;否认药物、食物过敏史。

入院体格检查示,体温(T)36.8℃,脉搏(P)98次/分,呼吸频率(R)21次/分,血压(BP)121/85 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。叩诊清音,未闻及干湿罗音及胸膜摩擦音。心律齐,未闻及杂音。全身皮肤黏膜无黄染,关节伸侧

第一作者:刘培,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学与临床药学,(电子信箱)781652970@qq.com。

[△]通信作者:穆海风,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学、中药成分分析与质量控制,(电子信箱)haifengcpu@163.com。

可见扁平紫红色丘疹,对称分布,胸前“V”区、膝关节处同时存在。其他未见异常。入院诊断为DM,DM相关肺间质改变,肺部感染。

1.2 治疗经过

入院后完善相关检查。免疫检查示,免疫球蛋白G(IgG)120.0 mg/dL,Ig轻链KAP 265.0 mg/dL,Ig轻链KAM 158.0 mg/dL,免疫球蛋白A₁ 6.0%;类风湿关节因子<9.19 IU/mL;肿瘤标记物筛查示,癌胚抗原(CEA)7.25 μg/L,糖类抗原125(CA125)115.00 U/mL,糖类抗原199(CA199)75.25 U/mL。生化检查示,肌酸激酶284.9 U/L,乳酸脱氢酶323.1 U/L。血常规检查示,白细胞计数 $12.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $0.905 \times 10^9/L$,白细胞介素6 27.77 pg/mL,C反应蛋白0.897 mg/dL。医师考虑为DM急性期。6月7日,给予患者人免疫球蛋白(PH4)10 g,每日1次(qd),ivgtt,提高免疫力;白芍总苷胶囊0.6 g,tid,po,调节免疫;沙利度胺片100 mg,qn,po,改善皮肤瘙痒;调整头孢哌酮钠舒巴坦钠为3 g,q8 h,ivgtt,抗感染;甲泼尼龙片16 mg,q8 h,po,抗炎;碳酸钙D₃片600 mg,qd,po,预防骨质疏松;奥美拉唑镁肠溶片20 mg,bid,po,预防应激性溃疡。6月12日,外送皮肤抗体MDA5检测,结果回报肌炎抗体MDA5++。DM诊断明确。6月14日,患者口中、上颚及悬雍垂可见白色斑点,痰培养为白色念珠菌,考虑应用激素后免疫力下降导致口腔真菌感染,故给予制霉菌素片50万U,每日4次(qid),漱口;氟康唑氯化钠注射液0.4 g,qd,ivgtt,抗真菌。

6月19日,患者自诉有口唇发麻症状。药师查阅文献,考虑为沙利度胺引起的药品不良反应(ADR)。6月20日,药师建议医师停用沙利度胺片,医院采纳药师意见,但停药后患者口唇发麻未见明显改善。6月26日,患者自述静脉滴注氟康唑氯化钠注射液时出现四肢及口唇持续发麻。药师建议医师停用氟康唑氯化钠注射液。医师采纳药师意见。6月27日,患者诉四肢及口唇发麻逐渐减轻。7月16日,患者未再诉四肢及口唇发麻,并于当日出院。出院后1个月随访,未使用沙利度胺和氟康唑氯化钠注射液,也未再出现四肢及口唇发麻症状。

2 讨论

2.1 关联性评价

患者既往健康,未出现过四肢及口唇发麻症状,可排除疾病原因。入院后,给予相关药物治疗均未出现发麻症状,结合合并用药情况,药师分析致其四肢及口唇发麻的药物可能有沙利度胺及氟康唑氯化钠注射液。患者自诉输注氟康唑过程中出现四肢及口唇发麻,提示沙利度胺和氟康唑与出现发麻ADR存在时间关联性。药师查阅氟康唑药品说明书,有使患者感觉异常的ADR。文献[2]报道,国内1例43岁男性患者因新型隐

球菌脑膜炎,口服氟康唑0.4 g,qd,15 d后出现双手指、脚趾发麻,逐渐发展至整个手掌发麻。6月20日,患者停用沙利度胺片(已使用17 d),口唇发麻未见明显改善。6月26日,停用氟康唑氯化钠注射液(已使用12 d)。6月28日,四肢及口唇发麻逐渐减轻,后未诉口唇及四肢发麻,未再使用沙利度胺片和氟康唑氯化钠注射液。根据国家ADR关联性评价标准^[3],该患者发生四肢及口唇发麻与沙利度胺,使用判定为可能;与氟康唑氯化钠注射液,使用判定为可能。同时,根据法国Naranjo的APS评分法归因系统^[4],沙利度胺片和氟康唑氯化钠注射液评分均为3分,评定为可能。

2.2 神经毒性特点与临床表现

沙利度胺常见的ADR为多发性神经损害,常见周围神经损害、感觉异常、感觉迟钝等^[5]。文献[6]报道,1705例应用沙利度胺的患者中,发生发麻ADR 145例次(8.50%),其中ADR发生时间在1周内、1~2周、2~3周、3~4周、大于4周的分别占67.87%、9.98%、6.54%、2.35%、13.25%。沙利度胺神经毒性的主要特点为袜套样感觉,手脚麻木,这种反应是可逆的。沙利度胺致外周神经炎很少能完全恢复,部分患者停药后症状缓解或改善,部分患者感觉神经的症状仍可加重^[7]。

氟康唑主要ADR为胃肠道反应及神经系统反应,如周围神经炎、精神症状、帕金森综合征等^[8-10]。刘晓东等^[11]的研究指出,氟康唑ADR发生时间最短15 min,最长17 d。引起外周神经炎的药物多为抗结核药物(异烟肼),化学治疗药物(如奥沙利铂、紫杉醇、硼替佐米),免疫调节剂(如沙利度胺)^[12]。

2.3 发生机制

沙利度胺为合成性谷氨酸衍生物,在治疗多发性难治性骨髓瘤、白血病、硬皮病、DM等方面有良好效果^[13-16]。沙利度胺致四肢及口唇发麻的神经系统毒性机制考虑主要为感觉神经元受损,病理机制为轴突变性^[17]。

氟康唑是一种三唑类抗真菌药物,致机体发麻的作用机制尚不明确。考虑周围神经炎通常在长期使用(数月)后发生,但也可能在短期使用后发生,发病可能会延迟。氟康唑致周围神经炎的相关报道仅1篇^[9],未见机制的报道。柳青等^[18]报道了1例87岁慢性阻塞性肺疾病急性发作和白色念珠菌感染静脉滴注氟康唑致精神异常,患者症状表现为兴奋、烦躁、乱语等,老年人神经元发生退行性病变导致中枢神经系统对药物的敏感性升高,且体内药物代谢和排泄速率减慢,可能是导致氟康唑ADR的原因。

2.4 危险因素

文献[19-20]报道,个体敏感性、女性及老年人是沙利度胺引起周围神经病变的易感因素。较低剂量沙利度胺和联合用药,可减少ADR^[13]。BASTUJI - GARIN

等^[21]报道了135例因不同皮肤病接受沙利度胺治疗的患者,结果显示,无论治疗时间长短,发生神经病变的风险与沙利度胺的每日剂量相关。以沙利度胺剂量 $\leq 50\text{ mg/d}$ 为参考值,剂量为 $50\sim 75\text{ mg/d}$ 发生神经病变的相对危险度(RR)为8.2,剂量超过 75 mg/d 的RR为20.2($P < 0.01$),接受 25 mg/d 或更少剂量的患者未发现神经病变。廉佳等^[22]指出,沙利度胺ADR外周神经炎的发生与总剂量有关,与每日剂量和疗程无关,一般用药达 $40\sim 50\text{ g/d}$ 时会出现症状,仅部分病例可完全恢复。老年、基因、女性及免疫抑制、艾滋病、潜在恶性肿瘤、潜在慢性疾病、糖尿病及甲状腺疾病患者在使用沙利度胺时更易发生周围神经炎^[3,23]。本研究中患者为年轻女性,使用激素超过 $0.5\text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$,属免疫抑制患者,沙利度胺每日剂量为 100 mg ,且联用氟康唑,故神经毒性发生风险较大。另外,引起神经系统ADR的三唑类约占抗菌药物的8.7%^[24]。氟康唑发生ADR的危险因素包括肾功能减退后药物蓄积、肝功能减退及药物相互作用^[25],在使用氟康唑时应注意肝肾功能不全与细胞色素P450酶代谢药物联用对ADR的影响。本研究中患者联用具有神经毒性的氟康唑和沙利度胺,可导致ADR风险叠加。

2.5 小结

随着沙利度胺再度上市及氟康唑的广泛使用,所引起的周围神经病变患者可能会增多,其神经毒性出现后会影响到临床治疗决策。药师建议,在查房过程中,应密切监测使用沙利度胺的患者,当出现药源性周围神经炎时,应立即减量或停用可疑药物。如停药后相关症状未明显缓解或已出现严重的神经毒性症状,可给予神经营养类药物进行对症治疗。用药期间应密切监测,慎用其他可能导致周围神经病变的药物。治疗前3个月,每月应监测神经病变的体征、症状,之后开展定期监测。鉴于氟康唑引起周围神经炎的机制尚未明确及沙利度胺的ADR较大,建议临床药师在药学查房中密切评估及关注患者发生神经毒性的相关危险因素及ADR,促进合理用药。

参考文献

[1] 中华中医药学会. 多发性肌炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11): 152 - 153.
[2] 饶萍, 周东. 氟康唑致周围神经炎1例报告[J]. 华西医学, 1994, 9(2): 152.
[3] 陈静静, 钱佩佩, 曹凯, 等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事, 2020, 34(8): 988 - 992.
[4] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8): 650 - 652.

[5] 陈永, 管剑龙. 沙利度胺在临床风湿性疾病中的应用[J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(5): 620 - 624.
[6] 甘戈, 李明, 于文静, 等. 1221例沙利度胺不良反应/事件分析[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(2): 142 - 144.
[7] 夏圣梅, 孙洪波, 杨凤民, 等. 沙利度胺周围神经病变1例报告及文献复习[J]. 脑与神经疾病杂志, 2007, 15(6): 454 - 455.
[8] 叶瑞贤, 张锡宝. 沙利度胺在皮肤科的应用[J]. 皮肤科学通报, 2021, 38(4): 357 - 363.
[9] 郑晓娟. 氟康唑不良反应及预防[J]. 抗感染药学, 2007, 4(1): 35 - 39.
[10] 谢志进, 王彦川, 王涛, 等. 氟康唑致精神障碍[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(5): 361.
[11] 刘晓东, 于丹, 管凌燕. 三唑类抗真菌药不良反应的文献分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(13): 1591 - 1594.
[12] 孙东生, 董晖, 王铁铮, 等. 药物性外周神经炎的超声诊断价值探讨[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(6): 914 - 916.
[13] 刘曦, 刘爱京, 邵福灵. 沙利度胺治疗风湿性疾病机制的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(6): 366 - 368.
[14] SHARMA D, KWATRA SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(2): 363 - 369.
[15] WINES NY, COOPER AJ, WINES MP. Thalidomide in dermatology[J]. Australas J Dermatol, 2002, 43(4): 229 - 238.
[16] HUSSAIN K, PATEL P, ROBERTS N. The role of thalidomide in dermatology[J]. Clin Exp Dermatol, 2022, 47(4): 667 - 674.
[17] 叶瑞贤, 张锡宝. 沙利度胺在皮肤科的应用[J]. 皮肤科学通报, 2021, 38(4): 357 - 363.
[18] 柳青, 罗刚, 雷招宝. 静脉滴注氟康唑致精神异常[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(5): 323 - 324.
[19] OCHONISKY S, VERROUST J, BASTUJI - GARIN S, et al. Thalidomide neuropathy incidence and clinico - electrophysiologic findings in 42 patients[J]. Arch Dermatol, 1994, 130(1): 66 - 69.
[20] VOGELSANG GB, FARMER ER, HESS AD, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft - versus - host disease[J]. N Engl J Med, 1992, 326(16): 1055 - 1058.
[21] BASTUJI - GARIN S, OCHONISKY S, BOUCHE P, et al. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients[J]. J Invest Dermatol, 2002, 119(5): 1020 - 1026.
[22] 廉佳, 张峻岭, 卢桂玲. 羟氯喹、氨苯砜、沙利度胺在皮肤科的应用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2007, 21(10): 632 - 633.
[23] ISLAM B, LUSTBERG M, STAFF NP, et al. Vinca alkaloids, thalidomide and eribulin - induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment [J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24(Suppl 2): S63 - S73.
[24] 刘晓东, 于丹, 管凌燕. 三唑类抗真菌药不良反应的文献分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(13): 1591 - 1594.
[25] 庄启州. 氟康唑不良反应文献分析[J]. 医药导报, 2011, 30(11): 1530 - 1532.

(收稿日期: 2023 - 05 - 23; 修回日期: 2023 - 11 - 03)