

阿莫西林致重型药疹的药物治疗分析

付 强

(昆明市第一人民医院 药学部, 云南 昆明 650011)

摘要:通过临床药师对 1 例阿莫西林导致的重型药疹患者的住院治疗过程进行跟踪,参与药物治疗方案制定,并对患者进行全程药学监护。结果表明,患者及时停用阿莫西林,经抗感染、激素冲击、支持疗法等综合手段治疗后全身状况总体好转。阿莫西林临床应用广泛,其引起的重型药疹是一种对多器官功能造成损害的全身性严重药物不良反应,可危及生命,应引起临床高度重视。临床药师在药物不良反应的治疗中应发挥自身特长,与医师协作,对患者药物治疗方案提出合理化建议。

关键词:阿莫西林;重型药疹;糖皮质激素;临床药师

中图分类号:R758.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1674-5639(2015)06-0103-03

DOI:10.14091/j.cnki.kmxyxb.2015.06.026

Analysis of Drug Therapy of Severe Drug Eruption Caused by Amoxicillin

FU Qiang

(Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Kunming City, Yunnan Kunming 650011, China)

Abstract: Clinical pharmacists took part in making therapeutic schemes and providing pharmaceutical cares for the patient with a serious drug eruptions of amoxicillin. The results showed that symptoms of the patient were relieved after immediately stopping amoxicillin, anti-infection treatment, hormone impact treatment, supporting treatment and so on. Amoxicillin is widely used in the clinic, but we have to pay attention to the serious drug eruptions of it, which is serious adverse drug reaction causing damage to multi-organ systemic, even leading to death. So clinical pharmacists have to collaborate with physicians in the treatment of adverse drug reaction and make reasonable suggestions.

Key words: amoxicillin; serious drug eruptions; glucocorticoid; clinical pharmacist

重型药疹是药物导致的严重不良反应,表现为全身皮肤粘膜的严重损害,还会导致多脏器受损及全身中毒症状,患者易出现严重的并发症,预后差,死亡率高。本文针对某院收治的 1 例重型药疹患者,探讨该患者皮肤、消化道粘膜及肾功能损害与阿莫西林之间的相关性。在治疗过程中,临床药师发挥自身优势,协助医生制定该患者的抗感染、激素治疗方案,提供破溃皮肤处理建议,在此例药源性疾病的治疗过程中起到了重要作用。

1 临床资料

1.1 病史摘要

患者女性,29 岁,系“皮肤、口腔破溃 10 余日,溃反复呕吐 3~4 日”,于 2014 年 11 月 29 日入某院

消化科。病史:患者 10 余天前因眼睛见风流泪,红肿胀痛就诊于当地医院眼科,考虑“沙眼可能”,予以阿莫西林口服及眼药水处理,患者眼部不适有所好转,但出现全身皮肤瘙痒,1 d 后,患者主要在上肢及躯干部出现皮疹,后部分破溃,口腔亦出现溃疡,就诊于当地皮肤科,考虑“病毒性疱疹”,予以阿昔洛韦及阿莫西林口服处理后患者皮肤症状加重,后就诊于某院皮肤科,考虑“过敏性皮炎”可能,予以复方甘草酸苷片口服并炉甘石外涂,治疗 3 d 后无明显好转,期间无明显诱因呕吐 3 次,呕吐物为胃内容物,并带有咖啡色样液体,无血凝块,为求明确呕吐原因入住某院消化科。患者入院时查体:T38.5℃;P100 次/min;R25 次/min;BP115/64 mmHg。全腹压痛(+),无反跳痛。全身皮肤粘膜躯干、双上肢、股

收稿日期:2015-01-06

作者简介:付强(1985—),男,云南昆明人,药师,主要从事临床药学研究。

部可见红斑基础上密集分布绿豆大水疱,疱液清亮,部分破溃.患者入院后完善相关检查,Alb 21 g/L,血钾 1.75 mmol/L,SCr210 μ mol/L 存在严重低蛋白血症、低钾血症、肾功能不全;胸腹部 CT 提示多浆膜腔积液、胆囊壁及肠管明显增厚、双肾盂扩张积水;胃镜提示食管、胃体及十二指肠粘膜上皮充血水肿,伴有不同程度糜烂、浅溃疡并有多个散在出血点,呈急性粘膜病变表现.

1.2 治疗过程

患者入院后经多学科会诊考虑为阿莫西林过敏所致皮肤剥脱及内脏黏膜的糜烂,诊断为大疱型多形红斑(Stevens-Johnson 综合征).予左氧氟沙星联合磷霉素钠抗感染,奥美拉唑抑酸、甲氧氯普胺止吐,复方甘草酸苷调节免疫及补钾、补磷、补液处理.同时予以甲波尼龙 500 mg QD 冲击 4 d,患者体温高峰明显下降,胸闷、气喘、呕吐、腹痛症状明显缓解,皮肤破溃、渗出较前减轻,全身状况总体好转,遂将甲波尼龙减量至 80 mg QD 维持并逐渐减量至 3 mg/(kg·d)后转为口服波尼松 30 mg/d,患者体温维持在 37.0~37.5 $^{\circ}$ C,无明显恶心、呕吐、腹痛、腹胀、胸闷气喘等不适,血红蛋白水平恢复正常,入院第 11 d 复查腹部 CT 提示患者胆囊壁及肠壁水肿消失.患者要求出院,予以办理并嘱按激素减量方案服药,回当地继续治疗.

2 不良反应与治疗方案分析

2.1 重型药疹类型

药疹(Drug Eruption)是药物通过口服、注射、外用等各种给药途径在皮肤粘膜引起的炎症反应,并可伴有全身各系统症状,分为轻型药疹和重型药疹.较常见的轻型药疹有荨麻疹型、发疹型、光敏性反应以及固定型药疹等类型.而重型药疹主要包括重症型多形红斑综合征(Stevens-Johnson, SJS)、中毒性表皮剥脱坏死症(TEN)、高敏综合征(HSS)又称伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物性发疹(DRESS).重型药疹具有起病急、致多器官受累、并发症多、治疗过程中易反复、死亡率高的特点.其中 SJS 的发病机制尚未完全明确,结合临床表现、目前的病理组织学和免疫学研究结果提示 SJS 是一种特异性药物超敏反应.在疾病初始阶段,细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)分泌的细胞因子参与了免疫反应. SJS 患者早期疱液中主要含有 CD8+ 细胞毒性 T 淋

巴细胞,提示主要组织相容性复合体(MHC)I 类限制性药物的存在导致 CD8+ CTL 克隆性增生,从而发生免疫反应导致 SJS^[1]. SJS 常见的致敏药物包括磺胺类、头孢类、喹诺酮、利福平、万古霉素、青霉素等抗感染药物,抗惊厥药如锂剂和卡马西平、非甾体抗炎药、别嘌醇等.受遗传多态性、疾病谱及用药习惯等多种因素的影响,不同国家及地区致敏药物的排名具有差异性.

2.2 治疗原则

该患者有可疑药物用药史,结合临床表现、实验室检查结果和影像学特征,诊断为 SJS.对于 SJS 处理,首先必须停用或更换所有可疑致敏药物,然后多饮水或予以静脉输液,加快患者体内致敏药物的排泄,并根据病情采取措施降低 SJS 造成的器官功能损害,以及对症治疗缓解炎症反应等临床症状.同时预防并发症和继发感染,提高患者生存率,减少或避免后遗症.

2.2.1 支持治疗

对于严重和可能危及生命的重症 SJS 患者,应该予以及时的支持治疗.有研究^[2]表明,发病时间为 7 d 内的住院患者,经及时的支持治疗后,其存活率显著高于 7 d 后的住院患者.而支持治疗的关键是合理的补液和维持电解质平衡.通过输液使尿量保持在 50~80 mL/h 可有效促进致敏药物排泄,改善预后. SJS 可使患者的血钠、钾、磷酸盐降低,导致严重的电解质紊乱,需尽早纠正. SJS 全身性的水疱和糜烂可使血浆胶体渗透压降低,需补血浆等胶体,应每天或隔天给予血浆;对严重的低蛋白血症患者要增加血浆补充量或直接补充白蛋白.治疗期间应注意监测是否发生代谢性酸中毒.在疾病急性期,连续每天静脉给予 125 mL 或更高剂量的碳酸氢钠注射液,既碱化尿液,又预防代谢性酸中毒的发生,加速致敏药物排泄^[3].

2.2.2 糖皮质激素及免疫球蛋白治疗

SJS 急性期患者是否有必要常规使用糖皮质激素(GC)一直存在争议. SJS 是一种急性炎症,可致患者产生全身性中毒症状,需要进行积极抗炎治疗以抑制病理性免疫反应和病理性炎症.但连续使用 GC 可能会增加患者二重感染的发生率、抑制上皮细胞的生长及延缓表皮的修复.现 GC 缺乏临床有效性证据,使用疗程和剂量各组研究报道差异较大,在目前临床中,重症药疹首选的治疗仍是系统性应用 GC,对于病情危重的患者,可作为冲击治疗手段,

在 一 项 重 症 药 疹 治 疗 的 回 顾 性 分 析 中, 采 用 600 ~ 1 000 mg 甲 波 尼 龙 短 期 冲 击 治 疗 获 得 了 较 好 的 效 果, 其 治 疗 作 用 可 能 远 大 于 潜 在 的 副 作 用^[4]. 既 往 研 究^[5] 认 为, 高 剂 量 (400 mg/d) 免 疫 球 蛋 白 (IVIG) 的 早 期 应 用 能 提 高 重 症 药 疹 的 生 存 率, 对 于 伴 有 心、肾 功 能 不 全、IgA 缺 乏 等 潜 在 危 险 因 素 的 患 者, IVIG 具 有 低 毒, 耐 受 性 良 好 的 优 势. 同 GC 联 合 应 用 可 能 会 降 低 GC 的 使 用 量 及 感 染 风 险, 但 由 于 该 疗 法 价 格 昂 贵, 因 此 使 其 应 用 受 到 限 制.

2.2.3 皮肤黏膜护理

加 强 皮 肤 黏 膜 护 理 可 有 效 减 少 继 发 感 染, 应 根 据 皮 肤 创 面 的 细 菌 培 养 结 果 选 用 敏 感 抗 菌 药 物; 出 现 败 血 症 时 尽 早 行 血 培 养 并 根 据 药 敏 结 果 调 整 抗 菌 药 物. 水 疱 的 疱 壁 是 一 种 天 然 生 物 敷 料, 具 有 促 进 表 皮 再 生 的 作 用, 因 此, 治 疗 期 间 创 面 不 需 要 行 清 创 术. 必 要 时 可 使 用 无 粘 着 力 的 伤 口 敷 料, 避 免 局 部 使 用 磺 胺 类 药 物. 为 防 止 院 内 感 染, 特 别 是 耐 甲 氧 西 林 金 黄 色 葡 萄 球 菌 的 感 染, 可 在 皮 肤 破 溃 处 涂 抹 莫 匹 罗 星 2 次/d.

3 药师建议及监护

该 患 者 皮 肤 破 溃 面 积 大, 疾 病 累 积 消 化 道 及 肾 脏, 且 伴 有 发 热 和 严 重 蛋 白 血 症、低 钾 血 症, 提 示 病 情 危 重, 预 后 较 差. 药 师 认 为 在 积 极 进 行 补 充 蛋 白、纠 正 电 解 质 平 衡、维 持 有 效 循 环 容 量, 监 护 呼 吸、循 环、肝 肾 功 能, 警 惕 发 生 循 环/器 官 衰 竭 的 同 时 有 必 要 使 用 GC 减 轻 胆 囊 壁、肠 壁 及 肾 脏 水 肿, 控 制 发 热. 药 师 与 治 疗 组 及 会 诊 专 家 讨 论 后, 对 该 患 者 采 用 甲 波 尼 龙 500 mg QD 冲 击 方 案. 由 于 大 剂 量 激 素 易 导 致 血 糖、血 压 升 高, 血 钾 降 低, 出 现 精 神 及 意 识 症 状, 增 加 消 化 道 出 血 风 险, 因 此, 在 冲 击 治 疗 期 间 临 床 药 师 协 同 治 疗 组 共 同 密 切 监 护 患 者 生 命 体 征, 加 强 电 解 质 监 护, 并 警 惕 诱 发 感 染 及 消 化 道 出 血 等 并 发 症. 患 者 冲 击 治 疗 4 d 后 全 身 症 状 明 显 缓 解, 药 师 建 议 减 量 至 80 mg QD 维 持 治 疗 并 逐 渐 减 量, 使 用 激 素 1 周 后 复 查 痰 液/粪 便 真 菌 涂 片 及 培 养, 警 惕 二 重 感 染, 如 合 并 真 菌 感 染 则 需 抗 真 菌 治 疗. 因 该 患 者 皮 肤 及 消 化 道 粘 膜 大 面 积 破 溃, 并 发 严 重 感 染 风 险 大, 且 患 者 处 于 高 敏 状 态, 需 警 惕 敏 感 药 物 再 次 致 敏 导 致 病 情 的 反 复 或 加 重. 针 对 上 述 情 况, 药 师 认 为 抗 感 染 方 案 不 宜 选 择 青 霉 素 类 及 与 青 霉 素 可 能 发 生 交 叉 过 敏 的 药 物, 并 避 免 使 用 磺 胺 等 其 他 易 诱 发 SJS 的

药 物, 建 议 予 左 氧 氟 沙 星 (0.44 g QD) 联 合 磷 霉 素 钠 (6 g Q12H) 针 对 皮 肤 破 溃 感 染 常 见 的 金 黄 色 葡 萄 球 菌、表 皮 葡 萄 球 菌 等 革 兰 阳 性 球 菌 进 行 抗 感 染 治 疗. 因 为 左 氧 氟 沙 星 亦 有 发 生 TEN 及 SJS 的 报 道, 所 以 药 师 在 患 者 治 疗 期 间 应 重 点 对 该 药 的 不 良 反 应 进 行 监 护. 而 针 对 患 者 皮 肤 破 溃, 药 师 则 建 议 使 用 炉 甘 石 洗 剂 及 莫 匹 罗 星 软 膏 交 替 涂 抹, 且 观 察 到 患 者 用 药 后, 破 溃 处 渗 出 液 逐 渐 减 少 并 结 痂, 未 出 现 化 脓 感 染, 效 果 较 为 理 想.

4 小结

重 型 药 疹 是 一 种 严 重 的 药 物 不 良 反 应, 发 病 率 较 低, 可 累 及 多 个 器 官. SJS 是 重 型 药 疹 的 一 大 类 别, 目 前 尚 无 特 效 治 疗 方 案, 需 立 即 停 用 一 切 可 疑 药 物. 通 常 采 用 的 是 单 纯 支 持 治 疗 或 支 持 治 疗 合 并 GC 系 统 治 疗, 重 症 患 者 大 剂 量 使 用 免 疫 球 蛋 白 可 能 提 高 生 存 率. 治 疗 期 间 注 意 监 护 患 者 生 命 体 征, 警 惕 器 官 衰 竭, 如 出 现 并 发 症 或 继 发 感 染 需 积 极 对 症 处 理. 使 用 GC 和 抗 感 染 等 药 物 期 间 注 意 用 药 监 护. 在 该 例 阿 莫 西 林 致 重 型 药 疹 病 例 的 治 疗 过 程 中, 临 床 药 师 充 分 发 挥 自 身 药 学 专 业 知 识, 及 时 为 临 床 治 疗 组 提 供 重 型 药 疹 相 关 药 学 信 息; 协 助 医 生 遴 选 抗 感 染 药 物, 制 定 激 素 冲 击 治 疗 方 案; 在 患 者 治 疗 过 程 中 进 行 了 较 为 全 面 的 用 药 监 护 和 细 致 的 用 药 教 育 等 工 作, 得 到 了 医 护 人 员 及 患 者 家 属 的 认 可, 起 到 了 临 床 药 师 应 有 的 作 用.

[参考文献]

- [1] 李 蕾, 邹 先 彪. 重 症 多 形 红 斑 型 药 疹 的 诊 治 进 展 [J]. 世 界 临 床 药 物, 2013, 34 (6): 321 - 324.
- [2] PALMIERI T L, GREENHALGH D G, SAFFLE J R, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in US burn centers at the end of the twentieth century [J]. J Burn Care Rehabil, 2002, 23 (2): 87 - 96.
- [3] 郑 捷. 重 型 药 疹 的 处 理 体 会 [J]. 皮 肤 病 与 性 病, 2013, 35 (1): 18 - 20.
- [4] KARDAUN S H, JONKMAN M F. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis [J]. Acta Dermato-Venereologica, 2007, 87 (2): 144 - 148.
- [5] FELDMAYER L, KERDEL F A, FRENCH L E. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis [J]. Archives of dermatology, 2011, 147 (12): 1440 - 1441.