

· 药物与临床 ·

## 1 例肝功能异常伴感染患者药疹治疗方案的优化

张小刚, 翟晓波, 金 丽, 李玉娟, 何志高 (同济大学附属东方医院药学部, 上海 200120)

**[摘要]** **目的** 探讨1例肝功能异常伴感染患者出现药疹时,如何判断药疹、优化抗组胺药物及糖皮质激素的使用。**方法** 结合患者肝肾功能及血常规、治疗药物、过敏史等情况,通过查阅药疹诊疗文献、抗组胺药物使用说明书及糖皮质激素指导原则,从药物联用、药物组成及制剂特点、抗组胺药的分类及各自代谢、排泄特点、患者感染控制和皮疹进展情况,明确引起药疹的药物并优化治疗方案。**结果** 临床药师建议加用氯苯那敏(肌注)+西替利嗪(口服),在皮疹仍控制不佳的情况下,建议加用地塞米松(静脉滴注),医师接受建议。**结论** 临床药师面对脏器功能异常伴感染患者发生药疹并进行药物治疗时,应综合分析疾病及药物特点,及时准确地提供药学建议。

**[关键词]** 药疹;抗组胺药;糖皮质激素;临床药师

**[中图分类号]** R752.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2017)04-0367-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.020

## Treatment optimization for dermatitis medicamentosa in a patient with abnormal liver function associated with infection

ZHANG Xiaogang, ZHAI Xiaobo, JIN Li, LI Yujuan, HE Zhigao (Department of Pharmacy, Shanghai East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China)

**[Abstract]** **Objective** To optimize the treatment plan for dermatitis medicamentosa in a patient with abnormal liver function associated with infection. **Methods** The culprit medication for drug eruption was identified by reviewing the patient's liver and kidney function, routine blood count, therapeutic drugs, allergic history, by analyzing the characteristics of the compounding medication, combined with literature search on drug eruption diagnosis and treatments. Following the antihistamines and glucocorticoid use guidelines, the treatment plan was optimized by selecting appropriate antihistamines and glucocorticoids based on their metabolism and excretion pathway. **Results** The rash was poorly controlled after clinical pharmacist's initial recommendation to use chlorpheniramine (intramuscular injection) and cetirizine (oral). The clinical pharmacist further suggested dexamethasone intravenous drip. The patient recovered well with the combination therapy of antihistamines and glucocorticoid. **Conclusion** When drug eruption occurred, clinical pharmacists should evaluate patient's disease and medications comprehensively, provide timely and accurate pharmaceutical care to patients.

**[Key words]** drug eruption; antihistamine drugs; glucocorticoids; clinical pharmacist

药物性皮炎也称药疹,是药物通过各种途径进入人体后引起的皮肤、黏膜的炎症反应,严重者可累及内脏,甚至危及生命,例如,重症多形红斑型药疹、大疱性表皮松懈型药疹和剥脱性皮炎型药疹等。发现可疑致敏药物或结构相似的药物应予以立即停用,根据病情轻重给予不同处理。如为轻型药疹,酌情选用1~2种抗组胺类药物(如氯苯那敏、酮替芬、赛庚啶、西替利嗪、氯雷他定等)、维生素C、硫代硫酸钠、葡萄糖酸钙等非特异性抗过敏药即可。如皮疹

较多、瘙痒明显或伴低热者,可加用糖皮质激素(相当于泼尼松 20~60 mg/d),病情控制后可快速减量。重症药疹应及早、足量应用糖皮质激素。调整好血容量及水、电解质平衡<sup>[1,2]</sup>。临床实际处理药疹时,需要考虑患者原发疾病、合并疾病以及各脏器功能是否正常,治疗药物是否对患者疾病及脏器功能有影响,但是非专科临床医师对治疗皮疹的药物知识掌握相对缺乏。为此,笔者通过1例肝功能异常伴感染患者治疗过程中口服复方甘草口服液致皮疹做出的治疗方案的优化,为临床提供优化药物治疗方案的建议,供讨论与参考。

**[作者简介]** 张小刚,硕士,主管药师.研究方向:临床药学. Email: zxgcd\_007@163.com

**[通讯作者]** 何志高,硕士研究生导师.研究方向:药事管理、医院药学. Email: zhigaohd@hotmail.com

### 1 病例资料

患者,女,58岁。因“腹痛1d伴呕吐3次”于

2015 年 7 月 20 日入院。既往史:慢性胃炎、腹胀病史;否认高血压、糖尿病、冠心病等病史;1999 年曾行阑尾切除术,具体不详;否认乙肝、结核、伤寒等传染病史;否认其他手术史;否认烟酒史。现病史:入院当日上午 10 时开始,患者出现持续性中上腹疼痛,腹痛呈阵发性,向腰背部放射,后伴呕吐 3 次,呕吐物为胃内容物,无腹泻、脓血便。为进一步治疗,至同济大学附属东方医院就诊,门诊以“胆道感染?急性胰腺炎?”收入院。

## 2 临床检查与诊断

**2.1 体格检查** 体温(T)37.3℃,呼吸(R)20次/min,脉搏(P)70次/min,血压(BP)130/78 mmHg,神清,气平,皮肤巩膜无黄染,未见蜘蛛痣、肝掌,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,各瓣膜区未闻及病理性杂音,腹平软,中上腹散在压痛、反跳痛,肝区叩击痛,肝脾肋下未触及,胃振水音阴性,莫非征可疑阳性,移动性浊音阴性,肠鸣音3次/min,双下肢无水肿。

**2.2 辅助检查** 血常规示:白细胞计数(WBC)15.36×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞(N%)90.2%;肝功能示:总胆红素(TBIL)41.6 μmol/L,谷丙转氨酶(ALT)554 U/L,谷草转氨酶(AST)1 034 U/L,γ-谷氨酰基转移酶(γ-GT)765 U/L。

**2.3 临床诊断** ①胆道感染伴胆管扩张;②肝功能损害。

## 3 诊治过程

入院后完善各项常规检查,初始静脉滴注给予奥美拉唑(40 mg/100 ml)0.9%氯化钠注射液,bid,抑酸护胃(07-20至07-30);静脉滴注异甘草酸镁注射液(150 mg/250 ml)10%葡萄糖注射液,qd,保肝降酶(07-20至08-08);静脉滴注甲磺酸加贝酯(0.3 g/250 ml)5%葡萄糖注射液,qd(07-20至07-23的08:17),换用:静脉滴注甲磺酸加贝酯(0.1 g/250 ml)5%葡萄糖注射液,qd(07-23的14:10至07-29)+注射用生长抑素(3 mg/250 ml)5%葡萄糖注射液静脉滴注,q12 h,抑制胰酶活性及胰液分泌(07-20至07-23)。

7月21日查体:T38.5℃,血常规示:WBC 19.61×10<sup>9</sup>/L,N%:93.7%;肾功能:BUN 3.3 mmol/L,血清肌酐(Scr)61 μmol/L。加用美洛西林钠舒巴坦钠(2.5 g/100 ml)0.9%氯化钠注射液+注射用盐酸克林霉素(0.6 g/250 ml)5%葡萄糖注射液静脉滴注,bid,给予经验性抗感染(07-21至07-31)。

7月28日患者腹痛较前明显好转,T36.8℃,肾

功能:血尿素氮(BUN)2.9 mmol/L,Scr 68 μmol/L;血常规:WBC 8.98×10<sup>9</sup>/L,N%:66.1%。患者病情好转已趋于正常,但诉偶有咳嗽、咳痰,痰难咳出,给予复方甘草口服液 10 ml,tid,po 治疗。

7月29日患者双上肢出现散在红色皮疹,无瘙痒、破溃,追问病史,曾有酒精过敏史,予停用复方甘草口服液。当日皮肤科会诊,建议炉甘石洗剂 100 ml外用。

7月30日患者全身可见皮疹伴瘙痒,表面无破溃,无高出皮肤表面。鉴于上述情况,医师考虑在使用炉甘石的基础上给予肌内注射马来酸氯苯那敏+富马酸酮替芬胶囊(07-30),并与查房药师商议,药师建议使用马来酸氯苯那敏(肌注)+第二代H<sub>1</sub>受体阻滞剂。根据病房现有的第二代H<sub>1</sub>受体阻滞剂(西替利嗪、氯雷他定),优选盐酸西替利嗪片(仙特明片,UCB瑞士产)10 mg,qn(07-30至08-08)。马来酸氯苯那敏 10 mg,qd 肌注(07-30至08-04)。

7月31日,T36.3℃,皮疹有进行性加重,并部分融合成一团,药师随医师查房,建议加用地塞米松控制症状,当日给予地塞米松磷酸钠注射液(5 mg/250 ml)5%葡萄糖注射液静脉滴注,qd(07-31至08-01)。

8月2日,T36.5℃,WBC 8.52×10<sup>9</sup>/L,N%:65%。患者感皮肤瘙痒明显好转,全身呈散在皮疹,停用地塞米松,继续使用氯苯那敏+西替利嗪。

8月4日停用氯苯那敏。

8月8日患者全身无明显瘙痒,皮疹不明显,停用所有药物并带原发病药物出院。

## 4 分析与讨论

**4.1 药疹的明确** 药疹指药物通过各种途径(口服、注射、吸入、灌肠、栓剂、造影、外用等)在皮肤黏膜引起的炎症反应,并伴有全身各系统症状,是临床上最常见的药物不良反应类型,在鉴别确诊药疹时需排除肠道病毒感染、麻疹、猩红热、丹毒等疾病引起的相关性皮炎<sup>[3,4]</sup>。但该患者无相关疾病及相关疾病症状,且出现的皮疹对称分布,瘙痒明显,停药并经抗过敏治疗后,皮疹逐渐消退,可排除这类疾病引起的皮疹。胆道感染或急性胰腺炎相关临床症状及并发症均未涉及皮疹并发症描述<sup>[5,6]</sup>,可以排除该类疾病引起。

药物方面,患者初始治疗及皮疹发生前选用药物既有注射剂又有口服制剂,关于皮疹发生情况查阅相关说明书:注射用奥美拉唑钠、异甘草酸镁注射液、甲磺酸加贝酯均可偶见皮疹,注射用生长抑素、复方甘草口服液说明书中未提及皮疹,美洛西林钠舒巴坦钠和注射用盐酸克林霉素使用过程中常见皮

疹。但是,从皮疹发生与药物使用时间以及患者过敏史分析,患者7月20日至7月28日所用药物为奥美拉唑、异甘草酸镁、甲磺酸加贝酯、生长抑素,7月21日至7月28日加用美洛西林钠舒巴坦钠+盐酸克林霉素,在此期间患者均未见任何不良反应发生。当7月28日加用复方甘草口服液后,第2天就出现双上肢散在皮疹,且发生皮疹后立即停用复方甘草口服液,经抗过敏治疗后皮疹逐渐好转,而皮疹发生前的部分药物仍在继续使用,未见皮疹加重,因此,可初步考虑该患者皮疹为复方甘草口服液引起。

另外,该患者有酒精过敏史,可以进一步推测患者皮疹由复方甘草口服液引起。复方甘草口服液为复方制剂,其主要成分包括甘草流浸膏、复方樟脑酊、甘油、愈创木酚甘油醚、浓氨溶液(见上海美优制药有限公司说明书),其中复方樟脑酊由樟脑、阿片酊、苯甲酸、八角茴香油组成,而阿片酊是由阿片制成的酊剂,酊剂是用规定浓度乙醇浸出或溶解而成的澄清液体剂<sup>[7]</sup>。乙醇为酒精成分,结合患者有酒精过敏史,可以考虑患者皮疹由复方甘草口服液引起。同时,可结合变态反应药疹潜伏期(1~3周,有的甚至数月,但已致敏者,再次用药后数分钟至24 h内即可发生)特点<sup>[3,4]</sup>、患者的酒精过敏史,可以进一步推断是由复方甘草口服液所致的皮疹。

**4.2 抗组胺药物治疗方案的优化** 7月30日药师随临床医师查房时,医师考虑患者在用炉甘石的基础上,皮疹有蔓延趋势,咨询药师是否可加用氯苯那敏+酮替芬或西替利嗪+氯雷他定治疗,结合病区药房现有的抗组胺药、患者目前病情及上述药物组合,药师优化目前方案,建议使用氯苯那敏(肌注)+西替利嗪(口服),具体分析如下。

氯苯那敏和酮替芬同属于第一代抗组胺药,都具有良好的止痒、抗过敏效果,改善症状明显,但分子量小、脂溶性大,易通过血-脑屏障,产生中枢抑制、令患者嗜睡、镇静等副作用,两者如联用,嗜睡的副作用会增加,且两者代谢、清除较快,作用时间短,需多次给药,患者依从性可能降低。药师建议选择肌注氯苯那敏,较口服酮替芬起效更快,一定程度上能迅速控制患者病情。

西替利嗪和氯雷他定同属第二代抗组胺药,与第一代抗组胺药相比,分子量大、脂溶性低,对血-脑屏障穿透性低,一般无中枢镇静作用,且起效快、半衰期长,减少了服药次数,提高了患者的用药依从性<sup>[8,9]</sup>。西替利嗪不经肝脏代谢,主要以原形从肾脏排泄,肾功能不全和老年患者需调整剂量(该患者肾功能正常,无需调整剂量),对肝功能影响较小;氯雷他定主要经肝药酶 CYP3A4 代谢,主要以代谢产物从肾脏排泄,肝功能不全患者应慎用<sup>[10-12]</sup>。该患

者入院时血生化指标示:TBIL41.6  $\mu\text{mol/L}$ , ALT554 U/L, AST 1 034 U/L, r-GT765U/L,转氨酶高出正常上线 10 倍以上,存在严重肝功能损害,此时选择抗组胺药应以减少肝功能损害,尽量不经肝脏代谢的药物为主,避免进一步加重肝损伤。还需注意合并用药或合并用药出现的可能相互作用加重肝损伤。患者初始治疗选用奥美拉唑抑酸护胃,该药主要经肝药酶 CYP3A4 和 CYP2C19 代谢且为两种酶的抑制剂,如与氯雷他定合用,存在潜在的药物相互作用,可因相互竞争代谢酶 CYP3A4 和奥美拉唑抑制代谢酶 CYP3A4 而致相互血药浓度升高,结合患者肝损伤,易致药物蓄积,肝损伤加重,且奥美拉唑、氯雷他定单用亦有致肝损伤的报道<sup>[13-15]</sup>。此外,药物在体内的分布容积与副作用存在相关性,药物的分布容积越低,到达组织的药物浓度就越低,导致器官内靶细胞受药物的影响就越少,西替利嗪在第二代抗组胺药中分布容积最低,不良反应相对较少<sup>[16-18]</sup>。再有,西替利嗪在皮肤中的血药浓度较高,皮肤效应持久,在同代抗组胺药抑制组胺导致的皮肤反应效果最优<sup>[8,18]</sup>。

结合上述分析,药师建议临床选用氯苯那敏(肌注)+西替利嗪(口服),每天各使用 1 次的治疗方案,选用氯苯那敏肌注,理论上一方面可以迅速控制患者过敏症状,另一方面也可借助氯苯那敏的副作用——中枢抑制反应减轻患者因意外出现皮疹后表现出的烦躁不安情绪;选择西替利嗪,同时结合患者肝酶异常及皮疹情况,借助西替利嗪不经肝酶代谢和皮肤中浓度高、效应持久的特点,减少对肝脏的损伤并更好地控制皮疹症状。

**4.3 糖皮质激素的加用** 患者在用抗组胺药物控制 2 d 后皮疹仍有进行性加重,临床考虑患者有感染征象,对加用激素存有顾虑。7月31日药师与医师查房时商议,根据患者目前的经济状况、血常规、体温及皮疹情况,建议加用抗炎作用强、价格低廉的地塞米松 5 mg, 1 次/d, 静脉滴注。药师分析原因如下。该患者7月28日体温 36.8  $^{\circ}\text{C}$ , 复查血常规 WBC  $8.98 \times 10^9 / \text{L}$ , N% : 66.1%。7月31日体温 36.3  $^{\circ}\text{C}$ , 感染已得到控制。根据《糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2011年版)》(简称“原则”)建议,针对皮疹较多、皮疹逐渐加重及重症皮疹需选用糖皮质激素治疗,有感染患者需同时应用抗菌药物。该患者目前感染已控制且皮疹有进行性加重的趋势,药师建议在服用抗组胺药的同时加用相当于泼尼松 20~60 mg/d 等效剂量的地塞米松抗过敏,抑制炎症反应,同时建议继续监测患者体温及血常规,医师予以采纳。8月2日,患者体温 36.5  $^{\circ}\text{C}$ , 血常规 WBC  $8.52 \times 10^9 / \text{L}$ , N% : 65%, 无感染加重趋

势,此时患者皮疹已得到控制。

此外,患者7月29日出现皮疹时,仅两上肢见散在皮疹,并未蔓延至全身,且无全身症状,初始可不考虑加用糖皮质激素。但7月30日至31日,患者皮疹全身可见并伴瘙痒,部分融合成一团,出现大面积皮疹,有皮疹加重的趋势。根据《原则》建议针对皮疹较多、瘙痒明显时可加用糖皮质激素治疗。结合患者皮疹进展情况,初始在抗组胺药未能很好控制皮疹的情况下,后续加用糖皮质激素是必要的,避免皮疹进一步进展及脏器损伤。

## 5 小结

药物性皮炎在临床常有发生,但是在选择抗过敏药物时,需具体情况具体分析。在患者未出现脏器功能异常或合并药物较少时,选择任何一种抗过敏药物均可,但在患者存在部分脏器功能异常且伴感染,又合并潜在的药物相互作用时,选用药物需慎重。比如,该例患者肝功能异常,在治疗过程中出现意外的药疹,医师在选择治疗方案时存在疑虑,此时需要药师对疾病和所需选用的药物进行分析,结合自身的专业知识及时准确地给予临床医师建议,避免不良事件出现。

## 【参考文献】

- [1] 中华医学会.糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(2):增录 2a-28-29.
- [2] 漆军,李恒进.药物性皮炎的治疗[J].中国全科医学,2004,7(12):893-894.
- [3] 葛蒙梁.药疹的临床类型和诊治[J].中国药物警戒,2006,3(1):43-46.

- [4] 赵广.药疹的识别与治疗[J].中华全科医师杂志,2010,9(5):362-363.
- [5] 中华医学会外科学分会胆道外科学组.急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011版)[J].中华消化外科杂志,2011,10(1):9-13.
- [6] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:439-445.
- [7] 崔福德.药剂学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2007:26-27.
- [8] 沈丽芳,马淑媚.几种抗组胺药物的作用特点及应用[J].中外医疗,2009,28(7):176.
- [9] 刘保国,李志英,李宗珊,等.抗组胺药临床应用[J].临床合理用药杂志,2015,8(8):85-86.
- [10] 程淑锋,林滔,程丽雪.几种第二代抗组胺药的对比和临床应用[J].海峡药学,2005,17(5):108-110.
- [11] 任耘,崔琳.西替利嗪的临床应用进展及安全性[J].中国医院用药评价与分析,2003,3(6):369-371.
- [12] 孙平华,姚志红,孙铁民.抗组胺药的药物相互作用[J].中国新药杂志,2006,15(10):769-772.
- [13] 曾丽宁.奥美拉唑致不良反应研究进展[J].医学理论与实践,2015,28(10):1305-1306.
- [14] 彭彦孟.氯雷他定致肝功能异常1例[J].人民军医,2007,50(12):720.
- [15] 毕真真,杭小锋,徐文胜.氯雷他定诱发严重淤胆型肝炎1例[J].肝脏,2009,14(4):353.
- [16] Tillement JP. The advantages for an H<sub>1</sub> antihistamine of a low volume of distribution[J].Allergy,2000,55(Suppl 60):17-21.
- [17] 马满玲,刘璐.第2代抗组胺药物心脏毒性研究进展[J].中国药业,2005,14(4):75-76.
- [18] 孙会仙,刘丽萍.第二代抗组胺药的研究进展[J].国外医学(药学分册),2001,28(5):263-266.

[收稿日期] 2016-03-24 [修回日期] 2017-01-10

[本文编辑] 李睿旻

(上接第336页)

原有成分的同时,减小粒子半径,提高细胞破壁率,增大表面积和溶出率,从而提高药物的生物利用度,降低用药剂量<sup>[5]</sup>。本实验采取超微粉碎技术粉碎辣木叶,为下一步制成合理剂型,充分发挥药理药效做好了准备。

由于辣木叶和其种子的毒性较低,按照半数致死量(LD<sub>50</sub>)试验,由于给药剂量受限,无法测出LD<sub>50</sub>,因此采用测定最大给药量的方法研究该受试药的急性毒性,给药浓度达到便于灌胃的最大浓度,同时采用动物能耐受的最大体积,对药物安全性进行评估。本实验采用小鼠灌胃给药途径,以动物能耐受的最大药物浓度、最大体积,连续两次给药,作为辣木叶超微粉急性毒性评价的最高剂量。同时,考察了辣木叶、种子提取物在该剂量和剂量加倍情

况下的急性毒性反应情况。

## 【参考文献】

- [1] 中国科学院《中国植物》志编辑委员会.中国植物志(第34卷)[M].北京:科学出版社,1999:6.
- [2] 庄杏枚.辣木,三大杀手的天然克星[J].健康之路,2015(1):53-61.
- [3] 苏科巧,陶亮,黄艾祥.辣木食品研究进展[J].农产品加工·综合刊,2015(1):72-74.
- [4] 陈奇.中药药理研究方法学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:2.
- [5] 闫荟,孙晓迪,刘守成,等.海金护卫散微粉对小鼠抗炎及镇痛作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):157-159.

[收稿日期] 2016-03-15 [修回日期] 2017-04-20

[本文编辑] 李睿旻