

抗感染药物致剥脱性皮炎 102例

丁洁卫¹,唐志华¹,张林¹,陈洁²(1. 浙江省绍兴市人民医院药剂科,浙江 绍兴 312000; 2. 浙江省金华职业技术学院医学院中药 041 班,浙江 金华 321007)

摘要:目的 通过对抗感染药物致剥脱性皮炎不良反应的病例分析,为临床安全用药提供依据。方法 对 1994~2006 年国内公开报道的 102 例抗感染药物致剥脱性皮炎文献病例进行统计分析。结果 抗感染药物致剥脱性皮炎男女发生比率为 2.09:1,其中男的占 67.6%,女的占 32.4%;主要以口服和静脉滴注为主;所涉及的抗感染药物有 13 类 37 种,以抗结核药为最多;

作者简介:丁洁卫,女,副主任药师

Tel: (0575) 88228646

E-mail: sxdjw888@163.com

Retrospective analysis of 102 cases of exfoliative dermatitis induced by anti-infective drugs

DING Jie-wei¹, TANG Zhi-hua¹, ZHANG Lin¹, CHEN Jie² (1. Pharmacy Department, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China; 2. Medical College, Jinhua Professional Technique College, Jinhua 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reliable data for safe use of drugs by evaluating the cases of exfoliative dermatitis induced by anti-infective drugs. **METHODS** 102 cases of exfoliative dermatitis induced by anti-infective drugs from 1994 to 2006 were analyzed statistically. **RESULTS** Among the total 102 cases, the ratio of male and female was 2.09:1. The percentage was 67.6% and 32.4%, respectively; Oral and intravenous administration were the main routes; All the referred drugs consisted of 13 categories, involving 37 kinds of drugs; The anti-tuberculosis drug was on the top of the all. 11 death cases accounted for 10.8%. **CONCLUSION** Related drugs should be monitored in clinical practice to avoid and decrease the exfoliative dermatitis induced by anti-infective drugs. **KEY WORDS:** Anti-infective drugs; exfoliative dermatitis; ADR

剥脱性皮炎又称红皮病^[1],临床表现为潮红、脱屑,累及全身或大部分皮肤表面。而药源性剥脱性皮炎为严重的药物性皮炎,起初可呈猩红热样或麻疹样,并迅速传播全身,颜面有水肿,可发生水疱,弯曲部可有糜烂和结痂,口腔黏膜往往发红肿痛,自觉有瘙痒,患者常发热,肝肾等内脏也可有病变,预后不良。目前国内抗感染药的盲目选用及滥用现象十分严重,引起抗感染药物的严重不良反应也屡见不鲜,造成了耐药感染株的增加和药品资源的浪费,加重了国家和患者的经济负担。因此笔者对国内文献报道的 102 例抗感染药物引起的剥脱性皮炎病例进行统计分析,旨在发现其相关因素,为临床安全、合理用药提供参考。

表 1 102 例 ADR 病例性别与年龄分布 (例数, %)

Tab 1 Gender and age distribution of 102 ADR cases

性别	0 ~ 18 岁	19 ~ 40 岁	41 ~ 59 岁	> 60 岁	合 计
男	7 (6.86%)	21 (20.59%)	21 (20.59%)	20 (19.61%)	69 (67.6%)
女	7 (6.86%)	12 (11.76%)	6 (5.88%)	8 (7.84%)	33 (32.4%)
合计	14 (13.7%)	33 (32.4%)	27 (26.5%)	28 (27.5%)	107 (100.0%)

2.2 用药至出现 ADR 时间分布情况

102 例抗感染药物致剥脱性皮炎病例的用药至出现 ADR 时间最快的为用药 5 min 后出现,最慢的为连续用药 3 个月产生,分布情况为:用药至出现 ADR 时间小于 1 h 的有 8 例 (占 7.8%), 1 ~ 24 h 内出现的 18 例 (占 17.6%), 1 ~ 10 d 内出现的 49 例 (占 48.0%), 11 ~ 30 d 内出现的 22 例 (占 21.6%), 1 ~ 2 个月出现的 4 例 (占 3.9%), 3 个月以上的 1 例 (占 1.0%)。

2.3 给药途径分布情况

102 例抗感染药物致剥脱性皮炎病例的给药途径主要是口服和静脉给药为主,但其他给药途径也出现此 ADR,结果见表 2。

2.4 所涉及的药物分布情况

1 资料与方法

通过对清华同方中国医院数字图书馆进行检索,收集了 1994 ~ 2006 年国内医药期刊发表的抗感染药物致剥脱性皮炎文献共 95 篇 (均为个案报道,剔除综合性分析文献包括综述),计 102 例。以 102 例抗感染药物致剥脱性皮炎病例作为统计分析数据,自行建立数据库,设定性别、年龄、用药至药物出现不良反应 (ADR) 的时间、给药途径、药物剂型、药物名称等字段进行分类统计。

2 结果

2.1 性别与年龄分布情况

102 例抗感染药物致剥脱性皮炎病例性别、年龄分布见表 1。

102 例抗感染药物致剥脱性皮炎病例中共涉及抗感染药物 13 类 37 种,其中以抗结核类药物品种和例数最多,为 7 种,26 例。其次是青霉素类药物喹诺酮类药物。详细结果见表 3。

表 2 102 例 ADR 病例的给药途径

Tab 2 Distribution of administration routes in the 102 ADR cases

给药途径	例数	百分比 /%
口服给药	55	53.9
静脉给药	37	36.3
肌肉注射	8	7.8
肛门给药	1	1.0
阴道给药	1	1.0

表 3 102例 ADR病例的药物品种及例数分布

Tab 3 Distribution of related drug varieties in the 102 ADR cases

药物类别 ¹⁾	例数	百分比 /%	涉及药物 (例数)
抗结核药	26	25.5	利福平 (7) 异烟肼 (7) 利福喷丁 (4) 链霉素 (3) 吡嗪酰胺 (1) 乙胺丁醇 (1) 链霉素 +异烟肼 +利福平 (1) 链霉素 +异烟肼 +利福平 +对氨基水杨酸 (1) 异烟肼 +利福平 +乙胺丁醇 (1)
青霉素类	21	20.6	阿莫西林 (7) 氨苄青霉素 (6) 青霉素 (5) 氧哌嗪青霉素 (1) 阿莫西林 虎拉维酸钾 (1) 羟氨苄青霉素 (1)
喹诺酮类	11	10.8	环丙沙星 (5) 氧氟沙星 (3) 左氧氟沙星 (3)
其他抗生素类	10	9.8	林可霉素 (5) 去甲万古霉素 (2) 克林霉素 (1) 磷霉素 (1) 万古霉素 (1)
头孢菌素类	9	8.8	头孢唑啉钠 (4) 头孢曲松钠 (3) 头孢塞肟钠 (1) 头孢曲松钠 舒巴坦 (1)
磺胺类	8	7.8	复方磺胺甲噁唑片 (6) 磺胺甲噁唑 (2)
大环内酯类	4	3.9	红霉素 (2) 克拉霉素 (1) 麦白霉素 (1)
抗麻风病药	4	3.9	氨苯砜 (4) 硝咪唑类 22.0 甲硝唑 (2)
硝咪唑类	2	2.0	甲硝唑 (2)
抗病毒药	2	2.0	利巴韦林 (2)
四环素类	2	2.0	米诺环素 (2)
抗真菌药	2	2.0	酮康唑 (1) 益康唑 (1)
氨基糖苷类	1	1.0	庆大霉素 (1)

注: ¹⁾ 药物分类参考《新编药理学》(第 15 版, 陈新谦等主编)

Note: ¹⁾ The classification of drugs refer to "New Materia Medica" (edition: 15th, chief editor: CHEN X Q, et al.)

2.5 药源性疾病预后情况

102例抗感染药物致剥脱性皮炎治疗后,治愈 58例 (占 56.9%),好转 32例 (占 31.4%),死亡 11例 (占 10.8%),未详 1例 (占 1.0%)。死亡病例详细结果见表 4。

表 4 11例抗感染药物致剥脱性皮炎死亡病例情况

Tab 4 Conditions of 11 death cases of exfoliative dermatitis induced by anti-infective drugs

编号	性别	年龄	所用药物	给药途径	用药至出现死亡的时间
1	男	85	复方新诺明	口服	4 d
2	男	2	复方新诺明	口服	4 d
3	男	17	红霉素	口服	35 d
4	男	29	磺胺甲噁唑	口服	47 d
5	男	42	磺胺甲噁唑	口服	28 d
6	女	46	氨苄青霉素	静滴	30 d
7	男	68	酮康唑	口服	2个多月
8	男	76	利福平	口服	1个多月
9	男	67	青霉素	静滴	9 d
10	男	86	头孢唑林钠	静滴	7 d
11	男	65	氧氟沙星	口服	2个多月

3 讨论

3.1 抗感染药物致剥脱性皮炎与性别、年龄的关系

102例抗感染药物致剥脱性皮炎病例中男性发病率明显高于女性,说明抗感染药物致剥脱性皮炎与性别有一定的关联性。国外文献^[2]报道剥脱性皮炎的男女发生比例为 2:1。本资料统计结果也接近 2:1(为 2.09:1),与文献报道基本一致。在年龄分布上,19~40岁和 41~59岁及 60岁以上发病率相对 0~18岁的发病率要高,但其原因可能是 19~59岁

组人口比例相对高,用药机会相对大有关,而 60岁以上的组明显比 0~18岁发生率高,主要原因可能与社会逐渐老龄化,同时该年龄组患者容易患病,用药机会增加有关。但文献资料^[2]还认为发生剥脱性皮炎的患者中 40岁以下男的超过 75%,而本统计资料显示结果为 59.6%,与文献报道不是很一致,这可能是本样本数量不足,或本身药源性剥脱性皮炎在 40岁以下年龄段男女发生率没有表现明显差异,反而是 40岁以上的男的发生例数为 41例,为 40岁以上的男女总数(56例)的 73.2%。这也说明 102例抗感染药物致剥脱性皮炎可能还存在一定的年龄和性别双重选择性,但这有待临床进一步探讨和证实。

3.2 抗感染药物致剥脱性皮炎与用药至出现 ADR 时间的关系

102例抗感染药物致剥脱性皮炎与用药时间有密切的关系。患者服用抗感染药物后 24 h内出现 ADR的有 26例,5 min就出现的有 1例,说明医生在诊治过程中应密切注意观察患者的症状和体征,出现不良反应时应及时处理,以免使病情加速。最慢的为连续使用抗感染药物 3个月后才出现 ADR,说明有时由于病情的需要不得不连续使用抗感染药物时,应有高度的警惕性,在连续用药过程中要注意临床观察,出现反应及时停用抗感染药物并作相应的药物治疗。同时由于缺乏经验的医务人员和患者很难意识到是抗感染药物引起的不良反应,因此药学技术人员应发挥自己的专业优势,开展药学服务工作,加强患者的用药教育和对医护人员药品不良反应的知识宣传,保障患者的用药安全。

3.3 抗感染药物致剥脱性皮炎与给药途径的关系

102例抗感染药物致剥脱性皮炎病例主要以口服 (占

53.9%)和静脉滴注(占36.6%)为主。所以从一定程度上可以看出口服途径可能比其他途径更易发生抗感染药物致剥脱性皮炎。但也可能与使用药物的种类有关。如在易致药源性剥脱性皮炎的26例抗结核药物中,利福平、异烟肼等多为口服的片剂;而青霉素类药物中阿莫西林也为临床上常用的口服药物,这类药物容易引起过敏反应。

3.4 抗感染药物致剥脱性皮炎与药物分布

102例抗感染药物致剥脱性皮炎病例中抗结核药物、青霉素类和喹诺酮类抗生素占多数,分别为25.5%、20.6%、10.8%。102例ADR共涉及13类37种抗感染药物,涉及抗菌药物广泛程度与文献报道基本一致^[3],说明虽然个别药物比较集中,但其他抗感染药物也可能产生药源性剥脱性皮炎。建议临床上在使用这些抗感染药物应注意临床观察,特别是利福平、异烟肼、阿莫西林等药物。

3.5 抗感染药物致剥脱性皮炎预后情况分析

102例抗感染药物致剥脱性皮炎病例中痊愈58例(占56.9%),好转32例(占31.4%),死亡11例(占10.8%),说明抗感染药物引起的剥脱性皮炎在停用抗感染药物后,恢复较好,但其死亡率也相对较高。在表4中20d后才死亡的有7例,主要可能是因为这些死亡的病例出现的药源性剥脱性皮炎属于迟发(细胞介导)型过敏反应,其特点是细胞的激活、增殖及聚集需较长时间,所以反应出现需24h以上,持续2~3周^[4]。同时,从这11份死亡病例中有6份为60岁以上老年人,明显多于其他年龄组人群,有资料^[5-6]认为是由于随着年龄增长和血浆蛋白降低,患者的感染率和死亡率明显增加导致。因此在老年人出现药源性剥脱性皮炎时应注意监测患者血浆蛋白,对血浆蛋白降低的患者,应及时给与高蛋白饮食支持治疗。

3.6 药源性剥脱性皮炎发病机制及预防

药物引起剥脱性皮炎的发病机制复杂,有的尚不清楚,

目前主要有以下三种机制^[4]:①抗原-抗体反应;②迟发(细胞介导)型过敏反应;③类过敏反应。剥脱性皮炎的预防:严格掌握用药指征,合理用药,切忌滥用药物。用药时要详细询问过敏史,同类和具有相似结构的药物之间存在着交叉过敏。如对磺胺类抗菌药过敏者,对甲苯磺丁脲等降糖药也常常过敏。对于有药物过敏史、高敏体质的患者,临床用药应特别谨慎。重视对药物不良反应的观察,及时发现,早停(致敏)药和早治疗。对于用药后出现的病情变化,除考虑疾病因素外,更要想到药物的不良反应,尽快停药,采取有效的治疗措施。

REFERENCES

- [1] SHAO C G, JIN P Y. Progress in the treatment for erythroderma [J]. Chin J Dermatol (中华皮肤科杂志), 2004, 37(3): 186-188.
- [2] MOSCHELLA S L, HURLEY H J. Dermatology [M]. 2nd ed. Philadelphia U. S. A: W. B. Saunders Co, 1985: 543-549.
- [3] SHELLY W B, SHELLEY E D. Advanced dermatologic therapy II [M]. Philadelphia: saunders, 2001: 413-414.
- [4] YU S J, JIANG J B, WANG Y B, *et al*. Clinical feature, Mechanism, Precaution and treatment of drug-induced exfoliative dermatitis [J]. Chin J Drug Abuse Prevent Treat (中国药物滥用防治杂志), 2000, 24: 19-22.
- [5] SUNG J, BOCHICCHIO GV, JOSHI M, *et al*. Admission serum albumin is predictive of outcome in critically ill trauma patients [J]. Am Surg, 2004, 70(12): 1099-1102.
- [6] SUN Y, ZHAO K N, WANG Y K. Analysis of etiology of 120 cases of erythroderma [J]. J Clin Dermatol (临床皮肤科杂志), 2007, 36(2): 74-76.

收稿日期: 2007-06-12