

## 曲安奈德益康唑乳膏致大疱性多形红斑 1 例

王立云, 赵吉兰(四川省攀枝花市第二人民医院药剂科, 四川 攀枝花 617000)

关键词: 曲安奈德益康唑乳膏; 大疱性多形红斑; 不良反应

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)24-3306-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.018

引用本文: 王立云, 赵吉兰. 曲安奈德益康唑乳膏致大疱性多形红斑 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3306-3307.

### 1 病例资料

患者, 男, 82 岁, 身高 168 cm, 体质量 66 kg。2021 年 1 月 5 日, 患者因双下肢红斑、水疱、糜烂性瘙痒 3 d, 加重 1 d 入住攀枝花市第二人民医院皮肤科。现病史: 1 月 1 日因双下肢皮肤瘙痒, 自行购买曲安奈德益康唑乳膏[浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H20113206, 批号: 181005; 规格: 15 g(曲安奈德 15 mg, 硝酸益康唑 150 mg)]涂于患处, 每日早晚各 1 次, 1 月 2 日双下肢皮肤出现散在红斑、水疱伴瘙痒, 患者未治疗, 1 月 4 日皮疹加重, 全身出现大量红斑, 以双下肢为重, 双脚红肿、疼痛, 其上水疱融合成大泡出现破溃, 予以卫生纸包扎, 夜间疼痛明显。体格检查: 体温 36.6 °C, 脉搏每分钟 108 次, 呼吸每分钟 20 次, 血压 116/79 mmHg。全身可见较多散在米粒至蚕豆大小红斑, 形态多样, 部分可见离心红斑, 压之褪色, 其上可见较多黄豆至蚕豆大小水疱, 部分破溃形成糜烂面。皮疹以双下肢为重, 双脚红肿、压痛(+), 其水疱融合成大泡, 破溃流出较多疱液, 部分形成糜烂面, 皮肤划痕症(+), 无风团、丘疹等。血常规: 白细胞  $10.99 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血红蛋白  $173.00 \text{ g} \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞比率 80.20%, 淋巴细胞比率 0.73%, 嗜酸性粒细胞比率 0.67%, 超敏 C-反应蛋白  $44.96 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。综上诊断为大疱性多形红斑, 1 月 5 日给予地塞米松注射液 10 mg(生理盐水 100 mL) ivgtt qd, 维生素 C 注射液 2 g(生理盐水 250 mL) ivgtt qd 联合注射用复方甘草酸苷 80 mg ivgtt qd, 葡萄糖酸钙注射液 10 mL(生理盐水 100 mL) ivgtt qd, 奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg po qd。1 月 10 日复查血常规: 白细胞  $8.13 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 淋巴细胞比率 4.30%, 嗜酸性粒细胞比率 20.10%, 超敏 C-反应蛋白  $4.33 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。新发大疱疱液抽吸后大部分干涸, 部分水疱重新肿胀, 腹部、腠窝处可见少

量新发红斑较前颜色变暗。开具氯雷他定胶囊 10 mg po bid 抗过敏, 医师考虑长效地塞米松冲击疗程满足, 更换中效甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg(生理盐水 100 mL) ivgtt qd, 并分别于 1 月 17 日、19 日调整甲泼尼龙琥珀酸钠日总剂量为 60, 40 mg。1 月 20 日双下肢水疱全部干涸, 大部分结痂脱落, 部分破溃形成糜烂面已被痂壳覆盖, 且面积缩小, 生命体征平稳, 无新发皮疹, 患者出院。

### 2 讨论

大疱性多形红斑是一种以药物为诱因, 表现为皮肤红斑、表皮脱落和黏膜糜烂等严重的皮肤性疾病, 相对少见, 但其死亡率为 1%~3%。现有报道以抗感染药物喹诺酮类、非甾体抗炎药、抗惊厥药卡马西平、抗痛风药别嘌醇等药物诱发居多。曲安奈德益康唑乳膏每克含曲安奈德 1 mg, 硝酸益康唑 10 mg, 具有抗菌、抗炎、抗过敏、止痒等多重功效。用于治疗伴有真菌感染或有真菌感染倾向的皮炎、湿疹; 由皮肤癣菌、酵母菌和霉菌所致的炎症性皮肤病等。临床常见的不良反应: 局部偶见过敏反应, 如出现皮肤烧灼感、瘙痒、针刺感; 长期使用时可出现皮肤萎缩、毛细血管扩张、色素沉着以及继发感染。

#### 2.1 关联性判断

本例患者在使用曲安奈德益康唑乳膏后出现大疱性多形红斑, 停用药物后症状未减轻。药品说明书未记载该不良反应, 通过检索中国知网、万方数据、维普网以及 PubMed、ScienceDirect 等中英文数据库无相关中英文文献报道。引起的红斑及水疱弥漫背部及双下肢, 必须住院治疗, 因此可判断为新的且严重的药物不良反应。临床药师询问用药期间未再使用其他药物, 居家正常饮食, 结合 Naranjo's 法对本例不良反应进行评分, 结果见表 1。初步考虑该患者的不良反应是由曲安

作者简介: 王立云, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: 395511176@qq.com

表 1 Naranjo's 评估量表评分

Tab. 1 Scores of Naranjo's assessment

相关问题	分值			得分	评分理由
	是	否	未知		
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	0	检索 PubMed、ScienceDirect、知网、万方、维普等数据库无曲安奈德益康唑乳膏致大疱性多形红斑的报道
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	2	患者使用曲安奈德益康唑乳膏后出现红斑、水疱伴瘙痒呈进行性加重后停药, 有时间先后顺序
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	1	0	0	患者停用曲安奈德益康唑乳膏后症状未缓解
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	患者未再使用曲安奈德益康唑乳膏
5. 是否存在其他原因单独引起该 ADR?	-1	+2	0	2	患者使用曲安奈德益康唑乳膏期间未使用其他药物
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未进行安慰剂试验
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未测定药物浓度
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	患者未进行该项试验
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	患者既往病历未记录及院外未出现类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	1	患者嗜酸性粒细胞水平升高, 皮损面积证实该反应
总分值				5	

注: 总分值 $\geq 9$ 分, 表明该药物与不良反应因果关系为肯定的, 即具有客观证据及定量检测数据证实; 总分值 5~8 分为很有可能相关, 即具有客观证据或定量检测结果支持; 总分值 1~4 分为可能有关, 即属于不能够被充分证实, 又不能完全否定的情况; 总分值 $\leq 0$ 为可疑的, 即属于偶然的或者基本无关联的情况。

Note: Total score $\geq 9$  indicated that the causal relationship between the drug and the adverse drug reaction score was positive, it was confirmed by objective evidence and quantitative test data; the total score of 5~8 was likely to be related, it was supported by objective evidence or quantitative test results; the total score of 1~4 points was possibly related, it could not be fully confirmed and completely denied; the total score of  $\leq 0$  was suspicious, it was accidental or basically irrelevant.

奈德益康唑乳膏引起。

## 2.2 大疱性多形红斑的可能原因

曲安奈德益康唑乳膏中主成分硝酸益康唑有引起剥脱性皮炎的报道, 但发生机制尚不明确。有学者认为 CD8、NK 等细胞因子在大疱性多形红斑的发生发展过程中扮演着重要角色。某些外源物质触发 CD8 介导的杀伤角质形成细胞过程后, 表现为皮肤红斑、表皮脱落等。本例患者有矽肺 II 期病史, 该类人群表现为 CD3、CD4、NK 水平减少, CD8 水平增高为特征的 T 细胞亚群改变, 机体自身免疫功能失衡, 推测曲安奈德益康唑乳膏中的某些成分可能触发这一过程, 最终发展为大疱性多形红斑。

## 2.3 大疱性多形红斑的救治

大疱性多形红斑严重者可危及生命, 早期诊断可避免延误病情, 停用致敏药物, 加强肝肾功能监测、水电解质纠正、营养支持、止痛、适时抗感染等支持治疗, 糖皮质激素、免疫球蛋白等系统治疗。

综上, 外用药膏中的有效成分及部分辅料通过皮肤进入人体发挥药理作用, 其可能引发的不良反应不容忽视, 用药期间需密切观察, 过敏体质、免疫功能失衡者更甚。医疗机构应加大对居民安全用药知识的宣传教育, 零售药店工作人员完善用药交代, 相关制药企业优化生产工艺、完善药品说明书, 为安全用药保驾护航。

收稿日期: 2022-03-14

(本文责编: 沈倩)