

双氯芬酸二乙胺乳胶剂致多形红斑 1 例

纪红燕^a, 杨洋^a, 马丽娟^a, 白慧^a, 王小萍^a, 刘亦斌^b, 孙维红^{a*}(宁夏医科大学总医院, a.药剂科, b.手足踝外科, 银川 750004)

关键词: 双氯芬酸二乙胺乳胶剂; 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(2021)23-3028-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.23.018

引用本文: 纪红燕, 杨洋, 马丽娟, 等. 双氯芬酸二乙胺乳胶剂致多形红斑 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 3028-3030.

1 病例资料

患者,男,37岁,身高172 cm,体质量100 kg。主因“左小腿红肿2 d,加重伴疼痛及散在水疱9 d”入院,患者9月23日因左小腿中段后外侧无明显诱因出现皮肤发红、水肿、疼痛,伴轻度瘙痒,给予双氯芬酸二乙胺乳胶剂涂抹患处。9月28日患者自觉发热,未测体温,偶有咳嗽,左小腿出现苔藓样鲜红色的皮疹,质硬,压之不褪色,小腿后外侧散在4~5颗清凉小水疱,就诊当地诊所,给予连花清瘟胶囊4粒po bid治疗,红霉素软膏、双氯芬酸二乙胺乳胶剂涂抹患处。9月29日患者自觉无发热症状,停用连花清瘟胶囊;左小腿出现大量散在小水疱,且有大量密集红色丘疹,皮温高,肿痛明显,继续给予上述治疗方案对症治疗。9月30日患者左小腿水疱逐渐变大,数量变多,部分水疱破溃,有淡黄色液体流出,自行加用莫匹罗星软膏涂抹患处治疗。患者上述症状未缓解,于10月1日就诊于某三甲医院,停用红霉素软膏、双氯芬酸二乙胺乳胶剂,给予芒硝冰片外敷,为求进一步诊治,于10月2日就诊于宁夏医科大学总医院急诊。

入院体格检查:体温38.3℃,心率122次/分,呼吸19次/分,血压138/96 mmHg,血氧饱和度93%。患者神志清,左小腿肿胀明显,可见大片红斑,与正常皮肤界限清楚,红斑表面呈苔藓样变,可见大量大小不一的水疱,部分水疱已破裂,渗出淡黄色清亮液体,以小腿后侧为重,皮温较对侧高,压痛阳性。辅助检查示:血常规白细胞(white

blood cell, WBC) $19.32 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞百分数(neutrophil percent, NEUT%)82.4%; $0.5 \leq$ 降钙素原(procalcitonin, PCT) $< 2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) $58 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$;左足正斜位片左胫腓骨正侧位片(踝关节)、双下肢(动脉、静脉)彩超均提示皮下软组织水肿。急诊外科以“皮肤感染待诊”收住入院。患者既往无药物、食物过敏史,曾使用连花清瘟胶囊未出现不适;无高血压、糖尿病、血栓形成病史。

入院后给予哌拉西林他唑巴坦钠3 g ivgtt q12h抗感染治疗,注射用七叶皂苷钠10 mg ivgtt qd消肿,氩氦激光烤灯消炎,镇痛治疗。10月5日,患者神志清,精神可,出现间断发热,体温38℃,左小腿可见散在绿豆大水疱,广泛渗出淡黄色透明清亮液体,皮温高,压痛阳性。辅助检查:血常规WBC $12.47 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,NEUT%70.3%。继续给予抗感染、氩氦激光烤灯治疗。10月8日,患者神志清,体温39℃,胸前区及后背出现散在红色丘疹,伴瘙痒。左小腿可见散在水疱,部分水疱破溃、紫癜,渗出较前减少。给予注射用赖氨匹林0.9 g im st退热治疗,氯雷他定颗粒10 mg po qn和炉甘石洗剂10 mL适量涂抹患处(每日3~5次)抗过敏治疗。10月9日,患者仍有高热,体温最高39℃,全身分布红色斑片状丘疹,且累及外生殖器,左小腿红斑基础上可见部分水疱干瘪,仍有淡黄色清亮液体。辅助检查:血常规WBC $11.32 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,NEUT%85.4%。临床药师追问患者既往用药病史,患者因膝关节、脚踝疼痛间断

作者简介: 纪红燕,女,硕士,主管药师 Tel: (0951)6743353
Tel: (0951)6743353 E-mail: tungbuo@163.com

E-mail: 894495249@qq.com *通信作者: 孙维红,女,主任药师

使用双氯芬酸二乙胺乳胶剂涂抹患处近 3 月, 发病 1 周前, 疼痛加重, 给予 2 支双氯芬酸二乙胺乳胶剂涂抹患处, 导致患者出现了发热、皮疹、皮肤损害等一系列症状。考虑双氯芬酸二乙胺乳胶剂引起的可能性大, 建议停用注射用赖氨匹林退热治疗, 以物理降温为主, 同时停用哌拉西林他唑巴坦钠抗感染治疗。10 月 11 日患者体温最高 39 °C, 全身皮疹未见消退, 躯干、四肢可见大小不等瘀点、瘀斑及指甲盖大小水肿性红斑, 部分可见靶形损害, 未见水疱、破溃及表皮剥脱, 口腔黏膜及双眼未见累及。皮肤科会诊后诊断多形红斑(erythema multiforme, EM): 药物可能性大。给予地塞米松磷酸钠注射液 10 mg ivgtt qd, 维生素 C 注射液 2 g ivgtt qd, 10%葡萄糖酸钙 1 g ivgtt qd, 继续给予氯雷他定颗粒口服、炉甘石涂抹患处。10 月 15 日, 患者无发热, 全身红色斑片状皮疹消退, 左下肢见大片红斑, 红斑表面呈苔藓样变, 红斑处皮肤破溃, 已破裂结痂, 局部已干燥, 水肿消退。辅助检查: 血常规 WBC $7.43 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT% 49.4%; C 反应蛋白 $18.9 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, ESR $31 \text{ mm} \cdot h^{-1}$ 。考虑患者治疗有效, 将地塞米松磷酸钠注射液剂量调整为 5 mg ivgtt qd。10 月 17 日, 患者无发热, 生命体征平稳, 全身红色斑片状丘疹已消散, 左下肢皮肤发红, 肿胀已消退, 未见新生皮损及其他异常表现。患者要求出院。

2 讨论

双氯芬酸二乙胺乳胶剂是一种非甾体抗炎药, 作用机制主要是抑制环氧化酶的活性, 具有抗炎、镇痛作用, 有效成分可穿透皮下组织达到

炎症区域, 缓解急慢性炎症反应, 使炎性肿胀减轻、疼痛缓解。双氯芬酸二乙胺乳胶剂说明书中记载在使用过程中偶可出现局部不良反应, 如过敏性或非过敏性皮炎(如丘疹、皮肤发红、水肿、瘙痒、小水泡、大水泡或鳞屑等); 长期用于较大范围皮肤时, 则可能出现一般性皮疹、过敏反应(如哮喘发作、血管神经性水肿、光敏反应等)。有文献报道双氯芬酸二乙胺乳胶剂不良反应发生率较低, 主要为用药局部皮肤出现轻度的皮疹、皮肤发红、瘙痒、烧灼感以及猩红热样药疹等。查阅国内外文献, 无双氯芬酸二乙胺乳胶剂引起 EM 的报道。追溯本例患者既往用药史, 曾使用连花清瘟胶囊未出现以上症状, 引起 EM 的可能性小。患者发病前因左小腿中断疼痛使用双氯芬酸二乙胺乳胶剂涂抹患处近 1 周, 使用量明显增加, 此次入院前仍在使用该药, 不良反应发生与涂抹双氯芬酸二乙胺乳胶剂存在时间相关性, 考虑很可能由双氯芬酸二乙胺乳胶剂引起 EM。

采用诺氏药物不良反应评估量表打分, 评分为 6 分, 判断为很可能相关, 患者出现 EM 与双氯芬酸二乙胺乳胶剂有关。

研究表明, EM 是一种急性、自限性、免疫介导的疾病, 以皮肤的靶形损害为主要特征。发病前 1 周至 1 个月可能有发热、不适、头痛、咳嗽、咽痛等前驱症状, 此后出现皮肤病损等各种表现。许多因素都可引起 EM 的发生, 包括感染、药物、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等, 约 16% 的 EM 由药物诱发, 常见的药物主要有磺胺类、青霉素类、喹诺酮类、四环素类、抗惊厥药、镇痛药、非甾

表 1 诺氏不良反应评分表

Tab. 1 Naranjo's ADR evaluation scale

| 相关问题 | 得分情况 | | | 评分理由 |
|--------------------------------|------|----|----|--------------------------------|
| | 是 | 否 | 未知 | |
| 1. 该 ADR 先前是否有结论性报告? | | 0 | | 药品说明书中未记载该 ADR, 中外文献均未见报道 |
| 2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的? | +2 | | | 该 ADR 是使用双氯芬酸二乙胺乳胶剂后发生的 |
| 3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解? | +1 | | | 停用双氯芬酸二乙胺乳胶剂后, 给予对症治疗该 ADR 缓解 |
| 4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现? | | | 0 | 停用双氯芬酸二乙胺乳胶剂后未再次使用该药 |
| 5. 是否存在其他原因能单独引起该 ADR? | | +2 | | 结合患者病情及其余药物, 不存在能单独引起该 ADR 的原因 |
| 6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现? | | | 0 | 未使用安慰剂 |
| 7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度? | | | 0 | 未测定药物浓度 |
| 8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重, 随剂量减少而缓解? | +1 | | | 增加药物剂量, 该 ADR 明显加重 |
| 9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应? | | 0 | | 患者未曾暴露于同类药物并出现类似反应 |
| 10. 是否存在任何客观证据证实该反应? | | 0 | | 未发现存在客观证据证实该反应 |
| 总得分 6 分 | | | | |

注: 不良反应可能性分段, 总分值 ≥ 9 分, 确定的; 5~8 分, 很可能的; 1~4 分, 可能的; ≤ 0 , 可疑的。

Note: Classification of adverse reaction possibility, total score ≥ 9 , definite; 5~8, probable; 1~4, possible; ≤ 0 , doubtful.

体抗炎药、抗真菌药等,EM 的病变通常出现在 3~5 d,并在 1~2 周后消退,从发病到痊愈的时间< 4 周。在严重黏膜受累的情况下,可能需要长达 6 周的时间才能痊愈。

对于 EM 的预防尤其是药物引起的 EM 目前并无具体措施,其治疗包括病因治疗、皮肤黏膜局部治疗以及全身系统治疗。发现相关病例时,首先需立即停用可疑药物,尽可能做好皮肤黏膜的护理,对于症状较轻的 EM 患者可局部给予类固醇激素或抗组胺药物对症治疗,较为严重的患者可能需要住院治疗,静脉给予糖皮质激素、补液、抗过敏等综合措施。该患者左小腿出现皮肤发红、水肿、疼痛,伴轻度瘙痒,给予双氯芬酸二乙胺乳胶剂涂抹患处,在局部皮肤破溃的情况下仍在用,导致双氯芬酸二乙胺乳胶剂局部吸收明显增加,从而导致 EM 的发生,临床药师积极查阅相关文献资料发现哌拉西林他唑巴钠、赖氨匹林均可引起 EM 的发生,患者入院炎症指标

较高,考虑皮肤软组织感染可能性大,给予哌拉西林他唑巴钠抗感染治疗,注射用赖氨匹林肌肉注射降温治疗,可能是导致患者皮肤症状进一步加重的主要原因,因此建议医师停用上述 2 种药物,给予头置冰帽降温治疗,同时请皮肤科会诊后,明确诊断为 EM 药物可能性大,给予地塞米松磷酸钠注射液、氯雷他定、葡萄糖酸钙抗过敏治疗以及皮肤对症处理后,患者最终好转出院。

双氯芬酸二乙胺乳胶剂在门诊使用广泛,本文旨在通过这一实例提醒患者在用药前应仔细阅读药品说明书,关注药品的适应证、不良反应、禁忌证以及注意事项,同时加强用药监护,避免或减少不良反应的发生,对出现严重不良事件或任何类型的皮疹,应立即停药,并尽快就诊治疗,在医师或药师指导下使用药品,保障用药安全。同时,提示医师临床使用双氯芬酸二乙胺乳胶剂可导致 EM 的发生,应密切关注,加强用药监护。

收稿日期:2020-11-13

(本文责编:曹粤锋)