

1 例应用万古霉素引发疑似线状 IgA 大疱性皮肤病患者的药学监护

陈伟东^{1a}, 罗顺斌^{1b}, 刘丽仙^{1b}, 叶芳敏^{1b}, 丁汀^{1b}, 徐慧敏^{2*} (1.丽水市人民医院, a.丽医药房, b.临床药学院, 浙江 丽水 323000; 2.浙江大学医学院附属第二医院药剂科, 杭州 310009)

摘要: 目的 探索临床药师对药物引发疑似线状 IgA 大疱性皮肤病患者的药学服务模式。方法 通过参与 1 例老年患者应用万古霉素导致疑似线状 IgA 大疱性皮肤病的药学治疗实践, 临床药师根据患者的病情提供合理的治疗建议, 协助医师完善患者的治疗方案, 调整治疗用药, 为患者提供个体化药学服务, 并对患者进行药学监护。结果 患者体温得到有效控制, 全身散在性水泡及热灼痛感得到有效治疗, 经过诊治患者病情好转, 在药物不良反应症状充分缓解后出院。结论 临床药师通过对 1 例老年患者应用万古霉素引发疑似线状 IgA 大疱性皮肤病的药学监护促进了临床合理用药。

关键词: 临床药师; 万古霉素; 线状 IgA 大疱性皮肤病; 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)06-0912-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.06.028

引用本文: 陈伟东, 罗顺斌, 刘丽仙, 等. 1 例应用万古霉素引发疑似线状 IgA 大疱性皮肤病患者的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 912-915.

Pharmaceutical Care on a Patient with Similar Linear IgA Bullous Dermatitis Caused by Vancomycin

CHEN Weidong^{1a}, LUO Shunbin^{1b}, LIU Lixian^{1b}, YE Fangmin^{1b}, DING Ting^{1b}, XU Huimin^{2*} (1. The People's Hospital of Lishui, a. Department of Pharmacy, b. Department of Clinical Pharmacy, Lishui 323000, China; 2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the pharmaceutical care of clinical pharmacist for patient with similar linear IgA bullous dermatitis caused by drug. **METHODS** By participating in an elderly patient drug therapy for similar linear IgA bullous dermatitis caused by Vancomycin, pharmacists provided reasonable recommendations according to disease conditions. Through drug adjustment, improving treatment, individualized pharmaceutical care was conducted, while special pharmaceutical cares were offered to the patient. **RESULTS** The patient's temperature was constantly controlled, blisters of varying sizes scattered in body and burning sensation had received effective treatment, the patient was discharged from hospital when the condition was improved and adverse drug reaction was sufficiently relieved. **CONCLUSION** Clinical pharmacist can improve the level of clinical rational drug use through the pharmaceutical care on an elderly patient with similar linear IgA bullous dermatitis caused by Vancomycin.

KEY WORDS: clinical pharmacist; Vancomycin; linear IgA bullous dermatitis; pharmaceutical care

线性 IgA 大疱性皮肤病(linear IgA bullous dermatitis, LABD)是一种获得性免疫介导的皮肤黏膜起泡症, 常高发于小孩、青少年和>60 岁的患者^[1-4], 全球每年发病率约为 0.5~2.3 例/百万^[5], 虽然发生率较低, 但患者一旦出现症状, 将严重影响其生活质量和生命健康。本研究临床药师通过对 1 例老年患者应用万古霉素导致疑似 LABD 进行药学监护, 为医师提供合理治疗建议, 改善患者不适症状及生活质量, 避免该疾病所导致的潜在生命威胁^[5], 促进临床合理用药。

1 病例资料

1.1 主要症状

患者, 男, 81 岁, 因“反复头晕 3 年, 胸闷气急 1 月”于 2017 年 3 月 6 日入院。3 年前, 患者无明显诱因下出现头晕, 伴视物旋转, 持续 1 min 可自行缓解, 未予以重视, 1 月余前因窦性停搏(最长间歇 2.3 s), 在长兴县人民医院行起搏器植入术。术后患者因肺部感染出现发热(最高体温 38℃)、咳嗽、咳痰, 后予以哌拉西林钠他唑巴坦、左氧氟沙星针剂、美罗培南等抗感染治疗(具体治疗不详), 体温正常后出院。半月余前, 患者再次出现

作者简介: 陈伟东, 男, 主管药师 Tel: (0578)2782851 E-mail: 541963523@qq.com 并列第一作者: 罗顺斌, 男, 硕士, 药师 Tel: (0578)2780158 E-mail: luoshunbinhappy@sina.cn *通信作者: 徐慧敏, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (0571)87783891 E-mail: xuhuiminze@126.com

无明显诱因下胸闷胸痛，咳嗽后加剧，伴发热(体温最高 38.9 ℃)，长兴县人民医院建议转上级医院救治。转至浙江大学医学院附属第二医院后，血培养提示人型葡萄球菌及表皮葡萄球菌感染，予莫西沙星针剂 400 mg 静滴 qd 抗感染治疗，患者体温恢复正常后出院，考虑感染性心内膜炎，需要抗感染治疗 4~6 周，后转回长兴县人民医院治疗。6 d 前患者再次出现发热，无畏寒寒战，无头晕、头痛等不适，予以万古霉素 500 mg 静滴 q12h 抗感染治疗，连续治疗 3 d 后为继续抗感染治疗，收入浙江大学医学院附属第二医院心内科。40 年前曾患肺结核，予抗结核治疗(具体治疗不详)，自诉已愈。

1.2 主要化验指标

入院检查：体质量指数(body mass index, BMI) 为 24.97 kg·m⁻²，血压为 115/74 mmHg，体温为 38.4 ℃，血红蛋白为 106 g·L⁻¹，肌钙蛋白-T 为 0.016 ng·mL⁻¹，C 反应蛋白为 206.3 mg·L⁻¹，降钙素原为 0.07 μg·L⁻¹，国际标准化比率为 1.21，部分凝血活酶时间为 48.9 s、血浆纤维蛋白原为 5.72 g·L⁻¹，D-二聚体为 2 640 μg·L⁻¹ FEU。

1.3 入院诊断

入院诊断为感染性心内膜炎，考虑起搏器植入术后，形成双侧颈动脉粥样斑块，出现陈旧性肺结核。

2 主要诊疗与用药过程

患者入院后继续予以万古霉素 500 mg 静滴 q12h 抗感染治疗，同时予以阿托伐他汀钙片 20 mg 口服 qn 降脂、稳定斑块，经过治疗，第 2~6 天患者体温及炎症指标逐步下降。

住院第 7 日凌晨，患者自述眼内有异物感，伴流泪，无畏光等现象，左足第三、四脚趾间有水泡，大小约 2 cm×1.5 cm，双足脚底发烫，瘙痒但不剧烈，皮肤科会诊建议进一步检查相关抗体，包括疱疹病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、肠道病毒

等，监测体温适当隔离，大泡处可抽取，必要时使用抗病毒药物。当晚患者诉脚底及胸壁水泡疼痛明显，临时口服塞来昔布胶囊 200 mg 止痛。

第 8 天患者出现全身散在大小不等水泡，主诉灼热疼痛感明显，双眼异物感仍存在，并伴流泪，医师临时予以口服塞来昔布胶囊 200 mg 止痛。临床药师根据患者症状及用药查阅相关资料，怀疑为万古霉素长期使用所引发的 LABD，与医师协商后建议停用万古霉素，改用莫西沙星针剂 400 mg 静滴 qd，同时加用甲泼尼龙针剂 40 mg 静滴 qd 改善患者灼热疼痛症状，医师采纳。当日下午患者自述疼痛较前好转，散在水泡未再增多，医师将其水泡挑破排出液体，并做消毒处理。

第 9 天患者主诉全身水泡处疼痛较前缓解，眼睛异物感仍存在，并伴流泪，巨细胞病毒抗体(血清) IgG 83.06 U·mL⁻¹，但巨细胞病毒抗体 IgM 阴性，而总 IgE(血清) 154.0 U·mL⁻¹，表明患者正处于过敏状态。

第 10 天患者自述双眼异物感及流泪症状、全身散在水泡症状均较前明显缓解，予以停用甲泼尼龙针剂。第 12 天流行性出血热病毒抗体 IgM 和流行性出血热病毒抗体 IgG 均为阴性，患者全身水泡较前明显好转，双足足缝处水泡破裂，感疼痛，行走困难，嘱浓 PVP 碘外涂，减少走动，停用莫西沙星针剂，改用莫西沙星片 400 mg 口服 qd 进行抗感染治疗。第 13 天 I 型单纯疱疹病毒 IgG 36.85 COI、抗单疱病毒 I-IgM 阴性 S/CO、II 型单纯疱疹病毒 IgG 0.09 COI、抗单疱病毒 II-IgM 阴性 S/CO；EB 病毒衣壳抗原 IgG>750 U·mL⁻¹，EB 病毒衣壳抗原 IgM<10 U·mL⁻¹，EBV 衣壳抗原 IgA 阴性，因此予以排除。第 15 天双足破溃处基本愈合，未诉明显疼痛不适，散在水泡处逐渐结疤。经过治疗后患者体温、炎症指标也逐步趋于正常，见图 1，经上级医师同意后，于第 16 天带药出院，具体治疗药物见图 2。

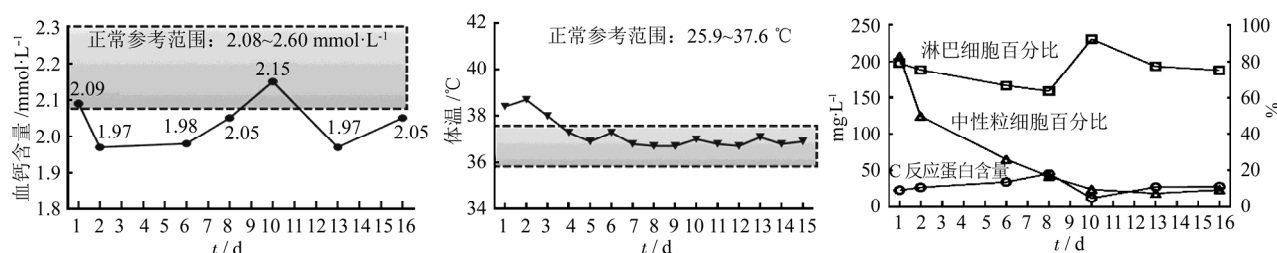


图 1 血钙、体温、炎症指标

Fig. 1 Blood-calcium, temperature, inflammation levels



图2 患者住院过程中相关用药

Fig. 2 The related used drugs for the patient during hospitalization

3 药师分析及监护

3.1 万古霉素引发疑似 LABD 的依据

临床药师根据患者不适症状出现的时间、性质及用药先后顺序认为：①该患者近期使用万古霉素已经>7 d，而万古霉素是较易引发 LABD 的抗生素^[6-7]，怀疑为万古霉素诱导的 LABD(时间上、诱发药物上均符合)；②根据文献报道，成人 LABD 高发于青少年和>60 岁患者，患者(81 岁)年龄上也处于高发阶段(年龄上符合)^[1,5]；③患者症状发生部位及性质：环形排列的水疱或正常形态的疱疹、红斑或荨麻疹；脸部(尤其口腔)，躯干，四肢通常是该类患者最容易受影响的部位；口腔黏膜损伤常常发生在口腔上颌及颊黏膜；大约 10% 的患者还可能累及眼结膜(结膜充血，流泪，有异物感)；病变处通常是瘙痒的，无症状的较为罕见(症状发生部位及性质全部符合 LABD 临床表现)^[8-9]；④患者入院后的用药中，虽然阿托伐他汀钙片也可能引发 LABD，但该患者长期使用多年，期间也并未发生过相似症状，而碳酸钙 D₃ 片(钙尔奇-D)未曾有引发 LABD 的报道，因此均予以排除；⑤疱疹样皮炎虽任何年龄均可发病，但多发生于 15~40 岁，并好发于肩胛、臂、骶及四肢伸侧，皮损通常对称分布，常表现为红色丘疹或水疱，亦常可见到呈环状或半环状排列的成簇水疱，而口腔黏膜受累罕见，临床上常根据皮损的特点、分布部位、对称性、剧烈瘙痒等特点进行诊断^[10-13]；而大疱性类天疱疮好发于>60 岁的老年人，皮损好发于胸部、腹部、背部及四肢近端，临床表现为

环形或多环形红斑，上有小水疱，疱壁紧张，偶有大疱及丘疹，黏膜损害常见，皮损剧烈瘙痒，类似疱疹样皮炎^[14-16]；而该患者的症状表现为环形排列的水疱或正常形态的疱疹、红斑或荨麻疹，非对称分布于口腔、躯干、四肢，口腔黏膜损伤发生在口腔上颌，病变处瘙痒但不剧烈，此外该患者双眼结膜充血，眼内有异物感伴流泪，因此在症状分布及性质上区别于疱疹样皮炎及大疱性类天疱疮(LABD 与疱疹样皮炎及大疱性类天疱疮鉴别诊断)；⑥巨细胞病毒(细胞包涵体病毒)、流行性出血热病毒(肾综合征出血热)、单纯疱疹病毒、EB 病毒(人类疱疹病毒 4 型 HHV-4)等检查结果均予以排除。因患者症状缓解后拒绝做进一步皮肤组织病理等检查，因此未进行直接免疫荧光显微镜检测，但鉴于当前并没有金标准定义该疾病，依据当前患者临床表现及诺氏药物不良反应评估量表得分(患者评分 8 分，5~8 分为很可能有关即具有客观证据或定量检测结果支持)，基本认为可能是万古霉素所引发的 LABD。

3.2 常见可诱发 LABD 的药物

常见可诱发 LABD 的药物如下^[17-18]：

- ①抗菌药物：万古霉素(最常见)、青霉素、头孢菌素、磺胺类抗菌药物。
- ②抗惊厥药：苯妥英钠、卡马西平。
- ③降压药：ACEI 制剂(特别是卡托普利)、血管紧张素受体抑制剂。
- ④其他：非甾体抗炎药、呋塞米、白介素-2、 α -干扰素、环孢菌素、他汀类(阿托伐他汀)、胺碘酮、锂等。

3.3 药物诱发 LABD 后的治疗

对于 LABD 的治疗原则是控制水泡的形成和减轻症状，首先尽早停用引发症状或疾病的药物；其次，加用相关治疗药物，该疾病的一线治疗方法为口服氨苯砞 50 mg qd，若水泡症状未能控制，可适当按 1 周或 2 周增加氨苯砞 25~50 mg(成年人每日最多 200~300 mg，儿童最多 2 mg·kg⁻¹)；为快速控制症状严重的患者，可口服糖皮质激素如泼尼松 0.5~1 mg·kg⁻¹ qd(该患者 60 kg，泼尼松剂量为 30~60 mg qd)；也可局部外用中长效糖皮质激素；此外，还可加用秋水仙碱 0.6 mg bid 或 tid^[19-21]。针对该住院患者，在其出现全身散在水泡症状并伴有热灼痛感时，及时停用万古霉素，并改用成莫西沙星进行抗感染治疗。因患者自述水泡处热

灼痛感使其难以忍受,为加快患者症状的控制,加用甲泼尼龙针剂 40 mg 静滴 qd,根据泼尼松与甲泼尼龙的效价换算,甲泼尼龙的剂量为 24~48 mg·d⁻¹,而当前所用的 40 mg 剂量在推荐剂量范围内,属小剂量用药^[22-25]。因患者全身散在水疱症状较文献报道的轻,且在停用万古霉素,加用糖皮质激素后,当天下午患者症状缓解,因此未再考虑加用氨苯砜或秋水仙碱。后续患者热灼痛感逐渐消退,糖皮质激素应用 3 d 后停用,全身散在水疱处逐渐结痂,逐步恢复,经治疗,患者体温、炎症指标也逐步趋于正常。

4 小结

临床药师在临床工作中通过全面分析患者发病时间、症状性质、所涉药物,发现疑似万古霉素引起的药物不良反应,及时与医师协商调整用药,完善治疗方案,并积极参与疑似 LABD 的处理及后续的药学监护,改善了患者的生活质量,后续通过进一步排除相关疾病的干扰,明确病因,实现了合理的个体化药学服务,促进了临床用药的合理性,也维护了患者治疗的安全性和有效性。

REFERENCES

- [1] MINTZ E M, MOREL K D. Clinical features, diagnosis, and pathogenesis of chronic bullous disease of childhood [J]. *Dermatol Clin*, 2011, 29(3): 459-462.
- [2] CHEN L, ZHANG L F, KONG Q Y. A case of linear IgA bullous dermatosis [J]. *Chin J Derm Venereol*, 2013, 27(5): 506-507.
- [3] YIN G W, ZHU W H, LI D Q, et al. Clinical analysis of linear IgA bullous dermatosis of childhood [J]. *Chin J Derm Venereol*, 2013, 27(5): 478-481.
- [4] LI X G, LIU J J, DIAO Q C. Clinical analysis of 5 cases of linear IgA bullous dermatosis in adults [J]. *South China J Dermato-Venereol*, 2009, 16(6): 359-361.
- [5] JHA P, SWANSON K, STROMICH J, et al. A rare case of vancomycin-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis [J]. *Case Rep Dermatol Med*, 2017, 2017(4): 1-5.
- [6] ZENKE Y, NAKANO T, ETO H, et al. A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the alpha3 subunit of laminin-332 [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(4): 965-969.
- [7] GAMEIRO A, GOUVEIA M, TELLECHEA O, et al., Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis: associations [J]. *Dermatol Online J*, 2016, 22(4): 99-109.
- [8] JOSHI S, SCOTT G, LOONEY R J. A successful challenge in a patient with vancomycin-induced linear IgA dermatosis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, 93(1): 101-103.
- [9] BRINKMEIER T, ANGELKORT B, FROSCH P J, et al. Vancomycin-induced linear IgA dermatosis [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2003, 1(3): 212-214.
- [10] XIA D M, GUO S H, SANJAYA S, et al. A case of dermatitis herpetiformis [J]. *Chin J Derm Venereol*, 2013, 27(7): 706-708.
- [11] 施仲香, 张君, 疱疹样皮炎. 国外医学(皮肤性病学分册) [J]. 1999, 25(3): 174-191.
- [12] 郭生红, SHAKYA S, 贾玲, 等. 疱疹样皮炎 1 例[J]. *临床皮肤科杂志*, 2013, 42(9): 551-552.
- [13] LIN Y, ZHOU G Z, LU X M, et al. A clinical and pathological analysis of fifteen cases of dermatitis herpetiformis [J]. *J Clin Dermatol*, 2012, 41(1): 3-6.
- [14] SU F, CHEN Q Y, SUN X J, et al. Analysis of prevalence of systemic diseases in 130 patients with bullous pemphigoid [J]. *J Clin Dermatol*, 2017, 46(9): 617-619.
- [15] LIU X Y, PAN M, ZHENG J. Primary investigation on clinical pathway and prognosis of bullous pemphigoid [J]. *Chin J Derm Venereol*, 2011, 25(1): 9-41.
- [16] HAN Y, LIU W, CHANG J M. Herpetiform pemphigus [J]. *J Clin Dermatol*, 2017, 46(2): 87-88.
- [17] ONODERA H, MIHM M C, YOSHIDA A, et al. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis [J]. *J Dermatol*, 2005, 32(9): 759-764.
- [18] AHRONOWITZ I, FOX L. Severe drug-induced dermatoses [J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2014, 33(1): 49-58.
- [19] GUO S H, LI W. A case of linear IgA bulous dermatosis [J]. *Chin J Derm Venereol*, 2011, 25(9): 709-710.
- [20] 运蓓蓓, 孙晓杰, 王郡. 儿童线状 IgA 大疱性皮肤病误诊为水痘 1 例报告[J]. *吉林医学*, 2012, 33(10): 2237-2238.
- [21] YIN Y J, GUO M, WANG X, et al. One case report of oral linear IgA bullous dermatosis [J]. *Stomatology*, 2017, 37(8): 730-732.
- [22] FORTUNA G, MARINKOVICH M P. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis [J]. *Clin Dermatol*, 2012, 30(1): 38-50.
- [23] KAKAR R, PAUGH H, JAWORSKY C. Linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis: a case report and review of the literature [J]. *Dermatology*, 2013, 227(3): 209-213.
- [24] KIM J S, CHOI M, NAM C H, et al. Concurrent drug-induced linear immunoglobulin A dermatosis and immunoglobulin A nephropathy [J]. *Ann Dermatol*, 2015, 27(3): 315-318.
- [25] ZONE J J. Clinical spectrum, pathogenesis and treatment of linear IgA bullous dermatosis [J]. *J Dermatol*, 2001, 28(11): 651-653.

收稿日期: 2017-12-21
(本文责编: 蔡珊珊)