

1 例氟康唑致中毒性表皮坏死松解症患者的药学监护

杨月, 赵莉, 王伟东(大连市皮肤病医院, 辽宁 大连 116021)

摘要: **目的** 探讨临床药师在中毒性表皮坏死松解症治疗过程中识别致敏药物、制定和调整糖皮质激素给药方案、预防和处理不良反应瀑布效应所发挥的作用。**方法** 临床药师参与 1 例中毒性表皮坏死松解症患者的药物治疗, 通过筛查患者住院前后所用药物、Naranjo's 评分与 ALDEN 评分比较, 最终确定致敏药物为氟康唑。同时, 根据患者临床症状、实验室检查指标、药物特点等调整糖皮质激素、人免疫球蛋白的用法用量控制过敏症状, 加用碳酸钙 D₃ 片、氯化钾缓释片稳定电解质水平, 奥美拉唑肠溶胶囊保护胃黏膜, 人血白蛋白改善低蛋白血症, 并对治疗过程中出现的皮肤感染、口腔念珠菌感染、菌血症等并发症进行药学监护。**结果** 患者经治疗后病情好转, 临床症状稳定后办理出院。**结论** 临床药师参与中毒性表皮坏死松解症的治疗过程, 协助医师制定和调整药物治疗方案, 通过疗效评价、并发症监控、安全性监测实现个体化给药, 确保患者用药的安全性和有效性。

关键词: 临床药师; 中毒性表皮坏死松解症; 糖皮质激素; 药学监护

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)16-2002-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.16.015

引用本文: 杨月, 赵莉, 王伟东. 1 例氟康唑致中毒性表皮坏死松解症患者的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(16): 2002-2008.

Pharmaceutical Care of A Case of Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Fluconazole

YANG Yue, ZHAO Li, WANG Weidong(Dalian Dermatoses Hospital, Dalian 116021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the function of clinical pharmacists in identifying sensitizing drugs, formulating and adjusting of glucocorticoid administration scheme, preventing and handling the waterfall effect of adverse reactions in the treatment of moderate toxic epidermal necrolysis **METHODS** The clinical pharmacists participated in the treatment of one toxic epidermal necrolysis case, screened the drugs that the patients had taken before and after being hospitalized, compared the Naranjo's scores and ALDEN scores, and finally determined that the sensing drug was likely to be fluconazole. At the same time, the pharmacists adjusted the administration method and dosage of glucocorticoid and human immunoglobulin according to the patient's clinical symptoms, laboratory examination indicators and drug characteristics to control the allergic symptoms. It was suggested to add the calcium carbonate D₃ tablets and potassium chloride sustained release tablets to stabilize the electrolyte level, adopt omeprazole enteric-coated capsules to protect the gastric mucosa, and add human serum albumin to improve the hypoproteinemia. The pharmacists also conducted pharmaceutical care for complications such as skin infection, oral candidiasis and bacteremia. **RESULTS** The patient got improved after the treatment. The patient left the hospital after the clinical symptoms became stable. **CONCLUSION** By participating in the treatment of toxic epidermal necrolysis, the clinical pharmacists assisted the doctors to prepare and adjust the therapy, and administrated the drugs according to the therapeutic evaluation, complications supervision and safety monitoring, so that they ensured the safety and effectiveness of the treatment for patient.

KEYWORDS: clinical pharmacist; toxic epidermal necrolysis; glucocorticoid; pharmaceutical care

中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)是由药物引起以表皮剥脱和黏膜损害为特征的严重致命性皮肤病^[1]。据统计, TEN 的年发病率为(0.4~1.9)/100 万^[2], 因常伴有系统和内脏损害, 若抢救不及时可能死于感染、败血症、肾衰竭、肺炎或出血等并发症, 死亡率高达 25%~35%^[3]。多脏器功能不全、内环境紊乱、超敏状态等病理生理学变化往往会导致药物疗效

的改变, 而药物不良反应的瀑布效应会引起病情的进一步恶化, 从而影响患者的预后。本研究通过临床药师参与 1 例 TEN 患者的药物治疗过程, 发挥自身所长协助医师制定个体化给药方案, 探讨临床药师在 TEN 患者治疗中的作用和价值。

1 病例资料

患者, 女性, 41 岁, 身高 150 cm, 体质量 73 kg, 因“周身红斑、水疱伴痒痛 1 周”入院。患者 2017

作者简介: 杨月, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0411)39878732

E-mail: 478758825@qq.com

· 2002 ·

Chin J Mod Appl Pharm, 2020 August, Vol.37 No.16

中国现代应用药学 2020 年 8 月第 37 卷第 16 期

年 10 月 15 日曾因“咳嗽气憋”自服头孢地尼和多种抗炎药物(不详), 2017 年 11 月 19 日因“Ⅰ型呼衰、间质性肺病”于大连大学附属新华医院呼吸内科住院治疗 15 d, 住院期间给予莫西沙星、甲泼尼龙、氟康唑、氨溴索、多索茶碱、奥美拉唑、骨化三醇, 出院医嘱甲泼尼龙 24 mg、奥美拉唑、骨化三醇。既往丙型肝炎病史 5 年; 青霉素药物过敏史。2017 年 12 月 15 日, 患者双手掌出现浮肿性红斑, 未予诊治, 病情逐渐加重, 收入院治疗, 查体: 躯干、四肢双手足泛发水肿性红斑, 颜色鲜红, 部分红斑融合成片, 或呈环形, 部分皮疹呈靶形损害; 部分红斑上出现水疱、大疱, 尼氏征阳性, 口唇及口腔内黏膜见散在糜烂结痂, 皮疹分布对称。入院诊断: 多形红斑; 间质性肺病; 丙型肝炎。

2 治疗过程

入院后给予该患者注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 60 mg qd ivgtt 抗炎、氯雷他定糖浆 10 mg qd po 抗组胺、奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg qd po、碳酸钙 D₃ 片 0.6 g qd po。入院第 2 天, 表皮松解面积>10%, 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠调整至 100 mg qd ivgtt、盐酸利多卡因注射液 0.1 g+地塞米松磷酸钠注射液 5 mg+硫酸庆大霉素注射液 16 万 U+0.9%氯化钠注射液 500 mL qd 漱口。入院第 5 天, 表皮松解面积以每日 10%递增, T 37.3 °C、BP 150/100 mmHg、NEU# $7.08 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ↑、NEU% 79.1%↑, 修订诊断 TEN, 补充诊断皮肤感染, 制定抗感染初始方案: 盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液 0.6 g qd 每分钟 40 滴 ivgtt, 静注人免疫球蛋白(pH 4) 25 g qd 每分钟 30 滴 ivgtt、氯化钾缓释片 1.0 g tid po、苯磺酸氨氯地平片 5 mg stat po。入院第 8 天, 表皮剥脱面积达 60%~80%, ALB 29.00 g·L⁻¹↓, 补充诊断低蛋白血症, 人血白蛋白 20 g qd 每分钟 30 滴 ivgtt、加用复方倍他米松注射液 2 mL stat iv、抗感染治疗调整为注射用阿奇霉素 0.5 g qd 每分钟 40 滴 ivgtt。入院第 11 天, 表皮剥脱面积达 90%, 面颈部新生表皮达 10%, 真菌镜检口腔颊黏膜(+), 补充诊断口腔念珠菌感染, 制霉菌素片 1 片 tid 含服。入院第 13 天, 患者出现欣快、躁狂、失眠等症状, 表皮剥脱面积达 95%, 面颈部、前胸上部新生表皮, 降钙素原<0.05 ng·mL⁻¹, 分泌物细菌培养检测: 无乳链球菌(+), 红霉素、四环素耐药,

氯霉素、青霉素 G、万古霉素、克林霉素、头孢曲松敏感, 停用阿奇霉素, 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠早 80 mg 午 40 mg。入院第 15 天, 表皮剥脱面积达 80%, 新生表皮约 20%, 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠早 60 mg 午 40 mg。入院第 18 天, 表皮剥脱面积达 60%, 新生表皮约 40%, 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg bid ivgtt。入院第 19 天, 表皮剥脱面积达 35%, 新生表皮约 65%, 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠早 40 mg 午 20 mg ivgtt。入院第 20 天, 表皮剥脱面积达 25%~30%, 新生表皮约 65%~70%, WBC $15.59 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ↑、NEU# $12.56 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ↑、NEU% 80.54%↑、血液细菌培养革兰氏阳性球菌, 补充诊断菌血症, 给予利奈唑胺注射液 600 mg q12h 每分钟 50 滴 ivgtt、肉桂 300 g tid 水煎后漱口。入院第 22 天, 表皮剥脱面积达 20%, 新生表皮约 80%注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg qd ivgtt。入院第 27 天, 表皮剥脱面积达 3%, 新生表皮约 97%~100%, 甲泼尼龙片 20 mg qd po。

3 药学监护切入点

3.1 可疑致敏药物的识别

TEN 是对药物的迟发型超敏反应, 与药物引起的重症多形红斑是表皮剥脱面积不同区分的同一疾病谱疾病^[4]。80%~95%的 TEN 由药物致敏引发^[5], 免疫功能受损、肝肾功能障碍以及药物代谢酶功能障碍可能增加药物不良反应风险^[6], 准确判定致敏药物并及时停药是重症药疹治疗的首要步骤和关键点。至今还没有任何一种客观的检测手段有足够高的敏感性和特异性成为药物过敏诊断的金标准, 而斑贴试验、口服药物激发试验等体内试验都有一定的危险性, 目前淋巴细胞转化试验、干扰素-γ释放试验、组胺释放试验、放射性变应原吸附剂实验、细胞扫描试验等体外检测试验方法多限于实验室阶段^[7]。通常临床上会根据患者的皮疹形态、用药史、潜伏期、停药后的转归情况进行药疹的诊断, 而实践工作中往往由于患者应用药物品种较多, 难以确定主要致敏药物的具体品种, 延误病情, 增加死亡率的风险。以 TEN 患者为例, 在无任何实验室诊断依据的基础上, 临床药师如何发挥自身优势从多种药物用药史中抽丝剥茧提供专业药学服务。引起 TEN 的药物包括抗菌药物、抗癫痫类药物、解热镇痛类药物、抗痛风类药物、生物制剂及中成药等^[8], 其中抗菌

药物是最主要的病因^[9]。据《药品说明书》头孢地尼、莫西沙星、氟康唑、奥美拉唑均可引起中毒性表皮松解坏死症；截至 2019 年 7 月 30 日，分别以“药物名称”“中毒性表皮坏死松解症”检索万方、维普、中国知网等数据库，仅莫西沙星 1 篇报道^[10]；RegiSCAR 网站中易引起 SJS/TEN 的药物名单，莫西沙星、甲泼尼龙、氨溴索、奥美拉唑因存在个例报告成为监测中的药物，ALDEN 评分中第 5 条指标正是基于此标准。不同致敏药物的潜伏期各异，TEN 潜伏期平均为(9.07±9.88)d，其中抗惊厥药所致 TEN 潜伏期为(17.67±9.69)d 远长于解热镇痛药为(2.20±1.79)d 和β-内酰胺酶类抗菌药物为(3.33±2.8)d^[4]，故发病潜伏期也是判定致敏药物的一个重要依据。药物半衰期也是很重要的参考指标，头孢地尼 $t_{1/2}$ (1.6~1.8)h、莫西沙星 $t_{1/2}$ (10.7~13.3)h、氟康唑 $t_{1/2}$ (27~37)h、氨溴索 $t_{1/2}$ 7 h、多索茶碱 $t_{1/2}$ 7.42 h、奥美拉唑 $t_{1/2}$ (0.5~1)h、骨化三醇 $t_{1/2}$ (0.5~1)h，一般认为药物经过 5 个半衰期体内代谢基本完全，参考药物停用时间点和发疹日之间相隔的时间，仅有氟康唑小于药物半衰期 5 倍，表明在发疹日内药物仍存在体内。

目前，药品不良反应/事件关联性判定方法主要有总体判断法、综合分析推理法、计分推算法、概率化方法(贝叶斯 ADR 诊断法)。由于总体判断法仅凭临床经验判断主观性强，而贝叶斯 ADR 诊断法计算复杂常规工作很难被接受，故本病例仅采用综合分析推理法(Karch 和 Lasagna 评价方法、WHO 国际药品不良反应监测合作中心建议使用的方法、我国的五项分析法)^[11]和计分推算法(Naranjo's 评分、ALDEN 评分)^[12-13]。从多个临床药物不良事件/反应因果关系判定关联性评价，采用综合分析推理法评价氟康唑、莫西沙星 2 种药物引起不良反应的可能性较大，而条目的判定可能不及计分判定的准确客观、部分分类标准间定义模糊不清、病历资料的不完整、评价者临床应用时的不同理解可能是造成评价结果不同的的重要原因^[14]；计分推算法中评估可疑药物和 SJS/TEN 之间的因果关系有 Naranjo's 评分和 ALDEN 评分，而 ALDEN 评分完全是针对 SJS 或 TEN 所设计，相较于 Naranjo's 评分，其可靠性更高^[12]。综合 5 种药物不良事件/反应因果关系判定关联性评价方法氟康唑是 TEN 患者的致敏药物。结果见表 1。

表 1 药物不良事件/反应因果关系判定关联性评价

Tab. 1 Correlation evaluation of causality judgment of adverse drug events/reactions

药物	Karch-Lasagna	WHO 国际 ADR	我国的五项分析法	Naranjo's	ALDEN
头孢地尼	可疑	Unlikely	可能无关	+2	-4
莫西沙星	很可能	Probable/Likely	很可能	+4	-2
甲泼尼龙	可疑	Possible	可能	+2	+1
氟康唑	很可能	Probable/Likely	很可能	+4	+4
氨溴索	可疑	Possible	可能	+3	0
多索茶碱	可疑	Possible	可能	+3	-1
奥美拉唑	可能	Probable/Likely	可能	+3	+1
骨化三醇	可疑	Possible	可能	+2	0

3.2 糖皮质激素治疗方案制定和调整

TEN 是一种少见的高死亡率皮肤急危重症，糖皮质激素的用量和疗程主要以个人经验为主，其治疗尚缺乏统一的标准。临床药师通过查阅相关资料并进行以下分析。

糖皮质激素具有很强的非特异性抗炎症、免疫抑制和抗毒素、抗休克等作用，是药疹的首选药物，应及早、足量使用，及早指发病 72 h 内，足量指轻中度药疹可给予甲泼尼龙 32~48 mg·d⁻¹，重症药疹可用到 80~120 mg·d⁻¹，甚至冲击疗法^[15]。患者入院时病情评估属中等较重，给予甲泼尼龙 60 mg·d⁻¹(0.82 mg·kg⁻¹·d⁻¹)，理论上达到现有病情要求。但病情急性进展，于第 2 日出现表皮剥脱达到重症多形红斑型药疹(Stevens- Johnson syndrome)的诊断标准，调整给药剂量 100 mg·d⁻¹(1.37 mg·kg⁻¹·d⁻¹)，病情仍持续恶化。付晓丹等^[16]对 922 例住院药疹患者进行调查，TEN 应用泼尼松(85.10±16.47) mg·d⁻¹，39 例联合丙种球蛋白 0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹，总住院天数(20.63±12.6)d。临床医师提出该患者是否可以联合使用人免疫球蛋白？

早期应用糖皮质激素虽能够调节患者体内代谢平衡，但起效慢且不能逆转皮肤的程序性死亡，还可能诱发严重感染、败血症等增加死亡率。TEN 是一种发病急、蔓延速度快的严重药疹，必要时可静脉给予大剂量丙种球蛋白冲击疗法^[15]。大剂量免疫球蛋白能与 Fas 结合而阻断由 Fas/FasL 介导的角质形成细胞凋亡^[17]，提高糖皮质激素受体的敏感性，协同抑制淋巴细胞活化而减轻免疫应答反应^[18]，达到治疗 TEN 的作用。病情初期及时应用足够剂量的糖皮质激素，并且联合静脉注射人免疫球蛋白治疗好于单用糖皮质激素治疗，

能够更及时的控制患者病情的进展,有助于糖皮质激素的快速减量,减少其不良反应及并发症,改善患者预后,从而降低死亡率^[19-21]。但是 IVIG 价格昂贵,按 $400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 计算,1 个疗程平均治疗费用 2~3 万,该患者是否符合用药指征?建议使用 IVIG 的情况^[22]如下:①患者病情危重,进展迅速,大剂量糖皮质激素治疗仍无法完全控制,甚至危及患者生命;②患者年龄大,各项生命体征差,同时伴有高血压、糖尿病、溃疡等糖皮质激素使用的禁忌证;③患者伴有严重感染等。评估该患者应用大剂量糖皮质激素皮损尚未得到有效改善,在此基础上联合使用免疫球蛋白发挥被动免疫的作用,符合静注人免疫球蛋白合理使用管理标准^[22]。一般用法为 $0.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 左右连用 3~5 d 或总量 $1.5\sim 4.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[23],而总量 $\geq 2.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可明显降低死亡率^[24]。该患者体质量 73 kg,给予人免疫球蛋白总量 146~292 g 增强机体的抗感染能力和免疫调节功能,促使机体在短时间内获得暂时性保护,为糖皮质激素发挥作用争取了大量时间,有效缩短了皮损控制时间。

入院第 10 天,应用甲泼尼龙 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 9 d 联合应用人免疫球蛋白 75 g,表皮剥脱面积达 80%并持续加重,临床医师意识到在可控制范围内不同剂量激素在治疗 TEN 中具有正反双重作用,盲目增加糖皮质激素最大控制剂量对 SCORTEN 评分并没有明显变化,能否继续增加糖皮质激素的给药剂量?目前,糖皮质激素的用法大致分为 2 种:一种是早期冲击治疗,给予甲强龙 $10\sim 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或地塞米松 $1\sim 1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 连续 3~5 d 后,继以减量维持 1~2 周或者直接停用;另一种是每天静滴甲强龙 $1\sim 1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,随病情逐渐减停^[25-26],国外推荐以初始剂量 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙琥珀酸钠进行治疗^[27]。在支持治疗的前提下,某一剂量的激素作用后,只要患者的体温及发展较快的皮损可以被控制,就认为此时激素的剂量足够。因此,该患者治疗 TEN 时应权衡某一剂量激素的治疗作用及其不良反应,仅出现血压一过性增高,不良反应轻微可耐受,可增加 2 mL 复方倍他米松注射液(相当于甲泼尼龙 $156\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)至病情稳定。

糖皮质激素在维持用药和减量时患者皮疹可出现复发及病情恶化,故应严格按照糖皮质激素

减量指征减量,包括体温下降、皮肤红斑消退、水疱干涸结痂、尼氏征转阴及肝肾功能好转等^[28],同时密切观察患者皮疹消退情况及糖皮质激素反应进行个体化处理,减量过快或突然停用可出现肾上腺皮质功能减退样症状或使原发疾病复发或加重。原则上剂量大快减,剂量小慢减,2~4 周内达到停药或生理剂量。该患者每次减量 20 mg(相当于原剂量的 1/4~1/5),第 1 次维持 1 d,第 2 次维持 4 d,第 3 次维持 6 d,出院时减至基本达到生理剂量,临床治愈。

3.3 治疗过程中不良反应的预防和处理

3.3.1 低蛋白血症 充足的营养支持是创面修复的关键,TEN 患者由于皮肤糜烂面积大、渗液多、大量体液和蛋白质丢失,口腔黏膜和胃肠道黏膜受累严重伴进食困难,而大剂量应用糖皮质激素使血白蛋白降低,极易继发低蛋白血症影响皮损面修复,而低蛋白血症是 TEN 患者发生急性肾衰竭的危险因素之一^[29]。入院后临床药师应指导患者进食优质高蛋白、易消化的温凉流质食物,给予新鲜牛奶、鸡蛋、瘦肉汤等^[30]。而对于人血白蛋白的用药指征,对不伴有水肿和急性低血压的低蛋白血症患者,应从营养支持方面根本解决患者的低蛋白血症,只有在给予充分营养支持、但仍不能纠正低蛋白血症($\text{HAS}<30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)时,方可给予适量 HAS^[31]。该患者于第 8 日 $\text{ALB } 29.00\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、第 14 日 $\text{ALB } 25.40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和第 23 日 $\text{ALB } 27.10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,低蛋白血症证据水平 1a,推荐应用人血白蛋白级别 A,根据公式计算所需白蛋白的剂量: $[(40-29)\times(40\times 73/1\ 000)]\times 2=64.24\text{ g}$,给予人血白蛋白 $20\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ 3 d,出院时生化检查 $\text{ALB } 36.60\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 恢复正常水平。

3.3.2 感染及抗感染治疗 TEN 的感染率 62.9%~91.7%^[32],其中皮肤感染发生率最常见 31.8%~78%^[33],最常见的感染菌种是金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌,一方面由于患者皮肤黏膜广泛受损,导致皮肤屏障功能下降,而另一方面大剂量应用糖皮质激素极易并发各种感染,增加死亡率。吝战权等^[34]严重患者在进行相关治疗的基础上,可早期经验性预防性抗感染,而国外学者研究发现抗菌药物引发的 TEN 或过度使用抗菌药物的患者死亡率明显升高,可能与细菌耐药及增加脓毒症的风险有关^[35-36]。全身炎症反应综合征

可能模仿感染的征象,因此确定抗感染药物应用的时机是极具挑战的。临床药师查阅相关文献,仅在局部红肿热痛、脓性分泌物排出及分泌物培养阳性才高度怀疑合并皮肤感染^[37]。在怀疑感染时,应积极收集病原学证据,同时给予经验性抗感染治疗,其选择要参考患者既往抗菌药物使用情况,同时结合当地病菌谱和患者病情严重程度及药敏结果适当调整^[38]。该患者入院第5天,T 37.3℃、NEU% 79.1%↑,表皮剥脱面积>50%,仅口唇及口腔内部黏膜散在糜烂结痂,给予盐酸左氧氟沙星注射液治疗性应用抗菌药物并不充分。临床药师建议理应给予及时的细菌培养作为应用抗菌药物的依据并根据药敏结果进行调整,因多数 TEN 患者早期的发热和外周血白细胞升高不足以判定感染,并要考虑到再次过敏和交叉过敏的可能性,适时合理地应用抗菌药物有时会成为影响预后的决定性因素^[39]。医师采纳部分建议,考虑左氧氟沙星与莫西沙星可能出现交叉过敏,综合患者既往用药史,将抗感染治疗调整为阿奇霉素注射液并进行分泌物细菌培养、降钙素原等检测。入院第13天,体温、血常规、降钙素原正常,分泌物细菌培养提示无乳链球菌,红霉素耐药,再次评估皮肤抗感染用药指征,临床药师建议可先停用系统性应用抗菌药物并加强外用治疗。

大气以及环境中的真菌也可随呼吸进入肺部,尤其是寄生在口咽部或外界的真菌侵袭迁延至肺部而造成侵袭性真菌感染。患者大剂量使用糖皮质激素,极易出现继发感染。口腔黏膜的糜烂破溃是导致上呼吸道甚至肺部感染的通道,应扼杀在“摇篮”里。临床常用预防口腔念珠菌感染的药物有肉桂煮水、碳酸氢钠溶液及利多卡因+地塞米松+庆大霉素混合溶液3种,后者主要用于口腔黏膜破溃严重疼痛的患者,碳酸氢钠水溶液作用较温和、价格低廉,而肉桂虽有一定的刺激性,但可预防口腔真菌感染。患者入院初黏膜破溃,应注意清洁消毒,预防感染,进食后给予盐酸利多卡因地塞米松庆大霉素氯化钠注射液漱口,止痛消炎止痒。第11天,口腔念珠菌感染,给予制霉菌素与敏感真菌膜上特异的固醇结合而破坏细胞膜,对白色念珠菌不易产生耐药,皮肤和黏膜局部用药时刺激性不大。

患者年龄>40岁、白细胞计数 $>10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 及皮肤剥脱面积>30%是发生严重并发症菌血症的高风险人群^[38],而血培养最常见的致病菌是金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌^[40]。血流感染表现为发热 $>38^\circ C$,寒战、心动过缓、低血压,血培养阳性^[35]。该患者属菌血症的高危人群于第21天出现体温升高,WBC $15.59 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ↑、NEU% 80.54%↑、血液细菌培养革兰氏阳性球菌,菌血症感染诊断明确,考虑医院内获得血液感染主要为甲氧西林耐药株^[41]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的感染很难治愈,万古霉素一直作为治疗严重 MRSA 菌血症的首选、标准方案,近年来利奈唑胺也作为一种新型、有效的抗菌药物应用于临床。从有效性方面,治疗结束后及随访结束后利奈唑胺其临床治愈率、微生物学总治愈率、细菌清除率等方面均优于万古霉素,亚组分析表明,肺炎、菌血症或脓毒症败血症患者应用利奈唑胺与万古霉素疗效相当,而利奈唑胺在皮肤及软组织感染患穿透性良好、组织浓度较高,临床治愈率优于万古霉素^[42];从安全性方面,利奈唑胺与万古霉素在病死率及药物不良反应总体发生率方面亦相当,但万古霉素有一定肾毒性,需监测血样浓度调整给药剂量,而利奈唑胺对肾功能的影响明显低于万古霉素,使用相对方便;从经济性方面,万古霉素与利奈唑胺疗程与住院天数差异有明显的统计学意义,利奈唑胺的成本-效果比低于万古霉素^[43]。该患者由皮肤大面积糜烂破溃引起的菌血症,选用利奈唑胺更全面、更适合、更经济。

3.3.3 安全性监测 患者入院后即开始进行安全性监测,观察患者有无药品不良反应出现,如:过敏反应,肾功能衰竭征兆(如少尿、无尿、血尿、腰痛、腹胀、恶心、呕吐等),糖皮质激素不良反应(血糖、血压、甘油三酯、离子四项、胃出血及中枢神经系统等方面)。1周后复查血常规、尿常规、肾功能指标等。TEN 患者出现不良反应瀑布效应主要由糖皮质激素引起,如何从源头规避其不良反应,尽可能发挥糖皮质激素的药物作用?

从药物的选择方面,糖皮质激素作用的时间不取决于其在血液中存在的时间,而取决于其生物活性半衰期生物活性持续时间与糖皮质激素的作用呈正相关,与盐皮质激素的作用呈负相关。

可的松的潴钠排钾、水钠潴留作用强，易引起高血压；曲安西龙、地塞米松、倍他米松等含卤素的糖皮质激素，水钠潴留作用弱，但其精神症状、满月脸、肌营养不良及消化性溃疡等症状明显；甲泼尼龙、泼尼松的生物半衰期均为 24~36 h，但甲泼尼龙引起增加食欲、消化性溃疡、紫癜的不良反应低于泼尼松，且泼尼松必须在肝脏内转化为泼尼松龙才能发挥作用，故临床药师建议选用甲泼尼龙。

从服药时间方面，由于促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质醇有昼夜节律，呈脉冲分布，即 ACTH 在睡眠 3~5 h 后，凌晨 4 点左右，分泌幅度开始上升，在觉醒前或觉醒时达到高峰，上午呈下降趋势，夜晚达到最低水平，故大多数糖皮质激素治疗多早晨一次服用，以减轻对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制。食物可以延缓外源性的糖皮质激素吸收，但不减少其吸收量；而约 10% 的 TEN 可累及消化道黏膜^[40]，其发病原因主要考虑疾病本身导致的胃肠道黏膜受累、合并糖皮质激素用药情况及急性应激等综合因素的影响，从而表现为充血、水肿、糜烂，甚至引起消化道出血、溃疡，故叮嘱患者输液前 1 h 内进餐，并预防性使用质子泵抑制剂保护胃黏膜，病程中需严密观察大便情况，常规行大便隐血试验。

TEN 患者表皮大面积剥脱引起体液大量丢失，口腔黏膜导致进食进水困难，糖皮质激素影响水盐代谢进一步加重电解质紊乱，可能引起心率的改变，给予碳酸钙 D₃ 片、氯化钾缓释片稳定电解质。第 5 天患者出现应用大剂量糖皮质激素引起的血压升高，给予苯磺酸氨氯地平片 5 mg 立即口服；通过调整甲泼尼龙给药频次缓解第 13 天出现新快、烦躁、失眠等症状。临床药师通过对患者住院期间的用药监测，并未出现明显的药物不良反应。

4 讨论

TEN 是累及多器官系统的危急重症，死亡率高，需要皮肤科医师以及多学科专科的参与和综合治疗。在临床中发现 TEN 病例时，第一步是解决可疑致敏药物的判断。临床药师通过深入的问诊、回顾文献、不同药物不良反应相关性评价方法，提出了氟康唑是该患者致敏药物的可能性，给予了医师制定后续治疗方案一定的参考作用。由于患者病理生理学的改变，造成药物代谢

动力学的改变，影响糖皮质激素治疗效果及安全性。感染、低蛋白血症、不良反应等不同程度干扰糖皮质激素的给予剂量，若不能做到个体化监测给药，很可能造成治疗失败。在院期间，临床药师协助医师参与药物治疗，完成了糖皮质激素的 3 次增量和 4 次减量过程，并对过程中五诱发、四大代谢、三大系统、两大组织等可能出现不良反应及时提出用药意见，权衡不良反应和治疗效果，对患者进行全程药学监护。

REFERENCES

- [1] LEE H Y, CHUNG W H. Toxic epidermal necrolysis: The year in review [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(4): 330-336.
- [2] GRENADE L, LEE L, WEAVER J, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors [J]. *Drug Saf*, 2005, 28(10): 917-924.
- [3] TIWARI P, PANIK R, BHATTACHARYA A, et al. Toxic epidermal necrolysis: an update [J]. *Asian Pac J Trop Dis*, 2013, 3(2): 85-92.
- [4] LIANG Y, ZHANG L X, LI N, et al. Clinical analysis of 15 pediatric cases with toxic epidermal necrolysis [J]. *Chin J Dermatovenereol* (中国皮肤性病学杂志), 2015, 29(5): 472-474.
- [5] ROBERT A S, PATRICK H M, BRIAN W L. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis [J]. *J American Aca Dermatol*, 2013, 69(2): 173(e1-e13).
- [6] MITTMANN N, KNOWLES S R, KOO M, et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2012, 13(1): 49-54.
- [7] SALAMEH F, KRAVITZ M S, BARZILAI A, et al. Clinical application of static fluorescence-based cytometry, Cellscan, in cutaneous adverse drug reaction [J]. *J Dermatol*, 2011, 38(5): 447-455.
- [8] HE Z D, XIAO Y Z. Recent progress in research of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *J Pediatric Pharm* (儿科科学杂志), 2019, 25 (7): 62-65.
- [9] PING X F, LU G L. A retrospective study on 52cases of Stevens Johnson syndrome and 31cases of toxic epidermal necrolysis [J]. *Chin J Dermatovenereol* (中国皮肤性病学杂志), 2013, 27(2): 148-150.
- [10] LIU L G, SHI W F, XU H B. One case report on severe anaphylactic shock caused by oral moxifloxacin [J]. *Shanghai Med Pharm J* (上海医药), 2016, 37(5): 74-75, 80.
- [11] LI B, GAO R, LI R, et al. Causal determination of the adverse events and adverse drug reactions in drug clinical trials [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2014, 23(12): 1465-1470.
- [12] LIU M, LI Z D. Assessment tools for drug-induced SJS or TEN by a case study: Naranjo score versus ALDEN score [J]. *Chin J Drug Appl Monit* (中国药物应用与监测), 2014, 11(4): 247-249.
- [13] SASSOLAS B, HADDAD C, MOCKENHAUPT M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis:

- Comparison with case-control analysis [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 88(1): 60-68.
- [14] LIU B A, KNOWLES S R, MITTMANN N, et al. Reporting of fatal adverse drug reactions [J]. Can J Clin Pharmacol, 2001, 8(2): 84-88.
 - [15] 宁光, 马志中, 王卫庆, 等. 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): 1-32.
 - [16] FU X D, FU X P, YANG F P, et al. Clinical analysis of 922 inpatients with drug eruption [J]. Chin J Dermatol(中华皮肤科杂志), 2015, 48(12): 867-870.
 - [17] HUANG L, LI T. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Chin Pediatr Emerg Med(中国小儿急救医学), 2019, 26(5): 326-331.
 - [18] PAQUET P, PIÉRARD G E, QUATRESOOZ P. Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2005, 136(3): 205-216.
 - [19] 王宝庭, 赵晓玲, 赵洁. 大剂量糖皮质激素联合静脉注射用人免疫球蛋白治愈中毒性表皮坏死松解症 2 例[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(3): 166-168.
 - [20] SUN J, LIU J, GONG QL, et al. Evaluation of efficacy of glucocorticoids and intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis [J]. Chin J Dermatol(中华皮肤科杂志), 2015, 48(9): 633-636.
 - [21] RAO Y, TAO C R. Combination of intravenous glucocorticoid and immunoglobulin in treatment of toxic epidermal necrolysis: A comparative study in twenty-five cases [J]. Chin J Dermatovenereol(中国皮肤性病学杂志), 2017, 31(2): 165-166, 188.
 - [22] 顾红燕, 孙路路, 袁跃海, 等. 临床药师在静注人免疫球蛋白使用管理中的药学监控[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(3): 239-240.
 - [23] HAN Y Z, LIU T, XIAO J P, et al. Evidence-based treatment for a toxic epidermal necrolysis patient [J]. J Evid-Based Med(循证医学), 2017, 17(4): 239-243.
 - [24] BARRON S J, DEL VECCHIO M T, ARONOFF S C. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A meta-analysis with meta-regression of observational studies [J]. Int J Dermatol, 2015, 54(1): 108-115.
 - [25] CREAMER D, WALSH S A, DZIEWULSKI P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 [J]. J Plast Reconstr Aesthetic Surg, 2016, 69(6): e119-e153.
 - [26] SCHWARTZ R A, MCDONOUGH P H, LEE B W. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment [J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 69(2): 187.e1-187.e16.
 - [27] CHOONHAKARN C, LIMPAWATTANA P, CHAOWATTANAPANIT S. Clinical profiles and treatment outcomes of systemic corticosteroids for toxic epidermal necrolysis: A retrospective study [J]. J Dermatol, 2016, 43(2): 156-161.
 - [28] 丁香, 闵定宏, 郭光华. 中毒性表皮坏死松解症 13 例[J]. 中华烧伤杂志, 2018, 34(3): 173-175.
 - [29] HUNG C C, LIU W C, KUO M C, et al. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Am J Nephrol, 2009, 29(6): 633-638.
 - [30] YAN A Z, ZENG X F, FENG Z Q, et al. Nursing of patients with toxic epidermal necrolysis [J]. Mod Clin Nurs(现代临床护理), 2017, 16(5): 34-38.
 - [31] CHENG J, WU H, WU G C, et al. Establishment of evaluation standards for clinical use of human serum albumin in our hospital based on evidence-based medicine [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(2): 257-261.
 - [32] TOCCO-TUSSARDI I, HUSS F, PRESMAN B. Microbiological findings and antibacterial therapy in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients from a Swedish Burn Center [J]. J Cutan Pathol, 2017, 44(5): 420-432.
 - [33] HERMIZ S J, DIEGIDIO P, ORTIZ-PUJOLS S, et al. Life-threatening skin disorders treated in the burn center: Impact of health care-associated infections on length of stay, survival, and hospital charges [J]. Clin Plast Surg, 2017, 44(3): 597-602.
 - [34] LIN Z Q, GUAN X, SHEN S J, et al. Clinical practice of clinical pharmacist involved in the therapy of a Stevens-Johnson syndrome caused by carbamazepine [J]. China Pharm(中国药房), 2011, 22(38): 3645-3646.
 - [35] MONTEIRO D, EGIPTO P, BARBOSA J, et al. Nine years of a single referral center management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) [J]. Cutan Ocular Toxicol, 2017, 36(2): 163-168.
 - [36] WEINAND C, XU W, PERBIX W, et al. 27 years of a single burn centre experience with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Analysis of mortality risk for causative agents [J]. Burns, 2013, 39(7): 1449-1455.
 - [37] LI X J, CHEN W Y, LUO Z R, et al. Analysis of precipitating factors in a case of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Pharm Today(今日药学), 2019, 29(11): 777-780, 784.
 - [38] DE PROST N, INGEN-HOUSZ-ORO S, DUONG T A, et al. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures [J]. Medicine, 2010, 89(1): 28-36.
 - [39] XU Y H, SU Y, ZHAO J, et al. Methazolamide-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with HLA-B5901 allele [J]. Chin J Dermatol(中华皮肤科杂志), 2015, 48(2): 131-133.
 - [40] DIAO M, LYU X Y. Complications and management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Chin J Dermatovenereol(中国皮肤性病学杂志), 2019, 33(2): 222-225.
 - [41] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 国家卫生计生委印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[J]. 中国医药生物技术, 2015, 10(5): 477.
 - [42] HUANG Y L, ZHANG S Z, HUANG Q, et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of Gram-positive cocci infections: Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2012, 37(7): 545-557.
 - [43] LONG L H, MA L, CHEN X Y, et al. Cost-effect analysis of vancomycin and linezolid in treatment of MRSA infection [J]. China J Mod Med(中国现代医学杂志), 2018, 28(6): 71-75.

收稿日期: 2019-08-15

(本文责编: 李艳芳)