

肌注苯巴比妥钠诱发 Stevens-Johnson 综合征 1 例

李小娜, 牛沛兴(黄河水利委员会黄河中心医院, 郑州 450003)

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0109-02

1 病例资料

患者, 女, 74 岁, 由楼梯上摔倒致伤头部, 伤后诉头痛、头晕, 伴有多次恶心、呕吐, 意识障碍渐加重至昏迷, 呼之不应, 大小便失禁。入住外院, 头颅 CT 示左侧硬膜下血肿、蛛网膜下腔出血、脑挫裂伤、右侧少量硬膜下出血, 治疗过程中出现肺部感染, 呼吸衰竭, 给予气管切开术, 机械通气, 病情不稳定, 继之出现脑梗塞, 意识障碍时轻时重, 反复呼吸衰竭。为进一步治疗, 于 2012 年 3 月 13 日转入笔者所在医院 ICU, 查体: 体温 37.5 °C, 心率 90 次·min⁻¹, 血压 130/70 mmHg, 鼻腔留置胃管, 气管切开接呼吸机辅助呼吸, 呈植物状态。辅助检查: 颅脑 CT 示梗阻性脑积水、脑白质脱髓鞘; 胸肺部 CT 示右上肺感染。诊断: 肺部感染、I 型呼吸衰竭、脑出血、脑梗塞后遗症、植物状态、冠心病、缺血性心肌病、心功能 3 级、高血压病 3 级(极高危)。患者无药物过敏史, 但其家族中有解热镇痛类药物轻度过敏者。4 月 5 日, 患者体温 38.3 °C, 为预防高热惊厥, 给予苯巴比妥钠(0.1 g, im, q 12 h), 同时根据病原学检测及药物敏感试验结果分别于 4 月 5 日和 4 月 17 日给予抗菌药物哌拉西林他唑巴坦(4.5 g, ivgtt, q 12 h)和万古霉素(1.0 g, ivgtt, q 12 h)治疗感染。4 月 23 日(肌注苯巴比妥钠第 19 天)患者背部出现大片红色皮疹, 压之不褪色, 2 d 后(肌注苯巴比妥钠第 21 天)皮疹加重, 先后停用所有抗菌药物, 并加用苯海拉明(20 mg, im, bid)、复方甘草酸苷(40 mL, ivgtt, qd)、地塞米松(10 mg, iv, qd)及外用复方氟米松软膏进行抗过敏治疗, 效果不明显。5 月 1 日(肌注苯巴比妥钠第 27 天)皮疹范围扩大至四肢、躯干及生殖器, 其中有散在脓点

样水泡, 部分水泡破裂溃烂, 全身皮肤充血样, 白细胞 $>10\ 000\cdot\text{L}^{-1}$, 嗜酸性粒细胞 $>1\ 500\cdot\text{L}^{-1}$, 体温 38.8 °C。皮肤科会诊, 认为患者属高敏体质, 可能为苯巴比妥钠所致 Stevens-Johnson 综合征, 立即停用致敏药物苯巴比妥钠, 同时应用糖皮质激素甲强龙(40 mg, ivgtt, bid)治疗, 复方甘草酸苷(40 mL, ivgtt, qd)、外用复方氟米松软膏抗过敏治疗, 抽取水疱处疱液, 外用抗感染药物莫匹罗星, 注意电解质及能量的补充, 并进行局部皮肤的细致护理。5 月 3 日(停用苯巴比妥钠 2 d), 皮疹减轻, 部分溃破皮肤开始结痂, 5 月 9 日(停用苯巴比妥钠 6 d), 全身红色皮疹基本消失, 体温恢复正常。同时根据药敏结果继续使用哌拉西林他唑巴坦和万古霉素治疗感染 1 周, 继续观察 2 个月, 并未出现过敏现象。

2 讨论

Stevens-Johnson 综合征的发病因素多种多样, 包括药物、细菌或病毒感染、疫苗等, 而药物是引起 Stevens-Johnson 综合征的主要原因, 有超过 100 种药物可引起 Stevens-Johnson 综合征, 比较常见的是芳香族抗癫痫药物、磺胺类药物和非甾体类镇痛消炎药物, 芳香族抗癫痫药物中, 苯巴比妥钠引起的 Stevens-Johnson 综合征危险性最大。Stevens-Johnson 综合征患者的受损皮肤由最初的散在斑丘疹、疱疹逐渐连接成片, 并发展为皮肤黏膜溃疡及脱落, 皮肤脱落少于 10%, 致死率高达 40%, 其皮肤上广泛分布有红色或紫色不规则的斑疹, 病变范围涉及口腔、咽喉、食管、眼睛、皮肤和生殖器。Stevens-Johnson 综合征患者开始表现为类似流感症状如咽喉痛、头痛、发烧、寒战, 病情发展迅速, 数天内即可出现皮肤严

作者简介: 李小娜, 女, 硕士, 药师

Tel: (0371)66020835

E-mail: lxnly_2006@126.com

重损害,如多发性小泡、大泡、皮肤溃破及感染。

目前,Stevens-Johnson 综合征的发病机制尚不完全清楚,可能由免疫反应引起。研究发现,Stevens-Johnson 综合征患者的皮损处可检测到大量的炎症细胞、细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞。近年来,易患基因的研究发现,Stevens-Johnson 综合征与 HLA-B*1502 有很强的相关性,在国内外研究中,HLA-B*1502 在 Stevens-Johnson 综合征患者中均有很高的阳性检测率。基因学检测方面的研究为该病的进一步临床确诊提供了依据,未来可望作为用药前的筛检标记,避免 Stevens-Johnson 综合征的发生。

苯巴比妥钠是含有芳香族基团的抗癫痫药物,具有镇静、催眠、抗惊厥等作用,广泛应用于临床。肌注苯巴比妥钠出现的皮肤过敏反应,多表现为红斑,偶有荨麻疹、剥脱性皮炎等,大多数经过抗过敏治疗,很快就会消退,Stevens-Johnson 综合征为苯巴比妥钠较严重的不良反应,潜伏期长,愈后差,致死率高。苯巴比妥钠引起 Stevens-Johnson 综合征的机制可能与其代谢过程有关,苯巴比妥钠在肝脏酶的催化下转变成各种各样的代谢物,如芳羟氧化物,而芳羟氧化物需被肝脏的另一种酶——环氧化物水解酶水解后才能经肾脏排出,如果药物代谢过程中负责激活和解毒的酶结构和功能发生缺陷,可导致药物代谢物不能正常排出体外,从而引起不良反应的发生。

文献报道药物致 Stevens-Johnson 综合征有一定的潜伏期,多见于用药后的 1~3 周内。本例中,患者肌注苯巴比妥钠第 19 天开始出现背部大片红疹,体温一直居高不下,同时以抗菌药物哌拉西林他唑巴坦和万古霉素治疗感染。虽然这 2 类药物均可致 Stevens-Johnson 综合征,但是,在不明致敏药物前,先后停用怀疑致敏药物哌拉西林他唑巴坦和万古霉素,同时进行抗过敏治疗,效果不明显,病情反而加重,皮疹范围扩大,逐渐

发展成脓疱,并出现皮肤溃烂、类似烧伤般的表皮剥落,约为体表面积的 10%。结合 Stevens-Johnson 综合征的临床特点、患者的用药史、皮肤损害出现的时间、临床表现等,可排除其他药物而确定该患者为肌注苯巴比妥钠而诱发的 Stevens-Johnson 综合征。

Stevens-Johnson 综合征是致命性的不良反应,可伴有高热,肝肾功能损害及继发感染等。基本的治疗方案可从以下几方面着手:①明确诊断、及时撤除致敏药物是治疗该疾病的关键,可降低死亡率,减少并发症的发生。②支持治疗。静脉补液以维持体液及电解质平衡,给予营养支持,以减少蛋白质损失,促进愈合,降低应激性损伤。③尽早足量使用糖皮质激素。国内有文献通过临床对比研究发现,与后期使用激素治疗者相比,Stevens-Johnson 综合征患者病情早期使用糖皮质激素者在发热持续时间、皮疹进展时间及病程上,均明显缩短。④根据细菌培养和药敏结果合理选择抗菌药物,防止受损皮肤感染。⑤加强局部病变部位的护理,协助患者做好生活护理,重视患者的心理护理,以缓解紧张情绪,使之积极配合治疗。总之,治疗时应尽早降低不良反应的强度,控制皮肤组织坏死的延长,减少受损部位,减少发热及其它不适症状,并要防止内脏器官受损,减少并发症。

Stevens-Johnson 综合征患者常伴有磺胺、解热镇痛类药物过敏史。芳香族抗癫痫药物亦可致 Stevens-Johnson 综合征,且交叉过敏率达 75%,苯巴比妥钠是临床常用药物,医护人员在进行治疗前应详细询问患者的过敏史及家族过敏史,一旦发现皮疹及其他早期不适症状,如红斑、瘙痒、高热不退等,应引起高度警觉,随时观察生命体征及病情变化,尽早采取有效措施,不仅能降低严重不良反应的进一步发展,还可改善愈后,提高患者的生命质量。

收稿日期:2012-07-16