

临床药师参与1例别嘌醇致重症药疹治疗的病例分析

胡占嵩^{1*},高林²,陈丽娟^{1#}(1.天津市胸科医院药剂科,天津 300222;2.高密市人民医院药剂科,山东高密 261500)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4164-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.37

摘要 目的:探讨临床药师在识别和处理别嘌醇致重症药疹中的作用。方法:临床药师参与1例高尿酸血症患者的药物治疗,通过筛查患者住院前后所用药物、建议进行人类白细胞抗原(*HLA*)-*B**5801相关基因检测,并根据检测结果最终确定导致重症药疹的药物为别嘌醇。同时,根据患者临床症状、基因型、实验室检查指标、药敏试验结果等先后建议加用依巴斯汀片、复方吡罗美辛酊、曲安奈德益康唑乳膏等对症治疗;停用别嘌醇片,改用激素+免疫球蛋白冲击疗法(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg, ivgtt, qd+静注人免疫球蛋白20 g, ivgtt, qd)控制过敏症状;加用百令胶囊、复方 α -酮酸片改善肾功能;改用注射用美罗培南、伏立康唑片抗感染;并行疗效评价、电解质水平监测、用药教育、转科随访等药学监护。结果:医师采纳临床药师建议;患者药疹逐渐消退,肺部感染好转。结论:别嘌醇引起的重症药疹病情重、病程长,甚至可危及患者的生命。因此,建议在使用别嘌醇前进行*HLA-B**5801等相关基因筛查,并加强用药宣教,确保患者用药的安全、有效。

关键词 临床药师;基因检测;别嘌醇;重症药疹;药学监护

Case Analysis of the Participation of Clinical Pharmacists in the Therapy for a Case of Serious Drug Eruption Due to Allopurinol

HU Zhansong¹, GAO Lin², CHEN Lijuan¹(1. Dept. of Pharmacy, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China; 2. Dept. of Pharmacy, Gaomi People's Hospital, Shandong Gaomi 261500, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the role of clinical pharmacists in the identification and treatment of serious drug eruption due to allopurinol. **METHODS:** Clinical pharmacists participated in the drug treatment for a patient with hyperuricemia. Through scanning the drugs used before and after hospitalization, suggesting to detect human leukocyte antigen (*HLA*)-*B**5801 related genes, and ultimately the cause of severe drug eruption was determined according to the detection result, i.e. allopurinol. At the same time, according to clinical symptom, genotype, lab detection indexes and results of drug sensitivity test, etc., clinical pharmacists suggested to additionally use Ebastine tablets, Compound indometacin tincture, Triamcinolone acetonide and econazole nitrate cream and other symptomatic treatment; hormone+immunoglobulin shock therapy (Methylprednisolone sodium succinate for injection 80 mg, ivgtt, qd+Human immunoglobulin for intravenous injection 20 g, ivgtt, qd) replaced Allopurinol tablets to control allergic symptom; Bailing capsules and Compound α -ketoacid tablets were additionally used to improve renal function; Meropenem for injection and Voriconazole tablets were used to control infection. Clinical pharmacists also provided pharmaceutical monitoring as therapeutic efficacy evaluation, electrolyte level monitoring, medication education and transferred-out follow-up, etc. **RESULTS:** Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. The drug eruption of the patient gradually reduced, and pulmonary infection was improved. **CONCLUSIONS:** Severe drug eruption due to allopurinol has serious symptoms and long course of disease, and even endangers the lives of patients. It is suggested to screen *HLA-B**5801 related genes before the use of allopurinol, and strengthen medical education to ensure the safety and effectiveness of drug use.

KEYWORDS Clinical pharmacists; Gene test; Allopurinol; Serious drug eruption; Pharmaceutical care

别嘌醇可有效降低血浆中的尿酸浓度,故广泛应用于高尿酸血症、痛风的临床治疗。但近年来不断有关于别嘌醇致迟发型超敏反应、严重皮肤过敏反应的报道^[1]。别嘌醇是致敏药物中引起皮肤反应较多的一种药物,发生率可达20%^[1]。由于该药的半衰期长,代谢产物不易排出体外;同时,代谢产物可与原型药物共同构成过敏原,从而延长过敏反应时间,最终导致患者重症药疹的

病程延长、病情反复。但由于别嘌醇致过敏反应的潜伏期较长,常常被医师所忽略^[2-3]。天津市胸科医院(以下简称“我院”)于2015年10月收治1例高尿酸血症患者,在药物治疗过程中出现重症药疹,临床药师通过检测该患者的人类白细胞抗原(*HLA*)-*B**5801等位基因,最终确定导致药疹的药物为别嘌醇。本文通过分析该患者的药物治疗和药学监护过程,探讨临床药师在同类疾病临床治疗中的工作切入点及作用,现报道如下。

1 病例资料

患者女性,83岁,因“发作性胸痛20余年,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后34 d”入院。患者1月前曾因

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-88185202。E-mail:hzs_tijmu@sina.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-88185086。E-mail:xkyyxky@163.com

“急性非ST段抬高型心肌梗死”入院行PCI术,于右冠状动脉(Right coronary artery, RCA)病变处植入支架3枚,本次入院的目的为处理其余病变血管。患者既往有高血压病史20余年,糖耐量异常1年余;对左氧氟沙星、头孢氨苄、低分子肝素、洛索洛芬钠过敏。

入院查体:体温(T)36.3℃,心率(P)100次/min,呼吸(R)18次/min,血压(BP)116/51 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。双肺呼吸音粗糙,肺底可闻及湿啰音;心前区无隆起和凹陷,心界无扩大,节律规整,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;腹部平坦,腹软,无压痛,双下肢凹陷性水肿。心电图示窦性心律,V2~V6导联ST段下移约0.2 mV。血栓弹力图示阿司匹林(AA)类药物抑制率为96.6%,腺苷二磷酸(ADP)类药物抑制率为70.3%,ADP诱导的最大血块强度(MAADP)为35.8 mm,无出血及血栓风险。细胞色素P₄₅₀(Cytochrome P₄₅₀, CYP)2C19基因型检测为快代谢型。实验室检查示C反应蛋白(CRP)13.0 mg/L,红细胞计数 $2.85 \times 10^{12} L^{-1}$,血红蛋白82.0 g/L,肌钙蛋白I 1.13 ng/mL,白蛋白34.8 g/L,总蛋白57.6 g/L,钾4.51 mmol/L,钠135 mmol/L,低密度脂蛋白1.36 mmol/L。

入院诊断:(1)冠心病,亚急性心肌梗死;(2)高血压;(3)空腹血糖受损;(4)肺间质性纤维化;(5)脂肪肝;(6)甲状腺结节;(7)高尿酸血症。

2 治疗过程

入院后,给予该患者抗心肌缺血、抗血小板、降压和改善微循环等对症治疗,初始治疗方案见表1。患者上次住院期间曾出现尿酸升高,给予别嘌醇片0.1 g, po, qd降尿酸,用药14 d后其背部出现红色皮疹并伴瘙痒,逐渐向四肢扩展。出院后,患者自行服用抗过敏药物(具体不详),但效果并不理想。由于尚未确定致敏药物,故本次入院后仍继续给予别嘌醇片0.1 g, po, qd降尿酸。

表1 患者入院后的初始治疗方案

Tab 1 Initial drug treatment plan after admission

药理作用	药品名称	每次用量	频次	给药途径
抗血小板	阿司匹林肠溶片	0.1 g	qd	po
	替格瑞洛片	90 mg	bid	po
抗心肌缺血	琥珀酸美托洛尔缓释片	47.5 mg	qd	po
	尼可地尔片	5 mg	tid	po
	单硝酸异山梨酯缓释片	60 mg	qn	po
调脂、稳定斑块	阿托伐他汀钙片	20 mg	qn	po
降压	缬沙坦氨氯地平片	1片	qd	po
改善心肌代谢	盐酸曲美他嗪片	20 mg	tid	po
降尿酸	别嘌醇片	0.1 g	qd	po
改善微循环	前列地尔注射液	20 μg	qd	ivgtt

入院第3天,患者出现胸闷、憋气症状,皮肤瘙痒加重;实验室检查示丙氨酸转氨酶(ALT)130.7 U/L、天冬氨酸转氨酶(AST)68.1 U/L,γ-谷氨酰转肽酶80.6 U/L、尿素11.0 mmol/L、血肌酐131.2 μmol/L、尿酸555.4 μmol/L,提示患者肝肾功能异常。医师给予注射用还原

型谷胱甘肽2.4 g, ivgtt, qd护肝;同时给予二羟丙茶碱注射液0.25 g, iv, tid+吸入用异丙托溴铵溶液0.5 mg, 雾化吸入, bid+硫酸特布他林雾化液5 mg, 雾化吸入, bid改善呼吸功能;呋塞米注射液20 mg, iv, qd+硝酸甘油注射液10 mg, ivgtt(静脉泵), qd降低心脏容量;地塞米松磷酸钠注射液5 mg, iv, qd+葡萄糖酸钙注射液2 g, ivgtt, qd抗过敏。经皮肤科专家会诊后补充诊断为皮疹。临床药师建议加用依巴斯汀片10 mg, po, qd,必要时用复方吡喹酮+曲安奈德益康唑乳膏涂抹患处,医师采纳建议。

入院第5天,患者胸闷、憋气症状较前缓解,自述皮肤瘙痒加重,临床药师审核医嘱,考虑患者可能对别嘌醇过敏,建议进行相关基因检测。结果显示,该患者携带HLA-B*5801等位基因,且为GG突变型,此基因型患者在使用别嘌醇治疗期间,发生史蒂芬-约翰逊综合征(STS)/中毒性表皮坏死松解症(TEN)的风险极高[比值比(OR)为9.8~580]^[4]。因此,临床药师建议停用别嘌醇,同时应用激素+免疫球蛋白冲击疗法(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg, ivgtt, qd+静注人免疫球蛋白20 g, ivgtt, qd),必要时使用炉甘石洗剂涂抹患处,医师采纳建议。

入院第6~11天,患者皮疹瘙痒难忍,且部分皮疹融合成片。实验室检查示其肝酶、血肌酐、白细胞计数持续升高(白细胞计数 $13.98 \times 10^9 L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比0.833、ALT 476.9 U/L、AST 152.6 U/L、尿素25.4 mmol/L、血肌酐150.2 μmol/L、尿酸694.9 μmol/L)。经消化内科专家会诊后补充诊断为药物性肝损伤,并建议加用双环醇片25 mg, po, tid+复方甘草酸苷注射液60 mL, ivgtt, qd改善肝功能。患者白细胞计数、中性粒细胞百分比均升高,医师考虑肺部感染,先后给予盐酸莫西沙星氯化钠注射液0.4 g, ivgtt, qd+注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠2 g, ivgtt, qd抗感染治疗。同时,临床药师考虑患者肾功能异常,建议加用百令胶囊1 000 mg, po, tid+复方α-酮酸片2 520 mg, po, tid改善肾功能,医师采纳建议。

入院第12~17天,患者皮疹瘙痒较前减轻,胸腹部、下肢皮疹颜色逐渐变淡,后背部、上肢等处皮疹逐渐融合、颜色变红,右肩部可见角质下水疱。

入院第14天,医师停用冲击疗法,并给予维生素E乳膏、糠酸莫米松乳膏外用。药敏试验结果提示感染菌株为多重耐药肺炎克雷伯菌,对美罗培南敏感。临床药师根据该结果,建议将抗菌药物改为注射用美罗培南1 000 g, ivgtt, q12 h抗感染,其余治疗药物同入院第12天,患者白细胞计数、肝酶和尿酸水平逐渐下降。

入院第15天,真菌D-葡聚糖检测和曲霉菌血清学试验提示真菌感染可能较大。临床药师建议加用伏立康唑片200 mg, po, qd对症治疗,医师采纳建议。

入院第18天,患者血常规示血小板计数 $4 \times 10^9 L^{-1}$,提示患者血小板减少,转至血液内科继续治疗。转科治疗期间临床药师跟进随访,患者皮肤瘙痒逐渐减轻,双上

肢、胸腹部、后背部皮疹逐渐消退并蜕皮,肺部感染好转。出院前临床药师随访,患者全身皮疹消退,双上肢色素沉着,肘以上散在有针尖样出血点,色鲜红,压之不褪。

3 临床治疗分析与药学监护切入点

3.1 别嘌醇致重症药疹不良反应关联性评价

别嘌醇诱导的皮肤反应有如下特点^[5]:①临床表现轻则为皮疹(小丘样、红斑等)、水疱、瘙痒、疼痛,重则为表皮剥脱、坏死、发热,甚至可导致感染、肝肾功能衰竭或死亡等。②潜伏期长,平均23 d,更有长达数月者。③病程长,平均38.6 d;病情易反复,给予激素和抗过敏治疗后皮疹颜色变暗。

临床药师分析:①该患者为降低尿酸水平而服用别嘌醇,从服药起至出现皮疹的时间为14 d,至临床药师怀疑该药引起不良反应时共服用了34 d(发现皮疹后继续服用了20 d)。患者出现重症药疹与服用别嘌醇有相对的时间关系,且符合其潜伏期长的特点。②患者皮疹由胸腹部向四肢扩展,由散在红疹发展为斑片状红疹,按压后退色,并伴有肺部感染和肝肾功能不全等症状,符合别嘌醇致皮肤反应的特点^[5-6]。治疗期间,临床药师曾怀疑其他药物引发过敏,故对患者住院前后所用药物进行筛查,结果均为阴性,由此基本排除其他治疗药物引发药疹的可能。③患者不良反应的症状主要为药物引发的药疹,与原患疾病的进展无关,但是药品不良反应的发生加重了原患疾病的病情。别嘌醇致重症药疹一般病程较长且病情较重、病死率高,若诊断延迟、治疗不当或不及时,其病死率可达23%~28%^[5]。综合以上几点因素,临床药师考虑很可能是别嘌醇导致了重症药疹。

别嘌醇诱导的重症药疹属于迟发型超敏反应^[7]。药物基因组学显示,别嘌醇诱发的SJS/TEN皮肤反应与患者HLA-B*8501基因多态性密切相关^[4,8-10]。当携带HLA-B*5801突变基因的患者服用别嘌醇后,药物及其代谢产物会与抗原提呈细胞上特定的HLA-B分子结合,形成药物-肽复合物。效应T细胞的受体识别该复合物后,会促进免疫介质的释放,从而导致强烈且持续的严重不良反应。

3.2 重症药疹的治疗

别嘌醇引起的皮肤反应往往症状严重,且同时伴有肝肾功能不全、感染等并发症,甚至威胁患者的生命,故临床应予以高度重视。临床药师通过查阅相关文献,对别嘌醇致重症药疹的处置方案进行总结,主要包括:①停药;②给予足量的激素,以迅速控制症状;③给予抗过敏对症治疗;④静脉滴注免疫球蛋白抑制抗原-抗体反应;⑤加强全身支持治疗,给予血浆或蛋白等,同时应注意纠正水-电解质平衡紊乱;⑥使用抗菌药物防治创面感染,同时加强皮肤、口腔和心理护理;⑦在病情得以控制后,激素应减量并逐渐停用^[11-13]。针对该患者病情,临床药师提出如下建议:停用别嘌醇片;加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg, ivgtt, qd 控制症状;加用静注人免

疫球蛋白20 g, ivgtt, qd 抑制抗原-抗体反应;必要时用炉甘石洗剂涂抹患处对症治疗。医师采纳建议,调整药物治疗方案后,患者重症药疹逐渐减轻,最终好转出院。

3.3 患者治疗过程中的药学监护切入点

别嘌醇所致重症药疹病程较长。治疗过程中,临床药师对患者进行了严密的药学监护^[14]。

3.3.1 疗效评价 患者入院后皮疹由胸腹部向四肢扩散,由散在红疹发展为斑片状红疹,临床药师除观察及评价上述症状的转归外,还根据患者血常规、痰涂片、血培养等检测结果对其肺部感染情况进行监测。患者住院治疗期间,总体疗效较好;急性期过后,其临床症状明显好转,出院时全身皮疹消退,双上肢色素沉着,肘以上散在有针尖样出血点,色鲜红,压之不褪。

3.3.2 糖皮质激素使用的药学监护 糖皮质激素可促进蛋白质分解、抑制蛋白质合成,但由于其可减少小肠对钙的重吸收、抑制肾小管对钙的重吸收而造成骨质疏松^[15]。临床药师建议患者可使用钙剂以防治骨质疏松,同时密切监测血清钙、磷浓度。此外,糖皮质激素还具有较弱的盐皮质激素样保钠排钾作用,故住院期间临床药师对电解质、心电图、肾功能和尿量等指标进行密切监测。

3.3.3 患者用药教育 药物的正确使用在临床诊疗过程中至关重要,临床药师就静脉用药的注意事项与医师、护士进行详细沟通,并对患者进行用药教育与生活方式提醒,以保障患者用药的安全、有效。与此同时,临床药师还告知患者家属,别嘌醇致药疹的病程比较长,需乐观积极地配合治疗,并协助患者正确服药。

4 结语

别嘌醇引起的重症药疹病情重、病程长,甚至可危及患者的生命,因此在治疗高尿酸血症时,应首选促进尿酸排泄的碳酸氢钠和苯溴马隆^[16];当降尿酸效果不理想时,可加用抑制尿酸生产的别嘌醇。由于别嘌醇可导致重症药疹,建议在使用别嘌醇之前进行HLA-B*5801等位基因筛查,对于HLA-B*5801突变基因携带者应禁止使用别嘌醇。临床药师在工作中应加强关于别嘌醇致迟发型超敏反应的宣教,使临床能够及时、准确地判断致敏药物,并进行合理的对症处理,保证患者用药的安全、有效。

参考文献

- [1] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报: 第57期: 警惕别嘌醇片引起的重症药疹[EB/OL]. [2013-11-11]. http://www.cdr-adr.org.cn/xxtb_255/yplbf-yxxtb/201311/t20131111_7387.html.
- [2] 任志华, 叶慧兰. 抗痛风药所致药疹25例分析[J]. 中国康复, 2004, 19(4): 203.
- [3] 肖佩玉, 宋伟峰, 吴小林, 等. 重症药疹15例临床分析[J]. 四川生理科学杂志, 2008, 30(2): 74-75.
- [4] Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,

白芷挥发油提取方法及药理作用的研究进展^Δ

任星宇*, 罗敏, 邓才富, 罗川, 罗舜, 徐广[#](重庆市药物种植研究所土壤与药用植物营养实验室, 重庆408435)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4167-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.38

摘要 目的:了解白芷挥发油的研究进展,为其进一步开发、应用提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,就白芷挥发油的提取方法和药理作用进行归纳和总结。结果:白芷挥发油提取方法主要为水蒸气蒸馏法,其操作简便、成本低廉,所得白芷挥发油杂质少、纯度高;但白芷含淀粉量大,极易糊化,提取过程不易操作,且较长时间暴露易氧化变质,某些不稳定成分易分解而影响挥发油品质。超临界CO₂萃取法收率高、生产周期短、操作温度低,能有效保护白芷挥发油成分;但成本和操作要求较高,且白芷挥发油中极性大、结合能力强的成分不易被提取出来。白芷挥发油具有抑制黑色素、抗氧化、镇痛、抗过敏、抗惊厥、抗痉挛等药理作用,毒副作用小,但其相关研究尚处于基础阶段,其作用机制、作用部位、发挥效能过程和临床应用等都有待更深入的研究。结论:白芷挥发油有着较大的开发潜力和应用前景,亟需探寻一种高效、低耗、易操作的白芷挥发油提取方法。

关键词 白芷;挥发油;提取;药理作用

白芷为伞形科植物白芷 [*Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f.]或杭白芷 [*Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan]的干燥根,气芳香,味辛、微苦,具有散风祛湿、通窍止痛和消肿排脓之功效^[1]。白芷为中医临床常用药,据统计,在2015年版《中国药典》(一部)、原卫生部药品标准《中药成方制剂》第1~20册及

1995—2015年的文献资料中记录和收载的含白芷的药物共423个。白芷的有效成分复杂,主要含有香豆素类和挥发油成分,其中白芷挥发油在药品、护肤品、香料等方面的开发和利用均具有巨大的市场潜力。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就白芷挥发油的提取方法和药理作用进行归纳和总结,以期对白芷挥发油的进一步开发、应用提供参考。

102(11):4134-4139.

[5] 王玲,张阳,周莉. 别嘌醇迟发型过敏反应1例分析[J]. 中国医药导报,2012,9(10):123-124.

[6] 高波,王上上,徐峰,等. 别嘌醇所致药疹的临床特征及其肾功能与预后的关系[J]. 药学服务与研究,2014,14(1):42-43.

[7] 汤雪萍,邱泽武. 别嘌醇超剂量致剥脱性皮炎[J]. 药物不良反应杂志,2002,4(5):319-320.

[8] Kaniwa N, Satio Y, Aihara M, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *Pharmacogenomics*, 2008,9(11):1617-1622.

[9] Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout: part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. *Arthritis Care Res: Hoboken*, 2012,64(10):1431-1446.

[10] 曾大勇,王长连,黄品芳,等. 福建汉族人群服用别嘌醇

引起严重皮肤不良反应与HLA-B*5801关联性[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(12):1119-1121.

[11] Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013,93(2):153-158.

[12] Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008,18(2):99-107.

[13] Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs[J]. *N Engl J Med*, 1994,331(19):1272-1285.

[14] 朱灿阳,汝玲,云雄. 药师对1例重症药疹伴发急性胰腺炎患者的临床会诊及用药体会[J]. 中国药房,2012,23(30):2872-2874.

[15] 王芳. 临床药师参与1例糖皮质激素性骨质疏松症患者治疗的病例分析[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(10C):132-133.

[16] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(11):913-920.

Δ 基金项目:重庆市基本科研业务费计划项目(No.2016cstc-jbky-01301)

* 研究实习员。研究方向:中药化学。电话:023-71480782。E-mail:cqurenxy@163.com

通信作者:助理研究员。研究方向:药物化学、中药材开发与应用。电话:023-71480782。E-mail:442023823@qq.com

(收稿日期:2016-11-01 修回日期:2017-09-19)
(编辑:张元媛)