

羟苯磺酸钙胶囊致剥脱性皮炎 1 例

黎丹 吴文锋 吴慧仪

(南方医科大学南方医院药学部 广州 510515)

关键词 羟苯磺酸钙;剥脱性皮炎;药品不良反应;病例报告

中图分类号:R972⁺.9 **文献标识码:**B

文章编号:1005-0698(2022)10-0711-02

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.013

1 病例资料

患者,男,43岁。因“全身皮肤红斑、瘙痒、脱屑伴反复发热1月余”于2021年2月2日收入院治疗。患者2020年10月诊断为高血压2级,先后服用硝苯地平控释片30 mg, po, qd及厄贝沙坦片150 mg, po, qd降压。家族史无特殊,否认食物、药物过敏史。2月余前因“视力模糊20天,空腹血糖升高”就诊于我院内分泌科,诊断为“2型糖尿病”,2020年11月23日予羟苯磺酸钙胶囊(贵州天安药业有限公司,批号:20200605,规格:0.25 g)0.5 g, po, tid改善微循环。12月1日出院后规律服用羟苯磺酸钙胶囊、甲钴胺薄膜衣片、达格列净片、厄贝沙坦片。12月28日患者无明显诱因出现全身多处散在红斑,面积约2 cm×2 cm,伴瘙痒,皮肤无明显凸起、破溃、脱屑等。自行服用氯雷他定片后红斑仍进行性增多,遍及全身,融合成片,并出现皮肤干燥脱屑,伴发热(最高体温38.8℃),再次就诊于我院。停用降糖、降压药及羟苯磺酸钙胶囊,予氯雷他定片10 mg, po, qd,葡萄糖酸钙注射液1 g, ivd, qd抗过敏治疗;门冬胰岛素注射液3 U ih(三餐前)降糖;硝苯地平控释片30 mg, po, qd降压。症状好转后于2021年1月28日出院。出院后继续服用氯雷他定片抗过敏,皮下注射胰岛素控制血糖。1月30日患者自行服用羟苯磺酸钙胶囊(贵州天安药业有限公司,批号:20201011,规格:0.25 g)0.5 g, po, tid,第2天再次出现颜面红斑、皮肤脱屑,伴瘙痒,发热(最高体温39.0℃),为进一步诊治收入院。

入院体检:T 37.2℃, P 98次/min, R 20次/min, BP 129/75 mmHg;神志清,心、肺及腹部体格检查未见异常;全身见散在皮肤脱屑,无明显斑丘疹;双下肢轻度凹陷性水肿。实验室检查:WBC 10.05×10⁹·L⁻¹↑, N 55.6%, E 11.8%↑, Hb 95 g·L⁻¹↓, C反应蛋白(CRP)36.30 mg·L⁻¹↑, 降钙素原(PCT)1.19 ng·ml⁻¹↑;免疫球蛋白(Ig)E>5 000 IU·ml⁻¹

↑;SCr 189 μmol·L⁻¹↑,尿酸(UA)559 μmol·L⁻¹↑;白蛋白(Alb)28.2 g·L⁻¹↓,其余未见明显异常。入院诊断:①药物相关性剥脱性皮炎;②发热待查;③高血压2级;④2型糖尿病伴有并发症;⑤轻度贫血;⑥低蛋白血症。

入院后停用羟苯磺酸钙胶囊,予皮下注射门冬胰岛素控制血糖;硝苯地平控释片30 mg, po, qd降压;氯雷他定片10 mg, po, qd,司他斯汀片1 mg, po, q12h,复方甘草酸苷注射液60 ml, ivd, qd抗过敏治疗。2月6日起患者出现皮肤渗液改变,2月8日给予人免疫球蛋白注射液20 g, ivd, qd联合注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg, ivd, qd治疗3 d,患者全身皮肤渗液逐渐减少、红斑皮疹明显消退。2月16日起患者未再发热。2月24日实验室检查:WBC 7.46×10⁹·L⁻¹, N 51.6%, E 0.0%, CRP 16.61 mg·L⁻¹↑, PCT 0.14 ng·ml⁻¹↑;总IgE 3 713 IU·ml⁻¹↑。患者全身皮肤脱屑、无渗液,无发热,血压150/90 mmHg,空腹血糖5~6 mmol·L⁻¹,餐后血糖8~10 mmol·L⁻¹,病情稳定。2月26日带药出院。出院1个月后随访,患者全身皮肤逐渐恢复正常,仍留有脱屑痕迹,在医生指导下继续使用胰岛素联合达格列净降糖,甲钴胺改善周围神经病变,硝苯地平控释片联合厄贝沙坦片降压,未见新发皮疹。

2 讨论

本例患者确诊为2型糖尿病伴视网膜、周围神经及血管病变,规律服用羟苯磺酸钙、甲钴胺、达格列净、厄贝沙坦1个月后首次出现全身红斑伴瘙痒、脱屑,予停用所有可疑药物,抗过敏治疗后病情好转。出院2 d后,患者再次服用羟苯磺酸钙,产生相同症状,再次入院,立即停用该药,给予糖皮质激素、人免疫球蛋白、抗组胺药物等对症治疗后,皮疹消退。患者剥脱性皮炎的发生与使用羟苯磺酸钙存在合理的时间相关性;既往病例报道羟苯磺酸钙可致严重皮疹^[1,2],本病例符合该药已知的不良反应类型;患者合并使用的药物中,胰岛素注射液、甲钴胺薄膜衣片、达格列净片、厄贝沙坦片、硝苯地平控释片在皮疹好转后继续使用,未再出现皮疹,基本可排除合并用药的影响;患者既往无食物、药物过敏史,原患疾病不会引起该不良反应,故可排除原患疾病与患者自身因素的影响;而再次使用羟苯磺酸钙后,患者再次出现相同症状。因此,根据我国药品不良反应因果关系评价标准^[3],判断本病例患者发生的剥脱性皮炎与羟苯磺酸钙肯定相关。

羟苯磺酸钙作为微血管扩张药可改善毛细血管通透性。临床多用于治疗糖尿病性微血管病变、糖尿病肾病、视网膜病变、周围神经病变、静脉曲张综合征等多种疾病^[4]。多项关于羟苯磺酸钙治疗视网膜病变的安全性及有效性分析均显示,羟苯磺酸钙的安全性良好,较少引起不良反应,最常见的不良反应包括胃肠道不适、粒细胞缺乏症,偶见药物

基金项目:广东省医院药学研究基金(编号:2022A03);南方医科大学南方医院院长基金(编号:2020C034)

通信作者:吴慧仪 Tel:(020)62787235 E-mail: huiyi0214@yeah.net

热^[5-8]。国内仅有少数羟苯磺酸钙引起皮疹的个案报道,国外尚无相关报道。高婷婷等^[1]报道 2 例女性患者因服用羟苯磺酸钙后分别于服药第 15 和 20 天出现红色皮疹伴高热,诊断为羟苯磺酸钙致中毒性表皮坏死松解症,停用致敏药物,给予糖皮质激素、人免疫球蛋白等治疗,分别在治疗后的第 16 天和第 25 天皮疹消退。此外,亦有羟苯磺酸钙致中毒性表皮坏死松解症(全身表皮剥脱面积>30%)经治疗无效后死亡的个案报道^[2]。

药源性剥脱性皮炎是临床常见的重型药疹之一,可于使用致敏药物后数小时至数月内发病,表现为皮肤瘙痒和(或)反复发热,皮疹呈进行性增多,可遍布全身,呈现红斑、渗出、鳞片状表皮脱落,并伴有发热、水肿、淋巴结肿大等症状,严重者致死亡^[9]。药源性剥脱性皮炎发病机制复杂,目前认为主要与迟发型过敏反应、抗原抗体反应、类过敏反应有关^[10]。其发病以重型为主,病死率较高。因此,对于可疑的药源性剥脱性皮炎,应及时停用可疑致敏药物,同时积极对症处理,尽早给予足量糖皮质激素(一般使用相当于泼尼松 40~60 mg·d⁻¹剂量),有效抑制炎症反应。必要时可静脉给予大剂量免疫球蛋白(常用剂量为 400 mg·kg⁻¹·d⁻¹),阻止角质细胞凋亡^[11, 12]。

虽然目前关于羟苯磺酸钙所致的剥脱性皮炎报道较少,但其皮肤不良反应均较重,甚至可引起生命危险。因此,在临床应用中医务人员应加以警惕。本例患者用药依从性较差,多次未在医生指导下自行用药,导致过敏反应的再次发生,这提示临床药师应对出院患者常规进行用药教育,对疑似出现药物不良反应的患者应仔细询问其既往用药史及目前用药情况,注意甄别是否存在药品不良反应,确定最可疑的致敏药品,及时停用并尽早给予治疗,避免病情恶化。此外,药师还可以定期监护及随访患者,以改善其用药依从性,保障患者的用药安全。

参 考 文 献

1 高婷婷,覃莉,周小勇. 羟苯磺酸钙胶囊致中毒性表皮

坏死松解症 2 例[J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(3): 228-230
 2 刘娟娟, 江阳, 吕静, 等. 羟苯磺酸钙致中毒性表皮坏死松解症 1 例[J]. 中国皮肤性病杂志, 2015, 29(6): 615-616
 3 魏晶, 王瑜歆. 药品不良反应因果关系评价方法概述[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(10): 600-603
 4 黄琴斯, 杨静, 曹俊, 等. 羟苯磺酸钙所致大疱性表皮坏死松解型药疹[J]. 临床皮肤科杂志, 2013, 42(11): 666-667
 5 张建天. 羟苯磺酸钙联合芪明颗粒治疗 78 例糖尿病视网膜膜病变疗效及安全性分析[J]. 当代医学, 2017, 23(15): 88-90
 6 张成珍, 张玉侠. 羟苯磺酸钙的应用进展[J]. 医药导报, 2012, 31(9): 1181-1184
 7 温积权, 曹永葆, 汪泽, 等. 羟苯磺酸钙联合血栓通对糖尿病视网膜膜病变致患者视野缺损的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(1): 12-14
 8 Zhang X, Liu W, Wu S, et al. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci China Life Sci, 2015, 58(1): 101-107
 9 马秉霞, 胡雪, 李艳娇. 丁苯酞、甘露醇、阿加曲班联用致剥脱性皮炎 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(7): 497
 10 季士亮. 药物致剥脱性皮炎的临床分析[J]. 医学信息, 2018, 31(18): 112-114
 11 曹利波, 宋丽倩, 王天珩, 等. 疑似碘普罗胺注射液致剥脱性皮炎 1 例[J]. 中南药学, 2021, 19(7): 1508-1509
 12 Yacoub MR, Berti A, Campochiaro C, et al. Drug induced exfoliative dermatitis: state of the art[J]. Clin Mol Allergy, 2016, 14(1): 9

(2022-03-25 收稿 2022-06-27 修回)

(上接第 673 页)

13 Gauci ML, Baroudjian B, Zeboulon C, et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? [J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 548-550.
 14 Vozy A, De Martin E, Johnson DB, et al. Increased reporting of fatal hepatitis associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2019, 123: 112-115
 15 De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors[J]. J Hepatol, 2018, 68(6): 1181-1190
 16 Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of

toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv264-iv266
 17 张文, 王旭升, 刘云霞, 等. 免疫检查点抑制剂致免疫介导性肝损伤研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(1): 30-34
 18 施国明, 黄晓武, 任正刚, 等. 肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识(2021 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(12): 1241-1258

(2022-05-19 收稿 2022-08-18 修回)