

· 临床药学 ·

临床药师参与中毒性表皮松解症合并血流感染的药学实践

解沛涛¹, 苏云², 张利宏², 董利森¹, 刘俊保¹, 王星¹, 苏长海^{1*}

(1. 鄂尔多斯市中心医院 药剂科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000;

2. 鄂尔多斯市中心医院 重症医学科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000)

【摘要】目的 通过参与1例药源性中毒性表皮松解症患者的药学治疗实践,体现了临床药师在药源性疾病的识别、处理以及在合并感染治疗中的价值。**方法** 2019年9月8日鄂尔多斯市中心医院收治1例脑出血后并发严重肺部感染的患者,先后使用头孢哌酮舒巴坦、替加环素、亚胺培南西司他丁、奥硝唑、阿米卡星等抗感染治疗1个月后,患者出现了中毒性表皮松解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN),继而出现鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌血症,临床药师结合患者情况及相关文献及时识别该不良反应并处理,针对患者感染提出个体化的治疗建议。**结果** 临床药师使用特定的ALDEN方法(与常规不良反应评价方法不同)评估引起TEN的药物因果关系的个体评价,协助医师及时停药并建议使用甲泼尼龙和丙种球蛋白治疗。患者在出现TEN后伴体温升高,1周内3次不同时段的血培养提示鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌,临床药师协助医师判断血培养的价值,建议医师给予利奈唑胺静脉滴注,600 mg/次,每12 h一次,全程监护患者情况,经过两周的抗感染治疗,患者皮肤明显好转。**结论** 临床药师帮助医师识别药源性疾病,协助医师制定个体化的治疗方案并全程监护,避免了患者再次发生药源性疾病,充分体现了临床药师在治疗团队中的价值。

【关键词】中毒性表皮松解症;替加环素;头孢哌酮舒巴坦;临床药师

中图分类号:R917

文献标识码:A

文章编号:1673-9388(2023)03-0175-05

DOI:10.19891/j.issn1673-9388.(2023)03-0175-05

CLINICAL PHARMACISTS' PARTICIPATION IN THE PHARMACEUTICAL CARE PRACTICE OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS COMBINED WITH BLOODSTREAM INFECTION

XIE Peitao¹, SU Yun², ZHANG Lihong², DONG Lisen¹, LIU Junbao¹, WANG Xing¹, SU Changhai^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, Inner Mongolia, China;

2. Department of Critical Care Medicine, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, Inner Mongolia, China)

【Abstract】Objective By participating in the pharmaceutical care practice of a patient with drug-induced toxic epidermolysis, the value of clinical pharmacists in the identification and management of drug-induced diseases and in the treatment of co-infections was reflected. **Methods** A patient with severe pulmonary infection after cerebral hemorrhage was admitted to Ordos Central Hospital on September 8, 2019. The patient successively developed toxic epidermolysis (TEN) followed by *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus* bacteremia 1 month after anti-infective treatment with cefoperazone sodium and

收稿日期: 2022-11-01; 修回日期: 2023-03-09

基金项目: 鄂尔多斯市医学重点学科建设项目

第一作者: 解沛涛(1985—),男,学士,主管药师。研究方向:抗感染临床药学。E-mail: xiepeitao57@163.com

*通信作者: 苏长海,男,博士,主任药师。研究方向:抗感染和高血压患者用药管理。E-mail: suchanghai99@sina.com

sulbactam sodium, tigecycline, imipenem and cilastatin, ornidazole, and amikacin. Clinical pharmacists timely identify and deal with the adverse reactions in combination with the patient's condition and relevant literature, and put forward individualized treatment recommendations for patient infection. **Results** Clinical pharmacists used specific ALDEN methods (different from routine adverse reaction evaluation methods) to assess individual evaluation of drug causality causing toxic epidermolysis (TEN), assisted physicians in timely discontinuation of the drug and recommended methylprednisolone and gamma globulin treatment. The patient developed TEN with elevated body temperature, and blood cultures at three different periods within 1 week revealed *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus*. The clinical pharmacist assisted the physician in judging the value of blood cultures and advised the physician to give linezolid 600 mg q12h and monitor the patient's condition throughout. After two weeks of anti-infective treatment, the patient's skin was significantly improved. **Conclusion** Clinical pharmacists help physicians to identify drug-induced diseases, and assist physicians to develop individualized treatment plan and monitor the whole process, avoiding the occurrence of drug-induced diseases in patients again, fully reflecting the value of clinical pharmacists in the treatment team.

【Keywords】 Toxic epidermolysis; Tigecycline; Cefoperazone sulbactam; Clinical pharmacist

1 病历资料

患者,男,52岁,身高170 cm,体质量50 kg。2019年9月8日入院3 h前,患者被人发现意识不清,呼之不应,伴呕吐,无肢体抽搐,体温正常。行头颅CT检查示:丘脑出血破入脑室,入院后完善检查,转入神经外科,急诊行双侧脑室穿刺引流术,术后处于昏迷状态。既往史:1999年因脑出血于当地医院治疗好转出院,家属否认患者有高血压、糖尿病、心脏病、肝炎、结核病史,无外科手术史,无重大外伤史,无输血史,否认食物、药物过敏史。

体格检查:体温36.8℃,脉搏88次/min,呼吸20次/min,血压135/74 mm Hg。专科情况:意识昏迷,不能言语,不能睁眼,不能发音,刺痛四肢呈过度伸展,GCS评分:4分。双眼球无运动,双侧瞳孔等大等圆D≈2.5 mm,对光反应灵敏,双侧鼻唇沟对称,肢体肌张力正常,左右侧上下肢肌力1级,双侧膝腱反射对称存在,左右侧Babinski征阴性,病理反射未引出,共济运动检查不合作。辅助检查:头颅CT检查示丘脑出血破入脑室。入院诊断:(1)脑内出血破入脑室;(2)高血压病1级(高危)。

2 入院后诊疗

2.1 第一阶段:药疹的发生

入院后3 d,患者出现高热寒战,胸片示肺感染,医师给予静脉滴注头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗,3 g/次,8 h一次。1 d后因病情较重,患者转入ICU治疗。入ICU第1~16天,患者意识逐渐好转,气管切开呼吸机辅助呼吸,期间痰培养6次,均为阳

性:6次鲍曼不动杆菌、5次铜绿假单胞菌、1次大肠埃希菌和1次摩氏摩根菌。抗菌药物调整为亚胺培南西司他丁钠,0.5 g/次,6 h一次,联合静脉滴注替加环素,50 mg/次,12 h一次。第17天患者意识状态较前好转,感染指标好转,抗菌药物调整为头孢哌酮钠舒巴坦钠,3 g/次,8 h一次;联合替加环素,50 mg/次,12 h一次;硫酸阿米卡星注射液0.8 g/次,1次/d,抗感染。第25天因患者痰液有脓臭味,加用奥硝唑氯化钠注射液100 mL抗感染,12 h一次。第26天患者前胸出现泛发性红斑,边界较清,停用替加环素和奥硝唑注射液。第27天泛发性红斑面积扩大,延伸到后背,部分糜烂渗出。第28天皮疹面积进展快,蔓延到全身多处,停用头孢哌酮钠舒巴坦钠、硫酸阿米卡星等药物,加用氯雷他定10 mg口服,1次/d;外用丁酸氢化可的松乳膏与重组人表皮生长因子凝胶,2次/d;湿敷黄连素溶液,3次/d;静脉输液葡萄糖酸钙注射液2 g与维生素C注射液2 g,1次/d。

2.2 第二阶段:药疹的识别和处理

第29~32天患者皮疹进行性加重,体温时有升高,全身多处出现红斑、大疱溃烂、大面积皮肤剥脱,双侧眼结膜红肿,大量分泌物渗出,伴吞咽疼痛,加用静脉滴注甲泼尼龙80 mg,1次/d。第33天请临床药师会诊,临床药师对用药进行梳理,考虑药源性Steven-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症可能性大,并对可疑药物进行排查。因患者表皮松解面积>30%,属于第三级,加用免疫球蛋白,激素未减量。第34天患者颈、胸、背大片皮肤剥脱,尼氏征(+),口腔、生殖器糜烂,四肢远端、手足、皮肤未见明显受累,糜烂面无明显渗出,未见脓液及感

染,甲泼尼龙调整为80 mg,12小时一次,加用静脉滴注冻干静注免疫球蛋白20 g,1次/d,人血白蛋白20 g,12小时一次。第35天患者颈、胸、背大片皮肤剥脱,口腔、生殖器糜烂,四肢远端、手足、皮肤未见明显受累,糜烂面积约80%,无明显渗出(见图1)。请北京协和医院皮肤科远程医学中心会诊,治疗意见同药师,建议激素减量,增加丙种球蛋白剂量。



图1 中毒性表皮松解症从发生到严重的演变过程图(入院第27~35天)

Table 1 The evolution of toxic epidermolysis from occurrence to severe Fig(On days 27 to 35 of admission)

2.3 第三阶段:中毒性表皮坏死松解症继发血流感染的治疗

第36天患者体温在38.5℃上下波动,降钙素原(PCT)2.15 ng/mL,患者血培养回报:阴性杆菌,请协和医院感染科会诊,建议给予氨曲南2 g抗感染治疗,12小时一次,静滴甲泼尼龙60 mg,12小时一次。第38天患者皮肤变化不明显,白细胞 $8.3 \times 10^9/L$ 和中性粒细胞比率84%,PCT 0.43 ng/mL,血培养回报鲍曼不动杆菌,药敏结果:头孢哌酮舒巴坦、替加环素和多粘菌素敏感,氨曲南等耐药。临床药师会诊,考虑之前可疑药物头孢哌酮舒巴坦和替加环素,建议医嘱暂不调整,继续送检血培养复查。第42天查体:头面部、颈、胸、背大片皮肤剥脱,口腔、生殖器糜烂,四肢远端、手足、皮肤未见明显受累,与之前比未见好转,白细胞 $8.26 \times 10^9/L$ 和中性粒细胞比率85.3%,PCT 0.24 ng/mL,血培养回报鲍曼不动杆菌+金黄色葡萄球菌,鲍曼不动杆菌药敏:多西环素、替加环素和多粘菌素敏感,余耐药;金黄色葡萄球菌:头孢西丁筛选阴性,红霉素和克林霉素耐药,余药敏感。第43天查体皮肤稍有好转,血常规:白细胞 $10.87 \times 10^9/L$ 和中性粒细胞比率88.7%,PCT 0.16 ng/mL,皮肤拭子回报金黄色葡萄球菌(MRSA):头孢西丁筛选阳性,多西环素敏感。因患者两次血培养阳性,皮肤拭子培养出MRSA,请全院会诊。目前困境:替加环素、头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南、阿米卡星和奥硝唑可疑致敏药物,出现鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌菌血症,如何选药的问题。临床药师结合患者病情和查阅文献后,建议用利奈唑胺0.6 g抗感染治疗,12小时1次,医师

采纳。第46天查体:头面部、颈、胸、背皮肤较前稍好转,脱皮部位发红,部分可见表皮再生。复查相关指标,血常规:白细胞 $13.31 \times 10^9/L$ 和中性粒细胞比率79.1%,PCT 0.12 ng/mL。第53天患者头面部、颈、胸、背皮肤较前好转,部分可见表皮再生。第55天皮肤好转停用氨曲南,第57天停用利奈唑胺转入普通病房进行康复治疗(见图2),第75天出院。



图2 中毒性表皮松解症恢复期(入院第57天)

Table 2 Recovery period of toxic epidermolysis (Day 57 of admission)

3 药学实践

3.1 导致中毒性表皮坏死松解症的原因分析

Stevens-Johnson综合征(SJS)以广泛黏膜坏死和皮肤大疱为特征,同时伴有发热及内脏损害等全身症状。中毒性表皮坏死松解症(TEN)发病迅速,其特点是面部、颈部及胸部红斑,快速融合成片并累及全身,形成大面积表皮松解及组织坏死,同时伴有高热和内脏受累。表皮剥脱面积<10%归类为SJS,>30%则归类为TEN,10%~30%为SJS/TEN重叠综合征^[1]。

首先,评估患者导致TEN是疾病因素还是药物因素。疾病因素有:肺部炎症、单纯疱疹病毒感染、胃肠道异常、肺炎支原体感染。该患者入院后存在肺部炎症,但肺部感染经过多种抗菌药物治疗后,胸CT提示明显好转,患者无胃肠道异常和病毒感染的证据,因此可以除外疾病因素。该患者皮损面积超过30%,诊断为TEN,而TEN也称为大疱性表皮坏死松解型药疹,基本都是药物导致,是药疹中最严重的一型。常见抗癫痫药、磺胺药、头孢菌素、喹诺酮类、非甾体抗炎药、糖皮质激素等其他药物^[2],但最新研究发现诱发SJS/TEN的致敏药物排序依次为:抗生素、解热镇痛药、不详药物及抗癫痫药^[1]。

其次,发生TEN因果关系药物排查。该患者使用的药物中,药品说明书明确提到可发生TEN的药物:头孢哌酮钠舒巴坦钠、替加环素、阿米卡星、亚胺培南西司他丁钠、奥硝唑。其中头孢哌酮钠舒巴坦钠、替加环素、亚胺培南西司他丁钠、奥硝唑和阿

米卡星有相关文献报道^[3-6]。患者入院第17天停用了亚胺培南西司他丁钠,在发生皮疹的10天前,所以排除亚胺培南西司他丁钠。入院第25天加用奥硝唑,第26天出现皮疹,第27天停用奥硝唑和替加环素后患者皮疹进行性加重。当出现过敏反应,如果患者持续接触致敏药物则皮疹会加重,病死率也相应增加^[7]。在此期间仍使用的药物是头孢哌酮钠舒巴坦钠和阿米卡星。按一般的不良反应评价方法,引起皮疹最可能的药物是头孢哌酮钠舒巴坦钠和阿米卡星,其次为奥硝唑和替加环素。

因TEN病死率高,评估不良反应的因果关系不仅对出现该不良反应的患者治疗很重要,而且对于更好地监测药物效益/风险也十分重要^[8]。上述评估方法是日常应用较广泛的不良反应评价方法,但存在客观性差、缺乏标准化等缺点,导致重复性差,尤其用于TEN判断准确性很低。Sassolas B等^[9]使用ALDEN方法专门评估引起SJS/TEN药物因果关系的个体评价,该方法比一般方法更敏感,与病例对照分析结果有很好的相关性,可以被认为是SJS/TEN中的一个参考工具,按照该方法的评估,可能性排名依次是替加环素、头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星和奥硝唑。

除了单一药物因素,患者住院时间较长,入院后更换多种抗菌药物,不同抗菌药物交替可能存在叠加效应;该患者发生TEN时,联用3种抗菌药物。流行病学显示,同时使用多种抗菌药物会增加SJS/TEN的发生风险^[10]。因中毒性表皮坏死松解症最常见的死亡原因是败血症,临床药师通过TEN特殊评估工具,更准确地识别最可能的药物,为该患者后续治疗提供保障。

3.2 抗菌药物的选择分析

患者一周内两次血培养阳性,其中泛耐药鲍曼不动杆菌2次、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌1次,皮肤拭子MRSA,抗菌药物如何选择分析:导致中毒性表皮坏死松解症最常见的死亡原因是败血症^[11],菌血症的出现使死亡风险增加3倍,而Hui KK等^[12]研究的176例患者中,86例出现菌血症,其中20例为多菌混合感染。该研究提示TEN合并血流感染最常见的致病菌为鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、其他革兰氏阳性菌和肠杆菌科。本患者分离出的细菌与文献报道一致。针对该问题进行了全院会诊。

3.2.1 针对鲍曼不动杆菌菌血症的分析

判断是否为致病菌。虽然患者第36天和第42

天先后两次血培养回报鲍曼不动杆菌,但仅给予了氨曲南治疗,并未覆盖鲍曼不动杆菌,而患者的感染指标一直向好,从2.15 ng/mL降至0.16 ng/mL,患者病情并未加重。Hui KK等^[12]研究提出判断PCT > 1 ng/mL提示是真正的菌血症。故认为鲍曼不动杆菌菌血症可疑污染。

鲍曼不动杆菌菌血症的病死率影响因素。隆云等^[13]研究发现,鲍曼不动杆菌具有多重耐药性,甚至对目前所有全身用抗菌药物均不敏感,感染患者病死率较高。菌血症发生前接受机械通气和住院时间是泛耐药鲍曼不动杆菌(PDRAB)菌血症的危险因素,但PDRAB感染本身不能作为判断预后不良的指标。不适当抗菌药物治疗、脓毒性急性肾损伤和降钙素原水平是鲍曼不动杆菌菌血症患者14 d死亡的独立危险因素,其中高水平初始PCT与不良结局有关,而低水平PCT患者的结局较好。

存在的困境主要集中在鲍曼不动杆菌的敏感药物只有替加环素、米诺环素和多黏菌素,而通过筛查导致TEN的因果药物时,替加环素的可能性最大,因此不能使用该药物。我院无多黏菌素,也无法临时采购。患者PCT处于很低水平,综上考虑,鲍曼不动杆菌暂时不覆盖。

3.2.2 针对金黄色葡萄球菌菌血症和皮肤MRSA感染的分析

金黄色葡萄球菌菌血症30 d的病死率为20%^[14],患者一般会出现寒战、高热等毒性表现,院内感染以导管相关性血流感染为主,该患者病情平稳,感染指标和生命体征并无加重表现,考虑患者脱皮严重,表皮基本褪去,在采血培养时可能存在消毒不彻底的情况。建议在给药前反复消毒采血部位,血培养结果为阴性。

在患者皮肤脓点处培养的为MRSA,考虑是致病菌的可能性大,继发菌血症的可能性很大,一旦继发菌血症,甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌是菌血症病死率的独立危险因素^[15]。因血中和皮肤上都分离出金黄色葡萄球菌,因金黄色葡萄球菌的毒力强,一旦引起血流感染预后不良,所以建议针对金黄色葡萄球菌进行治疗。

3.2.3 治疗药物的推荐

鲍曼不动杆菌、MSSA和MRSA敏感的同一种药物是米诺环素,但米诺环素与替加环素主环相同,存在交叉过敏的可能^[16],因此不建议使用;针对MSSA首选萘夫西林或苯唑西林或头孢唑林,疗效优于万古霉素,但我院无萘夫西林或苯唑西林,而头孢唑

林虽然与头孢哌酮舒巴坦侧链不同^[16],但可疑药物头孢哌酮舒巴坦导致TEN机制不明,尽量不选择头孢类抗菌药物;患者无菌血症的表现,但考虑皮肤感染的可能性大,综合考虑选择既能覆盖MSSA又能覆盖MRSA的药物,我院有的品种为万古霉素和利奈唑胺。与万古霉素比较,利奈唑胺分子量小、组织浓度高,治疗皮肤软组织感染效果优于万古霉素,同时也能治疗金黄色葡萄球菌血流感染^[14];另外,利奈唑胺肾毒性较万古霉素小,当万古霉素谷浓度>15 mg/L时,肾毒性发生率达到29.6%,甚至更高。韩程程等^[17]回顾性报道,143例使用万古霉素的患者中,26例患者用药后出现急性肾损伤,发生率为18.2%(26/143)。患者住院时间长,用药较多,病情较重,肾功能的安全性也是非常重要的。针对患者用药后可能的疗效和安全性考虑,临床药师建议医师选用利奈唑胺抗感染,同时要监测利奈唑胺皮损、骨髓抑制等不良反应。

治疗结局:通过两周的利奈唑胺治疗,未出现不良反应,患者的皮肤愈合加快,体温随之正常,皮肤基本恢复正常,后转入普通病房。

4 小结

本例患者脑出血后合并肺部感染,经多种抗菌药物治疗后,出现中毒性表皮坏死松解症,临床药师排查了可能发生不良反应的药物,避免患者再次发生皮疹。同时患者发生中毒性表皮坏死松解症合并鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌血症,通过治疗疗效的判断,临床药师鉴别了可能的致病菌,并选择合适的药物进行抗感染治疗,保证了患者用药安全有效,经医师、药师、护理人员和患者及家属的共同努力,疾病得以控制,患者康复出院。通过本例药理学实践,充分体现了临床药师在治疗团队中的价值。

参考文献

- [1]张松,祁冬冬,倪静,等. Stevens-Johnson综合征及中毒性表皮坏死松解症48例临床资料分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(11): 665-667
- [2]何春涤. 临床皮肤病学[M]. 4版, 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 630-634
- [3]卢文超, 韦元元, 李光耀, 等. 替加环素致中毒性表皮坏死松解症的病例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(11): 1183-1185
- [4]林小燕, 林燕玲, 黄惠娇. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致Stevens-Johnson综合征死亡1例[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(7): 592-594
- [5]徐锦龙, 王雄雄, 陈武, 等. 亚胺培南西司他丁钠致中毒性表皮坏死松解型药疹1例[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(5): 325-326
- [6]张利军, 宋娇娇. 372例奥硝唑氯化钠注射液不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(10): 622-625
- [7]戴婷, 钱锡芬. 71例羟基脲不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(4): 226-229
- [8]Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005, 14(12): 885-890
- [9]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
- [10]Garcia DI, Le CL, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death[J]. Arch Dermatol, 2000, 136(3): 323-327
- [11]Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(6): 1240-1247
- [12]Hui KK, Zi TC, Hui WT, et al. Risk factors and diagnostic markers of bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A cohort study of 176 patients[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(3): 686-693
- [13]隆云, 郭清华, 刘大为, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌菌血症危险因素及临床结局[J]. 协和医学杂志, 2015, 6(4): 260-266
- [14]Thomas L. Holland MD, Christopher A, et al. Clinical Management of Staphylococcus aureus Bacteremia[J]. Jama, 2014, 312(13): 1330-1341
- [15]Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infection[J]. J Infect, 2014, 68(3): 242-251
- [16]汪复, 张婴元. 实用抗感染病学[M]. 2版, 北京: 人民卫生出版社, 2013
- [17]韩程程, 苏长海, 解沛涛. 万古霉素引起肾损伤因素的Logistic回归分析[J]. 疾病监测与控制, 2022, 16(1): 11-14