

· 不良反应 ·

别嘌醇引起重型药疹 3 例

冯和平,傅裕,吴意平,扬敏(卫生部北京医院皮肤科,北京 100730)

中图分类号:R971.1 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2003)02-0168-02

别嘌醇是治疗痛风的常用药物。但在近年来的报道中,别嘌醇引起的重型药疹有增多趋势,且较其他药物引起的药物反应有不同之处。近来我们遇到的 3 例重症患者,其发病情况、治疗效果及转归各不相同,在此介绍如下。

患者一,男,80a,因全身皮疹伴发热 5d 于 2001 年 6 月 12 日收住院。入院一周前因“上感”服先锋霉素 6 号、氟哌酸、去痛片、牛黄解毒片。因“痛风”口服别嘌醇 1 个月。5d 前全身出现红色皮疹,伴瘙痒,逐渐增多加重。2d 前开始发热,38~39℃ 疑“药疹”收住院。既往有高血压、冠心病及糖尿病史。有青霉素过敏史。

体检:T:38.6℃,BP140/160mmHg,心律齐,两肺清。皮肤科情况:颜面、躯干、四肢及手足散在或密集状黄豆大红色斑丘疹,部分融合成片。实验室检查:血常规:WBC:11.7×10⁹,N:84%。血生化:GLU:136mg/dl,CRP:1.4mg/dl;BUN:36.8mg/dl。尿常规、肝功能正常。

入院后给予氢化可的松 200mg/d,3d 后全身皮疹加重,再红斑基础上出现水泡,双下肢大片瘀斑,口唇、阴囊、肛周红肿糜烂。追问病史患者既往多次服去痛片、先锋霉素、氟哌酸类药物,均无过敏史。考虑为别嘌醇过敏,停用别嘌醇,加用地塞米松 5mg/d,2d 后皮疹仍不断加重,全身出现弥漫性大疱,皮质激素改用甲泼尼龙 120mg/d,皮损未能控制,全身 2 度烫伤样水泡及破溃达 90% 以上,大面积渗血渗液。修正诊断为:大疱性表皮松解坏死性药疹。治疗中血压升高,血糖升高,肺部出现感染。给予降糖、降压、抗感染及平衡电解质等支持疗法,但患者仍出现多脏器衰竭、代谢性酸中毒、败血症,在入院 15d 出现中毒性休克、DIC 而死亡。

患者二,男,83a,因皮疹伴发热 1wk。于 2000 年 2 月 12 日收住院。患者因“痛风”口服别嘌醇,1wk 后四肢出现红斑,渐至躯干,红色不断加深,融合成大片。口唇黏膜破溃,发热 3d 39℃,在门诊口服强的松 20mg/d,两天前加至 60mg/d,未见好转以“红皮病型药疹”收住院。既往有高血压、糖尿病史,否认药物过敏史。

入院体检:T:37.2℃,BP:190/80mmHg(25.3/10.7kPa),心律齐,两肺清。皮肤科情况:躯干、双上肢、双下肢近端弥漫性鲜红斑,双小腿散在红色斑丘疹。面部红斑肿胀,双眼结膜充血,口唇、颊黏膜散在小片溃疡面。实验室检查:血常规:WBC:7.8×10⁹,N:75%。血生化:ALT:63U/L;GLU:124mg/dl,尿常规、肾功能正常。

入院后给予氢化可的松 300mg/d,配合抗组织胺药,糖尿病调整胰岛素用量,稳定血压。2wk 后皮损好转,氢化可的松减量为 200mg/d。患者出现咳嗽、黄痰,体温重新升高至 39℃,痰培养报告毛霉菌生长。给予氟康唑(大扶康)治疗,2d 后症状迅速好转。治疗中积极补钾补钙,调整水电平衡,合理营养及创面处理。激素依病情减量,1 个半月后氢化可的松量为 100mg/d,2 月后皮损基本痊愈出院,泼尼松 15mg/d 维持数日。

患者三,男,61a,因全身红痒反复 2 月余,加重 3d 伴发热,于 2001 年 9 月 14 日收住院。患者于 2001 年 6 月 15 日因“痛风”口服别嘌醇,7 月 3 日双上肢出现红疹,不断增多

至躯干四肢。1wk 后全身皮肤色红,伴发热 39~40℃,在外院诊断“别嘌醇药疹:红皮病型”收住院治疗。给予地塞米松 10mg/d,4d 后地塞米松减量为 5mg/d,15d 后出院后口服泼尼松 25mg/d 时。全身皮肤红痒加重,改为地塞米松 5mg/d,15d 后皮损稳定,又改为口服泼尼松 25mg/d,4d 后皮肤红痒再度加重,伴发热,于 8 月 10 日来我院急诊,诊断为“咽颊炎”“红皮病”,给予头孢曲松及琥珀酸氯化可的松 300mg/d,3d 后体温降至:37.2℃。既往有高血压史,有服磺胺类药物引起“固定性药疹”史。

入院体检:T:37.℃,皮科情况:颜面躯干四肢呈弥漫性深红色改变,末端脱屑,手足掌跖硬壳状剥脱。双眼睑、口鼻轻糜。实验室检查:血生化:ALT:90U/L,BUN:26.4mg/dl,CRP:1.42mg/dl。血常规、尿常规正常范围。

入院后给与甲泼尼龙 60mg/d,配合中药清开灵注射液 80mL/d,中药在 7d 后减量。15d 后皮损好转,甲泼尼龙减量至 50mg/d,25d 后 40mg/d。治疗中间口服阿奇霉素(泰力特)500mg/d,防止继发感染,病房每日紫外线消毒。皮损瘙痒明显,给予对症处理,合理营养加强支持疗法。住院 2 月后,皮肤颜色接近正常,准予出院,出院时泼尼松 25mg/d,门诊随诊减量。

讨论:别嘌醇是次黄嘌呤氧化酶抑制剂,在治疗痛风及高尿酸血症中可以减少尿酸合成。但在用药中引起的重型药疹值得注意,与其他药物引起的有不同之处,归纳如下(1)患者年纪大,这与痛风的好发年龄、性别一致,大多为男性,40a 以上,老年人居多。老年人常伴有各种系统性疾病,所以会给药疹的治疗带来更多的困难,例如本文 3 例患者均伴有不同程度的糖尿病、高血压等病。(2)潜伏期长短不定。大约从 3~30d 不等,有报道长达 60d 者。当患者别嘌醇用药时间长,近期又合并应用其他药物出现反应时,会使经验不足者考虑近期用药,而不能及时停用别嘌醇,同时在选择激素用量时,会使剂量偏小,不能足量给药。(3)伴随的内脏损害多。主要表现为肝肾损害,一由于老年人肝肾功能本身减退,二是致敏药物损伤,本文中 3 位患者都伴有不同程度的肝及/或肾功能各项指标的升高。(4)病程长,易反复,死亡率高。病程相对其它药疹时间长,可能由于别嘌醇在体内激发了一系列免疫及生物反应,在体内代谢过程缓慢,从而使药物反应时间延长,损害加重。老年人肝肾功能减退时,药物半衰期相应延长,在体内滞留的时间增加,同时使病程更加延长。当激素减量过快时,病情很容易反复。治疗应尽早给予足量激素,而病情控制稳定一段时间后,再缓慢、小剂量减量,比较稳妥。(5)支持治疗很重要。包括碱化尿液,多饮水,加速药物的排泄。注意激素对原有系统性疾病的影响以及治疗,包括稳定血压,降低血糖,防止继发感染,维持水电解质平衡,对症处理皮损疮面等等。治疗中还应该尽可能减少用药,减少交叉反应及肝肾损害。

因此,合理选择皮质激素的用量,及避免不良反应发生;妥善治疗原发系统性疾病;尽量减少肝肾及内脏功能损伤。三者在治疗别嘌醇重型药疹中同等重要,缺一不可。

收稿日期:2002-04-15