临床药师对1例瑞巴派特致Stevens-Johnson综合征的药学分析Δ

龚文俊[1]*，邹　剑[1]，徐　翰[2]，边　原[3]#（1.彭州市人民医院临床药学科，四川 彭州　611930；2.西南医科大学附属自贡医院临床药学科，四川 自贡　643020；3.四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学附属医院药学部个体化药物治疗四川省重点实验室，成都　610072）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）10-1262-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.21

摘　要　目的　为瑞巴派特致Stevens-Johnson综合征的诊治提供参考，并探讨患者发生Stevens-Johnson综合征的易感因素。**方法**　临床药师整理分析1例胃肠疾病患者的治疗过程，评价该患者所用药物与不良反应的关联性，以判断引起Stevens-Johnson综合征的可疑致敏药物；同时探讨患者发生Stevens-Johnson综合征的易感因素。**结果与结论**　引起该患者发生Stevens-Johnson综合征的可疑致敏药物包括艾普拉唑肠溶片、瑞巴派特片、康复新液。根据国家药品不良反应监测中心因果关系评价方法、诺氏评估量表、表皮坏死松解症的药物因果关系算法（ALDEN）评分标准，综合判断引起Stevens-Johnson综合征的可疑致敏药物为瑞巴派特。低蛋白状态、药物之间竞争性结合血浆蛋白、高龄、细菌合并病毒感染可能是该患者发生Stevens-Johnson综合征的易感因素。因此临床在使用瑞巴派特前，应详细询问患者过敏史，在使用过程中应加强对患者的用药监护，警惕严重的不良反应的发生，如发现异常应立即停药并及时给予对症处理，以保障患者用药的安全性和有效性。

关键词　瑞巴派特；Stevens-Johnson综合征；药品不良反应

Pharmaceutical analysis for a patient with rebamipide-induced Stevens-Johnson syndrome by clinical pharmacists

GONG Wenjun[1], ZOU Jian[1], XU Han[2], BIAN Yuan[3] (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Pengzhou Municipal People's Hospital, Sichuan Pengzhou 611930, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the Affiliated Zigong Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Zigong 643020, China; 3. Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Dept. of Pharmacy of Sichuan Academy of Medical Sciences·Sichuan Provincial People's Hospital/Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for the diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome caused by rebamipide, and to explore the predisposing factors of Stevens-Johnson syndrome. **METHODS** Clinical pharmacists analyzed the treatment process of a patient with gastrointestinal diseases and evaluated the correlation between the drug used and adverse reactions, in order to determine the suspected allergenic drug causing Stevens-Johnson syndrome. The predisposing factors of patients with Stevens-Johnson syndrome were explored. **RESULTS & CONCLUSIONS** The suspected allergenic drugs that caused the patient to develop Stevens-Johnson syndrome included Ilaprazole enteric-coated tablets, Rebamipide tablets and Kangfuxin liquid. In summary, the suspect drug was identified as Rebamipide tablets according to the causality evaluation method of the National Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, Naranjo's scoring method and the algorithm of drug causality for epidermal necrolysis scoring criteria. Hypoproteinemia, competitive binding of plasma proteins between drugs, advanced age, bacterial and viral infections were the predisposing factors of Stevens-Johnson syndrome. Therefore, before using rebamipide in clinical practice, it is necessary to inquire about the patient's allergy history in detail. During the use process, it is necessary to strengthen the patient's medication monitoring and be alert to the occurrence of serious adverse reactions. If any abnormalities are found, the medication should be stopped immediately and symptomatic treatment should be given as soon as possible to ensure the safety and effectiveness of the patient's medication.

KEYWORDS　rebamipide; Stevens-Johnson syndrome; adverse drug reaction

Δ**基金项目**　四川省干部保健科研课题（No.川干研2021-226）；成都市医学科研课题（No.2020106）

＊**第一作者**　主管药师。研究方向：临床药学。电话：028-86235626。E-mail：1692381883@qq.com

\# **通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：028-87393405。E-mail：85778860@qq.com

瑞巴派特属于胃黏膜保护剂，具有保护胃黏膜及促进溃疡愈合的作用，主要用于急性胃炎、慢性胃炎的急性加重期胃黏膜病变（如糜烂、出血、充血、水肿）的改善，常见的药品不良反应为荨麻疹、瘙痒、恶心、呕吐等[1]。在瑞巴派特药品说明书中，均提示瑞巴派特可能引起皮疹。Stevens-Johnson综合征是一种严重的皮肤-黏膜反应，绝大多数由药物引起，属于药物性皮疹的一种特殊类型，以水疱、泛发性表皮松解为主要特征，可伴发多器官功能衰竭综合征等症，迅速停用可疑的致敏药物并提供多器官支持治疗是处理急性Stevens-Johnson综合征的关键[2]。本文对临床药师参与治疗1例瑞巴派特致Stevens-Johnson综合征的患者进行药学分析，通过患者既往用药信息判断致敏药物，以避免再次使用瑞巴派特；同时整理、分析了瑞巴派特致Stevens-Johnson综合征的临床特点，分析患者发生该综合征的易感因素，并检索了相关文献，旨在为药源性Stevens-Johnson综合征的诊治及患者安全用药提供参考。

1 病例资料

患者，男性，75岁，体质量68 kg，于2022年8月18日因“流涕、咳嗽3 d，呕血、便血7 h”入彭州市人民医院胃肠外科治疗。患者诉既往无食物药物过敏史，高血压5年，未规律随访及诊治，自行在诊所购买“降压药”，近1个月收缩压控制在130～160 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa），舒张压不详。3 d前因流涕、咳嗽服用感冒胶囊，饮酒后出现呕血、便血。辅助检查结果如下：白蛋白32.9 g/L↓，总蛋白58.2 g/L↓，乙型肝炎病毒表面抗原阳性。CT结果示：双肺慢性支气管炎、肺气肿征，双肺散在少许炎症。

入院诊断：（1）胃溃疡伴出血；（2）上呼吸道感染；（3）高血压；（4）轻度贫血。

主要治疗过程：2022年8月18日（入院第1天），临床医师给予氨甲环酸注射液、注射用奥美拉唑钠、注射用生长抑素和注射用氨苄西林钠等治疗。上消化道内镜检查示胃多发性溃疡。2022年8月26日，患者无呕血及便血症状，遂出院并嘱口服艾普拉唑肠溶片（疗程为6 d）、瑞巴派特片（疗程为8 d）、康复新液（疗程为4 d）。具体用药情况见表1。

表1 患者用药史

用药目的	药物名称	用法用量	用药起止时间
止血	氨甲环酸注射液	10 mL，静脉滴注，每12 h 1次	2022年8月18－26日
	注射用生长抑素	3 mg，微量泵，每12 h 1次	2022年8月18－25日
抑酸护胃	注射用奥美拉唑钠	40 mg，微量泵，每日5次	2022年8月18－25日
	艾普拉唑肠溶片	5 mg，口服，每日1次	2022年8月25－30日
抗感染	注射用氨苄西林钠	4 g，静脉滴注，每8 h 1次	2022年8月18－24日
保护胃黏膜	瑞巴派特片	0.1 g，口服，每日3次	2022年8月25日－9月1日
修复胃黏膜	康复新液	1支，口服，每日3次	2022年8月25－28日

2 Stevens-Johnson综合征诊治经过

2022年9月2日（疗程的最后一天），患者躯干和双上肢出现水肿性红斑、水疱伴痒痛，唇红出现水疱及糜烂伴疼痛，病情逐渐加重并累及双下肢伴紫癜。2022年9月8日（疗程结束后的第6天），患者再次于彭州市人民医院皮肤科就诊，高度怀疑为“剥脱性皮炎型药疹”，遂立即前往四川大学华西医院，门诊以“重症多形红斑”收治入院。其主要诊治经过如下：

2022年9月8日（入院第1天），患者口腔上颚可见一蚕豆大小暗红色糜烂面，口腔内未见假膜及溃疡。唇红糜烂，可见黑色血痂，伴有明显疼痛。双下肢散在粟粒至绿豆大小瘀点，压之不褪色。躯干及四肢有较多密集分布的黄豆至蚕豆大小水肿性红斑，以躯干为甚，部分红斑上见黄豆大小水疱，多数呈靶形损害，部分红斑中央可见坏死结痂，并伴有轻度痒痛。双侧眼睑、阴茎及龟头黏膜无糜烂及溃疡。入院后血常规示嗜酸性粒细胞百分率16.3%↑，尿常规示隐血50（2+）Cell/μL，红细胞计数12/μL，白细胞计数696/μL。

根据患者症状及体征，临床医师诊断该患者为Stevens-Johnson综合征，立即给予红霉素眼膏适量涂于眼睑内，倍他米松尿素乳膏适量外用，硝苯地平控释片用于降血压，并继续服用艾普拉唑肠溶片、硫糖铝口服混悬液用于抑酸护胃。临床药师将患者用药信息整合后认为，引起Stevens-Johnson综合征的可疑药物包括艾普拉唑肠溶片、瑞巴派特片、康复新液。考虑患者病情需要，临床药师建议加用艾普拉唑肠溶片用于治疗胃溃疡，并观察患者用药后Stevens-Johnson综合征是否出现加重，临床医师采纳了临床药师的建议。

2022年9月10日（入院第3天），患者诉口唇干痛、皮损瘙痒不适，无新发皮疹。相关检查结果示乙型肝炎病毒表面抗原半定量（化学发光法）＞3 000.000 COI，乙型肝炎病毒e抗体半定量（化学发光法）为0.002 COI，乙型肝炎病毒核心抗体半定量（化学发光法）为0.007 COI。白细胞介素6 13.62 pg/mL，免疫球蛋白G 16.80 g/L↑，免疫球蛋白A 4 040 mg/L↑。临床药师建议继续加用康复新液漱口，以修复口腔黏膜，并观察患者用药后Stevens-Johnson综合征是否加重，临床医师采纳了临床药师的建议。

2022年9月13日（入院第6天），患者诉红斑较前变暗，瘙痒较入院时明显减轻，未诉其他不适。查体示双下肢及足部新发蚕豆大小红斑，部分红斑呈靶形损害，陈旧性皮损红斑及紫癜颜色变暗，躯干未见新发皮疹，

给予5%聚维酮碘溶液适量外用，高精度乙型肝炎病毒载量示其DNA低滴度复制。2022年9月15日（入院第8天），血常规示嗜酸性粒细胞百分率7.1%↑，较前有所下降。2022年9月18日（入院第11天），尿细菌培养示大肠埃希菌感染。2022年9月19日（入院第12天），血常规示嗜酸性粒细胞百分率1.6%↑。2022年9月20日（入院第13天），患者全身皮肤瘙痒较前明显减轻，口腔及唇红糜烂已完全愈合，双上肢、躯干水肿性红斑完全消退，遗留色素沉着，双下肢可见较多暗红斑及少许色素沉着，好转出院。出院带药：倍他米松尿素乳膏、苯酚薄荷脑乳膏、硝苯地平控释片、康复新液。

3 文献检索与病例讨论

3.1 Stevens-Johnson综合征的判定

每年每百万人中约有1～7例患者发生Stevens-Johnson综合征，在病情严重的急性期常伴随多器官功能衰竭综合征，具有较高的死亡率[2]。本例患者发病前期存在上呼吸道感染病史，使用多种药物后出现皮疹，皮疹以水肿性红斑、水疱、紫癜及坏死结痂为主要临床表现，呈靶形损害，累及多部位黏膜。目前Stevens-Johnson综合征尚无公认的诊断标准，组织学特征既无特异性，也无诊断意义。临床药师参考相关专家共识[2]和管理指南[3]，根据本例患者多项临床特征，综合考虑该患者为Stevens-Johnson综合征。

中毒性表皮坏死松解症疾病严重程度评分（severity-of-illness score for TEN，SCORTEN）可用于预测Stevens-Johnson综合征患者的预后、评估疾病严重程度及治疗方案的临床疗效[1-2]。患者确诊为Stevens-Johnson综合征后，应在24 h内完成首次SCORTEN，以判断患者的死亡风险，同时还需要根据患者病情发展情况持续动态评估死亡风险，以及时调整治疗方案，保证患者生命安全[4]。本研究中，该患者的SCORTEN为1分，预测死亡率为4%。

3.2 可疑药物的关联性评价

药物是引发Stevens-Johnson综合征最可能的因素，第1次连续使用的药物在用药的第4天至第4周是过敏反应开始前的典型暴露时间[5]。由于皮肤过敏试验不能用于预测Stevens-Johnson综合征[6]，只能根据用药情况分析可疑的致敏药物。本例患者于2022年9月2日发生Stevens-Johnson综合征前，服用了艾普拉唑肠溶片、瑞巴派特片、康复新液，发生Stevens-Johnson综合征时上述3种药物已服用完，并已停止服用。2022年9月8日，患者因皮疹于四川大学华西医院就诊，入院后由于病情需要继续使用了艾普拉唑肠溶片、康复新液。因此，临床药师认为引起Stevens-Johnson综合征的可疑药物包括艾普拉唑肠溶片、瑞巴派特片、康复新液。随后临床药师根据国家药品不良反应监测中心因果关系评价方法，得到上述3种药物与不良反应的关联性均为“可能”；同时根据诺氏（Naranjo's）评估量表评分[7]，得到上述3种药物与不良反应的因果关系分别为“可能”“很可能”“可能”；又采用表皮坏死松解症的药物因果关系算法（algorithm of drug causality for epidermal necrolysis，ALDEN）评分标准[8]，判断上述3种药物与不良反应的因果关系分别为“极不可能”“可能”“极不可能”。综上，临床药师判断引起Stevens-Johnson综合征的可疑药物为瑞巴派特。

需要注意的是Mockenhaupt等[9]针对Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症可疑致敏药物的研究发现，85%～100%的高度可疑致敏药物可追溯到首发皮疹等症状前8周使用过的药物。因此，本例患者并不能完全排除氨甲环酸注射液、注射用奥美拉唑钠、注射用生长抑素、注射用氨苄西林钠引起Stevens-Johnson综合征的可能性。

3.3 文献检索结果

临床药师以“瑞巴派特”“Stevens-Johnson综合征”为关键词，检索了PubMed、the Cochrane Library、Embase、SinoMed、Web of Science、中国知网、万方数据及维普网关于瑞巴派特致Stevens-Johnson综合征的相关文献，检索时限为建库起至2022年9月20日。结果发现，未检索到瑞巴派特致Stevens-Johnson综合征的病例报道，但是瑞巴派特药品说明书中明确表示有发生皮疹的风险。

3.4 患者出现Stevens-Johnson综合征的易感因素分析

患者的基础疾病及其他因素可能是本例患者发生Stevens-Johnson综合征的易感因素。具体如下：（1）患者使用瑞巴派特前，曾因胃溃疡伴出血住院治疗，身体处于低蛋白状态。有研究认为，瑞巴派特在体外与血浆蛋白的结合率为98%以上，艾普拉唑肠溶片与血浆蛋白的结合率为97%[10]。因此老年患者在单独应用血浆蛋白结合率高的药物时，血浆蛋白含量的降低对于瑞巴派特在血浆中游离药物浓度的影响并不明显；但同时应用几种药物时，由于各药物之间竞争性结合血浆蛋白，故对游离药物的浓度影响较大，且这种影响在老年患者中更明显。低蛋白状态、药物之间竞争性结合血浆蛋白均可使患者体内游离的瑞巴派特增加，从而导致药品不良反应发生的可能性增大。（2）当患者处于慢性感染，尤其是病毒感染时，极低剂量的药物就会激活处于预激活状态

的炎症因子，而出现药物超敏反应[11]。本研究中，该患者的乙型肝炎病毒表面抗原阳性且其DNA低滴度复制，提示该患者可能为乙型肝炎病毒携带者。此外该患者尿常规异常，尿细菌培养示大肠埃希菌感染，细菌合并病毒感染可能是患者发生Stevens-Johnson综合征的主要易感因素。

4 结语

目前，已有临床试验证明，通过鉴别人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，*HLA*）基因可以在一定程度上预防Stevens-Johnson综合征等严重药物不良反应的发生[12]。Stevens-Johnson综合征的发生主要与药物和机体的遗传因素相关。用药前应详细询问患者家族史和药物过敏史，尤其是可能引起Stevens-Johnson综合征的药物，如别嘌呤醇、苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪、磺胺类抗生素、巴比妥酸盐等；对于存在过敏史的患者，在用药过程中还需注意加强用药监护，特别是老年患者应尽量减少联合用药。对于用药后发生严重皮肤过敏反应的患者，如果条件允许，建议完成*HLA*基因检测，同时给予患者药物过敏反应相关教育，制作药物过敏标识卡（内容包括可疑致敏药物的化学名及商品名、临床表现[13]）。患者再次就诊及住院时应告知临床医师相关过敏史。

临床药师是药物警戒工作的具体组织者和直接参与者，在药品不良反应监测中，临床药师应将被动监测转为主动警戒，对于新的、严重的药品不良反应，需积极追踪相关病例。本研究中，该例患者发生的Stevens-Johnson综合征，经临床药师判断可能为使用瑞巴派特所致，因此临床在使用瑞巴派特前，应详细询问患者过敏史，在使用过程中应加强对患者的用药监护，警惕严重的不良反应的发生，如发现异常应立即停药并及时给予对症处理，以保障患者用药的安全性和有效性。

参考文献

[1] SIMANENKOV V I, TIKHONOV S V. Rebamipide: new opportunities of gastroenteroprotection[J]. Ter Arkh, 2015, 87(12): 134-137.

[2] 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(5): 376-381.

[3] CREAMER D, WALSH S A, DZIEWULSKI P, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016[J]. Br J Dermatol, 2016, 174(6): 1194-1227.

[4] BASTUJI-GARIN S, FOUCHARD N, BERTOCCHI M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis[J]. J Invest Dermatol, 2000, 115(2): 149-153.

[5] DIPHOORN J, CAZZANIGA S, GAMBA C, et al. Incidence, causative factors and mortality rates of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in northern Italy: data from the REACT registry[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(2): 196-203.

[6] 闫成，蔡长春，薛洪源. 醋甲唑胺致Stevens-Johnson综合征及中毒性表皮坏死溶解症文献分析[J]. 医药导报, 2013, 32(2): 269-272.

[7] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.

[8] 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.

[9] MOCKENHAUPT M, VIBOUD C, DUNANT A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study[J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(1): 35-44.

[10] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 2版. 南京：江苏凤凰科学技术出版社, 2017: 479.

[11] MONASTIRLI A, PASMATZI E, BADAVANIS G, et al. Erythema multiforme following pneumococcal vaccination [J]. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 2017, 26(1): 25-26.

[12] 夏倩倩，孙勇虎. Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解综合征的发病机制研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(6): 713-716.

[13] 中华预防医学会过敏病预防与控制专业委员会预防食物药物过敏学组. 药物过敏诊断和预防方案中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(6): 682-706.

（收稿日期：2022-11-28 修回日期：2023-04-20）

（编辑：曾海蓉）