

2017年国家级继续医学教育项目 临床合理用药评价新进展培训班



主办单位：长沙市中心医院

2017年8月

湖南长沙



毛艳梅，副主任药师，硕士研究生，长沙市中心医院药学部副主任，抗感染专业临床药师，国家临床药师培训基地带教药师。湖南省医学会临床药学专业委员会青年委员。

参与省级科研课题4项，发表论文10余篇，多次获长沙市自然科学优秀学术成果（学术论文类）奖。

药物过敏相关临床会诊的处理

毛艳梅

长沙市中心医院药学部

2017年8月18日

药物过敏反应

Drug hypersensitivity reactions(DHRs)

药物制剂

(有效成分和赋形剂)



类似过敏症状

不良反应

- allergic and non-allergic
- Immediate DHRs and non-immediate DHRs

International Consensus on drug allergy. Allergy (2014)



长沙市中心医院
CHANGSHA CENTRAL HOSPITAL



药物不良反应分型

WHO

A型不良反应

- 由过量用药和药物的药理作用所致，其反应和用药剂量有关并且可预料
- 占ADR的80%~95%

B型不良反应

- 药物正常剂量应用于人体出现不可预测的、与用药剂量无关的、毒性的反应
- 药物过敏反应



长沙市中心医院
CHANGSHA CENTRAL HOSPITAL



DHRs分类

分型	发病机制	临床症状	特点
I	IgE介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒	过敏性休克 血管性水肿 荨麻疹 支气管痉挛	<ul style="list-style-type: none">• 用药后1h~6h• 可危及生命
II	IgG介导，激活补体	血细胞减少	<ul style="list-style-type: none">• 用药后5~15天• 停药后数月内消退
III	免疫复合物形成 (IgM或IgG和补体或FcR)	血清病 荨麻疹 血管炎	<ul style="list-style-type: none">• 7~8天血清病或荨麻疹• 7~21天血管炎• 停药后通常持续6~12天后自行消退

International Consensus on drug allergy. Allergy (2014)



DHRs分类

分型	发生机制	临床症状	特点
IV a	单核细胞炎症 Th1 (IFN- γ)	湿疹	<ul style="list-style-type: none">• 1~21天
IV b	嗜酸性粒细胞炎症 Th2 (IL-4和IL-5)	斑丘疹 DRESS	<ul style="list-style-type: none">• 1天至数天斑丘疹• 2周~6周 DRESS
IV c	CD4或CD8介导角质细胞 凋亡	斑丘疹 SJS/TEN 脓疱疹	<ul style="list-style-type: none">• 1~2天 固定性药疹• 4~28天 SJS/TEN
IV d	中性粒细胞炎症 T细胞 (IL-8、CXCL8)	AGEP	<ul style="list-style-type: none">• 典型的1~2天 (可能更长)

DRESS: 伴嗜酸性粒细胞增多性全身症状的药物反应; SJS: 史蒂文斯-约翰逊综合征
TEN: 中毒性表皮坏死松解症NN; AGEP: 急性泛发性发疹性脓疱病



DHRs诊断

药物过敏反应诊断明确→制定合理用药方案

- 病史和临床表现
- 体内试验
- 体外生物学检测

International Consensus on drug allergy. Allergy (2014)



长沙市中心医院
CHANGSHA CENTRAL HOSPITAL



病史和临床表现

➤ ADR关联性评价

1. 时间相关性：症状发生的时间与用药时间的关系？
2. 症状是否符合该药已知的不良反应类型？
3. 停药或减量，反应是否消失或减轻？
4. 再次用药是否出现同样反应？
5. 反应是否可用并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释？





病史和临床表现

等级	1	2	3	4	5
肯定	+	+	+	+	-
很可能	+	+	+	?	-
可能	+	+	±	?	±
可能无关	-	-	±?	?	+
待评价	需要补充材料才能评价；因果关系难以定论，缺乏文献资料佐证				
无法评价	缺项太多，因果关系难以定论，资料无法补充				

注：+表示肯定；-表示否定；±表示难以肯定或否定；?表示不明

- 是否符合DHRs的症状？
- 既往史：药物过敏史？过敏性疾病史？



体内试验

➤ 皮肤试验

- 速发型DHRs：皮肤点刺试验



皮内试验



- 非速发型DHRs：斑贴试验、延迟读取皮内试验





体内试验

- 药物激发试验（DPT）
 - 金标准：确诊、排除、证明药物耐受性
 - 有紧急抢救设备的医疗环境中进行



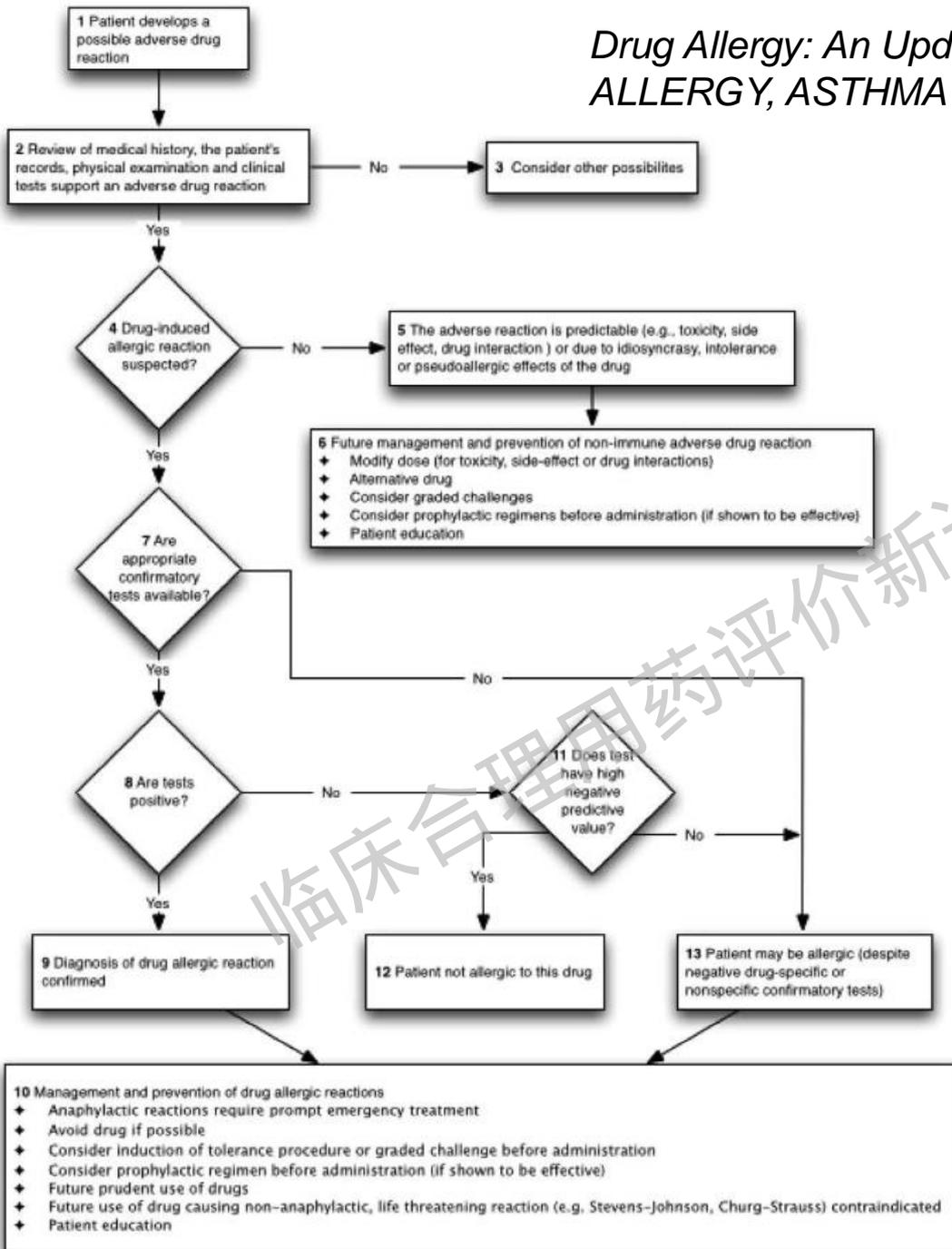


生物学检测

- 药物特异性IgE
- 纤维蛋白酶和组胺
- II型和III型变态反应：Coombs试验、补体测定，特异性抗体IgG或IgM
- 遗传标记物
- 嗜碱性粒细胞激发试验



Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY (2010)



● Algorithm for disease management of drug allergy



DHRs处理

- 有效治疗缓解症状
- 立即停用致敏药物
- 提供替代致敏药物方案
- 药物脱敏治疗

——迅速诱导机体对引起DRHs的致敏药物的耐受性



DHRs处理



- 破伤风疫苗
- TMP-SMZ
- 青霉素
- 头孢曲松、头孢他啶
- 万古霉素
- 美罗培南

...

药物脱敏治疗

禁忌： SJS、剥脱性皮炎、红皮病病史



案例

一般信息：

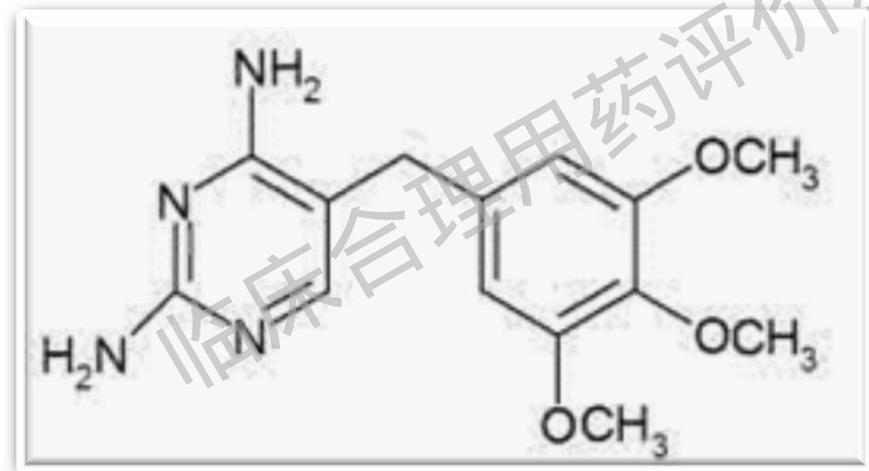
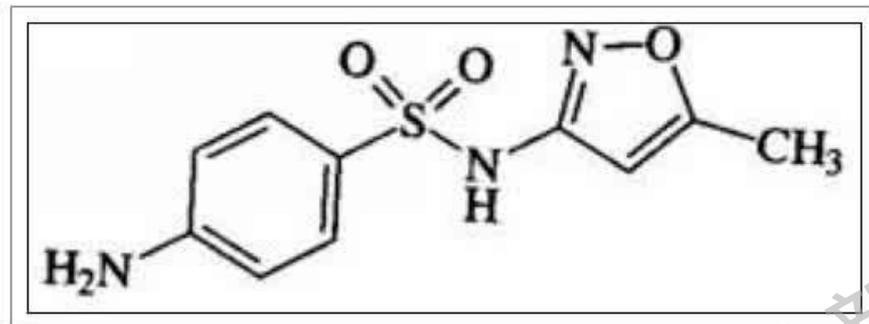
患者，男性，82岁，诊断：1. 多发性脑梗死
2. 高血压病3级 3. 肺部感染 4. 2型糖尿病

会诊目的：

既往药物过敏史不详，其子有磺胺药物过敏史，痰培养：嗜麦芽黄单胞菌，拟选用复方新诺明抗感染，能否使用？



复方新诺明



磺胺甲噁唑



甲氧苄啶





复方新诺明

粒细胞减少
血小板减少
再障
溶血性贫血

血液系统反应

过敏反应

药疹、血清病样反应

高胆红素血症

新生儿核黄疸

无菌性脑膜炎
定向力障碍
精神错乱
幻觉

中枢神经毒性

不良反应

肝脏损害

急性重型肝炎

恶心、呕吐
腹泻、乏力
艰难梭菌肠炎

胃肠道反应

肾脏损害

结晶尿、血尿、管型尿
间质性肾炎
肾小管坏死



复方新诺明

- ◆ 严重不良反应老年患者发生率高



剥脱性皮炎

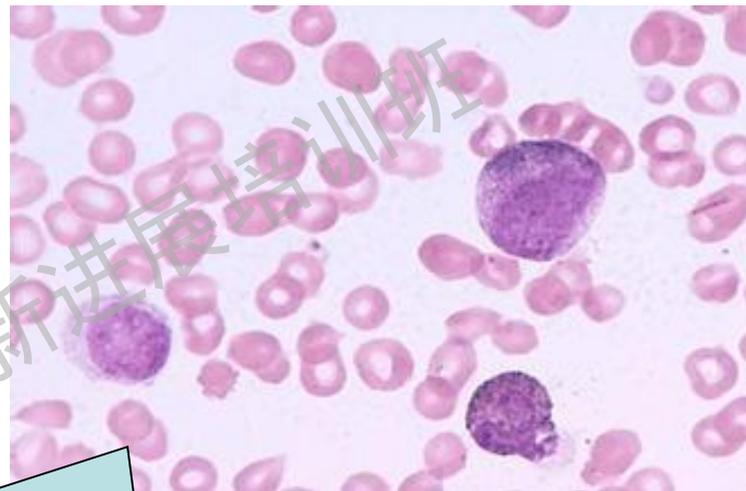
Stevens-Johnson综合征



复方新诺明



急性重型肝炎



骨髓抑制

用药前
必须询问
药物过敏史



评估

- 既往用药史与过敏史
- 药物过敏与遗传
- 磺胺类交叉过敏
- 药品说明书



评估

既往用药史与过敏史

问诊

- 患者用药史与过敏史
- 儿子药物过敏史

用药史不详
既往未发生药物过敏反应

患者

磺胺、青霉素、链霉素过敏史
磺胺过敏：四肢散在皮疹，停药后消失

儿子



长沙市中心医院
CHANGSHA CENTRAL HOSPITAL



评估

既往用药史与过敏史

查阅资料

- 住院病历（含既往病历）

2012年-2017年在我院住院4次：

- 磺胺类非抗菌药：塞来昔布、厄贝沙坦氢氯噻嗪
- 无青霉素、头孢过敏史



评估

药物过敏与遗传

药物	风险等位基因	表型
卡马西平	HLA-B*1502/A*3101	SJS/TEN
苯妥英钠	HLA-B*1502	SJS/TEN
别嘌醇	HLA-B*5801	SJS/TEN
醋甲唑胺	HLA-B*5901	SJS/TEN
柳氮磺吡啶	HLA-B*1301	DRESS
磺胺甲噁唑	HLA-B*38 (高加索人)	SJS/TEN



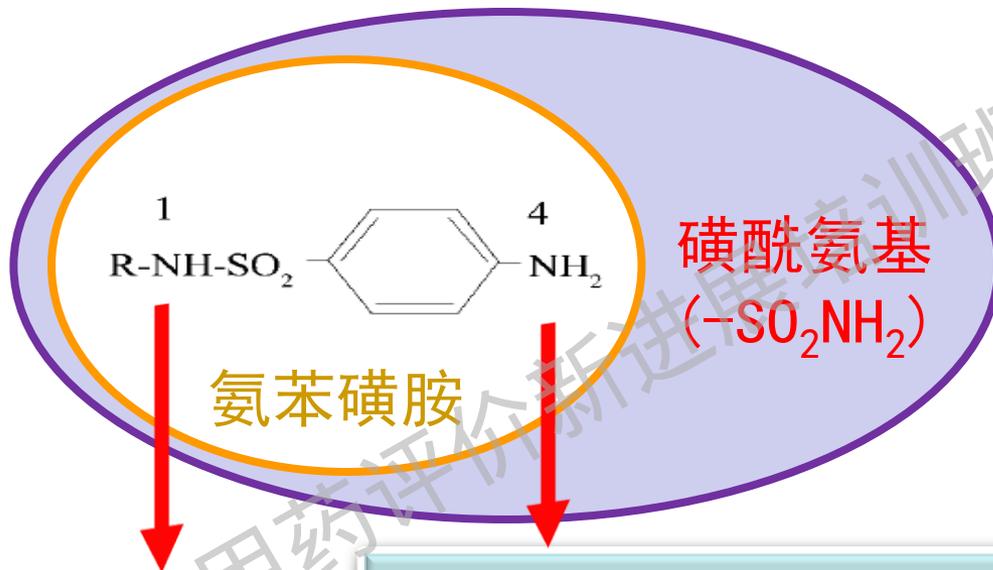
长沙市中心医院
CHANGSHA CENTRAL HOSPITAL



评估

磺胺类交叉过敏

化学结构



5环或6环杂
环取代基

芳香胺磺胺

磺胺类抗菌药
柳氮磺吡啶
安泼那韦

非芳香胺磺胺

磺胺类非抗菌药
如：醋甲唑胺
吲哒帕胺
呋塞米
氢氯噻嗪
塞来昔布
...



评估

磺胺类交叉过敏

速发型超敏反应



非速发型超敏反应

代谢产物

N4芳香胺 &
N1位5元环C5甲基

CYP2C9
(皮肤、肝脏)

羟基化毒性
代谢物

细胞内自我氧化

亚硝基毒性
代谢物

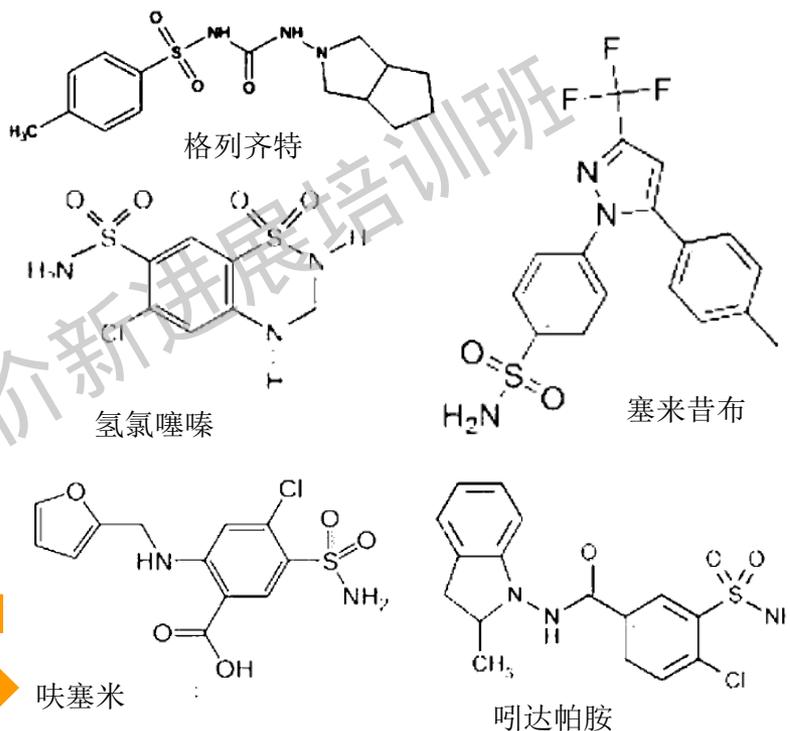
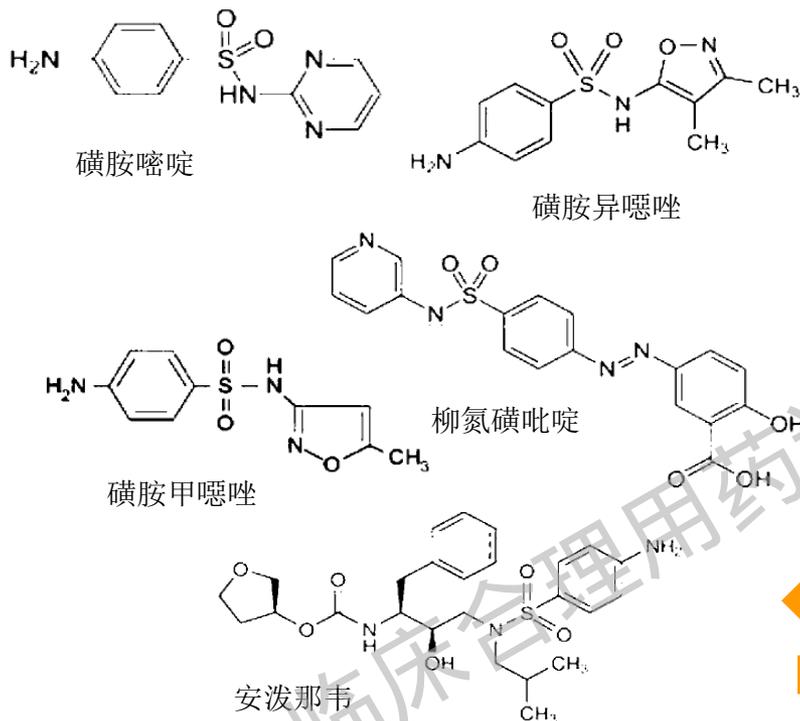
乙酰化或谷胱甘肽还原

无毒性
代谢物



评估

磺胺类交叉过敏



交叉过敏

交叉过敏循证医学
证据不充分

◆ 与磺胺类非抗菌药之间**无交叉过敏** (NEJM 349: 1628, 2003)



评估

磺胺类交叉过敏

磺胺类非抗菌药说明书禁忌：对磺胺药过敏者

类别	药物
磺脲类	甲苯磺丁脲 格列本脲 格列美脲 氯磺丙脲 格列齐特 格列喹酮
Cox-2抑制剂	塞来昔布
利尿剂	托拉塞米 氢氯噻嗪
抗高血压药	吲达帕胺



评估

复方新诺明药品说明书

禁忌

- 对SMZ和TMP过敏者
- 巨幼红细胞性贫血患者
- 孕妇、哺乳期妇女、小于2月婴儿
- 重度肝肾功能损害者

注意事项：

- 对一种磺胺药呈现过敏的患者对其他磺胺药也可能过敏
- 对呋塞米、砒类、噻嗪类利尿药、磺脲类、碳酸酐酶抑制药呈现过敏的患者，对磺胺药亦可过敏



建议

(略)

临床合理用药评价新进展培训班



长沙市中心医院
CHANGSHA CENTRAL HOSPITAL



长沙市急救中心



门诊
OUT-PATIENT DEPARTMENT

弘扬工人阶级伟大精神 构建社会主义和谐社会

谢谢!