

- [5] 胡廷雪. 热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的 Meta 分析[J]. 长江大学学报(自然科学版), 2013, 10(18): 87-90.
- [6] 高万朋, 王时光, 崔壮, 等. 热毒宁注射液治疗社区获得性肺炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(24): 3539-3543.
- [7] 江昌铭. 热毒宁注射液联合抗菌药物治疗小儿细菌性肺炎的系统评价[J]. 华西医学, 2014, 29(7): 1279-1282.
- [8] 徐勇, 周家翠, 吕建飞, 等. 热毒宁注射液辅助治疗支原体肺炎疗效观察[J]. 海峡药学, 2012, 24(3): 170-171.
- [9] 周小琳, 宋香清. 热毒宁注射液不同稀释浓度治疗儿童急性上呼吸道感染的疗效与安全性观察[J]. 药物与临床研究, 2015, 23(5): 494-496.
- [10] 朱崇晖, 王成喜, 于飞. 不同浓度热毒宁治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效及安全性研究[J]. 中国药业, 2016, 25(21): 17-19.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-05-04 修回日期:2017-08-28)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.06.015

• 论著 •

临床药师参与 1 例丙戊酸钠致重症药疹病例分析

张利¹, 方玉婷² (1. 芜湖市第一人民医院, 安徽芜湖 241000; 2. 中国科学技术大学附属第一医院, 安徽合肥 230001)

[摘要] 目的:通过阐述临床药师参与 1 例重症药疹患儿治疗过程,优化了重症药疹的治疗方案,实施了有效药学监护。方法:通过对该病例中抗癫痫药物与重症药疹因果关系评价,分析发生不良反应的原因,同时参考相关的医学文献,完善与优化治疗方案,为患者提供全程化药学监护,保障患儿抗癫痫治疗方案安全、有效。结果:患儿药疹消除好转出院。结论:临床药师对重症药疹不良反应的判断、治疗有积极意义。

[关键词] 丙戊酸钠;药疹;临床药师;重症;药疹

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)06-0041-03

One Case of Severe Drug Eruption Caused by Sodium Valproate Participated by Clinical Pharmacists

Zhang Li¹, Fang Yuting² (1. First Renmin Hospital of Wuhu, Anhui Wuhu 241000, China; 2. The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Hefei 230001, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the therapeutic regimen and provide effective pharmaceutical service through analyzing the treatment process for one case of severe drug eruption participated by clinical pharmacists. **Methods:** Through the evaluation of the causal connection between antiepileptic drugs and severe drug eruption in this case, the causes of adverse reactions were analyzed, and the relevant medical literature was referenced to improve and optimize the treatment regimen, so as to provide patients with full-course pharmaceutical care and ensure safe and effective treatment of epilepsy for children. **Results:** The children's drug eruption was relieved and discharged. **Conclusion:** Clinical pharmacists have positive significance in the judgment and treatment of severe drug eruption adverse reactions.

[Keywords] sodium valproate; drug eruption; clinical pharmacists; severe; drug eruption

重症药疹是一种发生于皮肤的药物不良反应,可分为重症多形红斑型药疹、Steven-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症、急性泛发性发疹性脓疱病、剥脱性皮炎型药疹和药物超敏反应综合征^[1-2]。丙戊酸钠是儿童常用的一线抗癫痫药^[3],但近几年由丙戊酸钠引起的重症药疹案例较多,甚至危及患儿生命。本文为临床药师通过对 1 例丙戊酸钠导致癫痫患儿发生重症药疹进行全面分析,为临床合理、安全使用抗癫痫药物提供参考。

1 病例资料

患儿,女,3 岁 8 个月,汉族。因“发热伴皮疹 10 d”

于 2017 年 5 月 11 日收入中国科学技术大学附属第一医院。患儿因无热抽搐发作 2 次在当地医院进行治疗,给予抗癫痫药物丙戊酸钠(赛诺菲,每瓶 300 mL)治疗癫痫 20 d 左右。2017 年 5 月 1 日,患儿无明显诱因出现发热,体温 37.4 ℃,次日出现皮疹,开始颜面部后逐渐蔓延至躯干、四肢,遍布全身,腹部皮疹融合,伴瘙痒、咳嗽,上腹部疼痛等其他症状。2017 年 5 月 2 日,患儿在当地医院就诊,血常规提示:白细胞 $27.2 \times 10^9/L$,血红蛋白 108 g/L,血小板 $93 \times 10^9/L$,中性粒细胞 23.30%,淋巴细胞 69.8%,C 反应蛋白 5.77 mg/L;2017 年 5 月 8 日,生化检查示:丙氨酸氨基转移酶 590 U/L,天门冬氨酸氨

作者简介:张利(1984-),男,硕士,药师,主要从事临床药学工作,E-mail: zhangli_02@sina.com。

通讯作者:方玉婷,女,硕士,主要从事临床药学工作,E-mail: 29144389@qq.com。

基转移酶 230 U/L,提示肝功能损伤,因此将丙戊酸钠改为左乙拉西坦(UCB Pharman S. A.,每瓶 300 mL)口服治疗。2017 年 5 月 12 日,患儿在我院检查 T 细胞亚群:CD3⁺ 94.7%,CD3⁺CD8⁺ 45.6%。2017 年 5 月 14 日,血常规:白细胞 12.91×10⁹/L,淋巴细胞 60.5%;生化检查示:丙氨酸氨基转移酶 369.5 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 500.4 U/L,碱性磷酸酶 256.2 IU/L。入院第 6 天,T 细胞亚群:CD3⁺ 84.4%,CD3⁺CD8⁺ 46.5%。诊断:重症药疹(抗癫痫药高敏反应综合征),癫痫,肝功能损害。

2 主要治疗与用药过程

2.1 主要查体症状

入院查体:体温 37.9℃,脉搏 106 次/分,呼吸 25 次/分,血压 100/50 mm Hg。全身皮肤散在斑丘疹,压之退色,腹部皮疹部分融合呈片,面部及躯干部皮疹表面可见水疱,患儿左前臂近端可见数十枚 1 cm×1 cm 大小水疱,部分水疱破溃,瘙痒感明显。外阴可见类似红斑及小水疱。

2.2 诊疗经过

入院第 1 天(2017 年 5 月 11 日),临床药师结合患儿用药史,协助医师分析该患儿出现重症药疹与丙戊酸钠的相关性,由于医师对丙戊酸钠产生不良反应是否与剂量相关以及如何进行抗癫痫用药方案调整存在疑问,药师建议对该患儿进行丙戊酸钠肝药酶 CYP2C19、HLA-B*15:02 基因筛查,临床医生采纳意见。经检测,患儿 CYP2C19 酶为中间代谢型,HLA-B*15:02 基因型为阳性,临床药师结合该检测结果进行了综合分析,患儿出现重症药疹与丙戊酸钠有一定的相关性。该患儿重型药疹、癫痫和肝功能损害诊断明确后,医师先后给予患儿使用注射用还原型谷胱甘肽保护肝脏、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(辉瑞制药,每支 40 mg)200 mg 静脉滴注冲击、血浆置换等对症治疗,临床药师对其合理性进行了分析。通过对患儿重型药疹进行对症处理,并对抗癫痫治疗方案进行调整,于入院第 19 天(2017 年 5 月 29 日),患儿情况良好,同意出院。

2.3 治疗前后化验指标及临床症状变化

2017 年 5 月 24 日,查血常规、生化大致正常,患儿

CYP2C19 酶为中间代谢型,HLA-B*15:02 基因型阳性。出院时,患儿病情得到控制,皮疹恢复良好。

3 分析与讨论

3.1 患儿重症药疹与丙戊酸钠相关性分析

该患儿在服用丙戊酸钠 14 d 后才出现皮疹、发热等症状,且在 20 d 后因肝功能损害停用丙戊酸钠,皮疹等临床症状加重,部分临床医生对该患儿药疹与丙戊酸钠的相关性提出质疑,临床药师给予以下分析。

结合用药史,该患儿在出现发热、皮疹前,仅使用丙戊酸钠一种药物。有多篇文献^[4,5]报道丙戊酸钠可导致重症药疹;陈子怡等^[6]报道,抗癫痫药物导致药疹的潜伏期通常在患者服药后的 2~30 d,以第 5 天和第 14 天居多。该患儿在服药后 14 d 出现皮疹与文献报道结果相符。刘颖等^[5]报道,丙戊酸钠导致重症药疹的临床表现为全身可见暗红色靶形皮疹,可见少许小水疱,多处大片状皮肤松解,皮薄、触诊易脱皮,瘙痒明显,部分皮肤糜烂剥脱。该患儿全身存在大量皮疹,且皮疹处瘙痒,部分融合出现小水疱,与文献报道一致。虽然该患儿 5 月 8 日停用丙戊酸钠后,5 月 11 日入院后临床症状仍未减轻,但不能因此否认该患儿的药疹与丙戊酸钠的相关性。有相关研究^[1]报道,丙戊酸钠可导致迟发型超敏反应(Ⅳ型变态反应),该类反应主要是药物特异性 T 淋巴细胞激活中性粒细胞释放细胞因子,如白细胞介素(IL)-3 和 IL-8 而产生,虽然停用药物,但是体内仍存在特异性的 T 淋巴细胞介导超敏反应,因此患儿药疹症状未减轻。多数小分子药物属于半抗原,需在机体内与蛋白等载体结合为完全抗原,才能激发变态反应^[7],推测丙戊酸钠作为半抗原刺激机体产生抗体,当持续给药时,抗原与体内相应的抗体发生反应,产生皮疹,继而发展为重症药疹。综上所述,该患儿出现重症药疹与丙戊酸钠有一定的相关性。临床药师对该药进行 Naranjo 评分,该评分主要用于评价和确定药物使用和 ADR 的相关性及紧密程度^[8]。Naranjo 评分判定结果分为四级:不可能(0 分);可能(1~4 分);极有可能(5~8 分);确定(≥9 分)。临床药师对丙戊酸钠进行 Naranjo 评分为 7 分,因此可判断为极有可能。见表 1。

表 1 Naranjo 评分标准及丙戊酸钠评分

分

项目	Naranjo 评分标准			丙戊酸钠评分		
	是	否	不知	是	否	不知
以前是否有关于此种不良反应确定的研究报告?	+1	0	0	+1		
此种不良反应是否发生于服药之后?	+2	-1	0	+2		
当停药或服用此药之解药,不良反应是否减轻?	+1	0	0		0	
停药一段时间再重新服用此药,同样的不良反应是否再度发生?	+2	-1	0			0
有没有其他原因(此药物以外)可以引起同样的不良反应?	-1	+2	0		+2	
当给予安慰剂时,此项不良反应是否会再度发生?	-1	+1	0		+1	
此药物的血中浓度是否达到中毒剂量?	+1	0	0			0
对此病人而言,药物剂量与不良反应的程度是否是正向关系?	+1	0	0		0	
病人过去对同样或类似药物是否也产生同样的不良反应?	+1	0	0		0	
此项不良反应是否有客观的证据证明是药品所引起?	+1	0	0	+1		

3.2 丙戊酸钠出现不良反应后抗癫痫方案调整分析

鉴于该患儿使用丙戊酸钠期间出现药疹和肝功能损伤,临床医师提出该患儿出现药疹是否与丙戊酸钠使用的剂量相关?根据相关指南推荐,丙戊酸钠对于多种类型的癫痫均为一线治疗药物,能否通过减少丙戊酸钠的剂量,继续使用该药物对患儿进行抗癫痫治疗。药师查阅相关资料并进行以下分析:

(1) 该患儿体质量 16 kg,每天给予丙戊酸钠口服溶液 6 mL(240 mg),bid,符合说明书推荐剂量,排除超剂量使用导致重症药疹。

(2) 由于丙戊酸钠在体内代谢的个体差异,使用常规剂量也有可能体内蓄积,产生不良反应。因此,临床药师与患儿家长沟通了解该药物血药浓度监测情况,但因外院条件有限,该患儿服用丙戊酸钠期间没有检测丙戊酸钠血药浓度。但临床药师查阅文献发现,细胞色素酶 P450 2C19 (CYP2C19) 是人体内主要的药物代谢酶,参与多种药物(如丙戊酸钠、奥美拉唑、氯吡格雷、苯妥英钠等)的体内代谢过程^[9]。CYP2C19 基因多态性可对体内代谢药物血药浓度产生影响,丙戊酸钠在肝脏经由 CYP2C19 代谢,因此,临床药师建议检测患儿体内药物代谢酶 CYP2C19 基因多态性,以判断药物代谢的速度,从而间接判断该患儿出现的不良反应是否与丙戊酸钠体内浓度相关。CYP2C19 基因检测结果提示,该患儿对丙戊酸钠为中等代谢,对于丙戊酸钠常规儿童剂量,不易造成体内蓄积。该患儿的重症药疹与患儿体内丙戊酸钠药物剂量相关性可能性不大,药物过敏反应与药物剂量之间没有相关性。

(3) 鉴于该患儿使用丙戊酸钠出现严重不良反应,且与药物剂量无相关性,即小剂量也有可能产生严重不良反应。因此,减少丙戊酸钠的剂量继续使用该药物抗癫痫治疗的方案缺乏安全性。对于该患儿应选择何种药物进行抗癫痫治疗,临床药师查阅相关文献,抗癫痫药物引起的重症药疹关联性最强的是 HLA-B*15:02 基因型。相关研究^[10]发现,卡马西平等芳香环抗癫痫药易导致 HLA-B*15:02 基因型阳性患者发生重症药疹。吴培培等^[11]报道抗癫痫药物引起的重症药疹与 HLA-B*15:02 等位基因的关系最密切,可能是抗癫痫药物引发重症药疹的遗传标记基因。该患儿基因多态性检查结果提示 HLA-B*15:02 基因阳性,临床药师建议医师应避免选择芳香环类抗癫痫药物(如卡马西平、奥卡西平等)。且由于该患儿肝功能受损,建议使用对药物代谢影响较小的药物,综合考虑最终选择左乙拉西坦。Pichler W J 等^[12]的研究结果表明,同样携带 HLA-B*1502 基因的患者服用卡马西平,部分发生过敏反应,其他患者则未见药疹。对于 HLA-B*15:02 基因在重症药疹中的作用机制仍需进一步研究,但是对癫痫患者的抗癫痫治疗,该基因多态性检测能减少和避免重症药疹不良反应的发生,指导合理使用抗癫痫药物。

3.3 不良反应救治方案分析

重症药疹的发生应尽快控制病情进展、预防并发症、减少病死率。药物治疗上及早、足量使用糖皮质激素是控制病情的关键,糖皮质激素剂量为泼尼松 10~25 mg/(kg·d) 静脉滴注,3~5 d 后观察病情。血浆置换法是一种体外净化方法,去除血浆中的致病因子,同时补充适量的正常人血浆,从而发挥疗效。该治疗方法适用于糖皮质激素治疗失败后,血浆置换能迅速阻止病情进展^[13]。该患儿于 2017 年 5 月 12 日接受甲泼尼龙 200 mg 冲击治疗 3 d,2017 年 5 月 15 日患儿皮疹加重,糖皮质激素治疗效果不佳,医师采用血浆置换快速控制患儿病情进一步发展,该患儿的整个救治方案均为合理。

临床药师通过对 1 例癫痫患儿药疹与丙戊酸钠的相关性的诸多因素的分析,在确定不良反应与丙戊酸钠的相关性后,通过查阅相关文献,对患儿进行抗癫痫治疗方案的选择,协助医师为该患儿制定了一个合理、有效、安全的个体化用药方案。

参考文献:

- [1] 包振宇,邹先彪.重症药疹的研究进展[J].实用皮肤病学杂志,2015,8(2):112-114,118.
- [2] 文勇,董丽,卢宽,等.硫酸阿托品滴眼液致剥脱性皮炎型药疹 1 例[J].儿科药理学杂志,2011,17(6):62-63.
- [3] 赵国珍,许静,景霞.720 例癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J].儿科药理学杂志,2017,23(10):37-39.
- [4] 辜蕊洁,马秀伟,封志纯.丙戊酸钠致抗癫痫药高敏综合征 1 例[J].儿科药理学杂志,2012,18(12):62-63.
- [5] 刘颖,姚蓉,孙闻续,等.丙戊酸钠致全身严重剥脱性皮炎一例[J].华西医学,2017,32(3):476-477.
- [6] 陈子怡,周列民,周珏倩,等.抗癫痫药物所致重型药疹及危险因素分析[J].医学信息,2006,19(11):1989-1990.
- [7] 张学军,陆洪光,高兴华.皮肤病学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2013:121-122.
- [8] 刘敏,李忠东.实例探讨药物引起 SJS 或 TEN 的评分方法——Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J].中国药物应用与监测,2014,11(4):247-249.
- [9] 韩瑞玲,李艳,吴薇.癫痫患者 CYP2C19 基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响[J].神经损伤与功能重建,2015,10(4):295-297.
- [10] HUNG S, CHUNG W, CHEN Y. HLA-B genotyping to detect carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: Implications for personalizing medicine [J]. Personal Med, 2005, 2(3): 225-237.
- [11] 吴培培,李奕,杨飞,等.抗癫痫药物等引发药疹与人类白细胞抗原基因的相关性研究[J].中国药理学通报,2013,29(1):113-117.
- [12] PICHLER W J, NAISBITT D J, PARK B K, et al. Immune patho-mechanism of drug hypersensitivity reactions [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(3): 74-81.
- [13] 赵秘密,贺羽,周汛.重症药疹的临床治疗进展[J].现代医药卫生,2016,32(24):3793-3796.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-12-15 修回日期:2018-01-24)