

## ◇医院药学◇

## 奥卡西平致癫痫患儿皮疹 12 例临床分析及药学监护建议

李红健, 王婷婷, 鲍思臣, 孙岩, 于鲁海

(新疆维吾尔自治区人民医院药学部, 新疆 乌鲁木齐 830001)

**摘要:**目的 分析 12 例奥卡西平引起皮疹患儿的临床特点, 为临床合理用药提供参考。方法 收集新疆维吾尔自治区人民医院儿科 2014 年 1 月至 2017 年 1 月奥卡西平引起皮疹的患儿资料。对患儿的性别、年龄、临床表现、奥卡西平的用法用量、皮疹出现的时间和严重程度以及转归进行调查分析。结果 共收集到 12 例皮疹患儿, 其中 10 例为轻度斑丘疹, 2 例为药物过敏综合征, 未收到史蒂文斯—约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症病例。1 例人类白细胞抗原基因药物基因检测结果阳性, 11 例为阴性。12 例皮疹患儿经糖皮质激素等药物治疗后好转出院。结论 针对皮疹患儿的相关临床资料并结合文献, 制定奥卡西平在临床使用过程中的药学监护建议, 避免严重不良反应的发生。

**关键词:**奥卡西平; 皮疹; 癫痫

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.055

## Advice of pharmaceutical care and clinical analysis of 12 children with epilepsy of drug eruption induced by oxcarbazepine

LI Hongjian, WANG Tingting, BAO Sichen, SUN Yan, YU Luhai

(Department of Pharmacy, The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830001, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the clinical characteristics of 12 children with drug eruption induced by oxcarbazepine, and to provide a reference for clinical rational drug use. **Methods** We collected the data about children with drug eruption induced by oxcarbazepine treated in Department of Pediatrics, The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 2014 to January 2017. We then investigated and analyzed the gender, age, clinical manifestations, usage and dosage of oxcarbazepine, time and severity of drug eruption, and clinical outcomes of the children. **Results** Altogether 12 cases of drug eruption induced by oxcarbazepine were collected, including 10 cases of maculopapular eruption (MPE) and 2 cases of drug-induced hypersensitivity syndrome (DHS). There were no cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). One case was *HLA-B\*1502* positive, while another 11 cases were *HLA\*1502* negative. All 12 children were improved and discharged after treatment with glucocorticoids and other drugs. **Conclusion** By analysis of the clinical features of drug rash in combination with literature review, the advice of pharmaceutical care should be carried out in the whole course of treatment by oxcarbazepine to avoid serious adverse reactions.

**Key words:** Oxcarbazepine; Drug eruption; Epilepsy

奥卡西平 (OXC) 是一种新型抗癫痫药物, 主要通过 OXC 的代谢物 10-羟基卡马西平 (MHD) 发挥抗癫痫活性。该药由于具有良好的疗效、安全性和耐受性, 目前被广泛用于小儿部分性癫痫发作的一线用药<sup>[1]</sup>。随着 OXC 临床应用越来越广泛, OXC 导致皮疹不良反应的危害也逐渐被认识和报道。文献[2]曾报道, OXC 引起的不良反应主要累积皮肤器官, 该药的皮肤不良反应也是导致癫痫治疗临床换药的主要原因。笔者对服用 OXC 发生皮疹的

癫痫患儿的临床资料进行了回顾性分析, 把相关药疹发生情况进行归纳整理并提出了药学监护建议。

### 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 通过医院智能病案管理系统, 调取新疆维吾尔自治区人民医院儿科 2014 年 1 月至 2017 年 1 月使用 OXC 引起皮疹的癫痫患儿共 12 例。

**1.2 方法** 回顾性调查分析收集 12 例患儿的年龄、性别、族别、既往药物过敏史、奥卡西平的用法用量、皮疹的临床表现、药疹发生时间、严重程度、人类白细胞抗原 (HLA) 基因 (例如 *HLA\*1502*) 检测情况以及转归等资料, 按照患儿的上述资料填写

Excel 表,利用 Excel 表的统计功能进行统计,并对相关数据进行分析。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准,所有受试者(患儿家长)均签署知情同意书。

## 2 结果

**2.1 一般资料比较** 应用 OXC 出现皮疹的癫痫患儿 12 例,其中男性 8 例,女性 4 例;维吾尔族 8 例,汉族 3 例,哈萨克族 1 例;患儿年龄( $7.89 \pm 4.20$ )岁,年龄范围为 6 个月~14 岁。

**2.2 临床表现** 12 例 OXC 所致药疹癫痫患儿中,2 例诊断为继发性癫痫,10 例诊断为癫痫部分性发作。使用 OXC 的患儿中仅有 1 例既往有药物过敏史,11 例明确无药物过敏史。

**2.3 用药情况** 12 例患儿均为口服给药,4 例服用 OXC 溶液,8 例服用 OXC 片剂。按照常规起始剂量( $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )给药的患儿有 4 例,大于常规剂量的有 8 例;患儿出皮疹时,最大的给药剂量为  $37.52 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,平均给药剂量为  $(22.33 \pm 8.58) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。患儿中使用单一抗癫痫药物的 6 例,同时使用两种及以上者 6 例,其中有 1 例患儿同时使用 4 种抗癫痫药物。

**2.4 皮疹发生类型及时间** 芳香族抗癫痫药物导致的药疹可分为轻度斑丘疹(MPE)以及严重的皮肤不良反应(SCARs),包括史蒂文斯—约翰逊综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)、药物超敏综合征(DHS)<sup>[3]</sup>。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[4]</sup>,分析所收集的 12 例 OXC 致皮疹病例,这些出皮疹的癫痫患儿均请皮肤科会诊,诊断为轻微的 MPE 有 10 例,诊断为相对严重一些的 DHS 有 2 例,极为严重的 SJS 和 TEN 未收集到,皮疹情况见表 1。OXC 引起药疹的时间为 1~90 d,平

均起疹时间为 16 d,均为首次使用 OXC 引起药疹;其中 4 例起皮疹时间 >10 d,5 例起皮疹时间 5~10 d,3 例起皮疹时间 <5 d。

**2.5 HLA \* B1502 药物基因检测情况** 留取 12 例发生皮疹患儿静脉血,采用荧光染色原位杂交技术,按照 HLA \* B1502 试剂盒操作规程从血液样本中提取白细胞,根据检测的基因位点,将相应位点的测序反应试剂盒中加入样本,在荧光检测仪中检测,11 例为阴性,1 例为阳性。

**2.6 治疗及转归** 12 例患儿发生皮疹后立即停用 OXC,对于轻症患儿给予口服抗组胺药物(西替利嗪、氯雷他定),静滴维生素 C 及钙剂,外用炉甘石洗剂等;对于重症患儿及时静滴糖皮质激素(甲泼尼龙),必要时给予人免疫球蛋白冲击治疗;经过积极的救治和精心护理,1 周内 9 例患儿好转,>1 周好转的患儿 3 例。

## 3 讨论

**3.1 发生皮疹的类型** 奥卡西平是卡马西平(CBZ)的 10-酮基衍生物,两者结构十分相似,但在药动学特性及不良反应方面存在较大差异;OXC 致皮疹的发生率明显少于 CBZ,OXC 说明书报道皮疹发生率为 1%~10%,文献[5]报道 OXC 皮疹发生率为 3%;OXC 导致的皮疹大多数症状较轻,多为斑丘疹样皮疹,且为一过性的;少数患者可出现 DHS,目前关于 OXC 诱发的 SJS/TEN 病例报道很少。本研究收集到的 12 例皮疹患儿中,10 例为 MPE,2 例为 DHS,未收到 SJS/TEN 病例。

**3.2 皮疹与 HLA 相关基因的多态性** 研究表明<sup>[2]</sup>,HLA 基因与皮肤型药物不良反应间存在一定的相关性,且有种族特异性<sup>[6]</sup>。也有相关文献报道 HLA \* B1502 等位基因与 OXC-SJS/TEN 的发生存在

表 1 12 例服用 OXC 出现皮疹的癫痫患儿情况表

| 编号 | 民族 | 性别 | 年龄/岁 | 体质量/kg | 疾病诊断  | 药物过敏史 | 起始剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 发皮疹时剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 起始剂量到发疹剂量时间/d | 出现 ADR 前服药时间/d | 好转所需时间/d | HLA * B1502 药物基因检测 | 皮肤不良反应类型 |
|----|----|----|------|--------|-------|-------|----------------------------------------|------------------------------------------|---------------|----------------|----------|--------------------|----------|
| 1  | 汉  | 女  | 8    | 35     | 癫痫    | 有     | 8.57                                   | 12.71                                    | 7             | 26             | 15       | 阴性                 | DHS      |
| 2  | 维  | 男  | 4.9  | 17.5   | 癫痫    | 无     | 25.43                                  | 25.43                                    | 0             | 16             | 5        | 阴性                 | MPE      |
| 3  | 维  | 男  | 0.5  | 8      | 癫痫    | 无     | 15.00                                  | 30.00                                    | 3             | 7              | 6        | 阴性                 | MPE      |
| 4  | 维  | 男  | 10   | 34     | 癫痫    | 无     | 8.82                                   | 8.82                                     | 0             | 10             | 6        | 阴性                 | MPE      |
| 5  | 维  | 男  | 14   | 40     | 癫痫    | 无     | 3.75                                   | 22.50                                    | 3             | 10             | 9        | 阴性                 | DHS      |
| 6  | 哈  | 男  | 5.5  | 22     | 外伤后癫痫 | 无     | 27.27                                  | 27.27                                    | 0             | 7              | 6        | 阴性                 | MPE      |
| 7  | 汉  | 男  | 6    | 28     | 癫痫    | 无     | 26.79                                  | 26.79                                    | 0             | 90             | 3        | 阴性                 | MPE      |
| 8  | 维  | 女  | 14   | 40     | 癫痫    | 无     | 18.75                                  | 18.75                                    | 0             | 4              | 9        | 阳性                 | MPE      |
| 9  | 维  | 女  | 13   | 32     | 癫痫    | 无     | 9.38                                   | 9.38                                     | 0             | 9              | 5        | 阴性                 | MPE      |
| 10 | 汉  | 女  | 6.8  | 8      | 癫痫    | 无     | 37.50                                  | 37.50                                    | 0             | 1              | 3        | 阴性                 | MPE      |
| 11 | 维  | 男  | 8    | 26     | 癫痫    | 无     | 23.08                                  | 23.08                                    | 0             | 12             | 6        | 阴性                 | MPE      |
| 12 | 维  | 男  | 4    | 17.5   | 继发性癫痫 | 无     | 25.71                                  | 25.71                                    | 0             | 1              | 5        | 阴性                 | MPE      |

强相关性<sup>[7]</sup>,而与临床表型为非水疱型的 MPE 的发生无相关性;OXC-MPE 可能与 *HLA-B* 其他基因位点相关(如 *HLA-B* \* 40:02、*DRB1* \* 04:03 等)<sup>[8]</sup>。药物基因组学研究表明,易感基因分布频率高的种族中,该皮疹类型的发生率就会更高<sup>[9]</sup>。

OXC 导致的 MPE 和 SJS 病例中中国较多<sup>[2]</sup>,可能与种族差异性有关。本文 12 例皮疹患儿中,维吾尔族 8 例,汉族 3 例,哈萨克族 1 例,有 1 例 MPE 维吾尔族癫痫患儿 *HLA* \* *B1502* 药物基因检测结果为阳性,其余患儿 MPE 和 DHS *HLA* \* *B1502* 药物基因检测结果为阴性。

**3.3 药物间的交叉过敏反应** 文献报道<sup>[10]</sup>显示,OXC 与其他芳香族抗癫痫药物由于都含有苯环结构,OXC、CBZ 与拉莫三嗪等芳香族抗癫痫药物交叉过敏发生率为 27% ~ 35%,由于结构相似,对使用 OXC 发生皮肤过敏的患儿,换用其他芳香族抗癫痫药物发生皮疹概率也较高,如果发生 OXC-SJS/TEN,在临床治疗过程中应避免选择其他芳香族抗癫痫药物。因此,在选择一种芳香族抗癫痫药物治疗时,应提前询问是否有芳香族抗癫痫药物过敏史。

**3.4 皮疹发生时间** OXC 引起的皮疹属于变态反应,主要发生在治疗初始阶段,使用常规剂量的 OXC 通常可在 1 ~ 8 周内出现皮疹<sup>[2]</sup>。出现皮疹的潜伏期与患者肝脏内 CYP3A4 酶的活性密切相关,酶活性强,药物经过肝脏代谢产生的浓度较高,药疹出现的潜伏期就短<sup>[11]</sup>。本研究中 OXC 引起药疹的时间最早为 1 d,最迟为 90 d,平均起疹时间约为 16 d。

**3.5 皮疹与给药剂量** 刘宁等<sup>[12]</sup>认为奥卡西平引起皮疹与起始剂量过大或加量速度过快有关,OXC 不良反应的发生呈剂量相关性。本研究中 12 例 OXC 所致药疹癫痫患儿中,起始剂量大于常规起始剂量( $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )的有 8 例。

#### 4 药学监护建议

美国诺华公司 OXC 说明书上警告:强调了成人和儿童使用该药的严重的皮肤 ADR,包括史蒂文斯—约翰逊综合征,应要防范其引起的多器官过敏反应<sup>[13]</sup>,因此 OXC 在临床使用过程中,医务人员应了解其不良反应发生的情况、易感人群、发生时间及预防和干预措施,临床药师应加强患者用药教育,提出监护建议,避免严重不良反应的发生。

**4.1 详细询问患儿家族史和药物过敏史** 对首次使用 OXC 的患儿,用药前应详细询问患儿家长,患儿是否有过敏体质或有无药物过敏史,对于有其他

芳香族抗癫痫药物过敏史的患儿,建议尽量避免选择使用 OXC 类的药物,以免增加用药后的风险。在用药期间密切观察,注意药疹的前期表现,如发热、瘙痒、面部或身上的轻度红斑、胸闷及全身不适等,早发现,及时停药,避免严重不良反应的发生。

**4.2 服药前进行 HLA 相关易感基因的筛查** *HLA* 基因与芳香族抗癫痫药物致 SJS/TEN 与汉族华人、泰国及东南亚后裔有强相关性,在欧洲人群则不存在此关联,因此对于国内不同民族患者在服用芳香族抗癫痫药物前最好进行 *HLA* 易感基因的筛查,这对预防 SCARs 具有重要的临床意义。随着越来越多的皮疹 *HLA* 易感基因的确定,将为癫痫患儿预防芳香族 AED 的发生提供了可能。有条件的患者在使用前最好进行 *HLA* \* *B1502* 基因检测;如果 *HLA* \* *B1502* 基因结果为阳性,提示发生皮疹的风险增高,建议最好选择其他类的抗癫痫药物或加强用药后的监测。

**4.3 控制患儿给药剂量与加药速度** OXC 导致的皮疹大多数是轻中度的,呈剂量相关性。OXC 药动学受年龄、性别、合并用药等因素的影响,成人和儿童个体差异大<sup>[14]</sup>。为达到同等的血药浓度水平,5 岁以下儿童比 5 岁以上儿童需要投入更大的体质量药量;因此临床在 OXC 的用药过程中应充分考虑不同年龄段儿童的个体差异,严格按照药品说明书推荐的起始剂量给药,可适度延长加药的时间周期;尽量减少合并用药,OXC 可升高苯妥英钠、苯巴比妥和丙戊酸钠的血药浓度 20% ~ 30%,降低拉莫三嗪、CBZ 和托吡酯的谷浓度<sup>[11]</sup>;用药期间定期密切观察患儿用药后的反应情况,监测患者各项生理指标,有条件的患儿进行 OXC 血药浓度监测。

**4.4 加强对患儿家长及医、护人员的宣教** 使用 OXC 前,应加强对患儿家长及医、护人员的宣教;由于 OXC 的不良反应主要发生在治疗开始阶段,因此在给药后 1 ~ 8 周内应做好用药期间的密切观察,尤其要注意药疹的前期表现,如发热、瘙痒、面部或身上的轻度红斑、胸闷及全身不适等;当患儿服用 OXC 出现皮疹样症状时,应引起高度重视,建议立即停药并及时就诊治疗,否则有可能演变为罕见的重症药疹。

**4.5 重视患儿皮疹的治疗** OXC 所致的皮疹,临床表型多以非水疱型皮肤损伤的斑丘疹为主,部分可发展为 SJS 甚至 TEN。如若患儿用药后发生皮疹后,病情变化快,因此诊治要及时,防止演变为罕见的重症药疹。药师在查房时就发现 1 例由 MPE 转变为 DHS 的患儿病例。