

病例报告

抗癫痫药物致2例高敏反应综合征的特征与治疗

刘小红,周熙惠,刘树强,雷春莲

(西安交通大学医学院第一医院儿科,陕西 西安 710061)

[中图分类号] R971⁺.6 [文献标识码] E

抗癫痫药物可以引起各系统的不良反应,其毒性反应可以分为剂量相关性的毒性反应(A型反应)、特异体质反应(B型反应)和药效学矛盾反应。其中抗癫痫药物所引起的高敏反应综合征起病突然、发展迅速、易被误诊,若不及时停药和给予相应治疗,可导致死亡。我科成功诊治此类患者2例,现将临床特征及治疗体会报告如下。

例1,男,7岁,因发热10 d伴全身皮疹1周入院。入院前10 d开始发热,体温39~40℃,呈稽留高热,不咳、不吐、不泻。入院前7 d,颜面开始出疹,似麻疹样,很快波及躯干及四肢,3 d后开始起疱、破溃、大片脱皮且创面有渗液,口腔有类似大疱和溃疡面。入院前1月在县医院确诊为“癫痫”,开始口服苯巴比妥30 mg/次,每日2次,苯妥英钠15 mg/次,每日2次。

体检:T 39.1℃,P 128次/min,R 32次/min,BP 102/75 mmHg,精神差,神志清。全身皮肤肿胀,见粟粒样斑丘疹,间有大片脱皮,深红色创面有渗液,个别地方仍有大疱。颈、颌下、腹股沟淋巴结蚕豆大小,活动,有压痛。眼结膜充血,口唇肿胀、皲裂,口腔粘膜弥漫充血、有溃疡。颈软,双肺呼吸音粗,有痰鸣,心率128次/min,律齐,无杂音。腹隆,肝肋下3 cm,质中,有压痛。脾未及。神经系统无异常发现。

实验室检查:血常规:WBC $21.1 \times 10^9/L$,N 0.52,L 0.34,E 0.14,Hb 85 g/L,PLT $45 \times 10^9/L$ 。尿常规:蛋白(+ +),潜血(+ + +)。血沉:32 mm/h。谷丙转氨酶(ALT) 312 U/L,谷草转氨酶(AST) 265 U/L,总胆红素(TBIL) 105.1 mmol/L,直接胆红素(DBIL) 88.9 mmol/L,总蛋白(TP) 31.7 g/L,白蛋白(ALB) 20.9 g/L,球蛋白(GLB) 10.80 g/L。尿素氮(BUN)

3.0 mmol/L,血肌酐(CRE) 25 $\mu\text{mol/L}$,血糖(Glu) 3.1 mmol/L。血细菌培养阴性。X线胸片示支气管炎。腹部B超提示肝脾增大,心脏B超正常。

入院后,停用苯巴比妥和苯妥英钠,选用妥泰控制惊厥,并给予罗氏芬2 g/日,地塞米松5 mg/日,大剂量丙种球蛋白8 g/日,5 d后精神渐好转,肿胀消退,皮疹亦渐消退,开始脱屑,肿大的淋巴结及肝脏渐回缩,血小板从 $45 \times 10^9/L$ 上升至 $65 \times 10^9/L$,血红蛋白从85 g/L下降至65 g/L,转氨酶稍有下降,尿蛋白及尿隐血转阴,继续罗氏芬、地塞米松及对症处理,住院15 d,PLT升至 $110 \times 10^9/L$,Hb 109 g/L,AST 85 U/L,ALT 110 U/L,出院定期复查肝功。

例2,男,9岁。因发热、皮疹7 d入院。入院前7 d开始发热,体温37.8~39.2℃。次日发现颜面及躯干有红色粟粒样皮疹,稍痒,给予口服扑尔敏及维生素C对症治疗。入院前5 d病情加重,高热持续不退,皮疹波及全身,且融合成片,部分起大疱,颜面明显肿胀。入院前23 d因抽搐2次,诊断为癫痫,口服苯巴比妥90 mg/日。

体检:T 38.9℃,BP 90/54 mmHg,全身皮肤充血,广泛斑丘疹,散在出血点,颜面肿胀,除皮疹外有大疱2个。双颌下、颈部淋巴结肿大,有压痛。睑结膜充血,并见散在出血点。口腔粘膜广泛充血,咽后壁见出血点,扁桃腺肿大,无脓性分泌物。心肺(一),肝肋下3 cm,质中,压痛,脾未及,神经系统无异常发现。

实验室检查:血常规:WBC $10.1 \times 10^9/L$,N 0.39,L 0.52,E 0.09,Hb 100 g/L,PLT $85 \times 10^9/L$ 。尿常规、大便常规正常。血沉13 mm/h。嗜酸细胞计数 $0.09 \times 10^9/L$ 。ALT 888 U/L,AST 486 U/L。

(下转第557页)

与其它止惊药物之间无不良和相互作用;⑥苏醒较快;⑦无矛盾反应,即某药效果不佳需加大剂量或换用同类药物时,惊厥反而加重^[1]。

治疗惊厥持续状态的止惊药常选用安定、苯巴比妥等,近年来静脉注射丙戊酸提供了一个新的治疗方法,扩大了对急性惊厥治疗的用药选择范围^[2]。众所周知,安定类或巴比妥类药物,在静脉注射时可能会抑制呼吸和发生低血压,而惊厥持续状态本身也会导致呼吸和循环衰竭,故缺乏安全性;它们又具有镇静和安眠作用,使患儿处于不清醒状态,不利于观察意识改变。丙戊酸针剂这一非镇静性药物,不影响呼吸和循环,抢救时有很好的安全性。国外报道^[2,3]丙戊酸针剂先用12~15 mg/kg静脉推注,然后以每小时0.5~1 mg/kg维持,在20 min内对惊厥持续状态的控制达83%,并不产生心血管方面的副作用,同时不影响患儿意识,有利于病情观察。因此我们认为在适当的临床条件下静脉注射丙戊酸是治疗惊厥持续状态的一种快速、有效的方法,它可代替安定类和巴比妥类药物。

另外,丙戊酸针剂连续静脉维持可有一个稳定的血药浓度,药物可经塑料容器(PVC,聚乙烯)或玻

璃容器等输注,而安定易吸附在塑料容器上,需用玻璃容器^[1],但玻璃容器难与输液泵配用,故单位时间内其进入体内的真正药量难以估计。苯巴比妥针剂国内厂家的产品均未注明可静脉使用,肌肉注射起效慢,影响了迅速止惊。

丙戊酸针剂连续静脉维持一般不超过3 d,该患儿在连续注射3 d并同时合用其它抗惊厥药的情况下予以减量即有惊厥发生,故继续丙戊酸针剂连续静脉维持并对合用的其它抗惊厥药进行合理调换,积极治疗原发病,在丙戊酸针剂连续静脉维持第7天惊厥控制未再复发后逐步撤离。在治疗期间应注意监测丙戊酸血药浓度及肝功能和血小板等,以防药物的副作用。

[参 考 文 献]

- [1] 梁承玮. 小儿癫痫和癫痫综合征 [M]. 北京:人民卫生出版社,1997, 98~111.
- [2] Limdi NA, Faught E. The safety of rapid valproic acid infusion [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(10): 1342~1345.
- [3] Naritoku DK, Mueed S. Intravenous loading of valproate for epilepsy [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1999, 22(2): 102~106.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第555页)

BUN 5.8 mmol/L, CRE 42 mmol/L。血细菌培养阴性。腹部B超提示肝大,心脏B超正常。

入院后立即停用苯巴比妥,给予小剂量肾上腺皮质激素,地塞米松6 mg/日,大剂量丙种球蛋白10 g/日,罗氏芬抗感染以及对症处理,10 d后出院。

讨论:抗癫痫药物所引起的高敏反应综合征,主要由含苯环的抗癫痫药物所致,包括苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪等,属特异体质反应。可能与遗传缺陷致肝细胞氧化物羟化酶缺乏,引起中间代谢产物储积,启动自体免疫机制有关。据文献报道^[1],其发生率为1~4.5/万,儿童多见,平均为1/3 000,其死亡率为20%~40%。主要表现为发热(100%),皮疹(87%),肝炎(51%),嗜酸细胞增多(30%),血液系统表现(23%,有三系细胞减少,可以有溶血),肾炎表现(11%),肺受累(9%,罗音、渗出)。例1由苯巴比妥和苯妥英钠联合所致,例2由苯巴比妥所致,它们有共同的特征:①发病前2~3周有服含苯环的抗癫痫药物史;②起病突然,发展迅速,很快累及各系统;③均有发热,以稽留高热为主;④皮疹,表现为多形性,麻疹样疹,粟粒样,斑丘疹、

大疱、剥脱、溃烂;⑤均有浅表淋巴结肿大,且有压痛;⑥均有肝大,肝功损害;⑦均有嗜酸细胞计数增高。另外例1有肾脏损害表现,有明显的骨髓受累和溶血表现。根据服药史及典型的临床表现,诊断应该不困难,但应注意与败血症、皮肤粘膜淋巴结综合征相鉴别,以免误诊、漏诊。两例患者出院后,均复查心脏超声检查未发现异常。

一旦诊断,应立即停用所服的抗癫痫药物,改用苯氮草类或妥泰控制发作,给予小剂量肾上腺皮质激素,大剂量丙种球蛋白以及对症处理,可以取得良好疗效。但也有报道^[2],大剂量丙种球蛋白对治疗因抗癫痫药物引起的药疹效果不确定,可出现过敏性水肿。

[参 考 文 献]

- [1] 孙道开. 新抗癫痫药物进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 1999, 14(1): 17~18.
- [2] 陆达林. 抗癫痫药致皮疹及粘膜充血3例报告 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(1): 61~62.

(本文编辑:吉耕中)