

· 临床经验 ·

# 儿童应用新型抗癫痫药不良反应报告及分析

魏京海, 史强, 胡利华

(首都医科大学附属北京儿童医院药剂科, 北京 100045)

[中图分类号] R971+.6 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2008)04-0535-02

癫痫是神经系统常见病之一,是由神经元突然异常放电所引起的短暂大脑功能失调的慢性综合征,儿童和青少年是癫痫高发人群,一般约占2/3。癫痫通常需要进行长达3~5年以上的抗癫痫治疗<sup>[1]</sup>,有的患者甚至终生患病。在我国,癫痫的终生患病率约为7%。目前癫痫治疗以药物治疗为主,主要治疗目标是预防和控制发作,同时避免或减少不良反应的发生,以提高患者生活质量。由于抗癫痫药大多治疗指数低,个体间用药差异大,治疗过程中容易发生不良反应。儿童处于生长发育阶段,器官发育尚不完善,各个系统的功能尚不健全,较成人更易受药物影响。

本文报告了托吡酯、奥卡西平和拉莫三嗪3种新型抗癫痫药引发的6例儿童药品不良反应,供临床参考。

## 1 临床资料

### 1.1 托吡酯的不良反应

病例1:女,3岁,因癫痫口服托吡酯片,30 mg,1次/d,开始服药后第2天患儿出现精神恍惚,步态不稳。立即停药,未做其他特殊处理,2 d后患儿精神好转,无其他不适。

病例2:男,7个月,因婴儿痉挛发作口服托吡酯胶囊,6.25 mg,2次/d,服药后第6天做肝功能检查,ALT由入院检查时的37 IU/L升至2 047 IU/L,无黄疸,无恶心呕吐,无腹泻,其他一般情况尚可。立即停药,给予肝泰乐口服治疗,2 d后患儿出院,肝功检查ALT 1 624 IU/L,无其他不适。

病例3:男,10岁,因症状性癫痫口服托吡酯胶囊,25 mg,1次/d,开始服药后第10天调整药量为37.5 mg,每12 h服用1次,次日患儿出现高热,体温达39~40℃,伴寒颤,继而出现皮疹,皮疹呈鲜红

色,充血性斑片状,时隐时现,持续时间短,部分融合成片。立即停药,给予西替利嗪口服,10 mg,1次/d,2日后皮疹逐渐消退。

### 1.2 奥卡西平不良反应

病例4:男,13岁,9年癫痫史,因部分性发作泛化全身,为控制癫痫抽搐,在原有抗癫痫药(丙戊酸钠缓释片750 mg,1次/d;硝基安定片5 mg,2次/d)基础上加用奥卡西平片口服,初始剂量为150 mg,2次/d;1周后增加为150 mg,3次/d;1周后再次加量至维持剂量300 mg,2次/d。服用维持剂量约3周后患儿躯干、四肢处开始出现斑丘疹,皮疹呈红色,多形性,有的融合成片,略高出皮面,疹间皮肤正常。出现皮疹第2天患儿停用奥卡西平,丙戊酸钠缓释片及硝基安定片继续服用,停药2日后患儿皮疹减轻,5日后皮疹消失。

病例5:男,3岁,因症状性癫痫口服丙戊酸钠120 mg,3次/d,2个半月后加服奥卡西平片50 mg,每12 h服用1次。10 d后调整给药量为早150 mg,晚100 mg。调整药量12 d后,患儿颈部、背部及右侧下肢皮肤出现散在淡红色斑丘疹,皮疹高出皮面,压之褪色。出现皮疹次日患儿停用奥卡西平和丙戊酸钠,给予开瑞坦糖浆口服抗过敏,皮疹症状逐渐缓解。

### 1.3 拉莫三嗪不良反应

病例6:女,13岁,因癫痫自服拉莫三嗪片50 mg,2次/d;10 d后调整用量为75 mg,2次/d;10 d后再次调整用量为100 mg,2次/d。再次加量近4周时患儿出现发热、咽痛、流涕等“上感”症状,体温最高37.8℃,自服阿莫西林及对乙酰氨基酚后患儿“上感”好转。但2 d后患儿面部出现粟粒大小的红色皮疹,伴轻度瘙痒,且皮疹逐日增多渐累及躯干、四肢,以面部、躯干部为著。皮疹密集分布,呈红色丘疹、斑丘疹,压之褪色,面颊部、背部皮疹融合成

[收稿日期]2007-10-18;[修回日期]2007-11-13  
[作者简介]魏京海,男,大学,主管药师。主攻方向药房管理及合理用药。

片,未见小疱。出现皮疹第 10 日患儿停用拉莫三嗪,给予地塞米松、丙种球蛋白治疗,并用抗生素抗感染治疗后,皮损逐渐好转。

## 2 讨论

托吡酯、奥卡西平和拉莫三嗪在我国均是上世纪 90 年代后上市的新型抗癫痫药,目前临床上使用已较广泛。最常见的不良反应为皮肤及结缔组织反应,表现为高度敏感综合征、剥脱性皮炎、大疱性表皮松懈萎缩坏死型药疹、多形红斑样药疹等症状。

在以上报告中,有 4 例不良反应表现为皮疹,均为红色斑丘疹,在躯干及四肢均可出现。托吡酯和奥卡西平所致皮疹在停药并给予抗过敏治疗后症状很快缓解,皮疹消退,而拉莫三嗪所致的皮疹表现较为严重,治疗时间亦较长。法国卫生安全与健康产品管理局(AFSSAPS)曾提醒处方医师注意拉莫三嗪相关的严重皮肤反应,包括表皮坏死溶解和史-约综合征(Stevens-Johnson syndrome)。

从皮疹发生时间及过程分析,托吡酯在用药 10 d 后出现,奥卡西平和拉莫三嗪均在用药 30 d 后出现;奥卡西平皮疹出现时未见发热,托吡酯和拉莫三嗪皮疹出现前均伴有发热。病例 6 患者为自行服药后出现皮疹来我院皮肤科求治,后收入院治疗。因此临床医师和药师在对癫痫患者进行用药教育时应提醒患者可能发生的不良反应,如遇发热应及时就诊,不要自行随意用药,以免掩盖病情,加重不良反应所造成的损害。

托吡酯 1999 年在我国上市<sup>[2]</sup>,有多种作用机制,如阻断电压依赖性钠通道,增强  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体,阻断 AMPA 型谷氨酸受体等。不良反应除皮疹外,还可有肝脏和神经系统的表现。本文病例 1 为门诊报告的不良反应,即托吡酯导致的共济失调,在停药 2 日后症状自行消失。病例 2 为口服托吡酯后引发的肝功异常,在停药并进行保肝治疗后 ALT 值有较大幅下降,但至患儿出院时肝功依然尚未恢复到正常值。因此提示临床对于小婴儿使用托吡酯时要特别注意随时检查肝肾功能,避免不良反应造成的肝肾损害。

奥卡西平 2003 年在我国上市,作用机制为阻断电压依赖性钠通道<sup>[3]</sup>,不良反应较轻,且发生时间多在用药后 1 个月,提醒临床在应用中要注意其作用时间并密切观察。在与其他抗癫痫药合用时,会

延长丙戊酸钠的半衰期,缩短卡马西平的半衰期。国家药品不良反应监测中心曾对奥卡西平的不良反应提出警示。

拉莫三嗪 1999 年在我国上市,作用机制为阻断电压依赖性钠通道,并减少兴奋性氨基酸的释放,为广谱抗癫痫药。其皮肤不良反应多在首次用药 8 周内出现,且儿童发生率高于成人,其他不良反应(如发热、肝肾功能异常、面部水肿)可能是严重皮肤反应的前兆,在一些病例中,由于诊断不及时,未及时停止用药,导致不良反应加重。本文中病例 6 患儿在出现发热后由于未考虑不良反应因素,而作为感冒进行药物治疗,导致发生严重不良反应。

由于儿童时期癫痫发病率高,因此儿科临床涉及抗癫痫药的使用和不良反应发生的机率也较高。近几年有多种新型抗癫痫药物用于儿童癫痫的治疗,但由于上市时间较短,其安全性尚需更多的资料加以明确。

由于儿童肝肾功能发育尚未完全,在使用抗癫痫药时不良反应发生率较高,多为皮肤反应。不良反应发生时间 3 种药物略有不同,托吡酯的不良反应多在治疗早期出现,除皮疹外还可有肝脏和神经系统的表现<sup>[4]</sup>,但由药物诱发的共济失调在停药后症状通常可自行改善或消失。奥卡西平不良反应多发生在用药后约 1 个月,症状表现较轻。拉莫三嗪不良反应也多在用药 1 月后出现,但症状表现较重,临床对此应引起高度重视,在用药时根据年龄对剂量进行调整,并对患者家长进行相关用药教育。

对于药物未能控制发作的患者应换用另一种药物进行单药治疗,不要过早地进行联合用药。对于使用高剂量或联合用药未能获益的患者应当及时进行减量,监测血药浓度,以减少药物不良反应的发生。

## [参 考 文 献]

[1] 黄志,陈琼,梁颖文. 抗癫痫药物血药浓度监测的作用及价值[J]. 儿科药科学杂志,2005,11(3):33-35.

[2] 潘松青,刘德新,张双国. 新型抗癫痫药托吡酯治疗癫痫的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2002,2(3):164-165.

[3] 邹丽萍,伍云. 抗癫痫新药儿科应用研究进展[J]. 世界临床药物,2004,25(6):330-333.

[4] 黄静,伍榕娜,陈新民,叶礼燕. 抗癫痫妥泰对幼鼠肝毒性的实验研究[J]. 中国当代儿科杂志,2007,9(1):54-58.

(本文编辑:吉耕中)