

中图分类号: R95; R971⁺.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)01-0124-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.01.028



抗癫痫药物致住院患者药疹的临床表现及防治策略*

陈 慧, 张青霞, 张艺丹, 林于樱, 赵 琛, 赵 宇, 朱 威[△]

(首都医科大学宣武医院, 北京 100053)

摘要:目的 初步评价抗癫痫药物的安全性,并探讨抗癫痫药物引发药疹的防治策略。方法 回顾性分析医院神经内科或儿科2016年1月至2022年12月收治的经皮肤科会诊确诊为由抗癫痫药物致药疹的15例住院患者的临床资料,总结常见引发药疹的抗癫痫药物种类、药疹的分型、系统受累情况、药疹治疗方法的选择和预后。结果 15例患者中,最常引发药疹的药物为奥卡西平(6/15);药疹分型中以麻疹型最常见(13/15),2例Stevens-Johnson综合征(SJS)型分别由奥卡西平和苯巴比妥引起;除药疹外,患者常合并肝功能异常(8/15)、发热(7/15)和外周血嗜酸性粒细胞水平升高(6/15)。经停用/更换致敏抗癫痫药物、抗过敏等对症治疗后,药疹完全消退、系统损害恢复正常。结论 多种抗癫痫药物均可引发药疹,抗癫痫药物引发的药疹以麻疹型多见,但应警惕SJS型的出现及肝功能损害。及时停用致敏药物并更换抗癫痫药物的种类,使用糖皮质激素和(或)抗组胺药物对症治疗,对抗癫痫药物引发的药疹疗效较好。

关键词: 抗癫痫药物; 药疹; 临床表现; 防治策略

Clinical Manifestations and Prevention and Treatment Strategies of Drug Eruptions Caused by Antiepileptic Drugs in Inpatients

CHEN Hui, ZHANG Qingxia, ZHANG Yidan, LIN Yuying, ZHAO Chen, ZHAO Yu, ZHU Wei
(Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100053)

Abstract: Objective To preliminarily evaluate the safety of antiepileptic drugs, and to investigate the prevention and treatment strategies for drug eruptions caused by antiepileptic drugs. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of

*基金项目: 国家重点研发计划资助课题[2020YFC2008305]。

第一作者: 陈慧, 女, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为银屑病和过敏性皮肤病, (电子信箱)medicalchen@163.com。

[△]通信作者: 朱威, 女, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为光老化和皮肤美容, (电子信箱)drzhuwei@aliyun.com。

也最大;雄黄在水中几乎不溶,可溶性砷含量很小,雄黄的毒性往往来自所含杂质砒霜。药典规定,中药雄黄的砒霜含量应小于0.17%。雄黄在加工过程中,遇热可变为砒霜,故应加强对雄黄原料和成品的砒霜限量控制^[15]。服用含雄黄的制剂时,必须严格遵守医嘱,掌握适应证,严格按药品说明书的剂量和疗程服用,切忌长期和超量服用,一旦出现砷中毒症状,应立即停药,保证用药安全。

参考文献

- [1] 赵 静,尹清澄,孙培卓,等.北京儿童医院-2003方案和儿童白血病协作组-2008方案对急性淋巴细胞白血病患儿临床疗效及预后的影响[J].癌症进展,2022,20(13):1374-1380.
- [2] 毛晓燕,周 燕,刘 莉,等.云南地区儿童急性髓细胞白血病临床特征及民族差异研究[J].中国全科医学,2022,25(8):979-983.
- [3] 赵 静,郭子宽,许中伟.CAR-T细胞治疗在儿童白血病治疗中的应用[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2020,25(6):121-125.
- [4] 王文静,胡 爽,郭美华,等.HPLC-HG-AFS法测定亚砷酸治疗的急性早幼粒细胞白血病患者尿液中砷代谢产物[J].中国药物应用与监测,2018,15(1):5-8.
- [5] 康 琪,黄倩倩,曾 洁,等.雄黄类抗癌制剂的专利研究

进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(23):226-234.

- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020:533-534.
- [7] 刘恩生,李玉珍.含雄黄中成药致慢性砷中毒2例[J].药物不良反应杂志,2005,17(4):276-277.
- [8] 李俊圻,朱 姝,刘红燕,等.雄黄防治瘟疫探析[J].山东中医药大学学报,2021,45(5):680-684.
- [9] 吴辉彬,陈志成,王晓云,等.牛黄清心丸(局方)中朱砂和雄黄的含量测定[J].中国药业,2012,21(14):44-46.
- [10] 朱 华,杨雯琪,黄飘玲,等.《中国药典》2020年版载的含雄黄的中药制剂质量标准探讨[J].湖北农业科学,2021,60(19):110-113.
- [11] 张开乔,李学仲,马祥涛,等.外用雄黄致砷中毒死亡1例[J].法医学杂志,2017,33(4):435-436.
- [12] 陈美祥,林丽颖,林淑华,等.雄黄引起急性中毒原因探讨[J].海峡预防医学杂志,2010,16(3):83-84.
- [13] 苗加伟,刘晓丽,梁世霞,等.牛黄解毒片、雄黄与其他砷化物急性毒性的比较研究[J].毒理学杂志,2011,25(3):217-221.
- [14] 徐文峰,金鹏飞,徐 硕,等.矿物中药雄黄毒性的研究进展[J].中南药学,2019,17(6):899-903.
- [15] 田婧卓,张宇实,易 艳,等.论雄黄的安全性以及对其监管的建议[J].中国食品药品监管,2021(1):58-66.

(收稿日期:2023-02-22;修回日期:2023-07-27)

15 inpatients diagnosed with drug eruptions caused by antiepileptic drugs during dermatology consultations in the neurology or pediatrics departments of the hospital from January 2016 to December 2022. The common types of antiepileptic drugs that caused drug eruptions, types of drug eruptions, systemic involvement of drug eruptions, selection of treatment methods of drug eruptions, and prognosis of drug eruptions were summarized. **Results** Among the antiepileptic drugs for the treatment of 15 inpatients, oxcarbazepine was the most common drug causing drug eruptions (6 / 15). Among the drug eruption subtypes, maculopapular eruption was the most common (13 / 15), and two cases of Stevens - Johnson syndrome (SJS) were caused by oxcarbazepine and phenobarbital, respectively. In addition to drug eruptions, patients often had liver dysfunction (8 / 15), fever (7 / 15), and elevated peripheral blood eosinophils (6 / 15). After symptomatic treatment such as discontinuation / replacement of sensitizing antiepileptic drugs and anti - allergy treatment, the drug eruptions completely subsided in all inpatients and the systemic damage returned to normal. **Conclusion** A variety of antiepileptic drugs can cause drug eruptions. Maculopapular eruptions are the most common type of eruptions caused by antiepileptic drugs, but clinicians should be alert to the presence of the SJS type and drug - induced liver damage. Timely discontinuation of sensitizing drugs, replacement of the type of antiepileptic drugs, and symptomatic treatment with glucocorticoids and / or antihistamines are effective in the treatment of drug eruptions caused by antiepileptic drugs.

Key words: antiepileptic drugs; drug eruption; clinical manifestations; prevention and treatment strategies

抗癫痫药物是临床控制癫痫发作的重要手段,与手术治疗、神经调控治疗相比,药物治疗是抗癫痫的一线治疗方法^[1]。抗癫痫药物引发的药疹多为轻症药疹,但也可引发 Stevens - Johnson 综合征(SJS)^[2]、中毒性表皮坏死松解症(TEN)等重症药疹^[3],造成多脏器损害,甚至危及生命。本研究中回顾性分析了本院住院患者中抗癫痫药物致药疹的临床表现,初步评价抗癫痫药物的安全性,为其临床使用提供参考。现报道如下。

1 临床资料

回顾性分析本院神经内科或儿科 2016 年 1 月至 2022 年 12 月收治的由抗癫痫药物致药疹且请皮肤科会诊的 15 例住院患者的临床资料。其中,男 10 例,女 5 例;年龄 11 个月至 55 岁,平均(25.0 ± 14.4)岁;药疹潜伏期 1 ~ 56 d;麻疹型药疹 13 例,SJS 型药疹 2 例;癫痫类型包括症状性癫痫、局灶性癫痫发作伴意识障碍,癫痫持续状态本研究中不作进一步讨论。药疹患者均经有经验的皮肤科医师详细询问用药史并进行体格检查,确诊为由抗癫痫药物所致药疹。患者临床表现及防治措施见表 1。

2 治疗经过

2.1 引发药疹的抗癫痫药物种类

15 例患者中,12 例患者对 1 种抗癫痫药物过敏,其中对拉莫三嗪单药过敏 5 例,对奥卡西平单药过敏 4 例,对丙戊酸钠单药过敏 2 例(其中 1 例奥卡西平过敏基因检测阳性),对卡马西平单药过敏 1 例;对 2 种抗癫痫药物过敏 2 例,分别为对奥卡西平和托吡酯过敏 1 例,对卡马西平和苯巴比妥过敏 1 例;1 例患者对奥卡西平、丙戊酸钠、左乙拉西坦 3 种药物过敏。本研究中 2 例 SJS 型药疹分别由苯巴比妥和奥卡西平引发。详见表 1。

2.2 临床表现

外周血嗜酸性粒细胞计数:15 例药疹患者中,6 例嗜

酸性粒细胞绝对值升高,6 例嗜酸性粒细胞正常,3 例在出疹期间未查血常规(表 1)。1 例患者的嗜酸性粒细胞计数最高达 $1.61 \times 10^9 / L$ (正常值 $0 \sim 0.3 \times 10^9 / L$),占比 31.3%(正常值 0.5% ~ 5.0%),表明嗜酸性粒细胞计数对药疹的诊断有参考价值。药疹缓解后,逐渐恢复正常。

肝、肾功能受损:15 例患者中,8 例出现肝功能异常,其中 7 例伴发热,2 例 SJS 型药疹均出现发热伴肝功能异常(表 1)。15 例患者均未出现明显肾功能损伤,表明抗癫痫药物引发的药疹患者更易伴发肝功能损伤。

2.3 治疗方案

抗癫痫药物的停用或更换:1 例丙戊酸钠过敏患者停药后无癫痫发作,故未再使用抗癫痫药物;其他 14 例患者均更换抗癫痫药物(表 1)。近年来,过敏基因检测逐渐用于指导抗癫痫药物的临床决策。本研究中,1 例年龄 11 个月的患儿使用丙戊酸钠致药疹后,检测 *HLA - B*1502* 基因阳性不宜使用奥卡西平,故更换为托吡酯和左乙拉西坦,且未再出现过敏反应。

糖皮质激素和(或)抗组胺药物的使用:1)6 例接受静脉或口服糖皮质激素治疗,其中 2 例 SJS 型药疹患者接受了大剂量的糖皮质激素治疗,初始剂量分别为甲泼尼龙琥珀酸钠 120 mg、静脉滴注、每天 1 次和 40 mg、静脉滴注、每天 2 次;其他 4 例患者激素治疗的初始剂量分别为 2 例地塞米松 10 mg、静脉滴注、每天 1 次,1 例地塞米松 5 mg、静脉滴注、每天 1 次,1 例泼尼松 20 mg、口服、每天早晨给药 1 次,逐渐减量,于数日或数周内完全停药(表 1)。接受糖皮质激素治疗的患者均联用第 2 代抗组胺药物氯雷他定或西替利嗪 10 mg、每天 1 次。15 例患者中,7 例出现发热,4 例为低热($> 37.3 \sim 38^\circ C$),2 例为中度发热($38.1 \sim 39^\circ C$),1 例为高热($> 39.1 \sim 41^\circ C$),发热患者嘱多饮水或增大鼻饲白水入量并监测体温,同时进行物理降温,除糖皮质激素外未用其他解热镇痛药,以防超敏状态下出现多价过敏。

表 1 抗癫痫药物致药疹的临床表现及防治措施

Tab. 1 Clinical manifestations, prevention and treatment strategies of drug eruptions caused by antiepileptic drugs

序号	性别	年龄	既往抗癫痫 药物过敏史	本次致敏抗 癫痫药物	潜伏期 (d)	多价过敏	药疹类型	改用其他抗癫痫 药物	系统症状	外周血嗜酸性粒血 细胞(计数,占比)	治疗药物
1	男	28岁	卡马西平、苯 巴比妥	苯巴比妥	1	无	Stevens-Johnson 综 合征(SJS型,既 往剥脱性皮炎)	托吡酯片	发热,肝功 能异常	正常	甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg、静 脉滴注、每天 2 次,逐渐减量
2	男	26岁	无	奥卡西平	4	无	麻疹型	换用丙戊酸钠致肝功 能异常,停用,再换 用左乙拉西坦	肝功能异常	未查血常规	抗组胺药物
3	男	28岁	无	奥卡西平	2	替加环素	麻疹型	左乙拉西坦+苯巴 比妥+丙戊酸钠	发热,肝功 能异常	正常	地塞米松 5 mg、静脉滴注、每 天 1 次,逐渐减量
4	男	20岁	无	奥卡西平	21	丙戊酸钠、左 乙拉西坦	SJS型	苯巴比妥	发热,肝功 能异常	正常	甲泼尼龙琥珀酸钠 120 mg、静 脉滴注、每天 1 次,逐渐减量
5	男	55岁	无	奥卡西平	11	无	麻疹型	苯巴比妥	无	正常	抗组胺药物
6	女	2岁	托吡酯	奥卡西平	8	无	麻疹型	丙戊酸钠+左乙拉 西坦+苯巴比妥	无	正常	抗组胺药物
7	女	11岁	无	奥卡西平	1	无	麻疹型	左乙拉西坦	无	未查血常规	抗组胺药物
8	男	25岁	无	丙戊酸钠	1	无	麻疹型	无,未发作暂不用药	无	未查血常规	抗组胺药物
9	男	40岁	无	卡马西平	30	无	麻疹型	丙戊酸钠	发热,肝功 能异常	$0.69 \times 10^9 / L, 9.1\%$	地塞米松 10 mg、静脉滴注、每 天 1 次,逐渐减量
10	女	11个月	无	丙戊酸钠,奥卡西 平过敏基因阳性	14	无	麻疹型	托吡酯+左乙拉 西坦	发热,肝功 能异常	$0.42 \times 10^9 / L, 4.8\%$	抗组胺药物
11	男	53岁	无	拉莫三嗪	20	无	麻疹型	丙戊酸钠+左乙拉 西坦	发热,肝功 能异常	$1.61 \times 10^9 / L, 31.3\%$	地塞米松 10 mg、静脉滴注、每 天 1 次,逐渐减量
12	男	10岁	无	拉莫三嗪	5	无	麻疹型	左乙拉西坦+丙戊 酸钠+托吡酯	无	正常	抗组胺药物
13	女	33岁	无	拉莫三嗪	36	无	麻疹型	左乙拉西坦	无	$0.69 \times 10^9 / L, 13.3\%$	泼尼松 20 mg、口服、每天早晨 给药 1 次,逐渐减量
14	男	19岁	无	拉莫三嗪	9	无	麻疹型	左乙拉西坦+奥卡 西平	无	$0.35 \times 10^9 / L, 4.3\%$	抗组胺药物
15	女	24岁	无	拉莫三嗪(迟发性)	56	无	麻疹型	左乙拉西坦+苯巴 比妥+氯硝西洋	发热,肝功 能异常	$0.67 \times 10^9 / L, 6.9\%$	抗组胺药物

2)9例因药疹较轻而未系统使用糖皮质激素,选择单纯口服抗组胺药物治疗。其中,7例口服第2代H₁受体拮抗剂氯雷他定或西替利嗪 10 mg、每天 1 次;2例联合第1代H₁受体拮抗剂,分别为马来酸氨苯那敏 4 mg、每天 3 次和苯海拉明 20 mg、肌肉注射、每天 1 次。

外用药物治疗:13例麻疹型药疹患者外用糖皮质激素软膏或炉甘石洗剂治疗;2例SJS型药疹患者口唇和外阴黏膜糜烂面、躯干四肢水疱糜烂面外用康复新液或3%硼酸溶液冷湿敷、每天 3 次,并外用莫匹罗星软膏或夫西地酸乳膏抗感染。经抗过敏、保肝等对症治疗后,所有患者的药疹均逐步消退,肝功能恢复正常,无死亡病例。

3 讨论

3.1 抗癫痫药物的交叉过敏

既往卡马西平引起的药疹较常见,部分为SJS/TEN

型药疹,近年来多用 10-酮基衍生物奥卡西平替代卡马西平。15例患者中,对奥卡西平过敏者共 6 例,这可能与奥卡西平的广泛应用有关。其中,1例为SJS型药疹,表明奥卡西平的安全性高于卡马西平,但仍存在引发重症药疹的风险。卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英、拉莫三嗪均属芳香族抗癫痫药物,其引发药疹的风险高于非芳香族抗癫痫药物^[4]。芳香族抗癫痫药物间可能存在交叉过敏,奥卡西平过敏者卡马西平类似反应的风险约为 70%^[5]。

3.2 抗癫痫药物的多价过敏

多价过敏是指机体被某种药物致敏后,在高敏状态下对化学结构不同的其他药物也出现过敏反应^[6]。本研究中,1例患者应用丙戊酸钠和左乙拉西坦 4 个月后,因癫痫控制欠佳,加用奥卡西平 21 d 时出现麻疹型药疹。考虑奥卡西平过敏,停用奥卡西平并予地塞米松

5 mg、静脉滴注、每天1次抗过敏治疗,5 d后缓解;再次恢复丙戊酸钠和左乙拉西坦治疗3 d后,未加用其他药物的情况下出现药疹加重。推测机体处于高敏状态,对长期使用且既往不过敏的丙戊酸钠和左乙拉西坦出现多价过敏。故停用丙戊酸钠和左乙拉西坦,改用苯巴比妥,药疹逐步消退。另1例奥卡西平过敏患者停用奥卡西平1周后药疹逐渐好转,因合并细菌感染输注替加环素后出现发热、寒战,药疹再次加重。既往使用替加环素且无过敏史,推测此次过敏为高敏状态下对替加环素的多价过敏。

3.3 药疹的潜伏期及抗癫痫药物增量中的过敏

药疹发病机制复杂,可分为变态反应和非变态反应。变态反应性药疹具有潜伏期,首次用药一般在4~20 d出现临床表现,再次用药后数分钟至24 h内即可发病^[6]。本研究中,1例既往卡马西平和苯巴比妥致剥脱性皮炎的患者初次过敏潜伏期为20 d,本次入院后在多种抗癫痫药物控制欠佳的情况下,再次使用苯巴比妥1 d后出现SJS型药疹。

本研究中,潜伏期不短于20 d的患者共5例,推测潜伏期较长者可能为迟发性超敏反应。其中,3例患者分别于服用拉莫三嗪20,36,56 d后在药物加量过程中出现药疹;1例患者服用奥卡西平21 d后在药物加量过程中出现药疹;1例患者服用卡马西平30 d后在药物加量过程中出现药疹。通常变态反应性药疹的病情轻重与药物剂量无相关性,而本研究中部分患者在用药初期未发生药疹,而在逐渐加量过程中出现药疹。上述现象不符合变态反应性药疹的特点,推测其发病机制可能与药物在体内的蓄积有关^[6]。以拉莫三嗪为例,药品说明书提示初始剂量宜用小剂量,逐渐加量,若短时间内快速加量可能造成敏感患者体内药物蓄积,并引发非变态反应性药疹^[7]。

3.4 抗癫痫药物药疹的发病机制

抗癫痫药物引发药疹的确切机制尚不清楚。药物在体内的代谢分解产物为小分子物质,药物代谢异常产生有毒的副产物(芳烃氧化物)均属半抗原,需与体内载体蛋白共价结合后才能形成全抗原。药物抗原作用于机体B淋巴细胞和T淋巴细胞后产生抗体和致敏淋巴细胞而发生各型变态反应^[8]。卡马西平等药物可修饰某些类人白细胞抗原(HLA)肽,导致自身免疫反应^[9]。单纯麻疹型药疹而无全身症状和异常血液检查的患者继续使用可疑抗癫痫药物,不会进展为更严重的过敏反应,这可能与免疫机制不同有关^[10]。

3.5 抗癫痫药物引发药疹的诊断与防治

美国食品和药物管理局推荐,在开始使用卡马西平治疗前,对患者进行HLA-B*15:02基因型检测,阳

性者应避免使用。HLA-A*31:01基因型与卡马西平引发的超敏反应存在中度关联^[11]。临床药物遗传学实施联盟指南建议,避免在HLA-B*15:02基因型携带者中使用奥卡西平^[12]。HLA-B*15:02基因型与其他芳香族抗癫痫药物(包括苯妥英、拉莫三嗪)治疗后的SJS型和TEN型药疹的发生有关^[13]。抗癫痫药物治疗时,宜从小剂量开始,缓慢增量^[14],单一用药无效才考虑联合用药。若既往出现药疹,再次使用时应尽量避免同类或化学结构相似的药物。

抗癫痫药物用药后8周内出现的皮疹均需鉴别是否为药疹^[10]。斑贴试验已被用于卡马西平过敏的辅助诊断,62.5%的患者在SJS型或TEN型药疹后,卡马西平斑贴试验阳性^[15]。辨别皮疹的特征对药疹的诊断很重要,当出现出血性皮疹、脓疱、融合性斑片或口鼻、眼结膜及外阴黏膜受累时,提示发生严重过敏反应的风险很高。严重过敏的危险信号还有发热、乏力、淋巴结肿大等全身症状,以及血常规、尿常规、C反应蛋白、肝功能、电解质异常等。抗癫痫药物引发的轻症药疹通常需口服抗组胺药物;重症药疹应及早、足量使用糖皮质激素,预防皮肤黏膜创面的继发感染,避免使用易过敏的抗菌药物,加强保肝治疗,并注意纠正电解质紊乱^[6]。

本研究中纳入的药疹患者数量较少,且致敏药物受限于本院目前临床可及的抗癫痫药物。今后应扩大样本量,开展多中心的临床研究,以深入探讨抗癫痫药物引发药疹的临床特点,提高临床用药的安全性。有条件的患者在抗癫痫药物治疗前可行药物过敏基因筛查,以降低重症药疹的发生率。

参考文献

- [1] 胡明辉,刘璐,舞艳. 免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫临床研究[J]. 中国药业,2019,28(23):49-52.
- [2] NOE MH, MICHELETTI RG. Diagnosis and management of Steven - Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis [J]. Clin Dermatol, 2020, 38(6):607-612.
- [3] LIOTTI L, CAIMMI S, BOTTAU P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Acta Biomed, 2019, 90(3-S):52-60.
- [4] NEVITT SJ, SUDELL M, CIVIDINI S, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta - analysis of individual participant data [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 4(4): CD011412.
- [5] HIRSCH LJ, ARIF H, NAHM EA, et al. Cross - sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use [J]. Neurology, 2008, 71(19):1527-1534.
- [6] 张学军,郑捷. 皮肤性病学(第9版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:121-122.