

1 例卡马西平致严重不良反应的药学监护

苏兆颖

(广西科技大学第一附属医院药剂科, 广西 柳州, 545002)

【摘要】目的:探讨临床药师参与卡马西平不良反应药学监护的模式。**方法:**对临床药师参与一例卡马西平致严重不良反应的药学监护过程进行分析。**结果:**临床药师提出的建议得到采纳,并获得对患者有利的临床治疗效果。**结论:**临床药师有必要开展卡马西平的药学监护工作,保障患者用药安全。

【关键词】卡马西平;不良反应;药学监护

【中图分类号】 R971.6

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2015)05-0085-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.021

One case of pharmaceutical care on severe adverse reactions induced by carbamazepine

SU Zhao-ying

(The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545002, China)

【Abstract】Objective: To study the mode of pharmaceutical care of clinical pharmacists on severe adverse reactions induced by carbamazepine. **Methods:** The pharmaceutical care process participated by clinical pharmacists in a case of serious adverse reactions caused by carbamazepine was analyzed. **Results:** Clinical pharmacist's advices were adopted and favorable clinical outcomes were gained. **Conclusion:** Pharmaceutical care of carbamazepine is necessary for clinical pharmacists to ensure the drug safety of patients.

【Keywords】 carbamazepine; adverse reactions; pharmaceutical care

卡马西平为临床常用的一线抗癫痫药物,还可用于治疗各种神经痛及双相情感障碍等。部分患者用药后易发生过敏性药疹,临床表现为中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)、史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson, SJS)和药物超敏反应综合征等^[1]。在卡马西平药品说明书中,致血小板减少的不良反应发生率虽为偶见,一旦发生,将会导致严重后果甚至死亡。目前针对患者的个体化药学干预方式及评价方法没有具体的细则^[2],在此分享1例卡马西平严重不良反应药学监护,旨在探讨其药学监护流程及模式,保障患者安全用药。

1 病例资料

患者,女,59岁,因反复头痛半年余,伴视物模糊3个月,于2014年3月4日以“脑膜瘤”收入院。

入院后查体:T:36.8℃,P:72次/分,R:20次/分,BP:130/68 mmHg。既往史无特殊,拟3月17日行全麻下脑膜瘤切除术。3月6日给予卡马西平片(得理多)0.2 g tid、还原型谷胱甘肽片400 mg tid用药预防。患者3月8日晚出现皮肤瘙痒,3月9日出现呕吐,3月14日因头晕摔倒致左锁骨闭合性不完全骨折,3月16日双臂及脸颊部皮肤有红色皮疹,皮温稍高。体温最高37.6℃,怀疑为卡马西平不良反应,予停用,换丙戊酸钠片0.2 g bid,仅用1d,在临床药师建议下停用。3月17日体温升高至38.8℃,全身皮肤有红色皮疹,诊断为:药疹。取消手术并给予马来酸氯苯那敏片4 mg tid,地氯雷他定片5 mg qd,泮托拉唑钠80 mg ivgtt bid,复方氨林巴比妥注射液2 mL im,地塞米松磷酸钠注射液10 mg ivgtt,肤宝乳膏40g+地塞米松磷酸钠注射液2 mg 适量涂敷。3月19日、20日血小板

[收稿日期] 2015-03-18

[作者简介] 苏兆颖,女,主管药师,研究方向:临床药学, Tel:13788323565, E-mail:suzhying@126.com

急速下降,分别为19日6:35分: $24 \times 10^9/L$,10:49分: $12.4 \times 10^9/L$,16:28分: $12 \times 10^9/L$,20日7:12分: $10 \times 10^9/L$,下病危并予输注一个治疗量血小板后18:56分为 $13 \times 10^9/L$,至3月22日血小板有所回升,为 $58 \times 10^9/L$ 。同时,18日起患者皮疹情况日益恶化,18日有口干,口腔有溃疡,临床药师建议:①0.5%甲硝唑氯化钠注射液100 mL外用每日1次口护;②升血小板(口服利可君片20mg tid);③抗感染;④使用利尿药;⑤激素冲击;⑥护胃、护肝及营养支持。3月19日患者最高体温 $38.5^\circ C$,皮疹颜色变深,按压有痛感、两耳红肿(紫色)、全身水肿、咽喉痛、下唇溃烂且内侧有水疱、小便灼辣感,排尿1d 2~3次,尿量比之前稍少。3月20日患者最高体温 $38.0^\circ C$ 。全身呈紫色片状皮疹。双肩起水泡,直径3 cm左右,光照淡黄色透明,右肩水泡较大,左肩水泡破溃,有手抖,乏力,耳部仍肿胀。口干缓解,胃仍不适,喉仍痛但减轻,有便秘,皮肤无瘙痒,排尿正常。诊断为:①重症多形红斑型药疹②继发性血小板减少(药物所致)。给予甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg ivgtt qd,注射用克林霉素磷酸酯0.6g ivgtt bid,5%静注人免疫球蛋白20 g ivgtt qd。3月24日患者面部红斑变淡,仍有水泡破裂,25日大腿新生水泡,下巴处、颈部脱皮,唇部结红黑色痂,胃胀,耳部消肿,仍便秘,无喉痛,无水肿。3月26日患者血小板恢复正常,3月28日患者躯干、四肢皮疹基本消退,全身未见新发皮疹。无发热、咳嗽、胸闷、胸痛、呼吸困难,无恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、黑便、血便,无头晕、头痛等不适。予出院,出院带药:兰索拉唑肠溶片15 mg bid,醋酸泼尼松片20 mg qd,维D钙咀嚼片2片 qd,阿法骨化醇片 $0.5 \mu g$ qd,氯化钾缓释片1.0 g qd。

2 用药监护分析

2.1 给予皮肤、口腔护理及黏膜保护等治疗

临床药师在不良反应发生初期,经仔细查体,发现患者口腔下唇内侧有溃疡,口腔内致病菌主要包括:厌氧菌及草绿色链球菌等^[3],故提出予0.5%甲硝唑氯化钠注射液漱口的建议,同时给予抗皮炎软膏外涂患处,由于为患者自主用药,每日均询问

患者用药情况,提高患者依从性。

2.2 给予免疫球蛋白、升血小板药及输注血小板

经查阅文献,对于严重出血并发症者,应紧急静脉滴注大剂量丙种球蛋白或(和)输注血小板^[4]。近年来临床应用人免疫球蛋白治疗大疱性表皮松解症,也取得较好疗效^[5]。针对患者血小板的急速下降以及出现的大面积紫癜,临床药师从药学角度,提出在输注血小板的同时,可予静注人免疫球蛋白并口服利可君片以缩短病程。

2.3 应用糖皮质激素

经查阅文献及资料,大疱性表皮松解型药疹可用甲泼尼龙 $80 \sim 120 mg \cdot d^{-1}$,甚至可用冲击疗法(甲泼尼龙 $500 \sim 1\,000 mg \cdot d^{-1}$ 或相当量的地塞米松,连续3~5 d)治疗^[4],特发性血小板减少性紫癜首选醋酸泼尼松(或相当剂量的其他糖皮质激素),剂量为 $1 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,一般在2~3周内出血症状改善,血小板计数升高。缓解后,可将泼尼松减量至最小维持量,维持3~4周后,逐渐减量至停药^[4]。根据患者病情急、重的情况,建议冲击疗法,但因患者不能耐受而改为静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 $80 mg \cdot d^{-1}$ 。

2.4 抗感染

患者皮肤有破溃,而使用激素治疗可导致免疫抑制,存在感染高危因素,不良反应发生后持续发热,不排除感染的可能,皮肤感染多为G+菌,患者全身皮疹不利皮试,故建议使用无需皮试的克林霉素注射剂针对阳性菌抗感染治疗。

2.5 利尿

卡马西平导致低钠血症的发生率为5%~40%,与药物的剂量无关,其利尿作用可能因为下丘脑渗透压感受器的敏感性发生了改变^[6]。临床药师经询患者尿量确有减少,且观察患者耳部及四肢均有水肿,故建议予利尿药对抗其不良反应,减轻水肿同时增加排尿以利于药物的排泄,糖皮质激素亦可致电解质紊乱,提醒临床同时注意监测电解质。

2.6 护胃、护肝

恶心、呕吐为卡马西平常见不良反应^[7],3月9日患者即出现过呕吐,但未引起重视,在后来的抗不良反应治疗中使用激素可能导致消化道溃疡,故给予质子泵抑制剂护胃。卡马西平通过引起过敏性肉芽肿性肝炎和对肝脏的直接毒性造成肝脏损

害^[7], 故提出使用护肝药并监测肝功能, 因患者已停卡马西平且肝功能检查正常, 故临床未采纳, 但在今后使用卡马西平的过程中, 卡马西平引起的肝功能损害仍应引起重视, 肝功能检查应为卡马西平药学监护工作重点之一。

3 讨论

患者入院用药简单, 仅使用了卡马西平及还原型谷胱甘肽, 大量文献提示卡马西平引起相关不良反应可能性大, 故予立即停药处理。李辉等^[8]报道还原型谷胱甘肽也可引起血小板减少, 由于卡马西平可致肝损害, 故临床常联用谷胱甘肽护肝, 但药物导致的血小板减少症已为医源性疾病中的重要病症之一, 非必要应尽量避免联合使用对血液系统有影响的药物^[9], 因此, 患者在预防性应用卡马西平的基础上再预防性联合使用谷胱甘肽, 增加了血小板减少的风险, 实无必要。建议用药后有条件者应监测血药浓度及血常规, 本例患者无条件监测血药浓度, 但直至 13 d 后才行血常规检查, 是临床不能及时发现血小板急减的一个重要原因。

抗癫痫药物存在高敏反应、肝功损害和药物间相互作用等潜在风险, 所以应当有甄别地根据患者具体情况, 选择适当的抗癫痫药物^[10]。该患者为一新确诊的脑膜瘤患者, 平素体健, 无癫痫病史, 术前预防用药没有必要, 通常脑膜瘤患者术后癫痫发生率高, 术后预防性应用, 应按该药说明书从小剂量开始, 成人推荐初始剂量应 100~200 mg/次, 1~2 次/d, 本例患者初始剂量即为 200 mg tid, 其体重指数在标准范围内, 由于未能做血药浓度监测, 存在药物过量风险, 卡马西平的有效浓度和中毒浓度实际上是重叠的, 应尽量采用能控制癫痫发作的最小剂量^[11]。

患者因头痛、视力模糊至门诊眼科就诊后收住院拟行脑膜瘤切除术, 平素体健, 既往无过敏史, 入院后诊断明确, 用药简单, 此为临床药师未对该病例给予关注的主要原因, 直至患者用药第 10 天出现血小板减少方才引起关注, 以致未能及时提醒临床进行血常规监测等检查, 由于临床经验不足, 亦未在患者用药第 3 天出现皮肤瘙痒及呕吐时进行详细问诊, 总结教训: 无论患者入院病情轻重, 用

药简单或复杂, 临床药师应对每一例使用抗癫痫药的患者进行药学监护。尤其在无条件进行血药浓度监测情况下, 更应纳入常规下临床的药学监护工作, 可针对皮肤、排尿、消化道反应等制定出相应查房、问诊流程, 并监护患者血液系统、肝功能、肾功能等。

临床药师在此次药学监护中的作用: ①当血小板出现异常, 临床药师首先提出可能为卡马西平引起, 并建议立即停药。当时临床尚未引起重视, 换用了丙戊酸钠, 临床药师再次建议因两药作用机制相似, 可能加重不良反应的发生, 应立即停用, 获得临床的采纳, 使不良反应未进一步恶化。②在整个的抢救过程中, 患者因突发不良反应, 对临床治疗产生疑惑, 依从性较差, 不配合检查, 拒绝使用药膏, 临床药师坚持每日下临床问诊、查看患者, 在细心查看下, 发现患者口腔溃疡并向临床提出口护建议, 患者因溃疡、口干及咽痛不适症状改善而与临床药师建立信任关系, 终使对患者的每日查房问诊及药学监护得以顺利进行, 同时提高了患者的依从性。③临床药师经查阅大量文献资料后向临床提出抗感染、升血小板、利尿、激素冲击等治疗方案, 经临床采纳使病情得到有效控制。④在使用激素过程中, 针对其可能引起的不良反应如免疫抑制可能诱发感染, 胃酸分泌增加导致的消化道溃疡等, 密切关注患者临床症状, 严防产生新的不良反应, 并对患者进行了用药教育。⑤坚持药学查房, 从临床药学角度问诊、查体, 关注临床可能忽略的问题, 例如饮食情况, 睡眠情况, 排尿、排便情况, 既往用药史、过敏史等, 与患者反复沟通, 帮助患者回忆某些一过性不良反应如心悸、手颤等症状, 及时与临床沟通对症采取措施, 也为今后的药学监护工作积累了经验。

4 总结

临床药师应熟知所在临床科室常用药物的药效学、药动学特征、潜在的药物不良反应及药物间相互作用, 针对药物可能出现的器官损害(如肝、肾功能损害), 关注患者的检验报告, 如有某些项目漏检, 应提醒医生注意。有条件的医院, 应对可能产生严重不良反应的药物进行血药浓度监测, 无条件进行血药浓度监测的基层医院临床药师, 应注意

提醒医生行血常规等各项检查并严密观察患者临床表现。用药过程中应对以下药物过敏反应的临床表现进行关注：体温、微血管通透性增高（组织水肿、皮疹）、平滑肌痉挛（胃肠、胆道、肾绞痛）、炎症反应（淋巴结肿大、肝脾肿大）、血细胞损害（红细胞、白细胞、血小板、粒细胞等）。一旦出现皮疹、呕吐等不良反应，应及时对患者详细问诊及查看，了解患者的身体情况及变化，及时进行用药干预。当发生了不良反应时，一般治疗方法包括：加强排泄、延缓吸收、抗组胺、局部用药、糖皮质激素疗法、抗感染、对症治疗等。不良反应发生后，积极查资料，预见可能发生的其他继发不良反应并采取应对措施，及时主动与医生沟通，协助临床安全、合理用药。

综上，临床药师在本例不良反应治疗监护中，通过查阅文献、药学查房，在对患者病程熟悉的基础上，运用自身掌握的药学知识，与临床医生、患者进行有效沟通，阻断药物不良反应的恶化，使治疗取得了积极的效果，临床药师有必要开展卡马西平的药学监护工作，保障患者用药安全。

【参考文献】

- [1] 曹志豪, 骆肖群. 卡马西平诱发药疹与HLA-B在人群中的关系[J]. 医学综述, 2011, 17(6): 923-925.
- [2] 高玉霞, 李宏建, 刘丽亚, 等. 药师干预对慢性病患者用药依从性的影响[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(1): 40-43.
- [3] 中华医学会, 中华医院管理学会药事管理专业委员会, 中国药学会医院药学专业委员会等. 抗菌药物临床应用指导原则[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(22): 1857-1862.
- [4] 糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 171-202.
- [5] 闫薇, 李薇, 熊琳, 等. 丙种球蛋白治疗大疱性表皮松解坏死型药疹2例[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(2): 187.
- [6] Borusiak P, Kom-Merker E, Holert N, et al. Hyponatremia induced by oxcarbazepine in children[J]. Epilepsy Res, 1998, 30(3): 241-246.
- [7] 王萍, 任榕娜. 抗癫痫药物的毒副作用[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(2): 91-94.
- [8] 李辉, 张健杰. 还原型谷胱甘肽钠致血小板减少1例[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(5): 472.
- [9] 史秀萍, 史亦丽. 多药联用致严重血小板减少1例[J]. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(z1): 48-51.
- [10] 中国抗癫痫协会专家组. 颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识(试行)[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(7): 751-754.
- [11] 刘庆宪, 朱冰, 宋永建. 卡马西平浓度监测在抗癫痫治疗中的临床价值[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(4): 20-23.

量和单位的正确表述

文章中量和单位的表述，请按照《中华人民共和国国家标准 (GB3100 ~ 3102 - 93) 量和单位》书写，如 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (物质的量浓度)， m (米)， g (克)， mg (毫克)， L (升)， d (天)， h (小时)， min (分钟)， s (秒)。统计学符号用斜体表示，如样本数 (n)，概率 (P)，标准差 (s)， t 检验， F 检验，卡方 χ^2 检验，相关系数 (r)。对于非法定计量单位，采用在其后加括号注明其与法定计量单位之间的换算系数，如血压单位 mmHg 需用括号注明其与压力法定计量单位 kPa 之间换算关系 ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)；离心速率单位用 $r \cdot \text{min}^{-1}$ 或 g ，不用 rpm 。

在一个组合单位符号内不用斜线，改用负幂次方表示，例如 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 不能写为 mg/kg/d 或 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。量符号一般采用单个斜体拉丁字母或希腊字母，如浓度 $C(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ ，质量浓度 $\rho(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$ ，质量分数 W ，体积分数 V ；相对分子质量 M_r ，相对原子质量 A_r ；非物理量的单位（如个、次、件、人等）可用中文表示。具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版（人民军医出版社2001年出版）。

——摘自本刊2015年投稿须知