

1 例苯巴比妥致癫痫患儿白细胞减少的病例分析

谢娴婷^{1,2}, 陈超阳¹, 尤海生², 刘宗炎^{1,3}, 周颖^{1*}, 崔一民¹

(1. 北京大学第一医院 药剂科, 北京 100034; 2. 西安交通大学第一附属医院 药学部, 西安 710061; 3. 赣州市人民医院 药剂科, 江西 赣州 341000)

【摘要】 目的: 为使用抗癫痫药物导致白细胞减少的患儿提供用药参考。方法: 回顾性分析1例患儿的临床病例资料, 根据不良反应关联性评价 Naranjo 的 APS 评分法分析引起不良反应的药物。结果: Naranjo 评分为6分, 该患儿出现白细胞减少很可能与苯巴比妥相关。停用苯巴比妥第2天 WBC $3.83 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, RBC $4.24 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $130g \cdot L^{-1}$, PLT $202 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 停药第8天 WBC $4.53 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, RBC $4.16 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $126g \cdot L^{-1}$, PLT $199 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 白细胞数量恢复正常。结论: 临床药师将药理学理论和临床实践相结合, 根据多种抗癫痫药物同时使用时的调整原则以及发生不良反应时的处理方法, 给出合理的建议。

【关键词】 苯巴比妥; 白细胞减少; 抗癫痫药物

【中图分类号】 R969.3; R971.6

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)01-0073-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.017

Phenobarbital induced leucopenia in a child with epilepsy

XIE Xian-ting^{1,2}, CHEN Chao-yang¹, YOU Hai-sheng², LIU Zong-yan^{1,3}, ZHOU Ying^{1*}, CUI Yi-min¹

(1. Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3. Department of Pharmacy, Ganzhou First People's Hospital, Jiangxi Ganzhou 341000, China)

【Abstract】 Objective: This case report provided reference for the use of antiepileptic drugs in children with leucopenia. **Methods:** By retrospective analysis of clinical data of a child, the association of adverse reaction was analyzed using Naranjo APS score. **Results:** Naranjo APS score was 6 and leucopenia in this child was likely to be associated with phenobarbital. On the second day after withdrawal of phenobarbital, the laboratory test results were as follows: WBC $3.83 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, RBC $4.24 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $130g \cdot L^{-1}$, PLT $202 \times 10^9 \cdot L^{-1}$. On the eighth day after withdrawal of phenobarbital, the laboratory test results were as follows: WBC $4.53 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, RBC $4.16 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $126g \cdot L^{-1}$, PLT $199 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, and the number of white blood cells returned to normal status. **Conclusion:** The clinical pharmacists incorporated pharmaceutical theory into clinical practice and proposed reasonable suggestions according to the adjustment principles of various antiepileptic drugs and the methods of dealing with adverse reactions.

【Key words】 phenobarbital; leucopenia; antiepileptic drugs

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病, 以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。抗癫痫药物治疗是癫痫治疗最重要和最基本的治疗^[1], 不少患者需长期服用抗癫痫药物, 有的患者甚至需要服用多种抗癫痫药物。抗癫痫药物不良反应较多且机制复杂,

常涉及皮肤及其附件、血液系统、中枢神经系统、心血管系统、消化系统等^[2]。儿童中最常见的不良反应有血液系统、内分泌系统、皮肤及其附件、消化系统、行为及认知、免疫系统等^[3]。儿童处在生长发育过程中, 更易受到药品不良反应伤害, 用药时必须了解药物的不良反应信息, 只有这样才能做

[收稿日期] 2017-11-03

[作者简介] 谢娴婷, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学和小儿安全用药研究; Tel: 15109258700; E-mail: 624409390@qq.com

[通讯作者] * 周颖, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 66110802; E-mail: zhouying0321@yahoo.com.cn

到安全合理使用药物。

1 病例摘要

患儿,女,10岁,因白细胞减少1年余于2017年6月20日入院。患儿1年8个月余前(2015年10月17日)出现间断发热,最高体温 39.0°C ,1周后突然出现抽搐,诊断为“病毒性脑炎”,予丙种球蛋白 2.5 g 、抗感染(具体不详)、咪达唑仑 $7\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 镇静治疗无明显好转。腰穿脑脊液常规白细胞(WBC) $5\times 10^6\cdot\text{L}^{-1}$,小淋巴细胞63%,单核细胞37%,生化正常。患儿每日抽搐数次,先后加用左乙拉西坦和丙戊酸钠(剂量不详),患儿发作仍频繁。转入上级医院查头颅MRI、脑电图均异常。目前患儿口服苯巴比妥 $1.67\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、左乙拉西坦 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、丙戊酸镁 $11\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、氯硝西泮 $0.03\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、拉莫三嗪 $0.55\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、奥卡西平 $26.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。患儿近1年多来白细胞减少,遂到本院小儿神经科就诊调整抗癫痫药物。个人史、家族史无异常。

2 诊疗过程

入院体格检查:体温 36°C ,心率每分钟90次,血压 $90/60\text{ mmHg}$,身高 153 cm ,体重 45 kg 。神经系统查体:巴氏征可疑阳性,余未见异常。头颅MRI、脑电图均异常。发作方面:患儿多数发作伴意识丧失,偶诉起病前有恶心和不适感。起病前智力运动发育正常,起病初期明显倒退。诊断:癫痫局灶性发作,病毒性脑炎后遗症?患儿入院查血常规WBC $2.9\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,RBC $4.28\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$,Hb $129\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,PLT $184\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 。免疫球蛋白A为 $0.19\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,免疫球蛋白M为 $0.36\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。根据患儿既往检查结果和抗癫痫药物的添加顺序,考虑患儿白细胞偏低很可能和苯巴比妥有关。患儿丙戊酸血药浓度为 $61.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,苯巴比妥血药浓度为 $17.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。丙戊酸钠和苯巴比妥血药浓度都达到有效血药浓度,患儿发作没有控制,因苯巴比妥不良反应较多,计划1周减停苯巴比妥,为避免苯巴比妥减量过程中患儿的发作增多,将奥卡西平加量至 $36\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。6月28日患儿停用苯巴比妥的第2天。血常规WBC $3.83\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,RBC $4.24\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$,Hb $130\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,PLT $202\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,血常规白细胞及中性粒细胞较前升高。6月29日患儿停用苯巴比妥的第3天,

出现发作次数增多,考虑奥卡西平疗效不佳,将拉莫三嗪加量至 $36\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。7月3日复查血常规提示WBC $4.53\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,RBC $4.16\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$,Hb $126\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,PLT $199\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,白细胞恢复至正常。7月7日,患儿未见抽搐发作,准予出院。

3 分析与讨论

3.1 患儿抗癫痫方案评价

70%左右新诊断的癫痫患者可以通过服用单一抗癫痫药物使发作得以控制,所以初始治疗的药物选择非常重要,选药正确可以增加治疗的成功率。患儿诊断为癫痫局灶性发作,病毒性脑炎后遗症。卡马西平、拉莫三嗪或左乙拉西坦、奥卡西平作为一线用药用于新诊断局灶性发作的患者。这四种抗癫痫药物无效或不耐受,可考虑丙戊酸。以上5个抗癫痫药中的作为第1个药物如无效,可从中选择另一种药物。第2个抗癫痫药无效可考虑联合治疗。当一线治疗无效或不能耐受时,托吡酯、氯巴占、加巴喷丁、唑尼沙胺均可作为局灶性发作的添加用药。如果添加治疗无效或不能耐受,可考虑的其他抗癫痫药有苯巴比妥、苯妥英钠^[1]。患儿药物的选择方面:氯硝西泮不用于局灶性发作,且给药剂量 $0.03\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,没有达到有效剂量 $0.1\sim 0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。患儿拉莫三嗪给药剂量 $0.55\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,血药浓度 $0.99\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,拉莫三嗪有效剂量 $1\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (合用丙戊酸时),有效血药浓度: $2.5\sim 15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,拉莫三嗪没有达到有效给药剂量和血药浓度,可增加给药剂量。奥卡西平给药剂量 $26.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,有效剂量为 $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (维持剂量), $45\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (最大剂量),此患儿合用抗癫痫药物较多,根据疗效及不良反应可减停苯巴比妥、氯硝西泮、左乙拉西坦。

3.2 苯巴比妥致白细胞减少相关性分析

患儿1年8个月以来长期服用多种抗癫痫药物,患儿白细胞和中性粒细胞数量减少考虑为抗癫痫药物引起的不良反应,苯巴比妥、丙戊酸钠、奥卡西平均有使白细胞减少的不良反应,临床药师须根据以往用药及化验检查资料,以分析抗癫痫药物的不良反应。患儿6月20日入院查血常规WBC $2.9\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,6月28日患儿停用苯巴比妥的第2天,血常规WBC $3.83\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,血常规白细胞较前升高。7月3日复查血常规提示WBC $4.53\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,

白细胞恢复至正常。根据 Naranjo 的 APS 评分法,通过文献检索该不良反应以前已有报告;本不良反应是在使用苯巴比妥后出现;当苯巴比妥停用后 WBC 计数有升高,当减少苯巴比妥药物剂量后,反应减轻;该不良反应通过血常规白细胞计数客观检查,予以确认。因而评分为 6 分,关联性评价为“很可能”。

孙艳等^[4]对苯巴比妥 1994—2005 年间的不良反应国内文献源进行分析,50 例次苯巴比妥的不良反应涉及多个系统,如皮肤、中枢神经系统、呼吸系统、血液系统、泌尿殖系统等。经统计不良反应主要发生在皮肤及其附件 39 例(占 78%),其次为中枢神经系统 4 例(占 8%),泌尿生殖系统 3 例(占 6%),呼吸、血液系统各 2 例(占 4%)。血液系统不良反应在抗癫痫药物中常有报道,如再生障碍性贫血、血小板减少、全血细胞减少、白细胞减少等。较少见的有早幼粒细胞白血病、急性骨髓造血停止、骨髓纤维化等,严重者致病人死亡,报道中涉及的主要药物为卡马西平、拉莫三嗪、乙酰胺、丙戊酸^[5],未见有苯巴比妥减少白细胞的报道。Ali^[6]报道了 1 例苯巴比妥引起的药物过敏综合征,患儿为 18 个月的男性幼儿,在服用苯巴比妥 9 d 后出现发热,查血常规 WBC $2.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (中性粒细胞占 35%,淋巴细胞占 63%),患儿停药后第五天复查血常规 WBC $4.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (中性粒细胞占 40%,淋巴细胞占 59%),1 周后血常规 WBC $5.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 恢复正常。抗癫痫药物相关的慢性白细胞减少症是一个临床两难问题,特别是当抗癫痫药物控制发作有效时。多数资料表明抗癫痫药物引起的白细胞减少大多无症状,继续应用有效剂量的此抗癫痫药是安全的,报道中指出苯巴比妥可引起不可逆再生障碍性贫血^[7]。Focosi 等^[8]报道了 1 例 22 岁女性在服用了苯巴比妥 6 年后引起了不可逆再生障碍性贫血。

3.3 苯巴比妥致白细胞减少的危险因素分析

血液系统的不良反应在抗癫痫药物中常有报道,常见的有再生障碍性贫血、巨幼红细胞性贫血、嗜酸细胞增多、血小板减少症和血小板功能异常巨红细胞症、白细胞下降、粒细胞减少。首先,年龄和药物剂量是导致抗癫痫药物血液系统不良反应的重要因素,年龄越大越易发生;其次,药物间的相互作用也是导致抗癫痫药物血液系统不良反应的重

要因素^[7]。白细胞减少是指外周血白细胞持续下降或总数 $<4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ^[9],而中性粒细胞百分数正常或稍减少。苯巴比妥导致的白细胞减少、血小板减少和贫血的机制尚不完全清楚。以前的报道表明伴随着苯巴比妥剂量增高可引起全血细胞减少,然而,有动物实验研究表明即使在低剂量苯巴比妥亦可引起严重的血液系统疾病,此时的浓度低于参考浓度 $15 \sim 45 \mu g \cdot mL^{-1}$ ^[10]。中国的学者研究证明苯巴比妥血药浓度与不良反应存在相关性^[11]。

3.4 苯巴比妥致白细胞减少的防治建议

苯巴比妥导致的类白血病反应或淋巴瘤样改变,无需抗肿瘤治疗,只需停药,并服用足够的抗生素。服用苯巴比妥后,分别出现急性早幼粒细胞白血病、淋巴样类白血病、非何杰金淋巴瘤的临床表现与骨髓象改变,停药后不需抗肿瘤药物,临床及血液学异常均可恢复正常^[7]。患儿苯巴比妥血药浓度达有效血药浓度,癫痫发作未能控制,并出现了白细胞减少。白细胞减少症可有不同程度的头晕、乏力、倦怠、四肢酸软、食欲不振、易患感冒、低热等症状。患儿免疫球蛋白偏低,有感染风险。有些患者通过锻炼而不容易感染,可能与锻炼导致边缘库白细胞释放增加有关^[7]。抗癫痫药突然撤药可能会诱发新的发作或者使原有的发作形式加重,因此应逐渐减停苯巴比妥,并注意观察患儿的发作情况。患儿使用的抗癫痫药物种类较多,有使白细胞降低的风险,应定期检测血常规白细胞情况,必要时可以使用地榆升白片^[12]和重组人粒细胞集落刺激因子^[13]升高白细胞。

4 小结

苯巴比妥导致白细胞减少病例在儿童中报道较少,通过对本例患儿的用药分析,临床药师掌握了多种抗癫痫药物同时使用时不良反应的关联性分析方法及抗癫痫药物的调整原则,提出合理建议,在临床实践中促进了患者安全用药。

【参考文献】

- [1] 李世皞,洪震.临床诊疗指南·癫痫分册[M].2版.北京:人民卫生出版社,2016.
- [2] 徐沛,李智平.儿童抗癫痫药物的不良反应[J].药物流行病学杂志,2012,21(2):94-97.

(下转 79 页)

发生 HIT 后,选择抗凝药物应充分考虑患者的肝肾功能、进一步诊疗计划等。本例中,患者由于严重肝功能不全导致阿加曲班代谢减慢,半衰期延长,根据 APTT 监测结果进行剂量调整,取得满意的抗凝效果。这提示临床药师在抗凝药物的剂量调整除了参考指南的推荐意见,临床监测结果对个体化治疗具有重要的指导意义。

患者病情变化、治疗药物的不良反应都可能导致患者出现肝肾功能的异常。临床药师首先分析患者肝功能损害与休克、急性胰腺炎等相关,治疗原发疾病的基础上,根据患者肝损害的类型选择保肝药物。用药期间除了监测转氨酶、胆红素、白蛋白、凝血功能等反应肝功能的指标,还应关注特别患者腹痛、腹胀、恶心、呕吐、黄疸等症状体征的变化。

本例中利伐沙班与卡马西平的相互作用提示临床药师应特别关注潜在的药物相互作用。利伐沙班与 CYP3A4 的诱导剂或抑制剂及 P-糖蛋白的抑制剂或底物发生相互作用,如唑类抗真菌药、维拉帕米、克拉霉素、胺碘酮等^[10]。而临床广泛使用的华法林会与许多药物通过多种途径发生相互作用。由于抗凝药物与其他药物的相互作用,可能导致更高的出血风险或抗凝不足的发生,临床药师对可能影响临床治疗的药物相互作用应做到及时识别、及时干预,避免药物相互作用导致的不良后果。

【参考文献】

[1] Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines

- on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J, 2014, 35(43):3033-3069.
- [2] Herath H M, Kulatunga A. Acute pancreatitis complicated with deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a case report[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1):182.
- [3] Jang I K, Hursting M J. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Circulation, 2005, 111(20):2671-2683.
- [4] Cuker A, Crowther M A. 2013 Clinical practice guideline on the evaluation and management of adults with suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT) [EB/OL]. (2013-05-21)[2017-05-25]. <http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Reference.aspx>.
- [5] Linkins L A, Dans A L, Moores L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Chest, 2012, 141(Suppl.): S495-S530.
- [6] Saugel B, Phillip V, Moessmer G, et al. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in ICU patients with multiple organ dysfunction syndrome: a retrospective study[J]. Crit Care, 2010, 14(3):90.
- [7] Yarbrough P M, Varedi A, Walker A, et al. Argatroban dose reductions for suspected heparin-induced thrombocytopenia complicated by Child-Pugh class C liver disease[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(11):30.
- [8] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[J]. Eur Heart J, 2017, 38(27):2137-2149.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:885.
- [10] 利伐沙班临床应用中国专家组. 利伐沙班临床应用中国专家建议——非瓣膜病心房颤动卒中预防分册 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10):897-902.