

磷酸奥司他韦颗粒致儿童自我伤害1例并文献复习

康怡, 张东肃, 朱莹*

(首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020)

【摘要】 对1例使用磷酸奥司他韦颗粒治疗乙型流感后出现的儿童自我伤害不良反应进行描述和分析, 同时对磷酸奥司他韦颗粒所致精神及其他系统不良反应进行文献复习和小结。服用磷酸奥司他韦颗粒期间可能出现神经精神不良事件, 需要临床医生警惕。磷酸奥司他韦颗粒是治疗甲型、乙型流感的常用药物, 临床医生应充分认识由其引起的各种药物不良反应, 保障药物使用的安全性和有效性。

【关键词】 磷酸奥司他韦颗粒; 儿童自我伤害; 药物不良反应

【中图分类号】 R978.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0081-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.019

Oseltamivir caused self-injury in one child: a case report and literature review

KANG Yi, ZHANG Dong-su, ZHU Ying*

(Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 We reported a case of self-injury in one child after using oseltamivir granules for treatment of influenza b. The behavior change and treatment follow-up were described in details. The literatures on the adverse reactions of the mental or nervous system caused by the use of oseltamivir were reviewed. It was found that during the treatment with oseltamivir, psychiatric or neurological adverse events including abnormal behaviors may develop. Clinicians need to be cautious of the possibility. Oseltamivir is widely used for the treatment of influenza b in children under 10 years old. It was recommended that clinicians fully understand the possible adverse reactions of oseltamivir in order to prevent drug-induced injury.

【Key words】 oseltamivir phosphate granules; children; self-injury; adverse drug reactions

磷酸奥司他韦是第1个口服有效的流感病毒神经氨酸酶抑制剂, 临床上主要用于减轻流感发病时的症状。目前主要以莽草酸和奎宁酸为原料合成奥司他韦。磷酸奥司他韦, 是其活性代谢产物的药物前体, 其活性代谢产物(奥司他韦羟酸盐)是选择性的流感病毒神经氨酸酶抑制剂。神经氨酸酶是病毒表面的一种糖蛋白, 其活性对新形成的病毒颗粒从被感染细胞中释放和感染性病毒在人体内进一步播散至关重要。磷酸奥司他韦的活性代谢产物能够抑制甲型和乙型流感病毒的神经氨酸酶活性。在体外对病毒神经氨酸酶活性的半数抑制浓度低至纳克水平。在体外观察到活性代谢产物抑制流感病毒生长, 在体内也观察到其抑制流感病毒的复制和致病

性。故在临床上磷酸奥司他韦颗粒被广泛用于一岁及以上儿童和成人的甲型和乙型流感的预防和治疗。随之而来的不良反应也逐渐增多。目前, 国内外对于磷酸奥司他韦引起的儿童自我伤害不良反应的报道较少, 本文通过以1例磷酸奥司他韦颗粒致儿童自我伤害病例进行分析, 结合文献复习, 以期警示临床充分认识该药的不良反应。

1 病例简介

患儿, 女, 7岁10个月, 因“发热, 咳嗽, 咽痛, 加重1 d”于2017年12月20日就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院(以下简称我院)儿科。其母亲在家给予患儿服用布洛芬混悬液退热无效, 反复发热

【收稿日期】 2018-02-26

【作者简介】 康怡, 女, 主管药师; 研究方向: 药物治疗管理方向; Tel: 13901134455; E-mail: drkangyi@hotmail.com

【通讯作者】 *朱莹, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学方向; Tel: 18610772336; E-mail: ferryt@126.com

至 39℃。为进一步治疗,前来我院儿科就医。发病 1 d,反复出现,高热,咳嗽,咳痰,流鼻涕,活动耐力明显下降,此次就医前 1 d,上述症状加重。无既往病史,入院体格检查: T 39.3℃, WBC $8.43 \times 10^6 \cdot L^{-1}$ (中性粒细胞 83.8%, 淋巴细胞 9.4 %), P 80 次 $\cdot min^{-1}$ 。咽试子: 阳性。一般情况: 体重 26 kg, 身高 130 cm, 发育正常, 查体合格。医嘱给予口服磷酸奥司他韦颗粒, 120 mg $\cdot d^{-1}$, 连服 5 d。同时, 给予布洛芬混悬液, 复方福尔可定糖浆, 小儿豉翘清热颗粒, 蓝芩口服液进行对症治疗。

2 d 后, 患者再次前来就诊。主诉“右手震颤, 出现自伤行为”。医生认为患儿的行为表现较为异常, 请临床药师协助分析, 是否为药物不良反应。临床药师对患儿用药及行为改变进行详细询问, 梳理信息如下: ①患儿发病前肌肉震颤或自伤行为, 自发病以来, 服用奥司他韦之前并未出现相似行为。②患儿自服用奥司他韦后, 第 2 日, 出现一过性右手用力后震颤现象。连续服药 2 d 后, 患儿再次出现此症状, 并且出现用铅笔尖扎自己手的现象, 即刻到医院就诊。③患儿同时服用的药物有布洛芬混悬液, 复方福尔可定糖浆, 小儿豉翘清热颗粒及蓝芩口服液。④患儿目前仍在服用上述药物, 并未停药。⑤患儿呼吸道症状及发热已基本缓解。无其他不适, 未出现呼吸不畅、困倦等情况。根据以上信息, 临床药师对相关药物不良反应进行了文献检索。患儿同服药物中, 磷酸奥司他韦颗粒可引起精神, 神经系统的症状。其他药物均未见有引起神经系统症状或儿童自我伤害不良反应的相关报道。结合患儿用药与异常行为出现具有时间先后关系, 药师建议停用奥司他韦颗粒, 其它药物按照原剂量及原给药途径继续使用, 并保持随访。患儿的异常行为症状在奥司他韦停用 24 h 内明显好转, 72 h 后完全正常。由此, 推断磷酸奥司他韦颗粒与该患者神经精神异常行为导致的儿童自我伤害不良事件之间很可能存在联系, 但具体的机制尚不清楚。

2 讨论

磷酸奥司他韦颗粒可以治疗 ≥ 1 岁儿童和成人的甲型和乙型的流感治疗, 用于成人和 13 岁以上青少年的甲型和乙型流感的预防^[1-2]; 可以导致神经系统的不良反应, 如文献报道的磷酸奥司他韦颗粒可引起精神异常, 手抽动等精神, 神经系统的不良反应,

严重者可出现重度的精神异常情绪。除精神, 神经系统的不良反应外, 磷酸奥司他韦还可引起呕吐, 腹泻等较为常见的不良反应^[3]。

早期有关磷酸奥司他韦引起精神神经不良事件的报道主要见于日本, 例如 2005—2007 年日本报道了多起 16 岁以下儿童服用奥司他韦后出现精神不良反应, 表现为瞻望, 幻觉, 精神错乱, 行为异常, 惊厥等, 甚至导致 12 名青少年死亡。不过近年来也有英国等国家报道儿童服用磷酸奥司他韦后出现轻度神经精神障碍^[4]。2008 年 Toovey 等^[5]分析了主要来自日本、美国和其他地区共计 2 466 例不良反应报告, 发现出现神经精神不良事件的具体情况如下: 日本儿童 99 例/100 万例, 日本成人 28 例/100 万例, 美国儿童 19 例/100 万例, 美国成人 8 例/100 万例。16 岁以下的儿童比成人更易发生 (儿童 1 808 例/2 218 例, 成人 658 例/833 例), 且通常出现在开始使用磷酸奥司他韦的最初 48 h 内; 神经精神不良事件主要表现为行为异常 (1 160 例, 38.0%) 和谵妄 (661 例, 21.7%)。上述数据说明应用磷酸奥司他韦过程中的确可能出现神经精神不良事件, 但该研究认为此发生率并不高于磷酸奥司他韦Ⅲ期临床试验时报道的轻度神经精神不良事件的发生率, 同时动物实验也证实磷酸奥司他韦在脑组织中浓度低, 不存在致使神经精神不良事件发生的机制。Jefferson 等^[6]学者分析 2.4 万人的临床试验结后认为磷酸奥司他韦只是缓解流感的症状, 作为预防药物使用时, 磷酸奥司他韦会增加精神障碍的风险。

关于奥司他韦致中枢神经系统不良反应的机制, 也有不同的研究报道。Cochrane 的一篇综述报道了奥司他韦可能与减少抗体的产生、肾脏疾病、高血糖、精神障碍和 QT 延长有关的机制。临床和非临床证据支持的观点认为, 奥司他韦的推荐剂量抑制了促炎细胞因子, 如干扰素、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子- α , 这几乎完全抑制了人类流感病毒感染实验中的病毒脱落。同时伴随 T 细胞表面神经节苷 GM1 水平的降低。而 T 细胞的这种改变是受内源性神经氨酸苷酶对病毒的反应所调控的。因此, 精神障碍可能与奥司他韦抑制宿主内源性神经氨酸酶有关^[7]。另有报道, 奥司他韦对 nAChR 和 MAO-A 的抑制, 与低体温和异常行为有关^[8]。

(下转第 88 页)

【参考文献】

- [1] 陈国栋, 陈立中. 他克莫司在肾移植中应用新进展[J]. 器官移植, 2011, 2(1):46-49.
- [2] Eidelman B H, Abu-Elmagd K, Wilson J, et al. Neurologic complications of FK506[J]. Transplantation Proceedings, 1991, 23(6): 3175-3178.
- [3] Rifai K, Kirchner G I, Bahr M J, et al. A new side effect of immunosuppression: high incidence of hearing impairment after liver transplantation[J]. Liver Transplantation, 2006, 12(3):411-415.
- [4] Gulleroglu K, Baskin E, Bayrakci U, et al. Sudden hearing loss associated with tacrolimus after pediatric renal transplant[J]. Experimental & Clinical Transplantation, 2013, 11(6):562-564.
- [5] Rifai K, Klempnauer J, Manns M P, et al. Sudden hearing loss associated with high levels of calcineurin inhibitors after liver transplantation[J]. Transplantationsmedizin, 2006, 18(1):33-35.
- [6] Fortes M E, Marroni C A, Coser P L, et al. Audiometric changes in patients undergoing liver transplantation using distinct immunosuppressive Protocols[J]. Liver Transplantation, 2008, 14(4): 509-511.
- [7] Rifai K, Bahr M J, Cantz T, et al. Severe hearing loss after liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2005, 37(4):1918-1919.
- [8] Ball S E, Scatina J A, Kao J, et al. Population distribution and effects on drug metabolism of a genetic variant in the 5' promoter region of CYP3A4[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1999, 66(3):288-294.
- [9] Cheung C Y, Ra O D B, Wong K M, et al. Influence of different allelic variants of the CYP3A and ABCB1 genes on the tacrolimus pharmacokinetic profile of Chinese renal transplant recipients[J]. Pharmacogenomics, 2006, 7(4):563-574.

- [10] 朱琳, 宋洪涛, 王庆华, 等. CYP3A4* 18B 和 CYP3A5* 3 基因多态性对肾移植患者他克莫司剂量及浓度的影响[J]. 药理学学报, 2012(7):878-883.
- [11] 王明丽, 吴萍, 罗光华, 等. CYP3A 基因多态性与他克莫司血药浓度的相关性研究[J]. 中国药房, 2010(46):4343-4346.
- [12] Wang W L, Jin J, Zheng S S, et al. Tacrolimus dose requirement in relation to donor and recipient ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms in Chinese liver transplant patients[J]. Liver Transpl, 2010, 12(5):775-780.
- [13] Uesugi M, Masuda S, Katsura T, et al. Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients[J]. Pharmacogenetics, 2006, 16(2):119-127.
- [14] 张七妹, 钟诗龙. 肾移植患者细胞色素 P3A5 基因多态性对他克莫司血药浓度剂量比值及治疗效果的影响[J]. 汕头大学医学院学报, 2017(2):88-89.
- [15] Linda S S, Leonard M A. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation[J]. Hepatology, 1995, 22(3):996-997.
- [16] Bechstein W O. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management[J]. Transplant International, 2010, 13(5): 313-326.
- [17] Zhang Z J, Saito T, Kimura Y, et al. Disruption of mdr1a p-glycoprotein gene results in dysfunction of blood-inner ear barrier in mice[J]. Brain Research, 2000, 852(1):116-126.

(上接第82页)

磷酸奥司他韦颗粒能有效治疗流感和控制流感传播。一旦人禽流感疫情暴发,更需要合理使用磷酸奥司他韦,以达到最佳治疗和预防疾病的效果,避免药品的浪费、耐药菌株的出现以及不良反应的发生^[9-10]。

【参考文献】

- [1] Aap Committee On Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in Children, 2016—2017[J]. Pediatrics, 2016, 138(4):e20162527.
- [2] Çiftçi E, Karbuz A, Kendirli T. Influenza and the use of oseltamivir in children[J]. Turk Pediatri Ars, 2016, 51(2):63-71.
- [3] Lehnert R, Pletz M, Reuss A, et al. Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza[J]. Dtsch Arztebl Int, 2016, 113(47):799-807.
- [4] Kitching A, Roche A, Balasegaram S, et al. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A (H1N1) v, May 2009—an internet-based cross-sectional survey[J]. Euro Surveill, 2009, 14(30):19287.

- [5] Toovey S, Rayner C, Prinssen E, et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review[J]. Drug Saf, 2008, 31(12):1097-1114.
- [6] Jefferson T, Jones M A, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(1):8965.
- [7] Rokuro H. The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir[J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(9):651-660.
- [8] Hama R, Bennett C L. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir[J]. Acta Neurol Scand, 2016, 48(9):651-660.
- [9] McClellan K, Perry C M. Oseltamivir: a review of its use in influenza[J]. Drugs, 2001, 61(2):263-83.
- [10] Streng A, Prifert C, Weissbrich B, et al. Subtype-Specific clinical presentation, medical treatment and family impact of influenza in children one to five years of age treated in outpatient practices in Germany during three post-pandemic years, 2013—2015[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, doi:10.1097/INF.0000000000001935.