

128例口服卡马西平导致不良反应文献分析

李燕 赵生芳 段金菊 王芳

【摘要】 目的 探讨卡马西平(CMP)导致不良反应(ADR)的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法 采用回顾性分析方法,选择2000年1月至2009年10月中国期刊全文数据库收录的国内医、药学期刊报道的128例口服CMP导致ADR患者纳入本研究,并对与ADR发生的相关数据进行统计学分析(本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会所制定的伦理学标准,得到该委员会批准)。结果 口服CMP导致ADR的临床表现复杂多样,皮肤及附件、中枢及外周神经系统和血液系统损害发生率分别为58.60%(75/128),14.84%(19/128)和10.16%(13/128)。口服CMP导致的男、女个体ADR发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),可发生于各年龄个体,但在11~40岁及>60岁个体的发生率较高。本组CMP联合用药导致的ADR较严重,包括大疱表皮坏死松解型药疹、全身性肌阵挛发作及白细胞计数降低等。128例患者中,治愈率为93.75%(120/128),后遗症发生率为0.78%(1/128),抢救无效死亡率为5.47%(7/128)。结论 临床应重视口服CMP导致的ADR,尤其应警惕该药导致的重型药疹、再生障碍性贫血及急性肾衰竭等。另外,临床应特别重视CMP联合用药导致的大疱表皮坏死松解型药疹、全身性肌阵挛发作、白细胞计数降低等严重ADR。

【关键词】 卡马西平; 不良反应; 文献分析

Literature Analysis of 128 Cases With Carbamazepine Induced Adverse Reactions LI Yan, ZHAO Sheng-fang, DUAN Jin-ju, WANG Fang. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. (Corresponding author: WANG Fang, Email: 25543149@qq.com)

【Abstract】 Objective To explore the general characteristics of adverse drug reactions (ADR) caused by the carbamazepine (CMP), and provide some information for clinical medication. **Methods** The related reports about ADR caused by CMP were searched and retrospective analyzed in medical and academic journals from China Journal Full-Text Database between January 2000 and October 2009. At last, a total of 128 cases were include into this study. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Investigation in Human Being of Shanxi Medical University. **Results** Clinical manifestations of ADR caused by the CMP were complex and diverse. The top three incident rate of systemic injury were skin and its appendages injury (58.60%, 75/128), central and peripheral nervous system injury (14.84%, 19/128) and blood disorders (10.16%, 13/128). There had significant difference of incident rate between males and females ($P < 0.05$). The ADR can occur in any age stages, and patients older than 60-year-old had the highest incident rate (11.72%, 5/128). The ADR caused by drug combination may have serious results, such as bullous epidermal necrolysis drug eruption, generalized myoclonic seizures and leukocyte reduction. In 128 patients, the cure rate was 93.75% (120/128), occurrence rate of sequelae was 0.78% (1/128) and rate of rescue invalid death was 5.47% (7/128). **Conclusions** Clinicians should pay attention to the ADR caused by CMP, especially guard against the occurrence of serious drug-induced rash, aplastic anemia and acute renal failure. And further knowledge about serious ADR, such as bullous epidermal necrolysis drug eruption, generalized myoclonic seizures and leukocyte reduction caused by drug combination, should be attention.

【Key words】 carbamazepine; adverse reaction; literature analysis

卡马西平(carbamazepine, CMP)具有抗惊厥和改善精神症状的作用,临床常用于治疗癫痫、三叉神经痛等。由于口服该药较易发生药物不良反应(adverse drug reaction, ADR),且导致的ADR个体差异大。为探讨口服CMP导致ADR的一般规律和特点,本研究通过检索既往口服CMP导致ADR的相关文献,并

进行统计学分析,旨在为临床该药的合理应用提供参考。现将研究结果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究选择2000年1月至2009年10月,中国期刊全文数据库收录的国内医、药学期刊报道的有关口服CMP导致ADR的相关文献为研究对象(本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会所制定的伦理学标准,得到该委员会批准)。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2012.03.011

作者单位:610041 成都,四川大学华西第二医院(李燕、王芳);山西医科大学(李燕);山西医科大学第二医院(赵生芳、段金菊)

通讯作者王芳(Email: 25543149@qq.com)

1.2 方法

根据本研究设定的中、英文检索词,计算机检索中国期刊全文数据库(2000年1月至2009年10月)中,国内医、药学期刊报道的有关口服CMP导致ADR的相关文献。中、英文检索词为:卡马西平, carbamazepine, CMP, 不良反应, 副作用, adverse reaction, ADR, side effect等。对计算机检索出的相关文献,采用手工查阅原始文献方式,进一步筛选,剔除对患者年龄、性别、ADR发生时间、临床表现、联合用药等资料描述不全的文献。

按照我国ADR监测中心制定的ADR判断标准,对纳入文献中涉及口服CMP导致ADR患者年龄、性别、ADR发生时间、临床表现、联合用药等情况,采用回顾性研究方法,进行相关项统计学分析。

1.3 统计学处理

本研究数据采用SAS 9.0统计学软件进行统计学处理。对纳入本研究的口服CMP导致ADR患者的性别、年龄、ADR发生时间、临床表现、联合用药等资料采用率(%)表示。其中,计数资料比较采用 χ^2 检验,统计学分析采用chisq-test法进行比较。以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索及筛选

根据本研究设定的中、英文检索词,计算机检索获得相关文献共计197篇,经仔细查阅原始文献严格筛选后,最终111篇文献中的128例口服CMP导致ADR患者纳入本研究。

2.2 纳入患者性别与年龄分布

本组128例口服CMP导致ADR患者中,男、女性患者比例约为1.00:1.06。年龄为2~87岁,其中60岁以上的用药人群发生ADR的构成比最大。128例口服CMP导致ADR患者的性别与年龄分布情况(表1)显示,>60岁年龄段个体与其他各年龄段男、女个体发生ADR的构成比比较,差异有统计学意义($\chi^2=14.5282, P=0.0243$)。

2.3 联合用药导致的不良反应发生率及其临床表现

本组128例口服CMP导致ADR患者中,CMP联合用药导致ADR为13例。其所致ADR发生率及其临床表现(表2)。

2.4 单独用药导致的不良反应涉及器官或系统与临床表现及发生不良反应时间

根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对ADR的分类,临床口服CMP所致ADR涉及器官或系统具体分布情况(表3)。口服CMP导致

ADR发生时间(表4)。

表1 128例发生不良反应患者的性别与年龄分布[n(%)]

Table 1 Distribution of ages and gender of adverse reactions caused by carbamazepine among 128 cases [n(%)]

年龄(岁)	男性	女性	构成比
<10	14(10.94)	2(1.56)	16(12.50)
11~20	7(5.47)	13(10.16)	20(15.63)
21~30	8(6.25)	13(10.16)	21(16.41)
31~40	8(6.25)	14(10.94)	22(17.18)
41~50	6(4.69)	8(6.25)	14(10.94)
51~60	4(3.13)	5(3.91)	9(7.03)
>60	15(11.72)	11(8.59)	26(20.31)
合计	62(48.44)	66(51.56)	128(100.00)

表2 13例卡马西平联合用药导致不良反应发生率及其临床表现[n(%)]

Table 2 Rate of adverse reactions of carbamazepine in combination with other drugs among 13 cases and its clinical manifestations [n(%)]

联合药物	发生率	ADR临床表现
苯巴比妥	3(23.08)	皮疹、休克、四肢僵直、全身性肌阵挛
丙戊酸钠	2(15.38)	偏身抽搐、偏瘫综合征、重度变态反应性药疹
氯丙嗪	3(23.08)	大疱表皮坏死松解型药疹、牛皮癣复发
氯氮平	2(15.38)	急性肌张力障碍、剥脱性皮炎
舒必利	1(7.69)	变态反应性皮疹及外周血白细胞计数降低
氟哌啶醇	1(7.69)	腹痛
阿昔洛韦	1(7.69)	药物性肝病

表3 128例卡马西平导致不良反应涉及器官或系统[n(%)]

Table 3 Organs or systems involved in adverse reactions among 128 cases [n(%)]

涉及器官或系统	发生率	涉及器官或系统	发生率
皮肤及其附件	75(58.60)	消化系统	2(1.56)
中枢和外周神经系统	19(14.84)	呼吸系统	2(1.56)
血液系统	13(10.16)	泌尿系统	1(0.78)
肝胆系统	6(4.69)	视觉系统	1(0.78)
心血管系统	5(3.91)	其他	4(3.12)

表4 128例口服卡马西平后发生不良反应的时间分布[n(%)]

Table 4 Time distribution of adverse reactions caused by carbamazepine among 128 cases [n(%)]

发生时间(d)	发生率	发生时间(d)	发生率
<1	7(5.48)	91~365	10(7.81)
1~30	99(77.34)	>365	3(2.34)
31~90	9(7.03)		

2.5 不良反应预后与转归

本组128例CMP导致ADR中,除1例遗留后遗症(脑出血致左侧半身不遂^[1]),7例经抢救无效死亡(合并中毒性表皮坏死松解型药疹^[2],斯-章氏综合征^[3],纯红细胞再生障碍性贫血^[4],重型药疹合并中毒性肝炎^[5],CMP中毒误诊为癫痫发作^[6],妊娠胎儿死亡^[7],红皮病和急性肾衰竭,各为1例^[8])外,其余120

例均经立即停药、对症处理或相应治疗后治愈。

3 讨论

CMP属于广谱抗癫痫药物,是癫痫精神运动性发作的首选药物,除对失神性发作无效外,对其他类型癫痫均有一定治疗作用。由于其有效血药浓度范围窄,个体差异比较大,导致的ADR较多,因此目前临床CMP常被奥卡西平代替。但奥卡西平与CMP单药控制新诊部分性儿童癫痫发作的ADR和耐受性比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但奥卡西平较CMP导致的严重ADR少^[9]。

本研究结果显示,口服CMP导致的男、女个体ADR发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可发生于各年龄段个体,但 >60 岁个体ADR发生率较高。此年龄段与其他年龄段个体ADR发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

口服CMP后经肝细胞微粒体酶代谢,代谢物可诱导肝微粒体酶,若与肝药酶抑制剂合用,则可使血药浓度增高。本组13例联合用药导致的ADR较严重,包括大疱表皮坏死松解型药疹、全身性肌阵挛发作、外周血白细胞计数降低等^[10-17]。ADR多发生于口服CMP后(1~30)d。本研究结果还显示,CMP导致的皮肤及附件损害较多见(58.60%,75/128),一旦确诊,应及时停药及避免同类药物再次应用,并及时予以对症治疗,预防与控制继发感染;其次为中枢和外周神经系统损害(14.84%,19/128),包括语言障碍、意识障碍、震颤麻痹综合征等,并容易被误诊为癫痫发作^[6];第三,为血液系统损害(10.16%,13/128),包括红细胞及血小板计数减少与再生障碍性贫血等,用药时必须严格监测血、尿常规。本组口服CMP发生ADR的128例患者中,治愈率为93.75%(120/128),后遗症发生率为0.78%(1/128),抢救无效死亡率为5.47%(7/128)。

因此,临床使用CMP治疗癫痫时,应重视CMP引起的ADR,在用药初期(30d内),对11~40岁及 >60 岁个体及既往有同类药物致ADR史和采用联合用药等情况下,应特别注意观察,一旦发现ADR,应立即采取相应对症治疗措施,避免重型药疹、再生障碍性贫血及急性肾衰竭等发生。同时,使用CMP时,应定期进行血药浓度监测及血、尿常规及肝、肾功能检查,并根据患者年龄、病理、生理特点制定合理的个体化给药方案,降低ADR发生率。

参 考 文 献

1 Zhao YG. One case of carbamazepine for trigeminal neuralgia caused a cerebral hemorrhage[J]. Chin Remed Clin, 2002, 2(3): 140. [赵彦国.卡马西平治疗三叉神经痛致脑溢血一例[J].中国药物与临床,2002,2(3):140.]

李燕,赵生芳,段金菊,等.128例口服卡马西平导致不良反应文献分析[J/CD].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2012,8(3):295-297.

- 2 Jiang YR, Xu B. One died case of Carbamazepine induced toxic epidermal necrolysis[J]. Stomatology, 2001, 21(1): 15. [姜玉仁,徐兵.卡马西平致中毒性表皮坏死松解型药疹死亡1例报告[J].口腔医学,2001,21(1):15.]
- 3 Chen SH, Du M. One died case of carbamazepine induced Stevens-Johnson syndrome[J]. Northwest Pharmaceut J, 2001, 16(6): 262. [陈素华,杜梅.卡马西平致斯-章氏综合征死亡1例[J].西北药学杂志,2001,16(6):262.]
- 4 Wen YH. One case of carbamazepine induced pure red cell aplasia[J]. J North Sichuan Med College, 2003, 18(1): 161. [文永辉.卡马西平致纯红细胞再生障碍性贫血1例[J].川北医学院学报,2003,18(1):161.]
- 5 Lv XB, Xu QL. One case of carbamazepine induced severe drug eruption and toxic hepatitis[J]. Shanxi Med J, 2004, 33(2): 191. [吕新兵,许庆丽.卡马西平致重型药疹合并中毒性肝炎1例[J].陕西医学杂志,2004,33(2):191.]
- 6 Ma QY, Li YQ. Carbamazepine poisoning misdiagnosed as epileptic seizure disorders[J]. Clin Misdiagn Misther, 2001, 14(3): 222. [马秋艳,李永强.卡马西平中毒误诊为癫痫发作[J].临床误诊误治,2001,14(3):222.]
- 7 Ma HM, Wang XF. One case of carbamazepine induced fetal death in pregnant women[J]. J Clin Electroneurophysiol, 2004, 13(1): 42. [马红梅,王学峰.卡马西平引起妊娠妇女胎儿死亡1例报告[J].临床神经电生理学杂志,2004,13(1):42.]
- 8 Wang ZH, Wang H, Tao SJ. One case of carbamazepine induced erythroderma and acute renal failure[J]. Chin J Dermatol, 2006, 39(11):624. [王振华,王辉,陶书杰.卡马西平致红皮病和急性肾衰一例[J].中华皮肤科杂志,2006,39(11):624.]
- 9 Cai JN. Control study with oxcarbazepine and carbamazepine monotherapy in newly diagnosed children with partial epilepsy[J]. J Clin Pediatr, 2008, 26(8): 715-717. [柴建农.奥卡西平与卡马西平单药治疗新诊断的儿童部分性癫痫对照研究[J].临床儿科杂志,2008,26(8):715-717.]
- 10 Lan JP, Zhan TB. One case of carbamazepine induced Stevens-Johnson syndrome[J]. J Dermatol Venereol, 2005, 27(3): 55-56. [兰建平,詹特斌.卡马西平致 Stevens-Johnson 综合征 1 例[J]. 皮肤病与性病,2005,27(3):55-56.]
- 11 Huang HJ, Wei MZ. Carbamazepine induced erythema multiforme and bullous peeled necrolysis-type drug eruption[J]. J Pract Med Tech, 2005, 12(11A): 3076-3077. [黄慧君,韦梅珍.卡马西平致重度多形性红斑型并大疱性去表皮坏死松解型药疹[J].实用医技杂志,2005,12(11A):3076-3077.]
- 12 Yang QY, Zhao JH. Two cases of carbamazepine induced bullous epidermal necrolysis drug eruption[J]. China Pharmaceut, 2005, 14(4): 55. [杨秋亚,赵继红.卡马西平致大疱性表皮坏死松解型药疹2例[J].中国药业,2005,14(4):55.]
- 13 Luo C, Yang ZH, Zhang LN. One case of carbamazepine induced bullous epidermal necrolysis drug eruption[J]. Med J Nation Defend Forces Southwest China, 2005, 15(1): 3. [罗陈,杨正辉,张丽娜.卡马西平致大疱性表皮松解型药疹1例报告[J].西南国防医药,2005,15(1):3.]
- 14 Cai W, Cui L, Jiang Y, et al. One case of carbamazepine induced bullous epidermal necrolysis drug eruption [J]. Chin J Pharmacovigil, 2006, 3(5): 296-299. [蔡伟,崔岚,姜曜,等.卡马西平致大疱性表皮松解型药疹1例[J].中国药物警戒,2006,3(5):296-299.]
- 15 Jiang W. Carbamazepine induced bullous epidermal necrolysis drug eruption[J]. Med J Nation Defend Forces North China, 2006, 18(2): 121. [姜伟.卡马西平致大疱性表皮松解型药疹[J].华北国防医药,2006,18(2):121.]
- 16 Liu CH, Ding CL, Zhang RC, et al. Carbamazepine induced bullous epidermal necrolysis drug eruption[J]. Qilu Pharmaceut Affair, 2007, 26(6): 381. [刘呈华,丁长玲,张荣川,等.卡马西平引起大疱性表皮松解型药疹1例[J].齐鲁药事,2007,26(6):381.]
- 17 Wang XY, Xiao AZ, Li G. One case of carbamazepine induced toxic epidermal necrolysis[J]. Chin J Misdiagn, 2008, 8(28): 6819. [王献勇,肖爱芝,李刚.卡马西平致中毒性表皮坏死松解症1例[J].中国误诊学杂志,2008,8(28):6819.]

(收稿日期:2011-12-20 修回日期:2012-04-23)