

拉莫三嗪治疗双相障碍致罕见延迟皮疹1例

陈红*, 谷瀚星, 孔伶俐#

青岛市精神卫生中心老年科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

1例69岁女性双相情感障碍患者, 住院治疗过程中在服用拉莫三嗪超过8周后出现皮疹, 且延迟发现1周, 经过紧急停药及抗过敏处理后皮疹逐渐消失, 血常规恢复正常。拉莫三嗪治疗双相情感障碍疗效较好, 但皮疹发生率较高, 有罕见病例在8周后才发生, 易被忽视。

关键词

拉莫三嗪, 双相情感障碍, 皮疹

Rare Delayed Discovery Rash Caused by Lamotrigine in the Treatment of Bipolar Disorder: A Case Report

Hong Chen*, Hanxing Gu, Lingli Kong#

Department of Geriatric, Qingdao Mental Health Center, Qingdao Shandong

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

A 69-year-old female patient with bipolar disorder developed a rash after taking lamotrigine for more than 8 weeks during hospitalization, and the rash was delayed for 1 week. After emergency withdrawal and anti-allergy treatment, the rash gradually disappeared and the blood routine returned to normal. Lamotrigine is effective in the treatment of bipolar disorder, but the incidence of rash is high. There are rare cases that occur after 8 weeks and are easy to be ignored.

*第一作者。

#通讯作者。

Keywords

Lamotrigine, Bipolar Disorder, Rash

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

拉莫三嗪为苯基三嗪类化合物，是一种新型抗癫痫药物，并可治疗双相情感障碍。其最常见的药物不良反应是皮疹，一般发生在开始治疗的前 8 周。本文报道 1 例拉莫三嗪在治疗双相情感障碍患者时出现延迟皮疹，提示在患者服用拉莫三嗪全程中均要注意有无皮疹发生。

2. 病例资料

患者王某，女，69 岁，因“情绪不稳、行为乱 2 周，加重 1 周”于 2022-04-28 21:17 首次就诊于青岛市精神卫生中心门诊并收入老年科住院治疗。患者于 2 周前因与女儿有矛盾受刺激后出现精神异常，在家乱翻东西，脾气大，不理人，行为异常。近 1 周上述情况加重，易激惹，话多，滔滔不绝，行为乱，把家里东西当成垃圾都扔了，把女儿家的东西拿回家，还骂邻居，要告居委会，吹牛，说大话，认为自己很有本事，能挣很多钱，说自己的房子能卖很多钱，自己外跑在街上，还把家里钥匙、自己的身份证和医保卡都丢了，骂女儿，说女儿不孝顺，不管自己，夜间睡眠差。家属感难管理，为求进一步系统治疗，故送来我院门诊就诊要求住院治疗。故以非自愿形式收入院。既往史：有静脉曲张 30 年，曾就诊过，效果一般，目前左侧下肢皮肤色素沉着。无烟酒等不良嗜好。否认阳性家族史。精神检查：意识清，定向力完整，接触主动，话多，滔滔不绝，难以打断，否认幻觉，思维联想快，可查及夸大言语，情感高涨，易激惹，脾气大，自我感觉良好，情感反应尚协调，部分意志活动病理性增强，自知力不存在。评估杨氏躁狂量表总分 37 分。入院诊断：不伴有精神病性症状的躁狂发作。

治疗过程：4 月 28 日入院后给予奥氮平 2.5 mg qn、丙戊酸钠缓释片 0.25g bid 治疗，次日早晨开始不语不动，多次问话不答，眼神呆滞，表情幽怨，懒等表现，直至 4 月 30 日下午又表现为兴奋、话多、管闲事、忙忙碌碌等，但 4 月 30 日上午仍表现为抑郁状态，较抑制，经过科室讨论更改诊断为“双相情感障碍”，加用氟西汀治疗，情绪逐渐好转，5 月 18 日又转为兴奋状态，给予停氟西汀，奥氮平加量至 5 mg qn，德巴金加量至 0.5 g bid，5 月 28 日出现双足水肿，故停奥氮平，加用碳酸锂治疗，逐渐调整治疗剂量，在服用德巴金 0.25 g bid 及碳酸锂 0.5 g bid 的情况下，病情又逐渐转为抑郁状态。故于 8 月 6 日停德巴金，加用拉莫三嗪 25 mg qn 治疗，至 9 月 18 日拉莫三嗪加至足量 100 mg bid，患者病情逐渐稳定，但于 11 月 20 日发现患者双手腕处有皮疹的情况，有轻微脱屑，遂检查患者全身，发现其前胸后背及四肢均有散在皮疹，询问其有多久了，自称身上有痒感已有一周，但不怎么痒，所以就告诉医生。急查血常规：白细胞计数： $10.56 \times 10^9/L$ 、嗜酸细胞百分比：40.10%、嗜酸细胞绝对值： $4.23 \times 10^9/L$ ，其余无明显异常。考虑患者为服用拉莫三嗪导致的皮疹，遂停拉莫三嗪，并辅以开瑞坦 1 片 qd 治疗，11 月 23 日复查血常规示：白细胞计数： $9.39 \times 10^9/L$ ，嗜酸细胞百分比：37.70%，嗜酸细胞绝对值： $3.54 \times 10^9/L$ ，其余无明显异常。故加用阿立哌唑 5 mg qd 治疗，1 周后，皮疹基本消失，复查血常规示：白细胞计数： $8.19 \times 10^9/L$ ，嗜酸细胞百分比：2.30%，嗜酸细胞绝对值： $0.19 \times 10^9/L$ ，其余无明显异常。后病情未出现波动，于 12 月 10 日出院。

随访：患者回家后一直服用碳酸锂 0.5 g bid，阿立哌唑 5 mg qd，直至 2023 年 12 月 10 日病情稳定，生活如常。

3. 讨论

拉莫三嗪是一种新型的苯基三嗪类抗癫痫药物，是一种电压敏感性钠离子通道拮抗剂，临床上常用于双相情感障碍急性期和维持期的治疗[1]。既往研究结果表明，拉莫三嗪不但具有情感稳定剂的功能，还同时具备良好的抗抑郁效果，能有效预防抑郁复发及减少躁狂发作次数[2]。有报道指出，拉莫三嗪是唯一能有效预防双相情感障碍抑郁发作的心境稳定剂[3]。通常意义来说，与其他情感稳定剂相比，拉莫三嗪的耐受性较好，对双相情感障碍抑郁发作具有独特的优势，特别适用于双相抑郁患者的治疗[4] [5]。

皮疹是拉莫三嗪治疗最普遍的潜在的严重副反应。其中普通皮疹的发生率为 10%。拉莫三嗪导致的罕见的不良反应主要是 Stevens-Johnson 综合征(SJS) [6]和中毒性表皮坏死松解症(TEN)等，为累及皮肤黏膜的严重皮疹[7]。新修订的拉莫三嗪口服制剂的药品说明书中亦加入了严重皮疹的警示语[8]。国内外研究发现，拉莫三嗪治疗双相抑郁的疗效是确切的，但是在实际临床工作中其皮疹的高发生率让临床医生选药时顾虑重重。根据严重皮肤副作用研究指南推荐，拉莫三嗪治疗最初 8 周应严密监测，之后继续使用拉莫三嗪不会再出现与之相关的危险。

拉莫三嗪引起皮肤副反应是由于个体对药物的超敏反应所导致的，基因水平研究发现，人类白细胞抗原(HLA)基因与其相关[9]。目前发现的相关 HLA 基因包括 HLA-B*1502、HLA-A*2402 和 HLA-B*3303。HLA-A*2402 是 2017 年发现的芳香性抗癫痫药物引起皮肤不良反应相关基因，在拉莫三嗪引起的 SJS 中，HLA-A*2402 是检测到的唯一显著相关的等位基因[10]。另有研究显示，在中国人群中，HLA-B*1502 是拉莫三嗪诱导 SJS/TEN 的风险等位基因，HLA-A*2402 是 SJS/TEN 和斑疹丘疹爆发(MPE)的重要风险等位基因，而 HLA-B*3303 被认为是中国人群 MPE 的保护基因[11]。这为预测和预防拉莫三嗪诱发的严重皮肤不良反应提供了支持。

本病例在治疗前 8 周，医务人员不时询问患者有无瘙痒及皮疹的情况，并监测患者体温未发现异常，之后就掉以轻心，未再担心其会出现皮疹，但本例皮疹出现的时间较罕见，为首次服药后的 3 月半，且其发生的皮疹痒感不明显，自认为就是老年性瘙痒，未及时告诉医务人员。故导致了未及时发现患者出现了皮疹。这提示我们在患者服用拉莫三嗪全程中均要注意患者有无皮疹发生。患者出现皮疹的过程中可能伴有血常规血象的异常，故使用拉莫三嗪的过程中注意及时复查血常规。此外，鉴于严重皮疹虽然罕见，但只要出现即进展很快甚至可能危及生命。故提醒我们用药时一定要严格按照药物说明书可以采取小剂量起始给药，慢慢地增加剂量，尤其是与丙戊酸钠联合使用时[12]。

此外，本病例给我们敲响了警钟，我们是庆幸的，患者为普通皮疹，否则可能发生严重后果。

基金项目

青岛市科技惠民示范项目(编号：22-3-7-smjk-9-nsh)。

参考文献

- [1] Ketter, T.A., Manji, H.K. and Post, R.M. (2003) Potential Mechanisms of Action of Lamotrigine in the Treatment of Bipolar Disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **23**, 484-495. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000088915.02635.e8>
- [2] Mitchell, P., Hadzi-Pavlovic, D., Evoniuk, G., et al. (2013) A Factoranalytic Study in Bipolar Depression, and Response Tolamotrigine. *CNS Spectrums*, **18**, 214-224. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000291>
- [3] Geddes, J.R., Calabrese, J.J.R. and Goodwin, G.M. (2009) Lamotrigine for Treatment of Bipolar Depression: Independent Meta-Analysis and Meta-Regression of Individual Patient Data from Five Randomised Trials. *British Journal of*

- Psychiatry*, **194**, 4-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048504>
- [4] Robillard, M. and Conn, D.K. (2002) Lamotrigine Use in Geriatric Patients with Bipolar Depression. *The Canadian Journal of Psychiatry*, **47**, 767-770. <https://doi.org/10.1177/070674370204700808>
- [5] Tournier, M., Neumann, A., Pambrun, E., *et al.* (2019) Conventional Mood Stabilizers and/or Second-Generation Antipsychotic Drugs in Bipolar Disorders: A Population-Based Comparison of Risk of Treatment Failure. *Journal of Affective Disorders*, **257**, 412-420. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.054>
- [6] 邵盛春, 沈宏萍, 李孝容. 拉莫三嗪致 Stevens-Johnson 综合征 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(17): 1874-1875.
- [7] 高阳, 于爱平, 蒋玉凤, 等. HLA-B*1502 等位基因与中国南方汉族癫痫患者拉莫三嗪皮肤不良反应关联性的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(2): 110-114.
- [8] 倪开济, 骆艳丽. 拉莫三嗪治疗双相情感障碍的研究进展[J]. 上海医药, 2014, 35(9): 20-23.
- [9] 民福利, 李泽, 曾涛, 等. 汉族人群中芳香族抗癫痫药物所致交叉过敏反应与 HLA-B*13:01 基因型的相关性[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(8): 799-804.
- [10] Shi, Y.W., Min, F.L., Zhou, D., *et al.* (2017) HLA-A*2402 as a Common Risk Factor for Antiepileptic Drug-Induced Cutaneous Adverse Reactions. *Neurology*, **88**, 2183-2191. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004008>
- [11] Deng, Y.L., Li, S.P., Lin, Z.H., *et al.* (2018) Association between HLA Alleles and Lamotrigine-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions in Asian Populations: A Meta-Analysis. *Seizure*, **60**, 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.024>
- [12] 赵亚铮, 李婷婷. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪致中毒性表皮坏死松解症 1 例[J]. 医药导报, 2021, 40(12): 1752-1754.