

## · 药物与临床 ·

## 丙戊酸钠用药差错致肝损伤: 病例分析

周 婷<sup>1</sup>, 蔡 建<sup>2</sup>, 段晶晶<sup>1</sup>, 刘芬莲<sup>3</sup>, 胡芳宝<sup>3</sup>, 陆赛花<sup>1</sup> (1. 上海市奉贤区中心医院药剂科, 201499 上海; 2. 上海市奉贤区精神卫生中心医务科, 201499 上海; 3. 上海市奉贤区中心医院重症监护室, 201499 上海)

**[摘要]** **目的** 从 1 例脑卒中后继发癫痫患者丙戊酸钠用药错误的处置过程, 探讨医疗团队中临床药师在纠正治疗用药错误中的作用。**方法** 临床药师参与丙戊酸钠用药错误处置的全程治疗, 向临床宣教血药浓度监测、丙戊酸钠合理用药(剂量和用法), 以及最常见的不良反应和潜在的药物相互作用。**结果** 患者抽搐症状得以控制, 丙戊酸钠引起肝损伤得以恢复。**结论** 临床药师参与药物治疗, 既要关注正常用法、用量下的药物不良反应, 也应具有处置用药错误的的能力, 充分发挥临床药师的专业作用。

**[关键词]** 丙戊酸钠; 肝损伤; 治疗药物监测; 临床药师

**[中图分类号]** R27; R5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)05-0466-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.016

## Liver damage caused by sodium valproate medication error: a case report

ZHOU Ting<sup>1</sup>, CAI Jian<sup>2</sup>, DUAN Jingjing<sup>1</sup>, LIU Fenlian<sup>3</sup>, HU Fangbao<sup>3</sup>, LU Saihua<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Central Hospital of Fengxian District, Shanghai 201499, China; 2. Department of Medical Affairs, Mental Health Center of Fengxian District, Shanghai 201499, China; 3. ICU, Central Hospital of Fengxian District, Shanghai 201499, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the participation effect of clinical pharmacist during the treatment process of sodium valproate in a patient with secondary epilepsy after stroke. **Methods** The correct dose and usage of sodium valproate under TDM, the most common ADR and the potential DI were introduced by clinical pharmacists who participated in the whole course treatment of sodium valproate. **Results** The convulsion was controlled and the liver damage caused by sodium valproate was recovered. **Conclusion** Clinical pharmacist should not only pay attention to ADRs under normal usage and dosage, but also pay special attention to the ability to deal with drug errors, so as to promote rational and individualized drug use.

**[Key words]** sodium valproate; liver damage; therapeutic drug monitoring (TDM); clinical pharmacist

## 1 病例介绍

患者男, 29 岁, 因意识不清 6 h, 于 2018 年 10 月 23 日入院。患者当日清晨 6 时左右被发现意识不清、呼之不应, 有口吐白沫、四肢抽搐、大小便失禁、高热等症状。急送医院查头颅 CT, 提示“小脑蚓部出血并破入脑室”。上午 8 时左右突发呼吸和心跳骤停, 双瞳散大, 予以心肺复苏、气管插管接呼吸机辅助通气、强心药物静脉推注等抢救措施, 约半小时后自主心律恢复, 以“呼吸心跳骤停”收住 ICU。入院诊断: “呼吸心跳骤停、心脏停搏复苏后,

小脑脑内出血”。既往健康状况良好, 家属否认慢性病史。

## 2 入院治疗经过

患者入院后予以重症监护、特级护理、气管插管接呼吸机、维持血压, 给予纳美芬-醒脑静-单唾液四己糖神经节苷脂等药物改善脑代谢, 以甘油果糖和甘露醇降颅内压, 用头孢替安、异丙托溴铵预防肺部感染, 用艾司奥美拉唑抑酸, 补充维生素及电解质, 给予肠内营养支持等对症治疗。

患者入院当日晚上出现抽搐, 医师怀疑为脑出血, 心肺复苏后继发癫痫, 予以丙戊酸钠注射液泵入治疗, 第 3 天在抽搐不能控制的情况下医师加大泵入剂量, 另加丙戊酸钠片剂鼻饲。在患者抽搐仍无好转的情况下, 医师不断调整丙戊酸钠的用药剂量, 同时根据药师的建议进行丙戊酸钠血药浓度监测,

**[基金项目]** 上海市临床药学重点专科建设项目(2018~2020); 上海市奉贤区卫计委联合项目(20161120)

**[作者简介]** 周 婷, 硕士, 主管药师, Tel: 18616970300, Email: wowinner2011@163.com

**[通讯作者]** 陆赛花, 本科, 副主任药师, Tel: 15921590718, Email: lusaihua9671@163.com

具体用药过程和监测结果见表1。

表1 丙戊酸钠使用情况和血药浓度的监测

用药时间 (t/d)	丙戊酸钠注射液 泵入(m/mg)	丙戊酸钠缓释片 (m/mg)	丙戊酸钠血药 浓度(μg/ml)
1~2	1 200		
3~4	2 400		
5	1 200		
6~10			
11			32.06
18~23	500, qd	NA(第22天)	
24~29	1 200	53.08(第28天)	
30~35	1 600	84.23(第32天)	

患者入院后第10天检测发现转氨酶异常升高, 患者肝酶监测指标如图1, 药师查看患者用药情况(同期用药情况见表2)及查询资料发现丙戊酸钠是最有可能导致患者肝损的药物。停用丙戊酸钠后行保肝治疗, 患者肝酶指标逐渐好转。因患者抽搐症状仍存在, 医师继续丙戊酸钠治疗, 但一直疗效不佳。药师与医师沟通得知患者服用的丙戊酸钠鼻饲剂型为丙戊酸钠缓释片经碾碎服用, 药师建议立即停用丙戊酸钠缓释片, 同时监测丙戊酸钠血药浓度, 根据多次血药浓度监测结果, 不断调整丙戊酸钠剂量, 直至达到有效血药浓度, 但抽搐控制情况仍不佳, 最后改为氯硝西泮治疗, 抽搐得以控制。

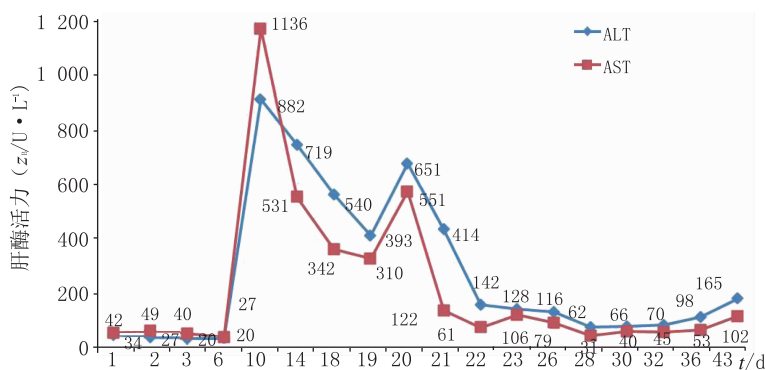


图1 患者住院期间 ALT、AST 指标检测结果

表2 丙戊酸钠治疗期间其他主要药物

药物名称	治疗时间 (t/d)						
	1~6	7~10	11~12	13~14	15~18	19~23	24~31
纳美芬	1 mg, qd						
醒脑静	30 ml, qd						
甘油果糖	250 ml, q12h,		250ml, qd				
单唾液四己糖神经节苷脂	100 mg, qd						
甘露醇	250 ml, q12h,		250ml, qd				
头抱替安	2 g, bid						
头抱他啉	2 g, bid						
美罗培南				1 g, q8h			
奥美拉唑				40 mg, qd			120 mg, qd

### 3 治疗过程分析

#### 3.1 丙戊酸钠使用合理性评价

##### 3.1.1 使用丙戊酸钠口服制剂的合理性

丙戊酸钠缓释片是一种缓释制剂, 用药后体内血药浓度峰值可降低, 同时可保证血药浓度 24 h 内维持在正常水平。该药应整片吞服, 可以对半掰开

服用, 但不能研碎或咀嚼<sup>[1]</sup>服用。由第11天和第22天患者的用药监测结果对比, 得出结论: 丙戊酸钠缓释片碾碎后影响疗效。

##### 3.1.2 丙戊酸钠注射液用量的合理性

丙戊酸钠注射液可以快速达到有效血药浓度并维持有效血药浓度, 建议以 15 mg/kg 剂量缓慢静脉推注, 持续至少 5 min; 然后以 1 mg/(kg·h) 的速度

静脉滴注,使血浆丙戊酸钠浓度达到 75 mg/L。该患者体重约 65 kg,药师建议首剂 1 000 mg 静脉推注以迅速达到有效浓度,后以 1 600 mg/24 h,用微泵给入。调整后血药浓度监测结果为 84.23  $\mu\text{g/ml}$ ,证明此剂量方案合理。

### 3.1.3 丙戊酸钠治疗的有效性

美国癫痫学会 2016 年成人和儿童癫痫持续状态循证医学治疗指南<sup>[2]</sup>指出:抗癫痫治疗的初始治疗药物选择为:肌注咪达唑仑,静脉注射氯硝西泮或地西泮被确定为初始治疗有效(A级)。苯二氮草类治疗失败后,作为二线治疗药物,静脉滴注丙戊酸与苯妥英或持续地西泮治疗疗效相当(C级证据)。成人患者中,第 2 次给予抗癫痫药物的疗效弱于第 1 次,而第 3 次明显不如第 1 次(A级证据)。综上所述表明,丙戊酸钠并非卒中后癫痫患者的首选治疗药物。该患者反复几次使用丙戊酸钠且达到有效血药浓度后仍疗效不佳,证明丙戊酸钠并不能有效控制该患者的抽搐症状。因此,药师根据指南结合本院药品实际,建议更换为氯硝西泮,换药后患者抽搐控制良好,证明选择合适药物的重要性。

### 3.2 丙戊酸钠的不良反应

纵观对该患者治疗过程中的主要药物,引起肝损伤最为可疑的药物为丙戊酸钠。丙戊酸钠说明书中明确指出:有非常严重肝损害造成死亡的病例报告;如癫痫患者症状复发也可能考虑肝损伤。而关于丙戊酸钠引起肝损伤的个案报道一直存在<sup>[3-5]</sup>。目前,基础研究致力于因丙戊酸钠引起肝损伤的保肝药物研发,许多保肝药物研发均以丙戊酸钠为诱导剂制作肝损伤动物模型<sup>[6-7]</sup>,由此可见丙戊酸钠引起肝损伤的不良反应较为常见。患者第 6 天停止微泵用药,到第 11 天血药浓度监测仍有残存浓度。丙戊酸钠引起肝损伤有时间蓄积性,第 6 天患者肝功能检查结果正常,而第 10 天出现严重肝损伤,表明与丙戊酸钠蓄积中毒有关。

### 3.3 丙戊酸钠血药浓度监测

丙戊酸钠主要经肝代谢,因与血浆蛋白呈非线性结合,产生药理作用的是游离的丙戊酸,重要的是游离丙戊酸血药浓度受药物消除的影响<sup>[8]</sup>,所以在给药剂量上应从小剂量开始,采用个体化用药。而丙戊酸钠血药浓度易受患者年龄、体重、身体状况、癫痫类型、原发或并发疾病及药物剂型等诸多因素影响,不同个体的药动学差异较大,即使服用相同剂量,个体血药浓度也不同。因此,临床上监测丙戊酸钠血药浓度显得尤为重要。

丙戊酸钠治疗血药浓度应在 50~100  $\mu\text{g/ml}$  范

围内。一般给药后 3 d 左右达稳态,此时开始血药浓度监测结果较为可靠,由第 18~23 天用药及第 22 天丙戊酸钠血药浓度监测结果看,丙戊酸钠缓释片研碎后口服无效。

### 3.4 丙戊酸钠的药物相互作用

除了联合使用其他抗癫痫药(如卡马西平、苯巴比妥)会产生药物相互作用外,碳青霉烯类抗生素美罗培南与丙戊酸钠合用时,两药的药物相互作用明显。因美罗培南加速丙戊酸钠的肾脏清除,美罗培南会在 24 h 内使丙戊酸钠的血药浓度显著下降,2 d 内减少 60%~100%。美罗培南说明书明确指出:使用丙戊酸钠时禁止使用美罗培南。本例患者丙戊酸钠缓释片碾碎服用会导致谷浓度不达标,而美罗培南的联合使用进一步导致丙戊酸钠血药浓度下降,故导致第 2 次 TDM 检测不到丙戊酸钠血药浓度。

### 3.5 治疗经验与教训

临床药师在指导药物治疗过程中,应发挥专业作用。药师将本次药物治疗过程体会总结如下:①临床药师应熟悉本院药品规格和剂型,掌握患者用药情况,药师在本次治疗中由于疏忽,没有详细询问医师医嘱中“丙戊酸钠片”为丙戊酸钠缓释片还是丙戊酸钠片,导致缓释片碾碎后经胃管鼻饲给药迅速入血,血药浓度迅速升高,不但没有达到控制抽搐的目的,反而引起了肝损伤。②药师需根据患者治疗效果向临床提出用药建议,本次治疗中药师推荐丙戊酸钠行血药浓度监测,同时根据多次监测结果,最终找到最合适的给药方案,但当达到有效血药浓度仍疗效不佳时,需调整思路,思考药物选择的合理性。最终临床药师根据指南与医师商讨后换用氯硝西泮,最终控制了抽搐症状。③要关注潜在的不良反应并迅速作出应对,药师找出了引起肝损伤的可疑药物丙戊酸钠,并建议临床立即停用。④关注潜在的相互作用,丙戊酸钠与美罗培南有药物相互作用,在美罗培南不得不用力的情况下,应对丙戊酸钠进行血药浓度检测或者换用其他抗癫痫药。

## 4 总结

丙戊酸钠临床用法用量应严格按照说明书规范使用,必要时应根据血药浓度监测结果调整用药,注重个体化给药,并严密监测肝功能情况。临床药师在规范临床用药过程中应发挥应有的作用,对临床用药严密把控,关注潜在的相互作用和不良反应,对临床不合理用药应及时干预,并能借助 TDM 等手段调整用药,做到给药方案合理化和个性化,保证患者用药的安全性和有效性。

## 【参考文献】

- [1] 黄希顺, 廖卫平, 李世焯, 等. 丙戊酸镁缓释片治疗癫痫临床应用专家共识[J]. 癫痫与神经电生理杂志, 2013, 22(1): 1-12.
- [2] GLAUSER T, SHINNAR S, GLOSS D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults; report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society[J]. Epilepsy Curr, 2016, 16(1): 48-61.
- [3] KAYIHAN N, NENNESMO I, ERICZON BG, et al. Fatal deterioration of neurological disease after orthotopic liver transplantation for valproic acid-induced liver damage[J]. Pediatr Transplant, 2000, 4(3): 211-214.
- [4] ANTONIUK SA, BRUCK I, HÖNNICKE LR, et al. Acute hepatic failure associated with valproic acid in children. Report of 3 cases[J]. Arq Neuropsiquiatr, 1996, 54(4): 652-654.

- [5] DICKINSON RG, BASSETT ML, SEARLE J, et al. Valproate hepatotoxicity; a review and report of two instances in adults[J]. Clin Exp Neurol, 1985, 21, 79-91.
- [6] SHAABAN AA, EL-AGAMY DS. Cytoprotective effects of diallyl trisulfide against valproate-induced hepatotoxicity: new anticonvulsant strategy [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2017, 390(9): 919-928.
- [7] AHMED N, ALJUHANI N, AL-HUJAILI HS, et al. Agmatine protects against sodium valproate-induced hepatic injury in mice via modulation of nuclear factor-KB/inducible nitric oxide synthetase pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2018, 32(12): e22227.
- [8] 魏树礼. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京: 北京医科大学·中国协和医科大学联合出版社, 1997: 114.

【收稿日期】 2019-02-21 【修回日期】 2019-05-22

【本文编辑】 李睿旻

(上接第 465 页)

“2.1”项下方法制备供试品溶液, 分别在 0、4、8 和 12 h 按“2.2”项下色谱条件测定, 记录峰面积, 结果表明乙醇对照品峰面积与正丙醇内标峰面积之比分别为 0.317 1、0.317 3、0.317 6、0.317 3, RSD 为 0.06%, 表明处理后样品在 12 h 内稳定性良好。

### 2.9 重复性试验

取同一批(批号: ALB20170206)40%乙醇蛋白溶液样品 6 份, 按“2.1”项下方法制备供试品溶液, 并按“2.2”项下色谱条件检测, 记录峰面积, 结果样品中乙醇含量分别为 39.00%、39.31%、39.38%、39.43%、39.36%、39.46%, 平均含量为 39.32%, RSD 为 0.42%(n=6), 表明方法重复性良好。

### 2.10 样品含量测定

分别取同一批样品(批号: ALB20170119)而含不同浓度(8%、20%、40%)乙醇的蛋白溶液, 按“2.1”项下方法制备供试品溶液, 并按“2.2”项下色谱条件测定, 记录峰面积, 以线性回归方程计算得到供试品中乙醇含量, 结果均符合要求, 详见表 2。

表 2 样品中乙醇含量测定结果(n=2)

样品	乙醇与正丙醇内标峰面积之比	乙醇含量(%)
8%乙醇蛋白溶液	0.317 7	8.12
20%乙醇蛋白溶液	0.766 0	19.66
40%乙醇蛋白溶液	1.553 6	39.90

## 3 讨论

### 3.1 系统适用性试验

本实验条件下, 在空白溶液色谱图中未见色谱峰出现, 无其他杂质峰出现, 专属性好; 在本实验的

典型图谱中, 乙醇与内标正丙醇相邻两峰完全分开, 分离度大于 2, 乙醇峰理论塔板数大于 10 000, 符合药典要求。

### 3.2 实验注意事项

实验中应注意: 必须用校正过的移液器, 以确保加入内标正丙醇的量准确, 混合必须充分均匀, 沉淀蛋白必须完全, 这样才能确保实验顺利进行和结果的准确性。

### 3.3 本法优点

本法以正丙醇作为内标, 与其他方法(如比色法)<sup>[6-8]</sup>相比, 具有操作简单、方法灵敏、测定结果准确可靠、重复性好等优点, 可用于血液制品生产过程中对中间品乙醇含量的测定。

## 【参考文献】

- [1] 刘隽湘. 输血疗法与血液制剂[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 148-244.
- [2] 倪道明. 血液制品[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 63-112.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)2015年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 63-64.
- [4] 谷日旭, 秦长睿, 马俊红, 等. 气相色谱内标法测定酒中乙醇的含量[J]. 山西预防医学, 1998, 7(1): 18-19.
- [5] 杜利敏, 陈宁宁, 袁野. 毛细管柱气相色谱法测定白酒中乙醇的浓度[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(3): 64-65.
- [6] 王兴红, 江东福, 马萍, 等. 低含量乙醇的简便测定方法[J]. 生物学杂志, 1995, 12(3): 28-29.
- [7] 林仁权, 胡文兰, 陈国亮. 重铬酸钾氧化分光光度法测定酒中乙醇含量[J]. 浙江预防医学, 2006, 18(3): 78-79.
- [8] 葛奉娟, 王欲晓, 周俊, 等. 重铬酸钾氧化比色法和气相色谱法定量分析发酵液中乙醇的比较研究[J]. 徐州工程学院学报(自然科学版), 2011, 26(2): 64-68.

【收稿日期】 2018-12-12 【修回日期】 2019-04-02

【本文编辑】 李睿旻