· 临床研究 ·　DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.027

血药浓度监测在卡马西平中毒老年癫痫患者诊断和治疗中的临床应用*

项　瑾，曹国君△，陆美娟

复旦大学附属华山医院检验科，上海 201907

摘　要：目的　探讨卡马西平血药浓度监测在识别老年癫痫患者潜在药物中毒风险中的价值，为卡马西平服用过量所致毒性反应的诊断和治疗提供参考依据。**方法**　分析 1 例卡马西平中毒慢性老年癫痫患者的临床资料及其诊断和治疗过程。以“卡马西平中毒”“卡马西平过量”为检索词分别对中国知网、PubMed 数据库建库至 2023 年发表的文献进行检索。**结果**　卡马西平在正常用法、用量下，仍然会发生药物过量毒性反应。症状可表现为血药浓度峰值极高、肝肾功能受损、神志不清、意识障碍、失语、癫痫反复发作、血压升高等。此时对老年癫痫患者进行补液利尿治疗有效。文献检索结果：共检索到可用的中文文献 67 篇，英文文献 147 篇。结合病例分析和文献复习，该文总结了卡马西平中毒的致病因素、临床诊断、治疗方法及血药浓度监测的重要性。**结论**　老年癫痫患者应定期进行抗癫痫治疗药物监测以及时调整给药剂量，规避抗癫痫药物治疗时潜在的中毒风险。

关键词：癫痫；　老年人；　卡马西平；　药物过量；　神经系统疾病；　卒中；　痴呆

中图法分类号：R742.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9455(2024)08-1153-04

Clinical study of blood concentration monitoring in the diagnosis and treatment of carbamazepine poisoning in elderly patients with epilepsy*

XIANG Jin，*CAO Guojun*△，*LU Meijuan*

Department of Clinical Laboratory，*Huashan Hospital*，*Fudan University*，*Shanghai* 201907，*China*

Abstract：Objective　To investigate the value of carbamazepine blood concentration monitoring in identifying the potential risk of drug poisoning in elderly patients with epilepsy and to provide reference for the diagnosis and treatment of toxic reactions caused by carbamazepine overdose. **Methods**　To analyze the clinical data，diagnosis and treatment of an elderly patient with epilepsy caused by carbamazepine poisoning. Using “carbamazepine poisoning” and “carbamazepine overdose” as the search terms，the literature published from the establishment of the database to 2023 was searched in CNKI and PubMed database. **Results**　Overdose toxicity of carbamazepine could still occur under normal usage and dosage. Symptoms could be manifested as extremely high blood drug concentration，impaired liver and kidney function，confusion，disturbance of consciousness，aphasia，recurrent seizures and increased blood pressure. At this time，rehydration and diuresis therapy was effective for elderly patients with epilepsy. Literature search results：a total of 67 Chinese articles and 147 English articles were retrieved. Combined with case analysis and literature review，the article summarized the pathogenic factors，clinical diagnosis，treatment and the importance of blood concentration monitoring of carbamazepine poisoning. **Conclusion**　Elderly patients with epilepsy should be regularly monitored for antiepileptic drugs and adjust the dosage in time to avoid the potential risk of toxicity during antiepileptic drug treatment.

Key words：epilepsy；　the elderly；　carbamazepine；　drug overdose；　nervous system diseases；　stroke；　dementia

癫痫是老年人群最常见的神经系统疾病之一，老年人患病率为 2%～5%，仅次于卒中和痴呆。老年癫痫中一部分为老年患者新发癫痫，一部分为慢性癫痫患者老龄化，由于其病因复杂，共患病发生率高，诊断和治疗面临诸多挑战[1]。目前公认的控制癫痫的主要措施仍以患者长期服用抗癫痫药物（AEDs）为主。

* **基金项目：**上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”（21Y11900600）；上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划青年医学人才类临床检验项目［沪卫人事（2021）99 号］。

作者简介：项瑾，女，主管技师，主要从事临床免疫、生化检验方面的研究。　△　**通信作者**，E-mail：gjcao@foxmail.com。

卡马西平作为临床常用的第 1 代 AEDs，引发的药物不良反应一般与剂量、特异体质、长期治疗有关，可表现为头晕困倦、视物模糊、恶心、剥脱性皮炎、低钠血症、肝损伤等[2]；药物过量致毒性反应多起因于该药物的滥用或误服，严重时可致死。本例慢性癫痫老龄化患者在卡马西平正常用量下出现了神志不清、意识障碍、失语、癫痫反复发作等药物过量毒性反应，且卡马西平血药浓度峰值极高，较为少见。现总结其诊断和治疗过程，以期提高对 AEDs 治疗药物监测重要性的认知，特别是对于识别老年癫痫患者潜在药物中毒风险具有一定的借鉴意义[3]，为癫痫类药物过量的诊断和治疗提供参考依据。

1　临床资料

1.1　一般资料　患者，男，68 岁，于 2023 年 4 月 15 日凌晨至本院宝山院区急救。入院时患者神志不清，精神萎靡。其家属代诉 2 d 前患者出现头晕不适、乏力且不能行走，伴有言语含糊，未予以处理；3 h 前出现意识障碍、烦躁；期间有癫痫反复发作，意识丧失，口吐白沫。患者有癫痫病史 50 余年，此前长期口服卡马西平（每次 0.3 g，3 次/天）、丙戊酸（每次 0.5 g，2 次/天）。否认糖尿病、高血压病史。入院查体：患者体温 36.4 ℃，呼吸 18 次/分钟，脉搏 66 次/分钟，血氧饱和度 99%，血压 159/91 mmHg，格拉斯哥昏迷评分（GCS）10 分，双侧瞳孔等大，对光反射敏感，两肺呼吸音清，心律齐，未闻及杂音，腹软，无肌抵抗，四肢肌力Ⅳ级，肌张力正常。

1.2　实验室及影像学检查　急查血常规显示红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数均正常，淋巴细胞计数 2.32×10^9/L（50.33%），高于正常参考范围；血清学检查显示血氨、心肌标志物、电解质均正常，肝、肾功能指标中除 γ-谷氨酰转移酶 211 U/L、尿素 8.75 mmol/L 高于参考范围 15～73 U/L、3.20～7.10 mmol/L 外，其余均正常；血葡萄糖 7.01 mmol/L，高于参考范围 4.10～5.90 mmol/L，血酮体阴性。急查患者 AEDs 血药浓度显示卡马西平 51.6 μg/mL、丙戊酸 118.9 μg/mL，超过有效治疗浓度范围 4.0～12.0 μg/mL、50.0～100.0 μg/mL，可产生毒性反应。患者 CT 检查结果显示双侧侧脑室旁、基底节区腔隙灶；脑萎缩；两肺散在条索灶；两肺上叶钙化灶；两肺下叶少许间质性改变；冠状动脉壁钙化；左侧第 4 前肋、第 10 后肋、右侧第 10、11 后肋骨折；肝多发囊肿，左肾囊肿；肝、脾内钙化灶；左侧肾上腺小钙化；腹主动脉及其分支动脉壁少许钙化；回盲部及乙状结肠内、直肠腔内高密度，造影剂可能；前列腺钙化。

1.3　诊断和治疗情况　依据影像学检查结果排除卒中可能，随即给予吸氧、心电监护，开放静脉通道，予以甲钴胺、维生素 B_6、维生素 C 静脉滴注。患者病情严重，且多处骨折，情况危急，其家属放弃一切有创抢救。患者卡马西平血药浓度远远超出有效治疗浓度范围，且患者神志不清、意识障碍，有癫痫反复发作，考虑为卡马西平药物过量。立即停用卡马西平，丙戊酸剂量减半。继续给予吸氧、补液利尿、对症支持治疗。持续支持治疗后第 3 天患者卡马西平血药浓度降至 34.8 μg/mL，神志逐渐清楚，GCS 12 分。24 h 后复查卡马西平血药浓度为 21.6 μg/mL，体温 36.2 ℃，呼吸 16 次/分，脉搏 76 次/分，血氧饱和度 100%，血压 129/75 mmHg。患者卡马西平血药浓度持续下降（图 1），且意识恢复，生命体征平稳，补液利尿及对症治疗有效。7 d 后复查卡马西平血药浓度为 0.8 μg/mL。随即调整 AEDs 为卡马西平（每次 0.2 g，3 次/天）、丙戊酸（每次 0.5 g，2 次/天）。嘱咐患者定期进行治疗药物监测并关注其神志变化。7 d 后再次复查患者卡马西平血药浓度为 7.9 μg/mL，未见患者再出现意识障碍及癫痫反复发作。整个病程中患者 γ-谷氨酰转移酶始终处于较高水平，清蛋白水平下降，尿素水平升高，提示患者肝、肾功能可能受药物持续作用影响而出现损伤。见表 1。

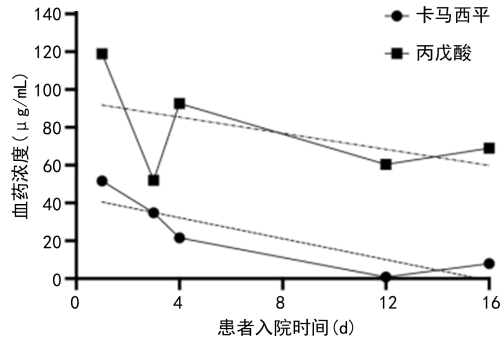

图 1　患者卡马西平、丙戊酸血药浓度变化情况

表 1　患者肝功能、肾功能检测结果

入院时间	总胆红素（μmoL/L）	丙氨酸氨基转移酶（U/L）	天门冬氨酸氨基转移酶（U/L）	γ-谷氨酰转移酶（U/L）	碱性磷酸酶（U/L）	总蛋白（g/L）	清蛋白（g/L）	肌酐（μmol/L）	尿素（mmol/L）	尿酸（μmol/L）
第 1 天	7.9	21	29	211	66	64.3	37.5	68	8.75	310.2
第 3 天	7.8	20	27	203	74	66.2	40.9	82	10.57	269.7

续表 1　患者肝功能、肾功能检测结果

入院时间	总胆红素（μmoL/L）	丙氨酸氨基转移酶（U/L）	天门冬氨酸氨基转移酶（U/L）	γ-谷氨酰转移酶（U/L）	碱性磷酸酶（U/L）	总蛋白（g/L）	清蛋白（g/L）	肌酐（μmol/L）	尿素（mmol/L）	尿酸（μmol/L）
第 4 天	11.3	19	28	183	62	56.7	30.7	59	4.20	150.8
第 12 天	9.3	26	33	296	98	72.7	39.1	74	7.65	278.7
第 16 天	6.3	33	53	333	91	56.0	27.4	58	9.03	161.6

2　文献复习

2.1　文献检索　以“卡马西平中毒”“卡马西平过量”为检索词分别对中国知网、PubMed 数据库建库至 2023 年发表的文献进行检索。文献检索结果：共检索到可用的中文文献 67 篇，英文文献 147 篇。

2.2　致病因素　卡马西平过量所致的毒性反应在 1967 年被报道[4]。作为第 1 代 AEDs，卡马西平能通过阻滞各种兴奋细胞膜的 Na^+ 通道，增强 Na^+ 通道的灭活能力，阻断神经介质过度释放，降低异常高频放电频率，具有较好的抗癫痫和抗惊厥作用[5]。卡马西平与丙戊酸联合使用可以有效改善患者癫痫症状、认知功能和精神状态，并降低癫痫发作次数。卡马西平初始剂量的半衰期为 25～65 h，多次或持续给药后降至 12～17 h。治疗的有效血药浓度为 4.0～12.0 μg/mL，一般认为血药浓度超过 40.0 μg/mL 时患者可出现明显的中毒反应，超过 50.0 μg/mL 时可致患者死亡[6-8]。卡马西平极易透过血脑屏障，对中枢神经系统产生兴奋作用[9]。在较低血药浓度时，潜在的毒性反应已发生，且往往与癫痫发作、昏迷、呼吸抑制和心脏毒性的风险增加有关[10-11]。卡马西平是一种肝酶诱导药物，通过诱导肝脏内的细胞色素 P450.3A4 酶增加药物的代谢，在体内以一级动力学消除，作用功效和不良反应可部分归因于药理活性代谢物卡马西平-环氧化物，其药物间相互作用风险高，可导致个体间用药剂量-血浆浓度关系的巨大差异，并且影响心脏传导、代谢、骨骼系统，以及患者认知、情绪等[3,12]。

2.3　临床诊断　卡马西平服用过量致中毒的症状多样，除血药浓度升高外，临床表现不具备典型特征，可累及神经系统、呼吸系统、消化系统等，患者可能首先出现幻觉和昏迷，病程后期可能出现心动过缓、血压过低、瞳孔扩张、肠蠕动减缓和频次异常增加的癫痫样发作，甚至死亡[13]。SEYMOUR[14]报道的 33 例卡马西平过量患者均存在不同程度的意识障碍，并且可能出现瞳孔放大、异常反射、共济失调、眼球震颤、癫痫样发作、脑电图异常等神经系统异常表现，同时肝脏酶学指标水平可能升高。FISHER 等[15]报道了 1 例卡马西平过量致死的案例，患者为 34 岁男性，血药浓度峰值为 54.0 μg/mL，患者昏迷、瞳孔散大浑浊、血压过低、心力衰竭、窒息，于入院第 4 天死亡。

2.4　治疗方法　目前卡马西平药物过量所致毒性反应尚无特殊解毒药物。临床常用的治疗方法为洗胃、使用活性炭、补液、利尿等促进毒物排出及对症支持治疗。另有进行持续血液透析、血液灌流有效清除过量药物并救治成功的案例[16-17]。

3　讨　论

3.1　困难和挑战　本例为老年患者，卡马西平血药浓度峰值为 51.6 μg/mL，已超过药物有效治疗浓度范围。患者出现神志不清、意识障碍、言语含糊，且伴有癫痫反复发作，肋骨骨折，淋巴细胞计数增高，γ-谷氨酰转移酶升高。及时补液利尿治疗后监测卡马西平血药浓度下降，第 3 天患者逐渐清醒，未进一步出现昏迷、瞳孔扩张等。老年患者在用药时由于器官自身退化或某些疾病等原因，药物在体内变化受到一定影响，正常用法、用量下易发生毒性反应[7]。老年人多重用药时增加“处方瀑布”的风险，即有多重用药的老年人出现新发症状时，没有先排除药物因素，而加用另一种新药对症治疗；并且用药的依从性降低，特别是对于视力差或认知功能下降的老年人影响大[18]。在治疗方面，对于老年患者，药物中毒后进行血液透析可能引起不同程度的营养不良、糖脂代谢紊乱等，从而加快患者动脉粥样硬化速度，增加心脑血管事件的发生风险，需更谨慎[19]。

3.2　展望　近年来，第 1 代 AEDs 已逐渐被第 2 代（左乙拉西坦等）和第 3 代 AEDs（拉考沙胺等）所取代。第 3 代 AEDs 无明显的蛋白酶诱导或抑制特性，具有更好的药物代谢动力学特征，如加量速度更快、血浆蛋白结合率低、支持每天 2 次甚至 1 次给药，从而可提高患者的依从性；轻、中度肝肾功能不全的患者无需调整剂量；药物间相互作用风险较低，不良反应也更少；具有新的抗癫痫机制及静脉注射剂型不仅有利于需要紧急治疗和吞咽困难的患者，而且还为合理的联合用药创造了新的选择，将成为未来老年癫痫患者用药的倾向选择[12]。治疗药物浓度监测利用现代化方法定量分析血液中药物浓度，并利用药物动力学原理和公式使给药方案个体化，提高临床用药的有效性与安全性，在卡马西平的治疗中具有重要意义[20-21]。老年癫痫患者应定期进行治疗药物监测以及时调整给药剂量，识别潜在的中毒风险。

本案例提示，卡马西平在正常用法、用量下仍有发生药物过量毒性反应的风险，临床表现不一，可能出现卡马西平血药浓度过高、肝肾功能受损、神志不清、意识障碍、言语含糊、癫痫反复发作、血压升高等。

老年癫痫患者可考虑使用较优的第 2、3 代 AEDs，从而规避第 1 代 AEDs 带来的治疗风险。对于同时使用多种 AEDs 的老年患者，将增加“处方瀑布”风险，此时应首先排除药物因素的影响，谨慎诊断。重症老年患者存在血液透析禁忌证时，补液利尿治疗可促使毒物排出，且患者依从性较好，可明显改善其临床症状。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国老年癫痫患者管理专家共识[J]. 中华老年医学杂志，2022，41(8)：885-892.

[2] 中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会. 抗癫痫药物所致不良反应的研究进展[J]. 癫痫杂志，2019，5(4)：280-284.

[3] PATSALOS P N，SPENCER E P，BERRY D J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy：a 2018 update[J]. Ther Drug Monit，2018，40(5)：526-548.

[4] GUNTELBERG E. Carbamazepine tegretol poisoning. a review and case report[J]. Ugeskr Laeger，1967，129(5)：161-163.

[5] 孔婵娟，聂浩鸿. 对比分析卡马西平联合丙戊酸钠、单用卡马西平治疗癫痫的临床疗效及其不良反应[J]. 北方药学，2020，17(2)：144-145.

[6] GHANNOUM M，YATES C，GALVAO T F，et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning：systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup[J]. Clin Toxicol (Phila)，2014，52(10)：993-1004.

[7] 伍玉甜，戴建子，容颖慈. 卡马西平血药浓度监测及联合用药[J]. 国际医药卫生导报，2002，8(4)：67-68.

[8] 李杨波. 过量卡马西平中毒及脑电图异常二例[J]. 山西医药杂志，2010，39(13)：602.

[9] 刘勋，孙博，张慧芝，等. 卡马西平中毒致癫痫持续状态[J]. 药物不良反应杂志，2020，22(10)：583-584.

[10] WANG L，WANG Y，ZHANG R Y，et al. Management of acute carbamazepine poisoning：a narrative review[J]. World J Psychiatry，2023，13(11)：816-830.

[11] MCCREA S. Antiepileptic drug overdose[J]. Emerg Nurse，2002，9(9)：13-18

[12] 齐婧，刘霄，王群. 老年癫痫患者新型抗癫痫药物的治疗进展[J]. 中华神经科杂志，2022，55(10)：1185-1190.

[13] KARAMAN K，TURKDOGAN K A，DENIZ A T，et al. Which is the best in carbamazepine overdose[J]. Clin Case Rep，2017，5(10)：1612-1615.

[14] SEYMOUR J F. Carbamazepine overdose features of 33 cases[J]. Drug Saf，1993，8(1)：81-88.

[15] FISHER R S，CYSYK B. A fatal overdose of carbamazepine：case report and review of literature[J]. J Toxicol Clin Toxicol，1988，26(7)：477-486.

[16] ABDULLAH-KOOLMEES H，MEKEL V C，VELDKAMP A I，et al. A case report：management of carbamazepine intoxication using hemodialysis followed by continuous venovenous hemodialysis[J]. SAGE Open Med Case Rep，2024，12：2050313.

[17] HARDER J L，HEUNG M，VILAY A M，et al. Carbamazepine and the active epoxide metabolite are effectively cleared by hemodialysis followed by continuous venovenous hemodialysis in an acute overdose[J]. Hemodial Int，2011，15(3)：412-415.

[18] 刘晓红，康琳. Beers 标准是老年人用药安全的有力保障[J]. 中华老年医学杂志，2012，31(7)：549-550.

[19] 张军峰，黎振涛，刘海婷，等. 心脑血管事件在老年维持性血透患者中的发生现状及驱动因素调查分析[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志，2024，8(1)：112-115.

[20] 彭海，王立萍，刘兰，等. 354 例癫痫患者卡马西平血液药物浓度检测结果分析[J]. 检验医学与临床，2011，8(9)：1101-1102.

[21] 高畅，倪斌，陈芳辉，等. 抗癫痫药物血药浓度监测结果分析[J]. 中国现代医药杂志，2024，26(1)：76-79.

(收稿日期：2023-07-26　　修回日期：2023-12-25)

(上接第 1152 页)

控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志，2019，57(1)：9-15.

[17] 慕婉晴，顾国嵘. 降钙素原(PCT)在脓毒症临床诊断治疗中作用的研究进展[J]. 复旦学报(医学版)，2019，46(1)：103-107.

[18] 冯丹丹，吴建浓，汪仕栋，等. 血清降钙素原对血流感染早期诊断及预后评估的价值[J]. 浙江医学，2020，42(7)：704-708.

[19] YANG B H，HE Q，DING C Y，et al. High-sensitivity C-reactive protein as a predictive factor of acute kidney injury following aneurysmal subarachnoid hemorrhage：a prospective observational study[J]. Acta Neurochir (Wien)，2019，161(9)：1783-1791.

[20] LUCCI C，COSENTINO N，GENOVES S，et al. Prognostic impact of admission high-sensitivity C-reactive protein in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol，2020，19(1)：183.

[21] 曹世雄，黄河，刘长波. 血清 PCT hs-CRP 评估老年脓毒血症病情严重程度的临床应用价值[J]. 基层医学论坛，2021，25(11)：1493-1495.

[22] 任丽萍. 血清同型半胱氨酸超敏 C 反应蛋白 D-二聚体检测在急性脑梗死诊断中的临床价值[J]. 中国药物与临床，2019，19(7)：1164-1165.

[23] 钟林翠，宋景春，曾庆波，等. 血流感染相关脓毒症不同时相凝血功能紊乱的临床特征[J]. 医学研究生学报，2019，32(1)：43-47.

[24] 钱平，朱涛. 脓毒症患者血浆 vWF、ATⅢ、D-D 水平的变化及其临床意义[J]. 中外医学研究，2018，16(15)：61-63.

(收稿日期：2023-09-20　　修回日期：2024-01-08)