

• 短篇报道 • 文章编号: 1002-0217(2016)02-0204-02

急性卡马西平中毒一例

全斌¹ 宋欢² 杨卿青¹ 徐明生¹

(1. 皖南医学院第二附属医院 急诊内科, 安徽 芜湖 241000; 2. 宣城职业技术学院 生理学教研室, 安徽 宣城 242000)

【关键词】卡马西平; 中毒

【中图分类号】R 595.4 【文献标识码】A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.02.031

卡马西平(carbamazepine, CBZ)亦称酰胺咪嗪,是常用抗癫痫药,也用于治疗三叉神经痛、舌咽神经痛及情感障碍等。成人常用CBZ剂量为每日0.1~0.8g分次服用,每日限量为1.2g^[1-2]。现报道一例急性成人大剂量CBZ中毒,并结合国内外最新文献报道对急性CBZ中毒并发症及治疗的研究进展进行讨论。

1 病例介绍

患者,男性,62岁,15年前因“脑出血”行手术治疗,术后第2年并发“抑郁症、癫痫”,近期不规则服用抗癫痫、抗抑郁类药物,于2015年8月13日14:30左右欲自杀而口服大量CBZ(0.1g,约50片),3h后由家属急转入我院,门诊立即予以吸氧,清水洗胃(15000mL)及硫酸镁导泻,并以“急性卡马西平中毒、抑郁症”收住入院。查体:T 36.0℃,R 14次/min, P 86次/min, BP 140/70 mmHg,嗜睡状,查体不合作,对答不能;颈软,无抵抗,双侧瞳孔散大,双瞳孔直径4.5mm,对光反射迟钝;口唇无发绀。呼吸不规则,呼吸频率稍减低,双肺呼吸音粗,两肺可闻及少许湿性啰音;心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;双下肢肌张力不高,四肢肌力无法评估,生理反射存在,病理反射未引出。

2 诊疗经过

转入病房后继续吸氧,并心电监护,禁食,给予尼可刹米兴奋呼吸,纳洛酮促醒,还原性谷胱甘肽、肌苷、大量维生素C等护肝、解毒,呋塞米利尿加速毒物清除,泮托拉唑护胃以及维持水电解质酸碱平衡等处理。第2天上午开始出现精神兴奋,烦躁不

安,停用纳洛酮;并继续监测生命体征变化,查血常规示:WBC $13.10 \times 10^9/L$, RBC $3.53 \times 10^{12}/L$, HGB 110 g/L, PLT $67 \times 10^9/L$; N 85.6%; 电解质: K^+ 3.02 mmol/L, Na^+ 139.8 mmol/L; D-D 二聚体 3.20; ESR 19.0mm/h; 肝肾功能、血糖、甲状腺功能、胆碱酯酶、心肌标志物、心电图均未见异常。第2天下午加用头孢孟多预防感染,静脉补钾纠正低钾血症;当日患者精神持续异常兴奋,时有躁狂,夜间先后临时予以地西洋20mg静推、苯巴比妥100mg肌注;第3天晨患者逐渐清醒,可正常交流,呼吸平稳规律,皮肤无皮疹及瘙痒,肌肉无酸胀疼痛,二便正常,停病危医嘱;第5天患者出现“心境低落、沉默寡言、思维迟缓、食欲减退、夜间睡眠障碍”等抑郁症典型临床表现。查头颅CT:脑退行性改变(轻度);TCD、脑电图未见明显异常;邀请精神科专家会诊后恢复服用米氮平、全天麻胶囊、氯硝西泮片,但仍停服CBZ;第8天(2015年8月20日)患者神志清醒,无不适主诉,生命体征平稳,复查血常规、生化、D-D二聚体、ESR均正常,痊愈出院。

3 讨论

近年来急性CBZ中毒发生率正逐年升高,已占到所有药物中毒住院患者的8.4%^[3]。CBZ分子量为236.3ku,水溶性差,口服吸收缓慢,生物利用度70%~95%,高蛋白结合率(80%~85%)^[4]。CBZ在正常健康体检者的药物消除半衰期为21~55h,长期服药者因自身代谢诱导作用缩短为8~19h^[5]。CBZ治疗剂量的有效血液药物浓度4~12μg/mL,当本品血药浓度>20μg/mL即可产生明显毒性反应^[6]。一般情况下若口服400mg药物峰值浓度在6~14μg/mL,故本例患者一次口服50片(5000mg)CBZ必然导致急性中毒。

急性CBZ中毒的临床特点为:①神经抑制和兴奋交替出现:Unei研究表明^[7]随着CBZ血液药物浓度的变化,其对神经系统的作用大致可经历四个阶段:>25μg/mL为深昏迷,呼吸抑制或(和)癫痫样发作阶段;15~25μg/mL为幻觉、亢奋行为阶段;11~15μg/mL表现为眼球震颤,定向障碍和共济失调;<11μg/mL为中毒潜在发生水平。②表现为双重胆碱作用:在瞳孔、皮肤等方面表现为抗胆碱能活性,在肺脏方面则引起肺泡毛细血管通透性增加,肺泡广泛渗出,导致肺泡和肺间质水肿腺体分泌增多,本患者入院时两侧瞳孔明显扩大,两肺可闻及湿啰音的体征正符合这种双重胆碱作用。③抗利尿激素综合征:可能是通过两种途径发生即促进内源性抗

收稿日期: 2015-11-09

作者简介: 全斌(1989-),男,住院医师,(电话)18305539343,(电子信箱)quanbin417@126.com.

利尿激素释放和增加肾小管对抗利尿激素的敏感性,而导致低钠血症、血浆渗透压下降甚至水中毒等^[8]。④易出现皮疹,严重时由于大剂量 CBZ 可激活毒性 T 淋巴细胞,而可致 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死溶解症^[1]等严重的皮肤与黏膜过敏反应,但主要见于既往未曾口服过 CBZ 的中毒患者。⑤CBZ 中毒所致心律失常主要表现为量效依赖性窦性心动过缓、窦房传导阻滞和房室传导阻滞,发生原因可能为 CBZ 钠通道阻滞作用,可降低窦房结心肌细胞 4 期自动除极电位,延长心肌传导纤维动作电位时间,而致窦房结起搏功能下降,房室传导时间延长等^[9]。⑥骨髓抑制发生率较低,发生时间较晚。主要是继发 WBC 或(和) PLT 减少、再生障碍性贫血等,部分学者认为其病理生理机制为产生了药物反应性抗体 IgG、IgE 再与血细胞结合形成抗原抗体复合物,该复合物又被巨噬细胞摄取并在脾脏中被破坏^[10]。⑦罕见并发低血糖。Jha 等^[2]推测的可能机制包括增加胰岛素分泌,降低糖异生,增加葡萄糖的利用和储存或减少胰高血糖素释放等。

根据目前国内外研究进展,对于急性 CBZ 中毒的救治主要遵循以下原则:①减少吸收、促进排泄;即催吐、洗胃,并给予轻泻药或(和)活性炭减少吸附,加速经肾排泄。本患者虽没有采用活性炭,但活性炭吸附疗法已成为国外第一线处理,可明显增加 CBZ 清除率,且不会有任何反弹效应,给药方法最好采用鼻饲管给药,使用剂量为毒物量的 5~10 倍^[3]。尽管 CBZ 中毒无特效解毒剂,其血浆蛋白结合率高,体内代谢较慢,但大量补液及配合“呋塞米”等加速经肾脏排泄仍是重要措施。需要注意的是若发生“抗利尿激素综合征”,应限制液体摄入量,增加强效利尿剂用量,并监测电解质及 24 h 尿量的变化。②CBZ 在体内的生物转化途径主要是通过肝脏环氧化(第一相反应),其他途径为第二相反应中谷胱甘肽结合反应、葡糖醛酸结合反应等;虽然对于长期口服 CBZ 患者发生中毒性肝损伤很少见,但已有基础研究^[11]证实 CBZ 主要代谢产物 10,11-环氧化卡马西平的持续高水平可致谷丙转氨酶不同程度的升高。因此临床抢救中毒时可给予适量保护肝细胞膜及促进生物转化的药物。③营养脑细胞、恢复脑前庭系统,本例患者先后给予奥拉西坦、天麻素、胞二磷胆碱等药物治疗。④纳洛酮可治疗 CBZ 中毒应急状态下引起的大量内源性阿片肽产生的病理生理效应,还可逆转呼吸、循环抑制和意识障碍,因此具有重要抢救临床价值。但需注意若患者处于烦躁

不安、异常兴奋阶段需停用,必要时可给予安定或苯巴比妥镇静。由于苯巴比妥具肝酶诱导作用,能加快 CBZ 在肝脏的代谢,因此后者为 CBZ 中毒者优选镇静剂。⑤合并有药物性肾衰竭时可行毒物体外消除技术如血液灌流、血液透析及血浆置换等^[3]。因 CBZ 的血浆蛋白结合率高,故血液灌流疗效较好,为 CBZ 中毒最佳血液净化方法。⑥预防性抗感染:对于使用抗癫痫药物患者,尤其是口服大剂量 CBZ 后可出现免疫球蛋白水平显著下降^[12],而持续低水平的 IgA、IgG 和 IgM 很容易继发感染,所以抢救过程中要检测血清免疫球蛋白水平,预防性使用抗菌药物,并发严重感染时还需补充丙种球蛋白。

【参考文献】

- [1] CHEN P, LIN JJ, LU CS, *et al.* Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B* 1502 screening in Taiwan[J]. *New England Journal of Medicine* 2011 364(12): 1126-1133.
- [2] JHA A, ABHILASH KPP, BANDHYOPADHYAY R, *et al.* Hypoglycemia-A rare complication of carbamazepine overdose[J]. *Indian journal of pharmacology* 2014 46(6): 651.
- [3] BRAHMI N, KOURAICHI N, THABET H, *et al.* Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics and the clinical features of carbamazepine poisoning[J]. *The American journal of emergency medicine* 2006 24(4): 440-443.
- [4] ISIK Y, SOYORAL L, KARADAS S, *et al.* Effectivity of one session charcoal hemoperfusion treatment in severe carbamazepine poisoning[J]. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2013, 15(8): 749.
- [5] ROCKOFF S, BASELT RC. Severe carbamazepine poisoning[J]. *Clinical toxicology* 1981, 18(8): 935-939.
- [6] PATEL VH, SCHINDLBECK MA, BRYANT S M. Delayed elevation in carbamazepine concentrations after overdose: a retrospective poison center study[J]. *American journal of therapeutics*, 2013 20(6): 602-606.
- [7] UNEI H, IKEDA H, MURAKAMI T, *et al.* Detoxication treatment for carbamazepine and lithium overdose[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2008 128(1): 165-170.
- [8] BEKTA MS, KAYA A, AKTAR F, *et al.* Hyponatremic Seizure of Carbamazepine Poisoning[J]. *Eur J Gen Med* 2012 9(1): 62-63.
- [9] 王雪, 王希敏, 韩利文, 等. 卡马西平对斑马鱼胚胎心脏功能的影响[J]. *实验动物与比较医学* 2013 32(6): 517-520.
- [10] VERROTTI A, SCAPARROTTA A, GROSSO S, *et al.* Anticonvulsant drugs and hematological disease[J]. *Neurological Sciences*, 2014 35(7): 983-993.
- [11] IIDA A, SASAKI E, YANO A, *et al.* Carbamazepine-Induced Liver Injury Requires CYP3A-Mediated Metabolism and Glutathione Depletion in Rats[J]. *Drug Metabolism and Disposition* 2015 43(7): 958-968.
- [12] OZARAS N, GOKSUGUR N, EROGLU S, *et al.* Carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia[J]. *Seizure* 2012 21(3): 229-231.