

1 例哺乳期女性应用卡马西平的治疗药物监测

赵 敏^{1,2}, 杨 丽^{1Δ}, 魏 媛³, 熊 歆¹, 周 勇¹, 翟所迪¹

(1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系; 3. 北京大学第三医院妇产科)

[关键词] 卡马西平; 母乳喂养; 药代动力学; 抗惊厥药

[中图分类号] R969.1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2010)05-0602-02

doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2010.05.025

本文报道 1 例服用卡马西平的哺乳期女性, 患者希望能母乳喂养但担心药物对婴儿带来不良影响。

卡马西平 (carbamazepine, CBZ) 又称酰胺咪嗪, 属三环类抗惊厥药, 主要经肝脏细胞色素 P450 3A4 代谢为 10, 11-环氧卡马西平。作为一线抗癫痫药, 首选用于治疗继发性癫痫, 包括部分性和全身性发作。国产卡马西平片 (北京紫竹药业有限公司) 说明书中提示: 卡马西平能通过胎盘, 是否致畸尚不清楚, 妊娠早期需慎用; 本品能分泌入乳汁, 约为血药浓度 60%, 哺乳期妇女不宜应用。诺华公司卡马西平片 (得理多) 说明书中提示: 应仔细权衡母乳喂养的好处以及可能对婴儿产生的远期不良反应, 在监测婴儿可能发生的不良反应的条件下, 服用卡马西平的母亲才可用母乳哺育婴儿。《马丁代尔药物大典》^[1] 中也提示: 绝大部分抗癫痫药, 尤其是卡马西平, 可于哺乳期使用, 正常用量时是安全的。

对于应用卡马西平控制癫痫发作的哺乳期女性是否可以哺乳, 本文介绍了临床药师针对 1 例此类患者的用药问题, 进行了从实验室治疗药物监测 (TDM) 结果的辅助决策到循证支持的全过程监护。

1 病例资料

患者女性, 33 岁, 主诉“停经 41 周, 阴道少量流血 54 小时”于 2009 年 8 月 2 日收入北京大学第三医院妇产科。患者平素月经 7/(35~40) 天, 于 2008 年 10 月 17 日怀孕, 停经 8 周时感恶心、食欲不振等早孕反应, 停经 4 月感胎动, 停经

12⁺周 B 超示宫内孕相当于 11⁺周, 胎盘低置状态, 左卵巢囊肿, 故后推预产期 10 天至 2009 年 8 月 3 日。患者孕期规律产检, 唐氏筛查为低危, 50 g 葡萄糖负荷实验结果服糖后 1 h 血糖 6.3 mmol/L, 孕 38 周 B 超示宫内足月, 胎儿生长受限可能, 现孕 39⁺6 周, 2009 年 8 月 2 日早 6 时出现少量阴道流血, 急来我院, 查 pH 试纸未变色, 涂片未见羊齿状结晶, 考虑未破水。患者既往癫痫病史 16 年, 2005 年底癫痫大发作 1 次, 后服用卡马西平单药控制, 未再发作, 无其他合并用药。孕期一直口服卡马西平 (得理多) 100 mg, 每日两次, 孕期无癫痫发作。于 2008 年 8 月 3 日行剖宫产术终止妊娠, 产下一足月婴儿, Apgar 评分均 10 分, 各项指标均正常。产妇继续服用卡马西平片, 无癫痫发作。婴儿生长情况良好。

2 结果

分别于剖宫产术时和剖宫产术后第 4 天早晨患者服药前采集血清样本各 2 mL, 并于剖宫产术后第 4 天早晨服药前及服药后第 1、2、3、4、6、7、8、9、11、12 h 采集乳汁样本各 1 mL。应用高效液相色谱法分别测定血清中和不同时间乳汁中卡马西平浓度, 为哺乳期安全应用卡马西平提供实验数据。

检测结果显示, 剖宫产术中查脐带血卡马西平血药浓度为 1.4 mg/L, 患者于产后第 4 天早晨服药前复查卡马西平血药浓度为 1.5 mg/L (据上一次服药 15 h)。

卡马西平在乳汁中的药物浓度结果见表 1。

表 1 卡马西平乳汁药物浓度

Table 1 Carbamazepine concentration in the breast milk

	Before administration	After administration									
		1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	7 h	8 h	9 h	11 h	12 h
Carbamazepine (mg/L)	0.34	0.72	0.65	0.60	0.57	0.84	0.86	0.82	0.71	0.62	0.46

3 讨论

对于婴幼儿来说, 母乳是最理想的营养来源, 可以提供抗体和刺激婴幼儿免疫系统的酶, 提高婴幼儿对疫苗的应

答, 降低婴幼儿发生腹泻、肺炎和婴儿猝死综合征的危险。根据 WHO 近期的回顾总结, 母乳喂养的儿童发生哮喘、过敏、儿童期癌症、糖尿病、克罗恩氏病、结肠炎、心血管疾病以及耳感染的可能性更低, 智力发展水平更高, 在学校的表现

更好。基于各种对母乳喂养的有利证据,WHO推荐,所有婴儿在出生后的6个月内都应接受单纯的母乳喂养^[2]。

我们通过查阅国内外文献,对哺乳期女性服用卡马西平的安全性提供循证证据:卡马西平可通过乳汁分泌,血浆中大约25%~60%的卡马西平可进入乳汁。有文献报道,母亲哺乳期间服用卡马西平,婴儿发生了胆汁性肝炎,停止母乳喂养后,胆汁淤积缓解,肝功能恢复^[3]。WHO认为,服用卡马西平的女性可以哺乳,但要监测婴儿可能发生的不良反应,如黄疸、嗜睡、吸吮困难、呕吐和体重增长缓慢等^[4]。美国儿科学会(American Academy of Pediatrics)也认为服用卡马西平的女性可以哺乳^[5]。

我们分别对本例患者在剖宫产时和剖宫产术后血清中的卡马西平浓度进行了测定,卡马西平的浓度分别为1.4 mg/L和1.5 mg/L。患者自怀孕前至生产后一直服用卡马西平片,体内的卡马西平浓度达稳态而且波动不大。本文结果还显示,患者血清中卡马西平的浓度低于正常范围(4~20 mg/L),但患者的病情控制情况一直较好,且无癫痫发作、无不良反应发生,说明口服卡马西平(得理多)100 mg每天两次的维持剂量对该患者是合适的。

在本次测定中,患者服药前卡马西平的乳汁浓度为0.34 mg/L,血药浓度为1.5 mg/L,乳汁中卡马西平的浓度大约是血浆浓度的23%,与卡马西平说明书中给出的25%~60%比较接近,因此所测结果基本可以反映乳汁中卡马西平浓度的变化规律。

从表1可以看出,乳汁中卡马西平浓度基本保持在0.3~0.9 mg/L之间,由于患者间隔12 h规律服药1次,每次固定剂量100 mg,基本可以反映出每天乳汁中卡马西平的浓度变化规律,建议患者避免在卡马西平乳汁浓度高峰时哺乳。

患者在剖宫产后继续服用常规剂量的卡马西平控制癫痫发作。若以每天哺乳1 000 mL母乳给婴儿计算,根据测定结果可知婴儿每日从乳汁中摄入的卡马西平量约为0.34~0.86 mg。根据药品说明书,对于患有癫痫的儿童,每天可以服用卡马西平10~20 mg/kg体重,1岁以下的婴幼儿每天可给予100~200 mg,卡马西平如果直接由乳汁排泄,预

计接受哺乳的婴儿允许摄入的剂量应是根据体重调整后最小治疗剂量的2%~7.2%之间^[6]。因此,每天由乳汁摄入的总剂量远远低于治疗剂量,认为没有显著的药理学作用。本文中的婴儿由乳汁摄入卡马西平的每日最大量不到1%,即实际每天经母乳摄入的卡马西平剂量很少,在允许范围内,相对安全,可以继续哺乳。同时,经过咨询神经内科、儿科、妇产科高年资临床医生,综合权衡母乳喂养的好处以及可能对婴儿产生的远期不良反应。只有同时监测婴儿可能发生的不良反应(如过度嗜睡、皮肤过敏反应等),服用卡马西平的母亲才可用母乳哺育婴儿。

根据卡马西平乳汁的治疗药物监测和证据检索,我们向患者解释了母乳喂养可能的相对危险和益处,评估获益大于风险。为确保婴儿的正常发育,建议母亲应特别注意药物对婴儿的肝胆系统的不良反应,建议婴儿出生后每6个月随访检查1次,健康检查需包括神经运动和体格发育检查,以确保不忽略任何的生长发育障碍。建议给婴儿每年做1次脑电图,以考察卡马西平对大脑发育的影响。最终由患者自己权衡利弊是否进行母乳喂养,如果决定母乳喂养,则应尽量避免在卡马西平乳汁浓度高峰时哺乳,并严密观察患者自身和婴儿的情况。2周后对患者进行电话随访,目前母婴平安,未发生不良反应。

参考文献

- [1] Sean C. Sweetman. 马丁代尔药物大典[M]. 李大魁, 金有豫, 汤光, 等译. 北京: 化学工业出版社, 2009: 371.
- [2] 阿信. 母乳喂养:可改变世界的营养行为[N]. 中国医学论坛报, 2009-08-13.
- [3] Frey B, Schubiger G, Musy JP. Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding [J]. *Eur J Pediatr*, 1990, 150(2): 136-138.
- [4] WHO. Breastfeeding and maternal medication [R]. Geneva: Switzerland, 2002.
- [5] American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(3): 776-789.
- [6] Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud SZ. The effect of Lithium, Valproic acid and Carbamazepine during pregnancy and lactation [J]. *Clin Toxicol*, 2001, 39(4): 381-392.

(2009-11-13 收稿)

(本文编辑:任英慧)

A case report of monitoring on carbamazepine in breast feeding woman

ZHAO Min^{1,2}, YANG Li^{1Δ}, WEI Yuan³, XIONG Xin¹, ZHOU Yong¹, ZHAI Suo-di¹

(1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical, Peking University School of Pharmaceutical Sciences; 3. Department of Gynaecology and Obstetrics, Peking University Third Hospital)

SUMMARY To evaluate the safety of oral carbamazepine during breast milk feeding. The carbamazepine concentration in breast milk of one epilepsy maternal patient was assayed by high performance liquid chromatography, and the literature was reviewed to find the nursing evidence in the use of carbamazepine. The carbamazepine concentration in breast milk ranged from 0.34-0.86 mg/L. The neonate daily dose intake was estimated ranging from 0.34 mg to 0.86 mg through breast-feeding in theory. The literature showed that carbamazepine was generally considered safe for use during breast feeding; however, adverse effects should be monitored as recommended. It is better to avoid feeding at high concentration level to minimize the harm of carbamazepine to the baby.

KEY WORDS Carbamazepine; Breast feeding; Pharmacokinetics; Anticonvulsants