

血透患者应用多联抗癫痫药物治疗抽搐 1 例

邹羽真, 杜小莉*

(中国医学科学院 北京协和医学院北京协和医院药剂科, 北京 100730)

【摘要】目的: 探讨血液透析患者应用多联抗癫痫药物治疗难治性抽搐过程中的给药方案, 学习抗癫痫药物血药浓度检测值的解读。**方法:** 以治疗药物监测和透析药物代谢动力学知识分析 1 例血液透析患者应用多联抗癫痫药物的治疗过程, 并对患者用药的有效性和安全性进行监护。**结果:** 合理解读血药浓度检测值, 对于解释患者病情变化的原因、提高药物疗效和减少不良反应均有意义, 通过药理学专业知识的支持, 难治性抽搐得到控制, 并优化了给药方案。**结论:** 对于血透患者的多联抗癫痫药物治疗, 应当结合血药浓度监测, 关注药物不良反应, 运用血液透析的药物代谢动力学和药物相互作用进行合理解读, 制定个体化给药方案。

【关键词】 血液透析; 治疗药物监测; 抗癫痫药物; 抽搐

【中图分类号】 R971.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)06-0078-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.018

A case of seizure treated with multiple antiepileptic therapy under dialysis

ZOU Yu-zhen, DU Xiao-li*

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Science, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: To explore the dosage regimen of multiple antiepileptic therapy for patients with refractory seizure under regular dialysis and to study interpreting plasma concentration values. **Methods:** The therapeutic process of one case of refractory seizure under regular dialysis was analyzed with applying professional knowledge of therapeutic drug monitoring (TDM) and dialysis pharmacokinetic profile. **Results:** TDM help interpret clinical effects, improve drug efficacy, and reduce drug side effects Supported by the pharmaceutical professional knowledge, refractory seizure was controlled and the regimen was optimized. **Conclusion:** For patients receiving multiple-antiepileptic therapy under peritoneal dialysis, an individualized dosage regimen should be made by analyzing dialysis pharmacokinetic and drug interaction according to TDM, besides paying carefully attention to drug side effects.

【Key words】 Dialysis; therapeutic drug monitoring (TDM); antiepileptic drugs; seizure

1 病例简介

患者男性, 68 岁, 10 个月前无明显诱因出现双下肢疼痛, 诊断双下肢动脉多发斑块, 头颅 CT 提示双侧基底节多发腔隙性梗死。5 个月前出现手脚肢端网状青斑样皮疹, 并逐渐出现双下肢对称可凹性水肿, 蔓延至大腿。4 个月前出现恶心呕吐, 并有 1 次鼻出血, 咯出 50 mL 左右暗红色液体, 且双下肢疼痛严重, 活动受限, 需卧床。查血常规: WBC $15.57 \times 10^9/L$, NEUT% 85.2%, HGB 118 g/L, PLT $194 \times 10^9/L$; 尿常规 BLD 3+, PRO 2+; 肝肾功:

ALT 51 IU/L, AST 65 IU/L, LDH 1150 U/L, TP 87.9 g/L, Alb 27.6 g/L, Cr(E) $811 \mu\text{mol/L}$, BUN 34.44 mmol/L, Ca $2.40 \mu\text{mol/L}$; 炎症指标: ESR 93 mm/h, CRP 386 mg/L; 心肌酶: TnI 0.018 ng/mL, NT-proBNP 13 600 pg/mL; 凝血: PT 14 s, APTT 32.7 s, D-dimer 1817 ng/mL, FDP $17.4 \mu\text{g/mL}$; 血清蛋白电泳: M 蛋白 % 32.4%。3 个月前再次出现鼻衄, HGB 下降至 69 g/L, 查 ANCA、ANA 及抗磷脂抗体 (-), 考虑血管炎相关急性肾小球肾炎不排除, 予甲泼尼龙 40 mg iv qd 及人免疫球蛋白 20 g iv

[收稿日期] 2016-01-19

[基金项目] 邹羽真, 女, 药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)69159231; E-mail: zyz0650@163.com

[通讯作者] * 杜小莉, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药物动力学 / 药效学; Tel: (010)69156537; E-mail: duxiaolipumch@163.com

qd,效果不佳。且患者出现持续无尿、水肿、憋喘,肌酐升高,予置入右侧股静脉深静脉置管规律透析治疗,1周3次,后患者肌痛、肢端皮疹逐渐好转,双下肢水肿消退,未再出现鼻衄、咯血。复查血常规:WBC $5.99 \times 10^9/L$, NEUT% 76.5%, HGB 74 g/L, PLT $180 \times 10^9/L$; 肝肾功:ALT 23 IU/L, TP 58.5 g/L, Alb 19.7 g/L, Cr(E) 621.8 $\mu\text{mol/L}$, BUN 29.10 mmol/L。患者总蛋白升高,球蛋白升高为主,免疫球蛋白3项:IgA 1.36 g/L, IgG 20.25 g/L, IgM 0.25 g/L, 血轻链 Kappa $\uparrow 2920 \text{ mg/dL}$ (598-1329), 尿游离轻链 Kappa 69.80 mg/dL(<1.85), Lambda 6.14 mg/dL(<5.1), 血尿免疫固定电泳均示 IgG kappa 单克隆条带;腹部B超肝脾不大。骨髓穿刺涂片骨髓增生III级,浆细胞比例15%,可见双核浆细胞。2月前入院治疗,诊断多发性骨髓瘤(急性肾功能不全尿毒症期、急性左心衰、贫血)、胫前静脉附壁血栓形成。患者有磺胺类及青霉素过敏史,表现为使用后皮疹。

入院后因患者合并症多、多器官功能障碍、并存在多重感染,未行化疗,规律行每周3次血透治疗。起病以来持续少尿,精神食欲可,因卧床有全身肌肉萎缩。1个月前(2015年10月5日)患者透析后出现频繁抽搐,两度突发意识丧失,伴有四肢抽搐,给予左乙拉西坦 250 mg bid po 控制不佳;10月8日患者透析过程中两度再发抽搐,透析被迫中止,当日加用苯巴比妥 0.1 g q12 h im,因使咳痰能力下降、肺部感染加重,采取间断给药;10月15~16日患者再发频繁抽搐,多为颜面部抖动,伴或不伴四肢抽搐,不伴有意识丧失,事后可回忆,持续3~10 min后自行缓解或于咪达唑仑静推后缓解,多于透析过程中或完毕后发作。考虑抗癫痫药物依然控制不佳,加用苯妥英钠 0.1 g bid po,但10月17~19日依然频发抽搐,6~8次/d,加用丙戊酸钠 0.5 g bid po;10月22日透析后患者两度再发抽搐,将丙戊酸钠剂量增加为 0.75 g bid。多科会诊认为该患者抽搐原因不明,考虑颅内静脉窦血栓可能性大,原发病进展不排除,药物因素和颅内感染基本除外。自10月23日后,患者20余天未再发抽搐,考虑目前给药方案基本稳定控制抽搐。维持目前的方案,即左乙拉西坦 250 mg bid po+苯妥英钠 0.15 g bid po+丙戊酸钠 0.75 g q12 h po,每周3次透析前4h临时加用丙戊酸钠 0.5 g po。

2 用药过程和血药浓度分析

该患者诊断多发性骨髓瘤 I gG κ 型,ISS 分期 III 期,多器官侵犯,病情重、进展快,同时存在血栓和出血。因急性肾功能不全(尿毒症期),规律行血液透析治疗,同时患者频发抽搐原因不明,难以控制,以多联抗癫痫药物治疗。

因患者的抽搐症状多在透析过程中或完毕后发生,考虑透析将药物清除,是抽搐再发的主要原因,因此10月26日在血透前4h加用丙戊酸钠 0.5 g,在血透前12h加用苯妥英钠 0.1 g(见表1),检测血透前后的血药浓度均偏低(见表2)。丙戊酸钠的血药浓度合理范围为 40~100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,苯妥英钠为 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。苯妥英钠血药浓度过低,远未达到有效浓度(谷浓度至少 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),疗效意义不明,因此不再临时加用苯妥英钠。由于多次检测苯妥英钠血药浓度过低,10月29日增加剂量至 0.15 g bid po,但11月5日检测苯妥英钠血药浓度仍远低于正常范围。11月4日患者出现明显嗜睡,考虑是苯巴比妥相关不良反应,因此减停。

表1 患者住院期间抗癫痫药物的给药过程

药物名称	用法用量	给药日期
左乙拉西坦	250 mg bid po	10月6日~11月7日
苯巴比妥	0.1 g q12 h im 0.1 g q12 h im 0.1 g qd im	10月8日~10月11日 10月17日~11月4日 11月4日~11月7日
苯妥英钠	0.1 g bid po (10月26日透析前 12h加用0.1g po)	10月15日~10月29日 10月29日~11月7日
丙戊酸钠	0.5 g bid po 0.75 g q12 h po 0.5 g 每周3次 po (透析前4h)	10月19日~10月22日 10月22日~11月7日 10月26日~11月7日

表2 抗癫痫药物浓度检测值. ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

检测时间	苯妥英钠	丙戊酸钠
10月20日 C ₀ ¹⁾	0.40	-
10月26日透析前 (16:00透析)	1.61	49.56
10月26日透析后	1.80	33.25
10月28日透析前 (12:00透析)	2.18	58.59
10月28日透析后	2.08	36.93
11月5日 C ₀	2.05	37.73

注: ¹⁾ C₀-谷浓度,即清晨服药前取样检测

3 讨论

3.1 血液透析对抗癫痫药物的影响

血液透析过程会显著清除游离药物, 蛋白结合率高的药物受影响较小^[1]。本例涉及抗癫痫药物的蛋白结合率分别为: 左乙拉西坦 <10%, 苯巴比妥 40%, 苯妥英钠 88%~92%, 丙戊酸钠 80%~94%, 丙戊酸钠、苯妥英钠受血透的影响较左乙拉西坦和苯巴比妥小, 因此考虑在血透前各加用一剂丙戊酸钠和苯妥英钠, 以期保证透析过程中足够的血药浓度, 控制患者透析过程中和透析的抽搐症状。丙戊酸钠缓释片没有明显的血药浓度峰值, 在服药后 4~14 h 血药浓度出现稳定的平台期, 受肾功能影响较小^[2], 因此在血透前 4 h 给药。苯妥英钠在服药后 4~12 h 达到血药浓度峰值, 对于肾功能减退患者清除半衰期延长, 因此在血透前 12 h 给药^[3]。

文献[4]研究表明, 血液透析可使丙戊酸钠血药浓度下降约 20%, 同时可降低丙戊酸钠的蛋白结合率, 因此血药浓度可能被高估, 这点在血浆蛋白低时尤为显著。本例患者血浆蛋白一直出于低水平, 除透析前加用一剂丙戊酸钠外, 根据血药浓度提示丙戊酸钠在透析后已清除至有效范围以下, 可考虑在透析后也加用一剂。因患者病情较为稳定, 暂未实施。

左乙拉西坦、苯巴比妥蛋白结合率低, 受透析影响更大。对于血液透析的患者, 左乙拉西坦的推荐剂量为 500~1 000 mg/d, 透析后追加一剂 250~500 mg^[5], 本例患者的初始方案忽略了追加剂量, 也可能是前期抽搐反复控制不佳的因素之一。苯巴比妥也应当在透析后追加剂量, 以保证维持有效的血药浓度^[6]。但患者存在严重肺部感染, 而苯巴比妥降低咳痰能力, 不利于感染缓解, 另外患者始终精神欠佳, 出现了嗜睡症状, 考虑苯巴比妥相关, 及时停药是合理的。

3.2 抗癫痫药物相互作用

苯巴比妥和苯妥英钠是肝药酶诱导剂, 可改变丙戊酸钠血药浓度, 也可改变自身的血药浓度^[7], 这可能是苯妥英钠血药浓度过低的主要原因之一。停用苯巴比妥 3 d 后应当复测苯妥英钠的血药浓度, 或许有所上升, 若仍显著低于有效浓度, 继续给药意义不明, 还会影响丙戊酸钠的疗效, 则可考虑停用。

丙戊酸钠检测血药浓度偏低, 不除外与合用苯巴比妥和苯妥英钠有关, 同时丙戊酸钠会增加约 50% 苯巴比妥的血药浓度^[8], 造成药物过量风险, 可能的相互作用机制是苯巴比妥经 CYP2C9 和 CYP2C19 代

谢, 而丙戊酸钠对这两种肝药酶有抑制作用^[9], 因此可加强苯巴比妥的疗效和不良反应。本例出现了苯巴比妥相关嗜睡, 不除外药物相互作用因素。

4 小结

多发性骨髓瘤重症患者原发病进展会侵犯多器官造成器官功能衰竭, 包括心脏、肾和中枢神经系统等, 在治疗原发病的同时必须重视合并症的对症支持和药物调量。本例患者的特殊之处在于出现了难治的原因不明的抽搐, 使用多联抗癫痫药物治疗, 同时规律性行血液透析治疗。为合理有效地控制病情, 临床医师和药师在合理监测血药浓度的基础上, 进行文献复习, 评估血液透析对药物的影响, 并且综合分析药物相互作用和药物不良反应, 以制定安全有效的给药方案。虽然成功控制了抽搐症状再发, 但药物治疗并非一劳永逸, 应根据患者的病情变化, 及时调整策略, 并持续监测药物血药浓度, 优化治疗方案。

【参考文献】

- [1] 林日勇, 余毅. 血液净化对药物代谢动力学的影响[J]. 世界临床药物, 2011, 32(9):574-576.
- [2] Ghannoum M, Laliberté M, Nolin T D, et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup[J]. Clin Toxicol (Phila), 2015, 53(5):454-465.
- [3] Bezzaoucha S, Merghoub A, Lamarche C, et al. Hemodialysis effects on phenytoin pharmacokinetics[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(4):499-500.
- [4] Lapierre O, Dubreucq J L, Beauchemin M A, et al. Valproic acid intoxication in a patient with bipolar disorder and chronic uremia[J]. Can J Psychiatry, 1999, 44(2):188-190.
- [5] Yamamoto J, Toubianc N, Kumagai Y, et al. Levetiracetam pharmacokinetics in Japanese subjects with renal impairment[J]. Clin Drug Investig, 2014, 34(11):819-828.
- [6] Hoyland K, Hoy M, Austin R, et al. Successful use of hemodialysis to treat phenobarbital overdose[J]. BMJ Case Rep, 2013, 21(1):2013.
- [7] Sahoo J N, Gurjar M. Should we do early and frequent charcoal hemoperfusion in phenytoin toxicity?[J]. Indian J Crit Care Med, 2016, 20(2):123-125.
- [7] Reeta K H, Mehla J, Pahuja M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of valproate, phenytoin, phenobarbitone and carbamazepine with curcumin in experimental models of epilepsy in rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2011, 99(3):399-407.
- [8] Patsalos P N, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs[J]. Lancet Neurol, 2003, 2(6):347-356.
- [9] 鞠永静. 1692 例抗癫痫药物血药浓度监测结果与分析[J]. 药品评价, 2014, 11(18):33-34,37