

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0020-04

## 卡马西平浓度监测在抗癫痫治疗中的临床价值\*

【作者】 刘庆宪<sup>1\*\*</sup> 朱冰<sup>2</sup> 宋永建<sup>3</sup>

1 浙江省平湖市中医院神经内科 (浙江平湖 314200)

2 浙江中医药大学第二临床医学院 (浙江杭州 310053)

3 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院神经内科 (上海 200020)

【摘要】 本文通过对一线广谱抗癫痫药物卡马西平血药浓度监测分析,评估血药浓度与应用剂量、疗效、药物毒副作用的内在关系;阐明卡马西平在不同人群不同时段肝药酶诱导代谢和药物相关基因多态性及个体基因变异均是血药浓度差异的关键因素。卡马西平用药,宜从小剂量开始在浓度监测下逐步增量,达到有效浓度剂量,以避免过量或治疗窗窄出现不良反应,若在有效血药浓度内难以控制癫痫,建议联合用药或更换药物。

【关键词】 卡马西平; 浓度监测; 抗癫痫; 临床价值

【中图分类号】 R971.6; R742.1

【文献标识码】 B

卡马西平(carbamazepine, CBZ)为亚氨基二苯乙烯衍生物,通过降低细胞膜对 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 的通透性,从而使兴奋性下降,并增强 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的抑制功能,阻止脑部异常电位活动向周围脑组织扩散,产生抗癫痫作用。临床上广泛用于各型癫痫的治疗,尤其对大发作、神经运动性发作疗效好,是目前比较安全、有效的一线广谱抗癫痫药物。由于其治疗血药浓度及半衰期的个体差异大,治疗窗较窄( $4 \sim 12 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),容易出现不良反应,加之其自身诱导代谢和其他药物诱导的代谢,使得CBZ在体内的血药浓度发生较大的改变,因此有必要对其进行血药浓度监测,并据此确定个体化给药,合理评估其临床疗效,保证用药安全。

### 1 血药浓度与剂量

CBZ常规给药剂量为 $0.3 \sim 0.5 \text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,给药次数多为每天3~4次。但通过血药浓度监测发现,有报道按以上方式服药的20例患者中仍有6例未达有效血药浓度<sup>[1]</sup>,有人发现在临床小于有效血药浓度范围的25例患者中,仍有8例得以控制,这可能

与患者的血浆蛋白结合率(65%~85%)有关<sup>[2]</sup>。

CBZ在体内按一级动力学消除,剂量与血药浓度之间有密切相关性,由于个体的生理、病理等方面的差异,造成药物的吸收程度和速率、表观分布容积、清除速率不同,使得CBZ血药浓度存在很大的个体差异,药动学参数变异较大,维持有效浓度的时间也不同<sup>[3]</sup>。同时,CBZ血药浓度还与癫痫类型及其严重程度有关,很难以患者服用剂量来预测血药浓度,并达到控制疾病的目的<sup>[4]</sup>。所以,在患者用CBZ治疗癫痫过程中,应适时进行血药浓度监测。

CBZ应用2~6h达血药峰浓度,血浆半衰期用药之初平均为35h。CBZ为肝药酶诱导药,连续用药3~4周后,半衰期缩短50%,每日服药3次的患者血药浓度波动较大,癫痫经常在波动的谷值发作,因此在保持剂量不变的情况下适当增加给药频率,有利于控制癫痫发作。

### 2 血药浓度与疗效

CBZ有效的血药浓度(稳态谷浓度)范围是

\* 上海交通大学医学院附属瑞金医院立项资助(项目编号:2007007)

\*\* 通讯作者:刘庆宪(1966-),主任医师,主要从事脑血管病临床与研究。E-mail:ssmu2009@163.com

$4 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 潜在中毒浓度  $> 12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。单用卡马西平时小于有效血药浓度范围 ( $< 4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 的患者有 68% 临床症状未得到控制, 在有效浓度范围内约 90% 患者可有效控制癫痫发作, 但约 10% 的患者在有效血药浓度范围内却得不到有效控制<sup>[5]</sup>。有些患者即使血药浓度  $< 12 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 也出现了中毒症状, 而有些患者在血药浓度低于有效浓度范围 24.5% 的患者临床症状得到了良好的控制。由于只有血浆中的游离药物才能透过血脑屏障作用于病灶, 故血浆蛋白结合率较低的患者在血清药物总浓度低于有效血药浓度的情况下仍可产生较好的疗效<sup>[6]</sup>。有些患者则需服用较高剂量使血药浓度  $> 12 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 才能获得满意效果, 而大于有效血药浓度范围 ( $> 12 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 的患者容易发生中毒症状。

由于遗传、环境、生理、病理、联合用药等因素的存在, 可导致患者的稳态血药浓度相差很大, 显示了 CBZ 药动学的个体差异。CBZ 存在多峰现象, 通过监测发现, 当患者用药达稳态血药浓度后, 取血前 1d 未服药, 而第 2 天监测结果并未低于治疗浓度范围。据报道, CBZ 的多峰现象具有普遍性, 同一受试者服用不同制剂, 其出现峰的个数、达峰时间、达峰浓度不一致, 这种差异与制剂和个体密切相关<sup>[7]</sup>。由于病情的复杂性、个体敏感性差异, 需要达到控制癫痫发作的血药浓度亦有区别。

因此, 在 CBZ 治疗癫痫的过程中, 血药浓度监测结果要结合临床疗效, 根据临床表现和血药浓度监测结果, 及时调整患者的用药剂量, 确保既有效, 又不致发生中毒反应。

### 3 药物的相互作用

#### 3.1 肝药酶诱导自身代谢

CBZ 有肝药酶诱导作用, 能诱导肝脏内的 CYP3A4 酶, 增强自身代谢。CBZ 的生物利用度显示在  $0.6 \sim 1.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的范围内, 给药剂量与稳态血药浓度呈线性关系<sup>[8]</sup>。超出该范围每日剂量再升高, 血药浓度升高幅度低于剂量升高幅度。单剂量服用 CBZ, 初始服药时达峰时间为  $2 \sim 24 \text{ h}$ , 平均

$6 \text{ h}$ , 反应半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 为  $35 \text{ h}$ 。长期使用时的达峰时间为  $1 \sim 5 \text{ h}$ , 平均  $3 \text{ h}$ ,  $t_{1/2}$  为  $11 \sim 17 \text{ h}$ 。这是因为肝药酶系统的自身诱导造成所谓“时间依赖动力”。儿童对 CBZ 的代谢速度比成人快,  $t_{1/2}$  为  $11 \sim 27 \text{ h}$ 。据文献报道<sup>[9]</sup>, 儿童表现清除速度与年龄高度相关:  $0 \sim 3$  岁、 $4 \sim 9$  岁、 $10 \sim 15$  岁, 平均表现清除速度为  $320 \text{ mL} \cdot (\text{h} \cdot \text{kg})^{-1}$ 、 $180 \text{ mL} \cdot (\text{h} \cdot \text{kg})^{-1}$ 、 $123 \text{ mL} \cdot (\text{h} \cdot \text{kg})^{-1}$ 。由于癫痫患者须长期服药, 从这一观点来说, 须定期监测血药浓度, 及时调整剂量以控制临床症状。

#### 3.2 肝药酶诱导其他药物代谢

CBZ 的肝药酶诱导作用也能使其他药物代谢增加。与苯巴比妥或苯妥英钠联用时, 由于 CBZ 的自身诱导, 而苯巴比妥和苯妥英钠又是强的肝药酶诱导药, 两者合用, 加速代谢, 血药浓度降低<sup>[10]</sup>。CBZ 可使丙戊酸钠血药浓度降低, 而 CBZ 血药浓度无变化或稍有下降, CBZ 血药浓度无变化的原因可能是 CBZ 的自身诱导作用与丙戊酸钠的酶抑制作用相抵消。有报道 CBZ 联合其他抗癫痫药物的总有效率 (病情控制率) 仅为 44.7%<sup>[11]</sup>, 可见联合用药时药物的相互作用和疗效的个体差异, 与单一用药相比更难掌握。

所以, 抗癫痫药的应用原则应以单一用药为主, 以减少药物的相互作用及不良反应, 便于调整剂量和评定疗效。顽固性、难治性癫痫且单药不能控制病情的患者才考虑联合用药, 但需进行血药浓度监测。

#### 4 卡马西平与血药浓度相关的毒性反应

主要表现在消化系统和中枢神经系统方面, 如恶心、呕吐、胃肠道不适、复视、视力模糊、嗜睡、感觉异常、眼球震颤、共济失调、抽搐和神智不清等<sup>[7,10]</sup>。

CBZ 的有效浓度和中毒浓度实际上是重叠的, 应尽量采用能控制癫痫发作的最小剂量。有报道癫痫大发作, 口服 CBZ,  $0.6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ , 13d 后, 患者感觉头昏, 自认为是癫痫再次发作, 测血药浓度为  $14.24 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 减量后中毒症状逐渐消失<sup>[11]</sup>。该

患者服药剂量仍属常规剂量,出现的中毒症状又类似于癫痫发作,致使医师难以判断是药物剂量不足还是毒性反应,所以必须通过监测血药浓度来确定。血药浓度恰好达到控制发作的水平即可,这样可以明显减少药物毒性和不良反应。

## 5 卡马西平用药原则

CBZ 为肝药酶诱导药,能诱导肝药酶增加其他药物代谢,同时也能产生自身诱导作用,长期应用其半衰期可下降 2~3 倍。一般服药 2 周达稳态,服用 3~4 周自身诱导会达最大程度,血药浓度可能会有所下降,此时须再次监测血药浓度,重新确定给药剂量。其次,还应注意给药间隔,此时每日服药 2 次的患者血药浓度波动较大,癫痫经常在波动的谷值发作,适当增加给药频率,有利于控制癫痫发作<sup>[12]</sup>。

服用 CBZ 时,宜从小剂量开始逐渐增加剂量,在监测血药浓度的情况下,逐步增加剂量至有效浓度,这样可避免因盲目加药导致药物过量而产生不良反应<sup>[13]</sup>。每 1~2 周增加 1 次剂量,并于 3~4 周内增至足够的维持剂量,要等时服用,停药时应逐渐减量。

随时了解患者服药情况,避免因患者自行减药或停药导致已得到控制的癫痫复发。如果血药浓度已达到有效血药浓度的上限( $12\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )而癫痫发作未有明显控制,应更换另一种药或联合其他抗癫痫药。

## 6 药物基因组学检测

目前,临床根据药代动力学原理和参数设计个体给药方案,但不适于一些血药浓度与药效不一致的药物。药物基因组学研究证实,药物相关基因的多态性以及患者基因的变异是导致个体药物反应差异的重要原因,而个体基因的差异是一种普遍现象,如 HLA-B\*1502 基因与 CBZ 的不良反应“史-约综合征”有密切关系<sup>[14]</sup>,所以个体化用药势在必行。

药物基因组学通过对病人的基因检测,对一些疾病相关基因的 SNP(指同一位点的不同等位基因

之间个别核苷酸的差异或只有小的插入、缺失)检测,进而对特定药物具敏感性或抵抗性的患病人群进行 SNP 差异检测,指导临床医生开出“基因合适”的药方。通过对不同个体的药物代谢相关酶、转运因子、药物作用靶点的基因多态性的研究<sup>[15]</sup>,对突变的等位基因进行分离和克隆,在分子诊断水平上建立以 PCR 为基础的基因型分析方法,在治疗患者各种疾病前检测其基因型,医生可根据患者的基因多态性,结合考虑年龄、体重、饮食、烟酒等因素的影响,制定出合理的药物选择和治疗剂量,优化并实施给药方案,以取得最佳治疗效果,达到真正“用药个体化”的目的,从根本上防止或降低药物的不良反应,减轻患者的经济负担。药物相关基因检测将推动药物治疗的有效性和安全性,对患者的治疗具有重要意义。

尽管药物基因组学应用潜力巨大,但成为个体化用药有效手段尚需时日。

## 7 结论

常规监测 CBZ 血药浓度,可有效提高 CBZ 抗癫痫治疗的安全性与有效性,对联合用药的患者,监测血药浓度尤其必要。但应该看到,血药浓度监测不是唯一治疗指南,还须按临床情况综合考虑。药物基因组学的兴起与发展是合理化用药的一个重要方向。

## 【参考文献】

- [1] Landmark CJ, Rytter E, Johannessen SI. Clinical use of antiepileptic drugs at a referral centre for epilepsy[J]. Seizure, 2007, 16: 356-364.
- [2] Ide A, Kamijo Y. Intermittent complete atrioventricular block after long term low-dose carbamazepine therapy with a serum concentration less than the therapeutic level[J]. Intern Med, 2007, 46: 627-629.
- [3] Birnbaum AK, Conway JM, Hardie NA, et al. Carbamazepine dose-concentration relationship in elderly nursing home residents[J]. Epilepsy Res, 2007, 77: 31-35.
- [4] Paglia G, D'Apollito O, Garofalo D, et al. Development and validation of a LC/MS/MS method for simultaneous quantification of oxcarbaz-

- epine and its main metabolites in human serum[J]. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 15: 153-159.
- [5] Barakat NS, Elbagory IM, Almurshedi AS. Formulation, release characteristics and bioavailability study of oral monolithic matrix tablets containing carbamazepine[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9: 931-938.
- [6] Gélisse P, Hillaire - Buys D, Halaili E, et al. Carbamazepine and clarithromycin; a clinically relevant drug interaction[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2007, 163: 1096-1099.
- [7] Brahmi N, Kouraichi N, Abderrazek H, et al. Clinical experience with carbamazepine overdose: relationship between serum concentration and neurological severity[J]. *Clin Psychopharmacol*, 2008, 28: 241-243.
- [8] Goto S, Seo T, Hagiwara T, et al. Potential relationships between transaminase abnormality and valproic acid clearance or serum carnitine concentrations in Japanese epileptic patients[J]. *Pharm Pharmacol*, 2008, 60: 267-272.
- [9] Wide K, Larsson H, Bertilsson L, et al. Time course of the increase in 4beta - hydroxycholesterol concentration during carbamazepine treatment of paediatric patients with epilepsy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65: 708-715.
- [10] Nakazawa Y, Okura T, Shimomura K, et al. Drug - drug interaction between oxycodone and adjuvant analgesics in blood - brain barrier transport and antino ciceptive effect[J]. *J Pharm Sci*, 2009, 30: 523-527.
- [11] Birnbaum AK, Ahn JE, Brundage RC, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid concentrations in elderly nursing home residents[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29: 571-575.
- [12] Gawlikowski T, Hydzik P. Carbamazepine hepatotoxicity—a case report[J]. *Przegl Lek*, 2007, 64: 318-319.
- [13] Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 24: 116-122.
- [14] Mann MW, Pons G. Various pharmacogenetic aspects of antiepileptic drug therapy a review[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21: 143-164.
- [15] Romkes M, Bueh SC. Genotyping teschnologies; application to hio-transformation enzyme genetic polymorphism screeing[J]. *Methods Mol Biol*, 2005, 291: 399-414.

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0023-05

## 抗癫痫药对育龄期女性癫痫患者生殖相关激素的影响\*

【作者】 鲁丛霞\*\* 马琪林\*\*\*

厦门大学附属第一医院神经内科 (厦门 361003)

【摘要】 女性癫痫患者比普通健康女性有更高的生殖内分泌障碍。这些生殖激素的改变多见于多囊卵巢综合征, 高雄性激素血症, 高泌乳素血症, 不育和停经。生殖内分泌的异常不仅与癫痫发作有关, 而且还与抗癫痫药有关。癫痫发作通过影响下丘脑-垂体系统来干扰生殖内分泌系统, 而抗癫痫药物通过影响下丘脑-垂体-性腺激素系统, 性激素的代谢以及性激素的结合蛋白, 致使生殖内分泌异常。女性癫痫患者应用丙戊酸钠有更高的多囊卵巢综合征和高雄性激素血症发生率。新型抗癫痫药物对生殖内分泌的影响还缺乏广泛研究。传统抗癫痫药会使胎儿出生缺陷增加2~3倍, 妊娠期癫痫的控制不良也会增加女性癫痫患者的死亡率。

【关键词】 癫痫; 抗癫痫药; 生殖相关激素; 女性

【中图分类号】 R742.1; R971.6

【文献标识码】 A

\* 基金项目: 厦门市科技局资助项目(3502Z20094005)

\*\* 通讯作者: 鲁丛霞(1964-), 主任医师, 主要从事癫痫, 尤其是女性癫痫、难治性癫痫的研究。E-mail: congxialu@126.com

\*\*\* 通讯作者: 马琪林(1963-), 博士, 教授