

抗癫痫药的药物相互作用与临床意义

赵建忠, 晏马成(上海市浦南医院, 上海 200125)

癫痫为常见多发病,多数病人采用单个药物治疗能得到较满意的疗效,但 30% 左右的病人需要多种药物治疗^[1]。由于抗癫痫药种类多,且大多数为细胞色素 P-450(CYP)酶诱导剂或抑制剂,有些具有较高的血浆蛋白结合率,可在蛋白结合位点上发生置换,因此多种抗癫痫药物联合应用时,可能发生药动学间的相互作用,导致毒性反应或癫痫发作不能很好控制。尽管此类药物的相互作用已见报道,但都局限于几类常用药,很少涉及新上市的抗癫痫药物。本实验对此作一全面综述,着重阐明其药动学相互作用的机理和临床处理方法,旨在为临床提供更多的信息,供临床治疗和用药参考。

抗癫痫药物通常由 CYP 同工酶、二磷酸尿苷葡萄糖醛酸转移酶(UDPGT)和环氧化物水解酶催化代谢,它们对各种酶系的影响列于表 1,其消除途径列于表 2。

表 1 各种抗癫痫药物对常见代谢酶系的作用

药 物	CYP	UDPGT	环氧化物水解酶
苯妥英	诱导(CYP2C/3A)	诱导	诱导
苯巴比妥	诱导(CYP2C/3A)	诱导	诱导
卡马西平	诱导(CYP2C/3A)	诱导	诱导
扑米酮	诱导(CYP2C/3A)	诱导	诱导

药 物	CYP	UDPGT	环氧化物水解酶
丙戊酸钠	抑制	抑制	抑制
乙琥胺	无	无	无
奥卡西平	轻微诱导(CYP3A4)	无	无
拉莫三嗪	无	不详	无
非尔氨酯	抑制(CYP2C19) 诱导(CYP3A4)	无	抑制?
氨己烯酸	无	无	无
加巴喷丁	无	无	无
托吡酯	抑制(CYPXC19) 诱导(CYP3A)	抑制?	无
唑尼沙胺	无	不详	无
噻加宾	无	不详	无

表 2 抗癫痫药物的消除途径

药物	消除百分比(%)			
	CYP	UDPGT	其它途径	肾脏
苯妥英	90(CYP2C9/19)	-	Ne	<5
苯巴比妥	30(CYP2C19)	Ne	20(糖基化)	20
卡马西平	65(CYP3A4/2C8/1A2)	15	Ne	<1
丙戊酸钠	10	40	35(β-氧化)	<4
乙琥胺	65(3A/2E)	Ne	Ne	20
奥卡西平	<5	45	-	45
拉莫三嗪	-	65	Ne	10

作者简介:赵建忠,34 岁,1994 年毕业于复旦大学医学院(原上海医科大学)

药物	消除百分比(%)			
	CYP	UDPGT	其它途径	肾脏
非尔氨酯	17(3A4/2E1)	10	25	45
氨基烯酸	-	-	-	全部吸收
加巴喷丁	-	-	-	全部吸收
托吡酯	>10	不详	不详	>60
唑尼沙胺	>20(3A)	不详	乙酰化	30

1 苯妥英的药物相互作用

1.1 苯妥英——苯巴比妥

两者均为 CYP 诱导剂,故能促进对方的代谢转化,同时它们又享有相同的代谢酶——CYP2C19,因此又可通过竞争机制抑制对方的代谢^[2,3]。长疗程治疗时,竞争抑制机制占主导地位(因为人体内的代谢酶早已被诱导,只有有限量药酶可被再诱导),引起血药浓度升高,苯妥英的代谢清除率高且非线性消除,故比苯巴比妥更易受影响。

1.2 苯妥英——卡马西平

两者相互影响各自的药动学。苯妥英可能通过增加 CYP 酶数量,增加卡马西平的清除率(近 2 倍),降低其血药浓度^[4]。大多数情况下,卡马西平的活性代谢物 10,11-环氧化物的血浆浓度并不改变,但它与母药的浓度之比却从 10% 增加至 40%,因此 10,11-环氧化物对总体治疗作用的贡献变大一些。两者的相互作用具有临床意义:加入苯妥英后,卡马西平的剂量必须加倍,以维持其单一药物治疗时的血药浓度;撤消苯妥英时,卡马西平的用量必须相应减少,而卡马西平对苯妥英的影响似乎更复杂,更有变异性。对于大多数患者,抑制作用占优势。因此,加入卡马西平后,苯妥英的血浆浓度明显升高,可能产生毒性,这在临床上很可能被误解为卡马西平的毒性反应。测定苯妥英的血药浓度,有助于预计临床后果,也有助于阐明毒性原因。

1.3 苯妥英——丙戊酸钠

苯妥英对丙戊酸钠的各条代谢途径均有影响,可显著增大丙戊酸钠的消除速率(2 倍)。丙戊酸钠对苯妥英的影响较复杂,包括分布中及代谢中的相互作用^[5]。丙戊酸钠可将苯妥英从血浆蛋白的结合位点上置换出来,使其游离浓度升高 2 倍;同时又可抑制苯妥英的代谢,降低其固有清除率。两种作用的结果是苯妥英总浓度降低、不变或升高。因此在检测苯妥英总浓度的时候,必须考虑其增加的游离浓度部分。对于一些患者,这种游离浓度的升高可能会产生短期的毒性反应。

2 苯巴比妥的药物相互作用

2.1 苯巴比妥——丙戊酸钠

苯巴比妥可显著加快丙戊酸钠的消除,使其血药浓度减半。

丙戊酸钠可抑制苯巴比妥的对-羟基化和 N-葡萄糖醛酸化^[6,7],降低其总体清除率,因此两药合用时,苯巴比妥的剂量首先应减小 20%~30%,然后根据临床症状和血液监测结果作进一步调整。

2.2 苯巴比妥——卡马西平

两者均为 CYP 强诱导剂,但仅仅苯巴比妥对卡马西平

的影响具有临床意义^[8]。卡马西平仅引起苯巴比妥清除率的轻微降低,甚至有时没有变化。因此一般情况下,加服卡马西平时,苯巴比妥并不需作剂量调整。相反地,苯巴比妥却能明显增加卡马西平及其 10,11-环氧化物的清除率,使卡马西平的稳态血药浓度降低一半,10,11-环氧化物的浓度不变。因此必须监测卡马西平的浓度,调整其剂量。

3 卡马西平的药物相互作用

卡马西平诱导丙戊酸钠的代谢,使其清除率加倍,血浆浓度减半。因此必须相应增加丙戊酸钠的用量。

大多数情况下,丙戊酸钠并不改变或者只是轻微地降低卡马西平的浓度,但明显增加 10,11-环氧化物的浓度。发生机理是丙戊酸钠剂量依赖性地抑制环氧化物水解酶,使卡马西平 10,11-环氧化物的消除减慢。丙戊酸钠还可将卡马西平及其 10,11-环氧化物从血浆蛋白中置换出来,使其游离浓度升高^[9]。不过这种作用的临床意义不大。使用卡马西平的患者加服丙戊酸钠时,有时产生卡马西平的神经毒性,可能由于 10,11-环氧化物的血浓度升高所致。这种情况下,必须注意临床的严密监视和观察,测定卡马西平和其环氧化物的浓度,以明确毒性发生的机理。

4 扑米酮的药物相互作用

扑米酮对其它药物的影响主要由于其代谢物苯巴比妥引起。

苯妥英对扑米酮的药动学影响最为复杂。它能促使扑米酮转化为苯巴比妥和苯乙基丙二酰胺,并降低苯巴比妥的氧化作用,使得代谢物与扑米酮的比值增大^[10]。

乙酰唑胺与扑米酮合用,可减少扑米酮的吸收,但其临床影响还不清楚。扑米酮与苯妥英或丙戊酸钠合用时,必须降低扑米酮的用量,以避免苯巴比妥中毒;与卡马西平合用时,不需作剂量调整。

5 乙琥胺的药物相互作用

乙琥胺由肝脏广泛代谢,因此具有酶诱导作用的抗癫痫药,均可提高乙琥胺的总体清除率,如卡马西平、苯巴比妥、扑米酮、苯妥英等。因此,多种药物治疗时,乙琥胺的每日用量至少应增加 20%~25%。

有关丙戊酸对乙琥胺药动学的影响,各报道不一。

乙琥胺对其它抗癫痫药的药动学没有明显影响。

6 奥卡西平的药物相互作用

苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、非尔氨酯等可增加单羟基奥卡西平的清除,但影响程度较小,故临床意义不大。

奥卡西平对其它抗癫痫药的代谢诱导作用也较弱,临床上可以忽略。

7 拉莫三嗪的药物相互作用

拉莫三嗪与其它抗癫痫药合用,其药动学有显著改变,主要由于 UDPGT 依赖的拉莫三嗪葡萄糖醛酸化的诱导或抑制作用^[11]。与单用拉莫三嗪比较,加服苯巴比妥、苯妥英、扑米酮或卡马西平,拉莫三嗪的清除率加倍,血浆消除半衰期从 30h 缩短至 15h,加服丙戊酸钠,拉莫三嗪的清除率减半,血浆消除半衰期延长至 60h。所以监测拉莫三嗪的血浓度很

重要。

拉莫三嗪对其它抗癫痫药的药动学没有明显影响。据报道,拉莫三嗪可使卡马西平的 10, 11-环氧化物增加,但其它报道却没有发现这一现象,卡马西平和拉莫三嗪联合治疗时不良反应发生率的增加,可能由于药效学的相互作用引起。

8 非尔氨酯的药物相互作用

非尔氨酯与大多数抗癫痫药有明显的相互作用,可降低苯巴比妥、苯妥英、丙戊酸钠的代谢清除率,增加卡马西平的代谢清除率。非尔氨酯对苯巴比妥和苯妥英的影响可能由于抑制了 CYP2C19 代谢酶,对卡马西平的影响主要是诱导 CYP3A4,对丙戊酸钠的影响则是抑制了其 β -氧化作用^[12~14]。

9 氨己烯酸的药物相互作用

氨己烯酸的药物相互作用少见。据报道^[15],加用氨己烯酸后,苯妥英的血浆浓度减小,且在 20% 以上的患者中具有临床意义,必须增加苯妥英的剂量以维持相同的治疗效果,有关作用机理尚不可知。

10 托吡酯的药物相互作用

具诱导作用的抗癫痫药可增加托吡酯的口服清除率达 2 倍以上,并减小其血浆浓度,因此托吡酯的剂量应作相应调整。丙戊酸钠对于托吡酯的影响较小,临床上可忽略。

托吡酯可减小苯妥英的清除率,可能由于对 CYP2C19 酶的抑制作用,这种作用对部分患者有较大影响,应监测苯妥英血浓度,以调整其最终用量。卡马西平、苯巴比妥、扑米酮的消除可能不受托吡酯的影响。但丙戊酸钠的代谢受显著影响,虽然总的口服清除率却只有轻微改变。

11 唑尼沙胺的药物相互作用

卡马西平、苯妥英、苯巴比妥可明显增加唑尼沙胺的清除率,减小在血浆和红细胞中的浓度。唑尼沙胺可改变其它抗癫痫药的消除,但对大部分患者而言,其临床变化可以忽略。

12 噻加宾的药物相互作用

从噻加宾的药动学特征可以预测,噻加宾易发生代谢和血浆蛋白结合中的相互作用。临床数据显示^[16],同时使用具诱导作用的抗癫痫药,噻加宾的血浆 $T_{1/2}$ 缩短,血浆浓度降低。噻加宾不改变安替比林的清除率,说明它不能明显诱导其它抗癫痫药的代谢。

综上所述,抗癫痫药间的药动学相互作用在临床上较为常见,其结果可能是发生中毒、癫痫发作不能很好控制或对多药物治疗的有效性不能确切评价。因此了解抗癫痫药间的相互作用机理和临床结果,有助于癫痫多药物治疗的合理性和有效性。

参考文献

[1] Beghi E, Perucca E. The management of epilepsy in the 1990s.

Drugs. 1995, 49: 680.

- [2] Kutt H. Phenytoin: interactions with other drugs: clinical aspects. In: Levy RH, Matson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press. 1995: 315.
- [3] Kutt H. Phenobarbital: interactions with other drugs. In: Levy RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1995: 389.
- [4] Christiansen J, Dam M. Influence of Phenobarbital and diphenylhydantoin on plasma carbamazepine levels in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand 1973, 49: 543.
- [5] Lai ML, Huang JD. Dual effect of valproic acid on the pharmacokinetics of phenytoin. Biopharm Drug Dispos 1993, 14: 365.
- [6] Kapetanovic IM, Kupferberg HJ, Porter RJ, *et al.* Mechanism of valproate-phenobarbital interaction in epileptic patients. Clin Pharmacol Ther 1981, 29: 480.
- [7] Bernus I, Diackinson RG, Hooper WD, *et al.* Inhibition of phenobarbital N-glucosidation by valproate. Br J Clin Pharmacol 1994, 38: 411.
- [8] Perucca E, Hedges A, Makki K *et al.* A comparative study of the enzyme-inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. Br J Clin Pharmacol 1984, 18: 401.
- [9] McKee PJW, Blacklaw J, Butler E, *et al.* Variability and clinical relevance of the interaction between sodium valproate and carbamazepine in epileptic patients. Epilepsy Res 1992, 11: 193.
- [10] Schmidt K. The effect of phenytoin and ethosuximide on primidone metabolism in patients with epilepsy. J Neurol 1975, 209: 115.
- [11] Yuen AWC. Lamotrigine: interactions with other drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1995: 883.
- [12] Reidenberg P, Glue P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 1995, 58: 279.
- [13] Swinyard EA, Woodhead JH, Franklin R, *et al.* The effect of chronic felbamate administration on anticonvulsant activity and hepatic drug-metabolizing enzymes in mice and rats. Epilepsia 1987, 28: 295.
- [14] Hooper WD, Franklin ME, Glue P, *et al.* Effect of felbamate on valproic acid disposition in healthy volunteers: inhibition of beta-oxidation. Epilepsia 1996, 37: 91.
- [15] Rimmer EM, Richens A. Double-blind study of γ -vinyl GABA in patients with refractory epilepsy. The Lancet 1984: 189.
- [16] Gustavson LE, Mengel HB. Pharmacokinetics of tiagabine, a gamma-aminobutyric acid-uptake inhibitor, in healthy subjects after single and multiple doses. Epilepsia 1995, 36: 605.

收稿日期: 2004-03-14