

丙戊酸钠在神经外科颅脑疾病手术后预防癫痫发作的合理应用

高伟祺, 李志宏, 陈维红* (山西医学科学院山西大医院, 太原 030032)

摘要 **目的:** 探讨神经外科颅脑疾病手术后正确使用丙戊酸钠 (VPA) 的方法, 以达到预防术后癫痫发作的目的。**方法:** 以 2015 年 1 月至 6 月在山西大医院神经外科进行过 VPA 血药浓度监测的 91 例患者为研究对象, 对其中血药浓度偏低或偏高的患者展开病例资料分析。**结果:** 调查数据显示, 共有 28 例 (30.77%) 患者在服用常规剂量的 VPA 后, 血药浓度低于 (25 例 27.47%) 或高于 (3 例 3.30%) $50 \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的有效血药浓度范围; 5 例与美罗培南合用后, VPA 的血药浓度均在 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以下, 远远低于有效血药浓度的下限。**结论:** VPA 在神经外科的预防性使用过程中, 要全面考虑用药时机、合并用药、个体差异等情况, 同时要对丙戊酸钠脑病 (VHE) 进行鉴别, 并进行血药浓度监测, 加强药学监护, 以提高治疗的安全性和有效性。

关键词: 血药浓度监测; 病例分析; 神经外科; 丙戊酸钠; 合理用药; 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)05-0565-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.05.018

Rational Application of Sodium Valproate in the Prevention of Epilepsy after Operation of Brain Disease in Department of Neurosurgery

Gao Weiqi, Li Zhihong, Chen Weihong* (Shanxi Academy of Medical Sciences, Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030032, China)

Abstract Objective: To explore the rational application of sodium valproate after the operation of brain diseases in department of neurosurgery, so as to achieve the goal of preventing postoperative seizures. **Methods:** A total of 91 patients admitted in department of neurosurgery in a hospital from January to June 2015 were enrolled for the study. These patients were monitored by blood drug concentration. The patients with the low or high blood drug concentration were analyzed. **Results:** The VPA blood drug concentration monitoring results showed 30.77% of patients (28 cases) were below (25 cases, 27.47%) or above (3 cases, 3.30%) the safe range $50\text{-}100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ after taking a conventional dose of VPA. Results of the 5 cases who received meropenem combined with VPA administration indicated the plasma concentrations of VPA were below $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, which was far below the theoretical range. **Conclusion:** The factors such as the medication timing, combined medication, individual differences and so on should be fully taken into consideration in VPA use to prevent epilepsy in Department of Neurosurgery. Meanwhile, the valproate encephalopathy (VHE) need to be identified and the pharmaceutical care need to be strengthened, so as to improve the safety and effectiveness of treatment.

Keywords: blood drug concentration monitoring; case analysis ; neurosurgery; sodium valproate; rational application; pharmaceutical care

丙戊酸钠(VPA)是目前临床上使用的一线广谱抗癫痫药,对各型小发作、大发作、局限性发作、肌阵挛性癫痫和混合型癫痫均有效,其预防和控制癫痫发作的作用越来越被临床重视^[1]。外伤性癫痫是颅脑损伤较为常见的并发症之一,有报道^[2]称11.6%~57.0%的重型颅脑损伤患者会有癫痫发作,且后果较为严重。VPA作为预防性抗癫痫药物在神经外科的疾病治疗中得到了广泛使用,但是在体内过程和疗效存在较大的个体差异,血药浓度和给药剂量相关性不稳定,故进行VPA血药浓度监测十分必要^[3]。本文通过对临床药师在神经外科开展VPA药物浓度监测工作进行总结,并分享在用药调整工作中的体会,旨在为神经外科合理使用VPA提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年1月至6月在山西大医院神经外科进行过VPA血药浓度监测的91例住院患者为研究对象:男性50例,女性41例;年龄21~84岁;身高(162.0±8.4)cm,体重(66.8±10.7)kg;疾病类型主要为基底节区脑出血、自发性蛛网膜下腔出血、前交通动脉瘤以及颅脑外伤等,且均进行了颅脑手术。

1.2 研究方法

91例患者中有28例不在推荐的有效血药浓度范围内,对这些患者的用药过程、给药时机、合并用药以及个体差异等项进行分析,查阅文献进行相关讨论。

2 结果

2.1 血药浓度监测结果

调查结果显示,有30.77%的患者在服用常规剂量的VPA后,血药浓度不在50~100 μg·mL⁻¹的有效血药浓度范围内,具体情况见表1。

表1 VPA血药浓度监测数据分布情况

监测值范围 / (μg·mL ⁻¹)	例数	百分比 / %
< 50	25	27.47
50~100	63	69.23
> 100	3	3.30

2.2 血药浓度监测值低于50 μg·mL⁻¹的给药及监测情况

调查结果显示,有25例(27.47%)患者血药浓度低于50 μg·mL⁻¹(最低起效浓度),其中有5例患者的监测值低于10 μg·mL⁻¹,均为合并使用美罗培南所致,应值得特别关注,详见表2。

2.3 血药浓度监测值高于100 μg·mL⁻¹的给药及监测情况

VPA血药浓度高于100 μg·mL⁻¹时,对癫痫的控制与50~100 μg·mL⁻¹无大差距,但不良反应会大大增加,尤其是肝毒性^[4]。本研究中有3例高于100 μg·mL⁻¹,具体给药及监测情况见表3。

表2 5例VPA血药浓度<10 μg·mL⁻¹患者监测情况

序号	姓名	性别	年龄 / 岁	监测时间	给药剂量及给药途径	VPA血药浓度 / (μg·mL ⁻¹)
1	王XX*	男	35	2015年3月6日	1.2g 静脉泵入	6.31
2	郝XX*	男	35	2015年4月10日	1.2g 静脉泵入	2.17
3	魏XX*	男	32	2015年4月23日	缓释片 0.5g bid	6.48
4	刘X*	女	18	2015年5月11日	1.2g 静脉泵入	< 2
5	张XX*	女	23	2015年5月15日	普通片 0.3g bid	< 2

注:静脉泵入为持续24h泵入给药,缓释片、普通片为口服给药。

表3 VPA血药浓度 > 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 患者监测情况

姓名	性别	年龄/岁	监测时间	给药剂量及给药途径	VPA血药浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
孟XX	女	76	2015年3月21日	缓释片 0.5 g bid	113.31
马XX	男	48	2015年4月24日	1.2 g 静脉泵入	103.81
吕XX	女	35	2015年5月25日	普通片 0.3 g bid	105.85

注：静脉泵入为持续 24 h 泵入给药，缓释片、普通片为口服给药。

3 讨论

3.1 用药时机

《颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识》(试行)^[5]中规定，在神经外科的治疗过程中，抗癫痫药物应当在麻醉药物停止时开始应用，以防止即刻癫痫发作；由于目前尚无研究证明抗癫痫药物可以减少晚期癫痫发作，预防性应用抗癫痫药物通常应当在手术2周后逐渐停止使用，出现颅内感染或术后形成脑内血肿者，可以适当延长抗癫痫药物应用时间。

我院神经外科颅脑疾病手术后常规预防性抗癫痫使用VPA的方法：手术后给予注射用VPA 1.2 g+50 mL 0.9%生理盐水静脉泵入 ($2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$)，持续给药3 d，之后改为口服的VPA缓释片0.5 g (每日1~2次)，连续使用两周后根据患者颅脑手术类型、皮质暴露时长以及病灶部位等情况，逐渐停止VPA使用。对于颅脑术后预防性使用VPA的用药时机，我院神经外科执行良好，术后麻醉药物停止后即刻给予VPA，以防止即刻癫痫的发作。本文中的91例患者均按照上述给药方式进行，虽然均未发生

术后癫痫，但从血药浓度监测情况看，有25例患者的VPA血药浓度低于有效浓度，存在潜在的发作风险；3例患者的VPA血药浓度高于 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，肝毒性风险增大。由此可见，尽管用药时机无误，但临床若想达到预防性使用VPA的有效剂量，进行血药浓度监测是十分必要的。

3.2 合并用药对VPA血药浓度的影响

文献资料^[6]显示，VPA与美罗培南合用后，血药浓度显著降低，但具体降低多少却鲜见报道。表2中有5例均为合并使用美罗培南后，其血药浓度值降低至 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以下，远远低于 $50 \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的有效范围。现列举其中2例患者的用药过程，阐明VPA合用美罗培南后，血药浓度降低程度。

病例1：王XX，男性，35岁，主因“颅内感染”入院。入院第1天开始使用注射用VPA；第2天使用美罗培南2 g，q8h进行抗感染治疗；第3日采集患者静脉血监测VPA血药浓度，结果为 $6.31 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。具体用药情况见表4。

表4 病例1服用VPA及合并美罗培南用药过程

起止日期	VPA 给药剂量及途径	美罗培南给药起止时间	用药目的
2015年3月4日 -3月6日	1.2 g 注射用VPA 静脉泵入		预防性抗癫痫
2015年3月5日		2 g 注射用美罗培南 q8h 静脉点滴	抗感染治疗
2015年3月6日	进行血药浓度监测，监测值为 $6.31 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，建议换药		
2015年3月7日 -3月30日	卡马西平 0.1 g tid		发现美罗培南与VPA不良相互作用，故改药

注：静脉泵入指将注射用VPA 1.2 g (0.4 g/支) 稀释于50 mL 0.9%生理盐水以 $2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续24 h泵入。

病例2: 魏XX, 男性, 32岁, 主因“外伤后意识障碍12h余”入院。患者在全麻下行颅内血肿清除术+去骨瓣减压术, 术后预防性使用

VPA, 但疗效不佳。患者在住院期间有癫痫发作。具体用药情况见表5。

表5 病例2服用VPA及合并美罗培南用药过程

起止日期	VPA 给药剂量及途径	美罗培南给药起止时间	用药目的
2015年3月19日 -3月22日	1.2 g 注射用VPA 静脉泵入		预防性抗癫痫
2015年3月23日 -4月1日	VPA 缓释片 0.5 g bid 口服		恢复意识, 故口服
2015年4月2日 -4月23日	1.2 g 注射用VPA 静脉泵入	2015年4月1日-4月23日 1 g 注射用美罗培南 q8h 静脉点滴	预防癫痫、抗感染治疗
2015年4月3日	癫痫发作2次, 40 mg 咪达唑仑注射液静脉泵入		控制癫痫状态
2015年4月23日	进行VPA血药浓度监测, 监测值为 $6.48 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 建议换药		
2015年4月24日 -4月30日	卡马西平 0.1 g tid 口服		发现美罗培南与VPA不良相互作用, 故改药

注: 静脉泵入指将注射用VPA 1.2 g (0.4 g/支) 稀释于50 mL 0.9% 生理盐水以 $2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续24 h 泵入。

如表4所示, 病例1仅合并使用美罗培南1天后, VPA的血药浓度已降低至 $6.31 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。表5显示, 病例2从2015年4月1日起VPA与美罗培南合并使用, 在4月3日患者即出现了癫痫样症状, 紧急使用咪达唑仑进行症状控制; 此后持续使用VPA至4月23日, 于当日进行VPA血药浓度监测显示为 $6.48 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 尽管连续预防性应用VPA 多日, 并未达到理想的抗癫痫作用, 遂换药。

1997年, Nagai等^[7]首次报道帕尼培南可显著降低VPA的血药浓度, 增加患者癫痫发作的风险。Yokogawa K等^[8-9]通过收集整理并进行进一步的试验, 结果表明, 碳青霉烯类药物对VPA的影响可表现在吸收、分布、代谢、排泄多个环节: 在吸收环节, 抑制肠道转运体对VPA的吸收, 减少肠道菌群产生 β -葡萄糖醛酸酶, 抑制VPA-G的肠肝循环; 在代谢环节, 提高UDPGA的含量, 增强UGT活性, 抑制乙酰肽水解酶, 显著抑制VPA-G水解

为VPA; 在分布环节, 抑制Mrps转运体, 减少VPA从红细胞到血浆的分布; 在排泄环节, 增高体内VPA-G水平, 促进VPA-G经肾脏清除, 最终导致VPA血药浓度显著降低。Haroutiunian S等^[6]回顾性分析了36例VPA合用美罗培南的患者, 研究显示两药合用24 h内VPA的血药浓度显著下降。

VPA与美罗培南合用后的相互作用特点^[10]:

1) VPA血药浓度显著下降; 2) 不能通过增加VPA的剂量来缓解这种相互影响; 3) 美罗培南停用3 d到2周后丙戊酸钠的血药浓度才能逐渐恢复正常。

3.3 遗传因素(个体差异)的影响

VPA主要由葡萄糖醛酸转移酶转运细胞色素P450酶(CYP)代谢, 编码这些酶的基因多态性可以影响VPA的代谢和转运, 导致VPA的药动学个体差异。本研究通过对比91例患者的VPA血药浓度, 可直观体现其个体差异。现以其中2例患者预防性使用VPA及血药浓度监测情况为例, 见表6。

表6 两例患者VPA血药浓度监测对比

姓名	性别	年龄/岁	住院时间	给药剂量及途径	血药浓度/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
李XX	男	48	第4天	1.2 g 静脉泵入	63.39
赵XX	女	60	第10天	1.2 g 静脉泵入	43.09

按照临床一般经验,患者李XX为男性,年龄偏小,其药物代谢能力应大于赵XX,然而根据对比可看出,当两者均给予1.2 g VPA时,女性年长者赵XX反而对VPA的代谢较快,血药浓度偏低。表3所列VPA血药浓度 $>100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者给药剂量均为常规剂量,但其血药浓度却超出了推荐的有效血药浓度范围。目前,人们普遍认识到药物转运蛋白、药物代谢酶、药物作用靶标等药物效应基因的多态性是影响药物代谢与疗效的关键因素,VPA就是有代表性的药物。

VPA在体内97%经过肝脏代谢,主要有三条代谢途径:I相线粒体内 β 氧化、CYP450酶的代谢以及I相尿苷酸二磷酸葡萄糖醛酸酶代谢(UGT)。其中50%通过UGT代谢,40%通过线粒体 β 氧化,而10%左右通过P450酶代谢^[11-12]。国外研究者证实^[13],在体外肝微粒体孵育试验中,VPA具有肝毒性的代谢产物为4-ene-VPA,这种产物主要由CYP2C9代谢产生。Ho PC等^[14]研究表明,CYP2C9与VPA的代谢有关,且不同的基因型代谢VPA的能力不同。除此之外,P450酶系中的CYP2C19、CYP2A6和CYP2B6在体内、体外的试验中也均被证实,在不同个体中酶的活性差异具有显著性,故通过其代谢的药物在不同个体之间会有很大差异^[15-16]。相关研究^[17]表明,CYP2C19、CYP2A6和CYP2B6^[18]均与VPA的代谢有关。VPA除通过上述肝P450酶系代谢外,也有大部分由尿苷酸二磷酸葡萄糖醛酸酶(UGT)转运代谢(UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7)^[19],目前与VPA代谢有关的研究主要集中在UGT1-A6,在已有的研究中发现,UGT1A6基因多态性与VPA血药浓度差异有相关性,孙妍萍等^[20]对UGT1A6 552位点的多态性进行分析发现,UGT1A6突变型患者较野生型患者VPA的标准血药浓度低,因此在临床使用过程中及时监测其血药浓度对指导合理用药具有重大的意义。

3.4 VPA中毒性脑病的鉴别

丙戊酸钠脑病(VHE)是一种罕见却严重的可逆的不良反应用^[21]。VHE通常发生在应用VPA数天或数周后^[22],多数病例伴血氨水平升高,而无肝脏损害^[23]。临床表现多为急性或亚急性的意识水平进行性下降,局灶性神经功能缺损,认知功能减退,恶心呕吐,癫痫发作频率增加及脑电图(EEG)弥漫性慢波与癫痫样放电增多。由于患者通常处于癫

痫的治疗中或颅脑术后,这些症状往往容易被掩盖或误诊而延误治疗。神经外科医师如怀疑患者为VHE,可检查患者血液生化、VPA血药浓度、血氨等各项指标,如发现患者血氨升高可确诊VHE,之后予以停用VPA、降血氨及对症综合治疗等^[24]。

4 总结

VPA在神经外科颅脑疾病手术后预防性抗癫痫的合理使用建议:

应用时机:在神经外科的治疗过程中,抗癫痫药物应当在麻醉药物停止时开始应用,以防止即刻癫痫发作;预防性应用抗癫痫药物通常应当在手术2周后根据患者具体病情逐渐停止使用^[3]。

用法:首先应用静脉注射抗癫痫药物,恢复胃肠道进食后,改为口服抗癫痫药物,换药过程中有12~24 h的时间重叠,应注意药物过量及中毒问题,必要时进行血药浓度监测。血药浓度监测点一般为给药3~4天后(血药浓度达稳态),也可在认为有必要的任意时间点进行监测^[3]。

避免与美罗培南合用:在神经外科预防性抗癫痫与抗感染治疗往往是同时进行的,这也就使得美罗培南与VPA合用几率大大提高,当必须使用美罗培南时,建议改用卡马西平进行抗癫痫治疗。

参考文献:

- [1] 房灏. 外伤性癫痫患者丙戊酸钠缓释片血药浓度监测[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(3): 219-220.
- [2] 张洪清, 何庆, 水晶. 外伤性癫痫危险因素的临床分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15(6): 344-346.
- [3] Bentu é -Ferrer D, Tribut O, Verdier MC, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Valproate[J]. Therapie, 2010, May-Jun, 65(3): 233-40.
- [4] Thanacoody RH. Extracorporeal Elimination in Acute Valproic Acid Poisoning [J]. Clin Toxicol (Phila), 2009, 47(7): 609-616.
- [5] 中国抗癫痫协会专家组. 颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识(试行)[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(7): 751-754.
- [6] Haroutian S, Ratz Y, Rabinovich B, et al. Valproic Acid Plasma Concentration Decreases in a Dose Independent Manner following Administration of Meropenem: A Retrospective Study [J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49

- (11): 1363-1369.
- [7] Nagai K, Shimizu T, Togo A, et al. Decrease in Serum Levels of Valproic Acid during Treatment with a New Carbapenem, Panipenem/Betamipron[J]. J Antimicrob Chemother, 1997, 39 (2): 295-296.
- [8] Yokogawa K, Iwashita S, Kubota A, et al. Effect of Meropenem on Disposition Kinetics of Valproate and Its Metabolites in Rabbits[J]. Pharm Res, 2001, 18 (9): 1320-1326.
- [9] Mancl EE, Gidal BE. The Effect of Carbapenem Antibiotics on Plasma Concentrations of Valproic Acid[J]. Ann Pharmacother, 2009, 43 (12): 2082-2087.
- [10] D í az-Pallar é s MV, Silveira ED, D í az AM, et al. Analysis of the Valproic Acid Meropenem Interaction in Hospitalised Patients[J]. Neurologia, 2012, 27 (1): 34-38.
- [11] 赵昕, 何周康, 阳利龙, 等. 丙戊酸钠: 代谢酶基因多态性分析方法的建立[C]. 温州: 第十九届全国儿科学药学术会议, 2008: 162-166.
- [12] Suzuki E, Yamamura N, Ogura Y, et al. Identification of Valproic Acid Glucuronide Hydrolase as a Key Enzyme for the Interaction of Valproic Acid with Carbapenem Antibiotics[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38 (9): 1538-1544.
- [13] Lee MS, Lee YJ, kim BJ, et al. The Relationship between Glucuronide Conjugate Levels and Hepatotoxicity after Oral Administration of Valproic Acid[J]. Arch Pharm Res, 2009, 32 (7): 1029-1035.
- [14] Ho PC, Abbott FS, Zanger UM, et al. Influence of CYP2C9 Genotypes on the Formation of a Hepatotoxic Metabolite of Valproic Acid in Human Liver Microsomes[J]. Pharmacogenomics J, 2003, 3 (6): 335-342.
- [15] 彭晓青, 欧阳樱君. 癫痫患者CYP2C9基因多态性分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5 (5): 51-52.
- [16] Hadidi H, Irshaid Y, Vagbo C R, et al. Variability of Coumarin 7-and 3-Hydroxy Lation in a Jordanian Population is Suggestive of a Functional Polymorphism in Cytochrome P450 CYP2A6 [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54: 437-439.
- [17] 王育琴, 齐晓涟, 黄越, 等. 丙戊酸药物浓度与CYP2C19基因多态性关系的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (11): 670-673.
- [18] Kiang TK, Ho PC, Anari MR, et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6 and CYP2B6 to Valproic Acid Metabolism in Hepatic Microsomes from Individuals with the CYP2C9*1 Genotype[J]. Toxicolsci, 2006, 94: 261-263.
- [19] Jin C, Miners JO, Lillywhite KJ, et al. Complementary Deoxyribonucleic Acid Cloning and Expression of a Human Liver Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase Glucuronidating Carboxylic Acid Containing Drugs[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1993, 264 (1): 475-479.
- [20] 孙妍萍, 谭兰, 王雁, 等. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A6基因多态性对丙戊酸钠代谢的影响[J]. 中华医学杂志, 2007, 87 (29): 2033-2035.
- [21] Gura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, et al. Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy[J]. Acta Neurol Scand, 2006, 114 (1): 1-7.
- [22] Amer HM, Knake S, Schomburg U, et al. Valproate-Induced Hyperammonemic Encephalopathy in the Presence of Topiramate[J]. Neurology, 2000, 54 (1): 230-232.
- [23] Rath A, Naryanan TJ, Chowdhary GV, et al. Valproate-Induced Hyperammonemic Encephalopathy with Normal Liver Function[J]. Neurol India, 2005, 53 (2): 226-228.
- [24] 朱丹化, 苏志鹏, 叶盛, 等. 丙戊酸钠脑病的临床误诊分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (33): 2610-2612.

(收稿日期 2016年7月9日 编辑 郑丽娥)