

综述 ·

丙戊酸钠各种剂型的药代动力学

姜德春 综述,王丽 审校

(北京大学第一医院儿科,北京 100034)

[中图分类号] R969.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2001)04-0430-03

丙戊酸钠(Sodium Valproate, VPA),是目前常用的抗癫痫药物。作用机制与抑制电压敏感性 Na^+ 通道有关;抑制 γ -氨基丁酸(GABA)代谢酶,使脑内GABA聚积,抑制病灶神经元过度放电,同时遏制异常放电的扩散^[1]。VPA可治疗各型癫痫,总有效率达83%,其中对单纯失神性发作、全身强直-阵挛性发作(GTC)、GTC合并失神发作疗效最好,单纯部分性发作(SP)和复杂部分性发作(CP)疗效次之,对儿童良性中央回颞叶癫痫、获得性癫痫失语症、慢波睡眠相持续棘慢波癫痫及强直性发作也有效^[2]。对精神运动性发作、局限性发作和一些难治性癫痫,在原用药物的基础上加用VPA,也常能奏效^[3]。由于VPA有效治疗浓度的个体差异大,对消化系统、肝脏及血液系统均有潜在的毒性作用,因此研究VPA的药代动力学,了解VPA各剂型的特点,对指导儿科临床用药很有帮助。

1 VPA药代动力学及参数测定

VPA体内吸收较好,一般空腹服药经0.5~2 h达最高血药浓度,餐后服药可延迟至2~4 h。50%患者的有效阈为50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$;20%的患者为25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$;10%的患者为100~150 $\mu\text{g}/\text{ml}$;10%的患者为10~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$;10%的患者为0~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[4]。一般认为有效血药浓度为50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$,超过100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时易产生毒性反应,临床改善症状的血药浓度常在50~60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[5]。在不同年龄的癫痫患儿中,即使应用同样剂量,体内血药浓度亦不相同,1~3岁尤为突出,3~6岁较6岁以上儿童也有差别,但没有3岁以前儿童明显,说明年龄较小的

儿童VPA在体内代谢较快^[6]。VPA在人体及动物体内其血药浓度日内波动变化很大,但晨间的血药浓度较为恒定,是1天中最低值,作为服药时间和监测血药浓度的时间较为合适^[6,7]。

VPA吸收入血后,主要与血浆白蛋白结合,结合率为84%~94%,而游离的VPA浓度较低。不同患者的血浆蛋白结合率不同,可能与脂肪酸和应用其他高血浆蛋白亲和力的药物有关^[8]。VPA易透过血脑屏障,脑内分布均匀;可通过胎盘屏障,对胎儿有致畸作用,常见脊柱裂,其致畸率稍高于卡马西平、苯妥英钠^[9]。

VPA的药代动力学符合一室模型及一级动力学过程。口服吸收体内分布迅速,主要分布在血液及细胞外液,周边室分布相对少量。峰浓度 C_{max} (58.83 $\pm$ 22.95) mg/L ,达峰时间 T_{max} (2.18 $\pm$ 0.20) h,清除半衰期 $T_{1/2}$ (9.07 $\pm$ 0.80) h,吸收速率常数 K_a 为每小时(1.19 $\pm$ 0.13),清除速率常数 K_{el} 为每小时(0.08 $\pm$ 0.01)^[3]。主要经肝脏代谢,少数以原形由肾脏排泄。

2 VPA与其他抗癫痫药物的相互影响

VPA与其他抗癫痫药物联合应用时,相互影响药动学参数。VPA与扑痫酮、苯妥英钠(PHT)、苯巴比妥(PB)、卡马西平或氯硝西泮联合应用时,VPA代谢加快,半衰期缩短,血药浓度下降^[1,5,10,11,12]。在大鼠慢性实验中,PB可使VPA血与脑组织的 $T_{1/2}$ 分别下降31%,39%;清除速率常数分别上升29%,40%;总清除率分别升高54%,52%;2~12 h曲线下面积(AUC,表示肠肝循环)分

[收稿日期] 2000-09-25; [修回日期] 2001-02-15

[作者简介] 姜德春(1968-),男,硕士研究生,主治医师,原单位为大庆油田总医院儿科 163001

别下降 40 %,52 %。在急性实验中无显著影响 ,PB 对 VPA 的游离部分无显著影响^[13]。

VPA 使卡马西平或苯妥英钠血药浓度降低。VPA 从蛋白结合位点上置换了苯妥英钠,游离的苯妥英钠受到肝脏代谢,因而血药浓度降低。口服苯妥英钠患者个别出现苯妥英钠毒性反应,可能与游离的苯妥英钠浓度升高有关,临床上需要减量。

VPA 对苯妥英钠影响的初期为苯妥英钠血药浓度降低,几周后苯妥英钠代谢受到丙戊酸钠的抑制,血药浓度回升^[10]。VPA 使卡马西平清除加快,血药浓度下降。VPA 使氯硝西泮血药浓度明显升高,可引起困倦、肝脏受损、转氨酶升高,应注意结合临床及血药浓度监测,调整剂量^[12]。

苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平等药物均为强有力的肝酶诱导剂,增加肝脏葡萄糖醛酸化作用,增加肝微粒体细胞色素 P450 系统活性,使 VPA 在肝脏代谢增加,血药浓度下降^[10]。VPA 对肝微粒体细胞色素 P450 系统有抑制作用,它使肝细胞滑面内质网减少且有破坏,致肝微粒体细胞色素 P450 酶含量减少,肝脏代谢减弱,使 $T_{1/2}$,AUC ,Cmax 升高,清除率下降^[12]。

3 VPA 各种剂型的药动力学参数比较

VPA 有多种剂型:普通片剂、肠衣片、缓释片、糖浆、喷淋胶囊、针剂和凝胶药膏。各剂型的生物利用度基本相同,但其他药动力学参数差异较大。

3.1 普通片剂与肠衣片的药动力学比较

在服用肠衣片 2 h 后,多数受试者仅能测到很低的 VPA 浓度,但以后血药浓度很快上升,约服药后 4 h 达高峰,充分说明肠衣片在胃内未被吸收,达到肠道后才开始吸收,因此对胃的刺激小,有助于减少胃肠道的副作用。因药物吸收较迟,吸收速度较快,易引起血药浓度波动,应予注意^[14]。

3.2 肠衣片与缓释片的药动力学比较

由表 1 中的数据可知,缓释片的迟后时间明显缩短,达峰时间相应延长,表明缓释片在胃内已有少量释放,达到肠道后仍缓慢释放,其过程慢而长,达到高峰时间相应延长,峰浓度较抵,相比之下,缓释片不易引起血药浓度的波动,更有利于治疗。二者吸收程度、消除相基本一致,无显著性差异^[15]。

表 1 肠衣片和缓释片的药动力学参数						
	迟后时间(h)	达峰时间(h)	吸收速度常数	峰浓度(μg/ ml)	$T_{1/2}$ (h)	AUC(μg/ ml)
肠衣片	2.45 ±1.06	5.53 ±1.97	2.53 ±2.43	74.58 ±12.74	17.04 ±2.39	2020.47 ±318.96
缓释片	0.28 ±0.23	7.20 ±2.70	0.46 ±0.25	59.48 ±9.49	18.23 ±3.24	2080.70 ±454.70
P 值	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

表 2 喷淋胶囊和肠衣片的药动力学参数				
	开始吸收时间(h)	达峰时间(h)	峰浓度(μg/ ml)	AUC(μg/ ml)
喷淋胶囊	1.0 ±0.2	4.0 ±1.1	20.7 ±2.4	372 ±56
肠衣片	2.6 ±0.6	3.4 ±0.7	25.9 ±2.6	377 ±60
P 值	<0.05	<0.01	<0.05	>0.05

表 3 喷淋胶囊和糖浆的药动力学参数					
	达峰时间(h)	峰浓度(μg/ ml)	最小浓度(μg/ ml)	AUC(μg/ ml)	波动指数(%)
喷淋胶囊	4.2 ±0.6	88.8 ±19.5	62.4 ±15.7	923.9 ±208.7	34.8 ±0.1
糖浆	0.9 ±0.4	100.7 ±21.2	54.3 ±14.2	902.1 ±212.0	62.3 ±0.1

3.3 喷淋胶囊与肠衣片、糖浆、缓释片的药动力学比较

因用药量及测量方法不同,在表 2,3 中出现同一参数而数值不同的现象,但不影响揭示各剂型的

药动学特点。与肠衣片、糖浆、缓释片相比较,喷淋胶囊开始吸收较早,达峰时间较晚,峰浓度较低,最小血药浓度较高,减小峰浓度与最小血药浓度之间的波动,而吸收程度基本相同,具有较好的药动学特点^[16~18]。

3.4 VPA 针剂的药动学特点

静脉内输注 VPA 吸收迅速,可快速、安全地达到治疗浓度,偶有恶心、头晕、思睡等轻微的不良反 应,未见严重的不良反应^[18,19]。肌肉注射亦可快速 达到较高浓度,生物利用度可达 70%,但肌肉局部 有损伤,各种浓度均可引起局部坏死^[20]。

3.5 VPA 凝胶药膏的药动学特点

仅见动物(兔)实验报道,经皮吸收,安全、迅速, 生物利用度高达 97%,未见临床应用的报道^[21]。

由于实验条件的限制,未见将 VPA 各种剂型同 时进行比较实验的报道,仅仅是两两之间的比较;由 于用药量和测量方法的不同,导致同一参数在不同的 实验中数值不同,但并不影响揭示各剂型的药动 学特点。各种剂型均显示 AUC, $T_{1/2}$ 基本一致,无 显著性差异,不受剂型的影响;剂型只影响药物的吸 收速度、达峰时间、峰浓度和血药浓度波动;符合药 动学原理,即剂型不改变药物的生物利用度和半衰 期,只改变药物的吸收相。相比较,肠衣片的胃肠道 反应小,但血药浓度波动大;缓释片和喷淋胶囊吸收 缓慢,血药浓度波动小,特别是喷淋胶囊具有较好的 药动学特点,注意结合临床选用。

综上所述,VPA 的药代动力学较复杂,受年龄、 不同个体、剂型及其他抗癫痫药物等诸多因素的影 响,个体差异大,在临床用药时,应监测血药浓度,力 求个体化用药。

[参 考 文 献]

[1] 江明性. 药理学 [M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,1996, 99 - 102.
[2] 张敬军,俞丽云,瞿治平,等. 丙戊酸钠血药浓度监测及临床应 用 [J]. 中华神经科杂志,1999, 32(1): 57 - 58.
[3] 钟盛林,冯赛华,姜云平,等. 癫痫患儿丙戊酸钠药物动力学测 定 [J]. 实用儿科临床杂志,1995, 10(3): 163 - 164.
[4] 王晓娥,冯义,康雁. 抗癫痫药物血药浓度测定的临床意义 [J]. 中国医院药学杂志,1992, 12(9): 422 - 423.

[5] 卢建. 丙戊酸钠在儿科患者中的应用 [J]. 实用儿科临床杂 志,1995, 10(3): 173 - 174.
[6] 郑惠良,刘文弟,祁元明,等. 丙戊酸钠治疗不同年龄的癫痫血 药浓度研究 [J]. 实用儿科临床杂志,1995, 13(3): 168.
[7] 宋建国,大戸茂弘,小川畅也. 丙戊酸钠恒速给药小鼠体内时 间药物动力学及进食条件的影响 [J]. 中国药理学报,1995, 16(2): 113 - 117.
[8] 周孝达,乐卫东,陈俊宁. 丙戊酸钠的药物动力学及血药浓度 监测 [J]. 中国神经精神疾病杂志,1987, 13(3): 137 - 140.
[9] 王维平,龚淑英,李春岩,等. 抗癫痫药物对大鼠胚胎毒性的比 较 [J]. 中国药学杂志,1998, 33(10): 617 - 618.
[10] 张敬军,俞丽云,瞿治平,等. 丙戊酸钠与苯妥英钠或卡马西 平相互作用的血药浓度观察 [J]. 中国医院药学杂志,1995, 15(12): 539 - 540.
[11] 王洁华,徐文静. 丙戊酸钠单用与联合治疗小儿癫痫的血药 浓度监测 [J]. 中国现代应用药学,1997, 14(4): 57 - 58.
[12] 王晓东,王丽. 丙戊酸钠对氯硝西洋药物动力学的药理学及机 理 [J]. 中国医院药学杂志,1998, 18(5): 197 - 199.
[13] 陈阳美,沈鼎烈. 苯巴比妥对丙戊酸钠鼠血、脑组织浓度及肠 肝循环的影响 [J]. 临床神经病学杂志,1995, 8(6): 336 - 338.
[14] 侯群,瞿治平,俞丽云,等. 丙戊酸钠肠衣片的临床药理学及 疗效观察 [J]. 中国神经精神疾病杂志,1993, 19(4): 249 - 250.
[15] 侯群,瞿治平,俞丽云,等. 丙戊酸钠肠衣片与缓释片的药动 学、血药浓度与疗效观察 [J]. 中华神经精神科杂志,1993, 26(3): 165.
[16] Carrigan PJ, Brinker DR, Cavanaugh JH, et al. Absorption characteristic of a new valproate formulation: divalproex sodi- um-coated particles in capsules (deparkote sprinkle) [J]. Clinical Pharmacol, 1990, 30(8): 743 - 747.
[17] Cloyd JC, Kriel RL, Jones-Saete CM, et al. Comparison of sprinkle versus syrup formulations of valproate for bioavailabili- ty, tolerance and preference [J]. Pediatrics, 1992, 120(4 part 1): 835 - 836.
[18] Venkataraman V. Wheless JW. Safety of rapid intravenous infu- sion of valproate loading doses in epilepsy patients [J]. Epilepsy Res, 1999, 35(2): 147 - 153.
[19] Devinsky O, Leppik I, Willmore LJ, et al. Safety of intra- venous valproate [J]. Ann Neurol 1995, 38(4): 670 - 674.
[20] Gallo BV, Slater JD, Toledo C, et al. Pharmacokinetics and muscle histopathology of intramuscular valproate [J]. Epilepsy Res 1997, 28(1): 11 - 15.
[21] Ogiso T, Ito Y, Iwaki M, et al. Percutaneous absorption of val- proic acid and its plasma concentration after application of oint- ment [J]. J Pharmacobiodyn 1987, 10(10): 537 - 542.

(本文编辑:吉耕中)