

· 药物与临床 ·

碳青霉烯类抗生素致丙戊酸血药浓度降低

齐 阳,周 宇,宋洪涛 (福州总医院药学科,福建 福州 350025)

[摘要] **目的** 探讨影响丙戊酸体内代谢的危险因素,促进合理用药水平,降低癫痫复发率。**方法** 分析2例给予丙戊酸后,血药浓度监测结果均小于 $1\mu\text{g/ml}$ 的患者。临床药师查阅文献,从药物相互作用、肝药酶活性及基因多态性等多方面积极分析并查找相关原因。**结果** 2例患者联合使用碳青霉烯类抗生素与丙戊酸,且同时服用肝药酶诱导剂苯巴比妥或利福霉素钠,促进丙戊酸代谢。基因型检测发现2例患者均携带CYP2C19突变型等位基因,丙戊酸代谢能力为中等或慢代谢。提示药物相互作用和CYP450催化活性增强是丙戊酸血药浓度降低的主要原因。**结论** 在碳青霉烯类抗生素和丙戊酸合用时,临床医生应密切关注丙戊酸血药浓度和癫痫发作症状。

[关键词] 丙戊酸;碳青霉烯类抗生素;血药浓度监测;药物相互作用;基因多态性

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)04-0369-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.019

Abnormal reduction of valproic acid plasma concentration caused by carbapenem antibiotics

QI Yang,ZHOU Yu,SONG Hongtao (Department of Pharmacy,Fuzhou General Hospital,Fuzhou 350025,China)

[Abstract] **Objective** To discuss the risk factors affecting the metabolism of valproic acid (VPA),improve the rational medication and reduce the rate of epilepsy recurrence. **Methods** Two hospitalized patients were analyzed after being administered VPA for epilepsy prevention or treatment,with serum VPA levels less than $1\mu\text{g/ml}$. The relevant reasons in literature review in many aspects were collected by clinical pharmacists,such as drugs interaction,hepatic drug-metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes activity and genetic polymorphism. **Results** The reduced serum VPA levels were primarily caused by combination of valproic acid and carbapenem. The co-administration of Phenobarbital and rifamycin sodium,as CYP inducers,promoted the metabolism of valproic acid. In addition,the two patients carried mutant allele of CYP2C19,with middle or low grade of VPA metabolism ability. These indicated the dominant role of the medication interaction and the enhanced CYP450 activity in leading to the reduced VPA serum levels. **Conclusion** Clinicians should closely monitor the serum VPA concentration and the recurrence of seizures when carbapenem and VPA combined.

[Key words] valproic acid; carbapenem antibiotics; blood drug concentration detection; drug interaction; genetic polymorphism

癫痫是危害人类健康的一类严重精神系统疾病,目前全世界癫痫患者已超过7 000万人,且大多分布于发展中国家和地区^[1]。丙戊酸(valproic acid,VPA)是抗癫痫一线用药,其有效血药浓度范围为 $50\sim 100\mu\text{g/ml}$ 。当VPA的血药浓度降低时,会增加癫痫发作的风险。研究表明,VPA的血药浓度和给药剂量间无稳定相关性,存在显著的个体差异^[2]。因而,在设计给药方案时,不能仅依据血药浓

度值,还要综合考虑患者的癫痫发作类型、发作次数、合并用药及肝药酶CYP2C19的基因型突变等因素^[3]。

福州总医院2例癫痫患者VPA给药后,其VPA血药浓度多次监测结果均小于 $1\mu\text{g/ml}$ 。排除用药依从性因素,临床药师通过查找相关文献资料和医嘱给药,从多方面查找并分析VPA血药浓度降低的原因。

1 病例概况

病例1,男,63岁。拟“继发性癫痫、陈肺、右侧颈内静脉血栓术后”收治入院。入院当天,患者出现头晕、高热,痰红细胞30个/HP,痰白细胞20个/HP,痰内 G^- 菌阳性,给予美罗培南+利福霉素抗

[作者简介] 齐 阳,博士,主管药师,研究方向:血药浓度监测和药物相关基因多态性检测,Tel:15306023556,Email:532592119@qq.com

[通讯作者] 宋洪涛,主任药师,博士生导师,研究方向:药剂学、临床药理学,Tel:(0591)22859459,Email:sohoto@vip.163.com

感染,丙戊酸钠缓释片(500 mg,1次/d)抗癫痫。2 d后监测丙戊酸钠血药浓度为5.00 μg/ml,临床医生加用丙戊酸钠缓释片。患者具体用药情况和丙戊酸钠血药浓度监测结果见图1。考虑治疗后期患者体温正常,临床医生停用抗生素,并换用其他抗癫痫药物治疗,因患者症状较前缓解,患者及家属要求出院。

病例2,男,44岁。左侧颈内动脉后交通动脉瘤

收治入院。目前颅内动脉瘤已发生破裂出血,并导致患者意识障碍,为避免颅内动脉瘤再次破裂出血,行手术动脉瘤夹闭术。术后予预防血管痉挛、补液、抗感染、抗癫痫等治疗。给予厄他培南和头孢曲松钠他唑巴坦钠抗感染,给予丙戊酸钠抗癫痫治疗。该患者用药情况和丙戊酸钠血药浓度监测结果见图2。因患者术后恢复良好出院。

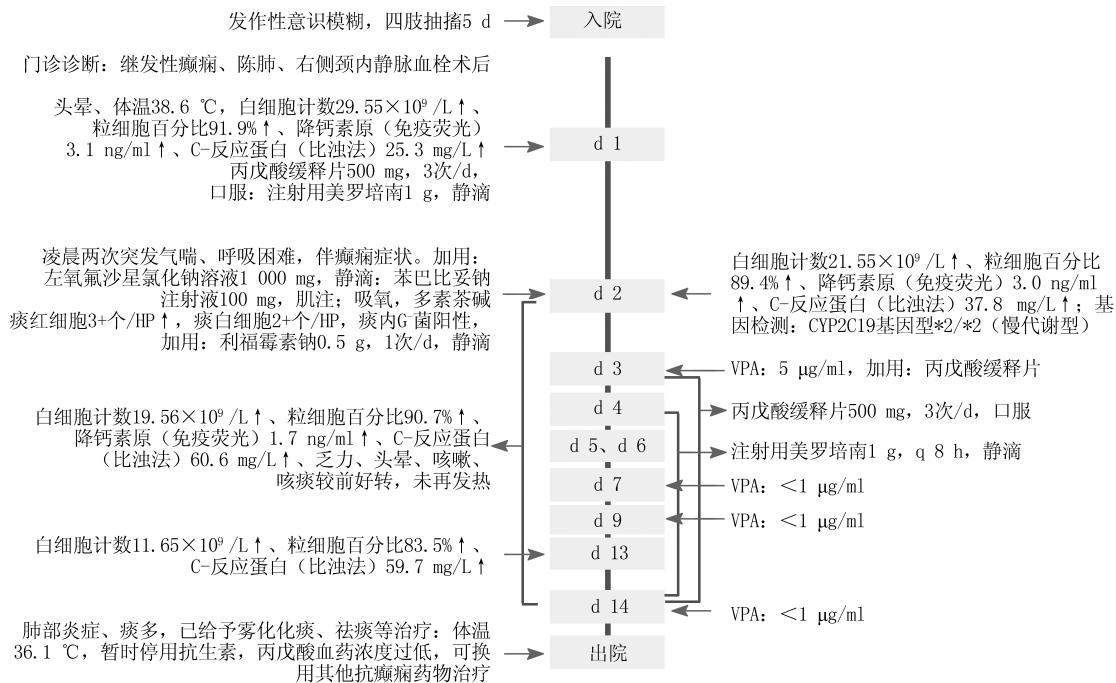


图1 病例1重要临床信息时间轴

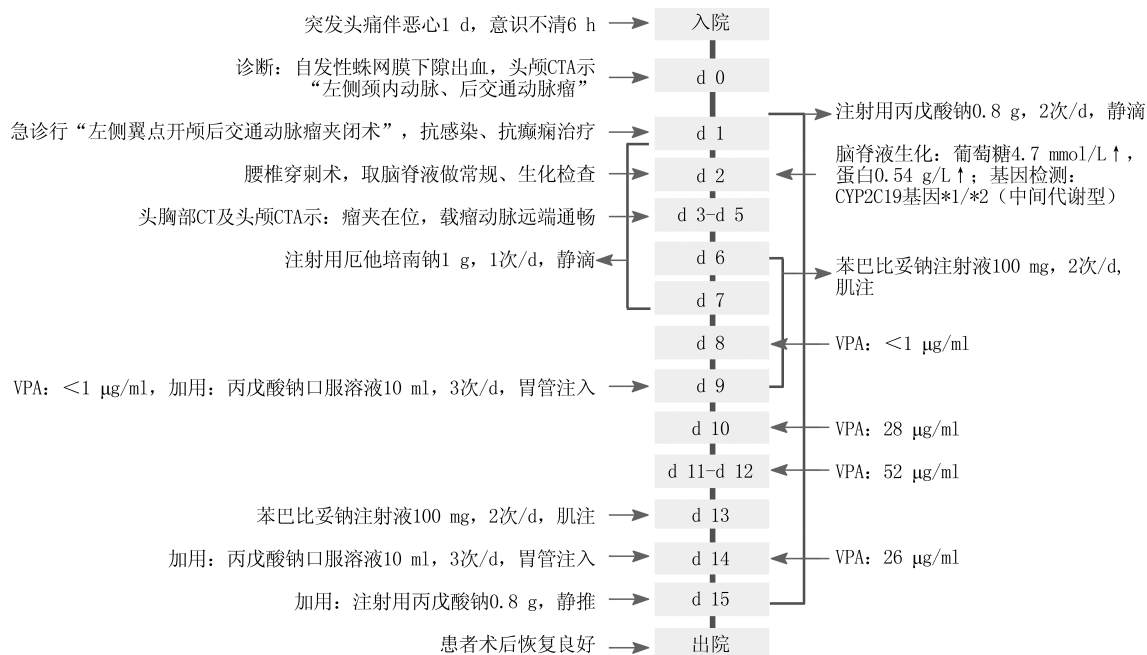


图2 病例2重要临床信息时间轴

2 药学监护

2.1 碳青霉烯类抗生素与 VPA 相互作用

碳青霉烯类抗生素(carbapenem antibiotics, CBPMs)是非典型的(-内酰胺类抗生素,主要包括美罗培南、厄他培南、比阿培南和亚胺培南等。当美罗培南与 VPA 联合给药后,病例 1 患者癫痫症状再次发作,监测 VPA 血药浓度未达到有效浓度值,确证了两类药物之间的相互作用。临床药师通过查阅文献资料发现,1997 年 Nagai 等^[4]首次报道了 3 例癫痫患者使用帕尼培南抗感染时与 VPA 联用,导致 VPA 血药浓度显著下降,进而引起癫痫的发生。最新修改版的丙戊酸钠缓释片药品使用说明书中也明确规定,不建议丙戊酸钠和碳青霉烯类药物联合使用,若不能避免使用这些抗生素用于抗感染治疗,应密切监测 VPA 血药浓度。

CBPMs 与 VPA 相互作用,导致 VPA 血药浓度降低存在多种可能机制,涉及吸收、分布和代谢等多个过程^[5]。近年来,由于癫痫合并感染的病例数越来越多,VPA 与 CBPMs 联合用药的机率越来越大^[6]。Park 等^[7]报道了 6 例联合用药降低 VPA 血药浓度的病例,其中 3 例患者服用美罗培南后,VPA 血药浓度降低幅度为(88.7±5.3)%,2 例患者服用厄他培南,降低幅度为(74.0±9.8)%,1 例患者服用亚胺培南,降低幅度为 73.3%。Wu 等^[8]对 5 年来 CBPMs 和 VPA 联合用药的住院患者进行回顾性分析,发现在联合给药后 24 h 内 CBPMs 可降低 VPA 血药浓度约 60%,且厄他培南和美罗培南对 VPA 血药浓度的降低效果强于亚胺培南/西司他丁(72±17)%,(67±19)% vs (42±22)%。

VPA 血药浓度与服用剂量间存在非剂量依赖性。在病例 1 中,患者在美罗培南和注射用 VPA 合用 2 d 后,仍出现口吐白沫、带有血丝且意识不清的癫痫症状,且第 3 天 VPA 血药浓度监测值为 5 μg/ml。为控制癫痫症状,临床药师建议加用 VPA 缓释片 500 mg,3 次/d。但是在第 7 天检测 VPA 血药浓度结果仍低于 1 μg/ml,提示合用美罗培南后可降低 VPA 血药浓度,当继续联合用药后增加 VPA 给药剂量仍不能立即升高其血药浓度。

停用碳青霉烯类抗生素后,VPA 血药浓度恢复至正常水平有滞后性。在病例 2 中,患者入院后连续 7 d 联合使用厄他培南和 VPA,第 8 天和第 9 天检测 VPA 血药浓度值均小于 1 μg/ml。临床药师建议停用厄他培南后第 5 天,VPA 血药浓度恢复到 52 μg/ml,达到有效浓度范围内,这与 Wen 等^[9]的

研究结果是一致的。他们回顾分析 VPA 与美罗培南合用对其血药浓度的影响,发现美罗培南停药 7 d 以上,VPA 血药浓度值恢复到美罗培南服药前水平[单用 VPA (67.3 ± 4.6) μg/ml;联合给药:(15.3±1.9) μg/ml;美罗培南停药后第 7 天:(69.7±4.2) μg/ml,n=21]。

2.2 其他药物对 VPA 代谢的影响

在肝脏内,CYP2C 亚家族的 4 个家族成员 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18 和 CYP2C19 可代谢 20% 的治疗药物以及大量的内源性化合物。研究表明,许多外源性化合物如苯巴比妥、利福霉素等可诱导人肝细胞中 CYP2C 基因的转录表达^[10]。CYP2C19 酶是参与 VPA 代谢的主要肝药酶。

2.2.1 苯巴比妥对丙戊酸代谢的影响

目前,关于苯巴比妥和 VPA 联用,降低 VPA 血药浓度的案例已屡见不鲜。闫佳佳等^[11]选取了 165 例监测 VPA 血药浓度的患者,发现 VPA 与苯巴比妥或卡马西平合用时其有效血药浓度可降低 85.71% 和 60%。这可能是由于苯巴比妥和卡马西平均是细胞色素 CYP450 强有力的诱导剂,可加快 VPA 的代谢,增加其清除率。与这一结论相一致的是,闫彩萍等^[12]对 117 例联用 VPA 和苯巴比妥的癫痫患儿以及 226 例单用 VPA 或苯巴比妥的患儿进行血药浓度监测,发现联合给药后 VPA 血药浓度比单用时其浓度显著下降。病例 2 患者在入院后第 12 天检测 VPA 血药浓度为 52 μg/ml,然后苯巴比妥钠注射液肌注 100 mg 联合丙戊酸静推或静脉泵入给药。待第 14 天检测丙戊酸血药浓度为 26 μg/ml,充分说明苯巴比妥使肝药酶催化活性增强,促进丙戊酸的代谢,降低其血药浓度。

2.2.2 利福霉素钠对丙戊酸代谢的影响

利福霉素钠是细胞色素 CYP450 的诱导剂,影响着 VPA 的代谢和清除。Hanrath 等^[13]报道 1 例 54 岁患有癫痫的妇女,一直服用抗癫痫药物卡马西平、VPA 和氯硝西洋进行维持治疗。但当联合使用利福霉素钠和氟氯西林抗感染时,患者出现抽搐症状,这可能是利福霉素钠降低 VPA 血药浓度引发的。病例 1 入院后一直头晕、高热,痰内革兰阴性菌阳性,所以一直使用美罗培南和利福霉素抗感染直至出院。住院期间 3 次监测 VPA 血药浓度均小于 1 μg/ml,确证了利福霉素钠在 VPA 血药浓度降低中发挥的重要作用。

2.3 CYP2C19 基因多态性对丙戊酸代谢的影响

CYP2C19 酶是一种重要的肝药酶,参与多种药物(苯巴比妥、VPA、奥美拉唑、地西洋等)的体内代

谢过程。CYP2C19 酶活性个体差异与基因多态性相关,除野生型等位基因 CYP2C19 * 1 外,CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 是最主要的突变体^[14]。为探究 CYP2C19 酶活性对 VPA 代谢的影响,临床药师利用基因芯片法检测了上述 2 例患者 CYP2C19 基因型。结果显示,病例 1 患者为 CYP2C19 * 2/* 2 突变纯合子基因型,病例 2 患者为 CYP2C19 * 1/* 2 杂合子基因型,二者均携带突变型等位基因。临床表现为酶活性下降,代谢药物的能力降低,VPA 代谢速度减慢。2 例患者自身 VPA 代谢能力较低,多次加大 VPA 用药剂量后其血药浓度仍小于 1 μg/ml,提示 CBPMs 联合用药和肝药酶催化活性增强是导致其血药浓度下降的主要原因。

3 总结

当 CBPMs 与 VPA 联合使用时,临床医生和临床药师应密切观察和监测患者 VPA 血药浓度,及时调整给药方案,以预防癫痫复发。此外,VPA 代谢易受肝药酶活性改变的影响,应尽量避免肝药酶诱导剂或抑制剂与该抗癫痫药物联用。基因多态性是导致 VPA 体内药动学个体差异的主要原因。基因型检测既可辅助医生实现患者的个体化给药,又能避免携带突变型等位基因的慢代谢型患者因给药剂量过高而导致药物不良反应发生的可能性。临床药师在临床合理用药实践中发挥着举足轻重的作用。医院合理化用药的普及和推动,需要临床医师和临床药师的共同努力。

【参考文献】

- [1] SINGH A, TREVICK S. The epidemiology of global epilepsy [J]. *Neurol Clin*, 2016, 34(4):837-847.
- [2] WANG W, WU J, LI S, *et al.* Sodium valproate for epilepsy in rural China: an efficacy and safety assessment in primary care[J]. *Epilepsy Res*, 2012, 102(3):201-205.
- [3] 孙浩,徐英宏,杨振宇,等. 美罗培南致丙戊酸钠血药浓度显著降低的案例分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(20):

1651-1653.

- [4] 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.
- [5] MANCL EE, GIDAL BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(12):2082-2087.
- [6] YOOH H, KIM DH. Unusual drug reaction between valproate sodium and meropenem [J]. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35(3):316-318.
- [7] PARK MK, LIM KS, KIM TE, *et al.* Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases [J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(5):599-603.
- [8] WU CC, PAI TY, HSIAO FY, *et al.* The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations [J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(5):587-592.
- [9] WEN ZP, FAN SS, DU C, *et al.* Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(2):221-227.
- [10] CHEN YI, GOLDSTEIN JA. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes [J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10(6):567-578.
- [11] 闫佳佳,何秋毅. 丙戊酸钠血药浓度监测结果与影响因素分析[J]. *海峡药学*, 2014(8):151-152.
- [12] 闫彩萍,郝润喜,孙美珍,等. 癫痫患儿联用苯巴比妥、丙戊酸钠时血药浓度分析[J]. *山西医科大学学报*, 2003, 34(1):59-61.
- [13] HANRATH MA, SWART EL. Convulsions due to an interaction between anti-epileptic drugs and rifampicin [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2014, 158:A7707.
- [14] 陈琿,蔡泓敏,冯端浩,等. CYP2C9 和 CYP2C19 基因多态性对药物代谢的影响及个体化用药研究进展[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, (4):240-244.
- [15] 韩瑞玲,李艳,吴薇. 癫痫患者 CYP2C19 基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(4):295-297.

[收稿日期] 2017-08-25 [修回日期] 2018-01-04

[本文编辑] 陈盛新