

· 综 述 ·

抗癫痫药物在肝肾功能不全患者中使用的研究进展

章 袁¹, 黄维惠², 高丽娜²

1. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192

2. 天津市第一中心医院 神经内科, 天津 300192

摘 要: 临床常用抗癫痫药物根据其药动学特点可分为主要经肝代谢、主要经肾排泄和肝肾双通道清除。肝功能不全患者尽量选择主要经肾排泄的抗癫痫药物, 如加巴喷丁、普瑞巴林, 或评估肝功能不全的程度, 适当的减少剂量。肾功能不全的患者尽量选择主要经肝代谢的抗癫痫药物, 如丙戊酸钠、卡马西平、拉莫三嗪, 或评估患者的肌酐清除率 (CLcr), 根据 CLcr 进行剂量调整。对于透析的患者, 结合血药浓度监测透析后补充剂量有助于个体化治疗。肝肾功能不全患者抗癫痫药物的选择、剂量调整应综合考虑患者肝肾功能情况、药物代谢特点、合并疾病、个体耐受性等因素, 在抗癫痫药物使用过程中, 加强对药物相互作用、药物不良反应等的监护, 结合血药浓度监测, 以提高临床用药的有效性与安全性。

关键词: 抗癫痫药物; 加巴喷丁; 丙戊酸钠; 肝肾功能不全; 肌酐清除率; 血药浓度监测; 剂量调整

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)12-2488-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.040

Research progress of use of antiepileptic drug in patients with hepatic and renal dysfunction

ZHANG Yuan¹, HUANG WEI-hui², GAO LI-na²

1. Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

2. Department of Neurology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: According to the pharmacokinetic characteristics, commonly used antiepileptic drugs (AEDs) can be divided into major hepatic metabolism, major renal excretion, and a combination of hepatic metabolism and renal excretion. For patients with hepatic dysfunction, try to choose AEDs that are mainly excreted by renal, such as gabapentin or pregabalin, or evaluate the degree of hepatic dysfunction, and reduce the dose appropriately. For patients with renal dysfunction, choose AEDs that are mainly metabolized by liver, such as sodium valproate, carbamazepine or lamotrigine, or evaluate the patient's creatinine clearance rate (CLcr) and adjust the dose according to the CLcr. For dialysis patients, supplementing the dose after dialysis combined with therapeutic drug monitoring (TDM) is helpful for individualized treatment. The selection and dose adjustment of AEDs in patients with hepatic/renal dysfunction should take into account the degree of patient's hepatic/renal dysfunction, drug metabolism characteristics, combined diseases, individual tolerance and other factors. During the use of AEDs, the monitoring of drug interactions and adverse drug reactions should be strengthened and combined with TDM to improve the effectiveness and safety of clinical application.

Key words: antiepileptic drugs; gabapentin; sodium valproate; hepatic/renal dysfunction; creatinine clearance rate; therapeutic drug monitoring; dose adjustment

癫痫是一种反复发作的神经系统慢性疾病, 全世界癫痫患者约 5 000 万, 我国的癫痫患者已超过 900 万, 患病率达 0.5%^[1-2]。临床医师对抗癫痫药物的选择主要依据药物适应症、安全性、耐受性和价

格等因素^[3], 而忽略抗癫痫药物的药动学特点。常用的抗癫痫药物依据其肝肾代谢特点分为 3 类^[4]: 第 1 类是主要经肝脏代谢, 需经肝脏生物转化, 涉及相关代谢酶, 如丙戊酸钠、卡马西平、拉莫三嗪,

收稿日期: 2020-11-07

作者简介: 章 袁, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: zhangyuan0089@126.com

但肝功能不全患者使用受限；第 2 类是主要经肾脏排泄，几乎完全以原型经肾清除，如加巴喷丁、普瑞巴林，肾功能不全患者需剂量调整；第 3 类是肝肾双通道清除，一部分经肝脏代谢，另一部分以原型经肾排泄，如苯巴比妥、奥卡西平、左乙拉西坦

和托吡酯，需同时评估患者肝肾功能。3 类抗癫痫药物的肝肾代谢特点见表 1。本文对上述 3 类抗癫痫药物的作用机制、适应症、药动学特点、肝肾功能不全患者的剂量调整进行综述，以期对肝肾功能不全患者抗癫痫药物的临床合理使用提供参考。

表 1 抗癫痫药物肝肾功能代谢特点

Table 1 Hepatic metabolism and renal extraction of three kinds of antiepileptic drugs

抗癫痫药	F/%	t _{1/2} /h	V _d /(L·kg ⁻¹)	P/%	代谢途径比例		是否为肝药酶诱导剂或抑制剂
					肝脏	肾脏	
主要经肝代谢							
丙戊酸钠	70~100	6~17	0.1~0.2	5~15	β-氧化、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、<5% CYP2C9、CYP2C19		肝药酶抑制剂
卡马西平	80	12~17	0.8~2.0	75~85	CYP3A4（主要）、CYP1A2、CYP2C8 <1%		肝药酶诱导剂
拉莫三嗪	100	12~60	0.9~1.3	55	UGT1A4 <1%		否
主要经肾排泄							
加巴喷丁	<60	5~9	0.85	0	无 >90%		否
普瑞巴林	90	5~7	0.5	0	无 >95%		否
肝肾双通道清除							
苯巴比妥	>95	72~114	0.5~1.0	45~60	葡萄糖苷酶、CYP2C9、CYP2C19、20%~25% CYP2E1		肝药酶诱导剂
奥卡西平		1~2.5		40	胞质铜基转移酶、CYP450（4%）、UGT 27%（49%）		否
左乙拉西坦	95	6~8	0.5~0.7	<10	酰胺酶 66%		否
托吡酯	80	21	0.6~0.8	9~17	CYP 酶不确定 20%~40%		否

1 主要经肝脏代谢的抗癫痫药物

1.1 丙戊酸钠

丙戊酸钠为脂肪酸类的广谱抗癫痫药物，通过升高脑内 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 水平来达到控制癫痫的目的，临床用于治疗各种类型的癫痫发作，包括全身发作、强直-阵挛发作、部分性发作或失神发作^[5]。口服给药后，0.5~4 h 达到峰值血药浓度 (C_{max})，血浆蛋白结合率为 90%，其清除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 10~16 h，与酶诱导剂合用， $t_{1/2}$ 为 6~8 h。几乎完全在肝脏中代谢，涉及的代谢途径包括葡萄糖苷酸化作用 (UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7)、 β 氧化，少量经过 CYP 酶系列 (CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6)，具有肝药酶抑制作用，与拉莫三嗪、卡马西平或苯巴比妥合用，抑制其代谢^[6]。由于其具有肝毒性，对于有肝脏疾病的患者，需谨慎使用。研究显示^[7]，在肝硬化患者中，游离丙戊酸钠的清除率 (CL/F) 下降 50%，

游离分数成倍增加，在中重度肝硬化患者中，其剂量至少减少 50%，严密监护患者用药过程出现的不良反应，并结合血药浓度监测来调整剂量。全血药浓度监测范围为 50~100 $\mu g/mL$ ，游离药物的血药浓度范围为 5~10 $\mu g/mL$ 。由于丙戊酸钠以原型经肾排泄的比例 <2%，肾功能不全患者无需调整剂量。在低通量或普通血液透析中清除分数较少 (约 20%)，其 $t_{1/2}$ 在透析和非透析人群中无差异，可能无需调整剂量。但是针对高通量的血液透析，其清除分数增加，可能需要补充剂量^[8]。

1.2 卡马西平

卡马西平属于电压相关性钠通道阻断剂，抑制电压敏感 Na^+ 通道的持续、高频、反复点燃，调节低阈值 L-型 Ca^{2+} 通道^[9]，延长动作电位兴奋期，抑制丘脑腹前核至额叶的神经冲动的传导。美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准卡马西平为成人癫痫的附加治疗和儿童部分性发作的单药治疗，还被批

准用于三叉神经痛的治疗^[10]。卡马西平的生物利用度为80%，血浆蛋白结合率为75%~85%，主要经肝脏CYP3A4代谢，不到1%的药物经肾脏以原型排泄，是CPY450肝药酶的强诱导剂，并具有自身诱导作用，加速自身代谢，在初始治疗的几周内，血药浓度下降，需要适当增加剂量，同时加速其他合用药物如口服避孕药、华法林、地高辛、环孢素和他克莫司的代谢，具有较多的药物相互作用^[11]。肾功能不全时几乎不会影响卡马西平的蛋白结合和代谢，也未见药物蓄积现象，肾功能不全患者使用卡马西平无需调整剂量。卡马西平在透析过程中较少被透析清除，无需进行额外补充^[12]。但也有研究报道，卡马西平在血液透析过程中可使血药浓度下降22%~50%，临床使用中应谨慎^[13]。

1.3 拉莫三嗪

拉莫三嗪属于二氢叶酸还原酶抑制剂，广谱抗癫痫药物，其作用机制不明确，可能的机制为阻滞电压敏感性钠通道，稳定神经元细胞膜和抑制兴奋性神经递质（主要是谷氨酸）的释放^[14]。口服给药，其生物利用度可达100%，血浆蛋白结合率为55%， $t_{1/2}$ 为24~35 h。主要通过尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶代谢。拉莫三嗪在健康人和不同级别的肝硬化患者中的药动学研究显示^[15]，中度肝功能不全患者与健康人比较，其 $t_{1/2}$ 、CL/F无差异，但在严重肝硬化有腹水和无腹水患者中，CL/F分别是健康人的60%、36%，提示对于无腹水的严重肝硬化患者，剂量需要减少25%，而在有腹水的严重肝硬化患者中，剂量需要减少50%。拉莫三嗪在健康人、慢性肾功能不全患者[肌酐清除率（creatinine clearance rate, CLcr）6.5~60 mL/min]和透析患者中的药动学研究显示^[16-17]， $t_{1/2}$ 、表观分布容积（ V_d ）和CL/F均无统计学差异，对于每4小时血液透析，可清除17%，所以对于血液透析的患者可能无需额外补充剂量。当与酶的诱导剂如苯巴比妥或卡马西平合用，血药浓度降低， $t_{1/2}$ 可缩短为14 h，相反与酶的抑制剂丙戊酸钠合用，血药浓度升高， $t_{1/2}$ 可延长至70 h^[6]，所以拉莫三嗪与其他药物合用时，注意药物剂量的调整。

2 主要经肾排泄的抗癫痫药物

2.1 加巴喷丁

加巴喷丁为钙离子通道调节剂类的新型抗癫痫药物，其作用机制尚不明确，目前认为是拮抗N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid，

NMDA）受体，产生GABA样抑制效应，同时增加GABA合成，减少GABA降解；抑制突触后膜的钙离子通道，阻断病变神经异常放电^[18]。FDA批准用于成人和12岁以上儿童伴有或不伴有继发性全身发作的部分性发作的辅助治疗，也可用于3~12岁儿童的部分性发作的辅助治疗^[19]。加巴喷丁生物利用度<60%，在血中不与蛋白结合，几乎完全以原型经肾脏清除。加巴喷丁在肾功能不全患者中的药动学研究显示^[20]，其CL/F跟血清肌酐和24 h尿肌酐有关，在中重度肾功能不全患者中，CL/F是正常肾功能患者的60%~85%，在轻、中、重度肾功能不全患者中， $t_{1/2}$ 分别为9.1、14、40 h。在肾功能不全患者中，应根据CLcr进行剂量调整。CLcr≥60、30~59、15~29、<15 mL/min，其剂量分别为300~1 200 mg（3次/d）、200~700 mg（2次/d）、200~700 mg（1次/d）、100~300 mg（1次/d）^[21]。在无尿透析的患者中，加巴喷丁在透析日和非透析日时的 $t_{1/2}$ 分别为4、132 h，需要剂量调整，推荐在透析日透析后额外补充200~300 mg^[21]。由于其几乎不经过肝脏代谢，缺乏在肝功能不全患者中的研究数据，对于肝功能不全患者，可能无需剂量调整。

2.2 普瑞巴林

普瑞巴林是第2代钙离子调节剂，是GABA的结构类似物，在结构和功能上与加巴喷丁类似，增强与电压门控钙通道的 $\alpha 2-\delta$ 亚基的亲和力^[22]。口服吸收后，生物利用度为90%，达峰时间约1 h， $t_{1/2}$ 为5.5~6.7 h，不与血浆蛋白结合。几乎完全以原型经肾脏排泄，普瑞巴林在肾功能不全患者中的研究显示^[23]，在中度肾功能不全（CLcr 30~60 mL/min）和严重肾功能不全（CLcr 15~29 mL/min）患者中，其CL/F分别降低56%、70%。在轻、中、重度肾功能不全患者中，其 $t_{1/2}$ 分别为9.1~16.7、25、48.7 h。在肾功能不全患者中，应根据CLcr进行剂量调整。CLcr≥60、30~59、15~29、<15 mL/min，其剂量分别为150~600、75~300、25~150、25~75 mg/d。每4小时血液透析，可清除50%~60%的药物，应在透析日透析后额外增加25~100 mg。由于其几乎不经过肝脏代谢，在肝功能不全患者中无需调整剂量^[23]。

3 经肝肾双通道清除的抗癫痫药物

3.1 苯巴比妥

苯巴比妥是最早的抗癫痫药物之一，作为镇静药面世，在1912年无意中被发现具有抗癫痫作用。

世界卫生组织(WHO)推荐其为发展中国家部分性或强直阵挛性发作患者的一线药物^[24]。其作用机制使神经细胞氯离子通道开放时间延长,细胞过极化,增强神经元突触后的 γ -氨基丁酸受体的介导作用,达到控制癫痫的作用^[25]。苯巴比妥全身给药后,生物利用度达95%以上,0.5~4 h达 $C_{\max}$,血浆蛋白结合率为45%~60%, $t_{1/2}$ 为72~144 h,成人3~5 d,儿童为1.5 d^[26]。48%~65%的苯巴比妥在肝脏代谢形成2种非活性代谢产物,参与的代谢酶主要为CYP2C9,为肝药酶诱导剂,25%的苯巴比妥以原型经尿排泄,目标血药浓度为10~40 $\mu\text{g/mL}$ ^[24]。在肾功能不全患者中未见 $t_{1/2}$ 延长,但是在严重肾功能不全患者中可能存在药物的蓄积,血液透析每4小时可清除20%~50%^[27],24 h腹膜透析可清除40%~50%^[28]。在血液透析或腹膜透析后可能需要额外补充剂量。透析前和透析后血药浓度监测有助于制定个体化的给药方案。目前仍缺乏肝功能不全患者中的苯巴比妥的分布情况,鉴于其有一定比例以原型经过肾排泄,其在肝功能不全患者中的蓄积风险有限。也有研究显示^[29],在肝硬化患者中的 $t_{1/2}$ 较健康受试者显著延长[(130 $\pm$ 15) h vs (86 $\pm$ 3) h],对于严重肝功能不全患者可能需要减少剂量。

3.2 奥卡西平

奥卡西平也属于电压相关性钠通道阻断剂,抑制电压敏感 Na^+ 通道的持续、高频、反复点燃,抑制高电压激活的N型和P型 Ca^{2+} 通道^[30],延长动作电位兴奋期,抑制丘脑腹前核至额叶的神经冲动的传导。FDA批准奥卡西平用于成人和儿童(>2岁附加治疗,>4岁单药治疗)的单药或附加药物治疗,对失神发作和肌阵挛发作无效,还被批准用于三叉神经痛的治疗^[11]。奥卡西平是前体药物,在细胞质芳基酮还原酶的作用下转化为10-羟基衍生物发挥抗癫痫作用;10-羟基衍生物主要以原型或与葡萄糖连接直接从肾脏排泄(约96%),只有3%羟基化成为无药理活性的双羟基衍生物^[31]。奥卡西平血浆蛋白结合率约40%,10-羟基衍生物的 $t_{1/2}$ 为8~10 h,相比卡马西平,其对CYP450酶的相关性降低,为非肝药酶诱导剂,药物相互作用减少^[32]。研究显示^[33],10-羟基衍生物的清除与CLcr存在线性关系,在严重肾功能不全(CLcr<10 mL/min)患者中,10-羟基衍生物的 $t_{1/2}$ 达19 h,较健康人群延长2~2.5倍,建议在中度肾功能不全(CLcr>30

mL/min)患者中剂量无需调整,在严重肾功能不全患者(10 mL/min<CLcr<30 mL/min)需要减少50%剂量,对于终末期肾病的患者(CLcr<10 mL/min)无推荐的剂量调整方案,剂量可能需进一步减少,针对透析的患者,缺乏相关数据。

3.3 左乙拉西坦

左乙拉西坦属于吡咯烷酮类衍生物,广谱抗癫痫药,选择性高电压激活钙通道制剂,与中枢神经的突触囊泡蛋白结合,调节神经递质的释放而发挥抗癫痫作用。2015年修订说明书,用于成人及4岁以上儿童癫痫患者部分性发作的加药治疗,而国内外临床大量应用于成人和儿童癫痫患者部分性发作和全面性发作,有可靠疗效和良好的安全性^[34]。左乙拉西坦口服给药,吸收迅速,生物利用度可达95%以上,食物可减慢其吸收,但不影响生物利用度,1.3 h达 $C_{\max}$,不与血浆蛋白结合, V_d 为0.5~0.7 L/kg。在成人健康者、成人癫痫患者、儿童癫痫患者和老年健康者中的 $t_{1/2}$ 分别为6~8、6~8、5~7、10~11 h。34%经肝脏非酶代谢,66%以原型经肾脏排泄。在肾功能不全患者中,其 $t_{1/2}$ 延长,AUC随着肾功能降低而增加。轻中度肾功能不全患者与健康受试者相比,其AUC约增加2倍,在轻度、中度、重度肾功能不全的患者中[CLcr 20~89 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)],CL/F下降33%、50%、66%^[35-36],肾功能不全患者的剂量调整是必要的,由于老年人多伴肾功能下降,需要根据CLcr调整剂量。在无尿的终末期肾病透析患者中,其CL/F是健康人的30%,每4小时血液透析可清除50%药物,因此在透析日透析后需增加30%~50%(250~500 mg)^[37]。在轻中度肝功能不全患者中,左乙拉西坦和其主要代谢产物的药动学未受影响,肝功能不全患者使用左乙拉西坦无需调整剂量。但在严重肝功能不全合并轻中度肾功能不全的患者中,可观察到左乙拉西坦和其主要代谢产物的 $t_{1/2}$ 和AUC增加2~3倍,CL降低约50%,所以这类人群的左乙拉西坦的剂量主要根据CLcr调整^[38-39]。

3.4 托吡酯

托吡酯是一种自然态单糖右旋的硫代物,属于广谱抗癫痫药物,可用于各种类型癫痫发作的单药治疗、难治性癫痫或癫痫综合征的添加治疗^[6]。目前机制尚不明确,可能的机制为阻滞钠通道,阻断神经元持续去极化导致的反复电位发放,增加GABA激活GABA_A受体的频率,加强氯离子内流,

增强抑制中枢神经递质的作用^[40]。托吡酯口服吸收迅速,生物利用度达 80%,血浆蛋白结合率低(9%~17%), $t_{1/2}$ 为 20~30 h,经肝脏 CYP 酶介导的氧化作用,具体何种酶不清楚,肝脏代谢部分可能受到肝药酶诱导剂的影响,20%~40%以原型形式经肾排泄^[41]。托吡酯在肝功能不全患者中的研究较少,与健康患者相比,肝功能不全的患者的 CL/F 下降 22%,但对肝功能不全的程度没有分级。同时有研究显示^[42],在中重度的肝功能不全患者中,血药浓

度增加 30%。在不同程度的肾功能不全患者中药理学研究显示^[43],与正常肾功能人群相比, CL_{Cr} 30~69 mL/min、 $CL_{Cr}<30$ mL/min 时 CL/F 分别下降 55%、69%, $t_{1/2}$ 分别为 55、59 h,肾功能不全患者的剂量应减少 50%~75%。在终末期肾病血液透析的患者中,每 4 小时血液透析,托吡酯的血药浓度下降 50%,对于透析患者应在透析后补充剂量^[43]。3 类抗癫痫药物在肝肾功能不全患者中的剂量调整方案见表 2。

表 2 抗癫痫药物在肝肾功能不全时剂量调整方案

Table 2 Dose adjustment regimen of three kinds of antiepileptic drugs in hepatic or renal dysfunction

抗癫痫药	肝功能不	肾功能不全剂量调整, 根据 CLcr 调整				
	全剂量	60~89 mL·min ⁻¹	30~59 mL·min ⁻¹	15~30 mL·min ⁻¹	<15 mL·min ⁻¹	终末期肾病透析
主要经肝代谢						
丙戊酸钠	慎用, 减少剂量	15~60 mg·kg ⁻¹ 2、3 次·d ⁻¹	不用调整	不用调整	不用调整	通常不用补充剂量; 高通量透析时可清除药物, 评估游离药物浓度, 血药浓度监测
卡马西平	减少剂量	400~1600 mg·d ⁻¹ 2、3 次·d ⁻¹	不用调整	不用调整	不用调整	不用调整
拉莫三嗪	减少剂量	200~400 mg	缺乏数据, 慎用	缺乏数据, 慎用	缺乏数据 慎用	通常不需要补充剂量, 血药浓度监测
主要经肾清除						
加巴喷丁	无需调整	900~3 600 mg·d ⁻¹ 2、3 次·d ⁻¹	200~700 mg 2 次·d ⁻¹	200~700 mg 1 次·d ⁻¹	100~300 mg 1 次·d ⁻¹	间歇性血液透析后补充 200~300 mg
普瑞巴林	无需调整	150~600 mg/d 2、3 次·d ⁻¹	75~300 mg/d 2、3 次·d ⁻¹	25~150 mg/d 1、2 次·d ⁻¹	25~75 mg 1 次·d ⁻¹	间歇性血液透析后给补充 25~150 mg
肝肾双通道						
苯巴比妥	慎用, 减少剂量	60~240 mg/d 2、3 次·d ⁻¹	缺乏数据, 慎用	缺乏数据, 慎用	缺乏数据, 慎用 2 次·d ⁻¹	高通量透析时可能清除药物, 在间歇性血液透析和腹膜透析后增加 50%剂量
奥卡西平	缺乏数据	300~600 mg 2 次·d ⁻¹	300~600 mg 2 次·d ⁻¹	减少 50%	缺乏数据	缺乏数据
左乙拉西坦	减少剂量	500~1000 mg 2 次·d ⁻¹	250~750 mg 2 次·d ⁻¹	250~500 mg 2 次·d ⁻¹	250~500 mg 2 次·d ⁻¹	500~1000 mg·d ⁻¹ , 间歇性血液透析后给予 50%的剂量补充
托吡酯	减少剂量	100~200 mg 2 次·d ⁻¹	50~100 mg 2 次·d ⁻¹	50~100mg 2 次·d ⁻¹	50~100 mg 2 次·d ⁻¹	间歇性血液透析后给药, 腹膜透析后考虑补充剂量 50%

4 结语

临床常用的抗癫痫药物根据其肝肾代谢特点,一类主要经过肝脏代谢的抗癫痫药物,如丙戊酸钠、卡马西平、拉莫三嗪,主要在肝脏进行生物转化,涉及相关代谢酶,而很少以原型经肾脏排泄,在肝功能不全患者中使用有一定风险,注意在严重肝功能不全患者中尽量避免选用丙戊酸钠和卡马西平,由于丙戊酸钠和卡马西平分别是肝药酶抑制剂和肝药酶诱导剂,当与某些药物合用时,应注意监护药物相互作用和不良反应,必要时进行血药浓度监测和剂量调整,而在肾功能不全患者中无需剂量调整,有肾功能不全的患者对这类抗癫痫药物可作为首选。二类主要经过肾脏排泄的抗癫痫药物,如加巴喷丁、普瑞巴林,几乎完全以原型经肾脏排泄,而不经肝脏代谢,药物相互作用少,在肾功能不全患者中需要根据 CL_{Cr} 进行剂量调整,在血液透析患者中需要注意透析后剂量的补充,在肝功能不全患者无需调整剂量,可作为肝功能不全患者的首选药物。三类为同时经肝脏代谢和肾脏排泄的抗癫痫药物,如苯巴比妥、奥卡西平、左乙拉西坦、托吡酯。苯巴比妥的肝代谢所占比例增高,并具有潜在肝毒性,注意严重肝功能不全患者使用风险增加,应减少剂量并加强药学监护。左乙拉西坦有小部分经肝脏非酶代谢,药物相互作用少,安全性增加,与托吡酯对肾清除的相关性增加,需根据患者 CL_{Cr} 进行剂量调整,透析过程中可能会被清除,需要额外补充剂量,在透析前和透析后进行血药浓度监测有助于个体化治疗。

肝功能不全不仅影响抗癫痫药物的代谢和增加毒性风险,急性、未控制的症状性癫痫又可能加重肝脏疾病进展^[44]。肾功能不全患者不仅抗癫痫药物的排泄受阻,药物蓄积和毒性增加,还可能同时共患认知功能障碍、周围神经病或脑病^[45],此类患者的抗癫痫药物选择难度加大。近年新型抗癫痫药物相继上市,相对旧的抗癫痫药物不良反应减少、无明显药物相互作用,但其安全性、有效性仍需大样本、高质量研究,并且特殊人群(肝功能不全、孕妇、老年人等)的用药研究较少,缺乏循证医学证据^[46]。即使抗癫痫药物的更新迭代,如何制定因药而异、因人而异的治疗策略仍是目前临床面临的主要问题。

总之,抗癫痫药物在肝功能不全患者中的选择与剂量调整是一个复杂的过程,不仅要对患者的

肾功能不全程度进行评估,掌握抗癫痫药物的药动学特点,考虑患者癫痫的类型和严重程度、疾病进展的风险、合并其他疾病情况以及个人的依从性和偏好等因素,还要结合临床经验和循证医学证据综合考虑,并在用药过程中对患者进行严密的药学监护和血药浓度监测将有助于提高临床合理用药。

参考文献

- [1] Falco-Walter J J, Scheffer I E, Fisher R S. The new definition and classification of seizures and epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 139(11): 73-79.
- [2] 吴韶蕊, 毓青, 姚晓娟, 等. 卒中后癫痫的临床特点和抗癫痫药物治疗转归 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(11): 1016-1020.
- [3] French J A, Gazzola D M. Antiepileptic drug treatment [J]. *Continuum Lifelong Learning Neurol*, 2013, 19: 643-655.
- [4] Anderson G D, Hakimian S. Pharmacokinetic of antiepileptic drugs in patients with hepatic or renal impairment [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(1): 29-49.
- [5] Haddad P M, Das A, Ashfaq M, et al. A review of valproate in psychiatric practice expert [J]. *Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5(5): 539-551.
- [6] Levy R H, Shen D D, Abbott F S, et al. *Valproic Acid: Chemistry, Biotransformation and Pharmacokinetics* [M]. Levy RH (Ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 780-800, 370-379.
- [7] Klotz U, Rapp T, Muller W A. Disposition of valproic acid in patients with liver disease [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1978, 13: 55-60.
- [8] Kielstein J T, Woywodt A, Schumann G, et al. Efficiency of high-flux hemodialysis in the treatment of valproic acid intoxication [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2003, 41(6): 873-876.
- [9] Mclean M J, Schmutz M, Wamil A W, et al. Epilepsia [J]. 1994, 35(Supp 3): S5.
- [10] Gierbolini J R, Giaratano M, Benbadis S R. Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy-a comparative review [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016: 885.
- [11] Asconapé J J. *Handbook of Clinical Neurology* [M]. Elsevier Health Sciences, 2014: 418-432.
- [12] Chetty M, Sarkar P, Aggarwal A, et al. Carbamazepine poisoning: treatment with haemodialysis [J]. *Nephrol*

- Dial Transplant*, 2003, 18(1): 220-221.
- [13] Hooper D W, Dubetz D K, Bochner F, *et al.* Plasma protein binding of carbanmazepine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1975, 17: 433-440.
- [14] Rho J M, Sankar R. The pharmacokinetics basis of antiepileptic drug action [J]. *Epilepsia*, 1999, 40: 147-183.
- [15] Marcellin P, de Bony F, Garret C, *et al.* Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51(5): 410-414.
- [16] Wootton R, Soul-Lawton J, Rolan P E, *et al.* Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43: 23-27.
- [17] Fillastre J P, Taburet A M, Fialaire A, *et al.* Pharmacokinetics of lamotrigine in patients with renal impairment: influence of haemodialysis [J]. *Drugs Exp Clin Res*, 1993, 19(1): 25-32.
- [18] Al-Bachari S, Pulman J, Hutton J L, *et al.* Gabapentin add on for drug resistant partial epilepsy [J]. *Corhrane Database Syst Rev*, 2013, 7(3): CD001315.
- [19] Rho J M, Sankar R. The pharmacologic basis of antiepileptic drug action [J]. *Epilepsia*, 2010, 40(11): 1471-1483.
- [20] Blum R A, Comstock T J, Sica D A, *et al.* Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 56: 154-159.
- [21] Fisher K, McPherson M L. Gabapentin (neurontin, Parke-Davis) [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 1997, 14(6): 311-312.
- [22] 向睿宇, 李 锁, 冯素英. 普瑞巴林在皮肤科的应用进展 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(3): 233-235.
- [23] Randinitis E J, Posvar E L, Alvey C W, *et al.* Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function [J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(3): 277-283.
- [24] Kwan P, Brodie M J. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review [J]. *Epilepsia*, 2010, 45(9): 1141-1149.
- [25] Rogawski M A, Porter R J. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds [J]. *Pharmacol Rev*, 1990, 42: 223-286.
- [26] Nelson E, Powell J R, Conrad K, *et al.* Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults [J]. *J Clin Pharmacol*, 1982, 22: 141-148.
- [27] Jr Z E, Nappi J, Done G, *et al.* Advances in the hemodialysis management of phenobarbital overdose [J]. *South Med J*, 1983, 76(1): 6-8.
- [28] Porto I, John E G, Heiliczzer J. Removal of phenobarbital during continuous cycling peritoneal dialysis in a child [J]. *Pharmacother J Human Pharmacol Drug Ther*, 2012, 17(4): 832-835.
- [29] Alvin J, Mchorse T, Hoyumpa A, *et al.* The effect of liver disease in man on the disposition of phenobarbital [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1975, 192(1): 224-235.
- [30] Stefani A, Pisani A, Murtas M D, *et al.* Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system II. Modulation of high-voltage-activated calcium currents [J]. *Epilepsia*, 2010, 36(10): 997-1002.
- [31] Tecoma E S. Oxcarbazepine [J]. *Epilepsia*, 1990, 40(Suppl 5): S37-S46.
- [32] May T W, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(12): 1023-1042.
- [33] Rouan M C, Lecaillon J B, Godbillon J, *et al.* The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 47: 161-167.
- [34] 王 俊, 张年华, 陈渝军, 等. 儿童体内左乙拉西坦血药浓度与单药治疗临床疗效的关系 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(6): 476-480.
- [35] Keppra™: Product information [OL]. Smyrna: UCB, Inc. 2009.
- [36] Patsalos P N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics [J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 85: 77-85.
- [37] Baltez E, Coupez R. Levetiracetam dose adjustment for patients on hemodialysis [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(suppl 7): 254.
- [38] Brockmoller J, Thomsen T, Eckl K, *et al.* Levetiracetam: liver impairment does not influence its pharmacokinetic profile [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(Suppl): 150.
- [39] Patsalos P N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(11): 707-724.
- [40] White H S, Brown S D, Wolf H H, *et al.* The

- anticonvulsant topiramate potentiates GABA-evoked chloride current in mouse cortical neurons [J]. *Epilepsia*, 1994, 35(Suppl 8): 67.
- [41] Johannessen S I. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: Review and comparison with other newer antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 1997, 38(suppl 1): S18-S23.
- [42] Ahmed L, Siddiqui Z A. Antiepileptic drugs and liver disease [J]. *Seizure*, 2006, 15: 156-164.
- [43] Gisclon L G, Curtin C R. The pharmacokinetics of topiramate in subjects with end-stage renal disease undergoing hemodialysis [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 55(2): 196.
- [44] Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 77: 23-36.
- [45] Baluarte J H. Neurological complications of renal disease [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2017, 24(1): 25-32.
- [46] 王栋梁, 宋海栋, 许可, 等. 新型抗癫痫药物临床应用研究 [J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(4): 130-135.