

“药片虽小，注意事项可不少”之丙戊酸钠缓释片

文 / 北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心 齐红艳



齐红艳，北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心主任药师，执业中、西药师，MTM药师。在中心负责药事质控、药师课堂、用药宣教等。中国中西医结合学会脑心同治专业委员会乡镇专家组成员，北京市社区药事管理委员会委员，密云区药事质控专家组成员。

无论是学名“癫痫”还是俗名“羊角风”，想必大家都不陌生。癫痫发作时的症状非常可怕，可能引起的严重后果（比如下楼梯或过马路时突然发作）更让人揪心。因此，癫痫的治疗药物也一直为人们所重视。

目前，抗癫痫药可分为传统抗癫痫药和新型抗癫痫药两大类，前者包括丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠、乙琥胺等，后者包括奥卡西平、加巴喷丁、普瑞巴林、左乙拉西坦、拉莫三嗪等。其中，丙戊酸钠作为一种广谱抗癫痫药，应用相对广泛，可通过多种作用机制产生抗癫痫作用。那么，在服用丙戊酸钠时，都有哪些需要注意的呢？下面，以丙戊酸钠缓释片为例，我们就简单地了解一下。

注意一：定期监测不可少

作为一种缓释制剂，患者口服丙戊酸钠缓释片后，药物会缓慢释放，峰/谷药物浓度的波动会减少，

同时血药浓度在24小时内保持平稳。丙戊酸钠缓释片可以让血药浓度保持平稳是因为它有双重缓释作用，克服了普通片血药浓度波动的缺点。那么，丙戊酸钠缓释片是如何发挥缓释作用的呢？

药物分析显示，每0.5 g丙戊酸钠缓释片包括2/3丙戊酸钠（0.333 g丙戊酸钠）和1/3丙戊酸（0.145 g丙戊酸），pH接近中性，可减少对胃肠道的刺激。与此同时，这样的组成也可以发挥双重缓释作用（图1）：一方面，丙戊酸钠缓释片经口服后，1/6丙戊酸钠在胃内快速吸收，丙戊酸和剩下的5/6丙戊酸钠在肠道吸收，其骨架缓释结构使药物缓慢释放；另一方面，丙戊酸是一种脂肪酸，可在十二指肠被缓慢吸收，其自身性质具有缓释作用。因此，丙戊酸钠的双重缓释作用使得其血药浓度较平片更稳定。

需要注意的是，虽然口服丙戊酸钠缓释片后血药浓度在24小时内

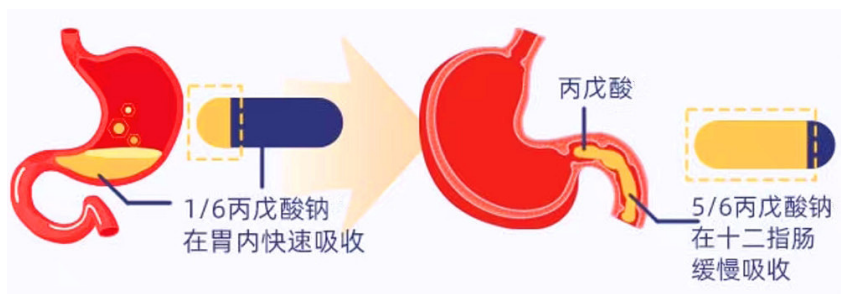


图1 丙戊酸钠缓释片的缓释作用

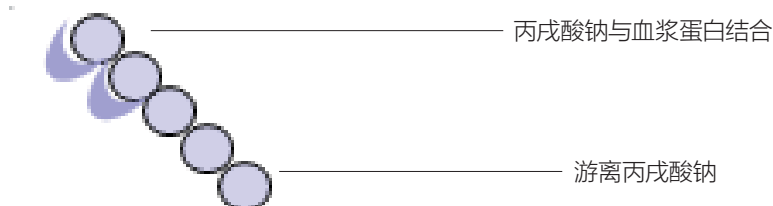


图2 较低浓度时丙戊酸钠与血浆蛋白结合

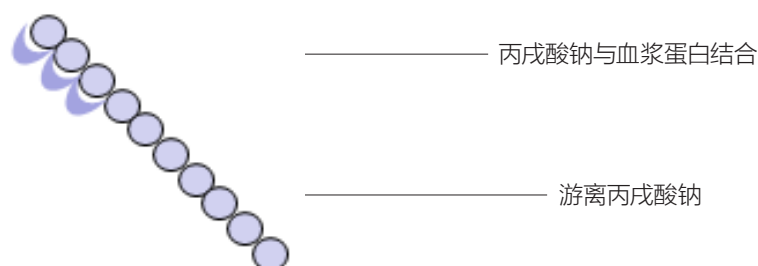


图3 较高浓度时丙戊酸钠与血浆蛋白结合

可以保持平稳,但患者(还包括服用普通片、口服液的患者)仍应进行血药浓度监测。这是因为:丙戊酸钠与血浆蛋白呈非线性结合(图2、图3),在较高的血药浓度,与血浆蛋白结合的部分(不能发挥治疗作用)减少。此长彼消,换言之,当血药浓度增高时,游离药物(能发挥治疗作用但也会造成不良反应)的浓度会不成比例地增高(最多可达30%),易致中毒。

因此,患者在服药过程中需适时进行血药浓度监测,将稳态血药浓度控制在 $50 \sim 100 \mu\text{g/mL}$ 范围内,从而在最大程度上确保长期服药的安全性及有效性——低于这个范围,由于作用不足,可能导致治疗失败;高于这个范围,可能发生不良反应,对身体造成伤害。

注意二: 排出药片勿惊慌

丙戊酸钠缓释片是骨架缓释

结构,药物相关惰性基质在消化道不会被吸收,将在活性物质(药物成分)释放后随粪便排出。所以,排便时发现药片不必惊慌,因为这是没有药物成分的“空药片”。

注意三: 可否掰开看刻痕

丙戊酸钠缓释片不只用于癫痫的治疗,还能用于治疗躁狂症。治疗躁狂症时,丙戊酸钠缓释片也应从小剂量开始服用,推荐的起始剂量为 0.5 g/日 ,分两次,早晚各一次——也就是说,单次剂量是 0.25 g 。

0.25 g ? 丙戊酸钠缓释片的剂量是每片 0.5 g ,意思是可以掰开服用吗?

是也不是。判断丙戊酸钠缓释片是否可以掰开有两个方法:①我们可以观察药片上是否有划痕,如果有划痕,可以掰开服用;没有划痕,则不能掰开。②仔细阅读药品说明书,若说明书中有关于半片药的描述,比如“可以对半掰开服用,但不能研碎或咀嚼”,则可以掰开服用;如果没有,则不能掰开。

注意四: 不良反应应知晓

任何一种药物都有不良反应,所以不必对药物的不良反应产生抵触情绪;如果因为看到说明书上有药物不良反应而拒绝服药,则与因噎废食无异。只有正确地认识药物的不良反应,才能更好地预防、降低不良反应的发生。那么,丙戊酸钠缓释片常见的不良反应有哪些呢?

1. 胃肠道反应

服药早期可能出现一些消化道症状,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等,儿童多见。这些症状大多较轻微,



可不予处理，一般1~2个月后会自行消失；必要时，可加服抑制胃动力药以改善症状。除此之外，通过减少药物剂量、延长加量时间，或将药物与食物一起服用（同服不影响药物的吸收），多数患者症状可缓解。因

此，绝大多数患者无须停药。

2.中枢神经系统症状

少数服药患者会出现中枢神经系统症状，包括头痛、头昏、头晕、无力、嗜睡、思维缓慢、反应迟钝及记忆力下降等。这些症状一般较

轻，且常见于服药早期。通过减少药物剂量、缓慢加量，这些症状多在1~2个月后消失。个别症状严重或长期不缓解的患者，可考虑换药。

3.体重增加

部分患者服药后食欲增加、食



量增加,导致体重增加。通过自我控制食量、适当增加运动量,多可保持体重不持续增加。因此,这类患者无须过于担心。

4.脱发

少数患者服药后会出现脱发;

但是,这种症状大多不严重,而且脱发后能重新长出新发,停药后可以逐渐恢复原状。因此,患者一般无须停药;必要时,可以对症处理。

5.肝毒性

罕见致死性肝功能衰竭;既往有肝脏疾病的癫痫患者及3岁以下的儿童需特别注意,因其更容易发生。

(1)在接受丙戊酸钠及其衍生物治疗的一般人群中,导致死亡的肝功能衰竭通常发生在治疗的前6个月。

(2)3岁以下儿童发生致命性肝中毒的风险大大增加,特别是那些使用多种抗惊厥药物的儿童、患有先天性代谢紊乱的儿童、伴有智力低下的严重癫痫儿童以及患有器质性脑病的儿童。在年龄逐渐增大的患者群体中,致命性肝毒性的发生率大大降低。

(3)对于患有线粒体疾病的患者,服用丙戊酸钠后诱发急性肝衰竭的风险也会增加。

肝毒性虽然可怕,但也并非完全不可解——应对方法包括:

①患者在治疗前应测定肝脏功能,并在开始治疗的前6个月内定期监测。在常规检查中,反映蛋白合成特别是凝血酶原比率的检测,最为重要。如果确定存在异常低的凝血酶原比率,特别是合并有其他生物学异常(如纤维蛋白原和凝血因子水平显著降低、胆红素浓度增加及转氨酶升高)时,需要停止丙戊酸钠治疗。

②关注肝脏受损可疑症状,临床症状对早期诊断至关重要。在黄疸出现前,出现下列症状应该考虑有肝功能损害的可能:突然发作的

无力、厌食和嗜睡,有时伴有反复呕吐和腹痛;癫痫患者症状复发。3岁以下儿童及患有线粒体疾病的患者需要特别注意。一旦出现以上情况,患者或患儿的家属应立即报告医生。

6.胰腺炎

极罕见严重胰腺炎甚至致命。这种致命的危险在儿童中最高,随着年龄的增长而降低。如果出现腹痛、恶心、呕吐和/或厌食等可能是胰腺炎的症状,立即就诊,进行医疗评估。若胰腺炎的诊断成立,须立即停药。

注意五: 相互作用查这里

丙戊酸钠与下列药物合用时,应关注药物相互作用。

1.药动学药物相互作用

(1)丙戊酸钠对其他药物的作用。

①对于神经阻滞剂、单胺氧化酶抑制、抗抑郁药和苯二氮草类药物(如地西泮、劳拉西泮等),丙戊酸钠可以增强其药物作用。因此,合用时应进行临床监测,并按需调整剂量。

②丙戊酸钠通过抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT),可以抑制拉莫三嗪的代谢,将拉莫三嗪的平均半衰期提高近两倍,导致拉莫三嗪的毒性增加。因此,合用时,建议将拉莫三嗪的起始剂量与增加剂量调整为常规的一半。

(2)其他药物对丙戊酸钠的作用。

①具有酶诱导作用的抗癫痫药物(如苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等)可能导致丙戊酸钠在血液

中的浓度降低。因此,合用时,应根据临床反应和血清水平调整剂量。

②碳青霉烯类抗菌药物(如美罗培南、亚胺培南等)会降低丙戊酸钠在血液中的浓度,从而导致癫痫发作,故应避免联用。

③西咪替丁和红霉素可以抑制丙戊酸钠的代谢,导致丙戊酸钠的血清水平升高。利福平可能降低丙戊酸钠的血清水平,导致疗效降低。消胆胺可能会引起丙戊酸钠血药浓度降低。因此,合用时,建议按需调整丙戊酸钠的剂量。

2.药效学药物相互作用

(1)丙戊酸钠与托吡酯或乙酰唑胺联合用药可以引起脑病和/或高氮血症,接受这两种药物治疗的患者须严密监测高血氮性脑病的体征和症状。

(2)丙戊酸钠与噻硫平联合用药可能增加发生中性粒细胞减少症、白细胞减少症的风险。

(3)饮酒会加重丙戊酸钠的镇静作用,甚而可能危及生命,因此用药期间避免饮酒。

(4)丙戊酸钠在体内会转换为丙戊酸,为防止丙戊酸过量,服用丙戊酸钠的同时不应联合服用其他可转化为丙戊酸的药物(如双丙戊酸盐、丙戊酰胺等)。

注意六: 这些情况是禁忌

(1)急性肝炎、慢性肝炎、肝性卟啉病患者以及有严重肝炎的病史或家族史者(特别是与用药相关的)禁用。

(2)甲氟喹会加快丙戊酸钠代谢,并有引发惊厥作用,在联合治疗时可能出现癫痫发作;圣约翰



草可使丙戊酸钠的血药浓度和疗效降低。对于甲氟喹和圣约翰草,患者服药期间需严格禁用。

(3)因线粒体DNA聚合酶 γ 基因突变引起的线粒体疾病的患者以及2岁以下怀疑与POLG相关的疾病的儿童禁用。丙戊酸钠可能会触发或加重由线粒体DNA和核编码的POLG基因变异引起的线粒体疾病的临床体征。

(4)已知对丙戊酸钠、双丙戊酸钠、丙戊酰胺过敏的患者禁用。

(5)已知尿素循环异常的患者禁用。

(6)丙戊酸钠能穿过胎盘屏障,会对胎儿造成伤害,可能引起

神经管畸形和其他结构异常(如颅面畸形、心血管畸形、尿道下裂、肢体畸形等)。因此,女性在服用丙戊酸钠期间,注意采取有效的避孕措施。

最后,一如既往,细心的朋友应该发现了吧:把每一段的标题连在一起就是一首帮您记忆的顺口溜哦!

定期监测不可少,
排出药片勿惊慌。
可否掰开看刻痕,
不良反应应知晓。
相互作用查这里,
这些情况是禁忌。

(本系列待续) 