

第十九章中枢神经系统药物的药物代谢动力学文档ppt



前言

中枢神经系统药物：

- ❖ 镇静催眠药
- ❖ 抗癫痫药
- ❖ 抗抑郁药
- ❖ 抗精神病药
- ❖ 麻醉药等。



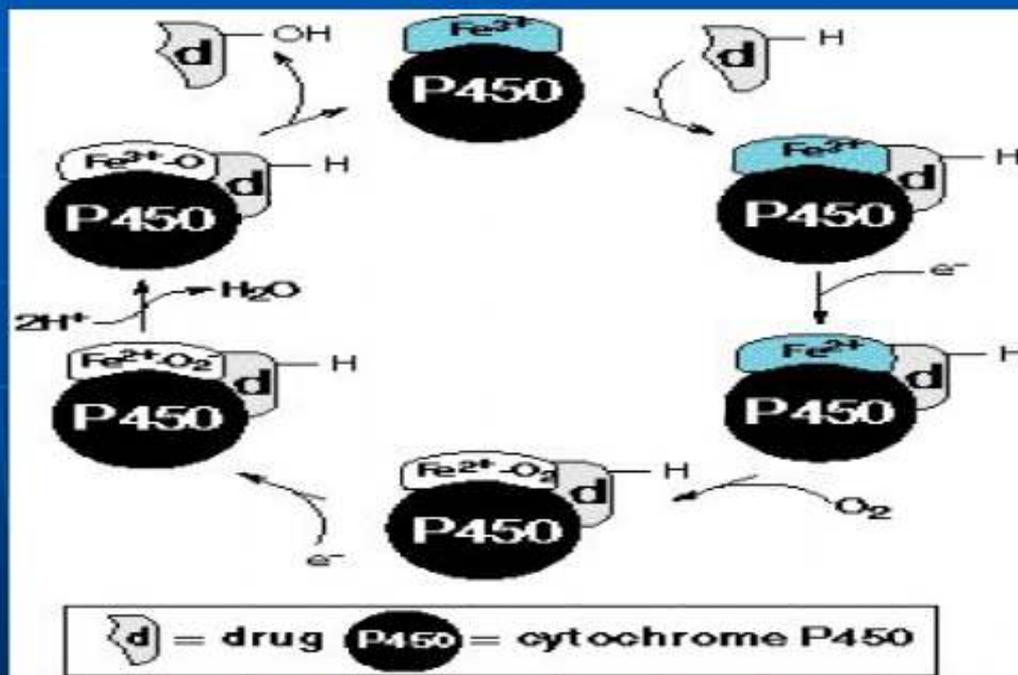
1、CYP酶系家族成员



人体已鉴定出**12种CYP酶**，其中三种作用最强。

CYP3A4：最常见

CYP2D6：遗传氧化多态性



第一节 镇静催眠药

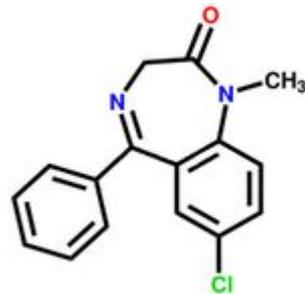
- 1、巴比妥类
- 2、苯二氮卓类（最常用）
- 3、其他类

苯二氮卓类，较巴比妥类安全，即使大剂量也不产生麻醉和中枢麻痹。其药物代谢动力学受年龄、疾病状态、合并用药的影响较大，如肝脏疾病及老年人中CYP酶对此类药物的代谢能力明显降低，容易在体内蓄积，临床应用中常需要监测血药浓度。

地西泮

【体内过程】

- ❖ 吸收 存在肝肠循环，脂溶性高，易透过血脑屏障和胎盘屏障。活性代谢产物去甲西泮半衰期长（ $t_{1/2}$ 约80小时），消除慢，也存在肝肠循环，长期使用可致蓄积性中毒。
- ❖ 分布 地西泮血浆蛋白结合率在成人约为99%，地西泮在肝脏的消除与其蛋白结合率有关，临床肝病患者起始剂量通常为常规剂量的1/3。
- ❖ 代谢 地西泮主要经肝脏CYP酶代谢，主要参与酶CYP2C19和CYP3A4。
- ❖ 排泄 肾排泄。



地西泮

【药物代谢动力学】

- ❖ 二室模型 $t_{1/2}$ 为20-80小时。肝功能不良、严重肾功能不良者可使地西泮的 $t_{1/2}$ 明显延长，慎用、监测血药浓度。

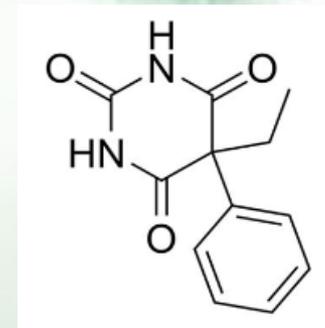
【体液药物浓度测定】

【药物代谢动力学的药物相互作用】

- ❖ 1、CYP酶抑制剂与地西泮合用，可使地西泮 $t_{1/2}$ 增加，血浆清除率降低。如西咪替丁。
- ❖ 2、结核三联用药（异烟肼、利福平、乙胺丁醇）可使地西泮的清除率增加，因利福平是肝药酶诱导剂。
- ❖ 3、静脉注射肝素，因其与地西泮竞争血浆蛋白，可使地西泮游离药物浓度增加150%-250%。

第二节 抗癫痫药

苯巴比妥



【体内过程】

- ❖ 1、吸收 口服或肌注。
- ❖ 2、分布 体液中苯巴比妥的浓度依赖于体液PH以及蛋白浓度高低。易透过胎盘屏障。
- ❖ 3、代谢与排泄 主要经肝脏代谢及肾小管分泌清除。尿液PH可影响肾小管对苯巴比妥的重吸收，PH增加能促进药物排泄。

苯巴比妥

❖ 【药物代谢动力学】

❖ 一般情况下，苯巴比妥临床控制癫痫发作的有效血药浓度为10-35微克/毫升。

❖ 【体液药物浓度测定】

❖ 【药物代谢动力学的药物相互作用】

❖ 1、本身为肝药酶诱导剂，长期用可产生耐受性。

❖ 2、苯巴比妥与地西洋等合用，可增强其镇静、催眠作用。

❖ 3、CYP酶抑制剂（如丙戊酸那）可使苯巴比妥的血药浓度升高。

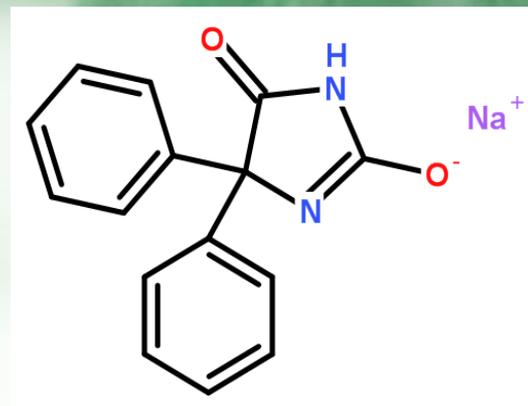
? 问题

某人过量服用苯巴比妥（酸性药）中毒，有何办法加速脑内药物排至外周，并从尿内排出？

巴比妥类药物中毒时的解救：碱化血液及尿液

弱酸性药物在碱性侧解离型多，非解离型少，不易透过生物膜。因此，弱酸性药物中毒时，碱化尿液有助药物的排出。

苯妥英钠



❖ 强碱性，刺激性大。

❖ 【体内代谢】

❖ 1、吸收 口服，静脉注射。碱性强，故不肌注。

❖ 2、分布

❖ 3、代谢 肝脏代谢

❖ 4、排泄 碱化尿液能促进排泄？

❖ 【药物代谢动力学】

❖ 治疗浓度10-20微克/毫升，血药浓度>40微克/毫升发生中毒，致死浓度>100微克/毫升。本药药动学个体差异大，应进行TDM。

苯妥英钠

❖ 【体液药物浓度测定】

❖ 1、分光光度法

❖ 2、气相色谱法

❖ 3、高效液相色谱法 可同时测多种抗癫痫药物。

❖ 【药物代谢动力学的药物相互作用】

❖ CYP酶抑制剂，如异烟肼、氟康唑，可使苯妥英钠 $t_{1/2}$ 延长，血药浓度升高，甚至发生蓄积中毒。

❖ 苯妥英钠可诱导肝药酶，加速多种药物代谢，使其药效降低。

❖ 保泰松、水杨酸、丙戊酸等通过竞争血浆蛋白结合部位，使血中游离苯妥英钠浓度增加，作用增强。

❖ 案例19-1



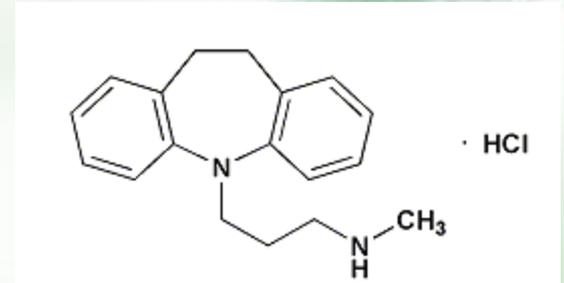
卡马西平

- ❖ 广谱抗癫痫药
- ❖ 口服剂型，无注射剂。
- ❖ 主要经CYP3A4代谢，CYP2C8和CYP1A2参与。
- ❖ 卡马西平具有CYP酶诱导作用。
- ❖ 有效治疗血药浓度4-12微克/毫升，潜在中毒浓度为12微克/毫升。

【药物代谢动力学的药物相互作用】

第三节 抗抑郁药

丙咪嗪



- ❖ 三环类抗抑郁药
- ❖ 肾脏为主要排泄器官。算话尿液可促进药物排泄，碱化尿液可减少其排泄？？
- ❖ 丙咪嗪及其代谢产物地昔帕明的血药浓度与临床疗效有直接关系。研究表明，两者总浓度至少在150ng/ml以上才能产生疗效。注意：剂量加大的心脏毒性。

第四节 抗精神病药

- ❖ 典型抗精神病药 如氯丙嗪、奋乃静、氟哌啶醇等。
- ❖ 非典型精神病药 如氯氮平、奎硫平、奥氮平、利培酮等，作为一线药物使用。本类药不仅能阻断DA受体，还能阻断5-HT受体。对阳性症状和阴性症状均有改善作用。锥体外系等不良反应及催乳素水平升高的程度较轻，但可能引起体重增加、糖脂代谢障碍等。

氯丙嗪

1、CYP2D6的底物

CYP2D6对药物的代谢十分复杂,催化代谢的常用临床药物见表1。

表1CYP2D6的底物

药物类型	底物
镇痛药	羟考酮、双氢可待因、可待因、曲马多
抗精神病药	利培酮、硫利达嗪、奋乃静、氟奋乃静、氯氮平、三氟哌多、氯丙嗪、氟哌啶醇
抗抑郁药	氯米帕明、去甲替林、阿米替林、丙米嗪、曲米帕明、去甲丙米嗪、唑吡坦、阿米夫胺、氟西汀、帕罗西汀、马普替林、氟伏沙明、托莫西汀、曲唑酮、文拉法辛
抗心律失常药 β 受体阻滞药	普罗帕酮、美西律、氟卡尼、恩卡尼、司巴丁、阿义马林、阿普林定 美托洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、卡维地洛、普萘洛尔、布非洛尔、波吲洛尔、阿普洛尔
抗高血压药	异喹肼、吲哚拉明、胍生、乌拉地尔、尼麦角林
其它	右美沙芬、乙基吗啡、吲哚普利、苯乙双胍、昂丹司琼、异丙嗪、氯雷他定

2、常见的与CYP2D6相关的药物相互作用

在常见的代谢性相互作用中,酶抑制作用所致药物相互作用的临床意义,远大于酶促进作用,约占全部相互作用的70%,酶促进作用则占23%,其他为7%。

- ❖ 氯丙嗪主要在肺和肝脏代谢，CYP2D6为其主要代谢酶。有研究表明，CYP2D6基因多态性可影响氯丙嗪血药浓度。
- ❖ CYP2D6 的基因型及其对酶活性的影响：
- ❖ CYP2D6 的无效等位基因 酶没有活性，即PM表型，白种人发生率较高，为20% ~25%，东方人发生率较低，一般<1%
- ❖ CYP2D6 代谢能力减弱的等位基因 酶活性减弱，即慢代 PM 表型或IM 表型。亚洲人(包括、韩国、中国和太平洋岛国)含有 CYP2D6*10 的发生概率为 33% ~ 43%，但是在白种人中的概率却很低，只有2% ~5% [12-13] 。
- ❖ CYP2D6 代谢能力不变或增强的等位基因 即UM表型。



CYP2D6基因多态性对氯丙嗪的代谢有什么影响？

- ❖ 携带有 CYP2D6 代谢增强等位基因的患者，会更快速地代谢药物，使血药浓度下降过快而不能达到理想的治疗效果。携带有 CYP2D6 代谢能力减慢基因的患者，药物在体内的代谢速度减慢，从而使药物发生蓄积，发生毒性反应的概率变大。对于需要通过 CYP2D6 转化的前药，在缺乏 CYP2D6 基因的人群中会使药物的疗效降低；对于依赖 CYP2D6 进行转化清除的药物，在 PM 人群中的清除速度减慢容易发生毒性反应。因此，探讨 CYP2D6 的基因多态性，对指导临床合理用药和个体化用药具有重要的意义。

表 1 部分 CYP450 酶及其代表性底物 酶诱导剂 抑制剂

CYP450	底物	诱导剂	抑制剂
1A2	咖啡因、阿米替林、氯丙咪嗪、氯氮平、氟哌啶醇、利多卡因、慢心律、奈普生、非那西汀、心律平、氨茶碱、异博定、R-华法令	苯巴比妥、苯妥英钠、利福平、奥美拉唑	西米替丁、异烟肼、氟伏沙明、诺氟沙星、环丙沙星
2A6	香豆素		
2C	双氯芬酸、布洛芬、氯沙坦、苯妥英钠、甲苯磺丁脲、S-华法令、地西洋、美芬妥因、丙咪嗪、奥美拉唑、氯胍	苯巴比妥、利福平	磺胺苯吡唑、氟康唑、酮康唑、氟西汀、氯霉素、甲硝唑
2D6	可待因、卡托普利、右美沙芬、右芬氟拉明、氟西汀、慢心律、马普替林、心律平、曲马多、异喹胍	巴比妥类、利福平	氟西汀、帕罗西汀、苯海拉明、奎尼丁、特比奈芬
2E1	对乙酰氨基酚、乙醇、氯唑沙宗、氟烷	乙醇、异烟肼	二乙二硫氨基甲酸酯
3A4	息斯敏、西沙比利、环磷酰胺、环孢素、硫氮萘酮、可的松、阿霉素、雌二醇、辛伐他汀、伊曲康唑、酮康唑、利多卡因、紫杉醇、心律平、奎尼丁、特非那丁、他莫昔芬、长春碱、氨茶碱	卡马西平、地塞米松、苯巴比妥、苯妥英钠、利福平	酮康唑、伊曲康唑、葡萄柚汁、氟西汀、氟伏沙明、异博定、红霉素、克拉霉素、Mibefradil



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/776021005125011002>