

癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测结果回顾分析

梅艳, 汪洋, 宋新文, 彭静, 周军(武汉市儿童医院, 武汉 430016)

摘要: 目的 探讨癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度与临床疗效、给药剂量、药物剂型、性别、年龄和体质量的相关性。方法 回顾性查阅我院临床药理学室 337 例癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测记录, 将浓度值、性别、年龄等资料录入数据库, 利用 SPSS 13.0 软件进行分析处理。结果 癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度值与性别不存在明显的相关性, 但与临床疗效、给药剂量、药物剂型、年龄和体质量密切相关。结论 丙戊酸钠在患儿体内的代谢过程存在一定的个体差异性, 应根据每位患儿自身的具体情况并结合血药浓度监测结果来制订个体化给药方案。

关键词: 癫痫; 儿童; 丙戊酸钠; 治疗药物监测; 相关性

中图分类号: R971.6; R969.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)02-0174-04

An Retrospectively Analysis on Results of Serum Sodium Valproate Concentration Monitoring on Children with Epilepsy

MEI Yan, WANG Yang, SONG Xinwen, PENG Jing, ZHOU Jun(*The Children's Hospital of Wuhan, Wuhan 430016, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the correlations of serum sodium valproate concentration in epileptic children with clinical therapeutic effect, dosage, dosage form, sex, age and body weight. **METHODS** Our clinical pharmacy room's 337 cases monitoring records of serum sodium valproate concentration in children with epilepsy were researched retrospectively and data as concentrations, sex, age etc were put into data base, which were analyzed and treated by SPSS 13.0 software. **RESULTS** No significant correlation was noted between serum sodium valproate concentration in epileptic children and sex, however it was closely correlated with therapeutic effect, dosage, dosage form, age and body weight. **CONCLUSION** The individual difference in the metabolic processes of sodium valproate within individual patient was obvious, so it's necessary to make individualized remedy according to patients' specific condition and monitoring result.

KEY WORDS: epilepsy; children; sodium valproate; therapeutic drug monitoring; correlation

丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)通常作为癫痫全面性发作的首选药物, 也可用于部分性发作、Lennox-Gastaut 综合征及热性惊厥等症的治疗^[1]。因其广谱高效, 无镇静作用, 不影响认知功能等特点^[2], 目前在儿科临床癫痫病治疗中被广泛使用。但由于其治疗窗较窄, 个体吸收代谢差异较大, 临床给药剂量很难把握, 因此需要进行血药浓度监测来保证其治疗的安全有效性。本研究通过对我院临床药理学室 337 例癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测结果的回顾分析, 以求了解 VPA 血药浓度与临床疗效、给药剂量、药物剂型、性别、年龄、体质量的相关性, 初步探讨 VPA 的个体代谢变化规律, 为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 2008 年 1 月—2009 年 12 月在我院临床药理学室监测 VPA 血药浓度的患儿登记资料, 共 337

例。涉及的患儿均符合国际抗癫痫联盟(ILAE)最新的癫痫发作类型及对癫痫诊断的建议^[3]。其中门诊 258 例, 住院 79 例; 男性 219 例, 女性 118 例; 年龄 0.5~18 岁, 平均 (6.40 ± 4.17) 岁; 体质量 8~75 kg, 平均 (24.02 ± 13.22) kg。

1.2 给药方法

涉及患儿按医嘱服用 VPA[商品名: 德巴金, Sanofi Winthrop Industrie; 剂型规格: 糖浆 200 mg·(5 mL)⁻¹, 缓释片 500 mg·片⁻¹]。其中, 服用糖浆剂治疗 236 例(单药治疗 198 例, 联合用药 38 例), 服用缓释片治疗 101 例(单药治疗 85 例, 联合用药 16 例)。服用剂量根据药品说明书或结合血药浓度值调整而定, 平均 (21.53 ± 7.57) mg·kg⁻¹·d⁻¹, 服用方法为糖浆剂每日 2~3 次, 缓释片每日 1~2 次。

1.3 样本采集及血药浓度测定

患儿连续规律服用 VPA, 待血药浓度达稳态(约 5~7 个半衰期)后, 于末次晚服药后次日晨采静

作者简介: 梅艳, 女, 主管药师 Tel: (027)82433462 E-mail: meiyanyan1019@163.com

脉血 3 mL, 离心取血清, 采用毛细管气相色谱法^[4]测定稳态谷浓度。

1.4 疗效评价标准

有效控制: 发作频率较用药前减少 75%以上; 疗效不足: 发作频率较用药前减少 51%~75%; 无效: 发作频率较用药前减少 50%以下^[5]。

1.5 统计学处理

数据应用 SPSS 13.0 软件处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布数据均取对数正态化处理, 组间比较采用 *t* 检验、四格表 χ^2 检验、方差分析。考察两组数据间线性关系, 采用回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VPA 血药浓度与临床疗效的关系

一般认为 VPA 控制癫痫发作的血药浓度范围(治疗窗)为 50~100 mg·L⁻¹^[6]。337 例监测 VPA 血药浓度范围为 3.76~287.2 mg·L⁻¹, 平均(64.14 ± 30.96) mg·L⁻¹(变异系数 CV=48.27%)。其中测得在治疗窗范围内有 192 例(占 57.0%), 低于治疗窗有 108 例(占 32.0%), 高于治疗窗有 37 例(占 11.0%), 各组临床疗效评价见表 1。疗效比较, 经 χ^2 检验, 低于治疗窗组与治疗窗内组比较有显著性差异($P < 0.05$), 而高于治疗窗组与治疗窗内组比较无显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 VPA 血药浓度与疗效的关系($n=337$)

Tab 1 Relationship of serum VPA concentration and efficacy ($n=337$)

血药浓度/ mg·L ⁻¹	例数	有效 控制/例	疗效 不足/例	无效/例	有效率/%
<50	108	41	19	48	55.6
50~100	192	114	36	42	78.1
>100	37	16	9	12	67.6

2.2 给药剂量对 VPA 血药浓度的影响

为消除剂型因素及联用其他抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)对 VPA 代谢的干扰, 故只考察 198 例单独服用 VPA 糖浆的患儿血药浓度随给药剂量变化的情况。VPA 儿童常用量^[1]为 20~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 根据是否达到或超过常规剂量分类见表 2。经方差分析, 各组间有显著性差异($P < 0.05$)。进一步以血药浓度值(*C*)为因变量, 给药剂量(*D*)为自变量, 采用 SPSS 13.0 软件作线性回归分析, 发现血药浓度值与给药剂量呈正相关, 方程为: $C=1.523D+25.635(r=0.393)$ 。给药剂量对

血药浓度的散点图见图 1。

表 2 不同给药剂量组患儿 VPA 血药浓度值($n=198$)

Tab 2 Serum VPA concentration of different dosage groups ($n=198$)

给药剂量/mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	例数	血药浓度/mg·L ⁻¹
<20	65	53.192±26.614 ¹⁾
20~30	109	59.334±22.927 ¹⁾
>30	24	79.338±50.242

注: 与给药剂量>30 mg·kg⁻¹·d⁻¹组比较, ¹⁾ $P < 0.05$

Note: Compared with dosage over 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹ group, ¹⁾ $P < 0.05$

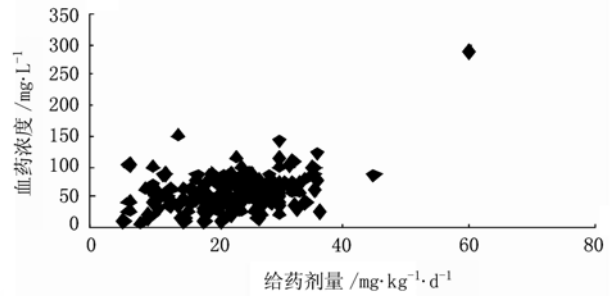


图 1 VPA 剂量-血药浓度散点图

Fig 1 The scatter plot of VPA dosages and serum concentrations

2.3 药物剂型对 VPA 血药浓度的影响

为排除联用其他 AEDs 对 VPA 代谢的干扰, 故只考察 VPA 单药治疗患儿的情况。为消除 VPA 给药剂量对血药浓度的干扰, 以下分析均采用 VPA 单位剂量血药浓度的对数值(lg*C/D*)为统计量, 其中 *C* 为血药浓度值(mg·L⁻¹), *D* 为给药剂量(mg·kg⁻¹·d⁻¹)。服用不同剂型 VPA 的患儿单位剂量血药浓度对数值见表 3, 经 *t* 检验, 组间比较有显著性差异($P < 0.05$)。

表 3 不同剂型组患儿单位剂量血药浓度的对数值($n=283$)

Tab 3 The lg*C/D* of different dosage form groups($n=283$)

给药剂型	例数	lg <i>C/D</i>
糖浆	198	0.403±0.231
缓释片	85	0.616±0.189

2.4 联合用药对患儿 VPA 血药浓度的影响

236 例服用 VPA 糖浆治疗的患儿, 根据是否联用其他 AEDs, 如: 硝西洋(NZP)、卡马西平(CBZ)、苯巴比妥(PB)、氯硝西洋(CZP)等进行分组, 其单位剂量血药浓度的对数值见表 4。经 *t* 检验, 组间比较有显著性差异($P < 0.05$)。

2.5 性别差异对 VPA 血药浓度的影响

198 例单用 VPA 糖浆的患儿, 根据性别不同分组, 其单位剂量血药浓度的对数值见表 5。经 *t*

检验, 组间比较无显著性差异($P>0.05$)。

表 4 VPA 单用和联用组患儿单位剂量血药浓度的对数值 ($n=236$)

Tab 4 The lgC/D of drug single-using and drug combination groups($n=236$)

联用情况	例数	lgC/D
单用 VPA	198	0.403±0.231
VPA 联用其他 AEDs	38	0.232±0.300

表 5 不同性别患儿 VPA 单位剂量血药浓度对数值 ($n=198$)

Tab 5 The lgC/D of different sex groups($n=198$)

性别分组	例数	lgC/D
女	72	0.418±0.238
男	126	0.395±0.228

2.6 患儿年龄对 VPA 血药浓度的影响

198 例单用 VPA 糖浆的患儿, 根据年龄段分组, VPA 单位剂量血药浓度的对数值见表 6。经方差分析, 组间比较有显著性差异($P<0.05$)。进一步以单位剂量血药浓度的对数值(lgC/D)为因变量, 患儿年龄(Y)为自变量, 采用 SPSS 13.0 软件作线性回归分析, 发现单位剂量血药浓度的对数值与年龄呈正相关, 方程为: $\lg C/D=0.025Y+0.284$ ($r=0.386$)。

表 6 不同年龄组患儿 VPA 单位剂量血药浓度对数值 ($n=198$)

Tab 6 The lgC/D of different age groups($n=198$)

年龄组/岁	例数	lgC/D
0.5~1	14	0.381±0.220
~5	123	0.355±0.217
~10	40	0.424±0.172
~16	21	0.660±0.256

2.7 患儿体质量与 VPA 血药浓度的关系

198 例单用 VPA 糖浆的患儿按体质量分组, 统计 VPA 单位剂量血药浓度的对数值见表 7。经方差分析, 组间比较有显著性差异($P<0.05$)。进一步以单位剂量血药浓度的对数值(lgC/D)为因变量, 患儿体质量(W)为自变量, 采用 SPSS 13.0 软件作线性回归分析, 发现单位剂量血药浓度的对数值与体质量的对数值呈正相关, 方程为: $\lg C/D=0.010W+0.212$ ($r=0.455$)。

表 7 不同体质量组患儿 VPA 单位剂量血药浓度对数值 ($n=198$)

Tab 7 The lgC/D of different body weight groups($n=198$)

体质量组/kg	例数	lgC/D
8~15	89	0.355±0.219
~30	84	0.384±0.200
~45	16	0.522±0.139
~64	9	0.856±0.226

3 讨论

3.1 VPA 血药浓度对临床疗效的影响

由结果“2.1”可以看出, VPA 血药浓度低于治疗窗组的患儿癫痫总体控制率与治疗窗内组比较存在显著性差异($P<0.05$)。也就是说, 对于大多数患儿来说, 将血药浓度提升到治疗窗范围内, 对癫痫的治疗具有积极的意义。同时, 也应该注意到, 即使在血药浓度低于治疗窗组也有 55.6% 的患儿得到有效控制。因此, 对于少数个体而言, 如实际疗效确切, 也无需将血药浓度提高至治疗窗范围。虽然高于治疗窗组的疗效与治疗窗内组不存在显著性差异, 但是由于 VPA 与血浆蛋白是呈非线性结合, 即血药总浓度增高时, 游离药物浓度不成比例地增高, 可达 30%, 易致中毒^[2]。尤其是当血药浓度超过 $120 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时则不良反应进一步增多^[6]。本研究中测得 5 例患儿 VPA 血药浓度超过 $120 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 最高达 $287.2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。该 5 例患儿不仅癫痫症状均未得到有效控制, 而且均出现明显的嗜睡、易激惹等神经系统不良反应, 其中 1 例患儿还出现肝转氨酶升高, 后经减药后以上症状得以消除。因此, 为了避免不良反应的发生, 有必要将 VPA 血药浓度控制在治疗窗之内。

3.2 VPA 血药浓度的影响因素

文献报道^[7-8]影响患儿 VPA 血药浓度主要因素包括: 给药剂量、药物剂型、联合用药情况、采血时间、患儿个体差异(包括身高、年龄、体重、血浆白蛋白含量等)。

本研究结果显示给药剂量越大, 血药浓度越高, 总体呈正相关, 但是关联度不高($r=0.393$), 与文献[9]报道一致。由散点图也可以看出: 某些给药剂量较大的患儿血药浓度很低, 反而某些给药剂量较小的患儿却浓度偏高, 有的甚至超过中毒浓度。这种现象除了因患儿自身代谢的个体差异性造成外, 还可能是由于个别患儿用药依从性较

差引起的(如存在家长给药剂量、方式、时间把握不准确或患儿抵抗服药等情况)。由于本研究统计的多为院外治疗的患儿,无法很好地识别和排除少数用药不规范的病例,存在一定局限性,在今后的研究当中应尽量做好前瞻性的用药指导。该现象也进一步说明了 VPA 血药浓度监测的重要性,可以就浓度异常的患儿及时展开调查,寻找原因。如:某患儿(女,9个月,10 kg),护士鼻饲给予德巴金糖浆 2 mL,每日 3 次(VPA 剂量 $24 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),实测 VPA 血药浓度为 $3.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。虽然给药剂量符合常规要求,但是血药浓度严重偏低,癫痫控制不佳。后经临床药师调查发现,护士鼻饲给药操作不规范,给药后未进行冲管处理,造成部分糖浆剂粘附于鼻饲管上而未被患儿吸收。

本研究结果显示,服用缓释片的患儿 $\lg C/D$ 值显著高于服用糖浆剂的患儿($P < 0.05$)。国外学者试验研究发现丙戊酸盐的糖浆剂和缓释片都可以完全吸收,生物利用度均接近 100%^[10]。因此服用同等剂量的 VPA,吸收的总量相等,而缓释片可以让患儿维持较高的稳态谷浓度,避免 1 d 内血药浓度的波动过大,利于癫痫的控制。

同时从结果“2.4”可以看出,单独用药组的 $\lg C/D$ 值显著高于联合用药组($P < 0.05$)。38 例 VPA 联用的其他 AEDs 中 CZP 14 例, CBZ 12 例, PB 5 例, NZP 5 例, CBZ+NZP 1 例, CBZ+CZP+PB 1 例。CBZ 与 PB 均可诱导肝药酶,使 VPA 半衰期缩短,血药浓度下降^[6],从而降低 $\lg C/D$ 值。CZP 和 NZP 对 VPA 药动学的影响还有待研究。如:某患儿(女,12 岁,49 kg),VPA 给药剂量 $20.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,联用药物 PB, CZP, CBZ,实测血药浓度 $14.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。虽然给药剂量符合常规要求,但是由于多种药物间的相互作用,导致 VPA 血药浓度严重偏低,癫痫控制不佳。

患儿个体差异主要考察性别、年龄和体质量对 VPA 代谢的影响。本研究表明 VPA 的代谢与性别差异无明显相关性,不同年龄、不同体质量组患儿的 $\lg C/D$ 值有显著性差异($P < 0.05$),且 $\lg C/D$ 与年龄和体质量均有一定的正相关性。这就是说年龄和体质量越大的患儿,服用相同剂量的 VPA 所产生稳态谷浓度越高。提示 VPA 的药动学有年龄和体质量的依赖性,清除率随年龄和体质量的增加有下降的趋势。文献报道 VPA 在 6 岁以下的

小儿体内消除速率最快,半衰期最短,而随着年龄的增长其药动学参数渐与成人相似^[11]。由表 6 及回归分析可以看出,这种趋势在 1~16 岁患儿表现得比较明显,而 1 岁以下婴幼儿由于统计病例数较少,还有待于进一步研究。

因此,癫痫患儿 VPA 给药方案的制订应从小剂量开始,以临床实际疗效为依据,并借助血药浓度监测的手段来寻求个体所需要的有效血药浓度,同时避免不良反应的发生。另外,在药物剂量的决定和调整过程中,还应考虑到可能影响 VPA 血药浓度的各种因素,结合患儿年龄、体质量等具体情况,这样才能制订出最佳的 VPA 个体化给药方案。

REFERENCES

- [1] National Pharmacopeia Committee. The Pharmaceutical Chemicals and Biological Products Volume of China Pharmacopoeia Clinical Dispensing Information(中国药典临床用药须知化学药和生物制品卷)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 29-30.
- [2] CHEN X Q, JIN Y Y, TANG G. New Materia Medica(新编药物学)[M]. 16th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 223.
- [3] LIN Q. Practical Pediatrics Epilepsy Study(实用小儿癫痫病学)[M]. Beijing: Science and Technology Publishing House, 2004: 207.
- [4] ZHANG H N, CHEN Y J, LIU Z S, et al. Capillary column gas chromatography determination of serum valproic acid in epileptic children [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2005, 25(1): 46-47.
- [5] PEI F G, HU Y S. Overview of carbamazepine therapia children with epilepsy [J]. J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志), 2007, 6(3): 77-78.
- [6] LI J T. Clinical Pharmacology(临床药理学)[M]. 3th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 1977-1978.
- [7] LI G H, LI P, LEI X X. Analysis of correlation between blood concentration of valproic acid and the content of plasma protein [J]. J China Pharm(中国药房), 2005, 16(20): 1563-1564.
- [8] JIANG Z, ZHANG J, LIAO H M, et al. Influence of age, body weight and dose on sodium valproate plasma concentrations in children with epilepsy [J]. Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志), 2008, 10(3): 325-328.
- [9] LIU S P, JIANG Z. The correlations analysis of sodium valproate plasma levels in epileptic children [J]. Mod Med J China(中国现代医药杂志), 2008, 10(7): 41-43.
- [10] ZACCARA G, MESSORI A, MORONI F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid, 1988 [J]. Clin Pharmacokinet, 1988, 15(6): 367-389.
- [11] ZHAO H C. Handbook of Practical Therapeutic Drug Monitoring(实用治疗药物监测手册)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 61.

收稿日期: 2010-05-17