

· 临床药 学 ·

苯妥英钠血浓度与疗效关系的探讨

杭州市第七人民医院 黄安娜 汪 骅

目前,在治疗癫痫病人,控制癫痫发作的药物中,苯妥英钠是较为常用的药物。其抗癫痫作用的有效血药浓度在 $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ 之间。随着血药浓度的递增,将会出现毒性反应。反之,患者的癫痫得不到有效的治疗和控制。可见,该药物的血浓度安全范围较窄。为了确保临床用药的安全、有效,对癫痫患者,特别是对长期服用苯妥英钠的患者及儿童,进行苯妥英钠血浓度的监测,是十分重要的。本文对20例服用苯妥英钠的癫痫患者进行血浓度测定,并对其与疗效关系作了初步的分析。

本文测定血药浓度系采用Dill氏简化的二苯基甲酮法。仪器:国产751-G型紫外分光光度计,样品提取测定的程序为:取 0.5ml 或 1.0ml 病人血清,加入磷酸盐缓冲液 3ml ,然后用 10ml 二氯甲烷提取二次,合并提取液,加 $7\text{N NaOH } 7\text{ml}$,摇匀。分离出碱液,加热除去残留的二氯甲烷,然后加饱和的 KMnO_4 溶液 2.5ml ,摇匀,置 80°C 水浴中加热20分钟。取出冷至室温。精密加入 2.5ml 环己烷提取。提取液用751-G型紫外分光光度计,在波长 247nm 处测定其吸收值,并将测得的吸收值代入回归方程。算得的苯妥英钠含量,再换算成每毫升血清中苯妥英钠的量。今测得20例癫痫病人苯妥英钠血浓度的结果,列表如下:

实验结果表明,血药浓度在 $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ 之间者有10人,占50%。大于 $20\mu\text{g/ml}$ 的患者有5人,占25%。余皆小于 $10\mu\text{g/ml}$ 。据

编号	姓 名	姓 别	年 龄	DPH-Na ($\mu\text{g/ml}$)	苯妥英钠 的 用 量 (g)
1	杨××	女	38	23.4494	0.3
2	陶××	男	31	16.9030	0.3
3	沈××	男	56	15.4495	0.2*
4	高××	男	29	6.1592	0.3
5	沈××	男	31	11.5786	0.3
6	楼××	男	17	27.1484	0.3
7	王××	男	39	12.2666	0.3
8	陈××	女	18	10.4602	0.2**
9	郑××	男	36	11.1484	0.2**
10	周××	女	25	6.5893	0.3
11	蒋××	男	20	8.0516	0.3
12	王××	男	21	11.4065	0.3
13	沈××	男	35	13.4710	0.1*
14	柳××	男	30	49.2559	0.3
15	楼××	女	24	21.3850	0.2**
16	林××	女	23	23.8796	0.2**
17	卢××	男	7	18.7183	0.3
18	袁××	女	42	17.6000	0.3
19	范××	男	15	5.0408	0.1
20	陈××	男	41	2.6323	0.3

注: * 每天或每晚服一次; ** 每天二次分服,其余均为分三次服。

临床观察,血药浓度在 $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ 之间的10例中,患者的癫痫发作都得到了控制,有些病人已长期不发病。如例2,长期服用苯妥英钠(0.1g Tid),其癫痫发作已完全得到控制,约有一年半的时间未发过病。其苯妥英钠的血浓度为 $16.9030\mu\text{g/ml}$ 。在达到有效血药浓度之前,例3,癫痫每月要发作一次;例2,曾发作多次;例7,有时在夜里要发作。例18,在服药前,每月癫痫发作达五次之多。这些患者达到有效血药浓度后,癫痫都得到控

制,不再发作。在低于有效血药浓度的5例病人中,多数患者的发病次数仍频繁。如例10,虽也长期服用苯妥英钠(0.1g Tid),但癫痫发作次数及病情如前,其苯妥英钠的血药浓度为 $6.5893\mu\text{g/ml}$ 。在高于有效血药浓度的5例病人中,均未发现有中毒症状,这可能与各种客观因素有关。例如患者柳 $\times\times$,测得其苯妥英钠的血药浓度高达 $49.2559\mu\text{g/ml}$,按理论讲,应该出现精神性中毒症状,但该患者系精神性癫痫,其毒性反应或许为其所原有的精神病状所掩盖。由此可见,苯妥英钠的血药浓度与疗效是密切相关的。

众所周知,由于存在个体差异,对于不同的病人,给予同一剂量的药物,会产生不同的疗效。本次实验中的柳 $\times\times$ 和周 $\times\times$,都是给予苯妥英钠0.1g Tid,但前者测得的苯妥英钠血药浓度为 $49.2559\mu\text{g/ml}$,癫痫得到了控制。而后者测得的苯妥英钠血药浓度为 $6.5892\mu\text{g/ml}$,癫痫发作频繁。可见,不

能单凭剂量来衡量药理作用的强弱,必须通过对个体病人血药浓度的测定,来制定治疗方案,以便达到安全有效的治疗要求。

从药代动力学方面苯妥英钠的剂量与其血浓度不呈正比例关系。因此,对服用苯妥英钠的癫痫病人,进行血浓度的监测,使我们不仅能够解释药物在常用量时不显效或产生意外的毒性反应,而且也便于我们为更有效地控制患者的癫痫发作,确定或调整最佳药物剂量,提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] Dill W A, et al: Simplified benzophenone procedure for determination of phenytoin in plasma. Clin Chem 17:1200, 1971.
- [2] 楼雅卿等:比较高压液相色谱法和紫外分光光度法测定家兔血浆中苯妥英钠的含量。药 学 学 报 17(10): 787, 1982.
- [3] 吴柏林等:紫外分光光度法测定人血清中苯妥英钠浓度。中国医院药杂志3(12): 538, 1983.