

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.27.020

丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫疗效及影响因素分析*

刘沙¹, 金梅^{1△}, 傅川¹, 刘大瑜²

(1. 重庆医科大学附属永川医院药剂科 402160; 2. 重庆市中山医院药剂科 400013)

[摘要] **目的** 研究丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫疗效及影响因素的关系,为临床个体化用药指导提供依据。**方法** 对重庆医科大学附属永川医院 133 例服用丙戊酸钠的患者进行血药浓度测定,对血药浓度监测结果进行统计分析,并对 133 例患者抗癫痫疗效进行观察及分析。**结果** 80 例患者癫痫得到了控制,占 60.15%,有效血药浓度(50~100 mg/L)范围内有 51 例患者癫痫得到控制,占 38.35%。血药浓度小于 50 mg/L 的 44 例患者中,26 例未得到控制;男性与女性的血药浓度分布相似;丙戊酸钠血药浓度在各年龄组之间存在差异,成年组有 52.87% 患者血药浓度低于或高于治疗范围,未成年组则有 39.13%;随着血药浓度增加,不良反应增加。**结论** 丙戊酸钠的血药浓度与患者抗癫痫疗效之间存在个体差异,临床应用时,应根据患者的丙戊酸钠血药浓度、癫痫控制情况及年龄进行合理的个体化给药。

[关键词] 血药浓度;癫痫;治疗结果;丙戊酸钠;影响因素;个体化给药**[中图分类号]** R969.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)27-3805-03

Association of blood concentration of sodium valproate and anti-epileptic effect and influencing factors*

Liu Sha¹, Jin Mei^{1△}, Fu Chuan¹, Liu Dayu²

(1. Department of Pharmacy, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical

University, Chongqing 402160, China; 2. Department of Pharmacy, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing 400013, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between blood concentration of sodium valproate and the anti-epileptic effect and the influencing factors of blood concentration of sodium valproate, and to provide evidence for clinical individual administration. **Methods** The blood concentrations of 133 cases of patients treated with sodium valproate were determined in the affiliated Yongchuan hospital of Chongqing medical university, the monitoring results of blood concentration were statistically analyzed, and the anti-epileptic effect of 133 cases of patients were observed and analyzed. **Results** The epilepsy of 80 cases of patients were controlled, accounted for 60.15% of the total number; in the 69 cases of patients within the effective blood drug concentration (50-100 mg/L), the epilepsy of 51 cases of patients were controlled, accounting for 38.35%. In the 44 cases of patients whose blood drug concentration were less than 50mg/L, the epilepsy of 26 cases of patients were not controlled. The distribution of blood concentration between men and women were similar. The blood concentrations among each age group were different, the blood concentrations of 52.87% patients in the adult group were below or above therapeutic range that were 39.13% in the minor group. The adverse reactions were increase with the increase of blood concentration. **Conclusion** There are differences between the blood concentrations of sodium valproate and clinical effect, the reasonable individual administration should be conducted according to the patient's blood concentrations of sodium valproate, the epilepsy control situation of patients and the patients' age.

[Key words] plasma concentration; epilepsy; treatment outcome; sodium valproate; influencing factors; individual administration

丙戊酸钠为广谱抗癫痫药物,对多种癫痫发作类型有较好的临床疗效^[1-4]。但其在临床上的治疗指数低,安全有效血药浓度范围较窄,而且服药周期长,容易发生不良反应^[5]。丙戊酸钠血药浓度与药效的相关度明显大于剂量与药效的相关度,体内药动学存在明显的个体差异,血药浓度波动较大剂量难以掌握。为控制癫痫发作,提高患者用药疗效及用药安全性,减少不良反应发生,监测其血药浓度是进行抗癫痫个体化治疗的必要手段,也是临床药学服务的一项重要内容。本研究对 2013~2014 年重庆医科大学附属永川医院使用丙戊酸钠治疗的 133 例癫痫患者的血药浓度测定结果进行了回顾性分析,探讨丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫疗效及影响因素关系,旨在为临

床合理的个体化给药提供参考依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 重庆医科大学附属永川医院 2013~2014 年进行丙戊酸钠血药浓度监测的患者 133 例,病例主要来源于门诊癫痫患者等。年龄 3~81 岁,其中成人(>18 岁)87 例,儿童(0~18 岁)46 例,男 94 例,女 39 例。纳入标准:所有病例均经检查,癫痫诊断明确;排除妊娠、垂体病、急慢性感染、肿瘤等并存的疾病;患者规律服用丙戊酸钠片;患者服用丙戊酸钠片期间,未服用其他抗癫痫药物。

1.2 仪器与试剂 测定血药浓度仪器为 AXSYM 全自动分析仪(美国雅培公司),丙戊酸试剂盒(美国 Abbott 公司,均在

* 基金项目:重庆医科大学附属永川医院资助项目(YJQN201327)。 作者简介:刘沙(1986-),主管药师,硕士,主要从事临床药学研究,药物分析研究。 △ 通讯作者, E-mail: jinmei1961@163.com。

有效期内)。

1.3 样本收集时间与测定方法 患者口服丙戊酸钠片 1 周以上,当已达稳态浓度时,测定血清中药物浓度,早上服药前空腹采血,肝素抗凝管采集,采血量 2~3 mL。样品预处理:将样品放入离心机,3 000 r/min 离心 5 min,取出血清,采用荧光偏振免疫法测定患者血清中丙戊酸钠血药浓度,吸取上层血清 100 μ L 加入样品孔中,锁紧转盘,放入仪器中,将丙戊酸钠试剂盒按顺序放入对应的盖槽内,关紧机门,按开始键进行自动检测。用 TDX 丙戊酸标准曲线试剂盒建立标准曲线,检测范围:0.70~150.00 mg/L,灵敏度 0.70 mg/L。

1.4 临床疗效评价 显效为发作完全控制或减少 75% 以上,有效为发作减少 >50%~75%,疗效不足或疗效差为发作减少 25%~50%,无效为临床发作频率减少小于 25% 或比服药前增加。显效和有效归类为控制,疗效不足或疗效差及无效为未控制。丙戊酸钠有效浓度范围 50~100 mg/L,<50 mg/L 为低于有效浓度,>100 mg/L 为中毒浓度。

1.5 监测结果分析方法 监测结果按性别、年龄、疗效、不良反应等进行统计分析。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 丙戊酸钠血药浓度与疗效关系 80 例(60.15%)患者癫痫得到了控制,有效血药浓度(50~100 mg/L)范围内有 51 例(38.35%)患者癫痫得到了控制。见表 1。

表 1 丙戊酸钠血药浓度与临床疗效[n(%)]

血药浓度(mg/L)	n	显效	有效	疗效不足或疗效差	无效
< 50	44	10(7.52)	8(6.01)	16(12.03)	10(7.52)
50~100	69	40(30.07)	11(8.27)	14(10.53)	4(3.01)
>100	20	6(4.51)	5(3.76)	3(2.26)	6(4.51)
总计	133	56(42.10)	24(18.04)	33(24.82)	20(15.04)

2.2 不同性别监测结果的比较 133 例患者平均稳态血药浓度为(65.03 \pm 36.05)mg/L,其中 69 例患者血药浓度在正常血药浓度范围内,占总数 51.88%,2013~2014 年不同性别血药浓度统计情况见表 2。男性的平均稳态血药浓度为(65.20 \pm 35.32)mg/L,女性平均稳态血药浓度为(64.61 \pm 37.76)mg/L,两者比较差异无统计学意义($t=0.086, P=0.932$)。

表 2 不同性别组丙戊酸钠血药浓度监测结果

性别	n	平均血药浓度($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)	血药浓度[n(%)]		
			< 50 mg/L	50~100 mg/L	>100 mg/L
男性	94	65.20 \pm 35.32	32(72.73)	48(69.57)	14(70.00)
女性	39	64.61 \pm 37.76	12(27.27)	21(30.43)	6(30.00)
合计	133	65.03 \pm 36.05	44(100.00)	69(100.00)	20(100.00)

2.3 不同性别监测结果的比较 不同年龄组的血药浓度测定结果差异较大,成年组有 52.87% 患者血药浓度低于或高于治疗范围,未成年组则有 39.13%,两者比较差异有统计学意义($t=2.791, P=0.006$)。不同年龄组血药浓度监测结果见表

3、4。

2.4 主要不良反应 在血药浓度大于 100 mg/L 的 20 例患者中有 10 例出现不良反应。在血药浓度 50~100 mg/L 范围内 4 例出现不良反应,见表 5。

表 3 成年组与未成年组丙戊酸钠血药浓度测定结果

年龄(岁)	n	平均血药浓度($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)	血药浓度[n(%)]		
			< 50 mg/L	50~100 mg/L	>100 mg/L
<18	46	76.73 \pm 32.80	8(17.39)	28(60.87)	10(21.74)
\geq 18	87	58.84 \pm 36.32	36(41.38)	41(47.13)	10(11.49)

表 4 各年龄组丙戊酸钠血药浓度测定结果

年龄(岁)	n	平均血药浓度($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)	血药浓度[n(%)]		
			< 50 mg/L	50~100 mg/L	>100 mg/L
<4	12	78.99 \pm 23.41	2(4.54)	8(11.59)	2(10.00)
4~<10	10	82.60 \pm 32.70	1(2.27)	6(8.70)	3(15.00)
10~<18	24	73.15 \pm 37.34	5(11.37)	14(20.29)	5(25.00)
18~<50	59	63.49 \pm 36.68	21(47.73)	30(43.48)	8(40.00)
50~81	28	49.04 \pm 34.15	15(34.09)	11(15.94)	2(10.00)
合计	133	65.03 \pm 36.05	44(100.00)	69(100.00)	20(100.00)

表 5 不同血药浓度范围丙戊酸钠不良反应发生例数(n)

血药浓度(mg/L)	n	腹泻	呕吐	嗜睡	震颤	肝功异常	合计
50~100	69	1	1	2	0	0	4
>100	20	2	3	2	1	2	10

3 讨 论

3.1 血药浓度监测与临床疗效 从表 1 可以看出,133 例患者中 80 例患者癫痫得到了控制,占 60.15%,其中 56 例显效,24 例有效。有效血药浓度(50~100 mg/L)范围内的 69 例患者中,51 例患者癫痫得到控制,占 38.35%。血药浓度小于 50 mg/L 的 44 例患者中,26 例未得到控制,但仍有 18 例患者癫痫得到了控制,26 例未控制患者的依从性较好,说明患者丙戊酸钠血药浓度与癫痫控制疗效之间存在个体差异。血药浓度大于 100 mg/L 的 20 例患者中,11 例患者癫痫得到了控制,但不良反应增加,说明丙戊酸钠治疗癫痫的疗效不能通过盲目提高剂量增加患者血药浓度提高疗效,从而增加患者服用丙戊酸钠所产生的不良反应。

3.2 性别对血药浓度的影响 本研究结果显示,男性患者丙戊酸钠血药浓度与女性患者之间差异无统计学意义。同时也有文献报道癫痫患者性别与丙戊酸钠血药浓度无明显相关性^[6]。因此,临床上在进行丙戊酸钠治疗癫痫的个体化方案调整时可能无需考虑性别对丙戊酸钠血药浓度的影响,但性别因素有待进一步证实。

3.3 年龄对血药浓度的影响 本研究结果显示丙戊酸钠血药浓度在各年龄组之间存在差异,由表 3 可知未成年组平均血药浓度高于成年组平均血药浓度,由表 4 可知随着年龄增加丙戊酸钠血药浓度呈下降趋势,但本研究的样本量较少,有待进一步研究。未成年人身体各项机能发育不完全,处于生长发育阶

段,药物代谢随儿童发育的成熟程度而变化,到成年之前,各个阶段代谢能力也存在差异,新生儿药物的清除率最低,幼儿清除率最高,到青春期其清除率接近成年人值^[7]。故如表 4 所示,10 岁以下患儿丙戊酸钠血药浓度高于 10~17 岁丙戊酸钠血药浓度。未成年人生长代谢、体质量变化较快,因此未成年人进行血药浓度监测十分必要,根据血药浓度调整给药方案,减少由于个体因素造成的血药浓度差异。

成年组丙戊酸钠血药浓度相对未成年组偏低,特别是老年人。本研究结果显示 50~81 岁组的血药浓度低于 18~<50 岁组,可能与老年人疾病较多,同时会联合使用多种药物,药物相互作用可能会影响丙戊酸钠在体内的代谢,使其血药浓度下降,如苯巴比妥、卡马西平、美罗培南等。丙戊酸钠在体内主要与血浆蛋白结合,在肝脏细胞色素 P450 酶系进行代谢,蛋白结合率高的药物、肝药酶诱导剂及抑制剂会影响其血药浓度,故合并其他疾病时,应注意其他药物对丙戊酸钠血药浓度的影响^[8]。对于癫痫的治疗,多支持单药治疗,故制订给药方案时,应注意药物之间的相互作用,尽量单一使用抗癫痫药物治疗,但治疗效果不佳时,选择联合用药,且应选择相互作用小的药物进行联用。

3.4 血药浓度与不良反应 与丙戊酸钠使用相关的不良反应包括血液系统、消化系统、神经系统、皮肤系统及肝肾功能的不良反应^[9-10]。本研究结果显示,丙戊酸钠血药浓度小于 50 mg/L 的患者未出现明显不良反应,69 例血药浓度在 50~100 mg/L 范围的患者有 4 例出现不良反应,主要包括腹泻、呕吐、嗜睡;20 例血药浓度大于 100 mg/L 范围的患者,有 10 例出现不良反应,表明丙戊酸钠不良反应随着血药浓度升高,其发生率有逐渐增加趋势,与班立丽^[11]调查研究类似。文献报道,丙戊酸钠发生不良反应主要以神经系统多见,这可能与丙戊酸类药物的作用机制有关^[12]。但本次调查未发现神经系统不良反应例数有显著增加,可能由于本次调查数据较少,有待继续研究。但随着血药浓度的增加,不良反应的发生率有增多的趋势,故对于服用丙戊酸钠患者应注意监测血药浓度,医师与临床药师应多询问患者的不良反应,除监测血药浓度,还应定期复查患者血常规,肝、肾功,激素水平等,并对治疗方案进行相应的调整。

丙戊酸钠血药浓度与临床疗效之间存在个体差异,且丙戊酸钠不良反应随着血药浓度增加而增加,医师为癫痫患者制订

用药方案时应充分考虑到患者的年龄等生理特点,根据患者丙戊酸钠血药浓度、癫痫控制情况及年龄调整丙戊酸钠用量,做到合理的个体化给药。作为临床药师,在临床上应监测患者使用丙戊酸钠的不良反应,监测血药浓度,及时协助医师调整用药方案,让患者合理、安全、有效的用药。

参考文献

- [1] 陈新悦. 丙戊酸钠的临床新用途[J]. 中国药业, 2006, 15(10): 62, 61.
- [2] 刘智. 丙戊酸钠治疗精神病患者的攻击行为[J]. 重庆医学, 2007, 36(6): 490-491.
- [3] 刘英, 刘蔚, 朱伟国, 等. 碳酸锂合并丙戊酸钠预防双相障碍复发的研究[J]. 精神医学杂志, 2007, 20(2): 89-90.
- [4] 姚冬保. 丙戊酸钠预防双相情感性精神障碍复发的效果[J]. 四川精神卫生, 2006, 19(4): 239-239.
- [5] 朱斌. 1 214 例丙戊酸钠血药浓度监测的回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(1): 48-49.
- [6] 唐志华, 张柯颖, 肖幸丰. 癫痫患者丙戊酸钠血药浓度监测结果及影响因素分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(9): 1051-1055.
- [7] 何小敏, 容颖慈, 黄伟侨. 儿童丙戊酸钠血药浓度监测的临床意义[J]. 中国实用医药, 2008, 3(32): 79-80.
- [8] 刘俊, 江佳. 268 例丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J]. 安徽医药, 2012, 16(8): 1182-1183.
- [9] 喻东山. 丙戊酸钠的不良反应[J]. 医药导报, 2011, 30(2): 265-268.
- [10] 韩小年, 马莉, 张宏丽, 等. 丙戊酸钠致 59 例不良反应情况分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(1): 57-60.
- [11] 班立丽, 唐晓霞. 丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫疗效及不良反应关系研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(12): 1086-1089.
- [12] Hamed SA, Abdella MM. The risk of asymptomatic hyperammonemia in children with idiopathic epilepsy treated with valproate: relationship to blood carnitine status[J]. Epilepsy Res, 2009, 86(1): 32-41.

(收稿日期: 2016-01-10 修回日期: 2016-03-15)

(上接第 3804 页)

- 尿路感染的防治现状及展望[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(9): 1936-1938.
- [7] 骆安德, 苏美如, 梁琼. 导尿管相关尿路感染标准操作规程的临床应用效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(2): 311-313.
 - [8] 马佩芬, 王东敏, 杨开静, 等. 银合金导尿管与标准尿管预防尿路感染的荟萃分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(1): 64-69.
 - [9] 赵晓利, 刘建芳, 里焱. 持续质量改进在 ICU 导尿管相关性尿路感染中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22

(12): 2523-2525.

- [10] 樊小开, 陈晓嘉, 王雅芹. 留置导尿管病人泌尿系感染的现状及相关因素[J]. 护理研究, 2012, 26(21): 1961-1962.
- [11] 梁女健, 刘灿娟, 叶湘燕. 综合护理干预对泌尿外科留置导尿管患者预防尿路感染的效果研究[J]. 中外医学研究, 2014(16): 104-105.
- [12] 邓冲. 重症监护病房导尿管相关性尿路感染病原菌的分布及其耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(9): 1182-1183.

(收稿日期: 2016-03-02 修回日期: 2016-05-12)