

药物与临床

丙戊酸钠治疗癫痫儿童 个体化用药血药浓度监测及临床应用研究

陈英才, 司凯英, 高韦娟, 王承, 纪淑萍, 郝月, 何昕, 常宝忠, 董慧萍

(大庆油田总医院儿科, 黑龙江 * 大庆 163001)

[摘要] 目的 探讨丙戊酸钠(VPA)治疗癫痫儿童药物剂量与血药浓度之间的关系以及在血药浓度监测下调节个体化给药剂量的临床意义。为开展儿童群体药代动力学的研究奠定基础。方法 选择单用VPA治疗的癫痫患儿90例,在服药5~7个半衰期($t_{1/2} = 5 \sim 20$ h)后,于晨空腹采静脉血2 ml,用荧光偏振免疫分析仪测定。结果 服药剂量为每日10~30 mg/kg时,血药浓度与剂量呈正相关($r = 0.56, P < 0.01$),各体重组间的血药浓度与剂量的回归直线不重叠($F = 12.1, P < 0.01$);体重 < 10 kg组呈低度相关($r = 0.30$),体重 > 30 kg组呈中度相关($r = 0.56$)。结论 在血药浓度监测下调整个体的给药剂量,可以取得较好的临床疗效。

[关键词] 血药浓度;丙戊酸钠;癫痫;儿童

[中图分类号] R97;R971+.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2001)03-0330-03

癫痫是一种常见的综合征。癫痫治疗的主要目的是控制发作,而药物治疗是控制发作的主要手段。丙戊酸钠作为一种广谱抗癫痫药物,一般认为该药的毒副反应少且轻微,临床应用广泛。本文通过对90例单用丙戊酸钠治疗的癫痫儿童的血药浓度测定,论述了药物剂量与血药浓度之间的关系以及血药浓度监测下调节个体化给药剂量的临床意义。

1 对象和方法

1.1 病例选择

90例观察对象均为我院儿科住院或小儿神经专科门诊就诊的癫痫患儿,年龄7个月至14岁,男49例,女41例。诊断标准依据关于小儿癫痫及癫痫综合征分类的建议^[1],其中强直-阵挛性发作35例,失神性发作9例,失张力发作6例,肌阵挛性发作10例,部分性发作30例。病程2个月至2年。

1.2 治疗情况

90例观察对象中有55例从未用过任何抗癫痫药物,另外有35例曾接受过不正规的抗癫痫药物治疗,但列入本组治疗时已停药。丙戊酸钠剂量为每日10~30 mg/kg,分3次口服,晚8时最后1次服

药,可根据发作控制情况及药物浓度,调整用药剂量。

1.3 血药浓度监测方法

服用丙戊酸钠5~7个半衰期($t_{1/2} = 5 \sim 20$ h)后,于次日晨起8时空腹抽取前臂静脉血2 ml。丙戊酸钠的血药浓度测定使用荧光偏振免疫分析仪(TDX美国Abbott公司)完成,测定用药盒由美国Abbott公司提供。丙戊酸钠的标准曲线范围0~150 $\mu\text{g/ml}$,灵敏度1.0 $\mu\text{g/ml}$,置于数字转盘中,经TDX仪测定。

1.4 疗效判定标准

所有病人均于服药后半年进行疗效判定,发作次数与其本人服药前同期进行比较。临床疗效分为显效,有效,无效。显效:临床发作完全控制或减少75%;有效:临床发作减少50%~75%;无效:临床发作频率减少不足50%或反较前有增加者。

2 结果

2.1 血药浓度与临床反应

本组病例中血药浓度 ~ 30 $\mu\text{g/ml}$ 3人,无效; ~ 40 $\mu\text{g/ml}$ 11人,显效4人; ~ 90 $\mu\text{g/ml}$ 61人,显效

[收稿日期] 2000-04-17; [修回日期] 2000-09-15
[作者简介] 陈英才(1962-),女,大学,副主任医师。

48 人, >90 μg/ml 15 人, 显效 4 人。根据显效与无效反应两种因素, 确定本组患儿丙戊酸钠的有效血浓度为 40~90μg/ml, 在此血药浓度范围内共有 61

例患儿, 显效 48 h, 显效率 78.6%, 本文确定的血药浓度与文献报告^[2]的 50~100 μg/ml 基本相符。(见表 1, 图 1)。

表 1 丙戊酸钠血药浓度与临床反应

分组	血液浓度 (μg/ml)											合计(例)
	<30	~30	~40	~50	~60	~70	~80	~90	~100	~110	~120	
显效(例)	0	4	8	12	10	10	8	1	2	1	0	56
非显效(例)	3	7	2	3	3	2	3	4	5	1	1	34
合计(例)	3	11	10	15	13	12	11	5	7	2	1	90

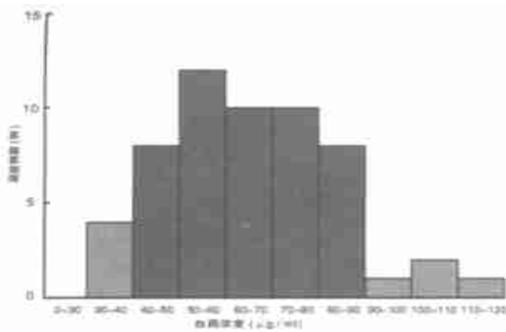


图 1 丙戊酸钠血药浓度与显效例数

血药浓度 <40 显效 4 例; 40~90 显效 48 例; >90 显效 4 例

2.2 血药浓度与剂量的关系

本组病例均于服药 1~3 周间晨起空腹采血测定血药浓度(谷浓度), 服药剂量为每日 10~30 mg/kg, 在此范围内血药浓度与剂量呈正相关(见图 2)。(r=0.56, P<0.01), 但血药浓度与剂量的关系个体差异很大, 各个体重组间的血药浓度与剂量的回归直线不重叠(见图 3)(F=12.1, P<0.01), 体重 <10 kg 组的相关系数 a=0.30, 血药浓度与剂量呈低度相关; 而 >30 kg 体重组的相关系数 d=0.65, 血药浓度与剂量呈中度相关。

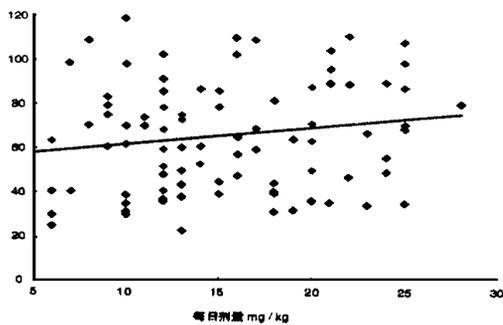


图 2 服药剂量与血浓度的关系

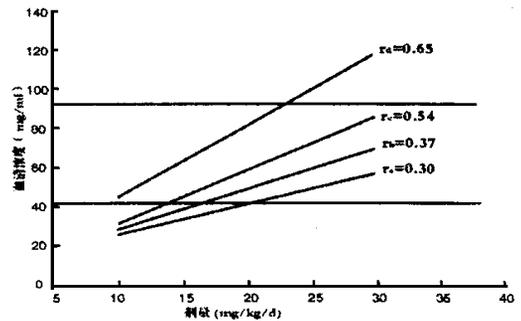


图 3 不同体重组血药浓度与剂量的回归直线
a, b, c, d 分别代表 ~10, ~20, ~30, >30 kg 体重组的回归直线

2.3 血药浓度与疗效

本组病例中我们对 35 例曾接受过不正规抗癫痫药物治疗半年以上的 33 例患者进行了随访(另外 2 例治疗不足半年, 未记入本组中), 血药浓度监测前显效者 16 例(48.4%), 血药浓度监测后经调整剂量, 随访半年以上显效者达 26 例(78.8%), 血药浓度监测前后的疗效差异有显著性意义(P<0.05)。

在血药浓度监测下, 不同类型的癫痫与疗效见表 2。由表中可见全身强直-阵挛性发作及失神性发作疗效最好, 其显效率分别达 91.4% 和 77.8%, 部分性发作及失张力发作疗效相对差, 显效率达 33.3%。

表 2 不同类型癫痫的疗效

发作类型	例数	疗效			显效率(%)
		显效	有效	无效	
强直-阵挛	35	32	2	1	91.4
失神性	9	7	1	1	77.8
失张力	6	2	3	1	33.3
肌阵挛	10	5	3	2	50.0
部分性发作	30	10	7	13	33.3
合计	90	56	16	18	62.2

3 讨论

癫痫病人中75%~80%起病于儿童期,故小儿癫痫的治疗尤为重要。药物治疗是控制癫痫发作的主要手段,而药物在每一个体内的吸收、分布、代谢和排泄率都不一样,在血中保留的浓度也一定不尽相同,有关研究资料表明药物疗效与血浓度的相关性要大于剂量与血药浓度的相关性^[1],血药浓度的大小往往直接影响到药理作用的强弱。

本研究表明丙戊酸钠血药浓度监测有助于提高疗效。我们随访了33例癫痫患儿,血药浓度监测初,癫痫症状控制率为48.4%。血药浓度监测后,调整给药剂量,癫痫发作控制率提高到78.8%,与文献报道^[3]应用血药浓度监测技术使癫痫发作控制率由39.2%提高到83.3%基本吻合。其中治疗初期无效的患儿中6例增加剂量后,有4例的发作得到控制,说明原来疗效不满意并非药物的问题,而是由于体内没有达到有效的治疗血药浓度之故,所以根据血药浓度指导治疗确实更为科学,值得临床广泛应用。

经过本组90例患儿血药浓度监测结果分析显示:按体重计算的治疗范围的丙戊酸钠剂量与平均稳态血药浓度呈中度正相关,但由于遗传、环境等因素所致的药物动力学过程的不同,每一个体间血药浓度与剂量之间还存在明显的差异,本组有7名患儿按每日12 mg/kg剂量给药,测得的血药浓度在40.2~102.0 μg/ml之间,相差2倍多。由图3可见

每个体重组间血药浓度均数之间呈极显著差异($F = 12.1, P < 0.01$),且每个体重组间用药剂量与血药浓度之间的相关系数不同,尤其小于10 kg与大于30 kg两组的用药剂量与血药浓度之间的相关性分别呈低度相关($r_a = 0.30$)及中度相关($r_d = 0.65$)。由此可见,在本组病例中,单位体重给予相同剂量的丙戊酸钠,体重小,药物排泄快,血药浓度相对较低;体重大,药物排泄慢,血药浓度相对较高。90例选入本研究的观察对象,对初期治疗不理想者,在药物浓度监测下调整不同个体的给药剂量,也取得了良好的临床疗效。本研究结果对指导癫痫患儿临床用药提供了最佳的参考依据。通过血药浓度监测,可正确地评价药物疗效,控制癫痫发作,恢复患儿正常的生理功能。血药浓度监测为拟定和不断调整适合个体的长期治疗方案提供了科学依据,把血药浓度监测和临床观察很好地结合起来,将使癫痫的药物疗法比以前更安全有效。本项目还将为开展儿童群体药代动力学的研究奠定基础^[4]。

[参 考 文 献]

- [1] 林庆. 关于小儿癫痫及癫痫综合征分类的建议[J]. 中华儿科杂志, 1996, 34(2): 130-131.
- [2] 林庆,叶露梅. 小儿癫痫的现代诊断与治疗[M]. 天津:天津科学技术出版社, 1996, 277-291.
- [3] 王丽. 小儿癫痫[M]. 北京:北京医科大学与中国协和医科大学联合出版社, 1995, 96-97.
- [4] Serrano BB. Valproate population pharmacokinetics in children[J]. J Clin Pharm Ther, 1999, 24(1): 73-80.

(本文编辑:吉耕中)