

# 1 037 例使用抗癫痫药患者的血药浓度监测结果分析

徐金中\*, 吴宏卫, 李妙海(温州医学院附属温岭医院, 浙江 温岭 317500)

中图分类号 R971\*.6; R446.1; R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)30-2838-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.18

**摘要** 目的:促进药物监测的受重视程度,为安全、合理使用抗癫痫药提供参考。方法:采用回顾性调查方法,收集我院2009年1月—2012年6月使用抗癫痫药(卡马西平、丙戊酸钠、苯妥英钠及苯巴比妥)的病例信息及血药浓度,利用SPSS 20.0统计软件进行分析。结果:共收集使用上述4种抗癫痫药患者1 037例,血药浓度在有效范围内的患者508例(48.99%),血药浓度低于有效范围的患者454例(43.78%),血药浓度高于有效范围的患者75例(7.23%)。除丙戊酸钠和苯巴比妥血药浓度在有效范围内的患者比例没有明显差异( $P=0.98$ )外,其余药物之间血药浓度在有效范围内的患者比例均有明显差异( $P<0.007 1$ );使用卡马西平和丙戊酸钠的未成年群体血药浓度不同于成年群体( $P<0.05$ )。结论:重视药物监测,尤其侧重于老年人及儿童群体,对保证安全、有效地使用抗癫痫药具有重要意义。

**关键词** 卡马西平;丙戊酸钠;苯妥英钠;苯巴比妥;血药浓度监测

## Analysis of Blood Concentration Monitoring of Antiepileptic Drugs in 1 037 Patients

XU Jin-zhong, WU Hong-wei, LI Miao-hai (The Affiliated Wenling Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang Wenling 317500, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To emphasize the drug monitoring and provide reference for safer and more reasonable use of antiepileptic drugs. METHODS: The information and blood concentration of epileptic patients receiving antiepileptic drugs therapy (carbamazepine, sodium valproate, phenobarbital) in our hospital were investigated retrospectively from Jan. 2009—Jun. 2012, and analyzed statistically by SPSS 20.0 software. RESULTS: 1 037 epileptic patients who took 4 antiepileptic drugs were collected. The number of patients whose blood concentration were within therapeutic range, lower or higher ranges were 508 (48.99%), 454 (43.78%), 75 (7.23%), respectively; the proportion of patients whose blood concentration were within therapeutic range among 4 drugs was different ( $P<0.007 1$ ) except the sodium valproate and phenytoin ( $P=0.98$ ). In addition, the blood concentration of carbamazepine and sodium valproate in underage was different from that in adults ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: It is of significance for safe and effective use of antiepileptic drugs that emphasize concentration monitoring, especially for the aged and children.

**KEY WORDS** Carbamazepine; Sodium valproate; Phenytoin; Phenobarbital; Blood concentration monitoring

我院临床药理学实验室成立十余年发展至今,已能够完成二十余种药物的检测和分析,其中占据部分比例的抗癫痫类药物浓度监测群体逐渐增加,监测结果亦日益受到临床重视并成为个体化给药的重要参考依据。目前我院常用的一线抗癫痫药有卡马西平、丙戊酸钠、苯妥英钠和苯巴比妥等。由于个别药物的非线性代谢、患者个体代谢基因差异及药物间相互作用等多种因素影响,药物血液浓度及疗效个体间存在较大差异,从而给治疗方案的拟订带来一定困难。本文通过血药浓度监测结果分析,了解我院常用4种药物血药浓度在不同群体的分布特点,为安全、合理地使用抗癫痫药提供参考,以提高药物监测的受重视程度。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用回顾性调查方法,收集2009年1月—2012年6月我院诊断为癫痫的住院及门诊患者,共1 037例。其中住院患者657例,门诊患者380例;男性672例,女性365例。患者年龄范围为21天~91岁。

采集达稳态(至少5~7个 $t_{1/2}$ )后清晨空腹静脉血(服药前)2 ml,分离血清。采用Agilent 1100液相色谱仪测定苯妥

英钠、苯巴比妥、卡马西平或丙戊酸钠的血药浓度。分析柱:SB-C<sub>18</sub>色谱柱(Agilent, 250 mm×4.6 mm, 5 μm)。检测丙戊酸钠、苯妥英钠、苯巴比妥的流动相为乙腈-0.01 mol/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH=4.45, 30:70);流速:0.8 ml/L;检测波长:220 nm;进样量:20 μl;以艾司唑仑为内标进行检测<sup>[1]</sup>。检测卡马西平流动相为甲醇-水(53:47);流速:1 ml/L;检测波长:212 nm;以外标法进行检测<sup>[2]</sup>。

### 1.2 有效血药浓度范围<sup>[3]</sup>

4种抗癫痫药有效血药浓度范围:卡马西平4~12 mg/L;丙戊酸钠50~100 mg/L;苯妥英钠10~20 mg/L;苯巴比妥15~40 mg/L。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两均值比较采用 $t$ 检验,多组均值比较采用方差分析(方差齐选用 $q$ 检验,方差不齐选用Games-Howell检验)。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ ;多组样本率两两比较检验水准 $\alpha=0.007 1$ ;方差齐性检验水准 $\alpha=0.10$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

所有纳入统计分析的患者中,卡马西平294例,丙戊酸钠402例,苯妥英钠258例,苯巴比妥83例。4种抗癫痫药血药

\* 药师,医学硕士。研究方向:临床药理学。电话:0576-86206085。E-mail:fengzhongjin@163.com

浓度在有效范围内的患者共 508 例 (48.99%), 血药浓度低于有效范围的患者共 454 例 (43.78%), 血药浓度高于有效范围的患者共 75 例 (7.23%)。

## 2.2 4 种药物血药浓度的性别差异

4 种药物中, 丙戊酸钠在有效范围内的血药浓度存在明显的性别差异 ( $P=0.001$ ), 女性患者血药浓度高于男性患者; 其余 3 种药物各自在有效范围内的血药浓度并无明显的性别差异 ( $P>0.05$ ), 具体数据见表 1。

表 1 4 种药物血药浓度的性别差异

Tab 1 Gender difference of blood concentration of 4 kinds of drugs

性别	卡马西平		丙戊酸钠		苯妥英钠		苯巴比妥									
	$n_1$	$\bar{x}_1 \pm s, \text{mg/L}$	$n_2$	$\bar{x}_2 \pm s, \text{mg/L}$	$n_1$	$\bar{x}_1 \pm s, \text{mg/L}$	$n_2$	$\bar{x}_2 \pm s, \text{mg/L}$	$n_1$	$\bar{x}_1 \pm s, \text{mg/L}$	$n_2$	$\bar{x}_2 \pm s, \text{mg/L}$				
男	152	$6.51 \pm 0.12$	42	$2.84 \pm 0.32$	94	$65.09 \pm 1.08$	166	$34.58 \pm 1.29$	50	$14.51 \pm 0.43$	123	$13.42 \pm 1.37$	15	$23.24 \pm 1.74$	30	$9.92 \pm 1.29$
女	75	$6.19 \pm 0.19$	25	$3.51 \pm 1.22$	81	$71.61 \pm 1.55$	61	$29.98 \pm 2.96$	20	$14.31 \pm 0.59$	65	$19.11 \pm 2.46$	21	$21.33 \pm 0.88$	17	$13.92 \pm 7.50$
$t$	$P^{\#}=0.14;$ ( $F; P=0.49$ )		$P^{\#}=0.52$ ( $F; P=0.24$ )		$P^{\#}=0.001$ ( $F; P=0.001$ )		$P^{\#}=0.13$ ( $F; P=0.04$ )		$P^{\#}=0.80$ ( $F; P=0.27$ )		$P^{\#}=0.05$ ( $F; P=0.01$ )		$P^{\#}=0.29$ ( $F; P=0.002$ )		$P^{\#}=0.61$ ( $F; P=0.052$ )	

注:  $n_1$  与  $\bar{x}_1 \pm s$  表示血药浓度在有效范围内的患者例数与平均浓度;  $n_2$  与  $\bar{x}_2 \pm s$  表示血药浓度在有效范围外的患者例数与平均浓度。P 值: # 标记为血药浓度在有效范围内的性别差异; \* 标记为血药浓度在有效范围外的性别差异

note: the number of patients whose blood concentration of antiepileptic drugs within the therapeutic range and average blood concentration were expressed by  $n_1$  and; the number of patients whose blood concentration of antiepileptic drugs beyond the therapeutic range and average blood concentration were expressed by  $n_2$  and  $\bar{x} \pm s$ . The statistical results of gender difference of blood concentration of antiepileptic drugs within or beyond the therapeutic range were expressed by  $P^{\#}$  or  $P^*$  respectively

## 2.3 4 种药物血药浓度的年龄差异

使用卡马西平或丙戊酸钠的人群中未成年患者组 (1 组) 血药浓度低于成年人 (2 组) 与老年人 (3 组) ( $P<0.05$ ), 但成年人 (2 组) 与老年人 (3 组) 之间血药浓度未发现明显差

异 ( $P_{2,3}=0.83$ ); 而使用苯妥英钠或苯巴比妥的患者中 3 组人群的血药浓度均未发现明显的年龄差异 ( $P>0.05$ ), 具体数据见表 2。

## 2.4 4 种药物血药浓度在有效范围内的人群比例

表 2 4 种药物血药浓度的年龄差异

Tab 2 Age difference of blood concentration of 4 kinds drugs

年龄	卡马西平		丙戊酸钠		苯妥英钠		苯巴比妥	
	$n$	$\bar{x}_1 \pm s, \text{mg/L}$	$n$	$\bar{x}_2 \pm s, \text{mg/L}$	$n$	$\bar{x}_3 \pm s, \text{mg/L}$	$n$	$\bar{x}_4 \pm s, \text{mg/L}$
<18 岁 (1 组)	38	$4.38 \pm 0.43$	81	$55.13 \pm 2.75$	55	$19.23 \pm 2.57$	69	$16.18 \pm 1.98$
18~<65 岁 (2 组)	179	$5.89 \pm 0.23$	282	$47.50 \pm 1.35$	192	$13.99 \pm 0.95$	11	$15.63 \pm 3.80$
$\geq 65$ 岁 (3 组)	77	$5.71 \pm 0.20$	39	$42.92 \pm 4.16$	11	$14.57 \pm 3.46$	3	$14.07 \pm 7.18$
方差分析	$P_{1,2}=0.007$ $P_{1,3}=0.018$ $P_{2,3}=0.82$ ( $F; P=0.08$ )		$q=3.65; P_{1,2}<0.05$ $q=3.77; P_{1,3}<0.05$ $q=1.62; P_{2,3}>0.05$ ( $F; P=0.41$ )		$P_{1,2}=0.14$ $P_{1,3}=0.53$ $P_{2,3}=0.99$ ( $F; P=0.008$ )		$q=0.15; P_{1,2}>0.05$ $q=0.32; P_{1,3}>0.05$ $q=0.21; P_{2,3}>0.05$ ( $F; P=0.97$ )	

注: 1 组与 2 组比较记为  $P_{1,2}$ , 其他类同

note: the statistical results between group 1 and group 2 was defined as  $P_{1,2}$ , analogizing later

血药浓度在有效范围内的比例分别是卡马西平 77.21%、丙戊酸钠 43.53%、苯妥英钠 27.13%、苯巴比妥 43.37%。各药物血药浓度在有效范围内的比例存在显著差异 ( $P<0.001$ )。进一步分析显示, 除丙戊酸钠与苯巴比妥血药浓度在有效范

围内的患者比例没有明显差异 ( $P=0.98$ ) 外, 其余药物血药浓度在有效范围内的患者比例均有明显差异 ( $P<0.007$ ), 甚至存在显著性差异 ( $P<0.001$ ), 具体数据见表 3。

## 2.5 联合用药情况

表 3 4 种药物血药浓度在有效范围内的人群比例

Tab 3 Proportion of groups whose blood concentration of 4 kinds of drugs within the therapeutic range

血药浓度	卡马西平		丙戊酸钠		苯妥英钠		苯巴比妥	
	$n$	$\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$	$n$	$\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$	$n$	$\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$	$n$	$\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$
低于有效范围	65	$2.49 \pm 0.16$	222	$31.63 \pm 0.92$	122	$4.76 \pm 0.26$	45	$7.96 \pm 0.56$
在有效范围内	227 <sup>a</sup>	$6.40 \pm 0.10$	175 <sup>*</sup>	$68.10 \pm 0.95$	70 <sup>a</sup>	$14.45 \pm 0.35$	36 <sup>c</sup>	$22.12 \pm 0.89$
高于有效范围	2	$22.69 \pm 9.62$	5	$118.51 \pm 3.50$	66	$35.04 \pm 1.84$	2	$87.98 \pm 44.96$
$\chi^2$	$P<0.001$							
$\chi^2$ (两样本)	$P_{\#-\#}<0.001; P_{\#-\Delta}<0.001; P_{\#-\Delta}<0.001; P_{\#-\Delta}<0.001; P_{\#-\Delta}<0.98; P_{\Delta-\Delta}<0.005$							

注:  $n$  为例数,  $\bar{x} \pm s$  表示血药浓度均值。P 值为 4 种药物血药浓度在有效范围内的比例差异; 各两种药物之间血药浓度在有效范围内的比例差异标记: 如 A 组与 B 组比较为  $P_{A-B}$ , 其他类同

note:  $n$  means case number, and  $\bar{x} \pm s$  means average blood concentration. The statistical results of proportion difference of blood concentration of 4 antiepileptic drugs within the therapeutic range among these 4 drugs was marked  $P$ ; and which between any two groups was marked as  $P_{A-B}$ , analogizing later

在 1 037 例患者中, 联合用药 50 例。其中, 卡马西平、丙戊酸钠与苯妥英钠联合使用的 3 例患者苯妥英钠血药浓度均不

在有效范围内; 在苯妥英钠与苯巴比妥联合抗癫痫的 5 例患者中只有 1 例患者的苯妥英钠血药浓度在有效范围内, 其余 4 例

苯妥英钠血药浓度均高于有效范围,最高达 72.65 mg/L,具体数据见表 4。

表 4 联合用药结果

Tab 4 Results of drug combination

联用药物	n	$\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$
卡马西平/丙戊酸钠	26	6.01 ± 0.32/39.17 ± 2.94
卡马西平/苯妥英钠	12	3.21 ± 0.41/20.47 ± 2.73
卡马西平/丙戊酸钠/苯妥英钠	3	7.13 ± 0.86/45.42 ± 2.79/7.74 ± 1.16
丙戊酸钠/苯妥英钠	4	40.39 ± 12.09/16.06 ± 5.46
苯妥英钠/苯巴比妥	5	25.35 ± 5.93/18.77 ± 3.52

### 3 讨论

卡马西平代谢受年龄、体质量及服药剂量的影响<sup>[4]</sup>,并且卡马西平具有诱导自身代谢特点,长期使用可诱导细胞色素 P<sub>450</sub>(CYP)3A 代谢酶加速自身代谢,从而影响血药浓度和药效的稳定。由于其有效血药浓度范围窄,在使用常规剂量时血药浓度波动较大,血药浓度不易稳定在有效范围内,不良反应发生率亦随之增加。有研究表明,卡马西平在儿童群体中的血液浓度与年龄、性别相关<sup>[9]</sup>;但在另一项<sup>[6]</sup>对卡马西平血药浓度影响因素的筛选试验中初始纳入的 24 项因子排除性别一项,仅发现药物剂量、年龄对血药浓度有影响。本研究中使用卡马西平的 294 例患者中血药浓度统计学上未提示明显性别差异,不同的是本文研究样本年龄未局限于儿童;但是在未成年使用卡马西平时其血药浓度却低于其他年龄群体,差异有统计学意义。这可能与卡马西平在儿童群体的代谢速率比成人快, $t_{1/2}$ 短(8~19 h),其清除率与年龄因素相关。

丙戊酸钠常用于控制癫痫大发作、小发作和肌阵挛性发作。在体内主要通过肝脏代谢,尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)是其主要代谢酶。但是个体基因多态性可影响丙戊酸钠的代谢<sup>[7]</sup>,而且丙戊酸钠对肝药酶有抑制作用,而造成血药浓度较大的个体差异。研究发现丙戊酸钠在有效范围内的血药浓度女性患者明显高于男性患者,差异有统计学意义。进一步研究发现,使用丙戊酸钠的未成年患者血药浓度高于成年人,其最高血药浓度为一名 36 岁女性患者(124.94 mg/L),但仅次于最高浓度者即一名 3 岁女性儿童(123.59 mg/L)且为单药治疗癫痫,这可能与儿童服药剂量按体质量得出的常规剂量比成人有关。有研究<sup>[8]</sup>指出,儿童群体服用丙戊酸钠的血药浓度与年龄相关,尤其突出在 1~3 岁年龄段,其服药剂量大于较高年龄段患者。

苯妥英钠主要用于癫痫大发作,其药物代谢具有典型的零级药动学,主要代谢酶为 CYP2C19 和 CYP2C9<sup>[9-10]</sup>。由于此酶的遗传多样性,个体患者间存在代谢差异,服用剂量和血药浓度波动幅度较大,不易控制。虽然在数据统计中尚未发现使用苯妥英钠患者存在性别和年龄差异,但是苯妥英钠是肝药酶诱导剂,不仅可缩短自身代谢的半衰期,同时可加快联用药物的代谢,降低其血药浓度,故多选用于对其他一线抗癫痫药无效的患者,在我院选用此药的比例亦相对较低。4 种抗癫痫药血药浓度在有效范围内的患者比例有明显差异,进一步分析发现,除使用丙戊酸钠与苯巴比妥血药浓度在有效范围内的患者比例没有明显差异( $P=0.98$ )外,其余药物之间血药浓度在有效范围内的患者比例均有明显差异( $P<0.0071$ )。

临床抗癫痫多主张单一用药,单药难以有效控制者方考虑联合用药,以避免药物间相互作用,降低药物中毒风险。由

于本文纳入研究的患者中联合用药例数较少,不能从统计学上对各种联合用药方案中各药物血液浓度达有效治疗范围的差异进行分析,以发现药物联用后的相互影响程度,从而评估联合用药中潜在的风险;但是在初步统计联合应用卡马西平/苯妥英钠的 12 例患者中发现,卡马西平的血药浓度均不在有效范围内,提示两药联合应用后卡马西平可能受到的影响程度更大。

由于抗癫痫药血药浓度所受影响因素较多,血药浓度分布多样,因此拟订抗癫痫药治疗方案须慎重,尤其是对儿童及老年群体。儿童处于生长发育阶段,生理机能尚未完善,由儿童转变为成人时,身高、体质量增加较快,剂量应及时作相应的调整;而老年患者生理机能衰退,肝肾代谢功能下降,导致药物在体内滞留时间延长。这两类患者均易药物累积中毒,使用药物抗癫痫时需更加慎重<sup>[11]</sup>。综上,血药浓度监测对临床拟订癫痫患者个体化治疗方案具有重要参考价值,及时根据患者临床表现及血药浓度结果调整药物剂量可有效控制患者病情并降低药物中毒风险。

### 参考文献

- [1] 李朋梅,张相林,唐崑,等.高效液相色谱法同时测定苯巴比妥、卡马西平及苯妥英钠的血药浓度[J].中日友好医院学报,2007,21(5):312.
- [2] 肇丽梅,邱枫,孙亚欣.患儿口服丙戊酸钠后血药浓度与临床疗效分析[J].中国医院药学杂志,2006,26(5):593.
- [3] 陈刚.治疗药物监测理论与实践[M].北京:人民军医出版社,1988:385-409.
- [4] 宋艳.卡马西平的群体药代动力学及其代谢酶 CYP3A4 基因多态性研究[D].太原:山西医科大学,2010.
- [5] 杨志福,文爱东,王志睿,等.820 例癫痫患者卡马西平血药浓度的监测及合理用药探讨[J].中国临床药学杂志,2008,17(5):270.
- [6] 钟建民,周末芝,蔡兰云,等.癫痫患儿血清卡马西平血药质量浓度的影响因素[J].实用儿科临床杂志,2006,21(17):1174.
- [7] 孙妍萍,谭兰,王雁,等.尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A6 基因多态性对丙戊酸钠代谢的影响[J].中华医学杂志,2007,87(29):2033.
- [8] 郑惠良,刘文弟,祁元明,等.丙戊酸钠治疗不同年龄的癫痫血药浓度研究[J].实用儿科临床杂志,1998,13(3):168.
- [9] Aynacioglu AS, Brockmüller J, Bauer S, et al. Frequency of cytochrome P<sub>450</sub> CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48(3):409.
- [10] Jung F, Griffin KJ, Song W, et al. Identification of amino acid substitutions that confer a high affinity for sulfaphenazole binding and a high catalytic efficiency for warfarin metabolism to P<sub>450</sub> 2C19[J]. *Biochemistry*, 1998, 37(46):16270.
- [11] 欧阳华,王政,王美芳.我院 4 种抗癫痫药物血药浓度监测结果回顾性分析[J].中国药房,2006,17(23):1796.

(收稿日期:2013-02-06 修回日期:2013-04-10)