

丙戊酸钠的血药浓度及其影响因素分析

彭敏*, 邓楠[#](湖南省人民医院药学部临床药学实验室, 长沙 410002)

中图分类号 R971⁺.6;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)26-2422-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.09

摘要 目的:分析丙戊酸钠(VPA)血药浓度及其影响因素,促进临床个体化应用VPA。方法:回顾性分析某三级甲等医院2011—2012年服用VPA的245例癫痫患者的血药浓度监测结果与疗效,逐步回归分析剂量和合并用药等多种因素对血药浓度的影响。结果:VPA平均稳态血药浓度为(45.48±19.11)μg/L。对血药浓度<40 μg/L、40~100 μg/L与>100 μg/L时的疗效分布进行卡方检验可得各组疗效差异有统计学意义($P=0.000$)。多元逐步回归结果表明VPA血药浓度的变化与剂量、体质量、年龄、合并用药有关。逐步回归方程: $c_p=43.953+2.845a_1-1.105a_2+0.031a_3-1.608a_6$,其中, a_1 、 a_2 、 a_3 、 a_6 分别表示剂量、体质量、年龄与合并应用苯巴比妥。结论:通过血药浓度监测和分析各影响因素来调整个体化给药剂量,能使VPA的临床应用取得更好的疗效。

关键词 丙戊酸钠;癫痫;血药浓度监测;逐步回归分析

Analysis of Blood Concentration of Sodium Valproate and Its Influential Factors

PENG Min, DENG Nan (Laboratory of Clinical Pharmacy, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the blood concentration of sodium valproate (VPA) and its influential factors, and to promote individual application of VPA in the clinic. METHODS: By retrospective analysis, the results of VPA blood concentration monitoring and therapeutic efficacy were analyzed among 245 patients treated with VPA from 2011 to 2012. The influence of several factors, such as dose, drug combination, on blood concentration was also analyzed. RESULTS: The average steady concentration of VPA was (45.48±19.11) μg/L. There was statistical difference in efficacy between <40 μg/L, 40-100 μg/L and >100 μg/L through Chi-square test ($P=0.000$). The results of multiple stepwise regression showed that blood concentration of VPA was associated with dose, weight, age and drug combination. Stepwise regression equation: $c_p=43.953+2.845a_1-1.105a_2+0.031a_3-1.608a_6$, in which a_1 , a_2 , a_3 and a_6 represented dose, weight, age and combined use of phenobarbital. CONCLUSIONS: Drug dosage should be adjusted according to the blood concentration monitoring and analysis of influential factors, which can improve therapeutic efficacy of VPA.

KEY WORDS Sodium valproate; Epileptic; Blood concentration monitoring; Stepwise regression analysis

丙戊酸钠(VPA)是对严重癫痫患者具有广泛活性的抗癫痫药,其个体差异大,与其他抗癫痫药比较,给药剂量与血药浓度关系复杂,临床上需进行浓度监测。目前,VPA的有效血药浓度为40~100 μg/L^[1],其浓度高低会影响临床疗效,因此加强血药浓度监测是十分必要的。

一些研究表明,其他抗癫痫药可能会减少VPA在血清中的浓度^[2]。在这些研究中,大多数纳入的样本量较少,且剂量与浓度关系的调查结果是相互矛盾的。本文在研究疗效与血药浓度关系的同时,探讨VPA单用以及与苯妥英(PT)、苯巴比妥(PB)、卡马西平(CBZ)联用时浓度的变化。另外,本研究还

考虑了某些生理因素包括年龄、体质量、性别对VPA血药浓度的影响,以利于VPA的临床个体化用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组病例245例,均来自某三级甲等医院2011—2012年所有VPA血药浓度监测数据。其中,男性166例,女性79例;年龄最大64岁,最小2个月,平均(9.9±15.0)岁;平均体质量为(39.5±18.9)kg。VPA的平均剂量为(29.6±15.1)mg/kg。在收集的245例中,51例联用其他抗癫痫药,23例联用PB,21例联用CBZ,7例联用PT。

参考文献

- [1] 庞晓军.难治性细菌感染的治疗[J].中国医院药学杂志,2005,25(3):267.
- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:738-739、750-751、

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: pengmin1963000@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士研究生导师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0731-83929289。E-mail: hnsrydn@sina.com

896、905.

- [3] 贾晋生,李树峰,杨大明,等.临床药师协助治疗难治性感染的实践与效果[J].中国药房,2011,22(42):4 015.
- [4] 俞森洋.肺炎难治的原因及对策[J].解放军保健医学杂志,2004,6(3):180.
- [5] 梁汉钦.我院2008—2010年抗菌药物应用和细菌耐药监测分析[J].中国药房,2012,23(6):539.
- [6] 李鑫,郭雷静,张淑芹,等.我院2007—2010年鲍曼不动杆菌感染的耐药性分析[J].中国药房,2012,23(2):127.

(收稿日期:2013-02-05 修回日期:2013-03-05)

1.2 药品

丙戊酸镁缓释片(湖南省湘中制药有限公司);丙戊酸钠缓释片(杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司);丙戊酸钠糖浆(杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司)。

1.3 血样采集与血药浓度监测

VPA 血标本在该院由临床药理学实验室采用高效液相色谱仪(美国 Agilent 1100 系列高效液相色谱仪, C₁₈柱)测定。患者采血时间是在第 5 个半衰期(3 d)后,于早晨给药前 30 min,空腹抽取肘静脉血 3~4 ml 于抗凝的玻璃试管中送检。患者按照 VPA 浓度 40~100 μg/L 判定监测结果。

1.4 疗效判定标准^[8]

显效:不发作或者发作频率减少 75% 以上;有效:发作频率减少 50%~75%,临床发作症状有所缓解;无效:发作频率、临床发作症状无变化或者恶化。

1.5 统计方法

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

1.5.2 建立全量回归模型考察各变量因素对 VPA 血药浓度的影响。采用逐步回归计算法得到血药浓度与各影响因素之间的关系,包括模型参数剂量(D)X₁、体质量(W)X₂、年龄(A)X₃及身高(H)X₄与合并用药 PT X₅、PB X₆、CBZ X₇对血药浓度有增加、减少或者没有影响(X=0)。

$$c_p = A + X_1 \cdot a_1 + X_2 \cdot a_2 + X_3 \cdot a_3 + X_4 \cdot a_4 + X_5 \cdot a_5 + X_6 \cdot a_6 + X_7 \cdot a_7$$

其中, c_p 代表 VPA 血药浓度; a_1 、 a_5 、 a_6 、 a_7 有一个或者多个水平。虚拟变量被定义如下: a_1 男性为 1, 女性为 0; a_5 的值当合并用 PT 为 1, 否则为 0; a_6 的值当合并用 PB 为 1, 否则为 0; a_7 的值当合并用 CBZ 为 1, 否则为 0。

2 结果

2.1 不同性别监测结果的比较

245 例 VPA 血药浓度监测结果,平均稳态血药浓度为 $(45.48 \pm 19.11) \mu\text{g/L}$ 。统计 2011 年与 2012 年男、女送检情况,并进行统计分析,见表 1。男性的平均稳态血药浓度为 $(45.27 \pm 18.97) \mu\text{g/L}$,女性的平均稳态血药浓度为 $(45.55 \pm 19.11) \mu\text{g/L}$,不同性别的血药浓度差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 不同性别 VPA 血药浓度监测情况($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Blood concentration monitoring of VPA in male and female($\bar{x} \pm s$)

性别	2011年		2012年		合计	
	例数	$c_p, \mu\text{g/L}$	例数	$c_p, \mu\text{g/L}$	例数	$c_p, \mu\text{g/L}$
男	102	48.26 ± 19.31	64	43.39 ± 19.67	166	45.27 ± 18.97
女	42	48.25 ± 19.24	37	39.83 ± 16.50	79	45.55 ± 19.11
合计	144	48.26 ± 19.17	101	41.45 ± 18.62	245	45.48 ± 19.11

2.2 VPA 不同疗效的血药浓度分布

根据疗效标准判断患者各个浓度内的治疗效果,并对 3 组浓度进行总体卡方检验,结果如表 2。 $P = 0.000$ 表明各浓度组间疗效差异有统计学意义。

2.3 245 例 VPA 血药浓度的全量回归方程式

245 例测定的 VPA 稳态血药浓度对所考虑的影响因素,拟合多元线性回归模型,在显著水平为 0.10 的水平上经逐步回归,分析得稳态血药浓度与各影响因素之间的关系,结果如表 3。

得到 VPA 血药浓度模型为:

$$c_p = 43.953 + 2.845a_1 - 1.105a_2 + 0.031a_3 - 1.608a_6$$

表 2 VPA 血药浓度与疗效分布情况[例数(构成比, %)]

Tab 2 The relationship between serum concentration of VPA and therapeutic efficacy[case(ratio, %)]

分组	显效	有效	无效	合计
<40 μg/L	33(35.4)	28(30.1)	32(34.4)	93
40~100 μg/L	127(85.2)	13(8.7)	9(6.0)	149
>100 μg/L	1(33.3)	2(66.7)	0(0)	3
总体	161(65.7)	43(17.6)	41(16.7)	245

总体卡方检验 $\chi^2 = 69.18, P = 0.000$

表 3 VPA 稳态血药浓度与各影响因素逐步回归结果

Tab 3 Stepwise regression results of the steady concentration of VPA and its influential factors

变量	非标准系数		标准系数 试用版	<i>t</i>	<i>P</i>
	B	标准误差			
常量	43.953	8.552	-	6.550	0.000
年龄	0.031	0.538	-0.769	-2.473	0.029
体质量	-1.105	0.432	0.693	9.355	0.000
剂量	2.845	0.661	0.027	2.168	0.039
PB	-1.608	0.535	0.264	2.294	0.031

其中, a_1 、 a_2 、 a_3 、 a_6 分别表示剂量、体质量、年龄与合并应用 PB。从回归方程中可看出剂量和合并用 PB 对 VPA 血药浓度有显著影响。

3 讨论

VPA 是一种较为安全、有效的广谱抗癫痫药^[4],对于其疗效评价,一部分研究以发作频率判断,另一部分以有无发作判断,目前暂无统一的疗效判定标准。本研究按照发作频率来判断,能较好地了解血药浓度与疗效之间的关系。VPA 在治疗癫痫时,血药浓度在 40~100 μg/L 范围内能有效控制癫痫症状,且无严重不良反应。从表 1 知,245 例监测结果的平均稳态血药浓度为 $(45.48 \pm 19.11) \mu\text{g/L}$,在正常浓度范围内。从表 2 知,VPA 血药浓度在 <40 μg/L 疗效不明显,而在 >100 μg/L 时,疗效并未随着血药浓度的增加而得到明显提高,但本研究 >100 μg/L 的例次太少,并不能得出明确的结论,但可供借鉴。

VPA 在临床应用中,药物的相互作用、患者的生理和病理因素等多方面的因素均使患者的血药浓度波动大^[5]。表 3 示 VPA 的剂量、联合用药与体质量对血药浓度有显著影响,反而年龄、身高等对其影响较小。通过逐步回归分析得到的稳态血药浓度模型可以应用到临床,粗略估算患者服药后的稳态血药浓度,以调整患者口服剂量,进行个体化用药。

在许多研究中指出,VPA 的血药浓度与剂量之间的关系不明确^[6],不能决定是线性或者非线性关系。一些研究中,不能区分 VPA 单用和联用对 VPA 稳态血药浓度的影响差别^[7]。表 3 示自变量剂量的概率 *P* 值为 0.039,小于显著水平 0.10,说明剂量在总体中存在线性关系,但是相较于其他影响因素线性显著性不强,造成不同个体同一剂量血药浓度会有很大差异。因此,VPA 的血药浓度对临床剂量的调整有重要的指导意义。

由于本文收集的部分病例未进行肌酐值等肾功能的测定,因此无法准确得到各影响因素与肌酐清除率间的关系。应加强肌酐值等的检测,以利于更加深入研究 VPA 个体差异性。而引起 VPA 稳态血药浓度不随剂量成比例变化的原因,可能是血药浓度的增加引起游离 VPA 的血药浓度增加^[8],肌酐清除率随着游离 VPA 部分增加而增加,造成血药浓度的波动。而生物利用度的减少不太可能增加剂量,有研究报道

酶放大免疫测定法和酶联免疫吸附法测定他克莫司血药浓度的比较

钱文璟*,李璐,田洁,吴建龙(深圳市第二人民医院药学部,广东深圳 518035)

中图分类号 R969.1;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2424-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.10

摘要 目的:考察酶放大免疫测定法(EMIT)和酶联免疫吸附法(ELISA)测定他克莫司血药浓度的特点。方法:两种方法分别测定29名患者共35份全血样本中的他克莫司浓度,并比较两者间的相关性。结果:EMIT法测定他克莫司血药浓度结果高于ELISA法,两组间有极显著性差异($P<0.01$),但两组结果相关性良好($R^2=0.9203$)。结论:两种方法均可用于常规的他克莫司治疗药物浓度监测。建议长期服用他克莫司的患者应相对固定地选用同一种方法检测血药浓度,以便为临床提供准确可靠的个性化用药依据。

关键词 他克莫司;血药浓度;酶放大免疫测定法;酶联免疫吸附法

Comparison of the Determination of Blood Concentration of Tacrolimus by EMIT and ELISA

QIAN Wen-jing, LI Lu, TIAN Jie, WU Jian-long (Dept. of Pharmacy, Shenzhen Municipal Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518035, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the characteristics of EMIT and ELISA for the determination the blood concentration of tacrolimus. METHODS: 35 blood samples were collected from 29 patients. Assay of tacrolimus was based on EMIT and ELISA. RESULTS: The measurement value of EMIT was significant higher than that of ELISA, there was significant difference between 2 methods ($P<0.01$); good relationship was found between 2 methods ($R^2=0.9203$). CONCLUSIONS: 2 method are suitable for drug concentration monitoring of common tacrolimus. It is suggested to determine blood concentration of tacrolimus in patients receiving long-term therapy of tacrolimus by the same method in order to provide reference for accurate and reliable data of individual drug use.

KEY WORDS Tacrolimus; Blood concentration; EMIT; ELISA

VPA一级吸收和消除的一房室开放模型 $F=100\%$ ^[9]。

VPA的稳态血药浓度往往受到许多药物的影响^[10],且VPA是肝药酶抑制剂,可抑制其他药在肝脏的代谢^[11],加之其蛋白结合率很高,可影响其他药的治疗效果。本研究结果表明PB合用会减少VPA的稳态血药浓度,反而PT与CBZ对VPA的血药浓度影响不显著,VPA最低的血药浓度出现在与PB合用。合用时VPA浓度的降低很有可能是因为PB、PT、CBZ等能诱导肝微粒体酶,加速VPA的代谢。因此,临床上联合应用时应注意监测VPA游离血药浓度,及时调整给药。

总之,针对VPA的血药浓度波动及各影响因素,临床药师可以通过提醒患者服用VPA和血药浓度监测时需注意的事项,使患者配合监测,达到提高监测结果的准确性。同时在得到准确的监测结果后,与医师进行相互沟通,提高患者的用药疗效,使临床上能认识到血药浓度监测的必要性。另外,在对患者进行调整治疗时,往往需掌握患者过往的用药情况、疗效。因此,在进行VPA治疗时,需建立患者个人的详细资料及血药浓度监测档案,这样既能给患者当前的治疗提供可靠依据,又能为患者未来的治疗提供资料。

参考文献

[1] May T, Rambeck B. Serum concentrations of valproic acid: influence of dose and comedication[J]. *Ther Drug Monit*, 1985, 7(4): 387.

- [2] Levy RH, Pitlick WH, Eichelbaum M, et al. *Meta-bolism of antiepileptic drugs*[M]. New York: Raven Press, 1984: 115-125.
- [3] 林仰, 德巴金及维生素B₆联合治疗癫痫的临床观察[J]. *实用医技杂志*, 2006, 13(10): 1684.
- [4] 全国神经外科癫痫防治协作组. 神经外科围手术期和外伤后癫痫的预防及治疗指南: 草案[J]. *中华神经医学杂志*, 2006, 5(12): 1189.
- [5] 张少文, 张华年, 宋新文, 等. 660例抗癫痫药血药浓度监测分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(11): 920.
- [6] Minns RA, Brown JK, Blackwood DHR, et al. Valproate levels in children with epilepsy[J]. *Lancet*, 1982, 1(4): 677.
- [7] 郭玉娇, 王蔚青, 邵志高, 等. 我院2009年抗癫痫药物血药浓度监测结果分析[J]. *中国药房*, 2010, 21(28): 2658.
- [8] 姜德春. 丙戊酸钠各种剂型的药代动力学[J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(4): 430.
- [9] 陈刚. 治疗药物监测: 理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 398.
- [10] 蒋艳, 钱爱而, 邹素兰, 等. 丙戊酸血药浓度监测的临床评价[J]. *中国药房*, 2007, 18(23): 1840.
- [11] 张敬军, 俞丽云, 霍治平, 等. 丙戊酸钠与苯妥英钠或卡马西平相互作用的血浓度观察[J]. *中国医院药学杂志*, 1995, 15(12): 539.

* 副主任药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学、治疗药物监测。电话: 0755-83366388-2297。E-mail: qianwenjing@163.com

(收稿日期: 2013-01-22 修回日期: 2013-02-20)