

儿童癫痫患者中丙戊酸血药浓度监测的意义及影响因素分析

刘舒扬, 苏 钰

安阳市人民医院 临床药学科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 研究丙戊酸在儿童癫痫患者中的血药浓度监测的意义和临床疗效的影响因素, 旨在帮助儿童患者获得有效的血药浓度和满意的临床有效率提供依据。**方法** 选取 2019 年 6 月—2020 年 3 月监测丙戊酸血药浓度的 106 例 15 岁及以下的癫痫患者, 对其血药浓度监测结果进行分析, 并对性别、年龄、每日单位体质量给药剂量、剂型和联合用药等因素对血药浓度和临床疗效的影响进行统计学分析。**结果** 给药剂量与血药浓度之间存在正相关性 ($P < 0.01$)。年龄和药物剂型对血药浓度的影响具有统计学意义 ($P < 0.05$); 患儿年龄 (3~6 岁组和 7~15 岁组)、血药浓度、每日单位体质量给药剂量、服用丙戊酸钠缓释片等对临床疗效的影响有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 丙戊酸血药浓度监测是评估和预测临床疗效的重要指标; 血药浓度影响因素复杂, 给药剂量与丙戊酸血药浓度存在显著的正相关性, 年龄和药物剂型对丙戊酸血药浓度的影响具有临床意义; 年龄 ≥ 3 岁、血药浓度、给药剂量和服用丙戊酸钠缓释片是药物临床疗效的独立影响因素。

关键词: 儿童; 癫痫; 丙戊酸; 血药浓度监测; 影响因素

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)02-0393-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.038

Significance of blood drug concentration monitoring of valproic acid in children with epilepsy and analysis of influencing factors

LIU Shu-yang, SU Yu

Department of Clinical Pharmacy, The People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To study the significance of blood concentration monitoring of valproic acid in children with epilepsy and the influencing factors of clinical efficacy, in order to help children obtain effective blood concentration and satisfactory clinical effectiveness. **Methods** A total of 106 epilepsy patients aged 15 and under who monitored the blood concentration of valproic acid from June 2019 to March 2020 were selected. The monitoring results of their blood concentration were analyzed, and the gender, age, and dose (mg/(kg·d)), the dosage form and the combination of drugs and other factors have a statistical analysis on the influence of blood concentration and clinical efficacy. **Results** There is a positive correlation between the administered dose and the blood concentration ($P < 0.01$). The effect of age and drug formulation on blood drug concentration is statistically significant ($P < 0.05$). The effect of children's age (3—6 years old group and 7—15 years old group), blood drug concentration, dose, taking sodium valproate sustained-release tablets on the clinical efficacy is statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The monitoring of blood concentration of valproic acid is an important indicator for evaluating and predicting clinical efficacy. The influencing factors of blood concentration are complicated. There is a significant positive correlation between the dose and the blood concentration of valproic acid. Age and dosage form have a significant effect on valproic acid. The influence of blood drug concentration is of clinical significance; age ≥ 3 years, blood drug concentration, dosage and taking valproic acid sustained-release tablets are independent factors influencing the clinical efficacy of drugs.

Key words: children; epilepsy; valproic acid; blood drug concentration monitoring; influencing factors

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病, 儿童癫痫的发病率约为成人的 2 倍。流行病学资料显示,

儿童癫痫患病率为 0.39%~0.51%^[1], 大多数发生于学龄前期。安阳市人民医院 2017 年被认定为国家

收稿日期: 2020-10-05

作者简介: 刘舒扬, 女, 黑龙江省安达市人, 主管药师, 硕士研究生, 安阳市人民医院神经内科专业临床药师, 临床药理实验室负责人, 参与癫痫等神经系统疾病的个体化用药指导和药学监护。E-mail: DQyangzizi@163.com

高级卒中中心, 神经内科和儿科分别为省级和市级重点专科, 医院开设了癫痫和儿童癫痫专科和专病门诊, 每年收治不同类型的儿童癫痫患者可达 1 000 人以上。丙戊酸 (VPA) 在儿童癫痫患者中的临床使用率可达到 87.9%。丙戊酸钠作为一种安全性较高的广谱抗癫痫药物, 成为临床唯一初始单药治疗的首选药物, 血药浓度监测是评估其临床疗效的重要依据。神经精神药理学与药物精神病学协会 (AGNP) 的药物治疗监测指南 (2017) [2] 中指出, VPA 治疗过程中应进行血药浓度监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) (推荐级别: I 级)。本研究选取本院 106 例 15 岁及以下的癫痫患者进行 VPA 血药浓度监测, 旨在研究和探讨在儿童癫痫患者中 VPA 的血药浓度和临床疗效的影响因素, 为儿童癫痫患者的个体化用药提供更深入精准的指导。

1 资料与方法

1.1 病历资料

采用回顾性分析方法, 收集 2019 年 6 月—2020 年 3 月于本院儿科及神经内科门诊和住院就诊并进行血药浓度监测的儿童癫痫患者 (15 岁及以下) 共 106 例, 通过病历医嘱系统采集病历资料。纳入标准: ①符合国际抗癫痫联盟癫痫及综合征诊断标准, 癫痫诊断明确 (全部类型); ②年龄 ≤ 15 周岁; ③应用丙戊酸钠片/缓释片/口服液/注射剂或丙戊酸镁缓释片, 口服连续用药至少 5 d, 静脉输注用药超过 48 h; ④送检血样为合格血样 (清晨服药前空腹采集静脉血测定血药谷浓度)。排除标准: 病历资料不完整。

1.2 仪器与试剂

Viva-E Syva 药物浓度分析仪 (德国西门子公司); TD3 医用离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); 移液器 20~200 μL (德国 Thermo 公司); DW-FL270 低温冰箱 (中科美菱低温科技股份有限公司)。

Emit2000 VPA 检测试剂 (批号: M3)、Emit2000 VPA 定标液 (批号: M1) 均购自美国 Siemens Healthcare 公司 (丽珠试剂公司销售); Emit2000 VPA 质控品 (批号: 40360) 购自美国 Bio-Rad Laboratoris 公司。

1.3 试验方法

患者于清晨服药前采集静脉血 2~3 mL 于干燥采血管中。在 3 500 r/min (离心半径 160 mm) 下离心 10 min, 分离血浆, 用酶放大免疫法测定 VPA 血清药物谷浓度。VPA 血药谷浓度的有效范围为 50~100 $\mu\text{g/mL}$ 。

1.4 疗效评价标准

疗效判定按《临床诊疗指南 (癫痫病分册) 2015 年修订版》[3] 的方法进行评价: 将患者应用 VPA 治疗前 3 个月内的发作次数作为基线; 将患者用药后 3 个月内的发作次数较基线水平的改变情况作为评价疗效的标准。“无效”指在观察期内发作次数减少 $< 50\%$; “有效”指用药后观察期内未发作或发作次数减少 $\geq 50\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用百分率表示, 随机变量相关性用 Pearson 相关性分析, 分类资料用单因素方差分析, 影响因素分析用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血药浓度监测结果分析

将 106 例患者按照监测结果是否达到有效治疗范围分为未达窗 ($< 50 \mu\text{g/mL}$)、达窗组 ($50 \sim 100 \mu\text{g/mL}$) 和超窗组 ($> 100 \mu\text{g/mL}$), 统计组间平均血药浓度和给药剂量。结果 (表 1) 显示每日单位体质量给药剂量对是否达窗的影响具有统计学意义 ($P < 0.05$)。进而将给药剂量与血药浓度进行相关性分析, 表明二者呈正相关 ($r=0.514$, $P < 0.01$), 见图 1。

表 1 VPA 血药浓度监测结果分析

Table 1 Analysis of VPA blood concentration monitoring results

组别	n/例	构成比/%	平均给药剂量/($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	平均血药浓度/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	有效/例	有效率/%
未达窗	34	32.08	20.47 \pm 7.39	36.29 \pm 10.42	23	67.65
达窗	60	56.60	28.87 \pm 5.17	80.16 \pm 20.69	59	98.33
超窗	12	11.32	30.70 \pm 10.32	172.50 \pm 10.61	12	100.00
合计	106	100.00	26.38 \pm 7.77	67.83 \pm 30.80	94	88.68

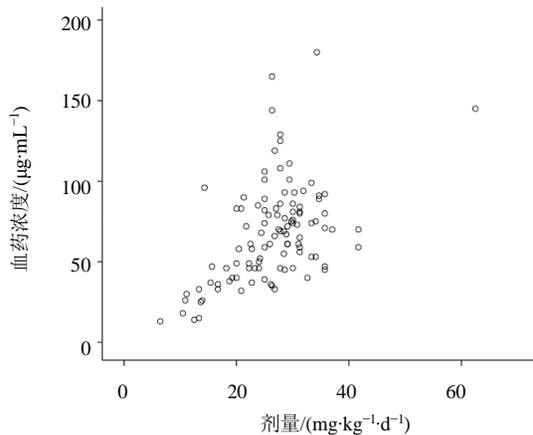


图 1 给药剂量与血药浓度相关性分析

Fig. 1 Correlation analysis between administered dose and blood concentration

2.2 儿童患者 VPA 血药浓度的影响因素

将所有患者的性别、年龄、剂型和联合用药情况对 VPA 血药浓度的影响进行单因素分析。结果(表 2)显示,年龄和药物剂型对血药浓度的影响具有统计学意义($P < 0.05$),性别、联合用药等因素对血药浓度的影响无统计学意义。

2.3 临床疗效的影响因素分析

对 106 例儿童患者的临床疗效的影响因素进行多因素 Logistic 回归分析,以评价儿童癫痫患者中 VPA 临床疗效的影响因素。结果(表 3)显示,患儿年龄(3~6 岁组和 7~15 岁组)、监测浓度、单位体重给药日剂量、服用丙戊酸钠缓释片等因素对临床疗效的影响有统计学意义($P < 0.05$)。年龄 <

表 2 儿童患者 VPA 血药浓度的影响因素分析

Table 2 Analysis of influencing factors of VPA blood concentration in children

影响因素	n/例	构成比/%	血药浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	P 值	有效/例	有效率/%
性别				0.129		
男	58	54.72	66.93 ± 5.98		50	86.21
女	48	45.28	68.92 ± 6.04		44	91.67
年龄				0.049		
<3 岁	20	18.87	49.96 ± 16.28		16	80.00
3~6 岁	30	28.30	74.50 ± 12.18		26	86.67
7~15 岁	56	52.83	60.95 ± 10.21		54	96.43
剂型				0.000		
缓释片	57	53.77	68.14 ± 7.08		57	95.00
普通片	6	5.66	64.50 ± 7.27		5	83.33
口服液	35	33.02	56.14 ± 12.87		27	77.14
注射液	4	3.77	146.50 ± 6.56		4	100.00
丙戊酸镁缓释片	4	3.77	92.00 ± 9.13		4	100.00
联合用药				0.146		
无	81	76.42	67.94 ± 12.2		69	85.19
拉莫三嗪	9	8.49	48.22 ± 9.85		9	100.00
左乙拉西坦	7	6.60	88.00 ± 16.56		7	100.00
奥卡西平	6	5.66	69.00 ± 13.63		6	100.00
氯硝西泮	3	2.83	74.33 ± 5.13		3	100.00

3 岁 ($OR = 0.385$, $P = 0.592 > 0.05$)、应用普通片剂 ($OR = 2.782$, $P = 0.095 > 0.05$)、应用口服液 ($OR = 6.899$, $P = 0.141 > 0.05$)、应用注射液 ($OR = 0.002$, $P = 0.966 > 0.05$)、应用丙戊酸镁缓释片 ($OR = 0.794$, $P = 0.373 > 0.05$) 以及联合用药 ($OR = 8.450$, $P = 0.076 > 0.05$) 等因素对临床疗效的影响无统计学

意义。

3 讨论

儿童癫痫发作类型较多,病因复杂,其中少部分可随生理年龄的增长不再发作,也有 25% 的癫痫患儿逐渐发展成难治性癫痫。VPA 作为一种安全性较高的广谱抗癫痫药物成为唯一初始单药治疗的

表 3 VPA 治疗儿童癫痫的临床疗效影响因素分析

Table 3 Analysis of factors affecting the clinical efficacy of VPA in the treatment of childhood epilepsy

影响因素	偏回归系数 B	标准误(SE)	统计量 Wals	自由度	P 值	OR 值	95% 置信区间范围	
							下限	上限
年龄			6.211	2	0.045			
年龄 (3~6 岁)	2.695	1.093	6.080	1	0.014	14.802	1.738	126.057
年龄 (7~15 岁)	1.741	1.206	12.083	1	0.015	5.703	0.536	60.653
监测浓度	-0.126	0.034	13.404	1	0.000	2.882	0.824	13.943
剂量	-4.422	1.617	7.477	1	0.020	1.134	1.060	1.213
剂型 (包含缓释片)			8.961	4	0.049			
缓释片	1.055	0.640	3.566	1	0.013	1.791	0.322	7.120

首选药物。由于儿童生长发育特点, 身高体质量的增长变化较快, 加之服药依从性差别大、肝肾功能尚未发育成熟等原因, 需要对儿童患者给予个体化给药方案。而血药浓度水平是评估临床疗效的重要依据。

本研究发现, 给药剂量与 VPA 药物浓度水平呈现正相关, 同时给药剂量和较高的血药浓度水平也是取得临床有效率的独立影响因素。VPA 在儿童患者中常规推荐剂量为 30 mg/(kg·d), 在此剂量下一般可获得较满意的治疗效果。本研究发现在血药浓度未达窗、达窗和超窗 3 组中, 平均给药剂量分别为 20.47、29.14、30.30 mg/(kg·d), 符合儿童患者的给药特点和推荐浓度范围。同时未达窗组中治疗有效率 (67.65%) 明显低于达窗 (98.33%) 和超窗组 (100%)。提示 VPA 血药浓度达到正常范围与临床有效率具有相关性。

本研究观察到患儿年龄 (3~6 岁组和 7~15 岁组) 和药物剂型是 VPA 血药浓度的独立影响因素。低龄儿童因其肝肾功能发育尚未完全, 药物在体内的代谢和清除存在较大个体差异。3~6 岁为儿童癫痫的高发人群, 也是生长发育不平均的年龄阶段, 在该组患者中观察到高于 7~15 岁组的血药浓度水平, 但临床有效率低于后者。提示在 3~6 岁患者中临床有效率还受到其他较多因素的影响, 如肝肾功能、服药依从性、身高体质量等。7~15 岁患者接近青春期, 发育趋于稳定, 且儿童癫痫在青春期阶段常常存在临床自愈的情况, 这也是该组患者临床有效率较高的原因。因此在低龄患者中进行血药浓度监测更有意义。

同时, 给药剂型也是影响 VPA 血药浓度的独立因素, 表现为服用 VPA 缓释片的患者临床有效率接

近静脉给药组, 并明显高于其他口服给药组。VPA 口服液和普通片剂在低龄组患者中选择较多, 因其吸收快、作用时间短和依从性不佳的原因导致应用口服液和普通片剂的临床有效率明显低于其他剂型组。建议在临床中尽可能地选择长效制剂以保持稳定的血药浓度和有效率。

笔者观察到患儿年龄 (3~6 岁组和 7~15 岁组)、监测浓度、单位体质量给药日剂量、服用丙戊酸钠缓释片等因素对临床疗效的影响有统计学意义。

本研究未观察到联合用药方案对 VPA 血药浓度的影响有统计学意义。联合拉莫三嗪 (LTG) 的 VPA 平均血药浓度水平低于正常范围和其他联合用药组, 但该组患者的临床疗效较优 (有效率 100%)。提示 VPA 与 LTG 联合应用时可能不需要更高的血药浓度水平来保证临床控制率。目前在儿童患者中, LTG 常作为 VPA 单药治疗效果不理想的补充或替代治疗^[4]。此外, 联合用药组的平均临床有效率虽然高于 VPA 单药治疗组, 但因观察例数少, 联合用药未成为临床疗效的独立影响因素。

既往研究证实, VPA 代谢涉及 3 个肝脏中的主要代谢途径: UDP-葡萄糖醛酸化 (30%~50%), 线粒体 β -氧化 (40%) 和 CYP 介导的氧化 (10%)。代谢的遗传多态性酶可能部分导致 VPA 药动学的个体差异较大。在 CYP 介导的途径中, VPA 主要通过 CYP2C9 和 CYP2A6 代谢^[5]。Zhu 等^[6]发现, 在中国儿童患者中, 携带 CYP2C9*3 或 CYP2A6*4 突变等位基因的患者与 VPA 临床疗效和高氨血症的发生有明显的相关性。在个体发育的不同阶段, 各种 CYP450 同工酶的成熟度也表现出特定的年龄依赖性, CYP2C9 和 CYP2A6 可能在 1 岁时接近成

人水平^[7]。由此, VPA 受其他经 CYP 代谢的药物影响有限, 如 OXC (主要抑制 2C19, 其他为 1A2、2A6 和 2C9 等), 与饶欣等^[8]的研究结论不同。VPA 主要通过影响 LTG 的葡萄糖醛酸化过程而引起后者清除减慢, 血药浓度升高。左乙拉西坦的代谢不受肝脏细胞色素 P450、环氧化水解酶或 UDP-葡萄糖苷酶的影响, 因此尚未发现其与 VPA 之间存在有意义的相互作用。VPA 与氯硝西洋联用时常会获得较满意的临床疗效, 可能与中枢抑制性增强有关, 个别难治性癫痫的儿童患者在评估下联用 VPA 和氯硝西洋则需要密切监测中枢抑制和呼吸方面的不良反应。

本研究因随访成功率较低的原因, 未将药物相关的不良反应纳入研究范围。据报道, 在儿童患者 (尤其是低龄患者) 中出现 VPA 相关性肝功能损伤、体质量增加、智力发育迟缓以及高氨血症^[6]的比例较高。在今后的儿童病例研究中, 以期对上述不良反应进行系统分析和评价。

综上所述, VPA 的血药浓度监测对其在儿童癫痫患者中的临床疗效评估有重要的意义。建议对低龄儿童、难治性癫痫、服用多种存在相互作用的药物, 以及出现与用药不相符的任何临床症状波动的情况尽可能地监测 VPA 的血药浓度, 为儿童癫痫患者药物治疗的安全性、有效性、精准性提供更直接、快速的指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献:

- [1] 常琳. 中国癫痫流行病学调查研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [2] Hiemke C, Bergemann N, Clement H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017 [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51: 9-62.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南(癫痫病分册)2015年修订版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 44-46.
- [4] Domjanović I K, Lovrić M, Trkulja V, et al. Interaction between ABCG2 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84: 2106-2119.
- [5] Ghodke-Puranik Y, Thorn C F, Lamba J K, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Pharmacog Genom*, 2013, 23: 236-241.
- [6] Zhu X, Li X L, Zhang T, et al. Risk factors for valproic acid-induced hyperammonaemia in Chinese paediatric patients with epilepsy [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123: 628-634.
- [7] Hines R N, McCarver D G. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300: 355-360.
- [8] 饶欣, 林玮玮, 曾大勇, 等. 丙戊酸单药或联合用药治疗儿童癫痫的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1212-1215.

[责任编辑 刘东博]