

治疗药物监测在丙戊酸临床应用中的研究进展

庄星星, 苗仁华, 倪受东, 李 萌

安徽医科大学附属巢湖医院 药剂科, 安徽 巢湖 238000

摘要: 近年来, 丙戊酸有关的治疗药物监测研究报道较多。在临床实践中治疗药物监测作为丙戊酸剂型选择和治疗方案调整的参考依据, 可以提高丙戊酸临床疗效、减少药物不良反应, 考察患者的服药依从性。丙戊酸在临床使用时进行治疗药物监测对丙戊酸的临床个体化、合理用药有着重要的指导意义。

关键词: 治疗药物监测; 丙戊酸; 个体化用药; 合理用药

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)11-3083-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.069

Research progress on therapeutic drug monitoring in clinical application of valproic acid

ZHUANG Xing-xing, MIAO Ren-hua, NI Shou-dong, LI Meng

Department of Pharmacy, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000, China

Abstract: In recent years, therapeutic drug monitoring on valproic acid has been widely reported. As a reference for valproic acid dosage form selection and treatment program adjustment, therapeutic drug monitoring can improve the clinical efficacy of valproic acid, reduce adverse drug reactions, and investigate the compliance of patients in clinical practice. Therapeutic drug monitoring on valproic acid has important guiding significance for clinical individualization and rational use of valproic acid.

Key words: therapeutic drug monitoring; valproic acid; individualized drug use; rational drug use

丙戊酸作为临床常用广谱抗癫痫药物, 是临床治疗癫痫大发作、小发作以及肌阵挛性发作的首选治疗药物^[1-2]。此外, 丙戊酸与碳酸锂一样, 是目前使用最为普遍的心境稳定剂, 用于辅助治疗躁狂症和双相情感障碍等精神疾病。临床实践表明丙戊酸可以有效治疗躁狂, 对双相情感障碍的混合性发作和快速循环发作也具有较好疗效, 并能预防其复发^[3-5]。

丙戊酸临床运用广泛, 但该药治疗安全范围窄。《临床诊疗指南: 癫痫病分册》^[1]将丙戊酸血药浓度推荐治疗范围界定为 50~100 μg/mL; 赛诺菲(杭州)制药有限公司根据丙戊酸的适应症提供了不同的推荐治疗范围: 抗癫痫为 40~100 μg/mL; 心境稳定剂: 50~125 μg/mL^[6]。丙戊酸除了治疗安全范围窄, 体内代谢过程还受到尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT 酶)和细胞色素(CYP)酶影响, 存在明显的个体差异^[7]。此外, 丙戊酸临床使用时

不良反应发生率较高, 最常见的有神经毒性^[8]和肝毒性^[9-10]。在临床制定或调整丙戊酸治疗方案时, 进行相关的药物基因检测和治疗药物监测都十分必要。

治疗药物监测是通过监测人体样本中(主要是血液)药物或其代谢物的浓度, 将监测结果与药代动力学理论结合, 从而优化出最佳给药方案。治疗药物监测的目的在于为患者制定最佳的个体化治疗方案, 提高药物疗效, 避免或减少毒副作用^[11], 为医师和药师提高药物治疗安全性和有效性, 实现个体化、合理用药的有力工具^[12]。

近年来, 随着个体化治疗理念在临床实践中的深入以及丙戊酸临床的广泛运用, 关于丙戊酸治疗药物监测与临床个体化、合理用药的相关性研究也越来越多。本文对此内容进行综述, 旨在为丙戊酸的临床个体化、合理应用提供参考。

治疗药物监测对临床提高疗效, 减少药物不良

收稿日期: 2018-07-19

基金项目: 2016—2017 年度安徽医科大学校科研基金项目(2017xkj063); 北京医学奖励基金会资助项目(YJHYXKYJJ-414)

作者简介: 庄星星, 男, 硕士。E-mail: zxx900913@126.com

反应也有重要意义^[13],亦是药物剂型选择和治疗方案调整的参考依据^[14]。此外,不管神经内科癫痫患者还是精神科精神疾病患者,用药依从性都是临床治疗过程中不可避免的难点,治疗药物监测在考察患者依从性方面也具有不可替代的作用。

1 治疗药物监测与丙戊酸联合用药

治疗药物监测通过监测患者体内游离丙戊酸的浓度,可以避免因药物浓度过低而延误疾病的治疗,以及血药浓度过高而引起药物毒副反应。因此,将丙戊酸血药浓度监测结果作为临床调整给药剂量的依据十分必要。

蒋正立等^[15]采用化学发光免疫分析法检测丙戊酸钠联合碳青霉烯类药物前、期间以及停用碳青霉烯类药物后的血药浓度,并研究给药剂量调整和联合用药与血药浓度的变化情况。研究发现丙戊酸钠联合碳青霉烯类药物后,美罗培南使其血药浓度下降 $83.2\% \pm 7.8\%$,亚胺培南使其血药浓度下降 $71.7\% \pm 5.3\%$,停用碳青霉烯类药物后,血药浓度逐渐恢复,但增加丙戊酸钠给药剂量对血药浓度变化影响不明显。说明丙戊酸钠在联合碳青霉烯类药物时,要注意抗癫痫治疗方案的调整,避免因丙戊酸血药浓度下降而导致抗癫痫治疗失败,为临床合理用药提供参考。

此外,丙戊酸在临床抗癫痫治疗时,多联合使用拉莫三嗪、卡马西平、苯妥英钠以及苯巴比妥等药物,后3种药物为临床常见的肝药酶诱导剂,可加速丙戊酸经肝代谢,缩短代谢半衰期,降低血药浓度^[16-17]。因此丙戊酸联合此类药物时,应密切监测血药浓度,并根据监测结果,及时调整给药剂量,避免因血药浓度过低而导致疾病控制不佳。

2 治疗药物监测与丙戊酸剂型选择

目前市场上有多种剂型的丙戊酸制剂,比如普通片剂、肠衣片、缓释片、糖浆和针剂等。不同剂型的丙戊酸制剂,生物利用度虽大致相同,但药动学差异明显,血药浓度也存在一定差异。

石宏等^[18]采用HPLC法对582例服用不同剂型丙戊酸钠的患儿进行血药浓度测定,对不同剂型的丙戊酸制剂的监测结果及临床疗效进行了对比分析。研究发现丙戊酸缓释片组血药浓度为 $(72.56 \pm 18.62) \mu\text{g/mL}$,高于口服液组的 $(50.82 \pm 21.88) \mu\text{g/mL}$ 和普通片剂组的 $(41.43 \pm 19.87) \mu\text{g/mL}$;缓释片组达有效血药浓度的比例为78.16%,而普通片剂组只有53.06%,两种剂型的丙戊酸血药浓度具有

明显的统计学差异 ($P < 0.05$)。

笔者认为不同的丙戊酸制剂的血药浓度存在一定的差异,缓释片和普通片剂相比,可以维持更高的血药浓度稳态水平;需要丙戊酸维持较高血药浓度方能控制的疾病如难治的癫痫或双相情感障碍,建议使用缓释制剂。此外,不同年龄的患者在选用丙戊酸制剂时,也应该有所不同:如小儿患者存在吞咽障碍,建议选择糖浆剂或口服液等液体制剂;对于无法保证服药频次的患者,建议选用缓释制剂,以便减少服药频次,提高服药依从性。

3 治疗药物监测与患者丙戊酸服药依从性

服药依从性一般是指患者服药的行为与医嘱的符合程度。临床资料表明不遵循医嘱进行服药的患者要比那些遵循医嘱服药的愈后效果更差^[19]。因此,提高患者的服药依从性对控制疾病、提高疗效和改善愈后等都具有重要的临床意义。实际临床工作中,癫痫患者拒服药、漏服药、私自调整服药剂量;精神疾病患者藏药等依从性问题,都因为缺少有效的考察工具而成为临床工作的难点^[20-21]。

黄纯等^[22]为了探讨治疗药物监测改善患者服药依从性的可能性。将80例门诊癫痫患者,随机分为对照组和资料组,对照组常规指导患者遵医嘱合理用药,定期复诊;治疗组在血药浓度监测的情况下,对患者的服药依从性进行监护。研究结果发现治疗组准确、合理服药率为82.5%,明显高于对照组的35.0% ($P < 0.01$);治疗组的癫痫基本控制率(57.5%)高于对照组(22.5%),且差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),说明治疗药物监测可以有效的考察患者服药依从性,提高癫痫患者的治疗成功率。

在我国由于诸多的原因,医嘱的依从性问题一直都是临床的难点问题。特别是门诊随访的患者,如何考察他们院外的服药依从性问题一直都缺少有效的手段。笔者认为对长期服药治疗的患者定期进行血药浓度监测,考察患者服药依从性,可以避免因临床疗效不佳而盲目增加服药剂量或改变治疗方案的情况的发生。

4 治疗药物监测与丙戊酸药物不良反应

研究显示丙戊酸血药浓度与药物不良反应发生率呈正相关^[23]。丙戊酸临床最常见的不良反应有神经系统反应(嗜睡、头晕、烦躁)、消化系统反应(恶心、呕吐)、血液系统反应(贫血、白细胞减少)以及其他反应(皮疹、脱发、体质量增加)等。美国食品药品监督管理局(FDA)警告丙戊酸可能导致

肝功能损害、致畸以及胰腺炎 3 项严重的不良反应。

李赛等^[24]通过回顾性分析 1 018 例癫痫患儿丙戊酸血药浓度的监测结果,考察了血药浓度与药物肝功能损害之间的相关性。结果发现丙戊酸血药浓度小于 50 $\mu\text{g/mL}$ 的有 528 例,无肝功能损害病例;丙戊酸血药浓度 50~100 $\mu\text{g/mL}$ 的有 464 例,发生肝功能损害 2 例 (0.4%);丙戊酸血药浓度大于 100 $\mu\text{g/mL}$ 的有 26 例,发生肝功能损害 3 例 (11.5%)。丙戊酸血药浓度 50~100 $\mu\text{g/mL}$ 组和大于 100 $\mu\text{g/mL}$ 组的肝损害发生率比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。说明丙戊酸血药浓度越高,肝损害发生率越高。

胡勇平^[25]采用 HPLC 法对 123 例癫痫患者的丙戊酸血药浓度进行监测,临床观察发现丙戊酸血药浓度在小于 50 $\mu\text{g/mL}$ 、50~100 $\mu\text{g/mL}$ 和大于 100 $\mu\text{g/mL}$ 时,ADR 发生率分别为 11.11%、19.77% 和 60.00%;ADR 发生情况与血药浓度之间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。表明丙戊酸药物浓度与 ADR 的发生率有着明显的正相关。

在“健康中国”的社会背景下,如何为患者提供优质的医疗服务,预防药害事件发生亦是对临床服务的更高要求。临床实践也表明根据药物血药浓度,合理的调整治疗方案,对降低药品不良反应的发生率,保障药物治疗安全具有参考意义。

治疗药物监测工作核心就是通过血药浓度监测指标,并结合患者具体情况调整用药方案,实现个体化、合理用药的目的。1981 年北京大学第一医院临床工作人员采用紫外分光光度法测定苯巴比妥和苯妥英钠的血药浓度,将监测结果用于药物临床治疗方案的调整,这是国内最早的治疗药物监测临床实践。鉴于治疗药物监测在个体化、合理用药实践中的重要作用。经过三十余年的发展,现治疗药物监测不仅已成为临床实验室常规检测项目,而且还是临床医生用药的参考依据。

5 结语

丙戊酸作为癫痫的一线治疗药物以及精神疾病常用的辅助治疗药物,因其个体差异大、治疗安全范围窄以及不良反应多等原因,临床使用需进行血药浓度监测。治疗药物监测将药理学原理与临床治疗相结合,有助于制定合理的、个体化给药方案。临床研究也表明治疗药物监测可以优化治疗方案,预防药物不良反应,考察患者的服药依从性。近年来,即使在药物基因检测广受推崇的背景下,治疗药物监测也发挥着难以替代的基础性作用。一方面,

临床治疗过程中联合用药情况非常普遍,每个患者联合用药的情况也不一样,由此而产生的药物相互作用的结果也不尽相同;另一方面,药物相互作用加上患者的遗传因素差异使得临床上个体化用药变得更加复杂,但也因为如此使得个体化用药对指导临床合理用药更具有指导意义。随着药物基因检测研究的深入,未来丙戊酸个体化治疗方案的制定将以药物基因检测为重要参考,以治疗药物监测为基础的药学模式,进而实现丙戊酸个体化、合理用药。

参考文献

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 15-16.
- [2] Fisher R S, Cross J H, French J A, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- [3] 于欣, 方贻儒. 中国双相障碍防治指南 [M]. 第2版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 37-39.
- [4] Geddes J R, Miklowitz D J. Treatment of bipolar disorder [J]. *Lancet*, 2013, 381(9878): 1672-1682.
- [5] Rosso G, Bertetto N, Coppola I, *et al.* Mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder mixed states [J]. *Riv Psichiatr*, 2012, 47(4): 281-293.
- [6] 杨云, 颜耀东, 刘茵, 等. 7种药物有效血药浓度参考范围的探讨 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(2): 14-18.
- [7] Ghodke-Puranik Y, Thorn C F, Lamba J K, *et al.* Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(4): 236-241.
- [8] 王灿, 马虹英, 王方杰, 等. 丙戊酸肝毒性的早期预警及预防研究状况 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015(2): 150-154.
- [9] 储小曼, 郭岑, 张丽芳. 丙戊酸的代谢特征与其肝毒性的相关性 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(19): 1611-1614.
- [10] Nanau R M, Neuman M G. Adverse drug reactions induced by valproic acid [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1323-1338.
- [11] 黄亮, 张伶俐, 李幼平, 等. 国内外治疗药物监测指南现状的循证研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(4): 451-459.
- [12] Lopez-Garcia M A, Feria-Romero I A, Fernando-Serrano, *et al.* Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism [J]. *Front Biosci (Elite Ed)* 2014, 6: 377-386.
- [13] Itoh H, Suzuki Y, Fujisaki K, *et al.* Correlation between plasma ammonia level and serum trough concentration of free valproic acid in patients with epilepsy [J]. *Biol*

- Pharm Bull*, 2012, 35(6): 971-974.
- [14] Patsalos P N, Berry D J, Bourgeois B F, *et al.* Antiepileptic drugs best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(7): 1239-1276.
- [15] 蒋正立, 胡小铭, 崔可, 等. 丙戊酸钠联用碳青霉烯类药物血药浓度变化特点探讨 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(21): 2179-2182.
- [16] Jankovic S M, Milovanovic J R, Jankovic S. Factors influencing valproate pharmacokinetics in children and adults [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(11): 767-775.
- [17] Carvalho I V, Carnevale R C, Visacri M B, *et al.* Drug interaction between phenytoin and valproic acid in a child with refractory epilepsy: a case report [J]. *J Pharm Pract*, 2014, 27(2): 214-216.
- [18] 石宏, 谢军平, 相恒杰, 等. 不同剂型丙戊酸钠治疗儿童癫痫血药浓度监测及临床分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(23): 25-26.
- [19] Tham X C, Xie H, Chng C M, *et al.* Factors affecting medication adherence among adults with schizophrenia: a literature review [J]. *Arch Psychiatr Nurs*, 2016, 30(6): 797-809.
- [20] Higashi K, Medic G, Littlewood K J, *et al.* Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review [J]. *Ther Adv in Psychopharmacol*, 2013, 3(4): 200-218.
- [21] Bosworth H B. *Medication Adherence* [M]. New York: Springer New York, 2010: 68-94.
- [22] 黄纯, 郭彩云, 杨宝燕, 等. 血药浓度监测下健康教育提高癫痫患者服药依从性探讨 [J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(29): 7080-7081.
- [23] Vázquez M, Fagiolino P, Maldonado C, *et al.* Hyerammonemia associated with valproic acid concentrations [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(1): 217-269.
- [24] 李赛, 宁颖, 桂洪芹, 等. 1 018 例癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测及影响因素分析 [J]. *儿科药学杂志*, 2017, 23(8): 38-41.
- [25] 胡勇平. 丙戊酸钠缓释片治疗不同年龄段癫痫患者血药浓度监测分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(6): 545-548.