

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.010.001

· 论著 ·

癫痫患儿丙戊酸剂量校正血药浓度的非遗传变异影响因素分析

李晶, 聂松柳, 王法财, 蒋俊杰, 杨顺银, 高原, 王利媛, 段自皞, 沈炳香 (安徽医科大学附属六安医院, 六安市人民医院, 安徽六安 237005)

[摘要]目的:探讨影响癫痫患儿丙戊酸剂量校正血药浓度 $[C/D, \text{单位}(\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})]$ 的影响因素,为癫痫患儿个体化用药提供参考。方法:回顾性收集我院 2021 年 166 例癫痫患儿丙戊酸血药浓度监测数据及临床资料,考察性别、年龄、体质量、药物剂型及联合用药对丙戊酸 C/D 的影响。结果:癫痫患儿丙戊酸的药浓度为 $(66.53 \pm 21.02) \mu\text{g/mL}$,剂量为 $(0.53 \pm 0.23) \text{g/d}$, C/D 为 $(148.77 \pm 82.91) (\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$ 。年龄 ≤ 3 、 $>3 \sim 6$ 、 $>6 \sim 16$ 岁患儿的丙戊酸 C/D 分别为 (256.59 ± 122.62) 、 (157.17 ± 45.86) 、 $(112.46 \pm 49.68) (\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$ ($P < 0.05$);体质量 ≤ 20 、 $>20 \sim 40$ 、 $>40 \text{ kg}$ 患儿的丙戊酸 C/D 分别为 (204.80 ± 97.24) 、 (124.05 ± 42.84) 、 $(90.88 \pm 36.00) (\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$ ($P < 0.05$);性别及联合用药对患儿丙戊酸 C/D 无显著影响。结论:对于年龄 ≤ 3 岁以及体质量 $\leq 20 \text{ kg}$ 的癫痫患儿,临床医师应注意适当减少丙戊酸给药剂量,以预防因血药浓度过高而导致不良反应的发生。

[关键词]丙戊酸;剂量校正血药浓度;癫痫;治疗药物监测;影响因素

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)10-0001-03

Non-Genetic Variation Influencing Factors of Dose-Adjusted Blood Concentration of Valproic Acid in Children with Epilepsy

Li Jing, Nie Songliu, Wang Facai, Jiang Junjie, Yang Shunying, Gao Yuan, Wang Liyuan, Duan Zihao, Shen Bingxiang (Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an People's Hospital, Anhui Lu'an 237005, China)

[Abstract]Objective: To explore the factors that influence the dose-adjusted blood concentration of valproic acid ($C/D, (\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$) in children with epilepsy, so as to provide reference for individualized medication in children with epilepsy. Methods: The monitoring data of blood concentration of valproic acid and clinical data of 166 children with epilepsy admitted into our hospital in 2021 were retrospectively collected, and the effects of gender, age, body weight, drug formulation and drug combination on C/D of valproic acid were investigated. Results: The blood concentration of valproic acid in children with epilepsy was $(66.53 \pm 21.02) \mu\text{g/mL}$, the dose was $(0.53 \pm 0.23) \text{g/d}$, and the C/D was $(148.77 \pm 82.91) (\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$. The C/D of valproic acid in children ≤ 3 years, from >3 to 6 years, >6 to 16 years were respectively (256.59 ± 122.62) , (157.17 ± 45.86) and $(112.46 \pm 49.68) (\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$ ($P < 0.05$). The C/D of valproic acid in children with body weight $\leq 20 \text{ kg}$, >20 to 40 kg , $>40 \text{ kg}$ were respectively (204.80 ± 97.24) , (124.05 ± 42.84) and $(90.88 \pm 36.00) (\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$ ($P < 0.05$). While gender and drug combination had no significant effect on C/D of valproic acid. Conclusion: For children with epilepsy ≤ 3 years and with body weight $\leq 20 \text{ kg}$, clinicians should be particularly aware of the need to appropriately reduce the dose of valproic acid, so as to prevent the occurrence of adverse drug reactions due to high blood concentration.

[Keywords] valproic acid; dose-adjusted blood concentration; epilepsy; therapeutic drug monitoring; influencing factors

癫痫是一类常见的慢性中枢神经系统疾病,小儿癫痫患病率为 $0.39\% \sim 0.51\%$,约为成人的2倍^[1-2]。丙戊酸(valproic acid, VPA)作为临床常用的广谱抗癫痫药物,是治疗大发作、肌阵挛发作及失神发作等的常用药物,在小儿癫痫中的临床使用率可 $>80\%$,但在临床实践中发现VPA的药动学存在高度个体差异性,而这种差异性可能受多种因素的影响^[3-5]。剂量校正血药浓度(dose-adjusted plasma concentration, C/D)即血药稳态谷浓度与日均用药剂量的比值, C/D 低表明药物代谢较快,而 C/D 高表明药物代谢相对缓慢^[6]。根据

神经精神药理学与药物精神病学协会(AGNP)发布的《精神科治疗药物监测共识指南(2017版)》^[7],推荐VPA作为抗癫痫及双相情感障碍治疗药物的有效治疗窗为 $50 \sim 100 \mu\text{g/mL}$, C/D 的参考范围为 $62.2 \sim 134.8 (\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$,半衰期为14 h。目前国内外已有一些癫痫患儿VPA血药浓度监测的相关研究,但针对小儿癫痫患者VPA的 C/D 及其相关影响因素的研究还未见报道。因此,本研究回顾性收集了安徽医科大学附属六安医院2021年门诊及住院癫痫患儿的VPA血药浓度监测结果及临床资料,以考察影响 C/D 的相关

基金项目:安徽医科大学校科研基金资助项目,编号2022xkj100;安徽高校自然科学研究项目,编号KJ2021A0342。

作者简介:李晶(1987.09-),男,硕士,主管药师,主要从事治疗药物监测技术的临床应用研究,E-mail: 153578946@qq.com。

通信作者:段自皞(1985.08-),男,硕士,副主任药师,主要从事临床药学、医院药学工作,E-mail: duanzihao1985@126.com;

沈炳香(1972.04-),女,硕士,主任药师,主要从事临床药学、医院药事管理、中药药理研究,E-mail: sbx38545@163.com。

因素,旨在为 VPA 在癫痫患儿中的个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2021 年在安徽医科大学附属六安医院儿科及神经内科门诊和住院接受治疗并进行 VPA 血药浓度监测的 166 例癫痫患儿的血药谷浓度监测结果和临床资料(性别、年龄、体质量、VPA 日均剂量、VPA 剂型、联合用药)。纳入标准:(1)符合国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫及综合征诊断标准;(2)年龄为 3 个月~16 岁;(3)口服 VPA 单药或联合其他抗癫痫药物治疗,连续用药 ≥ 5 d。排除标准:(1)病例资料不全;(2)距上次调整 VPA 用药方案 < 5 d;(3)同一患儿重复监测的血药浓度。本研究共收集 166 例癫痫患儿的 VPA 血药浓度监测数据及相关临床资料,对于同一患儿重复监测的血药浓度,通常用药时间越长,血药浓度越趋于稳定,因此选择最后一次的监测结果。

1.2 血样采集与浓度测定

患儿连续服用 VPA 达到稳态,检测当日清晨服药前空腹采集静脉血 2~3 mL 用于测定 VPA 稳态血药谷浓度,以 3 000 r/min 离心 10 min 分离获取血清,采用 Siemens Viva-E 分析系统进行测定,检测方法为酶放大免疫法。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

VPA 日均剂量为 (0.53 ± 0.23) g/d,血药浓度为 (66.53 ± 21.02) $\mu\text{g/mL}$, C/D 为 (148.77 ± 82.91) ($\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$ 。年龄 ≤ 3 、 $> 3 \sim 6$ 、 $> 6 \sim 16$ 岁患儿的 VPA C/D 分别为 (256.59 ± 122.62) 、 (157.17 ± 45.86) 、 (112.46 ± 49.68) ($\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$ ($P < 0.05$);体质量 ≤ 20 、 $> 20 \sim 40$ 、 > 40 kg 患儿的 VPA C/D 分别为 (204.80 ± 97.24) 、 (124.05 ± 42.84) 、 (90.88 ± 36.00) ($\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$,差异有统计学意义($P < 0.05$);性别及联合用药对患儿 VPA C/D 无显著影响。见表 1。

3 讨论

本研究结果显示,我院癫痫患儿 VPA C/D 为 $24.00 \sim 608.33$ (148.77 ± 82.91) ($\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$,高于 AGNP 推荐的参考范围 $(62.2 \sim 134.8)$ ($\mu\text{g/mL})/(\text{g/d})$,且仅有 48.19% (80/166) 在指南推荐的参考范围内,45.78% (76/166) 超出指南推荐参考范围上限,6.02% (10/166) 低于指南推荐参考范围下限,表明 VPA 代谢速率偏慢的患儿比例较大,这主要与儿童处于生长发育期,能够代谢 VPA 的肝药酶数量及活性有限有关。相关研究证实

C/D 能够用于分析药动学个体差异性,本研究中癫痫患儿 VPA 血药浓度分布较为集中(血药浓度位于参考治疗窗内的占 74.70%),但 C/D 分布离散,表明癫痫患儿的 VPA 药动学个体差异较大,只有通过设计个体化给药方案,才能保证将多数患儿的 VPA 血药浓度控制在参考治疗窗内。

表 1 癫痫患儿丙戊酸 C/D 的影响因素

项目	例数	剂量/(g/d)	血药浓度/ ($\mu\text{g/mL}$)	C/D / [($\mu\text{g/mL}$)/(g/d)]
性别	男	100	0.56 $\pm$ 0.24	66.60 $\pm$ 20.76
	女	66	0.50 $\pm$ 0.21	66.42 $\pm$ 21.40
	F		2.84	0.067
	P		> 0.05	> 0.05
年龄	≤ 3 岁	26	0.26 $\pm$ 0.11	59.42 $\pm$ 20.18
	$> 3 \sim 6$ 岁	51	0.44 $\pm$ 0.13	66.20 $\pm$ 19.24
	$> 6 \sim 16$ 岁	89	0.67 $\pm$ 0.21	68.80 $\pm$ 21.75
	F		66.75	2.02
体质量	≤ 20 kg	65	0.34 $\pm$ 0.13	63.42 $\pm$ 21.00
	$> 20 \sim 40$ kg	64	0.60 $\pm$ 0.16	71.06 $\pm$ 20.91
	> 40 kg	37	0.77 $\pm$ 0.21	65.38 $\pm$ 19.87
	F		90.81	2.23
VPA 剂型	口服溶液组	122	0.49 $\pm$ 0.22	65.61 $\pm$ 20.35
	缓释片组	18	0.72 $\pm$ 0.20	71.72 $\pm$ 22.39
	普通片剂组	26	0.61 $\pm$ 0.21	67.27 $\pm$ 22.51
	F		10.26	0.68
联合用药	单用 VPA 组	134	0.52 $\pm$ 0.24	65.68 $\pm$ 21.86
	联合左乙拉西坦组	16	0.54 $\pm$ 0.20	69.69 $\pm$ 18.40
	联合托吡酯组	5	0.63 $\pm$ 0.14	74.20 $\pm$ 14.47
	联合苯巴比妥组	5	0.57 $\pm$ 0.24	58.80 $\pm$ 13.60
联合奥卡西平组	4	0.68 $\pm$ 0.12	80.25 $\pm$ 9.93	119.00 $\pm$ 9.35
	联合拉莫三嗪组	3	0.85 $\pm$ 0.11	84.00 $\pm$ 11.22
	F		1.64	1.27
	P		> 0.05	> 0.05

对可能影响癫痫患儿 VPA C/D 的因素进行分析发现,性别差异不影响 C/D ,与绝大多数相关研究结论一致^[2]。赖远花等^[8]通过过多元线性回归分析发现,癫痫患儿年龄与 VPA 血药浓度无显著相关性。在本研究中,不同年龄段的患儿血药浓度同样无显著差异,但日均服药剂量却差异显著,因此不同年龄段患儿 VPA C/D 存在显著差异;儿童体质量通常与年龄呈正相关,因此本研究发现不同体质量的患儿 VPA C/D 也存在显著差异。这是由于 VPA 主要经肝脏代谢,处于不同生长发育期的儿童肝药酶数量及活性不同,年龄越大,肝药酶系统发育越成熟,对 VPA 的代谢速率越快,因此 C/D 也就越小。此外,随着年龄的增长,儿童肾血流量及肾小球滤过率也逐渐增加,使得 VPA 消除速率变快^[9]。本研究发现,当患儿年龄 < 3 岁以及体质量 ≤ 20 kg 时 VPA C/D

增幅明显变大,提示对于这两类患儿,临床医师应特别注意适当减少 VPA 的给药剂量,以免因代谢缓慢导致患儿血药浓度过高进而引发不良反应。本研究分析剂型因素发现,使用口服溶液的患儿 VPA C/D 显著高于使用缓释片及普通片剂的患儿,原因为采用口服溶液治疗的多为低龄儿童,而年龄能够显著影响 VPA C/D,因此实际上仍然是年龄因素的影响。

本研究显示联合用药对癫痫患儿 VPA C/D 无显著影响。我院医师对于癫痫患儿多采用 VPA 单药进行治疗,联合用药方面多选用血浆蛋白结合率低且基本不受肝药酶代谢影响的左乙拉西坦^[10],因此对癫痫患儿的 VPA C/D 无显著影响。同样的,联合使用基本不影响其他抗癫痫药稳态血浆浓度的托吡酯^[11],患儿 VPA C/D 也未出现显著变化。目前,关于奥卡西平及拉莫三嗪能否影响 VPA 代谢尚存在较大的争议^[12-15]。本研究中奥卡西平及拉莫三嗪对癫痫患儿 VPA C/D 无显著影响,但样本量较小,仍需要扩大样本量进一步验证。苯巴比妥是常见的肝药酶诱导剂,联用时会使 VPA 代谢加速,血药浓度降低^[16]。但在本研究中,联用苯巴比妥并未对癫痫患儿 VPA C/D 产生显著影响,可能是因为儿童肝药酶系统发育尚未成熟,苯巴比妥所产生的酶诱导作用有限,且样本量较小(5 例)。因此,未来还需扩大样本量进一步探讨联合用药对癫痫患儿 VPA C/D 的具体影响。此外,药物代谢酶的遗传多态性(遗传变异)等可能影响 C/D 的因素也应在今后条件允许的情况下纳入研究。

综上所述,年龄及体质量对癫痫患儿 VPA C/D 影响显著,临床医师在使用 VPA 进行小儿抗癫痫治疗时,需要根据患儿年龄和体质量进行剂量调整。对于年龄 ≤ 3 岁以及体质量 ≤ 20 kg 的患儿应格外留意,从低剂量开始给药,同时注意监测患儿的血药浓度,谨防因血药浓度过高引发不良反应,以保障儿童的用药安全。

参考文献:

[1] YASUNORI N, ZERVOS T M, MURATA K K, et al. Real-world preliminary experience with responsive neurostimulation in pediatric epilepsy: a multicenter retrospective observational study [J]. *Neurosurgery*, 2021, 89(6): 994-1007.
[2] 刘舒扬, 苏钰. 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[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(2): 393-397.
[3] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南癫痫病分册[M]. 2015 修订版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 15-19, 48-69.
[4] 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.
[5] 段自皞, 朱枝祥, 李晶, 等. 癫痫患者丙戊酸血药浓度低于达标浓度的影响因素及风险预测模型[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(12): 1628-1629.
[6] ZHU X, HUANG W, LU H, et al. A machine learning approach to personalized dose adjustment of lamotrigine using noninvasive clinical parameters [J]. *SCI REP-UK*, 2021, 11(1): 5568.
[7] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1-2): 9-62.
[8] 赖远花, 黄巧玉, 梁燕锦, 等. 基于多元线性回归的癫痫患儿丙戊酸血药浓度影响因素分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2020, 26(7): 37-39.
[9] 周莉, 郭隽, 孙祖越. 儿科用中药发育毒理学研究及评价进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(8): 568-574.
[10] 董宪喆, 齐晓涟, 李林. 左乙拉西坦在临床应用中疗效与安全性的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(7): 607-610.
[11] 王薇, 李鑫, 王丽辉, 等. 不同剂量托吡酯联合卡马西平对改善小儿癫痫症状效果分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26(1): 29-32.
[12] 李欣璐, 许虹, 梁稀. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗成人颞叶癫痫患者认知功能障碍的疗效观察[J]. *中国药房*, 2020, 31(13): 1628-1632.
[13] 李龙宽, 谢娟, 张玲敏, 等. 左乙拉西坦及奥卡西平对癫痫患儿丙戊酸钠及其代谢产物 2-丙基-2-戊烯酸血药浓度的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(1): 41-45.
[14] 熊友健, 卢庆红, 涂琼, 等. 拉莫三嗪对癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度的影响[J]. *江西医药*, 2019, 54(8): 962-964.
[15] ZACCARA G, PERUCCA E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs [J]. *Epileptic Disord*, 2014, 16(4): 409-431.
[16] 桑冬平, 施炜, 陈建. 苯巴比妥、丙戊酸钠的血药浓度监测对外伤性颞叶性癫痫治疗的临床观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(15): 3405-3406.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-10-25 修回日期:2022-12-05)

• 编者 • 作者 • 读者 •

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药理学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对

该基金课题产生的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址:<http://www.ekyzz.com.cn>。