

学意义。李黎等^[7]采用地奥司明治疗慢性静脉功能不全引起下肢水肿患者 66 例,治疗组 33 例,弹力袜对照组 33 例,结果表明:治疗前后两组患者症状有明显改善,两组之间差异均无显著性。RAMELET 在瑞士洛桑所做的国际性的、前瞻性的、多中心、随机与安慰剂对照的研究评价了地奥司明在晚期慢性静脉功能不全(伴有水肿、皮肤病变和腿部溃疡)治疗中的效果,在减轻水肿方面,由于地奥司明具有抑制炎症反应和降低毛细血管的通透性的作用,可以显著的缩小患者的腿部周径。地奥司明可以用来治疗皮肤病变和腿部溃疡的原因是因为地奥司明具有改善微循环的作用。研究显示,在皮肤病变方面,地奥司明可以改善静脉张力性病变,如重力性皮炎。对于腿部溃疡,地奥司明 + 标准治疗的疗效显著优于单独使用标准治疗。

[参考文献]

[1] DIETERLING P. Contribution of anorectal manometry to the treatment of hemorrhoids[J]. *Phlebologie*,1992,21(Suppl 2):57-60.

[2] HO Y H. Prospective randomized controlled trial of Daflon 500 mg to reduce bleeding after haemorrhoidectomy [J]. *Br J Surg*,1995,82:1034-1035.

[3] BUCKSHEE K. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy[J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*,1997,57:145-151.

[4] 郁宝铭,林建江,吴唯勤. 微粒化纯化的黄酮成分治疗痔急性发作的多中心自身对照临床研究[J]. *中华普通外科杂志*,2004,19(12):722-724.

[5] 高克俭. 地奥司明(爱脉朗)治疗痔疮急性发作 50 例体会[J]. *山东医药*,2002,42(20):74.

[6] 汪忠稿,李鸣,于健,等. 微粒化纯化的黄酮成分治疗下肢慢性静脉功能不全 133 例的疗效评价[J]. *血管外科疾病研究*,2002,17(11):660-662.

[7] 李黎,庄舜玖,戚韶红. 微化地奥司明治疗老年下肢慢性静脉功能不全的有效性和安全性研究[J]. *上海预防医学杂志*,2003,15(8):409-411.

1 072 例患者抗癫痫药血药浓度监测分析

姚丽雯,龚丽娴,石磊,袁进,姚小莉,曾晓晖

(广州军区广州总医院药学部, 510100)

[摘要] 目的 通过对抗癫痫药物血药浓度监测结果分析,为临床提高本类药物的治疗水平作参考。方法 采用荧光偏振免疫法对 568 例服用丙戊酸钠、374 例服用卡马西平、85 例服用苯妥英钠和 45 例服用苯巴比妥的患者血药浓度监测结果及临床疗效分析、评价。结果 抗癫痫药治疗指数小,安全度较低,其作用的个体差异大。结论 癫痫患者应重视血药浓度监测,并结合其他因素调整用药方案,以达到安全、有效、合理应用抗癫痫药。

[关键词] 抗癫痫药;血药浓度;荧光偏振免疫法

[中图分类号] R971.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2007)10-1236-02

在癫痫发作的治疗中,抗癫痫药有其特殊的作用。随着神经学和临床药理学的进展以及抗癫痫药物治疗监测技术的应用,使癫痫发作的控制率由 20 世纪 60 年代的 50% 提高到 80 年代的 80% 以上^[1],但由于癫痫的复杂性与抗癫痫药物的特殊性,进行血药浓度监测,提倡个体化给药显得十分必要。临床常用一线抗癫痫药主要有丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)、卡马西平(carbamazepine, CBZ)、苯妥英钠(sodium phenytoin, PHT)和苯巴比妥钠(phenobarbital, PB)。现将我院 1 072 例使用上述 4 种抗癫痫药患者的血药浓度监测结果作一分析,供临床用药参考。

1 材料与方 法

1.1 病例与来源 2005 年 1 月~2006 年 12 月我院治疗药物监测室 1 072 例血药浓度监测的患者均确诊为癫痫且长期服药,其中住院患者 233 例,门诊患者 839 例;男 758 例,女 314 例;年龄 29 d~86 岁,其中 <18 岁 364 例,18~60 岁 585 例, >

60 岁 123 例。

1.2 血药浓度测定方法 均采用荧光偏振免疫法(FPIA)测定患者血清中的药物浓度,每次测定均作质控。

1.3 仪器与试剂 TDX 荧光偏振免疫分析仪, CBZ、VPA、PHT、PB 试剂盒,质控试剂盒,标准曲线均为美国 Abbott 产品。

1.4 采血时间与方 法 若监测目的是了解血药浓度、疗效、患者服药情况等,则在血药浓度达稳态(给予药物 5 或 6 个半衰期后,空腹采血,测其谷浓度。若怀疑患者服药中毒应在出现中毒症状时采血,测其峰浓度。急诊或急救患者应及时采血。准确记录患者服药和采血时间,血样置于无抗凝剂的干燥试管,立即送检,避免溶血。

2 结 果

4 种抗癫痫药有效血药浓度范围^[2]分别是:VPA 为 50~100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, CBZ 为 4~12 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, PHT 为 10~20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, PB 为 20~40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。4 种抗癫痫药 1 072 例血药浓度监测结果见表 1。

3 讨 论

在本组病例中,药物血浆浓度低于治疗窗 358 例,在治疗窗范围 648 例,高于治疗窗 66 例。约半数患者的血药浓度不

[收稿日期] 2007-03-20

[作者简介] 姚丽雯(1962-),女,广东广州人,药师,从事治疗药物监测工作。电话:020-36652002, E-mail: susyyao@126.com。

表 1 1 073 例患者抗癫痫药血浆浓度监测结果

药名	用药情况	监测例数	低于治疗窗浓度		治疗窗浓度		高于治疗窗浓度	
			例数	百分比/%	例数	百分比/%	例数	百分比/%
丙戊酸钠	单独用药	539	237	43.97	257	47.68	45	8.35
	联合用药	29	6	20.69	20	68.97	3	10.34
卡马西平	单独用药	354	40	11.30	308	87.01	6	1.69
	联合用药	20	3	15.00	17	85.00	0	0.00
苯妥英钠	单独用药	82	54	65.85	19	23.17	9	10.98
	联合用药	3	1	33.33	0	0.00	2	66.67
苯巴比妥	单独用药	42	15	35.71	26	61.90	1	2.38
	联合用药	3	2	66.67	1	33.33	0	0
合计		1 072	358	33.40	648	60.45	66	6.15

单独用药是指患者单用以上其中一种抗癫痫药;联合用药是指患者用两种或两种以上的抗癫痫药

在有效血药浓度范围内,是由于发作类型、原发或伴发疾病等多种因素的影响,有效血药浓度存在较大个体差异。有的患者药物浓度低于治疗窗,但癫痫症状控制良好。在高于治疗窗的病案中,如服用 VPA3 例(浓度分别为 111.47, 102.27, 101.88 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)患者无不适感觉,也没出现毒性反应,而 PHT 有 2 例出现中毒反应(血药浓度分别为 32.86, 30.91 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)头晕、视力模糊、肌力减弱等。随着临床药物监测知识的普及和应用的深入,医生通过监测患者血药浓度,结合临床神经系统症状、认知功能、影像学检查(脑电图、脑 CT、MRI 等),调整给药方案,有效地控制癫痫发作。

在本组病例当中,单独用药 1 017 例(94.87%)。其中低于治疗窗 358 例,占 33.40%;治疗窗 648 例,占 60.45%;高于治疗窗 66 例,占 6.15%。联用 2 种或 2 种以上的药物治疗时,要充分考虑到药物间的相互作用,尽量采用单一用药,疗效确实不理想时再考虑加用其他药物^[3]。在本组病例当中有 55 例是合用 ≥ 2 种抗癫痫药,而且联合用药在有效治疗范围内占 69.09%,这说明我院在遵循抗癫痫药物用药原则方面做得较好,由此可见监测合并使用药物是非常必要的。

VPA 用于癫痫治疗,可有效控制全身性癫痫的失神发作、肌阵挛发作和强直。阵挛性发作,对单纯性或复杂性部分性发作也有一定疗效,并可用于其他抗癫痫药无效的混合类型发作。在 4 种癫痫药物中 VPA 具有酶抑制作用,其他 3 种药物则均为药酶诱导药。因为 VPA 的药动学参数个体差异大,患者身体状况、发作类型、原发或伴发疾病等因素的影响,疗效与有效血药浓度存在较大个体差异,即有些患者使用较小剂量就可获得满意的疗效,从而减轻患者的不良反应和不必要的经济负担^[4]。VPA 的代谢产物具有肝毒性,当与 PHT、PB、GBZ 等具有药酶诱导作用的抗癫痫药物联用时,可增加肝损害的危险性。所以应避免不必要的联合用药和尽量选择相互作用倾向小的药物联用,同时必须加强血药浓度监测,及时调整剂量,以免发生不良相互作用。

CBZ 是控制单纯及复杂部分性发作的首选药,其药理作用与血药浓度密切相关,癫痫患者往往需要长期服用。CBZ 存在自身诱导现象,长期用药后比最初用药时的清除率增大,半衰期缩短,因此,达到同等的血药浓度需要较大的剂量。由于 CBZ 剂量与血药浓度呈线性关系,稳定性好,通过剂量能够调控血药浓度。

PHT 的临床用途较为广泛,用于治疗原发性、继发性全身强直-阵挛性发作,单纯复杂部分性混合性发作。多数癫痫患者服用 PHT 后血药浓度不在有效范围,这与 PHT 的非线性药动学特性有关,这也可能是 PHT 在治疗窗内的比例非常低的原因之一。

PB 广泛用于控制多种癫痫发作,对全身强直-阵挛性发作,单纯或复发部分性发作均能有效控制。在本组病例当中,45 例患者中儿童 28 例(62.22%),临床应用时要注意以下几点:①对于儿童患者服药问题,应提醒患者父母在监督患儿服药依从性的同时,更应观察孩子用药后的反应,尤其在刚调整给药方案后,应多与医务人员保持联系;②患儿正处于生长发育阶段,各种生理功能仍未完善,体内酶系统发育不全,随着年龄增长体重增长也很快,应定期做血药浓度监测,以免随着年龄、体重的增长导致血药浓度下降造成疾病的复发;③PB 是酶诱导药,能影响合用药物的血药浓度,应引起注意。

抗癫痫药物血药浓度监测,其结果只能作为参考。有些患者药物浓度在治疗窗以下,但病情获得良好的控制;有一些患者血药浓度超过潜在中毒浓度临床症状才得以改善,而临床上未出现毒副作用。因此,必须把测定结果和临床症状、患者并发症及配伍用药结合起来制订治疗方案,才能收到最佳效果。在 1 072 例监测的患者中,老年人占 11.47%、儿童占 33.96%,应注意特殊人群的用药特点。老年癫痫患者由于机体对抗癫痫药的肾清除率、肝清除作用的减低,服药顺从性差,应谨慎用药,从小剂量开始,仔细调整剂量,应注意与其他药物间的相互作用。儿童应用本类药物时应注意药物代谢随发育的成熟程度而不同,新生儿期药物的清除率最低,出生后 6 个月内明显增高,到幼儿期达最高值,以后逐渐下降,到青春期达到成人值。因此,对老年人、小儿和联合用药的患者,更需要血药浓度的监测。

[参考文献]

- [1] 李家泰. 临床药理学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1998:1223.
- [2] 国家药典委员会. 临床用药须知[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:20.
- [3] 吴莱文. 治疗药物监测[M]. 北京:人民卫生出版社,1989:223.
- [4] 石磊,钱军,唐镜波. 丙戊酸钠治疗癫痫的血药浓度检测[J]. 中国医院药学杂志,2001,21(6):346-347.