

于阿片样物质具有专一性拮抗,从而有效地控制酒依赖所致精神障碍,进而治愈酒依赖。

本研究认为酒依赖的发生系酗酒所致。酒精是一种成瘾物质,对人体中枢神经系统有较强的亲和力和破坏力,而致脑损害,出现脑功能紊乱所致精神症状,这种病症的发生:一是前述的慢性酒精中毒;二是脑损害致脑内缺乏 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NA);三是侵害了大脑边缘系统,使脑内的多巴胺(dopamin DA)释放增多,而 DA 是兴奋性递质^[3],从而使酒依赖所致精神障碍呈现类躁狂-抑郁型,如精神恍惚、谵语、幻觉、狂躁、妄想、失眠、呆滞、抑郁、轻生等一系列精神症状。因此对于此类精神症状,对照组仅应用抗精神病药物是不能有效控制的,尤其是严重病患,更难奏效。治疗组加用纳洛酮联合抗精神病药既阻断内源性阿片肽、异喹啉生物碱所具有的阿片样作用,又逆转 DA 受体的所有作用,还抑制脑内 5-HT 和 NA 的再摄取,从而使脑内受体部位的 5-HT 和 NA 含量增高,促进突触传递而发挥抗抑郁活性^[4],而使一系列的类躁狂-抑郁精神症状得到有效控制。所以 2 组间临床治疗酒依赖所致精神障碍的疗效,治疗组与对照组比较有显著差异。2 组间治疗时间与疗效比较,治疗组两药

作用互补,纳洛酮因具对阿片受体的特异性与专一性拮抗,能迅速有效的控制症状,抗精神病药则既协同纳洛酮发挥作用又增强了纳洛酮的疗效,所以相同时间内 2 组间的疗效比较,治疗组显著高于对照组。应用纳洛酮治疗酒精所致精神障碍,疗效确切、效果满意,通过对近、远期疗效的观察与随访,1 年内无 1 例复发。尤其对于重症患者的抢救,特别是对极具侵害性的类躁狂症与发生震颤谵妄危及生命的戒断反应病人更具临床意义。

致谢:山东省高密市精神病医院刘长林副主任医师对本工作提供帮助,特此致谢!

参考文献:

- [1] 王文静. 盐酸纳洛酮的临床应用[J]. 中国药师, 2002, 1(5): 148.
- [2] 中华神经精神科学会编. 中国精神病分类方案与诊断标准(第二版)[M]. 1989, 10: 23.
- [3] 郭瑞臣, 傅平. 现代临床药理学[M]. 内蒙古科技出版社, 1995. 245.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 北京: 第 15 版. 人民卫生出版社. 2004. 264.

收稿日期: 2005-02-18

回顾性分析 357 例次小儿抗癫痫药物血药浓度

蔡少华, 龙冬兰, 蔡韬艺(中国人民解放军第 175 医院小儿科, 福建 漳州 363000)

摘要 目的: 回顾性分析 4 种常用抗癫痫药在儿童癫痫治疗中的血药浓度监测情况, 以利指导合理用药。**方法:** 采用 HPLC 法测定丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥和苯妥英钠 4 种常用抗癫痫药物的血药浓度。**结果:** 血药浓度在治疗窗内占 47.1%, 高于治疗窗占 7.0%, 低于治疗窗占 45.9%。常规服药的患者有 49.8% 血药浓度在治疗窗内, 联合用药致血药浓度偏离治疗窗达 76.2%。**结论:** 儿童使用抗癫痫药物监测血药浓度是指导临床用药的重要依据, 特别是联合用药尤其应密切监测。

关键词 抗癫痫药; 血药浓度; 儿童

中图分类号: R969.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2005)04-0220-04

Antiepileptic drug serum concentration analysis: Retrospective study of 357 children's cases

CAI Shao-hua, LONG Dong-lan, CAI Tao-yi (Department of Pediatrics, No. 175 Hospital of PLA, Zhangzhou 363000, China)

ABSTRACT Objective: The results of serum concentration monitoring of 4 antiepileptic drugs with 357 measurements in 164 epilepsy children were evaluated in order to guide clinical rational administration of these antiepileptic drugs. **Methods:** The serum concentration

作者简介: 蔡少华(1967-), 女, 学士, 主治医师. Tel: 13709399660; E-mail: csh175@163.com

of antiepileptic drugs sodium valproate (VPA), carbamazepine (CBZ), sodium phenytoin (PHT) and phenobarbital (PB) were monitored by HPLC. **Results:** The rate of serum concentrations which

were in therapeutic window is 47.1%, and which were lower and higher than therapeutic window are 45.9% and 7.0% respectively. The serum concentrations in normal range are founded in only 49.8% of all patients by routine administration, and deviate from normal range by 76.2% in combination with other drugs. **Conclusion:** Serum concentration monitor is an important basis for the treatment of children's epilepsies with antiepileptic drugs, especially in combination with other drugs.

KEY WORDS antiepileptic drug; serum concentration; children

治疗癫痫的主要方法是长期服用抗癫痫药,目前国内较常用的一线抗癫痫药物有丙戊酸钠(VPA)、卡马西平(CBZ)、苯妥英钠(PHT)、苯巴比妥(PB)等。由于此类药物服用周期长、安全范围小、有效剂量个体差异大、副作用较多的特点,临床医生凭经验给药,往往难以达到理想的治疗效果。尤其是小儿处于生长发育的阶段,这种差异更为显著,更容易发生不良反应。因此,血药浓度监测成为药物治疗癫痫的重要措施。本文对本院 165 例患者长期服用上述 4 种抗癫痫药物进行血药浓度监测(共 357 例次),并对结果进行统计、分析,旨在发现临床应用抗癫痫药存在的问题,以进一步指导临床合理用药,减少药源性疾病的发生,保证患者用药安全、合理、经济,从而提高患者的生活质量。

1 材料与方

1.1 病例选择 本院 2002 年 1 月至 2004 年 12 月在门诊及病房被诊断为癫痫并使用丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠的患者共 165 例。其中男性 98 例,女性 67 例。年龄 1 个月~14 岁,平均年

龄 5.1 岁。测血药浓度 357 次,其中测 1 次的 33 人,测 2 次的 45 人,测 3 次的 38 人,测 4 次的 15 人,测 5 次以上的 10 人。

1.2 方法 取服药患者已达稳态浓度的血清,一般测谷浓度,急诊病人随时采血。采用高效液相色谱法,仪器:510 泵,996 二极管阵列,717 自动进样器(美国 Waters 公司);Milli-Q 纯水器(美国 Millipore),医用离心机(北京医用离心机厂);色谱柱:YWGC₁₈200mm×4.6mm(大连依利特科学仪器有限公司)。

2 结果

2.1 4 种抗癫痫药血药浓度监测结果 357 例次血药浓度在治疗窗内共 168 例次,占 47.1%,低于治疗窗 164 例次,占 45.9%,高于治疗窗 25 例次,占 7.0%。不同抗癫痫药的监测浓度在治疗窗内所占比例不一致,依次为丙戊酸钠(40.9%),卡马西平(67.5%),苯巴比妥(44.6%),苯妥英钠(26.3%)。具体监测结果见表 1。

表 1 4 种癫痫药抗血药浓度监测结果

	丙戊酸钠		卡马西平		苯巴比妥		苯妥英钠		合计	
	例次	%	例次	%	例次	%	例次	%	例次	%
小于正常治疗范围	101	55.8	24	28.9	31	41.9	8	42.1	164	45.9
在正常治疗范围内	74	40.9	56	67.5	33	44.6	5	26.3	168	47.1
大于正常治疗范围	6	3.3	3	3.6	10	13.5	6	31.6	25	7.0
总计	181	100.0	83	100.0	74	100.0	19	100.0	357	100.0

2.2 联合用药血药浓度监测结果 165 例患儿中 18 例(10.9%)为联合用药,血药浓度监测 84 例次(占总监测例次 23.5%),64 例次不在治疗窗内(占联合用药监测例次 76.2%),具体监测结果见表 2。

表 2 联合用药患者血药浓度监测结果

联合用药情况	各药出现频次	血药浓度情况		
		低于治疗窗	在治疗窗内	高于治疗窗
3 种药物合用	丙戊酸钠 6 次	6	0	0
	苯巴比妥 4 次	2	1	1
	卡马西平 5 次	3	2	0
	苯妥英钠 3 次	1	1	1
2 种药物合用	丙戊酸钠 27 次	21	6	0
	苯巴比妥 17 次	12	2	3
	卡马西平 17 次	9	7	1
	苯妥英钠 5 次	3	1	1

2.3 服药情况与血药浓度的关系 357 例次中 277 例次为常规用药,占 77.6%;治疗窗内 168 例次中 138 例次为常规用药,占 82.1%;偏离治疗窗 189 例次中有 139 例次为常规服药,占 73.5%;277 例次常

规用药中 139 例次偏离治疗窗,占 50.2%。5 例服用“中成药”的病人均于血中测出化学合成的抗癫痫药成分。服药情况与血药浓度的关系见表 3。

表 3 服药情况与血药浓度的关系

药品	例次	用法				
		服用中药	常规用药	超量用药	低剂量用药	用法不明
低于治疗窗						
丙戊酸钠	101	3	88	1	4	5
卡马西平	24	1	14	2	4	3
苯巴比妥	31	2	19	5	3	2
苯妥英钠	8	1	5	0	2	0
高于治疗窗						
丙戊酸钠	6	0	4	1	0	1
卡马西平	3	0	1	2	0	0
苯巴比妥	10	0	5	3	0	2
苯妥英钠	6	1	3	1	0	1
治疗窗内						
丙戊酸钠	74	1	60	5	4	4
卡马西平	56	0	50	3	3	0
苯巴比妥	33	0	24	4	4	1
苯妥英钠	5	0	4	0	1	0

2.4 血药浓度与疗效的关系 165 例病人中 141 例治疗有效(发作频率减少 > 50%),109 例血药浓度达到了治疗窗,其中达到治疗窗上限疗效仍不佳(发作频率减少 < 50%)的病例有 17 例(15.6%)。17 例中 3 例增加剂量后控制,5 例换药或联合用药后控制,3 例仍反复发作控制不理想,改用其他治疗方法或停药随访后症状消失的 6 例。6 例中有 2 例患儿因“肢体抽动”及“脑电图异常”诊断为癫痫,先后给予丙戊酸钠、卡马西平治疗,效果差,改用氟哌啶醇后症状控制;有 3 例患儿因反复脐周疼痛伴头晕及“脑电图异常”诊断为癫痫而给予卡马西平治疗,后因疗效不佳停药,腹痛无加重,其中 1 例给予驱虫治疗后腹痛消失,1 例按胃炎治疗后缓解,另 1 例经随访半年后,症状自行消失;1 例下肢疼痛、“抽搐”、脑电图异常的患儿停药、心理辅导、安慰治疗后症状逐渐消失。

3 讨论

该调查表明高达 52.9% 的血药浓度结果偏离正常治疗范围,即使按常规剂量用药,所测得的血药浓度也有 50.2% 不在治疗窗内,其中以丙戊酸钠和苯妥英钠尤为明显。

苯妥英钠的服药剂量和血药浓度呈非线性关系,血药浓度易受药代动力学影响,其清除率会随剂量的增加而降低。因为苯妥英钠在有效范围时代谢酶部分饱和,少量剂量的增加可导致血药浓度不成

比例的大幅度增加^[1]。

丙戊酸钠剂量与血药浓度之间相关性较差,按常规剂量给药测得的血药浓度约有 60% 低于或超出治疗范围,我院测得在治疗窗内的血药浓度占 40.9%。同一剂量、相同年龄、体重接近的患儿血药浓度可相差 6 倍。

卡马西平剂量与血药浓度呈现线性关系,通过调整剂量容易控制血药浓度。但卡马西平存在自身诱导现象,如剂量不变,长期给药的稳态血药浓度只是开始用药时浓度的一半或更少,给药 4 周后自身诱导达到最大程度,应再测稳态血药浓度进行剂量的调整^[2]。

165 例中服用苯巴比妥共 26 例,较前几年有逐渐减少的趋势。由于长期应用有镇静作用、撤停作用、成瘾作用、过量的危险性及其对儿童引起的矛盾性兴奋和活动过度等副作用,因此其仅作用于对其他一线药物无效的病人和癫痫持续状态的过渡用药^[3]。

本次调查中,联合用药的患者 18 人,监测血药浓度 84 例次,血药浓度偏离治疗窗 64 例次(76.2%),结果提示药物相互作用使得血药浓度发生偏离。由于苯巴比妥、苯妥英钠和卡马西平都是肝药酶诱导剂,可使体内代谢酶对药物的代谢加快,故可引起丙戊酸的药浓度降低;而丙戊酸钠为肝酶抑制剂,可使其他药物浓度上升。在抗癫痫药联合应用中,经常会出现各自的血药浓度下降的情况,

如果用药剂量过大还会引起药物不良反应。所以一般情况下应尽量避免多种抗癫痫药联合应用,需要联合用药时应尽量不选择化学结构或作用机制相似的药物^[4],血药浓度的监测在联合用药及撤换药时显得尤为重要。

大部分有效病例的血药浓度在治疗窗内,但是其中 5 例单用丙戊酸钠的患儿及 8 例单用卡马西平的患儿,虽其血药浓度低于治疗窗,但癫痫症状控制较好,故用药从小剂量开始是十分必要的。

由于许多中成药的说明书中没有说明所有药物成分的名称和含量,因此在服用中药时一定要注意监测血药浓度。撤换中药时尤其要注意,避免突然停药导致癫痫发作,甚至持续状态。

治疗窗内疗效不佳病例有 17 例,其中只有 3 例增加剂量后控制,提示治疗窗疗效差的患者增加剂量效果多不好。24 例疗效不佳的患者中有 17 例(70.8%)血药浓度在治疗窗内,该结果提示临床医生在癫痫的诊断、分型及选药上可能存在不足。

与成人相比抗癫痫药在小儿体内代谢较快,半衰期短,特别是年龄较小的儿童。本院小于 3 岁的幼儿患者达到有效血药浓度比例远低于年龄较大患儿,所以婴幼儿按公斤体重计算日剂量时应比年长儿大。同时儿童处于生长阶段,身高体重波动较大,应及时调整剂量并进行血药浓度监测。如不按个体化原则用药而用所谓“常规剂量”,患者则可能处于“亚治疗状态”。

参考文献:

- [1] 黄惠丽,胡永狮,陈锦珊,等. 311 例癫痫患者血药浓度监测的回顾性分析[J]. 解放军药学报,2004,20(1):80.
- [2] 杨彤. 194 例小儿抗癫痫药物血药浓度监测[J]. 中国药师,2004,7(1):40.
- [3] 景学医,任纯明. 儿童癫痫的诊断和治疗[M]. 郑州:河南医科大学出版社,2001:119~120.
- [4] 谭兰,宋敬卉. 癫痫的药物治疗原则与新药应用[J]. 山东医药,2004,44(1):60.

收稿日期:2005-06-22

(上接第 210 页)

的存在,证实了 TF 在通过角质层的过程中经过了多次变形。

TF 透过皮肤的主要动力是渗透压差,多项实验证实,皮肤水化梯度在透皮过程中是天然的,能自发驱动较大物质进入体内。而当 TF 混悬液非封闭性用于皮肤表面时,失水后至少可对粒径在 100nm 左右的每个 TF 粒子产生 10-9N 的压力,足以使其变形通过角质层间隙而进入皮肤深层甚至进入体循环。

薄膜分散法是制备脂质体最早应用也是至今仍然常用的方法,其制备所得的多为多相脂质体,本实验采用超声分散法并结合微孔滤膜法,制备的 TF 平均粒径小,但超声法容易产生热且有泡沫,须在冰水浴中短时间间断超声。制备 KCZ TF 时,采用偏酸的缓冲液可将药物包封率由 35% 左右提高到 50% 以上。

在实验确定的色谱条件下,辅料不影响 KCZ 的测定,通过加样回收率 RSD 为 0.80%,日内差和日间差 RSD 均小于 2.0%,证实了含量测定方法的可靠性。

稳定性影响因素实验表明,在 0℃、25℃ 及 4000LX(25℃) 条件下 KCZ TF 性状无明显变化,药物包封率变化小;而在 40℃、60℃ 恒温条件下,药物包封率变化大,说明药物渗漏多,且 TF 外观变黄,说明温度能引起脂质材料变化,并且药物渗漏随温

度增加而增加。

TF 具有高度变形性,这一点可以从变形性实验及其滤过微孔滤膜后的粒径和包封率可以看出。过滤前,TF 和普通脂质体的含量及平均包封率相近($P > 0.05, n = 5$),粒径范围在 0.25 ~ 5 μm 之间。过滤后,TF 的包封率无显著变化($P > 0.05, n = 5$),粒径 $\geq 150\text{nm}$ 的占观察总数(600 个)的 31.81%;而普通脂质体粒径均在 150nm 以下,包封率显著下降($P < 0.05, n = 5$)。变形性实验结果也表明 TF 较普通脂质体具有显著的可变形性,且这种变形性随外力增加而增加。与文献相关报道一致^[1]。

本实验初步证实了制备 KCZ TF 的可行性,产品制备和质量控制方法可靠、简便。TF 表现出的良好变形性,具有良好的促透作用。

参考文献:

- [1] Cevc G, Gebauer D, Stieber J, et al. Ultra flexible vesicles, transfersomes, have an extremely low pore penetration resistant and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1368(12): 201.
- [2] 尚北城,徐贵丽,唐冰,等. 双戊烯对酮康唑透皮吸收促进作用[J]. 药学实践杂志,2002,20(2):84.
- [3] 崔福德主编. 药剂学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2003:425.

收稿日期:2005-04-25