

511 例次丙戊酸血药浓度监测结果的回顾性分析

孙艳丽¹ 王肖静^{2*}

1 联勤保障部队第九八一医院

2 中国融通医疗健康集团有限公司.正定二五六医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16513

[摘要] 目的：通过对丙戊酸血药浓度监测结果进行回顾性分析,为临床合理用药提供参考。方法：收集二五六医院2023年9月~2024年8月期间进行丙戊酸血药浓度监测患者的数据。根据《AGNP-TDM共识指南》推荐的治疗窗浓度参考范围进行分类统计,进行回顾性分析。结果：511例丙戊酸血药浓度监测结果中,门诊患者丙戊酸血药浓度低于住院患者($P<0.001$);不同浓度监测比例的比较,大部分患者血药浓度以治疗窗内和低于治疗窗为主。不同性别患者的丙戊酸TDM中 $>100\mu\text{g/mL}$ 时存在明显差异($P<0.05$)。0~18岁患者丙戊酸TDM $<50\mu\text{g/mL}$ 、50~100 $\mu\text{g/mL}$ 的比例明显低于 ≥ 18 岁患者($P<0.05$)。结论：在临床实践中,应根据不同性别、年龄进行个体化给药以提高丙戊酸血药浓度在治疗窗的比例,同时应加强对门诊及住院患者丙戊酸TDM的重视程度,保障临床用药的安全、有效。

[关键词] 丙戊酸; 血药浓度; 影响因素; 治疗窗; 回顾性分析; 用药安全

中图分类号: R973+1 **文献标识码:** A

Retrospective analysis of 511 cases of valproic acid blood drug concentration monitoring results

Yanli Sun¹ Xiaojing Wang^{2*}

1 Joint Logistics Support Force 981 Hospital

2 China Rongtong Medical and Health Group Co., Ltd. Zhengding 256 Hospital

[Abstract] Objective: To conduct a retrospective analysis of valproic acid therapeutic drug monitoring (TDM) results, providing references for rational clinical use. Methods: data were collected from all patients who underwent valproic acid TDM at 256 hospital between September 2023 and August 2024. Based on the therapeutic reference range recommended by the AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology, with retrospective analysis. Results: Among the 511 valproic acid TDM results, the blood concentration in outpatients was significantly lower than that in inpatients ($P < 0.001$). Regarding the distribution across different therapeutic ranges, most patients had valproic acid concentrations within or below the therapeutic range. Significant gender-based differences were observed in TDM results $>100\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.05$). In different age groups, patients aged 0–18 years had significantly lower proportions of results $<50\mu\text{g/mL}$ and 50–100 $\mu\text{g/mL}$ compared to those aged over 18 years ($P < 0.05$). Conclusion: In clinical practice, individualized dosing based on gender and age is essential to improve the proportion of valproic acid concentrations within the therapeutic range. Additionally, greater emphasis should be placed on valproic acid TDM for both outpatients and inpatients to ensure safe and effective clinical medication.

[Key words] Valproic acid; Blood concentration; Influencing factors; Therapeutic range; Retrospective analysis; Medication safety

作为临床常用抗癫痫药物,丙戊酸具有多种优势,包括抗癫痫谱广、价格低廉、加量迅速等。相较于托吡酯,其有更高的安全性,相较于拉莫三嗪,其有效性更高,是我国一线广谱抗癫痫药物^[1]。丙戊酸在多种类型的癫痫药物中被广泛应用,不但可用于全身性强直阵挛发作合并小发作,同时也可治疗单纯

部分性发作和复杂部分性发作,在失神发作治疗中也有较好的效果^[2]。丙戊酸口服后可迅速被吸收,有较高的生物利用度,但有较窄的治疗窗,且不同患者有不同的疗效和体内过程,合并用药时药物相互作用会对其体内血药浓度造成影响,从而影响治疗效果^[3]。因为个体用药差异较大,临床用药时无法对用药剂量

进行把握, 为保证药物使用有效性和保证用药安全性, 需要对患者进行血药浓度监测^[4]。基于此, 收集二五六医院2023年9月~2024年8月期间应用丙戊酸治疗的患者的临床资料, 对患者的基本资料和丙戊酸血药浓度监测结果进行回顾性分析, 以此为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 样本收集

收集二五六医院2023年9月~2024年8月期间进行丙戊酸血药浓度监测患者的数据。所有接受丙戊酸治疗并进行药物浓度监测的住院或门诊患者, 在连续服药4~5个t_{1/2}达到稳态血药浓度后, 于下次给药前采集患者静脉全血3~5mL, 并对其谷浓度进行测定。

1.2 样本处理

临床血液样本经4000r/min离心5min以分离血清, 精密吸取血清样品20 μL于1.5mL的离心管, 加入200 μL样本萃取液, 将离心管于室温下3000rpm涡旋振荡30s; 将涡旋后的样本置于4℃离心机中, 13000rpm离心10min;

取50 μL上清液于进样小瓶中, 加200 μL水, 涡旋振荡10s; 采用LC-MS/MS进样分析。

1.3 丙戊酸血药浓度测定

采用实验室已建立的高效液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法进行检测分析。丙戊酸定量测定所需的校准品和低、高质控品均在有效期内, 每批随行低、高质控品均在控。

1.4 推荐治疗药物窗浓度参考范围

参考AGNP神经精神药理学治疗药物监测共识指南(2017版)和中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版), 明确丙戊酸钠治疗参考浓度范围(治疗窗)为50~100 μg/mL, 实验室警戒值为120 μg/mL。

1.5 统计学分析

研究数据通过SPSS25.0统计软件包分析研究, 符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用t检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 非正态分布的计量资料以M(P25, P75)表示, 组间比较采用Mann-Whitney U检验, 多组间样本比较采用Kruskai-Wallis H检验; 计数资料采用相对数表示, 两组间比较采用x²检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丙戊酸不同血药浓度范围监测结果分布情况

511例丙戊酸血药浓度监测结果中, 血药浓度<50 μg/mL的有235例, 占比为45.99%, 在治疗窗50~100 μg/mL内的有242例, 占比为47.36%, 血药浓度超过100 μg/mL的有34例, 占比为6.65%, 其中超出实验室警戒值120 μg/mL的有9例, 占比为1.76%。

2.2 就诊类型、性别及年龄对丙戊酸血药浓度的影响

门诊患者丙戊酸血药浓度低于住院患者(P<0.001), 差异有统计学意义; 男性患者丙戊酸血药浓度稍高于女性患者, 差异无统计学意义; 不同年龄段患者丙戊酸血药浓度比较(P<0.05), 随着年龄增长丙戊酸血药浓度的中位数不断降低, 不同年龄段

丙戊酸血药浓度不全相同, 有统计学意义。见表1

表1 就诊类型、性别及年龄对丙戊酸血药浓度检测的影响
(M(P25, P75), μg/mL)

类别	血药浓度	P 值
就诊类型		
门诊	43.40(21.40, 64.70)	<0.001
住院	53.65(38.00, 73.15)	
性别		
男性	52.90(30.20, 78.30)	0.476
女性	50.40(36.40, 65.60)	
年龄		
<18岁	58.45(45.60, 84.70)	0.007
18~60岁	52.40(34.80, 75.50)	
>60岁	45.30(27.4, 64.5)	

2.3 不同性别对丙戊酸TDM在治疗窗的分布情况

男性、女性患者丙戊酸TDM的监测比例均以治疗窗内和低于治疗窗为主。在不同治疗窗的监测比例的比较, >100 μg/mL男性和女性存在明显差异(P<0.05), <50 μg/mL50~100 μg/mL男性和女性无明显差异(P>0.05)。见表2

表2 不同性别患者丙戊酸TDM在治疗窗的分布情况 (n(%))

性别	监测例次	血药浓度(n, %)		
		<50 μg/mL	50~100 μg/mL	>100 μg/mL
男	286	128(44.8)	133(46.5)	25(8.7)
女	225	111(49.3)	105(46.7)	9(4.0)
t/χ ²		1.060	0.001	3.826
P		0.303	0.971	0.050

2.4 不同年龄对丙戊酸TDM在治疗窗的分布情况

<18岁患者丙戊酸TDM的监测比例以治疗窗内为主; ≥18岁患者丙戊酸TDM的监测比例均以治疗窗内和低于治疗窗为主。不同年龄段患者丙戊酸TDM 在不同治疗窗的监测比例比较, 0~18岁<50 μg/mL、50~100 μg/mL明显低于≥18~45岁和≥45岁(P<0.05), 其他对比无明显差异(P>0.05)。见表3。

表3 不同性别患者丙戊酸TDM在治疗窗的分布情况 (n(%))

年龄	监测例次	<50 μg/mL	50~100 μg/mL	>100 μg/mL
0~18	30	9(30.00)	19(63.33)	2(6.67)
≥18~45	217	106(48.85)	93(42.86)	18(8.29)
≥45	264	124(46.97)	126(47.73)	14(5.30)

3 讨论

本次研究结果显示, (1) 男性和女性丙戊酸浓度无差别, 与AGNP共识推荐治疗窗浓度参考范围的比较男性、女性及总样本

丙戊酸血药浓度四分位数分别为52.90(30.20, 78.30) $\mu\text{g/mL}$ 、50.40(36.40, 65.60) $\mu\text{g/mL}$ 、51.7(33.9, 71.7) $\mu\text{g/mL}$ 均为30~80 $\mu\text{g/mL}$,表现出良好的一致性,但低于AGNP共识推荐的丙戊酸治疗窗浓度参考范围(50~100 $\mu\text{g/mL}$)。同时,患者监测结果的范围以治疗窗内和低于治疗窗为主,提示也低于AGNP共识推荐的丙戊酸治疗窗浓度参考范围。(2)门诊患者丙戊酸血药浓度低于住院患者,可能和患者的依从性有关,门诊患者依从性差。还有积累的标本量有关,门诊患者少于住院患者监测的例数。(3)不同年龄段患者丙戊酸血药浓度也有差别,影响丙戊酸的因素较多,其中关键因素之一是年龄,在药效学、药动学和药物相互作用等问题上丙戊酸呈现年龄依赖性,且年龄越小越明显^[5]。口服丙戊酸有较快的吸收速度,生物利用度较高,血药浓度达到峰值时间较短,其临床给药次数因较短的半衰期增加,但重复给药可造成血药浓度波动,不但影响疗效,而且会增加毒副作用。另外,虽然抗癫痫药物多为单一用药,但用药后患者症状无法控制则需要联合用药进行治疗,在进行联合治疗时,需要注意药物的机制,合理选择药物,从而减少不良反应。

随着人们健康意识的不断增强和现代医学模式的转变,对于健康,人们关注的不仅包括生理疾病同时还包括经济、环境、心理、生理、行为和社会生活方式对健康的影响。“生物-心理-社会”现代医学模式的出现,对于医疗卫生服务人们也提出了更高的要求,同时临床不合理用药现象也在不断增加。目前我国用药不合理患者在所有用药人数中的占比高达32%,即使是在医院住院的患者,因为不合理用药出现不良反应的患者也有5%。作为临床治疗过程中的一个重要环节,合理用药是指为了保证患者临床用药的有效性、安全性和满足患者的经济需求,通过对医学、药学等相关知识进行综合应用,从而为患者选择合适的药物对其疾病进行治疗。为保证药物治疗效果和用药安全性,进行血药浓度监测是非常有必要的。

癫痫是以神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征的中枢神经系统慢性反复发作性疾病。癫痫发作时不及时治疗可造成严重神经功能障碍,甚至会威胁患者生命。对于癫痫治疗,主要使用抗癫痫药物对发作进行控制。作为一线抗癫痫药物,丙戊酸治疗窗较窄,对其代谢过程造成的影响因素较多,如果不准确进行用药剂量把握不但会影响

治疗效果,而且会引起不良反应。与丙戊酸有关的不良反应较多,包括恶心、呕吐、腹痛、厌等可逆不良反应,通常在治疗早期发生,不需要停药,另外易激惹、共济失调等神经系统不良反应,减量后可消失。但也有较严重的不良反应,如肝功能不全,多发于2岁以下的儿童,通常发生于用药后3~6个月,情况严重可危及生命。临床药物使用过程中,血药浓度监测不但是保证药物治疗的有效手段,同时其在保证药物安全中也发挥了重要作用。50~100 $\mu\text{g/mL}$ 为丙戊酸有效治疗浓度范围,低于有效治疗浓度范围时,会影响治疗效果,导致治疗无效,通过高于有效治疗浓度范围时,可能会引起不良反应。

综上所述,在临床治疗中推荐对服用丙戊酸的患者实施TDM,有助于患者的用药剂量进行调整,从而制定符合患者的情况的个体化治疗方案,以保证治疗效果和用药安全性。

[参考文献]

- [1]唐思媛,李蕊彤,陈子怡,等.SLC01A2、SLC02B1及SLC01B1的单核苷酸多态性与丙戊酸抗癫痫疗效的相关性研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(7):946-950.
- [2]李蕊,刘畅,徐鲁杰,等.左乙拉西坦对比丙戊酸治疗儿童癫痫有效性和安全性的Meta分析[J].中国药房,2023,34(2):205-211.
- [3]丁靖,蒙卓成,张燕,等.2019-2021年2992例次丙戊酸治疗药物监测结果的回顾性分析[J].中国全科医学,2023,26(23):2923-2929.
- [4]韩永涛,蔡祖超,凤志慧.丙戊酸和2-己基-4-戊炔酸对乳腺癌易感基因2失活的成纤维细胞放射增敏作用及其机制[J].中国药理学与毒理学杂志,2023,37(9):695-702.
- [5]戴丽静,杨烨,刘威杨,等.HPLC-MS/MS法测定人血浆丙戊酸浓度的不确定度评定[J].广东药科大学学报,2023,39(3):32-37.

作者简介:

孙艳丽(1989--),女,汉族,河北石家庄人,本科,职称:主管技师,研究方向:医学检验技术。

*通讯作者:

王肖静(1990--),女,汉族,河北邯郸人,本科,主管检验师,研究方向:治疗药物监测。