

癫痫数据库在癫痫儿童治疗药物浓度监测中的应用

吴华平 俞小萍 钟建民
(江西省儿童医院 南昌 330006)

关键词: 癫痫; 儿童; 药物; 数据库

中图分类号: R 742.1

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2008)05-0088-02

癫痫不仅是小儿神经系统常见病,而且是一种慢性脑部疾患,需要长期神经专科门诊随访。由于目前国内大多数医院门诊病历、出院小结由患儿家属保管,有时会出现多本病历或丢失现象。为了确保癫痫专科医师能够准确地了解患儿的病情及其用药情况,作者研究开发了能够整合于医院信息系统的癫痫数据库。本文从癫痫数据库提取 2003 年 1 月~2005 年 6 月用苯巴比妥 (Phenobarbital, PB)、卡马西平 (Carbamazepine, CBZ) 治疗的癫痫患儿治疗药物浓度监测 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) 的相关资料,以探讨癫痫患儿怎样才能最大限度地应用 TDM 指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 全国小儿神经学术会议所制定的癫痫诊断及分类标准^[1]。纳入标准 (癫痫数据库提取条件): (1) 接受 PB 或 / 和 CBZ 药物治疗。(2) 治疗前每月至少发作 1 次。(3) 年龄在 18 岁以下。排除标准: (1) 未进行血药浓度监测。(2) 严重心、肝、肾、胃肠道疾病及严重的精神疾患。(3) 治疗不合作,临床资料欠完整,不能坚持随访。

1.2 数据库提取临床病例条件字段 基本资料字段: 就诊卡号、姓名、性别、身高、体重、血型、出生日期、住院病案号等。诊疗信息字段: 疾病诊断与分类、治疗时间、治疗药物、治疗效果、抗癫痫药物 (Antiepileptic drugs, AEDs) 名称、每日治疗总量、是否有药物不良反应、治疗依从性; 血药浓度监测药品程序,提高患者的依从性,也为患者乐用。近年来出现不少新的复方,其中大多数由 ARB+ 利尿剂组成,包括氯沙坦 + 氢氯噻嗪的海捷亚 (Hyzaar)、厄贝沙坦 + 氢氯噻嗪的安搏诺 (Co-Aprovel)、缬沙坦 + 氢氯噻嗪的复代文 (CO-Diovan) 等。此外 ACEI 与利尿剂的联合如培哚普利 + 呋塞米 (商标名白普乐 (Biprel)) 也是较佳的制剂。

4 并发 MS 或 DM 患者的治疗策略

对于合并 MS 患者应认识血压升高的严重程度也与血糖、血脂的变化相关。07ESH/ESC 指南再次强调总心血管危险性评估重要性的同时,也特别指出此种情况下防治高血压宜综合干预,即降压治疗同时联合降脂、抗血小板治疗。ASCOT-LLA 的降脂亚组研究显示,降压基础上加用阿托伐他汀,3.3 年即获显著效益,主要终点心、脑血管事件显著下降 (分别为 36% 及 27%),提示降压加降脂将更大获益。最近完成的 ADVANCE 研究也首次显示 ACEI 治疗 DM 并高血压患者在减少 MAU 方面明显优于安慰剂或 CCB 对照组,ADVANCE 研究结果适用于广大高危 DM 患者。研究也表明 DM 时血压降至更低水平 (136/74mmHg、145/81mmHg) 将进一步减少血管和微血管并发症及降低总死亡率。

综上所述,认真对照中国高血压防治指南,结合我国人

名、血药浓度 (峰浓度、谷浓度)、末次服药与抽血的间隔时间、是否空腹、测药物浓度前服药剂量。血药浓度范围: PB 血药浓度有效治疗窗为 15~40 mg/L; CBZ 血药浓度有效治疗窗为 4~12mg/L。

1.3 疗效判定标准^[2] 分为发作完全控制 (临床无发作)、发作减少大于 50%、发作减少小于 50%、发作增多 4 级,其中发作减少 50%~100% 为有效; 发作减少小于 50% 与发作增多为无效。

1.4 统计学处理 数据均采用 SPSS 13.0 软件处理,计量资料以 ($\bar{X} \pm S$) 表示; 计数资料以率、构成比、相对比表示; 组间比较采用 t 检验、 χ^2 检验、方差分析。各种因素对 PB、CBZ 血药质量浓度影响采用相关分析。P ≤ 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 病例资料 2003 年 1 月~2005 年 6 月我院神经专科门诊和住院治疗并符合前述检索条件的患儿 116 例,男 84 例,女 32 例,年龄 6 个月~18 岁,平均年龄 7 岁 5 个月,全面性发作 35 例,局限性发作 73 例,其他 8 例。所有入组病例血清样本,即使来自同一病例,在统计学上均视为不同样本,因此实际入组分析血清样本总数为 156 例次 (检测血药浓度 156 次)。PB 监测 71 例,检测 PB 血药质量浓度 91 次,男 55 例,女 16 例,年龄 6 个月~16 岁,平均年龄 5 岁 9 个月; CBZ 监测 46 例,检测 CBZ 血药质量浓度 65 次,男 30 例,女 16 例,群特点及防治经验,充分吸收国外先进经验 (如 07 年 ESE/ESC 指南),将进一步提高防治高血压的疗效。

参考文献

[1] Manica G, DeBacker C, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension; The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European society of Cardiology (ESC) [J]. J Hypertens, 2007, 25(5): 1 105-1 187
[2] 于细微处见精神 -2007 ESH/ESC 高血压指南的解读 [N]. 中国医学论坛报, 2007-9-13, C12
[3] 2004 年《中国高血压防治指南》(实用本) [J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(14): 1 060-1 064
[4] 张宇清, 蒋雄京.《中国高血压防治指南》专家讨论会会议纪要 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(10): 793-794
[5] 孙宁玲. 对中国 2004 年, 欧洲 2003 年高血压防治指南和 JNC7 血压分类的比较和评价 [J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(7): 676-677
[6] 徐成斌. 高血压治疗新策略 -“SELECT” 优化治疗 [N]. 中国医学论坛报, 2007-12-13, C10
[7] Sever PS, Dahloef B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or low-than average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial—Lipid lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled Trial [J]. Lancet, 2003, 361: 1 149-1 158

(收稿日期: 2008-04-09)

年龄 9 个月~18 岁, 平均年龄 9 岁 6 个月。PB 单药治疗 65 例次, 联合用药治疗 26 例次, 其中联合两种药物 8 例次, 三种 6 例次, 四种 12 例次; CBZ 单药治疗 56 例次, 联合用药治疗 9 例次, 其中联合两种药物 3 例次, 三种 4 例次, 四种与五种各 1 例次, 其中 1 例同时检测了 CBZ 与 PB 血药浓度。PB 给药剂量为 0.6~6.0mg/kg, CBZ 给药剂量为 3.0~35.0mg/kg。

2.2 血药浓度分布 PB 检测组低于治疗窗内 55 例次 (60.44%), 治疗窗内 36 例次 (39.56%); CBZ 检测组低于治疗窗内 11 例次 (16.92%), 治疗窗内 54 例次 (83.08%), 两者均无 1 例超过治疗窗, 详见表 1。

表 1 PB 与 CBZ 血药浓度的治疗窗分布 例 (%)				
AEDs	n	低于治疗窗	治疗窗内	高于治疗窗
PB	91	55 (60.44)	36 (39.56)	0
CBZ	65	11 (16.92)	54 (83.08)	0
总例数	156	66 (42.31)	90 (57.69)	0

2.3 临床疗效与血药浓度间的关系

2.3.1 不同疗效组间 PB 血药浓度比较 治疗有效 75 例, 无效 16 例, 有效率为 82.42%。有效组平均血药浓度 (13.91±6.62)mg/L, 无效组则为 (14.72±5.70) mg/L, 两组间比较差异无统计学意义 ($t=0.206, P=0.651$)。其中发作完全控制 58 例, 发作减少大于 50%17 例, 发作减少小于 50%4 例, 发作增多 12 例, 其平均血药浓度分别为 (13.24±6.25)、(16.21±7.51)、(17.28±6.30)、(13.86±5.50)mg/L, 各组间比较差异也无统计学意义 ($F=1.290, P=0.283$)。

2.3.2 不同疗效组间 CBZ 血药浓度比较 治疗有效 53 例, 无效 12 例, 有效率为 81.54%。有效组平均血药浓度 (5.73±1.74)mg/L, 无效组则为 (5.61±2.27)mg/L。两组间比较差异无统计学意义 ($t=0.041, P=0.84$)。其中发作完全控制 39 例, 发作减少大于 50%14 例, 发作减少小于 50%4 例, 发作增多 8 例, 其平均血药浓度分别为 (5.40±1.80)、(6.62±1.22)、(6.38±1.56)、(5.22±2.56)mg/L, 各组间比较无明显差异 ($F=1.974, P=0.127$)。

2.4 治疗窗与疗效的关系

2.4.1 PB 治疗窗与疗效的关系 详见表 2。

表 2 PB 血药浓度与疗效的关系 例 (%)					
血药浓度	n	有效	无效	χ^2	P
低于治疗窗	55	45 (81.82)	10 (18.18)	0.034	0.853
治疗窗内	36	30 (83.33)	6 (16.67)		

2.4.2 CBZ 治疗窗与疗效的关系 详见表 3。

表 3 CBZ 血药浓度治疗窗与疗效的关系 例 (%)				
血药浓度	n	有效	无效	P(Fisher 精确概率)
低于治疗窗	11	9 (81.82)	2 (18.18)	1.0
治疗窗内	54	44 (81.48)	10 (18.52)	

2.5 年龄对 PB 血药浓度剂量比(C/D)影响

2.5.1 年龄对 PB 血药浓度剂量比 (C/D) 影响 按患儿年龄分为 0~3 岁 (22 例次)、3~7 岁 (39 例次) 和 7~18 岁 (30 例次) 三组, 结果详见表 4。组间两两比较, 7~18 岁组与 0~3 岁组和 3~7 岁组间均有统计学差异 (分别为 $P=0.000$ 和 0.001), 但 0~3 岁组与 3~7 岁组无统计学差异 ($P=0.214$)。

表 4 年龄与 PB 血药浓度剂量比(C/D)关系 ($\bar{X}\pm S$) 例 (%)			
年龄 (岁)	例次	C/D	
0~3	22 (24.18)	4.29±1.19	
3~7	39 (42.86)	4.93±2.25	
7~18	30 (32.97)	6.50±1.90	

2.5.2 年龄对 CBZ 血药浓度剂量比 (C/D) 影响 按患儿年龄分为 0~3 岁 (6 例次)、3~7 岁 (8 例次) 和 7~18 岁 (51 例次) 三组, 结果详见表 5。组间两两比较, 7~18 岁组与 0~3 岁组有统计学差异 ($P=0.015$), 但 3~7 岁组与 0~3 岁组和 7~18 岁组无统计学差异 ($P=0.309$ 和 0.171)。

表 5 年龄与 CBZ 血药浓度剂量比(C/D)关系 ($\bar{X}\pm S$) 例 (%)			
年龄 (岁)	n	C/D	
0~3	6 (9.23)	0.23±0.05	
3~7	8 (12.31)	0.40±0.15	
7~18	51 (78.46)	0.56±0.33	

3 讨论

3.1 癫痫数据库的临床应用 癫痫是小儿神经系统常见病、多发病, 具有慢性、反复发作的特点, 需长期甚至终身治疗。在临床诊治过程中如何有效收集癫痫患儿诊治资料, 积累经验, 提供研究素材, 是大多数临床及科研工作者迫切希望解决的问题。本癫痫数据库根据癫痫诊治的需要, 提炼癫痫字段, 通过字段内容的开放, 可根据需要及时维护更新, 从而既能体现国内外癫痫诊治的最新进展, 又能满足临床医务人员从不同角度、不同形式、不同内容上查询与统计。具有临床资料收录系统、完整, 诊疗信息连续, 动态显示治疗效果等优点^[4]。本文即从我院癫痫数据库提取相关资料, 对服用 PB、CBZ 的癫痫患儿 TDM 的临床意义来展示该数据库的临床应用价值。

3.2 血药浓度与临床疗效的关系 PB 作为治疗癫痫的第一个药物, 具有安全高效、低毒、价格低廉等特点, 目前仍被认为是发展中国家包括我国农村地区的一线治疗药物, 甚至被认为是癫痫全面性发作的首选药物^[4,5]。本组中 PB 平均血药浓度 (14.05±6.45)mg/L, 60.44% 的病例尚未达到治疗窗浓度, 与文献报道 PB 血药浓度检测大多偏低一致^[6,7]。且治疗有效组与无效组 PB 平均有效血药浓度组间比较差异无统计学差异 ($P>0.05$), 不同的治疗窗间完全控制率也无明显差异 ($P>0.05$)。这提示小儿 PB 的有效药物浓度存在较大的个体差异, 远比推荐的治疗窗要宽得多。

CBZ 为国际公认的一线 AEDs 之一, 但由于其具有自身诱导、个体差异较大、可产生有活性的代谢产物 (CBZ 环氧化物) 和血药治疗浓度范围窄等药物代谢动力学特性, 因此在 CBZ 治疗过程中需要进行 TDM。本组中 CBZ 的平均血药浓度为 (5.71±1.83)mg/L, 83.08% 的病例在有效治疗窗内, 与文献报道^[8]一致。其中治疗有效组与无效组间平均有效血药浓度相近, 组间比较无统计学差异 ($P>0.05$), 不同的治疗窗间完全控制率也无明显差异 ($P>0.05$)。这说明在大多数情况下 CBZ 的治疗符合推荐的治疗窗范围。有效血药浓度是指导癫痫用药的重要手段, 但在调整 AEDs 时应兼顾临床疗效, 小剂量缓慢加量。由于个体差异的原因, 每个患儿均有自身的有效浓度范围, 当发作控制时, 应当及时检测其个体最佳作用的药物浓度即个体有效浓度, 通过 TDM 结合临床疗效, 遵从个体化用药原则, 方能提高药物疗效^[5,7,9]。

3.3 血药浓度剂量比 (C/D) 与年龄的关系 PB 和 CBZ 的药代动力学均具有年龄依赖性^[10,11]。本研究不同年龄分组 C/D 分别随年龄的增长呈递增趋势。这提示不同年龄要达到同一血药浓度需使用不同的单位体重剂量, (下转第 91 页)

4 例死于心源性休克,2 例死于急性出血,24 例已出院,有良好的神经功能恢复。其中,在开始有间断性自主循环时用溶栓治疗的 50 例(94%)病人中,有 23 例(96%)存活出院。通过这个回顾性研究表明急性心肌梗病人引起的心脏骤停,溶栓治疗有高的存活率和神经功能恢复。Lederer 等^[2]对 6 年内院外 CA 需 CPR 的患者进行一个回顾性研究,溶栓组 108 例,其中 AMI 65 例(60.2%),PE 19 例(17.6%),在 CPR 过程中给予组织纤溶酶原激活物(rt-PA),对照组 216 例。溶栓组自主循环恢复者有 76 例(70.4% vs 51.0%, $P=0.001$),存活至 24 h 者有 52 例(48.1% vs 32.9%, $P=0.003$),存活至出院者有 27 例(25.9%)。经尸检证实溶栓组有 6 例发生大出血,颅内大出血 1 例。Lederer^[12]等在院外持续性室颤病人的研究中发现,用溶栓药可以使持续性室颤病人的除颤成功率更高,大多数由心梗引起的心脏骤停,用溶栓药可使冠状动脉血栓溶解,改善微循环,减轻再灌注损伤,改善心脏电活动的纤颤过程,使室颤的细颤波转化为粗颤波,更容易除颤成功,从而有利于自主循环的恢复。

3.3 大面积肺栓塞(PE)、心肺复苏(CPR)和溶栓治疗 急性肺栓塞是院外 CA 的常见原因,占 2%,也是医院内患者的主要死因之一,占 15%^[13],对其最有效的治疗方法,是去除肺动脉内血栓。由于经济和技术条件的限制,外科血栓切除术和与导管相关的介入技术,对于大部分患者来说,并不是可选的治疗措施,相反溶栓治疗却易于实施。已有不少病例报道和临床实验表明,大面积肺栓塞致心脏骤停后在复苏过程中行溶栓治疗是安全有效的。Ruiz-Bailen 等^[14]报道了 6 例急性肺栓塞患者在心脏骤停后行心肺复苏时应用 rt-PA 治疗,结果 4 例存活,无后遗症,且无出血并发症。Janata 等^[15]报道了针对因 PE 行延长 CPR 的患者进行的长达 8.5 年的回顾性队列研究($n=66$),溶栓组($n=36$)与非溶栓组($n=30$)相比,溶栓组自主循环恢复率($P=0.06$)、24h 存活率($P=0.01$)及出院率($P=0.15$)均比非溶栓组高,大出血并发症发生频繁[9/36(25%) vs 3/30(10%)],但是差异无统计学意义($P=0.15$),同时可见 CPR 持续时间无论是否超过 10min 对出血并发症的发生均无影响。总体来说,溶栓的益处超过了溶栓带来的风险。

3.4 急性心肌梗死(AMI)、心肺复苏(CPR)与溶栓治疗 急性心梗是在冠状动脉病变的基础上,发生冠状动脉血供急剧(上接第 89 页)反之,不同年龄阶段使用同一单位体重剂量血药浓度差异较大,因此,随着年龄与体重的增长,应定期 TDM 监测。

癫痫数据库可全面收集癫痫患儿的诊治资料,分析癫痫患儿 PB、CBZ 甚至其他 AEDs 血药浓度相关因素及其疗效的关系,正确解读血药浓度结果,有助于用药的个体化,减少癫痫的副作用,从而达到有效治疗与最小副作用间的平衡。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会神经学组.关于小儿癫痫及癫痫综合征分类的建议[J].中华儿科杂志,1996,34(2):130
- [2] 郭异珍,郑光荣,姚丹.托吡酯联合药物治疗婴幼儿重症癫痫[J].实用儿科临床杂志,2004,19(4):986-987
- [3] 俞小萍,蔡兰云,钟建民,等.小儿癫痫数据库的建立与应用[J].江西医学院学报,2006,46(2):56-58
- [4] Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, et al. Epilepsy Control with

减少或中断,使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致的部分心肌急性坏死,其病因常是在冠状动脉粥样硬化病变基础上继发血栓形成所致。早期给予溶栓制剂可以缩短缺血时间,减少心肌梗死面积,从而改善预后,提高生活质量^[14]。Ruiz-Bailen 等^[16]的回顾性队列研究,其资料来源于西班牙的 1995~2000 年的多中心研究 (ARIAM), 共计有 22 922 例患者,其中 AMI 13 704 例,CA 后复苏成功者有 303 例,67 例接受溶栓,结果溶栓组在 ICU/CCU 死亡 12 例,而非溶栓组死亡 109 例(17.9% vs 46.2%, $P<0.00001$),并且溶栓组较少需使用机械通气、出现需行 CPR 的概率低、心源性休克和缺氧性脑病的发生率降低,两组中均未出现致命性出血并发症。还有一些小型的临床研究也得出一致的结论。Aliyev 等^[17]报道了一组病例($n=4$),因 AMI 出现 CA 后在 CPR 过程中给予链激酶溶栓,结果 4 例患者中有 3 例存活并且出院,无严重并发症和神经系统后遗症。故溶栓治疗与 AMI 并 CPR 后死亡率的降低和良好神经预后有关,CPR 的预后可能就取决于是否行溶栓治疗。

总之,在排除创伤所致的心脏骤停后,CPR 中行溶栓治疗的益处超过了溶栓带来的风险,不仅对 PE 和 AMI 有治疗作用,还可以改善脑再灌注障碍,有助于自主循环的恢复、降低死亡率及神经系统良好预后,且并没有增加出血并发症的发生率。Li 等^[18]通过心肺复苏过程中进行溶栓治疗的 Meta 分析,得出溶栓治疗较非溶栓治疗在自主循环恢复率($P<0.01$)、患者的 24h 存活率($P<0.01$)、患者的出院率($P<0.01$)及患者的远期神经功能($P<0.01$)方面都有显著提高。Spohr 等^[19]通过研究得出对于急性心梗或肺动脉栓塞引起的心脏骤停,溶栓治疗不仅能针对病因治疗,也能提高心脏骤停后的微循环灌注。尽管一系列的小样本临床研究已经为溶栓治疗在心肺复苏中的成功应用提供了证据,但大样本随机研究还没有确认这些结果,目前溶栓治疗还不能在心肺复苏中常规应用,但对于由肺动脉栓塞或心肌梗死或常规心肺复苏不能成功考虑由血栓形成导致的心脏骤停,可以应用溶栓治疗。

参考文献

- [1] Spohr F, Bottiger BW. Thrombolytics in CPR: current advantages in cardiopulmonary resuscitation [J]. Minerva Anesthesiol, 2005, 71: 291-296
- [2] Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, et al. Recombinant tissue-phenobarbital or phenytoin in rural south India: the Yelandur study [J]. Lancet, 2001, 357: 1 316-1 320
- [5] 王丽. 儿科药理学与药物治疗学 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2002. 201-203
- [6] 蒋静子, 邵国富, 傅渝. 抗癫痫药血药质量浓度监测结果的分析 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2003, 3(5): 363-364
- [7] 钟建民, 蔡兰云, 李建华, 等. 影响癫痫患儿苯巴比妥血药质量浓度的因素 [J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(11): 1 136-1 138
- [8] 谢燕如, 任洁雯, 卓仪, 等. 卡马西平治疗儿童癫痫的血药浓度监测与疗效评价 [J]. 医学信息, 2006, 19(3): 508-509
- [9] 钟建民, 周末芝, 蔡兰云, 等. 癫痫患儿血清卡马西平血药质量浓度的影响因素 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(17): 1 174-1 176
- [10] 左启华. 小儿神经系统疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 382-383
- [11] 李家泰. 临床药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 1 225-1 235

(收稿日期: 2008-05-05)