

丙戊酸治疗躁狂症及其血药浓度的临床对照研究

范振国, 沈卫民(湖州市第三人民医院, 浙江 湖州 313000)

摘要:目的 探讨丙戊酸治疗躁狂症的临床疗效、血药浓度及药物不良反应。方法 60例躁狂症患者分别接受丙戊酸钠缓释剂及丙戊酸镁治疗6周,并于服药后1,2,4,6周末使用高效液相色谱法检测丙戊酸血药浓度,以Bech-Rafaelsen躁狂量表(BRMS)和不良反应量表(TESS)观察临床疗效和药物不良反应。结果 观察组有效率为80.00%,对照组有效率为76.67%,两组疗效无明显差异,有效病例的血药浓度平均为 $(77.58 \pm 14.45) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,治疗窗范围为 $50 \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间。结论 丙戊酸能有效治疗躁狂症,血药浓度监测有助于临床安全有效用药。

关键词:丙戊酸;躁狂症;血药浓度;高效液相色谱法

中图分类号:R971.43;R969.11

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2009)01-0074-04

作者简介:范振国,男,副主任医师

Tel:(0572)2290533

E-mail:zgfzj@yahoo.com.cn

The Serum Concentration of Valproic Acid in the Treatment of Mania

FAN Zhenguo, SHEN Weiming (The Third Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the relationship between serum concentration and clinical efficacy of valproic acid in the treatment of patients with mania. **METHODS** Sixty patients of mania were divided into two equal number groups, the treatment group was given depakine chrono ($1\ 000\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) and the control group was given magnesium valproate ($1\ 000\text{-}1\ 200\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) for 6 weeks. At the 1st, 2nd, 4th and 6th weekends of treatment, the serum concentration of valproic acid were determined with HPLC and the clinical efficacy were assessed with the BRMS and TESS. **RESULTS** The response rates were 80% in treatment group and 76.67% in control group. There was no significant difference ($P > 0.05$). The serum concentration averaged (77.58 ± 14.45) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, the therapeutic window was 50-100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. **CONCLUSION** The results suggest that it is effective of valproic acid in treatment of mania. The clinical efficacy was related to its serum concentration. It is helpful to monitoring serum concentration of valproic acid in treatment of mania.

KEY WORDS: valproic acid; mania; serum concentration; HPLC

近年来,丙戊酸作为心境稳定剂已广泛用于精神科临床,用于治疗情感性精神障碍及其他精神病。然而,丙戊酸治疗躁狂症及其血药浓度研究的报告并不多。本研究分别使用丙戊酸钠缓释剂与丙戊酸镁治疗 60 例躁狂症患者。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象

为本院精神科病房 2006 年 5 月至 2007 年 5 月期间住院患者,共计 60 例,均为女性患者,符合中国精神障碍分类与诊断标准第三版躁狂发作的诊断标准。Bech-Rafaelsen 躁狂量表 (BRMS) 评分 > 16 分,无严重躯体疾病和神经系统疾病,体格检查及实验室血常规,心电图,肝功能,肾功能等检查均无明显异常。按入院顺序随机分为丙戊酸钠缓释剂组 (观察组) 与丙戊酸镁组 (对照组),每组 30 例。观察组年龄 17~61 岁,平均 (27.5 ± 7.6) 岁,病程 10 d~28 年,平均 (6.4 ± 6.6) 年。对照组年龄 16~63 岁,平均 (28.2 ± 7.3) 岁,病程 7 d~34 年,平均 (5.9 ± 7.0) 年。两组患者在年龄,病程方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 两组患者的药物均从小剂量开始,通常在 4 d 至 1 周内加至治疗剂量。观察组给予丙戊酸钠缓释片 (商品名德巴金, depakine chrono), 每天服 2 次,递增至 $1\ 000\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对照组给予丙戊酸镁普通剂型 (糖衣片由湖南湘中制药有限公司提供), 每天服 2 次,递增至 $1\ 000 \sim 1\ 200\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。治疗观察时间均为 6 周,不合并其他抗精神病药物,有严重失眠者可合并苯二氮类药。

1.2.2 疗效评定 采用 BRMS 和临床疗效总评量表

评定疗效,于治疗前及治疗后第 1,2,4,6 周末各评定一次,由心理测验室高年资医师专职统一测评。用不良反应量表 (TESS) 评定不良反应,由临床医生于治疗后 1,2,4,6 周末各评定一次。以 BRMS 减分率评定总疗效。①痊愈:精神症状消失,自知力恢复,社会适应功能良好,BRMS 减分率 $\geq 75\%$; ②显著进步:精神症状基本消失,自知力大部恢复,社会适应功能明显改善,减分率 $\geq 50\% \sim 74\%$; ③进步:精神症状部分消失,自知力部分恢复,社会功能有所改善,减分率 $\geq 30\% \sim 49\%$; ④无效:精神症状无明显改善,无自知力,不能适应社会,减分率 30% 以下或无变化。治疗后每周进行血常规,心电图检查,2,4,6 周末进行肝、肾功能检查。统计分析采用 χ^2 检验和 t 检验。

1.2.3 血药浓度测定方法 在治疗后第 1,2,4,6 周末晨 6 时 (距末次服药 12h) 采取静脉血 5 mL, 储存于低温冰箱内待检。丙戊酸浓度测定采用高效液相色谱法。仪器:Agilent 1100 型高效液相色谱仪,在线脱气机,自动进样器,柱温箱,DAD 检测器,化学工作站;AE-240 电子天平 (METTLER);XW-80 漩涡混合器 (上海医科大学仪器厂);试剂:丙戊酸对照品 (Sigma 公司,批号 20011013);环己烷羧酸 (Fluka Chemika, 批号 308053/1796); α -溴苯乙酮 (上海飞祥化工厂,批号 20011013);其他试剂均为分析纯。采用反相高效液相色谱-柱前衍生法测定人血清中丙戊酸含量的方法。选择 α -溴苯乙酮为衍生试剂,环己烷羧酸为内标,Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 柱 (150 mm \times 4.6 mm, 5 μm) 为分析柱;流动相为甲醇-乙腈-水 (50:24:26),检测波长为 245 nm,流速 $1\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温为 30 $^{\circ}\text{C}$ 。内标环己烷羧酸和丙戊酸的保留时间分别为 5.1 min 和 9.0 min,线性范

围为 20 ~ 200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 最低检出量为 6 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 最低血药检测浓度为 0.6 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($S/N \geq 3$); 丙戊酸在浓度 40, 80, 160 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的方法回收率为 98% ~ 106%; 日内、日间的 RSD 分别 < 4%、6% ($n = 5$); 本方法灵敏, 准确, 简便, 可满足药动学与治疗药物监测的要求。

2 结果

2.1 两组疗效的比较: 观察组与对照组疗后第 6 周 BRMS 总分均显著低于疗前, $P < 0.01$, 见表 1。说明丙戊酸对躁狂症状有显著的疗效。观察组有效率为 80.00%, 对照组有效率为 76.67%, 两组间比较差异无显著性, 表明两药的抗躁狂疗效基本相似。

表 2 60 例躁狂症患者丙戊酸血药浓度监测结果(6 周末)

Tab 2 Results of serum concentration of sodium valproat in 60 mania patients(after 6 week)

血药浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	总百分比/%	观察组		对照组			
		有效例数	百分比/%	平均浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	有效例数	百分比/%	平均浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
< 50	11.66	2	8.33	37.50 ± 14.6	2	8.70	33.46 ± 10.2
50 ~ 100	66.67	18	75.00	85.96 ± 16.1	17	73.91	79.02 ± 15.7
> 100	21.67	4	16.67	117.28 ± 13.4	4	17.39	112.23 ± 17.3

2.2 两组不良反应的比较: 丙戊酸的不良反应主要表现为恶心、厌食等胃肠道反应, 大多出现在治疗初期。两组间不良反应无明显差异。两组中均有 1 ~ 2 例患者出现肝功能一过性改变, 复查后正常。血常规, 心电图等检查未见有明显异常。

3 讨论

丙戊酸治疗躁狂症有效已有较多文献报道^[1-5], 对混合性和心境恶劣性躁狂和快速循环的效果比锂盐好, 且较少引起镇静作用, 因此, 临床已广泛使用。本组资料显示丙戊酸治疗躁狂症的有效率为 78.34%, 与文献报道相接近^[6-7]。丙戊酸治疗躁狂症, 尽管作用机制尚不很清楚, 不过, 有研究认为, 丙戊酸能使谷氨酰胺脱氢酶的活性增加, 从而使 λ -氨基丁酸的合成增加, 同时也可阻止 λ -氨基丁酸的再摄取, 使脑内 λ -氨基丁酸含量增加。由于 λ -氨基丁酸是抑制性神经递质, 能使神经元的兴奋性降低, 从而控制躁狂发作。

临床上, 治疗药物监测 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) 是通过测定患者血液、唾液或其他体液中药物的浓度, 运用药动学的原理和公式, 实现给药个体化方案, 提高药物治疗的安全性和有效性, 最大限度地减少或避免药物毒性反应, 减轻患者的药源性损伤, 无疑有益于临床, 有益于患者。丙戊酸血药浓度目前检测的方法很多, 有气相色谱法, 薄层色谱法, 散射免疫比浊法, 荧光偏振免疫法, 高效

表 1 两组治疗前后 BRMS 分值变化

Tab 1 Score comparison of BRMS before and after treatment of the two groups

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	33.33 ± 4.27	8.62 ± 6.16	2.71	< 0.01
对照组	31.48 ± 4.58	9.03 ± 6.64	2.64	< 0.01

2.2 血药浓度与疗效的比较: 将血药浓度分成三个组别。各组别与疗效的关系, 见表 2。两组有效病例的血药浓度范围从 30.0 ~ 145.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均血药浓度为 (77.58 ± 14.45) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 73% 左右患者的血药浓度在 50 ~ 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间。

液相色谱法及毛细管电泳测定法等。大多数的文献报告涉及以治疗癫痫的浓度监测为主, 报告丙戊酸用于治疗躁狂症浓度监测的文献并不多。

关于丙戊酸血药浓度, 有报道认为血药浓度水平与情感稳定效应的相关性较差。推荐治疗情感障碍的血药浓度水平为 50 ~ 120 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。也有报道^[8]认为丙戊酸在体内主要经肝脏细胞色素 P450 酶系代谢, 代谢的特点是剂量与 C_{ss} 之间呈非线性关系, 因此, 药物浓度监测是其个体化给药的重要途径。许多文献资料表明, 目前临床上丙戊酸抗癫痫的有效血清浓度范围为 50 ~ 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 超过 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时其不良反应增加而疗效并无明显提高。本研究资料表明, 有效病例的平均血药浓度为 (77.58 ± 14.45) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其中 73% 左右患者的血药浓度在 50 ~ 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间, 表明临床疗效与血药浓度的相关性较好。而无效病例中, 61.54% 的患者血药浓度或 < 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 或 > 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。分析其中的原因, 部分患者可能是药物吸收问题而致血药浓度偏低, 起不到很好的疗效。另一个原因可能是部分患者系难治性躁狂症, 尽管血药浓度已 > 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 疗效仍差。因此, 可以把血药浓度 50 ~ 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为躁狂症患者治疗窗的参考范围, 便于临床用药参考。本研究资料也表明, 早期的药物不良反应似乎与血药浓度关系相关性不大, 部分患者在接受治疗的最初几天即有明显的消化道

不良反应,但血药浓度不高。治疗后期出现的消化道不良反应则提示血药浓度偏高。

影响丙戊酸血药浓度的因素可能很多,如药物在体内吸收和代谢可能存在较大的个体差异。本组病例中同样服 $1\ 000\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 德巴金的患者,其血药浓度的范围从 $32 \sim 117\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 不等,相差近两倍。同样,有些患者服药后疗效不佳,查其血药浓度尚不到治疗窗范围。所以,根据患者临床情况,结合其血药浓度调整药量,有利于临床治疗。其次,患者的生理状况不同,其药物的血浆蛋白结合率也不同,若患者血浆蛋白低,药物的血浆蛋白结合率就低,则容易引起药物中毒。另外,有报告认为^[9],对于含突变型 CYP2C19 基因患者,即便增加很小的剂量,都有可能引起血药浓度的较大变化,甚至会导致患者产生药物中毒。这表明 CYP2C19 基因多态性可影响丙戊酸血药浓度,也说明 CYP2C19 参与了丙戊酸药物在体内的代谢。因此,在临床上使用丙戊酸治疗躁狂症时,应注意患者的躯体情况,遇有特殊情况更应及时监测患者的血药浓度,以便能安全有效用药。

REFERENCES

[1] QIU Z J, ZHANG T, QIU J N, et al. Recent developments in the psychiatric use of valproate [J]. J Jinggangshan Med Coll. (井冈山学院学报), 2006, 13(2): 39-41.

- [2] SUN J Z, WANG S J. Comparison between magnesium valproate and lithium carbonate in the prophylaxis of bipolar mood disorder [J]. J Clin Psychol Med (临床精神医学杂志), 2001, 10(1): 26-27.
- [3] HAN S L, ZHANG Z D, MENG H F. A comparative study of sodium valproate and lithium carbonate in treatment of mania [J]. Med Info (医学信息), 2006, 19(9): 1644-1645.
- [4] MACRITCHIE K A, GEDDES J R, SCOTT J, et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder [C]. Cochra Data Syst Rev, 2001, (3): CD003196.
- [5] SCHNECK C D. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder [J]. J Clin Psychi, 2006, 67(11): 22-27.
- [6] XIA C Y, LIU H R, WANG D B, et al. Lamotrigine vs magnesium valproate sustained release tablet in treatment of bipolar disorder manic episode [J]. Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志), 2006, 25(7): 534-537
- [7] KANG M X, SONG L, YANG J Z. Comparative study of magnesium valproate and lithium carbonate in treatment of manic episodes [J]. J Clin Psychol Med (临床精神医学杂志), 2006, 16(2): 96-97.
- [8] LI G H, LI P, LEI X X. Analysis of Correlation between Blood Concentration of Valproic Acid and the Content of Plasma Protein [J]. Chin Pharm (中国药房), 2005, 16(20): 1563-1564.
- [9] WANG Y Q, QI X L, HUANG Y, et al. Association between valproic acid plasma concentration and CYP2C19 gene polymorphism [J]. Chin J Hos Pharm (中国医院药学杂志), 2003, 23(11): 670-673.