

不同年龄阶段癫痫患儿奥卡西平 活性代谢产物血药浓度的临床价值*

李霞¹, 刘小红¹, 杨乐² (1 西安交通大学第一附属医院儿科, 西安 710061;
2. 西安市儿童医院神经内科, 西安 710003)

摘要:目的 探讨年龄因素对癫痫患儿奥卡西平代谢产物血药浓度的影响。方法 将200例患儿按年龄分为四个研究组, A组: <3岁婴幼儿, B组: 3~6岁学龄前期儿童, C组: 7~13岁学龄期儿童, D组: 14~18岁青少年, 每个研究组50例患儿; 采用高效液相色谱法对奥卡西平活性代谢产物(MHD)血清稳态血药浓度测定, 分析年龄因素与其血药浓度关系。结果 奥卡西平活性代谢产物(MHD)稳态血药浓度随着年龄增长有上升趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 奥卡西平血清MHD浓度在癫痫患儿中个体差异较大, 应在服用过程中动态监测血药浓度, 及时调整用药剂量, 促进给药方案个体化实施。

关键词: 奥卡西平; 代谢产物; 血药浓度; 癫痫; 年龄

中图分类号: R742.1; R969 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)01-143-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.043

Clinical Values of Blood Serum Concentration of MHD in Children with Epilepsy of Different Ages

LI Xia¹, LIU Xiao-hong¹, YANG Le² (1. Department of Pediatrics,
the First Affiliated Hospital in Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;
2. Department of Neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract: **Objective** To investigate effects of blood serum concentration of MHD in children with epilepsy of different ages. **Methods** Two hundred children with epilepsy were divided into four groups according to age, group A: <3 years old infants; group B: 3~6 years old preschoolers; group C: 7~13 years old school-age children, Group D: 14~18 years old adolescents, each group had 50 children. The serum concentration of active metabolite was detected by high-performance liquid chromatography (HPLC) method. **Results** The serum concentration of MHD increase with age, but there were no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** The individual variation in blood serum concentrations of MHD in children with epilepsy administered with oxcarbazepine is high, therefore monitoring the blood serum concentration is helpful to adjust the dose of medication and to promote the implementation of the individualized dosing regimens.

Keywords: oxcarbazepine; metabolite; serum concentration; epilepsy; age

对于儿童癫痫, 目前临床仍首选抗癫痫药物为主要治疗手段。奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)作为一种治疗部分性发作和全身强直阵挛性发作的抗癫痫药物, 已在临床广泛应用, 也是目前国际公认疗效较好的一种抗癫痫药物^[1,2]。奥卡西平是卡马西平(carbamazepine, CBZ)的一种10-酮类衍生物, 其有蛋白结合率低、无肝酶诱导作用、生物利用度高、药疹发生率低、不良反应少等优点, 进入体内通过肝脏代谢后, 可迅速并完全代谢为活性产物10,11-二氢-10-羟基卡马西平(monohydroxycarbamazepin, MHD), 从而发挥其抗癫痫作用^[3,4]。本文拟通过检测我院神经内科门诊及住院300例服用奥卡西平癫痫儿童的MHD稳态血药浓度, 观察不同年龄段对奥卡西平抗癫痫作用的影响。

1 材料及方法

1.1 材料

1.1.1 病例来源: 本研究200例患儿均来自西安市儿童医院神经内科住院病房。按年龄分为四个研究组, 具体如下: A: 小于3岁婴幼儿, B: 3~6岁学龄前期儿童, C: 7~13岁学龄期儿童, D: 14~18岁青少年, 每个研究组50名患儿。

1.1.2 药品: 奥卡西平混悬口服液(Novartis Farma S. P. A, Italy; 批号 T0296)。

1.1.3 仪器及试剂: Agilent 1100系列高效液相色谱仪; MHD对照品(Sigma公司, 纯度>99%), 甲醇为色谱纯, 水为纯化水, 其余试剂均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 给药方法: 起始剂量5~8 mg/(kg·d), 1~2个月内每周递增至30~40 mg/(kg·d)有效剂量, 分两次口服(所有患儿用药均征得家长同意)。

* 通讯作者: 刘小红, Tel: 029-85323824 E-mail: liuxiaoh@mail.xjtu.edu.cn。

1.2.2 疗效判断:服药后24周对患儿进行初始疗效评估,与服药前发作次数相比,以发作完全控制及 $\geq 75\%$ 发作得到控制为显效, $\geq 50\%$ 发作得到控制为有效, $< 50\%$ 发作得到控制或发作次数增加者为无效。

1.2.3 标准曲线和回收率:称取MHD对照品10 mg,加甲醇溶解配制成400 $\mu\text{l/ml}$ 的储备液;取适量储备液以甲醛分别稀释系列浓度工作液,然后加入空白人血清,制成MHD系列浓度标准血样;取上述标准血样180 μl 置于1.5 ml离心管中,加入420 μl 甲醛,涡旋混匀60 s,12 000 r/min离心10 min,取上清液20 μl 分析。得出线性回归方程: $Y = 0.0806X + 0.0578$, $R^2 = 0.9999$ ($n=6$),回收率99.7%~103.4%,该测定符合方法学验证。

1.2.4 样本采集及处理:所有患儿服药10周后,于晨起服药前抽取空腹血,将被测血液离心后取血清180 μl ,照上述方法处理,并按此线性回归方程计算出MHD稳态血药浓度。

1.3 统计学分析 采用SPSS 18.0软件进行统计分析。所获得数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数间的比较采用双尾 t 检验,多重比较采用方差齐性检验、方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果 年龄对奥卡西平活性代谢产物MHD稳态血药浓度影响见表1。以15~35 $\mu\text{g/ml}$ 作为MHD稳态血药浓度范围,各研究组结果显示:不同年龄段研究组MHD稳态血药浓度随年龄增加而升高,但差异并无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 各年龄组MHD稳态血药浓度测定结果[$n(\%)$]

年龄(岁)	n	$< 15 \mu\text{g/ml}$	15~35 $\mu\text{g/ml}$	$> 35 \mu\text{g/ml}$
< 3	50	23(46)	27(54)	0(0)
3~6	50	19(38)	31(62)	0(0)
7~13	50	15(30)	35(70)	0(0)
14~18	50	10(20)	40(80)	0(0)
合计	200	67(33.5)	133(66.5)	0(0)

3 讨论 癫痫是儿童时期常见的一种病因复杂的反复发作性神经系统综合征,是由多种原因引起的脑功能障碍,目前需通过长期药物治疗来控制发作。儿童癫痫发病率高,临床特点在某些方面与成人有所不同,以幼儿最多,年龄与发作形式也有密切关系,如婴儿痉挛症几乎均于1岁以内发病,运动性发作发病在6岁内,失神发作发病多在1~8岁^[5]。

奥卡西平作为新一代高效光谱AEDs,是一种治疗部分性发作和全身强直阵挛性癫痫发作的新

药,也是儿童和青少年单药治疗的药物之一^[6]。它可以通过胃肠道快速吸收且几乎完全地降解为药理活性成分10,11-二氢-10-羟基卡马西平(MHD),MHD可进一步通过与糖醛酸结合而代谢,另外小部分被氧化成无药理活性的10,11-二羟基衍生物(DHD),其作用可能在于阻断脑细胞的电压依赖性钠通道,稳定过度兴奋性神经细胞膜,抑制神经元重复放电,减少突触冲动传递,阻止异常放电的散布。MHD平均血清半衰期为7.5 h~11 h,因此临床发现每日两次服用奥卡西平,MHD能够在2~3 d内达到稳态血药浓度^[7]。每天服用奥卡西平300~2 400 mg时,MHD血浆浓度和剂量之间呈线性关系^[8]。奥卡西平稳定的药动学特征以及不受自身诱导的特征,使奥卡西平在临床应用中更具有可控性^[9~11]。儿童机体调节能力较差,作为特殊群体,监测血药浓度对于不良反应发生可能性的评估意义重大。有研究表明,奥卡西平不经过P450酶而直接转换成活性代谢产物,因此对肝药酶及自身的诱导作用较小,对认知功能影响程度较低,安全性相对较高^[12],因此儿童应用因不良反应停药者较少,依从性较好。

本次研究通过对癫痫儿童血液中奥卡西平代谢产物MHD稳态血药浓度的监测,观察年龄因素对药物疗效的影响。实验结果显示,不同年龄的研究组MHD的稳态血药浓度随着年龄的增加有升高的趋势,但是差异并没有统计学意义($P > 0.05$)。造成此现象的原因,考虑与患儿本身疾病关系不大,而患儿肝肾功能对其代谢应有一定影响,对于肾功能正常的儿童,可能年幼儿童MHD的肾脏清除率较年长儿童高,从而导致稳态血药浓度比年长儿低,但MHD稳态血药浓度与肝肾功能的相关性研究还很少,需进一步积累临床病例,为以后的研究工作提供基础资料。

总之,奥卡西平作为一线抗癫痫药物,因其稳定的药动学特征及临床应用的可控性,已在临床广泛应用,其活性代谢产物MHD血药浓度和疗效之间关系的研究,可为临床制订个体化给药方案提供有力的参考依据。

参考文献:

- [1] 尹艳秋,蔡婧,闫丹丹,等.奥卡西平治疗小儿癫痫87例[J].医药导报,2012,31(5):603-605.
 - [2] 王红梅,吴沪生,陈春红,等.奥卡西平单药治疗儿童部分性癫痫疗效和安全性观察[J].中国实用儿科杂志,2012,27(3):214-217.
- Wang HM, Wu HS, Chen CH, et al. The clinical efficacy and safety of oxcarbazepine monotherapy for children with newly diagnosed partial epilepsy[J].

- 蛋白[M]. 北京:中国标准出版社,2013.
- Ministry of Health of People's Republic of China. WS/T 404. 2-2012. Reference intervals for common clinical biochemistry test-Part 2: Serum total protein and albumin[M]. Beijing: Standard Press of China, 2013.
- [5] 中华人民共和国卫生部. WS/T 404. 3-2012. 临床常用生化检验项目参考区间. 第3部分:血清钾、钠、氯[M]. 北京:中国标准出版社,2013.
- Ministry of Health of People's Republic of China. WS/T 404. 3-2012. Reference intervals for common clinical biochemistry test-Part 3: Serum potassium, sodium and chloride[M]. Beijing: Standard Press of China, 2013.
- [6] 王治国. 临床检验生物学变异与参考区间[M]. 北京:人民卫生出版社,2012.
- Wang ZG. Biological variation and reference intervals of clinical laboratories[M]. Beijing, People's Medical Publishing House, 2012.
- [7] 钟堃,王治国,王薇,等. 采用多中心相同检测系统建立人体参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(8):790-792.
- Zhong K, Wang ZG, Wang W, et al. Requirements for the production of multicentre reference intervals using the same measurement system[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2010, 33(8):790-792.
- [8] Bürgi W, Briner M, Aumer B. Dry chemistry in the clinical laboratory: how reliable is it? [J]. Schweiz Med Wochenschr, 1993, 122(51/52):1980-1984.
- [9] Behr W, Barnert J, Wienbeck M. Bedside determination of clinical-chemical quantities using dry chemistry in an emergency admission[J]. Med Klin, 1992, 86(12):613-616, 660.
- [10] Cheung CM, Soldin SJ. Clinical evaluation of a dry chemistry strip theophylline assay[J]. Ther Drug Monit, 1986, 8(2):205-210.
- [11] 颜虹. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:172-173.
- Yan H. Medical statistics[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006:172-173.
- [12] 王燕,康晓平. 卫生统计学教程[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2006:56-57.
- Wang Y, Kang XP. Health statistics[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2006:56-57.
- [13] 王薇,钟堃,白玉,等. 全国常规化学检验项目参考区间现状调查分析[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(12):1139-1143.
- Wang W, Zhong K, Bai Y, et al. Investigation and analysis of reference intervals of routine clinical chemistry[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2011, 34(12):1139-1143.
- [14] 钟堃,王薇,白玉,等. 全国干化学室间质量评价项目参考区间现状调查[J]. 检验医学, 2012, 27(8):684-687.
- Zhong K, Wang W, Bai Y, et al. Investigation and analysis of reference intervals of analytes evaluated in EQA dry chemistry program[J]. Laboratory Medicine, 2012, 27(8):684-687.
- 收稿日期:2014-09-30
修回日期:2015-01-05

- (上接144页)Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2012, 27(3):214-217.
- [3] 陈其钻,陈谦学,郭振涛,等. 奥卡西平单药治疗癫痫疗效及耐受性的Meta分析[J]. 卒中与神经疾病, 2012, 19(5):283-287.
- [4] 袁文林,王立阳. 奥卡西平治疗儿童癫痫部分性发作的临床观察[J]. 当代医学, 2012, 18(31):110-111.
- [5] Theodor W May, Elisabeth Korn-Merker, Bernhard Rambeck. Clinical Pharmacokinetics of Oxcarbazepine[J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(12):1023-1042.
- [6] Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience [J]. Pediatr Neurol, 2006, 35(4):235-239.
- [7] Flesch G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. Clin Drug Investig, 2004, 24(4):185-203.
- [8] Bring P, Ensom MH. Does oxcarbazepine warrant therapeutic drug monitoring A critical review[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(12):767-778.
- [9] Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs[J]. Ther Drug Monit, 2003, 25(3):347-363.
- [10] Neds HM, Sierens AC, Naelaerts K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer antiepileptic drugs[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(11):1228-1255.
- [11] Bouquie R, Dailly E, Bentue-Ferrer D. Therapeutic drug monitoring of oxcarbazepine [J]. Therapie, 2010, 65(1):61-65.
- [12] Agarwal NB, Agarwal NK, Mediratta PK, et al. Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice[J]. Seizure, 2011, 20(3):257-262.
- 收稿日期:2014-10-05 修回日期:2015-01-03