

· 药物与临床 ·

应用群体药动学模型制订患儿抗癫痫给药方案的药学会诊实践

李彦萍^{1,2}, 孙洲亮¹, 林玮玮² (1. 厦门大学附属第一医院药学部, 福建 厦门 361000; 2. 福建医科大学附属第一医院药学部, 福建 福州 350004)

[摘要] 目的 为优化癫痫患儿卡马西平和丙戊酸给药方案提供参考。方法 药师参与 1 例脑外伤术后癫痫患儿的药学会诊, 总结分析其使用卡马西平和丙戊酸血药浓度异常的原因, 应用群体药动学模型为患儿调整给药剂量, 并评价笔者团队所建模型的预测能力。结果 患儿病情得到了有效控制。结论 药师应用群体药动学模型优化抗癫痫药物治疗方案, 为临床合理用药提供参考。

[关键词] 群体药动学; 卡马西平; 丙戊酸; 癫痫

[中图分类号] R742.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)06-0559-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.019

Practice of pharmacy consultation on dosage regimen for pediatric epilepsy patient with PPK model

LI Yanping^{1,2}, SUN Zhouliang¹, LIN Weiwei² (1. Department of Pharmacy, First Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361000, China; 2. Department of Pharmacy, First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China)

[Abstract] **Objective** In order to provide a reference for optimizing the dosage regimen of carbamazepine and valproate in pediatric epilepsy patients. **Methods** Pharmacist consulted one pediatric epilepsy patient with traumatic brain injury for post operation epilepsy treatments. The abnormal plasma concentration of carbamazepine and valproic acid was analyzed with the population pharmacokinetic (PPK) model built by this team. New medication regimen was proposed and the predictive capability of this model was evaluated. **Results** Seizures in this patient have been effectively controlled. **Conclusion** Pharmacist can optimize the antiepileptic drug treatment with PPK model and achieve rational drug use clinically.

[Key words] population pharmacokinetics; carbamazepine; valproic acid; epilepsy

卡马西平(carbamazepine, CBZ)和丙戊酸(valproic acid, VPA)是抗癫痫治疗的一线用药,常合并使用。由于两药治疗窗窄,药动学个体差异大,且合用时会发生药物相互作用,所以在临床应用时,特别是儿童患者,常需要进行治疗药物监测和个体化给药^[1,2]。

群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)研究某一群体药动学参数的分布特征,定量考察影响患儿群体血药浓度的重要因素,估算群体参数值,结合贝叶斯反馈法能准确估算个体参数^[3]。应用 PPK 原理建立的 CBZ 和 VPA 非线性混合效应模型(nonlinear mixed effect modeling, NONMEM)导入 NONMEM 软件的贝叶斯反馈模块后,能准确预测个

体患儿 CBZ 和 VPA 的稳态谷浓度,可用于个体化给药方案的制订,指导临床合理用药。在本例药学会诊中,药师应用既往建立的小儿 CBZ 和 VPA 的 PPK 模型参与制订患儿个体化给药方案,为今后优化癫痫患儿 CBZ 和 VPA 给药方案提供参考。

1 病例摘要

患儿男,6 岁 8 个月,体重 16 kg,因“头部外伤术后 20 d”入住神经外科,诊断为“脑外伤术后,脑水肿”,行“左额脑室钻孔引流术+双侧枕部脑室分流管去除术”,术顺。患儿既往癫痫病史 3 年,近 1 年规律服用 CBZ(0.1 g, tid)和 VPA 口服液(4 ml, tid),每月发作 1~2 次,未监测血药浓度。术后第 2 天,患儿神志不清,无明显诱因突发人事不省,呼之不应,双侧眼球上翻,牙关紧闭,口吐白沫,右上肢伸直状态,继而四肢抽搐,持续 1~2 min,考虑为癫痫发作,发作类型为复杂部分继发全面性发作。临床继续予 CBZ 0.1 g, tid, VPA 口服液 4 ml, tid, 抗癫痫

[作者简介] 李彦萍, 学士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (0592) 2139575, Email: 12onetwo@163.com

[通讯作者] 林玮玮, 硕士, 主管药师, Tel: (0591) 87981628, Email: 372447583@qq.com

治疗,仍时有发作 2~3 d 发作 1 次。1 周后查血常规,白细胞 $5.5 \times 10^9/L$,血小板 $150 \times 10^9/L$,肝功能 ALT 为 13 U/L,AST 为 21 U/L;血药浓度 VPA 为 42.7 mg/L,CBZ 为 2.7 mg/L。临床认为目前患儿抗癫痫治疗选药合理,疗效不好的原因可能是抗癫痫药物的血药浓度未达治疗窗,于是发出会诊申请,请药师协助调整给药剂量。

2 药学会诊

药师应用福建医科大学附属第一医院药学部前期已建立的小儿 CBZ 的 PPK 模型“ $K_a (/h) = 1.2$, $CL/F (L/h) = 2.74 \times (WT/25)^{0.334}$, $V/F (L) = 3.12 \times WT$ ”,以及小儿 VPA 的 PPK 模型“ $K_a (/h) = 1.9$, $CL/F (L/h) = 0.252 \times (WT/20)^{0.55} \times 1.49$ (如合用 CBZ,否则为 1), $V/F (L) = 0.38 \times WT$ ”,导入 NONMEM 软件的贝叶斯反馈模块,将其应用于 CBZ 和 VPA 的剂量调整。上式中, K_a 为吸收速率常数, CL 为清除率, V 为表观分布容积, WT 为体重(kg), F 为生物利用度。

该患儿体重 16 kg,口服 CBZ 0.1 g,tid,VPA 4 ml,tid 抗癫痫治疗,达稳态后测得谷浓度 CBZ 为 2.7 mg/L,VPA 为 42.7 mg/L。药师首先与患儿家属交流,拟定 CBZ 和 VPA 的服药时间为 8:00、15:00 和 21:00,然后将患儿的生理信息和给药信息输入 NONMEM 软件,预测患儿服用不同剂量-频次 VPA 和 CBZ 所达的稳态谷浓度,其预测结果见表 1。

表 1 患儿服用不同剂量(每日 3 次)的卡马西平及丙戊酸的稳态谷浓度

药物名称	剂量	稳态谷浓度 ($\rho_B/mg \cdot L^{-1}$)
卡马西平	0.15 g	5.66
	0.20 g	7.55
	0.25 g	9.44
	0.30 g	11.33
丙戊酸	5 ml	55.85
	6 ml	67.02
	7 ml	78.19
	8 ml	89.36

本例患儿为复杂部分继发全面性发作,CBZ 为控制该类发作的主要药物,根据临床经验和相关文献^[4,5] 6~8 mg/L 为较理想的血药浓度;而 VPA 理想的血药浓度为 60~80 mg/L^[6],在此范围内,两药的疗效较好且发生不良反应的风险较小。从上述模

拟结果看,CBZ 0.2 g,tid 和 VPA 6 ml,tid 方案所对应的谷浓度最为理想。因此,药师向神经外科医师建议 CBZ 0.2 g,tid 联合 VPA 6 ml,tid,服药时间定为 8:00、15:00 和 21:00,临床医师采纳。

药师调整给药方案的同时向患儿家属做了详细的癫痫用药教育,要求家属关注加量后有无胃肠道反应、皮疹、头痛等特殊不适,并建议医师定期监测血常规和肝功能。调整剂量后,患儿住院期间癫痫未复发,无特殊不适。调整方案 1 周后查血常规,白细胞为 $5.9 \times 10^9/L$,血小板为 $170 \times 10^9/L$;肝功能 ALT 为 19 U/L,AST 为 24 U/L;血药浓度 CBZ 为 7.1 mg/L,VPA 为 61.2 mg/L。1 个月后门门诊复查血常规、肝功能均正常,血药浓度 CBZ 为 7.0 mg/L,VPA 为 63.3 mg/L,说明两药的药浓度均处于理想范围。

3 讨论

CBZ 为一线广谱抗癫痫药,具有吸收不规则、自身诱导作用强、治疗窗窄(4~12 mg/L)等特点^[7]。VPA 的治疗窗为 50~100 mg/L,在小儿体内代谢时个体差异大,影响其血药浓度的因素较多,如小儿年龄、体重、合并用药等^[8]。按照 CBZ 和 VPA 的说明书,本例患儿 CBZ 推荐日剂量范围为 180~360 mg [10~20 mg/(kg·d)],而 VPA 推荐日剂量范围为 360~540 mg [20~30 mg/(kg·d)]。该患儿临床初始用药方案 CBZ 为日剂量 300 mg,VPA 口服液日剂量为 480 mg(VPA 口服液 40 mg/ml),均符合说明书推荐,但两药的药浓度值均低于治疗窗要求。药师总结患儿血药浓度低下可能有以下几方面原因:①肝药酶可能存在异常。CBZ 主要在肝脏中经细胞色素 P4503A4(CYP3A4)代谢,CYP3A4 活性由一对等位基因决定,患儿可能携带有 2 个或 2 个以上活性基因拷贝,为超快代谢者,故给予标准剂量时难以产生治疗作用;同时由于患儿脑外伤术后处于病理状态,可能通过增加 CYP3A4 基因转录水平或酶蛋白抗降解能力引起 CYP3A4 表达水平及活性增加,导致对药物的处置差异大。②患儿合用 CBZ 会导致 VPA 血药浓度下降。研究^[9]显示,CBZ 具有酶诱导作用,可加强 VPA 在肝脏的代谢,使 VPA 血药浓度下降。③CBZ 作为酶诱导剂会诱导自身代谢,从而使血药浓度下降。该患儿目前癫痫发作未得到控制,而血药浓度提示 CBZ 和 VPA 都有加量空间。

在调整剂量方面,群体药动学方法较传统的临床经验用药能更好地指导临床个体化给药^[2]。目前,关于癫痫患者抗癫痫药的 PPK 研究国内外均有

文献报道,国外的研究多基于西方人群数据建立模型,并不适用于中国人群,而国内已有对中国人群的VPA和CBZ的PPK研究报道^[2,10],但年龄跨度较大,且针对儿童的研究较少。国内关于癫痫患儿的PPK研究,姜德春等^[11]未具体考察联合用药对VPA相对清除率的影响;郁莉斐等^[12]因CBZ或苯巴比妥合用的数据较少,无法单独分析CBZ对VPA的影响。笔者使用的PPK模型主要用于估算儿童稳态谷浓度,采用经典的PPK研究的金标准NONMEM法,并考察了联用CBZ、苯巴比妥和苯妥英钠对VPA清除率的影响,研究数据来源于国内癫痫诊疗水平较高、实验室质控做得较好的几所医院,多中心、大样本的建模数据更好地彼此抵消系统偏差和代表患者群体特征,并且完整记录了患儿服药时间、生理资料以及合并用药等信息,保证了建模数据的可靠性和准确性。根据药动学原理,药物稳态谷浓度主要与药物的清除率有关,所使用模型中CBZ的清除率主要与患儿体重有关;VPA的清除率主要与患儿体重和合用CBZ有关。本研究团队已将CBZ和VPA最终模型信息编写贝叶斯反馈程序,建立数据文件模板。在日常临床实践中,药师只需将患儿生理资料和服药时间输入数据文件的模板,在NONMEM软件的操作界面上,将文件夹目录转换到目标文件夹下,输入简单的DOS命令,即可在结果文件夹获得不同给药方案下患儿可能达到的稳态谷浓度,结合患儿病情即可优化给药方案。此外,该模型可通过\$ESTIMATION POSTHOC模块,在患儿个体数据基础上结合初始用药测得的实际血药浓度值,计算出患儿的个体药动学参数,然后再次应用NONMEM程序计算患儿在模拟方案下可达到的血药浓度,即进行“二次模拟”。此时给药剂量的计算是基于该患儿个体的药动学参数,定量考察了生理、病理、联合用药等多种影响血药浓度的因素,使临床用药从传统经验用药模式提高到科学的个体化用药模式。

本研究团队通过将既往建立的小儿抗癫痫药物模型导入NONMEM软件的贝叶斯反馈模块用于临

床抗癫痫药物治疗,医药协作,有助于促进个体化给药,提高抗癫痫药物的临床疗效。

【参考文献】

- [1] Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, *et al.* Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(7): 1239-1276.
- [2] 游春华, 辉芸蕾, 高守红, 等. 群体药代动力学用于丙戊酸钠个体化给药[J]. 第二军医大学学报, 2015, 12(36): 1329-1332.
- [3] 应真清, 林玮玮, 焦正, 等. 抗癫痫药物丙戊酸和卡马西平个体化给药软件的研制[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(2): 163-166.
- [4] 邱枫, 肇丽梅, 何小静, 等. 东北地区患儿口服卡马西平后血药浓度与临床疗效分析[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(12): 1005-1008.
- [5] 邱枫, 郭善斌, 孙亚欣, 等. 卡马西平血药浓度的监测及其与临床疗效的关系[J]. 辽宁药物与临床, 2004, 7(1): 12-13.
- [6] 肇丽梅, 邱枫, 孙亚欣, 等. 患儿口服丙戊酸钠后血药浓度与临床疗效分析[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(5): 593-595.
- [7] 裴发光, 胡永狮. 卡马西平治疗儿童癫痫的血药浓度观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(3): 77-78.
- [8] 王军, 付翠香, 蒋硕民, 等. 癫痫儿童丙戊酸钠血药浓度监测影响因素分析[J]. 海峡药学, 2009, 21(2): 75-76.
- [9] Lin WW, Jiao Z, Wang CL, *et al.* Population pharmacokinetics of valproic acid in adult Chinese epileptic patients and its application in an individualized dosage regimen [J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37: 76-83.
- [10] 林玮玮, 王长连, 黄品芳, 等. 群体药动学原理建立卡马西平和丙戊酸的定时定量给药模型及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 6(35): 1108-1112.
- [11] 姜德春, 王丽, 卢炜, 等. 用NONMEM法建立中国癫痫儿童丙戊酸钠的群体药动学模型[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(4): 291-294, 317.
- [12] 郁莉斐, 丁俊杰, 石珩, 等. 中国癫痫患儿丙戊酸群体药动学模型的建立[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 11(4): 509-513.

[收稿日期] 2016-12-19 [修回日期] 2017-08-03

[本文编辑] 顾文华