

药学监护在癫痫疾病中应用的体会

谢 华, 谢景文, 王 荣, 贾正平, 徐丽婷, 马 骏 (兰州军区总医院临床药理基地, 甘肃 兰州 730050)

摘要 目的: 了解癫痫疾病的主要症状、后遗症及临床药学监护的重要意义, 指导临床合理用药及更好发挥药物的疗效, 提高患者的生活质量。方法: 对我院 2002~2005 年主要抗癫痫药苯巴比妥、丙戊酸和卡马西平的血药浓度监测后, 对所开展的具体工作进行总结。结果与结论: 抗癫痫药治疗指数低, 有效剂量个体差异大, 血药浓度监测对调整给药剂量有指导意义, 同时应高度重视药学监护, 以保证临床治疗效果, 减少不良反应。

关键词 癫痫疾病; 药学监护

中图分类号: R969.3 R971.6

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2007)03-0166-03

癫痫是一组由大脑神经元异常放电所引起的以短暂中枢神经系统功能失常为特征的慢性脑部疾病, 同时是一种反复发作性以意识障碍、抽搐、知觉障碍、感觉异常以至于精神、行为、情感以及内脏功能紊乱为基本特征的综合征。目前我国的发生率为 0.5%~0.7%^[1], 它严重危害着人体的健康, 对患者的智力、大脑发育及生活质量有不同程度的影响, 故大多数患者均需长期服药治疗。在临床上常用抗癫痫药物苯巴比妥、丙戊酸、卡马西平、苯妥英钠等进行治疗, 已有文献报道服用这类药物的监测和护理经验^[2-6]。

药学监护 (pharmaceutical care) 是药师应用药学专业知识向公众 (含医务人员, 病人及其家属) 提供直接的、负责任的、与药物使用有关的监护, 以期提高药物治疗的安全性, 有效性与经济性, 实现改善与提高人类生活质量的理想目标^[3]。临床药师在药学监护工作中与患者或医、护人员共同设定并实施治疗计划, 认真观察患者出现药物治疗效果的全过程, 发现潜在的和实际存在的与药物有关的问题、解决实际存在的用药问题、预防潜在的用药问题的发生, 并做好相应的记录。临床药师通过药历管理、服药指导和 TDM (治疗药物监测) 等方面的工作对患者进行药学监护。因为是直接接触患者, 并且要明确、及时地解决有关问题, 因此临床药师责任重大。除了疾病的诊断之外, 临床药师要参与病人的整个治疗过程, 对药物治疗做出综合评价, 发现和报告药物过敏反应及副作用, 最大限度地降低药物不良反应及有害的药物相互作用的发生。由于抗癫痫药的有效剂量

及个体差异很大, 药物的血药浓度与其疗效及毒副反应又有密切关系, 因此为了给临床提供个体化用药的依据, 药学监护是最主要的手段之一。

我们在长期的药学监护工作中, 主要手段是治疗药物监测及其结果解释, 个体化用药方案的制定和合理用药与药学监护。通过对 2002~2005 年我院抗癫痫药物 679 人次 481 例血药浓度监测, 并根据具体情况进行个体化用药都达到了满意的疗效。

1 资料来源

1.1 一般资料 2002~2005 年度我院及住院诊治的患者 481 例进行了血药浓度监测, 其中男 314 例, 女 167 例; 年龄 2 月至 90 岁; 单用苯巴比妥 120 例、丙戊酸 144 例、卡马西平 59 例, 合用其他抗癫痫药物 158 例。

1.2 给药方案及取样 口服或静脉滴注, 达到稳态后 (5~7 个血浆半衰期) 清晨空腹采血, 怀疑中毒者及时采血测定。

1.3 血药浓度测定方法 采用 TDX 血药浓度测定仪 (荧光偏正免疫法, 美国雅培制药有限公司) 及相应配套的进口专用各试剂盒, 按其操作规程进行血药浓度监测。

1.4 血药浓度的判定标准 有效血药浓度范围苯巴比妥 10~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 丙戊酸 50~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 卡马西平 4~12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2 结果

2.1 168 苯巴比妥例患者中血药浓度低于 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的占 22.6%, 血药浓度在 10~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围的患者占 68.3%, 在此范围内大多数患者都能控制症状。在 15 例 > 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的患者中, 有 8 例是

由于静滴而使浓度过高, 7例是由于患者年龄偏小, 吸收不佳及加量而引起。

2.2 212例丙戊酸患者中, 低于有效浓度范围的占 43.9%, 高于的有 2.8%, 而在 50~90 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内的占 53.2%, 并且许多患者都能控制, 疗效佳。在 >100 $\mu\text{g/mL}$ 的 6例中是由于对此病情认识不足, 在病情控制不佳的情况下未就医就擅自加大药量, 结果造成浓度过大, 在我们及时监测并给予合理的个体化用药, 达到了满意的疗效。

2.3 101例卡马西平患者中达到有效血药浓度范围的比例为 69.3%, 未达到有效范围的比例数为 25.7%, 超过的为 4.9%。在我们监测过程中低于正常范围的少数患者为合并用药或服用中药而影响其浓度, 超过的 5例中, 1例为静滴, 另一例为大量服用而中毒, 多数患者在调整用药后达到了有效范围并效果好。

3 几点体会

3.1 深刻认识癫痫药物血药浓度个体差异的重要意义 抗癫痫药物的血药浓度的监测存在着很大的个体差异, 药量不足或超量都可能使症状不能控制, 药物超量还可导致症状频繁发作或加重。在我们的日常工作中由于认知程度不一此类情况常有发生。如 1例男患儿, 13岁, 2岁时高烧引起惊厥, 好转后没有引起重视, 3岁犯病一次还是没引起家人的注意, 直到 9岁时高烧惊厥, 病情加重家人才引起重视, 随后在当地医院就诊脑电图异常, 服用丙戊酸 0.2 g 每日 3次, 治疗中断药, 自行停药半年, 感冒发热后引起大发作, 在当地医院住院 1周, 病情好转出院。2月后再次感冒引起大发作, 家人自行加药 1 g 每日 2次, 当时病情控制, 但发病频率增加, 来我院就诊, 做血药浓度监测, 浓度为 98.59 $\mu\text{g/mL}$ (正常范围 50~100 $\mu\text{g/mL}$), 这个值在正常范围的上线如不减量就会出现中毒症状那后果不堪设想, 在我们血药浓度监测和指导下, 现患者用药已减量病情稳定。因此我们应注意相同的抗癫痫药物的同一浓度值, 对不同患者的意义可以是明显不同的, 为此就需要我们详细询问患者的年龄、体重、性别、发作情况、身体状况 (有无肝、肾、胃肠道疾病及低蛋白血症), 服用哪几种药, 已服用多长时间, 每天服多少, 如何服, 有无毒副作用表现, 有无饮食改变, 是否同用其他非抗癫痫药物, 尤其要问清采血样的准确时间及距前一次服药的时间间隔, 然后再根据监测结果与临床医生协作, 结合临床综合考虑进行全面的分析, 给患者一个合理而有效的个体化用药方案, 使

患者得到一个满意的疗效。

3.2 抗癫痫药物之间及其它药物间的相互影响

部分癫痫患者需服 2种或以上的抗癫痫药物, 须在医生指导下服用, 切勿自行随意加减, 因一些抗癫痫药物在合并使用时相互影响。卡马西平与苯妥英钠或苯巴比妥合用时, 由于加速代谢或吸收竞争, 使血药浓度降低, 为了维持适当的卡马西平浓度, 两药合用时应注意调整卡马西平的剂量。例如一男性患者合用卡马西平、丙戊酸, 体内浓度卡马西平低于监测最低限, 丙戊酸为 42.72 $\mu\text{g/mL}$ 也低于正常范围。再如丙戊酸钠可抑制苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮、氯硝西泮的代谢, 易使其中毒, 故在合用时应注意调整剂量, 同时与苯巴比妥合用时, 可使苯巴比妥的血药浓度增加 35%~200%, 它们合用时应减少苯巴比妥的剂量, 定期到医院随诊, 以防止发生催眠作用和中毒反应。一些非抗癫痫药, 如异烟肼、氯霉素、地西泮、哌甲酯等可抑制苯妥英钠代谢, 使苯妥英钠血药浓度升高。因此, 在诊治癫痫时, 必须询问癫痫患者是否服用其它药物, 以免发生不良反应。苯巴比妥是酶诱导剂, 能影响合用药物的血药浓度, 应引起注意。

3.3 认真听取患者的主诉 癫痫疾病对于家庭和个人都是非常苦恼的一件事, 这就需要我们药师不但要有责任心、爱心, 同时还要学会听取患者本人和家人的倾诉, 对于它们本身而言也是一种宣泄和安慰。在我们所监测的患者, 中大多数都能积极配合治疗并能详细叙述病人的患病过程以及治疗情况, 这为我们提供了可贵的第一手临床资料, 与此同时我们为患者及时建立了药历, 为以后合理的设计个体化用药方案提供了可靠的临床依据。例如一男性患者 15岁, 头痛、发热 (39.3 $^{\circ}\text{C}$), 以感冒治疗, 效果不佳, 2 d后转为低烧 (37.6 $^{\circ}\text{C}$ ~37.8 $^{\circ}\text{C}$), 辅助做其它检查 (拍片、CT), 在当地医院确诊为胸腺瘤并行手术治疗, 术后不说话, 胡言乱语, 神智不清, 大小便失禁昏迷。送兰州某地方医院以血液病治疗, 在治疗期间行气管切开术, 引起抽搐大发作, 后转入神经内科以病毒性脑炎治疗, 大剂量苯巴比妥 (0.1 g 静滴每日 2次) 抽搐控制, 监测血药浓度为 98.01 $\mu\text{g/mL}$ (正常范围为 10~40 $\mu\text{g/mL}$) 大大超出我们监测的有效范围。医生以我们的监测结果为依据, 并担心对患者的肝肾有所损害减量为 0.1 g 静滴每日一次, 结果造成患者癫痫持续状态的大发作, 因抗癫痫药不宜突然加减药量。患儿家属及时与我们取得了联系, 经过我们的分析和指导, 患者家属要求医生

采用我们的方案苯巴比妥 0.1 g 静滴, 每日 3 次, 维持 2 周测血药浓度为 41.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 后改为苯巴比妥 0.1 g 静滴每日 4 次维持 10 d, 患儿病情不但得到了控制而且逐渐好转。在这种情况下我们建议可以减量, 但是医生不认可, 让患者家属写有关证明, 患儿家属对我们的工作非常肯定并积极配合, 我们把药量减为 0.1 g 静滴每日 3 次, 维持 2 周测血药浓度为 41.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 病情趋于稳定后又把药量减为 0.1 g 静滴每日 2 次, 维持 2 周测血药浓度为 24.98 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在我们的指导下患者病情趋于稳定出院。从这个典型的例子可看出药学监护在临床治疗工作中起着重要的作用, 当然也离不开医生与患者的协作, 所以在这项工作中那一方都缺一不可。

3.4 合理用药与药学监护 合理用药在药学服务中起着重要的作用, 这包括选药正确、剂量适当、给药方法适宜、联合用药合理。目前我国不合理用药现象较严重, 不但给病人增加了经济负担, 更严重的是给病人带来了痛苦。血药浓度监测虽不能从根本上解决问题, 但为临床合理用药提供了可靠的依据。例一患儿, 女, 4 岁腹痛, 按蛔虫治疗效果不佳。2003 年 4 月腹痛加重, 在当地县医院使用镇静剂治疗半月腹痛减轻, 随后来我院诊治, 做脑电图显示异常, 医生给予苯巴比妥 30 mg 每日 2 次, 维生素 B₆ 10 mg 每日 3 次, 肌苷 0.1 g 每日 3 次, 症状控制。3 月后突然来我院再次就诊腹痛剧烈。家长主诉当地中医诊所就诊, 给予纯中药胶囊制剂, 服用 2 周后病情加重, 我们根据情况做了癫痫类药物的血药浓度监测发现其中卡马西平、苯巴比妥含量分别为 1.58 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、36.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 而丙戊酸低于最低监测值, 从我们监测的结果可以看出中药胶囊内含有西药成分, 这是使患者病情加重的主要原因。同时提醒患者遵循抗癫痫药物服用方法, 苯妥英钠具有强碱性, 宜饭后服用, 不易与酸性物质如醋、酸奶等同时服用, 以免降低药效; 丙戊酸钠、卡马西平易出现胃肠道反应, 宜饭后分次服用, 它们的缓释片德巴金、得利多可根据药量顿服或分两次服用。从该病例可以看出由于患者与家人的认知程度不够、依从性差、用药不合理而使病情加重, 因此不但要加强宣传工作, 还要提高患属者的认知程度、依从性和遵循药物的服用方法, 药师与医生协作才能得到满意的治疗效果。

3.5 药历开展和个体化用药 临床药学工作不仅需要专业知识, 还需要以各种实验数据为依据

调整剂量, 我们对每一位进行血药浓度监测的癫痫患者建立了药历, 根据患者实际情况进行个体化用药, 不但为医生提供了可靠的临床依据, 也为患者合理、安全、有效的用药提供了帮助。目前, 国外由实验中心负责各种数据的采集, 临床药师负责数据汇总处理, 为临床医生提供可靠的药物剂量调整方案。在我们的工作中已经按这种模式进行, 效果显著。

3.6 提高患者的认知程度与依从性 对于儿童患者服药时, 应提醒其父母在监督患儿服药依从性的同时, 应观察患儿用药后的反应, 尤其在刚调整给药方案后, 应及时与医务人员、药师保持联系。患儿正处于生长发育阶段, 随着年龄体重的增长也很快, 应该定期做血药浓度监测, 以免因体重增加导致血药浓度下降致使疾病的复发。在我们监测浓度偏低的患者中普遍存在对此类病的基本知识缺乏, 服药依从性差, 常漏服或私自停药。例有一患者 16 岁, 男性, 服药 12 年效果好, 随着年龄的增长觉得服药麻烦 (期间没有看过医生), 家长也没有和医生、药师沟通就自行停药, 结果造成癫痫的大发作。此类药物宜从小剂量开始, 待病情稳定后在血药浓度监测下缓慢减量, 而不应突然减量, 这样可发生癫痫发作, 甚至出现癫痫持续状态。定期监测血药浓度并根据患者情况达到有效的给药量。

我们从实际工作中以血药浓度监测结果为依据, 进行合理的个体化用药, 不仅提高了临床医生、护士合理用药的水平, 造福更多的患者, 还提高广大患者对药师作用的认识, 药师不仅可以保障用药的有效性、安全性、经济性, 还可以最大限度的提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] 沈菊. 在脑电图监测下应用美解眠诱发癫痫亚临床发作行 SPECT 的护理配合 [J]. 现代护理, 2002, 6(8): 71.
- [2] 李德芬, 梁颖文, 张振琪. 我院抗癫痫类药物血药浓度监测回顾性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(2): 97.
- [3] 李金恒. 临床治疗药物监测的方法和应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 165.
- [4] 杨晓英, 魏喜芹, 王永春. 我院开展抗癫痫药物监测工作的体会 [J]. 西北药学杂志, 2001, 16(3): 141.
- [5] 黄志, 陈琼, 梁颖文. 抗癫痫药物血药浓度监测的作用及价值 [J]. 儿科药学杂志, 2005, 11(3): 33.
- [6] 高向波, 黄云, 王玉梅, 等. 儿童用药不依从的因素及对策 [J]. 儿科药学杂志, 2005, 11(2): 34.

收稿日期: 2006-04-25