

氨茶碱片及茶碱缓释片血药监测结果分析

俞荣森 金成淼¹(萧山 311200 萧山市中医院;²丽水 323000 丽水地区医院)

氨茶碱是临床治疗哮喘的主要药物,由于其治疗剂量与中毒剂量相差小,不良反应多,且影响茶碱血药浓度的因素也很多,国内外都将其列为主要监测药物之一。近年来茶碱缓释片已普遍使用,据报道缓释片影响吸收的因素多,个体差异大,血药浓度监测更有必要。笔者对多年来氨茶碱片和茶碱缓释片血药监测 110 例分析报道如下。

1 对象与方法

1.1 病例选择

110 例患者均为支气管哮喘,使用氨茶碱片 80 例(男 46 例,女 34 例),年龄(45±15)岁,茶碱控释片(葆乐辉)30 例(男 17 例,女 13 例),年龄(46±13)岁,两组患者无显著差异。排除曾合用公认具有相互作用的药物,如氟喹诺酮类、大环内酯类、异烟肼、利福平、西咪替丁等。

1.2 给药方案

氨茶碱片组 80 例随机分为使用 0.1 tid 的 40 例,使用 0.2 tid 的 40 例,葆乐辉组 30 例,使用葆乐辉 0.4 qn,按厂家推荐方案,每日用药,连用 3d,再调整剂量。

2 血药浓度测定

2.1 采血方法

氨茶碱组:患者当日末次服药后 3h 采静脉血,连采 3d。葆乐辉组:患者服药后 12h 采静脉血,连采 3d,根据氨茶碱的药动学参数和葆乐辉生产厂家资料,此

时采血测得的血药浓度应是峰浓度,或接近峰浓度(考虑个体差异)。而且第 3 次测得的血药浓度已是稳态血药浓度^[2]。

2.2 测定方法

采用医院通常使用的 751 型紫外分光光度计(上海第三分析仪器厂)双波长法检测^[2],计算茶碱血药浓度。

3 临床观察内容

3.1 病人饮食

咖啡、茶、巧克力等会干扰茶碱的测定,在采血前 16h 告知病人不吃此类食物。高蛋白低糖饮食能使茶碱清除率增加 30%左右,高脂食物能延缓茶碱吸收,令病人保持常规饮食习惯,并予记录。

3.2 合用药物

用药前 3d 停用所有已知对茶碱有相互作用的药物,有可疑者予以记录。同时停用对测定有干扰的药物:甲硝唑、复方新诺明等。

3.3 患者并发疾病

记录患者原发及并发疾病,特别注意对茶碱吸收、清除有影响的充血性心衰、肺原性心脏病、肝硬变等。

3.4 茶碱对哮喘的疗效和不良反应

包括用药后哮喘有无发作、次数、持续时间和程度。停止发作为良效,减轻但仍会发作为有效,没有改善为无效。不良反应发生性质和程度按需要停止或减

量用药为严重,能承受作为中度,一般不适作为轻度。

4 结果

3组病人用药第1,2和3天后,平均血药浓度测定结果见表1。

表1 不同给药方法第1,2和3天血药峰浓度/ $\bar{x} \pm s$

药品	用法	第1天 / $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	第2天 / $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	第3天 / $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$
氨茶碱	0.1 tid	7.5 \pm 3.5	8.9 \pm 4.1	10.2 \pm 5.3
氨茶碱	0.2 tid	10.5 \pm 3.7	14.5 \pm 4.7	14.8 \pm 5.4
葆乐辉	0.4 qn	6.4 \pm 2.7	8.3 \pm 5.8	10.5 \pm 5.6

表2 3组病人用药3d后血药浓度比较

药品	用法	总例数/人	血药浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$									
			<5		5~10		10~15		15~20		>20	
			人	%	人	%	人	%	人	%	人	%
氨茶碱	0.1 tid	40	1	2.5	30	75.0	7	17.5	2	5.0	0	
氨茶碱	0.2 tid	40	0		8	20.0	17	42.5	10	25.0	5	12.5
葆乐辉	0.4 qn	30	4		17	56.7	8	26.6	1	3.3	0	

表3 不同血药浓度与疗效及不良反应相关性

血药浓度 / $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	总例数 /人	疗效						不良反应					
		良效		有效		无效		轻		中		重	
		人	%	人	%	人	%	人	%	人	%	人	%
<5	5	0		1	20	4	80	0		0		0	
5~10	63	41	65	16	25	6	9.5	4	6.3	2	3.2	0	
10~15	23	19	83	3	13	1	4.3	1	4.37	3	13	0	
15~20	16	15	94	1	6	0		4	25	2	13	1	6.3
>20	4	3	75	1	25	0		1	25	2	50	1	25

5 讨论

5.1 茶碱的治疗指数低,安全范围窄,其血药浓度监测国内外都很重视,一般认为茶碱的血药浓度10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 为治疗范围。但近年来许多报道认为血药浓度在5~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时仍有疗效,有效治疗范围应定为5~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[2]本组病例观察结果支持这一观点,特别是对于轻中度哮喘患者在此范围中可以获得疗效,并可避免较多的不良反应。

5.2 氨茶碱的常规给药方案为0.1 tid,对于重症患者有时也用0.2 tid,本组病例中使用0.1 tid者血药峰浓度低于5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的用药1d有6人(15%),用药3d仍有1人(1.7%),表现剂量不足;用0.2 tid者,用药3d有5人(8.3%)血药浓度>20 $\mu\text{g}/\text{ml}$,不良反应较多,与文献报告超过15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时不良反应发生率高的结论一致。为了较快取得疗效,又避免较重的不良反应,笔者认为可以根据病情第1,2天采用0.2 tid给药,第3天起减为0.1 tid维持。重症病人以氨茶碱静注作负荷剂量更好。

5.3 茶碱缓释片(葆乐辉)每片含量400mg,按药厂推

3组病人用药3d后,血药浓度已进入稳态,测得血药浓度如表2。

不同血药浓度的药物与疗效、不良反应观察结果见表3。

患者血药浓度<5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 者共5人,其中1人使用氨茶碱0.1 tid,该患者长期服用氨茶碱,可能产生耐受。4人使用葆乐辉0.4 qn,其中2人长期用过强的松,文献^[1]载可使茶碱生物利用度降低53%,半衰期降低27%,其余2人原因不明。血药浓度>20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 者4人,其中2人并发急性肺水肿,可使茶碱半衰期延长^[1],其余2人原因不明。

荐方案为400mg qn,连用3d后测定血药浓度,再根据结果调节剂量。本组病人用药3d后,血药峰浓度<5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 4人(13.3%)疗效不显著,5~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的17人(56.7%)对轻中度病人疗效好,不良反应轻,对重病人疗效欠佳。厂方未推荐按体重给药方法,推荐的调节法为:据期望疗效的血药浓度和耐受性,每隔3d增200mg,最大用量900mg qn,如果血药浓度超过20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 则按程度减少10%~15%用量。但该药只允许从中间划痕处掰开,压碎后会影晌释放,可增减量为200mg,以10%~15%调整剂量实际上不能做到,该药可能据欧美人药动学特性设计,建议考虑生产较小剂量片剂,便于调节,或将片剂改成十字划痕,使可增减量成为100mg,为了较快取得疗效,中度和重度病人也应静注氨茶碱或先用普通片剂达到负荷剂量,再使用缓释片为好。

5.4 目前国内茶碱控释剂、缓释剂种类较多,剂量用法各异,资料表明^[3,4],即使含量相同、溶出度、生物利用度差别也很大,医生难以掌握,除加强血药监测外,极需制订严格统一的标准,减少差异,利于临床使用。

参考文献

- 1 刘晓明,张万山,等.影响茶碱血药浓度的因素.中国医院药学杂志,1997,17(11):516.
- 2 李 屯,李令媛.茶碱的临床药物动力学.华西药学杂志,1991,6(1):27.
- 3 冯娴贞.国产类茶碱控释片的溶出度比较.中国医院药学杂志,1992,(4):154.
- 4 Iwasaki E,Baba M.Slow release theophylline for the treatment of asthmatic children.Nippon kinsho,1996,54(11):3102.

收稿日期:1999-11-24