doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.013

· 论著 ·

支气管哮喘患儿氨茶碱的血药浓度监测及其结果分析

祝文兵,唐勇擘,张晶,田静,阳利龙,何周康 (湖南省儿童医院,湖南长沙 410007)

[摘要] **目的**:建立支气管哮喘患儿血浆中氨茶碱浓度的高效液相色谱测定法,分析其有效血药浓度与临床疗效之间的关系。**方法**:采用 Hypersil ODS C_{18}(150 mm×4.6 mm,5 μm)色谱柱,流动相为甲醇-水(23∶77),流速 0.8 mL/min,检测波长 273 nm,测定氨茶碱血药浓度。对 2013 年 1 月至 2015 年 6 月在我院住院部住院治疗且使用了氨茶碱的 110 例支气管哮喘患儿的血药浓度与疗效之间关系进行分析。**结果**:氨茶碱血药浓度在 5~20 μg/mL 范围时,疗效较好,总有效率达 75.56%。**结论**:本方法适用于氨茶碱的血药浓度测定,临床用药时宜控制氨茶碱血药浓度在 5~20 μg/mL 范围,能确保临床疗效并防止药物不良反应的发生。

[关键词] 氨茶碱;血药浓度;儿童;支气管哮喘
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2016)02-0035-04

Blood Concentration of Aminophylline for Bronchial Asthma in Children

Zhu Wenbing, Tang Yongbo, Zhang Jing, Tian Jing, Yang Lilong, He Zhoukang (*Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha* 410007, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To establish a HPLC method for determination of aminophylline concentration in human blood of bronchial asthma children, and study the relationship between the therapeutic effect and the effective blood drug concentrations. **Methods**: The separation was performed on a Hypersil ODS C_{18}(150 mm×4.6 mm, 5 μm) column. The mobil phase was methnol-water (23∶77) at a flow rate of 0.8 mL/min, and detected at 273 nm. All children's blood concentrations of aminophylline were monitored. The relationship between blood concentrations and the therapeutic effects were anaylzed of 110 children with asthma and administrated with aminophylline from inpatient of our hospital from January 2013 to June 2015. **Results**: When the blood concentrations of aminophylline were between 5~20 μg/mL, it showed better therapeutic effects and the total effective rate was 75.56%. **Conclution**: The method is suitable for the determination of aminophylline, and we should control the concentrations between 5~20 μg/mL to get better therapeutic effects and avoid the drug adverse reaction.

[**Keywords**] aminophylline; blood concentration; children; bronchial asthma

氨茶碱为茶碱和乙二胺的复盐,通过茶碱而发挥平喘作用。氨茶碱作为支气管解痉剂已使用半个世纪,平喘作用快、疗效好,目前仍是治疗支气管哮喘的常用药物之一[1]。支气管哮喘是儿童最常见的慢性疾病之一,近年来,儿童支气管哮喘的发病率有明显上升趋势,严重影响儿童的身心健康。氨茶碱作为常用治疗药物,其药物代谢动力学个体差异较大,治疗窗窄,不良反应发生率高,安全范围小。而儿童作为特殊群体,由于其生理特点,更易受疾病状态、联合用药等各种因素的影响。本研究通过建立支气管哮喘患儿血浆中氨茶碱的高效液相色谱测定法,对 110 例哮喘患儿进行氨茶碱的血药浓度监测,观察有效血药浓度与临床疗效之间的关系,确保临床疗效并防止不良反应的发生,为实现临床合理、安全、有效的个体化用药提供有力保障。

1 氨茶碱血药浓度检测方法的建立

1.1 仪器和试药

Agilent 1260 高效液相色谱仪(G1314F 紫外检测器,Chemstation 工作站);AUW220D 电子天平(日本岛津);TG16-W 微量高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);WH-2 微量漩涡混合仪(上海沪西分析仪器厂)。氨茶碱(中国药品生物制品检定所,含量 99.5%,批号 100121-201104),甲醇为色谱纯,高氯酸为分析纯,水为二重蒸馏水。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱 Hypersil ODS C_{18}(150 mm×4.6 mm,5μm),检测波长 273 nm,柱温 35 ℃,流速 0.8 mL/min,进样量 10 μL,流动相甲醇-水(23∶77)。以外标法定量。

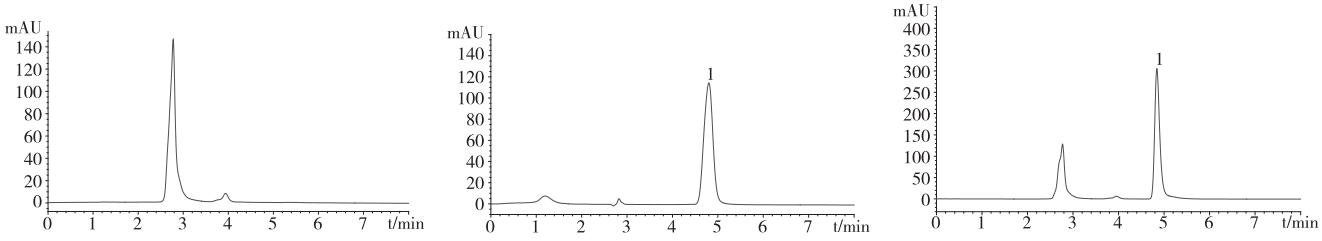
1.2.2 对照品溶液的配制 精密称取氨茶碱对照品 13.83 mg,甲醇溶解,移入 50 mL 容量瓶中用甲醇定容,得浓度为 0.276 6 mg/mL 的氨茶碱对照品溶液。取上述浓度对照品溶液 3 mL 于 25 mL 容量瓶中,甲醇定容至刻度,得浓度为 33.19 μg/mL 的对照品溶液,4 ℃冰箱保存,备用。

1.2.3 血样处理 精密量取血浆 100 μL 于 1.5 mL 塑料离心管中,加入 10% 的高氯酸 50 μL,充分混匀,15 000 r/min 离心 10 min,取上清液 10 μL 进样。

作者简介:祝文兵(1973.01~),男,大学本科,副主任药师,主要从事临床药学、医院制剂工作,E-mail:2336390045@qq.com。

1.2.4　标准曲线及线性范围　取空白血浆加入不同量的氨茶碱对照品溶液，使血浆中氨茶碱浓度分别为 1.33、2.66、5.31、11.06、22.13、44.26、88.51 μg/mL，混匀，按“1.2.3”项下方法操作，用外标法定量，得回归方程：$Y=25.664\ 8X+5.582\ 8$，$r=0.999\ 9$。

1.2.5　专属性实验　见图 1。空白血浆样本图谱在氨茶碱出峰处无杂质干扰，峰型尖锐，氨茶碱的保留时间为 4.9 min。



A. 空白血浆；B. 对照品；C. 患儿血浆；1. 氨茶碱

图 1　HPLC 色谱图

1.2.6　精密度实验　分别配制低、中、高 3 个浓度的氨茶碱血浆样品，按“1.2.3”项下方法操作，取 10 μL 进样，每个浓度平行测定 5 份样本，连续测定 5 d，计算测得浓度，氨茶碱日内和日间精密度及相对回收率。见表 1。

表 1　日内、日间回收率实验结果（n=3）

浓度/(μg/mL)	日内		日间	
	平均回收率/%	*RSD*	平均回收率/%	*RSD*
2.66	95.44	1.88	94.67	1.95
22.13	96.17	1.54	96.59	1.47
88.51	100.23	1.48	100.81	1.60

1.2.7　提取回收率实验　取“1.2.6”项配制的低、中、高浓度的血浆样品各 5 份，按“1.2.3”项下方法操作，取 10 μL 进样，测得各浓度峰面积与相应浓度对照品溶液直接进样所得峰面积之比为提取回收率，结果表明，氨茶碱的各浓度提取回收率均大于 90%，*RSD* 均小于 2%。见表 2。

表 2　提取回收率实验结果（n=5）

浓度/(μg/mL)	平均回收率/%	*RSD*/%
2.66	94.85	1.62
22.13	97.21	1.57
88.51	101.32	1.24

1.2.8　稳定性实验　取“1.2.6”项配置的低、中、高浓度的血浆样品，-20 ℃冷冻后分别于 24 h 和 7 d 后室温解冻测定，或二次冻融测定，每次相隔 12 h，评价不同存放条件下氨茶碱的稳定性。结果表明，氨茶碱相对偏差小于 6%。

2　临床应用

2.1　研究对象

选取 2013 年 1 月至 2015 年 6 月在我院住院部治疗且使用了氨茶碱的支气管哮喘患儿共 110 例，其中男 48 例，女 62 例，年龄 1 个月 ~ 14 岁，<1 岁患儿 16 例，1 ~ 3 岁患儿 52 例，>3 岁患儿 42 例；中轻度哮喘患儿 72 例，重度哮喘患儿 38 例，诊断符合中华医学会儿科学分会呼吸学组的儿童支气管哮喘诊断标准[2]。

2.2　治疗方案及采血时间

氨茶碱负荷量 4 ~ 6 mg/kg，加入 50 ~ 100 mL 10% 葡萄糖注射液（GS）静脉滴注，30 ~ 60 min 内滴完，继续用维持量 0.7 ~ 1.0 mg/(kg · h)（<24 mg），负荷量和维持量使用至症状明显缓解，待症状缓解后改用口服氨茶碱，3 mg/kg，每 8 h 给药 1 次，疗程约 1 ~ 2 周。根据病情需要加用抗菌药物、糖皮质激素及免疫调节剂等。连续给药 4 d 后于次日早晨给药前采血 1 mL 测定血药浓度，同时评定药物疗效。

2.3　临床疗效评定标准[2]

临床控制：哮喘完全缓解或即使偶有轻度发作不需用药就能缓解；显效：哮喘发作较治疗前明显减轻，仍需用糖皮质激素或支气管扩张剂；好转：哮喘症状有所减轻，仍需用糖皮质激素和支气管扩张剂；无效：临床症状无改善或反而加重。总有效率=控制率+显效率。

2.4　结果

2.4.1　血药浓度与临床疗效和不良反应的关系　文献[3]报道，氨茶碱血药浓度在 10 ~ 20 μg/mL 范围内大多数患者的临床症状得到控制，因此，本文将患儿血药浓度按<5 μg/mL、5 ~ 10 μg/mL、>10 μg/mL ~ 20 μg/mL、>20 μg/mL 分组进行疗效和不良反应比较。

110 例支气管哮喘患儿氨茶碱血药浓度<5 μg/mL 13 例，5 ~ 10 μg/mL 44 例，>10 ~ 20 μg/mL 46 例，>20 μg/mL 7 例。当氨茶碱血药浓度在 5 ~ 20 μg/mL 时其平喘效果最佳；血药浓度>20 μg/mL 时疗效降低；当血药浓度<5 μg/mL 时，有 15.38% 的病例显效。见表 3。

表 3　氨茶碱血药浓度与疗效的关系

血药浓度/(μg/mL)	<5	5 ~ 10	>10 ~ 20	>20
总例数	13	44	46	7
显效例数/%	2(15.38)	26(59.09)	42(91.30)	4(57.14)

支气管患儿使用氨茶碱时，不同血药浓度范围都有不良反应的发生，血药浓度越高，不良反应发生率越高，血药浓度高于治疗窗的患儿，不良反应明显增加。见表 4。

表 4 不同血药浓度范围不良反应发生情况

血药浓度	例数	不良反应例数(%)	不良反应表现
<5 μg/mL	13	1(7.69)	恶心
5~10 μg/mL	44	5(11.36)	恶心、呕吐、烦躁不安
>10~20 μg/mL	46	20(43.48)	恶心、呕吐、厌食、烦躁不安、腹痛、谵妄、高热
>20 μg/mL	7	6(85.71)	厌食、谵妄、高热、癫痫发作

2.4.2 合并用药时氨茶碱的血药浓度 多种原因可致儿童支气管哮喘发作,在其治疗过程中不可避免的会使用到其他药物。本研究 110 例患儿中合并用药为 98 例,其中二联用药 36 例,三联用药 54 例,四联用药 8 例。合并用药时氨茶碱血药浓度会产生变化,其中与 β-内酰胺类抗生素、沙丁胺醇、罗红霉素合用时,高位血药浓度的例数增加,而与特布他林合用时,低位血药浓度的例数增加。见表 5。

表 5 合并用药时氨茶碱的血药浓度 例(%)

合用药物	例次	氨茶碱血药浓度			
		<5 μg/mL	5~10 μg/mL	>10~20 μg/mL	>20 μg/mL
罗红霉素	8	0(0)	1(12.50)	6(75.00)	1(12.50)
雷尼替丁	6	0(0)	1(16.67)	5(83.33)	0(0)
β-内酰胺类	61	2(3.28)	33(54.10)	21(34.43)	5(8.20)
沙丁胺醇	65	3(4.62)	26(40.00)	34(52.31)	2(3.08)
抗癫痫药	13	3(23.08)	9(69.23)	1(7.69)	0(0)
地塞米松	32	2(6.25)	13(40.63)	15(46.88)	2(6.25)
布地奈德	42	0(0)	29(69.05)	12(28.57)	1(2.38)
特布他林	39	5(12.82)	26(66.67)	8(20.51)	0(0)

3 讨论

氨茶碱是临床常用平喘药,具有作用快、疗效好等优点。氨茶碱主要通过抑制磷酸二酯酶舒张支气管平滑肌;阻断腺苷受体,抑制呼吸道收缩;影响受体操纵性 Ca^{2+} 通道,干扰细胞外 Ca^{2+} 内流和细胞内质网储存 Ca^{2+} 释放,导致呼吸道平滑肌松弛;增加内源性儿茶酚胺的释放,引起支气管舒张。氨茶碱治疗指数低、安全范围窄、不良反应发生率高、个体差异大,而儿童体内代谢系统尚未发育完全,耐受力低,更容易发生不良反应,因此,使用时应对其进行血药浓度监测。

目前,氨茶碱血药浓度测定多数采用紫外分光光度法、放射免疫法等[3-6]。本文采用高效液相色谱法,专一性强、杂质干扰少、精密度高、重现性好。对血样采用蛋白沉淀法处理,方法简单、快速,且回收率高,测定结果准确。

本文结果显示,氨茶碱血药浓度在 10~20 μg/mL 有较好的治疗效果,随着血药浓度的增加,总有效率未出现明显的提升,与文献[7]报道的基本相符。合并用药时,有些药物能引起氨茶碱清除率的变化,从而影响氨茶碱的血药浓度。氨茶碱与 β-内酰胺类抗生素、沙丁胺醇、罗红霉素合用时,高位血药浓度的例数增加,而与特布他林合用时,低位血药浓度的例数增加。临床上氨茶碱与抗生素联合使用的情况极为普遍,合用氨苄西林、环丙沙星及红霉素时[8],患儿血药浓度会有所变化。西咪替丁能降低氨茶碱的清除率近 40%,增加血药浓度近 2 倍,二者合用时,应减少氨茶碱的剂量,或使用不影响氨茶碱血药浓度的雷尼替丁[9]。β_2 受体激动剂如沙丁胺醇[9]以及糖皮质激素如地塞米松[10],都是治疗儿童支气管哮喘常用药物,与氨茶碱合用时,会影响氨茶碱的血药浓度,应引起高度重视,适当调整氨茶碱的剂量。

从监测结果看出,在氨茶碱血药浓度达到 20 μg/mL 时,多数患儿出现了较严重的不良反应。氨茶碱过量引起的不良反应临床最常见的早期表现为恶心、呕吐、厌食、失眠、烦躁不安,继之出现心动过速、腹痛、呕吐加剧或呕血,严重者可有躁动、谵妄、昏迷、高热、高血糖、低血钙、癫痫发作、心律失常、心跳骤停[11]。当使用氨茶碱的患儿出现以上情形时应考虑氨茶碱浓度过高。另有文献[12]报道,氨茶碱中毒时,静脉给药方式居多,因此,除必要时,能口服用药的患儿一般建议口服给药。

氨茶碱的低安全性和高毒性一直是临床高度重视的问题,剂量过高易引起不良反应,但用药剂量偏低可能导致疗效不佳贻误治疗,同样不容忽视。临床医师应加强与临床药师的联系,重视氨茶碱的血药浓度监测。同时也应该注意,氨茶碱的治疗浓度范围仅仅是一个较笼统的统计学概念,医师在使用时不能机械地遵照治疗浓度范围,而应该更多地注意患儿个体的治疗反应。氨茶碱中毒浓度或有效浓度的界限也不是绝对的,有的患儿即使血药浓度低于 20 μg/mL 也会发生不良反应,有的患儿即使血药浓度高于 20 μg/mL 也不会出现任何不良反应,有的患儿即使血药浓度低于 5 μg/mL 治疗效果也较好,这主要因为不同患儿对氨茶碱的敏感性不一样,主要涉及到患儿对药物的反应性、病理生理状态、年龄、饮食、药物相互作用、遗传以及血浆中游离的药物等因素。因此,在判断氨茶碱的疗效继而调整用药剂量时,除了考察其血药浓度外,还应该结合临床表现,考虑个体因素,做到科学、客观用药。

参考文献:

[1] 杨宝峰. 药理学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 315-316.

[2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008 年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.

[3] 彭实棣, 康健民, 郭西梅. 氨茶碱血药浓度监测的临床应用[J]. 赣南医学院学报, 2005, 25(5): 621-622.

[4] 林荣强, 程海兴. 90 例氨茶碱血药浓度监测分析[J]. 中国药物应用与监测, 2006(1): 8-9.

[5] 周育元. 氨茶碱血药浓度监测及个体化给药方案设计[J]. 中国实用医药, 2008, 3(5): 11-12.

[6] 许静, 李燕, 徐进, 等. 氨茶碱治疗小儿哮喘的血药浓度监测分析[J]. 儿科药学杂志, 2004, 10(1): 31-32.

[7] 张雪梅. 氨茶碱静脉泵给药治疗小儿哮喘中血药浓度的监测与分析[J]. 按摩与康复医学, 2012, 3(12): 152.

[8] 王立新, 张文霞. 氨苄青霉素对氨茶碱血药浓度及药物动力学的影响[J]. 河北医药, 2005, 27(8): 621-622.
[9] 刘红卫. 浅析氨茶碱伍用的相互作用[J]. 中华临床医学杂志, 2005, 6(11): 40-41.
[10] 刘明, 张文霞. 地塞米松对氨茶碱药代动力学参数的影响[J]. 天津药学, 2005, 17(4): 8-9.
[11] 刘俊举, 朱凤莲, 郭学鹏. 氨茶碱中毒 36 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(4): 322-323.
[12] 李焕德. 临床药学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007: 199.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2015-04-13　修回日期:2015-09-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.014

· 论著 ·

我院血液肿瘤病房超说明书用药调查分析

王海伦 (首都医科大学附属北京儿童医院,北京　100045)

[摘要] **目的**:调查我院血液肿瘤病房住院患儿超说明书用药情况,促进儿童合理用药。**方法**:采用系统抽样方法从我院血液肿瘤病房 2012 年 4 月至 2013 年 3 月的住院病历中抽取 97 份病历,包含 3 548 条医嘱,对其中的超说明书用药情况进行统计分析。**结果**:3 548 条医嘱中超说明书用药医嘱 1 509 条(42.5%),依次为无儿童用法用量用药 1 260 条,溶媒不适宜用药 139 条,超适应证用药 136 条,超给药频率用药 94 条,超剂量用药 61 条,超疗程用药 18 条,超给药途径用药 14 条,超年龄用药 12 条,部分医嘱存在多种超说明书用药情况;用药对象主要集中在幼儿期和学龄期,青春期患儿医嘱中超说明书用药医嘱比例最高(47.1%),其次为幼儿期(45.5%);水、电解质及酸碱平衡调节用药医嘱及超说明书用药医嘱最多,抗组胺用药医嘱中超说明书用药医嘱比例最高(78.3%),其次为心血管系统用药、消化系统用药、糖皮质激素等。**结论**:超说明书用药现象在儿童血液肿瘤病房普遍存在,具有一定的医疗安全隐患,为兼顾临床需求与用药安全,应加强监管力度,并要求与患儿及家属签署超说明书用药知情同意书。

[关键词] 儿童;超说明书用药;知情同意书;处方分析
[中图分类号]R969.3　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2016)02-0038-02

Analysis of Blood Cancer Ward Off-Label Drug Use in Our Hospital

Wang Hailun (*Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing*　100045, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the off-label drug use status in the blood cancer ward so as to promote safe medication in children. **Methods**: The blood cancer ward prescriptions within a whole year in the Beijing Children's Hospital were collected for a statistical analysis. Totally 97 children were selected and 3,548 prescriptions involving were analyzed. **Results**: There were 1,509 off-label drug use of prescriptions in 3,548, including 1,206 cases of without children's usage and dosage, 139 cases of unsuitable solvent, 136 cases of off-label use on indication, 94 cases of off-label use on administration frequency, 61 cases of overdose, 18 cases of exceeded course, 14 cases of off-label use on administration route, 12 cases of off-label use on age. The off-label drug use in adolescents was 47.1% and infants was 45.5%. Drug of anti-allergy, cardiovascular system, digestive system were the main drug kinds involved. **Conclusion**: It's widespread for off-label drug use in the pediatrics of blood cancer ward. But it involves some risk. In order to promote safe and reasonable drug uses, close monitoring and suitable intervention should be conducted and sign of informed consent.

[**Keywords**] children; off-label drug use; informed consent; prescription analysis

药品说明书是指药品生产企业印制提供的,包含药品的药理学、毒理学、药效学等重要科学数据和结论的,用以指导临床正确使用药品的技术性资料。超说明书用药是指药品临床实际使用时适应证、给药方法或剂量不在具有法律效力的说明书规定范围之内的用法,包括年龄范围、给药剂量、适应人群、适应证、用药方法或给药途径等与药品说明书不同的情况,又称超范围用药、药品未注册用药或药品说明书之外的用法。因为药品说明书有其局限性、滞后性,不能完全满足临床实际需求,所以超说明书用药现象在临床实践过程中普遍存在。本研究通过对首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤病房医嘱中超说明书用药情况进行统计分析,为促进儿童合理用药提供依据。

1　资料和方法

采用系统抽样方法从我院血液肿瘤病房 2012 年 4 月至 2013 年 3 月的住院病历中抽取样本,选取每月的 10 日、15 日、20 日作为抽样日,抽取当日所有的出院患

作者简介:王海伦(1984.01 ~),女,大学本科,药师,主要从事医院药学工作,E-mail: hailun131@sina.com。