695 例茶碱血药浓度监测分析

王衍洪 王 成 黄永英¹(东莞 523013 东莞东华医院;¹广州 510150 广州市第二人民医院)

摘要 目的:了解影响茶碱血药浓度的因素以指导临床用药。方法:本文对接受茶碱维持量疗法的 695 例患者的茶碱血药浓度监测结果进行了回顾性分析。结果:35.1% 的病例茶碱血药浓度在有效血药浓度范围内(10~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$), 35.8% 的病例茶碱血药浓度低于 10 $\mu\text{g}/\text{m l}$, 29.1% 的病例茶碱血药浓度高于 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$; 环丙沙星、氟罗沙星、沙丁胺醇提高茶碱血药浓度; 特布他林、利福平、速尿降低茶碱血药浓度; 合并肝功能异常、肺心病患者茶碱血药浓度偏高; 嗜烟患者茶碱血药浓度偏低。结论:茶碱血药浓度个体差异大, 药物因素、疾病因素、嗜好等影响茶碱血药浓度, 茶碱血药浓度监测对提高其使用的安全性和有效性具有重要的意义。

关键词 茶碱; 血药浓度; 环丙沙星; 特布他林

Analysis of serum concentration of theophylline in 695 patients

Wang Yanhong (Wang YH), Wang Cheng (Wang C), Huang Yongyin (Huang YY) (Donghua Hospital, Dongguan 523013)

ABSTRACT OBJECTIVE: To realize the factors of affecting the serum concentration of theophylline. **METHOD:** The data of 695 patients whose the serum concentration of theophylline were determined analyzed. **RESULTS:** 35.1% of the cases had the effective serum concentration of theophylline (10~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$), 35.8% cases had relatively lower concentration, and 29.1% cases had relatively higher. Ciprofloxacin, fleroxacin and salbutamol increase the serum concentration of theophylline. Terbutaline, rifampicin, and lasix decrease the serum concentration of theophylline. The patients with abnormal liver function or pneumo-cardiopathy have the prone to make the serum concentration of theophylline on the high side, whereas the patients being addicted to smoking have the prone to make the serum concentration of theophylline on the low side. **CONCLUSION:** There is great individual difference in the serum concentration of theophylline, factors of combining drugs and other diseases and hobbies will affect the serum concentration of theophylline. The study indicated that it is important to improve the safety and effectiveness of theophylline to monitor the serum concentration.

KEY WORDS Theophylline, Serum concentration Ciprofloxacin, salbutamol

茶碱是治疗支气管哮喘常用药物,其血药浓度与不良反应有密切关系。药物的相互作用、患者的个体差异等多种因素影响茶碱血药浓度,使茶碱血药浓度升高或降低,可能会产生毒副反应或者未能达到预期的治疗效果。本文对 695 例患者的茶碱血药浓度监测结果进行了回顾性分析,探讨各种因素对茶碱血药浓度的影响,为临床安全、合理用药提供参考。

1 材料和方法

1.1 病例

喘息型慢性支气管炎、支气管哮喘患者、慢性阻塞性肺病(COPD)695 例,为内科住院患者和出院后随访患者。其中男性 433 例,年龄 55~ 70 岁;女性 262 例,年龄 50~ 74 岁。各患者均接受茶碱维持量疗法,使用茶碱缓释片优喘平(美国先灵葆雅药厂),0.25q12h(8:00am 和 8:00pm 服用)。分析组为合用环丙沙星、氟罗沙星、沙丁胺醇等和合并有肝功能不全、肺心病以及嗜烟的病例,年龄 50~ 74 岁;对照组为无影响茶碱血药浓度因素存在的病例,共 151 例,年龄 56~ 73 岁。

1.2 方法

采用荧光偏振免疫法测定茶碱的血药浓度,使用仪器为美国雅培公司的TDX快速血药浓度测定仪,并用茶碱单克隆试剂盒(批号10953)。测定时间:连续服药3d后进行,于7:00am(餐前)取样。统计学处理:采用 χ^2 检验,使用第四军医大学卫生统计学夏结来教授编写的NOSA统计软件2.30版。

2 结果

2.1 茶碱血药浓度测定结果及其与临床疗效的关系(见表1)

表1 695例茶碱血药浓度结果

血药浓度范围	例数(百分比)	平均浓度
< 10 $\mu\text{g}/\text{m l}$	249(35.8)	5.06 $\pm$ 3.00 $\mu\text{g}/\text{m l}$
10~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$	244(35.1)	15.28 $\pm$ 3.21 $\mu\text{g}/\text{m l}$
> 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$	202(29.1)	27.28 $\pm$ 4.83 $\mu\text{g}/\text{m l}$

在茶碱血药浓度偏高(> 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$)的202例中,有171例出现了不同程度的中毒反应,占84.7%,据病案记载出现了恶心、呕吐、心悸等中毒表现;而茶碱血药浓度在10~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$ 的244例中,有220例有效,占90.2%,有75例茶碱血药浓度在15~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$,其中43例出现了较轻微的不良反应,占57.3%;在茶碱血药浓度偏低(< 10 $\mu\text{g}/\text{m l}$)的249例中有51例茶碱血药浓度低于5 $\mu\text{g}/\text{m l}$,其中44例无效,占86.3%,198例茶碱血药浓度在5~ 10 $\mu\text{g}/\text{m l}$,175例基本有效,主要表现为气促减轻、咳嗽减少、哮喘音减少等,占88.4%。

2.2 合并用药的影响(见表2)

表2 合并用药对茶碱血药浓度的影响情况

合用药物	总例数	(< 10 $\mu\text{g}/\text{m l}$) (10~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$) (> 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$)		
		例数(百分比)	例数(百分比)	例数(百分比)
环丙沙星	70	2(2.86)	18(25.7)	50(71.4)
氟罗沙星	41	1(2.4)	10(24.4)	30(73.2)
沙丁胺醇	50	2(4)	15(30)	33(66)
特布他林	99	69(69.7)	28(28.3)	2(2)
速尿	84	59(70.2)	24(28.6)	1(1.2)
利福平	40	36(90)	4(10)	0(0)
对照组	151	34(22.5)	108(71.5)	9(5.96)

服用茶碱的同时使用下列药物可影响茶碱血药浓度。①环丙沙星:同时静滴环丙沙星0.2, bid,能使茶碱血药浓度升高。与对照组比较,有极显著差异($\chi^2=105.7381, n'=2, P<0.001$)。②氟罗沙星:同时静滴氟罗沙星0.4, qd,能使茶碱血药浓度升高。与对照组比较,有极显著差异($\chi^2=90.4942, n'=2, P<0.001$)。③沙丁胺醇:同时口服沙丁胺醇2.4mg, tid,能使茶碱血药浓度升高。与对照组比较,有极显著差异($\chi^2=82.5740, n'=2, P<0.001$)。④特布他林:同时口服特

布他林2.5mg, bid,能使茶碱血药浓度下降。与对照组比较,有极显著差异($\chi^2=54.9687, n'=2, P<0.001$)。⑤速尿:同时口服速尿20mg, bid,能使茶碱血药浓度下降。与对照组比较,有极显著差异($\chi^2=51.6731, n'=2, P<0.001$)。⑥利福平:同时口服利福平450mg, qd,能使茶碱血药浓度下降。与对照组比较,有极显著差异($\chi^2=62.0913, n'=2, P<0.001$)。

2.3 不同疾病及嗜烟对茶碱血药浓度的影响(见表3)

①肝功能不全:肝功能不全能使茶碱血药浓度升高。与对照组比较,有极显著差异($\chi^2=91.3774, n'=2, P<0.001$)。②肺心病:肺心病能使茶碱血药浓度升高。与对照组比较,有极显著差异($\chi^2=101.7154, n'=2, P<0.001$)。

表3 疾病因素对茶碱血药浓度的影响情况

疾病因素	总例数	(< 10 $\mu\text{g}/\text{m l}$) (10~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$) (> 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$)		
		例数(百分比)	例数(百分比)	例数(百分比)
肝功能不全	37	2(5.4)	7(18.9)	28(75.7)
肺心病	63	2(3.2)	16(25.8)	45(71)
对照组	151	34(22.5)	108(71.5)	9(5.96)

嗜烟对茶碱血药浓度的影响:统计表明,嗜烟患者23.3%(14/60)的茶碱血药浓度在有效血药浓度范围内(10~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$),70%(42/60)的茶碱血药浓度低于10 $\mu\text{g}/\text{m l}$,6.7%(4/60)的茶碱血药浓度高于20 $\mu\text{g}/\text{m l}$ 。与对照组比较,有极显著差异($\chi^2=44.1585, n'=2, P<0.001$)。

3 分析与讨论

3.1 茶碱的半衰期($t_{1/2}$)为9.0 $\pm$ 2.1h^[1],故在3d后早上空腹测定血药浓度,从理论上已基本达到稳态谷浓度,而且又避免了食物对茶碱血药浓度的影响。

3.2 血药浓度与疗效及不良反应。从表1分析,各患者的茶碱血药浓度差异很大,而且据病案记载最低的达0.08 $\mu\text{g}/\text{m l}$,最高的达35.21 $\mu\text{g}/\text{m l}$ 。茶碱的不良反应与茶碱血药浓度密切相关,茶碱血药浓度高于20 $\mu\text{g}/\text{m l}$ 时易发生不良反应^[2],统计结果说明了这点,而且茶碱血药浓度在15~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$ 就已存在发生不良反应的可能性。如果茶碱血药浓度低于5 $\mu\text{g}/\text{m l}$ 不起作用,但在5~ 10 $\mu\text{g}/\text{m l}$ 仍有效,茶碱血药浓度的有效范围应是5~ 20 $\mu\text{g}/\text{m l}$ ^[3],统计结果支持这一观点。可见对茶碱进行血药浓度监测是预防茶碱中毒和保证疗效的重要手段。

3.3 合并用药的影响。从表2分析看,环丙沙星、氟罗沙星、沙丁胺醇提高茶碱血药浓度,临床应用中易使茶碱血药浓度偏高;特布他林、利福平、速尿降低茶碱血药浓度,易使茶碱血药浓度偏低。环丙沙星、氟罗沙星是常与茶碱合用的药物,茶碱与两者合用的病例中有2例茶碱血药浓度极高,达35.1 $\mu\text{g}/\text{m l}$ 和35.21 $\mu\text{g}/\text{m l}$,患者出现了恶心、呕吐、不安、心律加快等中毒症状,所以尽量避免与两者合用,可合用比较安全的同类药物如氧氟沙星^[4]、左旋氧氟沙星^[5]等,或结合茶碱血药浓度监测适当减少茶碱的剂量(与环丙沙星合用适当减

少茶碱的剂量约 30%^[6]。沙丁胺醇虽然与茶碱有协同作用,可增加平喘的效果,但因会提高茶碱血药浓度,易使茶碱血药浓度偏高,故合用须适当减少茶碱的剂量。特布他林与茶碱有协同作用,虽然会降低茶碱血药浓度,易使茶碱血药浓度偏低,但即使血药浓度不大于 $10\mu\text{g}/\text{m l}$, 仍然能达到治疗的效果,合用既安全又有效^[7]。利福平为肝药酶诱导剂;速尿为高效利尿剂,都使茶碱代谢加快,茶碱血药浓度降低^[8]。合用利福平的病例中有一例茶碱血药浓度最低达 $0.08\mu\text{g}/\text{m l}$, 据病案记载气促无减轻、咳嗽无减少,显示茶碱根本无效,茶碱与两者合用须适当增加剂量。

3.4 患者本身疾病因素和嗜好的影响。从表 3 可以看出,肝功能不正常、肺心病等疾病因素提高茶碱血药浓度,易使茶碱血药浓度偏高,对此类患者应适当减少茶碱的剂量。据报道,茶碱给药剂量对无明显心、肝功能异常的肺心病患者为 $8\text{m g} \cdot \text{d}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 对肺心病伴心、肝功能异常者为 $5\text{m g} \cdot \text{d}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 最好按 8h 间隔用药,以保证夜间血药浓度相对较高,抑制患者夜间增加气道炎症反应及气道痉挛^[9]。嗜烟患者茶碱血药浓度情况分析表明嗜烟降低茶碱血药浓度,易使茶碱血药浓度偏低,可能嗜烟使茶碱的清除率升高所致^[8]。

4 小 结

影响茶碱血药浓度的因素较多,而且常常是同时存在的,茶碱血药浓度是各因素综合影响的结果。茶碱的应用过程中要在综合考虑各因素影响的基础上,同时进行茶碱血药

浓度监测,制定适当的给药方案,才能保证治疗的安全、合理、有效。

参考文献

- 1 陈新谦,金有豫. 新编药理学. 北京:人民卫生出版社,1997. 317.
- 2 李家泰. 临床药理学. 北京:人民卫生出版社,1998,1126.
- 3 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.
- 4 黎月玲,郑企琨. 氧氟沙星对健康人茶碱药物动力学的影响. 中国医院药学杂志,1997,17(9): 389.
- 5 黎月玲,郑企琨,张 辛等. 左氧氟沙星对健康志愿者和慢性阻塞肺病患者茶碱动力学的影响. 中国临床药学杂志,1999, 8(4): 217.
- 6 郑企琨,张 辛,黎月玲等. 环丙沙星对老年患者茶碱稳态动力学的影响及不良反应观察. 中国医院药学杂志,1995,15(10): 442.
- 7 Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of the therapeutics. ed 16. Lon: bailliere Macotindall, 1980, 548.
- 8 Tietze K, et al. Avoiding drug interactions in respiratory medicine. J Respir Dis, 1992, 13: 1669.
- 9 吴 洁,马家用,王 翎,等. 老年慢阻肺患者的茶碱药物动力学及临床应用. 中国医院药学杂志,1997,17(6): 247.

收稿日期: 2000- 12- 05