

表3 绝对温度与  $K$  关系

温度(°C)	$1/T \times 10^3$	$K(h^{-1})$
50	3.093	$1.679 \times 10_3$
60	3.000	$5.650 \times 10_3$
70	2.913	$8.540 \times 10_3$
80	2.831	$1.959 \times 10_2$

按 Arrhenius 指数规律,用表 3 中的  $lgK$  对  $1/T$  进行回归得:

$$lgK = 9.2872 - 3881.7 \times 1/T \quad |r| = 0.9850$$

$$K_{25^\circ C} = 1.8703 \times 10 \quad t_{0.9}^{25^\circ C} = 23.5(d)$$

#### 2.4 光考察实验

取 2% 强化戊二醛消毒液 200ml 置于干净输液瓶中,密闭,放在澄明度检测仪下,于 2000lx—2500lx 下连续照射 18d,每隔 2 天取样 1 次,观察其外观(颜色、澄明度)的变化,测其 pH 值及其含量。颜色与澄明度变化不大,值变化也不大( $pH = 6.90 \pm 0.03$ ,  $n = 9$ )。含量结果见表 4。

表4 样品光考察实验含量变化(%)

天数	2000—2500lx						
	0	3	6	9	12	15	18
含量	100	98.73	97.35	95.92	94.80	93.63	92.45

#### 2.5 包装材料实验

在搪瓷容器、不锈钢容器、塑料瓶、玻璃瓶中分别加入 150ml 样品,密闭。每 2 天取样一次,观察其外观(颜色、澄明度)的变化。测其 pH 值及其含量。样品在四种不同的材料中,含量及 pH 值变化不大,强化戊二醛含量相对变化快慢的材料是(由快到

慢):搪瓷容器、不锈钢容器、塑料容器、玻璃容器。搪瓷容器、不锈钢容器在第 7 天颜色开始变为微黄。而玻璃、塑料在观察期限内无颜色变化。

#### 2.6 留样观察实验

将样品装入输液瓶并轧盖,每隔 2 天取样一次,观察其外观(颜色、澄明度)的变化,测其 pH 值及其含量。颜色与澄明度基本无变化。含量、pH 值结果见表 5、表 6。

表5 留样实验含量变化表(%)

天数	0	3	6	9	12	15	18
含量	100	98.69	96.71	95.40	93.78	92.10	90.79

表6 样品恒温加速实验 pH 值变化

天数	0	3	6	9	12	15	18
pH 值	7.17	7.12	7.00	7.10	7.05	7.11	7.04

### 3 讨论

加速实验和留样观察的有效期与说明书标明的有效期相符。光照实验表明,光对 2% 强化戊二醛的稳定性影响不大。搪瓷容器、不锈钢容器、塑料容器、玻璃容器等包装材料中,搪瓷容器对戊二醛含量影响最大,玻璃容器对戊二醛 pH 值影响最大。由于实验时间和条件有限,本品在临床使用期间的抑菌、灭菌性能还有待于进一步的监控。

#### 参考文献:

[1] 中国药典[S], 2000 版. 二部. 2000:530.

收稿日期: 2001- 07- 13

## 我院治疗药物监测的开展与结果分析

张治然, 王晓波, 孙 辉(解放军第 210 医院临床药学中心, 大连 116021)

**摘要** 目的:通过对我院 2000 年 91 例治疗药物检测的结果分析,统计检测结果的合格率情况,以期对其它医院提供参考。方法:对我院现开展的氨茶碱、地高辛等检测项目的结果用百分数和平均浓度进行统计。结果:氨茶碱在正常范围内的百分数为 25.0%,地高辛为 50%。结论:我院现开展的治疗药物检测结果不在治疗范围内的所占比例较大。

**关键词** 治疗药物监测;血药浓度;氨茶碱;地高辛

中图分类号: R969.1

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2002) 01- 0026- 03

## Application and analysing results of therapeutic drug monitoring (TDM) in our hospital

ZHANG Zhi-ran, WANG Xiao-bo, SUN Hui (Center of Clinical Pharmacy, The 210 th Hospital of PLA, Dalian 116021, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** Through 90 analysing results of TDM in our hospital in 2000, qualification rates were counted in order to give some reference for other hospitals. **METHODS:** Monitoring results of aminophylline and digoxin *et al* in our hospital were counted by percentages and average concentrations. **RESULTS:** The percentage of aminophylline in normal range was 25. 0%, as that of digoxin was 50%. **CONCLUSION:** The percentages of TDM results which were not in normal range were bigger in our hospital.

**KEY WORDS** TDM; drug concentration in blood; aminophylline; digoxin

治疗药物监测(TDM)是药学监护(PC)的重要组成部分,通过测定血液中药物的浓度并利用药代动力学的原理和公式使给药方案个体化,利用血药浓度来调整给药剂量,以达到提高疗效和减少不良反应的目的,使医生在用药时能够“心中有数”,在很大程度上减少用药(包括加量、减量、换药、加药、停药等)的盲目性,同时也为药物中毒的诊断和处理提供有价值的实验室依据。现对我院 2000 年利用 TDX FLX 仪开展 TDM 情况及结果作一简要分析。

1 资料与方法

1.1 病例

共计 91 例,全部是住院病人,年龄 1~ 79a,平均(63.8±32.6)a,男 38 例,女 53 例。

1.2 血药浓度测定方法

所有药物均采用美国 ABBOTT 公司提供的 TDX FLX 仪测定。

1.3 血样采集原则

稳态浓度确认:口服或静脉滴注 5~ 7 个半衰期后给药前测谷浓度,给药后 2h 测峰浓度;确认是否服药:有临床症状怀疑未按医嘱用药时采血;怀疑中毒者即时采血。

1.4 血样处理

350℃水浴中培育 30min 后,离心[3000r/min] 5min,取上清液 70μl(地高辛取上清液 200μl 加预沉淀剂 200μl,快速混匀器震荡 2min,离心(1 万 r/min) 5min 后,取上清液]置于样品杯中。

1.5 血样测定

有效血药浓度范围:氨茶碱 10~ 20μg·ml<sup>-1</sup>;地高辛 0.8~ 2.0ng·ml<sup>-1</sup>;利多卡因 1.5~ 5μg·ml<sup>-1</sup>;苯巴比妥 15~ 40μg·ml<sup>-1</sup> [1]。

2 结果

2.1 44 例氨茶碱血药浓度监测结果(见表 1)

表 1 44 例氨茶碱血药浓度监测结果

血药浓度(μg·ml <sup>-1</sup> )	例数	百分数(%)	平均浓度
< 5	13	29.5	2.19±1.52
5~ 10	19	43.3	7.08±1.16
10~ 20	11	25.0	14.99±2.87
> 20	1	2.3	22.24

2.2 24 例地高辛的血药浓度监测结果(见表 2)

表 2 24 例地高辛的血药浓度监测结果

血药浓度(ng·ml <sup>-1</sup> )	例数	百分数(%)	平均浓度
< 0.8	6	25	0.49±0.22
0.8~ 2.0	12	50	1.28±0.21
> 2.0	6	25	3.22±1.14

2.3 23 例利多卡因和苯巴比妥的血药浓度监测结果(见表 3)

表 3 23 例利多卡因和苯巴比妥的血药浓度监测结果

药名	病例数	合格数	偏高数	偏低数
利多卡因	19	11	0	8
苯巴比妥	4	1	0	3

3 讨论

从以上检测结果可以看出,同样应用常规剂量进行治疗,由于年龄、性别、肥胖、肾功能损害、肝功能疾病、心脏疾病、胃肠道功能、遗传因素、环境因素、药物相互作用及同一药物不同厂家的生物利用度的不同等多种因素都能影响血药浓度,其中有些可以预测,有些则不可能预测,尤其病人之间个体差异很大时,不能期望对每一个病人给同一剂量而得到理想的效果,医生凭经验往往难以确定给药剂量。从表 1 可看出,我院在个体化给药前,氨茶碱剂量常常偏低,治疗效果不理想,经监测调整给药方案后疗效明显提高。其中有 1 例哮喘患者静滴氨茶碱 0.25g, qd, 加复方茶碱片 2 片, tid, 2d 后,测血药浓度为 22.24ng·ml<sup>-1</sup>,临床表现为心悸、恶心、呕吐,与报道结果一致,示为中毒症状。停药 12h 后,测血药浓度为 11.02ng·ml<sup>-1</sup>,中毒症状消失,将静滴撤消,2d 后测浓度为 10.11ng·ml<sup>-1</sup>,哮喘得到控制。有 1 例患者静滴氨茶碱后,出现恶心、呕吐现象,怀疑中毒,测茶碱浓度为 12.56ng·ml<sup>-1</sup>,下临床了解得知该患者同时静滴培氟沙星,停用培氟沙星后,中毒症状消失,证明是培氟沙星引起的恶心、呕吐。另一轻度哮喘患者,症状时好时坏,测茶碱浓度为 0.13ng·ml<sup>-1</sup>,经查问得知其上次未服药。氨茶碱具有抗炎和免疫调节作用 [2], 其免疫调节作用在低血药浓度时即可产生 [3]。我院将浓度调整在 5~ 10ng·ml<sup>-1</sup> 用于治疗

哮喘和慢性阻塞性肺病, 疗效令人满意。

地高辛主要经肾脏排泄, 当肾功能不全时, 消除相半衰期可延长, 但尚可经肝消除, 若肝、肾功能均不全时, 极易在体内蓄积而中毒, 医生应密切注意病人临床表现和肝肾功能变化, 及时测定血药浓度, 调整用药剂量。有 1 例患者, 75a, 长年服用地高辛 0.125mg, qd, 入院时发现室性心动过速、心室颤动并伴有恶心、眩晕, 急查地高辛血药浓度  $4.56\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 明显为中毒症状, 急令停药, 3d 后复查血药浓度为  $0.96\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 中毒症状消失。

通过开展 TDM 监测, 调整给药方案, 使临床用药安全、有效、经济, 达到提高疗效、减少药害、节约资源、促进用药者身心健康, 同时也密切药师与医、护的关系。因 TDM 在我院刚起步, 下临床宣传力度不够, 医生对血药浓度检测的重要性及必要性认识

不足, 患者对个体化给药方案及收费标准存在顾虑, 我院监测药物品种和病例数量有限, 不在治疗范围内的所占比例较大。今后我们将通过下临床宣传、讲课, 得到医生的信任和支持, 增进与病人的感情, 使其接受用药指导, 及时修改用药方案, 发现药物相互作用和不良反应, 使治疗药物监测水平得到进一步提高。

#### 参考文献:

- [1] 陈刚. 治疗药物监测[M]. 北京: 人民军医出版社, 1988: 358
- [2] Calhoun WJ, Stevens CA, Lambert SB. Modulation of superoxide production of alveolar macrophages and peripheral blood mononuclear cells by beta-agonists and theophylline[J]. J Lab Clin Med, 1991, 117: 514
- [3] Barnes PJ, Pauwels RA. Mucosal inflammation in asthma [J]. Eur Respir J, 1994, 7: 579

收稿日期: 2001- 09- 13

(上接第 11 页)

经减少用药次数后刺激反应均可自行减轻, 消失。局部不良反应发生率及红斑、脱屑、瘙痒、干燥、烧灼感在阿达帕林凝胶组分别为: 32.5% (26/80)、5% (4/80)、20% (16/80)、10% (8/80)、17.5% (14/80)、10% (8/80); 在全反维 A 酸组分别为: 47.4% (36/76)、10.5% (8/76)、31.6% (24/76)、13.2% (10/76)、26.3% (20/76)、18.4% (14/76)。两组间不良反应情况比较, 阿达帕林凝胶组的发生率和不良反应评分均明显低于全反维 A 酸组 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

寻常痤疮的发病主要与以下四个因素有关: ①毛囊皮脂腺导管角化(角栓); ②睾酮水平升高; ③痤疮丙酸杆菌生长; ④炎症<sup>[1]</sup>。迄今尚无一种药物同时对以上四个方面均有效, 所以, 目前主要的治疗方法为联合治疗, 通常是一种抗生素与一种减少毛囊角栓的药物联合使用。维甲酸类似物是通过松解角质层, 同时减少皮脂腺导管角化过度来治疗痤疮的<sup>[2]</sup>。阿达帕林属第三代维甲酸, 是一种萘甲酸衍生物, 它与维甲酸核受体有特殊的亲和力, 与第一代的维甲酸和异维甲酸数不同, 它不与胞腺维甲酸蛋白相结合, 比原有的维甲酸制剂对皮肤的刺激低<sup>[3]</sup>。多项体内、体外或动物模型研究显示: 阿达帕林有中到强度的抗炎活性<sup>[4]</sup>。还有研究证实: 阿达帕林与毛囊皮肤腺有特殊的亲和力, 它聚集与该处, 发挥抗

炎和溶解粉刺作用<sup>[4]</sup>。本临床验证经 12wk 治疗后, 阿达帕林凝胶治疗组炎性损害均数降低了 74%, 非炎性损害均数降低了 79%, 皮损总均数降低了 77.45%, 治愈率 35%, 显效率 45%, 有效率达 80%, 与国内涂平等的临床报道<sup>[5]</sup>相比, 治愈率与有效率均有提高, 可能与本临床验证时间长(12wk)有关。证明 0.1% 阿达帕林凝胶对于寻常痤疮有很好的疗效, 对炎性损害与非炎性损害均有明显的治疗作用, 特别对炎性损害有明显的抗炎性作用; 在安全性方面, 其不良反应率明显低于 0.025% 维 A 酸, 且程度轻、持续时间短暂, 常出现于治疗开始前的前几周, 一般不影响治疗。

通过上述资料研究报告及我们的临床初步验证, 表明 0.1% 阿达帕林凝胶是一种局部治疗寻常痤疮的有效的安全的新药。

#### 参考文献:

- [1] Jonathan S, Weiss M. D. Current Options for the topical treatment of acne vulgaris[J]. Pediatric Dermatology, 1997, 14(6): 480.
- [2] Plewing G, Kligman AM. Acne morphogenesis and treatment [M]. New York: Springer, 1975: 290.
- [3] Bernard BA. Adapalene, a new chemical entity with retinoid activity [J]. Skin Pharmacol, 1993, 6(suppl): 61.
- [4] Gibson JR. Rationale for the development of new topical treatments for acne vulgaris[J]. Cutis 1996, 57(1S): 13.
- [5] 涂平, 季素珍, 李冠群, 等. 阿达帕林凝胶寻常痤疮疗效观察 [J]. 中华皮肤科杂志, 1999, 32(6): 424.

收稿日期: 2001- 07- 03