

但对耳蜗却无影响。链霉素对前庭系统作用精确机理还不清楚,不过据认为它能造成前庭嗜分泌性细胞的破坏。1948年Fowler率先应用链霉素(4g/d)治疗4例双侧内耳眩晕病。随后20余年中相继研究了40多例病人,每天以2~3g的链霉素治疗。大多数病人的眩晕获得长期的缓解。

注射应用链霉素治疗内耳眩晕病已有一些准则。所有病人必须住院进行全程的治疗。治疗期间,每日3次测定迷路变温试验(Caloric test)并绘制听力敏感图(audiogram),以监测链霉素的毒性反应。链霉素剂量通常为2g/d,分为2等份肌注。这一剂量能够引起前庭毒性效应逐步出现。有些作者应用链霉素时,最初2日每日3g,然后减量为2g/d。其他也有应用剂量低至1g/d。

病人报告的链霉素毒性反应的第一症状往往是身体不稳定。一般接着出现运动失调、食欲减退、恶心及偶有呕吐。有些病人在治疗过程中会出现自发性眼球震颤。链霉素对听力损害之前常有耳鸣。一旦患耳对冰水变温试验失去反应时即达到治疗的终点。产生这一反应的链霉素注射总剂量平均为39g,平均疗程18天。总剂量的范围是13.5~89g,给药疗程则为7.5~36天。据报告病人均无明显的听力丧失。这种治疗的主要不良反应是运动失调,常见持续数年。但是多数病人在6个月内便能充分恢复活动。一旦病人出院后,2~3周内随访病人并在第一年内每隔

3~6个月随访1次,以后每隔一年或更长时间随访一次,在随访期长达15年的病人中均无眩晕重复发作。

庆大霉素也是一种前庭毒性大于耳蜗毒性的氨基甙类抗生素,实际上已在某些病人中引起美尼尔氏类型综合征。1978年Beck等总结了庆大霉素治疗严重单侧性内耳眩晕病的经验。他们研究的目标是使治疗仅仅破坏分泌上皮,并最大限度地减轻对前庭听觉细胞或耳蜗感觉上皮的损害。治疗方法未曾说明,只是介绍了鼓室内注入30mg庆大霉素。每一病人平均用药6次。住院天数平均10天。在40例接受这种治疗的病人中有92.5%感到眩晕完全消失,2.5%认为有所改善,5%却说无进步。只有6名病人感到听力有所恶化;其余听力表明无变化,甚至有的感到听力有所提高。

总之,氨基甙类抗生素已被用于严重内耳眩晕病,以便消除前庭功能而阻止眩晕的再度发作。经验的重要部份是控制硫酸链霉素每天注射2~3克。主要的不良反应是运动失调。初步资料表明,庆大霉素30mg在鼓室内注入对选择性破坏分泌细胞而给予前庭感觉细胞和耳蜗听觉细胞影响较小是有效的。此法的应用和安全需要进一步研究。

[Drug Intelligence and Clinical Pharmacy《药物知识与临床药理学》,20(10):763,1986(英文)]

魏文树译 苏开仲校 张紫洞审

## 氨茶碱药物动力学及其临床合理应用

第二军医大学第二附属医院 张 纯

氨茶碱是治疗支气管哮喘等疾病的有效药物,但由于治疗范围狭窄,一般认为其有效浓度为5~20μg/ml(以茶碱计,下

同)<sup>(1)</sup>,个体差异大,常用剂量在不同病人身上往往产生不同的反应。因此进行氨茶碱药物动力学研究及其临床合理应用的探讨是

很有必要的。现将我院开展这方面工作的情况介绍如下。

### 一、氨茶碱药物动力学参数的测定

#### 1. 正常人药物动力学参数的测定

健康志愿者5名均为男性,年龄在23~35岁,肝肾功能正常,无吸烟史。试验前一周内未服任何药,试验过程中禁喝茶和咖啡。

表1 正常人静注氨茶碱动力学参数

志愿者	$\alpha$ (h <sup>-1</sup> )	$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}(\beta)$ (h)	$V_c$ (L/kg)	$V_d$ (L/kg)
张 ×	1.6641	0.0668	10.33	0.38	0.57
杨 × ×	5.4531	0.0999	6.94	0.40	0.48
罗 × ×	4.3273	0.0899	7.71	0.30	0.47
晏 × ×	2.2197	0.0796	8.71	0.34	0.45
沈 × ×	9.2744	0.0942	7.36	0.25	0.47
$\bar{X}$	4.9877	0.0861	8.21	0.33	0.49
SD	2.6666	0.0131	1.35	0.06	0.05

#### 2. 哮喘病人药物动力学参数的测定

住院哮喘病人6名,男3女3,年龄在33~61岁。试验前一周内未用茶碱类和磺胺类药物(注:磺胺类对本测定方法有干扰),试验期间不喝茶和咖啡,静脉注射氨茶碱。

表2 哮喘病人静注氨茶碱动力学参数

患者	性别	$\alpha$ (h <sup>-1</sup> )	$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}(\beta)$ (h)	$V_c$ (L/kg)	$V_d$ (L/kg)
章 ×	男	6.3892	0.1674	4.14	0.26	0.35
肖 × ×	男	10.5059	0.1608	4.31	0.26	0.47
许 × ×	男	7.6170	0.0470	14.74	0.30	0.45
张 × ×	女	4.3501	0.1206	5.75	0.30	0.35
王 × ×	女	5.7362	0.1237	5.60	0.23	0.28
章 × ×	女	6.5737	0.1213	5.71	0.23	0.37
$\bar{X}$		6.8620	0.1235	6.71	0.26	0.38
SD		2.0848	0.0429	4.00	0.03	0.07

从表2看出,氨茶碱在病人体内的个体差异较大。消除相半衰期( $t_{1/2}(\beta)$ )短的为4.14h,长的为14.74h;男女之间的表观分布容积( $V_d$ )也有较明显的差异( $P < 0.01$ )。

啡。静脉注射氨茶碱,给药量为5.6mg/kg,注射时间规定为5min。于注射前和注射后的0.1、0.2、0.3、0.4、1、2、4、7h分别采取静脉血,分离出血浆测血浓度(注:测定方法另报),按二室模型公式 $C = A \cdot e^{-\alpha t} + \beta \cdot e^{-\beta t}$ 拟合<sup>(2)</sup>求算各药物动力学参数,结果见表1。

给药量为5.6mg/kg,注射时间规定为5min。于注射前、以及注射后0.1、0.2、0.3和2、4、6h分别采取静脉血测血茶碱浓度,求算各药物动力学参数,结果见表2。

### 二、个体化给药方案

#### 1. 个体化给药方案的制订与评价

对上述6例病人根据所得药物动力学参数,按平均有效稳态浓度10 $\mu$ g/ml来设计

口服氨茶碱维持剂量, 结果见表3。其计算依据为:  $D = \bar{C} \cdot \beta \cdot Vd \cdot \tau \cdot W \cdot F$ 。式中D为每次口服氨茶碱剂量 (mg),  $\bar{C}$ 为期望达到的平均稳态血药浓度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )  $\beta$ 为

消除相速率常数 ( $\text{h}^{-1}$ ),  $Vd$ 为表观分布容积 ( $\text{l}/\text{kg}$ ),  $\tau$ 为服药间隔时间 (h),  $W$ 为病人体重 (kg),  $F$ 为茶碱量折算成氨茶碱量的转换系数 (平均为1.25<sup>(3)</sup>)。

表3 氨茶碱个体化给药方案

患者	年龄 (岁)	W (kg)	$D_{(t=6h)}$ (mg)	$D_{(t=8h)}$ (mg)
章 ×	61	59	250	350
肖 × ×	48	38	200	300
许 × ×	51	46	75	100
张 × ×	41	49	150	200
王 × ×	39	51	150	200
章 × ×	33	41	150	200

对以上给药方案抽查结果如下: ①患者许××口服氨茶碱100mg, 间隔8h服1次, 在第4天的末一次服药前和服药后1.7h分别测其血药浓度, 各为9.94 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和15.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。②患者肖××口服氨茶碱200mg, 间隔6h服1次, 在第4天的末一次服药后0h和1.5h分别测其血药浓度, 各为5.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和9.69 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

从这两例抽查结果看出, 该个体化给药方案基本上符合原设计的要求, 病人自觉症状良好同时看出病人间的个体差异很大, 每日剂量可相差3倍左右, 从而说明个体化给药的重要性。

## 2. 急诊哮喘病人氨茶碱治疗监测

我们监测了8例哮喘病人用氨茶碱静滴治疗时的血药浓度, 结果见表4。

表4 哮喘病人静滴氨茶碱监测结果

序号	患者	性别	年龄(岁)	给药方案	峰浓度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
1	康 × ×	女	50	氨茶碱 0.5g } 10% G.S. 500ml } 静滴	35.74
2	谢 × ×	女	71	氨茶碱 0.5g } 10% G.S. 500ml } 静滴	43.67
3	姚 × ×	女	80	氨茶碱 0.5g } 10% G.S. 500ml } 静滴	46.72
4	吴 × ×	女	25	氨茶碱 0.5g } 10% G.S. 500ml } 静滴	16.78
5	王 × ×	男	79	氨茶碱 0.25g } 10% G.S. 500ml } 静滴	8.17
6	夏 × ×	男	72	氨茶碱 0.25g } 10% G.S. 500ml } 静滴	10.88
7	朱 × ×	男	68	氨茶碱 0.25g } 10% G.S. 500ml } 静滴	14.07
8	孙 × ×	男	64	氨茶碱 0.25g } 10% G.S. 500ml } 静滴	17.17

从表4看出病例1、2和3三人的血药浓度峰值很高,均已超出中毒水平,很危险。这三例都是老年妇女,静滴剂量均为0.5g。这提示可能与剂量、性别和年龄等因素有关。其它几例从监测结果看,似乎是合理的。但觉得用500ml输液来配伍氨茶碱治疗急性哮喘发作不太理想。一是输液体积大,药物进入体内的浓度就低,不能尽快发挥其缓解哮喘的作用;二是对病人来说,一般都不愿在医院多滞留,特别是在夜间,病人希望尽快治疗,以便早点回家休息。当然,对静滴维持治疗或为了补充体液的情况,采用500ml的液体来加药是合理的。

### 三、对氨茶碱临床合理应用的意见

1. 目前临床上常见氨茶碱的静滴给药剂量偏大,而口服剂量偏小。氨茶碱1日3次,每次0.1g口服的给药方案,显然对大多数哮喘病人是不太适用的,达不到预防和控制哮喘发作的目的,也影响了氨茶碱临床应用的有效性。主要原因可能是医生们在使用过程中发生毒性反应,不便加大剂量。其实,氨茶碱在有效治疗范周内有时会出现一些轻微的胃肠道反应、心慌等症状,这是正常的,坚持一段时间治疗后会逐渐适应。建议对哮喘病人用氨茶碱口服治疗时,应增大其基础剂量,一般为0.2g,间隔8h或6h服1次。但对伴有严重心肺疾患和肝硬化以及年龄和体重等差异大的患者另当别论。

2. 哮喘常在夜间或凌晨发作,且此时的发病死亡也特别高,因此必须重视对这段时间哮喘的预防和控制。要预防和控制其发作,因此必须保持体内有一定浓度的药物,这样就要合理安排给药时间,以间隔8h或6h1次为佳,而不应笼统的1日3次或4次。已往这种给药方式往往会造成白天体内药量过份集中,甚至出现毒性反应;而一到夜里体内药量就不足、因而就控制不了夜里或凌晨时的哮喘突然发作。为了预防这段时

间哮喘发作,可将1日中最后1次给药安排在晚上临睡前,最好在晚上服用长较缓释茶碱制剂,或用吸收缓慢的茶碱类栓剂。

3. 对使用氨茶碱治疗的病人,应注意其它合并应用药物的影响。如西咪替丁、红霉素、皮质激素等药物与氨茶碱同时应用时,可使茶碱血浓度明显增高,甚至出现氨茶碱中毒现象。因为这些药物能抑制肝脏对茶碱的代谢而造成其体内积蓄。而苯巴比妥等酶促药物又能加速茶碱在体内的消除,使其减效<sup>(4)</sup>。因此,氨茶碱在与上述药物合用时,应适当调整剂量,并注意观察,最好是避免合用。

4. 严重的心肺疾患(包括充血性心力衰竭、急性肺水肿、慢性阻塞性肺疾患)和肝硬化能引起茶碱的清除率降低,故对伴有这些症状的哮喘病人应适当减低氨茶碱的剂量。这时,最好通过血药浓度监测的手段来实现给药个体化。

最后应该强调,上述用药原则及给药方案,在临床上一般是适用的,但对一些特殊情况还应做更具体的分析,才能保证氨茶碱治疗的安全、有效。

致谢: 本文部分实验数据由原长海医院的杨建民药师协助完成;本校药学系的孔庆洪、蒋雪涛两位老师曾给予热情指导;本院呼吸内科的临床医生和护士予以大力协助,特此致谢。

### 参考文献

- [1] Notari RE, Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics ed3, P. 324, marcel Dekker Inc, New York, 1980
- [2] 徐叔云等主编: 临床药理学, 上册第26页, 上海科学技术出版社, 1983
- [3] 中国药典, 77年版(二部), 第516页, 1979
- [4] Stockley I H: Drug Interactions, P. 455, London, 1981