



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

2016年6月

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

电话：029-85323243

版权所有

第7卷第3期

网址：<http://www.yfyx.com/structure/index>

翻印必究

药师之窗

一、治疗药物监测的临床应用

(一) 概况

治疗药物监测是指在临床进行药物治疗过程中，观察药物疗效的同时，定时采集患者的血液（或尿液、唾液等液体），测定其中的药物浓度，探讨药物的体内过程，以便根据患者的具体情况，以药动学和药效学基础理论为指导，使给药方案个体化。从而达到满意的疗效及避免发生毒副反应，同时也可以为药物过量中毒的诊断和处理提供有价值的实验室依据。

在临床上，并不是所有的药物或在所有的情况下都需要进行治疗药物监测。在下列情况下，通常需要进行治疗药物监测：

1. 药物的有效血药浓度范围狭窄。此类药物多为治疗指数小的药物，如强心苷类，它们的有效剂量与中毒剂量接近，需要根据药物动力学原理和患者的具体情况仔细设计和调整给药方案，密切观察临床反应。

2. 个体间血药浓度变化较大的药物，如三环类抗忧郁症药。

3. 具有非线性药物动力学特性的药物，如苯妥英钠，茶碱，水杨酸等。

4. 肝肾功能不全或衰竭的患者使用主要经过肝代谢消除（利多卡因，茶碱等）或肾排泄（氨基糖苷类抗生素等）的药物。

5. 长期使用可能蓄积的药物。

6. 合并用药产生相互作用而影响疗效的药物。

7. 常规剂量下易出现毒性反应的药物。

(二) 我院开展的治疗药物监测项目

我院药学部近年来开展的血药浓度监测项目有甲氨蝶呤、丙戊酸钠、环孢素和霉酚酸酯等，在此

基础上应用液相色谱质谱联用仪（LC-MS/MS）拓展了10种药物的治疗药物监测。这些药物的共同特点是：治疗窗窄或毒性较大，治疗浓度与中毒浓度接近，需要通过测定血中药物浓度调整剂量，以确保患者用药安全有效，指导个体化用药。治疗药物监测项目简介见表1，该项目收费均为120元/样本。

表1 治疗药物监测项目表

药物	采血时间	采血管	浓度参考值
甲氨蝶呤	给药结束后 24h、48h 和 72h	EDTA 抗凝管	24h: 10 μ mol/L 48h: 1 μ mol/L 72h: 0.1 μ mol/L
丙戊酸钠	给药前	EDTA 抗凝管	50-100 μ g/mL
地高辛	给药前	EDTA 抗凝管	0.5-2ng/mL
卡马西平	给药前	EDTA 抗凝管	4-12 μ g/mL
万古霉素	峰浓度：静脉 滴注结束后 30min 内；谷 浓度：给药前	EDTA 抗凝管	峰浓度： 30-40 μ g/mL； 谷浓度： 15-20 μ g/mL
去甲 万古霉素	谷浓度：给药 前	EDTA 抗凝管	5-10 μ g/mL
伏立康唑	给药前	EDTA 抗凝管	1.5-4 μ g/mL
利奈唑胺	给药前	EDTA 抗凝管	2-6.3 μ g/mL
替考拉宁	给药前	EDTA 抗凝管	10-20 μ g/mL

紫杉醇	给药前	EDTA 抗凝管	
多西他赛	给药前	EDTA 抗凝管	
卡泊芬净	给药前	EDTA 抗凝管	1-2 μ g/mL
泊沙康唑	给药前	EDTA 抗凝管	
替甲环素	给药前	干燥管	

1. 甲氨蝶呤血药浓度监测

甲氨蝶呤为二氢叶酸还原酶抑制剂,属周期特异性药物,临床用于治疗急性淋巴细胞白血病、绒毛膜癌、非霍奇金氏淋巴瘤、骨肉瘤、脑肿瘤、乳腺癌、肺癌、头和颈部肿瘤、卵巢癌、宫颈癌和膀胱癌等。甲氨蝶呤在肝脏和细胞内进行代谢,有多种代谢产物。甲氨蝶呤主要经肾脏排泄,甲氨蝶呤在尿液中的溶解性与尿液的 pH 值相关,尿液碱化可以增加甲氨蝶呤的肾排泄。甲氨蝶呤治疗指数低、个体间差异大,有明显的骨髓抑制、神经毒性、肾毒性等不良反应。因此临床应用中,特别是大剂量化疗时应密切监测其血药浓度,并适时予以亚叶酸钙解救,可大大提高临床用药安全性,增强疗效。我院药学部采用酶放大免疫法检测甲氨蝶呤血药浓度。

2. 丙戊酸钠血药浓度监测

丙戊酸钠为一线抗癫痫药物,其安全有效血药浓度范围较窄,口服吸收及代谢存在较大的个体间差异,疗效和不良反应与药物剂量相关性差,但与血药浓度相关性好。监测丙戊酸钠血药浓度,及时根据检测结果调整给药剂量,制定个体化给药方案。我院药学部采用酶放大免疫法检测丙戊酸钠血药浓度。

3. 地高辛血药浓度监测

地高辛属于强心苷类药物,临床上用于治疗充血性心力衰竭和控制快速心房颤动。由于地高辛治疗量与中毒量接近,安全范围窄,个体间差异大,长期使用易发生蓄积而中毒。因此用药期间需监测其血药浓度,并及时根据检测结果调整剂量,保证患者用药安全有效。我院药学部采用液相色谱质谱联用仪测地高辛血药浓度。

4. 卡马西平血药浓度监测

卡马西平是一种光谱抗癫痫药,患者需长期服用以预防和控制癫痫发作。卡马西平的治疗窗窄,

个体间差异大,主要有、中枢神经系统不良反应、胃肠道不适和皮肤过敏反应等。卡马西平的疗效和毒性反应与血药浓度直接相关,应及时监测卡马西平的血药浓度,调整给药剂量,确保治疗安全有效。我院药学部采用液相色谱质谱联用仪测卡马西平血药浓度。

5. 万古霉素和去甲万古霉素血药浓度监测

万古霉素和去甲万古霉素主要用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和肠球菌等引起的严重感染治疗,其不良反应多为耳毒性、肾毒性和血液系统毒性等。由于万古霉素和去甲万古霉素治疗窗窄、个体差异大、影响因素多,故监测其血药浓度结合临床实施个体化给药极为重要。我院药学部采用液相色谱质谱联用仪测万古霉素和去甲万古霉素血药浓度。

6. 伏立康唑血药浓度监测

伏立康唑是一种广谱的三唑类抗真菌药,用于治疗侵袭性曲霉病、非中性粒细胞减少患者中的念珠菌血症、对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染等。伏立康唑血药浓度个体差异大,而且与药物代谢酶基因多态性相关,血药浓度与临床疗效和肝毒性发生均具有相关性。因此,监测伏立康唑血药浓度,可以保证用药的疗效最大化,毒副作用最小化。我院药学部采用液相色谱质谱联用仪测伏立康唑血药浓度。

二、多西他赛治疗前药物的预处理

多西他赛的药物不良反应有骨髓抑制、过敏反应、体液潴留、指甲及皮肤毒性、神经毒性、消化道反应乏力等。其中超敏反应和水钠潴留是多西他赛的主要不良反应,FDA在说明书中已进行了黑框警示。一项II期临床试验多西他赛治疗中^[1],有81%的患者有水钠潴留综合征,其中30%的患者停止了治疗。而多西他赛化疗前一天服用地塞米松,口服一次8mg,一日两次,连续五天,水钠潴留的发生率和严重性大大降低(发生率43%,严重病例6%),终止化疗仅有1.6%。研究证实使用糖皮质激素不仅能够降低发生过敏反应的风险,同时也能延迟和抑制体液潴留的发生,并降低体液潴留的严重程度,增加病人对药物的耐受性,使用多西他赛前24h和用药后48小时内使用糖皮质激素,可使水钠潴留由20%降低到6%^[2]。目前,为了预防过敏反应和体液潴留的发生,临床通常要求患者在给药前连续口服3~5天糖皮质激素,例如地塞米松,每天

16mg, 至少连续服用 3d^[1]。口服 3~5 天糖皮质激素类药物降低超敏反应是临床常规的措施。

1. 多西他赛引起水钠潴留和超敏反应机制

多西他赛体液潴留主要表现为: 外周性水肿、胸腔积液、腹水、心包积液及体重增加等。体液潴留常见于化疗 4~5 周期后(多西他赛的累计剂量为 400~500mg/m²)。多西他赛水钠潴留综合征病理生理机制为毛细血管渗漏综合征^[1, 2]。毛细血管的通透性增加, 导致细胞内液渗漏至周围组织。经毛细血管内皮细胞蛋白和水发生潴留, 血管的通透性增高, 且淋巴系统回流下降, 导致的水钠潴留。这种严重的反应与药物的累计剂量相关。糖皮质激素延迟和预防水肿的机制不清。

多西他赛的过敏反应机制尚不明确。有报道是吐温 80 引起超敏反应, 但该观点有争议, 多西他赛并由非 IgE 介导引起的超敏反应。也有报道是乙醇中毒引起的。多西他赛严重的过敏反应(4%左右)发生快、症状急, 处理不当会危及生命, 应当引起足够重视。多西他赛是紫杉醇的衍生物, 比紫杉醇水溶性好, 但是溶解度仍然偏低, 因此多西他赛制剂中含增溶剂吐温 80 和助溶剂乙醇, 其规格是一瓶含多西他赛和吐温 80 的注射剂浓缩液和一瓶 13% (W/W) 的乙醇溶剂。使用时先将乙醇溶剂加入浓缩液中混合均匀, 临用前稀释使用。吐温 80 是非离子型表面活性剂, 常用作难溶性药物的溶剂或乳化剂, 使用含有吐温 80 的注射剂时, 有时会发生过敏反应, 发生率约为 5%~40%, 主要表现为低血压、支气管痉挛、面部潮红、皮疹、呼吸困难、心率加快、发烧、寒战。此外, 吐温 80 还能引起溶血反应。乙醇属于中枢神经系统抑制剂, 过量摄入可以导致脊髓反应降低、嗜睡、健忘、体温降低、低血糖、昏迷、麻木、呼吸抑制、心血管衰竭。乙醇导致红细胞变形或溶血。糖皮质激素是通过抗炎作用降低多西他赛的超敏反应。

2. 糖皮质激素预处理方案

(1) 口服: 地塞米松口服一次 8mg, 一日 2 次, 服用 3 天。地塞米松口服一次 8mg, 一日 2 次, 服用 5 天。3 天方案与 5 天方案疗效相同。考虑激素的不良反应, 因此药厂建议应用多西他赛预防用药的方案为化疗前口服^[4], 一日两次, 用药 3 天。尽管预防用药, 超敏反应(15.2%)和水钠潴留(64.1%)仍会发生, 但预防用药后严重的超敏反应(2.2%)和严重的水钠潴留(6.5%)严重程度和发生率会明显降低。

(2) 静注: 地塞米松单剂量给予 20mg 静注预

防用药后, 超敏反应和水钠潴留的发生率分别为 7.8% 和 12.2%。其发生率低于厂家报道的口服方案^[3]。

(3) 不同的化疗方案地塞米松用法用量也不相同。例如, 多西他赛一周的化疗方案, 于治疗当日早晨、治疗前一个小时、治疗当晚, 口服地塞米松各 8mg; 多西他赛三周方案, 在治疗前日晚上、治疗当日早晨、注射多西他赛前 1 小时及治疗后当日晚口服地塞米松 8mg, 然后注射后一日 2 次服用地塞米松。多西他赛的 1 周用药方案和 3 周用药方案, 外周水肿的发生率分别为 2.4% 和 7.3%。

(4) 有报道开始给药时, 在没有使用糖皮质激素预防用药的情况下, 降低多西他赛的输注速度也可防止超敏反应的发生(未发表文献)。基于输注反应的症状, 化疗可以由较慢输注速度重新开始。也有研究认为地塞米松的单次剂量足以防止水钠潴留, 而不是标准的三日剂量。

(5) 泼尼松龙、甲泼尼龙、可的松等糖皮质激素都可以降低多西他赛的过敏反应和水钠潴留不良反应。即使有糖皮质激素预防用药, 仍有近 2% 的患者将会经历潜在的有生命威胁的反应。给予泼尼松龙(Prednisolone) 50mg 口服, 甲强龙 40mg 口服。

综上所述, 目前关于多西他赛用药过程中, 糖皮质激素的使用并无明确的标准方案。目前, 使用方案(1)地塞米松口服的 3 日方案是说明书和文献推荐的最常用的方案。多西他赛化疗前一次 20mg 地塞米松静脉用药, 患者有更好的依从性、更低的水钠潴留和超敏反应。关于地塞米松口服用药方案和静脉用药方案孰优孰劣, 需要进一步的临床观察研究。

参考文献:

- [1] Chan S, Winterbottom L, Gardner S. Response to dexamethasone in patients with fluid retention after docetaxel[J]. *Lancet*, 1996, 347(9013): 1486-1487.
- [2] Ho M Y, Mackey J R. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 253-259.
- [3] Chouhan J D, Herrington J D. Single premedication dose of dexamethasone 20 mg IV before docetaxel administration[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2011, 17(3): 155-159.
- [4] Riva a, Fumoleau P, Roche H, et al. Efficacy and safety of different corticosteroid premedications in breast cancer patients treated with Taxotere. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 188a.

三、我院复方氨基酸注射液的区别

1. 氨基酸的分类及作用

氨基酸是蛋白质的基本组成单位, 大约有 200 多种, 但在体内营养中起重要作用而且被广泛认识的有 20 种, 这 20 种氨基酸根据在体内能否合成成分必需氨基酸 (EAA) 和非必需氨基酸 (NEAA)。EAA 是体内不能合成, 必须外源性摄取的氨基酸, 包括苯丙氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、苏氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸, 对于婴儿来说组氨酸也是必需氨基酸。NEAA 包括甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸、精氨酸、组氨酸、酪氨酸和胱氨酸。氨基酸按结构又可以分为芳香族氨基酸、杂环氨基酸和脂肪族氨基酸, 其中脂肪族氨基酸中又包含 3 种支链氨基酸 (BCAA): L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-缬氨酸。

氨基酸在体内的作用主要分三个方面: (1) 合成各种组织蛋白、酶和激素等; (2) 脱氨基作用的转变成含氮部分和不含氮部分, 含氮部分最终在肝脏形成尿素, 不含氮部分氧化供能或者合成糖和脂肪。

2. 复方氨基酸的分类及区别

复方氨基酸是由氨基酸、糖、电解质、微量元素、维生素及 pH 调节剂等配制而成。不同的复方氨基酸制剂的区别只要是浓度 (含氮量)、氨基酸种类、EAA 与 NEAA 的比值、支链氨基酸含量、是否含有葡萄糖和木糖醇、无机盐种类含量等。

不同疾病及生理情况对氨基酸的需求是不同的。例如严重创伤、脓毒症、大手术等严重应激状

态下, 支链氨基酸和谷氨酰胺的需要量明显增加; 肝硬化患者或者肝部分切除的患者, 体内芳香氨基酸含量增多, 支链氨基酸含量少, 需增加支链氨基酸的量; 慢性肾衰的患者体内必需氨基酸、组氨酸、酪氨酸的浓度下降, 非必需氨基酸浓度上升, 需要补充必需氨基酸为主。婴幼儿在代谢氨基酸时易产生高苯丙氨酸血症、高蛋氨酸血症、低组氨酸血症等, 所以婴幼儿患者输注半胱氨酸、酪氨酸、组氨酸含量高, 而苯丙氨酸、蛋氨酸、甘氨酸含量低的小儿氨基酸注射液。

复方氨基酸注射液根据作用及用途分营养型和治疗型, 治疗型分创伤氨基酸、肝病氨基酸和肾病氨基酸、小儿用氨基酸。

目前我院的氨基酸注射液共 9 个品种。复方氨基酸的通用名中 AA 前面的数字是指改品种所含氨基酸的种类, AA 后面的罗马数字则指改氨基酸的其他的区别 (必需氨基酸的含量、氨基酸的种类等)。如复方氨基酸 18AA-II 是指含 18 种 EAA 和 NEAA 的平衡型氨基酸注射液; 复方氨基酸 18AA-VII 是指由 18 种氨基酸组成的创伤用氨基酸, 其中谷氨酰胺和支链氨基酸含量比较高; 丙氨酰谷氨酰胺及丙氨酰-L-谷氨酰胺也是补充高代谢或应激状态下谷氨酰胺的氨基酸; 复方氨基酸 9AA 是指由必需氨基酸和组氨酸等 9 种氨基酸组成的肾病用氨基酸; 复方氨基酸 3AA 是含 3 种支链氨基酸的肝病用氨基酸。两个规格的小儿复方氨基酸一个是含 18 种氨基酸的小儿平衡型氨基酸, 另一个是含 19 种氨基酸的小儿平衡型氨基酸。

目前我院的氨基酸种类及区别见下表。

通用名	商品名	溶媒 (ml)	氨基酸含量 (g)	特点	EAA (g)	NEAA (g)	E/N	BCAA (g)	BCAA 占 AA (%)	含氮量 (g)	PH	渗透压
18 种氨基酸注射液	18 种氨基酸注射液	250	12.5	平衡型氨基酸	6.25	6.25	1	3	24	2	/	/
复方氨基酸 18AA-II	乐凡命	250	21.25	平衡型氨基酸	9.17	12.76	0.72:1	3.91	18.4	3.5	5.6	703~859
复方氨基酸 18AA-VII	绿支安	200	20	创伤用氨基酸, 即 18-B, 支链氨基酸及谷氨酰胺含量增加	12.59	7.4	1.73:1	7.19	35.9	3.04		858~1086
小儿复方氨基酸 (18AA-I)	凡明爱味特	20	1.348	增加了小儿必需的氨基酸数量, 符合婴幼儿代谢特点, 苯丙、蛋、甘氨酸含量低, 半胱、酪、组氨酸含量高	0.66	0.688	0.96:1	0.274	20.45	0.18	5.5~7	619
小儿复方氨基酸 (19AA-I)	小儿复方氨基酸	100	6	增加了牛磺酸, 其余与 18AA-I 氨基酸种类一样, 含量稍有差别	3.4	3.6	0.94:1	1.8	30.0	0.92	/	/
复方氨基酸 3AA	支链氨基酸	250	10.65	肝病氨基酸, 全部由支链氨基酸组成	10.65	0	/	10.65	100	1.7	/	/
复方氨基酸 9AA	复方氨基酸	250	14	肾病氨基酸, 由 8 种必需氨基酸及组氨酸、半胱氨酸构成	13.35	0.65	20.5:1	5.2	37.14	2.24	/	/
丙氨酰-L-谷氨酰胺	丙氨酰谷氨酰胺	50	10	补充谷氨酰胺, 不能超过供给氨基酸的 20%	/	10	/	0	0	1.6	/	900~1180
丙氨酰谷氨酰胺	力太	100	20	同丙氨酰谷氨酰胺	/	20	/	0	0	3.2	/	900~1180