DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.06.011

环丙氟哌酸对血浆氨茶碱浓度的影响

吴国明 钱桂生 张楚毅 黄永平 刘 红 (第三军医大学新桥医院呼吸中心) 630037

提 要 在15例呼吸系统疾病患者观察了环丙氟哌酸对血浆氨茶碱浓度的影响。结果表明加服环丙氟哌酸500 mg,1/12 h×3 d后,血浆氨茶碱谷浓度和峰浓度均明显增高($P<0.01$),其谷浓度和峰浓度分别增高60.3%±69.8%和38.4%±55.8%。提示两者合用时应适当减少氨茶碱用量,以避免氨茶碱中毒的发生。

关键词 环丙氟哌酸;氨茶碱

中图法分类号 R983

环丙氟哌酸(CPFX)是一种新型喹诺酮类抗菌素。由于CPFX具有高效、广谱、毒性低等优点,在呼吸道感染的治疗中具有重要地位。氨茶碱(AL)因其疗效确切,在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中的应用仍很普遍。因此,临床上合用CPFX和AL的机会很多。但是,国外有学者观察到CPFX对AL药代动力学有影响,可延长其半衰期,降低其清除率,使氨茶碱血药浓度增高[1,2,3]。也有作者认为CPFX对AL浓度无明显影响[4]。国内对该方面的临床研究甚少。我们在15例病人观察了CPFX对AL血药浓度的影响,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 病例选择

15例病人中,男性12例,女性3例,平均年龄57.0±11.9岁(35~72岁),平均体重53.9±8.2 kg(39~68 kg)。其中慢性支气管炎10例,支气管哮喘2例,支气管扩张症1例,肺炎2例。肝、肾功能均正常,3例有右心衰竭。

1.2 给药方法及标本测定

试验前3 d及试验期间禁用红霉素、甲氰咪呱及巴比妥等对AL代谢有影响的药物,禁食含嘌呤高的食物。AL(上海第二十一制药厂生产)200 mg,每日8∶30、14∶30、20∶30各口服一次。试验第3日20∶30开始加服CPFX(印度产)500 mg/12 h。

于试验第3日及第6日分别于8∶30,即服药后立即(0 h)、10∶30(2 h)及14∶30(6 h)从前臂抽取静脉血标本各1 ml,置肝素化试管内,离心取血浆标本贮存在-15℃冰箱内待检(3~6 d内)。AL采用全自动荧光偏振免疫分析仪(TDx,美国产)测定。测定氨茶碱浓度范围为1~40 mg/L,灵敏度为0.01 mg/L,批间变异系数为2.7%。

所得数据经t检验(配对或非配对)进行统计学处理。

2 结果

血浆AL浓度及CPFX和年龄对其影响的结果见表1和表2。

表1 血浆氨茶碱浓度

Tab 1 Plasma AL concentration (mg/L)

Groups	0 h	2 h	6 h
AL	7.68±4.09	11.07±4.45	8.92±4.18
AL+CPFX	11.24±5.85	14.24±5.53	12.36±4.76
P Value	<0.01	<0.01	<0.01

表2 年龄与血浆氨茶碱浓度的关系(mg/L)

Tab 2 The relation between years and plasma AL concentration (mg/L)

Groups	Day 3			Day 6		
	0 h	2 h	6 h	0 h	2 h	6 h
≥60 years	9.68±4.45	12.99±5.01	11.20±4.26	14.16±6.19	17.14±5.63	14.71±4.92
<60 years	5.40±2.14	8.88±2.54	6.31±2.20	7.89±3.25	10.93±3.22	9.67±2.97
P Value	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

从表1和表2可见口服AL 200 mg/次,3次/日血浆AL浓度基本上可达有效治疗范围,老年组浓度更为合适。3个时相点的AL浓度均与年龄呈显著正相关($P<0.05$~0.01)。加服CPFX 500 mg/12 h×3 d后,3个时相点AL浓度均显著增高($P<0.01$),其中谷浓度(0时)平均增高60.3%±69.8%,峰浓度(2 h)增高38.4%±55.8%,其中1例峰浓度从7.62 mg/L增高到20.04 mg/L,增高163%。虽然老年组服CPFX后AL血药浓度显著高于中年组,但就增高程度而言,二组并无差别($P>0.05$)。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

3.1 AL 的合适剂量

AL 具有平喘作用，在 COPD 患者中应用很广泛，近年来发现氨茶碱还可兴奋疲劳的膈肌，更受到重视。但是，AL 的有效安全范围小（血浓度10～20 mg/L），且个体差异大，易发生中毒。本文结果表明，60岁以上者口服 AL 600 mg/d，血药浓度可达有效水平。其中1例72岁肺心病，右心衰竭患者峰浓度＞20 mg/L，并出现心悸、心率增快等 AL 中毒症状。而60岁以下者该剂量还不能使 AL 浓度达到有效水平。这可能与老年人，特别是 COPD 患者 AL 半衰期延长、清除率降低有关[6]。推测中青年人 AL 用量需增至800 mg/d，才能使血氨茶碱浓度达到有效水平。

3.2 CPFX 对 AL 血药浓度的影响

Schwartz 等报道给9例健康受试者口服 CFPX 750 mg/12 h×9次后，AL 清除率下降31%，AL 浓度显著增高[1]。Robson 等也发现 CPFX 能显著降低氨茶碱清除率[3]。以上二篇报道均是在健康受试者所作的研究。本文结果表明在呼吸道疾病患加服 CPFX 后，血浆 AL 峰浓度及谷浓度均明显增高（$P<0.01$），其中3例有肺心病、右心衰者峰浓度均＞20 mg/L，最高达26.34 mg/L，并出现轻度中毒症状。本文结果提示 CPFX 对 AL 血药浓度的影响具有重要的临床意义，二者合用可明显增加 AL 中毒的可能性，特别是对 AL 用量本来偏大，老年及合并肺心病、心衰病人。本文结果提示在合用 CPFX 和 AL 时，AL 用量应减少1/3以上，以避免 AL 中毒的发生。最好能进行 AL 血药浓度监测，做到给药个体化。

据文献报道 CPFX 主要影响 AL 的清除药代动力学参数，使其半衰期延长，清除率下降27%～31%[1,3]，从而使 AL 血药浓度增高。CPFX 主要通过抑制肝细胞的细胞色素 P_{450} 酶系统，从而抑制 AL 在肝脏的代谢和清除[1,2]，其中主要抑制 AL 1,3－去甲基化和8羟基化途径[3]。

本文结果还表明尽管60岁以上者口服 CPFX 后血 AL 浓度显著高于60岁以下者，但就增高程度而言，二组并无差别。提示老年组加服 CPFX 后血浆 AL 浓度较高是因加服 CPFX 前 AL 浓度较中年组高之故。这与文献报道的 CPFX 对血 AL 浓度的影响在老年人更为明显不一致[1]，其原因有待进一步探讨。

参考文献

1 Schwartz J, Jauregui L, Lettieri J, et al. Impact of ciprofloxacin on theophylline clearance and steady-state concentrations in serum. Antimicrob Agents Chemother, 1988, 32(1): 75～77

2 Raoof S, Wollschlager C, Khan FA. Ciprofloxacin increase serum levels of theophylline. Am J Med, 1987, 82(Suppl 4A): 115～118

3 Robson RA, Begg EJ, Atkinson HC, et al. Comparative effects of ciprofloxacin and lomefloxacin on the oxidatives metabolism of theophylline. Br J Clin Pharmac, 1990, 29: 491～493

4 Maesen FP, Teengs JP, Baur C, et al. Quinolones and raised plasma concentrations of theophlline. Lancet, 1984, 11: 530

5 Loi CM, Parker B, Vestal RE. Combined effect of cimetidine and ciprofloxacin on theophylline disposition. Clin Pharmacol Ther, 1991, 49: 130

6 马　珂，管加瑜，阮洪军. 慢性阻塞性肺病老人茶碱药物动力学研究. 中国医院药学杂志，1991，11(7)：294～295

（收稿：1994-09-04；修回：1994-11-08）

The effects of ciprofloxacin on plasma aminophylline concentration in patients with respiratory disease

Wu Guoming, Qian Guisheng, Zhang Chuyi, Huang Yongping, Liu Hong (Department of Respiratory Disease, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

Astract The effects of ciprofoxacin (CPFX) on the plasma aminophylline (AL) concentration were observed in 15 patients with various respiratory diseases. It was found that the minimal plasma concentrations of AL were significantly increased by 60.3%±69.8% and 38.4%±55.8% respectively after the administration of 500 mg of CPFX twice daily for 3 days during AL therappy, which suggests that the dosage of AL should be adequately reduced when AL and CPFX are administered simultaneously to avoid AL poisoning.

Key words aminophylline; ciprofloxacin

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net