

LC-MS/MS法测定人血浆、尿液中米屈肼的浓度及其药动学研究

李雪晴*, 宋薇, 冯智军, 周伦, 葛洁, 丁莉坤, 王茂湖, 文爱东*(第四军医大学第一附属医院药剂科, 西安 710032)

中图分类号 R969.1;R972*2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4506-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.15

摘要 目的:建立测定人血浆、尿液中米屈肼浓度的方法,研究其在健康人体内的药动学特征。方法:血浆、尿液样品经沉淀法处理后,采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法进样测定。色谱柱为Dikma Diamonsil C₁₈,流动相为甲醇-水(含0.2%甲酸、0.3%醋酸铵)(31:69, V/V),流速为0.6 ml/min;采用电喷雾离子源(ESI),以多重反应监测(MRM)方式扫描,负离子方式检测。用于定量分析的离子分别为 m/z 147.10→58.20(米屈肼)和 m/z 152.00→110.10(内标,对乙酰氨基酚)。采用DAS 2.1软件分别计算单次、多次给药的药动学参数,并比较其差异。结果:米屈肼血药、尿药浓度分别在0.02~20 ng/ml($r=0.999\ 3$)和0.05~40 ng/ml($r=0.998\ 2$)范围内线性关系良好,定量限分别为0.02、0.05 ng/ml;精密性、回收率符合生物样品测定要求,内源性杂质不干扰测定。血浆中米屈肼低、中、高剂量(250、500、750 mg)单次给药组 $t_{1/2}$ 分别为(3.39±0.81)、(5.52±0.57)、(5.32±0.96)h, t_{max} 分别为(0.80±0.45)、(1.38±0.43)、(1.10±0.36)h, c_{max} 分别为(4.17±1.46)、(8.08±1.04)、(15.04±1.86)ng/ml,AUC_{0-36 h}分别为(24.55±5.81)、(45.50±7.07)、(85.60±13.09)ng·h/ml,单次给药在250~750 mg剂量范围内, c_{max} 、AUC_{0-36 h}与剂量呈线性关系(R^2 分别为0.974 5、0.968 3);米屈肼低剂量多次给药组达稳态时, c_{min} 为(0.28±0.10)ng/ml,AUC_{ss}为(38.78±4.18)ng·h/ml, c_{ss} 为(1.62±0.17)ng/ml,DF为(3.81±1.14), $t_{1/2}$ 为(6.17±1.46)h, t_{max} 为(1.20±0.33)h, c_{max} 为(6.46±1.96)ng/ml,AUC_{0-36 h}为(40.33±4.65)ng·h/ml; c_{max} 、AUC蓄积因子分别为(1.73±0.90)和(1.64±0.40)。多次连续给药达稳态时与单剂量相比, $t_{1/2}$ 、 c_{max} 、AUC_{0-36 h}均有所改变, t_{max} 无显著性差异。各剂量组单次给药后,26 h尿累积排泄率分别为(0.004 009±0.001 1)%、(0.004 026±0.001 01)%、(0.003 858±0.000 68)%。结论:该试验建立的方法灵敏度好、准确度高、专属性强,适用于人体中米屈肼血药及尿药浓度的测定和药动学研究。米屈肼胶囊在健康人体内具有一定的蓄积作用,且具有线性药动学特征。

关键词 液相色谱-串联质谱法;米屈肼;血药浓度;尿药浓度;药动学

Determination of Mildronate Concentration in Human Plasma and Urine by LC-MS/MS and Pharmacokinetics Study

LI Xue-qing, SONG Wei, FENG Zhi-jun, ZHOU Lun, GE Jie, DING Li-kun, WANG Mao-hu, WEN Ai-dong (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for the determination of mildronate in human plasma and urine, and to study the pharmacokinetic characteristics in healthy volunteers. METHODS: After precipitating plasma and urine sample, LC-MS/MS method was adopted. Dikma Diamonsil C₁₈ column was used with mobile phase consisted of methanol-water (containing 0.2% formic acid, 0.3% ammonium acetate) (31:69, V/V) at the flow rate of 0.6 ml/min. ESI was adopted in MRM mode, by using negative ion. The ion for quantitative analysis were m/z 147.10→58.20 (mildronate) and m/z 152.00→110.10 (internal standard, acetaminophen). The pharmacokinetic parameters of mildronate with single administration and multiple administration were calculated by using DAS 2.1 software and compared. RESULTS: The linear range of mildronate in plasma were 0.02-20 ng/ml($r=0.999\ 3$) and in urine were 0.05-40 ng/ml ($r=0.998\ 2$). The lowest limits of quantitation were 0.02 and 0.05 ng/ml. Precision and recovery met the requirements of biological specimen determination, and endogenous impurities hadn't effect on the determination. The main pharmacokinetics parameters of low-dose, medium-dose and low-dose (250, 500, 750 mg) of mildronate in plasma with single administration were as follows: $t_{1/2}$ were (3.39±0.81), (5.52±0.57) and (5.32±0.96)h; t_{max} were (0.80±0.45), (1.38±0.43) and (1.10±0.36)h; c_{max} were (4.17±1.46), (8.08±1.04) and (15.04±1.86)ng/ml; AUC_{0-36 h} were (24.55±5.81), (45.50±7.07) and (85.60±13.09)ng·h/ml. In the dose range, c_{max} , AUC_{0-36 h} had a linear relationship with dose (R^2 were 0.974 5 and 0.968 3). The main pharmacokinetic parameters of low-dose of mildronate with multiple administration after keeping stable were as follows: c_{min} was (0.28±0.10)ng/ml; AUC_{ss} was (38.78±4.18)ng·h/ml; c_{ss} was (1.62±0.17)ng/ml; DF was (3.81±1.14); $t_{1/2}$ was (6.17±1.46)h; t_{max} was (1.20±0.33)h; c_{max} was (6.46±1.96)ng/ml; AUC_{0-36 h} was (40.33±4.65)ng·h/ml; accumulation factor of c_{max} and AUC were (1.73±0.90) and (1.64±0.40). Compared with single administration, $t_{1/2}$, c_{max} and AUC of mildronate with multiple administration after keeping stable all changed, and t_{max} had no significant difference. After single administration, 26 h accumulative excretion rate of those groups were (0.004 009±0.001 1)%, (0.004 026±0.001 01)% and (0.003 858±0.000 68)% respec-

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药物分析。电话: 029-84775475。E-mail: lixue369369@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 新药研发。电话: 029-84775475。E-mail: adwen@fmmu.edu.cn

tively. CONCLUSIONS: Established method is sensitive, accurate and specific, and suitable for the determination of mildronate concentration in human plasma and urine and pharmacokinetics study. Mildronate capsule shows certain accumulation effect in healthy volunteers, and linear pharmacokinetic characteristics.

KEYWORDS LC-MS/MS; Mildronate; Plasma concentration; Urine concentration; Pharmacokinetics

米屈胂(Mildronate)属抗心律失常药,化学名为3-(2,2,2-三甲基胂)丙酸盐二水合物^[1],该化合物通过抑制脂肪酸代谢过程中 γ -三甲氨基丁酸羟化酶,从而减少肉碱的生成,减轻心肌的缺血再灌注损伤,使脂肪酸氧化反应供能转变为对心肌细胞更有利的葡萄糖氧化供能,为心脏提供能量,是一种心肌保护药^[2-3]。目前,有关于米屈胂胶囊的临床应用及人体药动学的研究报道相对较少^[4-5],本试验通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定单次、多次给药后健康人体内米屈胂的血药、尿药浓度,考察不同剂量、不同给药次数对其药动学参数的影响,初步探讨该剂型在健康人体内的药动学特点,为国产米屈胂胶囊的临床给药方案及剂量确定提供试验依据。

1 材料

1.1 仪器

1200型高效液相色谱仪(含真空脱气机、二元梯度高压泵、自动进样器、柱温箱)、6410A三重四级杆串联质谱仪、MassHunter工作站(美国安捷伦公司);TDL80-2B离心机(上海安亭科学仪器厂,离心半径:13.5 cm);XW-80A涡旋仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

1.2 药品与试剂

米屈胂对照品[米屈胂胶囊(沈阳格林制药有限公司,规格:0.25 g/粒,批号:20100603)];内标:对乙酰氨基酚(中国食品药品检定研究院,批号:100018-200408,纯度:100%);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 色谱及质谱条件

色谱柱:Dikma Diamonsil C₁₈(150 mm×2.1 mm, 5 μ m);流动相:甲醇-水(含0.2%甲酸、0.3%醋酸铵)(31:69, V/V);流速:0.6 ml/min;柱温:35 $^{\circ}$ C;进样量:5 μ l。

电喷雾离子源(ESI),以多重反应监测(MRM)模式扫描,负离子方式检测;用于定量分析的离子分别为 m/z 147.10 \rightarrow 58.20(米屈胂,碰撞能:27 V,裂解电压:80 V)、 m/z 152.00 \rightarrow 110.10(内标,碰撞能:16 V,裂解电压:90 V);驻留时间(Dwell time):200 ms;电子倍增管电压(EMV):200 V;雾化气流速:12 L/min;干燥气压力:275.8 kPa;毛细管电压:4 kV;干燥气温度:350 $^{\circ}$ C。

2.2 样品的处理

2.2.1 血浆样品的处理 取血浆200 μ l,置于1.5 ml塑料离心管中,精密加入内标溶液(100.3 ng/ml对乙酰氨基酚)10 μ l,涡旋混匀。加入沉淀剂甲醇600 μ l,涡旋混匀3 min,4 000 r/min离心10 min。取上清液5 μ l,进样测定。

2.2.2 尿液样品的处理 取尿液200 μ l,置于1.5 ml塑料离心管中,精密加入内标溶液(99.5 ng/ml对乙酰氨基酚)10 μ l,涡旋混匀。加入沉淀剂甲醇600 μ l,涡旋混匀3 min,4 000 r/min离心10 min,取上清液5 μ l,进样测定。

2.3 方法专属性考察

在“2.1”项色谱及质谱条件下,内源性杂质对待测物无干扰,米屈胂与内标峰形良好,分离完全,保留时间分别约为2.7、

5.1 min。血浆、尿液中米屈胂的色谱图分别见图1、图2。

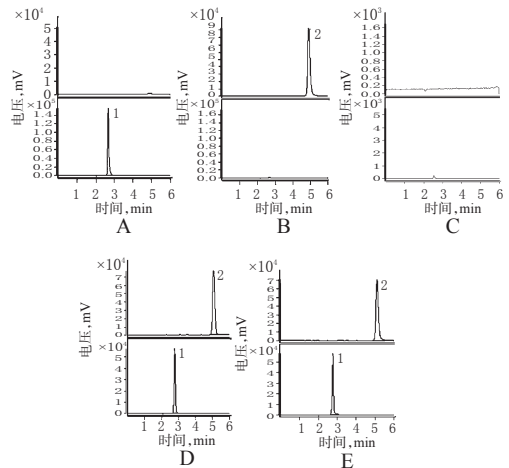


图1 血浆中米屈胂的色谱图

A.空白血浆+10 ng/ml米屈胂对照品溶液;B.空白血浆+内标溶液(100.3 ng/ml对乙酰氨基酚);C.空白血浆;D.空白血浆+26.5 ng/ml米屈胂对照品溶液+内标溶液;E.受试者口服米屈胂胶囊250 mg 1.5 h后血浆样品+内标溶液;1.米屈胂;2.内标

Fig 1 Chromatograms of mildronate in plasma
A. blank plasma + mildronate; B. blank plasma + internal standard; C. blank plasma; D. blank plasma + mildronate + internal standard; E. plasma sample 1.5 h after p.o. (250 mg) + internal standard; 1. mildronate; 2. internal standard

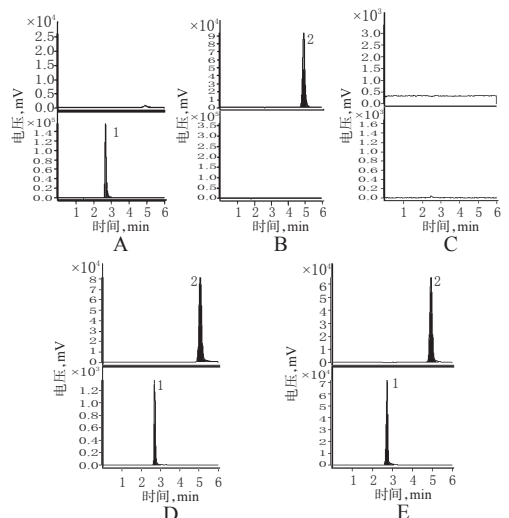


图2 尿液中米屈胂的色谱图

A.空白尿液+10 ng/ml米屈胂对照品溶液;B.空白尿液+内标溶液(99.5 ng/ml对乙酰氨基酚);C.空白尿液;D.空白尿液+0.03 ng/ml米屈胂对照品溶液+内标溶液;E.受试者口服米屈胂胶囊250 mg 2 h后尿液样品+内标溶液;1.米屈胂;2.内标

Fig 2 Chromatograms of mildronate in urine

A. blank urine + mildronate; B. blank urine + internal standard; C. blank urine; D. blank urine + mildronate + internal standard; E. urine sample 1.5 h after p.o. (250 mg) + internal standard; 1. mildronate; 2. internal standard

2.4 标准曲线的制备及定量下限考察

2.4.1 血浆中米屈胍的标准曲线及定量下限 取空白血浆200 μl , 分别加入米屈胍对照品溶液适量, 加入内标(100.3 ng/ml 对乙酰氨基酚)溶液10 μl , 涡旋混匀, 配制成米屈胍质量浓度分别为0.02、0.05、0.1、0.5、1.0、5.0、10.0、20.0 ng/ml的血浆样品, 按“2.2.1”项方法处理, 进样测定, 记录色谱图。以待测物浓度(c)为横坐标、待测物与内标的峰面积比值(f)为纵坐标进行线性回归, 得标准曲线回归方程为 $f=0.197 0c+0.000 430$ ($r=0.999 3$, 权重系数 $w=1/c^2$)。结果表明, 米屈胍血药浓度在0.02~20.0 ng/ml范围内线性关系良好, 其定量下限为0.02 ng/ml。

2.4.2 尿液中米屈胍的标准曲线及定量下限 取空白尿液200 μl , 分别加入米屈胍对照品溶液适量, 加入内标(99.5 ng/ml 对乙酰氨基酚)溶液10 μl , 涡旋混匀, 配制成米屈胍质量浓度分别为0.05、0.1、0.5、1.0、5.0、10.0、20.0、40.0 ng/ml的尿液样品, 按“2.2.2”项方法处理, 进样测定, 记录色谱图。以 c 为横坐标、 f 为纵坐标进行线性回归, 得标准曲线回归方程为 $f=0.258 0c+0.006 602$ ($r=0.998 2$, 权重系数 $w=1/c^2$)。结果表明, 米屈胍尿药浓度在0.05~40.0 ng/ml范围内线性关系良好, 其定量下限为0.05 ng/ml。

2.5 精密度试验

取空白血浆、尿液各200 μl , 分别加入米屈胍对照品溶液适量, 涡旋混匀, 配置成低、中、高浓度(0.05、4.0、15.0 ng/ml, 下同)血浆样品和低、中、高浓度(0.1、5.0、30.0 ng/ml, 下同)尿液样品, 每浓度取5份样本分析, 分别按“2.2.1”“2.2.2”项方法处理, 进样测定, 计算精密度。结果显示, 各浓度血浆、尿液样品的日间和日内相对标准差(RSD)均 $<15.0\%$, 表明精密度良好。

2.6 提取回收率试验

配制低、中、高浓度血浆、尿液样品, 分别按“2.2.1”“2.2.2”项方法处理, 离心后取上清液; 另取空白血浆、尿液适量, 分别按“2.2.1”“2.2.2”项方法处理, 取上清液加入内标、待测物溶液适量, 使最终浓度与前者浓度相对应。进样测定, 计算回收率。结果显示, 血浆样品的提取回收率为74.0%~80.3% (RSD=4.2%); 尿液样品的提取回收率为78.7%~86.1% (RSD=4.9%)。

2.7 介质效应

取空白血浆、尿液适量, 分别按“2.2.1”“2.2.2”项方法操作, 离心, 取上清液加入内标、对照品溶液, 配制成低、中、高质量浓度血浆、尿液样品; 同时, 将同体积低、中、高质量对照品溶液和内标溶液用氮气吹干并用流动相溶解, 使最终浓度与前者浓度相对应。进样测定, 计算介质效应。结果显示, 血浆、尿液样品的平均介质效应分别为87.2% (RSD=7.6%)、95.1% (RSD=5.3%), 表明本方法无介质效应。

2.8 样本稳定性试验

按“2.2.1”“2.2.2”项方法配制低、高浓度血浆、尿液样品, 每一浓度取3份样本分析, 分别考察血浆和尿液样品室温放置24 h、反复冻融48 h、 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中冷冻保存15 d、 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中冷冻保存30 d的稳定性。结果显示, 血浆、尿液样品在上述条件下稳定。

2.9 测定方法的质量控制

受试者血浆、尿液样品的测定在分析方法确证完成之后进行。每批样品测定的同时建立随行标准曲线及质控样品,

血浆、尿液质控样品的浓度分别为0.05、4.0、15 ng/ml和0.1、5.0、30 ng/ml, 根据质控样品的准确度评判该批样品的测定数据是否可被接受。

2.10 药动力学研究

2.10.1 研究对象及分组 15名男性健康受试者, 体质量59.5~65.0 kg, 年龄34~42岁; 15名女性健康受试者, 体质量48.0~65.0 kg, 年龄32~42岁。30名健康受试者经体检证明胸透、心电图、血压、血常规及肝肾功能等各项指标均正常, 受试者无吸烟、饮酒史, 受试前1个月内未参加过其他药物试验, 试验前两周及试验期间未服用其他任何药物。将受试者随机分为米屈胍低、中、高剂量(250、500、750 mg)组, 每组10人, 男、女各半。本试验已获得国家食品药品监督管理局总局(CFDA)临床批准及第四军医大学第一附属医院医学伦理委员会批准, 严格遵守赫尔辛基宣言的人体医学研究的伦理准则及CFDA颁布药物临床试验规范(GCP), 并已向受试者介绍研究信息, 所有受试者均签署知情同意书, 试验按制定的标准操作规范(SOP)进行。

2.10.2 单次给药药动力学研究 各组受试者禁食12 h后, 早晨空腹分别单次口服米屈胍胶囊低、中、高剂量, 于给药前及给药后0.5、0.75、1.0、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24、36 h时静脉采血5 ml, 置于肝素管中, 超速离心, 分离血浆, 于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 下保存, 备测。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用DAS 2.1软件计算药动力学参数, 并绘制平均药-时曲线; 分别以 c_{max} 、 $\text{AUC}_{0-36\text{ h}}$ 为纵坐标, 剂量为横坐标绘制线性关系图, 考察 c_{max} 、 $\text{AUC}_{0-36\text{ h}}$ 与剂量的关系。各组主要药动力学参数见表1; 受试者单次给药的药-时曲线见图3; c_{max} 、 $\text{AUC}_{0-36\text{ h}}$ 与剂量的线性关系图见图4。

表1 各组主要药动力学参数结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Main pharmacokinetic parameters of mildronate in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

参数	单次给药			多次给药
	低剂量组	中剂量组	高剂量组	
c_{max} , ng/ml	4.17 \pm 1.46	8.08 \pm 1.04	15.04 \pm 1.86	6.46 \pm 1.96
t_{max} , h	0.80 \pm 0.45	1.38 \pm 0.43	1.10 \pm 0.36	1.20 \pm 0.33
$t_{1/2}$, h	3.39 \pm 0.81	5.52 \pm 0.57	5.32 \pm 0.96	6.17 \pm 1.46
$\text{AUC}_{0-36\text{ h}}$, ng·h/ml	24.55 \pm 5.81	45.50 \pm 7.07	85.60 \pm 13.09	40.33 \pm 4.65
$\text{AUC}_{0-\infty}$, ng·h/ml	24.74 \pm 5.79	45.92 \pm 7.31	216.87 \pm 56.27	42.02 \pm 4.55
CL, L/h	10.64 \pm 2.62	11.17 \pm 2.00	8.86 \pm 1.28	6.01 \pm 0.62
V , L/h	49.92 \pm 11.34	88.21 \pm 13.13	66.91 \pm 9.92	53.16 \pm 11.91

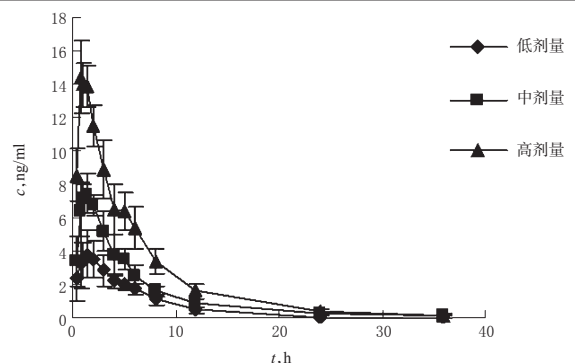


图3 受试者单次给药的药-时曲线

Fig 3 Mean plasma concentration-time curves of mildronate in healthy volunteers after single administration

由表1、图3、图4可见, 健康受试者单次口服米屈胍胶囊后, 各剂量组的 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 相近, 单次给药在250~750 mg剂量范

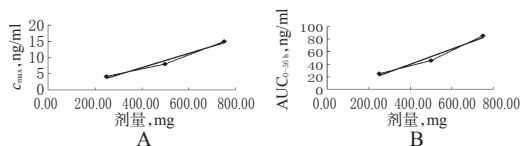


图4 c_{max} 、 AUC_{0-36h} 与剂量的线性关系图

A. c_{max} -剂量; B. AUC_{0-36h} -剂量

Fig 4 The relationship of c_{max} and AUC_{0-36h} with the dose of mildronate

A. c_{max} against dose; B. AUC_{0-36h} against dose

围内,米屈胂的 c_{max} 、 AUC_{0-36h} 均与剂量呈线性关系(R^2 分别为0.974 5、0.968 3),表明其在人体内具线性药动学特征。

受试者在服药前排空膀胱,给药后分别收集0~2、2~4、4~6、6~8、8~12、12~24、24~26 h尿样,记录各时段尿样总量,并各留取约5 ml尿样,按“2.2.2”项方法处理后于-80℃下保存,备测。低、中、高剂量组受试者单次口服米屈胂后,26 h的尿累积排泄率分别为(0.004 009 ± 0.001 1)、(0.004 026 ± 0.001 01)、(0.003 858 ± 0.000 68)%。受试者单次给药的累积排泄率-时间曲线见图5。

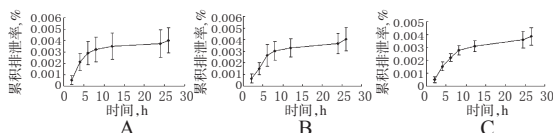


图5 受试者单次给药的累积排泄率-时间曲线

A. 低剂量组(250 mg); B. 中剂量组(500 mg); C. 高剂量组(750 mg)

Fig 5 Accumulative excretion rate-time curve of mildronate with single administration

A. low-dose group (250 mg); B. medium-dose group (500 mg); C. high-dose group (750 mg)

2.10.3 多次给药药动学研究 低剂量组受试者在单次给药结束后,继续给药,每次250 mg,每日1次,连续7 d。受试者分别于第4、5、6天早上给药前采血,测定血浆中米屈胂 c_{min} ,于第

表2 性别对单次给药药动学参数的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 2 The effect of gender on pharmacokinetic parameters of mildronate with single administration ($\bar{x} \pm s, n=5$)

参数	低剂量组			中剂量组			高剂量组		
	M	F	P	M	F	P	M	F	P
c_{max} , ng/ml	4.01 ± 1.35	4.32 ± 1.70	0.76	8.52 ± 1.06	7.65 ± 0.93	0.20	15.24 ± 2.24	14.48 ± 1.64	0.76
t_{max} , h	1.35 ± 0.49	1.35 ± 0.49	1.00	1.45 ± 0.45	1.30 ± 0.45	0.61	1.10 ± 0.38	1.10 ± 0.38	1.00
$t_{1/2}$, h	3.21 ± 1.15	3.57 ± 0.26	0.52	5.75 ± 0.75	5.29 ± 0.20	0.22	5.26 ± 1.07	5.37 ± 0.96	0.87
AUC_{0-36h} , ng·h/ml	23.16 ± 5.99	25.93 ± 5.94	0.48	46.25 ± 7.60	44.75 ± 7.30	0.76	85.49 ± 15.29	85.70 ± 12.32	0.98
$AUC_{0-\infty}$, ng·h/ml	23.35 ± 6.00	26.13 ± 5.87	0.48	46.8 ± 7.99	45.05 ± 7.37	0.73	86.40 ± 16.00	86.53 ± 12.94	0.99
V, L/h	48.80 ± 13.19	51.04 ± 10.61	0.77	89.64 ± 11.16	86.77 ± 16.07	0.75	66.52 ± 12.74	67.29 ± 7.66	0.91
CL, L/h	11.32 ± 3.05	9.96 ± 2.22	0.44	10.94 ± 1.89	11.4 ± 2.30	0.74	8.90 ± 1.48	8.81 ± 1.22	0.92

表3 性别对多次给药药动学参数的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 3 The effect of gender on pharmacokinetic parameters of mildronate with multiple administration ($\bar{x} \pm s, n=5$)

参数	多次给药		
	M	F	P
c_{max} , ng/ml	6.73 ± 2.03	6.13 ± 2.01	0.65
t_{max} , h	1.25 ± 0.35	1.15 ± 0.34	0.66
$t_{1/2}$, h	6.09 ± 2.06	6.40 ± 1.12	0.77
AUC_{0-36h} , ng·h/ml	39.03 ± 5.41	38.91 ± 3.43	0.97
$AUC_{0-\infty}$, ng·h/ml	38.79 ± 5.57	38.63 ± 3.12	0.96

7天给药前及给药后0.5、0.75、1.0、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24、36 h时静脉采血5 ml,置于肝素管中,超速离心,分离血浆,于-80℃下保存,备测。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用DAS 2.1软件计算药动学参数,并绘制平均药-时曲线。结果显示,米屈胂在给药第4天达到稳态浓度,其相关药动学参数 c_{ss} 为(1.62 ± 0.17) ng/ml, c_{min} 为(0.28 ± 0.10) ng/ml, AUC_{ss} 为(38.78 ± 4.18) ng·h/ml, DF为(3.81 ± 1.14)。其余药动学参数见表1;平均药-时曲线见图6。

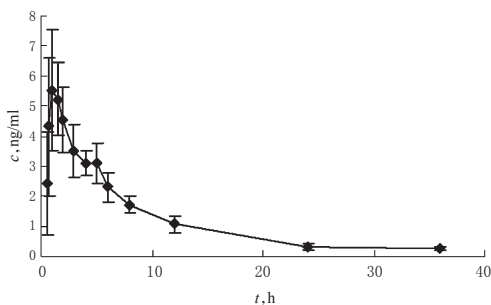


图6 10名受试者多次给药的平均药-时曲线

Fig 6 Mean plasma concentration-time curve of mildronate in 10 healthy volunteers after multiple administration

2.10.4 单次、多次给药药动学参数比较 比较两者主要药动学参数(见表1)和平均药-时曲线(见图3、图6),多次给药达稳态浓度时与单次给药相比, AUC_{0-36h} 、 $t_{1/2}$ 、 c_{max} 均有所变化, t_{max} 无显著性差异,其中 c_{max} 、 AUC 的蓄积因子分别为(1.73 ± 0.90)和(1.64 ± 0.40),表明米屈胂在体内存在一定的蓄积作用。

2.10.5 性别对米屈胂药动学参数的影响 应用配对t检验(其中 t_{max} 用两独立样本的非参数检验)比较男性(M)和女性(F)单次、多次口服米屈胂胶囊药动学参数, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。性别对单次、多次给药药动学参数的影响见表2、表3。

由表2、表3可见,男女受试者药动学参数之间的差异不具

有统计学意义($P > 0.05$),说明性别对单次、多次给药的药动学参数无影响。

3 讨论

米屈胂用于治疗脑血液循环不足患者的给药方案为:重症期静脉注射给药,每次500 mg,每日1次;症状缓解时肌肉注射给药,每次500 mg,每日1次;以后口服给药,每次250 mg,每日1~3次。因此单次给药试验选择了250、500、750 mg 3个剂量。多次给药试验给药方案参考临床用药的常规剂量,即10名健康受试者多次口服米屈胂胶囊,每次250 mg,每日1次,连续7 d。试验结果显示,在给药第4天时,米屈胂血药浓度达到稳态;该单次、多次给药方案在健康受试者中耐受性良

我院2013—2014年151例新的药品不良反应报告分析

徐帆*,张云玲(成都军区昆明总医院,昆明 650032)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4510-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.16

摘要 目的:掌握我院新的药品不良反应(ADR)发生的特点及一般规律,为临床合理用药提供参考。方法:对我院2013—2014年临床各科室收集上报至全国ADR监测网络的151例新的ADR报告,采用Excel表格进行统计、分析。结果:在我院上报的ADR中,男性发生率(56.29%)略高于女性(43.71%);抗感染药引发的ADR例数最多,有45例,占29.80%;注射剂及静脉滴注给药途径最易引发ADR,各占83.44%、81.46%;ADR累及器官/系统以皮肤及其附件损害最为常见,有66例,占28.82%;新的严重的ADR有10例,占6.62%。结论:临床应加强ADR监测工作,尤其应把握抗感染药的使用指征,以减少ADR的发生。

关键词 药品不良反应;报告;分析;监测;统计分析

New ADR Reported in Our Hospital during 2013-2014: Analysis of 151 Cases

XU Fan, ZHANG Yun-ling (Kunming General Hospital of Chengdu Military Region, Kunming 650032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the characteristics and general pattern of new ADR in our hospital. METHODS: A total of 151 new ADR cases reported to "Nationwide ADR Monitoring Network by our hospital during 2013 to 2014 were analyzed statistically. RESULTS: Of the 151 ADR cases, males (56.29%) showed higher proportion than females (43.71%); most of ADR cases were induced by anti-infective agents, including 45 cases (29.80%). ADR cases most easily induced by injection and intravenous dripping, accounting for 83.44% and 81.46%, respectively. Lesions of skin and its appendants were most common clinical manifestations of ADR, which accounted for 28.82% (66 cases). There were 10 new and severe ADR cases (6.62%). All of ADR cases were cured or improved. CONCLUSIONS: More attention should be paid to ADR monitoring especially indication of anti-infective agent to reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS ADR; Report; Analysis; Monitoring; Statistical analysis

药品不良反应(ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号),新的ADR是指药品说明书中未载明的不良反应。说明书中已有描述,但ADR发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的,按照新的ADR处理。据世界卫生组织在发展中国家调查表明,住院患者中的ADR发生率为10%~20%,有

5%的住院患者是因为ADR入院的。我国是ADR的重灾区,每年约有500万~1000万住院患者发生ADR,其中严重事件可达20万~50万,约19.2万人死于ADR^[1]。因此,加强ADR监测对促进临床合理用药,保障患者用药安全具有重要意义。我院根据国家的要求,建立了相应的ADR监测报告制度,对门诊、急诊及各科住院患者的用药情况进行监测。同时,ADR监测工作是药品监督管理工作的重要组成部分,做好这项工作,

好,不良反应发生率低,可为米屈胍制剂Ⅱ期临床试验及其临床应用提供参考。

本试验采用沉淀提取法处理生物样品,操作简便、快速;并以LC-MS/MS法测定,特异性强、灵敏度高、重复性好;采用MRM模式扫描,专属性强。结果表明,米屈胍血药、尿药浓度的定量下限分别为0.02、0.05 ng/ml,可用于健康人体内米屈胍血药、尿药浓度的测定及其药动学研究。

本试验仅考察了口服给药的药动学特征,而在临床应用中,需静脉注射或肌肉注射给药以治疗脑血液循环不足重症患者。故在后期试验中,笔者将进一步考察相应剂型静脉注射、肌肉注射等给药方式的药动学特征,为指导米屈胍制剂在临床的使用提供更多参考依据。

参考文献

[1] Lv YF, Hu X, Bi KS. Determination of mildronate in human plasma and urine by liquid chromatography-tandem

mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 852(1/2):35.

[2] 杨波,陈勇川,向荣凤,等.液相色谱-电喷雾串联质谱法测定人血浆中的艾芬地尔[J].*色谱*, 2008, 26(3):322.

[3] Peng Y, Yang J, Wang Z, et al. Determination of mildronate by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in healthy Chinese volunteers[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(5/6):551.

[4] 程钢,朱荣华,赵瑞科,等. HPLC-MS/ESI同时测定人血浆中米屈胍和左卡尼汀[J].*药物分析杂志*, 2010, 30(4):609.

[5] 邱枫,何晓静,孙亚欣,等.单剂量静脉滴注米屈胍注射液在健康人体中的药动学及安全性研究[J].*中国药学杂志*, 2013, 48(10):813.

(收稿日期:2015-03-11 修回日期:2015-08-26)

(编辑:李 劲)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0871-64774308。
E-mail: xu_fan@126.com