

环孢素A口服溶液不同给药剂量对注射器内残留量的影响

魏婷*,张欣,许俊羽,盛晓燕,钟旭辉,周颖#,崔一民(北京大学第一医院药剂科,北京 100034)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1182-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.11

摘要 目的:考察环孢素A口服溶液不同给药剂量对一次性注射器内残留量的影响。方法:将40支一次性无菌注射器均分为0.9%氯化钠注射液组和环孢素A口服溶液组,两组又均分为4个亚组。分别测定两组注射器内溶液的残留量,并计算残留百分比。结果:环孢素A口服溶液组各亚组一次性无菌注射器内环孢素A的残留百分比均显著高于0.9%氯化钠注射液组,差异有统计学意义($P<0.05$)。环孢素A口服溶液各亚组间除0.5 ml组与0.8 ml组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)外,其他各组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:儿童采用一次性无菌注射器口服给予环孢素A时抽取的剂量越小,注射器内药物的残留百分比越大;当注射器抽取环孢素A溶液剂量在0.1 ml时,注射器内药物的残留量百分比最高。

关键词 环孢素A;儿童;注射器;残留量

Effect of Cyclosporin A Oral Solution with Different Dosing on the Syringe Residue

WEI Ting, ZHANG Xin, XU Jun-yu, SHENG Xiao-yan, ZHONG Xu-hui, ZHOU Ying, CUI Yi-min (Dept. of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effect of Cyclosporin A oral solution with different dosing on the syringe residue. METHODS: A total of 40 disposable sterile syringes were divided into 0.9% sodium chloride injection group and cyclosporin A oral solution group. The residues of cyclosporin A in syringe were determined and the percentage of residues was calculated. RESULTS: The proportion of residues in disposable sterile syringes in cyclosporin A oral solution group was significantly higher than 0.9% sodium chloride injection group, with significant difference ($P<0.05$). There were significant differences among the subgroups of cyclosporin A oral solution group ($P<0.05$) except for 0.5 ml group and 0.8 ml group ($P>0.05$). CONCLUSIONS: When children were orally given cyclosporin A by disposable sterile syringes, the proportion of residues in syringes was greater when the extract dosage of cyclosporin A was smaller. The proportion was the highest when the dosage of cyclosporin A solution was 0.1 ml.

KEYWORDS Cyclosporin A; Children; Syringe; Residues

环孢素A为钙神经蛋白细胞免疫抑制剂,常用于儿童肾脏疾病的治疗,能特异性地抑制辅助T淋巴细胞的活性。有研究发现,该药可直接作用于足细胞,抑制由于钙神经蛋白过度活化而介导的足细胞骨架分子蛋白的去磷酸化,稳定细胞骨架结构,促进足细胞的修复^[1]。由于儿童服用药物剂量较少(1 ml),临床常采用注射器给药,但由于注射器内有残留量,使患儿实际服用药物的剂量低于1 ml,从而影响了疗效。为此,笔者对注射器内环孢素A口服溶液的残留量进行了测定,以为患儿服用药物剂量提供校正参考,确保患儿用药的安全性和有效性。

1 材料与方法

1.1 材料

一次性无菌注射器(山东威高集团医用高分子制品股份有限公司,规格:1 ml,收集自我院小儿肾内科病房,共40支);FA2004电子天平(上海恒平科学仪器有限公司)。

环孢素口服溶液(杭州中美华东制药有限公司,批号:130201,规格:50 ml:5 g);0.9%氯化钠注射液(华润双鹤药业股份有限公司,批号:A201311012)。

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-87122308。E-mail:151468933@qq.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学、临床药理学。E-mail:zhouying0321@126.com

1.2 分组

将40支一次性无菌注射器均分为0.9%氯化钠注射液组和环孢素A口服溶液组;两组又分别均分为0.1、0.2、0.5、0.8 ml 4个亚组,每个亚组5支无菌注射器。

1.3 0.9%氯化钠注射液组溶液残留量的测定

分别精密称定一次性无菌注射器(空)(弃置针头,因临床日常给予环孢素A口服溶液时均将针头弃置以保证安全性)的质量 A_0 和注射器抽取相应体积0.9%氯化钠注射液后的质量 A_1 ,相应试验体积的0.9%氯化钠注射液的质量= $A_1 - A_0$;将注射器中0.9%氯化钠注射液排出后再次测定注射器的质量 A_2 ,0.9%氯化钠注射液残留量的质量= $A_2 - A_0$,残留百分比= $(A_2 - A_0)/(A_1 - A_0) \times 100\%$ 。

1.4 环孢素A口服溶液组溶液残留量的测定

分别精密称定一次性无菌注射器(空)(弃置针头)的质量 B_0 和注射器抽取相应体积环孢素A口服溶液后的质量 B_1 ,相应试验体积的环孢素A口服溶液的质量= $B_1 - B_0$;将注射器中环孢素A口服溶液排出后再次测定注射器的质量 B_2 ,环孢素A口服溶液残留量的质量= $B_2 - B_0$,残留百分比= $(B_2 - B_0)/(B_1 - B_0) \times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验统计分析两组间残留量的差异,采

用单因素方差分析统计环孢素A口服溶液各亚组间残留量的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组溶液残留量比较

表1 两组溶液残留量比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of residues between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

指标	0.9%氯化钠注射液组(n=5)				环孢素A口服溶液组(n=5)			
	0.1 ml组	0.2 ml组	0.5 ml组	0.8 ml组	0.1 ml组	0.2 ml组	0.5 ml组	0.8 ml组
残留量百分比,%	12.72±2.22	9.90±0.76	3.35±0.73	2.35±0.24	24.78±3.40*	15.95±2.24*	6.93±1.50*	5.65±0.61*

注:与0.9%氯化钠注射液组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. 0.9% sodium chloride injection group, * $P < 0.05$

2.2 环孢素A口服溶液组各亚组间残留量比较

环孢素A口服溶液各亚组间除0.5 ml组与0.8 ml组间差异无统计学意义($P > 0.05$)外,其他各组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),且环孢素A口服溶液剂量在0.1 ml时,注射器内药物的残留量百分比最高,详见表2。

表2 环孢素A口服溶液组各亚组间残留量比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of residues among subgroups in cyclosporine A oral solution group($\bar{x} \pm s$)

环孢素A口服溶液组(n=5)	残留量百分比,%
0.1 ml组	24.78±3.40
0.2 ml组	15.95±2.24*
0.5 ml组	6.93±1.50**
0.8 ml组	5.65±0.61**

注:与0.1 ml组比较,* $P < 0.05$;与0.2 ml组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. 0.1 ml group, * $P < 0.05$; vs. 0.2 ml group, ** $P < 0.05$

3 讨论

儿童应用环孢素A治疗肾病综合征的常用剂量为3~7 mg/(kg·d)^[2],临床给药通常从小剂量开始,很大一部分患儿口服环孢素A用药剂量为0.1~0.5 ml。环孢素A口服溶液具有脂溶性及油性,易黏附于注射器中,因此注射器内残留量百分比高。环孢素A口服溶液抽取剂量越小,残留量百分比越大,当抽取0.5 ml以下时,残留量百分比显著增大,从而影响了药物的疗效,因此需要通过校正药物剂量来保证儿童用药的安全性和有效性。

注射器由于构造和使用特点,不能将药物全部推出,常常会有少量的药物残留^[3]。采用新三指法抽取药物并标准操作可有效提高剂量的准确性。有研究者指出,针对小剂量且贵重的药品可通过改进抽吸方法以减少注射器中的残留量^[4-5]。通过改进排气方法可将注射器内的药物尽可能完全地排出。

环孢素A药动学个体差异大,血药浓度易受生理、病理、食物、合并用药等多种因素的影响,与疗效及毒性密切相关。环孢素A血药浓度过高可引起肝、肾毒性及神经系统损害,过低可影响疗效和诱发自身免疫性疾病,且其肾脏毒性反应与患儿本身疾病反应难以区别,故监测环孢素A的血药浓度对于指导临床合理用药具有重要的意义^[6]。通常情况下,采用动态监测治疗过程中环孢素A的血药浓度谷值来指导临床用药,维持谷浓度100~200 μg/L^[7]。但国外研究表明,服药后2 h的血药浓度峰值对药物剂量的调整临床意义也很大^[8-10]。由于环孢素A的不良反有一定的浓度依赖性,若血药浓度峰值过高会增加不良反应的发生风险。而儿童有其特殊的生理代谢规律,往往在环孢素A谷浓度未达到100 μg/L时,峰浓度就已较高,因此为减少环孢素A的不良反、保持其血药浓度相

环孢素A口服溶液组各亚组的一次性无菌注射器内残留量百分比均显著高于0.9%氯化钠注射液组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明注射器抽取药物的体积越小,注射器内药物的残留量百分比越大,详见表1。

对稳定,临床应在监测环孢素A谷浓度的同时也参考给药后2 h的血药浓度,综合分析以确定剂量调整方案。目前,国内儿童专用的环孢素A制剂非常少。因儿童应用剂量很小,要求准确度较高,需用一次性无菌注射器抽取药液喂服,但注射器内残留的药物可影响用药剂量的准确性。

本研究结果显示,环孢素A口服溶液组各亚组的一次性无菌注射器内残留量百分比均显著高于0.9%氯化钠注射液组,差异有统计学意义。环孢素A口服溶液各亚组间除0.5 ml组与0.8 ml组间差异无统计学意义外,其他各亚组间比较差异均有统计学意义。

综上所述,儿童采用一次性无菌注射器口服给予环孢素A后,环孢素A溶液抽取的剂量越小,注射器内药物的残留量百分比越大;当注射器抽取环孢素A溶液剂量在0.1 ml时,注射器内药物的残留量百分比最高。建议临床应综合分析实际情况来调整药物剂量,并可通过改善药液抽吸方法、监测环孢素A血药浓度及使用儿童专用制剂来提高药物剂量的准确性。

参考文献

- [1] Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. *Nat Med*, 2008, 14(9):931.
- [2] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组.儿童常见肾脏疾病诊治循证指南:试行:一:激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(3):167.
- [3] 张晓霞,梁远娣,王晓莉.注射器死腔残留量测量及其临床意义[J]. *护士进修杂志*, 2005, 20(9):845.
- [4] 孙瑾,于海霞.浅谈临床上如何避免1 ml注射器无效死腔的方法[J]. *基层医学论坛*, 2010, 14(11):975.
- [5] 刘彦荣,张丽华,李贤.新三指法与教科书法抽吸药液方法效果比较[J]. *临床合理用药*, 2009, 2(22):113.
- [6] Mora P, Ceglarek U, Manzotti F, et al. Cyclosporin A in the ocular fluids of uveitis patients following long-term systemic administration[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(7):1 047.
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组.儿童常见肾脏疾病诊治循证指南:试行:三:激素耐药型肾病综合征诊治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(1):72.
- [8] Morales J, Buckel E, Fierro A, et al. A simple method to calculate cyclosporine dosage to obtain a target C2 drug level [J]. *Ther Drug Monit*, 2003, 25(3):389.
- [9] Oellerich M, Armstrong VW. Two-hour cyclosporin concentration determination: an appropriate tool to monitor

左西孟旦与多巴酚丁胺对急性冠状动脉综合征患者心功能及相关指标的影响比较

张可*(浙江省人民医院急诊科,杭州 310014)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1184-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.12

摘要 目的:比较左西孟旦与多巴酚丁胺对急性冠状动脉综合征患者心功能及相关指标的影响。方法:将86例急性冠状动脉综合征患者按用药不同均分为观察组和对照组。所有患者均经皮冠状动脉介入术治疗后给予吸氧、抗凝等常规治疗。在此基础上,观察组患者给予左西孟旦注射液12.5 mg加入5%葡萄糖注射液50 ml中静脉泵入;而对照组患者给予盐酸多巴酚丁胺注射液150 mg加入200 ml 5%葡萄糖注射液中静脉滴注。两组患者疗程均为24 h。观察两组患者治疗前后心功能指标[左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)]、动脉血气分析指标{氧分压 $p(\text{O}_2)$ 、二氧化碳分压 $p(\text{CO}_2)$ 、血氧饱和度(SpO_2)}、C反应蛋白(CRP)、脑钠肽(BNP)水平及不良反应发生情况。结果:治疗前两组患者心功能指标、动脉血气分析指标、CRP、BNP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者LVEF、 $p(\text{O}_2)$ 、 SpO_2 水平均显著高于同组治疗前,LVEDd、LVEDV、LVESV、 $p(\text{CO}_2)$ 、CRP、BNP水平均显著低于同组治疗前,且观察组均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:左西孟旦治疗急性冠状动脉综合征较多巴酚丁胺可更显著地改善患者心功能,并降低患者CRP、BNP水平,且安全性相似。

关键词 左西孟旦;多巴酚丁胺;急性冠状动脉综合征;心功能;C反应蛋白;脑钠肽

Comparison on the Effects of Levosimendan and Dobutamine on Heart Function and Related Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome

ZHANG Ke(Dept. of Emergency, People's Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effects of levosimendan and dobutamine on heart function and related factors in patients with acute coronary syndrome (ACS). METHODS: A total of 86 patients with ACS were randomly divided into observation group and control group. All patients were given conventional treatment, such as oxygen, anticoagulation, etc. after percutaneous coronary intervention. Based on it, the observation group was treated with levosimendan injections 12.5 mg in 5% glucose injection 50 ml with intravenous infusion. The control group was treated with hydrochloride dobutamine injection 150 mg in 5% glucose injection 200 ml with intravenous infusion. The course was 24 h. The clinic data was observed, including heart function index [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDd), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular end systolic volume (LVESV)], arterial blood gas analysis indicator {oxygen partial pressure $p(\text{O}_2)$, carbon dioxide partial pressure $p(\text{CO}_2)$, arterial oxygen saturation (SpO_2)}, CRP, BNP and adverse reactions. RESULTS: There were no significant differences among the heart function index, arterial blood gas analysis indicator, levels of CRP and BNP before treatment ($P>0.05$). After treatment, the LVEF, $p(\text{O}_2)$ and SpO_2 were significantly higher than before, LVEDd, LVEDV, LVESV, $p(\text{CO}_2)$, CRP and BNP were significantly lower than before, observation group was better than control group, with significant difference ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions of 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Compared with dobutamine, levosimendan can significantly improve heart function and reduce the levels of CRP and BNP with similar safety.

KEYWORDS Levosimendan; Dobutamine; Acute coronary syndrome; Heart function; CRP; BNP

急性冠状动脉综合征(以下简称急性冠脉综合征)是冠心病的一种急性类型,也是临床常见的由急性心肌缺血所引起的心血管疾病,严重时可能导致心力衰竭、心律失常等并发症,甚

至引起患者猝死。心力衰竭为诱发该病终点事件的重要原因之一,已成为一项重大公共卫生问题^[1]。左西孟旦能增加心肌收缩蛋白对钙离子(Ca^{2+})的敏感性,增强心肌收缩力,同时不

neoral therapy? [J]. *Ther Drug Monit*, 2002, 24(1): 40.
[10] Shenoy S, Hardinger KL, Crippin J, et al. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of neoral 2-hour

postdose concentration monitoring versus tacrolimus trough concentration monitoring in de novo liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(2): 173.

(收稿日期:2014-08-23 修回日期:2015-01-28)

(编辑:陈宏)

* 主任医师,硕士。研究方向:急诊及危重症治疗。电话:0571-85239988