

对成年阻塞性呼吸道疾病患者使用两种持久性 释放茶碱制剂的比较

Paul S. Harkaway (美国, 安阿伯城圣 约瑟夫默西医院内科)

近年来市场出售口服持久性释放茶碱制剂品种已有很大增加, 1983年前多数产品在投放市场前无需经食品药品监督管理局批准, 因此总的来说药品在体内充分吸收是没有保证的。本实验目的在于比较两种口服持久性释放茶碱制剂即Respbid及Theo-Dur生物利用度参数。这是为了进一步了解产品之间差异及在选择产品和剂量方面有较大的灵活性。Theo-Dur是一种标准药物, 将其他许多持久性释放茶碱产品与之比较, 在以往的研究中, 曾发现Respbid的生物利用度与Theo-Dur相似, 然而与治疗成年阻塞性呼吸道疾病患者尚未作过比较。

一、患者与方法

1. 患者选择

考虑对象为患有阻塞性呼吸道疾病及连续静注氨茶碱的18~75岁患者, 至少在治疗36小时后, 其茶碱血浆浓度仍保持在10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 治疗水平。患有明显肾病(血清肌酐浓度大于3.0 mg/dl)、肝病(血清胆红素大于3.0 mg/dl 、SGOT大于100 IU/ml或有明显肝病临床症状)或充血性心力衰竭均予以排除, 因为这些疾病已知可改变茶碱清除率。同时使用与茶碱有相互作用的药物(速尿、红霉素、甲胍咪胍、苯巴比妥、心得安)和在实验前有六个月吸烟史的病人以及妊娠妇女也予以排除。

2. 方 法

连续静注氨茶碱治疗至少36小时后, 测得茶碱血清浓度, 并且将病人随机分为接受Respbid或Theo-Dur两组。24小时氨茶碱剂量乘以因数0.8得每日口服茶碱剂量, 然

后再去完成相应浓度剂量, 这样算出的茶碱剂量的一半是每12小时所给的五次剂量。第五次服用Respbid或Theo-Dur前后病人禁食3小时, 一律在上午9:00给药。在此给药之前及给药以后0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12小时立即测得茶碱血清浓度。

3. 计 算

用Wagner叙述的梯形法计算血液一时间曲线下面积(AUC), 每一患者的部分吸收FA用下式计算:

$$F A = \frac{12\text{小时口服茶碱的AUC}}{\text{静注茶碱的AUC}^*} \times \frac{24\text{小时静注氨茶碱剂量} \times 0.8}{24\text{小时口服茶碱剂量}}$$

※稳态茶碱浓度 \times 12小时。

FA是一个参数, 用来反映所给药物剂量到达循环系统的量。比较口服和静注给药所完成的AUC来确定FA以纠正口服剂量的估算。用下式计算曲线波动百分比:

$$\text{波动百分比} = \frac{(P-T)}{T} \times 100\%$$

式中P=峰(12小时内测得的最高血清水平)及T=谷(12小时内测得的最低血清水平)。

每一患者到达茶碱峰值浓度的时间也予以测定。

二、结 果

在实验选用20名患者, 随机分组, 二组之间无明显年龄、性别之差。Respbid组内一病人在第二次给药后, 出现茶碱中毒症状, 实验不得不终止。参数资料分析表明在Respbid与Theo-Dur生物利用度参数之间

没有统计学明显差异。此点是采用以0.05为可信限的对相同样品含量的均数差进行双尾t试验来确定的。

三、讨 论

在Respbid和Theo-Dur两组中所分析的生物利用度参数之间,我们未能发现任何明显不同,应用Respbid和Theo-Dur治疗和连续静注氨茶碱治疗所测得的血清浓度如此接近,这是出乎我们意料之外。口服给药所得的这些可比较的血浆浓度仅有60~67%峰谷波动。如果波动低于100%,对于用茶碱治疗每12小时剂量给药是可取的,这表明用持久性释放茶碱制剂口服给药治疗患有阻塞性呼吸道疾病患者,在维持茶碱治疗水平上可获得与静注氨茶碱同样效果。鉴于茶碱治疗早期从静注改为口服可能获得极有意义的经济节约,因此还值得做进一步的深入研究。

一些重要的排除对象必需加以重申,据以往记载,茶碱清除率已有改变的病人要予以排除,本实验研究对象是不吸烟的成年人。因此本结论不适用于儿童和吸烟者,因为他们代谢快,似乎需要更多的给药次数。患者服用某些药物或患有某些疾病已知为干扰茶碱清除率患者也被排除,因此本结论可能不适用于这些范畴的病人。其他研究也提出,食物及胃的pH值可影响Respbid的吸收,但在同样条件下可不干扰Theo-Dur的吸收。由于本实验期间患者是禁食的,而且未接受干扰胃酸的药物,因此这些因素对于本实验结果可能不会有什么影响。

[J Clin Pharmacol 《临床药理学杂志》, 25 (6) : 444~447, 1985 (英文)]

唐美娟译 孙时和校 张紫洞审

钙拮抗剂的药理和临床应用

二军大军医系81年级
训练部药理教研室
长海医院心血管内科

陈 融综述
廖锡麟 审阅
章国华

钙拮抗剂作为特异性药物的概念是由Fleckenstein在1969年首先提出来的。这类制剂通过阻断钙离子内流、抑制钙离子作为细胞内信息的基本作用,影响心肌、血管平滑肌、腺体以及其它组织的兴奋收缩偶联、分泌和代谢等生理活动。这类药物已广泛用于临床治疗各种类型的心绞痛、心律失常、高血压、各型心肌病、心功能不全、偏头痛、食道功能紊乱症和雷诺氏综合征等。本文通过当前对钙离子内流发生的电生理特性和病理意义的认识,讨论钙内流阻滞剂(即钙拮抗剂)的药理作用以及在治疗心律失常、心绞痛、心肌梗塞、高血压、心肌病和血管性疾病中的适应症、效果和可能的机制。

一、钙拮抗剂的分类

钙拮抗剂是一类化学结构有很大差异的化合物,它的作用也是多种多样。按化学结构可分为四类,即罂粟碱类衍生物、二氢吡啶衍生物、哌嗪衍生物和苯并噻嗪衍生物,各类的代表药列表1。在临床上,根据这类药物对心脏和外周血管作用的选择性不同进行分类(见表2)。

二、钙拮抗剂的药理作用

1. 钙离子内流的生理病理意义

真核细胞在静息状态时,必须维持钙的平衡状态,即细胞外游离钙($\sim 1 \sim 2$ mM),细胞内游离钙($\sim 0.1 \mu$ M),这种状态是依靠一套完善的钙转运系统来完成的。细胞外 Ca^{2+} 的内流是通过两条途径,