

这些观察促使了作者研究此药物相互作用的机理。他们说根据获得的试验证明此药物相互作用可能是由于奎尼丁和异搏定的 α -肾上腺素能受体的加成阻断而形成”。

他们结论说：“因为我们有这三名病人的经验，我们怀疑在给病人服奎尼丁时是

否要静脉注射异搏定，尚需进一步研究此药反应的频率，并确定奎尼丁再加口服异搏定是否也导致低血压。”

[AJP《澳大利亚药理学杂志》，66(8)：785
1985(英文)]

康雪莱译 张紫洞校

异搏定与地高辛

据报道异搏定可减少肾和肾外消除受损时地高辛的清除率，从而导致地高辛的稳态血浆浓度约增加60%。这种现象是否为异搏定诱导地高辛的药物动力学变化而导致心肌效应的改变。为此已对8名健康受试者进行研究。异搏定对地高辛药物动力学和药理作用的影响均做了研究。

获得的结果进一步证实前述发现，即异搏定可使地高辛的总体清除率约降低30~35%，并使地高辛的生物半衰期相应延长。

同时也确定了异搏定可致地高辛在心肌中的浓度增加，这就与地高辛对心肌收缩作用的增强有

关。地高辛活性的增加是由于其在心肌中浓度的增加，而非异搏定对心肌组织的影响所致。

作者认为，“健康受试者并用异搏定和地高辛时导致地高辛的血浆浓度增高，可能是心肌收缩力活性增强所致”。然而作者指出“需要进一步研究去表明这些观察是否也适用于心脏病人，并且评价这种合并用药是否有增加地高辛毒性的危险”。

[AJP《澳大利亚药理学杂志》66(789)：952, 1985(英文)]

王宝奎译 苏开仲校

氯苄噻啉与茶碱的相互作用

Agostino Colli (意大利)

氯苄噻啉-5〔(2-氯苯)甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩-〔3, 2-C〕吡啶盐酸盐〕是一种自1978年以来广泛应用于欧洲的新型抗血栓形成药，如今又在美国和加拿大进行研究中。口服后，氯苄噻啉(Ticlopidine)抑制了由于各种凝聚剂(主要是二磷酸腺苷ADP)而引起的血小板聚合。据报道氯苄噻啉可以引起某些严重的副作用：粒细胞缺乏症、血小板减少症和肝功能异常。

氯苄噻啉的代谢模式很复杂，本药至少通过五种代谢途径被代谢。到目前为止，已经鉴定出13种代谢物。

氯苄噻啉在人体的吸收可达90%，而且只有1%的未变化药物在48小时尿样中留存。氯苄噻啉与其它药物的相互作用还没有充分的数据。

茶碱是一种广泛应用于治疗可逆性气管梗阻的药物，在肝脏中几乎可以完全代谢(90%)，而且对肝氧化系统活性的变化十分敏感，但其治疗范围却很狭窄。

我们注意到病人治疗时常用口服量茶碱为500mg/天和氯苄噻啉为500mg/天，其血清茶碱值是高的。药代动力学研究表明，茶碱的清除率非常低(0.323ml/kg/分)。

茶碱代谢减少的原因尚不清楚,因此我们假定这两种药物间有一种相互作用。

为了证明这种假定的相互作用,我们在10名健康志愿者服用氯苄噻啉之前、期间、之后对茶碱的药代动力学进行了研究。

一、受试者和方法

本研究的受试者为10名健康男性志愿者,其年龄在25~39岁之间(平均年龄32),体重为58~85公斤(平均体重71公斤)。

所有受试者均喝咖啡。有两名抽烟者在整个研究过程中没有改掉抽烟习惯。没有一人改变其日常酒量($<50\text{g}/\text{天}$)。受试者在研究中均戒喝咖啡及含嘌呤饮料,并停服其它药物。

我们在治疗以前、用氯苄噻啉治疗10天以后、以及1个月后又研究了茶碱的药代动力学。每个受试者在10天内每日口服服用250mg的氯苄噻啉片。

经过一夜禁食,每个受试者在早晨服用 $5\text{mg}/\text{kg}$ 的茶碱口服量。在服药后的0、30、90、180、300、600、740及1440分钟取血样。在服用氯苄噻啉10天后,约在上次口服剂量后12小时,进行第二次茶碱药代动力学研究。

第二部分研究中,三个月后,再让同样受试者以同样的剂量在服用安慰剂以前、以后10天对茶碱的药代动力学进行评价。

每个研究日中都要进行常规的肝功能实验(包括天门冬氨酸转移酶、丙氨酸转移酶、 γ -谷氨酸酞酶、胆红素、碱性磷酸盐、凝血时间和血清蛋白质)。计算下列茶碱药代动力学参数:清除速度常数(k_m)、清除半衰期($t_{1/2}$)、AUC以及根据剂量/AUC得出的全身清除率CL。

将静脉血样抽入塑料管中,并立即以3000转/分的速度离心十分钟,再将血浆在 -20°C 中保存备用。

从每个受试者身上收集的样本(治疗前,服用氯苄噻啉后及一个月后)同时进行

测定,并同时测定了3个月后收集的服用安慰剂前后的样本。

茶碱的血浆浓度是用高度分辨的荧光极性免疫分析法测得。这种分析法对 $0.3\text{mg}/\text{L}$ 的浓度也很敏感。

用ANOVA法进行统计学处理,与分析表明这些结果不同时,用配对t试验来比较它们,并用Bonferroni调节来控制全部 α 水平。

除了用其它方法表示以外,这些结果是以 $\pm\text{SD}$ 表示的。

二、结 果

表1列出了治疗前、服用氯苄噻啉10天后($500\text{mg}/\text{天}$,口服)以及1个月后对茶碱($5\text{mg}/\text{公斤}$,口服)的药代动力学测定数据,表2列出了第二部分研究中3个月服用安慰剂前和后10天所得到的结果。从曲线图可以看出,在服用氯苄噻啉10天后,茶碱的CL($P<0.001$)和 k_m :z常数($P<0.001$)下降较大,而茶碱的清除 $t_{1/2}$ ($P<0.001$)则相对延长。1个月后这些药代动力学参数又回到接近最初值。3个月在服用安慰剂以前及以后10天,这些参数没有显著变化。

在0时即服药前收集的每个受试者的样本尽管12小时就停服了咖啡和含甲嘌呤的其它饮料,但茶碱在0时的浓度还是比所分析的高。在服用氯苄噻啉10天后,这些0时值更高($P<0.0001$,表1)。

在整个研究中,尚未发现肝功能实验结果异常者。

三、讨 论

近年来人们对药物与药物之间的相互作用兴趣日增,并报道了许多在临床上重要的相互作用,茶碱已被用于许多这类研究中,因为这种药物在肝亚细胞线粒体中几乎可以由细胞色素P450完全代谢。而且茶碱对许多通过诱导或抑制肝氧化系统来改变肝的内在清除率的因素也很敏感。此外它的治疗范围很窄($10\sim 20\text{mg}/\text{l}$),故与其它药物的相互

作用在临床上常常是很重要的。

我们的研究证明, 氯苄噻啉可以使茶碱消除减慢。我们发现每日口服氯苄噻啉500

mg 10天后, CL ($P < 0.001$) 和 km, z ($P < 0.001$) 显著下降, 而消除 $t_{1/2}$ ($P < 0.001$) 则相对延长 (表 1)。

表 1 第一部分研究: 口服后 (5mg/kg) 茶碱的药代动力学

	服用氯苄噻啉以前	服用氯苄噻啉10天后	一个月后
CL(ml/kg/min)	0.682±0.14	0.431±0.08	0.712±0.19
km.z	0.00143±0.00031	0.00095±0.00015	0.000145±0.00025
消除 $t_{1/2}$ (min)	514±123	731±110	501±82
空腹时的 血浆浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	0.36±0.25	0.83±0.42	0.27±0.22

我们发现服用氯苄噻啉10天后, 30分钟时的茶碱浓度没有变化, 说明药物的吸收方面也没有差别。在每个受试者身上, 我们发现尽管12小时已停药含甲嘌呤的常用食品, 但0时的血浆茶碱浓度仍比测定的值高。由于所有受试者均喝咖啡, 因此空腹时血浆茶碱浓度较低就不足为奇了。有趣的是在服用氯苄噻啉 ($P < 0.001$) 10天后, 空腹时的

血浆茶碱浓度则显著提高, 并假定直到每个研究日前12小时在食物中甲嘌呤清除的习惯性减少。

在停药氯苄噻啉30天后, 药代动力学参数又回到最初值, 而且在3个月后, 服用安慰剂以前和以后10天, 最终也无显著变化 (表 2)。

表 2 第二部分研究: 口服后 (5mg/kg) 茶碱的药代动力学

	服用安慰剂前	服用安慰剂10天后
CL (ml/kg/min)	0.583±0.08	0.616±0.07
km.z	0.00125±0.00019	0.00132±0.00017
消除 $t_{1/2}$ (min)	536±88	537±73
空腹时的血 浆浓度 (g/ml)	0.38±0.14	0.39±0.16

我们尚不能解释由氯苄噻啉引起的茶碱代谢减少的机制, 据我们所知, 还没有关于氯苄噻啉或其它化学相关的药物所引起的药物代谢减少的研究。

当服完最后一次氯苄噻啉剂量12小时后, 再服第二服茶碱的剂量, 血浆中只有氯苄噻啉或其它代谢物呈较低浓度, 因为氯苄噻啉 $t_{1/2}$ 通常被估算为 < 8 小时。我们假定氯苄噻啉对肝功能有轻微损害, 是因为在口服了一种象茶碱一样的在肝脏中可以被完全吸收和代谢的药物以后, 它的CL只能依靠肝的代谢能力。

1978年以来氯苄噻啉就已经广泛应用于欧洲。据报道其严重的副作用主要是影响造血系统。肝毒性极为罕见, 而且只出现在长

期治疗以后。在狒狒身上长期用此药治疗增加了肝的重量, 并提高了肝内的细胞色素P450和线粒体蛋白的水平。在治疗10天后普通肝功能实验结果尚未发现任何异常。

因此, 我们的结果似乎排除了直接的肝毒性, 并可认为细胞色素P450活性的可逆抑制导致了肝脏中茶碱以及可能其它物质的代谢作用的严重损害。

总之, 根据这种相互作用, 采用氯苄噻啉和茶碱以及可能是主要在肝内代谢的其它药物的联合治疗, 应避免或谨慎监测。(参考文献23篇略)

[《临床药理学与治疗学》, 41(3): 358~362, 1987(英文)]

姜 红译 张紫洞校