

搏,服药后0.5、1、2、3、4、5、7、9、12和24小时采取血样并进行气相色谱法测药物血浓,而且在服药后2小时、5小时检测血浆中的儿茶酚胺浓度。

结果:无论是晨6:00或是晚6:00服药,尼群地平和安慰剂均没有使收缩压显著下降。晨9:00口服尼群地平后2、3、4、5小时的舒张压下降显著,但晚9:00服药后仅于4小时舒张压显著下降。与晨服药相比,晚剂量服药后处于吸收相的尼群地平平均血浓较低,最大血浓(C_{max})明显较低,而到达最大血浓所需时间(t_{max})则较长。至24小时的血浓时间曲线下面积(AUC_{0~24})以及最终清除相半衰期($t_{1/2\beta}$),晨

服药与晚服药差别不大。药物治疗时尼群地平血浓与舒张压变化之间有显著的相关性。晨服尼群地平血浆中去甲肾上腺素浓度于服药后5小时显著地高于安慰剂,晚服则无此现象。

结论:说明血压对尼群地平的反应性晨服比晚服强;晚服尼群地平从胃肠道吸收较晨服慢;尼群地平效果的变化部分地取决于服药时间。随后也与血浓变化有关。因此,作者认为长期治疗,尼群地平一日早晨服药一次可获同样效果,而且可降低不良反应和费用。

[J Clin pharmacol 《临床药理学杂志》 10: 909~915, 1989(英文)

华法令由肠道营养液中的回收

Timothy A等(美国弗吉尼亚州医学院药学和药剂学系)

姜卫宁摘译 苟奎斌校 张紫洞审

华法令为一合成的抗凝血药物,其药效学和药动学已被广泛研究。华法令在血清或血浆中的药物浓度与抗凝效果的关系是间接和复杂的。没有食物存在时,华法令在胃和上消化道可被迅速并广泛吸收。然而,在消化道有食物存在时,华法令的吸收速率则降低。在体内和体外广泛研究了华法令同系物与蛋白的结合,在正常生理情况下,其蛋白结合率为97.4%~99.9%,并确定白蛋白是结合华法令的主要血浆蛋白。

Osmolite液的处方设计是一种能提供1卡/ml的制剂。它由蛋白质、碳水化合物和脂肪组成,并补充有维生素和矿物质。最近报道已注意到接受这种肠道营养液的患者有华法令抵抗作用,因为这些成分中含有高浓度的维生素K。自最初有关这种潜在的食物-药物相互作用被报道以来,营养液生

产公司就设法减少这种潜在的维生素K拮抗作用。然而肠道营养液中的蛋白质含量能干扰华法令的吸收并最终降低药物的治疗效果,在口服肠道营养液与苯妥英时,食物药物间的相互作用已有文献报道。体外实验表明:在超过滤后,肠道液中苯妥英的回收率较对照液明显少。苯妥英和肠道营养液的相互作用机理尚不清楚,但是超过滤后的低的回收率就是由于蛋白结合。

本研究的目的是为了测定体外被过滤除去蛋白结合部分的肠道营养液中华法令的回收率。

方 法

本研究分二部分:第一部分是不同浓度的华法令与恒定浓度的Osmolite液混合;第二部分华法令的浓度保持恒定而Osmolite液的浓度则改变,在两部分实验中,华法令

Osmolite液的样品均通过能截留高分子和蛋白质而允许华法令通过的滤膜,以测定滤过前后华法令的浓度。

实验分析

采用由Van haelen—Fastre等人改进的方法进行HPLC分析。该方法的专一性是在肠道营养空白液的色谱上没有干扰峰加以证明。5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溶液的方法变异系数分别为0.8%和1.2% ($n=6$),表明本方法有良好的精确度。方法的灵敏度为0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。在波长280nm处测定灵敏度0.01 AUFS;流动相为甲醇—乙酸(65:35),流速1.7ml/min。通常操作压力大约是2900 psi。

华法令标准贮备液(10mg/ml)的制备:称取537.40mg的华法令钠加入50ml的容量瓶中,然后添加去离子水至刻度。内标液(20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的制备:取2.0mg的萘甲酸加入100ml的容量瓶中,然后加甲醇至刻度。所有溶液均需在4 $^{\circ}\text{C}$ 保存,每次使用时方可置于室温。

分别吸取华法令贮备液8.33、16.5、33.3、83.3、166.5和333.0 μl 用25ml的蒸馏水稀释,使成浓度分别为3.3、6.6、13.3、33.3、66.6和133.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的六种华法令标准液。这些溶液混合10秒钟,然后离心2分钟,再分别吸取20 μl 的标准液分别加入180 μl 的内标液中。试验样品中华法令的浓度可通过对比最佳的线性标准曲线与各样品的峰高比率来计算。

对照试验

为确保华法令不吸附在过滤器或微分离系统的其他部分,将过滤和未过滤对照样品在磷酸盐缓冲液中测定华法令的浓度。为确保测定过滤前Osmolite液中华法令浓度,将各种浓度的华法令贮备液分别与磷酸盐缓冲液和Osmolite液混合。然后两者样品pH值调至8。这两种溶液的各种浓度对照液分

别用内标液稀释,混合10秒钟后,离心2分钟,然后测定华法令含量。

各种浓度华法令的回收效果:在第一部分实验中,通过采用恒定浓度的Osmolite液和各种浓度的华法令研究华法令和肠道营养成分间的相互作用。所有样品的华法令含量都应在配制的同一天用HPLC法测定,每个试验均需重复三次。

不同浓度Osmolite液中华法令的回收效果:在第二部分实验中,通过采用恒定浓度的华法令和不同浓度的Osmolite液,研究华法令和肠道营养成分间的相互作用程度。

结果的统计分析采用多次测定差异分析,显著性以 $p<0.05$ 表示。

结果与结论

第一部分实验的结果表示,Osmolite液中华法令回收比率过滤后过滤前明显降低($p<0.01$)。这可认为华法令和肠道营养液间存在相互作用,从而导致药物吸附在滤膜的周围。改变华法令的浓度对结果没有明显影响,故在研究的浓度范围内其相互作用呈线性关系。

第二部分的实验结果表示,用蒸馏水稀释的Osmolite液比没有稀释的Osmolite液的华法令回收率显著增加($p<0.01$)。这些结果表明华法令和Osmolite液间的相互作用程度取决于肠道营养液的浓度。

作者认为,肠道营养液中华法令在经能截留高分子而允许华法令通过的滤膜过滤后,其回收率明显减少。此外,在高浓度的肠道营养液中华法令回收率比稀释后的肠道营养液明显减少,这一研究结果在推广到临床应用之前,对体内的进一步研究是必要的。

[Am J Hosp Pharm 《美国医院药学杂志》,46(7):1395~9,1979(英文)]