

非洛地平的临床药动学

海军412医院(宁波 315040) 马苏兰

非洛地平(Felodipine, 简称 FLDP) 是一种新型的二氢吡啶类钙通道阻滞剂。化学名为: 4-(2, 3-二氯苯基)-1, 4-二氢-2, 6-二甲基-3-乙羧基-5-甲羧基吡啶, 分子量 384.4, 临床主要用于高血压和缺血性心脏病的治疗^[1,2]。本文就其药动学和可能的影响因素作一介绍。

FLDP 的药动学

吸收^[3,4] FLDP 口服平均生物利用度仅为 12.5~16.2%, 其原因是药物广泛的首过代谢。不同剂型间存在着差异, 口服液胃肠道吸收迅速而完全, 达峰时间 (t_{max}) 15—90 min; 普通片 t_{max} 为 1—2h, 而缓释片的 t_{max} 长达 3—5 h。口服液的最高血浆浓度 (c_{max}) 为缓释片的 3 倍。在治疗范围内, FLDP 三种剂型的 c_{max} 、药时曲线下面积 (AUC) 与剂量成线性关系。临床实验证明, 高血压患者和肾功能不全患者 FLDP 的吸收与正常人相同。高龄者的 c_{max} 升高, AUC 增大。肝硬化病人血浆浓度为正常人的 2 倍。充血性心力衰竭病人的 c_{max} 和 AUC 均明显升高, 其原因可能与肝血流量减少有关。

分布 静注或口服给药, FLDP 血浆浓度—时间曲线符合三室模型。药物的初始分布容积 (V_d) 为 0.6L/kg; 快分布相半衰期 ($T/2$) 为 6 min; 慢分布相的 V_d 为 10L/kg, $T_{1/2}$ 为 1.5h。稳态分布容积 (V_{ss}) 为 10.3 L/kg, 与药动学模型无关^[5]。正常人 FLDP 的血浆蛋白结合率大于 99%。组织内 FLDP 的量是血浆内的 100 倍。FLDP 可与血管平滑肌上的钙通道特异部位 (受体或位点) 结合, 而使其它具较大 V_d 值的药物不

易置换出 FLDP 或使 FLDP 游离型增多。不同生理、病理条件下, FLDP 的分布有所不同。 V_d 、蛋白结合率 (PBR) 受年龄影响。肾功能不全患者 PBR 稍有降低, 为 96%。肝硬化患者的 V_d 、 V_{ss} 和 PBR 均有明显降低。

代谢和消除 动物和人体内研究表明, FLDP 通过肝微粒体细胞色素 P 450 酶系氧化代谢为无活性的吡啶类似物。目前, 已明确确定的代谢物有 15 种。口服或静脉给药, 最初 72h, FLDP 约 60~70% 以代谢物形式由尿中排泄, 约 10% 在粪中排泄。给药后 120h, 尿中代谢物的排泄量占给药量的 75%, 而粪中达 25%。FLDP 的平均清除 $T_{1/2}$ 为 13.6h^[6], 平均血浆清除率 (CL) 1.2L/min, 与正常的肝血流量 (Q_H) 相近。肾功能损害对药物的体内消除无明显影响。肝硬化病人口服 FLDP 的生物利用度不变, CL 虽有所降低, 但 V_d 与 CL 是同步改变, 故 $T_{1/2}$ 亦不受影响。与正常人相比, 充血性心力衰竭患者的 CL 降低, $T_{1/2}$ 延长, 这可能系该类病人多属高龄, 肝酶活性降低和肾清除率下降之故。高血压患者的 CL 较正常人下降, $T_{1/2}$ 延长, 但通常不会导致 FLDP 累积, 反而可增强降压效果^[7]。

其它因素对 FLDP 药动学影响

1. 食物 FLDP 与食物的相互作用可分: 特异性 (FLDP 与食物中的某些成分发生相互作用) 及非特异性 (食物摄入使 Q_H 升高或与食物机械性混合)。服药前进食可使 FLDP 普通片的生物利用度由 15% 升至 20%, 重复给药时这个变化临床表现不明显。

临床实验表明,病人服用的普通食物与缓释片无相互作用。在特定条件下研究了葡萄柚液与 FLDP 的相互作用,可得知葡萄柚中的黄酮类似物可激活低浓度 FLDP 的代谢,而对高浓度的 FLDP 则抑制其代谢。在其他果实和蔬菜中大量的黄酮类似物亦具激活或抑制细胞色素 P-450 系的作用而影响 FLDP 的代谢。对 286 例病人的研究结果表明,含黄酮类成分食物的摄入量与 FLDP 效应无关系^[8]。然而,研究药动学和生物利用度时须考虑食物对 FLDP 之影响。

2. 蛋白结合 尽管 FLDP 的 PBR 很高,但与吡啶美辛、苯妥因钠、甲苯磺丁脲及华法令合用时不会发生置换反应。

3. 其它药物 安体舒通、吡啶美辛对 FLDP 药动学没有影响^[9]。西咪替丁使 FLDP 的 C_{max} 增加 100%, AUC 增加 50%, 临床上两者合用时须调整给药剂量。细胞色素 P-450 酶系的抑制剂如巴比妥类、苯妥因钠、氨甲酰氮草(Carbamazepine)使 FLDP 生物利用度降低,欲达到单用时的抗高血压效应须加大非洛地平的给药剂量^[10]。非洛地平 10mg 与美多心安 100mg 同时给药 2/d, 连续 5 d 美多心安平均 AUC 值由 5 mol·h/L 升至 6.6mol·h/L, FLDP 的血浆浓度和 AUC 则不受影响^[11]。联合用药时,美多心安血浆浓度升高或减少报道不一,但由于美多心安量效曲线较平坦, FLDP 对美多心安血浆浓度的影响一般不会产生临床效应。心

力衰竭患者合用地高辛与 FLDP 普通片时,地高辛 C_{max} 有明显提高^[12]。当地高辛合用 FLDP 缓释片时,地高辛血清浓度无影响^[13]。由于 FLDP 无负性变力作用,对于充血性心力衰竭患者,两者合用可能是有益的。

参 考 文 献

- [1] Shammas FV et al. *Drugs*, 1988, 15: 94
- [2] Shapiro DA et al. 3rd AMASH, New York, 1988, 6: 18~25
- [3] Blyehert E et al. *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 31: 15
- [4] Edgar B et al. *Biopharm Drug Disposition*, 1987b, 8: 235
- [5] Landahl S et al. *Clin Pharmacokin*, 1988, 14: 374
- [6] Janzon K et al. *Br J Clin Pharmacol*, 1988, 20: 250
- [7] Hedner T et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987b, 10(Suppl 1): 177
- [8] Faison E et al. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 49: 191
- [9] Janzon K et al. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1986, 59(Suppl 5): 9
- [10] Capewell S, et al. *Lancet*, 1988, 2(8679): 480
- [11] Dahlof B et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990, 16: 910
- [12] Rehnqvist N et al. *Drugs*, 1987, 34(Suppl 3): 33
- [13] Kirch W et al. *J Inter Med*, 1989, 225: 237

安定药在监护病人的谵妄治疗中的应用

长海医院药剂科(上海 200423) 朱全刚

危重病人收治于重症护理病房(ICU)后 2~3 d, 经过意识清醒期(此时出现失眠)后, 常见到急性精神状态的改变, 主要呈谵妄

和不安症状, 该症状持续 3~4 d 或直至转科, 尔后不留任何后遗症, 临床对此可作出“重症监护病房综合征”的诊断, 其主要发病原因