

法莫替丁和食物、氢氧化铝、氢氧化镁

曹申申译 张紫洞校

合并应用抗酸剂引起法莫替丁最大血浆浓度有小而有意义的降低,对AUC有小的降低。食物对这参数仅有微小的影响。随着用三种方法治疗后,肾清除率值几乎是相同的。法莫替丁与抗酸剂和食物合用的平均生物利用度,与单用法莫替丁的生物利用度相比分别为0.90和1.14。

法莫替丁是一种新的组胺 H_2 受体拮抗剂,用于消化性溃疡病。已经有研究测定了与食物和一种抗酸剂合并应用对法莫替丁的生物利用度和处置的影响。

十七名志愿者参加,按下列三种不同时间在禁食过夜后给予法莫替丁(口服40mg),三次至少间隔一周。三种方案为(a)单独应用、(b)加标准早餐及(c)加一种抗酸剂、收集尿和血样本,分析法莫替丁。

发现“合并应用抗酸剂引起法莫替丁最大血浆浓度(C_{max})有小而有意义的降

低:从 81.1 ± 54.2 降到 60.8 ± 21.6 ng/ml;对血浆浓度一时间曲线下的面积(AUC)有小的降低,从 443.3 ± 249.2 减到 355.0 ± 125 ng/ml h。然而食物对这些参数仅有微小的影响; C_{max} 和AUC分别是 81.6 ± 29.6 ng/ml和 434.8 ± 145.9 ng/mlgh。

随着用三种方法治疗后肾清除率值几乎是相同的,这表明无论是抗酸剂还是食物对法莫替丁的肾排泄都没有任何影响。法莫替丁与抗酸剂和食物合并应用的平均生物利用度与单独用法莫替丁的生物利用度相比分别为0.90和1.14。如此抗酸剂稍微降低法莫替丁的吸收程度,而食物则使它稍有加强。

由此得出结论,“因为法莫替丁是一强效的 H_2 受体拮抗剂,故生物利用度发生10~15%的变化在临床上未必是恰当的。”

[AJP 《澳大利亚药学杂志》, 69 (4) : 253, 1988 (英文)]

尼群地平的时辰药理研究

朱永宏译 宗希乙校 张紫洞审

尼群地平(Nitrendipine)是一种新型的二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂,因其体内作用时间较其同类药长,故适合于长期用药。通常,每日早晚口服二次共20mg的尼群地平能很好地控制血压,夜间也不会出现血压的过度下降。有报道认为,日服一次20mg与一日两次分服效果相近,但一日一次究竟选择何时,有无时间差异?作者就此

进行了研究。

方法: 8名健康男性受试者无心血管、肝肾疾病,随意分成两组,进行交叉试验。安慰剂的服用以1周为间隔,随后的尼群地平服用以2周为间隔。用150ml的水送服20mg的尼群地平或安慰剂。服药后观察24小时,于服药前即刻和服药后1、2、3、4、5、7、9、12和24小时测定血压和脉

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)

娄卫宁摘译 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速迅并广泛吸收。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