

能判别动物和人类两者所适用的毒理学研究的首选种属和治疗给药方案,其最终目的是能达到第1期和第2期研究的临床安全性。

毒物动力学数值的一般原理和计算与其它药物动力学研究所确认的是相同的。并且应当考虑到最大浓度、达到最大浓度的时间、浓度时间曲线下面积以及自体内消除的速率和途径。通常,应该研究三个不同的剂量,而且每一次剂量都要确定药动学数值。这些剂量应当包括一个“无效”剂量和一个中毒剂量。

当必需某些毒物动力学数值时,要有特殊的环境。对高代谢的药物,依据剂量/体重的比较或按血峰浓度为基础给出人体的安全性再保证是不能接受的。给药剂量间隔曲线下面积值是必要的。而且,如在试验种属中,每天给药一次,其消除半衰期大大短于人体半衰期的药物,也是不能接受的。因此应该对于缓释给药加以研究。

过去存在一些例子,将人类的安全性评

价至少开始是基于并不合适做动物模型的种属以及忽视了本该成为更好模型的种属。这就导致了“表面上的”动物研究的失败,以致不能预测人类的毒性。回想起来,某些重要的毒性本该能够预测到。

有关毒物动力学安全性工作小组的“国际协调会议”在草案文件中已经准确地对毒物动力学研究的一般原理、策略及目的下了定义。似乎不可避免地通过下列途径将会缩短药物的开发,即早期进行肝细胞系列的新陈代谢研究,得到最少的动物数据使得在人类中做首次用药研究,建立人类的药动学,然后用这些数据去设计适当的长期动物毒理研究。这些可使得有关单剂量耐受性研究、人类志愿者中的多剂量研究及病人研究得以做出较好的决定,因此,对于有信心地证明新药的安全性和有效性提供了最大的机遇。

(Drug Information Journal, 1994,
28:185)

对乙酰氨基酚的毒性反应及处理

空军福州医院(福州 350002) 唐国荣 徐金星

对乙酰氨基酚广泛用于解热镇痛,被认为比阿斯匹林安全,无硫酸盐产生的支气管痉挛和胃肠道出血现象。但是长期饮酒的病人正常量用药以及不饮酒的病人超剂量用药,可导致肝肾损害,甚至危及生命。本文就对乙酰氨基酚毒性反应,中毒机理以及解毒方法综述如下。

一、毒性反应的临床表现

在一般情况下,多数对乙酰氨基酚的毒性反应也只是轻微的肝中毒,主要表现为恶心、呕吐、眩晕、腹痛和出汗,SGOF升高,胆红素中度升高。在超剂量服用对乙酰氨基酚

表1 对乙酰氨基酚中毒的临床表现

初阶段(服药后0—24h)
胃肠道紊乱(厌食、恶心、呕吐)、嗜眠症、出汗。 严重中毒:昏迷和代谢性酸中毒。
中级阶段(服药后24—28h)
幻觉性健康,在肝酶方面无临床症状增加。
肝阶段(服药后3—4d)
进行性肝脑病 呕吐、右上腹疼痛、黄疸、出血、紊乱、嗜眠症、昏迷、扑动震颤、低血糖、肾功能障碍、严重紊乱即扩散性血管凝血。
恢复阶段(如治疗及时)
肝功能试验转入正常(5d后)。

(每公斤体重150mg)或其它因素影响下,用药后10h左右可能产生严重的中毒反应,如昏迷、代谢性酸中毒,2d后出现黄疸(SGOF可达5000~10000ju)、出血、抽筋甚至发展到肝肾衰竭而死亡^[12]。在临床上常常把对乙酰氨基酚的中毒分成几个阶段。^[1]

二、对乙酰氨基酚的中毒机理

对乙酰氨基酚的代谢主要是在肝脏通过与葡萄糖醛酸和硫酸盐相结合,形成无毒产物;但是,还有一小部分在P-450混合功能氧化酶作用下,生成一种叫N-P苯偶氮萘的活性中间产物;这种活性物质本可以引起毒性反应,但是在体内的谷胱甘肽的作用下,生成硫醇化物和半胱氨酸结合物而解毒,所以在正常代谢情况下,对乙酰氨基酚是无任何毒性反应的。

在超剂量或长期药物诱导(如卡马西平、苯妥英、利福霉素)或长期大量酒精刺激下,对乙酰氨基酚对肝肾都有毒性。^[2,10]

超剂量服用对乙酰氨基酚;可导致大量的高度肝毒代谢物N-P苯偶氮萘生成,使体内谷胱甘肽耗尽,形成N-P苯偶氮萘同肝脏大分子共价结合引起肝损伤。

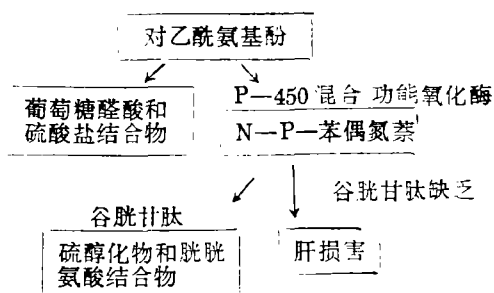


图1 对乙酰氨基酚中毒机理

长期服用诱导肝酶的药物或长期大量酒精刺激,使正常时极少发挥作用的生化过程即细胞色素P450依赖混合功能氧化酶系统激活,允许N-P苯偶氮萘异常大量地产生,从而很快耗尽体内谷胱甘肽。同时饮酒而少食,可因蛋白质摄入不足更导致谷胱甘肽大量缺乏。因此,饮酒极易发生对乙酰氨基酚中毒。据统计^[12]在30例由酒和对乙酰氨基酚

造成的中毒病人中,有1/3的患者是服用推荐量(每日3g),有1/3的患者是服用推荐量上限(每日4g),有1/3的患者每天服用4~8g对乙酰氨基酚。

患有营养不良症或免疫低下者如爱滋病等,都可因谷胱甘肽缺乏,比一般患者容易发生中毒。

在对乙酰氨基酚肝中毒时,由于有毒代谢物及在肾脏中产生的游离基与前列腺综合酶复合体相结合引起肾中毒,通常是以暂时性的血清尿素和肌酸酐浓度升高为显著特征,严重者致肾损伤^[4],并在2-10d天内有2/3发展成肾衰。^[5,6]

三、对乙酰氨基酚中毒的处理

在对乙酰氨基酚中毒的病人中,因为是药物代谢后产物的再次代谢中引起的毒性反应,临床症状出现通常比较慢,容易延误对中毒者的治疗。所以一旦发现有超剂量(150mg/kg)或者长期服用药物诱导剂或酒精刺激的患者服用对乙酰氨基酚,其处理方法是首先降低对药物的吸收,同时做好肝功能、凝血酶原时间、血糖,电解质、肌酸肝及全血和血小板数的监测。^[2,3]

对乙酰氨基酚的吸收是快速(约30分钟)和完全的,而吸收率是依胃排空率而定的,如果有延误胃排空或在胃中形成块状物,估计吸收速度会稍慢一些。但是,在服药后采用吐根甙糖浆,洗胃和服用活性炭效果都不理想。鉴于对乙酰氨基酚的血浆浓度峰可持续4h,代谢比较慢,目前,临床上主要以提高体内谷胱甘肽的浓度来促进N-P苯偶氮萘向硫醇化物和半胱氨酸结合物转化,从而降低对肝脏的毒性反应,起保护肝脏的作用。^[7,8]

提高体内谷胱甘肽浓度最有效的办法是口服甲硫氨酸或静脉给予痰易净(N-乙酰半胱氨酸),不管病人是正在呕吐还是已服用活性炭,痰易净是最有效、最常用的解毒剂对于正在呕吐的病人如服用甲硫氨酸则无法吸收,效果难以肯定,而且甲硫氨酸更不能

与活性炭同时服用。据报道^[7],在用痰易净抢救对乙酰氨基酚中毒病人时,应在中毒者服用对乙酰氨基酚 15h 之内的效果最好,因为这时毒物还未完全造成器质性损伤,就不会留下后遗症。

在已经出现肝肾中毒反应的病人中,常常还要进行血透析,血灌注,以消除体内代谢毒物。血浆对乙酰氨基酚浓度非常高的病人,也可使用这种方法来消除血药浓度,防止有毒代谢的继续进行。

最近还有把痰易净与西咪替丁合并用于对乙酰氨基酚中毒病人^[8]。理由是西咪替丁作为细胞色素P-450的抑制剂,可阻止N-P 苯偶氮苯的生成,能显著地降低肝中毒的危险性。

对于非嗜酒者,很快摄入乙醇可呈保护性抗作用,因为损伤性生化过程的抑制大于激活。^[2,12]

对已出现凝血酶原时间延长的病人(延长的低指标 ≥ 180 秒),应当给予维生素K,维生素K能够缩短由于对乙酰氨基酚过量而引

起的凝血酶原时间延长,以防止出血发生。但是,维生素K的应用只改进凝血酶原时间,不能提高中毒病人的生存率。^[7]

四、防止对乙酰氨基酚中毒的措施

在国内外常有因对乙酰氨基酚的毒性反应引起急性肝损害而致死的情况发生,然后往往把这种致死归于急性肝病,忽略了对乙酰氨基酚对肝脏的作用。在英国每年大约有 200 多人因单独服用对乙酰氨基酚中毒而死,300 多人死于对乙酰氨基酚与其它药物合并使用有关。所以,怎样解决服用对乙酰氨基酚而又不发生中毒的问题是很重要的课题。目前,建议采用的措施有三种。

1. 划分治疗线服药

鉴于长期饮酒或服用酶诱导剂的病人对乙酰氨基酚超敏感,其阈值降低30~50%^[7],极易发生中毒,为此,英国毒物情报信息机构编制了一种表,如按图划分的划分治疗线服药,可以防止中毒反应的发生。

2. 合并用药

由于甲硫氨酸可以改善对乙酰氨基酚的

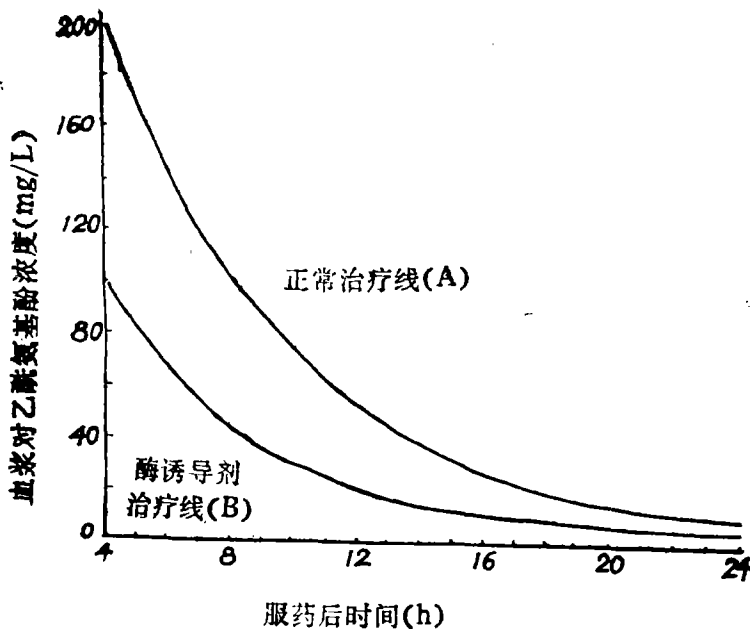


图2 对乙酰氨基酚中毒的划分治疗

代谢,因此,在服用对乙酰氨基酚的同时加服甲硫氨酸,这样可以起到预防中毒的作用。

3. 采用复合制剂

目前,国外为了进一步减少服药的麻烦,有效地防止中毒发生,已研制出了对乙酰氨基酚与甲硫氨酸的复合制剂,正逐步进入临床。

参考文献

- [1] Scott DK, Vale JA. Pharm J, 1990, 245:95.
- [2] Ellenhom MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc, 1988. 156.
- [3] Dreisbach RH, Robertson Wo. Hand Book of Poisoning: Prevention, Diagnosis and Treatment. East Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 1987. 300
- [4] Walker RJ. Paracetamol. Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs and Nephrotoxicity. NZ Med 1991. 104:182.
- [5] Henry J. Volans G. In: ABC of poisoning. Part 1. Drugs. (Reprint of Articles Published in the British Medical Journal). Torquay: Devonshire Press, 1984. 47-8.
- [6] Campbell NRC and Baylis B. Pvstgrad Med J, 1992, 68:116
- [7] Janes J. Routledge pA. Drug Safety, 1992, 7:170
- [8] Rolband GC, Marcuard SP. J clin Gastroenterology, 1991, 13:79
- [9] Drug Ther Bull, 1988, 26:97
- [10] Edwards R, oliphant J. NZ Med J, 1992, 105, 174.
- [11] Me Clements BM, Hyland M, Callender ME. Lancet, 1990, 335:1526
- [12] 陈世铭. 药物不良相互作用的临床意义与处理. 1993. 1:234
- [13] 袁士诚. 国家基本药物. 1984. 1:152

氨茶碱的不同给药方法与血药浓度、疗效的关系

嘉定区中心医院(上海 201800)

内科 李 兵 顾福敏

药剂科 朱蓓德 金循槐

氨茶碱是常用的治疗支气管哮喘的有效药物之一。价廉,被临床广泛应用。其有效血浓度为 $7 \sim 20 \mu\text{g}/\text{ml}^{[1]}$ 。目前临床常规用法是 $0.1\text{g}/\text{次}$, $3\text{次}/\text{日}$ 或 $0.25\text{g} + 10\% \text{gs} 500 \text{ml}$ 静滴。以上用法,疗效欠佳,影响了氨茶碱临床应用。为此我们对本院住院病人氨茶碱的三种不同用药方法进行了血药浓度测定和疗效的观察,以便选择更好的用药方法,发挥药物的最大效应

研究对象

本院1992年12月至1993年4月内科应用氨茶碱的住院病人共21例,其中男14例,女7例。平均年龄65.6岁,平均体重50.7 kg。选择病人时避免同时应用影响氨茶碱血液测定

的药物。

给药方式

第一组为氨茶碱口服 0.1g tid 7例,第二组为氨茶碱口服 0.2g tid 7例,第三组为氨茶碱静滴 $0.25\text{g} + 10\% \text{gs} 250 \text{ml}$, 平均滴 3.0h 7例。

标本采集及测定方法

口服组在用药 4d 左右,平均为 $4.0 \pm 0.5\text{d}$ (药物在体内分布处于平衡状态)。测定当天第二次服药后 2h 静脉采血测定血浓度。静滴组在用药 2d 左右,平均 $2.0 \pm 0.1\text{d}$ 。滴毕立即静脉采血。应用紫外分光光度法^[2]测定氨茶碱血药浓度