

Catapres—TTS治疗有效的病人，治疗三个月后，改用安慰剂，一周内血压便缓缓升到原来治疗前的水平。实验中还评介了Catapres—TTS治疗期间的生化变化，发现血浆肾素活性从 1.5 ± 0.4 降低到 0.6 ± 0.2 ng/ml/h ($P < 0.005$)，尿醛固酮排泄从 8.4 ± 1.2 减少到 6.2 ± 1.0 μ g/24h ($P < 0.05$)，这和以前报道的口服给药时引起的变化相近，表明药物对内分泌的影响在透皮给药时依然存在。这些病人在用Catapres—TTS治疗期间，肾功能和常规血清电介质水平没有变化。

有人报告用可乐宁透皮给药系统(Clonidine—TTS)治疗29名原发性高血压病人获得显著疗效。用药4周后，平均收缩压从 167 ± 13 降低到 136 ± 18 mmHg，平均舒张压从 108 ± 5 降低到 91 ± 8 mmHg，12周后分别降低到 134 ± 14 和 90 ± 7 mmHg ($P < 0.001$)，其中6人每次用1张贴膏，14人用2张，其余9人每次用3张。6人同时服用双氢克尿塞50mg/日，血压降至正常。

五、副作用与不良反应

应用可乐宁透皮给药系统时，常见副作用为口干、倦睡等，约有三分之一病人可能发生，但多数病人症状较轻，仅个别病人需

要中断治疗。这些副作用主要在血浓度迅速升高时发生，当血药浓度达到稳态时，这些副作用的强度和发生率大大降低。透皮给药血浓度稳态时的波动范围比口服给药时小得多，而且治疗时药物的有效血浓度也比口服时低，因此，这种副作用的强度和发生率也比口服时低得多。

局部皮肤过敏反应是可乐宁透皮给药系统应用时常见的不良反应，属于迟发型(4型)反应，其症状为红斑、瘙痒、起泡、浸润及播散性血疹等，严重者需停药。经皮肤接触试验证实，过敏反应主要是由于可乐宁引起的，也可由于制剂中其它成份而引起。

应用透皮给药系统时，未发现常规生化值的实质性变化，测定血钾、血脂、血糖及尿酸水平均无显著变化。

用可乐宁透皮给药系统治疗原发性高血压，虽处于临床试验阶段，但其治疗学上的优点是肯定的。病人每周用药一次，使用方便，血药浓度稳定，无明显的谷峰波动现象，病人可在整个稳态期间受到连续保护，不致于在峰浓度时出现不良反应和在谷浓度时达不到足够的降压作用，因而容易被病人接受，是一种有希望的新制剂。

(参考文献11篇略)

活性炭表面积对茶碱清除率的影响

Glen D. Park (美国，依阿华大学药学院临床/医院药学系)

多次剂量口服活性炭可以增强正常人体静脉中茶碱的消除，并可用来治疗茶碱中毒的病人。茶碱消除的增强是与所给予活性炭的剂量和次数有关系。目前治疗茶碱中毒最佳的活性炭应用剂量尚不清楚。但临床实践表明，每2小时给予20gm的活性炭是一种有效的剂量方案。

一种表面积较大的活性炭如果使用较小

剂量，在临床上仍可使药物从循环中有效的消除药物，否则要提供最大的耐受量才有效。目前有一种活性炭形式PX—21具有每gm3376平方米的表面积。这比标准活性炭—美国药典20版所载的Norit更具有临床意义，后者才只有每gm950平方米的表面积。

这个研究的设想是，静注茶碱的消除随着口服活性炭多次剂量是与所服用的活性炭

特殊形式有关系。我们通过正常人体茶碱动力学试验已经对这个设想作了回答,即5g m剂量的PX—21活性炭以及标准活性炭5 g m和20g m分别得出三种结果。选择这些剂量是因为过去已知道每2小时口服5克标准活性炭经过6次后,发现血清中茶碱半衰期降到对照组浓度的62%。假如每2小时给予20g m的剂量方案,茶碱的半衰期将进一步降到47%。因此我们预期5g m的PX—21活性炭的效果与20克标准活性炭相似,而比5克标准活性炭降低茶碱半衰期的能力更强。

方 法

八名健康不吸烟志愿受试者,年龄在20~30岁之间体重不超过标准的10%,参加本试验,此项研究草案由衣阿华州大学医学院批准。在试验前至少三天受试者应未服任何药,包括非处方药的制品如:乙醇、大麻、巧克力或含咖啡类饮料。所有受试者通过病史和体格检查证明是正常者。禁食八小时后,每个受试者分三次静脉注射茶碱制剂,每次为60分钟。每次间隔至少三天。所有的受试者未静注前的血浆中茶碱浓度应为0。三名受试者接受6mg/kg的氨茶碱而五名受试者接受5mg/kg的茶碱。

每次静注结束时立即按下述随机组合设计分别口服300ml活性炭混悬液:(1)每2小时给予5g m标准活性炭,共给六次;(2)每2小时给予20g m标准活性炭,共给六次;(3)每2小时给予5g mPX—21活性炭,共给六次。受试者可随意饮水,并在静注完2小时后,给予受试者10g m硫酸钠,需要在12小时可再给予缓泻剂。静注后的5.5~9.5小时,每名受试者饮服250ml果汁,输注14小时后可饮服500ml果汁和未加黄油的烤面包。

检查血清中茶碱浓度是在输注氨茶碱之前采集每个受试者标本,加肝素“抗凝”。并于输注之后在0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 和24小时进

行。检查茶碱浓度是用一种称之为同类复合酶免疫技术(EMTT)的自动分析仪测定。从受试者身上采集的所有样品都能在一次单独操作中分析。

为了分析血浆中茶碱浓度—时间数据,我们假定静脉注射后1小时的茶碱消除,可用具有线性动力学的一定开放模型描述。浓度时间数据从氨茶碱刚静注完1~24小时的间隔算是符合非线性最小二乘方回归方程列为下式:

$$C = C_0 \times e^{-kt}$$

式中C是t时间的浓度; C_0 是t=0时的浓度。消除半衰期可以由消除速率常数K,用 $t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$ 计算。我们还可以用茶碱血清浓度—时间绘图计算药物浓度曲线下面积,这与上述模型假设没有关系。茶碱输注结束后到24小时的曲线下面积可用梯形法则计算并同时加上一个在 $\frac{24}{K}$ 时的茶碱浓度而外推至无穷大。人体中总消除率设想与药物浓度曲线下面积呈反比。

结 果

5g mPX—21活性炭给药方案和5g m标准活性炭方案($P < 0.05$,见表1)相比可降低茶碱之半衰期和药物曲线下面积。PX—21活性炭方案使茶碱的 $t_{1/2}$ 与AUC降低值和20g m标准活性炭的类似($P > 0.25$)。受试者对两种不同形式的活性炭耐受均良好。他们对两种形式活性炭服用5g m剂量在主观上确是无法区别有何不同,但是5g m剂量肯定优于20g m剂量。本试验无胃肠道症状出现。

讨 论

临床使用中,PX—21活性炭的表面积是标准活性炭的3.6倍,故PX—21活性炭已经证明具有更强的吸附力。在体外PX—21活性炭的吸附力也证明约为标准活性炭对水杨酸盐和巴比妥吸附力的2.5倍;大约为扑热

受试者 序 号	$t_{1/2}$ (小时)			AUC (毫克/升·小时)		
	标 准 5 gm	PX—21 5 gm	标 准 20gm	标 准 5 gm	PX—21 5 gm	标 准 20gm
1	6.2	5.6	4.4	97.4	91.6	72.4
2	8.7	5.7	6.2	119.3	85.1	82.2
3	5.0	4.4	4.4	61.1	54.9	57.5
4	3.9	4.6	4.3	50.6	63.4	54.0
5	7.0	6.3	5.1	86.4	68.8	61.2
6	7.4	5.3	4.6	113.7	78.7	68.6
7	6.7	6.2	5.1	96.7	93.0	80.5
8	5.4	4.4	5.0	86.1	67.3	65.2
均 数	6.3	5.3*	4.9+	88.9	74.4*	67.7+
平均标准误	0.5	0.3	0.2	8.4	4.9	3.6

* 5gmPX—21活性炭和5gm标准活性炭; $P < 0.05$. + 20gm和5gm标准活性炭; $P < 0.01$.

息痛吸附力的5倍。在小鼠中,单剂量的PX—21活性炭可以增加扑热息痛口服剂量的 LD_{50} 使之从1.3gm/kg增加到3.1gm/kg。然而相当的剂量标准活性炭仅使 LD_{50} 增加到2.1gm/kg。在人体中,PX—21活性炭在阻止单剂量口服的阿司匹林吸收时约为标准活性炭的1.7倍。

我们把PX—21活性炭具有很强的吸附力的这些发现,就运用到应用口服活性炭以加强静注茶碱的消除。这一研究再次表明多次口服20gm剂量的标准活性炭比口服5gm活性炭大大地增加了茶碱的消除。此外,多次口服PX—21活性炭可使茶碱的消除率增加远强于同样剂量(5克)标准活性炭的作用,几乎与四倍大的剂量(20克)标准活性炭

的作用相同。这说明活性炭的表面积从循环系统消除药物的能力方面是一个关键因素,可以说是由于它具有较大的吸附能力之故。

总之,我们已经证明在加速静注茶碱的消除能力上PX—21活性炭比标准活性炭更强。这个能力似与两种活性炭的表面积和吸附能力存在差异有关。至于PX—21活性炭是否具有良好的临床疗效,即本品使用较小治疗剂量或提供较大的耐受量而能加强效果尚有待于进一步的研究。

(参考文献12篇略)

[The Journal of Clinical Pharmacology
《临床药理学杂志》,24(7):289~292,1984
(英文)]

贾丹兵 高平译 张紫洞校

* * * * *

· 文摘 ·

氟联苯丙酸与消炎痛

曾有研究表明,阿司匹林与其他非甾体消炎药之间存在药物动力学的相互作用。本文研究于氟联苯丙酸单用或与消炎痛合用时二药的血清浓度,并观察其临床效应和毒性的变化。

10例患类风湿关节炎病人分别依次服用氟联苯丙酸(150mg/日)、消炎痛(75mg/日),或两种药物联用(每药用相同的日剂量)。每种药物使用两星期。观测其临床效应并记录副作用。对应用每种给药方案的全部病人监测血清药物浓度。

结果表明,当两种药物联用时,各药的血清浓

度不受影响,而且这三种不同给药方案的临床效应也无差异。

作者结论:“氟联苯丙酸和消炎痛合并使用未发现明显的利弊关系。在证明二药联用对治疗确实有利之前,建议非甾体消炎药最好单独使用不必联用。”

[AJP《澳大利亚药理学杂志》,64(762):635,1983(英文)]

苏开仲译 戴诗文校