

狄戈辛的临床药物动力学研究

狄戈辛血药浓度的测定通常采用放射免疫测定法。其它药物及病人的生化异常可能对测定结果有干扰, 另外应注意非蛋白性样品必须加入血清以减少因抗体与药物结合而引起的误差, 还有病人同时使用螺旋内酯则能引入0~1ng/ml狄戈辛的正误差。

现在已经确定狄戈辛的血清浓度与其疗效、毒性表现密切有关。病人的稳态血清浓度在0.7~1.5ng/ml时大部分病人获得满意的疗效。而血清药浓度达3ng/ml以上时就会出现毒性反应甚至发展成危及生命的心律不齐。至于稳态血清药浓度在1.5~3ng/ml之间者, 尚需临床药理学及心脏病专家们作进一步探讨其疗效与安全的得失利弊等问题。

临床血液样品的采集必须选择在药物经吸收, 分布后的消除阶段。幸而狄戈辛的半衰期相当长, 约为1.5~5天, 如果血样的采集在上次用药后8~24小时间隔内, 那末浓度的变化范围是很小的。

有些因素会影响狄戈辛的药物动力学参数, 如病人胃肠功能紊乱而造成的药物吸收不良, 或病人同时服用抗胆碱药而提高了药物的生物利用度。曾经发生过狄戈辛片崩解不良而造成严重的生物利用度问题, 影响了临床的疗效, 后经血药浓度监测始被发现。肾功能不全也会导致狄戈辛的组织分布及排出改变。狄戈辛很少进入脂肪, 因而病人的用药量必须根据除去脂肪的体重(估算), 甲状腺机能亢进的病人加速狄戈辛的代谢, 而机能不全者则相反。临床药师在解释血药浓度结果时, 必须全面地考虑以上各因素, 并通过采访加以排除。下面介绍国外某医院三

个典型病例, 供临床药师及医师们参考。

例一, 一名女病人因气促而入住的急诊室。临床药物动力学实验室测定其狄戈辛血清浓度, 测得值为零。经询问病人, 一直坚持按医嘱服狄戈辛且疗效佳。经核对其药并和药片, 发现大部分系另一种色泽、大小相近的止痛片, 只有很少一部分系狄戈辛。因病人将二种药片相混, 实际上只服用了很少量的狄戈辛以致血药浓度很难检出。该事件发生后, 美国纽约州通过一项法律规定非控制性药物的药瓶上必须表明药物的名称及规格, 以防止大小、色泽、形状相近的药片混淆。

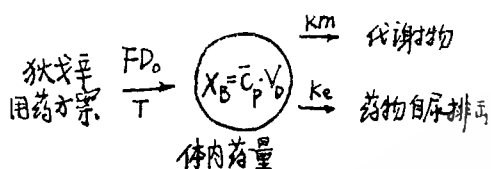
例二、一名82岁的男性病人因充血性心力衰竭, 每天服狄戈辛0.5mg, 入医后测得其血药浓度为4.7ng/ml., 二倍于通常的浓度, 肌酐清除率为20.5ml/min。更反常的是在停药后测得药物的半衰期是1.9天, 比通常的平均值3.4天短得多。这与最近Reuning及其同工地发现相一致, 即肾功能不全可伴随狄戈辛分布容量的减少。

例三、一例患有糖尿病和充血性心力衰竭的女病人, 41岁, 每日服用狄戈辛片0.25~0.375mg已很长时期, 但血清狄戈辛浓度很低。经分析, 该病人一年前患子宫鳞状细胞癌, 经用镭植入并用外照射后病人发生慢性腹泻, 导致狄戈辛的吸收不良, 改用狄戈辛酞剂后疗效改善。

住院病人常会抱怨众多的血液样品需要抽取, 如能采用一种方便的无痛的、非损伤性方法来代替直接的血浓度测定那就好得多了, 唾液是一个可以考虑的取代者, 血药浓度与唾液药浓度之间存在很好的相关性

($r=0.97$, $P<0.001$) 两者的平均比值为 1.14:1, 但存在相当大的变化幅度, 即标准差为 ± 0.48 。目前尚在进行以确立其实用价值的工作。

用药方案的拟订 在众多影响狄戈辛药物动力学的因素中, 体内狄戈辛蓄积量、与肾功能相关的维持量是二个最重要的矫正剂量的因素。大多数狄戈辛用药方案的计算采用简单的一室模型。体内狄戈辛蓄积量可由、分布后的平均血清药物浓度和表观的分



布容积来计算, 即:

$$X_B = \bar{C}_P \cdot V_D$$

X_B 为体内狄戈辛蓄积量

$\bar{C}_P$ 为分布期后的平均血清药物浓度

V_D 为表观的分布容积

X_B 可作为洋地黄化的剂量再将狄戈辛在胃肠道中不完全吸收的因素加以考虑并予以矫正。

$$X_{\text{蓄积}} = X_B / F = \bar{C}_P \cdot V_D / F$$

这里 F 是狄戈辛的生物利用度。 $X_{\text{蓄积}}$ 可在一日内分三等分给予, 也可应用维持量 (D_M) 至四个半衰期以达到稳态血药浓度。维持量 (D_M) 是用来补偿因代谢和由肾脏排出的部分。

$$D_M = X_{B1} \cdot K_{e1} \cdot \tau / F$$

τ 是用药间隔时间 (一般 0.5 或 1.0 天)

K_{e1} 是总的消除速率常数, 可由下式获得:

$$K_{e1} = K_m + K_e$$

$$\text{或 } K_{e1} = K_m + Cl_D / V_D$$

Cl_D 是狄戈辛的肾消除率 K_{e1} 与药物的生物学半衰期的关系可由下式得出:

$$t_{1/2} = 0.693 / K_{e1}$$

多次用药的平均稳态血清药浓度可由下式计算:

$$\bar{C}_P = \frac{F \cdot D_M / \tau}{K_m \cdot V_D + Cl_D}$$

该公式中四个相关的参数可由文献和临床资料获得, 对多数病人能产生满意疗效的血清药浓度为 0.7~1.5ng/ml, 平均值为 1.1ng/ml。肾功能正常病人的分布容量 (V_D) 约为 7.3l/kg, 由于狄戈辛很难在脂肪中分布, 所以肥胖的患者的体重应加以矫正。Burroughs wellcome 厂出品的狄戈辛片的生物利用度 (F) 约为 0.6。狄戈辛酞剂的吸收较佳, 其生物利用度约为 0.75。狄戈辛的生物转化速率常数为 0.14天⁻¹。轻度肝病不影响该值, 而肾功能则是产生病人间差异的主要因素, 狄戈辛的肾清除率与其肌酐的肾清除率相一致。如不由直接测得, 可由 Siersbaek-Nielsen 及其同工所设计的计算图通过血清肌酐浓度、体重、年龄、性别等因素计算得到。

测定血清和尿中的狄戈辛浓度采用类似施密司及同工的放射免疫测定法, 试药购自临床分析试剂公司, 人体血清白蛋白用作所有狄戈辛标准和尿标本的蛋白基质。

血清和尿中肌酐浓度的测定可采用硷性苦味酸比色测定法, 也可采用较简便的 Heinegard-Tiderstrom 改良法。狄戈辛的肾清除率与肌酐的肾清除率显示相关性。

生物利用度、生物转化率常数、肾清除率和表观分布容量为四个影响稳态血清浓度的重要因素, 病人服药相当长时间 (一般 7 天以上) 就可考虑其血清浓度已达稳态。应用文献报导的 F 、 K_m 和 V_D 值, 通过上面公式的计算就可对肾功能无严重损害病人的血清狄戈辛浓度作出粗略估计, 但对肾功能衰竭的病人则误差较大, 测得值远大于计算值, 尿毒症常伴随狄戈辛的较小分布容量。正

(下转第 38 页)

(上接第40页)

常肾功能患者的 V_D 为510升,而肾功能不全者在230~380升之间。因而在计算有严重肾功能不全病人的狄戈辛用药方案时,必须将此 V_D 值加以矫正,这样就可使计算值与测得值基本一致。

(孙庭辉 摘译自“Manuscripts

of Symposium on Clinical Pharmacokinetics at the 17th National Meeting of the A, Ph, A, Academy of Pharmaceutical Sciences in New Orleans on Nov, 13, 1974” 讨论会论文集 p31—41)