

注甲氰咪胍,使肝血流分别减少25%和33%,从而使口服或静注心得安的清除率也分别减少22%和27%。这表明凡全身清除率取决于肝血流量的药物均可发生同样的相互作用。

甲氰咪胍与抗生素

健康受试者的实验表明,甲氰咪胍可减少在酸性条件下不稳定药物的失活,从而增加其吸收,如口服苜青霉素。反之,因甲氰咪胍提高胃内pH值到3~5,致使四环素的吸收减少30~40%,另一方面甲氰咪胍的酶抑制作用,又可使四环素的血浓度增加。因此,这种相互作用的临床意义尚有待进一步研究。

甲氰咪胍与镇痛剂

甲氰咪胍与阿司匹林并用,可使其水杨酸盐浓度明显增高,其原因是提高胃内pH值,使阿司匹林溶解度增大,分解减少,从而吸收增多,致使其平均药时曲线下面积增加一倍。此外,一些报告还指出,甲氰咪胍还可使安替比林血浆清除率减少20~27%,消除半衰期延长18~37%,表观分布容积增加15%。近报告1例因与吗啡并用后,引起窒息、抽搐、精神紊乱以及定向力丧失等严重不良反应,其原因仍是减少吗啡在肝脏的清除。

甲氰咪胍与利多卡因

有人研究了甲氰咪胍与利多卡因的相互作用,发现并用后大多数患者的利多卡因血

浓度明显升高,有些已达中毒范围,少数发生中毒症状。主要是由于甲氰咪胍减少肝血流,使利多卡因等主要由肝脏代谢的药物的血浓度明显升高。

甲氰咪胍与抗酸剂

业已证明,含氢氧化镁、氢氧化铝的抗酸剂,可使甲氰咪胍的药—时曲线下面积平均减少22%,即血浓度明显降低。有人对16例健康受试者和10例十二指肠溃疡患者,进行了含铝、镁抗酸剂的并用实验,结果使甲氰咪胍血浓度平均下降37.5%和27.3%,4小时后甲氰咪胍的药—时曲线下面积减少34.4~45.0%;但如在服用甲氰咪胍前、后1小时服抗酸剂,则无明显影响。其他抗酸剂如胃复安、抗胆碱药普鲁本辛等也有类似作用。

其它,尚有甲氰咪胍可减少茶碱血浆清除率,增加消除半衰期,对咖啡因也有类似作用。反之,苯巴比妥通过酶促作用,又使甲氰咪胍的药—时曲线下面积减少。

综上所述,甲氰咪胍能通过多种机制可与许多药物发生相互作用。值得临床重视的是其酶抑作用所引起的后果。因此,在合并用药时,除随时调整剂量外,还应考虑改用Ⅱ相反应的药物,以避免酶抑作用的影响。当然,有条件进行血药浓度的监测更为理想。

(参考文献略)

心得安生物利用度受食物中蛋白质的影响

进食对药物的生物利用度的影响,是人所共知的。据最近报道,若饭后服用心得安时,则其生物利用度升高。这是因饭后肝血流量增加,使心得安在肝脏首次通过效应减少之故。

Walle为搞清食物和心得安的相互作用,对具有药理活性的代谢物,4-羟心得安(4-OH体)及其代谢物是否受食物影响,以及在食物中各种营养素含量同生物利用度增加的关系进行了研究。

健康的男性6人(22~32岁)参加了试验,受试者在空腹时和早饭后两种条件下,服用80毫克

的心得安,而且改变每位受试者所进食物的营养含量。服药后,按时测定未变化物质和代谢物(葡萄糖醛酸结合物、 α -萘氧基乳酸和甲氧羟心得安的结合物)的血浆浓度。同时求出服药后24小时尿中的未代谢物的回收率。

结果,心得安的药—时曲线下总面积(AUC)饭后比空腹时平均值约增加53%(2~92%),平均最高血浆中浓度(C_{max})呈70%的高值。而且,达到最高血浆浓度的时间(t_{max}),饭后(1.8小时)只比空腹(2.2小时)略短一点。生物

半衰期 ($t_{1/2}$) 两者未见差别; 尿中未变化物的回收率也不受食物的影响。

另一方面, 代谢物 4-OH 体, 饭后的 C_{max} 和 AUC, 比空腹时少许增加, 而 t_{max} 稍微降低, 但都没有显著差异, 生物半衰期也不影响。而在其它四种代谢物的测定值之间, 也未见受食物的影响。从食物中所含的各种营养素的量和心得安的生物利用率的关系来看, 空腹时的 AUC 增加率, 当食物中的蛋白质是 10 克为 2%, 28 克为 92%, 表明蛋白质含量与生物利用度的关系 (相关系数为 0.88)。从这个关系可以推测蛋白质在 7 克以上则 AUC 增加。可是食物中脂肪、糖的量及食物所含热量与 AUC 的增加无关联。

从蛋白质含量和 AUC 增加的相关关系可以理

解, 摄取食物使心得安的生物利用度增加, 而在食物中必含有一定程度的蛋白质。心得安的吸收几乎是完全的, 即使在饭后生物半衰期也无变化。并且, 以 4-OH 体为主的代谢物, 也未见因食物而使 AUC 减少, 因此认为心得安生物利用度的增加, 原因是由于肝血流量增加而使首次通过效应减少所致。

人一旦食用高蛋白食物, 内脏的血流量就约增加 1.4 倍, 而食用液体葡萄糖则无变化。由此可见, 食物中含有的蛋白质, 增加肝血流量, 进而使心得安的生物利用度提高。

[《药局》, 33(8): 135,
1982(日文)]

刘海友译 郭步英校 张紫洞审

· 小资料 ·

日本药剂师国家考试合格情况

张紫洞

日本药剂师国家考试每年分春秋两季举行, 分别在全国六个大城市同时进行。理论考试学科有: 药理学、药事管理法规、药剂学、日本药典、卫生化学和公共卫生学, 合计 100 题; 实验考试学科有: 药剂学、日本药典, 合计 50 题。采用多选法试题, 全部笔试。兹将最近几次考试合格情况归纳列表如下。

年 份	届 次	考生总数 (名)	合格数 (名)	合格率 (%)
1979	56			76.78
1980	58	8,564	7,143	83.41
	应届毕业生	7,447	6,635	89.10
1982	62			80.75
	64	8,508	6,762	79.48
	应届毕业生	7,589	6,381	84.08
1983	男	3,552	2,532	71.28
	女	4,956	4,230	85.35

根据最近三年考试合格率来看, 大致保持在 80% 以上, 成绩较过去稳定。应届毕业生平均合格率为: 私立大学 90.41%、公立大学 88.6%、国立大学 81.03%。1983 年则分别为 89.07% (公立)、85.37% (私立)、74.73% (国立)。

饶有趣味的是女生成绩历年都是领先, 1983 年合格率为 85.35%。若以学校来对比, 1983 年毕业成绩最好者依次为: 神户女子药科大学 (97.98%)、共立药科大学 (95.29%)、岐阜药科大学 (93.60%)、神户学院药科大学 (93.24%)、东京药科大学 (92.57%)、名古屋市立大学 (92.23%)、武库川女子大学 (91.93%)。合格率最低者为东京大学 (62.75%)、东北大学 (64.10%)。