

· 合理药物治疗 ·

静注阿托品在计划生育手术中的应用

解放军第83医院

张素云

在人工流产、放环、刮宫等计划生育手术中，病人常因过度精神紧张或疼痛刺激，出现面色苍白、大汗淋漓、心跳减弱减慢、虚脱等症状，严重者可出现一过性脑缺氧、抽搐尿失禁等症状，由于以上手术并发症，给病人造成了很大痛苦，同时也使计划生育手术质量和效果受到一定影响。

我们在长期工作实践中，发现单独静注阿托品（0.5mg/次）可取得满意效果。具体方法：当发现病人出现以上一种或几种症状时，立即静脉推注硫酸阿托品0.5mg，1分钟后症状即可控制，无论症状轻重都可收到满意效果。尤以当病人脉搏明显细弱，每分钟少于60次时用药效果更好，1分钟后病人脉搏明显加快、有力，胸闷气急症状消失，2~3分钟后病人即恢复正常。

有人认为阿托品预防人流综合反应可能与其舒张平滑肌有关，试验观察发现阿托品对宫颈口有一定的扩张作用，尤其是对初孕妇效果明显。因此有些单位采取术前肌肉注

射阿托品的方法，实践证明有一定效果，但远不如术后静注阿托品效佳。因此我们认为，由于手术病人精神过度紧张、扩张宫颈和负压吸引等疼痛刺激，引起迷走神经兴奋，释放大量乙酰胆碱，使冠状血管痉挛，抑制窦房结兴奋性，使心肌收缩力减弱，心排出量减少，周围血管扩张，有效血容量不足，组织缺氧，脑供血不足，因而出现上述症状。较大剂量的阿托品主要通过解除迷走神经对心脏的抑制，使心率加快，从而解除人流等手术反应。我们通过100多例病人的观察，发现病人除有上呼吸道粘膜干燥外，未发现其它不良反应，且方法简便，易于操作，值得在计划生育手术中推广。

主要参考文献

1. 苏开仲等：老药新用110种 福建科学技术出版社 1989：43
2. 袁士诚等：国家基本药物 人民卫生出版社 1984年：270

饮食对药物的动力学影响

解放军杭州疗养院

姚俊彦

人类的生存有赖于食物，人类在同疾病的斗争中又离不开药物，因此，饮食与药物的交互作用是不可避免的。近年来饮食对药物的动力学影响相继在动物和人类中发现。大量的临床研究表明：饮食不仅对药物的疗效与毒性产生显著的影响，而且对药物的动力学特性也能产生显著的影响，其影响随药

物的理化性质、食物的种类等因素的不同而不同。本文就近年来对饮食与药物动力学影响的研究作一综述，以供临床用药参考。

一、对口服药物的吸收率影响

1. 饮食与胃排空

近几年来在测定扑热息痛受试者的吸收率和胃排空速率表明：胃排空曲线与扑热息

痛的药时曲线密切相关⁽¹⁾。在甲氰咪胍的吸收率与胃排空的研究中也有类似的相关关系。饮食后服用阿斯匹林肠溶片,显著地延长了阿斯匹林的滞后时间(从服药起到能在血中检测到药物所需的时间)和峰时。在滞后时间与胃滞留时间之间也具有良好的相关关系⁽²⁾。因此,药物的吸收率在一定程度上取决于胃排空速率。影响胃排空的饮食因素,如食物的类型、液体或食物的容量、渗透压和酸度等均可影响其药物的吸收率。如液体膳食与固体膳食比较,其固体膳食可使胃排空时间增加一倍⁽³⁾。由于胃排空是药物吸收的限速因素,所以对大多数药物,饭后服药或与饮食同服或服药后立即进食,其药物的吸收速率(而不是吸收程度)是降低的。如地戈辛、各种磺胺药、头孢氨苄等。而某些药物其吸收率与吸收程度两者都有显著降低。如利福平、酮康唑等^(4,1,5)。

2. 饮食与内脏血流

由于药物通过肠壁毛细血管是靠药物浓度梯度的扩散,饮食可影响内脏血液流速,因而饮食所导致的内脏血液流速的变化而使药物的吸收速率发生改变。例如:高蛋白液体饮食可使内脏血液流速增加一倍,而液体碳水化合物饮食使内脏血液流速有所降低⁽³⁾。血液流速的增加可使药物快速流过肝脏,从而减少代谢,这对肝代谢率高的药物,如心得安、美多心安、胍苯哒嗪等,具有特殊的意义,可以提高这些药物的血药浓度,增加其药物的生物利用度。

3. 饮食与药物的理化性质

饮食可以促进一些药物的吸收,如灰黄霉素和咪喃吡啉等药物⁽⁴⁾。这不仅与饮食因素有关,而且还与药物本身的物理化学性质有关。如药物在胃液中的溶解度、稳定性和所溶解的药物分子的亲脂性,即药物在胃液pH是否电离。如抗酸剂可以改变安定的吸收率,但不影响安定的吸收程度⁽⁵⁾。

4. 食物与药物的竞争性吸收

在食物的成分同药物具有相同的运转机制时,食物与药物之间可以发生竞争性吸收,从而减少或抑制了药物的吸收。如左旋多巴的运转机制同其他大多数中性氨基酸相同,高蛋白饮食就抵消了左旋多巴的治疗作用。而低蛋白饮食则有加强与稳定其治疗作用。这种竞争性吸收往往发生在蛋白质水解之后⁽⁶⁾。

5. 饮食与小肠的运动性

食物可以刺激小肠,提高小肠的运动,同时加速了药物在小肠的通过运动性,从而减少了其向肠粘膜的扩散,减少了其吸收。有些食物,尤其是脂肪饮食,可以刺激胆汁的分泌与流出。由于胆盐的表面活性剂作用,可以提高一些溶解性能差的药物溶解,而促进其吸收,如黄体酮、核黄素、茶碱等。但是胆盐又能和某些其它药物形成难溶解的复合物而降低那些药物的吸收^(3,7)。

二、饮食对生物利用度的影响

饮食可以提高一些药物的生物利用度,也可降低某些药物的生物利用度⁽⁸⁾。饮食虽然降低了咪喃吡啉与丙氧芬的吸收率,但却提高了它的生物利用度⁽⁹⁾。心得安饭后服药其生物利用度的增加,过去仅认为是饮食增加了内脏血液流速,使部分药物逃避了首过效应的结果⁽¹⁾。但在最近研究的结果表明,食物在增加心得安的C_{max}和AUC的同时,降低了结合型心得安的C_{max}和AUC。在禁食时,结合型心得安与游离心得安的平均AUC比率为13:1而在非禁食时其比率6:1(P<0.001)。因此作者推断饮食之所以能提高心得安的生物利用度,其原因之一是食物暂时性地抑制了结合型心得安的形成⁽⁹⁾。

含食物纤维量高的饮食可以提高羟氨苄青霉素的吸收速率,但降低了其药物的吸收量。因而降低了羟氨苄青霉素的生物利用度⁽¹⁰⁾。食物纤维也能降低地戈辛胶囊稳态时的平均血清浓度,24小时的AUC也较低,

但对地戈辛的血清浓度峰高,峰时与24小时的尿药浓度没有显著影响。其地戈辛胶囊的吸收降低了6~7%⁽¹¹⁾。

不同的药物剂型,饮食对其生物利用度的影响亦不同。有人对两种茶碱控释剂进行了研究,速释型茶碱片(Uniphyll)的生物利用度空腹时为53%而进食高脂肪饮食时,增加到96%,但食物降低了茶碱缓释剂(Theo-Dur Sprinkle)的生物利用度,仅为空腹用药时的53%⁽¹²⁾。

A. L. Boner 也对茶碱缓释剂进行了研究,空腹给药后茶碱的血药浓度明显升高。而在饮食后给药,茶碱血药浓度在10小时后才开始明显上升。饮食茶碱的对生物利用度没有影响⁽¹³⁾。胍苯吡嗪、心得安的普遍速释剂型饭后给药可增加其生物利用度,但是它们的缓释剂可不受食物的影响^(14,9)。普鲁卡因胺缓释剂及右旋麻黄碱的生物利用度不受食物的影响^(15,10)。

与进食有关的给药时间也可使药物的生物利用度发生改变。Aziz 对茶碱缓释剂与服药时间对生物利用度的影响进行了比较,在进食高脂肪餐后立即服药与饭前1小时服药,前者则增加了茶碱缓释剂的吸收率与吸收程度。并提出饮食成分(脂肪成分)或与饮食有关的给药时间可以缓和与高脂肪饮食所导致茶碱缓释剂的吸收变化。如果需要慢吸收,应在早上空腹或与少于10克脂肪的饮食同服。假如饮食的脂肪量大于55克,至少应在饭前1小时服药⁽¹⁷⁾。咪唑二氮草在饭前一小时和与饮食一同服药与禁食相比,其动力学参数没有明显改变。但在饭后一小时服药,咪唑二氮唑和1-羟甲基咪唑二氮草与它们的代谢物的 C_{max} 、 T_{max} 和AUC都有明显变化。吸收延迟,吸收率降低,其吸收程度也有所下降⁽¹⁸⁾。林可霉素与禁食比较,饮食前一小时服药,其相对生物利用度约降低60%,饭后立即服药则仅降低20%⁽¹⁾。

经研究证明,饮食对 Lisinopril, 甲苯

甲氧苯心安、Pentopril, Nolvadipine 与 Quinapril 的生物利用度没有影响^(19,20,21,22,23)。

三、饮食对分布容积的影响

高蛋白饮食可以提高茶碱的清除率,但对茶碱的分布容积及蛋白结合率没有影响⁽²⁴⁾。在肥胖人受试者中,饥饿10天不改变安替比林和甲磺丁脲的分布容积。而健康人在每天饮用低于15克碳水化合物的饮食7~10天后,其体重减轻了4~15公斤。在不对体重进行校正时,安替比林与甲磺丁脲的分布容积禁食后比禁食前低。在每个受试者中,表观分布容积与失去的体重值相关,而对体重进行校正后,禁食对安替比林与甲磺丁脲的分布容积没有影响⁽³⁾。

Emi Nakashima 对双环呱丙醇(抗胆碱药)在禁食鼠中的动力学研究表明:禁食降低了双环呱丙醇的分布容积,其脂肪组织比肌肉组织高20倍。禁食可能使脂肪减少而使分布容积下降⁽²⁵⁾。

四、饮食对血药浓度的影响

对大多数药物,饮食推迟血药峰时浓度的出现。能使药物吸收降低的饮食,其血药浓度也降低,如消炎痛、青霉素类和磺胺类等;相反,能使药物的吸收增加的饮食,其血药浓度也相应地提高,如安定、灰黄霉素与安体舒通等。如前所述,饮食可增加心得安、美多心安与胍苯吡嗪的血药浓度。并发现与饮食中的蛋白质含量有关⁽¹⁾。

凡能改变尿液pH的饮食均可对血药浓度产生影响。偏食脂肪与蛋白质可使尿液pH值降低。使一些弱酸性药物如四环素、呋喃吡啶等易被重吸收。而偏食蔬菜、水果、桔子汁等可使尿液pH值升高,使一些弱碱性药物,如奎宁、阿托品、氨基甙类抗菌素等药物的肾小管重吸收增加,而使血药浓度升高⁽⁶⁾。

某些影响药物代谢的饮食可对血药浓度产生影响。在含有芳香烃基羟化酶活性物质

的蔬菜与不含酶诱导物质蔬菜的对照试验中,前者使非那西汀的血药浓度降低50%。烤牛肉可使非那西汀的血药浓度下降78%。也能降低安替比林和茶碱的血药浓度⁽¹⁾。

苯王四烯酯在与高脂肪饮食或全牛奶同时服时,其血药浓度比高碳水化合物或空腹时高,而在任一试验餐中,它的活性代谢物则不受其影响⁽²⁶⁾。邹元宵对食物与无味红霉素片影响的研究表明:饱腹兔给药后的血药浓度显著高于空腹兔,而且峰时也比空腹兔提前一小时⁽²⁷⁾。

以上看来饮食因素可使血药浓度产生变化,在对病人作剂量调整中和在药物的动力学参数测定中,应充分考虑饮食因素对血药浓度所产生的影响。特别是某些治疗指数小的药物,更应引起临床医师的警惕。

五、饮食对药物代谢的影响

饮食的蛋白质与碳水化合物的比例可以影响药物的代谢^(4,28)。最近 David 研究了饮食蛋白对茶碱动力学的影响再次表明:用低蛋白饮食,茶碱的平均清除率下降了21%,其 $t_{1/2}$ 从8小时增加到10.6小时。而饮用高蛋白饮食其茶碱的平均清除率升高了26%, $t_{1/2}$ 缩小到7.4小时⁽²⁴⁾。高蛋白饮食使庆大霉素的 $t_{1/2}$ 明显减小,总清除率与尿排出都显著提高⁽²⁹⁾。高蛋白饮食还能提高心得安、安替比林等药物的代谢^(30,6)。其原因可能是高蛋白饮食提高了药物代谢酶活性,而降低蛋白饮食使药酶活性降低⁽²⁸⁾。

大量饮用咖啡和茶水可提高安替比林的清除率,缩短其 $t_{1/2}$ ⁽⁶⁾。

禁食啮齿类动物中可以改变某些药物的肝代谢率。但在不同的肥胖人受试者中禁食7到10天,安替比林、甲磺丁脲、磺胺异恶唑、异烟肼与普鲁卡因的 $t_{1/2}$ 和肝代谢率均不改变。禁食与饥饿能降低一些药物的肾排泄。由于在禁食12小时后,血清中游离脂肪酸的浓度显著升高,这些游离脂肪酸具有能与白蛋白结合的亲和性,从药物与蛋白的

结合物中置换出药物,而这些被游离的药物将迅速地被代谢或肾排除。因此,禁食24~72小时,可能促进象双香豆素、安定、保泰松、苯妥英与华法令这些高结合药物的排泄率⁽⁸⁾。

其他一些饮食因素,例如:饮酒、十字花科的一些蔬菜,巧克力,食物的烹调方法均能对药物的代谢产生影响^(5,8,4)。

参 考 文 献

1. Milo Cibaldi Ph. D. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Third Edition. Philadelphia: Lea & Febiger 1985; 35~206
2. P. Mojaverian Ph D et al. Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 11~7
3. Elliot S MD Hershey Pa. Clin Pharmacol Ther 1984; 36: 285~294
4. DaPhne ARoc M D. 医院药学期刊 1982; 2(1): 31
5. 许树梧等、医院药学期刊 1982; 2(2): 91
6. Philip D Hansten Pharm D, Drug Interactions. Fifth Edition: America. Lea & Febiger 1985; 223. 419, 289
7. 陈刚 黄圣凯: 生物药剂学和临床药代动力学; 南京、南京药学院 南京军区后勤部卫生部, 1983; 21~54
8. 梁文权、药学期刊 1983; 18(4): 235~238
9. H Liedholm M.D. et al, Clin Pharmacol Ther 1986; 40: 29~36
10. Mariane Lutz MSc et al, Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 220~4
11. Brian F. Johnson M D et al, J Clin Pharmacol 1987; 27: 487~490
12. Aziz Karim PhD et al, Clin Pharmacol Ther 1985; 38: 77~83
13. A L Boher M D et al, J Clin Pharmacol 1986; 26: 638~642
14. To the Editor. Clin Pharmacol Ther 1985; 38: 475
15. Mario L Rocci jr et al. Clin Pharm-

- acol Ther 1987; 24: 45~9
16. Margaret T et al. J Pharm Sci 1987; 76: 29
17. Aziz Karim PhD et al. Clin Pharmacol Ther 1985; 38: 77~83
18. Lsrisa D Borne mann et al. J Clin Pharmacol 1986; 26: 55~59
19. P. Mojaverian M L et al. J Pharm Sci 1986; 75: 395~397
20. Roger D et al. J Clin Pharmacol 1987; 27: 297~299
21. Ashok Rakhit Ph D et al. J Clin Pharmacol 1985; 25: 424~428
22. Masato Terakawa et al. J Clin Pharmacol 1987; 27: 293~295
23. J J Terry Ph D et al. J Clin Pharmacol 1987; 27: 397~399
24. David Juan M D et al. Clin Pharmacol Ther 1986; 40: 187~194
25. Êmi Nakashima et al. J Pharm Sc 1987; 76: 10~13
26. W A Colburn Ph D et al. J Clin Pharmacol 1985; 25: 583~589
27. 邹元宵等: 中国医院药学杂志 1986; 6: 446~447
28. 戴淑秋: 药学通报 1983; 18(4): 207~209
29. Carol J et al. Clin Pharmacol Ther 1986; 39: 325~8
30. Timothy C Fagan M D et al. Clin Pharmacol Ther 1987; 402~6

中药对肝炎后胁痛治验

解放军230医院 彭学贤 陈士元 叶凤山

81244部队医院 袁茵 任国喜 柯美宏 杨瑞萍

各种类型肝炎经过较长时间治疗和休息,临床症状如厌油、食少纳呆、腹胀、疲乏无力等基本消失,肝功能正常,但胁痛症状不易消失,每当情绪激动或劳累后加重。按疗效标准判定属治疗范畴,虽经各种治疗仍无效、因而影响工作和正常生活,病人很苦恼。我院门诊自拟“疏肝化淤汤”治疗32例肝炎后胁痛病人均收到满意效果。

基本方:

柴胡15g、白芍15g、香附15g、郁金15g、刺蒺藜15g、川楝子15g、五灵脂10g、当归15g、独活15g、元胡15g、丹参20g

胁痛较剧,上方中白芍改为赤芍并增加丹参、郁金、五灵脂的用量。另外加甲珠、姜黄。

腹胀严重者加用厚朴、枳壳、鸡内金、炒麦等。

典型病例:

(一) 宋×、男性29岁,某部飞行员、一年前患急性黄疸型肝炎,经中西药治疗半年余,临床症状消失,B超肝扫描检查及肝功能化验结果均正常,但患者胁胀痛,每当参加飞行或劳累后胁痛加重,经各种治疗无效,来我院门诊就医、服疏肝化淤汤加减10付,胁痛症状基本消失、为巩固疗效继服5付,症状完全消失。一月后参加多次飞行后未出现胁痛症状、随访一年,无不快感。

(二) 王× 男性、27岁、两年前患无黄疸型肝炎,住院经系统治疗,痊愈出院。出院后每当稍劳累后就出现胸胁胀痛,多次肝功能化验结果,B超扫描检查均正常、一年后仍不能坚持八小时机关工作,来我院就诊、服自拟疏肝化淤汤加减15付,胁痛症状完全消失,随访一年半未复发。

讨 论