

喹诺酮类药物对茶碱药代动力学的影响

邓子煜¹, 邢蓉¹, 华剑¹, 陈根德¹, 刘晓东² (1. 蚌埠医学院附属医院, 安徽 蚌埠 233004; 2. 中国药科大学, 南京 210009)

摘要:目的 探讨喹诺酮类药物对茶碱药代动力学是否存在显著影响, 为临床合理用药提供参考。方法 采用自身对照法, 测定家兔 iv 10 mg·kg⁻¹ 茶碱及每天 1 次灌服喹诺酮类药物, 连续 6 d, 再 iv 10 mg·kg⁻¹ 茶碱后血浆中茶碱浓度, 计算药动学参数。结果 合用氟罗沙星前后茶碱在家兔体内按一室模型处理。合用前后茶碱的的药动学参数分别为, K: 0.154 ± 0.035 h⁻¹, 0.151 ± 0.044 h⁻¹; T_{1/2}: 4.70 ± 1.12 h, 4.90 ± 1.38 h; V: 0.562 ± 0.180 L·kg⁻¹, 0.556 ± 0.166 L·kg⁻¹; AUC₀₋₁₀: 93.70 ± 32.87 mg·h·L⁻¹, 100.20 ± 43.11 mg·h·L⁻¹; AUC_{0-∞}: 147.87 ± 68.08 mg·h·L⁻¹, 157.16 ± 80.69 mg·h·L⁻¹; CL: 0.090 ± 0.046 L·kg⁻¹·h⁻¹, 0.091 ± 0.052 L·kg⁻¹·h⁻¹; C_{max}: 19.91 ± 5.25 mg·L⁻¹, 20.12 ± 5.24 mg·L⁻¹。以上合参数

作者简介: 邓子煜, 男, 副主任药师, 硕士, 主要从事临床药理研究。Email: zy dengsy@163.com

均无显著性差异 ($P > 0.05$)。合用氟罗沙星后茶碱的血浆浓度有一定波动,但无统计学意义 ($P > 0.05$)。合用芦氟沙星前后茶碱在家兔体内呈一室模型。茶碱的药动学参数分别为, K : $0.147 \pm 0.017 \text{ h}^{-1}$, $0.148 \pm 0.018 \text{ h}^{-1}$; $T_{1/2}$: $4.76 \pm 0.54 \text{ h}$, $4.74 \pm 0.56 \text{ h}$; V : $0.581 \pm 0.089 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $0.555 \pm 0.075 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$; AUC_{0-10} : $91.42 \pm 11.14 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $94.97 \pm 10.20 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$: $119.48 \pm 14.96 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $124.05 \pm 14.76 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; CL : $0.085 \pm 0.011 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $0.082 \pm 0.010 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; Cmax : $18.48 \pm 2.53 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $19.16 \pm 2.34 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。合用芦氟沙星前后茶碱各参数均无显著性差异 ($P > 0.05$)。合用芦氟沙星后茶碱的血浆浓度有升高趋势,但无统计学意义 ($P > 0.05$)。合用培氟沙星前后茶碱在家兔体内呈一室模型。茶碱的药动学参数分别为, K : $0.150 \pm 0.038 \text{ h}^{-1}$, $0.110 \pm 0.018 \text{ h}^{-1}$, $P < 0.01$; $T_{1/2}$: $4.95 \pm 1.67 \text{ h}$, $6.69 \pm 2.01 \text{ h}$, $P < 0.01$; V : $0.584 \pm 0.149 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $0.511 \pm 0.126 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $P < 0.05$; AMC_{0-10} : $97.71 \pm 40.09 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $126.11 \pm 42.72 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.01$; $\text{AMC}_{0-\infty}$: $136.05 \pm 83.40 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $202.10 \pm 99.81 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.01$; CL : $0.091 \pm 0.038 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $0.056 \pm 0.018 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $P < 0.01$; Cmax : $18.94 \pm 4.89 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $21.82 \pm 5.40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$ 。合用加替沙星前后茶碱在家兔体内按一室模型处理。合用前后茶碱的药动学参数分别为, K : $0.147 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$, $0.127 \pm 0.026 \text{ h}^{-1}$; $T_{1/2}$: $4.89 \pm 0.98 \text{ h}$, $5.62 \pm 1.09 \text{ h}$; V : $0.541 \pm 0.162 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $0.538 \pm 0.154 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$; AMC_{0-10} : $97.81 \pm 29.87 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $107.27 \pm 39.54 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{AMC}_{0-\infty}$: $153.32 \pm 65.64 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $174.01 \pm 71.03 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; CL : $0.081 \pm 0.034 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $0.074 \pm 0.033 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; Cmax : $20.51 \pm 5.12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $20.60 \pm 5.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。合用加替沙星前后茶碱各参数除 $T_{1/2}$ ($P < 0.05$) 外无显著差异。结论 氟罗沙星、芦氟沙星对茶碱的血药浓度及药代动力学参数没有显著影响;培氟沙星对茶碱的血药浓度及药代动力学参数有显著影响,加替沙星对茶碱的血药浓度及除 $T_{1/2}$ 的药代动力学参数没有显著影响。

关键词: 氟罗沙星; 芦氟沙星; 培氟沙星; 加替沙星; 茶碱; 药代动力学

中图分类号: R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)09-0862-07

Effects of quinolones on pharmacokinetics of theophylline

DENG Zhi-yu¹, XING Rong¹, HUA Jian¹, CHEN Gen-de¹, LIU Xiao-dong² (1. Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate whether quinolones may influence theophylline pharmacokinetic parameters. **METHODS**

In self-control design, the plasma concentrations of theophylline were determined after intravenous dose $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of theophylline alone, followed by oral administration of quinolones, once daily for 6 days, and determination of the plasma concentrations of theophylline after intravenous dose $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of theophylline again at the 6th day. The pharmacokinetic parameters of theophylline were estimated. **RESULTS** The pharmacokinetics of theophylline used alone and coadministered with fleroxacin was fit to one compartment model. The pharmacokinetics parameters of theophylline used alone and coadministered with fleroxacin is as follows: K : $0.154 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$, $0.151 \pm 0.044 \text{ h}^{-1}$; $T_{1/2}$: $4.70 \pm 1.12 \text{ h}$, $4.90 \pm 1.38 \text{ h}$; V : $0.562 \pm 0.180 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $0.556 \pm 0.166 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$; AUC_{0-10} : $93.70 \pm 32.87 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $100.20 \pm 43.11 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$: $147.87 \pm 68.08 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $157.16 \pm 80.69 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; CL : $0.090 \pm 0.046 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $0.091 \pm 0.052 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; Cmax : $19.91 \pm 5.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $20.12 \pm 5.24 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。The study suggests that fleroxacin had minor influence on pharmacokinetics of theophylline in rabbits. The two drugs can be administered concurrently. The pharmacokinetics of theophylline used alone and coadministered with rifloxacin was fit to one compartment model. The pharmacokinetics parameters of theophylline used alone and coadministered with rifloxacin is as follows: K : $0.147 \pm 0.017 \text{ h}^{-1}$, $0.148 \pm 0.018 \text{ h}^{-1}$; $T_{1/2}$: $4.76 \pm 0.54 \text{ h}$, $4.74 \pm 0.56 \text{ h}$; V : $0.581 \pm 0.089 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $0.555 \pm 0.075 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$; AUC_{0-10} : $91.42 \pm 11.14 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $94.97 \pm 10.20 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$: $119.48 \pm 14.96 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $124.05 \pm 14.76 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; CL : $0.085 \pm 0.011 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $0.082 \pm 0.010 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; Cmax : $18.48 \pm 2.53 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $19.16 \pm 2.34 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。The study suggests that rifloxacin had minor influence on pharmacokinetics of theophylline in rabbits. The pharmacokinetics of theophylline used alone and coadministered with pefloxacin was fit to one compartment model. The pharmacokinetic parameters of theophylline used alone and coadministered with pefloxacin is as follows: K : $0.150 \pm 0.038 \text{ h}^{-1}$, $0.110 \pm 0.018 \text{ h}^{-1}$, $P < 0.01$; $T_{1/2}$: $4.95 \pm 1.67 \text{ h}$, $6.69 \pm 2.01 \text{ h}$, $P < 0.01$; V : $0.584 \pm 0.149 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $0.511 \pm 0.126 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $P < 0.05$; AMC_{0-10} : $97.71 \pm 40.09 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $126.11 \pm 42.72 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.01$; $\text{AMC}_{0-\infty}$: $136.05 \pm 83.40 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $202.10 \pm 99.81 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.01$; CL : $0.091 \pm 0.038 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $0.056 \pm 0.018 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $P < 0.01$; Cmax : $18.94 \pm 4.89 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $21.82 \pm 5.40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$ 。There were statistical significance between pharmacokinetic parameters of theophylline used alone and coadministered with pefloxacin。The pharmacokinetics of theophylline used alone and coadministered with gatifloxacin was fit to one compartment model. The pharmacokinetic parameters of

theophylline used alone and coadministered with gatifloxacin is as follows: $K: 0.147 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$, $0.127 \pm 0.026 \text{ h}^{-1}$; $T_{1/2}: 4.89 \pm 0.98 \text{ h}$, $5.62 \pm 1.09 \text{ h}$; $V: 0.541 \pm 0.162 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $0.538 \pm 0.154 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$; $AMC_{0-10}: 97.81 \pm 29.87 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $107.27 \pm 39.54 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $AMC_{0-\infty}: 153.32 \pm 65.64 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $174.01 \pm 71.03 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $CL: 0.081 \pm 0.034 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $0.074 \pm 0.033 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; $C_{\text{max}}: 20.51 \pm 5.12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $20.60 \pm 5.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. There were no statistical significance between pharmacokinetic parameters of theophylline used alone and coadministered with gatifloxacin except $T_{1/2}$.

KEY WORDS: theophylline; fle Roxacin; ru floxac in; pe floxac in; gat ifloxac in; Pham acok inetics

茶碱 (theophylline) 是支气管扩张药, 用于治疗哮喘及慢性阻塞性肺炎, 尽管其治疗窗窄, 有效治疗浓度与中毒浓度很接近, 但由于其疗效确切, 目前仍是最广泛应用的平喘药。喹诺酮类药物由于具有抗菌谱广、高效、低毒, 药动学与药效学特性优良, 口服与静脉剂型兼具, 价格低廉等优点, 应用广泛。在临床上, 二者常联合治疗呼吸系统疾病^[1]。近年来, 有关于这两类药物相互作用的报道, 如依诺沙星、环丙沙星能显著升高茶碱血药浓度及显著影响茶碱的药代动力学参数, 而氧氟沙星^[2-8]则对茶碱的药动学没有显著影响。本实验通过观察茶碱单用及与氟罗沙星、芦氟沙星、培氟沙星、加替沙星等喹诺酮类药物合用, 探索喹诺酮类药物对茶碱药动学影响的机理, 为临床合理用药提供实验依据和理论依据。

1 材料与方 法

1.1 药品与试剂

茶碱对照品 (中国药品生物制品检定所)、咖啡因 (中国药品生物制品检定所)、茶碱 (上海信谊金珠药业)、氟罗沙星 (河南天方药业)、芦氟沙星 (武汉滨湖制药厂)、培氟沙星 (天山制药)、加替沙星 (山西大同制药厂)、甲醇 (中国医药集团上海化学试剂公司)、水为重蒸水。

1.2 仪器

Beckman 高效液相色谱仪, 超声清洗器 (上海必能信), 高速台式离心机 (上海安亭科学仪器厂), 涡旋混合器 (上海医科大学科学仪器厂)。

1.3 色谱条件

色谱柱: Lichrospher C_{18} 柱 (汉邦科技); 流动相: 甲醇-水 (32:68, v/v); 流速: $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 波长: 275 nm。

1.4 方法学研究

1.4.1 血样处理 200 μL 兔血浆于 1 mL 离心管中, 加入 15% 高氯酸 100 μL , 振荡 30 s, 于 6000 rpm, 离心 10 min, 取上清液 200 μL 直接进样, 用 HPLC 分析。

1.4.2 方法的专属性 200 μL 空白兔血浆、200 μL 兔血浆加茶碱对照品、200 μL 兔血浆加内标对照品、200 μL 兔血浆与以上喹诺酮类药物, 按“血样处理”项下操作, 分别观察其色谱行为, 使样品在该色谱条件下无杂质干扰。结果表明, 兔血浆峰及喹诺酮类药物在茶碱及内标出峰处无峰出现, 对测定无干扰。

1.4.3 茶碱标准曲线的制备 取 200 μL 空白兔血浆, 加入

茶碱使其浓度分别为 2.5、5、10、15、20、25、30、40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 加入高氯酸内标液 100 μL , 振荡 30 s, 于 6000 rpm 离心 10 min, 取上清液 20 μL 直接进样, 用 HPLC 分析。每种浓度做 5 份样品, 记录峰面积, 以样品的峰面积与内标的峰面积的比值 (y) 对浓度 (C) 作直线回归, 考察线性关系, 求得标准曲线方程。

1.4.4 精密度试验 取 2.5、15、40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 三个浓度系列的溶液, 按“茶碱标准曲线的制备”项下操作, 测定日内变异和 5 d 的日间变异。

1.4.5 回收率试验 采用加样回收率测定方法, 取已知含量的样品, 按高中低浓度法分别添加一定量的对照品溶液, 测定加样回收率。

1.5 实验方案

1.5.1 单用茶碱 第一日给家兔静注 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 茶碱^[9], 于 0.17、0.33、0.5、1、2、4、6、8、10 h 取血 0.5 mL 于肝素处理试管中, 6000 rpm, 离心 10 min, 精密吸 200 μL 血浆, 按 1.4.3 项下处理, 测定茶碱的血浆浓度, 用 DAS (ver 1.0) 统计软件进行曲线拟合, 求算药代动力学参数。

1.5.2 联合用药 停药 1 week 后于第 8、9、10、11、12、13 d (连用 6 $d^{[10]}$) 给家兔灌服喹诺酮类药物, 剂量: 氟罗沙星 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qd, 芦氟沙星、培氟沙星、加替沙星均为 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qd^[9]; 待第 13 日给家兔灌服上述喹诺酮类药物后再 iv 茶碱 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[9], 于上述时间采血, 测定茶碱的血浆浓度, 用皖南医学院 DAS (ver 1.0) 统计软件进行曲线拟合, 求算药代动力学参数。

2 实验结果

2.1 色谱行为

本实验条件下, 茶碱与内标分离良好, 血浆中杂质不干扰样品的测定, 本方法有较强的专属性。

2.2 兔血浆中茶碱标准曲线

实验结果表明, 茶碱在 2.5 ~ 40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内线性关系良好, 所得标准曲线回归方程为 $y = -0.0288 + 0.062C$ ($r = 0.9999$), 见图 1。

2.3 精密度

取茶碱在 2.5、15、40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 三个浓度水平, 做精密度实验 ($n = 5$), RSD 符合测定要求。见表 1。

2.4 方法的回收率

做 2.5、15、40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 三个浓度水平的回收率实验 (n

=5),回收率符合测定要求,见表 2。

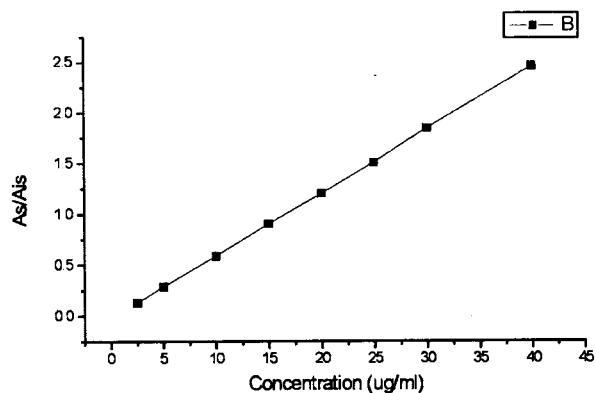


图 1 家兔血浆标准曲线 (n=5)

Fig 1 Standard curve of Theophylline in rabbit plasma(n=5)

表 1 茶碱的日内及日间精密性 (n=5)

Tab 1 Precision of the method with determination of Theophylline(n=5)

	C(μg·mL ⁻¹)	2.5	15	20
Intra-day	$\bar{x} \pm s$	2.53 ± 0.059	15.26 ± 0.18	40.41 ± 0.26
	RSD (%)	2.33	1.18	0.64
Inter-day	$\bar{x} \pm s$	2.52 ± 0.070	15.25 ± 0.26	40.16 ± 0.36
	RSD (%)	2.78	1.70	0.89

表 2 茶碱的回收率 (n=5)

Tab 2 Recoveries of Theophylline from rabbit plasma(n=5)

Added (μg·mL ⁻¹)	Found (μg·mL ⁻¹)	Recovery (%)	RDS%
2.5	2.54 ± 0.05	100.96 ± 2.13	2.11
15	15.25 ± 0.40	101.69 ± 2.66	2.62
40	40.28 ± 0.27	100.64 ± 0.67	0.67

2.5 单用茶碱与联合用药的茶碱的血药浓度、药物动力学参数。

2.5.1 氟罗沙星 6只家兔(雌雄各半)单用及合用氟罗沙星后茶碱的药-时曲线见图 2,合用前后茶碱在家兔体内呈一室模型。估算的药物动力学参数见表 3。

表 3 家兔单用及合用氟罗沙星后茶碱的药物动力学参数 (n=6)

Tab 3 Pharmacokinetics of theophylline in rabbits used alone and with fleroxacin(n=6)

No	K(h ⁻¹)		T _{1/2} (h)		V(L·kg ⁻¹)		AUC ₀₋₁₀ (mg·h·L ⁻¹)		CL(L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		C _{max} (mg·L ⁻¹)	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
1	0.124	0.113	5.60	6.12	0.433	0.411	129.87	141.06	0.054	0.047	23.78	24.88
2	0.182	0.168	3.81	4.12	0.672	0.646	62.24	70.76	0.122	0.109	16.53	16.99
3	0.111	0.103	6.23	6.71	0.394	0.383	127.43	156.53	0.043	0.040	26.52	27.39
4	0.193	0.217	3.59	3.19	0.865	0.832	48.23	44.44	0.167	0.181	12.13	13.25
5	0.133	0.178	5.20	3.89	0.556	0.565	95.58	80.01	0.074	0.101	18.38	17.96
6	0.182	0.129	3.80	5.37	0.450	0.499	98.87	108.41	0.082	0.065	22.11	20.25
\bar{x}	0.154	0.151	4.70	4.90	0.562	0.556	93.70	100.20	0.090	0.091	19.91	20.12
s	0.035	0.044	1.12	1.38	0.180	0.166	32.87	43.11	0.046	0.052	5.25	5.24
P	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

注: I 为单用, II 为合用 以上各参数均无显著性差异 (P > 0.05)。

Note: I : without fleroxacin; II : with fleroxacin

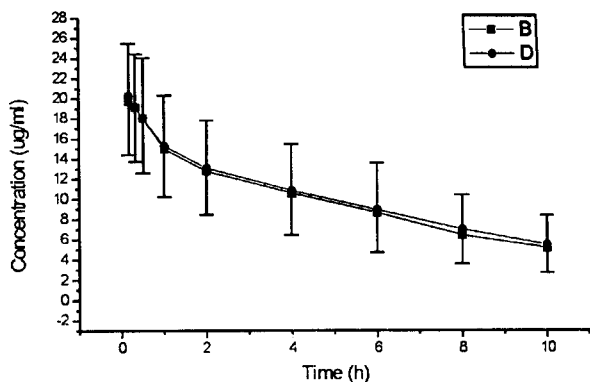


图 2 合用氟罗沙星前后茶碱的血浆浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, B:单用, D:合用)

Fig 2 Plasma concentration-time curve of theophylline in rabbits without and with fleroxacin(B: used alone, D: with fleroxacin)

2.5.2 芦氟沙星 6只家兔(雌雄各半)单用及合用芦氟沙星后茶碱的药-时曲线见图 3,合用前后茶碱在家兔体内呈一室模型。估算的药物动力学参数见表 4。

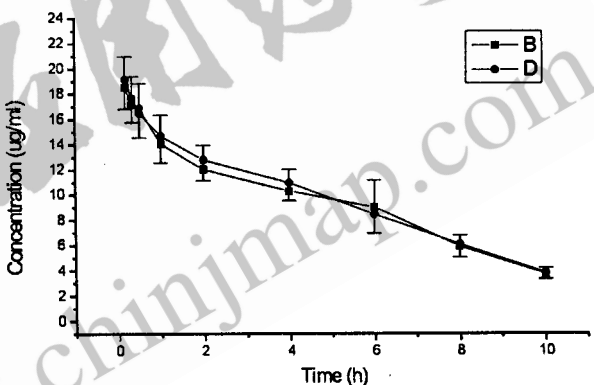


图 3 合用芦氟沙星前后茶碱的血浆浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, B:单用, D:合用)

Fig 3 Plasma concentration-time curve of theophylline in rabbits without and with rufloxacin(B: used alone, D: with Rufloxacin)

表 4 家兔单用及合用芦氟沙星后茶碱的药物动力学参数 (n=6)

Tab 4 Pharmacokinetics of theophylline in rabbits used alone and with rufloxacin(n=6)

No	K(h ⁻¹)		T _{1/2} (h)		V(L·kg ⁻¹)		AUC ₀₋₁₀ (mg·h·L ⁻¹)		CL(L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		C _{max} (mg·L ⁻¹)	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
1	0.166	0.156	4.17	4.43	0.493	0.485	98.78	104.13	0.082	0.076	20.16	20.08
2	0.146	0.151	4.75	4.60	0.690	0.609	75.59	84.34	0.101	0.092	15.89	17.61
3	0.136	0.138	5.11	5.03	0.584	0.562	93.75	95.91	0.079	0.077	17.89	18.66
4	0.171	0.18	4.06	3.85	0.489	0.479	98.04	96.59	0.084	0.086	22.38	23.11
5	0.129	0.13	5.39	5.34	0.547	0.522	102.72	107.07	0.070	0.068	18.70	19.20
6	0.136	0.134	5.09	5.17	0.684	0.670	79.67	81.78	0.093	0.090	16.10	16.28
\bar{x}	0.147	0.148	4.76	4.74	0.581	0.555	91.42	94.97	0.085	0.082	18.48	19.16
s	0.017	0.018	0.54	0.56	0.089	0.075	11.14	10.20	0.011	0.010	2.53	2.34
P	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

注: I 为单用, II 为合用 以上各参数均无显著性差异 (P > 0.05)。

Note: I : without Rufloxacin, II : with Rufloxacin

2.5.3 培氟沙星 6只家兔(雌雄各半)单用及合用培氟沙星后茶碱的药-时曲线见图 4,合用前后茶碱在家兔体内呈一室模型。估算的药物动力学参数见表 5。

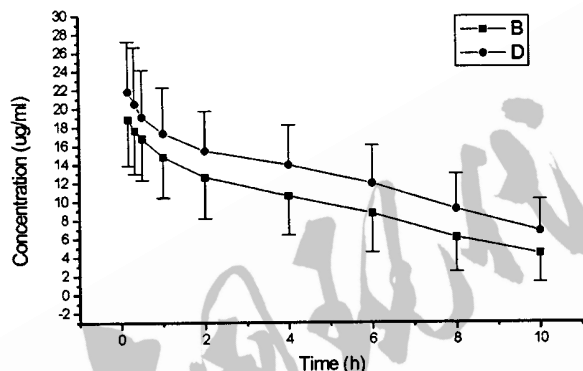


图 4 合用培氟沙星前后茶碱的血浆浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, B:单用, D:合用)

Fig 4 Plasma concentration-time curve of theophylline in rabbits without and with pefloxacin (B: used alone, D: with Pefloxacin)

2.5.4 加替沙星

表 5 家兔单用及合用培氟沙星后茶碱的药物动力学参数 (n=6)

Tab 5 Pharmacokinetics of theophylline in rabbits used alone and with pefloxacin(n=6)

No	K(h ⁻¹)		T _{1/2} (h)		V(L·kg ⁻¹)		AUC ₀₋₁₀ (mg·h·L ⁻¹)		CL(L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		C _{max} (mg·L ⁻¹)	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
1	0.168	0.128	4.14	5.42	0.512	0.457	94.67	122.70	0.086	0.058	20.89	23.76
2	0.163	0.129	4.25	5.37	0.596	0.510	82.61	109.52	0.097	0.066	16.20	21.22
3	0.193	0.128	3.59	5.39	0.790	0.619	55.74	90.13	0.153	0.080	13.92	17.72
4	0.162	0.127	4.26	5.45	0.498	0.446	98.40	126.82	0.081	0.057	22.12	23.52
5	0.131	0.077	5.28	9.01	0.720	0.692	76.39	100.87	0.095	0.053	14.38	14.55
6	0.085	0.073	8.17	9.53	0.391	0.344	172.46	206.63	0.033	0.025	26.15	30.15
\bar{x}	0.150	0.110	4.95	6.69	0.584	0.511	96.71	126.11	0.091	0.056	18.94	21.82
s	0.038	0.018	1.67	2.01	0.149	0.126	40.09	42.72	0.038	0.018	4.89	5.40
P	<0.01		<0.01		<0.05		<0.01		<0.05		<0.05	

注: I 为单用, II 为合用 以上各参数均有显著性差异 (P < 0.05 或 P < 0.01)。

Note: I : without Pefloxacin, II : with Pefloxacin

5只家兔(雄性)单用及合用加替沙星后茶碱的药-时曲线见图 5,合用前后茶碱在家兔体内呈一室模型。估算的药物动力学参数见表 6。

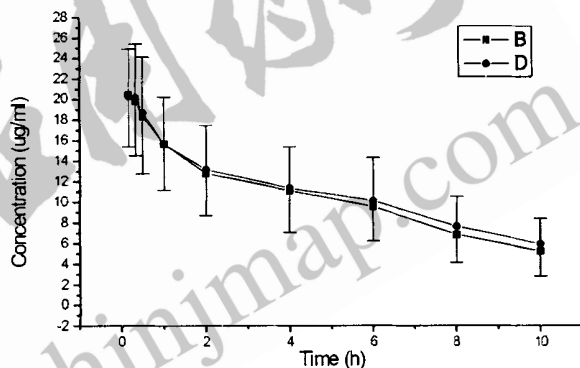


图 5 合用加替沙星前后茶碱的血浆浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, B:单用, D:合用)

Fig 5 Plasma concentration-time curve of theophylline in rabbits without and with gatifloxacin (B: used alone, D: with Gatifloxacin)

表 6 家兔单用及合用加替沙星后茶碱的药物动力学参数 (n=6)

Tab 6 Pharmacokinetics of theophylline in rabbits used alone and with moxifloxacin (n=6)

No	K(h ⁻¹)		T _{1/2} (h)		V(L·kg ⁻¹)		AUC ₀₋₁₀ (mg·h·L ⁻¹)		CL(L·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)		C _{max} (mg·L ⁻¹)	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
1	0.133	0.120	5.21	5.76	0.563	0.550	94.90	95.90	0.075	0.074	18.26	18.87
2	0.118	0.108	5.88	6.42	0.381	0.389	126.85	152.03	0.045	0.042	27.41	26.71
3	0.126	0.101	5.48	6.85	0.434	0.429	128.78	144.11	0.055	0.044	23.62	24.56
4	0.154	0.142	4.49	4.87	0.800	0.783	61.27	59.70	0.124	0.122	14.13	14.06
5	0.205	0.165	3.38	4.19	0.525	0.541	77.26	84.71	0.108	0.090	19.15	18.78
\bar{x}	0.147	0.127	4.89	5.62	0.541	0.538	97.81	107.27	0.081	0.074	20.51	20.60
s	0.035	0.026	0.98	1.09	0.162	0.154	29.87	39.54	0.034	0.033	5.12	5.05
P	>0.05		<0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

注: I 为单用茶碱的药物动力学参数, II 为合用加替沙星后茶碱的药物动力学参数

Note: I : without Gatifloxacin, II : with Gatifloxacin

以上各参数除 T_{1/2}有显著性差异 (P<0.05)外,其余均无显著性差异 (P>0.05)。

3 讨论

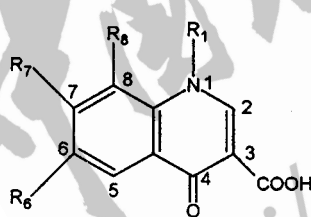
3.1 本实验中,对家兔采用灌服喹诺酮类药物再静注茶碱,对家兔的耐受性好,据此考察喹诺酮类药物与茶碱联用后对茶碱血药浓度的影响,同时也符合患者在治疗中口服喹诺酮类药物后静注茶碱的实际用药情况,易为临床接受。

3.2 茶碱在生物体内的生物转化,90%由肝微粒体酶系统代谢:C8位氧化生成 1,3DMM;1,3位去甲基形成 3MX和 1MX;去甲基化主要由 CYP1A2酶完成,1,3DMM的生成由 CYP酶完成,包括 CYP1A2和 CYP2E1^[8]。

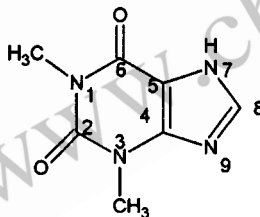
3.3 本实验中,培氟沙星显著升高茶碱的血浆浓度,对茶碱的药代动力学参数有显著影响,合用需慎重,或合用时减少茶碱的用量,以避免茶碱中毒。培氟沙星对茶碱药代动力学参数影响

茶碱的药物代动力学没有显著影响,加替沙星对茶碱的 T_{1/2}对茶碱的有显著影响,但对其他参数无显著性差异,是否与这组家兔均为雄性有关,还需进一步实验验证。

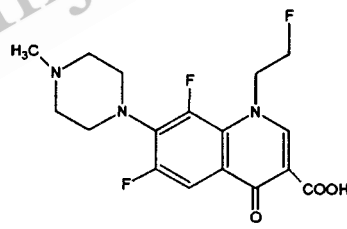
3.4 从茶碱及常用喹诺酮类药物的结构式分析,能显著影响茶碱的药代动力学参数显著升高茶碱血药浓度的培氟沙星在 8位均无取代基取代,而对茶碱的药代动力学参数没有显著影响的氟罗沙星、芦氟沙星在 8位有取代基取代,因此有作者认为 8位有无取代是喹诺酮类药物是否影响茶碱代谢的因素之一^[11]。从结构上看,氟罗沙星、芦氟沙星的 7-哌嗪-4'-N位均被甲基或其他基团取代,而加替沙星 7-哌嗪-4'-N位无取代,故加替沙星对茶碱的 T_{1/2}对茶碱的有显著影响,是否与该药 4'-N未被取代有关,还需进一步实验验证。



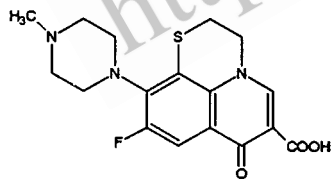
喹诺酮药母核



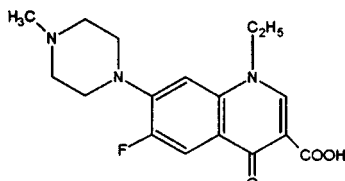
茶碱



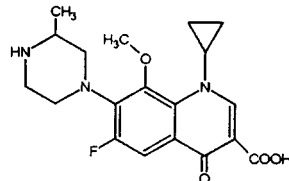
氟罗沙星



芦氟沙星



培氟沙星



加替沙星

异很大。与各药的结构及代谢或排泄的机理有很大的关系。

3.5.1 氟罗沙星主要以原形随尿液排出^[12-14],且 8位被 F取代,不会直接与茶碱竞争肝微粒体酶系统,所以虽合用后,茶碱的血药浓度有一定程度的升高,药动学参数有一定的改变,但都没有显著差别 (P>0.05)。

3.5.2 芦氟沙星 45%~50%通过肾脏排泄,20%经消化道排出,代谢产物少,其代谢物(抑制茶碱代谢重要环节的去甲

基化物)产生也很少^[15-16],且 8位有取代基取代,不与茶碱竞争肝微粒体酶系统,故对茶碱的药代动力学无显著影响。

3.5.3 培氟沙星 70%由肝脏代谢,直接竞争肝微粒体酶系统,其代谢产物 4-oxo培氟沙星抑制茶碱代谢过程的重要环节去甲基化^[8,17],又由于培氟沙星 8位没有被取代,且有一定的血浆蛋白结合率,直接影响茶碱的代谢,几种原因的共同作用,使得茶碱与培氟沙星合用后,培氟沙星严重影响茶碱的代谢。

3.5.4 加替沙星在体内代谢极低,主要经原形从肾脏排出^[18]。8位有甲氧基取代,不与茶碱竞争肝微粒体酶系统,对茶碱的药代动力学无显著影响。

3.6 本实验主要从整体角度考虑,试图探索喹诺酮类药物对茶碱药动学影响的机理或规律,提出的一些观点有待于今后进一步的实验进行验证。

参考文献

- [1] 戴元荣,蒋利多. 哮喘患者抗生素使用情况调查. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(9): 575-579.
- [2] 邱季,范鲁雁. 茶碱与某些抗菌药物的相互作用. 安徽医药, 2002, 6(4): 71-73.
- [3] Loi CM, Parker BM, Cusack BJ, *et al.* Aging and drug interactions. Individual and combined effects of cimetidine and cimetidine and ciprofloxacin on theophylline metabolism in healthy male and female nonsmokers. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 280(2): 627-637.
- [4] Lode H. Evidence of different profiles of side effects and drug-drug interactions among the quinolones-the pharmacokinetic standpoint. *Chemotherapy*, 2001, 47 Suppl 3: 24-31; discussion 44-48.
- [5] 匡湘红,刘定勇,包定元. 依诺沙星对大鼠茶碱药代动力学的影响. 华西医科大学报, 1999, 30(3): 334-336.
- [6] 黎月玲,郑企琨. 氧氟沙星对健康人茶碱药物动力学的影响. 中国医院药学杂志, 1997, 17(9): 389-391.
- [7] Honma M. The effect of new q^{II} inolone antimicrobial agents and macrolide antibiotics on the clearance of theophylline. *Nippon Rinsho*, 1996, 54(11): 3125-3129.

- [8] Kinzig-Schippers M, Fuhr M, Zaigler M, *et al.* Interaction of pefloxacin and enoxacin with the human cytochrome P450 enzyme CYP1A2. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 65(3): 262-274.
- [9] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2002. 附录 1861.
- [10] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第15版. 北京:人民卫生出版社, 2003. 109.
- [11] Parent M, LeBel M. Meta-analysis of quinolone-theophylline interactions. *DICP*, 1991, 25(2): 191-194.
- [12] Mizuki Y, Fujiwara I, Yamaguchi T. Pharmacokinetic interactions related to the chemical structures of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37 Suppl A: 41-55.
- [13] Nightingale CH. Overview of the pharmacokinetics of fleroxacin. *Am J Med*, 1993, 22; 94(3A): 38S ~ 43S.
- [14] Stuck AE, Kim DK, Frey FJ. Fleroxacin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, 1992, 22(2): 116-131.
- [15] Carlucci G, Mazzeo P, Palumbo G. Simultaneous determination of rifloxacin and theophylline by high-performance liquid chromatography in human plasma. *Analyst*, 1995, 120(10): 2493-2495.
- [16] Kinzig-Schippers M, Fuhr U, Cesana M, *et al.* Effect of rifloxacin on theophylline pharmacokinetics in steady state. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(9): 2359-2364.
- [17] Bressolle F, Goncalves F, Gouby A, *et al.* Pefloxacin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, 1994, 27(6): 418-446.
- [18] Patel M, Williams J, Mayaud C, *et al.* Gatifloxacin clinical pharmacokinetics. *J Infect Chemother*, 1999, 5(3): 156-162.

收稿日期: 2006-06-15