

盐酸氨溴索雾化吸入与静脉注射的临床药代动力学和药效学研究

陈楠 李晓华 刘平 司倩 王金亮 乔海灵

摘要 目的 研究盐酸氨溴索雾化吸入与静脉两种给药途径的临床药代动力学研究,评价盐酸氨溴索经雾化吸入给药的有效性。**方法** 抽取12例存在黏痰不易排出症状的呼吸系统疾病的男性病例(肝功能正常)随机分为两组,分别采用初始为盐酸氨溴索雾化和洗脱后静脉注射治疗,以及初始为盐酸氨溴索静脉推注和洗脱后雾化治疗。通过高效液相层析法测定在痰液中及血液中的相应药代动力学参数,如药物浓度-时间曲线下面积AUC(血浆)/AUC(痰液)、达峰浓度、达峰时间,结合临床疗效考察药代动力学与药效学的相关性。**结果** 两种给药方式血浆的T_{max}、C_{max}、AUC基本一致,但是雾化给药方式痰液的T_{max}、C_{max}、AUC均高于静脉注射方式,雾化吸入治疗的临床好转速率优于静脉注射治疗。**结论** 盐酸氨溴索经雾化吸入给药较静脉注射给药有更好的临床治疗效果。

关键词 盐酸氨溴索 雾化吸入 静脉注射 药代动力学 临床疗效

中图分类号 R9 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.028

Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Ambroxol Inhalation and Intravenous Treatment. Chen Nan, Li Xiaohua, Liu Ping, et al. Zhengzhou People's Hospital of Southern Medical University, Henan 450000, China

Abstract Objective To study the clinical pharmacokinetic of ambroxol hydrochloride inhalation and intravenous administration routines and evaluate the effectiveness of ambroxol administration. **Methods** Twelve male patients with symptoms of phlegm difficult to discharge of respiratory disease (normal liver and kidney function) were randomly divided into two groups, treated using initially atomized ambroxol then intravenous injection treatment after elution for a week, and ambroxol initial intravenous injection then atomized ambroxol treatment after elution. We determined the corresponding pharmacokinetic parameters by HPLC in sputum and blood, such as the drug concentration-time curve area under the AUC (plasma)/AUC (sputum), peak concentration, time to peak and investigating the relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics by combining clinical efficacy. **Results** The T_{max}, C_{max} and AUC of plasma in the administration ways were basically the same, but the T_{max}, C_{max}, AUC of the sputum in atomization administration were higher than that in intravenous injection, the clinical improvement rate of inhalation therapy was superior to that of intravenous treatment. **Conclusion** Ambroxol hydrochloride administered via inhalation had a better clinical effect compared with intravenous administration.

Key words Ambroxol hydrochloride; Inhalation; Intravenous injection; Pharmacokinetic; Clinical effectiveness

慢性支气管炎、肺气肿是老年人呼吸系统常见病,其中咳嗽、咳痰、排痰困难、气短是常见表现,并且症状持续存在,有的患者多年以后可发展为慢性阻塞性肺疾病(COPD),成为严重危害人民身体健康的重要慢性呼吸系统疾病,亦影响患者的生活质量。故既经济又及时有效的治疗慢性支气管炎尤为重要。氨溴索是一种黏痰溶解剂,它能促进痰液排出,调节浆

液性与黏液性分泌,增加溶胶层深度,促进呼吸道纤毛运动,减低了痰液黏度,降低黏液与纤毛间的黏着力等作用^[1-3]。适用于急慢性伴有黏稠液病状的呼吸道疾病,鼻、咽腔发炎后黏液过多以及成人呼吸窘迫综合征及新生儿自发呼吸窘迫综合征等慢性呼吸系统疾病^[4-6]。

本研究采用相同条件的静脉注射和雾化吸入给药。通过高效液相层析法测定血液中的相应药代动力学参数,比较盐酸氨溴索经雾化吸入给药与静脉给药后,血浆和痰液药物水平,结合临床疗效,评价盐酸氨溴索经雾化吸入给药的有效性,考察药物局部的生物利用度,从而为盐酸氨溴索经雾化吸入给药治疗急慢性呼吸系统疾病提供理论依据。

基金项目:常州四药临床药学科研基金资助项目(CZSYJJ11013)

作者单位:450000 南方医科大学附属郑州人民医院药学部(陈楠、李晓华、刘平、司倩),呼吸内科(王金亮);郑州大学临床药理研究所(乔海灵)

通讯作者:乔海灵,教授,博士生导师,电子信箱:qiaohl@zzu.edu.cn

材料与方 法

1. 药品和试剂: (1) 药品: 盐酸氨溴索片 (又称沐舒坦, 勃林格殷格翰国际公司西班牙分公司生产。批准文号: X20000207), 30 毫克/片, 德国勃林格殷格翰大药厂生产的市售产品, 批号: 807659, 含量为 99.5%; 西替利嗪标准品, 由广州光华制药有限公司提供, 含量为 99.4%。(2) 试剂: 乙腈、甲醇、叔丁基甲醚为色谱纯, 水为重蒸馏水, 磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、四氢呋喃、枸橼酸、盐酸为分析纯。

2. 仪器及色谱条件: 仪器: 岛津 LC-10A 高效液相色谱系统, Spectra UV2000 紫外检测器, SP4290 积分仪 (美国 TSP 公司); YKH-II 型液体快速混合器 (江西医疗器械厂), 3p97 计算程序由中国药理学学会数学专业委员会编制。(2) 色谱条件: 流动相为乙腈-磷酸氢二胺缓冲液 (pH 7.0, 45:55); 紫外检测波长为 242nm; 流速 1.0ml/min; 柱温 30℃, 内标为盐酸地尔硫草。色谱柱为 ODS 柱 (150.0mm × 4.6mm, 5μm)。

3. 实验方法: (1) 样品的采集: 在 2011 年 12 月 ~ 2012 年 8 月期间笔者医院收治的符合朱元珏等主编的《呼吸病学》中的慢性支气管炎急性发作患者 12 例, 均为肝肾功能正常, 黏痰不易排出症状的呼吸系统疾病男性患者, 试验前两周末服用过任何药物^[7]。12 名受试者禁食 12h 后, 清晨空腹用温开水 100ml 吞服 90mg 盐酸氨溴索片剂。受试者在服药抽血期间禁烟、酒, 采血后 2h 给予低脂肪饮食。12 名患者随机分成两组, A 组 6 名受试者采取注射方式应用盐酸氨溴索; B 组 6 名受试者采取雾化方式应用盐酸氨溴索。经过 1 周的清洗期后, A 组 6 名受试者采取雾化方式应用盐酸氨溴索; 而 B 组 6 名受试者采取注射方式应用盐酸氨溴索。分别在受试者给药前及给药后 0.5、1、1.5、2、4、8、12、24 和 36h 采集 3ml 血液至肝素化的 EP 管中, 立即 3000r/min 离心 15min, 取血清置于 -70℃ 的冰箱中保存。(2) 样品处理方法: 精密吸取血浆样品 500μl, 加入内标 (2.0mg/L) 50μl 和 1.0ml 的硼酸盐缓冲液 (pH 10.0), 涡旋 2min 后, 加入 4.0ml 乙醚, 涡旋 10min, 离心 5min, 吸取上层有机相 3.5ml, 加入 0.01mol/L 的盐酸 300μl, 涡旋混合 10min, 离心 10min, 弃去醚层, 吸取水层 200μl 至 EP 管中, 取 50μl 进样, 进行液相色谱分析。痰液与乙腈为 1:3 的比例加入乙腈充分混匀, 2000r/min 离心 14min, 取上清液 200μl, 加入内标液, 加入乙腈 1ml,

涡旋混匀, 13000 转离心 10min, 取上清液 45℃ 水浴中挥干, 挥干的残渣用流动相 100μl 复溶, 混匀后 13000r/min 离心 10min, 进样 50μl, 进行液相色谱分析。(3) 血浆标准曲线制作: 精密称取 64mg 氨溴索, 转移至 10ml 容量瓶中, 用适量甲醇溶解后用水或甲醇定容至刻度, 配制成 6.4mg/ml 的储备液。采用相同的配制方法配制标液浓度, 分别为 100、200、400、800、1600、3200、6400ng/ml, 对应的血浆浓度范围分别浓缩 10 倍。样品处理方法同上, 经 HPLC 测定, 以峰高 H 为纵坐标, 药物浓度 C 为横坐标进行回归, 得血浆标准曲线。(4) 方法精密度和回收率: 方法回收率及精密度的测定: 空白血浆中加入盐酸氨溴索标准液制成 320、160、40μg/L 3 个浓度的样品, 按血样处理方法处理后进样, 各浓度日内重复测定 5 次, 并连续测定 5 天, 计算方法回收率及日内、日间的精密密度。3 个浓度的方法回收率分别为 99.70% ± 6.87%、98.07% ± 5.79%、100.62% ± 6.16%, 日内精密密度均 < 6.71%, 日间精密密度均 < 12.14%。

4. 药代动力学及临床疗效分析: 血药浓度测定结果用 3p97 程序处理, 并计算药代动力学参数及国产制剂的相对生物利用度。依据呼吸道症状判定标准, 每天定时观察并记录慢性呼吸系统疾病的临床症状^[8]。

5. 统计学方法: 各指标间相关性用 SPSS 18.0 软件的 Pearson 双侧检验进行分析, 以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血样测定结果: HPLC 图见图 1, 1 周前 6 名受试者和 1 周后 6 名受试者的两种吸入方式的血药浓度、痰液药物浓度比较差异无统计学意义 ($P > 0.01$), 血液药物浓度和痰液药物浓度分别见表 1 和表 2, 血浆药-时曲线和痰液药-时曲线见图 2 和图 3。

2. 药代动力学结果: 将血浆、痰液药浓度和时间数据用 3p97 药动学程序处理拟合。盐酸氨溴索治疗后受试者血浆和痰液平均药代动力学参数分别见表 3 和表 4。血液和痰液中药物浓度的 T_{max} 、 C_{max} 和 AUC 3 个指标在治疗前比较差异均无统计学意义, 而治疗后呈显著相关 ($P < 0.01$, 表 4)。

3. 临床疗效观察: 咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音、鼾音、啰音等慢性呼吸系统疾病症状的好转率在 80% ~ 95% 之间。两次使用雾化吸入治疗的 6 名受试者的临床症状好转率均优于静脉注射治疗的效果, 同

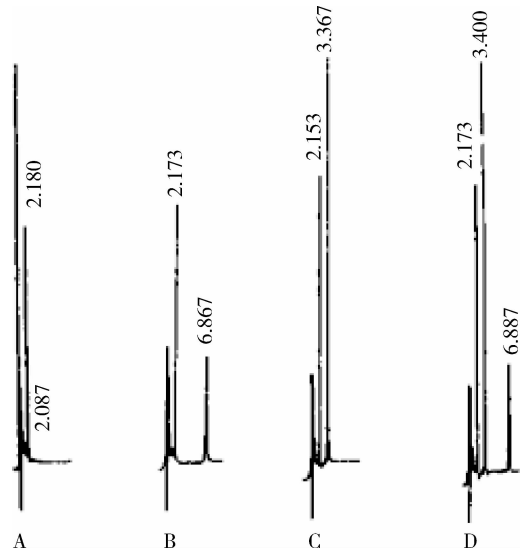


图1 盐酸氨溴索原始高效液相色谱图

A. 空白血浆图; B. 空白血浆中加入样品; C. 空白血浆中加入内标; D. 受试者血浆中加入内标(3.400min为内标, 6.887min为盐酸氨溴索)

时,雾化吸入的药物浓度比静脉注射上升速率快(表3,表4)。

讨 论

高效液相色谱法(HPLC)具有专一性强,重现性和精密度好,回收率高和样品处理简单等特点,适合于生物样品分析。国内外关于HPLC测定血浆中盐酸氨溴索的浓度及药代动力学的研究的报道不多^[8-12]。本研究中受试者血浆内标物西替利嗪和盐酸氨溴索的保留时间分别为3.400和6.887min,两者峰形良好,分离完全,无杂质峰干扰。结合方法精密度和回收率分析结果,说明HPLC能很好的用于人血浆盐酸氨溴索浓度检测。

使用氨溴索雾化吸入和静脉输液不同用药途径,都能在改善咳嗽症状,肺部啰音,有效改善排痰困难等方面都有很好的临床治疗效果。本研究12名受试者药代动力学参数结果表明,在1周前与1周后两次实验中,使用雾化治疗的6名受试者血浆的T_{max}、

表1 盐酸氨溴索治疗后的受试者平均血药浓度 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

血浆 分组	时间(h)										
	0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	24	36	
1周前 A组	82.56 ± 41.23	290.03 ± 88.11	349.35 ± 80.57	310.89 ± 100.67	252.78 ± 98.94	185.22 ± 74.25	139.22 ± 70.43	97.46 ± 59.77	34.88 ± 27.26	9.98 ± 8.23	
1周前 B组	59.79 ± 20.01	80.56 ± 33.54	285.03 ± 79.06	337.74 ± 80.57	301.17 ± 97.33	252.53 ± 98.11	179.02 ± 66.59	160.24 ± 55.48	91.91 ± 48.93	26.51 ± 10.38	
1周后 A组	64.59 ± 37.13	87.64 ± 40.10	290.17 ± 77.55	341.44 ± 92.59	324.19 ± 97.87	259.69 ± 105.91	180.94 ± 68.41	177.11 ± 60.28	95.13 ± 55.73	19.91 ± 11.38	
1周后 B组	84.66 ± 50.78	300.09 ± 92.14	352.35 ± 98.47	325.52 ± 100.12	272.68 ± 90.17	194.72 ± 81.26	145.32 ± 77.34	100.49 ± 61.74	38.78 ± 31.28	10.18 ± 7.22	

表2 盐酸氨溴索治疗后的受试者痰液平均药物浓度 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

痰液 分组	时间(h)										
	0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	24	36	
1周前 A组	9.79 ± 2.01	18.56 ± 10.54	45.03 ± 29.06	127.74 ± 80.57	201.17 ± 97.33	252.53 ± 98.11	179.02 ± 66.59	160.24 ± 55.48	91.91 ± 48.93	26.51 ± 10.38	
1周前 B组	310.89 ± 100.67	349.35 ± 80.57	290.03 ± 88.11	252.78 ± 98.94	185.22 ± 74.25	139.22 ± 70.43	97.46 ± 59.77	34.88 ± 27.26	9.98 ± 8.23	0.86 ± 0.31	
1周后 A组	318.09 ± 92.14	352.35 ± 98.47	325.52 ± 100.12	272.68 ± 90.17	194.72 ± 81.26	145.32 ± 77.34	100.49 ± 61.74	38.78 ± 31.28	10.18 ± 7.22	0.87 ± 0.71	
1周后 B组	11.59 ± 7.13	19.64 ± 14.10	59.17 ± 47.55	141.44 ± 92.59	214.19 ± 97.87	259.69 ± 105.91	180.94 ± 68.41	177.11 ± 60.28	95.13 ± 55.73	19.91 ± 11.38	

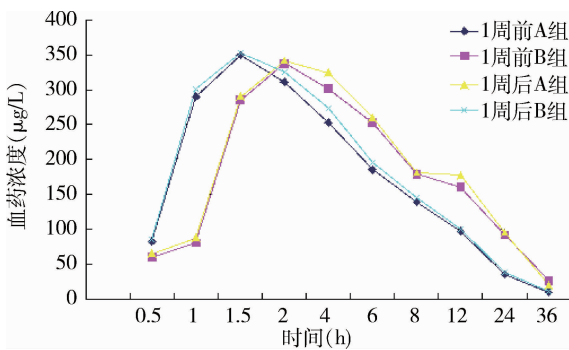


图2 盐酸氨溴索治疗后的受试者平均药-时曲线

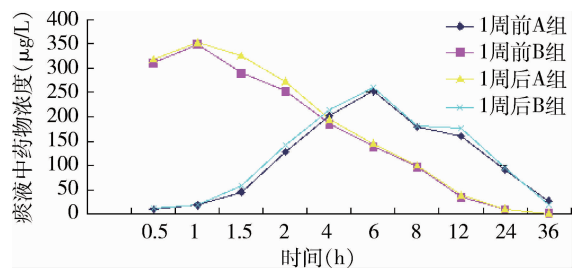


图3 盐酸氨溴索治疗后的受试者平均药-时曲线

C_{max}、AUC 和使用静脉注射的6名受试者差异无统计学意义,而使用雾化治疗痰液的 T_{max}、C_{max}、AUC

均优于使用静脉注射的6名受试者。说明两种给药方式均能够有效地作用于受试者,缓解与治疗呼吸系统症状。同时,血液和痰液中药物浓度的 T_{max}、C_{max} 和 AUC 3个指标之间差异均有统计学意义,呈

表3 盐酸氨溴索治疗后受试者的血浆平均药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)

血浆参数	1周前		1周后	
	A组	B组	A组	B组
T _{max} (h)	1.22 ± 0.88	2.82 ± 0.96*	2.83 ± 0.79*	1.38 ± 1.01
C _{max} (μg/L)	253.19 ± 60.99	251.95 ± 62.49*	249.74 ± 62.11*	252.75 ± 60.73
AUC[μg/(h·L)]	2234.75 ± 788.48	2229.46 ± 800.97*	2198.89 ± 799.12*	2125.43 ± 769.64

与1周后B组相比,* $P < 0.01$

表4 盐酸氨溴索治疗后受试者的痰液平均药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)

痰液参数	1周前		1周后	
	A组	B组	A组	B组
T _{max} (h)	5.29 ± 0.88	0.52 ± 0.96	0.50 ± 0.89*	5.11 ± 0.91*
C _{max} (μg/L)	151.95 ± 62.49	253.19 ± 60.99	255.75 ± 60.73*	159.74 ± 62.11*
AUC[μg/(h·L)]	1231.75 ± 788.48	2229.46 ± 800.97	2298.89 ± 799.12*	1225.43 ± 769.64*

与1周前相比,* $P < 0.01$

显著相关。所以,相对于静脉注射给药方式,雾化吸入在短期内对于降低痰液黏度,促进痰液排出,降低黏液与纤毛间的黏着力,缓解与治疗呼吸系统症状的方面有更好的效果。为盐酸氨溴索的人体生物利用度研究及其药品的质量控制提供了必要的实验依据。

慢性支气管炎、肺气肿患者属于长期存在临床症状,而长期的静脉滴注可导致皮下淤血、末梢循环差甚至静脉炎^[13,14]。但是,雾化吸入可以缓解支气管痉挛,稀化痰液,并可以用于局部抗感染治疗。雾化吸入的优点是起效快,药物直接吸入到肺部,局部药物浓度高,而全身的不良反小,所需用的药量少。本实验的临床疗效观察结果也表明,慢性呼吸系统疾病症状的好转率在80%~95%之间,两次使用雾化吸入治疗的6名受试者的临床症状好转率均优于静脉注射治疗的效果,同时,雾化吸入的药物浓度比静脉注射上升速率快。所以,为了达到创伤小、疗效可靠的目的,氨溴索雾化吸入是不错的选择^[15]。本研究为盐酸氨溴索雾化给药方式的临床应用,人体生物利用度研究及其药品的质量控制提供了必要的实验依据。

参考文献

- 张世茹. 盐酸氨溴索雾化吸入辅助治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2): 221-222
- 维德临床用药年鉴编辑委员会. 维德临床用药年鉴[M]. 北京: 中信出版社, 1999: 223-224
- 金艳, 赵堃, 陈敏, 等. 盐酸氨溴索雾化吸入预防婴幼儿体外循环术

- 期肺损伤的研究[J]. 中国体外循环杂志, 2014, 12(3): 152-155
- 刘力群, 逢春华, 于海瑞, 等. 盐酸氨溴索口服溶液临床研究总结[J]. 黑龙江医药, 2012, 25(2): 275-277
- 刘力群, 逢春华, 于海瑞, 等. 盐酸氨溴索口服溶液临床研究总结[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(2): 378-380
- 杨惠娣, 徐彬. 氨溴索的作用机制及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(1): 44-45
- 朱无珏, 陈文彬. 呼吸病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 878-888
- Nobilis M, Pastera J, Svoboda D, et al. High-performance liquid chromatographic determination of ambroxol in human plasma [J]. Journal of Chromatography, 1992, (581): 251
- Gao X, Zhang Y, Lin Y, et al. Effect of ambroxol on biofilm of Haemophilus influenzae and bactericidal action[J]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2014, 28(10): 721-723
- Lu Q, Yu J, Bao L, et al. Effects of combined treatment with ambroxol and ciprofloxacin on catheter-associated pseudomonas aeruginosa biofilms in a rat model[J]. Chemotherapy, 2013, 59(1): 51-56
- 李珍, 沈意翔, 范国荣, 等. 盐酸氨溴索胶囊和片剂的药代动力学和生物利用度比较[J]. 中国药房, 1999, 10(4): 168
- 宋金春, 陈杏, 周妮. 复方阿莫西林盐酸氨溴索血药浓度测定及药代动力学研究[J]. 中国药业, 2013, 22(4): 21-23
- 鲍国玉, 马立刚, 刘天成, 等. 氨溴索不同用药途径治疗呼吸系统疾病疗效观察[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(20): 34-35
- 何兆红. 盐酸氨溴索注射液治疗儿科呼吸系统疾病的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(9A): 51
- 杨媛华, 王晓娟, 张洪玉. 呼吸系统疾病的雾化吸入治疗[J]. 中国临床医生, 2004, 32(11): 23-25

(收稿日期: 2015-03-09)

(修回日期: 2015-05-19)

欢迎订阅 欢迎赐稿