

- 5 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; **193** : 265-75.
- 6 Liang NC, Chen QH. Effects of heparin and other chemicals on phosphorylation of phosphatidylinositol in pig erythrocyte membrane *Acta Pharmacol Sin* 1989; **10** : 469-72.
- 7 Liang NC, Lowenstein JM. Inhibition of the phosphorylation of troponin-1 and phosphatidylinositol by adenosine in rat heart. *Chin Biochem J* 1987; **3** : 165-72.
- 8 Imaoka T, Lynham JA, Haslam RJ. Purification and characterization of the 47,000-dalton protein phosphorylated during degranulation of human platelets. *J Biol Chem* 1983; **258** : 11404-14.
- 9 Moruzzi M, Barbiroli B, Monti MG, Tadolini B, Hakim G, Mezzetti G. Inhibitory action of polyamines on protein kinase C association to membranes. *Biochem J* 1987; **247** : 175-80.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Sep; 13 (5) : 454-456

444-446

胺碘酮对普鲁卡因胺及其主要代谢物在兔体内处置动力学的影响

柳晓泉, 黄圣凯 (中国药科大学药理教研室, 南京 210009, 中国) R 969.1

Effects of amiodarone on kinetics of procainamide and its major metabolite disposition in rabbit

LIU Xiao-Quan, HUANG Sheng-Kai
(Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT The effects of steady state amiodarone on the kinetics of procainamide (PA) and its major metabolite, acetylprocainamide (NAPA), disposition in rabbits were examined. When PA was given alone, the pharmacokinetic parameters α , β , K_{m0} , K_{im} , V_1 , V_m^{-1} , were 0.20 ± 0.04 , 0.016 ± 0.003 , 0.027 ± 0.01 , and $0.043 \pm 0.02 \text{ min}^{-1}$, respectively. When PA was given in combination with amiodarone, the corresponding values were 0.37 ± 0.08 , 0.0059 ± 0.002 , 0.0096 ± 0.004 , and $0.016 \pm 0.003 \text{ min}^{-1}$, respectively. The results indicated that the disposition kinetics of both PA and NAPA were significantly changed by steady state amiodarone.

KEY WORDS procainamide; amiodarone; pharmacokinetics; combination drug therapy

提要 用普鲁卡因胺(PA)及乙酰普鲁卡因胺(NAPA)

的药物动力学模型, 研究稳态胺碘酮对 PA 及 NAPA 在兔体内处置动力学的影响。兔单独 iv PA 后, 其 α , β , K_{m0} , K_{im} , V_1 , V_m^{-1} 分别为 0.20 ± 0.04 , 0.016 ± 0.003 , 0.027 ± 0.01 和 $0.043 \pm 0.02 \text{ min}^{-1}$; 合用胺碘酮后, 其值分别为 0.37 ± 0.08 , 0.0059 ± 0.002 , 0.0096 ± 0.004 和 $0.016 \pm 0.003 \text{ min}^{-1}$ 。结果说明 PA 及 NAPA 的处置动力学均发生明显变化。

关键词 普鲁卡因胺; 胺碘酮; 药物动力学; 联合药物治疗法

胺碘酮(amiodarone)和普鲁卡因胺(procainamide, PA)为临床常用的抗心律失常药, 临床上常将胺碘酮与其它药物合用, 以减小其副作用, 提高疗效。然而, 联合用药会出现药物间的相互作用, 若使用不当会使药物的毒副作用增强。胺碘酮与许多药物有相互作用⁽¹⁾。本文用 PA 及其主要代谢物乙酰普鲁卡因胺(NAPA)的药物动力学模型, 综合分析胺碘酮对 PA 及 NAPA 处置动力学的影响, 探讨其相互作用的药物动力学机制。

MATERIALS AND METHODS

血药浓度测定方法 兔 14 只, ♀♂兼用, 体重

Received 1991-04-19

Accepted 1992-04-25

2.07 ± s 0.4 kg, 分为两组. 用戊巴比妥钠 30 mg · kg⁻¹ 麻醉, 做股静脉插管手术. 一组单独 iv PA(上海医科大学红旗制药厂) 40 mg · kg⁻¹. 另一组采用负荷剂量 (X₀ = 23.1 mg · kg⁻¹), 加静脉滴注法 (K₀ = 52 μg · kg⁻¹ · min⁻¹) 使胺碘酮 (Labaz, France) 迅速达到稳态, 并使其维持在稳态水平, 然后再 iv PA 40 mg · kg⁻¹. 经 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 300 min 由股静脉采血 1.5 ml, 加肝素抗凝, 离心分取血浆, 用薄层法测定 PA 及 NAPA 浓度.

薄层扫描法⁽²⁾ 血浆经碱化、氯仿提取、浓缩后, 在硅胶 GF₂₅₄ 薄层板上点样, 以二氧六环-二乙胺 (50 : 2) 展开. 在岛津 CS-910 双波长薄层扫描仪上选用 270 nm 作为测定波长, 240 nm 作为参比波长, 进行扫描定量.

数据分析 PA iv 后, PA 及 NAPA 的血药-时间数据采用 PKBP-N1⁽³⁾ 及 MVV⁽⁴⁾ 程序进行拟合.

THEORETICAL BASIS

PA iv 后, 原型 PA 及其形成的代谢物 NAPA 的处置动力学按文献(5)的药物动力学模型描述. 如 Fig 1 所示, 其中部分 PA 经乙

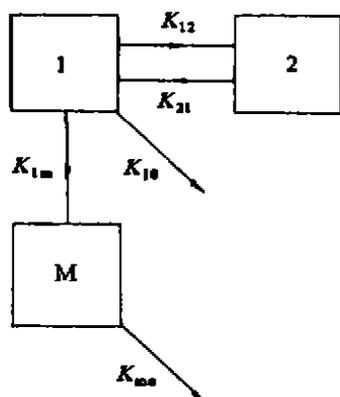


Fig 1. Pharmacokinetic model describing the disposition of procainamide (PA) and its major metabolite, acetylprocainamide (NAPA). K_{1m}: first order rate constant governing metabolism, ie. transport from drug to metabolite compartment. K_{mo}: first order rate constant governing elimination of metabolite. M: metabolite compartment.

酰化后转变为 NAPA, 转化速率常数为 K_{1m}. 另一部分 PA 经其它途径排出, 其速率常数为 K₁₀. K_{mo} 为 NAPA 的消除速率常数, K₁₂ 和 K₂₁ 为 PA 在其房室间的转运速率常数. 根据上述模式, 给出 1 室中 PA 及 M 室中 NAPA 浓度的函数表达式分别为

$$C = X_0(\alpha - K_{21}) \cdot V_1^{-1}(\alpha - \beta)^{-1} e^{-\alpha t} + X_0(K_{21} - \beta) \cdot V_1^{-1}(\alpha - \beta)^{-1} e^{-\beta t} \quad [1]$$

$$C_m = K_{1m} X_0(\alpha - K_{21}) \cdot V_m^{-1}(\alpha - \beta)^{-1} \cdot (K_{mo} - \alpha)^{-1} (e^{-\alpha t} - e^{-K_{mo} t}) + K_{1m} X_0(K_{21} - \beta) \cdot V_m^{-1}(\alpha - \beta)^{-1} \cdot (K_{mo} - \beta)^{-1} (e^{-\beta t} - e^{-K_{mo} t}) \quad [2]$$

式中 V₁ 和 V_m 分别表示 PA 及 NAPA 在 1 室和 M 室中的分布容积.

将 iv PA 后 PA 的血药-时间数据按[1]式拟合后, 即可得到 PA 的药动力学参数. 再将求得的 PA 的药物动力学参数代入[2]式, 将 iv PA 后 NAPA 的血药-时间数据按[2]式拟合即可得到 NAPA 的药物动力学参数.

RESULTS AND DISCUSSION

免单独或在稳态胺碘酮存在下 iv PA 后, PA 及 NAPA 的血药-时间数据分别按[1]和[2]式拟合, 结果见 Fig 2, 有关参数值见 Tab 1. 由 Fig 2A 和 Fig 2B 对比中发现, 与胺碘酮合

Tab 1. Pharmacokinetics of procainamide (PA) after iv 40 mg · kg⁻¹ alone or in combination with amiodarone. n=7 rabbits. $\bar{x} \pm s$. **P<0.05, ***P<0.01 vs PA.

Parameter	PA	PA + amiodarone
α / min^{-1}	0.20 ± 0.04	0.37 ± 0.08***
β / min^{-1}	0.016 ± 0.003	0.0059 ± 0.002**
K_{12} / min^{-1}	0.099 ± 0.03	0.284 ± 0.073***
K_{21} / min^{-1}	0.071 ± 0.01	0.052 ± 0.02
K_{10} / min^{-1}	0.048 ± 0.01	0.044 ± 0.01
$V_1 / \text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	1.5 ± 0.5	0.81 ± 0.20*
$K_{1m} \cdot V_1 \cdot V_m^{-1} / \text{min}^{-1}$	0.043 ± 0.02	0.016 ± 0.003**
K_{mo} / min^{-1}	0.027 ± 0.01	0.0096 ± 0.004***

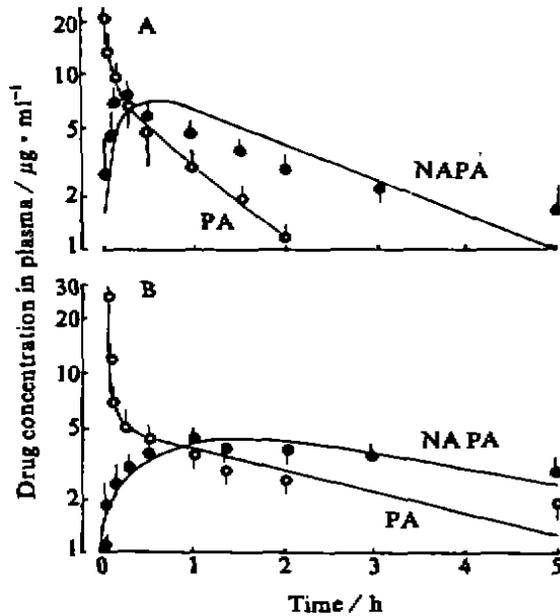


Fig 2. Plasma concentrations of PA and generated NAPA after iv PA 40 mg·kg⁻¹ alone (A) or in the presence of steady state amiodarone (B) $n=7$ rabbits. $\bar{x} \pm s$.

用后, PA 的浓度在分布相并无显著性差异,但在消除相时 PA 浓度明显升高. NAPA 的峰浓度明显降低,由单用 PA 时的 $7.0 \pm 2.3 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 降至联合用药时的 $4.2 \pm 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$. 由 Tab 1 看出 PA 的分布相速率常数 α 值明显增大,提示胺碘酮使 PA 在体内的分布加快, PA 的消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 由单用 PA 时的 $42 \pm 7 \text{ min}$ 延长至联合用药时的 $128 \pm 41 \text{ min}$,提示 PA 在体内的滞留时间延长. NAPA 的半衰期 $t_{1/2K_{mo}}$ 由单用 PA 时的 $32 \pm 17 \text{ min}$ 延长至联合用药时的 $91 \pm 54 \text{ min}$,提示 NAPA 在体内的滞留时间也被延长. 由 Tab 1 对比中发现联合用药后, PA 的分布容积 V_1 减小了约 40%, 而其消除速率常数 K_{10} 并未发生明显变化,说明 PA 的原型排出速率没有发生明显变化. 这与文献报道⁽⁶⁾是相一致的. 此外,混合参数 $K_{1m} \cdot V_1 \cdot V_m^{-1}$ 明显减小,推测胺碘酮使 PA 转化成 NAPA 的速率减慢. 因为联

合用药后 NAPA 的消除速率常数明显减小,但其峰浓度却明显降低. 单用 PA 时 NAPA 的血药浓度曲线下面积 AUC 平均值为 $1013 \pm 145 \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$, 联合用药后, 其值明显增大为 $1540 \pm 372 \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$. 提示 PA 转化成 NAPA 的总量增加. PA 的消除相半衰期延长主要是由于 PA 转化成 NAPA 的速率减慢所致, 因为进入体内的 PA 约 70%⁽⁷⁾ 以原型或转化成 NAPA 排出. 因此 PA 转化成 NAPA 的速率必然会影响到 PA 的消除速率常数. 联合用药后, PA 的血药浓度升高是由于胺碘酮使 PA 的消除相速率常数和中心室分布容积减小所致. NAPA 消除相血药浓度升高则是由于胺碘酮使 NAPA 的消除相速率常数 K_{mo} 减小所致.

综上所述, 本文用原药及其代谢物的药动力学模型, 综合分析了胺碘酮对 PA 及其代谢物 NAPA 处置动力学的影响, 探讨了其药动力学相互作用的机制, 提出两药合用时的相互作用不容忽视.

REFERENCES

- 1 Frank IM. Drug interaction with amiodarone. *Am Heart J* 1983; 106: 924-30.
- 2 Xu AX, Liu YL. Determination of procainamide and its metabolite in serum by double-wavelength thin layer chromatography. *Chin J Pharm Anal* 1987; 7: 43-5.
- 3 Yang YC, Chen G, Yuan L. A non-linear method and its program for calculating pharmacokinetic parameters. *Acta Pharmacol Sin* 1983; 4: 217-20.
- 4 Kelman AW, Meredith PA, Elliot HL, Reid JL. Modeling the pharmacokinetics and pharmacodynamics of trimazosin. *Biopharm Drug Dispos* 1986; 7: 373-88.
- 5 Meredith PA, Kelman AW, Elliot HL, Reid JL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of trimazosin and its major metabolite. *J Pharmacokinet Biopharm* 1983; 11: 323-35.
- 6 Liu LL, Knowlton PW, Svensson CK. Effect of amiodarone on the disposition of procainamide in rat. *J Pharm Sci* 1988; 77: 662-5.
- 7 Gibson TP, Matusik J, Matusik E, Nelson HA, Wilkison J, Briggs WA. Acetylation of procainamide in man and its relationship to isonicotinic acid hydrazide acetylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 395-9.