

## 尼可刹米经犬气道给药后的药物动力学与药效学

黄如衡、周东<sup>1</sup>、何长清<sup>1</sup>(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京100850, 中国; <sup>1</sup>解放军总医院呼吸科, 北京100853, 中国)

R969.1

## Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nikethamide after endotracheal administration in dogs

HUANG Ru-Heng, ZHOU Dong<sup>1</sup>, HE Chang-Qing<sup>1</sup> (*Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; <sup>1</sup>General Hospital of PLA, Beijing 100853, China*)

**ABSTRACT** Five dogs were anaesthetized by using iv 30 mg · kg<sup>-1</sup> Na-pentobarbiturate. For each dog, the tracheostomy was done and a sterilized rubber tube was inserted into the tracheal tract. Through the rubber tube, 10 ml sterilized nikethamide (Nik) solution was rapidly injected into the tract via 10 ml syringe and 5 forceful ventilations were performed immediately with the aid of a balloon in 30 s. Following tracheal administration (ET) of Nik 8.3 or 25 mg · kg<sup>-1</sup> in dogs the pharmacokinetics and pharmacodynamics were studied. Blood Nik concentrations were determined by phosphorimetric method. It was shown that the absorption of Nik via tracheal tract was very quick. the blood Nik levels were 7.9 and 10.6 μg · ml<sup>-1</sup> at 0.5 min and reached the maxima of 12.8 and 31.9 μg · ml<sup>-1</sup>, at 2.5 min, respectively, which was higher than that of iv Nik 8.3 mg · kg<sup>-1</sup>. Time course of Nik concentrations in plasma after ET 8.3 and 25 mg · kg<sup>-1</sup> were fitted to a 2-compartment open model with  $T_{\frac{1}{2}\alpha}$ , 0.48 and 0.85 min,  $T_{\frac{1}{2}\beta}$  2.37 and 1.68 min,  $T_{\frac{1}{2}\delta}$  114 and 130 min, AUC 1201 and 2790 μg · min

· ml<sup>-1</sup>, bioavailability 84.7 % and 65.5 %, respectively.

One minute after iv or ET Nik (8.3 or 25 mg · kg<sup>-1</sup>), respiration rate and tidal volume were increased and reached the maxima after 5 min. The recovery of respiration rate and tidal volume were proportional to the blood Nik concentration after 5—45 min with a linear regression coefficient of 0.9. the results indicated that ET Nik may be used instead of iv in resuscitation.

**KEY WORDS** nikethamide; endotracheal administration; pharmacokinetics; respiration; tidal volume

**A 摘要** 尼可刹米(Nik)经犬气道给药(ET) 8.3或25 mg · kg<sup>-1</sup>后观察血药浓度变化及呼吸频率(RR)和潮气量(TG)变化。用磷光法测定血药浓度, ET吸收极快, 药后30 s血中Nik浓度已分别达7.6与10.6 μg · ml<sup>-1</sup>, 2.5 min达高峰。生物利用度分别为84.7 %与65.5 %。药后1 min出现RR和TG增加, 5 min达高峰, 10 min后血药浓度与RR及TG均逐渐下降, 且成线性相关。

**关键词** 尼可刹米; 气道给药; 药物动力学; 呼吸; 潮气量

药代动力学

临床实验证明, 在心肺复苏时经气道内用药(endotracheal administration, ET)比心内注射优越<sup>(1,2)</sup>。尼可刹米(nikethamide, Nik)是临床上常用的呼吸衰竭抢救药物<sup>(3)</sup>, 它可直接兴奋延脑呼吸中枢<sup>(4)</sup>, 使呼吸加深加快, Nik的血浆浓度与药效呈一定的相关<sup>(5)</sup>。本文用

Received 1992-07-02

Accepted 1993-07-08

磷光方法测定血药浓度<sup>[6]</sup>。研究气管内给药的药物动力学,同时观察呼吸频率与潮气量变化,以期为临床气道内用药提供参考。

## MATERIALS AND METHODS

**药物和试剂** Nik(安徽六安朝阳制药厂),配成 $100 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 水溶液(pH 6.5),在 $2 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存,用前稀释。硼砂(AR)配成饱和水溶液。氯仿(AR)用重蒸水洗涤5次后重蒸,收集 $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 馏分。无水乙醇(AR)重蒸收集 $78 \text{ }^\circ\text{C}$ 馏分。

**仪器** 磷光分光光度计,日立MPF-2A荧光仪加装磷光镜组成。呼吸机,英国Wright公司Medichield产品。

**犬** 杂种犬6只,不拘性别,体重 $13 \pm 1 \text{ kg}$ ,将犬随机分成3组:1只为对照,2只iv组,3只为ET组,2周后交替,将原iv改为ET组,原ET组改为iv组,再隔1月后选5只犬作高剂量( $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组实验。

**给药方法** 犬iv戊巴比妥钠 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉后,仰卧作气管插管术,分离右侧股动脉,接血压表,取一定量尼可刹米储备液加生理盐水稀释至10 ml(使其含药量为 $8.3$ 或 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),吸入10 ml注射器中,在注射器尾部留有5 ml左右空气。注射器联接一无菌橡皮管,橡皮管自插管伸入气道内2-3 cm。在犬吸气开始时,快速(5 s内)将药液与空气注入肺内,并迅速接气囊加压呼吸5次,在30 s左右完成。

**血药浓度测定**<sup>[6]</sup> iv或ET Nik后自股动脉采血0.1 ml,加饱和硼砂液0.5 ml,氯仿2 ml,振荡抽提,吸出氯仿层,在 $80 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴上蒸干,加乙醇液25%,0.2 ml,在激发光 $276 \text{ nm}$ ,发射光 $392 \text{ nm}$ ,测磷光强度<sup>[6]</sup>,同时平行用正常血(各0.1 ml)作空白与标准(正常血中加入Nik 0.2  $\mu\text{g}$ ),按下式计算血药浓度。

$$C = (P_s - P_0) / (P_n - P_0) \times 2 \text{ } (\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$$

式中 $P_s$ ,  $P_n$ ,  $P_0$ 分别为样品、标准、空白磷光强度读数。

## RESULTS

**药物动力学** 从5次实验结果可见,ET Nik  $8.3$ 或 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后,吸收极快,在药后30 s血药浓度已达 $7.8$ 与 $10.6 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,2.5 min达高峰,分别为 $12.8$ 与 $31.9 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,2 min

后ET与iv的血药浓度相近( $P > 0.05$ ),大剂量组( $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),血药浓度高,维持时间久(Fig 1)。

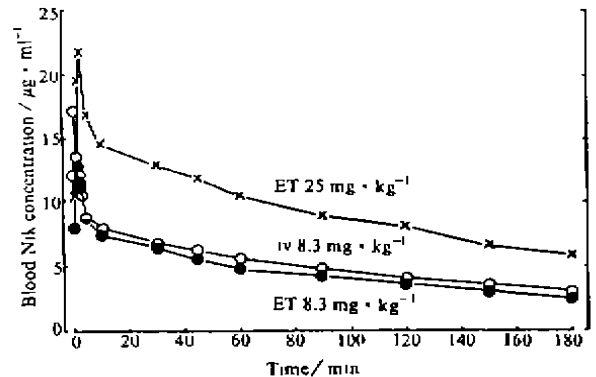


Fig 1. Blood nikethamide concentrations in dogs after iv or endotracheal administration (ET).  $P > 0.05$ , ET vs iv (except 0.5 and 1 min).

数据经分段拟合与最优化计算程序,在IBM-PC微机上处理为二室开放动力学模型(Tab 1)。ET Nik  $8.3$ 与 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $T_{1/2\alpha}$ 分别为0.48与0.85 min,  $T_{1/2\beta}$ 分别为2.37与1.68 min,其 $T_{1/2\beta}$ 为114与130 min,  $V_c$ 分别为495与553  $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $Cl$ 分别为6.8与8.8  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ET Nik  $8.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的生物利用度达84.7%。

## 药效学

**1 呼吸频率** 犬iv或ET Nik后1 min呼吸频率即增加,5 min均达高峰,分别增加26.8, 30.3, 33.8%,10 min后逐渐回降。在5-45 min间呼吸频率变化量( $\Delta\text{RR}$ )与时间成比例关系(Tab 2)。

**2 潮气量** 犬iv Nik后1 min潮气量已达高峰,比给药前增加19.4%,以后逐渐恢复。5 min后潮气量的恢复与时间成比例。以时间对潮气量变化( $\Delta\text{TG}$ ),作图为一一直线。ET与iv相似,1 min潮气量增加7.9%,5 min达高峰,潮气量增加20.6%,5 min后逐渐恢复。同样ET Nik  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后的潮气量变化也相

Tab 1. Pharmacokinetics of nikethamide after iv 8.3 mg·kg<sup>-1</sup> or endotracheal administration (ET) 8.3 or 25 mg·kg<sup>-1</sup> in dogs. (n=5,  $\bar{x}\pm s$ ),  $C=Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ge^{-K_1 t}$ .

Parameters	iv 8.3 mg·kg <sup>-1</sup>	ET 8.3 mg·kg <sup>-1</sup>	ET 25 mg·kg <sup>-1</sup>
A/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	9.3±1.6	9.6±1.2	30.4±5.0
B/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	8.0±1.0	7.2±0.7	14.8±2.4
G/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	—	16.2±2.0	48.1±7.9
$\alpha/\text{min}^{-1}$	0.46±0.06	0.29±0.09	0.41±0.07
$\beta/\text{min}^{-1}$	0.0058±0.0007	0.006±0.001	0.0065±0.0009
$K_1/\text{min}^{-1}$	—	1.45±0.18	0.82±0.13
$K_{12}/\text{min}^{-1}$	0.24±0.03	0.16±0.02	0.82±0.13
$K_{21}/\text{min}^{-1}$	0.21±0.03	0.13±0.02	0.14±0.04
$K_{10}/\text{min}^{-1}$	0.013±0.002	0.014±0.002	0.016±0.003
$T_{1/2\alpha}/\text{min}$	—	0.48±0.06	0.85±0.14
$T_{1/2\beta}/\text{min}$	1.52±0.19	2.37±0.29	1.68±0.28
$T_{1/2\gamma}/\text{min}$	121±15	114±14	130±22
$\Gamma_c/\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$	465±59	495±60	553±91
$\Gamma_0/\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$	1 018±128	1 122±136	1 648±272
$C(t)/\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	5.7±0.7	6.8±0.8	8.8±1.4
AUC/ $\text{min}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	1 418±180	1 201±148	2 798±467
$f_c$	0.46±0.06	0.44±0.05	0.36±0.06

Tab 2. Respiration rate (RR) changes and tidal volume (TG) changes after iv or ET nikethamide in dogs (n=5,  $\bar{x}\pm s$ ). \* $P>0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.01$  vs before ET Nik; <sup>d</sup> $P>0.05$ , <sup>e</sup> $P<0.05$  vs iv Nik.

	Dose/ mg·kg <sup>-1</sup>	Time/ min	RR/ beat min <sup>-1</sup>	$\Delta\text{RR}/$	TG/ ml <sup>-1</sup>	$\Delta\text{TG}/$
iv	8.3	0	16.8±0.7		129±5	
		1	18.5±0.7	1.7±0.1	154±11	25±2
		5	21.3±0.7	4.5±0.0	152±9	24±1
		10	18.8±0.7	2.0±0.1	137±8	8±1
		30	18.0±0.5	1.2±0.0	135±9	6±0
		45	17.3±0.3	0.5±0.1	134±7	5±0
ET	8.3	0	16.5±0.5		126±8	
		1	17.5±0.6 <sup>bd</sup>	1.0±0.0	136±8 <sup>bc</sup>	9±0
		5	21.5±0.8 <sup>cd</sup>	5.0±0.2	152±7 <sup>ca</sup>	25±1
		10	19.0±0.3 <sup>bd</sup>	2.5±0.0	141±8 <sup>cd</sup>	14±1
		30	17.5±0.5 <sup>bd</sup>	1.0±0.0	132±9 <sup>bd</sup>	5±0
		45	16.8±0.3 <sup>a</sup>	0.3±0.0	124±6 <sup>a</sup>	2±0
ET	25	0	15.7±0.3		147±7	
		1	18.3±1.5 <sup>b</sup>	2.6±0.2	187±23 <sup>f</sup>	40±4
		5	21.0±1.2 <sup>c</sup>	5.3±0.3	217±6 <sup>e</sup>	70±2
		10	20.0±1.0 <sup>c</sup>	4.3±0.2	207±6 <sup>e</sup>	60±0
		30	19.0±0.5 <sup>c</sup>	3.3±0.0	186±9 <sup>e</sup>	39±2
		45	15.7±0.3 <sup>a</sup>	0±0.0	147±15 <sup>a</sup>	0±0

似,但变化幅度相应增加,在5 min 高峰时增加47.6%。以后恢复过程较快,45 min 同样恢复到给药前水平(Tab 2)。

3 其他指标 犬气道给药后观察的其他指标:心电图,动脉压,动脉血氧分压,二氧化碳分压和动脉血 pH 与给药前比较,均无显著差异( $P > 0.05$ )。

药物动力学与药效学关系 尼可刹米进入体内消除很快,其药理作用也很快消失。在药后5—45 min 间,药物引起的  $\Delta RR$  与血药浓度成线性相关,在 iv  $8.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ET 8.3 与 25  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的回归方程分别为:

$$C = 0.657 \Delta RR + 6.07 \quad r = 0.856$$

$$C = 0.626 \Delta RR + 5.53 \quad r = 0.978$$

$$C = 0.843 \Delta RR + 11.32 \quad r = 0.887$$

同样血药浓度变化与  $\Delta TG$  也成线性相关,回归方程分别为:

$$C = 0.124 \Delta TG + 6.11 \quad r = 0.859$$

$$C = 0.110 \Delta TG + 5.65 \quad r = 0.999$$

$$C = 0.064 \Delta TG + 11.34 \quad r = 0.900$$

利用上述关系式,知道  $\Delta RR$  或  $\Delta TG$  可计算血药浓度。

## DISCUSSION

近年来气道给药已逐渐推广应用于临床,由于肺部有极大的表面积,许多药物容易经肺迅速吸收进入血循环。经气道吸收的药物,除受机体的生理因素影响外,还受药物的理化性质的影响。若药物颗粒超过  $5 \mu\text{m}$  时,吸收就减慢。小分子水溶性物质可通过生物膜孔道进入细胞内,脂溶性药物可溶于膜的脂质体而扩散。Nik 分子小,既具水溶性,也具脂溶性,容易在气道被吸收。由于 ET 需要做外科手术,损伤性较大,能用 iv 的,尽量不用 ET。但 ET 药物吸收快,在药后 30 s 内就可测出血药浓度,1 min,已与 iv 的相近。且起效快,呼

吸频率与潮气量在药后 1 min; 也已与 iv 的相近。因此 ET Nik 可以作为临床心肺复苏的第二急救途径<sup>[7]</sup>。

ET 给药时有少数动物出现咳嗽反射,导致药液喷出,降低药效。咳嗽反射主要与动物麻醉深浅与个体差异有关。本文采用戊巴比妥钠  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  麻醉,因为麻醉深,动物很少出现咳嗽,药液注射量以 5—10 ml 为宜,小于 5 ml 则药液不易达到肺支气管末梢部位,不利于吸收。超过 10 ml 则又会损害肺泡,导致肺不张,影响疗效。

从药时曲线下面积(AUC)可见 ET 后的 AUC 比 iv 的 AUC 小,计算生物利用度为 84.7%。其原因可能在 ET 给药时,部分药物停留在橡皮管及大气道中,也可能药物在肺中很快转化引起的一肺的首过作用。生物利用度的下降,提示 ET 要产生与 iv 的相同效应必须适当加大用药剂量。

## REFERENCES

- 1 Redding JS, Asuncion JS, Pearson JW. Effective routes of drug administration during cardiac arrest. *Anesth Analg* 1967; **46**: 253—8.
- 2 Greenberg MI. The use of endotracheal medication in cardiac emergencies. *Resuscitation* 1984; **12**: 155—65.
- 3 Hasegawa EAJ. The endotracheal use of emergency drugs. *Heart Lung* 1986; **15**: 60—3.
- 4 Altose MD, Hudge DW. The pharmacology of respiratory depressants and stimulants. *Clin Chest Med* 1986; **7**: 481—94.
- 5 Chen QC, Zhou WT, Li HD. HPLC determination of nikethamide concentration in plasma of 6 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Pharmacol Sin* 1987; **8**: 413—6.
- 6 Huang RH, Zhou D. Phosphorimetric analysis of nikethamide and its pharmacokinetics. *Chin Pharm J* 1990; **25**: 663—6.
- 7 Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). *J Am Med Assoc* 1980; **244**: 453—509.