

病同时口服依达比星；晚期肾病病人贫血使研究都是通过对大量人群资料的归纳得出特定的设想。

在本次研究中,我们已经作了一些设想,相信只有经过对适当大量病人数据的调查并在临床中加以观察后,这些设想才能被认为是充分有根据的。

本次研究不是尝试解释如何经济地优先

用促红素时,对生活质量标准的评价。这些使用一种或一组药物而不使抗药性得以发展,地方性的抗药方式可能会影响选择或使用这些药物。

从我们的工作中可以得出结论,对于治疗特定的诊断明确的感染,口服环丙氟脲酸与别的注射用抗生素相比,同样有效并且较为便宜。

临床药理学家需要从毒物动力学研究 得到什么资料

嵇 萍 译

张紫洞 校

摘要:动物实验的预测值较之大多数研究人员所相信的要好。但是使用错误的动物种属可以造成对人类预测毒性上的错误。为了评估一种新药对人

类的安全性,毒物动力学研究应该在毒理学研究领域开展。本文对毒物动力学值必需的特殊情况作描述。

关键词: 预测值;毒性;药物动力学数据
要想预测用于人类的新药安全性,惯例地去进行动物研究。尽管动物试验的预测值并不完美,但可能比它的名声好得多。通常,人们假设化学物质在动物中引起的不良效应与其在人体中引起的不良效应是相似的,并且假定高剂量(中毒剂量)的用药能改善动物实验的预测性。在最敏感动物中引起毒性的最低剂量与预期用于人类的剂量相比较常常用来评估参与试验者的潜在危险。

毒物动力学是临床前毒理研究中作为一个完整部分而产生的药动学数据,解释毒理学发现及其与临床安全问题的相关性要应用这些数据。毒物动力学关键是回答有关的毒理学的问题,而不是回答该药物的基本药动学数值为特征的问题。

从动物到人身上得到不正确预测的原因包括这种可能性,即没有寻找到特殊的不良反应,或者对效应的测定是不适当的。然而,一种另外的解释是在所研究的种属中该药物的药动学大大不同于从人类得到的药动学数据。这就可能导致受试动物的低生物利用度,在不同于人类中所见的吸收或代谢过程中的高首过效应。这些差异可能导致没有足够的靶器官浓度的不足致确实地产生任何不良效应。

为了在人类用药前,对于有关毒物动力学的危险和安全的评估资料必须一例一例的决定去做出毒理动力学的评价。

临床医生对引入一种新药用于人类所作的的天性评估,最好去看看在毒理学研究范围内进行的毒物动力学研究以及评价第一个人用药前所适用的那些重要事项。然而更重要的是,在单剂量对人类用药后,进行不同动物种属的比较,就可在志愿者或病人中的多剂量研究之前,得以施行相关的毒理学研究。在首次人类研究实施之后,毒物动力学的研究确定得力于临床前研究的设计。毒物动力学应当允许进行一些有关动物及人类接触药物的比较及其对剂量的关系。这些数据

能判别动物和人类两者所适用的毒理学研究的首选种属和治疗给药方案,其最终目的是能达到第1期和第2期研究的临床安全性。

毒物动力学数值的一般原理和计算与其它药物动力学研究所确认的是相同的。并且应当考虑到最大浓度、达到最大浓度的时间、浓度时间曲线下面积以及自体内消除的速率和途径。通常,应该研究三个不同的剂量,而且每一次剂量都要确定药动学数值。这些剂量应当包括一个“无效”剂量和一个中毒剂量。

当必需某些毒物动力学数值时,要有特殊的环境。对高代谢的药物,依据剂量/体重的比较或按血峰浓度为基础给出人体的安全性再保证是不能接受的。给药剂量间隔曲线下面积值是必要的。而且,如在试验种属中,每天给药一次,其消除半衰期大大短于人体半衰期的药物,也是不能接受的。因此应该对于缓释给药加以研究。

过去存在一些例子,将人类的安全性评

价至少开始是基于并不合适做动物模型的种属以及忽视了本该成为更好模型的种属。这就导致了“表面上的”动物研究的失败,以致不能预测人类的毒性。回想起来,某些重要的毒性本该能够预测到。

有关毒物动力学安全性工作小组的“国际协调会议”在草案文件中已经准确地对毒物动力学研究的一般原理、策略及目的下了定义。似乎不可避免地通过下列途径将会缩短药物的开发,即早期进行肝细胞系列的新陈代谢研究,得到最少的动物数据使得在人类中做首次用药研究,建立人类的药动学,然后用这些数据去设计适当的长期动物毒理研究。这些可使得有关单剂量耐受性研究、人类志愿者中的多剂量研究及病人研究得以做出较好的决定,因此,对于有信心地证明新药的安全性和有效性提供了最大的机遇。

(Drug Information Journal, 1994,
28:185)

对乙酰氨基酚的毒性反应及处理

空军福州医院(福州 350002) 唐国荣 徐金星

对乙酰氨基酚广泛用于解热镇痛,被认为比阿斯匹林安全,无硫酸盐产生的支气管痉挛和胃肠道出血现象。但是长期饮酒的病人正常量用药以及不饮酒的病人超剂量用药,可导致肝肾损害,甚至危及生命。本文就对乙酰氨基酚毒性反应,中毒机理以及解毒方法综述如下。

一、毒性反应的临床表现

在一般情况下,多数对乙酰氨基酚的毒性反应也只是轻微的肝中毒,主要表现为恶心、呕吐、眩晕、腹痛和出汗,SGOF升高,胆红素中度升高。在超剂量服用对乙酰氨基酚

表1 对乙酰氨基酚中毒的临床表现

初阶段(服药后0—24h)
胃肠道紊乱(厌食、恶心、呕吐)、嗜眠症、出汗。 严重中毒:昏迷和代谢性酸中毒。
中级阶段(服药后24—28h)
幻觉性健康,在肝酶方面无临床症状增加。
肝阶段(服药后3—4d)
进行性肝脑病 呕吐、右上腹疼痛、黄疸、出血、紊乱、嗜眠症、昏迷、扑动震颤、低血糖、肾功能障碍、严重紊乱即扩散性血管凝血。
恢复阶段(如治疗及时)
肝功能试验转入正常(5d后)。