

坦索罗辛联合左氧氟沙星治疗慢性前列腺炎 药代动力学研究*

秦国东, 杨 静, 龙平华, 邱 明, 张 伟[△]

(重庆市大足区人民医院, 重庆 402360)

摘要:目的 探讨联合用药治疗慢性前列腺炎时,坦索罗辛对左氧氟沙星药代动力学的影响。方法 选取医院泌尿外科门诊诊断为Ⅲ_A型慢性前列腺炎的患者 84 例,随机分为观察组(口服坦索罗辛和左氧氟沙星)和对照组(口服左氧氟沙星),各 42 例。两组患者分别于服药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 h 采集血液,用高效液相色谱法测定患者血浆中左氧氟沙星的质量浓度,使用 3p97 软件计算药代动力学参数。结果 两组患者血浆中左氧氟沙星的药代动力学无显著差异($P > 0.05$)。结论 联合用药治疗慢性前列腺炎时,坦索罗辛对左氧氟沙星的药代动力学无明显影响。

关键词:坦索罗辛;左氧氟沙星;慢性前列腺炎;药代动力学

中图分类号:R969.1;R787.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)06-0020-03

Pharmacokinetics of Tamsulosin Combined with Levofloxacin in the Treatment of Chronic Prostatitis

QIN Guodong, YANG Jing, LONG Pinghua, QIU Ming, ZHANG Wei

(People's Hospital of Dazu District, Chongqing, China 402360)

Abstract: Objective To investigate the effect of tamsulosin on the pharmacokinetics of levofloxacin in the treatment of chronic prostatitis.

Methods Totally 84 patients with chronic prostatitis (type III_A) in the outpatient department of urology were selected and randomly divided into the observation group (oral administration of tamsulosin and levofloxacin) and the control group (oral administration of levofloxacin), 42 cases in each group. Blood samples were collected at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 h after oral administration of medicine. The concentration of levofloxacin in plasma was determined by HPLC, and the pharmacokinetic parameters were calculated by 3p97 software. **Results** There was no significant difference in the pharmacokinetics of levofloxacin between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Tamsulosin has no significant effect on the pharmacokinetics of levofloxacin in the treatment of chronic prostatitis.

Key words: tamsulosin; levofloxacin; chronic prostatitis; pharmacokinetics

前列腺炎是泌尿外科的常见疾病,分为 4 型,其中慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征占 90% 以上,且病情复杂、反复发作、难以治愈^[1-2],临床多采用抗菌药物联合肾上腺素 α_{1A} 受体阻滞剂治疗^[3]。动物实验研究表明,肾上腺素 α_{1A} 受体阻滞剂与左氧氟沙星联用时,前者可提高后者在急性细菌性前列腺炎模型大鼠前列腺组织中的浓度,并延长作用时间,且对后者在模型大鼠血浆中的浓度无明显影响^[4-6]。但两药联用对人体是否存在类似的效果,尚未见报道。本研究中联用坦索罗辛与左氧氟沙星治疗慢性前列腺炎,检测左氧氟沙星在患者血浆中的药代动力学参数,并探究其在人体内所受的影响。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Ultimate 3000 型高效液相色谱仪(美国赛默飞世尔公司);N-EVAP 型氮吹仪(美国 Organomation 公司);

5430R 型冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司);Vorten 3 型涡旋混匀器(德国 IKA 公司);XP-205 型电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司)。

1.2 试药

盐酸坦索罗辛缓释胶囊(安斯泰来制药<中国>有限公司,国药准字 H20000681,规格为每粒 0.2 mg);盐酸左氧氟沙星片(广东彼迪药业有限公司,国药准字 H19990053,规格为每片 0.1 g);左氧氟沙星对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 130455-200604,纯度为 97.3%);环丙沙星(内标,重庆药友制药有限公司,批号为 060402,纯度为 99.8%);甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 病例选择

病例选择:选取 2017 年 1 月至 12 月于医院门诊就医的慢性前列腺炎(Ⅲ_A型)患者 84 例。本研究经医

*基金项目:重庆市卫生局医学科研项目[20142196]。

第一作者:秦国东,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为前列腺炎的诊治,(电子信箱)qinguodong505601@163.com。

[△]通信作者:张伟,男,大学本科,副主任医师,研究方向为慢性前列腺炎的诊治,(电子信箱)jungvy@sina.com。

院医学伦理委员会批准,患者对本研究知情并签署知情同意书。

2.2 分组及给药

将84例患者随机分为观察组和对照组,各42例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。观察组患者口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊0.2 mg和乳酸左氧氟沙星片0.2 g,服药后0.25,0.5,1,2,4,8,12 h时各采集6位患者的血液标本;对照组患者口服乳酸左氧氟沙星片0.2 g,同法采集标本。

2.3 标本处理

将收集到的血液标本3 000 g离心10 min,取血浆,另采集10位健康志愿者的血浆同法制备。

2.4 含量测定

2.4.1 色谱条件

色谱柱:Agilent extend C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:醋酸铵高氯酸钠溶液(醋酸铵4.0 g和

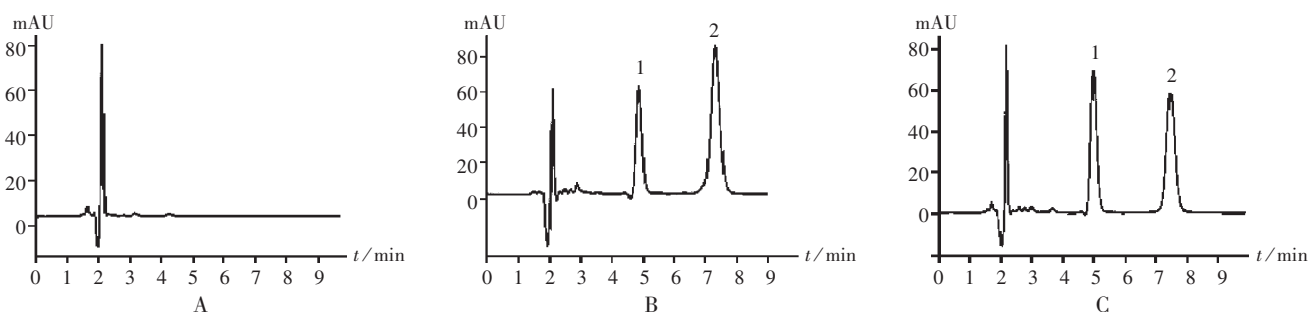
高氯酸钠7.0 g,加水1 300 mL使溶解,用磷酸调pH至2.2)-乙腈(85:15, V/V);检测波长:294 nm;流速:1 mL/min;柱温:40℃;进样量:50 μL^[6]。

2.4.2 溶液制备

将血浆标本5 000 g离心3 min,取上清液0.5 mL与内标环丙沙星20 μL及甲醇3 mL混合,涡旋混匀1 min,5 000 g离心7 min,吸取最下层有机层,于50℃水浴氮气吹干,随即加0.3 mL甲醇复溶,涡旋混匀,即得供试品溶液;以健康志愿者血浆标本加入左氧氟沙星溶液,同法制备对照溶液;以健康志愿者血浆标本同法制备空白对照溶液。

2.4.3 方法学考察

系统适用性试验:取上述溶液,按拟订色谱条件进样测定,血浆中的左氧氟沙星和环丙沙星的峰形均良好,基线平稳,左氧氟沙星保留时间约为8.4 min,详见图1。



1. 左氧氟沙星 2. 环丙沙星
A. 空白对照溶液 B. 对照溶液 C. 供试品溶液
图1 高效液相色谱图

线性关系考察:取健康志愿者血浆标本,同法制备质量浓度分别为0.2,0.4,1.0,2.5,5.0 μg/mL的系列对照溶液,按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积。以左氧氟沙星质量浓度为横坐标(X , μg/mL)、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 120.69X + 5.5967$, $R^2 = 0.9988$ ($n = 5$)。结果表明,左氧氟沙星质量浓度在0.2~5.0 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:同法制备质量浓度分别为5.0,1.0,0.2 μg/mL的对照溶液,按拟订色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果的RSD均小于10.0% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取健康志愿者血浆标本,同法制备质量浓度分别为5.0,1.0,0.2 μg/mL的供试品溶液,血浆、供试品溶液分别于室温下放置0,2,4,8,12,24 h时按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的RSD均小于7% ($n = 6$),表明血浆标本和供试品溶液室温下放置24 h稳定。

回收试验:取左氧氟沙星对照品适量,共9份,依法制备对照品溶液,按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积并计算回收率,结果见表1。

表1 回收试验结果($n = 9$)

取样量(μg/mL)	测得量(μg/mL)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
5.0	4.73	94.60	92.60	2.16
5.0	4.63	92.60		
5.0	4.53	90.60		
1.0	0.92	92.00	95.00	3.15
1.0	0.95	95.00		
1.0	0.98	98.00		
0.2	0.20	100.00	96.67	2.99
0.2	0.19	95.00		
0.2	0.19	95.00		

2.5 药代动力学参数测定

使用3p97软件计算两组患者左氧氟沙星药代动力学参数,数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果两组药物-时间浓度曲线均符合二

室模型,两组数据比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 患者血浆中左氧氟沙星的药代动力学参数($\bar{X} \pm s, n=6$)

参数	观察组	对照组
$t_{1/2}$ (h)	6.50 ± 0.97	5.94 ± 0.71
t_{max} (h)	1.16 ± 0.21	0.84 ± 0.29
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.16 ± 0.09	2.29 ± 0.21
AUC_{0-12} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	18.67 ± 1.71	19.20 ± 2.48

注: $t_{1/2}$ 为消除半衰期, t_{max} 为达峰时间, C_{max} 为峰质量浓度, AUC_{0-12} 为0~12h药时曲线下面积。

3 讨论

前列腺炎是成年男性常见疾病^[7],其中Ⅲ_A型占90%以上,其病因和发病机制仍不清楚,临床治疗多为经验性用药^[8-9]。左氧氟沙星对前列腺组织具有较高的穿透性,且抗菌谱广,为治疗前列腺炎的一线药物^[10-11]。 α 肾上腺素能受体广泛存在于前列腺基质及包膜,同时也存在于膀胱颈,以 α_{1A} 型为主。 α_{1A} 肾上腺素能受体阻滞剂能松弛前列腺及膀胱颈等部位的平滑肌,从而改善患者的排尿症状和会阴部疼痛不适,因而成为治疗Ⅲ_A型前列腺炎的基本药物^[12-14]。两者联用具有协同作用。

既往在急性细菌性前列腺炎模型大鼠实验中证实, α_{1A} 肾上腺素能受体阻滞剂(如特拉唑嗪和坦索罗辛)可明显提高前列腺组织中的左氧氟沙星质量浓度,并可延长作用时间,对其在血液及肝脏、肾脏中的质量浓度无明显影响^[4-6]。本研究结果证实,两者联用时,坦索罗辛对左氧氟沙星在患者血浆中的质量浓度无明显影响。有文献提示,可通过超高效液相色谱检测经直肠前列腺穿刺组织中的左氧氟沙星药物浓度^[15],为进一步的试验提供了新思路。

参考文献:

- [1] 那彦群,叶章群,孙颖浩. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:132-145.
- [2] LIANG CZ, LI HJ, WANG ZP, et al. Treatment of chronic prostatitis in Chinese men[J]. Asian J Androl, 2009, 11(2): 153-156.
- [3] ANOTHASINTAWEE T, ATTIA J, NICKEL JC, et al. The

management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. JAMA, 2011, 305(1): 78-86.

- [4] 曾 洋,肖明朝,周远大,等. 盐酸特拉唑嗪对细菌性前列腺炎模型大鼠血浆中左氧氟沙星浓度的影响[J]. 中国药房, 2011, 22(5): 408-410.
- [5] 曾 洋,肖明朝,周远大. 给药途径对左氧氟沙星在模型大鼠前列腺组织中药动学的影响[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(4): 385-388.
- [6] QIN GD, XIAO MZ, ZHOU YD, et al. Tamsulosin alters levofloxacin pharmacokinetics in prostates derived from rats with acute bacterial prostatitis[J]. Asian J Androl, 2013, 15(2): 254-260.
- [7] 王增利,赵卫红,孙伍柒,等. 中年慢性前列腺炎患者性生活状况调查[J]. 中国性科学, 2016, 25(3): 32-34.
- [8] 朱 伟,董占宇. α_1 肾上腺素能受体阻滞剂多沙唑嗪治疗Ⅲ型前列腺炎的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(31): 76-78.
- [9] 杨非衡,肖 飞,姚 雯,等. 前列康片治疗Ⅲ型前列腺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 765-766.
- [10] SCHILLER DS, PARIKH A. Identification, pharmacologic considerations, and management of prostatitis[J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2011, 9(1): 37-48.
- [11] NABER KG. Management of bacterial prostatitis: what's new? [J]. BJU International, 2008, 101(3): 7-10.
- [12] 贺元才,王荣江. 盐酸坦索罗辛对慢性前列腺炎患者血清炎症因子的影响[J]. 中国性科学, 2017, 26(2): 5-7.
- [13] 姚 斌,范晓萍,邵四海. 坦索罗辛、左氧氟沙星单用与联用治疗Ⅲ型前列腺炎的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1624-1626.
- [14] 王志国. 坦索罗辛联合泼尼松龙治疗Ⅲ型前列腺炎的疗效及对B7-H3、IFN- γ 、IL-10表达的影响[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(2): 230-232.
- [15] SZERKUS O, JACYNA J, WICZLING P, et al. Ultra-high performance liquid chromatographic determination of levofloxacin in human plasma and prostate tissue with use of experimental design optimization procedures[J]. Journal of Chromatography B, 2016, 1029-1030: 48-59.

(收稿日期:2018-07-09)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565

网上投稿:http://www.zhongguoyaoye023.com 或 中国药业在线投稿系统