

药物相互作用原理 与临床应用指南

- ◆ 原著 Gary H. Wynn, M.D.
Jessica R. Oesterheld, M.D.
Kelly L. Cozza, M.D.
Scott C. Armstrong, M.D.
- ◆ 主译 文爱东 罗晓星 张 琰

Clinical Manual of
Drug Interaction
Principles for
Medical Practice



人民軍醫出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

药物相互作用原理 与临床应用指南

- 主 编：Cheng H. Chen, MD, PhD
Associate Professor, Department of Pharmacology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- 主 译：王 健、李 强、李 强、李 强

Clinical Manual of
Drug Interaction
Principles for
Medical Practice



人民卫生出版社
People's Health Press

Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice

药物相互作用原理

与

临床应用指南

原 著 Gary H. Wynn, M.D.
Jessica R. Oosterheld, M.D.
Kelly L. Cozza, M.D.
Scott C. Armstrong, M.D.

主 译 文爱东 罗晓星 张 琰

副主译 奚苗苗

译 者 (以姓氏汉语拼音为序)

曹金一	曹 军	昌 翠	常 瑛	陈苏宁	陈晓莉	丁 一
丁 愉	段佳林	冯 娟	冯彦来	高 凯	关 月	海文利
洪良健	惠 森	贾艳艳	金 鑫	李健康	李 亮	李雪晴
刘文星	刘 渝	鹿成韬	罗晓星	马 宁	乔 逸	石小鹏
栗 艳	孙 薇	田向荣	田 云	王 超	王婧雯	王 莉
王明明	王啸洋	王 熠	王志睿	卫 国	文爱东	吴 寅
奚苗苗	杨 静	杨志福	姚敏娜	张 伟	张 琰	张筱芳
招小瑞	赵 美	赵培西	赵 先	周春香	周 敏	周晓明
朱艳荣						



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

药物相互作用原理与临床应用指南/(美)韦恩等原著;文爱东,罗晓星,张 琰主译. —北京:人民军医出版社,2011. 6

ISBN 978-7-5091-4864-8

I. ①药… II. ①韦…②文…③罗…④张… III. ①药物相互作用②临床药
IV. ①R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 104417 号

First published in the United States by American Psychiatric Publishing, Inc., Wash-
ington D. C. and London, UK.

Copyright 2009. All rights reserved.

本书由美国精神病学会出版社首印

著作权合同登记号:图字 军—2010—072 号

策划编辑 路 弘 孟凡辉 文字编辑 巩 婷 责任审读 黄翔兵

出 版 人:石 虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8061

网址:www. pmmp. com. cn

印、装:中国农业出版社印刷厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:15. 5 字数:361 千字

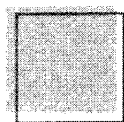
版、印次:2011 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~2500

定价:65. 00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



中国医药出版社
CHINA MEDICAL PUBLISHING HOUSE
100045 Beijing, China
Tel: 010-63062238
Fax: 010-63062237
E-mail: cmph@cmph.com.cn

内 容 提 要

本书共4章,第1章论述了代谢性药物相互作用和基础药理学;第2章论述了P450酶;第3章论述了各类医学专业中相关的药物相互作用;第4章论述了实践指南。在上一版的基础上增加了药物相互作用药动学,并且囊括了遗传药理学与转运体,能够使读者更加迅速预测并辨别可能的药物相互作用,以便为患者提供高质量的药学服务。本书适合各级临床医师和药师参考。

Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice

Gary H. Wynn, M.D.

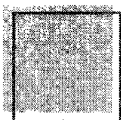
Jessica R. Oesterheld, M.D.

Kelly L. Cozza, M.D.

Scott C. Armstrong, M.D.



Washington, DC
London, England



Copyright © 2013
by the author(s)
All rights reserved.

原版作者简介

Scott C. Armstrong, M.D., D.F.A.P.A., F.A.P.M.

医务主任, Tuality 精神病学中心; 临床精神病学副教授, 俄勒冈州丛市俄勒冈卫生科技大学

David M. Benedek, M.D., D.F.A.P.A.

精神病科副教授兼副主席; 马里兰州贝塞斯达, 军队卫生服务大学外伤性应激研究中心, 副主任及高级科学家

Michael H. Court, B.V.Sc., D.A.C.V.A., Ph.D.

马萨诸塞州波士顿, 塔夫茨大学医学院, 药理学和实验治疗科, 对照和分子药物基因组学实验室, 副教授

Kelly L. Cozza, M.D., F.A.P.M., F.A.P.A.

马里兰州贝塞斯达, 健康科学统一服务大学副教授; 华盛顿特区, 沃尔特里德陆军医疗中心精神科咨询师

Justin M. Curley, M.D.

华盛顿特区, 沃尔特里德陆军医疗中心, 内科学精神病学住院医师; 马里兰州贝塞斯达, 军队卫生服务大学, 副教授

Javier Muniz, M.D.

马里兰州安德鲁斯空军基地, 马尔科姆成长医疗中心, 门诊心理健康服务部主任; 马里兰州贝塞斯达, 军队卫生服务大学, 副教授

Jessica R. Oesterheld, M.D.

缅因州 Spurwink 医学中心精神病科代理主任; 伯林顿佛蒙特, 佛蒙特大学医学院临床副教授

Neil Sandson, M.D.

马里兰退伍军人医疗中心精神科医生; 马里兰州贝塞斯达, 军队卫生服务大学, 精神病学临床副教授

Miia R. Turpeinen, Ph.D.

芬兰奥卢, 奥卢大学, 药理毒理系高级讲师

Scott G. William, M. D.

华盛顿特区,沃尔特里德陆军医疗中心,内科学精神病科住院医师;马里兰州贝塞斯达,军队卫生服务大学,副教授

Joseph E. Wise, M. D.

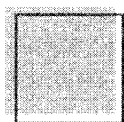
华盛顿特区,沃尔特里德陆军医疗中心,精神病科住院医师

Gary H. Wynn, M. D.

华盛顿特区,沃尔特里德陆军医疗中心,精神病科医生;马里兰州贝塞斯达,军队卫生服务大学,副教授

公开权益:

这本书的参编人员都澄清了和商业资助者、商品厂家、商业服务商、非政府组织、政府组织的经济关系,内容如下:Jessica R. Oesterheld M. D 与 Genelex 基因测试公司有经济上的联系,其他参编者确认与这本著作没有经济及附属关系。



11111111111111111111
11111111111111111111
11111111111111111111
11111111111111111111

前言

从上次出版这个内容的简明指南到现在已经有 5 年了。跟上一版相比,无论是从新上市的药物方面,还是对药动学及药物遗传学的更深层次的理解上,我们都可以看到本书在很多方面的改善。由于知识体系的扩展和研究范围的延伸,这本书已经升级为一本临床手册。新版本进行了很大的改动,如增加了关于成瘾性治疗的章节,将 P 糖蛋白(现在称为蛋白 ABCB1)的章节加入到了关于转运体的更广泛的讨论部分。另外,扩展了关于 HIV 的内容,每一部分都整合了相关的遗传药理学和转运体的内容,所有章节和表格都进行了更新。最后,为了方便使用,我们将简明手册的袖珍参考部分做成折页附在书后,希望您在使用本书时能发现它的方便易用。

新版参编人员也发生了一些变动,Wynn 博士从普通的参编者成为了高级作者和编者,Oesterheld、Cozza、Armstrong 博士继续他们以前那部分的工作。Oesterheld 博士在 Scherrmann 博士的大力协助下继续为我们扩展对于转运体的认识。Court 博士负责他所擅长的二相代谢酶方面的内容,Turpeinen 也和我们进行了国际性的合作。Muniz 博士和 Sandson 博士帮助更新了精神类药物的内容,并增加了成瘾性治疗方面的内容。Benedek 博士继续对药物相互作用的相关指南进行注释。Williams、Wise、Curley 博士是我们当中的年轻人,他们以自己的活力和灵感激发了大家的工作热情。

跟前两版一样,每一章的内容与表格均有相关文献作为依据。大部分文献依据已经列出,部分内容是普及性概念或者可以在表中找到,所以没有列出。

本手册的编写工作没有任何医药公司或分销商的经济资助或参与。

新版本增加了药物相互作用药动学方面的内容,囊括了遗传药理学与转运体的内容,我们希望它能够使读者更加迅速自信地预测,并辨别可能的药物相互作用,以便为患者提供高质量的药学服务。

——G. H. W



Small text or metadata, possibly a page number or chapter indicator, located near the top left corner.

致 谢

献给给予我理解支持的格莱美。

——G. H. W.

感谢我的丈夫 Mark,他一直支持我的这项工作,感谢我的孙子孙女 Nathaniel、Henry、William、Marla、Anna 和 Annabel,他们是我今后的依靠。

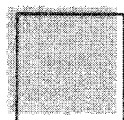
——J. R. O.

再次感谢我的丈夫 Steve 以及我的孩子 Vincent 和 Cecilia,在本书完成过程中他们给我的爱和理解。

——K. L. C.

感谢我的父母 Patricia 和 Richard Armstrong,我的妻子 JoAnn,我的孩子 Joseph、Kaitlyn、Caleb。感谢我所有的病人,他们是我追求完美的动力。

——S. C. A.



中国医药出版社
100005 北京
010-63062866
010-63062867

目 录

第 1 章 代谢性药物相互作用介绍和基础药理学	1
第一节 药物相互作用及本指南简介	1
(Gary H. Wynn, Scott C. Armstrong)	
第二节 基本概念和 I 相代谢	4
(Gary H. Wynn, Scott C. Armstrong)	
第三节 深度代谢: II 相	10
(Michael H. Court)	
第四节 转运体	18
(Jessica R. Oesterheld)	
第 2 章 简介	34
第一节 2D6 酶	35
(Jessica R. Oesterheld, M. D.)	
第二节 3A4 酶	45
(Jessica R. Oesterheld, M. D.)	
第三节 1A2 酶	57
(Miia R. Turpeinen, M. D., Ph. D.)	
第四节 2C9	65
(Jessica R. Oesterheld, M. D.)	
第五节 2C19	71
(Jessica R. Oesterheld, M. D.)	
第六节 2E1	77
(Miia R. Turpeinen, M. D., Ph. D.)	
第七节 2A6, 2B6 和 2C8	81
(Miia R. Turpeinen, M. D., Ph. D.)	
第 3 章 各类医学专业中相关的药物相互作用	89
第一节 妇科学: 口服避孕药	89
(Jessica R. Oesterheld, M. D.)	
第二节 内科用药	97

	(Scott on G. Williams, M. D. Gary H. Wynn, M. D.)	
第三节	感染性疾病 (Joseph E. Wise, M. D. Kelly L. Cozza, M. D., F. A. P. M., F. A. R. A.)	114
第四节	神经病学 (Gary H. Wynn, M. D. Scott C. Armstrong, M. D, D. F. A. P. A., F. A. P. M.)	143
第五节	肿瘤学 (Scott G. Williams, M. D. Justin M. Curley, M. D. Gary H. Wynn, M. D.)	155
第六节	疼痛治疗 I : 非麻醉性镇痛药 (Gary H. Wynn, M. D. Scott C. Armstrong, M. D., D. F. A. P. A., F. A. P. M.)	169
第七节	疼痛治疗 II : 麻醉性镇痛药 (Gary H. Wynn, M. D. Scott C. Armstrong, M. D., D. F. A. P. A., F. A. P. M.)	177
第八节	精神病学 (Gary H. Wynn, M. D. Neil Sandson, M. D. Javier Muniz, M. D.)	186
第九节	移植外科学和风湿病学: 免疫抑制药 (Gary H. Wynn, M. D.)	203
第 4 章	实践问题	210
第一节	指南 (Kelly. Cozza, M. D., F. A. P. M., F. A. P. A)	210
第二节	药物相互作用在法医学鉴定上的意义 (David M. Benedek, M. D., D. F. A. P. A)	213
第三节	如何检索和审查资料 (Kelly L. Cozza, M. D. FAPM, FAPA)	218
附录:	药物相互作用中涉及的药代动力学信息	223
	代谢, 抑制作用和诱导作用 (Justin M. Curley, M. D.)	

第1章

代谢性药物相互作用介绍 和基础药理学

第一节 药物相互作用及本指南简介

(Gary H. Wynn, Scott C. Armstrong)

了解药物相互作用对于医学实践非常重要。随着人类寿命的延长及日益增多的药典收载品种,使得联合用药治疗日趋普遍。目前,人们对药物 I 相代谢的研究比较深入, I 相代谢酶包括 P450 系统(在本指南中,我们使用术语 P450 代表的是细胞色素 P450 或 CYP450)。20 世纪 80 年代,当联合应用特非那定和抗生素或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和三环类抗抑郁药导致心律失常和猝死时,充分理解 P450 系统就变得尤为迫切。最近几年,随着葡萄糖醛和其他 II 相反应,及外排转运蛋白如 ABCB1(P-糖蛋白)的深入研究,加深了人们对药物-药物间相互作用的理解。尽管不断有报告数据和生产商清晰的警告,但患者仍一直处于药物相互作用的危险中。

一、为什么药物相互作用的药代动力学很重要

下面的案例展示了药物-药物相互作用的重要性。

64 岁女性,患慢性精神分裂症,因医源性药物相互作用紧急入住老年精神病房。多年来患者服用氯氮平 125mg,每天 2 次,患者对此反应良好。紧急入院前 2 个月,患者因出现氯氮平中毒反应而停用该药。当时患者血清氯氮平浓度为 1043ng/ml,而该药有效治疗浓度范围应当位于 350~475ng/ml。考虑到患者因年龄因素不能耐受或者代谢氯氮平,患者的精神科医生改用齐拉西酮治疗。但是患者的精神症状恶化,必须入住老年精神病房诊治。精神病专科医生询问患者在中毒期间服用的药物类型后,发现患者因为轻度尿路感染曾一直应用环丙沙星。医生确定环丙沙星通过抑制 P450 酶 1A2 和 3A4 而增加血清氯氮平水平。该信息让我们可以检测到患者最初的治疗性氯氮平剂量。于是患者返回到家里。随后在门诊检测氯氮平血药浓度范围在 500~600ng/ml。

如果患者最初的医护人员了解环丙沙星——氯氮平相互作用,选择不同的抗生素,或者调整氯氮平的剂量,则可以维持氯氮平正常的功能水平。因此,可以说,药物相互作用的知识可更好地护理患者和降低医疗费用。

药物相互作用知识的掌握已经成为一种重要的可预防的医源性并发症的方法。每

年多达 5% 的住院患者是由于药物-药物相互作用引起的,其中多达一半的药物相互作用涉及门诊需要检测的药物。这些人服用多种药物治疗,并且老年人还处于药物-药物相互作用的高度风险中,因此需要住院。这些住院患者每年的花费超过 10 亿美元。一项由获得医疗补助患者参加的大型研究结果显示($n=315\ 084$),当患者服用吡咯类抗真菌药物后,住院的风险大大增加(风险比 3.43)、服用利福霉素类抗生素风险增加 8.07 倍,这两种药物具有显著的 P450 药物-药物间相互作用特点。此外,由美国医学研究中心的一项研究显示,药物不良反应(包括药物-药物相互作用)在美国每年可导致超过 7 000 人死亡(Kohn et al. 2000)。显然,药物相互作用是一个临床医师需要始终重视的问题。

这些数据看起来也不能代表目前的形势。患者并没有把许多联合使用的药物报告给医生或者由医生报告给检测机构。一些令人烦恼的副作用实际上可能是药物相互作用的效应(比如说,患者的血清咖啡因水平可能受新给予的药物影响,引起焦躁不安)。药物不良反应,如迟发性运动障碍,对某些 P450 酶代谢弱者可能更加明显。部分代谢弱者具有遗传易感性,另一部分则由于药物相互作用所致。据推测,大多药物的相互作用并不致命,但是难以识别,可以导致治疗无效或终止治疗,并增加治疗成本。

二、为什么存在代谢系统

代谢酶可能起源于亿万年前的动植物远祖基因或者蛋白中。最初,这些酶可能通过类固醇代谢帮助维持细胞膜的完整性。当动物进化并进食植物维持生存时,形成毒素的植物幸存下来。动物需要对这些化学物质进行减毒,因此形成了复杂的减毒系统。

P450 酶是氧化酶系统(图 1-1)。这些酶能够氧化内源性和外源性化合物,通常使这些化合物活性降低(见第 1 章第二节,“概念和 I 相代谢”),然后通过 II 相转化反应,使之与葡萄糖醛或硫酸结合,进而从体内清除。P450 系统的基本功能是代谢内源性化合物,如类固醇和神经肽。第二个作用,尤其是对位于胃肠道和肝脏系统的酶来说,是对所摄取的化学物质进行解毒,例如来自食物、药物、烟和其他任何摄入的外源性或者异生化学物质。药物是现代人类环境中的各种毒物中的一类(其他包括杀虫剂和有机溶剂)。在人类历史上,P450 酶系统在药物代谢中的作用是相对新近出现的现象。P450 酶在活性方面没有区别,这些酶可代谢远古食物中的化学物质,如同很方便的代谢现代药物一样。P450 酶也具有多种功能,每种酶都能够代谢许多不同的化合物。

目前已经鉴定确认的人类 P450 酶已超过 40 种,其中 6 种 P450 酶负责氧化代谢超过 90% 的人类药物,它们是 1A2、3A4、2C9、2C19、2D6 和 2E1。2A6、2B6 和 2C8 在人类药物代谢中发挥临床相关但较小的作用。本文这些酶中的每一种都会讨论到。3A 亚家族,包括 3A3、3A5 和 3A7,将与 3A4 一起讨论。

6 种主要的 P450 酶(可能所有的人类 P450 酶)通过多态性而显示遗传变异。虽然人们对 II 相代谢酶遗传变异性的认识仍然远远落后于 I 相代谢酶,II 相代谢酶也显示出遗传变异或多态性。现在认为,人类基因型的差异和多样性是因为孤立的种群对局部生存压力的进化能力不同,因此代谢酶能够代谢特定的有机化合物而形成。由于种族隔离已经被现代世界的多样性所取代,基因型变异已变得更不可预测。对现代人类来说,遗传变异的进化优势已经消失了。药物反应的变异可能是一个障碍,而不是优势。

性别也可能在代谢酶系统的变异方面发挥作用。然而,研究和评估性别之间的代谢差异较为困难,因为大量个体间在代谢酶的数量和效率方面本身就存在差异。此外,通

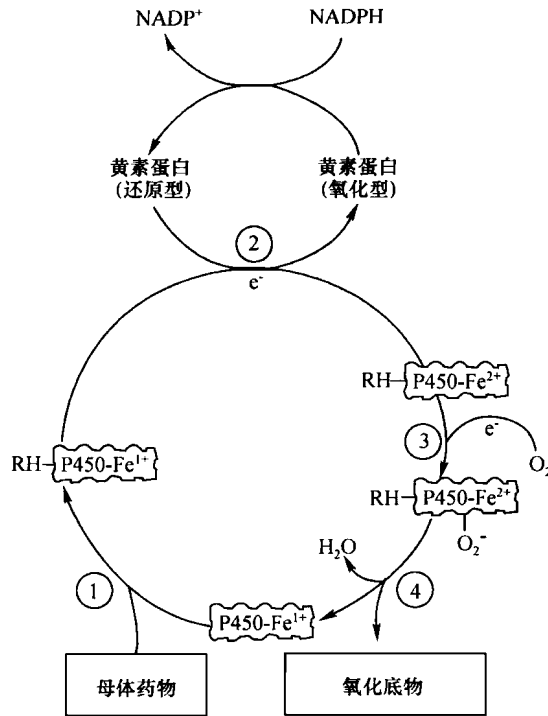


图 1-1 药物氧化过程中的 P450 循环

e^- ：电子； $NADP^+$ ：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的氧化形式； $NADPH$ 、 $NADP$ 的还原态； $R-H$ ：母体药物； $R-OH$ ：氧化的代谢产物

（来源：再版源于哈佛 NHG：“药动学与药效学：药物作用的合理剂量与时间。”《Basic and Clinical Pharmacology》，8 版，Katzung BG 主编，纽约：Lange Medical Books/McGraw-Hill，2001；53。获准引用）

过体内研究来揭示代谢酶为基础的性别差异，就必须把基于性别差异的因素排除。但是控制体重、分布容积、种族、多态性、吸烟、饮酒、肥胖、年龄、协同治疗（包括激素替代治疗和口服避孕药）、药效学等性别差异相关的因素是很困难的，并且花费巨大。

三、如何使用该指南

本指南按照实用指南设计而成，即一种在床头、轮椅或者办公室等处都可使用的参考书，为方便使用，该文分为多个章节。

第 1 章，代谢性药物相互作用简介和基础药理学，是药理学简要回顾，由临床医师精心撰写。我们推荐首先读这部分，在咨询后面的章节或者复习其他目前最新的文献后再读所需的特定章节。I 相和 II 相代谢将在第一部分全部介绍。

第 2 章，P450 酶，包括相关表格、简短综述和精心挑选的 P450 酶个体的临床和研究相关信息。一旦读者熟悉了专门术语和最新的相关文献，这部分可能是最常咨询的内容。通常我们会携带这些列表，比如当我们不能记得特定药物在该系统内被何种酶代谢，药物能够抑制或者诱导哪个代谢酶时，这些列表可供参考。这些章节将以病例讨论



的形式作出总结,为临床实践中更好地阐明 P450 介导的药物相互作用,提供一个很好的学习机会。

第 3 章,各类医学专业中相关的药物相互作用。本部分内容涵盖了临床上常用的药物,按照专业进行重新排列(列于表中),具有重要的药代动力学 I 相、II 相或转运相关的药物相互作用,具有相关的临床和研究数据来支持和澄清这个问题。这部分表格中的一些数据与第一部分和第二部分一样,因此每部分都是独立的。

第 4 章,实践问题,包括处方多种药物的建议、如何检测药物相互作用、法律问题的讨论以及关于如何复习文献的章节。在本章节中,我们分享一种筛选该领域大量的、有时令人迷茫的信息的方法。当临床医师确定了有用的参考书并形成自己的特定的实践药物目录,我们希望这部分将帮助临床医师变成在他们自己领域的药物相互作用专家。

贯穿于该临床指南,我们提供 P450、UGT、转运体和医学亚专业信息的表格,目的是易于获得有临床价值的信息。这些表格整理在该指南的附录中,以便临床医师快速检索。

最后,我们提醒读者,药物相互作用是多方面的,药物的不良反应也可能在没有 P450、葡萄糖醛或转运体参与的情况下发生。此外,肝脏和肠壁 P450 介导的相互作用占多数。在此,我们不能综述所有类型的药物相互作用(吸收、蛋白结合、肾脏排泄和消除、药代动力学相互作用被排除在外),并且我们向读者指出关于特定相互作用的其他信息。

参 考 文 献

Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16: 641-651.

Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*, 2006, 296: 1858-1866.

第二节 基本概念和 I 相代谢

(Gary H. Wynn, Scott C. Armstrong)

药物相互作用是一种药物在体内受另一种化学物质的影响,而表现出来的一种变化。药物的相互作用通常包括药物效应动力学(药效学)或药物代谢动力学(药代动力学)。在这一节,我们只是梗概地介绍药效学和药代学的原则。药代动力学,尤其是 I 相代谢,将在此进行全面介绍。

一、药物相互作用的定义

(一) 药效的相互作用

药效的相互作用是一种药物影响另一种药物作用的下游受体或者效应器官而产生的相互作用。这些药物只是在功能上发生相互作用或改变,并不是在药物吸收、分布、代谢或消除过程中的相互作用。当两种药物作用于大脑中的同一个受体,而引起一种结合后,产生某种不希望的效果或是可预计的负面效果时,我们就认为发生了药效的相互作用。具有潜在危险性的单胺氧化酶抑制剂与三环抗抑郁药合用引起的 5-羟色胺的综合



征就是药效相互作用的一个例子。

(二)药动学的相互作用

药代动力学的相互作用是由于一种药物影响另一种药物在体内的运动而产生的一种相互作用。药物在机体正常代谢过程中出现的变化(包括代谢方式)就是相互作用。药代动力学的相互作用可能会导致药效的延迟、降低或增强、中毒、或排泄变化,以及直接影响药物在作用靶点的浓度。药代动力学的相互作用体现在吸收、分布、代谢和排泄等方面。

1. 吸收的相互作用 这种变化主要体现在由于一种药物影响另一种药物进入身体的途径,大多数吸收的相互作用发生在肠道。胃内 pH 的变化,食物和药物一起服用,机械阻滞和肠道中的菌群缺失等均可引起药物吸收的相互作用。

2. 分布的相互作用 这种改变是药物如何在体内的转运,此类相互作用主要是血浆蛋白结合对药物转运的影响。药物的药效与靶位游离药物的浓度直接相关,一个药物与血浆蛋白结合率的高低可以影响另一个药物的游离血药浓度的高低。例如华法林具有高血浆蛋白结合率,因而可以取代其他结合于血浆蛋白的药物。

3. 代谢的相互作用 这种改变发生在一种药物生物转化成有活性或可排泄无活性化合物的过程中。这些相互作用通常是因为改变酶的活性和代谢速率,从而使药物浓度变化。本书将对此进行深入讨论。

4. 排泄的相互作用 这种改变体现在药物原型或代谢物被排出体外的消除能力的变化。此类相互作用的突出例子是钠浓度或利尿药对肾脏锂滞留的影响。

二、代 谢

代谢可以帮助人们排出一些身体不需要的内源性物质,例如儿茶酚胺、类固醇、胆红素。新陈代谢包括了外源物质的生物转化,比如食物、化学物质、环境毒素和药物。药物通常具有亲脂性,因此可以进入细胞膜,发挥其在靶器官和靶组织的作用。亲脂性的化合物很难被排出体外。代谢或者生物转化目的就是使药物成为简单、无活性、亲水性强的代谢物,并最终通过尿、胆汁或粪便被排出体外。代谢酶在生物转化中发挥着重要作用。

生物转化可在全身发生,主要集中在肝脏和肠道。从细胞水平看,生物转化发生在内质网。许多药物都有首过效应,首过效应首先通过肠道,再通过肝脏进入体循环和靶部位。在机体内对药物消除前,许多药物通过肠道时丧失了部分效用。首过效应能限制口服药物利用度,也是确定一个药物口服还是非经胃肠道给药的决定性因素。首过效应涉及肠道中的Ⅰ相代谢(70%的 P450 活性由 CYP3A4 来承担),肝中的代谢、肠和肝中的Ⅱ相代谢等过程。在大脑、胃、肺和皮肤中也有一定的代谢能力,任何细胞的内质网上都具有有一些代谢的能力。

药物的生物转化包括Ⅰ相和Ⅱ相两个过程。某些药物依次经历Ⅰ相和Ⅱ相代谢,有些药物同时经历两相代谢,部分药物只经历Ⅰ相或Ⅱ相代谢。本节着重回顾Ⅰ相。有关Ⅱ相代谢的叙述(深度代谢:Ⅱ相),请读者参照第三节。

Ⅰ相代谢反应通常会通过 N-脱羟基, O-脱羟基, 羟基化, N-氧化, S-氧化, 脱氨基(表 1-1)等氧化反应使母体药物的功能团上增加一些小的极性基团。最终的化合物可能会丧失所有的药理活性,这些化合物进而反应生成水溶性的结合物,并由Ⅱ相反应逐渐消除。在前面的几段,我们提到许多药物并不是按照固定的程序被代谢,一些在经历Ⅰ相反应前先经历Ⅱ相结合反应,或者两相反应同时进行。一些药物在代谢后根本没有丧失