

现代临床 药剂学(上)

王兆军等◎主编

现代临床药剂学

(上)

王兆军等◎主编

图书在版编目 (C I P) 数据

现代临床药剂学 / 王兆军等主编. -- 长春 : 吉林科学技术出版社, 2018.5
ISBN 978-7-5578-4403-5

I. ①现… II. ①王… III. ①药剂学 IV. ①R94

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第107140号

现代临床药剂学

主 编 王兆军等
出 版 人 李 梁
责任编辑 许晶刚 陆海艳
封面设计 长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版 长春创意广告图文制作有限责任公司
幅面尺寸 185mm×260mm
字 数 619千字
印 张 32.25
印 数 650册
版 次 2019年3月第2版
印 次 2019年3月第2版第1次印刷

出 版 吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85651759
储运部电话 0431-86059116
编辑部电话 0431-85677817
网 址 www.jlstp.net
印 刷 虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-4403-5
定 价 135.00元 (全二册)

如有印装质量问题 可寄出版社调换
因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。
版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85677817

编委会

主 编:王兆军 王文钰 夏海清

谢 程 季 红 王领弟

副主编:蒲晓霞 任建荣 苗 青

施 瑛 卢 佳 白凤芝

王 茜 牛 佳 姜东莉

编 委:(按照姓氏笔画)

王文钰 济南市第四人民医院

王兆军 济南市第四人民医院

王 茜 中国人民解放军第一五三中心医院

王领弟 承德医学院附属医院

牛 佳 中国人民解放军第四六三医院

卢 佳 吉林大学中日联谊医院

白凤芝 吉林大学中日联谊医院

任建荣 新疆佳音医院

苗 青 中国人民解放军第 401 医院

季 红 吉林大学中日联谊医院

施 瑛 中国人民解放军第一医院

姜东莉 吉林大学中日联谊医院

夏海清 南阳市中心医院

黄黎明 中国人民解放军第 451 医院

谢 程 吉林大学中日联谊医院

蒲晓霞 甘肃省农垦职工医院



王兆军,男,1972年生,毕业于山东医科大学药学专业,现为济南市第四人民医院主管药师,从事医院制剂,药品管理,药房调剂等医院药学工作 20 余年,发表论文数篇,参编著作 1 部。



王文钰,1978 年出生,女,山东中医药大学本科学历,97 年在济南市第四人民医院工作,主管中药师,工作二十年来,从事过门诊药房,制剂室,药检室等工作,期间熟练掌握各项工作流程,常用中药功效及制剂配制生产过程,处方审核调配发放,药物检验规则等,发表过两篇论文。



夏海清,女,1978 年出生,1997 年毕业于南阳市卫生学校,在南阳市中心医院工作至今,一直从事药品调剂和管理工作。期间通过学习,2007 年取得河南中医学院大专学历,2013 年取得河南大学本科学历。执业药师,中级职称,热爱药学专业,共发表药学专业论文三篇。

前 言

药剂学属于药学类的核心,以剂型为中心,研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用等。随着医药科技的迅猛发展,新品种不断涌现。药品数量急剧增加,用药的复杂性也越来越高,用药引起的社会问题也越来越多。近年来,药害事件和药源性疾病接连发生,对药师而言,要求不再满足于仅仅为患者提供安全有效的药物,而且要求提供安全有效的药物治疗。现代药学已经发展成以患者为中心,强调以改善患者生命质量的药学服务阶段。药学服务要求药师不仅要提供合格药物,更重要的是关注疾病的合理治疗,要对疾病治疗过程进行决策,包括药品的选择、计量的确定、给药方法的优化、治疗效果的评估等。这就要求药学工作者除了具备有很好的药学药理知识外,还必须具有一定医学知识、临床医学知识和药学交叉学科的知识。为了进一步提高药学工作者的水平,本编委会人员在多年经验基础上,参考诸多书籍资料,认真编写了此书,望谨以此书为广大药学工作者提供微薄帮助。

本书共十三章,介绍了药学基础及临床应用,内容包括:药物相互作用与配伍禁忌、不同疾病状态及特殊人群的合理用药、配液中心操作技术与管理、药品储存管理、抗微生物药物、中枢神经系统药物、心血管系统药物、呼吸系统药物、消化系统药物、眼科用药与眼科常见病药物治疗、药剂学、中药使用以及中药学。

本书在编写过程中,借鉴了诸多药学相关书籍与资料文献,在此表示衷心的感谢。由于本编委会人员均身负一线工作,故编写时间仓促,难免有错误及不足之处,恳请广大读者见谅,并给予批评指正,以更好地总结经验,以起到共同进步、提高药学工作水平的目的。

本书共 81.9 万字,其中主编济南市第四人民医院王兆军编写了第一、五、七、十三章的部分内容,共编写 10.8 万字;主编济南市第四人民医院王文钰编写了第十三章的部分内容,共编写 8.9 万字;主编南阳市中心医院夏海清编写了第十一章的部分内容,共编写 7.9 万字;主编吉林大学中日联谊医院谢程编写了第十二章及第十三章的部分内容,共编写 6.4 万字;主编吉林大学中日联谊医院季红编写了第七、十三章的部分内容,共编写 5.3 万字;主编承德医学院附属医院王领弟编写了第十三章的部分内容,共编写 4.9 万字。副主编甘肃省农垦职工医院蒲晓霞编写了第四章,共编写 6.5 万字;副主编新疆佳音医院任建荣编写了第六章及第七章的部分内容,共编写 4.4 万字;副主编中国人民解放军第 401 医院苗青编写了第十一章的部分内容,共编写 3.9 万字;副主编中国人民解放军第一医院施瑛编写了第二章及第五、七章的部分内容,共编写了 3.9 万字;副主编吉林大学中日联谊医院卢佳编写了第十章,共编写 4.1 万字;副主编吉林大学中日联谊医院白凤芝编写了第三章,共编写 3 万字;副主编中国人民解放军第一五三中心医院王茜编写了第一章的部分内容及第九章,共编写 2.7 万字;副主编中国人民解放军第四六三医院牛佳编写了第一章的部分内容及第八章,共编写 2.6 万字;副主编吉林大学中日联谊医院姜东莉编写了第一、五章的部分内容,共编写 2.7 万字。编委中国人民解放军第 451 医院黄黎明编写了第十一章的部分内容,共编写 2 万字。

《现代临床药剂学》编委会

2018 年 5 月

目 录

第一章 药物相互作用与配伍禁忌	(1)
第一节 药物相互作用概述	(1)
第二节 药物相互作用的机制	(6)
第三节 药物相互作用引起的严重不良反应	(14)
第四节 有害药物相互作用的预测与临床对策	(16)
第五节 药物配伍禁忌	(19)
第二章 不同疾病状态及特殊人群的合理用药	(23)
第一节 概述	(23)
第二节 疾病对药动学的影响	(23)
第三节 疾病对药效学的影响	(27)
第四节 疾病状态下的用药原则	(29)
第五节 特殊人群的药物治疗	(30)
第三章 配液中心操作技术与管理	(41)
第一节 配液中心的消毒灭菌技术	(41)
第二节 常用药物配置知识	(45)
第三节 配液中心的医疗废物管理	(53)
第四节 配液中心的消毒隔离管理	(55)
第四章 药品储存管理	(60)
第一节 药品仓库及其现代化	(60)
第二节 药品分类储存	(66)
第三节 药品仓库的管理	(68)
第四节 药品的质量	(75)
第五节 药品的入库验收	(77)
第六节 药品的在库养护	(83)
第七节 药品的消防安全	(88)
第八节 药品的霉变和防治	(90)
第九节 特殊药品的储存保管	(94)
第五章 抗微生物药物	(102)
第一节 抗菌药概述	(102)
第二节 大环内酯抗生素	(104)
第三节 β -内酰胺类抗生素	(113)
第四节 四环素类和氯霉素	(134)

第五节 氨基糖苷类抗生素	(136)
第六节 其他类抗生素	(148)
第六章 中枢神经系统药物	(150)
第一节 催眠、镇静、抗惊厥药	(150)
第二节 中枢兴奋药	(153)
第三节 镇痛药	(158)
第四节 解热、镇痛、抗炎、抗痛风药	(160)
第七章 心血管系统药物	(176)
第一节 强心药	(176)
第二节 抗心律失常药	(179)
第三节 降血压药	(184)
第四节 抗心绞痛药	(192)
第五节 调节血脂药	(200)
第六节 抗动脉粥样硬化药	(202)
第八章 呼吸系统药物	(205)
第一节 镇咳药	(205)
第二节 祛痰药	(209)
第三节 平喘药	(211)
第九章 消化系统药物	(215)
第一节 助消化药	(215)
第二节 促胃肠动力药	(215)
第三节 止吐药及催吐药	(219)
第四节 泻药及止泻药	(223)
第五节 利胆药	(227)
第十章 眼科用药与眼科常见病药物治疗	(229)
第一节 降眼内压药	(229)
第二节 白内障用药	(238)
第三节 其他眼科用药	(240)
第四节 青光眼	(250)
第五节 急性视神经炎	(253)
第十一章 药剂学	(256)
第一节 散剂	(256)
第二节 颗粒剂	(265)
第三节 片剂	(272)
第四节 胶囊剂	(298)

第五节	液体制剂	(305)
第六节	药物制剂的稳定性	(331)
第十二章	中药使用	(345)
第一节	中药的剂量与用法	(345)
第二节	中药的合理应用	(348)
第三节	中药的不良反应	(366)
第十三章	中药学	(380)
第一节	发散风寒药	(380)
第二节	发散风热药	(393)
第三节	清热泻火药	(402)
第四节	清热燥湿药	(413)
第五节	清热解毒药	(422)
第六节	清热凉血药	(450)
第七节	清虚热药	(456)
第八节	祛风寒湿药	(460)
第九节	祛风湿热药	(473)
第十节	祛风湿强筋骨药	(482)
第十一节	化湿药	(488)
第十二节	活血止痛药	(494)
第十三节	活血调经药	(501)
第十四节	温化寒痰药	(510)
参考文献		(517)

第一章 药物相互作用与配伍禁忌

第一节 药物相互作用概述

一、联合用药

联合用药(drug combination)是指为了达到治疗目的而采用的两种或两种以上药物同时或先后应用于患者。临床上联合用药普遍存在,其意义主要表现在以下几个方面:①可治疗多种疾病。②提高药物的疗效,减少单一药物的用量。③减少药物部分不良反应。④延缓机体耐受性或病原微生物耐药性的产生,延长治疗疗程,提高药物治疗效果。

当今,国内外已知化学结构的药品超过 5000 种,各种各样的制剂数量更多,而我国还有中药制剂 5100 多种,这些繁多的药物之间,很可能发生药物相互作用,而且不良反应发生率可随用药种类的增加而增加。据报告两种以上药物合用,毒副反应发生率为 3.5%,6 种以上药物合用,毒副反应发生率为 10%,15 种以上药物合用,毒副反应发生率为 80%,因此如何联合用药,重视联合用药间的相互作用,减少不良反应的发生尤为重要。不合理的联合用药不仅会增加不良反应的发生,而且浪费药物,给人一种虚假的安全感,延误正确治疗。两种或两种以上药物联合应用时,相互之间的作用结果无论发生在哪个方面最终的变化只有两种:一是使原来的效应增强称为协同作用(synergism),二是使原有的效应减弱,称为拮抗作用(antagonism)。

(一)协同作用

协同作用分为相加作用、增强作用和增敏作用。

1. 相加作用(additive effect) 指两种药物合用时,引起的效应等于它们各自单独使用时效应的代数和,称为相加作用。可发生相加作用的两种药物多作用于同一部位或受体,且能表现出相同的内在活性,如两种吸入麻醉药或两种苯二氮草类药物合用常表现为相加作用。作用于不同部位或受体的两种药物有时也能发生相加作用。例如,作用于 NMDA 受体的氯胺酮和作用于 GABA 受体的咪达唑仑合用时,在催眠方面就表现为相加作用。

相加作用的实质并非一种药物使另一种药物效能增强,而只是两种药物同一效应的相互叠加。从某种意义上讲,两种药物间这种简单的相加作用并非真正的药物相互作用。凡合用能发生相加作用的两种药物,都应适当减少各药的用药剂量,否则就有发生药物中毒的危险。例如,抗胆碱药与氯丙嗪等具有抗胆碱效应的药物合用时,可引起胆碱能神经功能低下的中毒症状;氨基苷类抗生素可抑制神经肌肉接头处的神经冲动传递,合用时可增强硫酸镁引起的呼吸肌麻痹。

2. 增强作用(potentiation) 指两种药物合用时,引起的效应大于它们各自单独使用时效应的总和,称为增强作用(synergism)。这种类型的药物相互作用一般只见于作用部位或受体完全不同的两类药物之间;此外,作用于同一受体不同部位的两种药物也可能发生协同反应。例如,阿司匹林和阿片类镇痛药是作用机制完全不同的两类药物,在合用时,前者可增强后者的镇痛效能,这是临床上非常经典的一种协同性质的相互作用;苯二氮草类药物和巴比

妥类药物的催眠功效都与脑内 GABA_A 受体-氯离子通道复合物有关,配伍使用时它们可结合于该受体的不同位置,使其立体结构发生改变,从而相互增加对方与受体的亲和力,表现出催眠效应的协同作用。

3. 增敏作用(sensitization) 指两种药物合用时,一种药物虽不具有某种特殊的效应,但却能使相关组织或受体对其他药物的反应性增强,称为增敏作用。例如,氟烷可使心肌对儿茶酚胺的敏感性增加,降低肾上腺素引起心律失常的阈值;应用排钾利尿药可降低机体的血钾水平,提高心脏对强心苷作用的反应性,从而增加发生洋地黄中毒的危险。此外,利舍平或胍乙啶则能导致肾上腺素能受体发生类似去神经性的超敏现象,从而使具有直接作用的拟肾上腺素药(如去甲肾上腺素或肾上腺素等)的升压作用明显增强。

协同作用是最为重要的药物相互作用之一。临床上可利用它来减少药物的毒性反应,并能用小剂量的药物实现所需的效应,同时亦需要注意预防其引起严重不良反应。

(二)拮抗作用

拮抗作用指两药联合应用时所产生的效应小于单独应用其中一种药物的效应。按其机制不同可分为:

1. 生理性拮抗作用(physiological antagonism) 又称功能性拮抗作用(function antagonism),这种作用是基于两药具有相反作用,因此合并用药后作用可以相互抵消。如吗啡中毒时产生的呼吸中枢严重抑制,可被呼吸中枢兴奋药尼可刹米对抗;氯丙嗪与肾上腺素合用时,氯丙嗪具有 α 受体拮抗作用,可以逆转肾上腺素的升压作用为降压作用。

2. 药理性拮抗作用(pharmacological antagonism) 主要是指受体上的拮抗作用。药物合用后甲药能拮抗乙药与受体形成复合物,从而对抗了乙药的药理作用,如阿托品拮抗 M 胆碱受体激动剂毛果芸香碱的作用,苯海拉明拮抗组胺的作用。

3. 生化性拮抗作用(biochemical antagonism) 由于甲药对乙药的药物代谢动力学的影响,使之血浆蛋白结合减少、生物转化或排泄加速;或使之作用部位的浓度降低。苯巴比妥诱导肝微粒体酶活性,增加其他药物的代谢,使之作用减弱,也是一种生化性拮抗。

4. 化学性拮抗作用(chemical antagonism) 是指两种药物通过化学反应而形成一种新的复合物,但该复合物已不再具有对组织或受体的激动作用。如肝素是一种黏多糖硫酸酯,带有高度阴电荷,鱼精蛋白带有正电荷,能中和肝素的负电荷,从而对抗其抗凝作用。药物的拮抗作用可用于中毒的治疗,也可用于纠正药物的某些副作用。

二、药物相互作用和配伍禁忌概念

(一)药物相互作用定义

1. 药物相互作用(drug-drug interaction, DDI) 药物相互作用是指同时或在一定时间内先后应用两种或两种以上药物后,药物在机体内因彼此之间的相互作用产生的复合效应,可表现为药效加强或副作用减轻,也可表现为药效减弱或毒副作用增强,甚至出现一些新的不良反应。

发生相互作用的药物可以通过相同或不同的途径给药,比如一种药物口服给药后,可以对静脉滴注或皮下注射的另一种药物产生交互作用;如果一种药物对代谢酶或转运蛋白的抑制是不可逆的(如红霉素不可逆地抑制 CYP3A4),即使停用此种药物后也需经过一定的时间,机体才能恢复该酶的活性,如果在恢复期内给予此种酶的底物药物,这种情况下,尽管两

种药物没有同时共存于体内,同样可以产生药物相互作用。

广义的药物相互作用除了包括药物—药物间的相互作用之外,还应包括药物—食物相互作用(drug—food interactions)、药物—饮料相互作用(drug—beverage interactions),化学药—中药相互作用(drug—herb interactions)以及药物对临床检验化验的影响(drug—lab test interactions)。

在相互作用研究中,通常将促使其他药物作用改变的藥物称为促变药(precipitating drug)或作用药(interacting drug),而药物作用被改变的藥物称为受变药(object drug)或者指示药(index drug)。

2. 配伍禁忌(incompatibility) 配伍禁忌是指两种或多种药物在体外同一容器中配伍时发生可见或不可见的物理或化学方面的变化,如出现沉淀或变色,或产生新的成分,导致药物疗效降低、消失或产生新的毒性。

药物相互作用和配伍禁忌的区别在于药物相互作用的发生要借助于机体的因素,包括药物的吸收、分布、代谢和排泄相关的酶、转运蛋白(如P—糖蛋白、有机阴离子转运多肽等),也包括药效学相互作用中受体等因素。简单地说,如果离开了机体因素就不会出现这种交互作用。而配伍禁忌的发生不需要机体因素的参与,可借助环境因素,发生的是理化性质的改变。因此配伍禁忌的内容不属于药物相互作用的范畴,但是两种存在理化反应的藥物通过不同的静脉通路共存于机体体液中时,也会产生沉淀或者失活,这种体内的理化改变也是药物相互作用内容,因为有体液的因素参与,如体液的pH。

3. 不良反应与药物相互作用 不良药物相互作用(adverse drug interaction)的某些后果通常是以药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的形式表现出来,即增加了ADR发生的频率或强度,或者出现了罕见的反应。但有些不良药物相互作用的表现形式与疗效的降低有关,特别是涉及药动学方面的不良相互作用,会导致药物生物利用度降低,伴有疗效的降低或消失。与ADR相比,DIs通常是可以避免或者可以控制的。

4. 药物相互作用发生率 药物相互作用发生的影响因素众多,与种族、年龄、遗传背景、用药种类等密切相关。患者服用的药物越多,发生药物不良反应的可能性也就越大。一项医院的研究调查显示,药物不良事件的发生率与用药的种数呈非比例上升,如同时服用6~10种药物时的发生率为7%;而如果有16~20种药物,则发生率上升为40%以上,而药物相互作用能够解释这一现象。

(二)药物相互作用的重要历史事件

20世纪70年代之前,由于当时药物数量相对较少,具有临床意义的药物相互作用比较少见,人们对药物在体内的相互作用所引起的后果没有足够重视,对药物代谢性相互作用知之甚少。随着现代医药的发展及治疗的需要,使绝大多数患者几乎都存在多药并用状况,从而药物相互作用所致的不良反应也日趋严重。20世纪90年代,非镇静抗组胺药物与某些药物合用后,产生了严重的药物相互作用,导致了致死性的室性心律失常事件发生,使临床上在药物治疗中越来越高度关注药物相互作用和其潜在的危害。西立伐他汀(拜斯汀)和米贝地尔等因上市后出现严重的药物相互作用而被迫撤市,此后,药物研发机构和制药公司也接受了惨痛教训,加强了药物在研发阶段和临床前阶段有关药物相互作用内容的研究,以降低药物的研发风险。

1. 特非那定和阿司咪唑 特非那定为第二代非镇静抗组胺药物,1972年研制,1985年获

FDA 批准上市,和同期的阿司咪唑(息斯敏)迅速成为受临床欢迎的抗过敏药物。但在 1986—1996 年,WHO 国际药物不良反应监测合作中心共收到 17 个国家 976 例抗组胺药的不良事件报道,几乎全部为第二代非镇静抗组胺药物所致。其中,报道最多的是特非那定的心脏毒性,因严重心律失常而致死者达 98 例,阿司咪唑为 25 例,氯雷他定(克敏能)13 例,西替利嗪 2 例。1992 年初,英国药物安全委员会(CSM)警告使用阿司咪唑不要超过推荐剂量,并且不要与红霉素和酮康唑合用。1992 年 1 月至 1996 年 9 月,英国药学者对无镇静作用的抗组胺药是否会导致室性心律不齐这一课题进行研究,结果表明,无镇静作用的抗组胺药能关闭心肌钾离子通道并延长其动作电位,使 QTc 延长,最终发生尖端扭转型室性心动过速而致死。特非那定为前药,在体内由 CYP3A4 代谢为非索非那定发挥抗组胺作用。当合用 CYP3A4 抑制药物如大环内酯类抗生素和唑类抗真菌药物时,特非那定经 CYP3A4 的代谢受阻,血药浓度明显升高而影响心肌细胞的钾通道和静息电位的稳定性,发生室性心动过速而致死。FDA 于 1998 年 2 月将其停用并建议撤市。在阿伐斯汀、阿司咪唑、氯雷他定、特非那定和西替利嗪 5 种无镇静作用的抗组胺药中,阿司咪唑诱发心律失常的相对危险性较高,主要是由于其代谢物对心脏仍有不良影响,1999 年美国强生公司自愿在全球停止生产阿司咪唑。

2. 米贝地尔 米贝地尔是一个典型的因广泛而严重的药物相互作用撤市的药物。米贝地尔于 1992 年研制,1997 年 8 月批准上市。与以往钙通道(L 通道)阻滞剂不同,米贝地尔是一个 T 通道阻滞剂,因疗效显著而迅速在 34 个国家广泛应用,不到一年时间内使用的患者多达 60 万人。但随后却因为严重药物相互作用于 1998 年 7 月被罗氏药厂撤出市场,上市时间仅 11 个月。现在证实,米贝地尔是一个强效 CYP450 抑制剂,主要抑制 CYP3A4 和 CYP2D6,导致许多心血管药物经此酶的代谢受阻而产生毒性作用。如有报道称,32 例美托洛尔合用米贝地尔的患者美托洛尔血药浓度升高 4~5 倍,导致严重的心动过缓。也有报道 4 例米贝地尔与 β 受体拮抗剂合用导致严重心源性休克,其中 1 例死亡,这些 β 受体拮抗剂包括普萘洛尔、纳多洛尔和缓释美托洛尔。此外,米贝地尔能使环孢素血药浓度升高 2~3 倍,使奎尼丁的 AUC 增加 50%,也能明显抑制特非那定、阿司咪唑、西沙必利的代谢,增加这些药物的心脏毒性;也抑制辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀的代谢,显著增加他汀类药物的肌肉毒性等。

3. 氟尿嘧啶和索立夫定 1993 年日本发生了 5-氟尿嘧啶(5-FU)和索立夫定药物相互作用的事件,导致 15 名合并带状疱疹病毒感染的癌症患者死于中毒,其中 3 例死于 5-FU 的前体药物替加氟。后来研究证实,索立夫定在肠道菌群作用下代谢为溴乙烯基尿嘧啶[(E)-5-(2-bromovinyl)uracil, BVU], BVU 在体内被二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)代谢为二氢-BVU,二氢-BVU 能与 DPD 不可逆地结合而失活。DPD 是尿嘧啶、胸腺嘧啶和 5-FU 分解代谢的限速酶,它将 85% 的 5-FU 不可逆地转换为无生物活性的代谢产物二氢氟尿嘧啶(5-FUH₂),DPD 的抑制失活导致 5-FU 蓄积中毒,表现为严重的骨髓抑制、肠黏膜萎缩、白细胞和血小板减少、血性腹泻等中毒症状。

4. 西立伐他汀钠(拜斯亭)与吉非贝齐事件 拜斯亭是拜耳公司于 1997 年在德国和美国等国家推出的降低胆固醇和低密度脂蛋白的新药,它是一种脂溶性较强的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,但是药物本身能导致罕见的横纹肌溶解症,当与降甘油三酯的药物吉非贝齐合用时,可以明显加重肌肉毒性。尽管此后厂家在说明书中注明西立伐他汀钠禁止与吉非贝齐合

用,美国报道的 31 宗与拜斯亭有关的命案中,仍有 12 宗同时合用了拜斯亭和吉非贝齐。此后发现,CYP3A4 抑制剂都能显著升高西立伐他汀钠(CYP3A4 底物)的血药浓度,会加剧其肌肉毒性。拜耳制药公司于 2001 年 8 月将该药全面撤出市场。

三、药物相互作用的分类

(一)按发生机制分类

1. 药动学相互作用(pharmacokinetic interaction) 药物在吸收、分布、代谢和排泄过程的任一环节发生相互作用,均可影响药物在血浆或其作用靶位的浓度,最终使其药效或不良反应发生相应改变。

2. 药效学相互作用(pharmacodynamic drug interaction) 两种或两种以上的药物作用于同一受体或不同受体,产生疗效的协同、相加或拮抗作用,对药物的血浆或作用靶位的浓度可无明显影响。

应当注意的是,有时药物相互作用的发生可以是几种机制并存。

(二)按严重程度分类

1. 轻度药物相互作用 造成的影响临床意义不大,无须改变治疗方案。如对乙酰氨基酚能减弱呋塞米的利尿作用,但并不会显著影响临床疗效,也无须改变剂量。

2. 中度药物相互作用 药物联用虽会造成确切的不良后果,但临床上仍会在密切观察下使用。如异烟肼与利福平合用,利福平是肝药酶诱导剂,会促进异烟肼转化为具有肝毒性的代谢物乙酰异烟肼,而利福平本身也有肝损害作用,两者合用会增强肝毒性作用,但两药联用对结核杆菌有协同抗菌作用,所以这一联合用药对肝功能正常的结核病患者仍是首选用药方案之一,但在治疗过程中应定期检查肝功能。

3. 重度药物相互作用 药物联用会造成严重的毒性反应,需要重新选择药物,或须改变用药剂量及给药方案。如抗过敏药特非那定、阿司咪唑与咪唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素合用可引起严重心脏毒性,需要停用其中的一个联用药物。骨骼肌松弛药与氨基苷类抗生素庆大霉素等合用,可能增强及延长骨骼肌松弛作用甚至引起呼吸肌麻痹,因此麻醉前后禁用庆大霉素等抗生素。

(三)按相互作用的来源分类

可以分为药物-药物相互作用、药物-食物相互作用、中药-化学药物相互作用,还包括药物-检验值相互作用等。

此外,按药物相互作用发生的概率大小可分为:肯定、很可能、可能、可疑、不可能等几个等级。这主要是根据已发表的临床研究或体外研究、病例报告、临床前研究等文献结果进行判断。按发生的时间过程,有的药物相互作用可立即发生,如四环素类抗生素与含钙、铝、镁的抗酸药发生络合反应,可使四环素的吸收立即下降。另一些药物相互作用的影响可能需要数小时或几天才表现出来。如华法林的抗凝作用可被合用的维生素 K 逐渐减弱。

(牛佳)

第二节 药物相互作用的机制

一、药动学方面的相互作用

(一)影响药物吸收的相互作用

药物相互作用对药物吸收的影响可以表现在两个方面:吸收速率和吸收程度。吸收速率的改变可引起药物达到峰浓度的时间发生变化,但是对一个消除速率很快的药物,吸收速率延缓也有可能使体内药物浓度达不到阈浓度而导致治疗失败。对吸收程度的影响,则可能使体内药物的浓度或吸收量发生变化,进而影响治疗效果。

口服给药是最常用的给药途径,药物在胃肠道吸收这一过程受多种因素的影响,包括胃肠道 pH、药物的 pK_a 和脂溶性、剂型、消化道运动状态、菌群和血流量等。

1. 胃肠道 pH 的影响 胃肠道的 pH 可通过影响药物的溶解度和解离度进而影响它们的吸收。固体药物必须首先溶解于体液中,才能进行跨膜转运。某些抗真菌药如伊曲康唑需要在酸性环境中充分溶解才能吸收,因而不宜与抗酸药、 H_2 受体拮抗剂或质子泵抑制剂合用。如患者应用伊曲康唑治疗播散性组织胞浆菌病时,同时合用质子泵抑制剂奥美拉唑,由于胃酸显著降低,伊曲康唑吸收减少,血药浓度未达治疗水平,可使原已得到控制的组织胞浆菌病出现反复。

大多数溶解在体液中的药物都是以解离型和非解离型混合存在的。药物的非解离部分脂溶性较高,易借助简单扩散通过细胞膜被吸收,而解离型药物脂溶性较低,难以通过细胞膜。因此能改变胃肠道 pH 的药物,会影响目标药的解离度进而影响其吸收。如抗酸药可升高胃肠道 pH,导致弱酸性药物磺胺类、氨苄西林、水杨酸类、巴比妥类等解离增加,从而吸收减少。这类相互作用应尽可能避免,一般须分开给药,至少间隔 2~3h。质子泵抑制剂的影响时间则更长。

2. 结合与吸附的影响 钙、镁和铝等二、三价离子能与四环素类抗生素、异烟肼、左旋多巴等形成不溶性的络合物而影响吸收。喹诺酮类抗菌药也可与这些金属离子络合,如碳酸钙抗酸药可使环丙沙星的吸收平均下降 40%。间隔 2h 以上先后给药可避免这类相互作用。

双膦酸盐类(bisphosphonates)如依替膦酸钠(etidronate)、氯屈膦酸钠(clodronat)及阿仑膦酸钠(alendronate)在治疗骨质疏松症时常与钙剂同时使用。有研究显示,当这两种药物同时服用时,两者的生物利用度均显著降低,可导致治疗失败。这种影响可通过适当调整给药方案来加以避免。比如可在 12 周的疗程中先服用 2 周的依替膦酸钠,再服 10 周钙剂。

降脂药考来烯胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)等是阴离子交换树脂,对酸性分子如阿司匹林、地高辛、华法林、环孢素和甲状腺素等有很强的亲和力,妨碍了这些药物的吸收。药用炭、白陶土等吸附剂也可使一些与其一同服用的药物吸收减少,如林可霉素与白陶土同服,其血药浓度只有单独服用时的 1/10。这些相互作用同样可采用增加给药间隔时间的方法来加以避免。

3. 胃肠运动的影响 大多数口服药物主要在小肠上部吸收,因此改变胃排空和肠蠕动速度的药物能影响目标药物到达小肠吸收部位的时间和在小肠的滞留时间,从而影响目标药物吸收程度和起效时间。胃排空速度加快,使药物很快到达小肠吸收部位,起效快。甲氧氯普

胺、西沙必利、多潘立酮可加速胃的排空,从而使目标药的血药峰浓度出现得更早更高。如甲氧氯普胺与对乙酰氨基酚合用,可使后者吸收加快,药效出现提前;抗胆碱药、抗酸药和镇静催眠药等则可减慢胃排空,导致目标药起效延迟。如溴丙胺太林与对乙酰氨基酚合用,则使对乙酰氨基酚的吸收速率减慢。

一般而言,胃肠蠕动加快,药物起效快,但在小肠滞留时间短,可能吸收不完全;胃肠蠕动减慢,药物起效慢,吸收可能完全。这在溶解度低和难吸收的药物中表现得比较明显。例如地高辛片剂在肠道内溶解度较低,与促进肠蠕动的甲氧氯普胺等合用,地高辛的血药浓度可降低约 30%,有可能导致临床治疗失败;而与抑制肠蠕动的溴丙胺太林合用,地高辛血药浓度可提高 30% 左右,如不调整地高辛剂量,就可能中毒;如果口服快速溶解的地高辛溶液或胶囊,则溴丙胺太林对其吸收影响相对较小。但是,对那些在胃的酸性环境中会被灭活的药物如左旋多巴,抑制胃肠蠕动的药物可增加其在胃黏膜脱羧酶的作用下转化为多巴胺,从而降低其口服生物利用度。

4. 对肠吸收功能的影响 细胞毒类抗肿瘤药物如环磷酰胺、长春碱以及对氨基水杨酸、新霉素等能破坏肠壁黏膜上皮细胞,引起吸收不良。如环磷酰胺可使合用的地高辛吸收减少,血药浓度降低,疗效下降。接受这些化疗药物的患者,其合用的苯妥英或维拉帕米的吸收可减少 20%~35%,并导致这两种药的疗效下降。

5. 肠道菌群的变化 消化道的菌群主要位于大肠内,胃和小肠内数量极少。因此主要在小肠内吸收的药物较少受到肠道菌群的影响。口服地高辛后,在部分患者的肠道中,地高辛能被肠道菌群大量代谢灭活,如同时服用红霉素等能抑制这些肠道菌群的抗生素,可使地高辛血浆浓度增加一倍。

部分药物结合物经胆汁分泌,在肠道细菌的作用下可水解为有活性的原药而重吸收,形成肝肠循环。抗菌药物通过抑制细菌可抑制这些药物的肝肠循环。例如抗生素可抑制口服避孕药中炔雌醇的肝肠循环,导致循环血中雌激素水平下降。

药物相互作用多表现为妨碍吸收,促进吸收的例子较少,但维生素 E 可促进灰黄霉素的吸收,使灰黄霉素的疗效增加 2 倍。另外,口服以外的给药途径也有可能发生相互作用而影响吸收。如临床上应用局麻药时,常加入微量肾上腺素以收缩血管,延缓局麻药的吸收,达到延长局麻药作用时间、减少不良反应的效果。

(二) 影响药物分布的相互作用

影响药物分布的方式可表现为相互竞争血浆蛋白结合部位,改变游离药物的比例,或改变药物在某些组织的分布量,从而影响其在靶部位的浓度。

1. 竞争血浆蛋白结合部位 药物经吸收进入血液循环后,大部分药物或其代谢产物均不同程度地与血浆蛋白发生可逆性结合。当药物合用时,它们可在蛋白结合部位发生竞争,结果是与蛋白亲和力较强的药物可将另一种亲和力较弱的药物从血浆蛋白结合部位上置换出来,使后一种药物的游离型增多。由于只有游离型的药物分子才能跨膜转运,产生生物活性,并能被分布、代谢与排泄,因此这种药物蛋白结合的置换可对被置换药的药动学与药效学产生一定的影响。

通过体外试验很容易证明,许多药物间均存在这种蛋白结合的置换现象。因此,过去一度认为它是临床上许多药物相互作用的一个重要机制。但近年来更仔细的研究得出结论:大多数置换性相互作用并不产生严重的临床后果,因为置换使游离型药物增多的同时,相应的

分布、消除的比例也增加,仅引起血药浓度的短暂波动。

保泰松与华法林的相互作用研究是对蛋白结合置换现象的临床意义进行重新认识的典型例子。保泰松可以增强华法林的抗凝作用而致出血不止。过去一直认为保泰松将华法林从其血浆蛋白结合部位置换出来,游离型华法林浓度升高导致出血。并据此认为任何非甾体抗炎药(NSAID)均以这种方式增强华法林的抗凝作用。现在研究认识到,华法林是 R 和 S 两种异构体的混合物,S 构型的活性较 R 构型强 5 倍;保泰松除了竞争置换出华法林外,还可抑制 S—华法林的代谢(由 CYP2C9/18 催化)而促进 R—华法林代谢(由 CYP1A2、CYP3A4 催化),这样,表面上药物总的半衰期不变,但血浆中活性高的 S—华法林的比例增大,因而抗凝作用增强。

药物在蛋白结合部位的置换反应能否产生明显的临床后果,取决于目标药的药理学特性,那些蛋白结合率高、分布容积小、半衰期长和安全范围小的药物被置换下来后,往往因药物作用显著增强而容易导致不良的临床后果。表 1—1 列出了一些常见的通过血浆蛋白置换而发生药物相互作用的实例。

表 1—1 血浆蛋白置换引起的药物相互作用

目标药(被置换药物)	相互作用药	临床后果
甲苯磺丁脲	水杨酸类、保泰松、磺胺药	低血糖
华法林	水杨酸类、水合氯醛	出血倾向
甲氨蝶呤	水杨酸类、吠塞米、磺胺药	粒细胞缺乏症
硫喷妥钠	磺胺药	麻醉时间延长
卡马西平、苯妥英钠	维拉帕米	两药毒性增强

2. 改变组织分布量

(1)改变组织血流量:某些作用于心血管系统的药物可通过改变组织血流量而影响与其合用药物的组织分布。例如去甲肾上腺素减少肝脏血流量,使得利多卡因在肝脏的分布量减少,导致代谢减慢、血药浓度增高。而异丙肾上腺素增加肝脏血流量,可降低利多卡因血浓度。

(2)组织结合位点上的竞争置换:与药物在血浆蛋白上的置换一样,类似的反应也可发生于组织结合位点上。由于组织结合位点的容量一般都很大,通常对游离血药浓度影响不大,但有时也能产生有临床意义的药效变化。例如奎尼丁能将地高辛从骨骼肌的结合位点上置换下来,可使 90% 的患者地高辛血药浓度升高约 1 倍,两药合用时,应减少地高辛用量的 30%~50%。

(三)影响药物代谢的相互作用

影响药物代谢的相互作用的发生率约占药动学相互作用的 40%,具有重要的临床意义。药物代谢的主要场所是肝脏,肝脏进行生物转化主要依赖于微粒体中的多种酶系,其中最重要的是细胞色素 P450 混合功能氧化酶系(cytochrome P450, CYP),目前已知约有 25000 个化合物受其催化氧化,而在 CYP 中最重要的是 CYP3A4 亚族,不仅酶蛋白含量占组成的 25%~30%,而且功能上也占被 CYP 代谢药物总量的 50%~60%。CYP 活性可受多种因素的影响,尤其是药物能显著影响它们的活性。表 1—2 列出了常见的各种 CYP 的底物、抑制剂和诱导剂。通过表 1—2 有助于推测涉及 CYP 的药物相互作用。当一个 CYP 的底物与 CYP 诱导剂合用时,底物代谢加快,作用减弱;如与抑制剂合用时则相反。当一个药物是某个