

全国临床药理学讲习班讲义

临床药理学

下册

湘雅医科大学
临床药理国家培训中心

主编

临床药理学

下册

主编 湘雅医科大学临床药理国家培训中心

编者 (依姓氏笔划为序)

丁光生 王浴生 王振华 叶雨文

江文德 沈其杰 宋振玉 陈敏珠

周宏灏 周碧瑾 於毓文 张循范

郭兆贵 徐叔云 曾繁典 褚云鸿

江苏工业学院图书馆
藏书章

一九八五年·长沙

目 录
上 册

1. 临床药理学的历史、现状、目的和任务	1-7
2. 临床药理学绪论	8-32
3. 药物评价和临床试验方法	33-43
4. 关于临床试验的几个问题	44-64
5. 药物临床试验报告评价	65-70
6. 如何作实验设计	71-76
7. 科学研究的数据处理	77-92
8. 从动物毒性试验到上市后不良反应监察	93-117
9. 药代动力学基本原理	118-130
10. 药动学基本参数的测定和计算方法	131-142
11. 临床用药中的几个药动学问题	143-188
12. 临床测定血药浓度的策略问题	189-206
13. 药物代谢和药物毒性	207-222
14. 药物代谢和药代动力学在新药设计和发展中的意义	223-257

下 册

15. 药物相互作用..... 258-275
16. 药源性疾病.....276-299
17. 社会、心理因素与健康、疾病的关系.....300-312
18. 围产期临床药理.....313-332
19. 儿科临床药理学—儿科合理用药的理论基础
.....333-348
20. 老年临床药理学.....349-364
21. 扩血管药的临床应用.....365-381
22. 治疗心力衰竭的药物.....382-397
23. 抗高血压药的临床药理学.....398-432
24. 抗心律失常药的临床药理学.....433-446
25. 慢通道阻滞剂的临床药理学.....447-458
26. 神经系统疾病临床药理学.....459-475
27. 抗炎免疫药物临床药理进展.....476-486
28. 抗菌抗生素的近况及其临床应用.....487-503
29. 抗生素的临床药理学.....504-523

药物的相互作用

周碧瑾

湘雅医科大学 临床药理国家培训中心

一、药物相互作用的临床重要性

药物相互作用是指同时或相隔一定时间先后使用超过一种药物时，由于药物之间或药物—机体—药物之间的反应，改变了药物原来的体内过程，组织对药物的感受性，或药物的理化性质，而产生单种药物所没有的有益作用或不良作用。有益作用可表现为疗效增加，不良作用可表现为疗效下降，或不良反应增加。

药物的相互作用是很广泛的，几乎任何药物与药物之间都可以发生药物的相互作用，但不是所有的相互作用都有临床意义。如果药物相互作用造成治疗失败，或造成出血，低血糖，昏迷，癫痫发作，高血压危象，心律失常等，那么这药物的相互作用就具有重要的临床意义。医生在临床工作中，如碰到治疗失败，或不良反应增加时，不仅要考虑病人的潜在疾病，并发症，个体差异等因素的影响，还应考虑药物相互作用所造成的影响。

近年来在国内的调查指出，不合理用药的现象在国内严重存在。上海3300病例中，不合理用药占26%。广州3020病例中，不合理用药占19.6%。北京某县医院92例死亡病例中，16例与不合理用药有关。武汉军区调查200例死亡病例中，22例与不合理用药有关。不合理用药形式繁多，但最主要的是不合理配伍及不合理的合并用药。某调查材料对6家医院3037张不合理用药处方进行分析，发现其中不合理的合并用药占90%。

现在国内患者用药的种类日益增多，太原调查944份住院病历，服药6种以上占62.2%，武汉军区调查9所医院用6—10种药的占39.55%。合并用药的种类越多，不合理的现象就越多。

海军总医院分析结果指出：用药2, 3, 4, 5, 6, 7种时，出现用药不合理现象的频率分别为4.18, 11.1, 16.5, 21.8, 32.28, 38.46%，国外资料也认为药物不良反应的发生率随所用药物的种类而增多。少于5种药时，不良反应发生率为4.2%，多于20种药物时为45%。在并用多种药物时，由于单种药物固有的不良反应的累加，由于药物相互作用的可能性相应增加，必然会增加药物的不良反应。所以，我们不应简单地把药物的不良反应看作是由单一药物所引起的，而应把药物相互作用作为认识药物不良反应的基础。因此，合并用物的种类过多，是不符合临床药理和药物相互作用的规律的。①

医生在处理不同症状或并存疾病时，常需同时或先后使用多种药物。医生应充分认识所用药物可能发生的相互作用，这种相互作用对疗效会发生什么影响？会产生哪些不良反应？应采取什么措施来保证疗效和避免不良反应的发生，只有这样才能做到有预见性的用药。即使产生了不良反应，也可根据药物相互作用的知识，及时给予正确的诊断和治疗。药物的相互作用并不威胁一个病人，但如果医生对药物的相互作用缺乏认识，对病人出现的反应缺乏观察和正确的解释，则是危险的。

二、药物相互作用的机制

药物的相互作用可以发生在体外和体内，在体内又可发生在身体的不同部位，药物的相互作用并不一定都要药物在体内相遇才能产生，所以任何两药的相互作用都不是单一的机制，而是一个复杂过程。为了研究的方便，我们将药物相互作用的机制分为三方面介绍：

药剂学相互作用机制

药理学相互作用机制

药效学相互作用机制

(一) 药剂学相互作用机制

当二种或更多的药物混合于输液瓶中，或同一注射器内时，药

物之间，或药物与液体之间可出现相互作用，这种相互作用可表现为沉淀，混浊，变色等外观变化，也有些虽然看不出外观变化，但却使一些具有活性的药物，其活性降低或消失，我们称之为“灭活”。这种“灭活”作用常不被临床所重视，而往往认为药品疗效不佳。例如一些抗生素在溶液中不稳定易失去活性，输液配制后应在一定时间内用完。② 见表1，红霉素溶于5%GS后应在4小时内用完。氨苄青霉素溶于5%GS后应在4小时内用完，细胞色素C稀释后应在1—2小时内用完，青霉素在通常混合后PH为4.5~5.5之间，须在4小时内用完。这些药物在用于静脉滴注时，均应注意随配随用，或采用间接滴注，以保证疗效。③

表1 药物在溶液中的有效时间(小时)
(以维持原活性90%为有效)

药 物	0.9%NaCl	5%GS
红 霉 素	/	4
氨苄青霉素	8	4
羧苄青霉素	8	8
青霉素G	8	6
羟氨苄青霉素	24	4
苯唑青霉素	8	6
利 福 平	4	4
强力霉素	6	6
细胞色素C	/	1—2

根据抗生素的协同作用，联合应用青霉素或新型青霉素与庆大霉素、卡那霉素，以防治G⁻菌感染，特别是绿脓杆菌，耐药性细菌以及混合感染已成—常规。但G⁻菌近来发现无论体外或体内，许多β-内酰胺类的抗生素可使氨基糖甙类抗生素的抗菌活性不同程度的损失，

我们称这种药物的相互作用为灭活。其相互作用的机制可能是 β -内酰胺环与氨基甙类分子中的糖氨基发生交联,导致 β -内酰胺环的亲核性断裂,同时生成无活性的氨基的酰胺化合物。实验中见到羧苄青霉素可使家兔体内庆大霉素的血浓度比对照组迅速下降10—15倍。将羧苄青霉素或羧噻吩青霉素分别与庆大、妥布、丁胺卡那和乙基紫霉素混合于血清中,37℃保温24小时后,氨基糖甙类抗生素的抗菌活性均有不同程度的降低,其中,以羧苄青霉素的灭活能力较强。这种药物的相互作用较复杂,更合理的用药方法还有待于今后的研究。但至少应认识到,这两类抗生素放在一个输液瓶中静滴是不适当的①。

总的原则应尽量避免输液成分的复杂化,输液成分越复杂,输血量越多,滴注时间越长,其发生配伍变化和药物活性改变的可能性就越大。最好不要把一种以上的药物加入输液,不要把药物加入全血,血浆制品,氨基酸,甘露醇,碳酸氢钠中。

(二) 药动学相互作用机制

一种药物使另一种药物的体内过程(即吸收、分布、代谢、排泄)任何一个或多个环节发生变化,从而影响另一种药物的血药浓度,进一步改变其作用强度和时问,我们称这种药物相互作用为药动学相互作用机制,简言之,即影响药物血药浓度的药物相互作用的机制。

1. 在吸收部位的相互作用

药物的相互作用,可影响药物的吸收速度和/或吸收量。如果使药物的吸收速度和/或吸收量减少了,则可能使药物的效应减少甚至消失,而引起治疗的失败。反之,则可能出现明显的药物毒性反应。我们有必要鉴别药物的相互作用是影响药物的吸收速度,还是吸收量,或兼而有之。因为对于长效药物来说,如华法令($T_{1/2}$ 为42小时),吸收速度下降并不影响其稳态血浓度,而改变其吸收量对其作用影响大。反之,对一半衰期短的药物来说,如普鲁卡因胺($T_{1/2}$ 为1.4—3小时),如吸收速度减慢,则将永远达不到治疗的有效血药浓度。

药物经胃肠道的吸收是一复杂的过程，现在对许多药物在吸收部位的相互作用和机制还了解得很少，现将几个主要的相互作用机制介绍如下。

(1) 胃液PH改变

大多数药物通过胃肠道粘膜的吸收是被动扩散的过程。胃粘膜是一脂质双分子层结构，非解离型的药物脂溶度大，易被吸收。如改变胃液PH，则可影响药物的解离度，而影响药物的吸收。一般来说，胃液PH升高有利于弱碱性药物的吸收，而胃液PH降低有利于弱酸性药物的吸收。但是我们应考虑到药物吸收是一个多相过程。服用药物片剂时，药片要经过崩解-溶解-解离-吸收这一过程。对于溶解度低的药物，溶解是吸收的限速过程，而解离是可迅速完成的可逆反应。所以，对于溶解度低的药物，情况正相反，胃液PH升高有利于弱酸性药物的吸收，而PH降低有利于弱碱性药物的吸收。

例：碳酸氢钠+四环素

四环素在PH 1~3时，溶解度最大。约为在PH为5~6时溶解度的100倍，而在用抗酸药后，20~30分即可使胃液PH值从1上升到4，所以阻止了四环素的完全溶解，约50%未溶解的药物进入小肠，在小肠PH为5~6，仍不利于其溶解，于是大部分药物因不溶解而未被吸收。两药不宜同服，应相隔3~4小时服用。⑤

例：碳酸氢钠+阿司匹林

实验证明阿司匹林在碱性缓冲液中吸收快，而在PH 2.8的非缓冲溶液中吸收慢。这是由于阿司匹林在碱性溶液中溶解快。但另一方面，水杨酸的肾排泄包括肾小球滤过，肾小管主动分泌和肾小管的重吸收。只有非离子型的水杨酸才可被肾小管重吸收，因此水杨酸的肾清除率对尿液PH十分敏感，尿液PH 7.8时，水杨酸的肾清除率为PH 6.0时的10倍以上。13例病人同服阿司匹林和碳酸氢钠各4克/日，其水杨酸血浆稳态浓度从 27 ± 7.9 降至 $15 \pm 4.6 \text{ mg}/100\text{ml}$ ，此时尿液PH由5.6-6.1升到6.2-6.9。氢氧化铝、氢氧化镁也能显著增加尿液PH，降低水杨

酸的血清浓度。应注意在加服抗酸药时，阿司匹林应加量以维持疗效，在停药抗酸药时，应减少阿司匹林剂量以免出现中毒反应⑥⑦。

例：硫酸亚铁+甲氧咪胍

铁盐以亚铁离子的形式吸收，胃酸有助于铁盐溶解，形成亚铁离子，所以有利于铁盐的吸收，甲氧咪胍抑制胃酸分泌，因此减少铁盐的吸收。⑧

(2) 胃排空时间及胃肠道运动的改变

A、因为小肠有较大的表面积和充分的血流量，所以大部分药物在小肠的吸收比在胃快。高水溶度和可迅速吸收的药物，其吸收的限速因素是胃排空时间，延迟胃排空将减慢这类药物的吸收，并延迟其药理作用的发挥。如普鲁本辛减慢扑热息痛的吸收速度，但不改变其吸收量，在药时曲线上可见，合用普鲁本辛可使扑热息痛的峰浓度下降，达峰时间延长，但AUC不变。

例：氢氧化铝+戊巴比妥

戊巴比妥是一可迅速吸收的酸性药物，如同服氢氧化镁，胃液PH升高将抑制药物的吸收。如同服氢氧化铝，不仅使胃液PH升高，还将延迟胃的排空，因此，氢氧化铝延迟戊巴比妥吸收的作用比氢氧化镁更强。氢氧化铝还减慢磺胺嘧啶钠、奎宁等的吸收速度。

B、如果药物水溶度高，可迅速吸收，且具有高度清除率，在肝脏有明显代谢，那么延迟胃的排空不仅减慢吸收速度，还减少吸收量，其血药浓度将更低。

例：氢氧化铝+异烟肼

异烟肼水溶性高，易吸收，主要在肝脏代谢。在10个病人，同服异烟肼和氢氧化铝时，由于氢氧化铝延迟胃排空，使异烟肼的吸收速度和吸收量均有明显下降，其峰浓度从5.6降至4.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，这将明显降低异烟肼的疗效。应在服用氢氧化铝前至少1小时服用异烟肼。

C、如果药物在胃内易破坏，延迟胃排空将影响其吸收。

例：普鲁本辛+红霉素

普鲁本辛延长红霉素在胃内停留时间，而红霉素在酸性环境中易被破坏，所以合用将大大减少红霉素的吸收量和吸收速度。

例：抗胆碱药物 + 左旋多巴

两药均有治疗帕金森氏症的作用，但如同时服用，则抗胆碱药物延迟胃的排空，增加胃粘膜左旋多巴的代谢，并延迟左旋多巴的吸收，使其吸收速度和吸收量均下降，血药峰浓度下降而影响其疗效，宜相隔2~3小时服用，或适当调整剂量。

D、如果药物溶解度小，在药物进入肠道后，常需数小时缓慢溶解吸收，增加胃肠道蠕动，将使药物不能充分溶解吸收而影响疗效。

例：普鲁本辛 + 狄戈辛

狄戈辛溶解度低，口服吸收量为60—85%，有较大的个体差异，临床常用普鲁本辛来减轻狄戈辛的胃肠道症状。普鲁本辛减少肠蠕动，延长药物在肠道停留的时间，增加药物溶解、吸收的时间，因此增加狄戈辛的吸收。同时普鲁本辛松弛胆管，使从胆汁排泄的狄戈辛由7%增至12%，由于肝肠循环的存在，结果可使狄戈辛的血浓度更为升高，以至出现毒性反应。报道有13例病人服用普鲁本辛15毫克/日×10日后，其中9例，狄戈辛血浓度从1.02 ng/ml升到1.33 ng/ml，增加约30%。⑨

例 胃复安 + 狄戈辛

胃复安增加肠蠕动，以至肠道中狄戈辛未完全溶解，吸收，即随粪便排出体外，而影响其吸收。报道11例服用胃复安30毫克/天×10天后，狄戈辛平均血浓从0.72 ng/ml降至0.46 ng/ml，约下降36%。

例：胃复安 + 甲氧咪胍

两药常合用于治疗胃部郁滞和返流性食管炎。甲氧咪胍溶解度低。胃复安加速胃排空，可降低甲氧咪胍的吸收量，AUC减少，生物利用度下降19%。如果要合用，应增加甲氧咪胍剂量。

其它一些具有拟胆碱作用的药物，如三环抗抑郁药，吩噻嗪类抗精神病药，抗组胺药，N节阻滞药等，均可减少胃肠道运动，延迟胃排空时间，而影响同服药物的吸收。

(3) 形成难吸收的复合物

在肠道内，药物可互相结合形成难溶性的复合物、络合物，以至影响药物的吸收。

A. 抗酸药是一类常引起药物相互作用的药品。它具有较大的表面积，可吸附许多药物，而减少其吸收量和吸收速度。抗酸药可使狄戈辛、苯妥英钠、金霉素、利眠宁、氯丙嗪、心得安、奎尼丁、普鲁卡因酰胺、氟灭酸、甲灭酸、甲氧咪胍等吸收减少，血浓下降，以至影响疗效，应注意将主药与抗酸药间隔4小时服用。

在实验狗可见到同服氢氧化铝凝胶，使奎尼丁、普鲁卡因酰胺，心得安的血药峰浓度和AUC显著减少。在临床上也观察到，同服氢氧化铝凝胶，可使心得安血药峰浓度下降57%。⑩

例：利福平+PAS

PAS片剂中的赋形剂美粘土，可吸附利福平，阻止利福平的吸收。对69例结核病人的研究中发现，加服PAS，使利福平血浓度在各时间点均有下降，达峰时间从2小时延长到6~8小时，平均峰浓度约下降50%，但静注PAS对利福平血浓度无影响，宜相隔8~12小时，或不同途径给药。

B. 四环素与含有 Ca^{++} Mg^{++} Al^{+++} 的抗酸药或硫酸亚铁，硫酸锌同服时，可与其中的金属离子形成难溶的络合物，而影响两药的吸收，并增加对胃肠道的刺激性。硫酸亚铁可使土霉素血药浓度下降50%，四环素血药浓度下降85%，强力霉素、甲烯土霉素血药浓度下降80-90%。为保证疗效，应将四环素与硫酸亚铁间隔3-4小时服用，如：早、晚餐前1小时分别服用四环素500mg，中餐前1小时和晚餐后2小时分别服用硫酸亚铁50mg，结果测得四环素血药浓度可达3-5 $\mu g/ml$ ，每日铁吸收量可达25mg，均能发挥疗效。但强力霉素有肝肠循环所以间隔给药也不能很好吸收，不宜合用。

C. 消胆胺是碱性阴离子交换树脂，在肠道内能与多种药物，如：甲状腺素、阿司匹林、保太松、苯巴比妥、四环素、狄戈辛、洋地黄毒甙、华法令等形成复合物，而影响这些药物的吸收，宜相隔3-4小时给药。

(4) 损害肠粘膜细胞

新霉素、卡那霉素、多粘菌素、甲氧咪唑啉等，损害肠粘膜细胞可引起吸收不良，影响维生素、蛋白质、碳水化合物及一些药物的吸收。

例：新霉素+狄戈辛

新霉素使同服的狄戈辛吸收减少减慢，应加大狄戈辛用量

例：甲氮咪呤+狄戈辛

甲氮咪呤减少狄戈辛的吸收，使狄戈辛血浓度降低40—50%，并减少洋地黄毒甙的吸收速度，但不影响其吸收量，所以接受化疗的病人，宜选用洋地黄毒甙，以减少血清洋地黄浓度的波动。

(5) 改变肠道内细菌对药物的代谢：

近来发现在部分病人中。狄戈辛可被肠道菌丛水解，使其血浓度下降，如合用抗生素如四环素、红霉素，抑制了肠道内细菌对狄戈辛的水解作用，可能导致中毒。有报告应用红霉素0.25Qid后，血清狄戈辛浓度从1.5毫微克/毫升增至2.6毫微克/毫升。^⑪

2. 在分布方面的药物相互作用

药物经吸收后，进入血循环，大部分药物以不同程度的与血浆蛋白，特别是白蛋白进行暂时性的可逆结合。与血浆蛋白结合的药物是无药理活性的，只有不结合的药物才能扩散到受体部位，发挥药理作用。影响游离型药物浓度的因素有：药物总的血清浓度，血浆蛋白量，蛋白结合位点的量和药物被结合的亲和力的大小。药物的相互作用如果影响到可利用的蛋白结合位点，就会影响药物的作用。

(1) 竞争蛋白结合位点

如果几种药物都可与血浆蛋白的同一部位结合，合用时可竞争蛋白结合位点，结合率高的药物可把结合率低的药物置换出来，而使血浆中被置换药物的游离型增加疗效随之增加。但这增加是暂时的，因游离型药物增多，其代谢和排泄也会增多，最后游离型药物仍回到原水平，但总的药物浓度因代谢和排泄增加而减少。

由于蛋白竞争作用引起的游离型药物浓度增加的幅度，与以下几因素有关：

A. 被取代药物的蛋白结合率：对于高蛋白结合率的药物，这种增强作用很明显。例如华法令的蛋白结合率为99%，如因竞争作用降为96%，则游离型药物的浓度将由1%增至4%。

B、被取代药物的分布容积：分布容积较大的苯妥因钠 ($V=0.64\text{ L/Kg}$)，当少量被置换出来时，能立即分布到其它组织，药效不会明显增加。相反，被置换的若是双香豆素 ($V=0.11\text{ L/Kg}$)，由于它的分布容积小，抗凝作用可突然增加引起出血。

总之，对于高蛋白结合率，分布容积小的药物，这种竞争蛋白结合位点的作用，可产生明显的、短暂的游离型药物浓度增加，具有一定的临床意义。见表2。

例：华法令+太松

一病人服用保太松600mg一剂后，又服华法令40mg，在48小时内出现胃出血及大量皮肤瘀斑，测其凝血酶原时间由12秒增至100秒，另外，保太松有抑制肝微粒体酶的作用，抑制华法令中的左旋体的代谢，而左旋体的药理活性为右旋体的5倍，虽然同时保太松还促进其右旋体代谢，但最终结果加强华法令的作用。

表2 药物在血浆蛋白的置换关系

结合率高的药物	被置换的药物	结果
长效磺胺类，水杨酸类 保太松，双香豆素类	甲磺丁脲	血糖过低
水杨酸类 磺胺类、速尿	氨甲喋呤	毒性增强
保太松、水杨酸类、安妥明 苯妥英钠、水合氯醛（代谢产物）	双香豆素、华法令	凝血障碍
乙氨嘧啶	奎宁	毒性增强
保太松、水杨酸类、双香豆素类	长效磺胺类	过敏反应增多
保太松、水杨酸	苯妥英钠	毒性增强

(2) 增加蛋白结合位点的利用

少数药物可提高血清中某些特殊的蛋白水平，而增加蛋白结合。例如，雌激素抑制肝代谢，增加了血清中可利用的蛋白，这些蛋白可结合碘，所以在临床上服用含雌激素的避孕药的病人，血浆蛋白结合碘的水平升高，但并无甲亢症状。

3. 在代谢方面的相互作用

大多数药物在肝脏代谢，降解为水溶性强的，通常是无活性的代谢产物，易被肾脏排泄。药物抑制或增强肝微粒体酶的含量和活性，改变肝脏血流量，对体内许多物质的代谢均有影响。

(1) 酶的诱导

一些药物和化学物质能刺激肝微粒体酶的含量和活性增加，因而加速它们自身，或其它药物的代谢。这酶促作用通常发生在给药后3-5天，最大效应发生在给药后1-2周，并可持续到撤药后几天至几周。由于酶促作用可使其它药物代谢加快，通常使之作用时间缩短，作用强度下降。但对于某些药物，其代谢产物活性更强，则可引起中毒反应。现在已知有200种以上的药物或化学物质具有酶促作用，但如用药剂量小于每日数百毫克者，其酶促作用常无临床意义。常见的具有酶促作用的药物有巴比妥类，苯妥英钠，卡巴咪嗪、灰黄霉素、保太松、利福平、导眠能等。见表3

例：苯巴比妥+洋地黄毒甙

服用洋地黄毒甙 $0.1\text{mg}/\text{dag}$ +苯巴比妥 $180\text{mg}/\text{dag}$ ，可使洋地黄毒甙血浓度下降约50%。半衰期从8天减至5天。虽然其主要代谢产物狄戈辛增多，但其作用时间短，量少，所以洋地黄毒甙的疗效是下降的。由于狄戈辛在体内代谢快，酶促作用对其影响小。

表3 酶促作用引起的药物相互作用

酶促作用的药物	代谢加速的药物	结 果
利福平	复方炔诺酮	避孕失败和突破性出血
苯巴比妥	保太松 氢化可的松	出现阿狄森氏危象
苯妥英钠 利福平	巴比妥类 奎尼丁	使长期应用奎尼丁的病人 心律失常失去控制。如突 然停用巴比妥药则可引起 奎尼丁中毒。
苯巴比妥	心得舒,心得安 美多心安	β -阻滞剂 AUC 下降
利福平	美散痛	美散痛疗效下降
巴比妥类, 苯妥英钠 卡巴咪嗪	强力霉素	强力霉素血浓度下降, 但 对其它环素类药无影响
巴比妥类, 导眠能 氟呱啶醇, 眠尔通 灰黄霉素, 苯妥英钠	双香豆素, 华法令	抗凝作用下降
苯巴比妥 苯妥英钠	利福平 洋地黄毒甙	洋地黄毒甙血浓度降低 50%
利福平	强的松龙	疗效降低 66%, 如合用强 的松龙剂量要加倍
苯巴比妥	度冷丁	代谢产物去甲呱替啶增多, 导致 CNS 中毒症状

(2) 酶的抑制作用

有些药物可通过抑制肝微粒体酶的活性, 或竞争同一酶或辅酶而减少其它药物的代谢, 使药物血浓度提高以至出现毒性反应。

表4 酶抑作用引起的药物相互作用

酶抑作用的药物	代谢被抑制的药物	结果
保太松 甲氧咪胍 双硫醒 灭滴灵	华法令	抗凝作用↑ 可发生出血
奋乃静	去甲替林	毒性↑
磺胺苯吡唑 双硫醒 异烟肼 氯霉素 甲氧咪胍 双香豆素 PAS	苯妥英钠	在治疗剂量可引起 眼球震颤及运动失 调
磺胺苯吡唑 保太松 氯霉素 安妥明 双香豆素	甲磺丁脲	降糖作用↑可发 生低血糖
别嘌醇	6-MP 硫唑嘌呤	毒性↑
氯丙嗪	心得安	作用↑
苯二氮草 速可眠	氯氮酮	作用↑
甲氧咪胍	苯二氮草 茶碱 奎尼丁 狄戈辛	作用↑
氯霉素	环磷酰胺	活性代谢产物减少, 作用↓

例：磺胺苯吡唑 + 甲磺丁脲

服用磺胺苯吡唑 1 - 2 克/日 × 7 日后，甲磺丁脲的半衰期由 4 小时升到 27 小时。实验证明：将正常人肝组织与甲磺丁脲共同孵育，可产生羧基和羟基两种代谢产物，如先加入磺胺苯吡唑，则这两种代谢产物均测不到了。说明肝脏的代谢作用被阻断了。