

陈世铭 主编
张志萍 刘屏 石晶 副主编

药物不良相互作用的 临床意义与处理

中国科学技术出版社

Y412.3/bp

药物不良相互作用的 临床意义与处理

陈世铭 主 编

张志萍

刘 屏 副主编

石 晶

中国科学技术出版社

内 容 提 要

药物相互作用是临床药理学及临床药学的重要内容,它对指导合理用药有重要意义。本书全面介绍当前药物相互作用的理论和基本作用机理,根据国内外大量医、药学文献资料及临床实践,系统地编译了 26 类共约 1700 种中西药物的不良相互作用,覆盖了临床常用药物和许多新药。本书资料新、内容全、信息量大并使用标准化药品名称,适合临床医师、药师及护士参考,也是医药院校师生、科研单位以及药事管理部门的业务参考书。书后附有中、英文索引,便于查阅、检索。

(京)新登字 175 号

药物不良相互作用的临床意义与处理

陈世铭 主编

张志萍 刘 屏 石 晶 副主编

责任编辑:王 蕾

封面设计:胡焕然

技术设计:郑爱华

中国科学技术出版社出版(北京海淀区白石桥路 32 号)

新华书店北京发行所发行

北京大中印刷厂印刷

开本:787×1092 毫米 1/16 印张:51.5 字数:1250 千字

1993 年 1 月第 1 版 1993 年 1 月第 1 次印刷

印数:1—5000 册 定价:36.00 元

ISBN 7-5046-0883-1/R·170

序

医师治病首要的是正确的诊断,制订合理的治疗方案,药物则是治疗方案中的重要措施。人体本身就是一个内外环境的统一体,在复杂的环境中,这个统一体处于稳态平衡的生理状态,当平衡的稳态失去协调,就需要外在因素(药物)及时来进行调节。

人体内各脏器功能是相互影响的,一旦发生疾病,机体即表现出各种不同的症状,医师们就用不同类型的药物对症或对因治疗,因此就产生了复方制剂、联合用药的合并用药。在联合用药过程中,由于各种药物的理化性质、剂型和体内代谢的过程不完全一致,药物之间可能产生相互作用。药物的相互作用的有利一面是药效的相加和协同;不利的一面,是药效的减弱和拮抗。虽然,人们希望治疗药效间产生相加或协同作用,但是,因病人的体质和病情的变化,个体间的差异,不可避免地会出现一些不良反应。所以,药物相互作用是医师们在治疗中必须重视的大事。

近年来,国内外有不少药物相互作用的文献报告、综述及专著。本书的作者们编译《药物不良相互作用的临床意义与处理》,其目的是在总结归纳国内有关资料的基础上,将国外的先进经验和技术资料及时地引进和介绍,希望为临床医师、临床药理和毒理学家以及临床药学家们参考,以提高医疗质量,保障人民健康。

本书是将临床常用药物的相互作用系统地介绍出来,编目清楚,文字叙述通俗易懂。

本书以临床上出现的数千案例为主,全面地介绍合并用药中的一些不良反应,对各药物相互作用的机理,用药剂量,不良反应的严重程度、发生率、对抗措施和取代药物等做了科学的分析。同时,本书对不良反应的分析是以药物代谢中药物量效关系和时效关系为依据进行的。

药物相互作用是基础医学和临床医学,医学与药学等学科相互渗透的一个新兴的学科领域,它是一个实用性很强的课题,希望今后日趋引起医药界的关注并促进这一领域的研究进展。

宋书元

1992. 5. 1

前 言

临床医务工作经常需要同时应用多种药物治疗疾病,而由于药物的理化性质、药理作用、药物在体内吸收、分布、代谢、排泄过程中的相互作用、患者个体的生理、病理状态,时常影响疗效或增加不良反应。据统计,因药物相互作用引起的不良反应发生率达4~54%。如不了解药物相互作用,可能引起许多药源性疾患,甚至带来严重后果。

近几年来,随着药物治疗学和临床药理学的发展,关于药物相互作用的研究越来越受到重视。熟悉药物相互作用,对于最大限度发挥药物疗效,避免或减轻不良反应,制订合理给药方案具有重要意义。

由于药物相互作用机制比较复杂,以往有些报道依据不足,缺乏科学性,易造成混乱。我们根据国外有关专著,收集大量最新资料,编译了《药物不良相互作用的临床意义与处理》,希望对临床用药起到指导和参考作用。

本书包括26类约1700种中西药物的药物相互作用的临床依据、机理、临床意义及处理,是我们看到的目前国内同类书籍中内容较全、较新(文献查阅至1991年底)、信息量较多的参考书和工具书。本书力求编排新颖、简明,具有临床实用性和资料准确性,以供广大医、药、护工作者、医药院校及科研人员参考。

在本书编译中,药物的名称以卫生部药典委员会编辑的《药名词汇》(一九九一年九月版)为基准,附临床常用名称以及英文名,便于查阅。

由于药物相互作用的研究进展较快、内容不断更新,加上编著者学识水平有限,时间仓促,失误之处在所难免,乞望同行指正。

本书在编译出版过程中得到解放军总医院各级领导和中国科学技术出版社的大力支持,谨致衷心的感谢。宋书元教授、蔡志基教授和牟善初教授在百忙中审阅本书并提出宝贵的意见。同时,我们还得到国内外同行以及我院药材处等单位以及马欣等同志的协助,特别是 Dr. Stockley 的大力支持,在此一并致谢。

解放军总医院药材处

张志萍

1992. 4.

目 录

序

前言

第一章 药物相互作用概论及基本作用机理.....	(1)
第二章 抗精神病药、抗焦虑药及催眠镇静药的相互作用.....	(17)
第三章 锂盐的药物相互作用	(44)
第四章 抗癫痫及抗惊厥药的相互作用	(60)
第五章 抗震颤麻痹药的相互作用.....	(112)
第六章 三环类抗抑郁药及相关药物的相互作用.....	(125)
第七章 单胺氧化酶抑制剂的相互作用.....	(143)
第八章 神经肌肉阻断药的相互作用.....	(156)
第九章 麻醉药的相互作用.....	(176)
第十章 拟交感神经药的相互作用.....	(188)
第十一章 镇痛药和非甾体类抗炎药的相互作用.....	(210)
第十二章 β -受体阻滞剂的相互作用	(248)
第十三章 强心甙的药物相互作用.....	(272)
第十四章 抗心律失常药的相互作用.....	(314)
第十五章 钙通道阻滞剂的相互作用.....	(345)
第十六章 抗高血压药的相互作用.....	(353)
第十七章 抗凝药的相互作用.....	(388)
第十八章 茶碱及有关黄嘌呤类的相互作用.....	(458)
第十九章 降血糖药的相互作用.....	(489)

第二十章 抗组胺药的药物相互作用.....	(524)
第二十一章 细胞毒类药的药物相互作用.....	(537)
第二十二章 免疫抑制药的药物相互作用.....	(565)
第二十三章 抗微生物感染药的药物相互作用.....	(596)
第二十四章 口服避孕药和有关性激素的药物相互作用.....	(660)
第二十五章 乙醇的药物相互作用.....	(674)
第二十六章 中草药与西药的药物相互作用.....	(704)
第二十七章 其它药物的药物相互作用.....	(710)
中文索引	(740)
英文索引	(774)

第一章 药物相互作用概论

及基本作用机理

一、药物相互作用的概念

药物相互作用(Drug Interaction)是指同时或相隔一定时间内使用两种或两种以上药物,有时一种药物的作用受另一种药物所影响。“药物”包括治疗药物,诊断药物,或者摄入的食物和饮料,甚至烟、酒和毒品等。由于它们之间或它们与机体之间的作用,改变了一种药物原有的理化性质,体内过程(吸收、分布、生物转化、排泄)和组织对药物的敏感性,从而改变了药物药理效应或毒性效应。

近年来药物种类日益增多,新品种不断出现,用途交错。许多患者接受治疗时,常常联合应用两种或两种以上的药物。由药物相互作用带来的问题,特别是相互作用引起的不良反应,愈来愈受到医、药人员及患者的关注。药物相互作用已成为临床药理学和临床药学的重要研究对象,得到广泛重视,在临床研究和实验研究方面都有重大的发展,对避免不良反应,增加疗效,提高临床用药水平起了重要作用^[1,2]。

药物相互作用多种多样,但主要有两种:有益的和有害的(不良的)相互作用。

不少药物相互作用是有益的,使疗效提高或毒性降低。抗高血压药和利尿药伍用治疗高血压,磺胺甲噁唑和甲氧苄啶合用(复方新诺明)治疗细菌感染,效果都比单用好。但也有许多相互作用是有害的,使疗效降低或毒性增大,有时会带来严重的,甚至危及生命的后果。如服用华法林的患者,加用阿扎丙宗或保泰松,如果华法林未适当减量,很可能发生出血;服用抑制单胺氧化酶的抗抑郁药,再

吃富含酪胺的食物,可能发生急剧的,甚至致命的高血压危象;抗酸药和奶类食品可明显减少四环素的抗菌作用,因此应避免伍用;服用华法林的患者,给利福平时,需增加华法林的剂量,才能保持适当的抗凝作用。虽然有益和不良的相互作用机理十分类似,但本书主要讨论不良的药物相互作用。

药物相互作用有药代动力学方面的相互作用,药效学方面的相互作用以及在体外的相互作用。后者指注射剂之间,或向静脉输液瓶中加入药物,由于相互作用使药性发生变化,产生沉淀、结晶,或者效价降低和失效。对于这种情况,通常用早已确认的,十分明确的药物配伍禁忌(incompatibility)更好。体外相互作用的另一种情况是固体制剂成分中所用赋形剂不同影响药物的生物利用度(bioavailability)。还有人把药物对体液生化和其他检查时产生的干扰作用也称之为药物相互作用。本书主要讨论发生在体内的药物相互作用,特别是阐述临床上发生的种种反应。

二、药物相互作用的发生率

当今,国内外已知化学结构的药品超过5 000种,各种各样的制剂数量更多。我国已有西药制剂近4 000种,中药制剂5 100种及少量进口药。有许多患者同时用多种药品,有的患者除照医嘱用药外,又自行添加药物,或同时接受不同医生的几种处方服药,既有西药,又有中药。那些种类繁多的药物之间,很可能发生药物相互作用。统计资料表明,服药种类越多,发生不良反应的可能性越大(表1.1)。

表 1.1 并用药物种类与不良反应发生率^[3]

并用药物 种 类	用药人数	不良反应 人数	不良反应 发生率
0~5	4009	142	3.5%
6~10	3861	397	10%
10~15	1713	487	28%
16~20	641	347	54%

上海十家医院检查病历 972 份,有相互作用方面问题的有 142 份,占 14.7%。并用 5 种药物以下者不良相互作用发生率约为 4.2%,20 种以上者为 45%^[4]。应用电子计算机 PADIS 系统检查门诊处方 43 155 张,其中 688 张(1.59%)可能有相互作用 1 063 对。用药 5 种以下者发生率为 2.2%,超过 6 种者为 18.6%^[5]。

在早期研究中,相互作用发生率往往以可能发生的药物相互作用表作为依据来计算。对临床上很轻微的,或者完全是理论性的“相互作用”未去掉,出现过高估计现象。后来的大多数研究避免了这种错误,据报道相互作用发生率为 4.7%^[6],6.3%^[7]和 8.8%^[9]。即使如此,也不是所有的研究都能对潜在的和临床上实际出现的相互作用发生率加以区分。这就是说,其中有些患者发生了严重反应,而另一些可能根本没有发生反应。例如,有一研究从 2 422 名患者中过筛出 113 名(4.7%)合并应用了可能发生相互作用的药物,而确实发生反应的只有 7 名,占 0.3%^[6]。这与一所医院调查 927 名患者,发现总共有 1 004 种可能的相互作用相比较,统计数字相差甚大^[8]。

当然,这些不一致还需考虑由于医生工作忙、不关心、疏忽、不勤快或是惧怕诉讼等原因漏报。医生和患者可能没有认识到药物相互作用和不良反应;许多门诊病人没有问为什么就停止用药。普遍存在着报告率低于实际发生率的现象。在上述报告中,还没有一个能对药物相互作用的发生率作出准确的回

答。但是,即使发生率像某些研究报告的那样低,从许许多多医师、药师每天数量众多的开方给药来看,仍然有相当多的患者可能发生危险。

三、重要的不良药物相互作用

任何两种药物,也许都有机会合并应用。临床上有些少见的异常严重的药物反应可能只发生在个别不幸者身上,但对这些人来说,这样的药物相互作用就显得格外重要。正因为已意识到这一点,本书包括了临床上不太常见的药物相互作用。但事实上不可能对任何两种药物的相互作用都加以讨论,所以重点放在最重要的相互作用上,尤其是易产生不良反应的药物和患者。

(一)危险性较大的药物

危险性较大的药物一般治疗指数小,剂量-反应曲线陡,临床应用广泛,常常影响重要的机能。如作用于重要生命过程的华法林、吗啡、氯丙嗪等;剂量-反应曲线陡的维拉帕米、左旋多巴、氯磺丙脲等;浓度依赖性毒性的地高辛、锂盐、氨基甙类抗生素、甲氨蝶呤等;作用损失导致病情加重的奎尼丁、泼尼松龙、丙戊酸钠、卡马西平等;可饱和性肝代谢的苯妥英、乙醇、茶碱等。表 1.2 列举常用药物的主要不良相互作用。其中,严重的不良反应包括:心脏意外(心跳骤停或心律失常);呼吸中枢抑制或呼吸肌麻痹引起的呼吸衰竭;低血压休克;高血压危象;低血糖昏迷;惊厥;出血;肝、肾、骨髓等器官实质性损害等^[18]。

抗凝药、抗高血压药、降血糖药、抗惊厥药等剂量应严格控制在使病情稳定的范围内,否则易发生病情失控或超量用药造成中毒。有的药物疗效容易降低,如皮质类固醇、苯妥英、抗心律不齐药、口服避孕药等,均应谨慎用药。

表 1.2 常用药物的主要不良相互作用

相互作用药物		相互作用类型	不良 反 应
A	B		
乙醇 (急性中毒)	抗组胺药 巴比妥类 甲丙氨酯(眠尔通) 抗凝血药	相加 协同;抑制 B 的 生物转化	增加中枢神经系统抑制 增加出血倾向
乙醇 (长期嗜酒)	巴比妥类 抗凝药 降血糖药	酶诱导的生化拮抗	减少 B 的作用
抗凝药 (如双香豆素)	水杨酸(大剂量) 奎尼丁 奎宁 甲苯磺丁脲	相加 协同(药物置换)	增加出血倾向 血糖过度降低
抗抑郁药 (如帕吉林, 苯环丙胺)	巴比妥类 哌替啶 乙醇 甲苯磺丁脲 抗抑郁药(如米帕明)	协同(抑制 B 的生物转化)	增加中枢神经系统抑制 血糖过低 兴奋、谵妄、惊厥
保泰松 磺胺类 水杨酸类	甲苯磺丁脲	协同(药物置换)	血糖过低
保泰松 磺胺类	双香豆素	协同(药物置换)	增加出血倾向
苯巴比妥 格鲁米特 (导眠能) 甲丙氨酯	双香豆素	拮抗(酶诱导)	降低 B 的作用
缓泻剂 利尿剂 (氯噻嗪等)	洋地黄	过多失钾	增加 B 的毒性
抗酸药	四环素 异烟肼	减少 B 的吸收	减少 B 的作用
考来烯胺 (消胆胺)	双香豆素 洋地黄 左甲状腺素	减少 B 的吸收	减少 B 的作用
丙磺舒	头孢噻啶	协同,抑制 B 的排泄	增加 B 的毒性

当一种能降低其他药物血浓度及疗效的药物停用后,有可能出现非常严重的,乃至致命的不良反应。在这种情况下,即使给药量不变,也可造成超量。香豆素类就是典型的例子,服用苯巴比妥和双香豆素的患者,突然停用苯巴比妥(酶诱导剂)时,患者的凝血酶原时间延长,可发生出血。

(二)易受影响的患者

患者的病情是发生严重不良相互作用的重要因素。老年人最危险,他们对药物不良反应十分敏感,特别是作用于心血管和中枢神经系统的药物。而且老年人代偿能力差,或有多种病变,内稳定机制受损。许多老人服用多

种药物,因不易区别药物的毒副作用还是固有疾病的加重,导致诊断和治疗上的困难。心衰、严重贫血、肝昏迷前、痴呆等患者的抗病能力也差。发作性心律不齐、严重糖尿病、难治性癫痫等可因药物不良相互作用而加重。肝、肾或肺的病变和病毒性肝炎等增加药物不良相互作用的严重性。药物相互作用引起的疗效下降对某些患者(恶性病、脉管炎)关系重大,患者的健康状态常取决于稳态药物浓度。表 1.3 列举了对药物相互作用敏感的各类患者。

表 1.3 对药物相互作用敏感的患者及病症

急性病者	如:严重贫血、左心衰竭、哮喘、肺炎
病情易变者	如:癫痫、糖尿病、心律失常、痴呆
依赖药物治疗者	如:器官移植、结缔组织病、阿狄森氏病
肝、肾损害者	如:肝硬变、充血性心衰、尿毒症
其他	使用多种药物治疗的患者,特别是老年患者

四、正确对待和处理药物相互作用

药物相互作用远比在体外的反应隐蔽,易与疾病本身症状混淆,不易检测,变异性大,难以预料,因此应该给予极大的重视。现已发现许多决定是否发生不良反应的因素,如不少药物相互作用与所用剂量有密切关系,剂量减少,反应也相应减少。临床上重要的相互作用多发生于长期、多种用药的患者。医师可以根据血药浓度等替换所用药品或调整剂量,排解那些不良反应。所以只要医师、药师及护师提高警觉,细心监护,及时发现,及早处理;药物相互作用的不良反应是可以预防和避免的。即使发生了不良的反应,经过适当处理,大多数患者也可很快恢复。

对于药物相互作用存在着两种倾向性问

题。一种是忽略相互作用的存在。由于许多药物只在一些患者身上发生相互作用,另一些患者根本不发生;或者由于患者的耐受性强而未能发现,因而没有意识到这是药物相互作用的结果,使得一些患者处在潜在的危险之中。曾有这样 2 例报告:保泰松和华法林合用,增强了后者的抗凝血作用,出现椎管内出血,造成瘫痪。患者提出诉讼并要求高额赔款。律师辩护时说:既然已很清楚,保泰松是华法林等香豆素类抗凝药的增强剂,明知患者常规服用华法林,又让其服用保泰松而发生严重的后果,当然是医生的失职^[10]。

另一种倾向是有的临床医师对药物相互作用过分焦虑,束手束脚,无法施展医术,甚至产生“药物相互作用焦虑综合征”,拒绝给患者那些只要适当注意就不会发生不良反应的、有用的药物。一些参考文献报道了数以千计的“相互作用”,许多图表罗列了大量相互作用的药物,仅影响药物代谢酶的就 200 多种,更加剧了某些医师的顾虑。他们未能区分有充分根据的、已被确认的相互作用和在个别患者身上出现的特殊的相互作用。实际上,个别患者的严重反应并不等于永远不能再给其他患者用药。异烟肼会引起苯妥英血浓度升高,对慢乙酰化者可升高到毒性浓度范围。如能适当减量,完全可以保持治疗浓度范围之内;大剂量的西咪替丁抑制华法林代谢,可发生明显的毒性反应,而小剂量则不会。Danielson 等加强了对患者的用药监测。

5232 名患者,平均在住院期间用了 9 种药,2.2% 的药物出现不良反应。在 1150 种药物不良反应中,仅 62 种被认为是“严重的”,35 种被称为“危及生命的”,无 1 例死亡^[11]。

一些相互作用报告并无实际意义,有的缺乏科学性,有的未经证实,还有的因实验条件、方法、对象等因素的不同而有争议^[12]。复方新诺明、青霉素 G 或红霉素是否可与维生素 C 合用就是一个有争论的例子。因此,要注意文献报告的质量、数量以及变异程度,对

重要的相互作用要进行深入的研究,包括药动学和药效学研究,只有体外或动物试验或健康人单剂量、非治疗量的结果是不够的;对偶发的相互作用要经药理学及临床认真评价,实事求是,避免有疑问的“相互作用”越来越多。应该采用较完善的流行病学研究手段,建立起相应水平的监视系统,更准确地鉴别某些药物发生不良反应的危险。

总之,对药物相互作用应辩证地加以分析,既要注意一般规律,又要考虑其存在特殊性,避免上述两种极端。随着新技术、新理论的不断出现,各学科之间的相互渗透,药物相互作用的规律会越来越清楚,用药水平可得到不断提高。我们相信,无论是医师还是药师,懂得药物治疗可能造成的危害,熟悉和精通药物之间的相互作用,必然有利于患者更加安全、有效的治疗。

五、药物相互作用的基本机理

药物相互作用的机理很复杂,有的在胃肠道吸收前即可发生相互作用,有的在吸收过程,或在血浆和组织的蛋白结合部位竞争,或在药物作用部位、代谢和排泄过程发生相互作用。一种药物往往不是只有一种作用机理,而是可在几个部位通过几种机理发生作

用。酶诱导药物(巴比妥类)、减少吸收的药物(抗酸药)、增加凝血因子合成的药物(维生素K)等均可降低香豆素类药物的疗效;而酶抑制药(乙醇等)、蛋白结合部位竞争药物(胺砒酮等)、增加受体结合部位亲和力的药物(氯贝特等)均可增强抗凝作用。有的药物可能以完全独特的方式相互作用。本章节仅就一些共同的作用机理加以讨论,各个药物的作用机理将在各章节简要述及。

(一)药代动力学相互作用

1. 药物吸收相互作用

大多数药物是口服的,通过胃肠粘膜上皮、固有膜和毛细血管上皮进入血液。在胃肠道内发生的相互作用多是减少吸收、影响吸收速度和生物利用度。必须将吸收速度减慢和吸收总量改变加以明确区分。对于长期、多剂量给药的药物(如口服抗凝药)如果吸收总量无明显改变,吸收速度的改变一般并不重要。另一方面,单剂量给药的药物希望能很快吸收,迅速达到高浓度,发挥其药效(如催眠药或镇痛药),而吸收速度减慢可能达不到所需浓度。表1.4列举了一些影响吸收的药物相互作用。

表 1.4 一些影响吸收的药物相互作用

受影响的药物	影响吸收的药物	相互作用结果
四环素类	含 Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Bi^{2+} 的抗酸药;牛奶; Zn^{2+} , Fe^{2+}	形成难溶的螯合物,减少抗生素的吸收
地高辛 左甲状腺素 华法林	考来烯胺	形成络合物,减少地高辛、左甲状腺素和华法林的吸收
青霉胺	含 Al^{3+} 和 Mg^{2+} 的抗酸药,食物,铁剂	形成溶解性差的青霉胺螯合物,吸收减少
地高辛	甲氧氯普胺 丙胺太林(普鲁本辛)	由于胃肠蠕动改变,减少或增加地高辛的吸收
青霉素	新霉素	引起吸收不良状态

(1)胃肠 pH 值的改变。药物透过胃肠道上皮的被动扩散能力取决于它们的非离子化脂溶形式的程度,这与药物的 pKa 关系很大。它们的脂溶性、肠内溶物 pH 和其他参数与药物处方有关。胃内水杨酸的吸收在低 pH 时比高 pH 时多。从理论上可以预计抗酸药引起的胃液 pH 改变对吸收会有明显的影响,但实际上,由于其他作用机理,如螯合、吸附和胃肠蠕动改变也起作用,所以最终结果常常难以确定。有人认为四环素类、苯妥英、地高辛、氯喹、西咪替丁、非类固醇抗炎药和 β -阻滞药可能与抗酸药有重要的相互作用。但是达西(D'Arcy)1987 年指出,大多数文献对抗酸药的作用强调过分了。只有硫酸亚铁、异烟肼和四环素等与抗酸药的相互作用才有重要意义^[13]。

H₂ 受体阻滞药西咪替丁不是抗酸剂,但可提高胃内 pH 值,并产生某些相互作用,从而改变药物在肠道的吸收,如增加阿司匹林的吸收。西咪替丁和四环素合用,后者的生物利用度可下降 30~40%。西咪替丁本身可与抗酸药发生相互作用,使前者的血药浓度下降,所以在开始服用西咪替丁后,若继续服抗酸药,须逐步减少抗酸药的剂量。然而,Shelly 等认为单剂量研究不能完全反映长期反复给药的药动学特征,在消化道溃疡患者的长期治疗中,西咪替丁的吸收看来不会因同时服用抗酸药而受到影响^[14]。

(2)吸附和螯合作用的影响。活性炭吸附药物,会影响药物的吸收。抗酸药也会吸附相当数量的药物。含有二、三价阳离子(Ca²⁺、Fe²⁺、Mg²⁺、Al³⁺、Bi³⁺、Fe³⁺)的药物可与其他药物起作用,产生不溶解和不能吸收的络合物。如四环素类的吸收受到磷酸钙等的严重影响;铁剂可显著降低四环素类及青霉胺的吸收;氢氧化铝凝胶使乙胺丁醇、去甲金霉素及地高辛的吸收受影响;氢氧化铝和三硅酸镁等抗酸药可减少氯丙嗪的吸收;硫糖铝减少苯妥英的生物利用度。阴离子交换树脂

考来烯胺(消胆胺)可干扰地高辛、华法林、阿司匹林、保泰松、甲状腺素等的吸收;考来替泊(Colestipol)是一种螯合树脂,同时给药可减少氯西嗪及洋地黄的吸收。有人观察到大约 300ml 的牛奶也能使去甲金霉素的吸收大大减少。报道称,有的中药如四季青片、虎杖浸膏片等含鞣质多,不宜与四环素、奎宁、洋地黄等伍用;含二、三价金属离子多的中药不宜与四环素、异烟肼等伍用,等等^[15]。然而,奶制品、抗酸药等与其他药物隔开 2~3 小时服用,可减少此类相互作用。

(3)胃肠运动改变。由于大多数药物主要在小肠上部吸收,改变胃排空的药物可影响药物吸收。抗胆碱药(阿托品、东莨菪碱等),阿片类(吗啡、可待因、哌替啶、海洛英)延迟胃排空,减慢其他口服药的吸收,对于需要快速达峰的药物如镇痛药和抗生素有影响。丙胺太林(普鲁本辛)减少对乙酰氨基酚的吸收,而甲氧氯普胺(胃复安)则有相反作用,但药物的吸收总量不变。这两种药物对氢氯噻嗪和缓释地高辛的吸收也有不同的作用。三环抗抑郁药,可能由于增加释放和吸收时间,因而增加双香豆素的吸收;左旋多巴则可能由于受肠粘膜代谢的时间增加,却吸收减少。同样理由,后马托品也减少左旋多巴的吸收。另一方面苯海索(benzhexol)减少氯丙嗪的吸收。损伤肠粘膜的药物,如细胞毒类可减少苯妥英、地高辛及维拉帕米等的吸收。广谱抗生素致使肠内细菌数目减少,可中止雌激素等的肝肠循环,使服药避孕失败。据说含颠茄类生物碱的中药如胃痛散,也影响药物的吸收^[15]。以上这些例子说明,由于多种不同作用机理起作用,有时其最终结果不易预测。

图 1.1 表示阿托品对利多卡因吸收的影响。

(4)食物对药物吸收的影响。饭后服药可使许多药物吸收减少,如铁剂、青霉素 V、钾盐等。当药物的治疗剂量和中毒剂量接近时,对进食时间应作规定。有些患者饭后给予标

准剂量的丙胺太林,则无临床效果。卡托普利、利福平、异烟肼、左旋多巴等可因进食而吸收减缓,但食物一般不减少吸收总量,如果反复服用一种药物(如抗癫痫药),食物延迟其吸收在临床上并不重要。但如果为了特定目的,应考虑食物对药物的影响。如利尿药布美他尼(bumetanide),饭前服药作用迅速,饭后服用则利尿作用延迟;呋塞米(速尿)饭后服药的血药峰值浓度比饭前服低一半。

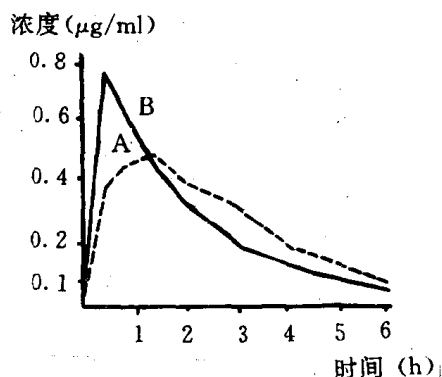


图 1.1 利多卡因平均血浆浓度
A:利多卡因 400 mg + 阿托品 0.6 mg i. m.
B:利多卡因 400 mg
(仿 K. K. Adjepon-Yamoah)

有些药物与食物一起用可改善吸收,如呋喃坦啶,这可能与药物溶出度有关。其他常用药如锂盐、苯妥英、螺内酯等的吸收也可因进食得到改善;普萘洛尔和美托洛尔的生物利用度也得到提高。

食物对口服抗生素血药浓度的影响常常远大于不同生产厂家或不同制剂处方的影响,若不注意食物对药物的不良影响,会造成

很大的浪费,遗憾的是至今仍未引起重视。大多数青霉素类、四环素类、有些口服头孢菌素和某些红霉素产品等均可因进食而显著减少吸收,并很可能因此造成治疗失败。为使一个特定剂量的药物产生最大的血药浓度,并在服药间隔期维持此浓度,这些药物至少应在饭前 1 小时服用。

绝大多数口服药物的吸收不受饮食成分的影响,但少数药物与饮食成分关系密切。例如,脂溶性的灰黄霉素,伴以高脂肪饮食时,迅速溶解,吸收增加,血浆浓度提高。驱虫药四氯乙烯在富含脂肪或酒精饮食时,产生不利影响。甚至快速进餐也能影响患者对静注地西泮(安定)的反应。注射后地西泮的血浆浓度稳定地下降,但在进食脂肪餐 7 小时后,地西泮血浆浓度上升,可能与地西泮从组织贮库中转入血液有关。

此外,一些胃肠疾病可影响药物的吸收。胃肠道疾病患者的药物吸收易发生变化,且无法预测。新霉素引起营养吸收障碍综合征,影响地高辛和青霉素 V 等的吸收;胃酸缺乏可增加阿司匹林的吸收,减少青霉素 V、四环素等吸收;胃切除术后增加头孢氨苄、左旋多巴等的吸收,而减少乙胺丁醇、奎尼丁等吸收;腹泻可扰乱许多药物(尤其是缓释制剂)的吸收,亦可使避孕药吸收减少,导致避孕失败。

2. 药物置换(蛋白—结合)相互作用

药物吸收后随血液循环迅速分布到全身,有些药物溶解在血浆水分中,有许多药物以一定比例被转运,部分与血浆蛋白,特别是

表 1.5 血浆蛋白结合率高的药物

水杨酸类	磺吡酮	二氮嗪
保泰松	丙磺舒	依他尼酸(利尿酸)
羟基保泰松	香豆素类抗凝药	替尼酸
甲芬那酸	苯妥英	青霉素类
氟芬那酸	硫喷妥	磺胺类
吲哚美辛	甲苯磺丁脲	萘啶酸
甲氨蝶呤	氯磺丙脲	氯贝特(氯贝丁酯)

与白蛋白结合。其结合程度有很大不同,有的结合率高,如双香豆素在 0.5 mg % 时,1000 个分子中只有 4 个是非结合的。其他与血浆蛋白结合率高的药物见表 1.5,一般来讲,蛋白结合率高的药物对置换相互作用较敏感。

在组织间液中,药物也能结合在蛋白上。有些药如地高辛还结合于心肌组织等,当给奎尼丁时,组织结合的地高辛下降,加之肾排泄减少,会引起血浓度明显升高。

药物与血浆蛋白的结合是可逆的,结合

和非结合的药物分子达到一种平衡。只有非结合的,游离的药物分子,才具有药理活性,而结合的药物分子形成循环流动的储存库,暂时不受代谢和排泄。当游离药物被代谢后,结合的药物变为游离的药物,发挥其正常的药理学作用。几类药物可共同分享有限的结合部位,其中一种药物能置换另一种药物。这种竞争有时会导致一种药物浓度等参数迅速发生变化,改变疗效。表 1.6 显示磺胺苯吡唑对甲苯磺丁脲药动学参数的影响。

表 1.6 磺胺苯吡唑对甲苯磺丁脲药动学参数的影响

	给磺胺苯吡唑前	给磺胺苯吡唑后
半衰期(h)	4	27.5
总清除率(ml/min)	34	7
游离药物浓度增加(%)		108
分布容积增加(%)		37

根据浓度和亲和力,如果一个药物结合率从 99% 降到 95%,其游离的,有活性的药物浓度就从 1% 增加到 4% (即 4 倍),有些会导致致命的并发症。但只有当药物大部分分布在血浆中(不是在组织),这种置换作用才可能显著增加游离药物浓度,所以只有低分布容积(Vd)的药物才受影响。这样的药物包括硫脲类,像甲苯磺丁脲(98% 结合,Vd 为 10 L),苯妥英(90% 结合,Vd 35 L),口服抗凝药,像华法林(99% 结合,Vd 为 9 L)以及甲氨蝶呤等。

当用华法林治疗的患者给予水合氯醛时,由于其代谢产物三氯乙醇大量置换华法林,因而增加抗凝作用。但由于血流通过肝脏时游离的华法林分子被代谢,药物总量迅速减少。这种作用是短暂的,可观察到抗凝作用短暂、轻度增加,华法林需要量约可减少 1/3。在通常情况下,无需改变剂量,因为可望在 5 天内达到新的平衡^[15]。

在体外试验,许多常用药物可被其他药

置换,但在体内,这种作用往往被有效地缓冲,因此,一般情况下无临床重要性。这种相互作用的重要性曾被过分强调过,其实,很难发现一种有临床重要性的相互作用是单独由此作用机理引起的。与其他作用机理相比较,它的作用较小。然而,在某些情况下还是需要考虑的。一个可能的例子是肾病综合征患者,给氯贝特时,出现显著的利尿作用^[17]。

假定癫痫患者血清苯妥英总浓度为 50 $\mu\text{mol/L}$,其中 45 $\mu\text{mol/L}$ 是结合的,5 $\mu\text{mol/L}$ 是游离的(占 10%),如果被另一个药物置换了 10%,此时就有更多的苯妥英被代谢和排出,血清苯妥英总浓度减半,即 25 $\mu\text{mol/L}$,其中 20% 是游离的,结果仍然是 5 $\mu\text{mol/L}$ 。从患者的角度看,有效的苯妥英浓度仍然是一样的。在这种情况下无需改变苯妥英剂量,如果为了调整它的总量而增加剂量,那么就有可能过量。

碱性或酸性药物可与血浆蛋白高度结合,但有临床重要性的置换相互作用似乎未