

# 甲 氰 咪 胍 的 相 互 作 用

海军总医院药局 孙忠实

甲氰咪胍作为第一个用于临床的H<sub>2</sub>受体拮抗剂,开创了消化性溃疡治疗的新时代,有关此药的文献出版率呈几何学增长,在过去十年中,全世界发表的论文达4,500篇,其中最近4年发表的在3,000篇以上,而最近一年里就达1,000篇,它已成为世界上最畅销的药物之一。随着此药的广泛应用和临床药理学的深入研究,发现甲氰咪胍与许多药物可发生相互作用,现将有关资料综述如下,供临床参考。

## 甲氰咪胍与口服抗凝剂

早在甲氰咪胍进入临床不久,就见到它与华法令并用时,使其凝血比(blood clotting ratio)与凝血酶原时间约增加20%。另一报告6例分别服用华法令、新抗凝及茛苳双酮的患者,每日同服1.0甲氰咪胍后,凝血酶原时间平均延长12.6秒。同时,在7例健康受试者中,也使凝血酶原时间平均延长3~5秒,华法令血浓度也由0.96μg/ml增至1.76μg/ml,即增加83%,清除率由3.4ml/分减为2.5ml/分,即减少26%,停药后上述变化均恢复原状。这种相互作用加剧了华法令所致的凝血酶原减少症,从而出现软组织和尿道出血。然而,也有人认为,这种相互作用是否发生与所用剂量有关,如在1例二尖瓣和主动脉瓣修补术后患者,分别以400、800、1000mg甲氰咪胍与华法令并用,结果,当服用800、1000mg时,凝血酶原比(PTR)增加40~50%,华法令血浓度也增加57~68%;而当每晚服用400mg时,则PTR仅增加约10%,华法令血浓度仅增加约42%。这种相互作用是甲氰咪胍的酶抑作

用所致。

## 甲氰咪胍与抗焦虑药

有人研究甲氰咪胍与苯二氮卓类药物的相互作用,发现它能明显降低安定、利眠宁、去甲安定、氯安定(Chlorazepam)、环丙二氮卓(Prazepam)等的血浆清除率,显著延长它们的终末半衰期。如长期与安定并用,可使其稳态血浓度增加30~80%,从而发生过度的中枢镇静作用。这都表明甲氰咪胍抑制它们的代谢,还干扰其分布,使之与组织的结合率减少。最近,又证实甲氰咪胍与去甲羟安定(Oxazepam)和氯羟安定(Lorazepam)不发生相互作用,究其原因前述五种药物在肝脏被药酶所代谢(I相反应),而后两种药物是以葡萄糖醛酸结合方式代谢(II相反应)。已知甲氰咪胍是一个强效药酶抑制剂,故必然发生上述相互作用。

## 甲氰咪胍与抗惊厥药

甲氰咪胍可能通过酶抑或增加生物利用度而使苯妥英钠或卡马西平的血浓度增高,尤以并用的最初48小时为显著。个别患者曾因超过20μg/ml治疗浓度而发生轻度中毒。

## 甲氰咪胍与β阻滞剂

甲氰咪胍与心得安、美多心安等并用时,可通过增加生物利用度,减少首过效应等而使后者血浓度明显增加,个别曾发生严重窦性心动过缓和低血压等不良反应,且多在最初4小时出现。但对氨酰心安(Acetanolol)无影响。近报道甲氰咪胍还可使α、β受体阻滞剂——柳氮苄心定的生物利用度显著增加。值得注意的是,无论口服或静

注甲氰咪胍,使肝血流分别减少25%和33%,从而使口服或静注心得安的清除率也分别减少22%和27%。这表明凡全身清除率取决于肝血流量的药物均可发生同样的相互作用。

#### 甲氰咪胍与抗生素

健康受试者的实验表明,甲氰咪胍可减少在酸性条件下不稳定药物的失活,从而增加其吸收,如口服苜青霉素。反之,因甲氰咪胍提高胃内pH值到3~5,致使四环素的吸收减少30~40%,另一方面甲氰咪胍的酶抑制作用,又可使四环素的血浓度增加。因此,这种相互作用的临床意义尚有待进一步研究。

#### 甲氰咪胍与镇痛剂

甲氰咪胍与阿司匹林并用,可使其水杨酸盐浓度明显增高,其原因是提高胃内pH值,使阿司匹林溶解度增大,分解减少,从而吸收增多,致使其平均药时曲线下面积增加一倍。此外,一些报告还指出,甲氰咪胍还可使安替比林血浆清除率减少20~27%,消除半衰期延长18~37%,表观分布容积增加15%。近报告1例因与吗啡并用后,引起窒息、抽搐、精神紊乱以及定向力丧失等严重不良反应,其原因仍是减少吗啡在肝脏的清除。

#### 甲氰咪胍与利多卡因

有人研究了甲氰咪胍与利多卡因的相互作用,发现并用后大多数患者的利多卡因血

浓度明显升高,有些已达中毒范围,少数发生中毒症状。主要是由于甲氰咪胍减少肝血流,使利多卡因等主要由肝脏代谢的药物的血浓度明显升高。

#### 甲氰咪胍与抗酸剂

业已证明,含氢氧化镁、氢氧化铝的抗酸剂,可使甲氰咪胍的药—时曲线下面积平均减少22%,即血浓度明显降低。有人对16例健康受试者和10例十二指肠溃疡患者,进行了含铝、镁抗酸剂的并用实验,结果使甲氰咪胍血浓度平均下降37.5%和27.3%,4小时后甲氰咪胍的药—时曲线下面积减少34.4~45.0%;但如在服用甲氰咪胍前、后1小时服抗酸剂,则无明显影响。其他抗酸剂如胃复安、抗胆碱药普鲁本辛等也有类似作用。

其它,尚有甲氰咪胍可减少茶碱血浆清除率,增加消除半衰期,对咖啡因也有类似作用。反之,苯巴比妥通过酶促作用,又使甲氰咪胍的药—时曲线下面积减少。

综上所述,甲氰咪胍能通过多种机制可与许多药物发生相互作用。值得临床重视的是其酶抑作用所引起的后果。因此,在合并用药时,除随时调整剂量外,还应考虑改用Ⅱ相反应的药物,以避免酶抑作用的影响。当然,有条件进行血药浓度的监测更为理想。

(参考文献略)

## 心得安生物利用度受食物中蛋白质的影响

进食对药物的生物利用度的影响,是人所共知的。据最近报道,若饭后服用心得安时,则其生物利用度升高。这是因饭后肝血流量增加,使心得安在肝脏首次通过效应减少之故。

Walle为搞清食物和心得安的相互作用,对具有药理活性的代谢物,4-羟心得安(4-OH体)及其代谢物是否受食物影响,以及在食物中各种营养素含量同生物利用度增加的关系进行了研究。

健康的男性6人(22~32岁)参加了试验,受试者在空腹时和早饭后两种条件下,服用80毫克

的心得安,而且改变每位受试者所进食物的营养含量。服药后,按时测定未变化物质和代谢物(葡萄糖醛酸结合物、 $\alpha$ -萘氧基乳酸和甲氧羟心得安的结合物)的血浆浓度。同时求出服药后24小时尿中的未代谢物的回收率。

结果,心得安的药—时曲线下总面积(AUC)饭后比空腹时平均值约增加53%(2~92%),平均最高血浆中浓度(C<sub>max</sub>)呈70%的高值。而且,达到最高血浆浓度的时间(t<sub>max</sub>),饭后(1.8小时)只比空腹(2.2小时)略短一点。生物