

具有临床意义的药物相互作用

Kampon Sriwatanakul (纽约罗彻斯特大学临床药理学研究员) 等

药物相互作用是药物不良反应问题中相当少的一部分,至少来自医院的监测报告是这样的。虽说在文献中已有大量有关药物相互作用的情报,但是如何科学地评价不良药物相互作用报告的有效性,尚无行之有效的办法。在药物文献中有许多矛盾着的、使人误解的报道和许多被曲解的数据,而且把我们引入歧途,以为在实验动物发生的相互作用也好像会在人类中出现。我们没有必要担心可能发生的没有临床关联的相互作用,但对具有临床意义的相互作用,那就应该对相互作用的机理仔细研究以避免不良后果的发生。医生和临床科学工作者需要有更多的情报来源,以便他们有充分信心去适当地对付药物相互作用。本文着重讨论具有临床意义的药物相互作用。

一、药物相互作用原理的简要综述

药物可以按照许多途径相互作用。在药物进入体内之前或以后,或在用药前将二种或二种以上的药物不合理地混合在一起都会发生相互作用。虽然美国食品药物管理局对药物处方设计的生物利用度问题都进行了某种程度的仔细检查,但某些不会影响一种药物性能的赋形剂也许同另外一种药物相互作用。为了避免由于在给药前立即混合数种药物而产生的相互作用,可以将药物分别放在不同的注射器内和输注液体中或将口服会产生相互作用的剂型分别给药,就能解决。

临床上有意义的药物相互作用有两种类型:药效学的和药物动力学的相互作用。如果药物对同一部位具有相同的作用或能作用于同一的生理系统就发生药效学的相互作用。在作用机理明确知道的情况下,出现不良相互作用则反映开方者的知识缺乏,并证实该药物已知的药理作用。例如,抗高血压药胍乙啶在它发挥药理作用之前就可能主动转运至神经末梢。该药物所具有的某些性质就提示人们它可能起一个假神经介质的作用。因此,一些阻碍去甲肾上腺素摄入的药物(如可卡因和三环抗抑郁药)也阻碍了神经原摄入胍乙啶,并阻碍胍乙啶达

到其作用部位。也有许多药物作用机理是不清楚的,而有些药物则有许多不同的药理作用。至于药动力学的相互作用似乎是最复杂的相互作用类型,是一种药物干扰另一种药物的吸收、分布、代谢或排泄,而且在同一时间内又不止一种机理在起作用,此类相互作用往往增强或减弱药物的通常效应。不象药效学相互作用那样,它们是不易预测到的,同时由动物研究所得的结果也不能简单地推至人类。

还有几种因素(如给药方案、疾病状况和遗传变异性)甚至能使两种相互作用的问题复杂化。药物相互作用可能是需要的或非需要的。在某些疾病的联合疗法中,人们可以有意寻求一些希望的相互作用,或者能增强药物治疗效果或者能减轻毒性。非需要的相互作用常导致不良反应。

如果人们具备了授予病人所用药物的药理学知识,那末两种类型的药物相互作用就可以通过常规的监测方法来测知。如果药物能正确地应用,而且假如药物相互作用的机理已明确,那么,所有已知的不良相互作用都是可以避免的。药物相互作用的知识能使医生避免或减轻药物的毒性,在此同时,既不失去用药的效能,还能获得有益的治疗作用。

对那些具有强效作用、安全范围低以及剂量反应曲线陡的药物,药物相互作用是极为重要的。具备这些性质的药物之中有华法令、地高辛、细胞毒素类药物、抗高血压药物和降血糖药物。毫无疑问,这些药物在临床上会发生重要的相互作用,当然其机理是复杂的,并可能涉及几个同时发生的现象。

二、较新药物有临床意义的相互作用

1、溴麦角隐亭(Bromocriptine),它是一种作用于中枢神经系统的多巴胺激动剂(属于一种刺激中枢多巴胺受体的药物)。溴麦角隐亭与左旋多巴联合使用(甲基多巴胍-左旋多巴合剂;左旋多巴和甲基多巴胍在合剂中的比率为10:1),既能减少左旋多巴的剂量,又能使帕金森氏症

状得到明显的改善，其副作用要比单独使用两种之一要少得多。一项控制性临床研究表明：如同时服用 domperidone（一种外周脱羧酶抑制剂）则溴麦角隐亭的耐受性更强。

在采用利尿疗法后，由于机体中钠的含量减少而常引起醛固酮补偿性的增加，服用溴麦角隐亭能抑制由于服用速尿而引起血浆醛固酮水平的增加，这一效应可能是由于抑制醛固酮分泌的直接作用，或由于抑制催乳素分泌而引起的间接作用。溴麦角隐亭的这些相互作用也许是所期望得到的，因为在降低了药物毒性的同时又增加了治疗效应。

2、巯甲丙脯酸 (Captopril)：它是一种（口服有效）血管紧张素转化酶抑制剂，能使血浆血管紧张素Ⅱ和醛固酮持续降低。由于它可阻止这两种对利尿效果有限制的物质的补偿性升高，故本品与利尿剂合并用药已有效地控制了严重高血压病情。对于失钠或失容的病人，包括应用利尿药、禁盐饮食和透析的病人，服用巯甲丙脯酸可以引起明显的低血压，如果在合并用药前纠正血钠过少和血容量减少，则可使低血压症大为降低。降低巯甲丙脯酸的剂量并不能减少低血压的发作，因为即使应用很低的剂量，巯甲丙脯酸也是一种血管紧张素转化的有效抑制剂。

合并接受巯甲丙脯酸和血管扩张剂（如长压定）以及影响交感神经活性药物（如神经节阻滞剂或肾上腺素神经原阻滞剂）的病人也可能发生深度的低血压。巯甲丙脯酸降低了醛固酮的生成而可能使血清钾含量增高。因此，对合用巯甲丙脯酸和留钾利尿剂（如安体舒通）的病人应仔细监测以防血钾过多。血浆肾素活性高的病人其血清钾的增加更为明显，即使在具有肌酐清除率50毫升/分以上的病人也可能出现这一情况。

巯甲丙脯酸的降低血压作用，一部分原因是由于增加了前列腺素的分泌，因此，同时应用前列腺素合成酶抑制剂（如消炎痛）就可大大缩短巯甲丙脯酸的持久作用。

3、头孢菌素类 (Cephalosporins)：与氨基糖甙类、特别是与庆大霉素联合应用可增加肾中毒的机会，并超过任一药物单独使用的肾毒性。如为肾病患者或老年病人用药以及大剂量应用两药则危险性更大。如果出现明显肾功能障碍，则应停止使用肾毒性药物，并用肾毒性较低的药物（如甲氧苄青霉素和一种氨基糖甙类）取代。

由于未知的机理，速尿（可能还有利尿酸）也会增强头孢菌素类的肾毒性。若干接受速尿与先锋霉素Ⅰ或先锋霉素Ⅱ的病人曾发生肾中毒。苯磺胺可抑制肾脏对先锋霉素Ⅳ、先锋霉素Ⅰ、先锋霉素Ⅵ、先锋霉素Ⅲ、头孢羟唑和先锋霉素Ⅱ的排泄。在血浆中浓度高而具有高肾毒性的头孢菌素类，如先锋霉素Ⅱ可以损害肾脏。对于肾毒性较低的药物如先锋霉素Ⅰ或先锋霉素Ⅳ则不需要特别的预防措施。头孢菌素类与酒精同服时可引起双硫醒样反应。这种相互作用在羧基酰胺菌素（moxalatum）、头孢羟唑或头孢氧哌唑（cefoperazone）也曾观察到其征候和症状类似于双硫醒—乙醇反应（高血压、面红、恶心、呕吐、心动过速、呼吸困难、头痛、眩晕和视觉模糊）。这一相互作用很可能是由于乙醛脱氢酶的抑制作用而造成乙醛的蓄积。

4、甲氰咪胍 (Cimetidine)：它抑制微粒体药物代谢酶的活性，可能是由于酶活性的功能性损伤所致。甲氰咪胍含有一个与细胞色素P—450和P—448结合的咪唑环结构。较新的H₂受体拮抗剂，如甲硝咪胍和tiotidine，不含有咪唑环，故缺少酶抑制性质，但其他相互作用的机理，如肝脏血流和吸收的变化则不能排除。

酶抑制可导致加强和延长动力学的效应，这就增加了中毒的危险。由于酶抑制和诱导作用的关系，经时变化发生差异。因为只要有相互作用药物的存在，酶抑制作用就会迅速发生和停止。另一方面，药物的代谢酶的诱导可能需要2~3周才能发展到最大效应，因为这涉及到新酶的合成。有些药物（如安定）相互作用抵销的持续时间要比甲氰咪胍从体内消除所需要的时间（10小时）还要长些。

由于并用甲氰咪胍而使华法令效应增强所致的凝血酶原时间延长已有充分报道。当这两种药合用时，凝血酶原时间应每天监测约7~10天，因为在这以前新的稳态通常是不会达到的。在甲氰咪胍治疗停止后几天内，凝血酶原时间尚不会恢复到原有基本值。

由于酶抑制作用甲氰咪胍可降低茶硷清除率20~30%。当茶硷与甲氰咪胍合用时，提议减少茶硷常用治疗剂量的30~50%，以便尽量降低可能发生的毒性效应。

近来一些报道已表明，甲氰咪胍可降低苯妥英和卡马西平的清除率，但其确切作用机理尚不清

楚。在治疗癫痫病人时，如果他的苯妥英稳态血浆浓度通常是在治疗浓度范围的最上端，那么，甲氟咪胍和苯妥英间的相互作用就应非常重视。同时投予甲氟咪胍的剂量也可以建立一个新的苯妥英稳态浓度，这也许要经历数周期间才能缓慢地达到。对于以前应用卡马西平控制较好的病人，甲氟咪胍明显地诱发中枢神经系统的毒性。

甲氟咪胍可减弱几种苯二氮草类药物（如安定、利眠宁和环丙安定）的代谢作用。这一相互作用本身在临床上表现为镇静作用的增加。对于老年病人和肝功能损伤的病人其镇静作用更为强烈，故应减少这些苯二氮草类药物的剂量。去甲基安定（oxazepam）和氯羟安定（lorazepam）是以葡萄糖醛酸结合物形式完全被消除，它们的药物动力学参数不会被甲氟咪胍所改变。去甲基安定和氯羟安定是苯二氮草类首选药物。除抑制酶活性外，甲氟咪胍由于减少血流还可使其它药物代谢发生改变。这一机理对于象心得安和吗啡这样的药物是重要的，这些药物主要是经肝脏迅速地从血浆中排出。患心绞痛和心律不齐的病人接受心得安和甲氟咪胍两者的治疗，应密切地监测低血压和心搏缓慢。主要由肾脏排泄的 β -受体阻滞药（如萘羟心安）若与甲氟咪胍合用可能更安全。

一般来说，在临床上甲氟咪胍不会引起显著的药物相互作用而干扰其它药物的吸收，但据报道，有一病人使用抗霉菌药物酮康唑时无效，因为他同时合并应用了甲氟咪胍和抗酸药。如果酮康唑配成酸性溶液就能避免这种相互作用。

甲氟咪胍常常与其它胃肠药物并用，特别是用于治疗消化性溃疡的药物。灭吐灵和普鲁本辛可使甲氟咪胍的吸收降低20%左右。硫糖铝覆盖着胃肠上皮也降低甲氟咪胍的吸收。抗酸药不同程度地影响甲氟咪胍的吸收，这种相互作用的临床意义尚不太明确，但在服用甲氟咪胍的前或后一小时再服抗酸药，就能使此相互作用减少至最低限度。

5、麦普替林 (Maprotiline)，这是一种四环类抗抑郁药，它的许多药理作用类似于阿米替林和丙咪嗪等三环类抗抑郁药，但它的抗胆碱能作用较弱，而且 α -肾上腺素能阻滞活性也较弱。临床上有关麦普替林和单胺氧化酶抑制剂或抗高血压药物之间的有意义药物相互作用尚未见报道，也许是由于这些药物很少合并应用。

据信麦普替林是通过阻滞去甲肾上腺素的摄取而发挥作用，故当麦普替林同时并用或用单胺氧化酶抑制剂不久投予时，可能发生肾上腺素能象（震颤、应激性惊厥等）。象胍乙啶和可乐定一类药物的抗高血压效应，其作用机理涉及神经元的摄取，麦普替林能以三环类抗抑郁药同样的方式对抗之。麦普替林与肾上腺素能神经元阻滞药的相互作用较之三环类抗抑郁药的相互作用要弱的多。据报道，6名长期接受麦普替林和二甲胍治疗的病人中，只有1名病人再现高血压状态。

6、哌唑嗪 (Prazosin)：这是一种通过降低总外周血管阻力而起作用的抗高血压药物。虽然它的血管扩张作用据信与突触后 α -肾上腺素能受体阻滞有关，但其抗高血压作用通常不会伴有反射性心动过速，哌唑嗪给予首次剂量后发挥作用最大，特别是与 β -受体阻滞药并用。因此，应使用较小的开始剂量。

β -受体阻滞治疗能引起外周阻力增加和心脏输出量减少。给药方案中增加哌唑嗪则可以对抗这些作用。另一方面，本品血管扩张作用继发的液体潴留可以通过利尿治疗使其降至最低限度。哌唑嗪与 β -受体阻滞药及利尿剂合并用药治疗高血压是非常有效的。

哌唑嗪另一可能有临床意义的相互作用则涉及到一种前列腺合成酶抑制剂消炎痛。一项研究表明，消炎痛能使高达50%的健康受试者避免哌唑嗪所引起的低血压作用，同时也可预防通常由于应用哌唑嗪后所产生的血浆肾素活性的增加。

7、丙戊酸 (Valproic acid)：大约90%与血浆蛋白结合，且分布容积较小。因此丙戊酸很可能在同一结合部位与其它高蛋白结合药物竞争。水杨酸盐可从血清蛋白中取代丙戊酸。丙戊酸可导致血浆中游离苯妥英增加。

通常除非药物清除率也发生改变，相互作用取代的现象则是暂时的，在取代之后会有更多的游离药物将进行代谢和从尿道排泄。这样，血浆中的总药物浓度和游离药物浓度将逐渐减少，直至到一个新的稳态为止。即使不去调整药物剂量，而游离药物浓度和作用强度最终将恢复到增添取代药物以前的水平，尽管血浆药物总浓度将会低些。从而这一过程最终自身是可以纠正的，但在做到此点以前可能发生严重的效应，尤其与抗凝血剂这样安全范

围较低的药物合用。

在丙戊酸盐-苯妥英相互作用的病例中,即使发现血浆中苯妥英含量较低时,也不需要增加苯妥英的剂量,但应该确信,有了丙戊酸盐的存在,苯妥英的血液浓度在临床上可能会导致误解的。

通过酶抑制作用机理,丙戊酸也可能同其它药物发生相互作用。据报道,因丙戊酸增强了苯巴比妥的效力而导致了严重的苯巴比妥中毒。丙戊酸也可减少扑癩酮和卡马西平的代谢,尽管这一相互作用的临床意义还没有确证

8、异搏定: (Verapamil), 它与心得安两者静注合用可以引起心脏的高度阻滞,产生有临床意义的心搏缓慢和心力衰竭。由于抑制钙离子经过慢通道进入心肌和血管的平滑肌细胞,异搏定可使房室传导缓慢,并使房室结内的有效不应期延长。因此,它发挥了某些类似于 β -受体阻滞药的药效学作用。不过,口服肾上腺素能抑制剂和异搏定的合用是安全而有效的。患有稳定性心绞痛和严格限制运动耐量的病人,并用两药比只用任何一种药物的效果更佳。由于相互作用引起的不良反应,

可以通过静脉注射阿托品、异丙肾上腺素或高血糖素或通过临时心室起搏法加以逆转。应用双异丙吡胺和异搏定联合进行抗心律不齐的治疗也产生了严重的不良反应,但这种相互作用的临床意义还没有完全确定。

对已施行洋地黄疗法的病人,由于异搏定的作用可导致血清地高辛浓度显著增加。这一作用是随剂量而改变的,并且在数天内不会出现,虽然还没有严重效果的报道,但仔细监测地高辛浓度是必要的。

以上讨论了较新药物具有临床意义的一些相互作用例子。这些相互作用阐明了几种药物相互作用的原理。总之,对病人进行仔细地临床观察和监测,特别在改变给药方案之后(例如一种药物应用的开始或停止),乃是临床上处理药物相互作用问题的最为关键的措施。

[Rational Drug Therapy 《合理药物治疗》, 17(4): 1~4, 1983 (英文)]

葛志良译 张紫洞校

药物在调剂中的相互作用

丹野庆纪等(日本,新泻大学医学部教授、附属医院药剂部长)

药物疗法中的数种药物并用近年来已有增加的趋势,因之药物的相互作用和副作用的出现,亦随之增加。本文就药物进入机体内的相互作用和调剂业务中的重要事项,简述如下。

一、每个患者并用药物的数量

检验药物相互作用的实际工作中,配伍用药的数量愈多愈困难。若5种药物并用时,其中两种药物间的相互作用的组合检验是10项;6种药物则是15项;10种药物时则是45项。Smith等对900名患者进行了为期一年多的调查,发现多种药剂并用时,不良反应的发生率,随药物增多而递增。少于6种时的发生率为4.2%;6~10种为7.2%;10~12种为24%;16~20种为40%;21种以上为45%。这表明并用药剂数增加,核查药物相互作用不仅困难而且出现不良反应的危险也增大。

多种药并用,虽与病情和严重程度有很大关系,但并用的药愈多,副作用的发生率、住院天数及死亡率也愈高。这种情况,并非只由药物相互作用所致,而多种药物并用的影响也很大。因此,希望把授予病人的用药数限制到最小,并避免引起严重不良反应的药物并用。

波士顿共同监测中心报道1973年所调查九所医院的11526名住院患者中,每名患者平均用药8.7种,不良反应发生率为5.5%。另据日本1973年以抗结核药为重点的12所国立医院的