

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送转。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

调查报告,联合使用PAS、雷米封、链霉素三者的病人,占住院患者总数的57%,除抗结核药外,每名患者平均并用3种药物。此报告是以结核病为对象,并不包括一般患者。因此,作者们在1976年和1979年又调查了山形县医院住院患者的用药情况,平均每名患者用药约7种,其中应用4~7种者占40%左右;14种以上者占10%。并且口服药和注射药合并使用的患者在1976年平均为8.5种,1979年就增至9.6种以上,说明注射药多剂并用的增加,这对核查药物相互作用也是特别重要。其后还调查了秋田县、青森县、新泻县的住院患者的用药情况,分别平均为7.7、8.3、6.7种。虽有多少之差,但从整体看大致有相似的趋势。

此外对新泻县约一万名门诊患者的用药情况也进行了调查。平均每人用药3.6种,明显低于住院患者。

二、药物相互作用危险性的评价

药物相互作用的实际问题,就是由于不良反应引起的危险程度有多大。对此进行评价,进而采取必要的对策。一般认为,下述的分类可以确切反映药物的相互反应,而且方便实用。

- 1、并用禁忌:合用可引起毒性增强等严重副作用,不可使用。
- 2、并用不当:合用使药效降低、毒性增强、临床检验值出现误差,应避免合用或减少剂量。
- 3、并用慎重:合用虽可降低药效、增强毒性,但可在观察患者情况下,慎重应用。
- 4、蓄积毒性:具有同样损害脏器的药物合用,可使毒性加倍。

三、循环系统药的相互作用

据日本死亡统计表明,1979年死于心脏病者占死亡总数的16%,脑血管病占23%,循环器官用药在药物疗法中的重要性与年俱增,而且新药的开发还不断发展。

表1所示是681名住院患者使用强心剂、治疗心律不齐药、冠状血管扩张药所见的92件药物相互作用。评为并用禁忌的4件,其中地高辛和利血平配伍,由于适用期不同而有发生心律不齐的危险,特别是应禁用于心房纤颤的患者。心得安与阿米替林并用,可增强抗抑郁作用。异丙肾上腺素与去甲肾上腺素并用,有发生心律不齐进而心脏停跳的危险。评为并用不当者只有洋地黄毒甙与利尿酸一件。利尿酸是诱发 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 在机体内耗竭的降压利尿药,可增强洋地黄制剂的副作用。两者并用,虽有利于充血性心力衰竭的患者,但有可能引起心律不齐而需补钾。并用慎重89件,占大部分(94.6%)。多数是洋地黄制剂与降压利尿药并用。这和并用不当一样,都因降低血 K^+ 浓度而增加洋地黄制剂的副作用,所以需要补钾。

降压药一般与抗组织胺、吩噻嗪类、丙苯基甲酮类(butyrophenone)、解痉药等相互配伍,可使两者药效增强,故希望慎重;但这种并用却相当多见。左旋多巴与单胺氧化酶抑制剂、利血平类与单胺氧化酶抑制剂的并用,可引起血压骤然上升,对高血压患者有危险,并用是禁忌的。

四、解热镇痛、抗炎药的相互作用

解热镇痛、抗炎药开发较多,应用频繁,它们同血浆蛋白结合率大的保泰松、羟基保泰松与香豆素类抗凝血药、口服降糖药等的并用,由于对血浆蛋白的竞争结合,而提高华法令、氯磺丙脲等游离型药物的存在,分别使抗凝或降糖作用增强,应加以注意。可是有时也

表1 强心剂、治疗心律不齐药、冠状血管扩张药的评价与件数(681人)

药品名(A)	药品名(B)	相互作用	评价	件数
洋地黄毒甙	呋喃苯胺酸	A↑ [K ₊ ↓] 洋地黄中毒	慎	29
	倍可降	" ["] "	"	4
	三氯噻嗪	" ["] "	"	2
	双氢氯噻嗪	" ["] "	"	1
	利尿酸	" ["] "	不	1
	乳酸钙	" [Ca ⁺⁺ ↑]	慎	1
	华法令钾	B↓ 抗凝血作用减弱	"	1
地高辛	呋喃苯胺酸	A↑ [K ₊ ↓] 洋地黄中毒	慎	17
	利血平	A↑ "	禁	2
	双氢氯噻嗪	A↑ [K ₊ ↓] "	慎	1
	三氯噻嗪	A↑ ["] "	慎	1
乳酸心可定	呋喃苯胺酸	A↑ [K ₊ ↓] 心室纤颤	慎	4
	磺琥辛酯钠	" ["] "	"	3
	利血平(复方)	B↑ 降压增强	"	2
	爱达芬	" "	"	1
	盐酸胍苯吡嗪	" "	"	1
	甲基多巴	" "	"	1
	双氢氯噻嗪	A↑ 心室纤颤	"	1
	环戊氯噻嗪	" "	"	1
	利尿酸	" "	"	1
	硫酸奎尼丁	" "	"	1
	盐酸普鲁卡因酰胺	" "	"	1
	安体舒通	B↑ 降压增强	"	1
毛花甙丙	呋喃苯胺酸	A↑ [k ₊ ↑] 洋地黄中毒	慎	3
	三氯噻嗪	" "	"	2
	利血平	" "	"	1
	林格氏溶液	" [Ca ⁺⁺ ↑] 强心作用增强	"	1
去乙酰毛花甙丙	呋喃苯胺酸	A↑ [k ₊ ↑] 洋地黄中毒	慎	2
硫酸奎尼丁	盐酸普鲁卡因酰胺	A·B↑ 作用增强	慎	1
	地高辛	B↑ "	"	1
	乳酸心可定	A↑ 心室纤颤	"	(1)
盐酸普鲁卡因酰胺	乳酸心可定	A↑	慎	(1)
海葱次甙甲	三氯噻嗪	A↑ [k ₊ ↑] 洋地黄中毒	慎	1
盐酸心得安	盐酸阿米替林	B↑ 抗抑郁作用增强	禁	1
异丙基肾上腺素	去甲肾上腺素	B↓ 心律不齐、心脏停跳	禁	1

↑, 增强或增大, ↓, 减弱或降低, [], 血中离子浓度, (), 重复, 慎, 并用慎重, 不, 并用不当, 禁, 并用禁忌。

利用这种相互作用, 作为常规的抗凝治疗。例如对行人工心脏瓣膜置换术的患者, 就是采用华法令和布可龙 (bucolome) 的并用疗法。

表2是应用酶制剂和肾上腺皮质激素之外的解热镇痛、抗炎药的732名患者中所见的39件

相互作用结果。并用不当27件，都是消炎痛与水杨酸衍生物的并用，不仅减弱了两药的主要作用，而且都可能引起消化道粘膜损害及肝肾功能障碍。因此希望避免这类药物间的并用。

表 2 解热镇痛、抗炎药相互作用的评价与件数 (732 人)

药品名(A)	药品名(B)	相 互 作 用	评 价	件 数
消炎痛	水杨酸衍生物	减弱相互间抗炎、镇痛、解热作用	不	27
羟基保泰松	氯 磺 丙 脲	增强 B 的降糖作用	慎	1
羟基保泰松	青 霉 素 类	阻碍 B 经肾脏排泄	慎	1
保泰松	氨基比林	促进 B 的代谢	慎	2
氨基比林	巴比妥酸衍生物	促进相互间代谢	慎	3
水杨酸衍生物	青 霉 素 类	阻碍 B 的血浆蛋白结合	慎	5

五、治疗精神病药的相互作用

冈崎、丹野等对504名使用过治疗精神病药(安定)和抗抑郁药的两组住院患者进行了调查。有相互作用的患者430名，其中安定组1332件，三环类抗抑郁药250件。

种村等也报道，在50名精神科住院患者的890张处方中，发现相互作用的有4530件，其中790张处方药效增强，41张药效增强或减弱，仅2张处方药效减弱。

调查所见的主要相互作用有吩噻嗪类和左旋多巴(拮抗)、巴比妥酸类、抗胆碱药、降压药(增强)。丙苯基甲酮类与降压药、巴比妥酸类(增强)。丙咪嗪等三环类抗抑郁药和抗胆碱药、肾上腺素能兴奋药类、巴比妥酸类(增强)、降压药(降压作用减弱)。

六、降糖药的相互作用

降糖药有增强胰岛素效能，降低血糖值的作用。当用以治疗糖尿病时，可通过增强或减弱药效，使血糖值控制在一定范围。表3是使用降糖药的155名患者中，所见的65件相互作用。

表 3 降糖药相互作用的评价与件数 (155 人)

调查药品	并用药品	相 互 作 用	评 价	件 数
磺酰脲类	双胍类降糖药	降糖作用 增强	慎	7
胰岛素注射剂	噻嗪类利尿药	降糖作用 减弱	慎	6
	香豆素类药	" 增强	"	1
	蛋白同化激素	" "	"	1
口服降糖药	吡喃苯胺酸	降糖作用 减弱	不	4
	噻嗪类利尿药	" "	"	4
	胰岛素制剂	" 增强	慎	11
	磺胺类药	" "	"	1
降糖药(口服、注射剂)	异烟肼	降糖作用 减弱	慎	12
	肾上腺皮质类固醇	" "	"	10
	β-阻断药	" 增强	"	4
	水杨酸衍生物	" "	"	2
	菸 酸	" 减弱	"	1
	甲状腺激素	" "	"	1

口服降糖药和利尿药合用有 8 件并用不当, 表现为减弱降糖作用。此外, 血浆蛋白结合率高的保泰松等抗炎药与羧苯磺胺、氯霉素并用, 可增强降血糖作用, 不过这样的配伍尚未见到。并用慎重 57 件, 其中多为雷米封和肾上腺皮质类固醇, 均属于降低血糖的例子。而与含乙醇的饮料并用, 因增强降血糖的作用可导致低血糖, 应注意。

七、抗感染药物的相互作用

表 4 是使用抗感染药物 (抗结核药除外) 的 938 名患者中所见的 135 件相互作用。并用不当者 85 件, 其中在细菌繁殖期具有杀菌活性的青霉素类及头孢菌素类抗生素与四环素族、氯霉素、大环内酯族抗生素并用时, 因降低杀菌效果而出现拮抗现象的是 33 件。可是大环内酯

表 4 抗感染药相互作用的评价与件数 (938 人)

药品名 (A)	药品名 (B)	相互作用	评价	件数
青霉素类	四环素族	A ↓ 减低抗菌作用	不	10
	氯霉素类	" "	"	5
	大环内酯族(红霉素)	" "	"	4
	水杨酸盐	A ↑ 增强青霉素的作用	慎	8
	磺胺类	" "	"	3
	保泰松	" "	"	1
	氨基比林	" "	"	1
	肝素	B ↓ 并用时由于青霉素中止有出血可能	"	2
	华法令	B ↑ B 的抗凝作用增强	"	1
皮质类固醇	有使感染加重的可能	"	6	
头孢菌素类	四环素族	A ↓ 阻碍抗菌作用	不	9
	氯霉素	" "	"	2
	大环内酯族	" "	"	3
	磺胺类	A ↑	慎	2
	呋喃苯胺酸	增强肾毒性	"	13
	皮质类固醇	有使感染加重的可能	"	9
四环素族	铝剂	四环素吸收降低	不	7
	钙剂	"	"	9
	镁剂	"	"	18
	铁剂	妨碍四环素吸收	慎	1
	碳酸氢钠	"	不	11
氨基糖甙类	右旋糖酐	增强肾毒性	不	4
	羟乙基淀粉	"	"	1
	利尿酸	可能引起听力障碍	"	1
	粘菌素	有呼吸抑制的可能	慎	1
	多粘菌素 B	有呼吸抑制的可能	"	1
Thyamphenicol	铁剂	A 阻碍 B 的作用	慎	1
磺胺类	磺酰脲类	增强 B 的降糖作用	慎	1

族的红霉素，在低浓度有抑菌、高浓度杀菌作用，故认为在高浓度时与青霉素无拮抗作用。

四环素族抗生素与抗酸药并用有45件，四环素同抗酸药中的 Al^{+++} 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 离子能形成络合物，而降低消化道的吸收率。可是四环素族中强力霉素和二甲胺四环素，比土霉素、四环素等对重金属和碳酸氢钠的相互作用小。氨基糖甙类抗生素与右旋糖酐、羟乙基淀粉等血浆扩容剂并用为并用不当者共5种，有增强肾毒性的危险。

八、抗结核药的相互作用

最近，结核病死亡率有所降低，但抗结核药的用量并未减少；而且同类抗结核药并用可起到协同作用和防止耐药性的效果。由于抗结核治疗是长期的，故常与消化药、降糖药、精神病药并用。

表5是应用抗结核药物的784名患者所见的133件的相互作用。其中抗结核药同类间的并用73件，占半数以上。利福平和对氨基水杨酸钠不宜并用，因影响利福平在消化道吸收。利福平与乙胺丁醇并用，可增强乙胺丁醇的视力障碍，如并用时应随时检查视力。

表5 抗结核药相互作用的评价与件数（784人）

药品名 (A)	药品名 (B)	相互作用	评价	件数
利福平	氨基水杨酸钙	阻碍利福平的吸收	不	2
利福平	乙胺丁醇	增强乙胺丁醇的视力障碍	慎	71
雷米封	三环类抗抑郁药	合用药物作用增强	"	2
"	抗胆碱类药	"	"	9
"	降压药类	"	"	39
"	降血糖药	"	"	9
"	苯妥英	B↑	"	1

九、多科就诊重复处方与药物相互作用

有的患者一天或几天内同时到2或3科就诊，常有同种、同效药物重复，可使不良反应发生率上升。

作者等调查了总数5053例门诊患者，其中多科就诊者517人，约占10%。且51岁以上的老年人多见，占60%以上。在多科就诊患者中，有8%的人服用同种、同效的重复药。重复最多的是健胃消化药，其次是维生素类、精神神经用药、解热镇痛药等。

重复用药的患者中，多半是代谢功能下降的老年人，随着药物相互作用及毒性蓄积，就增加了不良反应发生率和危险性，值得注意，并应采取必要措施，保证病人的安全。

[《药局》，33(10)：61~9, 1982(日文)]

刘海友译 郭步英校 张紫洞审

饮食与致癌

K.K.Carroll (加拿大医学研究委员会研究员)

一、引言

人们已熟知用多价不饱和脂肪取代饮食中的饱和脂肪能明显地降低人体血清胆固醇水平。由于认

为高水平血清胆固醇是引起心血管疾病的主要危险因素，因此高血清胆固醇患者常被劝告减少饱和脂肪的摄入，并多吃多价不饱和脂肪。这方面的改变