

· 医院药局管理 ·

药物不良相互作用分析

南京军区南京总医院 赵仲坤 陆晓和 董建春* 魏小龙*

随着临床药学工作的不断展开,多种药物联用的合理化、个体化已被广大临床医师所重视,但在临床用药过程中还存在着只看到药物有利的一面,忽视可能引起严重不良反应的一面。为了保证临床药物治疗的安全

有效,讨论不合理用药有着重要的临床意义。

我们对1987年住院及门诊病人用药的服药单和处方进行了随机抽样调查,结果见表1。

表1 各类处方服药单调查结果

处方数 分 类	处方(服药单)总数	不良相互作用处方(张数)	相互作用处方占百分率
住医病人服药单	546	90	16.5
门诊处方	10,347	229	2.2
合 计	10,893	319	2.9

调查中可见药物联用数与不良相互作用发生率密切相关(表2)。

表2 联合用药与不良相互作用发生率的关系

联用药数 分 类	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
发生不良相互作用 处方(张数)	69	80	63	40	17	18	10	6	4	2	2	4	1	1	2	1
处方总数	3394	2435	1169	510	175	61	51	33	25	7	8	5	5	3	2	1
占百分率	2.0	3.3	5.4	7.8	9.7	19.8	19.6	18.2	16.0	28.6	25.0	80.0	20.0	33.3	100.0	100.0

引起药物不良相互作用的原因是复杂的,本文仅就调查中的典型处方从药物动力学方面来探讨产生的后果。

一、影响药物吸收的不良相互作用

1. 药物理化性质改变所致吸收减少

胃肠道给药时由于药物的理化性质不同,发生理化反应形成络合物等,影响了药物的吸收,使药物生物利用度降低。

例 1

药 名	单剂量	时 间
VitC	0.2	8. 12. 16

VitBco 2* 8. 12. 16

7%Al(OH)₃ 10ml 8. 12. 16

强的松 15ml 8. 16

抗酸药尤其是氢氧化铝(镁)凝胶、硫酸铝等,可覆盖在胃粘膜表面,吸收胃肠内多种药物或形成复合物,使之不易透过肠粘膜进入血循环,以致影响多种药物吸收。这些药物如VitB族、胃酶类、糖皮质激素类、异烟肼、四环素类、抗胆碱类、巴比妥类、地高辛、奎尼丁等。本处方用药应依药物性质而分开服用。

* 第二军医大学药系1984年级学员

2. 胃肠道pH值变化所致吸收减少

例 2

药 名	单剂量	时 间
镁 乳	15ml	20
阿 司 匹 林	0.3	8. 20
苏 打	1.0	8. 12. 16
美 多 巴	0.25	8. 12. 16
PPA	0.5	8. 12. 16
甲状腺素片	40mg	8. 20
VitE	0.1	8.
潘 生 丁	50mg	8. 12. 16
氨 酰 心 安	12.5mg	8. 12. 16
维 脑 路 通	0.2	8. 12. 16
脑 盖 嗪	25mg	8. 12. 16
安 尿 通	2#	8. 12. 16
鱼 脂 酸 胶 丸	4#	8. 12. 16
r-氨基酸	0.5	8. 12. 16

该病人联用药物达15种, 镁乳与苏打都使胃肠道pH升高, 游离型水杨酸增多, 不易透过胃肠道粘膜, 且镁乳泻下和苏打的尿液硷化作用使阿斯匹林排泄加快, 血浓度下降, 吡哌酸等同样吸收减少。

3. 改变胃空速率引起药物吸收减少

胃空速率是影响吸收的重要因素之一, 药物在胃肠道吸收的部位和机制不同, 它对药物的吸收影响也不一样。

例 3

药 名	单剂量	时 间
地塞米松	5mg	8. 16
胃 复 安	10mg	8. 12. 16
VitC	0.2	8. 12. 16
VitB ₁	5mg	8. 12. 16
路 丁	20mg	8. 12. 16
硫 唑 嘌呤	50mg	8. 12. 16
VitB ₂	20mg	8. 12. 16
多 虑 平	25mg	8. 12. 16

胃复安是多巴胺受体阻断剂, 使胃肠道平滑肌兴奋, 加速胃排空, 可使由胃部吸收的药物如VitB吸收减少。当胃空速率增大时, 药物提前进入肠部, 在肠部吸收的药物如氯霉素等可增加吸收, 但有些药物如

VitB₂在小肠通过特殊转运系统转运, 当大量药物提前进入肠道, 载体达饱和, 药物吸收反而减少。

抗胆硷药如普鲁苯辛等可降低胃空速率, 一些在胃中不稳定的药物如扑热息痛、非那西汀等由于降解而吸收减少。

二、分布过程中的药物相互作用

1. 竞争蛋白结合部位

药物在血液中大多数以不同程度地与血浆蛋白产生疏松结合, 临床上药物的生物效应及毒副反应都由药物在血浆中的游离浓度而定, 与血浆蛋白结合的药物若被部分地置换出来, 药物效应增加, 增加的程度取决于该药物被置换的数量及该药物的分布容积, 被置换得多, 分布容积小, 则产生毒副反应的可能性大, 反之, 则影响不明显。

例 4

药 名	单剂量	时 间
SQ14225	25mg	8. 12. 16
潘 生 丁	25mg	8. 12. 16
安 定	2.5mg	8. 12. 16
优 降 糖	2.5mg	8. 12. 16
速 尿	20mg	8.
门冬酸钾镁	3#	8.
CO-SMZ	1.0	8. 16
灭 滴 灵	0.4	8. 12. 16
心 痛 定	10mg	8. 12. 16

优降糖为磺酰脲类结构, 在体内水解成磺酰胺类, Co-SMZ是磺胺结构, 两者结构相似, 在血浆蛋白结合部位发生竞争性置换, 由于Co-SMZ与血浆蛋白结合较优降糖强, 故两者合用可增加优降糖的作用。本病人是糖尿病患者, 同时患感冒, 两药并应视病情将优降糖减量, 否则易引起低血糖性休克。

2. 竞争受体结合部位

任何一种药物的药理作用都是药物分子与受体相互作用的结果, 药效强弱除与药物一受体复合物的数量成比例外, 还与药物和受体的亲和力、药物一受体产生的内在活性

有关。药物之间在同一受体发生竞争性拮抗的情况常有。

例5

肠溶阿司匹林	0.3	8.
A. T. P	20mg	8. 12. 16
潘生丁	25mg	8. 12. 16
VitC	0.2	8. 12. 16
VitB ₁	10mg	8. 12. 19
心得安	10mg	8. 12. 16
消心痛	5mg	8. 12. 16

心得安是β-受体阻滞剂，可引起血压下降，但阿司匹林有与心得安竞争受体的作用，使心得安与受体形成复合物的数目减少，从而降低了心得安的作用，同时也由于两者竞争受体结合部位，阻断了水杨酸类药物的作用。另外，此类例子在调查中还见潘生丁和氨茶硷合用屡见不鲜。

三、代谢过程中的药物相互作用

1. 酶促作用

酶促作用可能是某些药物耐受性产生的机制之一，也可解释为一些药物能降低另一些药物作用的原因。常用的酶促作用药物有：苯巴比妥、保太松、氨基比林、尼可刹米、美解眠、眠尔通、大仑丁、甲苯磺丁脲、利福平等。本调查中发现利福平、苯巴比妥、大仑丁等药物与其它治疗药合并使用较多，而且长期使用，如抗结核治疗中利福平+异烟肼+乙胺丁醇合并用药较常见，病人亦有引起肝损害。目前如何加以调整，还有待于探讨。

2. 酶抑作用

药酶抑制剂可抑制药酶活性，在与其它药并用时，可使其它药的代谢延缓，从而使药效增强。

例6

红霉素	0.5	8. 12. 16
氨茶硷	0.1	8. 12. 16
潘生丁	25mg	8. 12. 16
消心痛	10mg	8. 12. 16

红霉素可抑制氨茶硷代谢酶，由此使氨茶硷毒性增加，两者长期联用会引起氨茶硷中毒。

四、排泄过程中的药物相互作用

例7

小苏打	0.5×30*	1.0	3/日
PPA	0.25×36*	0.5	3/日
胃复安	5mg×36*	10mg	3/日
黄连素	0.1×36*	0.3	3/日

小苏打可使尿液呈硷性，使水杨酸类、PPA、呋喃咀丁、四环素、磺胺类药物等弱酸性药物的离子化程度提高，重吸收减少，排泄加快，其药效也就降低。此病人是一肠道疾患，使用此类药时，应与Vitc合用，以提高疗效。如为尿道感染应另论。

五、重复给药

在调查中我们还发现重复给药现象比较严重。

例8

7% Al(OH) ₃ 胶	10ml.	8.12.16
Vit B _{co}	2 #	8.12.16
维酶素	4 #	8.12.16

处方中维酶素含多种B族维生素，又给予VitB_{co}则属重复给药。在服药时间上亦存在问题，三药同服影响了后两药的吸收。

另外，还有解热镇痛药复方氨咖片+伤风速效胶囊+去痛片；庆大霉素+丁胺卡那霉素均用常规剂量配伍等，多见于门诊处方。分析其原因，主要是医生对每种药的内含成份及抗生素分类、作用机制不清楚造成的。

参 考 文 献

- (1) 刘万根、杨毓英等：中国医院药学杂志，1983, 3 (2) : 14 1984.4(2) : 15
- (2) Leslie Z, Benet et al: Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment, 1985
- (3) 唐镜波：药物相互作用，河南科技出版社，1985