



第九章 药物相互作用

第一节 概述

第二节 体外药物相互作用

第三节 体内药物相互作用

第四节 严重的不良药物相互作用 及临床对策



学习目标

1. 掌握药物相互作用概念；药动学及药效学的药物相互作用方式及意义。
2. 熟悉体外药物相互作用；严重的不良药物相互作用表现及临床对策。
3. 了解药物相互作用类型、后果。

第一节 概述

一、定义

同时/相继使用两种或两种以上的药物。

1、联合用药 (drug combination)

目的：提高疗效、减少毒副作用、延缓耐药性/耐受性产生

2、药物相互作用 (Drug interaction)：

某一药物的作用由于其他药物/化学物质/食物的存在而受到影响，使该药作用大小/作用性质/持续时间发生变化或产生药物不良反应。

3、药物相互作用对 (interaction pair)

目标药 (object drug): 药效发生变化的药



相互作用药 (interacting drug): 引起变化的药

注：一种药既可是目标药，也可是相互作用药/互为目标药和相互作用药/有时可能无法区分。

西米替丁 → 苯妥英钠浓度 ↑
苯妥英钠 → 双香豆素作用 ↓
氯霉素 ↔ 苯妥英钠

第一节 概述

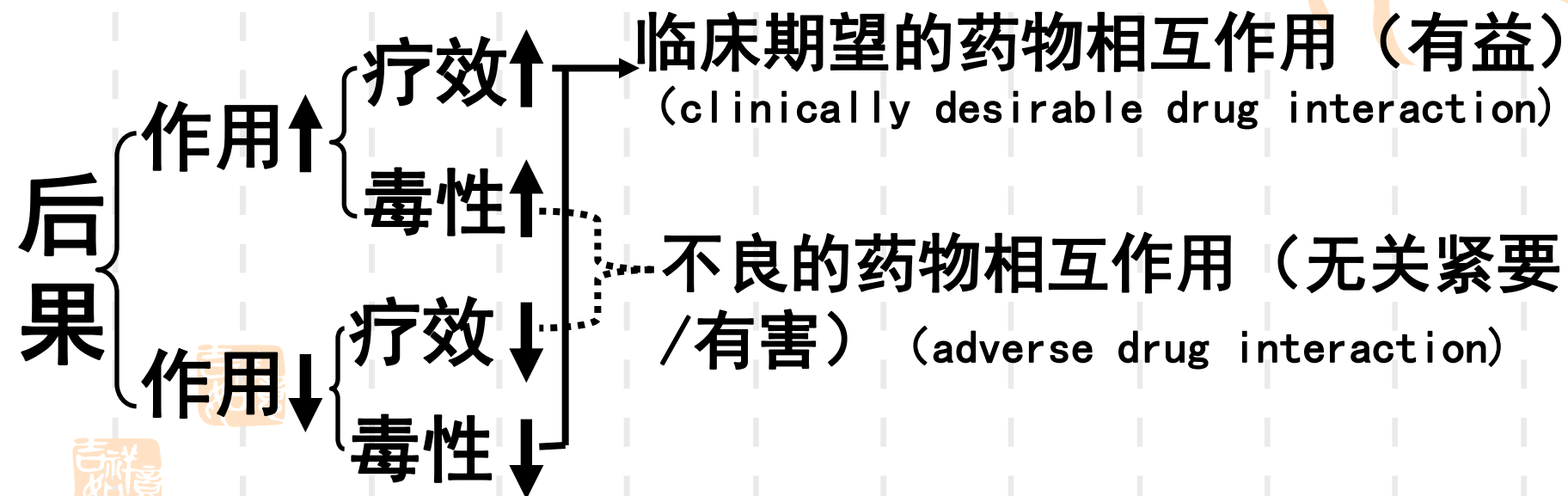
二、类型

按机制分 { 体外药物相互作用：配伍禁忌、 F 改变（药剂学相互作用）
药理学方面的相互作用
体内药物相互作用 { 药理学方面的相互作用
药效学方面的相互作用

按严重程度分 { 轻度（影响不大，不改变治疗方案）
中度（确切不良后果，密切观察下使用）
重度（严重毒性反应，需改剂量/药物/方案）

按发生概率分：肯定、很可能、可能、可疑、不可能

按发生快慢分：立即、迟缓



第二节 体外药物相互作用

一、配伍禁忌 (incompatibility)

主要发生在液体剂型

1、沉淀、结晶

酸性药与碱性药的沉淀；

溶液pH改变，药物结晶(SD在10%GS液中易结晶)；



2、失效

氨基酸液中不能加任何药物；

肝素+鱼精蛋白

葡萄糖液中不能加：氨茶碱、可溶的巴比妥类、华法林
VitB₁₂、红霉素、氢化可的松、
卡那霉素、新生霉素、可溶的磺胺；

生理盐水中不能加：两性霉素B。

任氏液中不能加入：促皮质素、两性霉素B、间羟胺、
NA、四环素等。



第二节 体外药物相互作用

二、生物利用度 (bioavailability) 的变动

主要发生在固体剂型，由于赋形剂变动，使药物生物利用度改变；

同一品种、同一剂量的固体药物都有可能生物利用度不同。

第三节 体内药物相互作用

一、药动学的相互作用

药动学包括吸收、分布、代谢和排泄过程，在这四个环节均可发生相互作用，其后果可能影响血药浓度或靶组织浓度（量的变化），从而出现药效改变或毒性反应。

第三节 体内药物相互作用

一、药动学的相互作用

(一) 吸收

吸收的途径不同，在给药部位的相互作用都将影响其吸收。**口服是最常用的给药途径**，绝大多数肠道的相互作用是导致吸收减少而非增加，多数是由于吸收速率的改变，仅少数情况会导致吸收总量的减少。

1.pH的影响

pH → 解离度 → 脂溶性 → 被动扩散

规律:

酸性药在酸(碱)性环境中解离少(多), 脂溶性高(低), 吸收多(少);

碱性药在碱(酸)性环境中解离少(多), 脂溶性高(低), 吸收多(少).

实例:

pH变化对药物吸收的影响

相互作用药	目标药	结 果	对 策
抗酸药	酮康唑	吸收↓	换用氟康唑
H ₂ 受体阻断药	伊曲康唑		
质子泵抑制剂	水杨酸类		间隔2~3h使用
	磺胺类		
	巴比妥类		

2. 吸附、螯合及其他络合机制

吸附、螯合作用对药物吸收的影响

相互作用药	目标药	结 果	对 策
阳离子 (Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Al^{3+} 、 Bi^{3+})	喹诺酮类	AUC减少50%	间隔2h使用
双膦酸盐	钙剂	双方 F 均↓↓	先服磷酸盐2W, 再服钙剂10W
阴离子(考来烯胺)	阿司匹林	吸收↓	
	三环类		
	地高辛		
	甲状腺素		间隔2~3h使用
	华法林		
	普萘洛尔		
	环孢素		
活性炭	对乙酰氨基酚	吸收↓	间隔2~3h使用
白陶土	林可霉素	吸收↓	先服白陶土制剂, 2h后服林可霉素。

3. 胃肠蠕动的影晌

相互作用药	目标药	结果
抑制胃肠药 普鲁本辛, 阿托品 抗酸药, 镇静催眠药	对乙酰氨基酚 青霉素, 左旋多巴 地高辛缓释剂	胃排空减慢, 吸收速度减慢, 对药效影响不大 胃中破坏, F 降低, 药效降低 肠蠕动变慢, 血药浓度提高30%
甲氧氯普胺(灭吐灵)	对乙酰氨基酚 地高辛缓释剂	胃排空加快, 吸收速度加快 肠蠕动变快, 吸引减少
泻药	肠衣片, 灰黄霉素	使肠蠕动加快, 药物吸收量减少

4. 食物影响

- ★多数情况下使药物吸收延缓,但总量不变,餐前1h/餐后2h服药
- ★例外:食物/脂质可使螺内酯/灰黄霉素的吸收↑.
- ★橘子汁、咖啡和矿泉水可以显著地减少阿仑膦酸盐的吸收→降低其效应→该药必须在服药当天第一次进食、喝饮料或其他药物之前至少半小时用白开水吞服。
- ★蔓越莓与华法林会产生相互作用,合用时应密切关注患者的凝血酶原时间。
- ★葡萄柚汁抑制肠道CYP3A4酶及某些药物转运蛋白如P-糖蛋白,可使非洛地平的血药浓度大大增加。

5. 胃肠吸收功能的影响

一些药物如**新霉素**、**对氨基水杨酸**、**环磷酰胺**等损伤肠黏膜，使药物（如**苯妥英钠**，**维拉帕米**等）吸收减少20%~35%。

6. 其他

- ▲普鲁卡因+AD;
- ▲丙米嗪引起口干，使硝酸甘油舌下含化吸收↓
- ▲肠道抗生素抑制肠道细菌，使VitK合成减少，香豆素作用增强，地高辛（被肠道细菌大量代谢灭活）血药浓度增高1倍。

第三节 体内药物相互作用

(二) 分布

1. 竞争血浆蛋白结合部位

药物在血浆中存在结合型和游离型，结合型药物与血浆蛋白的结合特异性不高，血液中同时存在两种或以上药物时，可以发生**竞争性取代**，导致**被置换的药物游离药物浓度↑**，对于血浆蛋白结合率高、表观分布容积小、 $t_{1/2}$ 长、治疗窗窄的药物这种置换可能带来严重后果，使用时常需进行血药浓度监测。

药物在血浆蛋白结合部位的置换作用

相互作用药	目标药	后 果
水杨酸盐、保泰松、磺胺、呋塞米	甲苯磺丁脲	低血糖
水杨酸盐、氯贝丁酯、水合氯醛	华法林	出血
水杨酸盐、磺胺、呋塞米	甲氨蝶呤	粒细胞缺乏症
乙胺嘧啶	奎宁	金鸡纳反应，粒细胞减少
呋塞米	水合氯醛	出汗、潮红、血压升高
维拉帕米	卡马西平	两药毒性增强
磺胺	硫喷妥钠	麻醉延长
磺胺	胆红素	新生儿黄疸

2. 改变组织分布量：



▲组织结合位点上的竞争置换：奎尼丁将地高辛从骨骼肌上置换，使地高辛中毒。

▲改变组织血流量：

NA减少肝血流，减少利多卡因的代谢，使其血药浓度增高，
IPA增加肝血流，增加利多卡因的代谢，使其血药浓度减低。



第三节 体内药物相互作用

(三) 生物转化

1. 酶诱导

一些药物能使肝药酶（cytochrome P₄₅₀, CYP）的合成增多或活性增加，常需数日到数周，它们通过这种方式加速药酶底物药的代谢，从而使其血药浓度降低，产物增多，药效降低或增强（产物有活性）。多数无临床意义，对治疗窗窄的药物可严重影响药效或不良反应。

酶诱导对药物产生的影响

目标药	相互作用药	后 果	对 策
拉莫三嗪	卡马西平	产物增多，毒性增大	换药/密切观察下使用
嗜酒	对乙酰氨基酚	肝毒性增加	
卡马西平	异烟肼	产物增多，毒性增大	
利福平	氨苯砜	产物致高铁血红蛋白血症	
利福平	异烟肼	肝毒性增加	
利福平	口服避孕药	避孕失败	在加入或停用酶诱导剂时调整目标药用量
苯妥英钠	环孢素	排斥反应	
利福平	糖皮质激素	治疗失败	
苯巴比妥	双香豆素	抗凝作用减小	

后果：

酶抑制后使目标药代谢减少，作用增强或作用时间延长，能否

引起药效增强或毒性增加还取决于：

- ①目标药的毒性及治疗窗大小；
- ②是否存在其他代谢途径；
- ③目标药代谢产物活性；
- ④CYP的遗传多态性及患者的表型、快或慢代谢型，酶抑制剂对慢代谢型影响小。

酶抑制对药物产生的影响

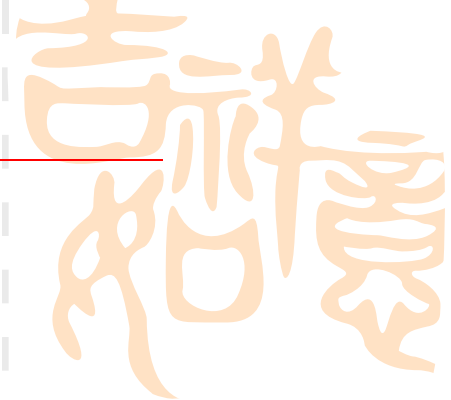
相互作用药	目标药	后 果
酮康唑	胺碘酮、奎尼丁、特非拉定、阿司咪唑、红霉素、氯喹、米帕明、氯丙嗪、锂盐、特罗地林、西沙必利	心律失常(QT间期延长、尖端扭转型心律失常)
酮康唑	舍曲林	不会引起严重的心血管不良反应

除肝药酶外的其它灭活酶被抑制，将加强相应药的作用，如单胺氧化酶抑制剂抑制该酶活性，加强酪胺作用；普鲁卡因抑制假性胆碱酯酶，使琥珀胆碱肌松作用加强

第三节 体内药物相互作用

(四) 排泄

大多数药物经胆汁或尿液排出体外。在排泄过程中药物相互作用对以原型从肾排出的药物影响较大。





1. 肾排泄

① 肾小球滤过

② 肾小管主动分泌 泌酸性载体、泌碱性载体

当两种酸性药物或两种碱性药物并用时，会互相竞争载体，使其中一种药物分泌减少，疗效增加或作用时间延长。

③ 肾小管重吸收 被动：脂溶扩散

酸性药在酸性尿中/碱性药在碱性尿中从肾小管再吸收增加，尿中排泄少，相反，酸性尿/碱性尿分别促进碱性药/酸性药的排泄。



2. 胆汁排泄

有些药物以原型或结合形式经胆汁排泄，存在肝肠循环，其延长了药物在体内作用的时间。

如果肠道正常菌群被抗生素破坏，将影响肝肠循环，使药物排出体外加快。如抗生素能减少炔雌二醇结合物的肝肠循环，导致雌二醇血药浓度↓，可能导致避孕失败。

3. 药物转运蛋白

P-糖蛋白是存在于细胞膜上的一种外排泵蛋白，由*ABCB1*基因（多药耐药基因*MDR1*）编码，在体内肾近端小管、肝、肠上皮细胞、胰腺和血脑屏障高表达。其转运底物较多，包括许多药物，将底物转运至尿液，胆汁及肠道，其在血脑屏障上的表达限制了药物在中枢神经系统的蓄积。如地高辛与P-糖蛋白抑制剂维拉帕米同时服用，将增加地高辛的血药浓度，从而使其毒性增加。

目前证实的P-糖蛋白抑制剂有：阿托伐他汀，克拉霉素，双嘧达莫，红霉素，伊曲康唑，酮康唑，普罗帕酮，奎尼丁，伐司扑达，维拉帕米；

诱导剂有：利福平，圣约翰草。

第三节 体内药物相互作用

二、药效学的相互作用

在药效学方面，药物可以通过影响药物对靶位作用，如抑制递质摄取，抑制灭活酶，阻断受体，或改变电解质平衡，作用于同一生理系统或生化代谢系统等多种方式产生作用，其结果可分**协同**或相加效应、**拮抗**效应。

1. 相加或协同作用

两种药理作用相似的药物联合使用的效应等于或大于单用效果之和，称协同作用。

药物效应协同作用

A 药	B 药	结 果
抗胆碱能药	抗帕金森病药、丁酰苯、吩噻嗪、三环类	抗胆碱能作用增强，在湿热环境易中暑、回肠麻痹、中毒性精神病
降压药	抗心绞痛药、扩管药、吩噻嗪类	直立性低血压
中枢抑制药	乙醇、镇吐药、抗组胺药、镇静催眠药	中枢抑制（困倦、木僵、呼吸抑制、昏迷、死亡）
甲氨蝶呤	复方新诺明	巨幼细胞贫血
呋塞米	氨基糖苷、第一代头孢	增加肾毒性
氨基糖苷	神经肌肉阻断药	神经肌肉阻滞、呼吸抑制
补钾剂	留钾利尿药、ACEI	高钾血症
呋塞米	强心苷、抗心律失常药	心律失常
拟肾上腺素药	单胺氧化酶抑制药、三环类	高血压危象

2. 药物效应拮抗作用

两种或两种以上药物作用相反，或发生竞争性或生理性拮抗作用，表现为联合用药效果小于单用效果之和。

药物效应拮抗作用

A 药	B 药	结 果
抗凝药	维生素K	抗凝作用下降
生胃酮	螺内酯	妨碍溃疡愈合
降糖药	糖皮质激素	影响降糖作用
催眠药	咖啡因	阻碍催眠
左旋多巴	抗精神失常药	抗震颤麻痹作用↓
胍乙啶、可乐定	三环类	妨碍降压
吗啡	纳洛酮	解毒
氯丙嗪	苯海索	锥体外系反应↓

第四节 严重的不良药物相互作用及临床对策

一、严重的不良药物相互作用

1、高血压危象

MAO抑制剂+拟肾上腺素药、DA、三环抗抑郁药、胍乙啶合用，使NA堆积导致高血压

2、严重低血压反应

氯丙嗪+呋塞米可致低血压

3、心律失常及心搏骤停

强心苷+强、中效利尿药，由于低 K^+ ；

强心苷+ Ca^{2+} ；奎尼丁+氯丙嗪；

维拉帕米 + β 受体阻断药

4、出血

香豆素+阿司匹林/氨基糖苷/消胆胺

第四节 严重的不良药物相互作用及临床对策

5、呼吸麻痹

氨基糖苷+硫喷妥钠；环磷酰胺/利多卡因+琥珀胆碱

6、低血糖昏迷

甲苯磺丁脲+磺胺/保泰松等，产生置换；

甲苯磺丁脲+氯霉素/保泰松等药酶抑制；

甲苯磺丁脲+ β 受体阻断药

7、骨髓抑制

甲氨蝶呤+磺胺/呋塞米/水杨酸，产生置换；

别嘌醇+巯嘌呤

8、听力减退

氨基糖苷+呋塞米、氨基糖苷+抗组胺药

二、临床对策

- (一) 详细了解病史。尤其是用药史，包括患者自己服药情况，不要忽略任何有关药物的有用信息。
- (二) 掌握重要的药物相互作用机制。
- (三) 借助计算机药物相互作用警示系统监测
- (四) 保证疗效情况下，尽量少用药或用相互作用可能性小的药物

第四节 严重的不良药物相互作用及临床对策

- (五) 对治疗窗窄的药物使用时提高警惕（抗凝药、抗惊厥药、细胞毒药、奎尼丁、抗感染药、洋地黄、降糖药、免疫抑制剂、两性霉素B、碳酸锂、氨茶碱）。
- (六) 对高风险人群（老年人或有多种合并症患者或需要长期使用多种药物的患者等）密切观察。
- (七) 减少给药次数可减少食物影响
- (八) 多数药物相互作用可通过给药次序、剂量调整及血药浓度监测即可避免。

思考题

1. 药物相互作用可以发生在哪些阶段？试简要说明。
2. 药效学相互作用与药动学相互作用的最大区别是什么？试简要说明。
3. 甲苯磺丁脲+水杨酸盐、双香豆素+苯巴比妥、螺内酯+食物，你认为上述三种联合分别有何后果？为什么？
4. 药物联合使用不当有可能造成哪些严重的不良反应？试举例说明。
5. 简述有害药物相互作用的临床对策。