

关于药物相互作用



联合用药的定义

- 联合用药是指同时或相隔一定时间内使用两种或两种以上的药物。

联合用药的意义

- 提高药物的疗效；
- 减少药物的某些副作用；
- 延缓机体耐受性或病原体耐药性的产生。

❖ 协同作用 (synergism) :

联合应用药后原有作用或毒性增加。

包括相加、增强、增敏作用。

❖ 拮抗作用 (antagonism) :

联合用药后原有作用或毒性减弱。

协同作用 (synergism)

相加作用

- ❖ 合用后药物作用等于个药单独应用时所产生的作用的总和。
- ❖ 如果用相同药理作用的两种药物，其结果可能相加，药物主要作用和副作用均可相加。

总和作用

- ❖ 将两种作用相似但作用部位或作用机制不同的药物合用，所产生作用等于各药单用的总和。
- ❖ **例：**氢氯噻嗪作为基础降压药和各类降压药合用治疗各期高血压病，即可增强疗效，减少给药剂量又可对抗其他降压药引起的水、钠潴留的副作用。

增强作用

- ❖ 药物合用后药理作用大于个药单独应用时所产生的作用的总和。
- ❖ **例：**双异丙吡胺与 β 受体拮抗药均有负性肌力、减慢心率作用，合用作用增强，可导致窦性心动过缓，传导阻滞，甚至导致心跳骤停。

联合用药的相加或协同作用

A药	B药	相互作用后果
抗胆碱药	吩噻嗪类、抗帕金森药物、三环类抗抑郁药	抗胆碱作用增强、麻痹性肠梗阻
降血压药	抗心绞痛药、血管扩张药	降压作用增强
中枢神经抑制药	乙醇、镇吐药、抗组胺药	呼吸抑制、昏迷
甲氨蝶呤	复方新诺明	骨髓巨幼红细胞症
肾毒性药	氨基糖苷类抗生素	增强肾毒性
N-M拮抗药	氨基糖苷类抗生素	增强N-M阻滞、延长窒息时间
补钾剂	保钾利尿药	高钾血症

拮抗作用 (antagonism)

❖ 指两药联合所产生的效应小于单独应用其中一种药物的效应。

❖ 分类:



生理性拮抗

- ❖ 这种作用基于两药有相反作用，因此合并用药后可以相互抵消作用。

例：

- ❖ 吗啡中毒时所导致呼吸严重抑制，可被呼吸中枢兴奋药尼可刹米所对抗；
- ❖ 氯丙嗪与肾上腺素合用，氯丙嗪具有 α 受体阻断作用，可以逆转肾上腺素的升压作用。

生化性拮抗

药理性拮抗

甲药对乙药的药动学的影响，使之血浆蛋白结合率降低、生物转化加快或减慢、

或例：非泄赫速拉曩可侏阢羰缙胺的作用。

例：苯巴比妥是肝药酶诱导剂，增加其他药物的代谢，使之作用减弱。

化学性拮抗

两种药物通过化学反应而相互抵消作用。

例：肝素带高度负电荷，鱼精蛋白带有正电荷，能中和肝素的负电荷，从而对抗其抗凝作用。

配伍禁忌（incompatibility）：

- ❖ **理化禁忌**：指不同药物放在同一介质中，发生了不利的理化反应，此情况不反对分开使用药物。
- ❖ **药理禁忌**：指药物进入机体后发生拮抗的作用。药理禁忌不管分开还是合起来都不能应用。

一、药物相互作用定义

药物相互作用（drug interaction）：

是指病人同时或相继使用两种或两种以上药物时，由于药物之间的相互影响而导致其中一个或几个药物中所用的强弱、持续时间甚至性质发生不同程度的改变的现象。

❖ 药物-药物相互作用

❖ 药物-食物相互作用

药物相互作用对患者的影响

- ❖ 有益
 - ❖ 无关紧要
 - ❖ 有害
-
- ❖ 狭义的药物相互作用是指两种或两种以上药物同时或相继使用时产生的不良影响。

药物相互作用对 (interaction pair)

- ❖ 目标药：药效发生变化的药物。
- ❖ 相互作用药或促发药：引起变化发生的药物。

二、药物相互作用分类

（一）按发生机制分类

- ❖ 药剂学相互作用
- ❖ 药动学相互作用 (*Pharmacokinetics*)
- ❖ 药效学相互作用 (*pharmacodynamics*)

（二）按严重程度分类

- ❖ **轻度药物相互作用** 造成的影响临床意义不大，无需改变治疗方案。
 - ❧ 如对乙酰氨基酚能减弱呋塞米的利尿作用，但并不会显著影响临床疗效，也无需改变剂量。
- ❖ **中度药物相互作用：** 药物联用虽会造成确切的不良后果，但临床上仍会在密切观察下使用。
 - ❧ 如已知异烟肼与利福平合用可引起中毒性肝炎的发生率升高，但这一联合用药仍是临床上常用的抗结核化疗方案。

❖ **重度药物相互作用** 药物联用会造成严重的毒性反应，需要改变剂量、药物和给药方案。

❖ 如特非那定与酮康唑合用可引起致死性心律失常，需要停用其中的一个联用药物。



第二节 药物相互作用的机制

一、药剂学相互作用

- 是指在药物制剂进入可利用状态之前相互间发生化学或物理性相互作用，使药性发生变化，即物理化学性相互作用，从而影响药物作用。
- 本类反应多发生于液体制剂，如在静脉输液中或注射器内。

作用结果

- 静脉输液中加入药物，药物相互作用可产生的沉淀反应、变色和浑浊，注入血管内就能引起意外，应力求避免发生。
- 也可发生一种药物使另一种药物失效，达不到预期的治疗效果。

沉淀

酸性药液与碱性药液合用时，可发生沉淀反应

- ❖ **例1：**酸性药物盐酸氯丙嗪注射液同碱性药物异戊巴比妥钠注射液混合，可造成两者或两者之一的沉淀；
- ❖ **例2：**肝素与阿米卡星、胺碘酮、红霉素、吗啡、异丙嗪在注射器内混合时，5~10min内可出现沉淀。

氧化、分解失效

- ❖ 维生素C注射液在pH值 >6 以上易被氧化，故不宜与碱性的氨茶碱、谷氨酸钠等注射液合用；
- ❖ 氨基糖苷类抗生素与羧苄西林混合于静脉滴注液中，可因氨基糖苷类抗生素的氨基与羧苄西林的 β -内酰胺环之间发生化学性相互作用而灭活。

以高渗葡萄糖注射液稀释20%磺胺嘧啶钠 静滴治疗流行性脑膜炎，溶解度下降，析出结晶可造成血管栓塞死亡。

二、药动学相互作用

药代动力学方面药物相互作用是指一种药物使另一种并用的药物发生药代动力学的改变，从而使后一种药物的血浆浓度发生改变。

Pharmacokinetic interaction

ADME过程

Drug
A

Drug
B



Ph、胃排空、肠运动、复合物形成



Drug
A



吸收增加或减少/加速或减慢



① 药物理化性质方面的相互作用

- ❖ 药物合用在胃肠内可相互作用，形成络合物或复合物，从而影响药物的吸收。
- ❖ **例：**钙盐可与四环素类形成难吸收的络合物；铁剂可降低四环素及青霉胺的吸收；氢氧化铝凝胶影响乙胺丁醇、地高辛的吸收。

② 胃排空或肠蠕动的影晌

- ❖ 改变胃排空或肠蠕动速度的药物能影响其他口服药的吸收。例如吗丁啉加速胃的排空，从而可使某些药物的吸收减少。
- ❖ **例：**抗胆碱药物（阿托品）可使胃排空延缓，使有些药物的峰浓度降低，达峰时间变慢；也可使肠蠕动减慢，消化液分泌减少，从而使其他药物如抗凝药吸收减少。

③ 胃肠道pH的影响

- ❖ 胃肠道pH的影响改变，可影响药物的解离度和吸收率。
- ❖ **例：**应用抗酸药后，提高了胃肠道的pH，此时如果同服弱酸性的药物，由于弱酸性药物在碱性环境中解离部分增多，故吸收减少。



❖ ④ 间接作用



➤ 竞争蛋白结合部位

当同时应用多种药物时，它们有可能在蛋白结合部位发生竞争，使某一药被置换出来变成游离型，加大了游离型的比例，可能加大了该药的毒性。

➤ 改变组织分布量

改变组织血流量

组织结合位点上的竞争置换

主要表现在药物与血浆蛋白结合的竞争

❖ 两个药物可逆地与血浆蛋白的同一结合点发生竞争性置换，是否能提高其中某药的游离型血药浓度而引起后果，取决于两个条件：

- ① 蛋白结合率大于90%；
- ② 被置换出的药物的分布容积小于0.15L/kg。

❖ **例：**保泰松、乙酰水杨酸、苯妥英钠等都是强力置换剂，合用时可将双香豆素从蛋白结合部位置换出来，由于游离型增加而可能引起出血。

临床上常见药物相互作用

强力结合药	被置换药	结果
长效磺胺药、水杨酸类、 香豆素类	磺酰脲类	低血糖
保泰松、水杨酸类 乙胺嘧啶	香豆素类 奎宁	凝血时间延长、出血 奎宁霉素性增强
速效磺胺类、水杨酸类	甲氨喋呤	甲氨喋呤毒性增强

- **酶诱导** 一些药物能增加肝微粒体酶合成，加速另一种药的代谢而干扰该药的作用。（苯巴比妥、苯妥英钠）
- **酶抑制** 肝微粒体酶的活性能被某些药物抑制，使另一药物的代谢减少，作用加强或延长。（氯霉素、雷尼替丁）

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/196135045022010112>