

- [14] Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *curr Med Res Opin*, 2001, 17: 223-240
- [15] Robert CS, Gordon RB. Omalizumab for Asthma. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2689-2695
- [16] Kabra SK, Lodha R. Management of unresponsive asthma. *Indian J pediatr*, 2004, 71: 729-732
- [17] 董碧蓉. 难治性重症哮喘治疗进展. *现代临床医学*, 2005, 31 (4): 3-4
- [18] 赵敏. 酚妥拉明、多巴胺治疗小儿难治性哮喘 30 例分析. *中国误诊学杂志*, 2007, 7, (6) 1309-1310
- [19] Matsue T, Hayashi S, Keunecke H, et al. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146: 177-184
- [20] Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, et al. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153: 1519-1529
- [21] 李健, 郭雪君, 徐卫国. 难治性哮喘发病机制研究进展. *国际呼吸杂志*, 2006, 26 (1): 52-53
- [22] 李阳柯, 熊瑛. 激素抵抗性哮喘的研究进展. *国际呼吸杂志*, 2007, 27 (10): 770-772

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0024-05

氨茶碱和常用抗菌药物的相互作用

【作者】 陈世才 刘宪军

北京市通州区潞河医院 (北京 101100)

【摘要】 目的 总结氨茶碱与常用抗菌药物之间可能存在的相互作用, 供临床参考。方法 通过检索 Pubmed 和中国医院数字图书馆, 查阅有关权威材料, 对有关氨茶碱和抗菌药物之间相互作用的研究文献进行汇总。结果 氨茶碱与很多常用抗菌药物之间存在着相互作用, 从而使茶碱血药浓度或过低, 或太高。结论 临床在联用氨茶碱与一些抗菌药物时, 要注意监测氨茶碱的血药浓度, 及时调整氨茶碱的剂量, 保障患者用药安全有效。

【关键词】 抗菌药物; 氨茶碱; 相互作用

【中图分类号】 R969.2; R974.3

【文献标识码】 B

氨茶碱是茶碱与乙二胺的复盐, 其药理作用主要来自茶碱, 乙二胺使其水溶性增强^[1], 氨茶碱在体内分解为茶碱而起药效作用, 故本文提到的茶碱与抗菌药物的相互作用, 也即为氨茶碱与抗菌药物的相互作用。

茶碱是黄嘌呤类生物碱中松弛支气管平滑肌作用最强的一种药物, 是目前应用量广泛的平喘药物之一, 作为一种有效的支气管扩张药, 被广泛应用于临床, 至今许多国家和地区仍将茶碱作为第一线平喘药应用于临床。但其治疗指数窄, 文献报道其血药浓度在 $5\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 开始有疗效, 适宜浓度为 10~

$20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 若高于 $20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 易出现毒性反应, 早期多见有恶心、呕吐、失眠、易激动等反应, 严重者可有心动过速、发热、失水、谵妄、惊厥、昏迷等征象, 甚至呼吸与心跳停止至死亡。支气管哮喘的患者在应用茶碱的同时常需要联用抗菌药, 茶碱与多种抗菌药物联用具有相互作用, 导致茶碱代谢清除改变, 结果使茶碱在常规剂量时, 不是达不到治疗效果就是出现毒性反应。因此, 氨茶碱与抗菌药物联用时, 应注意相互作用两个方面, 以确保用药安全, 提高临床疗效。本文就茶碱与某些抗菌药之间相互作用作一简要综述, 供临床参考。

1 氨茶碱的药代动力学

口服氨茶碱或由直肠或胃肠道外给药均能迅速被吸收,在体内氨茶碱释放出茶碱,后者的蛋白结合率为60%,分布容积(V_d)约为 $0.5L \cdot kg^{-1}$,半衰期($t_{1/2}$)为3~9h,静注氨茶碱 $6mg \cdot kg^{-1}$,30min内血药浓度可达 $10\mu g \cdot mL^{-1}$,它在体内的生物转化率有个体间的差异。空腹状态下口服氨茶碱,2h血药浓度达峰值。氨茶碱大部分以代谢产物形式通过肾排出,10%以原形排出。茶碱在有效药物浓度范围内呈一级动力学消除过程,血药浓度与剂量呈线性关系;当血药浓度大于 $30\mu g \cdot mL^{-1}$ 时则有非线性动力学表现, $t_{1/2}$ 比原来要大大延长。

2 氨茶碱与抗菌药物相互作用机制

氨茶碱在体内释放出茶碱,茶碱可被肝脏细胞色素P450同功酶CYP3A4、CYP1A2代谢^[2],某些抗菌药物就是通过影响P450同功酶的作用而影响茶碱的代谢,从而使茶碱的血药浓度升高或降低。如某些大环内酯类抗菌药物可与CYP3A4酶进行N-脱甲基化,其代谢物与酶形成一个稳定的化合物,使酶失去活性。茶碱代谢不能通过CYP3A4途径便转向CYP1A2途径,而该类药不能抑制后一途径,但CYP1A2的活性具很大个体差异。酶活性较低的人更易发生相互作用,导致茶碱血药浓度升高,同时要发生这种相互作用必须有足够的时间使酶先被诱导,一般在两者联用头几天不会发生这种相互作用。又如某些喹诺酮类药物通过抑制CYP1A2,而抑制茶碱的N位脱甲基化过程,使茶碱清除率下降,从而引起剂量依赖性的茶碱代谢抑制,结果减少了代谢物的尿排泄,增加了母体化合物的清除,使总清除率下降,血药浓度升高,半衰期延长,导致茶碱血药浓度过高,从而使茶碱的心脏毒性及中枢神经系统不良反应发生率增高^[3]。

3 氨茶碱与抗菌药物的相互作用

3.1 头孢菌素类

头孢呋肟使茶碱血药浓度升高,尤其在肺心病患者出现心衰时,使氨茶碱排泄减慢,导致体内氨茶碱浓度蓄积^[4]。

李胜歧等^[5]通过测定肺心病急性发作及肺心病伴心衰患者氨茶碱与头孢噻肟钠联用后2h血药浓度,发现2药联用后氨茶碱血药浓度显著上升,而头孢噻肟钠血清浓度比单用显著降低。肺心病伴心衰者6h氨茶碱血药浓度单用、联用均高于无心衰者。提示2药联用有可能致茶碱中毒,且降低了头孢噻肟钠的抗感染疗效。2药不宜联用,尤其是心衰患者。

头孢呋肟、头孢噻肟使茶碱血药浓度明显升高,有可能增强其毒副作用,而头孢噻肟、头孢呋肟血药浓度却明显降低,两药不宜同时应用^[6]。

3.2 氨基糖苷类

氨茶碱使庆大霉素易在肾小球中重吸收,全身作用时间延长,碱化尿液后,则庆大霉素游离型增多,抗菌效力增强。联用茶碱时,庆大霉素只需应用原剂量的1/5就有效,收到剂量小、疗效高、毒性低的效果^[6]。

3.3 四环素类

四环素为P450酶抑制剂,可抑制茶碱的代谢,使其药理作用和毒性反应均增强。急性心肌梗死伴低血压患者,禁忌2药联用^[6]。

3.4 氯霉素类

氯霉素为肝药酶抑制剂,干扰茶碱在肝脏的代谢转化,延缓其在体内的清除。实验结果表明^[7],2药联用后, $t_{1/2}$ 延长,曲线下面积(AUC)增大,与单用茶碱时相比较其K值、 $t_{1/2}$ 、AUC均有明显差异,提示2药长期联用,茶碱的血药浓度不易控制,毒副作用容易发生。如需联用,则应控制剂量,进行血药浓度监测,制定其合理的给药方案。

3.5 大环内酯类

大环内酯类抗生素为14~16元环的内酯化合物,可与CYP3A4酶进行N-脱甲基化,其代谢物与酶形成一个稳定的化合物,使酶失去活性。一般14元环的红霉素、克拉霉素与CYP3A4形成复合物的作用最强,发生的不良反应也最严重;罗红霉素和16元环的交沙霉素、螺旋霉素次之;15元环的阿奇霉素最弱。

叶丽卡等^[8]试验结果显示红霉素与氨茶碱联用5d、10d对茶碱药动学参数有显著或非常显著的影响,而且联用的时间越长,剂量越大,发生茶碱中毒的危险性越显著。有作者认为^[6],茶碱与红霉素联用4d即可发生相互作用,联用1周以上茶碱的血药浓度升高。国外报道^[9,10]认为,在每日给红霉素1.5g以上与茶碱同时服时发生干扰,血内茶碱清除率下降约25%,半衰期延长15%~26%。用药2~3d后可出现心悸、兴奋、心率快、血压下降。血药浓度 $25\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可全身抽搐,以至于心律紊乱。大部分文献认为联用红霉素使茶碱血药浓度升高,也有个别报道红霉素与茶碱没有相互作用^[11]。笔者认为,这是由于选择实验人群和实验时间的差异因素,导致了该药与茶碱相互作用的个别文献报道不一致。

螺旋霉素在体内有明显的蓄积作用,在胆汁中的浓度远大于血药浓度,且维持时间长,它亦在肝脏与茶碱产生竞争性抑制而影响茶碱的代谢。一般认为联用4d后,茶碱的血药浓度明显升高,而临床上为达到有效浓度,往往2药联用10d或更长。因此,在联用该药时,应适时按个体化调整茶碱剂量,以控制其血药浓度,防止因药物相互作用而造成不良后果。

麦迪霉素也能使茶碱血药浓度升高,且与茶碱相互作用的强度大于红霉素^[12]。有人曾观察10例应用常规剂量氨茶碱与麦迪霉素的哮喘患者,并监测了茶碱血药浓度。结果表明,茶碱最低血药浓度均超过 $20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,且出现毒副反应^[6]。

克拉霉素与大剂量氨茶碱联用或氨茶碱的基础血药浓度偏高时,建议监测后者的血药浓度;罗红霉素可使茶碱的血药浓度升高,半衰期延长,2药联用当血清茶碱浓度 $\geq 15\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,需监测茶碱的血药浓度;阿奇霉素对茶碱缓释片及长效茶碱类药物舒弗美的血清茶碱稳态峰浓度、稳态谷浓度、药时曲线下面积及浓度波动系数等均无明显影响,2药联用安全,无需调整茶碱用量,但应注意监测茶碱的血药浓度。

鉴于上述,大环内酯类药物与氨茶碱并用时应酌减茶碱用量或监测茶碱的血药浓度。

3.6 林可霉素类

林可霉素、克林霉素可抑制P450酶活性,降低茶碱的清除率,使茶碱的血药浓度升高^[1],当茶碱与上述药物联用时,应适当减量。

3.7 磺胺类

磺胺类药物的蛋白结合率高,当与茶碱联用时,使茶碱从蛋白结合部位置换出来,即游离型茶碱浓度增加,有发生中毒的可能性,因此宜慎用或不宜配伍^[6]。据报道4例联用氨茶碱与磺胺甲基异噁唑(SMZ)的患者,茶碱血药浓度值高,停用SMZ后血药浓度下降^[14]。因此,2药联用时应注意调整茶碱剂量。

3.8 喹诺酮类

氟喹诺酮类通过CYP1A2代谢,其产物为4-Oxoquinolone,可抑制茶碱代谢过程的重要环节——去甲基化,使茶碱代谢减慢。不同喹诺酮类药物对茶碱清除率的影响不同,一般认为,依诺沙星是最强的茶碱抑制剂,其次为环丙沙星、培氟沙星^[15,16]。这一相互作用的程度与氟喹诺酮的剂量呈正相关关系,所以在治疗时尽可能避免2药联用,如确实需要,可适当减少茶碱的剂量,注意监测茶碱的血药浓度,以防毒性反应。或者可用N-7-衍生化的茶碱——二羟丙茶碱(DDP)和丙羟茶碱(PXP),实验表明,依诺沙星对此2种药物的药代动力学没有显著性差异^[17]。

依诺沙星可使茶碱的清除率下降76.8%,血药浓度升高近2倍,环丙沙星可使茶碱的清除率下降41.3%,引起中毒,出现恶心、呕吐、震颤、不安、激动、抽搐、心悸等,培氟沙星、诺氟沙星抑制茶碱的代谢,使其血药浓度显著升高,联用茶碱时应监测茶碱类血药浓度和调整茶碱的剂量^[1]。

在常见的氟喹诺酮类药物中,氧氟沙星对茶碱类的代谢影响最小^[1]。戴自英等认为氧氟沙星对茶碱药动学影响很少或不明显^[18]。黎月玲等^[19]也认为氧氟沙星与上述药物(依诺沙星、环丙沙星、培氟

沙星)具有相似的结构,但不影响茶碱的代谢,可能与各种药物的清除方式有关,氧氟沙星主要以原形(90%)从肾脏排泄,代谢程度很少,其代谢物的产生也很少,因此对茶碱浓度影响很少。

左氧氟沙星对茶碱的血药浓度、AUC等药动学参数也无明显影响。茶碱对本品的吸收等亦无明显影响。有研究者^[20]对16名健康男性进行随机、对照、双向交叉研究,来确定在稳态条件下口服左氧氟沙星(每12h给予500mg)对茶碱(单次 $4.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉给药)药代动力学的影响。参加者被随机分配到茶碱、左氧氟沙星组和茶碱、安慰剂组。14个人完成了这项研究。左氧氟沙星组和安慰剂组的茶碱的药代动力学参数 C_{max} 、AUC、Vd、 $t_{1/2}$ 中任何一个都没有统计学意义上的显著差别。结论表明,在稳态条件下口服左氧氟沙星和静脉注射茶碱没有药代动力学相互作用。但由于其他一些喹诺酮类药物与茶碱联用时,可使茶碱消除半衰期延长,血药浓度增高,致患者茶碱不良反应发生的危险性增加,因此在使用左氧氟沙星时仍应严密监测茶碱血药浓度,必要时调整剂量^[1]。

氟罗沙星能显著抑制茶碱的消除^[21],出现茶碱血药浓度升高伴随的副作用,并引起部分患者心率加快、悸动、头痛等,不宜与茶碱联用。而洛美沙星不抑制茶碱代谢,对茶碱类药物肝内代谢影响较小,可以比较安全地与茶碱联用^[22]。

氟喹诺酮类药物中,新上市的加替沙星和莫西沙星对茶碱代谢影响较小。健康成人志愿者5例联用加替沙星和茶碱,测定加替沙星对茶碱血药浓度的影响,结果显示,4例未见本品对茶碱血药浓度有影响,1例的 C_{max} 、AUC略上升,茶碱清除率降低^[17]。莫西沙星与茶碱联用的研究表明^[23],无论是单次给药还是达到稳态时,莫西沙星和茶碱的药代动力学相互之间不产生影响。因为莫西沙星不抑制肝药酶细胞色素P450,而茶碱类药的代谢与P450有关。因此,莫西沙星与茶碱类药物同服时,无需调整剂量。但为了保证患者用药安全,在茶碱与加替沙星、莫西沙星等联用时,仍需对茶碱

血药浓度进行监测。

3.9 抗结核药

异烟肼与氨茶碱合用时,可抑制氨茶碱在肝脏中的代谢,而导致氨茶碱血药浓度增高^[1]。异烟肼是肝药酶抑制剂,它能抑制肝微粒体酶活性,与氨茶碱联用时可抑制氨茶碱在肝脏中的代谢,而导致氨茶碱血药浓度增高,长期联用使茶碱血药浓度升高,甚至出现中毒症状^[24]。Hoglundp报道7名正常受试者服异烟肼 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,10d后茶碱半衰期延长15%,AUC增加31%,6h后茶碱(静注)血药浓度升高22%^[25]。有报道1例患者并用茶碱经1个月后患者出现恶心、心动过速、头痛、震颤、不安、焦虑和失眠等茶碱中毒症状,测血浆茶碱浓度为 $24.1\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,已达中毒水平^[26]。所以,异烟肼与氨茶碱先后应用或合用时,应密切监测茶碱的血药浓度,对其剂量进行适当调整。

利福霉素类包括利福平、利福喷丁,是一类强效、广泛、特异的P450同功酶诱导剂,包括CYP1A2、CYP3A4,通过诱导P450酶活性,加速茶碱的肾清除率和肝代谢,导致茶碱的血药浓度下降,使其半衰期平均缩短30%,严重地影响药物的生物效应。当停服利福平时,有可能引起氨茶碱的血药浓度回升,从而导致毒性反应^[27]。因此,2药联用期间,应严密监测氨茶碱血药浓度,防止血药浓度变化及不良反应发生。

3.10 抗真菌药

唑类抗真菌药是一类P450酶抑制剂,但不同药物对各种同功酶的作用有异,如氟康唑主要抑制CYP2C9,酮康唑、伊曲康唑主要抑制CYP3A4,氟康唑只有在每日口服800mg时才抑制CYP3A4,氟康唑通过药酶抑制作用可降低茶碱的清除率,与茶碱联用时,茶碱血药浓度约可增高13%^[1],故可使茶碱出现过量中毒的危险,在应用氟康唑期间及停药后,应加强监护并尽可能监测茶碱的血药浓度,酌情调整茶碱剂量。

两性霉素B具有药酶诱导作用,联用时茶碱血药浓度降低,平喘作用下降,应增加茶碱用量或停

用两性霉素 B。临床上两性霉素 B 治疗呼吸道霉菌感染,用药前茶碱血药浓度为 $12.24\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,联用后降为 $1.5\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,停用两性霉素 B 3d 后,茶碱浓度又上升为 $9.6\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [28]。

综上所述,氨茶碱与某些抗菌药物联用时,在药动学方面可表现不同程度的相互作用,从而使茶碱血药浓度或过低,影响疗效;或太高,发生中毒。这种情况值得我们医务人员密切关注,平时注意掌握一些氨茶碱与抗菌药物相互作用的机制与规律,对于临床及时合理调整氨茶碱的剂量,避免发生相互不良反应,保障患者用药安全,尤为重要。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (二部) 临床用药须知. 北京: 化学工业出版社, 2005: 244, 535, 541, 542, 558, 560, 563, 573, 594
- [2] 刘萍, 译. 细胞色素 P450 酶对药物生物转化的作用. 国外医学合成药生化药制剂分册, 2000, 21 (5): 306
- [3] 匡湘红, 包定元. 喹诺酮类药物与其它药物的相互作用. 中国药理学通报, 1994, 10 (4): 250
- [4] 郝建, 张安成, 丛勤滋, 等. 头孢呋肟在慢性肺心病患者中的相互作用. 中国药理学报, 1995, 11 (4): 347
- [5] 李胜岐, 王笑歌. 肺心病患者血清氨茶碱头孢呋肟钠的相互影响. 中华结核和呼吸杂志, 1992, 15 (5): 272
- [6] 贾公孚, 谢惠民, 主编. 药物联用禁忌手册. 第 11 版, 北京: 中国协和医科大学出版社. 2001: 319
- [7] 曲春华, 阮计章, 李性天. 氟霉素对氨茶碱血药浓度及药动参数的影响. 中国医院药学杂志, 1987, 7 (6): 241
- [8] 叶丽卡, 李国秀, 韩广轩, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者服用红霉素对稳态时氨茶碱药代动力学的影响. 中国临床药理学杂志, 1991, 7 (4): 221
- [9] Gurevitz SL. Erythromycin: drug interactions. Dent Hyg, 1997, 71: 1509-161
- [10] Boucher FD. The new macrolide antibiotics: use them carefully. Pediatr Child Health, 1997, 2: 385-386
- [11] Sean C Sweetman. Martindale The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press, 2002, 780
- [12] 梁钧鹤. 氨茶碱的临床应用. 新医学, 1988, 19 (4): 708
- [13] 胡国发. 影响茶碱药代动力学的因素. 中国医院药学杂志, 1988, 8 (11): 500
- [14] 陈顺烈, 林永祥, 蒋三员, 等. 氨茶碱的药物相互作用. 中国医院药学杂志, 1988, 8 (10): 441
- [15] 汤光, 主编. 现代药理学. 北京: 中国医药科技出版社, 1997: 85
- [16] 黄显, 许建华, 方令平. 喹诺酮类药物对茶碱药动学的影响. 中国医院药学杂志, 2002, 20 (2): 104
- [17] Hasegawa T, Nadai M, Apichaetipchean R, et al. Pharmacokinetic characteristics of N7-substituted theophylline derivatives and their interaction with quinolone in rats. J Pharm Sci, 1991, 80: 962
- [18] 戴自英, 刘裕昆, 汪复, 主编. 实用抗菌药理学. 第 2 版, 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 279
- [19] 黎月玲, 郑企琨. 氧氟沙星对健康人茶碱药动学的影响. 中国医院药学杂志, 1997, 17 (9): 390
- [20] Gisclon LG, Curtin CR, Fowler CL, et al. Absence of a pharmacokinetic interaction between intravenous theophylline and orally administered levofloxacin. J Clin Pharmacol, 1997, 37 (8): 744-750
- [21] 蒋森, 徐丽婷, 贾正平, 等. 氟罗沙星对肺心病人体内茶碱药动学的影响. 中国医院药学杂志, 1998, 18 (10): 443
- [22] 贺儒林, 译. 喹诺酮对黄嘌呤类药物的作用. 中国新药杂志, 1994, 3 (1): 23
- [23] Stahlberg HJ, Gohler K, Guillane M, et al. Effects of Gtlxifloxacin (GTX) on the pharmacokinetics of theophylline in healthy young volunteers J Antimicrob Chemther, 1999, 44 (suppl): 136
- [24] 赵晓红. 不宜与茶碱联用的药物. 黑龙江医药, 1998, 11 (6): 359
- [25] Hoglund P, Nilsson LG, Paulsen O. Interaction between isoniazid and theophylline. Eur J Respir Dis, 1987, 70 (2): 110-116
- [26] 俞天骥 (摘). 茶碱-异烟肼的相互作用. 国外医学 (药学分册), 1989, 16 (5): 304
- [27] Boyce EG, Dukes GE, Rollins DE, et al. The effect of rifampin on theophylline kinetics. J Clin Pharmacol 1986 26: 696
- [28] 陈刚. 治疗药物监测. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 359