

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0060-1

药物相互作用致血药浓度改变 2 例报道

【作者】 历远 夏文斌

北京市垂杨柳医院 (北京 100022)

【中图分类号】 R969.2

【文献标识码】 B

病例 1: 患者男, 50 岁, 主因右肢无力 4 年, 发作性抽搐 2 年, 加重 4h 入院, 入院诊断为症状性癫痫 (全面强直-阵挛发作)、脑室腹腔分流术后、肺部感染。给予甘油果糖、甘露醇减轻脑水肿, 丙戊酸钠、卡马西平控制癫痫发作, 头孢他啶 (新天欣) 治疗肺部感染。该患者既往有头部外伤史 20 年, 1997 年因脑积水行脑室腹腔分流术, 后继发癫痫, 开始长期口服丙戊酸钠、卡马西平联合控制癫痫。无药物过敏史, 吸烟 20 余年, 偶尔饮酒。入院后测定丙戊酸钠血药浓度为 $31.54 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 低于其有效治疗浓度范围 ($50 \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 临床药师协助剂量调整, 考虑该患者长期同时服用卡马西平, 可产生药物代谢性相互作用及其自身诱导代谢作用, 故参考 2005 版《临床用药须知》建议同时增加丙戊酸钠、卡马西平剂量并复查血药浓度, 医师接受建议增加卡马西平用量, 复查血药浓度丙戊酸钠 $46.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 卡马西平 $8.98 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($4 \sim 12 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 患者症状控制良好。

病例 2: 患者女, 76 岁, 因恶心、呕吐 1 次, 心率 100 次/min, 不能复率, 怀疑地高辛中毒, 测定地高辛血药浓度为 $0.78 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($0.5 \sim 2.0 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 在有效治疗浓度范围, 与临床中毒症状不符。查阅该患者的合并用药, 其中有氨茶碱及西咪替丁, 于是测定茶碱血药浓度, 结果为 $20.21 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($8 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 达茶碱中毒浓度范围, 结合临床症状推断该患者为茶碱中毒。建议茶碱减量或改为口服并将西咪替丁 (肝药酶抑制剂) 改为法莫替丁或雷尼替丁, 减少其对肝药酶的抑制作用, 医师接受建议, 将茶碱给药方案调整为 0.1g, bid, po, 同时将西咪替丁改为法莫替丁, 其他给药方案不变。3 日后复查茶碱血药

浓度为 $8.24 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 茶碱中毒症状消失。

以上 2 例病例均与药物代谢性相互作用有关, 可作为药师下临床工作的切入点。药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 是指某种药物作用时间或强度因此前或同时服用其他药物的影响而发生可以量化的改变, 通常由药动学和药效学改变引起。由于药效学的 DDI 比较明显, 临床医师很容易掌握和避免, 临床药师应多关注药动学方面的 DDI。药动学方面的 DDI 主要发生在药物的吸收、分布、代谢和排泄 4 个阶段, 其中最具临床意义的是代谢性 DDI。绝大多数药物在肠道或肝脏中经过细胞色素 P450 (CYP 酶系) 代谢, CYP 酶系被抑制或被诱导是导致药物血药浓度主要原因, 其中酶抑制作用所致的 DDI 的临床意义远大于酶诱导作用, 约占代谢性相互作用的 70%, 酶诱导作用引起的 DDI 约占代谢性相互作用的 23%。参与药物代谢的 CYP 酶主要是 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6, 共 5 种, 约占 CYP 酶的 95%。其中约有 55% 的药物经 CYP3A4 代谢, 20% 经 CYP2D6 代谢, 15% 经 CYP2C9 和 CYP2C19 代谢。药物对 CYP 酶的抑制包括: ①相互竞争性抑制, 通常发生在两种药物都是同一酶底物。②作用机制相关的抑制, 如红霉素对 CYP3A4 的抑制。③非选择性抑制, 指药物对多个 CYP 亚型都有抑制作用, 如西咪替丁。常见的 CYP3A4 抑制性药物有红霉素、西咪替丁、酮康唑、环孢素、维拉帕米、氟西汀等。常见的 CYP2C9 抑制性药物有异烟肼、氟伏沙明、华法林、西咪替丁等。食物对药物代谢最具影响意义的是葡萄柚汁, 抑制 CYP3A4 和 P 蛋白。要重视药物代谢性相互作用, 以便在临床更好的开展专业化的药学服务, 不断提升临床药师的工作价值。