

# 氟喹诺酮类药物的相互作用研究进展( I )<sup>1</sup>

刘雪莉 钱伯初

(浙江省医学科学院药物研究所, 杭州310013)

**摘要** 简述氟喹诺酮类的药物相互作用研究近况, 1. 氟喹诺酮类可降低茶碱及咖啡因的清除率、升高血药浓度; 2. 抗酸药及含金属离子药物可减少氟喹诺酮类的吸收、降低生物利用度; 3. 与非甾体类抗炎药合用可抑制 GABA 的结合而引起中枢兴奋性反应; 4. 与华法令合用可延长凝血酶元时间; 5. 乳制品类可因与氟喹诺酮类形成络合物而减少药物吸收, 降低生物利用度和血药浓度。

相互作用的结果是影响疗效或增加不良反应。因此, 对此深入研究有利于指导新药开发和临床合理用药。

**关键词** 氟喹诺酮类 药物相互作用 不良反应

氟喹诺酮类(Fluoroquinolones, Q)是近年迅速发展的一类合成抗菌药, 新的喹诺酮类已成为临床极其重要的一类抗菌药。

新喹诺酮类因具有抗菌谱广、活性强、组织渗透性好、不易产生耐药性、对普通抗菌药耐药的致病菌仍有高活性以及毒副作用小等显著优点, 各种剂型大量开发, 在临床各科广泛应用, 喹诺酮类的药物相互作用已引起广泛关注。本文简述有关这方面的研究进展。

## 1 甲基黄嘌呤类:

**1.1 茶碱** 由于Q对大多数呼吸系统病原菌的抗菌活性较强, 并在临床上常与气道平滑肌松弛剂茶碱等合用, 这种联合用药可导致茶碱血药浓度过高而产生不良反应。

依诺沙星或环丙沙星可提高茶碱的血浆浓度, Thaddeus报告一组老年人服用环丙沙星合并茶碱, 茶碱浓度平均上升108%, 出现癫痫(14/39), 另9人服用诺氟沙星加茶碱, 3例出现癫痫, 茶碱的清除率降低30—50%。Q降低茶碱的清除率, 是由于抑制依赖肝脏微粒体细胞色素P<sub>450</sub>同功酶的肝脏药物代谢酶系统, 而干扰甲基黄嘌呤类化合物的N-脱甲基反应, 高浓度时还可明显抑制C<sub>8</sub>-羟化, 使甲基黄嘌呤代谢受到影响, Q影响茶碱代谢的程度与其在体内代谢消除程度有关, 代谢程度较

低的氧氟沙星和诺氟沙星对茶碱代谢几无影响, 代谢程度中等的环丙沙星影响较大, 而代谢程度较高的依诺沙星则最大(表1)。

表1 依诺沙星对茶碱代谢的影响

|         | C <sub>max</sub><br>(mg/L) | C <sub>min</sub><br>(mg/L) | AUC<br>(h·mg/L) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|---------|----------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|
| 茶碱      | 9.2                        | 6.3                        | 146             | 5.9                     |
| 茶碱+依诺沙星 | 19.4                       | 16.6                       | 537             | 15.3                    |

实验证明, 依诺沙星可强烈地抑制茶碱在大鼠体内的代谢, 升高血药浓度, 增加半衰期和AUC, 降低清除率。目前认为依诺沙星与茶碱的竞争性反应, 可能与依诺沙星3-氧化的代谢产物在化学结构上与二甲基黄嘌呤的N<sub>1</sub>-N<sub>3</sub>部分和甲氟咪唑相似有一定关系。

血浆茶碱浓度升高的不良反应有头晕、头痛、震颤、精神混乱、失眠、幻觉、不安、甚至癫痫等中枢反应, 以及恶心呕吐、心动过速等。为了减轻不良反应, 尤其是老年病人的用量应减少30—50%, 并尽可能监测血药浓度<sup>[1]</sup>。

**1.2 咖啡因** Q对咖啡因代谢有显著影响, 依诺沙星400 mg, 2次/天可使咖啡因的消除半衰期延长26%, T<sub>max</sub>延长41%, V<sub>d</sub>减少20%, 总体清除率

1 本文分 I、II 两部分刊登, 这一期刊登第 I 部分。

抑制33%；环丙沙星250 mg，2次/天可使代谢清除率抑制33%。这种抑制作用随剂量而增大。诺氟沙星和氧氟沙星无明显影响。

与咖啡因联用的不良反应有焦虑、不安、失眠、头痛等中枢兴奋症状。氧氟沙星虽不影响咖啡因代谢，但两药同时服用也可产生这种症状，所以神经系统兴奋是交互作用的结果，还是咖啡因本身的作用尚难肯定，因此服用Q时减少咖啡因的用量是适宜的<sup>[2]</sup>。

## 2 抗酸药及含金属离子药物

某些抗酸剂可减少Q的吸收。诺氟沙星因以原型从尿中排泄而主要应用于泌尿系统感染。诺氟沙星与氢氧化铝、氢氧化镁、硫酸铁、硫酸锌等药物合用，可使尿中诺氟沙星的排泄量减少50—90%（表2），说明抗酸药可明显影响Q的吸收而影响疗效。

表2 抗酸药对诺氟沙星排泄的影响

| 尿中NFLX含量减少(%)    |    |
|------------------|----|
| 诺氟沙星(NFLX)       |    |
| NFLX + 氢氧化铝640mg | 86 |
| + 氢氧化镁1632mg     | 90 |
| + 硫酸铁300mg       | 55 |
| + 硫酸锌200mg       | 56 |

5名健康男性交叉试验结果表明，依诺沙星200 mg与氢氧化铝1 g同用，可使 $C_{max}$ 明显下降， $T_{max}$ 明显延长，AUC明显减少（表3）。

表3 氢氧化铝对依诺沙星代谢的影响

|                        | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | AUC<br>( $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ ) | 24h尿中<br>回收率<br>(%) |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
| 依诺沙星( $E_{nox}$ )200mg | 2.26                              | 11.40                                    | 59.7                |
| $E_{nox}$ + 氢氧化铝1 g    | 0.46                              | 1.76                                     | 21.6                |

对10名健康成人的测定表明，合用氢氧化铝或

氢氧化镁使环丙沙星和氧氟沙星的口服生物利用度分别降低91%和73%，同样，抗酸药服后30min或24h服用依诺沙星，生物利用度分别降低73%和50%，由于Q与抗酸药合用生物利用度显著降低，故应尽可能避免同时使用。

环丙沙星与碳酸钙3.4 g（相当于钙1.36 g）同服，生物利用度下降42%，服诺氟沙星400 mg后5 min再服碳酸钙合剂30 ml，生物利用度仅38%。但一般认为钙与Q同时存在于胃肠道并非唯一条件，只有溶液状的钙离子才有可能和Q进行络合反应。所以固体膳食一般不影响Q的吸收<sup>[3]</sup>。

体外实验证明某些金属离子可降低Q的抗菌活性。用普通 Mueller-Hinton 培养基(MHB)及含金属离子的MHB，分别测定氧氟沙星对金葡萄菌ATCC-25923菌株的MIC和MBC，发现 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 和 $\text{Fe}^{2+}$ 可使氧氟沙星的MIC和MBC明显升高（表4）。Q抗菌活性的降低可能与金属离子形成螯合物有关，因此，临床使用中应考虑金属离子与抗生素相互作用的影响。

表4 镁、铝、铁离子对氧氟沙星抗菌活性的影响

|                                | MIC<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | MBC<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 普通培养基                          | 0.35                        | 11.3                        |
| 加入5mmol/L $\text{Mg}^{2+}$     | 1.40                        | 45.2                        |
| 加入0.625mmol/L $\text{Al}^{3+}$ | 0.70                        | 22.6                        |
| 加入1.25mmol/L $\text{Fe}^{2+}$  | 3.50                        | 113.0                       |

镁、铝、钙、铁、锌等多价阳离子与Q分子中的4-氧基和邻近羧基的螯合是两者产生交互作用的机制。由于这些基团是Q的活性部分，故推测多价金属阳离子可降低所有Q的吸收。为了防止这种情况，Schehtag等发现在环丙沙星服前6h或服后2h给予镁、铝抗酸剂，对环丙沙星的吸收无明显影响。