

吲哚美辛的相互作用

朱晓红 叶丽卡(沈阳 110003 解放军第 202 医院药剂科)

吲哚美辛(indomethacin, 又名消炎痛)属非甾体抗炎药,是最强的前列腺素合成抑制剂之一,具有显著的抗炎、解热功效。目前临床已广泛应用于肾小球肾炎、早产儿动脉导管未闭、Batter 氏综合症、原发性直立性低血压、眼科疾患、各种肿瘤发热、非特异性低热等。随着吲哚美辛临床应用的日益广泛,与其它药物相互作用的潜在影响引起重视,因此本文就吲哚美辛的药物之间的相互作用做一综述,供临床参考。

1 阿斯匹林

目前关于两药并用的报道不尽相同,有些报道认为阿斯匹林降低吲哚美辛的血药浓度^[1];有些认为无相互作用^[2];也有报道称阿斯匹林延缓和增加吲哚美辛的吸收,并相应地增加了副作用^[3]。总之临床应用应慎重地观察胃肠道可能的作用,以防引起刺激和出血。

2 皮质激素类^[4]

吲哚美辛为酸性非甾体抗炎药,糖皮质激素曲安缩松和地塞米松具非特异性抗炎作用和较弱的免疫抑制作用;二者合用,能使激素的上述作用增强,既抑制了细胞免疫,又抑制了体液免疫,一旦有感染发生,容易扩散,因为症状被掩盖易引起败血症和感染性休克^[5]。因此,两药合用必须密切监视病人周围血象的变化,一般每隔 3~5d 检查一次,如发现粒细胞减少,应立即停止使用。

3 地高辛

对 11 名早产儿(25~33 周出生)的研究表明,应用地高辛 4 天后加用吲哚美辛治疗早产儿动脉导管未闭(平均剂量:0.32mg/kg)血清地高辛浓度平均升高

40%,5 名患儿因血清浓度接近中毒,而停用地高辛^[6]。10 名长期服用地高辛的患者在服用吲哚美辛(5mg/d, 3/日)10d 后,血清地高辛浓度提高约 30%^[7]。说明吲哚美辛可减少肾脏对地高辛的清除率。有人提议对新生儿应用吲哚美辛时,地高辛的剂量应减半,并监测地高辛的血药浓度及尿排出量。

4 甲硝唑

有人报道吲哚美辛与甲硝唑合用的一次治疗量致速发嗜睡、高血压^[8]。其机理可能是两药合用后毒副作用增强,致使大脑皮层受到抑制有关;其血压升高的原因可能是吲哚美辛可使 PGE 合成受到抑制,血浆容量增加,而导致血压升高。所以两药尽可能避免合用,有高血压、冠心病患者不宜使用吲哚美辛。

5 硫甲丙脯酸^[9]

硫甲丙脯酸能促进具有血管扩张作用的前列腺素(PG)的合成,而吲哚美辛则可抑制前列腺素的生物合成,因此两药合用时可降低甚至消除硫甲丙脯酸的抗高血压效应,临床应用时应避免此类合用产生的副作用。

6 碳酸锂

在一次单育研究中^[10],5 名服碳酸锂(300~900mg/日)且病情稳定的受试者,在伍用吲哚美辛(50mg/次,3/日)治疗后的第 7 天末,他们的血清锂浓度升高 43%,肾清除率下降了 31%,其它研究发现每日伍用 150mg 吲哚美辛后,患者血清锂浓度分别升高 35.9%和 61%^[11],并发生锂中毒。因此两药合用时,应特别严密监测血清锂浓度,并适当减少锂盐剂量,否则应避免合并用药。

7 乙酰水杨酸^[12]

由于乙酰水杨酸能干扰吲哚美辛在胃肠道的吸收,故可使后者的血药浓度降低 20% 左右。乙酰水杨酸对胃粘膜具有刺激作用,长期使用可出现明显的缺铁性贫血,并使溃疡病的发病率增高。

8 丙磺舒

许多研究表明,丙磺舒增加吲哚美辛的血药浓度^[13],呈现明显的药物中毒症状(恶心、头痛、耳鸣、紊乱和血中尿素升高),特别是在肾功能受损的患者使用时。因此建议临床应用应加以监护,特别是对肾功能受损患者必须降低药量。

9 瑞培林(rheopyrin)

瑞培林是较好的消炎镇痛药,吲哚美辛与其合用,其中的保泰松并不能增加前者的消炎镇痛作用,相反由于二者常引起肠胃反应,且使抑制前列腺素的合成的作用加强,从而改变胃微循环的正常运转,并影响血小板的聚集作用。因此合用会使消化性溃疡与出血的发生率上升。再者,瑞培林中的保泰松、氨基比林与吲哚美辛都可损害造血功能,虽不多见,但有时是引起死亡的原因。在肝素方面,两者都可在肝内胆汁淤积,保泰松可引起中毒性肝炎。非甾体抗炎药物均可引起急性肾病,其中以吲哚美辛和保泰松尤甚。

10 炎痛喜康^[12]

炎痛喜康与吲哚美辛的作用相似而稍强,均为酸性抗炎药。二药合用,随着效用增强,对胃肠道刺激随之加剧。由于二药均能抑制前列腺素的合成,大大影响血小板的聚集作用,从而导致胃肠出血。此外,二药都可能对造血功能和肾、肝产生损害。

11 布洛芬^[12]

二者都有很高的蛋白结合率,合用时会竞争与蛋白的结合。然而,吲哚美辛与蛋白结合较布洛芬稳定,可置换出已与蛋白结合的布洛芬从而使布洛芬血药浓度升高,不良反应加剧。二药合用还可能加剧共同存在的不良反应,如胃出血、肝损害等。

12 碳酸氢钠^[12]

吲哚美辛在胃内酸性环境中,不被解离,吸收较好,当与碳酸氢钠等碱性药物同服时,可促进吲哚美辛的解离,解离出的离子对胃粘膜产生局部刺激,可使胃上皮细胞内 pH 值升高,使未解离的吲哚美辛停留在上皮细胞内,胃粘膜的损害加重。

13 氟哌啶醇

合用吲哚美辛与氟哌啶醇的患者可发生严重的嗜睡和精神紊乱的现象,这种副作用比单用氟哌啶醇可能发生的任何情况都严重的多^[14]。研究表明,抗炎药

本身可引起中枢神经系统的副作用,故与强安定剂合用时应慎重。

13 口服抗凝药^[9]

对使用口服抗凝血药的患者,当给予非甾体类抗炎药吲哚美辛时,其抗炎作用增强,可能会引起出血,因此,合并用药应慎重。

14 磺胺药^[9]

吲哚美辛可置换与血浆蛋白结合的磺胺药,尤其是对那些与血浆蛋白结合率高的磺胺药。二者合用时,一方面可使游离磺胺药的血药浓度升高,抑菌作用增强,同时又使其在体内的排泄加快,半衰期缩短,从而改变磺胺药在体内的代谢过程,合用时应注意调整剂量。

15 氨苯喋啶

对 4 名健康受试者的研究表明^[15],合用吲哚美辛(150mg/d)和氨苯喋啶(200mg/d)3d,其中 2 人的肌酐清除率分别降低 60% 和 72%,肾功能 1 个月后恢复正常。吲哚美辛单用时可使肌酐清除率平均下降 10%,而氨苯喋啶单用时未见异常,未见肾功能明显改变。有报道曾载 5 名患者同时或相继服用吲哚美辛和氨苯喋啶,迅速发生了急性肾功能衰竭^[16]。因此应谨慎避免合用。

参考文献

- 1 Rukin A, Johnsen L. Arthreum., 1973, 16:635.
- 2 Lindquist B. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1974, 15:247.
- 3 Turren P, Tomaru T. Br Med J, 1975, 2:368.
- 4 黄丹. 消炎痛与皮质激素合用诱发感染性休克病例分析. 实用医学杂志, 1993, 9(6):24
- 5 苏吉华, 张领祥. 地塞米松与消炎痛合用致上消化道大出血死亡 1 例. 西南国防医药, 1993, 3(2):86
- 6 Koren G. Ped Pharmacol, 1984, 4:25.
- 7 Jorgensen HS. Br J Pharmacol, 1981, 31:108.
- 8 彭爱华. 消炎痛、甲硝唑联用致嗜睡、高血压 1 例. 江南医药, 1993, 28(4):封 3.
- 9 孙武, 吕庆春, 梁荣圻. 消炎痛合并用药应注意的几点问题. 佳木斯医学院学报, 1992, 15(6):3.
- 10 Alran G. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1975, 18:364.
- 11 Garlam JC. European Journal of Clinical Pharmacology, 1975, 8:107.
- 12 王华年. 吲哚美辛合用其它药物的相互作用. 医药导报, 1994, 13(3):135.
- 13 Emori W. Clin Pharmacol Ther, 1973, 14:134.
- 14 Bird HA. Lancet, 1983, i:830.

15 Favre L. Ann Intern Med, 1982, 96: 317.

16 Mathews A. . Vet Hum Toxicol, 1986, 28: 224.

收稿日期: 1998 - 05 - 05