

氟喹诺酮类的药物相互作用研究进展(Ⅱ)¹

刘雪莉 钱伯初 (浙江省医学科学院药物研究所, 杭州 310013)

3 非甾体消炎镇痛药

依诺沙星与芬布芬并用,可出现焦虑不安、幻觉甚至惊厥等中枢兴奋症状。此后,证明其机制与中枢抑制性递质 γ -氨基丁酸(GABA)有关。Q可在体外抑制放射性标记的GABA结合到小鼠脑突触细胞膜受体,由于GABA是中枢抑制性递质,抑制其结合便引起中枢兴奋。体外测定表明,环丙沙星和氧氟沙星使GABA结合降低半数的浓度(IC₅₀)分别为30和300 mol/L,当加入非甾体消炎镇痛药后,Q的IC₅₀可降低1万倍。因此即使Q浓度较低也易诱发惊厥,尤其对有癫痫史者及急性脑血管障碍患者更应避免。

Q引起的惊厥属可逆性,应迅速停药,确保呼吸道畅通,并给予巴比妥类镇静剂处理^[4]。

4 抗凝血华法令的影响

诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星与华法令合用,可使凝血酶原时间延长。Mott等测得一组病人的凝血酶原时间基础值为16.5秒,而服环丙沙星750 mg后延长至21.6秒。Roger等报告依诺沙星400 mg,2次/天,连服8天,虽能降低华法令R-异构体的清除率,但对更强药理活性的S-异构体的药代动力学并无影响,对凝血酶原时间或凝血因子Ⅱ及凝固时间亦无影响^[5]。

5 H₂-受体拮抗剂

Q的吸收不同程度地受H₂-受体拮抗剂的影响。雷尼替丁可轻度降低依诺沙星的生物利用度,但不影响氧氟沙星和环丙沙星的吸收。西咪替丁可使甲氧哌酸的血浆清除率降低约26%,但对其它Q的影响较小,这是因为其它药物的代谢清除率要比甲氧哌酸小得多。西咪替丁对替马沙星的排泄也有干扰作用^[4]。

6 甾体避孕药

口服避孕药是目前最常用的避孕方法,然而对该类药物与其它药物相互作用的研究甚少。有人把避孕药与抗生素同服导致避孕失败归因于抗生素抑制肠道菌群而降低了水解酶的作用,并减少母体类固醇分子数量,使血中甾体避孕药浓度降低。但Maggiolo等发现避孕药和环丙沙星500 mg同服,并不影响血中促性腺激素或雌激素水平,激素浓度亦与正常的排卵周期相符,虽不能排除服用避孕药合并环丙沙星有影响雌二醇肝肠循环的可能,但该研究显示环丙沙星并不影响避孕药的效果,即并未改变避孕药引起的激素平衡。因此,对长期服用甾体避孕药者,环丙沙星是可供选择的药物^[6]。

7 其它药物

安替比林曾用作解热镇痛药,但因毒副作用较大,现仅作为研究药物代谢的工具药。诺氟沙星和环丙沙星在体内均能使安替比林的消除减少,半衰

期延长,其机理不清。有人认为依诺沙星可降低优降糖的生物利用度,两药合用值得注意。延缓胃排空的药物如丁溴东莨菪碱或驱蛔灵可延缓环丙沙星的吸收,而加速胃排空的药物如灭吐灵则可增加其吸收,但因AUC不变,故并不影响临床疗效。有作者称环丙沙星与环孢素合用后发生急性肾功能不全,但Lang等报告两药合用不影响环孢素代谢,为安全起见,两药合用仍应注意肾功能变化。实验显示利福平可诱导环丙沙星的代谢而使血药浓度下降,导致治疗失败,但在人体试验未见交互作用。另外,肝脏疾病可影响Q的代谢,肝功能正常者环丙沙星使安替比林的清除率降低35%,而严重慢性肝病者可降低73%^[7]。

8 食物对喹诺酮类的影响

食物和药物相互作用可通过不同机理发生,通常是形成难于吸收的络合物而改变药物吸收速度、程度及生物利用度,乳制品含钙量甚高,这种多价阳离子与Q形成不溶性络合物,从而使胃肠道吸收药物显著减少。

诺氟沙星或环丙沙星和牛奶或酸奶同服能减少药物吸收,降低血药浓度,并减少尿药回收率。研究显示液体乳制品可使Q的吸收减少50%左右,饮用量增大则影响更为严重。然而乳制品虽可降低Q的生物利用度,但对T_{max}和T_{1/2β}无明显影响(表5)。

表5 牛奶对喹诺酮类药代动力学的影响

		AUC (0~24h)	C _{max} (μg/ml)	尿药回收率 (%)
诺氟沙星 200mg	牛奶	48	51	40
	酸奶	58	54	39
环丙沙星 500mg	牛奶	33	36	30
	酸奶	36	47	31

诺氟沙星在治疗大肠杆菌、绿脓杆菌、流感嗜血菌、淋病双球菌、沙门氏菌属和志贺氏菌属等敏感菌感染时,与牛奶或酸奶同服并不影响疗效,因为诺氟沙星在<2 μg/ml时即可抑制这些细菌。治疗尿路感染时,由于尿内浓度较高,相对减少了生物

利用度下降所造成的影响。但诺氟沙星对化脓性链球菌和肺炎链球菌不敏感,当与乳制品同服时会降低活性,所以避免同服是必要的^[8]。

有作者观察了进食不同类型早餐时同服环丙沙星的药物动力学,标准早餐由蛋白质19g,碳水化合物60g、脂肪12.5g和钙170mg组成;高脂高钙早餐由蛋白质36g、碳水化合物42g、脂肪37g钙729mg组成。在标准早餐后即刻或2h,高脂高钙早餐同时分别服环丙沙星750mg。结果表明对AUC、C_{max}、T_{max}、消除半衰期、肾脏清除率均无明显影响,说明上述类型早餐不影响环丙沙星的吸收^[9]。

9 结语

氟喹诺酮类与甲基黄嘌呤类、抗酸药、H₂-拮抗剂、非甾体消炎镇痛药等药物及乳制品合用可影响药物的生物利用度,导致影响疗效或增加毒副反应,因此,阐明氟喹诺酮类的药物相互作用特点,有利于指导新药开发和临床合理用药。鉴于Q的广阔应用前景,应从体内外实验和临床药理等方面深入研究相互作用规律,以供临床用药参考。

参 考 文 献

- 1 Thaddeus H. Arch Intern Med 1992; 152 (3):617
- 2 Wijnands WJ, et al. J Antimicrob Chemother 1988; 22(suppl c):85
- 3 Campbell NRC, et al. Br J Clin Pharmac 1992; 33:115
- 4 Roger DT, et al. Clin Pharmacokinet 1989; 16(suppl):56
- 5 Ninville D, et al. Am J Med 1991; 90(6): 765
- 6 Maggiolo F, et al. Drug Exp Clin Res 1991; 17(9):451
- 7 Polk RE. Am J Med 1989; 87(suppl 5A): 76
- 8 Kivisto KT, et al. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36(2):489
- 9 Prost PW, et al. J Clin Pharmacol 1989; 20(10):953

收稿日期: 1994—08—22