

药物治疗更加困难。由于吸烟引起的潜在间接药物相互作用，将依照最可能受到影响的疾病或状态讨论如下。

过敏性——吸烟者可以使过敏的个体产生症状并使其所患疾病的治疗更加困难。

心绞痛——吸烟或在别人吸烟的环境中，可以加剧心绞痛。

糖尿病——吸烟对患有糖尿病的病人，可以增加闭塞性血管硬化的可能。

高血压——高血压和吸烟可以使冠状动脉疾患引起一种相加作用的危险。也有证明说，吸烟可以使高血压症变得恶化。

胃溃疡病——吸烟者有增加患胃溃疡病的可能性，并且由于胃溃疡造成的发病率和死亡率是增高的。某些研究指出，那些戒了烟的病人较之继续吸烟的病人，其溃疡的愈合是更快的。

肺病——吸烟可以引起或加重许多肺病，诸如肺气肿、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病和肺癌。

血管疾病——吸烟对周围血管疾病、急性血栓的形成和脑血管疾病似乎是一种增大危险性的因素。

三、药师们的责任

对可能蒙受直接或间接药物相互作用的吸烟病人，需要把上述的影响向他们提出忠告。药师提供这种情报来劝告吸烟者戒烟，有下述几种理由说明他们是处于理想的地位：

- 他们熟悉所有药物的性能与药物的相互作用。
- 他们率先使吸烟率趋于下降（仅有28%的药师吸烟）。
- 大多数（68%的药师）认为公开地宣称反对吸烟是他们责无旁贷的职责。

药师的劝告如果能联系到病人的个体状态、药物治疗和吸烟习惯，这是最为有效的。那些肯化时间去劝告吸烟者戒烟的药师，将会有助于把潜在的直接和间接药物相互作用减至最小程度，同时将会加强药师和病人之间的密切关系。

（参考文献16篇，略。）

〔American Pharmacy 《美国药学》，NS 22 (9):31~32, 1982 (英文)〕

陆永泰译 张紫洞校

口服避孕药的相互作用

在最近十年里，已发表了许多有关口服避孕药相互作用的文章。但在应用口服避孕药可明显改变其他药物的作用方面，还没有多少证据，所以我们只谈一些与降低口服避孕药效能有关的合并用药问题。

在使用口服避孕药最初的20年里并没有这种相互作用的报道，只是从有了小剂量的制品后，许多问题才开始出现。

利 福 平

1971年首次报道利福平可与口服避孕药相互作用。曾注意到服用口服避孕药的妇女，为治疗结核病又同时服用利福平时，则能导致突破性出血的增加。此后，至少报道了17例口服避孕药用者又同服利福平的妊娠者出现这种情况。利福平是一个熟知的人体肝微粒体酶的强效诱导剂，它能降低其它药物如华法令和甲苯磺丁脲的作用。许多研究表明，利福平能加速甾体化合物的代谢，并降低某一给定剂量所产生的血浆浓度。

一般公认的结论是：正在应用利福平治疗的妇女决不可给予口服避孕药，而要选用另一种避孕方法。

抗 惊 厥 药

同抗惊厥药合用而引起的突破性出血和口服避孕的失败也有报道。至少可查到25个妊娠病例，联合王国的药物安全委员会还收录了其他一些报道。抗惊厥药如苯妥英、苯巴比妥、扑痫酮、卡马西平(Carbamazepine)是众所周知的人体肝微粒体酶的强效诱导剂，因此它们能增加避孕药中甾体化合物的代谢速率。虽然苯妥英常常引起口服避孕的失败，但上述其他抗惊厥药看来可能性更大。抗惊厥药引起的更为复杂的情况，是使孕激素类药物结合到性激素结合球蛋白上的量增加，因而降低了游离甾体化合物的浓度。

据介绍，合并使用含有50微克乙炔雌二醇的口服避孕药能获得良好的控制效果。如果仍旧发生突破性出血，则应再给此妇女每天加服30微克乙炔雌二醇，使每天摄取量达到80微克，以补偿药物的诱导代谢。如果抗惊厥药停用时，乙炔雌二醇的剂量应减到每天30微克。

抗 生 素

同抗生素并用（利福平除外）的情况还不那么明确。有些证据表明，广谱抗生素能和口服避孕药中的甾体化合物相互作用。这一相互作用的机理可能是这样的：

乙炔雌二醇在人体内极易吸收，但口服剂量60%经肝脏的首过作用代谢成硫酸盐和葡萄糖醛酸甙的代谢产物，因此最初只有40%进入体循环。甾体化合物的代谢产物可汇集在胆汁中，然后又回到小肠内，在小肠里它们被群居在胃肠道下部细菌中的酶水解成乙炔雌二醇。由此而释出的乙炔雌二醇可被重吸收，并再次进行循环。这个过程就称为肠肝循环，通过此过程能使更多的药物吸收到体循环中，较之未发生此情况时为多。为了考虑全面应该提醒一下：硫酸盐代谢物被水解的证据不象葡萄糖醛酸甙代谢物那样充分。

如果口服广谱抗生素，由于它们能杀死许多群居在胃肠道下部的细菌，那么当它们与口服避孕药合用时，就能降低乙炔雌二醇的肠肝循环。亦即，服用抗生素的总作用就是降低乙炔雌二醇的吸收比例，结果导致其血浆浓度的下降。在某些情况下，这个作用大大降低口服避孕药的效果，以至出现妊娠的可能。

当抗生素（利福平除外）和口服避孕药合用时，妊娠发生率的证据还不足，所以不能提

出令人满意的建议。显然，因为服抗生索的同时而又服用口服避孕药的女性活动女性的数量很大，而许多妊娠情况又是难以确定的，所以妊娠的危险率必须降低。

有人曾提出：“所有应用广谱抗生索和各种口服避孕药的妇女，应交替选用一些避孕措施，这是一种完美但不易达到的要求。尽管如此，在给予明确的建议以前，有关危险率的大小，需要进一步的证明。凡是有助于对这种相互作用异常敏感的妇女的判断原则都是特别有价值的”。

实际上，问题可能不象出现的那么严重。通常给予抗生索是短期的，因而只在这个期间要求采用另一种避孕方法。但问题是，在抗生索停药以后，究竟需要多长时间正常菌丛才能重建。

[The Australian Journal of Pharmacy 《澳大利亚药理学杂志》，63(742):30, 1982 (英文)]

宋锦平译 张紫洞校

药物相互作用文摘和评论

一、地高辛和四环素、红霉素

在大多数肾功能正常的病人中，地高辛主要通过肾脏排泄。这就是说，它的代谢在人体消除过程中不起主要作用，因此，代谢对于按照任意特定的每日给药方案而达到的血浆浓度也不成为影响因素。然而，在大约10%的病人服用地高辛后，实际上出现代谢而形成药理上非活性的产物。最近的一项研究已探讨了这种现象。

这篇报道是长而复杂的，但从中可得出这样的结论：此项代谢发生在胃肠道，并由留存的微生物引起的。为什么有些病人服用地高辛能进行这种代谢，而大多数的病人却不能进行，其原因尚不清楚。

这种情况的实际结果是，对任何特定的给药方案，能代谢地高辛的病入的稳态血浆浓度明显地低于90%不具有此种代谢作用的病人。

如果前述的假设是正确的，那么可以预

期，如果通过口服抗生索能抑制胃肠道的菌丛，即可降低地高辛的代谢。

此点已经加以研究：把许多已知为地高辛代谢病人的受试者分成两组，一组服用四环素（每六小时服一次，每次500毫克，服用5天）；另一组服用红霉素（每天服1至2克，服用5天）；同时两组不间断地服用地高辛的日剂量。发现口服抗生索时，地高辛的稳态血清浓度约为两倍。

作者结论说：“少数服用药物的病人，地高辛即被胃肠道微生物广泛地灭活；同时例如抗生索疗法引起的那样肠道菌丛的改变，可以导致洋地黄化状态的显著变化”。

评论

地高辛是一种难溶药物，因此存在生物利用度的问题。不同的处方设计就会有不同的吸收范围，因为当片剂通过胃肠道时，并不是所有地高辛都能在消化道中变成溶液。一个制剂的生物利用度越差，那就沿着肠道而进入结肠越远。大小肠和结肠的微生物污染经过这些器官时越来越增加，以至于胃肠道末端微生物出现数量比起上端要多。

这就意味着，具有较差生物利用度的地高辛制剂比生物利用度优良的制剂更有可能