

## · 药物不良反应和相互作用 ·

# 口服避孕药的药物动力学相互作用

鱼爱和平译 李万安校

口服甾体避孕药在大多数国家一直是可逆性避孕的最普遍方式。世界大约有 6~7 千万妇女在服用这些药物, 并且许多妇女在某个阶段将服用其他药物, 认识这一点是很重要的。涉及同服避孕激素的相互作用有两类: (1) 避孕激素效力降低, 造成出血, 偶而还可有妊娠; (2) 口服避孕激素干扰其他药物的代谢。

### (一) 干扰口服避孕药效力的降低

1. 抗惊厥药 与甾体避孕药同服, 许多抗惊厥药都可导致避孕失败或出血。这一类药物包括苯妥因、苯巴比妥、甲基苯巴比妥、古马西平、扑痫酮及乙琥胺, 其中苯妥因似乎是常见的。

Back 等报告 1973 年至 1984 年间有 63 位妇女同服避孕药与抗惊厥药而致避孕失败; 与苯妥因有关的 25 例, 与苯巴比妥有关的 20 例。在一研究中 4 名患癫痫妇女服用苯巴比妥 30 mg, 每日 2 次, 在服用苯巴比妥前使用甾体避孕药一个(月经)周期, 苯巴比妥服用开始后又服用 2 个周期。其中 2 名炔雌醇浓度有明显下降, 且都有出血现象。另 2 名妇女炔雌醇浓度无变化, 尽管血浆中炔诺酮浓度无明显改变, 但与球蛋白结合的性激素容量却有显著增加, 这种增加减少了游离孕激素的浓度。

强直阵挛性发作的病人在接受抗惊厥治疗前或服用 8~12 周后再单剂量服用甾体避

孕药(炔雌醇 50  $\mu\text{g}$ , 左旋 18-甲基炔诺酮 250  $\mu\text{g}$ ), 在服苯妥因的病例中, 炔雌醇与左旋 18-甲基炔诺酮血浆浓度曲线下面积(AUC)有明显降低。所有同服卡马西平治疗的病例, 炔雌醇与 18-甲基炔诺酮的 AUC 也有明显降低, 这种变化可足以导致长期服用避孕激素的病人避孕失败。与苯巴比妥、苯妥因及卡马西平相反, 未见丙戊酸对炔雌醇及 18-甲基炔诺酮的药代动力学有影响。已知前三种药物是酶诱导剂, 而丙戊酸无此作用。

2. 抗生素(除利福平外) 导致避孕失败还涉及广谱抗生素。英国报告 63 例孕妇的情况, 70% 的妊娠与最常用的抗生素有关(在英国青霉素与四环素类占处方抗生素的 74%)。但为何药理学研究没有成功地证实抗生素对合成甾体血浆浓度的这一作用? 探明这一原因是非常重要的。

早期从妊娠妇女研究中得出这样观点: 抗生素作用于肠内菌群而干扰甾体代谢。18 名妊娠妇女中有 6 位用氨苄青霉素 3 天, 尿中雌三醇有明显减少。有证据显示炔雌醇经历了肝肠再循环, 它可与硫酸或葡萄糖醛酸结合。硫酸化反应主要发生于小肠粘膜, 而与葡萄糖醛酸结合主要发生于肝脏。这些结合物经胆汁排泄, 然后进入结肠并被细菌水解, 释放出原形炔雌醇, 再被吸收进入门静脉循环。尽管有报道血浆浓度曲线有第二个峰, 并推测是由上述过程而产生的, 但要弄清

炔雌醇的肝肠再循环实际有多么重要是很困难的。

雌激素结合物的水解不是所有肠内细菌都能够进行,但似乎特别是由梭状芽胞杆菌参与进行,因此在胃肠道下部的炔雌醇结合物由于其亲水性太大不被再吸收而随粪便排出。动物实验证实炔雌醇的肝肠再循环量是很大的,但用各种抗生素处理后又明显减少。肝肠再循环减少的程度与肠内菌群被抑制的程度相关,然而要在人体中重复这样的研究一直是困难的。

3. 利福平 利福平是强力酶诱导剂。在 8 个病人的临床药代动力学研究中,合用利福平使炔诺酮的 AUC 由  $37.8 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$  下降到  $219 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$  ( $P < 0.01$ );炔雌醇的 AUC 由  $1.749 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$  下降到  $1.015 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$  ( $P < 0.05$ )。新近证实利福平可诱导肝细胞色素 P 450,它是 P 450 III A 基因亚族的产物,这一同工酶(P 450 Nf, P 450 III A<sub>3</sub>)是涉及炔雌醇 2-羟基化的主要形式之一。研究证实硝苯吡啶氧化酶的活性清楚地与 P 450 III A<sub>3</sub>(P 450 Nf, P 450 CSA)的水平相关。利福平 600 mg/d 治疗 4 天的病人酶活性与病人肝内蛋白水平同时增加。因为 P 450 Nf 是涉及炔雌醇 2-羟基化的主要形式,我们便可在分子水平上认识利福平与口服避孕激素间的相互作用。

4. 灰黄霉素 有人报告 20 例长期口服避孕激素的妇女,在用灰黄霉素治疗后第一或第二个月经周期,发生了经间出血或闭经。尽管在小鼠中已证实灰黄霉素可改变肝酶活性,但还没有很好的证据说明灰黄霉素在人体内的主要酶诱导活性。

5. 维生素 C 理论上认为任何一种药物只要能抑制口服避孕药代谢的特异酶,就可能提高血浆避孕药的浓度。因此如果能发现药物被 P 450 III A<sub>3</sub> 代谢,就可能预测药物与炔雌醇发生相互作用。

维生素 C 在胃肠粘膜广泛硫酸化,并在

这一通路上与炔雌醇发生竞争。因此单剂量口服炔雌醇的妇女,在口服维生素 C 1 g 以后短时间内,药物的生物利用度增加 60~70%。口服长效避孕药物的妇女同时服用维生素 C 1 g/d,炔雌醇 24 小时的血浆浓度增加 47%。

6. 扑热息痛 扑热息痛在体内的代谢主要通过硫酸及葡萄糖醛酸结合而进行,而由某些微粒体氧化作用所形成的半胱氨酸与硫醚氨酸盐的结合物同样存在。由于单剂量的扑热息痛已显示引起人体内部份硫酸盐的排空,Rogier 等对体内和体外进行了扑热息痛在肠壁干扰炔雌醇硫酸化的研究。体外研究证实扑热息痛在粘膜腔的存在导致炔雌醇硫酸化的显著减少。在对照室 33% 的炔雌醇甾体被硫酸化;而有扑热息痛 1 mg 存在下这一数值下降到 7%。这一现象说明当这两种药物在肠内粘膜同时存在,硫酸化的竞争就会发生。体内研究显示服用扑热息痛后,炔雌醇曲线下面积显著增加。

7. 吸烟 在香烟烟雾中存在的多环碳氢化合物是某些细胞色素 P 450 同工酶的强力诱导剂,例如吸烟与安替比林、心得安及茶碱的代谢增加有关。相反没有发现吸烟对其他药物(如安定、苯妥因)的处置有何影响。就甾体代谢而言,有报道吸烟者体内雌二醇 2-羟基化显著增加,而随之雌二醇循环水平下降。然而另一报告在 311 位口服避孕药者(102 位为吸烟者,209 位为不吸烟者)中,并未发现血浆炔雌醇浓度在二者之间有明显不同。作者们相信这些研究为雌二醇、炔雌醇的代谢涉及不同 P 450 同工酶的证据。这些实验证实雌二醇是由来自 P 450 IA (多环芳香碳氢诱导剂)、P 450 IIC 及 P 450 IIE 基因组的蛋白质代谢的;而炔雌醇是由来自 P 450 IIC、P 450 IIE 及 P 450 IIIA 基因组的细胞色素代谢的。可见 P 450 IA 族的蛋白质似乎在雌二醇代谢(而不是在炔雌醇处置)方面起重要作用。因此来自体外研究证实,炔雌醇在

药动学方面很可能不受抽烟的影响。

3. 吸附剂 尽管理论上预知吸附剂可干扰口服避孕药效力, 但尚无确凿证据证实。对服用抗酸剂(三硅酸镁加氢氧化铝)妇女的避孕甾体的生物利用度研究表明, 抗酸剂对口服避孕药的吸收并无影响。

含镁抗酸剂可致腹泻, 而影响或诱导的腹泻是否能致口服避孕药吸收减少? 有人证实腹泻使避孕药效力降低, 然而主要应考虑的是吸收发生在小肠, 因为回肠切开术的病人口服避孕药的生物利用并不在所有病人中减少; 对于腹泻导致避孕失败的药动学资料至今还很缺乏。

9. 其他药物 有病例报告, 口服三乙酰夹竹桃毒素和避孕药引起肝脏胆汁淤积。由 P 450 同工酶引起的三乙酰夹竹桃的氧化作用, 据知产生了一种衍生物, 与酶紧密结合失活。这一抑制作用对 P 450 Nf (P 450 III A 基因族) 有高度选择性。因为 P 450 Nf 在炔雌醇代谢中是很重要的, 所以炔雌醇的肝蓄积是有可能的。

## (二) 口服避孕药干扰其他药物代谢

1. 苯二氮革类 对于通过氧化及硝基还原代谢的苯二氮革类药物, 口服避孕药可抑制酶活性降低清除率。与对照组相比, 应用口服避孕药的人, 其安定的消除半衰期明显延长, 而总代谢率明显降低。必须注意, 尽管避孕药可削弱以上提到的药物的氧化, 但还有其他药物可进行氧化代谢 (例如溴吡二氮革、氯噻氮革), 它们的药动学在用和不用口服避孕药的人之间变化不大。

2. 茶碱及咖啡因 在使用口服避孕药的妇女中, 茶碱及密切相关的化合物咖啡因的清除率下降。有报道减少 30% 与 40% 之间。体外用人微粒体的研究为涉及茶碱代谢的两个 P 450 同工酶提供了证据, 至少两种同工酶之一对口服避孕药的抑制作用是敏感的。

3. 环孢霉素 Deray 等报道一位 32 岁

妇女因自发性葡萄膜炎用环孢霉素治疗, 口服避孕药事先已停止使用两个月。由于再一次使用避孕药而使环孢霉素的血浆浓度增高; 转氨酶、血清胆红素及碱性磷酸酯酶也增加。

4. 镇痛药 由于口服避孕药使用者体内甘氨酸和葡萄糖醛酸结合增加, 与对照组相比水杨酸清除率增加了 41%。避孕药能增加扑热息痛葡萄糖醛酸化, 这也是避孕药增加吗啡清除率的原因。

5. 皮质类固醇 有许多研究报道了口服避孕药可使强的松龙的药代动力学显著改变, 它包括清除率和分布容积的降低以及清除半衰期延长。这是由于改变了蛋白结合率(增加)和未结合药物清除率(减少)的结果。故有人建议, 对于同服强的松龙及避孕药的妇女应小心监测, 因为低剂量的强的松龙能在上述病人中产生临床效力。

6. 乙醇 有人发现同服避孕药的妇女乙醇清除率有明显降低; 但另一研究没能显示口服避孕药对乙醇的平均峰浓度、平均达峰时间、平均 AUC、或平均消失速率有什么影响, 这一研究还奇怪地发现, 口服避孕药增强了人体对乙醇的耐受性, 原因尚不明。

7. 其他药 其他有关避孕药影响合用药物药动学的报告包括美多心安血浆浓度增加、祛脂酸血浆清除率增加及异喹胍平均代谢率的改变。

## (三) 结论

口服避孕药与抗惊厥药、利福平的药动学相互作用有肯定的意义, 因为同服这两药的大多数病人都有相互作用发生; 对这一相互作用正在细胞与分子水平上理解。对抗生素与口服避孕药相互作用的认识还没达到以上水平, 预测哪些妇女可能有这一相互作用的方法还有待于确立。任何引起炔雌醇浓度升高的相互作用都是很重要的, 因为高血浓度可能与不良反应有关。至今有某些资料证

明。三乙酰夹竹桃霉素抑制炔雌醇的羟化反应；维生素 C、扑热息痛竞争硫酸化反应。最近一种相互作用的机理已经澄清，接受含甲地妊娠素口服避孕药的妇女乙炔雌二醇浓度的升高是由于孕激素成份抑制炔雌醇代谢

所致。至今还没有生化证据能证实，甲地妊娠素对细胞色素 P 450 的抑制作用能比其他孕激素更强。

[Clin. Pharmacokinet. <临床药动力学>, 13 (6):472-484, 1990 (英文)]

## 乙胺碘呋酮的药物相互作用

解放军第 169 中心医院 肖激文 刘杰

乙胺碘呋酮(Amiodarone)又称胺碘酮、安律酮和胺碘达隆,为苯吡呋喃衍生物,是一种良好的广谱抗心律失常药,广泛用于各种室上性和室性心律失常及预激综合征所致的心律失常。临床上为了提高疗效、减少毒副作用,常与其它药物配合使用,也常因治疗需要和工作方便而与其它注射液混合注射。本文就乙胺碘呋酮的体外和体内药物相互作用作一综述,供临床用药参考。

### 体外药物相互作用

Hasegana 等<sup>[1]</sup>报告,在 5% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液中,盐酸乙胺碘呋酮(4 mg/ml)与常用浓度的溴苄胺、盐酸多巴酚丁胺、盐酸异丙肾上腺素、盐酸多巴胺、盐酸利多卡因、重酒石酸间羟胺、硝酸甘油、重酒石酸去甲肾上腺素、酚妥拉明、盐酸去氧肾上腺素、盐酸普鲁卡因胺及氯化钾等注射液配伍,24 h 未见外观配伍变化;但与常用浓度的氨茶碱配伍,在 15 min 时产生混浊,在 6 h 时产生白色沉淀。这可能是氨茶碱显碱性,乙胺碘呋酮在碱性条件下被破坏所致<sup>[2]</sup>。Cairns<sup>[2]</sup>发现,乙胺碘呋酮在 0.9% 氯化钠注射液中与肝素钠 1500 u 混合也可出现白色沉淀;并认为出现白色沉淀是因为肝素钠为碱性物质,乙胺碘呋酮可溶性低,在碱性条件下可被破坏。因此,应避免这两种药物经同一静注系统同时输注。Suzanne 等<sup>[3]</sup>报告,

在 5% 葡萄糖注射液中,乙胺碘呋酮(1.8 mg/ml)与葡萄糖酸奎尼丁(1 mg/ml)配伍,立即出现乳白色沉淀;在 0.9% 氯化钠注射液中,配伍后 24 h 无外观变化。同样剂量的乙胺碘呋酮与氯化钾(20 mmol)、盐酸利多卡因(4 mg/ml)、盐酸维拉帕米(0.05 mg/ml)、咪喃苯胺酸(0.05 mg/ml)及盐酸普鲁卡因胺(4 mg/ml)在 5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠注射液中配伍,24 h 内均无外观变化。还有报告<sup>[4]</sup>指出,以 5% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液为稀释剂时,盐酸乙胺碘呋酮(4 mg/ml)与常用浓度的硫酸丁胺卡那霉素、磷酸氯林霉素、盐酸强力霉素、乳糖酸红霉素、硫酸庆大霉素、盐酸甲硝唑、青霉素 G 钾、妥布霉素和盐酸万古霉素等同体积混合,4 h 内无外观配伍变化;然而,与头孢孟多甲酸酯(20 和 40 mg/ml)和美洛西林钠(20 mg/ml)同体积混合则产生白色沉淀。盐酸乙胺碘呋酮(4 mg/ml)与头孢唑啉钠(20 mg/ml)在 0.9% 氯化钠注射液中配伍 4 h 无外观变化,在 5% 葡萄糖注射液中配伍则可产生白色沉淀。

### 体内药物相互作用

#### 一、与洋地黄类药物的相互作用

Moysey<sup>[5]</sup>报告,7 例服用地高辛维持量的病人加服乙胺碘呋酮 20 mg, tid 后,血清地高辛浓度均呈进行性增加,平均增加 69%。