

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性活动妇女的数量很大，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

接触肠道菌丛。因此，此类制剂也许更可能受到细胞代谢过程的影响，这就是在本研究中的确观察到新的现象。

作者指出，“生物利用度研究的结果表明，趋向于形成地高辛的无心脏活性还原代谢产物的病人，DRP（地高辛还原产物）的排泄，要随着所服制剂的生物利用度发生显著的和反比的改变”。

在一篇社论讨论这个相互作用时，提出了很多有兴趣的观点。其中一点指出：抗生素对菌丛的效应大约持续90天，如果抗生素停用许多周以后开始服用地高辛，那就有可能发生相互作用。考虑到相互作用在临床上的可能重要性，作者并不确信血浆地高辛浓度的测定会有什么成效；并指出，对于可能的毒性，做仔细的临床监控也就足够了；在回答使用抗生素需不需要改变地高辛剂量的问题时，他的答复是“由于地高辛—抗生素相互作用引起的毒性，不必也不应该提前对地高辛剂量加以改变”。这些论述的基础，看来好象是可能涉及的病人最多只不过占10%，因此较妥善的办法是要认识到，抗生素联合使用时会连带引起偶然的地高辛毒性，如果发生了就进行处理。

[The Australian Journal of Pharmacy  
《澳大利亚药学杂志》，64(754):50, 1983  
(英文)]

钟颖荪译 张紫洞校

## 二、甲氰咪胍和灭吐灵、 抗酸剂

治疗消化性溃疡，服用甲氰咪胍和抗酸剂是两种主要形式的疗法。奇怪的是在已报道抗酸剂影响甲氰咪胍吸收的文章里尚无综合性研究：灭吐灵刺激胃道的排空，并已知可增加某些药物的吸收率。抗酸剂和灭吐灵对甲氰咪胍吸收的影响现在已经进行了研究。

八名受试者在一夜间的禁食之后，他们

每人单服400毫克甲氰咪胍，或与氢氧化铝凝胶/氢氧化镁凝胶合用，在同时服用甲氰咪胍的前30分钟和服后30分钟服20毫升，或服用甲氰咪胍前10分钟和服后30分钟口服7毫克灭吐灵。随后采集血样，同尿样那样分析甲氰咪胍。

结果表明，同服抗酸剂使甲氰咪胍吸收降低。血药平均峰值和血浆浓度曲线下总面积均降低三分之一。甲氰咪胍的尿排泄也减少。甲氰咪胍清除率及其血浆半衰期无影响。

抗酸剂减少甲氰咪胍吸收的机理尚不清楚。

灭吐灵并不降低甲氰咪胍的峰血浆浓度，但它却使药一时曲线下总面积缩小22%。这就是说，灭吐灵不影响甲氰咪胍的吸收率，却有点影响吸收程度。它不影响甲氰咪胍的肾清除率和血浆半衰期，但使尿中排泄的剂量百分率大大下降。至于灭吐灵对甲氰咪胍生物利用度影响的机理仍不清楚。

作者认为，由于甲氰咪胍对胃酸分泌作用的影响与实测的血浆药物浓度有密切相关性，暂时建议服用甲氰咪胍与抗酸剂至少要相隔1小时。如果病人需用灭吐灵，则甲氰咪胍可能需要增加的剂量要根据联合用药的治疗后果而定。

## 评论

关于甲氰咪胍与抗酸剂可能的相互作用已有许多的报道。所报道的结果互有矛盾。在1976年，已经证实碳酸钙和碳酸镁混合物与氢氧化镁/氢氧化铝制剂，在服用甲氰咪胍后直至4小时，不影响药一时曲线下总面积。三年后另一报道则说明9例消化性溃疡病人服用一种抗酸剂(氢氧化铝、氢氧化镁)，平均降低甲氰咪胍曲线下总面积22%。而第三篇论文则报道了10例受试者服用氢氧化铝、氢氧化镁降低药一时曲线下总面积为平均35%。进行这些试验的条件是不同的，特别是