

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^[1]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^[2]。Cairns^[2]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^[3]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^[4]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^[5]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%。

有报告证实,乙胺碘呋酮可使血清地戈辛浓度增加一倍^[6],甚至二倍^[7]。儿童合用乙胺碘呋酮时,血清地戈辛浓度增加较成人更为明显^[8]。两药合用时,24 h 尿地戈辛浓度也大大增加。此外,两药合用还可发生洋地黄中毒,出现窦性静止、胃肠道反应和神经病学毒性症状^[8-11]。中毒症状常发生在合用后 14 d,并以 20 d 后最为严重。停用乙胺碘呋酮时,血清地戈辛浓度在 2 wk 内逐渐下降。因此,当地戈辛与乙胺碘呋酮合用时,应将地戈辛用量减半,并定期监测血浓度,防止洋地黄中毒。

二、与抗凝剂的相互作用

乙胺碘呋酮能增强华法林的抗凝作用^[11-16],引起凝血酶原时间及其比值显著延长,出现胃肠道出血,血尿和弥漫性瘀斑等出血现象,甚至突发颅内出血而死亡。因此,乙胺碘呋酮与华法林合用时,应将华法林的维持剂量减少 $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{2}$,并注意监测凝血酶原时间,随时调节华法林剂量或及时停用华法林。如出现出血,可用维生素 K 治疗。乙胺碘呋酮的半衰期长,与抗凝剂的相互作用可以持续到停用乙胺碘呋酮后 1.5~4 个月。乙胺碘呋酮与抗凝剂相互作用的机理可能是(1)减少华法林代谢;(2)把华法林从血浆蛋白中置换出来,即增加游离华法林水平;(3)减少维生素 K 的吸收;(4)增加维生素 K 的代谢;(5)增加依赖维生素 K 的凝血因子的代谢;(6)对抗依赖维生素 K 的凝血因子产生的直接华法林样作用。

三、与钙通道阻滞剂的相互作用

乙胺碘呋酮与维拉帕米两者都有抑制窦房结和房室结的功能,合用时可引起窦性心动过缓、房室传导阻滞,甚至发生窦性静止^[17]。因此,对疑有心动过缓、病态窦房结综合征或不完全性窦房结滞等窦房结潜在性功能紊乱者,不宜合用。

乙胺碘呋酮与地尔硫卓合用可引起有关

窦房结功能和心肌收缩性方面的不良反应,例如窦性静止和低血压等,故二者不宜合用^[18]。

四、与 β -阻滞剂的相互作用

乙胺碘呋酮和 β -阻滞剂同时使用是肥大型心肌病(HCM)的一种常见的治疗方法。因为前者可以预防 HCM 病人猝死,后者可以改善心绞痛、呼吸困难和晕厥的症状^[19]。但 β -阻滞剂具有减慢心率、抑制传导、延长有效不应期及降低心肌自律性等作用,乙胺碘呋酮则可降低窦房结自律性、延长房室结的不应期^[20]。故乙胺碘呋酮与 β -阻滞剂合用很可能会使心动过缓、传导障碍加重,甚至引起窦性静止等严重反应,应引起注意。据报道,1例用乙胺碘呋酮治疗的房颤病人,在合用普萘洛尔后 2 h 出现窦性静止,另 1 例急性心肌梗塞病人,因持续性疼痛而静注乙胺碘呋酮,在停用乙胺碘呋酮后又服用了普萘洛尔二次,60~90 min 后出现显著的心动过缓,继而出现室性纤颤。还有报告^[10],1 例 HCM 病人在合用乙胺碘呋酮和美托洛尔后 3 h 出现低血压和严重心动过缓。

五、与 I 类抗心律失常药的相互作用

乙胺碘呋酮可以增加 I 类抗心律失常药奎尼丁、普鲁卡因胺、普罗帕酮、吡二丙胺、安搏律定和氟卡胺等的血清浓度,引起 QT 间期延长,甚至发生扭转型室性心动过速^[20-25];其中使血清奎尼丁浓度增加 32%~50%,使血清普鲁卡因胺浓度增加 57%,使血清普鲁卡因胺浓度增加 $\frac{1}{3}$,使安搏律定体内消除减慢^[26],血清浓度增加 50%^[24]。此外,与利多卡因合用,可使病态窦房结综合征病人出现窦性静止;与美西律合用;可引起扭转型室性心动过速;与苯妥英合用,血清苯妥英浓度由 1.8 上升到 4.4 $\mu\text{g/ml}$,并伴有显著的神经理学毒性反应。因此,乙胺碘呋酮与上述 I 类抗心律失常药合用时,后者的剂量应酌情减少,并进行血药浓度和心电图监测。

六、与其它药物的相互作用

乙胺碘呋酮在临床应用中有口干和视力模糊的反应^[27],如与阿托品合用会加重阿托品口干和视力障碍等副作用,故应避免合用。此外,乙胺碘呋酮与全身麻醉药同时使用,可以加强麻醉剂的变时作用和负性肌力作用,使血压降低,心输出量减少、外周血管阻力减少心率减慢,出现低血压和窦性心动过缓;甚至在前 45 d 内接受过乙胺碘呋酮者在使用全身麻醉药时仍可出现这些并发症^[28]。

参 考 文 献

- [1] Hasegawa GR et al. Am J Hosp Pharm 1984; 41(7): 1379
- [2] 肖激文. 药学通报 1987; 22(9): 574
- [3] 孙迪清. 药学通报 1988; 23(1): 61
- [4] Benedict MK et al. Am J Hosp Pharm 1988; 45(5): 1117
- [5] Moysey JO et al. Br Med J 1981; 282 (6280): 272
- [6] Nademanee K et al. J Am Coll Cardiol 1984; 4(1): 111
- [7] 林承矩. 药学通报 1983; 23(1): 61
- [8] Doering W. Eur J Clin Pharmacol 1983; 25: 517
- [9] 薛玉成等. 中华内科杂志 1984; 23(6): 934
- [10] 蒋家文. 实用内科杂志 1988; 8(1): 45
- [11] Martinowitz U et al. N Engl J Med 1981; 304(11): 671
- [12] Harrisl. Br Med J 1981; 282 (6280): 1977
- [13] Rees A et al. Br Med J 1981; 282 (6278): 1755
- [14] Serlin MJ et al. Br Med J 1981; 283 (6283): 58
- [15] Hamer A et al. Circulation 1982; 65(5): 1025
- [16] Raeder EA et al. Am Heart J 1985; 109(5): 975
- [17] Levy S. Am J Cardiol 1988; 61(2): 95 A
- [18] Lee TH et al. Am Heart J 1985; 109 (1): 163
- [19] Leor J et al. Am Heart J 1988; 116 (1): 206
- [20] Masson JW. N Engl J Med 1987; 316 (8): 455
- [21] Saal VA et al. Am J Cardiol 1984; 53 (9): 1264
- [22] Bussey HI et al. Am Heart J 1984; 107(1): 143
- [23] Shea P et al. J Am Coll Cardiol 1986; 7(5): 1127
- [24] Southworth W et al. Am Heart J 1988; 104(2): 323
- [25] 苏开仲. 中国医院药学杂志 1985; 5(1): 46
- [26] 张智耀等. 中国药学杂志 1991; 26(3): 153
- [27] 肖激文. 药学通报 1983; 18(10): 60
- [28] Gallagher JD et al. Anesthesiology 1981; 55(2): 186

投错药致患者死亡 2 例浅析

空军丹东医院

纪玉霞 高广文

现将作者所遇到的因调剂室投错药致患者死亡 2 例报告如下:

例 1: 患儿杨某(丹东市某医院医生女儿),女,5岁,因腹泻 3 日,于 1979 年 6 月入院。化实验室检查发现血钾偏低,医生开 10% 氯化钾 100 ml,5 ml,3/日,口服。患儿

母亲拿处方到调剂室,见值班司药正忙于为其他患者发药,就自己到药架上取得,误将 50% 亚硝酸钠液(与 10% 氯化钾液放在同一架上,药瓶形状,颜色均相近)当作 10% 氯化钾液拿走,司药也未加过问、复查。患儿服药后中毒,抢救无效死亡。