

# 甲氰咪胍对其它药物药动学的影响

马天才译 孔庆洪校

## 一、前言

多年来, H<sub>2</sub>-受体阻滞剂甲氰咪胍, 在美国和联邦德国一直被认为使用最多的处方药物。从1982年开始, 甲氰咪胍也在民主德国用以治疗某些适应症, 如: 卓一艾一斯三氏综合症、再发性胃溃疡及十二指肠溃疡、消化性食管溃疡和消化性空肠溃疡。组织胺H<sub>2</sub>-受体阻滞剂, 由于结构的相似性, 能与组织胺竞争胃壁细胞上的H<sub>2</sub>受体, 阻断组织胺激动H<sub>2</sub>受体引起的胃酸分泌, 加之乙酰胆碱和胃泌素也部分作用于组织胺的释放, 故也能导致迷走神经和胃泌素兴奋的胃酸分泌减弱。

由于甲氰咪胍的使用较为频繁, 与其它药物相互作用的不良反应也由此增加。最近几年, 有关这一问题范围的国际文献不断增加, 因而制订出一种相应表格就显得十分必要。

## 二、相互作用机制

### 1. 酶抑作用

体外实验表明: 甲氰咪胍能抑制N-去甲基化作用和羟基化作用。在受试者和患者体内进行的许多实验的结果证明了这一事实, 如在哌替啶和心得安存在的情况下即有

此情况。其它如利多卡因与硝基安定实例中尚说明甲氰咪胍有去烷基化和硝基还原的酶抑制作用。

### 2. 减少肝血流作用

在药动学相互作用方面, 几位研究者还讨论了甲氰咪胍的肝血流减少作用。具有高提取率的含氮药物, 如心得安和利多卡因, 与甲氰咪胍共用时, 能被肝优先提取掉。

### 3. 抑制肾小管分泌作用

甲氰咪胍主要经肾原形清除。Grahnen等发现: 在静脉注射甲氰咪胍后, 9位受试者的尿药回收率为75%。甲氰咪胍能竞争性抑制普鲁卡因酰胺等药的肾小管分泌作用。

### 4. 吸收减少作用

甲氰咪胍能抑制正常和已升高的胃酸分泌, 导致pH值升高, 从而可能减少氯丙嗪、消炎痛和四环素的吸收。Fisher等曾引用合用碳酸氢钠导致四环素吸收减少的事实说明了该问题。

## 三、文献小结

在作者接触到的文献中, 发现了大约50种药物的实验结果, 限于篇幅, 本译文中做了删减, 结果如表1~3所示。

表1 甲氰咪胍对其它药物药动学参数的显著影响

药物	受试者 (患者)	药动学参数	无甲氰咪胍	有甲氰咪胍	变化率 [%]
阿米替林	10	Auc [ $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ ]	198±25	356±44	80
喹尼丁	5	CL [ $\text{l}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	23.7±2.5	15.9±1.7	-33
奎宁	6	t <sub>1/2</sub> [h]	7.6	11.3	+49
氯丙嗪	(8)	C <sub>ss</sub> [ $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ ]	37±8.5	24±4	-35
咖啡因	5	t <sub>1/2</sub> [h]	5.0	9.2	+84

安定	7	AUC [mg.l <sup>-1</sup> .h]	5.06±1.47	8.93±1.88	+76
		t <sub>1/2</sub> [h]	66.9±21.4	89.6±22.5	+34
多虑平	6	C <sub>ss</sub> [μg.l <sup>-1</sup> ]	4.7±1.8	9.0±3.2	+91
		t <sub>1/2</sub> [h]	13.2±3.6	19.6±4.3	+48
消炎痛	(10)	C <sub>ss</sub> [mg.l <sup>-1</sup> ]	1.64±0.12	1.34±0.11	-18
二甲双胍	7	AUC [mg.l <sup>-1</sup> .h]	4.26	6.23	+46
		CL [l.h <sup>-1</sup> ]	31.6	29.7	-28
硝苯吡啶	12	AUC [μg.l <sup>-1</sup> .h]单剂量	366.1	649.4	-77
		AUC [μg.l <sup>-1</sup> .h]稳态	134.0	257.8	+92
哌替啶	8	V [l.kg <sup>-1</sup> ]	4.79±0.82	4.16±0.75	-13
		CL [ml.h <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> ]	611±101	474±98	+51
安替比林	(14)	t <sub>1/2</sub> [h]	8.6±0.6	13.0±0.8	+51
	15	t <sub>1/2</sub> [h]	12.3±2.0	16.8±2.8	+37
苯妥因	7	AUC [μg.l <sup>-1</sup> .h]	1.29	1.47	+13
		t <sub>1/2</sub> [h]	14.2	14.7	+4
	(9)	C <sub>ss</sub> [mg.l <sup>-1</sup> ]	5.7±1.3	9.1±1.4	+60
普鲁卡因 酰胺	6	t <sub>1/2</sub> [h]	2.92	3.68	+26
		CLR [l.h <sup>-1</sup> ]	20.8±2.8	11.8±0.66	-44
四环素	6	t <sub>1/2</sub> [h]	3.52±0.39	2.69±0.58	-24
硝基安定	6	t <sub>1/2</sub> [h]	22.2±1.9	27.8±2.0	+25
心得安	7	C <sub>ss</sub> [μg.l <sup>-1</sup> ]	23.2±14.4	44.9±26.7	+94
		AUC [μg.l <sup>-1</sup> .h]	556.4±344.8	1078±640.8	+94
		CL [l.h <sup>-1</sup> ]	414±246	198±96	-52
	6	C <sub>max</sub> [μg.l <sup>-1</sup> ]	126	251	+99
茶碱	(8)	t <sub>1/2</sub> [h]	6.5±0.6	9.6±0.8	+48
		CL [l.h <sup>-1</sup> ]	3.88±0.46	2.49±0.33	-36
	(10)	AUC [mg.l <sup>-1</sup> .h]	0.36	0.61	+68
抗癫灵	(6)	t <sub>1/2</sub> [h]	9.6±1.6	11.0±2.0	+15
优降糖	15	CL [l.h <sup>-1</sup> ]	7.04	5.14	-27
丙咪嗪	6	AUC [mg.l <sup>-1</sup> .h]	1.0±0.8	1.4±1.0	+4.0

缩写: AUC: 曲线下面积, CL: 总清除率, CLR: 肾清除率, C<sub>ss</sub>: 稳态血清浓度, t<sub>1/2</sub>: 消除半衰期, C<sub>max</sub>: 最大血清浓度, V分布容积。

表2 甲氧咪胍对其它药物药动学参数存有异议的影响

药物	受试者 (患者)	药动学参数	无甲氧咪胍	有甲氧咪胍	变化率 (%)
乙醇	6	AUC [g.l <sup>-1</sup> .h]	7.17±0.17	7.71±0.44	+8
利多卡因	18	CL [ml.h <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> ](i.v.)	2920	1690	-42
	6	t <sub>1/2</sub> [h] (P.O.)	2.79	3.28	+18
美多心安	6	C <sub>max</sub> [μg.l <sup>-1</sup> ]	177	284	+60
		AUC [μg.l <sup>-1</sup> .h]	1167	1885	+62

甲磺丁脲	12	AUC (mg.l <sup>-1</sup> .h)	982.6	1184.0	+20
		t <sub>1/2</sub> (h)	7.8	9.3	+19
异搏定	9	t <sub>1/2</sub> (h)	3.4±0.3	5.1±0.6	+50
		CL (ml.h <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	1776±126	1404±111	-21

表3 甲氧咪胍对其它药物药动力学参数的非显著影响

药		物			
新抗凝	氨酰心安	Bisoprolol	氯噻安定	安氟醚	甲硝咪唑
密达唑兰	心得静	苯丙香豆素			

在表1中的药物,其药动力学参数受到了甲氧咪胍的显著影响。

表2列举了尚有争议的结果。表3则罗列了其药动力学不受甲氧咪胍显著影响的药物。

#### 四、讨 论

临床上重要的药物相互作用涉及到的药物,首先列于表1中。个别情况下,表2中的药物也具有重要性。如果结合一种重要的分析方法和重视以下诸方面,那么药动力学参数的定量变化就可以提供一种充分的药物评价基础。

(1) 实验设计是否符合临床条件?

(2) 个别药动力学参数的变化是否引起严重的血药浓度变化?

(3) 就所用药物而言,治疗血药浓度范围当时能否阐明?

(4) 预期的血药浓度升高能否引起毒性作用?

用若干事例,即能说明这些疑难问题。硝苯吡啶、普鲁卡因酰胺和茶碱与甲氧咪胍合用时,消除显著减慢,使得AUC值和血药浓度升高。这些药物的治疗血药浓度范围如下:硝苯吡啶为10~60μg.ml<sup>-1</sup>,普鲁卡因酰胺为4~10μg.ml<sup>-1</sup>,而茶碱为10~20μg.ml<sup>-1</sup>。上述药物的血药浓度会剧烈升高,则必须考虑其毒副作用。苯妥因在一定程度上也是这样。这里,尤其要提及非线性药动力学,因为清除率减少12%,可致患者稳态血药

浓度升高60%。尽管发现抗癫痫的清除率在6位患者中显著减少,但因减少值小(8%),故可认为其血药浓度升高尚不重要。

利多卡因的实验结果存有争议。Wing等发现:在18位受试者中,其清除率显著减少,口服时更甚,但这种减少临床上几乎无意义。与此相反,在17位患者中稳态条件下进行的临床试验表明其药动力学参数无显著变化。

此外,许多常用药物如甲磺丁脲和异搏定的药动力学实际上不受甲氧咪胍的影响。

几位研究者已研究了甲氧咪胍对安替比林药动力学的影响。尽管这些结果并无临床意义,但对评价安替比林试验却具有重要性。因为其清除率下降和半衰期升高的程度与肝损害时有同等意义。

#### 五、结 论

甲氧咪胍与阿米替林、安定、二甲双胍、硝苯吡啶,心得安和茶碱联用时,会发生治疗上重要的药物相互作用,因为这些药物的血药浓度都能够显著升高。

酰胺咪嗪、奎尼丁、氧异安定、多虑平、优降糖、苯妥因、普鲁卡因酰胺、利多卡因,甲磺丁脲和异搏定的血药浓度升高,虽然不能肯定,但个别情况下也有可能。

参考文献81篇略

[ Diepharmazie 《药学》, 45 (1) : 11~16, 1990 (德文) ]