

一種藥品被另一種藥品影響，產生拮抗作用 (Antagonism) 或加強作用 (Potentiation)，乃是吾人熟知的現象。藥品的相互作用，係在藥物動力學方面，而不是藥理學方面。一種藥物的吸收、分布、排泄或代謝，可能會被併用的第二種藥品所影響，因而導致藥品濃度與臨床作用的不同。本文以作者自己的實驗來舉例說明：如何從藥物動力學的分析來解釋藥物交互作用的可能機轉，並說明如何建立預報型動力模式。

## 藥物動力交互作用和作用物濃度的關係

有許多藥物在動力學上的交互作用與作用物的濃度有密切的關係，而

交互作用的程度應該是隨藥物、代謝物的濃度、投與方式及時間呈等級變化。所以我們可發展出一套預報型動力模式 (predictive kinetic model)。當一藥物以單一劑量和另一藥物一起給藥時，藥物血漿濃度的改變會引起藥物清除率的改變、結合部位的轉

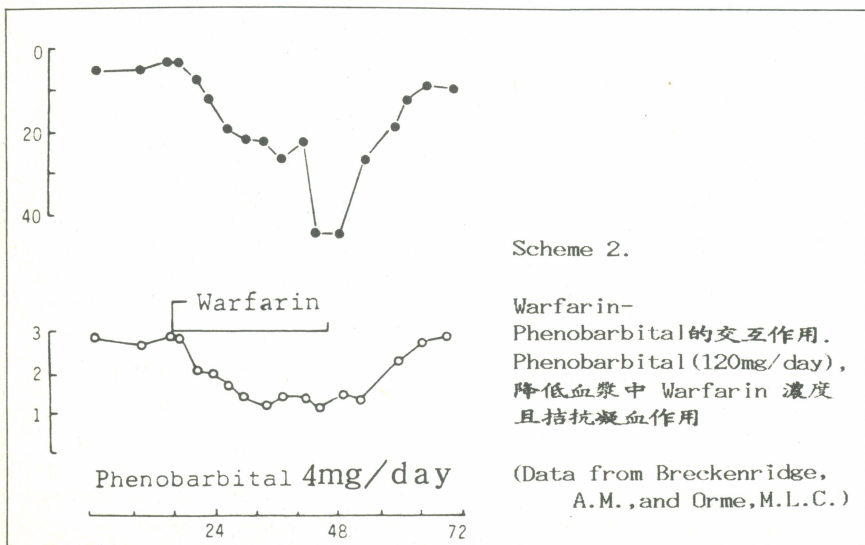
移、排除速率的增減，或任何其他可能。這兒有一個例子：phenobarbital 和稍微可溶的口服抗菌劑—griseofulvin 的交互作用。研究顯示 phenobarbital 對 griseofulvin 清除的半生期無影響，但是 phenobarbital 在增加 griseofulvin 吸收的量要多於它減少

可高度結合於白蛋白和組織，其藥理作用可能和未結合、循環的藥有關。Phenylbutazone 在體外能從白蛋白取代 warfarin (34)，這樣的取代被視為 phenylbutazone 在體內能使 warfarin 藥效增强的原因。的確從實際案例來看，當病人服用 warfarin 再接受 phenylbutazone，未結合於血漿的 warfarin 比例從 0.4% 升至 1.0%。但是因 phenylbutazone 而使 warfarin 移位的效應是更複雜 (Fig.7)，這些資料顯示 phenylbutazone 使抗凝血增加還有其他機轉。Warfarin 以消旋混合物給藥，其中較強的異構物主要是以氧化成 7-hydroxywarfarin 排除，部份還原成 SS-warfarin alcohol (alcohol 2)；較弱的 R warfarin 主要還原成 RS-alcohol (alcohol 1)，分析測量在血漿中 S 和 R warfarin 的量，但藥理作用主

要由 S warfarin 濃度決定。減少 7-hydroxywarfarin 和增加 alcohol 1 (Fig.7) 立即就顯示 phenylbutazone (或其代謝物) 除了取代外，還能減緩 S warfarin 和增快 R warfarin 的生成<sup>35)</sup> 所以它的交互作用可能會改變異構物的組成和血漿的藥效。

### 結語

這交互作用的實驗強調測量代謝物和原藥的重要；藥物動力學的分析幫助說明這些訊息。目前，吾人不可能光從這些交互作用得到些化學和藥理的結果就定出模式，雖然如此，吾人還是希望能藉精確測定的實驗來度量其間的關係。那麼在有必要併用兩藥性能預測最適當的劑量，使達預定藥效，毒性又最小。



### Reference

1. L.F. Prescott. Pharmacokinetic drug interactions. *Lancet (N. Am. Ed.)* 11: 1239-1243 (1969).
2. H.F. Morelli. Drug interactions. In *Clinical Pharmacology* (K.H. Melmon and H.F. Morrelli, eds), MacMillan Press, Washington, 1970, Chap. 17, pp. 585-604.
3. R.A. Branch, D.G. Shand, C.R. Wilkinson, and A.S. Nies. The deduction of lidocaine clearance by *d*/propranolol—An example of hemodynamic drug interaction. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 184: 515-519 (1973).
4. A.G. MacGregor. Symposium 7. Clinical effects of interaction between drugs. *Proc. Royal Soc. Med.* 58: 943-946 (1965).
5. K. Melmon, H.F. Morelli, J.A. Oates, A.H. Conney, T.N. Tozer, B.P. Harpole, and T.H. Clark. Drug interactions that affect your patient. *Patient Care* 1:32-71 (1967).
6. E.A. Hartshorn. Drug interaction. *Drug Intelligence* 2:174-180 (1968).
7. D.L. Azarnoff and A. Hurwitz. Drug interactions. *Pharmacology for Physicians* 4: No. 2 (1970).
8. P.D. Hansten. *Drug Interactions*, 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.
9. E.W. Martin, *Hazards of Medication*. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1971.
10. J.G. Wagner. Pharmacokinetics. *Ann. Rev. Pharmacol.* 8:67-93 (1968).
11. G. Levy. Kinetics of pharmacologic

- effects. *Clin. Pharmacol. Therap.* 7: 362-372 (1966).
12. G. Levy and M. Gibaldi. Pharmacokinetics of drug action. *Ann. Rev. Pharmacol.* 12:85-97 (1972).
  13. G. Levy and C. Regardh. Drug biotransformation interactions in man. V. Acetaminophen and salicylic acid. *J. Pharm. Sci.* 60: 608-611 (1971).
  14. G. Levy and H. Yamada. Drug biotransformation interactions in man. III Acetaminophen and salicylamide. *J. Pharm. Sci.* 60: 215-221 (1971).
  15. E.M. Sellers and J. Koch-Weser. Kinetic and clinical importance of displacement of warfarin from albumin by acidic drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179: 213-225 (1971).
  16. D. Bushfield, K.J. Child, and R.M. Atkinson. An effect of phenobarbitone on blood levels of griseofulvin in man. *Lancet* 2:1042-1043 (1963).
  17. S. Riegelman, M. Rowland, and W.L. Epstein. Griseofulvin-phenobarbital interaction in man. *JAMA* 213: 426-431 (1970).
  18. P.M. Aggeler and R.A. O'Reilly. Effect of heptabarbital on the response to bishydroxy-coumarin in man. *J. Lab. Clin. Med.* 74: 229-238 (1970).
  19. L.K. Christensen. Drug induced changes of the blood glucose lowering effect of oral hypoglycemic agents. In *Pharmacology and Mode of Oral Hypoglycemic Agents*, Vol. VI (A. Loubatieres and A.E. Rengold, eds.), Casa Editrice "Il Ponte," Milano, 1969, pp. 116-136.
  20. D.A. Hussar. The hypoglycemic agents - Their interactions. *J. Am. Pharm. Ass. NS* 10: 619-624 (1970).
  21. R.C. Thomas and C.J. Ikeda. The metabolic fate of tolbutamide in man and in the rat. *J. Med. Chem.* 9:507-512 (1966).
  22. E. Schulz and F.H. Schmidt. Abbanhemung von Tolbutamide durch Sulfaphenazol beim Menschen. *Pharmacol. Clin.* 2:150-152 (1970).
  23. L.K. Christensen, J.M. Hansen, and M. Kristensen. Sulfaphenazole induced hypoglycemic attacks in tolbutamide treated diabetes. *Lancet* 2: 1298-1301 (1963).
  24. W. Riess, K. Schmid, and H. Keberle. Uber den Stoffwechsel von Sulfaphenazol. *Klin. Wschr.* 43: 740-744 (1965).
  25. S.B. Matin, J. Karam, and M. Rowland. Kinetics of drug-drug interaction: Tolbutamide-sulfaphenazole interaction in man. *J. Pharmacokin. Biopharm.* (submitted).
  26. J.R. Gillette. Techniques for studying drug metabolism *in vitro*. In *Fundamentals of Drug Metabolism* (B.N. La Du, H.G. Mandel, and E.L. Way, eds.), Williams and Wilkins, Baltimore 1971, Chap. 19, pp. 400-418.
  27. L.J.P. Duncan and J.D. Baird. Oral insulin substitutes. *Scot. Med. J.* 2:171-182 (1957).
  28. M. Rowland. Drug administrations and regimens. In *Clinical Pharmacology* (K.H. Melmon and H.F. Morrelli, eds.), MacMillan Press, New York, 1972, Chap. 2, pp. 21-60.
  29. J.G. Wagner, J.I. Northam, C.D. Alway, and O.S. Carpenter. Blood levels of drug at the equilibrium state after multiple dosing. *Nature* 207: 1301-1302 (1965).
  30. U.C. Dubach, A. Burke, and J. Raaflaub. Einfluss von Sulfonamiden auf die blutzucker-senkende Wirkung oral Antidiabetica. *Schweiz. Med. Wschr.* 96: 1483-1486 (1966).
  31. E.G. McQueen and W.M. Wardell. Drug displacement from protein binding; Isolation of a redistributive drug interaction *in vivo*. *Brit. J. Pharmacol.* 43: 312-324 (1971).
  32. M. Rowland, P. Thomson, K.H. Melmon, and A. Guichard. The disposition kinetics of lidocaine in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179: 383-398 (1971).
  33. P.M. Aggeler, R.A. O'Reilly, L. Leong, and P. Kowitz. Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by phenylbutazone. *New Engl. J. Med.* 276: 496-501 (1967).
  34. H.M. Solomon and J.J. Schrogie. The effect of various drugs on the binding of warfarin <sup>14</sup>C to human albumin. *Biochem. Pharmacol.* 16: 1219-1226 (1967).
  35. R.J. Lewis, W.F. Trager, K.K. Chan, A. Breckenridge, and M. Orme. Stereochemical considerations of the metabolism of warfarin in man. Studies with the R and S isomer. *J. Clin. Invest.* (in press).

# 藥物交互作用的動力學

FROM *Journal of Pharmacokinetics and  
Biopharmaceutics Vol 1, No 6, 1973*

BY *Malcolm and Shaikh B Matin*

譯者 / 黃淑芬

感謝研二林君榮學長提供

圖表說明感謝廖俊凱同學幫忙

griseofulvin 的清除量。

藥物交互作用的  
定義和實例

兩種或更多的藥物一起服用，能

引起有毒的反應或引致無效的治療。有更多研究藥物治療學的人注意到這個現象，但是必須面對的問題是病人必須同時服用三、四種有時更多的藥物。雖然電腦可以幫助倉儲、回收訊息和做為早期警報器，但是要達到多重藥物治療效果時，必須也只能靠對

藥物交互作用的本質和量方面更多的了解。藥物交互作用，廣義來說，是一藥物和另一物質在體內或體外的任何反應；狹義的話，只侷限於體內藥物所發生的反應，且著重於藥物在吸收、分布、代謝和清除等的量及速率的變化。Prescott (1) 稱此為藥物動力交互作用 ( pharmacokinetic interactions ) 來和在藥物和其作用部位間的許多交互作用來區別 (2)。這種交互作用可能是直接影響的，就像代謝物的競爭性抑制造成藥物從結合部位移去。也可能是間接的作用，像使用碳酸酐酶抑制劑、碳酸氫鈉、或是 acetazolamide 後尿液呈鹼性；腎清除率易受尿液 pH 的影響—胺類的腎清除率減小和酸類的腎清除率增加。還有一個例子是因為 dl-propranolol 而使 lidocaine 為 high first-pass effect 藥物，因而其代謝受限於肝臟的血流量，而 propranolol 可減少肝臟血流量 (3)。

## 以藥物動力學分析 觀察所得

關於人類和動物的藥物動力學知識在過去數十年已有顯著的進步 (4-10)。能夠正確地描述不同的生物體液中，藥物吸收後的濃度的模式 ( model ) 已被發展出來。在研究人體藥理反應和藥物動力學的關係上，已獲致相當的成就 (11) (12)。既然很多藥物間的交互作用和互相影響的物

質濃度有關，那麼作用力的程度應該是隨著藥物（和代謝物）的濃度而有階段（graded）的變化，所以吾人可根據這樣的藥物動力學來發展預報型動力模式。雖然存在著上述的事實，但是在建立這些模式仍嫌不夠；在研究 salicylate 和 acetaminophen<sup>(13)</sup> 及 acetaminophen 和 salicylamide<sup>(14)</sup> 的動力學可說明其複雜性。Sellers 和 Koch-weser<sup>(15)</sup> 研究 warfarin 的凝血效果因伴隨給藥的 chloral hydrate 誘導而增加，可能是將 warfarin 從結合部位移去的結果；但是它是一種平衡的狀態而非動力學所考慮的情況。目前為止提到的，只是舉例如何從藥物動力學的分析導致更進一步關於原因、可能機轉的透視和設計針對說明影響藥物交互作用力不同方面的實驗。同時解釋如何建立預報型動力模式，且必需服用多種藥物來治療時

，此模型如何用來決定適當的劑量。本文所舉的例子大部份是作者自己的實驗。

## 藥物間交互作用力的推論和實驗

許多關於藥物間交互作用力的解釋都是由小心的測量藥物吸收過程和其代謝物的濃度所得結論。當一藥以單一劑量和另一藥物給藥時，藥物血漿濃度的減少是因其吸收的降低（如此藥是以靜脈注射以外的方式給予）減少和血漿蛋白的結合，加速其排除，或其他可能性。動力分析對說明實驗數據有很大的幫助且提供更進一步實驗設計的建議。現舉 griseofulvin - phenobarbital 的交互作用。Bushfield et al<sup>(16)</sup> 已經注意到 griseo-

fulvin 以單一劑量和 phenobarbital 共用，會使 griseofulvin 的血漿濃度降低。在人體，griseofulvin 首先經過去甲基化的作用變成 6 - demethyl - griseofulvin，而 phenobarbital 應是刺激此氧化步驟。根據 Riegelman et al<sup>(17)</sup> 的分析則顯示 griseofulvin 排除（elimination）半生期無任何改變。因此他們決定證明 phenobarbital 減少 griseofulvin 吸收量而非當初所認為是增加它的排除率。（Fig 1）從尿液排出的 6 - demethyl griseofulvin 的減少補足了減少吸收這一點，但是其確實機轉仍不太清楚。據推測，phenobarbital 減少這稍微溶解且不完全吸收藥的溶解度，或許是因減少腸道運動和小腸輸送時間。實驗數據顯示一能更快速溶解的 griseofulvin formulation 能避免這個問題。巴比妥鹽類減少這稍微溶解的

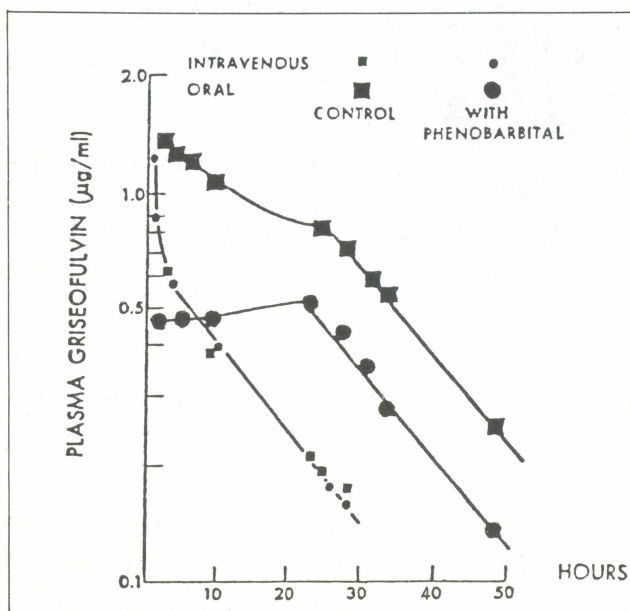


Fig. 1. 人體內 Griseofulvin - phenobarbital 的交互作用。注意以靜脈注射的 griseofulvin，其排除的動力學並不受 phenobarbital 的影響。但是以口服方式給藥的 griseofulvin，其吸收速率和吸收量都因 phenobarbital 降低。  
Reproduced from Riegelman et al. (17) with permission of the copyright owners.

抗凝血劑，dicoumarol，也許是依據相同或相似的機轉<sup>(18)</sup>。臨床上，巴比妥鹽類突然禁絕會使已對巴比妥鹽一抗凝血劑共同使用習慣的人產生危險。由於上述實驗中都沒有測定巴比妥鹽類的血中濃度，所以我們很難知道griseofulvin或dicoumarol吸收量的減少和巴比妥鹽濃度的關係。雖然如此，巴比妥鹽在體內量與效應的關係是可以預測的。

### Tolbutamide 和抗凝血藥物的交互作用

一個更清楚、易懂的典型交互作用是在口服降血糖藥物—tolbutamide，和多種藥物之間。和抗凝血藥物並用時，其和口服降血糖的交互作用會產生在臨床上，藥物交互作用中最強烈的逆反應。當病人使用tolbutamide來穩定病情，若加入sulfaphenazole，dicoumarol，phenylbutazone或phenylramidol會有血糖降低的危險<sup>(19) (20)</sup>。在上述所舉的每個例子，實驗數據都清楚顯示它們能減緩tolbutamide的排除。在這些交互作用中，很多都明顯意味著抑制tolbutamide氧化成hydroxytolbutamide；氧化步驟對tolbutamide在人體排除的過程是必須的<sup>(21)</sup>。Hydroxytolbutamide部份是以原樣排出體內，大部份更進一步氧化成carboxytolbutamide，再原封不動排出。Tolbutamide的氧化反應是排除此藥和其代

謝物的速率決定步驟，接下來的氧化步驟速率非常快<sup>(22)</sup>。依上所述，在服用tolbutamide一段時間後，排除速

率所需的兩代謝步驟總和相當於tolbutamide的氧化速率；如此能非常靈敏測定氧化的tolbutamide。

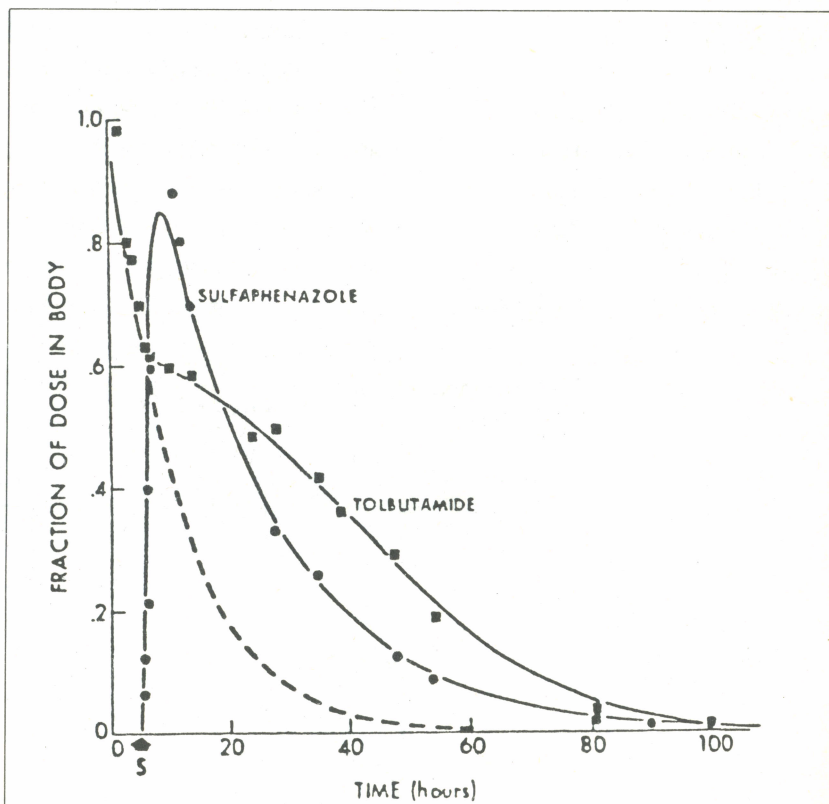


Fig.2.人體內 Tolbutamide - sulfaphenazole 的交互作用  
實驗數據 (tolbutamide, sulfaphenazole) 和實線描繪的曲線  
表示 sulfaphenazole 和 tolbutamide 的交互作用，這個  
圖是以靜脈注射1克的 sulfaphenazole 懸浮液，5個半小時  
後的實驗資料。為了方便起見，這兩種藥在體內的以佔原給  
藥量的百分比來表示。在沒有 sulfaphenazole 存在下，  
tolbutamide 的半生期大約為7小時。點線描述單獨投與  
tolbutamide 後，其在血中濃度急速下降的情形。Tolbutamide  
氧化被抑制的程度是隨著 sulfaphenazole 在體內的量而變。  
抑制程度在 sulfaphenazole 血漿濃度最高峰時達最大，  
sulfaphenazole 的半生期是12小時。

## Tolbutamide 和 Sulfonamide 等的交互作用

研究得最詳細的是 sulfonamide、sulfaphenazole 和 tolbutamide 間的交互作用。據報告，sulfaphenazole 可將 tolbutamide 的半生期從正常的 4 到 8 小時提高成 24 到 70 小時 (22)，(23)。當 tolbutamide 在 sulfaphen-

azole 存在下長期給藥而蓄積的情況，臨床上或許會有危險。Fig 2 和 Fig 3 都是說明在靜脈注射約 5 小時後，口服 sulfaphenazole 所產生的情況。從圖形可看出：在 sulfonamide 血漿濃度最大時，幾乎完全抑制 tolbutamide 氧化，而使排除速率突然下降；因此 sulfaphenazole 可顯著延長 tolbutamide 在血漿停留的時間。在 hydroxytolbutamide 和 carboxytolbutamide 從尿液排除圖形急速下降

的部份。可視為此兩代謝物單獨在體內的半生期(22)。在 sulfaphenazole 的存在下，尿液中的 hydroxytolbutamide 對 carboxytolbutamide 的比例仍不變，可見 sulfonamide 在所研究劑量的範圍內，不影響 hydroxytolbutamide 的氧化或腎清除 (renal clearance)。個別研究確定 tolbutamide (1 克) 不影響 sulfaphenazole 排除的過程—主要是  $N^1$ -glucuronidation 和  $N^4$ -acetyla-

$$\text{Rate of metabolism} = \frac{V_m \cdot S}{S + K_m(1 + I/k_i)} \dots\dots\dots \text{公式 (1)}$$

$$\text{Rate of tolbutamide elimination} = (-dT/dt) = \frac{k_r T}{(1 + I/k_r)} \dots\dots \text{公式 (2)}$$

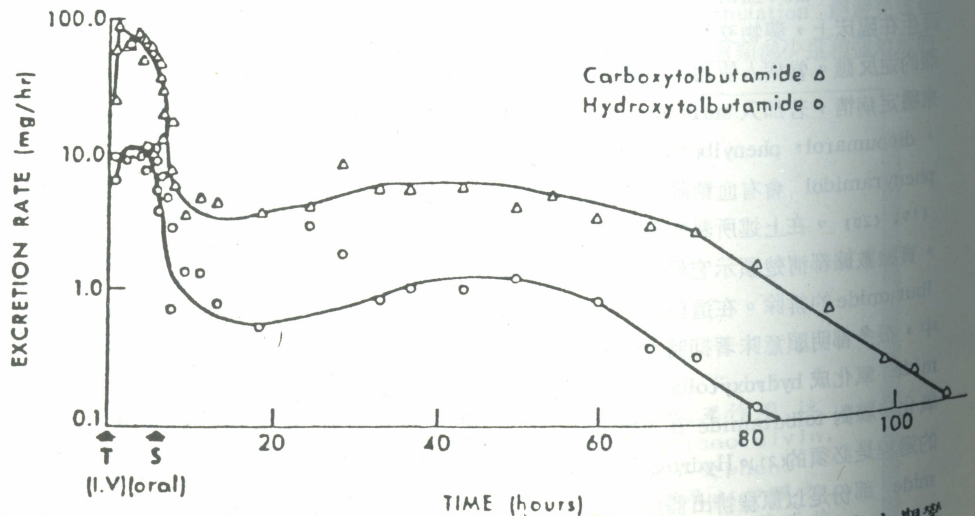


Fig.3.人體內Tolbutamide - sulfaphenazole 的交互作用. Hydroxytolbutamide 和 carboxytolbutamide 的排除速率資料表示在Fig.2.當 sulfaphenazole 血漿濃度最高時, tolbutamide 的氧化幾乎完全被限制. 因此不形成 hydroxytolbutamide, 且其代謝物和 carboxytolbutamide 的排除速率均降低. 這就是這些物質的半生期變得非常短的原因(20-40分鐘). 在靜脈注射 tolbutamide 10小時後, 其代謝物排除的速率相當於 tolbutamide 氧化的速率. 因此在 sulfaphenazole 濃度下降時, tolbutamide 氧化被抑制的程度減少, 且其代謝物的排除速率增加. 但是, 即使被抑制的程度持續減少, tolbutamide 在體內的量也同樣在下降; 50小時後, 其代謝物的排除速率, 雖然慢, 但仍持續下降.