电图及 B 超检查，分别符合甲亢性心脏病及慢性肝炎，胸片：双肺未见异常。入院后诊断：1. 甲亢，2. 甲亢性心脏病，3. 严重心律失常，高度房室传导阻滞，4. 慢性肝炎。

本例在服用心得安及异搏定过程中出现高度房室传导阻滞，立即停服心得安及异搏定，静滴阿托品，静注葡萄糖酸钙后，症状逐渐减轻，心率逐渐加快，第 4 天心电图为室性心律，高度房室传导阻滞消失，再未出现房性期前心缩。说明为两种药物合用毒性反应，由于患慢性肝炎致药物半衰期延长，β 受体及 Ca^{++} 通道阻滞剂联合应用，促进减慢心率，延缓房室结传导作用所致。故通过本例我们认为，慢性肝炎病人应用上述药物应减量，上述药物合用应十分慎重，注意药量及副作用，应尽量避免联合用药。

中枢神经抑制药与其它药物的相互作用

高宏科

（河北省峰峰矿务局第二医院　邯郸　056201）

中枢神经抑制药是一类应用较广的药物，常难免与其它药物同服，本文旨在探讨该类药物与它药合用时的相互作用问题，以供临床用药时参考。

1. **苯妥英与丙戊酸**　ML Lai 等对 12 例男性志愿者的研究结果表明，丙戊酸（Valproic acid）对苯妥英（phenytoin）的药动学有双重影响，一是替代蛋白质结合，二是抑制苯妥英的代谢[1]。故二药合用时应减少苯妥英的剂量，以避免游离药物浓度增高和毒性增加。在测定苯妥英血浓度时，以测定其游离药浓度为宜，因测定其总浓度可引起误解。

2. **苯妥英与卡马西平**　1 例 23 岁男性患者在外伤性脑损伤住院康复期间接受苯妥英 250mg，bid 和卡马西平（carbamazepine）200mg，tid，使卡马西平的血清浓度未能检测出来，甚至卡马西平每日剂量增加一倍后也未能检查出来。渐停用苯妥英后血清卡马西平水平达 10μg/ml，从而证实两药间的明显的药代动力学方面的相互作用。另 1 例 49 岁男性患者，为控制其癫痫发作采用苯妥英 600mg/d 和卡马西平 2300mg/d 的方案，后来采取每 6～10d 减少 100mg 用量的方法以撤消苯妥英的治疗。起初病人耐受良好，但在停用苯妥英 1wk 后，即出现了嗜唾和意识模糊。立即停用卡马西平。血清卡马西平浓度达 10.5μg/ml，可能系卡马西平中毒；将卡马西平日剂量由 2100mg 降为 1200mg，患者第二天即稳定下来，并维持卡马西平低剂量治疗方案。两例情况表明，苯妥英可能系卡马西平的代谢诱导剂，能使后者的代谢速度加快，血浓度明显降低，故两药合用时，若减少苯妥英的剂量，则应测定卡马西平的血浓度，以便随时调整剂量[2]。

3. **苯妥英与环丙沙星**　国外报道 1 例 78 岁男性癫痫患者，在服用苯妥英 300mg/d 的同时，因肺脓肿而使用环丙沙星 400mg/12h，结果 1d 后血清苯妥英水平由 14.7mg/L 降至 6.3mg/L。由于癫痫发作而将苯妥英剂量增加到 400mg/d，次日血清苯妥英水平又降至 4.8mg/L；再将苯妥英增加至 500mg/d。此后 10d，血清苯妥英水平保持在 8～11mg/L，未再发生癫痫。当停用环丙沙星后，苯妥英剂量仍为 500mg/d，而其血清水则上升为 13.7mg/L[3]。本例结果表明，环丙沙星能诱导苯妥英的代谢，使其代谢加快，血浓度降低，故二药合用时应测定苯妥英的血浓度并调整剂量。

4. **卡马西平与特非那丁** Hirschield 等[4]报道 1 例 18 岁女性鼻炎患者，用特非那丁(terfenadine)40mg，bid，不久出现了意识模糊，定向障碍、幻视、恶心、运动失调等症状。病人同时正在接受卡马西平的常规抗抽搐治疗(剂量不详)，经检查发现血清游离卡马西平浓度上升，几乎达到正常上限的 3 倍，停用特非那丁后卡马西平血清浓度恢复正常。特非那丁和卡马西平都有高度蛋白结合性，特非那丁的应用可能抑制了卡马西平与蛋白的结合，而导致游离卡马西平浓度的上升。

5. **卡马西平与丙戊酸** 国外研究表明，卡马西平与丙戊酸合用是治疗强直阵挛性癫痫的最佳选择。2 例该病患者并用卡马西平和丙戊酸比单用丙戊酸可更有效地预防全身性强直阵挛性癫痫。因为某些患者对丙戊酸耐药以及脑电图上有局灶性放电现象的患者联合治疗更有效[9]。

6. **苯巴比妥与丙戊酸** Dokrajac 等在一项对成年癫痫病人的研究中，给 20 例病人第一次口服丙戊酸 900mg，然后每次 300mg，tid，连用 3d，其中 10 人每晚加服苯巴比妥 100mg。结果表明，合用组与单用丙戊酸组相比，血浆丙戊酸最高浓度明显下降(61 : 78mg/L)；AUC 明显下降(878 : 1723mg · h^{-1} · L^{-1})；$T_{1/2}$ 明显缩短(10 : 15.4h)；血浆清除率明显增高(0.0155 : 0.0094Lh^{-1} · kg^{-1})。建议合用时需加大丙戊酸的剂量，并同时监测血浆丙戊酸水平[5]。

7. **氟哌啶醇与甲氧氯普胺** 国外报道[6]1 例 23 岁妇女，在用氟哌啶醇(haloperidol)15mg/d(治疗期不明)治疗的同时，因有胃肠症状的器官变异妄想，曾伍用甲氧氯普胺(metoclopramide，灭吐灵)30mg/d 共 6wk，当停用甲氧氯普胺后，出现舌肌张力障碍和静坐不能。

给予苯扎托品(benztropine)10mg 仅使症状稍有改善。由于肌张力障碍的持续，而重新应用甲氧氯普胺，遂使肌张力障碍和静坐不能的症状完全消失。3d 后，将甲氧氯普胺的剂量减至 5mg/d 时，症状于 24h 内消失。然后停用甲氧氯普胺，无不良后果。已知甲氧氯普胺能使胃肠通过时间加快，当其剂量减少时，胃肠蠕动减慢，而使氟哌啶醇的吸收相对增加，从而促发肌张力障碍。

8. **氯氮平与劳拉西泮** Klimke 等报道 1 例 43 岁患偏执狂样精神分裂症病人，入院 3wk 时其氯氮平(Clozapine)用量为 400mg/d，已维持 2wk，同时接受劳拉西泮(Lorazepam)1mg，tid 及氟硝西泮(flunitrazepam)2mg/d 的治疗。病人接受氯氮平治疗 17d 后病情加重，拒绝治疗并攻击其他病人。将静注劳拉西泮的剂量增至 2mg，tid，病人安静下来。死亡当天，夜间每小时一次巡视时发现病人处于睡眠状态，但在早上 5 点钟发现病人已死于床上，其最大可能的原因是呼吸停止[7]。在肝脏清除功能降低的病人，劳拉西泮的 $T_{1/2}$ 明显延长，该病人 1 年前曾因乙肝引起昏迷而住院，故不能排除静注劳拉西泮是导致病人死亡的主要原因。在某些情况下苯二氮䓬类可与氯氮平合用，但应避免作为常规使用，以防发生不利的相互作用。

9. **哌醋甲酯与地昔帕明** 国外报道[8]，哌醋甲酯(Methylphenidate)和地昔帕明(desipamine)合用，对有注意力分散，活动过强的 16 名患儿有良好的相加作用。它们对提高患儿的扫视能力和学习的条理性方面的作用比二药单用好，对完成要求行为高度受约束并具有解决复杂问题能力的作业也有良好的相加作用。但地昔帕明似乎能部分阻断因使用哌醋甲酯而提高的警觉性。二药合用的副作用虽较多，但与二药单用相比，并不加重。

参考文献

[1]ML Lai, et al. Biopharmacol Drug Disposit, 1993; 14: 365

(下转第 367 页)

中性磷酸盐介质中于－1.48V(VS·SCE)处产生一灵敏的极谱波，测其含量，实验证实，氟哌酸在磷酸二氢钠-氢氧化钠溶液中波形好。在 pH6.7～7.7 范围内波高基本不变，pH 在 6.9 时，氟哌酸浓度在 0.03～1.4μg/mL 范围内与波高成线性关系，检测限为 0.02μg/mL[9]。本法灵敏度高，快速简便。

八、离子对比法

本法是依据氟哌酸的酸碱两性，在适当 pH 下，可以与 H^+ 结合成阳离子，溴麝香草酚为酸性染料，在此 pH 下可解离为阴离子，与氟哌酸阳离子定量结合成有色离子对络合物，可被氯仿等有机溶媒提取进行比色测定。实验采用了正交实验[10]，结果证明该法操作简便，重现性较好，可用于快速测定工作。

九、差示扫描电位法

本法较新，是以酸碱滴定中，溶液电极电位的变化为基础，进行定量分析。作者应用 DSP 法测定氟哌酸的含量[11]。氟哌酸分子中既有酸性基因，又有碱性基因，其 DSP 图有正负两个面积，作者采用梯形法计算 DSP 正面积来测氟哌酸含量，并与紫外分光光度法作一比较，表明该法结果准确可靠，方法重现性好，克服了常规酸碱滴定法不适用于酸碱太弱的药物的测定，可无非水滴定的刺激性，且设备简单。

十、高效液相色谱法

以苯甲酸为内标，以 0.1%磷酸：乙腈(85：15)为流动相，在一定色谱条件下，氟哌酸与内标峰的分离度为 2.15，且可将氟哌酸含有的有关杂质与主峰分离完全，而内标物苯甲酸出峰处无杂质干扰[12]。所以该法可消除杂质影响，从而测定了氟哌酸的真实含量，具有专属、准确、灵敏的特点，可用于测定氟哌酸原料的含量及杂质的控制。

参考文献

[1]卫生部药典委员会．中国药典(二部)，1990：601
[2]岳明旺．氟哌酸制剂的含量测定试验对比．中国医院药学杂志，1992；12(11)：520～1
[3]梁艺英．氟哌酸及其制剂的分光光度法测定．华西药学杂志，1991；6(3)：175～6
[4]靳建中．荧光分光光度法测定氟哌酸胶囊的含量．药物分析杂志，1990；10(6)：362～3
[5]冯建章．荷移分光光度法测定诺氟沙星含量．中国药学杂志，1992；17(5)：359～61
[6]李广秀．Gran 电位滴定法测定诺氟沙星及其胶囊的含量．中国药学杂志，1992；27(1)：24～5
[7]沈向忠．四苯硼钠法测定氟哌酸及制剂．药物分析杂志，1993；13(2)：107～8
[8]胡昌良．诺氟沙星注射液稳定性研究．中国药学杂志，1991；26(5)：278
[9]罗登柏．氟哌酸的单扫示波极谱法测定．药物分析杂志，1994；14(1)：43～4
[10]何献伟．离子对比法测定氟哌酸胶囊含量．药物分析杂志，1992；12(2)：107～8
[11]黄林清．差示扫描电位法测定诺氟沙星含量．中国医院药学杂志，1993；13(4)：168～9
[12]张启明．高效液相色谱法测定氟哌酸的研究．中国药房，1994；5(6)：37

(上接第 370 页)

[2]DJ Chapron，et al. Ann Pharmacotherapy，1993；27：708
[3]Ann Pharmacotherapy，1992；26：263
[4]S Hirschield，et al. Ann Intern Med 1993；118：907
[5]Pokrajac et al. Biopharmacol Drug Disposit，1993；14：81
[6]Lauterbach EC. J Clin pharmacol，1992；12：442
[7]Klimke，et al. Am J Psychiatry，1994；151：780
[8]Int Drug Ther Newsletter，1993；28：47
[9]J Neurol Neurosury Psychiatry，1994；57：503