

我院心血管内科老年患者潜在药物相互作用导致药物不良事件的影响因素分析^Δ

廖朝峰*,张吕钊,刘莹珍(深圳市宝安区人民医院药学部,广东深圳 518101)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1924-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.14

摘要 目的:为减少不利的药物相互作用(DDI)、避免药物不良事件(ADE)的发生提供参考。方法:选择2015年6月—2016年3月我院心血管内科年龄大于65岁的患者,研究其潜在的PDDI导致ADE的影响因素,通过多因素Logistic回归分析相关因素与PDDI导致ADE发生的关系。结果:共纳入328例患者,其中有PDDI的患者共257例,PDDI共计452例次(包括轻微的PDDI 247例次,一般的PDDI 149例次、严重的PDDI 56例次)。患者年龄、同时使用的药物数、肌酐清除率、肝功能(Child-Pugh评分)与PDDI导致ADE的发生有关($P < 0.01$)。结论:对于PDDI引起的ADE,可以对患者年龄、同时使用的药物数、肌酐清除率、肝功能因素等进行风险评估,风险评估的高危患者应当提前干预,降低患者发生ADE的风险。

关键词 药物相互作用;药物不良事件;多因素Logistic回归;心血管内科

Analysis of Influential Factors for Potential Drug-drug Interaction-induced Adverse Drug Event in Elder Patients of Cardiovascular Department from Our Hospital

LIAO Chaofeng, ZHANG Lüzhao, LIU Yingzhen (Dept. of Pharmacy, Shenzhen Bao'an District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518101, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for reducing disadvantageous drug-drug interaction (DDI) and avoiding adverse drug event (ADE). METHODS: The patients aged more than 65 were selected from cardiovascular department in our hospital during Jun. 2015-Mar. 2016. The influential factors for potential DDI (PDDI)-induced ADE were analyzed. The relationship of related factors with PDDI-induced ADE was analyzed by multivariate Logistic regression analysis. RESULTS: A total of 328 patients were included, involving 257 PDDI patients, and totally 452 cases of PDDI (including 247 cases of mild PDDI, 149 cases of general PDDI and 56 cases of severe PDDI). The age, the number of drugs used simultaneously, Ccr and liver function (Child-Pugh score) were related to the occurrence of PDDI-induced ADE ($P < 0.01$). CONCLUSIONS: For PDDI-induced ADE, the risk evaluation can be conducted for a series of factors, including age, the number of drugs used simultaneously, Ccr and liver function. For high-risk patients, intervene should be conducted in advance to reduce the risk of ADE.

KEYWORDS Drug-drug interaction; Adverse drug event; Multivariate Logistic regression; Cardiovascular department

药物不良事件(Adverse drug event, ADE)的发生越来越多,近几年引起了医疗卫生界的广泛关注^[1]。随着药物治疗过程的复杂化,药物相互作用(Drug-drug inter-

action, DDI)被认为是导致ADE发生的常见原因^[2-3]。DDI是指在药物治疗中,所应用的药物之间相互干扰和影响,改变了药物原有的理化性质、体内过程、靶组织对

- [9] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应信息通报:第48期:警惕喜炎平注射液和脉宁宁注射液的严重过敏反应[EB/OL]. (2012-06-25) [2016-11-01].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/72891.html>.
- [10] 王燕萍,焦凯,何忠芳.喜炎平注射剂不良反应文献的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):236-239.
- [11] 吕艳.喜炎平注射液治疗急性上呼吸道感染临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2010,4(24):146-147.
- [12] 张德根.喜炎平注射液致过敏反应文献分析[J].实用药物与临床,2007,10(5):294-295.

- [13] 马建丽.喜炎平注射液引起儿童过敏反应37例[J].黑龙江医药,2011,24(3):433-434.
- [14] Fu S, Sun C, Tao X, *et al.* Anti-inflammatory effects of active constituents extracted from Chinese medicinal herbs against *Propionibacterium acnes*[J]. *Nat Prod Res*, 2012,26(18):1746-1749.
- [15] Panneerselvam S, Arumugam G, Karthikeyan NS. Effect of andrographolide on cysteamine-induced duodenal ulcer in rats[J]. *Nat Prod Res*, 2011,25(16):1560-1564.
- [16] Ghosh N, Ghosh R, Mandal V, *et al.* Recent advances in herbal medicine for treatment of liver diseases[J]. *Pharm Biol*, 2011,49(9):970-988.

Δ基金项目:深圳市宝安区科技计划社会公益(医疗卫生类)项目(No.2015012)

*主任药师。研究方向:临床药学。电话:0755-27788311。E-mail:bayylcf@126.com

(收稿日期:2016-11-11 修回日期:2017-01-23)

(编辑:晏妮)

药物的敏感性,从而改变了药物的药理作用和毒性反应^[4]。本研究以我院心血管内科大于65岁的患者为研究对象,研究其使用药物潜在的DDI(Potential drug-drug interaction, PDDI),同时对PDDI的影响因素进行分析,以期减少不利DDI的发生、保证患者的治疗效果。

1 资料与方法

选取2015年6月—2016年3月入院的年龄大于65岁的心血管内科患者,利用大通合理用药软件跟踪其住院期间有无PDDI发生。对发生PDDI的患者进行查房跟踪,观察其有无ADE发生。

大通合理用药软件对于药物预警机制实行分级制度。不同等级的预警通过不同的颜色显示,研究者可以通过软件的提示及时记录下PDDI的发生情况^[5]——严重的(Major):会对生命产生威胁,需要一系列药物干预来减少或者阻止严重的ADE的危害。一般的(Moderate):会导致患者临床境况的一系列恶化,需要在治疗方

面予以一定的改变。轻微的(Minor):危害一般较为轻微,不需要治疗方面的改变。

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。相关因素分析采用多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PDDI结果

328例患者在大通合理用药软件上共提示452例次PDDI,具体见表1~表3。

2.2 患者的相关因素统计结果

328例患者中,经过软件监测有PDDI的患者共257例,PDDI提示452例次仅71例患者未有PDDI提示。根据软件提示,将PDDI分为3级,其中轻微的247例次、一般的149例次、严重的56例次。按照患者例数来分,系统提示有过轻微的PDDI的111例,一般的PDDI 90例,严重的PDDI 56例,未提示有PDDI 71例。

表1 严重的PDDI
Tab 1 Severe PDDI

药物组合	发生频次	相互作用机制及影响	可能引起的症状	引起ADE例数	干预方式
卡马西平+地尔硫草	1	地尔硫草与卡马西平合用后,可使卡马西平的血药浓度增高40%~72%而导致毒性	卡马西平中毒:共济失调及复视等	1	停用地尔硫草
依那普利+别嘌醇	1	联合应用可引起史-约综合征(Stevens-Johnson syndrome)和皮疹等过敏反应	皮疹	1	停用别嘌醇
对乙酰氨基酚+华法林	1	对乙酰氨基酚会增加华法林的抗凝作用	出血	1	停用对乙酰氨基酚
胺碘酮+地高辛	3	胺碘酮会增加血清地高辛血药浓度达中毒水平	洋地黄中毒症状	1	停用地高辛
地高辛+阿托伐他汀	3	联合应用可导致地高辛血药浓度增加	洋地黄中毒症状	2	停用地高辛
地高辛+氢氯噻嗪	3	两者联用可引起低血钾而致洋地黄中毒	洋地黄中毒症状	1	补充氯化钾
美托洛尔+氟西汀	5	氟西汀可引起美托洛尔血药浓度升高,导致后者毒性增大	心动过缓	1	停用美托洛尔
阿托伐他汀+克拉霉素	5	克拉霉素抑制细胞色素P ₄₅₀ (CYP)3A4酶,导致阿托伐他汀血药浓度增加	肌肉酸痛	3	停用阿托伐他汀
伊曲康唑+阿托伐他汀	4	伊曲康唑抑制CYP3A4酶,导致阿托伐他汀血药浓度增加	肌肉酸痛	1	停用阿托伐他汀
氯化钾+异丙肾上腺素	4	氯化钾可增加异丙肾上腺素对心脏的兴奋性	心律失常	1	停用氯化钾
氯化钾+依那普利	4	依那普利有增高血钾的作用,同时使用氯化钾会加重血钾增高	血钾过高	2	停用氯化钾
苯扎贝特+华法林	5	苯扎贝特将华法林从其蛋白结合位点上替换出来,从而使后者作用增强	引起出血	3	调整华法林剂量
华法林+别嘌醇	6	别嘌醇抑制肝微粒体酶,使华法林代谢减弱而增效	国际标准化比值(INR)上升	2	停用别嘌醇
呋塞米+阿米卡星	1	两者皆对听力有一定的毒性	增加耳毒性	1	停用呋塞米及阿米卡星
氨茶碱+普萘洛尔	5	与普萘洛尔合用时,氨茶碱的支气管扩张作用可能受到抑制	喘息加重	2	停用普萘洛尔
氨茶碱+环丙沙星	4	环丙沙星会增加茶碱血药浓度	增加茶碱毒性	3	停用氨茶碱
格列本脲+美托洛尔	1	两者皆会引起血糖代谢异常	血糖降低	1	停用格列本脲
合计	56			27	

表2 一般的PDDI
Tab 2 General PDDI

药物组合	发生频次	相互作用机制及影响	可能引起的症状	引起ADE例数	干预方式
氢氯噻嗪+格列美脲	5	氢氯噻嗪会引起血糖代谢异常,降低格列美脲的疗效	血糖异常	2	停用氢氯噻嗪
甲氧氯普胺片+地高辛	7	甲氧氯普胺可促胃肠道排空,减少地高辛的吸收	心衰加重	1	停用甲氧氯普胺
呋塞米+格列齐特	3	呋塞米会降低格列齐特的疗效	血糖增加	1	停用呋塞米
呋塞米+苯溴马隆	5	呋塞米会引起尿酸增加,影响苯溴马隆降尿酸的效果	尿酸增加	1	增加苯溴马隆剂量
氯吡格雷+磺达肝癸钠	34	联合应用会增加出血风险	出血	1	停用磺达肝癸钠
氯吡格雷+低分子肝素钠	12	联合应用会增加出血风险	出血	1	停用低分子肝素钠
美托洛尔+氨氯地平	23	两者联用具有协同降血压作用	血压过低	2	停用美托洛尔
氯吡格雷+奥美拉唑	56	奥美拉唑会抑制药物代谢酶CYP2C19,该酶能将氯吡格雷转换成活性代谢产物	心血管意外风险增加	3	换用其他类型的质子泵抑制剂(PPI,如兰索拉唑及埃索美拉唑)
阿司匹林+呋塞米	4	两者均为有机酸,可竞争减少肾小管分泌,呋塞米可降低肾脏排尿酸的能力	尿酸增加	1	停用呋塞米
合计	149			13	

表3 轻微PDDI

Tab 3 Mild PDDI

药物组合	发生频次	相互作用机制及影响	可能引起的症状	引起ADE例数	干预方式
单硝酸异山梨酯+美托洛尔	17	协同降低血压	血压过低	1	未处理
单硝酸异山梨酯+氨氯地平	15	协同降低血压	血压过低	0	
单硝酸异山梨酯+硝苯地平	14	协同降低血压	血压过低	0	
单硝酸异山梨酯+缬沙坦	18	协同降低血压	血压过低	0	
缬沙坦+螺内酯	17	协同降低血压	血压过低	1	停用螺内酯
缬沙坦+依那普利	16	协同降低血压	血压过低	1	停用依那普利
厄贝沙坦+呋塞米	7	协同降低血压	血压过低	0	
氢氯噻嗪+厄贝沙坦	6	协同降低血压	血压过低;血钾异常	0	
硝普钠+多巴酚丁胺	3	联合抗心衰治疗可致血压过低	血压过低	0	
多巴酚丁胺+呋塞米	5	联合抗心衰治疗可致血压过低	血压过低	0	
阿司匹林+氯吡格雷	129	两者均有抗血小板作用	出血	1	停用阿司匹林
合计	247			4	

其中,严重的PDDI与未提示PDDI患者比较,其年龄、同时使用药物数间的差异均有统计学意义($P < 0.05$);其他PDDI患者与未提示PDDI患者比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 不同PDDI严重程度患者的统计资料($\bar{x} \pm s$)Tab 4 Statistics of patients with different severity of PDDI($\bar{x} \pm s$)

PDDI严重程度	患者例数	系统提示PDDI数	年龄,岁	同时使用的药物数	合并诊断数	住院时间,d
轻微的	111	247	71.34 ± 13.46	6.45 ± 2.23	4.56 ± 1.24	7.85 ± 3.21
一般的	90	149	69.35 ± 15.68	6.34 ± 2.87	4.28 ± 2.16	8.24 ± 3.28
严重的	56	56	78.43 ± 17.23*	8.23 ± 3.56*	4.96 ± 2.48	8.57 ± 3.48
未提示	71	0	73.24 ± 15.49	6.38 ± 3.24	4.38 ± 2.28	8.26 ± 2.87

注:与未提示PDDI患者比较,* $P < 0.05$

Note: vs. not prompted PDDI patients, * $P < 0.05$

表5 按照因素分类的患者统计资料

Tab 5 Statistics of patients classified by influential factors

项目	分类	例数
性别	男	187
	女	141
住院时间,d	>8	215
	≤8	113
同时使用的药物数	>6	214
	≤6	114
合并诊断数	>4	187
	≤4	141
年龄,岁	>73	165
	≤73	163
肌酐清除率,mL/min	≤60	106
	>60	222
Child-Pugh评分,分	≤5	291
	>5	37

表6 ADE发生的多因素Logistic回归分析结果

Tab 6 Results of multivariate Logistic regression analysis for the occurrence of ADE

相关因素	回归系数(B)	P	比值比(OR)	95%置信区间(CI)
年龄>73岁	1.268	0.001	3.553	1.639, 7.703
住院时间>8 d	0.607	0.141	1.835	0.819, 4.115
合并诊断>4种	0.648	0.095	1.913	0.894, 4.092
同时使用的药物数>6种	1.416	0.003	4.122	1.644, 10.338
肌酐清除率≤60 mL/min	1.836	<0.001	6.270	2.971, 13.233
Child-Pugh评分>5分	1.858	<0.001	6.411	2.511, 16.364

2.3 按照因素分类的患者统计资料

按影响因素对患者进行分类,性别分为男、女两类;住院时间以天数计算,范围为2~34 d,平均(8.43 ± 3.56)d;同时使用的药物以药物种类数计算,范围为1~12种,平均(6.54 ± 3.45)种;合并诊断数以出院诊断的数目计算,范围为3~9种,平均(4.23 ± 2.76)种;年龄的范围为65~90岁,平均(73.48 ± 18.34)岁;肌酐清除率以60 mL/min为正常值,以此标准将患者分为两类;肝功能以Child-Pugh评分分类,>5分视为异常。以上各统计数据均按照均值为标准,将低于或等于均值的例数和高于均值的例数分为两类,患者统计资料详见表5。

2.4 ADE发生的多因素Logistic回归分析结果

共发生ADE事件44例次,予以多因素Logistic回归分析。结果显示,患者年龄、同时使用的药物数、肌酐清除率、肝功能(Child-Pugh评分)对PDDI导致ADE的发生有关($P < 0.01$),详见表6。

3 讨论

3.1 联合用药情况

药物组合中,56例次严重的PDDI中,发生了ADE 27例次,引起的ADE中以茶碱、洋地黄类中毒,华法林引起的出血,抗癫痫药物卡马西平引起的中毒症状(包括共济失调、复视等),高血钾,低血糖,肌肉酸痛等较为

突出,因其ADE事件中的症状较为紧急,临床上都在第一时间发现并予以妥善处理。149例次一般的PDDI中,共有ADE 13例次,引起的ADE主要包括:血压、血糖、尿酸异常和轻微出血等,且ADE发生率明显较低。而轻微的247例次PDDI中,仅发生了ADE 4例次,可以说明绝大多数轻微的PDDI一般为临床常用的药物治疗方案组合,联合应用往往为了作用的加强,如联合降压、抗休克、抗血小板等,只要通过合理的临床监测,一般可以杜绝ADE的发生,保证联合用药的PDDI所得的裨益远大于风险。

3.2 患者基本情况

按照患者例数分析,严重的PDDI共有56例,轻微

的111例,一般的90例,未提示71例,严重的PDDI和未发生PDDI患者年龄、同时使用的药物数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示患者年龄和同时使用的药物数可能影响PDDI的发生率。

3.3 影响因素

对PDDI致ADE发生的因素进行了多因素Logistic回归分析,提示患者年龄、同时使用的药物数^[6]、肌酐清除率、肝功能(Child-Pugh评分)与ADE发生有关($P < 0.01$)。年龄是影响ADE发生率的重要因素,可能是因为年龄反映了总体的机体功能情况,器官代谢功能随着年龄的增加有着一定的衰退,导致PDDI引起的ADE不断积累而最终爆发。同时使用的药物数表明了患者使用药物的品种数,直接反映了患者暴露在可能的PDDI中的风险,故增加同时使用的药物数,提高了PDDI的发生率,同时也间接提高了ADE的发生率^[7-8]。肌酐清除率和肝功能反映了药物代谢和排泄最重要的两个脏器的功能,肝肾功能的衰退使机体药物蓄积,而药物浓度的增高又会通过竞争相同的药物代谢酶或者通道引起更显著的PDDI,从而最终引起ADE。

3.4 研究意义

根据本项目研究的诸多因素可以提前对高危患者进行风险评估,如果风险较高,则有必要采取预防干预措施防止PDDI转化为ADE。临床药师的工作重点即是对所在病区的患者进行药学监护,而通过多因素的风险评估,可以帮助临床药师搜索出重点的药学监护的高风险对象,提供及时和有效的药学服务^[9]。

3.5 本研究的不足

(1)本研究的观察指标为患者性别、年龄、同时使用的药物数、合并诊断数、肌酐清除率和肝功能(Child-Pugh评分);药物类别研究中只考虑了同时使用的药物总数,并没有对具体的药物类别进行评估,比如对所使用的抗血小板药、降压药、抗心律失常药、降血脂药和降糖药等进行分类评估^[10],故并未评估出何种类别药物的联合使用更容易增加ADE的风险;(2)本研究没有进行PDDI发生率的多因素分析,而直接进行了ADE发生率的多因素分析,主要是考虑PDDI的发生较为普遍,故笔者认为并无必要过分关注。但严重的PDDI会明显提高

ADE的发生率,因此可能严重的PDDI发生率的多因素分析对反映联合用药的风险更有意义,今后可在此方面作一探讨。

参考文献

- [1] Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, *et al.* Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(2):415-425.
- [2] Leape LL, Berwick DM. Five years after to err is human: what have we learned? [J] *JAMA*, 2005, 293(19):2384-2390.
- [3] McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions[J]. *Ann Pharmacotherapy*, 2002, 36(9):1331-1336.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:27.
- [5] Sharma S, Chhetri HP, Alam K. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in western Nepal[J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(2):152-156.
- [6] Kothari N, Ganguly B. Potential drug-drug interactions among medications prescribed to hypertensive patients[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(11):1-4.
- [7] Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, *et al.* Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients[J]. *Age Aging*, 2000, 29(1):35-39.
- [8] Haji Aghajani M, Sistanizad M, Abbasiazari M, *et al.* Potential drug-drug interactions in post-CCU of a teaching hospital[J]. *Iran J Pharm Res*, 2013, 12(1):243-248.
- [9] Namazi S, Pourhatami S, Borhani-Haghighi A, *et al.* Incidence of potential drug-drug interaction and related factors in hospitalized neurological patients in two Iranian teaching hospitals[J]. *Iran J Med Sci*, 2014, 39(6):515-521.
- [10] Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, *et al.* Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1 000 patients[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1996, 44(8):944-948.

(收稿日期:2016-10-24 修回日期:2017-02-21)

(编辑:晏妮)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅