

高血压患者门诊处方中代谢性药物相互作用的调查分析^Δ

宋浩静^{1*}, 杜亚斌², 白万军¹, 邱志宏¹, 赫立恩¹, 董占军^{1#}(1.河北省人民医院药学部, 石家庄 050051; 2.白求恩国际和平医院泌尿外科, 石家庄 050081)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4914-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.05

摘要 目的:了解我院高血压患者门诊处方的联合用药情况,为临床药物的合理使用提供参考。方法:收集该院2015年1月1日—2月1日诊断为高血压患者的门诊处方,筛选联用2种及2种以上药物的处方,记录联合用药中含有细胞色素P₄₅₀(CYP)酶底物、抑制剂或诱导剂的情况。以代谢酶学理论为指导,以相关文献及资料报道为基础,评价处方中潜在的代谢性药物相互作用。结果:共查阅1 042张处方,筛选出联合用药处方551张,其中存在代谢性药物相互作用的处方249张,占45.2%。涉及的CYP酶的亚型主要有CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6。其中,与CYP3A4相关的处方共214张,占存在药物相互作用处方的85.9%,CYP3A4底物与底物联用的有199张、与抑制剂联用的有27张、与诱导剂联用的有11张;与CYP2C9相关的处方共27张,占存在药物相互作用处方的10.8%,CYP2C9底物与底物联用的有8张、与抑制剂联用的有20张;与CYP2D6相关的处方共27张,占存在药物相互作用处方的10.8%,CYP2D6底物与底物联用的有15张、与抑制剂联用的有12张;与CYP2C19相关的处方共4张,占存在药物相互作用处方的1.6%,CYP2C19底物与抑制剂联用的有2张、与诱导剂联用的有2张。结论:我院高血压患者门诊处方中存在的代谢性药物相互作用较多。为了提高处方的合理性与安全性,临床医师和药师应尽量避免与已有文献报道的存在

者使用自拟冠心止痛胶囊(麝香、人参、蟾酥、冰片、丹参、川芎、赤芍)治疗冠心病心绞痛患者64例,结果显示患者耐缺氧能力改善,冠状动脉血流量增加,心肌细胞耗氧量减少^[20]。另外,治疗气虚血瘀证的冠心七味滴丸、益脑宁片、活络丹等中成药中均包含补气活血和芳香温通药物。新方或可为治疗气虚血瘀证提供一定的思路,但仍需进一步推敲并验证其功效,并开展证据等级较高的多中心随机双盲对照试验,以观察其有效性与安全性。

气虚血瘀证既具有大多数疾病共有的症状,如胸闷、胸痛、气短等,又具有各类疾病独有的特征性症状;益气活血法是气虚血瘀证的基本治法,临床上根据正邪盛衰不同,注重“以通为补,通补结合”,并合理配以理气法、补血法或芳香温通法,对气虚血瘀证的治疗具有一定的临床指导意义。

参考文献

- [1] 李中梓.医宗必读[M].北京:中国医药科技出版社,2011:4,11-12.
- [2] 刘保延,王永炎.证候、证、症的概念及其关系的研究[J].中医杂志,2007,48(4):293-296.
- [3] 王波,张斌,魏伟杰,等.面向中医辨证规范的交互式数据挖掘框架[J].世界科学技术:中医药现代化,2006,8(1):24-30.
- [4] 韦薇,徐凤芹,权隆芳,等.气虚血瘀证诊断指标的德尔菲法及临床研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(11):2200-2201.

^Δ 基金项目:河北省卫生计生委医学科学研究重点课题(No.20150132)

* 主管药师,博士。研究方向:临床药理学。电话:0311-85988807。E-mail:276048574@163.com

通信作者:主任药师,硕士,硕士生导师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:0311-85988807。E-mail:13313213656@126.com

- [5] 王阶,熊兴江,张兰凤.病证结合模式及临床运用探索[J].中国中西医结合杂志,2012,32(3):297-299.
- [6] 柯锋,吴洪,邓春龄,等.补阳还五汤对气虚血瘀型和非气虚血瘀型缺血性中风病人的疗效比较[J].中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(11):962-964.
- [7] 缪希雍.神农本草经疏[M].北京:中国医药科技出版社,2011:90,110,112,116,123.
- [8] 汪昂.本草备要[M].北京:中国中医药出版社,2009:82,84.
- [9] 黄兰英,李其忠.“审证求因”源流探析[J].吉林中医药,2010,30(3):185-187.
- [10] 唐宗海.血证论[M].北京:人民卫生出版社,2016:23,97.
- [11] 赵国平.试论病证、方证和药证[J].中医杂志,2006,47(7):544-545.
- [12] 苏敏慧,季光.论《临证指南医案》“通”法及其应用[J].辽宁中医药大学学报,2014,15(1):163-165.
- [13] 张秉成.本草便读[M].北京:学苑出版社,2010:262.
- [14] 郭强,许爱英.“补而不滞”在补益剂配伍中的应用及临床意义[J].陕西中医学院学报,2009,32(1):53-54.
- [15] 熊敏琪,陈瑜,张腾.三七皂苷临床应用的基础研究进展[J].中医药信息,2014,31(3):149-153.
- [16] 陈志亮,顾宁.麝香保心丸治疗冠心病病理研究[J].吉林中医药,2011,31(3):262-263.
- [17] 孟祥霄,汪耀,袁亚男,等.肉豆蔻全球产地适宜性分析[J].世界科学技术:中医药现代化,2016,18(8):1280-1288.
- [18] 王阶,李军,姚魁武,等.冠心病心绞痛证候要素与应证组合研究[J].中医杂志,2007,48(10):920-922.
- [19] 柴丽娜,杜惠兰.关于妇科血瘀证发病机理的研究[J].中医杂志,1997,33(2):102-103.
- [20] 寇金矛.冠心止痛胶囊的临床研究[J].河南中医,2003,23(10):19-20.

(收稿日期:2017-06-09 修回日期:2017-08-12)

(编辑:晏妮)

药物相互作用的药物联用,选择没有相互作用或相互作用较少的同类药物。

关键词 代谢;药物相互作用;CYP酶;处方分析

Investigation and Analysis of Metabolic Drug Interaction in Outpatient Prescriptions of Hypertension Patients

SONG Haojing¹, DU Yabin², BAI Wanjun¹, QIU Zhihong¹, HE Li'en¹, DONG Zhanjun¹(1. Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Dept. of Urinary Surgery, Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050081, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate drug combination in outpatient prescriptions of hypertension patients in our hospital, provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** The outpatient prescriptions of patients diagnosed as hypertension during Jan. 1st to Feb. 1st in 2015 were collected from the hospital. The prescriptions of two or more than two drugs were screened, and the prescriptions of drug combination containing CYP enzyme substrate, inhibitor or inducer were recorded. Guided by metabolic enzymology theory, the potential metabolic drug interactions in prescriptions were evaluated on the basis of relevant literature and data reports. **RESULTS:** Totally 1 042 prescriptions were consulted. The prescriptions of the combined medication were 551, and the potential metabolic drug-drug interactions were detected at 249 prescriptions, accounting for 45.2%. Main CYP enzyme subtypes were CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. Totally 214 prescriptions were correlated with CYP3A4, accounting for 85.9% of drug interaction prescriptions; CYP3A4 substrate combined with substrate in 199 prescriptions, with inhibitor in 27 prescriptions, and with inducer in 11 prescriptions. Totally 27 prescriptions were correlated with CYP2C9, accounting for 10.8% of drug interaction prescriptions; CYP2C9 substrate combined with substrate in 8 prescriptions, and with inhibitor in 20 prescriptions. Totally 27 prescriptions were correlated with CYP2D6, accounting for 10.8% of drug interaction prescriptions; CYP2D6 substrate combined with substrate in 15 prescriptions, and with inhibitor in 12 prescriptions. Totally 4 prescriptions were correlated with CYP2C19, accounting for 1.6% of drug interaction prescriptions; CYP2C9 substrate combined with inhibitor in 2 prescriptions, and with inducer in 2 prescriptions. **CONCLUSIONS:** Many metabolic drug-drug interactions are detected in the outpatient prescriptions of hypertension patients in our hospital. In order to improve the rationality and safety of the prescription, clinicians and pharmacists should pay attention to the drug combinations with drug-drug interactions which have been reported in the existing literature, and choose similar drugs without or with little interactions.

KEYWORDS Metabolism; Drug interaction; CYP enzyme; Prescription analysis

代谢性药物相互作用是指2种或2种以上的药物同时或是前后使用时,出现药物代谢过程的互相干扰,导致药物疗效出现某些问题:有些会增强药物作用,甚至产生毒副作用;有些则会导致药物的疗效降低,甚至失效。高血压是以体循环动脉血压增高为主要症状的临床综合征,是世界很多国家最常见的心血管疾病之一。高血压患者接受治疗时,常常联合应用2种及以上的药物,用药种类繁多,服药过程中因代谢性药物相互作用产生不良反应的可能性也较大^[1]。本研究以代谢组学理论为指导,调查河北省人民医院(以下简称“我院”)高血压患者门诊处方中的联合用药情况,并对其进行分析,找出处方中潜在的药物相互作用,为临床药物的合理使用提供依据,确保高血压患者的用药安全,减少不良事件的发生。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用美康PASS临床药学管理系统(四川美康医药软件研究开发有限公司研发),调取我院2015年1月1日—2月1日诊断为高血压的患者门诊处方,调查处方中的联合用药情况。

1.2 方法

筛选联用2种及2种以上药物的处方,记录合并用药中含有细胞色素P₄₅₀(CYP)酶底物、抑制剂或诱导剂的情况。以代谢酶学理论为指导,以相关文献及资料报道为基础,评价处方中潜在的代谢性药物相互作用。

2 结果

本研究共查阅1 042张处方,筛选出联合用药处方551张,其中存在代谢性药物相互作用的处方为249张,占联合用药处方的45.2%。

涉及的CYP酶亚型主要包括CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6。其中与CYP3A4相关的处方共214张(部分处方存在多种药物同时联用的情况,故统计表中合计值可能大于处方数),占存在药物相互作用处方的85.9%;CYP3A4底物与底物联用的处方共199张(见表1),与抑制剂联用的处方共27张(见表2),与诱导剂联用的处方共11张(见表3)。与CYP2C9相关的处方共27张,占存在药物相互作用处方的10.8%;CYP2C9底物与底物联用的处方共8张(见表4),与抑制剂联用的处方共20张(见表5)。与CYP2D6相关的处方共27张,占存在药物相互作用处方的10.8%;CYP2D6底物与

底物联用的处方共 15 张,与抑制剂联用的处方共 12 张(见表 6)。与 CYP2C19 相关的处方共 4 张,占存在药物相互作用处方的 1.6%;CYP2C19 底物与抑制剂联用的处方共 2 张,与诱导剂联用的处方共 2 张(见表 7)。

表 1 CYP3A4 底物与底物联用处方统计(张)

Tab 1 Statistics of the prescriptions of CYP3A4 substrate combined with substrate(piece)

底物	底物									
	阿托伐他汀	辛伐他汀	艾司唑仑	奥美拉唑	埃索美拉唑	瑞格列奈	非那雄胺	罗红霉素	氨氯地平	硝苯地平
氨氯地平	70	11	20	3	8	12	19	1		
硝苯地平	22	5	6	4	1		12		7	1
非那雄胺	9	2	3		2	1				
埃索美拉唑	9		2							
非洛地平	6		1	2		2	1			
奥美拉唑	5									
艾司唑仑	4									
瑞格列奈	3	1	2							
那格列奈	2									
莫沙必利	2									
辛伐他汀	1									
尼群地平	1						1			
罗红霉素	1									
阿普唑仑	1									1
尼莫地平			3							
西酞普兰			1							
佐匹克隆				1			1			
地西洋									1	
曲唑酮									1	

表 2 CYP3A4 底物与抑制剂联用处方统计(张)

Tab 2 Statistics of the prescriptions of CYP3A4 substrate combined with inhibitor(piece)

抑制剂	底物										
	阿托伐他汀	辛伐他汀	艾司唑仑	奥美拉唑	埃索美拉唑	瑞格列奈	非那雄胺	罗红霉素	氨氯地平	硝苯地平	非洛地平
地尔硫草	8	1				1		1	10	1	
克拉霉素	1									1	
胺碘酮	1				1		2		2		
诺氟沙星	1			1		1	1			1	
舍曲林			2			1			2		1
伊曲康唑				1						1	
氟康唑				1						1	

表 3 CYP3A4 底物与诱导剂联用处方统计(张)

Tab 3 Statistics of the prescriptions of CYP3A4 substrate combined with inducer(piece)

诱导剂	底物						
	阿托伐他汀	非那雄胺	氨氯地平	硝苯地平	非洛地平	莫沙必利	
吡格列酮	4	3	1	2	1	2	
卡马西平	2		2				

表 4 CYP2C9 底物与底物联用处方统计(张)

Tab 4 Statistics of the prescriptions of CYP2C9 substrate combined with substrate(piece)

底物	底物		
	氟伐他汀	厄贝沙坦	格列美酮
格列美酮	1	1	
格列齐特	1		
格列吡嗪		2	
吲哚美辛		1	
双氯芬酸			1

表 5 CYP2C9 底物与抑制剂联用处方统计(张)

Tab 5 Statistics of the prescriptions of CYP2C9 substrate combined with inhibitor(piece)

抑制剂	底物			
	氟伐他汀	厄贝沙坦	格列美酮	格列齐特
硝苯地平		4	3	4
胺碘酮	2		1	
非诺贝特		1	1	
氯吡格雷			2	

表 6 CYP2D6 底物与底物、抑制剂联用处方统计(张)

Tab 6 Statistics of the prescriptions of CYP2D6 substrate combined with substrate and inhibitor(piece)

底物	底物		抑制剂	底物	
	美托洛尔	比索洛尔		美托洛尔	比索洛尔
尼麦角林	6	7	胺碘酮	2	
普罗帕酮	4	4	西酞普兰	1	
比索洛尔	2		帕罗西汀		1

表 7 CYP2C19 底物与抑制剂、诱导剂联用处方统计(张)

Tab 7 Statistics of the prescriptions of CYP2C9 substrate combined with substrate and inducer(piece)

抑制剂	底物		诱导剂	底物
	奥美拉唑	雷贝拉唑		奥美拉唑
胺碘酮	1		银杏叶	2
氟伐他汀		1		

联合用药处方中存在与 2 种及以上 CYP 酶亚型相关的代谢性药物相互作用,其中同时与 CYP3A4 和 CYP2D6 有关的处方共 15 张,与 CYP3A4 和 CYP2C9 有关的处方共 5 张,与 CYP2C9 和 CYP2D6 有关的处方有 1 张,与 CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2C19 有关的处方 1 张。

3 讨论

3.1 他汀类药物代谢性相互作用

他汀类药物是目前高血压患者常用的一类重要调脂药,阿托伐他汀和辛伐他汀均主要由 CYP3A4 酶代谢。

由表 1 可见,阿托伐他汀与其他药物联用的处方最多,其中大部分是与氨氯地平、硝苯地平、非洛地平 and 尼群地平等钙拮抗剂联合应用。几乎所有钙拮抗剂都由 CYP3A4 代谢。因此,当阿托伐他汀和钙拮抗剂联合使用时,两者之间存在竞争性抑制,有可能导致阿托伐他汀血药浓度升高,进而导致患者发生肌病或横纹肌溶解的风险增加^[2]。

本研究结果中,辛伐他汀与其他药物联用的处方较多。辛伐他汀的不良反映中,最为常见的是神经肌肉系统异常,其主要表现为肌肉痛、肌肉无力和肌酸磷酸激酶升高等^[3-4]。辛伐他汀与氨氯地平联用的处方有 11 张,Nishio S 等^[5]在报告中指出,高血压合并高脂血症患者服用辛伐他汀(5 mg/d)的同时联合应用氨氯地平(5 mg/d)4 周后,辛伐他汀的血浆峰浓度增加 43%,药-时曲线下面积(AUC)增加 28%,而降脂疗效却无显著增加。

2012年8月美国FDA发布了辛伐他汀禁忌证的更新情况,值得注意的是辛伐他汀与氨氯地平联用时的最大推荐剂量为20 mg/d^[6],且应嘱咐患者及时报告原因不明的肌肉疼痛或肌肉无力。

美国FDA在1990—2002年3月收到的不良反应报告中,他汀类药物导致横纹肌溶解的案例有3 339例,58%是由他汀类代谢性药物相互作用引起的^[7]。故在选择他汀类药物用于治疗时,应尽量避免与会对其代谢酶造成影响的药物联合应用,否则可能因代谢性药物相互作用而增加不良反应的发生。

因此,阿托伐他汀、辛伐他汀与其他药物联合使用时,应先考虑是否存在药物相互作用,尽量避免与已有文献报道的抑制两药代谢的药物联用,可改用其他没有相互作用或相互作用较少的同类药物^[8],也可以选用普伐他汀、氟伐他汀或瑞舒伐他汀,以避免CYP3A4介导的代谢性药物相互作用。

3.2 艾司唑仑代谢性相互作用

本研究结果显示,艾司唑仑与钙离子通道阻滞药联用的处方共有27张。艾司唑仑主要经CYP3A4代谢,其与钙离子通道阻滞药联用,可能增加后者的血药浓度,可使血压下降效应加重^[9],致使不良反应产生的可能性增大。艾司唑仑的药品说明书中指出,老年高血压患者慎用,故选用艾司唑仑治疗老年患者高血压,尤其须联合用药时应慎重。

3.3 地尔硫草代谢性相互作用

本研究结果显示,YP3A4抑制剂地尔硫草与CYP3A4底物联用的处方最多,共22张。地尔硫草为中度CYP3A4抑制剂,可使与其联用的经CYP3A4代谢的药物AUC升高2~5倍,故在开始或停止联合用药时,对相同代谢途径的药物,特别是治疗指数低的药物,须加以调整剂量以维持合理的血药浓度。阿托伐他汀与地尔硫草联用时,应监测血脂水平,保证使用必需的最低剂量,并且嘱咐患者及时报告原因不明的肌肉疼痛或无力。地尔硫草与辛伐他汀联用时,辛伐他汀的剂量不能超过20 mg/d^[6]。老年高血压患者合并服用地尔硫草和氨氯地平后,氨氯地平的药浓度升高,AUC升高约1.6倍^[10]。

3.4 胺碘酮代谢性相互作用

胺碘酮与CYP3A4底物联用的处方共6张。胺碘酮是多种CYP酶(包括CYP3A4、CYP2C9等)的强抑制剂。2008年美国FDA发布公告称,胺碘酮与辛伐他汀联合应用会发生导致罕见横纹肌溶解的风险,且比其他他汀类药物风险更大,甚至可引起肾衰竭或死亡^[11],因此应选用其他他汀类药物如普伐他汀用于与胺碘酮联合并用药。胺碘酮与氨氯地平联用时,应注意并及时调整氨氯地平的剂量,以避免由于氨氯地平血药浓度过高而导致患者出现低血压等不良反应。

3.5 β 受体阻滞剂代谢性相互作用

美托洛尔和比索洛尔等大部分 β 受体阻滞剂均通过CYP2D6代谢。本研究结果中,美托洛尔、比索洛尔与其他CYP2D6底物联合应用情况较多。美托洛尔与普罗

帕酮联用处方为4张。普罗帕酮主要在肝脏通过CYP2D6代谢生成5-羟基普罗帕酮。Duricova J等^[12]研究发现单次联用普罗帕酮和美托洛尔后,可使健康志愿者美托洛尔的口服清除率降低一半,药效增强;长期联用两药,可使心律失常患者体内美托洛尔的稳态血药浓度增加2~5倍,副作用增加。所以长期联用两药时,美托洛尔的用量应减少50%。

4 结语

本研究结果显示,我院的高血压患者的处方中代谢性药物相互作用较多,存在不安全的用药因素。因此医师应熟知药物的代谢特性,了解药物间潜在的代谢性相互作用,合理选择联用药物。药师应加强处方审核和患者用药教育,通过处方点评及时发现不合理用药现象,并制订相应的干预措施,提供合理用药建议。尽量避免与已有文献报道的存在药物相互作用的药物联用,以节约卫生资源、降低医疗费用、提高药物治疗的有效性与安全性。

参考文献

- [1] 顾智淳,刘晓琰,崔敏,等. 心血管药物的相互作用[J]. 医药导报, 2015, 34(1):157-159.
- [2] Zhou YT, Yu LS, Zeng S, et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1, 4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10(1): 17-26.
- [3] 王清理,王晓慧,卫永丽,等. 某三甲医院心内科CYP3A4抑制剂与阿托伐他汀或辛伐他汀联用情况分析[J]. 中国药房, 2015, 26(33):4634-4636.
- [4] 谭喜莹,李静. 因药物相互作用引起横纹肌溶解1例报告[J]. 上海医药, 2015, 36(13): 68-70.
- [5] Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(3):223-227.
- [6] 常翠娥,周权. 综合性医院门诊基于药动学相互作用的处方分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(23):368-370.
- [7] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy[J]. *JAMA*, 2003, 289(13):1681-1690.
- [8] 周权,姚彤炜,曾苏. 合理选用同类药品的药物代谢基础[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(10):621-623.
- [9] 李军. 新型镇静催眠及抗焦虑药:艾司唑仑注射液[J]. 中南药学, 2009, 7(6):476-478.
- [10] Sasaki M, Maeda A, Fujimura A. Influence of diltiazem on the pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 57(1): 85-86.
- [11] 沈斌,方子正. 3种他汀类药物联用处方分析[J]. 医药导报, 2010, 29(11):1505-1507.
- [12] Duricova J, Perinova I, Jurckova J, et al. Clinically important interaction between metoprolol and propafenone[J]. *Can Fam Physician*, 2013, 59(4):373-375.

(收稿日期:2017-01-08 修回日期:2017-04-10)

(编辑:晏妮)