

我院门诊处方中具有潜在相互作用的氯吡格雷联合用药的调查分析^Δ

宋浩静^{1*}, 杜亚斌², 郭彩会¹, 孙雪¹, 支旭然¹, 董占军^{1#} (1.河北省人民医院药学部, 石家庄 050051; 2.中国人民解放军白求恩国际和平医院泌尿外科, 石家庄 050081)

中图分类号 R969.2; R969.3; R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2429-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.29

摘要 目的: 了解门诊处方中氯吡格雷合并用药情况, 为其临床合理用药提供参考和依据。方法: 调取河北省人民医院2017年1月1日到2月28日所有含有氯吡格雷的门诊处方, 选取与氯吡格雷联合用药的处方进行整理和统计, 基于细胞色素P₄₅₀酶(CYP3A4、CYP2C19)角度分析处方中与氯吡格雷存在潜在的药物相互作用的药物。结果: 含有氯吡格雷的门诊处方共计1 757张, 联合用药的处方有1 732张, 其中存在潜在的代谢性药物相互作用的处方有871张, 主要涉及质子泵抑制剂(抑制CYP2C19活性)与他汀类药物(抑制CYP3A4活性)。结论: 在临床中, 氯吡格雷与其他药物联合使用情况较普遍, 存在潜在的代谢性药物相互作用。

关键词 门诊处方; 氯吡格雷; 联合用药; 细胞色素P₄₅₀酶; 药物相互作用

Investigation and Analysis of Potential Drug Interaction of Clopidogrel Drug Combination in Outpatient Prescriptions of Our Hospital

SONG Haojing¹, DU Yabin², GUO Caihui¹, SUN Xue¹, ZHI Xuran¹, DONG Zhanjun^{1#} (1. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Dept. of Urology Surgery, Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050081, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the drug combination of clopidogrel in outpatient prescriptions, and to provide reference and evidence for rational drug use in clinic. METHODS: The outpatient prescriptions of clopidogrel were collected from Hebei Provincial People's Hospital during Jan. 1st-Feb. 28th in 2017. The prescriptions of clopidogrel drug combination were collated and counted. Based on the respective of CYP₄₅₀ enzyme (CYP3A4, CYP2C19), drugs with potential drug interaction with clopidogrel in prescriptions were analyzed. RESULTS: There were 1 757 outpatient prescriptions of clopidogrel, involving 1 732 prescriptions of drug combination. There were 871 prescriptions of the potential metabolizing drug-drug interaction, mainly involving proton pump inhibitors (inhibiting the activity of CYP2C19) and statins (inhibiting the activity of CYP3A4). CONCLUSIONS: Clopidogrel is commonly used in combination with other drugs in clinical practice, and there is a potential metabolic drug interaction.

KEYWORDS Outpatient prescription; Clopidogrel; Drug combination; CYP₄₅₀ enzyme; Drug interaction

氯吡格雷是临床常用药物之一, 比如经皮冠状动脉介入治疗是目前急性冠状动脉综合征患者血运重建的有效手段之一, 其术后阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗是预防术后再发血栓事件的常规方法^[1]。随着氯吡格雷在临床应用越来越多, 其与其他药物联用的机会也在增加, 比如其常与他汀类药、钙离子拮抗药等药物合用, 由此也增加了合用药物后发生代谢性药物相互作用的机会, 比如药物作用增强、出现毒副作用、药物的疗效降低或者药物失效^[2]。在与这些药物合用时, 氯吡格雷活性代谢产物的生物转化和反应可能会被具有竞争、抑

制或诱导细胞色素P₄₅₀(CYP₄₅₀)活性的基因和物理因素所影响, 从而使氯吡格雷疗效降低甚至失去疗效。因此, 关注氯吡格雷与其他药物的联合应用情况, 有助于避免不良的代谢性药物相互作用的发生。

笔者通过收集三级甲等综合性医院——河北省人民医院(以下简称“本院”)门诊处方中氯吡格雷的合并用药情况, 评价处方中潜在的代谢性药物相互作用, 为临床中氯吡格雷的合理使用提供参考和依据。

1 资料与方法

使用由四川美康医药软件研究开发有限公司研发的美康PASS临床药学管理系统, 以“氯吡格雷”为关键词提取本院从2017年1月1日到2017年2月28日中含有氯吡格雷的所有门诊处方, 分析调查本院门诊处方中氯吡格雷的合并用药情况。

Δ 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(No.20150132)

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

通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 药事管理。E-mail: 13313213656@163.com

筛选出有氯吡格雷合并用药的处方后,对门诊处方中含氯吡格雷的处方中的患者情况、联合用药进行归类分析。以美国FDA批准的氯吡格雷原研药(商品名:波立维)说明书内容^[9]为标准,通过查阅文献获得具有影响氯吡格雷代谢作用的药物,对本院门诊处方中氯吡格雷的合并用药情况进行收集和总结,基于CYP₄₅₀酶(影响CYP2C19活性、影响CYP3A4活性)角度评价处方中潜在的代谢性药物相互作用。

2 结果

2.1 提取出的处方情况

总共收集含有氯吡格雷的处方1757张,筛选出合并用药的处方有1732张,其中存在潜在的代谢性药物相互作用的处方有871张,占联合用药总处方的50.29%。

2.2 应用氯吡格雷的患者情况

在1757张处方中,男性患者多于女性,其中男性有1159人,女性有598人,患者的年龄主要集中在60至79岁之间。在存在潜在的代谢性药物相互作用的871张处方中,男性563人,女性308人。

2.3 氯吡格雷的联合用药情况

在1732张联合用药处方中,与氯吡格雷联合使用的药物有432种,其中按与氯吡格雷合用频次,由高到低排前6位的药物类别分别为他汀类、钙离子拮抗药、降糖药、β受体阻滞药、硝酸酯类、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药等。统计时发现存在同一张处方上氯吡格雷与几种药同时联用的情况,则分别计算为1张处方。我院门诊处方中与氯吡格雷合用频次排前20名的药物种类及单药详情见表1。

2.4 含有影响CYP2C19活性的药物

在1732张联合用药处方中,含有抑制CYP2C19活性药物的处方有38张,分别为奥美拉唑镁肠溶片(19张)、奥美拉唑肠溶胶囊(9张)、埃索美拉唑肠溶胶囊(3张)、奥美拉唑碳酸氢钠胶囊(2张)、奥卡西平片(4张)和卡马西平片(1张),未发现含诱导CYP2C19活性药物的处方。

2.5 含有影响CYP3A4活性的药物

在1732张联合用药处方中,含有抑制CYP3A4活性药物的处方有833张,分别为阿托伐他汀钙片(787张)、辛伐他汀片(34张)和辛伐他汀滴丸(12张),未发现含诱导CYP3A4活性药物的处方。

3 分析与讨论

3.1 氯吡格雷在体内的代谢情况

氯吡格雷是一种非活性噻吩并吡啶类前体药,吸收进入体循环后在肝内迅速发生代谢,其中约有85%可被脂酶类水解成非活性的羧酸类衍生物,余下的部分在CYP₄₅₀酶的催化下,经过两步氧化反应转化为有活性的代谢物。第一步:氯吡格雷前体药主要通过CYP2C19的催化氧化作用生成硫内酯衍生物,即2-氧-氯吡格雷;

表1 门诊处方中与氯吡格雷合用频次排前20名的药物类别及单药

Fig 1 Types and single drug of top 20 drugs in the list of combination with clopidogrel in outpatient prescription

联合用药	处方张数	占比,%
他汀类(阿托伐他汀钙片、瑞舒伐他汀钙片、匹伐他汀钙片、辛伐他汀片等)	1226	70.78
钙离子拮抗药(硝苯地平控释片、马来酸左旋氨氯地平片、苯磺酸左旋氨氯地平片等)	750	43.30
降糖药(阿卡波糖片、盐酸二甲双胍片、格列美脲片、瑞格列奈片等)	666	38.45
β受体阻滞药(富马酸比索洛尔片、酒石酸美托洛尔片、琥珀酸美托洛尔缓释片、尼群洛尔片等)	619	35.74
硝酸酯类(单硝酸异山梨酯片、单硝酸异山梨酯缓释片、硝酸异山梨酯片、硝酸甘油片等)	601	34.70
血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(厄贝沙坦片、缬沙坦胶囊、坎地沙坦酯片、替米沙坦片等)	385	22.23
阿司匹林肠溶片	333	19.23
丁苯酞软胶囊	330	19.05
盐酸曲美他嗪片	297	17.15
胰岛素(甘精胰岛素注射液、门冬胰岛素30注射液、精蛋白生物合成人胰岛素等)	249	14.38
质子泵抑制剂(雷贝拉唑钠肠溶片、艾司奥美拉唑镁肠溶片、泮托拉唑钠肠溶片、奥美拉唑镁肠溶片等)	233	13.45
银杏类(银杏叶提取物片、银杏叶片等)	158	9.12
奥拉西坦胶囊	143	8.26
甲钴胺片	137	7.91
艾司唑仑片	133	7.68
非那雄胺片	113	6.52
培哚普利叔丁胺片	101	5.83
利尿药(螺内酯片、氢氯噻嗪片、呋塞米片等)	98	5.66
通心络胶囊	85	4.91
脑心通胶囊	82	4.73

第二步:2-氧-氯吡格雷主要在CYP3A4的作用下,其结构中的2-硫代丁内酯环被水解,转化为有活性的硫醇衍生物^[4]。氯吡格雷的活性代谢产物可选择性地且不可逆性地与血小板表面二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)受体P2Y₁₂结合,从而抑制血小板糖蛋白GPⅡb/Ⅲa复合物与纤维蛋白原的活化,由此抑制血小板的聚集^[5-6]。CYP3A4的代谢活性程度与氯吡格雷的抗血小板效应成反比^[7]。因此,CYP2C19和CYP3A4的活性可影响氯吡格雷疗效,故本文主要分析这2种酶对氯吡格雷代谢的影响。从本次调查结果分析可见,与氯吡格雷存在潜在代谢性相互作用的药物主要有CYP2C19活性抑制剂质子泵抑制剂和CYP3A4活性抑制剂他汀类药物。因此,本研究主要针对此两类药与氯吡格雷联用的代谢性相互作用展开讨论。

3.2 质子泵抑制剂与氯吡格雷的代谢性相互作用

质子泵抑制剂是治疗和预防阿司匹林和非甾体抗炎药致相关胃和十二指肠损伤的首选药^[8]。质子泵抑制剂(奥美拉唑碳酸氢钠胶囊、奥美拉唑肠溶胶囊、奥美拉唑镁肠溶片、埃索美拉唑肠溶胶囊)的主要代谢酶是CYP2C19^[9]。

从药物代谢的角度分析,氯吡格雷与埃索美拉唑肠溶胶囊、奥美拉唑碳酸氢钠胶囊、奥美拉唑镁肠溶片和奥美拉唑肠溶胶囊等质子泵抑制剂合用时,由于CYP2C19

为其共同的代谢酶,就会共同竞争CYP2C19的同一结合位点,从而发生对CYP2C19的竞争性抑制,继而降低氯吡格雷的抗血小板作用,最终导致患者发生心脑血管不良事件的风险增加。

在氯吡格雷原研药(商品名:波立维)说明书^[3]中有以下内容:奥美拉唑每天1次,每次80 mg,其与氯吡格雷同服或间隔12 h服用,均使氯吡格雷活性代谢物的血药浓度下降40%左右;且当氯吡格雷与埃索美拉唑联用时也会产生类似相互作用。因此,临床上不推荐氯吡格雷与奥美拉唑或埃索美拉唑联合使用。

在本次研究筛选出的处方中,与奥美拉唑碳酸氢钠胶囊、埃索美拉唑肠溶胶囊、奥美拉唑肠溶胶囊、奥美拉唑镁肠溶片联用的处方共有33张,这些处方中都存在潜在的代谢性药物相互作用,存在发生不良反应的风险。因此,对于服用氯吡格雷时还需要合用质子泵抑制剂的患者,不推荐使用奥美拉唑,建议选用泮托拉唑^[10]。

在国家食品药品监督管理局于2013年5月31日发布的药品不良反应信息通报(第55期)中提到^[11],美国与欧盟药品监督管理部门先后发布了警示质子泵抑制剂与氯吡格雷的药物相互作用的安全性信息,美国和加拿大已经修改后者的说明书,提示患者应避免合并使用对氯吡格雷具有较强相互作用的药物,如奥美拉唑。因此,医务人员和患者需警惕奥美拉唑与氯吡格雷的相互作用^[12]。

3.3 他汀类药物与氯吡格雷的代谢性相互作用

他汀类药物由于其可降脂、稳定冠状动脉粥样斑块,所以常与氯吡格雷合用于冠状动脉粥样硬化患者^[13-14]。在常见的他汀类药物中,西立伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀的主要代谢酶为CYP3A4,瑞舒伐他汀和氟伐他汀的主要代谢酶为CYP2C9;普伐他汀则有几个代谢途径,CYP不是其主要途径^[15]。有研究结果^[16]显示,经CYP3A4代谢的他汀类药物与氯吡格雷联用,能减弱氯吡格雷的抗血小板作用,由于这2种药都经CYP3A4代谢,易产生竞争性抑制;故不经CYP3A4代谢的他汀类药物(如普伐他汀)更适合用于必须与氯吡格雷联用的患者^[17]。因此,当他汀类药物与氯吡格雷联用时,需要谨慎选用他汀类药物。

在本次研究收集的处方中,氯吡格雷与辛伐他汀滴丸、辛伐他汀片、阿托伐他汀钙片联用的处方有833张,这些处方中都存在潜在的代谢性药物相互作用,占了总处方数约50%,值得高度重视。

因此,当选用与氯吡格雷联用的他汀类药物时,应该避免与氯吡格雷存在潜在代谢性相互作用的药物,宜选择具有相同疗效的其他无相互作用的药物,并应该密切监视患者情况,及时调整用药剂量或停药,避免不良事件的发生。

综上所述,本院门诊医师在使用氯吡格雷时,从代

谢性药物相互作用方面看还存在一定问题,部分氯吡格雷与其他药物联用的处方中存在潜在的代谢性药物相互作用,存在不安全的用药因素,且奥美拉唑与阿托伐他汀联合应用氯吡格雷时已有报道发生显著的药物相互作用^[18]。故通过这次调查,本院药师发现不少问题处方,建议药师在治疗前与医师就用药安全性问题进行交流,以确保用药安全,同时加强药品不良反应监测力度,确保及时将产品的安全性信息传达给患者和医师,采取各种有效措施保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.抗血小板治疗中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2013,41(4):183-194.
- [2] PERCHA B,ALTMAN RB. Informatics confronts drug-drug interactions[J]. *Trends Pharmacol Sci*,2013,34(3):178-184.
- [3] Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. *Clopidogrel hydrogen sulphate tablets*[S]. 2013-06-27.
- [4] YANG Y,LEWIS JP,HULOT JS,et al. The pharmacogenetic control of antiplatelet response: candidate genes and CYP2C9[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*,2015,11(10):1599-1617.
- [5] 金海强,孙永安,黄一宁.氯吡格雷在缺血性血管疾病中的个体化应用[J].中国神经精神疾病杂志,2012,38(1):54-57.
- [6] 虎月燕.质子泵抑制剂与氯吡格雷相互作用的研究进展[J].中国医学创新,2012,9(29):160-162.
- [7] DING Z,KIM S,DORSAM RT,et al. Inactivation of human P2Y₁₂ receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys 17 and Cys 270[J]. *Blood*,2003,101(10):3908-3914.
- [8] BHATT DL,SCHEIMAN J,ABRAHAM NS,et al. ACCF/ACG/AHA2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use[J]. *Circulation*,2008,118(18):1894-1909.
- [9] FURUTA T,SHIRAI N,SUGIMOTO M,et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies[J]. *Drug Metab Pharmacokin*,2005,20(3):157-167.
- [10] 蒋蔚茹,钟良.氯吡格雷与质子泵抑制剂的相互作用[J].上海医药,2013,34(21):16-19.
- [11] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应信息通报[EB/OL].(2013-05-31)[2018-01-08].<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1989/80914.html>.
- [12] 杜喜维.氯吡格雷与奥美拉唑联用的合理性探讨[J].医药导报,2016,35(增刊):145-146.
- [13] MATSUSHITA K,HIBI K,KOMURA N,et al. Effects of 4 statins on regression of coronary plaque in acute coronary syndrome[J]. *Circ J*,2016,80(7):1634-1643.

3类16味临床常用抗动脉粥样硬化中药的作用机制研究[△]

侯腾飞^{1*}, 陈媛媛¹, 张群群¹, 孙爱萍¹, 陈雅慧¹, 孙洪胜^{2#}(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院药学部, 济南 250011)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2432-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.30

摘要 目的: 为中药治疗动脉粥样硬化(AS)的开发和应用提供参考。方法: 以“中药”“动脉粥样硬化”“作用机制”“Taditional-Chinese medicine”“Atherosclerosis”“Active mechanism”等为关键词, 组合查询2005年6月—2017年11月在中国知网、万方数据、PubMed、Scopus等数据库中的相关文献, 对临床常用于治疗AS的3类(补虚药、活血化瘀药、清热药)共16味中药(人参、黄芪、甘草、淫羊藿、当归、何首乌、枸杞子、川芎、丹参、红花、桃仁、水蛭、黄芩、黄连、赤芍、牡丹皮)的作用机制进行论述。结果与结论: 共检索到相关文献376篇, 其中有效文献79篇。临床常用于治疗AS的3类中药的作用机制包括抗炎、抗氧化、调节脂质代谢、改善血液流变性、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖迁移等。目前, 针对中药治疗AS作用机制的研究多局限于单味药或主要活性成分在机体中的作用, 忽视了主要成分与非主要成分或复方中其他药味之间相互作用的研究。

关键词 中药; 补虚药; 活血化瘀药; 清热药; 动脉粥样硬化; 作用机制

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是由多种复杂因素所引起的一种慢性炎症性疾病, 是造成心脑血管疾病的主要病理基础。炎症、高血脂、脂质过氧化反应、血管内皮细胞损伤、血管平滑肌细胞增殖迁移等都是AS形成的原因。现代医学在AS防治中常用的保守治疗药物主要为他汀类药, 但他汀类药的肝损伤、横纹肌溶解等副作用使患者长期服药时产生大的身体负担^[1]。从中医角度分析, AS的病因病机有本虚标实之分, 本虚多为肾虚、气虚, 标实多为瘀、痰、热等。针对AS多因素、多层次的发展过程, 具有单一作用机制的药物难以取得满意疗效, 而中药的成分多、作用机制多, 能有效抑制AS发生和发展^[2]。但中药复杂的成分和不甚明确的作用机制无疑是制约其应用的两大难题^[3]。笔者以“中药”“动脉粥样硬化”“作用机制”“Taditional Chinese medicine”“Atherosclerosis”“Active mechanism”等为关键词, 组合

查询2005年6月—2017年11月在中国知网、万方数据、PubMed、Scopus等数据库中的相关文献。结果, 共检索到相关文献376篇, 其中有效文献79篇。现对临床常用于治疗AS的3类(补虚药、活血化瘀药、清热药)^[4-5]共16味中药(人参、黄芪、甘草、淫羊藿、当归、何首乌、枸杞子、川芎、丹参、红花、桃仁、水蛭、黄芩、黄连、赤芍、牡丹皮)的作用机制进行论述, 以期对中药治疗AS的开发和应用提供参考。

1 补虚药

凡中药中以补虚扶弱, 纠正人体气血阴阳不足为主要功效, 常用以治疗虚证的药物, 称为补虚药, 主要有人参、党参、黄芪、白术、甘草、淫羊藿、巴戟天、当归、熟地黄、何首乌、枸杞子等^[6]。本文选取临床常用于治疗AS的7味补虚药^[4-5]进行论述。

1.1 人参

- [14] TANTRY US, JEONG YH, GURBEL PA. The clopidogrel-statin interaction[J]. *Circ J*, 2014, 78(3): 592-594.
- [15] 周京敏, 葛俊波. 氯吡格雷和他汀类药物的相互作用[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(40): 2870-2872.
- [16] LAU WC, WASKELL LA, WATKINS PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction[J]. *Circulation*,

- 2003, 107(1): 32-37.
- [17] 徐海燕, 刘冬, 王文刚, 等. 他汀类药物与常见血管药物相互作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(11): 1582-1584.
- [18] NAGAVI JB, GURUPADAYYA B, ANAMTHARAJU PG. Omeprazole and atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation in patients undergoing percutaneous coronary intervention in a tertiary health care system: A prospective drug-drug interaction study[J]. *IJC Metabolic & Endocrine*, 2016, 13(C): 35-40.

(收稿日期: 2017-11-23 修回日期: 2018-05-23)

(编辑: 刘 萍)

[△] 基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2010HL066)
* 硕士研究生。研究方向: 中药新剂型、新技术与新药研发。电话: 0531-68617217。E-mail: 954024868@qq.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 中药新剂型、新技术与新药研发。电话: 0531-68617217。E-mail: shs7777@163.com