

药物相互作用 基础与临床

第2版

主 编 刘治军 韩红蕾



人民卫生出版社

药物相互作用 基础与临床

第2版

主 编 刘治军 韩红蕾

主 审 金有豫 汤 光

傅得兴

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物相互作用基础与临床/刘治军,韩红蕾主编.—2版.

—北京:人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-20295-4

I. ①药… II. ①刘… ②韩… III. ①药物相互作用
②临床药学 IV. ①R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 037997 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据 库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药物相互作用基础与临床 第 2 版

主 编: 刘治军 韩红蕾

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 50 插页: 8

字 数: 1736 千字

版 次: 2009 年 11 月第 1 版 2015 年 5 月第 2 版
2015 年 5 月第 2 版第 1 次印刷(总第 2 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-20295-4/R · 20296

定 价: 158.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编审委员会

主 编

刘治军 北京医院 药理学博士 主任药师

韩红蕾 中日友好医院 医学博士 主任医师

审稿专家

金有豫 首都医科大学 教授

汤 光 首都医科大学附属北京友谊医院 主任药师
中国药学会医院药学专业委员会原主任委员

傅得兴 北京医院 主任药师

陈乃宏 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 教授
中国药理学会副秘书长

翟所迪 北京大学第三医院 教授 主任药师

胡 欣 北京医院 博士 主任药师

刘瑞凝 北京和睦家医院 药理学博士

主编简介



刘治军

北京协和医学院(清华大学医学部)药理学博士,北京医院主任药师,临床药师。

首届中国医院药学奖青年药师优秀奖得主,中国药学会药学科技信息与知识传播专业委员会委员,中国药理学会补益药理专业委员会常委,中国非处方药物协会自我药疗教育专业委员会副主任委员,北京药理学会抗感染药理专业委员会委员兼副秘书长,北京药理学会神经精神药理专业委员会委员,国家执业药师资格考试命审题专家(2013—2018年),北京医学会医疗事故鉴定专家委员会委员。《神经药理学报》和《药品评价》编委;主编《简明药品汉英注音词典》、《药物相互作用基础与临床》、《循证临床药物配伍》等著作。2012年1~7月获中国药学会资助赴美国芝加哥UIC参加临床药师培训。



韩红蕾

中国医学科学院北京协和医学院耳鼻喉科博士,中日友好医院主任医师。

北京大学医学部副教授,中国中西医结合眩晕学委员会委员;《中国耳鼻咽喉头颈外科学》编委和英文编审,《中国医学文摘-耳鼻咽喉分册》英文编辑。2012年3~7月曾赴美国芝加哥RUSH大学进修耳鼻咽喉头颈外科学。

第2版前言

自 2009 年 11 月第 1 版《药物相互作用基础与临床》问世以来,转眼已 5 年。本书的出版改变了过去书籍中关于药物相互作用的结论缺乏临床证据和参考文献的现状,受到了临床医师和药师的欢迎,也得到了医院药学领域众多知名专家的首肯和推荐,目前为止印刷的 6000 册销售告罄。

药物相互作用的研究,特别是新药相关的研究层出不穷,编者一直在跟踪 PubMed 数据库中的更新内容,自 2009 年 11 月第 1 版以来更新了 30 万字的内容,目前为止共收录了 2582 对药物相互作用专论。

这期间也收到若干热心读者和药学专家的珍贵建议和意见,因此在第 2 版时做了如下改动:

(1)大幅删减了上篇中“不太实用”的理论内容,根据最新研究进展,重新编写了“药物转运蛋白”章节。

(2)在下篇中增加了 PubMed 数据库中收录的新的药物相互作用内容 30 余万字。

(3)药品按首字母顺序排列,不再按药理作用和疾病分类,方便读者查阅,也避免一药多用途(药理学)带来的混乱,避免读者对某种药物不了解其药理学分类而无法查阅的问题。

药学前辈傅得兴主任药师是力促我完成第 1 版《药物相互作用基础与临床》的恩师之一,并且对 150 余万字的书稿前后审校了 3 遍。在本书第 2 版即将面世之际,傅老已经于 2013 年年底去世,留给了我们无尽的悲伤和遗憾,也督促我们更加努力地呵护《药物相互作用基础与临床》的茁壮成长。

北京和陆家医院的资深临床药师刘瑞凝博士是第 2 版的审稿专家,她通读了全部稿件,对其中的疏漏和错别情况进行了精心的审校,保证了书稿的严谨和求实风格。人民卫生出版社的高博、曹锦花、杨璐等多位老师为本书的出版倾注了心血,在此表示衷心的感谢。

读者的厚爱是推动我们不断更新的动力,请热心的读者同道继续关注本书,并在使用中提出宝贵的建议,让我们见证《药物相互作用基础与临床》的茁壮成长!

刘治军 韩红蕾
2015 年 4 月于北京

第1版前言

随着公众对健康和药物安全关注的加深,以及临床药师作为新兴的力量逐渐参与临床一线的药物治疗过程,临床医师、药师和护士对药物相互作用的重视程度日益提高。如何最大限度地发挥联合用药的优势,规避不良药物相互作用的危害,成为广大药师和临床医师必须学习和努力解决的重大问题之一。

《药物相互作用基础与临床》就是在这种形势下,由药学前辈汤光和傅得兴先生提议而促成的。早在 2004 年年初,汤光先生就提供了《Stockley's Drug Interaction》、《Pocket Book for Evaluation of Drug Interaction》、《Metabolic Drug Interaction》、《Drug Interaction Analysis and Management》和《Herb, Nutrient and Drug interaction》等大量关于药物相互作用的资料,力劝我通过编译等形式完成一本适合中国国情的药物相互作用专著。但是在准备过程中发现,上述原版英文书中普遍存在资料偏旧、收载药品过时、用药习惯和中国临床不一致、结构层次混乱不易查询等问题。后来,决定以 PubMed 数据库为检索资源,以中国药典委员会编写的《临床用药须知 2005 版》和《新编药理学》第 16 版收载的药物为基础,通过“generic name + drug interaction”检索 PubMed 所收载的全部药物相互作用,完成了近 300 个药物的近 3000 条相互作用组合。与药学和临床专家沟通后,这个思路得到了广泛的认可和赞誉。

本书主要包括药物相互作用的基础理论(上篇)和临床药物相互作用(下编),药物的编排顺序按照药理学和系统分类,个别不便于归类的药物放在“其他药物”章节,可以从中文或英文索引中方便地查询各个药物。每个相互作用小节(monograph)都包含了共 7 项内容,即:

编号(唯一编号) **药物中文名称(通用名)** **药物英文名称(INN 名)**

临床建议:(简单明了的推荐意见,分为 A、P、C 三级)

临床证据:(谁,通过什么样的试验设计,得到一个什么样的结果,提示我们什么?)

证据级别:(是一个什么性质的研究,是 RCT? 还是个案报道?)

参考文献:(标准格式的参考文献)

本书根据英国的 *British National Formulary*、法国的 *Vidal's Inter-*

actions Médicamenteuses、美国的 *Drug Interaction Facts* 和 the *Micromedex Drug-Reax System* 四个系统,参考 Ferner and Aronson 的提议,把药物相互作用的结果分成三级的临床建议(A、P、C):避免合用(avoid, A);谨慎合用(precaution, P);可以合用(coadministration, C)。

根据文献的试验设计和研究性质,把为临床提供的信息质量的可靠性,即证据级别分为4个级别(R、E、A、C):随机研究资料(randomized control trial, R);理论推测(extrapolation based on theory, E);动物实验或体外研究(animal or in vitro experiments, A);个案报道(case reports, C)。

在某些有多个临床研究或报道的药物相互作用小节中(如 010203 阿司匹林+布洛芬),可能会遇到“证据级别”项下为“6R+A-R”的类似组合情况,表示有6个RCT研究(R)和1个体外研究(A)支持“临床应该避免阿司匹林和布洛芬等其他NSAIDs合用(A)”这个“临床建议”,而有1个RCT研究不支持这个结论。

由于本书主要面向工作繁忙的临床一线医师、药师和护士,因此“基础理论”部分力求简单明了,让读者获得关于药物相互作用的基本知识;而在下编“临床药物相互作用”则以实用和简明为核心,为读者提供真实可靠的研究结果和建议。如果想深入了解某组联合用药的研究情况,可以通过参考文献获得更详细的资料。

《药物相互作用基础与临床》一书从提议到最终赴印成书,历时4年之久,期间思路不断明晰成熟,也得到众多药学和临床医学专家的建议、支持和帮助。为保证翻译的准确、严谨和风格一致,所有的编译工作都由主编完成。但审校队伍异常强大,前后经历5次全书审改,保证了书稿的质量。

本书旨在为临床治疗一线提供联合用药的建议,而这些建议来源于PubMed数据库收录的RCT研究、动物或离体组织研究、理论推导以及个案报道。虽然本书的结论完全忠实于这些公开发表的一次文献,但仍然要看作是一种倾向性参考意见,临床应该根据对具体患者特定的病理生理情况的评估,权衡风险与受益后,自主决定是否采用某种联合用药。

本书的内容是基于目前的中国临床用药情况而编著的,随着临床用药情况的变化将不断地更新。另外,因为编译任务异常繁重,尽管有强大的审稿队伍,也难免有疏漏和偏差,敬请广大读者批评指正。相关的批评意见或建议请发至邮箱 liuzhijun1973@163.com,本书的编审委员将不胜感激。



本书的策划、撰写、审稿到最终出版,得到了汤光、金有豫、傅得兴等药学前辈和泰斗的支持和关怀,也得到了人民卫生出版社宋秀全和郭向晖等老师的大力支持,在此一并感谢!

刘治军 韩红蕾
2009年8月于北京

目 录

上篇 药物相互作用基础知识	1
第一章 药物相互作用概论	1
一、相关概念	1
二、药物相互作用发生率	2
三、药物相互作用的重要历史事件	6
四、药物相互作用分类	8
五、药物相互作用分级与临床处方教育	11
第二章 代谢性药物相互作用	17
一、药物体内转化过程	17
二、P450 酶介导的代谢性药物相互作用	21
三、II 相结合酶介导的药物相互作用	32
第三章 转运蛋白与药物相互作用	55
一、ABC 转运体	59
二、SLC 转运体	63
三、异源性激活物受体对转运体的调控	72
四、转运体介导的药物相互作用与疾病	77
第四章 疾病-药物相互作用简介	91
一、概述	91
二、影响药物体内代谢过程的主要疾病介绍	93
第五章 药物对实验室检查和化验结果的影响	102
下篇 临床常见药物相互作用各论	117
中文索引	1512
英文索引	1557

第一章 药物相互作用概论

一、相关概念

1. 药物相互作用(drug interaction, DI)

(1)狭义的药物相互作用:是指两种或两种以上药物同时或在一定时间内先后应用时,在机体因素(药物代谢酶、药物转运蛋白、药物结合蛋白、药物基因多态性等)的参与下,药物因彼此之间的交互作用而发生的药动学或(和)药效学的变化,临床表现为药效增强和(或)毒副作用加重,也可表现为药效减弱和(或)毒副作用减轻。

要判断一个药物相互作用是否有临床意义:临床应该避免合用?还是通过调整给药方案,强化临床监测而谨慎合用?还是无须调整药物剂量而放心合用?

发生相互作用的药物可以通过相同或不同的给药途径给药,比如一种药物口服给药后,可以对静脉滴注或皮下注射的另一种药物产生交互作用。

发生相互作用的两种(或更多)药物可以不同时共存在机体内:如果一种药物对代谢酶或转运蛋白的抑制是不可逆的(如红霉素不可逆地抑制 CYP3A4),即使停用此种药物(如红霉素)后也需经过一定的时间机体才能恢复该酶(如 CYP3A4)的活性。如果在恢复期内给予此种酶的底物药物(如经 CYP3A4 代谢的咪达唑仑),尽管两种药物(红霉素和咪达唑仑)没有同时共存于体内,这种情况下也可以产生药物相互作用。

(2)广义的药物相互作用:是指能使合并用药发生药动学或药效学改变的所有因素(如疾病、药物、食物、饮料等)与药物之间的交互作用,以及药物导致其他因素(如检验、化验结果等)发生变化的交互作用。因此,广

义的药物相互作用包括药物-药物相互作用(drug-drug interaction)、药物-食物相互作用(drug-food interaction)、西药-中药相互作用(drug-herb interaction)、药物-疾病相互作用(drug-disease interaction)和药物-遗传基因相互作用(drug-gene interaction)及药物-检验相互作用(drug-lab test interaction)。

在相互作用研究中,通常将促使其他药物作用改变的藥物称为促变药(precipitant)或作用药(interacting drug),而药物作用被改变的藥物称为受变药(object drug)或者指示药(index drug)。根据产生的临床后果不同,药物相互作用可分为期望的(desirable)、无关的(inconsequential)和不良的(adverse)3类。临床最关注的是不良药物相互作用(adverse drug interaction),可导致临床毒性增加,疗效降低。

2. 配伍相容性(compatibility) 是指两种或多种药物在体外同一容器中或同一管路中混合配伍时发生的物理相容性(颜色变化、沉淀、相分离、pH变化、渗透压变化等)或化学稳定性(药物浓度变化、新化合物产生)的变化。如果存在物理不相容和(或)化学不稳定,则称之为配伍禁忌;如果存在物理相容和化学稳定,则是配伍相容。

3. 不良反应与药物相互作用 多数不良药物相互作用(adverse drug interactions)的最终表现形式就是药物不良反应(ADR);增加了 ADR 的发生频率或增强了 ADR 的严重程度,或者出现了罕见的新的不良反应。与 ADR 相比,DI 通常是可以避免或者可以控制的,DI 的发生就是一种医疗差错。

二、药物相互作用发生率

药物相互作用发生的影响因素众多,与种族、年龄、遗传背景、用药种类等密切相关。患者服用的药物越多,发生药物相互作用的可能性也就越大。一项医院的研究调查显示,药物不良事件(ADEs)的发生率与用药的种类呈非线性比例上升,如同时服用 6~10 种药物时 ADEs 发生率为 7%;而如果同时服用有 16~20 种药物,则发生率上升为 40%^[1]。药物相互作用能够解释这一现象。

1. 老年人群的发生率 老年群体中药物相互作用的发生率比正常人群高,主要是由于老年人的肝、肾功能随年龄的增长而下降,使得药物的体内消除过程减慢;同时老年人往往罹患多种基础疾病,用药情况比较复杂^[2]。荷兰鹿特丹队列研究^[3]评估了 1992 年 1 月~2005 年 7 月间 7842 例 55 岁以上普通老年人群中 DI 的发生率,发现首次处方即存在 DI 的发生率为 10.5/100 个人年,存在潜在危及生命的 DI 发生率为 2.7/100

个人年;70岁以上的人群 DIs 发生率从 1992 年的 10.5% 上升到 2005 年的 19.2%,危及生命的 DIs 发生率也升高至 2.9%。对荷兰 Netherlands 地区诊所的 807 例老年门诊患者(平均年龄为 81 岁)的一项研究^[4]发现,以 Medication Appropriateness Index (MAI)和 Beers criteria 为标准,服用一种以上药物的患者(占全部患者的 50%)中,约 25%的老年人出现因 DIs 导致不良反应和疗效降低。另一个对 Netherlands 地区 1997—2001 年间所有 65 岁以上非卧床患者的不合理处方(inappropriate drug prescribing)的调查^[5]发现,以 1997 年 Beers criteria 标准和 2002 年更新的 Integrated Primary Care Information (IPCI)数据库分析,这些老年患者 1 年内获得至少 1 次不合理的处方的发生率分别为 16.8%~18.5%(Beers criteria)和 19.1%~20.0%(IPCI)。

2. 门诊患者的发生率 门诊患者的理论统计结果和实际的发生率最容易产生差异,理论统计多根据门诊处方资料进行甄别推测,而门诊患者往往依从性欠佳,或者购买非处方药(OTC 药物)自我药疗,或者自行停药,或者随意增减药量,或者根据自己对病情的主观感觉延长或缩短疗程,直接影响了药物相互作用的实际发生率。Stanaszek 等(1978 年)研究了门诊患者用药的潜在 DIs 发生率为 23%(710/3028)。Zhan 等(1995 年)等^[6]通过回顾性分析(1995—2000 年)National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS)和 the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS)调查的 70 203 例患者的资料,评估了门诊老年患者(65 岁及 65 岁以上)处方中存在的 DIs 情况,发现服用两种或两种以上药物的患者中有 0.74%存在不合理的药物联用。巴西一所教学医院 2004 年 1~4 月的 1785 例抽样处方调查^[7]显示,以 Micromedex DrugReax System 为判定标准,DIs 发生率为 49.7%(887/1785),其中其中轻度、中度和重度的相互作用分别占 2.3%($n=20$)、20.7%($n=184$)和 3.4%($n=30$),重度的 30 个处方中有 17 例(56.7%)出现 DIs 导致的 ADR。泰国的一所大学附属医院调查了 1 年的门诊电子处方,发现潜在 DIs 的总体发生率为 27.9%,精神科处方的 DIs 发生率为 57.8%,其中具有临床意义的 DIs 发生率为 2.6%,而且发生率随患者年龄和处方药物种类的增加而增加^[8]。美国的一项门诊调查^[9]显示,17.8%~28.0%的患者处方药物与其最近服用的药物有潜在相互作用,而 7.1%~17.7%的患者当天服用的处方药物就有潜在 DIs。针对意大利 Regione Emilia-Romagna 地区的 400 万居民 2004 年 8894 人次门诊处方数据的一项回顾性随访研究(a retrospective follow-up study)^[10]显示,有 12 个临床意义的 DIs,发生率为 0.22/100 个人年。

3. 急诊患者的发生率 急诊患者病情紧急,用药决策过程紧迫和医师的经验决定了DIs的发生率可能较高,但是患者滞留时间短,实际观察到的DIs发生率可能与理论推测差别更大。Karas(1981年)研究发现,使用2种或2种以上药物的DIs发生率为16%(57/355)。Herr(1992年)的研究认为急诊患者的DIs发生率为17.94%(61/340)。对美国的一个急诊室调查显示,潜在的DIs发生率高达47%~50%^[11]。一项对Medline和Embase database(1990—2006年)的文献综述研究^[12]显示,因DIs而入院的患者占0.57%,因DIs再入院的占0.12%,因DIs需要急诊就医的占0.054%。

4. 住院患者的发生率 住院患者病情相对较重,用药比较复杂,药物不良反应和药物相互作用的甄别有一定的困难,统计结果根据所选择的甄别标准可能有较大的差异。波士顿合作药物监测计划(Boston Collaborative Drug Surveillance Program)在1972年的调查发现,住院患者发生的药物不良反应中7%是由于DIs所致。Manchon(1989年)追踪了639位65岁以上的住院患者,发现每位患者平均服用的药物数量为 (4.4 ± 2.8) 种,按照Vidal dictionary的判断标准,DIs的发生率为37%,最常发生DIs的药物包括地高辛、抗心律失常药、利尿药、抗凝血药及抗精神病药,其中4.7%的患者因DIs而出现药物不良反应。Jankel等^[13](1969年)的研究显示,DIs的发生率为2.2%~70.3%,患者有临床症状的DIs发生率为11.1%。而Jankel^[14]于1993年再次对文献进行分析后认为,因DIs而入院治疗的患者占2.8%。有研究^[15]报道,澳大利亚有10%的患者因药物因素而住院,其中约4.4%为DIs引起的。Prince^[16]回顾性地研究了10184位患者,发现2.9%(293例)患者存在药源性疾病,其中因DIs而入院者占1%。Courtman^[17](1995年)研究发现,41%的住院患者存在药源性疾病,其中96.8%是可以避免的,用药品种过多是产生药源性疾病的一个显著危险因素。此后,加拿大的学者采用群体和巢式病例对照研究^[18],考察了安大略省1994—2000年间因药物中毒而入院的老年患者是否在入院前一周处方了有相互作用的药物。7年的研究发现,909位老年患者因格列本脲导致低血糖而入院,与对照组患者相比,这些患者此前一周使用了复方磺胺甲噁唑,其发生低血糖的概率要高6倍,调整后的OR值为6.6(95% CI, 4.5~9.7);有1051例患者出现地高辛中毒,这些患者此前一周使用了克拉霉素,与普通患者相比,其发生地高辛中毒的概率要高12倍,调整后的OR值为11.7(95% CI, 7.5~18.2);523例出现血管紧张素转化酶抑制药(ACEI)导致的高钾血症,这些患者此前一周使用了保钾利尿药,与普通患者相比,其发生高钾血症的概率要高20倍,调整后的OR值

为 20.3 (95% CI, 13.4~30.7)。挪威的一项研究^[19]显示,某科室 2 年内死亡的患者中,致死性的药物不良反应事件(fatal adverse drug events, FADeS)发生率为 18.2% (133/732),这些患者的特点是高龄和服用多种药物治疗。而最近 Pirmohamed 等^[20]对 18 820 例住院患者的前瞻性分析发现,大约 17% 的患者因 DIs 导致 ADR 而入院,而且 DIs 导致的 ADR 占全部 ADR 的 17%。

中国目前缺乏相关的流行病学调查。

多数药物相互作用在临床上仅有轻微的表现,有的甚至只是理论推测。而早期的一些发生率研究只简单统计了某种药物与其他可发生相互作用的药物出现在同一处方中的发生率,而没有进行必要的临床情况评价,由此得出的 DIs 发生率要比真实情况高。后来的研究为了避免这一情况,仅仅纳入了有临床意义的相互作用。几项研究据此原则得出的 DIs 发生率为 4.7%~8.8%^[21-23]。即便如此,也不能把所有的潜在和实际出现的 DIs 的发生率准确统计出来,因为某些患者对 DIs 非常敏感,而另一些则几乎没有明显的表现。如一项对 2422 名患者共 25 005 患者天的观测发现,113 例(4.7%)有潜在药物相互作用,但只有 7 位(0.3%)观察到了 DIs 的表现^[12]。

综合上述研究发现,DIs 发生率根据报道的研究群体不同而不等。另外,DIs 发生率统计不准确的原因还包括:

- (1)临床上报的不良事件内容不完整或漏报,无法准确统计。
- (2)临床工作繁忙,患者用药后的不适主诉得不到充分重视,丢失了 DIs 信号。
- (3)临床担心承担 DIs 的后果而隐瞒不报。
- (4)临床不能准确识别 DIs。
- (5)门诊患者依从性差,自行停药或加药而无法识别处方药物是否存在 DIs。

除此之外,尽管理论上药物相互作用的发生率很高,但是有临床意义的 DIs 的发生率相对较低,主要原因包括:

- (1)药物有多种代谢途径,当一种途径被抑制或诱导后,其他代谢途径提供了代偿。
- (2)多数药物有比较大的安全指数,治疗窗范围宽,DIs 也不会引起明显的药源性损害。
- (3)由于多数 DIs 以 ADR 形式表现,容易与一般的 ADR 相混淆。
- (4)DIs 引起的药源性损害的临床表现被所患疾病的临床症状所掩盖。

(5) DIs 引起的药源性损害的临床表现被患者服用的药物对症治疗或抑制。

(6) 其他一些未知的原因。

因为上述种种原因,没有一个研究能给出药物相互作用发生率的准确结果。但是通过对门诊、急诊和住院患者有临床意义的 DIs 发生率的估计,引起了医师和药师等医务工作者的高度重视,努力避免因药物相互作用给患者带来额外的病痛和医疗费用。

三、药物相互作用的重要历史事件

20 世纪 70 年代之前,临床对药物的代谢了解很少,关注更少,药物代谢相关的知识被看作是仅有学术理论价值的东西,一些药物代谢酶方面的研究结果也没有引起临床的足够重视。当时药物数量相对较少,新药开发仅仅关注华法林和茶碱两个治疗窗窄的药物,有临床意义的 DIs 少见。正如医学上的一些重大进步总是在总结一些灾难性事件后才取得一样,发生在 20 世纪 90 年代的非镇静抗组胺药与某些药物合用,因严重的药物相互作用而导致致死性的室性心律失常事件后,临床开始重视并在药物治疗中主动考虑药物相互作用的潜在危害。“西立伐他汀(拜斯亭)”和“米贝地尔”等因上市后出现严重的药物相互作用而被迫撤市,此后,药物研发机构和制药公司也接受了惨痛教训,加强了药物在研发阶段和临床前阶段有关药物相互作用内容的研究,以降低药物的研发风险。2006 年 FDA 发布了新药研发阶段和临床前研究中关于药物相互作用研究的指导原则(草稿)^[24],成为药物相互作用临床与基础领域的标志性事件。而对于临床来说,如何规避联合用药的风险,获得收益/风险比最大化是目前研究的热点。由于伦理方面的限制,目前临床药学工作者主要通过各种模型,利用体外数据定量预测体内药物相互作用风险。而体外的研究方法又多种多样、多层次,如重组人 CYP 体外反应体系、Caco-2 细胞筛选体系、肝细胞或活性肝组织代谢体系、动物试验等。另外,计算机辅助药物相互作用研究系统也在开发、应用和不断完善之中。

1. 特非那定(terfenadine)和阿司咪唑(astemizole) 特非那定为第二代非镇静抗组胺药,1972 年研制,1985 年获 FDA 批准上市,和同期的阿司咪唑(息斯敏)迅速成为受临床欢迎的抗过敏药。但在 1986—1996 年间,WHO 国际药物不良反应监测合作中心共收到 17 个国家 976 例抗组胺药的不良事件报告,几乎全部为第二代非镇静抗组胺药所致。其中报告心脏毒性最多的是特非那定,因严重心律失常而致死者达 98 例;阿司咪唑为 25 例,氯雷他定(克敏能)为 13 例,西替利嗪为 2 例。1992 年年初,英



国药物安全委员会(CSM)警告使用阿司咪唑不要超过推荐剂量,并且不要与红霉素和酮康唑合用。1992年1月~1996年9月,英国的药学工作者对《无镇静作用的抗组胺药是否会导致室性心律不齐》这一课题进行研究^[25],结果表明,无镇静作用的抗组胺药能关闭心肌的钾通道并延长其动作电位,使QTc延长,最终发生尖端扭转型室性心动过速而致死。特非那定为前药,体内由CYP3A4代谢为非索非那定发挥抗组胺作用。当合用CYP3A4抑制药如大环内酯类抗生素和唑类抗真菌药时,特非那定经CYP3A4的代谢受阻,血药浓度明显升高而影响心肌细胞的钾通道和静息电位的稳定性,发生室性心动过速而致死。FDA于1998年2月将其停用并建议撤市。在阿伐斯汀、阿司咪唑、氯雷他定、特非那定和西替利嗪5种无镇静作用的抗组胺药中,阿司咪唑诱发心律失常的相对危险率较高,主要是由于其代谢物对心脏仍有不良影响。1999年美国强生公司自愿在全球停止生产阿司咪唑。

2. 米贝地尔(mibefradil) 是一个典型的因广泛而严重的药物相互作用而撤市的药物。米贝地尔于1992年研制。经过3400例临床观察和FDA近15个月的审查,于1997年8月批准上市。与以往的钙通道(L通道)阻滞剂不同,它是一个T通道阻滞剂,因其疗效显著而迅速在34个国家广泛应用,在不到1年的时间内处方的患者多达60万人。但随后却因为严重的药物相互作用于1998年7月被罗氏公司撤出市场,上市时间仅11个月。现在证实,米贝地尔是一个强效CYP450抑制剂,主要抑制CYP3A4和CYP2D6,导致许多心血管药物经此酶的代谢受阻而产生毒性作用^[26]。有报道^[26],32例患者合用米贝地尔使美托洛尔的血药浓度升高4~5倍,导致严重的心动过缓。也有报道^[27]4例米贝地尔与 β 受体阻断药合用导致严重的心源性休克,其中1例死亡,这些 β 受体阻断药包括普萘洛尔、纳多洛尔和缓释美托洛尔。此外,米贝地尔能使环孢素的血药浓度升高2~3倍,使奎尼丁的AUC增加50%;也能明显抑制特非那定、阿司咪唑、西沙必利的代谢,增加这些药物的心脏毒性;还可抑制辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀的代谢,显著增加他汀药物的肌肉毒性。

3. 氟尿嘧啶和索立夫定(sorivudine) 1993年日本发生了氟尿嘧啶(5-Fu)和索立夫定药物相互作用的事件^[28-29],导致15名合并带状疱疹病毒感染的癌症患者死于中毒,其中3例死于氟尿嘧啶的前药替加氟。后来研究证实,索立夫定在肠道菌群和(或)人体嘧啶磷酸化酶的作用下代谢为溴乙烯尿嘧啶[(E)-5-(2-bromovinyl)uracil, BVU], BVU在体内被二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)代谢为二氢溴乙烯尿嘧啶,二氢溴乙烯尿嘧啶能与DPD不可逆地结合而使后者失活。DPD