



Drugs

药物相互作用 基础与临床

主编 刘治军 韩红蕾
主审 汤 光 傅得兴 金有豫



人民卫生出版社



Drugs

药物相互作用 基础与临床

主编 刘国辉 陈红霞

主审 孙 先 傅晓风 李树刚

人民卫生出版社

药物相互作用

基础与临床

主 编 刘治军 韩红蕾

主 审 汤 光 傅得兴 金有豫

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/刘治军等主编. —北京:人民卫生出版社, 2009. 11

ISBN 978-7-117-12167-5

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 181699 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

药物相互作用基础与临床

主 编: 刘治军 韩红蕾

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 43.5 插页: 4

字 数: 1505 千字

版 次: 2009 年 11 月第 1 版 2009 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12167-5/R · 12168

定 价: 99.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序 一

随着临床药师参与临床药物治疗的深度和广度的进一步拓展,临床药师在治疗团队中的作用逐渐得到提升。作为提高临床合理用药工作的重要环节,鉴别和预防不良药物相互作用的发生,是广大临床药师的重点工作内容之一。

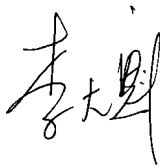
特别是目前中国人口老龄化在加剧,老年患者同时罹患多种基础疾病的现象比比皆是。在这种复杂的病理生理情况下,如何选择合适的用药组合,规避或减轻不良药物相互作用,或者主动联合用药以减轻不良反应,改善疗效,是每个药师必须掌握和熟练应用的。从这个意义上说,《药物相互作用基础与临床》是一本很好的参考书,成为我们随时可以查阅的案头手册之一。

通读全书,发现《药物相互作用基础与临床》具有明显的三个特点:一是数据和资料客观准确;二是内容格式简洁明了;三是药物种类的选择符合我国临床的实际应用情况。目前国内出版了一些药物相互作用的书籍,但是收录的数据资料难寻文献依据,信息庞杂,缺乏对临床实用的评论和指导。而本书的资料来源于 PubMed 公开发表的文献数据库,并附有参考文献供读者深入查询;本书的风格简明清晰,每个药物相互作用专论(monograph)包括“临床建议”、“临床证据”、“作用机制”、“证据级别”和“参考文献”。其中“临床建议”和“证据级别”简单明确,在索引中即可以方便查询到临床建议,便于读者一目了然地了解目标药物的相互作用情况。本书收录的药物品种是基于中国目前临床的实际应用情况和国内外新近批准上市的新药,不收录国内已经淘汰而国外仍在使用的药物,因此具有更强的临床针对性和实用性。

本书既不是翻译的原版外文相关书籍,也不是编译或组合已有的药物相互作用专著,而是基于 PubMed 数据库收录的公开发表的一次文献,并完全忠于原文直译而来,保证了资料的客观性和准确性,据此可以为临床一线的医务工作者提供有理有据的建议,也将推动国内临床实践中对药物相互作用的关注和发展。

刘治军博士在长期的临床实践中注意到临床对药物相互作用知识的

重视和渴求,在汤光等药学前辈的支持下,利用3年的时间完成了本书,为我国医院药师的临床药学工作提供了一本有价值的实用性强的参考书,工作值得肯定和鼓励。



中国药学会副理事长
中国药学会医院药学专业委员会主任委员
二〇〇九年八月

序 二

《药物相互作用基础与临床》是一本关于药物相互作用的权威工具书,权威性来自作者对 PubMed 收录的一次文献的翻译、综述和分析,来自作者十几年来对药物相互作用知识的学习、积累和储备,也来自资深的审稿专家队伍。从事基础研究的读者可以从中参考 FDA 等权威部门对药物相互作用临床前研究的建议和试验设计技巧;而临床医务工作者可以查询近 3000 条对具体的药物相互作用的临床表现、临床证据、作用机制和参考文献,甚至可以直接从索引中得到这个具体药物相互作用的临床建议。这本书,你值得拥有。

汤光
2009-08-30

《药物相互作用基础与临床》是一本好书,好就好在它囊括了近半个世纪以来国外药物相互作用基础及临床研究的结果和最新信息,特别是药物代谢酶及基因多态性在药物相互作用中的影响与临床用药的关系;而且它将药物相互作用的基础研究与临床应用相结合,为临床药师和医生提供了研究药物相互作用的第一手参考资料,为临床合理用药提供有价值的参考。

傅得兴
2009.8.31

研究显示,信息量的日益膨胀可掩盖真正有价值的信息,造成重要信息的遗漏。一本有特色的书,一本简明扼要有特色的书,一本证据确凿简明扼要有特色的书,是读者所渴求的。在药学专业领域,在雷同书籍日益增多的情况下,《药物相互作用基础与临床》一书另辟蹊径,具有了“准确、简明和特色”的特点,对临床常见的药物相互作用结果和结论,用事实说话,客观描述,并提供中肯的临床建议,必将对临床药物治疗提供极有价值的参考。同时,该书总结了近年来关于药物相互作用产生机制的研究进展、FDA 权威部门对药物相互作用临床前研究的建议,以及药物相互作用试验设计的策略和技巧等,也值得从事基础研究的读者参考借鉴。

金有豫

2009.8.30

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,临床医生、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生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(下篇)。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 APC 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 Interactions médicamenteuses*、美国的 *Drug Interaction Facts* 和 *Micromedex Drug-Reax System* 4 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(APC):

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(REAC):

随机对照研究资料(randomized control trial, R);

理论推测(extrapolation based on theory, E);

动物试验或体外研究(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生、药师和护士,因此上篇“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;而在下篇“临床药物相互作用”则以实用和简明为核心,为读者提供真凭实据的研究结果和建议。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中国临床用药情况而编著,随着临床用药情

况的变化将不断的更新。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、李大魁、金有豫、傅得兴等药学前辈和泰斗的支持和关怀,在此对他们表示感谢!

刘治军 韩红蕾

2009年8月于北京

目 录

上篇 基础理论

第 1 章 药物相互作用概论	1
第 2 章 代谢性药物相互作用	17
第 3 章 药物转运蛋白介导的相互作用	54
第 4 章 体内外药物相互作用研究方法和试验设计	75
第 5 章 利用体外数据预测体内药物相互作用	98
第 6 章 疾病-药物相互作用简介	108
第 7 章 药物对实验室检查和化验结果的影响	119

下篇 临床药物相互作用

第 8 章 解热镇痛抗炎抗风湿药物	133
对乙酰氨基酚(133) 阿司匹林(143) 吲哚美辛(162) 布洛芬(168)	
非诺洛芬(174) 芬布芬(175) 氟比洛芬(175) 萘普生(175) 酮洛	
芬(182) 舒林酸(184) 双氯芬酸(185) 吡罗昔康(190) 美洛昔	
康(194) 萘丁美酮(195) 塞来昔布(196) 依托度酸(200) 尼美舒	
利(200) 金诺芬(201) 青霉胺(202) 柳氮磺吡啶(202) 来氟米	
特(205) 羟氯喹(205) 雷公藤(206) 氨基葡萄糖(206) 秋水仙	
碱(207) 别嘌醇(211) 丙磺舒(212) 苯溴马隆(222)	
第 9 章 镇静催眠抗癫痫抗帕金森药物	224
地西泮(224) 替马西泮(231) 奥沙西泮(233) 劳拉西泮(234) 咪	
达唑仑(235) 三唑仑(247) 唑吡坦(252) 佐匹克隆(257) 依替唑	
仑(259) 艾司唑仑(260) 加巴喷丁(260) 氯巴占(261) 阿普唑	
仑(261) 苯巴比妥(266) 苯妥英(271) 卡马西平(281) 奥卡西	

平(298) 丙戊酸(300) 托吡酯(306) 拉莫三嗪(308) 左旋多巴(315)
美金刚(319) 司来吉兰(322) 巴氯芬(325) 舒马普坦(326) 利扎曲
普坦(327) 阿莫曲坦(329) 咖啡因(330) 尼莫地平(338)

第 10 章 抗抑郁和神经精神治疗药物 340

奋乃静(340) 三氟拉嗪(342) 丙氯拉嗪(342) 氟哌啶醇(343) 溴
哌利多(350) 氯氮平(351) 奥氮平(360) 奎硫平(366) 利培酮(368)
丙米嗪(376) 地昔帕明(380) 阿米替林(384) 米氮平(387) 曲唑
酮(389) 吗氯贝胺(390) 氟西汀(393) 舍曲林(402) 氟伏沙明(406)
西酞普兰(413) 依他普仑(416) 萘法唑酮(416) 文拉法辛(422) 圣
约翰草提取物(428) 瑞波西汀(437) 帕罗西汀(437) 丁螺环酮(439)
哌甲酯(445)

第 11 章 口服抗糖尿病药物 448

氯磺丙脲(449) 甲苯磺丁脲(454) 格列本脲(463) 格列吡嗪(468)
格列齐特(470) 格列美脲(472) 那格列奈(474) 瑞格列奈(476) 二
甲双胍(482) 阿卡波糖(486) 罗格列酮(489) 吡格列酮(493)

第 12 章 调血脂药物 498

辛伐他汀(503) 洛伐他汀(519) 阿托伐他汀(525) 普伐他汀(540)
氟伐他汀(548) 瑞舒伐他汀(553) 氯贝丁酯(559) 吉非贝齐(559)
非诺贝特(563) 烟酸(567) 阿昔莫司(568) 考来烯胺(569) 普罗布
考(572)

第 13 章 心血管系统药物 574

地高辛(574) 卡维地洛(605) 美托洛尔(610) 比索洛尔(618) 奎
尼丁(619) 普鲁卡因胺(625) 利多卡因(629) 美西律(633) 莫雷西
嗪(637) 普罗帕酮(638) 普萘洛尔(641) 阿替洛尔(644) 索他洛
尔(648) 胺碘酮(650) 维拉帕米(657) 妥拉唑啉(663) 氢氯噻嗪(664)
拉贝洛尔(667) 泛癸利酮(669) 尼群地平(670) 尼卡地平(672) 尼
索地平(674) 非洛地平(676) 拉西地平(682) 氨氯地平(683) 卡托
普利(687) 依那普利(690) 贝那普利(693) 赖诺普利(694) 福辛普
利(696) 雷米普利(697) 氯沙坦(699) 缬沙坦(701) 厄贝沙坦(703)
替米沙坦(704) 坎地沙坦(705) 特拉唑嗪(706) 多沙唑嗪(706) 硝
酸甘油(708) 单硝酸异山梨酯(710) 硝苯地平(713) 地尔硫草(718)
双嘧达莫(726)

第 14 章 呼吸系统药物 730

可待因(730) 右美沙芬(733) 溴己新(744) 氨溴索(745) N-乙酰
半胱氨酸(746) 茶碱(750) 氨茶碱(771) 沙丁胺醇(773) 特布他

林(778) 克仑特罗(781) 班布特罗(782) 福莫特罗(783) 沙美特罗(786) 异丙托溴铵(787) 噻托溴胺(788) 丙酸倍氯米松(788) 布地奈德(789) 氟替卡松(792) 孟鲁司特(795) 扎鲁司特(798) 色甘酸钠(799) 酮替芬(799)

第 15 章 消化系统药物 800

碳酸钙(800) 氢氧化铝/氢氧化镁(803) 氢氧化铝(817) 硫酸铝(820) 枸橼酸铋钾(830) 米索前列醇(831) 奥美拉唑(833) 埃索美拉唑(857) 兰索拉唑(859) 泮托拉唑(866) 雷贝拉唑(869) 多潘立酮(872) 甲氧氯普胺(874) 西沙必利(880) 替加色罗(886) 胰酶(886) 阿朴吗啡(888) 聚乙二醇(891) 欧车前亲水胶(892) 药用炭(892) 洛哌丁胺(894) 甘草甜素(899) 水飞蓟宾(900) 熊去氧胆酸(902) 二甲硅油(905) 抑肽酶(906) 西咪替丁(908) 雷尼替丁(913)

第 16 章 泌尿系统药物 920

氢氯噻嗪(920) 氯噻酮(929) 呋塞米(930) 托拉塞米(938) 布美他尼(939) 螺内酯(940) 氨苯蝶啶(943) 阿米洛利(943) 阿夫唑嗪(944) 特拉唑嗪(945) 多沙唑嗪(947) 坦洛新(949) 非那雄胺(951) 氟他胺(951) 戈舍瑞林(952) 曲普瑞林(953) 西地那非(953) 伐地那非(964) 他达那非(965) 托特罗定(969) 溴吡啶斯的明(973) 索非那新(975)

第 17 章 血液系统药物 976

硫酸亚铁(976) 促红细胞生成素(980) 肝素(980) 伊诺肝素(982) 达肝素钠(983) 华法林(983) 噻氯吡啶(1033) 氯吡格雷(1035) 普拉格雷(1038) 双嘧达莫(1040) 西洛他唑(1041)

第 18 章 内分泌系统药物 1044

溴隐亭(1044) 去氨加压素(1045) 他莫昔芬(1048) 雷洛昔芬(1049) 达那唑(1050) 替勃龙(1051) 左甲状腺素(1052) 甲疏咪唑(1058) 卡比马唑(1058) 奥利司他(1059)

第 19 章 免疫抑制药物 1062

甲氨蝶呤(1062) 环磷酰胺(1069) 硫唑嘌呤(1073) 环孢素(1075) 他克莫司(1090) 吗替麦考酚酯(1095) 泼尼松(1101) 泼尼松龙(1105) 甲泼尼龙(1108)

第 20 章 抗感染药物 1110

阿莫西林(1110) 头孢曲松(1110) 头孢呋辛(1111) 氨曲南(1112) 庆大霉素(1112) 多西环素(1113) 氯霉素(1114) 红霉素(1115) 阿

奇霉素(1124) 克拉霉素(1127) 罗红霉素(1134) 利奈唑胺(1134)
夫西地酸(1138) 左氧氟沙星(1138) 环丙沙星(1139) 莫西沙
星(1139) 加替沙星(1142) 甲硝唑(1143) 小檗碱(1146) 异烟
肼(1147) 利福平(1149) 酮康唑(1163) 氟康唑(1175) 伏立康
唑(1183) 伊曲康唑(1192) 特比萘芬(1202) 卡泊芬净(1203) 米卡
芬净(1204) 阿尼芬净(1204) 阿昔洛韦(1205) 更昔洛韦(1205) 伐
昔洛韦(1206) 金刚烷胺(1208) 奥司他韦(1208) 利巴韦林(1208)
拉米夫定(1210) 司他夫定(1210) 奈韦拉平(1210) 阿苯达唑(1210)
甲苯咪唑(1213) 依维菌素(1213)

第 21 章 其他药物 1214

硫酸镁(1214) 伊立替康(1217) 流感疫苗(1218) 哌库溴铵(1218)
替扎尼定(1219) 银杏(1219) 甘草(1220) 大蒜(1221) 刺五
加(1224) 黄芩(1225) 白芷(1226) 当归(1227) 枸橼酸钙(1228)
纳多洛尔(1228)

中文索引 1229

英文索引 1304

第 1 章 药物相互作用概论

1 相关概念

1.1 药物相互作用 (drug interactions, DIs)

药物相互作用是指同时或在一定时间内先后应用两种或两种以上药物后,药物在机体内因彼此之间的交互作用而产生的复合效应,可表现为药效加强或副作用减轻,也可表现为药效减弱或毒副作用增强,甚至出现一些新的不良表现。

发生相互作用的药物可以通过相同或不同的途径给药,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;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),即使停用此种药物后也需经过一定的时间,机体才能恢复该酶的活性,如果在恢复期内给予此种酶的底物药物,这种情况下,尽管两种药物没有同时共存于体内,同样可以产生药物相互作用。

欧洲医药评价署/专利药品委员会(EMEA/CPMP)1998年6月颁布的《药物相互作用研究指导原则》,定义药物相互作用为“由于合并用药、饮食因素或社会习惯等引起了药物药代动力学和(或)药效学改变”。由于本书主要考虑临床应用,因此没有严格按照这个定义来组织内容,而是采用了更广泛的概念,即药物相互作用包括药物-药物相互作用(drug-drug interactions, DDIs)、药物-食物相互作用(drug-food interactions)、药物-饮料相互作用(drug-beverage interactions)、化学药-中药相互作用(drug-herb interactions)以及药物对临床检验化验的影响(drug-lab test interactions),也纳入了药物-疾病(drug-disease interactions)和药物-遗传基因之间的交互作用内容,如囊性纤维化对药物的影响,如某些快代谢基因型个体对药物代谢的影响。在本书内容中存在少量的特例,即药物之间可能不存在交互作用,但如果药物合用后不良反应出现相加或增强,如

两种药物都可以引起 QT 间期延长,也列入了不良药物相互作用内容中。

在相互作用研究中,通常将促使其他药物作用改变的药物称为促变药(precipitant)或作用药(interacting drug),而药物作用被改变的药物称为受变药(object drug)或者指示药(index drug)。

1.2 配伍禁忌(incompatibility)

配伍禁忌是指两种或多种药物在体外同一容器中配伍时发生可见或不可见的物理或化学方面的变化,如出现沉淀或变色,或产生新的成分,导致药物疗效降低、消失或产生新的毒性。

1.3 药物相互作用和配伍禁忌的区别

药物相互作用的发生要借助于机体的因素,包括药物的吸收、分布、代谢和排泄相关的酶、转运蛋白(如 P-糖蛋白、有机阴离子转运多肽等),也包括药效学相互作用中受体等因素。简单地讲,如果离开了机体因素就不会出现这种交互作用。而配伍禁忌的发生不需要机体因素的参与,可借助环境因素,发生的是理化性质的改变。因此配伍禁忌的内容不属于药物相互作用的范畴,但是两种存在理化反应的药物通过不同的静脉通路共存于机体体液中时,也会产生沉淀或者失活,这种体内的理化改变也是药物相互作用内容,因为有体液的因素参与,如体液的 pH。

1.4 不良反应与药物相互作用

不良药物相互作用(adverse drug interaction)的某些后果通常是以药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的形式表现出来,即增加了 ADR 发生的频率或强度,或者出现了罕见的反应。但有些不良药物相互作用的表现形式与疗效的降低有关,特别是涉及药动学方面的不良相互作用,会导致药物生物利用度降低,伴有疗效的降低或消失。与 ADR 相比,DI_s通常是避免或者可以控制的。

2 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,发生药物不良反应的可能性也就越大。一项医院的研究调查显示,药物不良事件的发生率与用药的种数呈非比例上升,如同时服用 6~10 种药物时的发生率为 7%;而如果有 16~20 种药物,则发生率上升为 40%^[1],而药物相互作用能够解释这一现象。

2.1 老年人群发生率

老年群体中药物相互作用的发生率比正常人群高,主要是由于老年人肝、肾随年龄的增长而功能下降,使得药物体内消除过程减慢;同时老