

## • 短篇论著 •

## 药物相互作用相关因素研究

王阳 肖云峰 崔宏伟

**【摘要】** 目的 探讨药物相互作用(DDIs)事件发生的风险因素。方法 对2009年1月至2011年10月我院ICU住院病房1 048例住院患者中发生DDIs事件的164例患者的用药情况进行分析,采用SPSS统计软件对DDIs事件发生的风险因素进行相关性分析研究。结果 DDIs总体发生率为15.65%(164/1 048)。其中大多数DDIs事件的等级为Type C(76.2%)。住院期间患者所服用的药物数量( $\chi^2=18.32, P=0.001$ )及住院时间( $\chi^2=15.61, P=0.005$ )与DDIs发生相关。结论 药物的数量与患者住院时间是DDIs发生的风险因素,为临床医师预防DDIs事件的发生提供一定的参考价值。

**【关键词】** 药物相互作用; 住院时间; 风险因素; 药物数量

药物相互作用(drug-drug interactions, DDIs)在临床上的定义为药物合并使用所引起的临床反应或者药物理化性质的改变<sup>[1]</sup>。在初级医疗卫生保健实践中,约有9%~70%的患者有曾经接受合并用药治疗的经历,从而使潜在的DDIs风险增加<sup>[2]</sup>。而药物不良反应(adverse drug reactions, ADRs)的6%~30%是由DDIs造成的<sup>[3]</sup>。特别是在住院患者中,5%~9%的ADRs是由DDIs引起。其中,严重的DDIs事件造成ADRs的5%~20%患者死亡<sup>[4]</sup>。大约有2.2%~65.0%的住院患者及一些出院但仍需服药治疗的患者,常具有一个或者几个发生DDIs事件的危险因素<sup>[5]</sup>。

在日常的医疗实践中,合并用药是一种临床常用的有效治疗手段。如化疗治疗方案常利用两种或者多种药物联合使用提高癌症杀死率<sup>[6]</sup>。但对于有些药物的合并使用,应尽可能避免使用。如对于患有高血压及抑郁症状的患者,避免同时给予氟西汀及咪塞米药物<sup>[7]</sup>。

尽管合并用药会导致DDIs事件的发生,但在现今的医疗实践中,由于药物合并使用能够增加药物疗效,所以多种药物合并使用已经成为一种趋势。研究指出,若患者接受合并用药3种或者以上,或者>50岁的患者合并使用2种或者以上药物治疗方案,则DDIs事件的发生率大大提高<sup>[8]</sup>。本研究将评估引发DDIs事件发生的风险因素,为临床重大DDIs事件发

生的管理措施提供参考。

## 一、资料与方法

1. 一般资料:对2009年1月至2011年10月我院ICU住院病房1 048例患者中发生DDIs事件的164例住院患者(DDIs发生率为15.65%)的病情诊断及药物治疗情况进行统计分析,以期获得与DDIs事件发生相关的风险因素。主要包括:(1)患者的一般临床资料,如年龄、性别、民族、曾患病史、肝损伤、代谢紊乱及并发症;(2)药物相关的风险因素,包括治疗疾病所需药物的种类、患者所服用药物的数量、药物的治疗窗口的性质、药物的属性(如肝酶诱导剂或肝酶抑制剂)、每种药物制剂的药代学及药效学特征;(3)处方相关的风险因素,包括处方所开药物的数量、每张处方所涉及的医学专业学科的数量。此外,还对患者的实验室检查、身体及心理测试、心电图检查等结果进行分析,以检测DDIs事件的发生是否会引起相关ADRs的发生。

2. DDIs的分级方法:本研究按照临床产生的严重程度将DDIs事件分为四级,即Type A、Type B、Type C、Type D。Type A是指严重的DDIs事件,对患者有生命危险或可导致永久性残疾,通常这些药物不能合并使用,需要给予医学干预。Type B是指中度及以上的DDIs事件,可导致患者原有疾病恶化,如合并使用药物时,应监测患者可能出现的相互作用的表现,需要给予医学干预或调整治疗。Type C是指轻度及以上DDIs事件,对患者的临床影响有限、令人厌烦,但通常无需对原有治疗进行大调整,应监测患者可能出现的DDIs表现。Type D是指需谨慎对待的DDIs事件,这些药物之间可能发生DDIs,但可能无临床意义,合并使用时,应注意药

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.18.039

基金项目:内蒙古医科大学蒙医药研究院项目资助(NYDMYY-2012KX02)

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院药剂科(王阳),临床医学研究中心(崔宏伟);内蒙古医科大学药学院(肖云峰)

通讯作者:崔宏伟, Email: cuihw2001423@16.com

物作用是否增强或减弱。本研究中, DDI s分为Type A与Type B级别的被认为是具有临床重要研究意义。

本研究所分析的DDI s人群为临床住院治疗期间, 患者发生一种或者以上的DDI s事件, 同时结合实验室检查、身体与精神指标测试以及心电图结果进行综合判定。按照不同性别、年龄段、住院时间及住院时所服用药物数量等危险因素开展DDI s发生相关性分析。

3. 统计学分析: 实验数据均采用统计学软件SPSS 13.0进行处理。患者的人口统计资料以频率、均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )和百分率表示。患者人口学统计资料与DDI s的相关性分析采用卡方检验、Spearman's检验。95% CI被用来评估风险因素。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 患者的一般临床资料与DDI s发生的关系: 1 048例住院患者中, 男612例(58.4%), 平均年龄(45.31±10.8)岁; 女436例(41.6%), 平均年龄(50.25±11.76)岁。其中, 164例发生DDI s事件的患者中, 男92例(56.1%), 女72例(43.9%)。患者的年龄范围从4月龄至82岁(平均43岁), 年龄>60岁的患者约占26.83%(44例)。

164例患者中, 82例(50%)无并发症, 剩余的并发有一种或以上疾病。71例(43.3%)肾功能损害, 20例(12.2%)肝功能损害。58例(35.4%)患者具有代谢紊乱疾病史, 如糖尿病、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全。

2. DDI s事件发生的其他相关因素分析: 164例患者中, 住院时间≤7 d的患者约占77.4%, 与住院时间>7 d的患者相比, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。患者所服用药物数量>10种的约占70.7%, 与所服用药物数量≤10种的患者相比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而性别、年龄与DDI s事件发生的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

3. DDI s事件发生严重程度与药物种类关系: 本研究中, DDI s事件发生的情况为Type A 0.2%, Type B 15.7%, Type C 75.9%, Type D 8.2%。DDI s事件Type A与Type B具有重要的临床意义, 本组约1/7在临床医疗实践过程中发生。

每例患者涉及药物种类中位数为9(1~19)种。而每位患者的处方及处方所涉及医学专科中位数为2(1~3)科。本研究中, DDI s事件发生涉及37

表1 DDI s事件发生的相关因素分析(例)

项目	发生 DDI s	未发生 DDI s	$\chi^2$ 值	P 值	
住院时间	≤7 d	127	921	15.61	0.005
	>7 d	37	884		
药物数量	≤10 种	48	1 000	18.32	0.001
	>10 种	116	884		
性别	男	92	520	5.57	0.46
	女	72	364		
年龄	≤50 岁	87	322	4.87	0.37
	>50 岁	77	563		

种药物。其中, 麻醉性镇痛剂( $n=45$ , 27.4%)为最易发生DDI s的药物种类。吗啡为最常见的药物。DDI s涉及的5种最普通药物组合为雷尼替丁与吗啡组合( $n=9$ , 5.5%), 吗啡与硫酸镁( $n=5$ , 3.1%), 咪达唑仑与硫酸镁( $n=5$ , 3.1%), 红霉素与雷尼替丁( $n=4$ , 2.4%), 多巴酚丁胺与去甲肾上腺素( $n=4$ , 2.4%), 多巴胺与去甲肾上腺素( $n=4$ , 2.4%)。

4. DDI s事件发生与药物药效、药动学特征的关系: 本研究中, DDI s事件发生的96.8%与药物的药效学特征相关, 而59.7%与药物的药动学特征相关。28例患者是由于药物具有治疗窗口窄所引起DDI s事件的发生。此外, 86例患者所服药物具有肝酶诱导剂性质, 156例患者所服药物具有肝酶抑制性物质。

## 三、讨论

许多研究表明药物的使用随着年龄的增加而增多, 原因为多种慢性疾病随着年龄增长而增多, 这就大大增加了DDI s事件发生的概率<sup>[9-10]</sup>。本研究中, 年龄与DDI s事件发生呈正相关, 即>50岁的患者易发生DDI s事件, 结果与文献报道一致<sup>[11]</sup>。同时, 结果还表明, 由DDI s事件造成的不良反应在老年患者中易发生, 由于药代动力学与药效学相互作用发生改变所致<sup>[12-13]</sup>。本研究中, 发生DDI s事件的超过3/4患者伴有肝功、肾功损伤。

日常医疗事件中, 患者并发疾病越多, 服用的药物数量将会越多, 因此, DDI s发生的概率就会增大。患有1至2种或者3种以上并发疾病的患者, 都会伴随DDI s事件的发生。处方药具有窄的治疗窗口, 未发现与DDI s发生显著关联。相反地, 先前研究报道说, 具有窄的治疗窗口药物, 如口服抗凝剂、降血糖药物、地高辛, 常伴随有DDI s事件的发生<sup>[14]</sup>。

本研究结果表明, 患者住院时间与DDI s事件发生显著相关。特别地, 当住院时间>7 d时, 与DDI s事件发生紧密相关。人们普遍认为, 住院时间增加则会导致处方药物数量的增加, 增加DDI s事件发生概

率,同时还会增加医疗纠纷的风险<sup>[15]</sup>。危重病房及急诊病房患者比其他病房患者发生DDIs的概率大,因为他们当中绝大多数患者生命垂危或者难以治愈的疾病。此外,不同医学专科的医师开具处方时,开具1种或者以上药物,容易发生DDIs事件。本研究中,患者服用的药物中,平均由2位或者以上不同专科医师开具。

评价DDIs损害最主要的问题是DDIs严重程度的临床意义,包括DDIs事件发生的严重程度级别、后续效应、如何及时调整治疗方案、避免潜在的不良反应等。虽然本研究报道DDIs事件发生的频率较高,但是大多数集中于Type C。只有一小部分为Type A与Type B,具有重要的临床意义。半数以上的DDIs事件引发的后续问题是比较温和的,我们通过及时、有效地检测DDIs,同时使用沉淀剂结合药物,故在临床医疗中没有对患者造成伤害。因此,笔者建议,基于对潜在的DDIs事件发生的可能性,有必要在医疗实践中采取适当的处理措施,如治疗药物检测、药物剂量调整等,避免对患者造成重大伤害。

总而言之,本研究结果提示DDIs事件在长时间的住院患者中有较高的发生率,但采取检测药物浓度的方法大多能够有效预防。年龄>50岁、住院时间>7 d的患者,且同时服用10种药物以上,被认为极易发生DDIs事件。因此,临床医师、药剂师、护士应该更加警惕病房患者的DDIs事件的发生,尤其是需要特级护理的患者。

#### 参 考 文 献

- [1] Horn JR, Gumpfer KF, Hardy JC, et al. Clinical decision support for drug-drug interactions: Improvement needed [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(10): 905-909.
- [2] Mutebi A, Warholak TL, Hines LE, et al. Assessing patients' information needs regarding drug-drug interactions[J]. *J Am Pharm Assoc*, 2013, 53(1): 39-45.
- [3] Obreli Neto PR, Nobili A, de Lyra DP Jr, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2012, 15(2): 332-343.
- [4] Miranda V, Fede A, Nobuo M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2011, 42(3): 342-353.
- [5] Norén GN, Sundberg R, Bate A, et al. A statistical methodology for drug-drug interaction surveillance[J]. *Stat Med*, 2008, 27(16): 3057-3070.
- [6] Cami A, Manzi S, Arnold A, et al. Pharmacointeraction network models predict unknown drug-drug interactions[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61468.
- [7] Coelho PV, Brum CA. Interactions between antidepressants and antihypertensive and glucose lowering drugs among patients in the HIPERDIA Program, Coronel Fabriciano, Minas Gerais State, Brazil[J]. *Cad Saude Publica*, 2009, 25: 2229-2236.
- [8] Tallarida RJ, Midic U, Lamarre NS, et al. A search for interaction among combinations of drugs of abuse and the use of isobolographic analysis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(3): 190-195.
- [9] Glinborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients-frequent but mostly clinically insignificant[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(4): 675-681.
- [10] Becker ML, Visser LE, van Gelder T, et al. Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years[J]. *Drugs Aging*, 2008, 25(1): 145-152.
- [11] Astrand B, Astrand E, Antonov K, et al. Detection of potential drug interactions-a model for a national pharmacy register[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62(5): 749-756.
- [12] Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2004, 2(1): 274-302.
- [13] 殷明, 许萍, 潘雅东, 等. 老年人合理用药分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(24): 25-26.
- [14] De Paep P, Petrovic M, Outtier L, et al. Drug interactions and adverse drug reactions in the older patients admitted to the emergency department [J]. *Acta Clin Belg*, 2013, 68(1): 15-21.
- [15] 刘晶星, 贺丹. 缩短患者平均住院时间对减少医疗纠纷的作用[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(16): 144-145.

(收稿日期: 2014-06-06)

(本文编辑: 梁雷)