

· 药物警戒与安全用药 ·

肝硬化腹水患者潜在药物相互作用的横断面研究

王海涛¹ 史海涛² 张抗怀¹ 王娜¹ 谢姣¹ 董蕾² 冯四平³

(1. 西安交通大学第二附属医院药学部 西安 710004; 2. 西安交通大学第二附属医院消化内科; 3. 延安市人民医院药剂科)

摘要 目的:描述潜在药物相互作用(pDDIs)在肝硬化腹水住院患者药物医嘱中发生的危险因素和类型,并分析其临床意义。**方法:**收集了某院2018年10~12月所有肝硬化腹水住院患者的药物医嘱,以Micromedex和Medscape药物相互作用数据库为基础鉴别pDDIs并对其严重程度进行评估,将发生pDDIs的患者分为两组(发生1次及以下pDDIs为A组,发生2次及以上pDDIs为B组),分析pDDIs的相关危险因素。**结果:**共纳入187例患者,审核3648条药物医嘱,含pDDIs医嘱420条,其中严重程度为禁忌和严重比例为36.2%。A、B两组患者的平均年龄、使用药物品种数和平均住院时间差异有统计学意义($P < 0.05$),提示这几项可能是pDDIs的相关因素。**结论:**肝硬化腹水住院患者医嘱的pDDIs发生率较高,临床药师和医生应关注高龄、住院时间长、合并用药品种多的患者,评估和干预pDDIs,保障用药安全。

关键词 潜在药物相互作用;肝硬化;临床药师;药物警戒**中图分类号:**R969.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)12-0796-04**Cross-sectional Study of Potential Drug-drug Interactions in Cirrhosis Patients with Ascites**Wang Haitao¹, Shi Haitao², Zhang Kanghuai¹, Wang Na¹, Xie Jiao¹, Dong Lei², Feng Siping²

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China;

2. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University;

3. Department of Pharmacy, Yan'an People's Hospital

ABSTRACT Objective: To describe the prevalence of potential drug-drug interactions (pDDIs), as well as evaluating them in relation to clinical impact in cirrhosis patients with ascites. **Methods:** The medical advice of patients with cirrhotic ascites in a hospital from October to December in 2018 was collected. The pDDIs were identified based on the Micromedex and Medscape database drug interactions and severity of pDDIs were assessed. Patients with pDDIs were divided into two groups, pDDIs occurring once or less were considered group A, twice or more considered group B. The related risk factors were analyzed. **Results:** A total of 187 patients were enrolled in this study. There were 3648 medication and 420 potential pDDIs were identified and analyzed. The prevalence of contraindicated and major severity pDDIs was 36.2%. There were statistically significant differences in average age, number of drugs used and average length of stay between group A and B ($P < 0.05$), it indicated that these factors may be related to pDDIs. **Conclusion:** The incidence of pDDIs in cirrhosis patients with ascites is high. Clinical pharmacists and physicians should pay attention to the patients with advanced age, long hospital stay, combination of drug varieties, and assess and intervene pDDIs to ensure drug safety.

KEY WORDS Potential drug-drug interactions; Cirrhosis; Clinical pharmacist; Pharmacovigilance

尽管药物可以达到治疗目的而使患者获益,但是伴随着药物的使用而发生的药品不良反应(adverse drug reactions, ADRs)已经成为一个公共问题。文献报道,约有30%的ADRs为药物相互作用(drug-drug interactions, DDIs)所致^[1]。而大部分潜在药物相互作用(potential drug-drug interactions, pDDIs)是可以预防和干预的。有研究显示,在住院患者所有可以预

防的ADRs中,有17%是由DDIs引起的^[2]。大多数DDIs对患者治疗产生不利的影 响,比如:减弱药物疗效、加强药物的毒性、增加医疗费用、引起治疗失败和引起并发症甚至死亡^[3]。本文主要讨论可能会引起疗效减轻或毒性增加的pDDIs。

目前国内外一些医疗机构利用一些软件技术和警示来预防DDIs的发生,但仍有很多DDIs事件的发

基金项目:陕西省重点研发计划项目(编号:2017SF-100)

通讯作者:冯四平 Tel:13891169195 E-mail:469615517@qq.com

生,影响患者用药安全。肝硬化腹水住院患者一般病情比较严重,可能合并相关并发症(如肝性脑病、自发性腹膜炎),且部分患者还可能因罹患多种其他基础疾病、器官功能障碍,而需要多种药物联合治疗,发生 pDDIs 的风险增加。此外,肝硬化腹水住院患者中老年居多,流行病学调查显示肝硬化患者中 50 岁以上者占 58% 以上^[4],老年患者由于肝脏灌注量和肾脏排泄的减少可能会对药物的药动学和药效学造成影响^[5]。由于 DDIs 引发的 ADRs 大部分是可以预测和预防的,因此评估和干预肝硬化腹水患者医嘱中的 pDDIs 就十分重要。临床上 DDIs 的重要性常常被忽视,为更好地了解 pDDIs 发生频率、严重程度、相关因素、临床意义,使医务工作者注意鉴别和干预 pDDIs,使患者用药更加安全和有效,本文对某院肝硬化腹水住院患者的 pDDIs 情况及其相关因素、类型和临床意义进行横断面研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本横断面研究主要收集了某三甲医院 2018 年 10~12 月所有肝硬化腹水住院患者的药物医嘱,其中中草药、肠外营养、肠内营养、灌肠药物及局部使用药物,如软膏剂、滴鼻剂、滴耳剂等不纳入研究。患者的药物医嘱、人口统计学特征、临床实验室检查等信息均从医院信息系统(HIS)中获取。

1.2 病例诊断与入选标准

1.2.1 肝硬化腹水诊断标准 依据 2015 年中华医学会肝病学分会制订的《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[6]。

1.2.2 肝硬化腹水患者入选标准 至少住院 3 d,住院期间至少使用 2 种或以上药物。

1.3 pDDIs 分析方法与标准

1.3.1 pDDIs 评价标准 对药物医嘱中 pDDIs 进行鉴别、严重性分析和潜在影响的分析的标准均来自 Micromedex 和 Medscape 药物相互作用数据库。严重性分级分为:禁忌(相互作用可以威胁患者生命,联合使用是禁忌);严重(相互作用可能威胁患者生命,和(或)需要一个替代药物,如果必须联用需要干预去减小或预防严重的不良反应);严密监测(相互作用可能会引起患者病情加重,需要严密监测);轻微(相互作用临床效应有限,不需要替换药物)。判断 pDDIs 时,两个药物有重叠使用的暴露期。重叠使用暴露期定义为两种药物至少有 1d 联合使用。

1.3.2 分析方法 将发生 pDDIs 的患者分为两组(发生 1 次及以下 pDDIs 为 A 组,发生 2 次及以上 pDDIs 为 B 组),对两组患者的性别、年龄、合并其他疾病、使用药物品种数和住院时间等可能与 pDDIs 发生相关的因素进行统计分析。

1.4 统计方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

共有 187 例患者纳入本次研究,其中女 71 例(35.3%), ≥ 50 岁患者 161 例(86.1%);患者平均年龄(58.9 ± 10.0)岁,平均住院时间为(19.5 ± 9.1)d,合并其他基础疾病患者 153 例,其中合并高血压和 2 型糖尿病的患者分别为 53 例和 41 例;患者平均使用药物(13.9 ± 4.5)种。

2.2 pDDIs 相关因素和严重程度

共审核 3 648 条药物医嘱,共有 494 条含 pDDIs 医嘱,涉及 35 对药品,其中最常见 10 种 pDDIs 占总数的 58.3%,见表 1。

表 1 肝硬化腹水患者最常见的 10 种 pDDIs

pDDIs 药物对	次数	严重分级
利尿药+非甾体抗炎药	57	严密监测
螺内酯+氯化钾	52	严重
利尿药+胰岛素	43	轻微
普萘洛尔+螺内酯	29	严密监测
喹诺酮类药物+葡萄糖酸钙	25	严密监测
奥曲肽+胰岛素	20	严重
氨氯地平+葡萄糖酸钙	20	严密监测
喹诺酮类药物+胰岛素	16	严重
非甾体抗炎药+含碘造影剂	14	严重
含碘造影剂+普萘洛尔	12	严重

注:利尿药包括螺内酯、呋塞米、托拉塞米;喹诺酮类药物包括莫西沙星、左氧氟沙星;非甾体抗炎药包括布洛芬、双氯芬酸钠、对乙酰氨基酚。

494 个 pDDIs 中,严重程度为禁忌和严重分别有 11 和 169 个药物对,构成比为 2.2% 和 34.0%。见表 2。

表 2 494 个 pDDIs 的严重程度分布[n(%)]

严重程度	数量(构成比%)	严重程度	数量(构成比%)
禁忌	11(2.2)	严密监测	195(39.5)
严重	169(34.0)	轻微	120(24.3)

2.3 pDDIs 影响因素分析

两组患者的平均年龄、平均使用药物品种数、女性比例、至少合并 1 种其他基础疾病比例见表 3。

两组患者的平均年龄、使用药物品种数和平均住院时间差异有统计学意义($P < 0.05$),提示这几项可能是 pDDIs 发生的相关因素。

表 3 pDDIs 单因素分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

变量	B 组(发生 \geq 2 次 pDDIs)	A 组(发生 \leq 1 次 pDDIs)	P
年龄(岁)	61.5 \pm 8.7	58.4 \pm 10.8	0.001
使用药物品种数	16.3 \pm 3.8	12.3 \pm 4.3	0.001
住院时间(d)	24.7 \pm 10.4	21.2 \pm 7.2	0.001
男	89(70.0)	32(55.2)	0.07
女	40(30.0)	26(44.8)	
无其他基础疾病	30(23.3)	14(24.1)	0.895
至少合并 1 种基础疾病	99(76.7)	44(75.9)	

3 讨论

本研究显示高龄是一个发生 pDDIs 的高危因素,和其他文献报道一致,年龄和 pDDIs 的发生率有明显的关系^[7]。可能由于随着年龄增长,患者肝硬化腹水严重程度会升高,患者的肝肾功能会随年龄增长而退化。患者药物使用品种数也可能是一个 pDDIs 预测因素^[8,9],pDDIs 发生率与使用药物品种数之间的关系是显著的^[7,8]。关于性别是否是发生 pDDIs 的相关因素,目前存在一定的争议,有的研究结果甚至刚好相反^[10,11]。本研究发现性别和 pDDIs 的发生没有明显关系,这和一些文献研究结果一样^[7,9]。目前还没有确切的证据说明性别和 pDDIs 之间有关系。虽然本研究的患者可能罹患其他基础疾病,但主要以肝硬化腹水诊断入院,两组患者罹患其他基础疾病的患病率无明显差异。结果显示 pDDIs 的发生和患者是否罹患其他基础疾病没有相关性。

严重程度为禁忌和严重的 pDDIs 被认为是临床密切相关的^[12]。本研究中禁忌和严重 pDDIs 的比例达 36.2%。这就意味着这些患者的生命可能在危险中。有研究证实临床药师的干预可以减少 pDDIs,并且使医生了解哪些是有临床意义的 pDDIs^[7]。另外 63.8% 的 pDDIs 分级为严密监测和轻微,提示不会引起严重或致死的后果^[3]。

肝硬化腹水的患者由于肾脏近曲、远曲肾小管钠重吸收增加而引起钠、水潴留,常使用利尿药治疗。本研究分级为严重级别的 pDDIs 中,利尿药(主要包括螺内酯、呋塞米、托拉塞米)和非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)联合使用比较普遍。螺内酯是指南推荐治疗肝硬化腹水的一线用药,也是目前临床使用最广泛的醛固酮拮抗药。大部分患者还需要联合另一种袢利尿药(呋塞米或托拉塞米)治疗。肾脏功能受损是使用利尿药的常见不良

反应,而联合使用 NSAIDs 会增加这种 ADR 的发生概率。有研究显示利尿药联合 NSAIDs 导致肾功受损的概率是单用 NSAIDs 的 2.44 倍^[13]。由于肝硬化腹水患者经常并发感染而发热,合并肝细胞癌的患者常需要 NSAIDs(如布洛芬、双氯芬酸钠、对乙酰氨基酚)或含有 NSAIDs 的复方药物(如氨酚羟考酮)解热、镇痛治疗。这两类药物联合使用不仅仅可能影响肾功能,还可能影响到患者血压^[14]。Annemieke 等^[14]的研究显示,使用利尿药同时联合 NSAIDs 的患者中,约 10% 会在两周内出现收缩压上升 10mmHg。因此对于这两类药物的联合使用,临床药师应给医生和患者提出警示和建议,如果确实治疗需要,应对患者肾功、血压情况及时进行评估和监测。

部分肝硬化腹水患者会并发自发性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP),需要使用抗菌药物治疗。SBP 是肝硬化失代偿期常见并发症,主要发病机制为肠道菌群移位。根据指南轻中度的社区获得性 SBP 推荐使用喹诺酮类药物抗感染治疗^[6]。本研究发现糖尿病患者喹诺酮类药物与胰岛素或口服降糖药联合使用比较多,这种药物联合可以导致严重的低血糖^[12],联合使用一定要监测患者血糖变化,如果出现低血糖,应立即停用喹诺酮类药物,并及时对症治疗。尽管部分肝硬化腹水患者由于需要输注血液制品而使用钙制剂预防低钙血症,但是根据莫西沙星药品说明书,含钙制剂仅轻微减少吸收速率而对吸收没有影响。可以认为大剂量钙制剂对莫西沙星(注射剂型)的影响不具临床意义,两种药物可以联合使用。

临床上肝硬化腹水患者经常需要使用碘造影剂进行腹部增强 CT 扫描,以鉴别腹水的病因或发现早期肝癌。而碘造影剂的常见 ADR 是造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)。碘造影剂、NSAIDs 联合利尿药可使患者处于肾功能损伤高风险状态^[15]。并且肝硬化失代偿期,尤其是出现腹水的患者,其有效循环血量不足,可能增加发生 CIN 的风险。近期(72 h)使用 NSAIDs 的患者应尽可能延迟造影。如果治疗需要,必须联合使用这些药物,应及时监测肾功能,评估 CIN 的发生风险。造影剂和袢利尿药、血管紧张素转化酶抑制药联合使用时应根据患者肾功能考虑是否联用。根据相关文献和指南,肾功能稳定的患者可酌情继续使用这两类药物,因为暂时停药可能对患者不利^[16]。另外碘造影剂和非选择性 β 受体阻断药(如普萘洛尔)联用可能加重碘造影剂所致过敏反应,且非选择性 β 受体阻断药还可能使患者

对这种过敏反应治疗反应迟缓^[17]。尽管目前肝硬化腹水患者是否应用非选择性β受体阻断药,学界尚未达成共识^[6],但仍有部分肝硬化腹水患者用于预防静脉曲张出血。如果这两种药物联合使用,应注意监测恶心、呕吐和荨麻疹等ADR。

根据文献,大多数pDDIs可以通过监测临床症状或实验室数据来管理和干预^[7]。因为患者通过严密的监测,偏离正常值会很快被发现。更好的临床决策是医嘱和实验室数据联系起来,只有超出正常值时候才有临床意义。由于肝硬化腹水患者并存疾病较多、病情危重、住院时间较长,需要同时服用多种药物,这些pDDIs应该引起临床关注。临床药师和医生可根据患者具体情况监测pDDIs,必要时临床药师参与管理药物治疗,使这个问题得到真正预防和控制。

参 考 文 献

- 1 Grizzle AJ, Mahmood MH, Ko Y, et al. Reasons provided by prescribers when overriding drug-drug interaction alerts [J]. *Am J Manage Care*, 2007, 13(10):573-578
- 2 Krahenbuhlmecher A, Schlienger R, Lampert M, et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature[J]. *Drug Safety*, 2007, 30(5):379-407
- 3 Mohamed SM, Gad ZM, El-Nimr NA. Prevalence and Pattern of Potential Drug-Drug Interactions in the Critical Care Units of a Tertiary Hospital in Alexandria, Egypt [J]. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, 2(5): 144
- 4 朱锐, 吴嫣然, 杨胜兰. 武汉协和医院 354 例肝硬化患者流行病学情况及发病的时间规律性研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(1):31-34
- 5 Corsonello A, Abbatecola AM, Fusco S, et al. The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(1):20
- 6 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊

- 疗指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 30(10):1847-1863
- 7 Andrade TNGD, Silvestre CC, Cunha LC, et al. Pharmaceutical intervention assessment in the identification and management of drug interactions in an intensive care unit [J]. *J Pharm Sci-US*, 2015, 5(1):13-18
- 8 王海涛, 张抗怀, 王娜, 等. 门诊患者抗菌药物潜在药物相互作用的横断面研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(11):39-42
- 9 Ismail M, Khan F, Noor S, et al. Potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. [J]. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(5):1052
- 10 Rafiei H, Arab M, Ranjbar H, et al. The prevalence of potential drug interactions in Intensive Care Units [J]. *Breast Cancer*, 2012, 23(1):1-7
- 11 Lima R E, Sh D B C. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital [J]. *Rev Lat-Am Enferm*, 2009, 17(2):222-227
- 12 Trevisan DD, Silva JB, Póvoa VC, et al. Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interactions in diabetic patients attended in a tertiary care outpatient center, Brazil [J]. *Int J Diabetes Dev C*, 2015, 43(1-2):1-7
- 13 Nygard P, Jansman FGA, Kruijck-Koll? Ffel W J, et al. Effects of short-term addition of NSAID to diuretics and/or RAAS-inhibitors on blood pressure and renal function [J]. *Int J Clin Pharm*, 2012, 34(3):468-474
- 14 Floor-Schreudering A, Smet PAD, Buurma H, et al. NSAID-antihypertensive drug interactions: Which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2013, 22(1):91-99
- 15 Vanmassenhove J, Kielstein J, Achim Jörres, et al. Management of patients at risk of acute kidney injury [J]. *Lancet*, 2017, 389(10084):2139-2151
- 16 Stacul F, Molen AJVD, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines [J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(12):2527-2541
- 17 Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, et al. Adverse Reactions to Intravenous Iodinated Contrast Media: An Update [J]. *Curr Prob Cardiology*, 2006, 35(4):210-215