

## · 标准 · 指南 ·

【编者按】全球老龄化时代已经到来，老年人健康问题已经成为全球焦点。老年人常多病共存，导致多重用药，老年人多重用药现象日益普遍且严重，我国老年人多重用药现状更是不容乐观。多重用药导致药物相互作用，给老年人造成严重的损伤，因此制定合理用药方案，减少老年人由于多重用药导致的不良反应的发生就显得尤为重要。为满足临床实践中的需求，进一步提高老年人多重用药安全的水平，我国临床医学和药学专家经过多次研讨，制定本《老年人多重用药安全管理专家共识》以供临床参考，确保用药安全。



扫一扫下载指南原文

## 老年人多重用药安全管理专家共识

中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会，中国毒理学会，国家药品不良反应监测中心

【关键词】 老年人；多重用药；安全管理；专家共识

【Key words】 Aged; Polypharmacy; Safety management; Expert consensus

【中图分类号】 R 98 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.225

中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会，中国毒理学会，国家药品不良反应监测中心. 老年人多重用药安全管理专家共识 [J]. 中国全科医学, 2018. [Epub ahead of print]. [www.chinagp.net]

Endocrinology and Metabolism Branch of Chinese Association of Geriatric Research, Chinese Society of Toxicology, National Center for ADR Monitoring, China. Expert consensus on risk management of polypharmacy in elderly [J]. Chinese General Practice, 2018. [Epub ahead of print].

我国是世界上老年人口最多的国家，占全球老年人口的 1/5。21 世纪 20 年代至 40 年代将是我国老年人口增长最快的时期。以 60 岁作为人口老龄标准，平均每年将增长 4% 以上，2026 年将达 3.04 亿，2039 年将达 4 亿<sup>[1]</sup>。

老年人常同时患有多种慢性疾病。在我国，42% 的老年人同时患有两种及以上疾病，以高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中、慢性呼吸系统疾病组合最为常见，且患病率呈逐年增高的趋势<sup>[1-2]</sup>；3B 研究显示，30.0% 的中国糖尿病患者伴发高血压，12.2% 伴发血脂异常，29.8% 为“三高”患者，即高血糖伴发高血压又伴发血脂异常<sup>[3]</sup>。因此，多病共存的老年人多重用药情况不可避免而且非常普遍。这种多药联合治疗可能增加药物相互作用的机会，部分会导致严重的后果。不良的药物-药物相互作用 (adverse drug interactions, ADI) 是因为药物合用导致药物疗效和 / 或不良反应发生变化，其本质是因为药物代谢的抑制 (使药物相对过量，导致不良反应或疗效显著增加) 或药物代谢的诱导 (使剂量相对不足，导致疗效显著降低) 造成的。老年患者肝、肾功能减退以及体脂变化显著改变药物的分布、代谢和排泄，增加发生药物相互作用的风险，造成严重临床后果甚至残疾和死亡。ADI 通常是可以避免或者控制的，

忽视明确的 ADI 导致的药源性损害是一种医疗差错。既往因 ADI 已经发生过若干惨痛事件，教训深刻。鉴于此，越来越多的医学和药学专家呼吁广大医务人员关注老年人多重用药的风险，并提出管理措施，以求避免或减少多药联合治疗时药物相互作用带来的损害。

### 1 老年人多重用药的现状

1.1 老年人多病共存，联合用药比例高 据文献报道，美国老年人平均用药 10 种，65 岁以上女性患者中有 28% 的人群用药超过 5 种，12% 超过 10 种<sup>[4]</sup>；欧洲半数 80 岁老年人用药超过 6 种<sup>[5]</sup>；韩国服用 6 种及以上药物的老年人占 86.4%<sup>[6]</sup>；香港 65% 的老年人服用 5 种以上药物，10.8% 服用 10 种以上药物<sup>[7]</sup>；我国老年人也存在多病共存，平均患有 6 种疾病，治疗中常多药合用，包括与其他药物相互作用风险未知的中成药，平均 9.1 种，多者达 36 种；50% 的老年人同时服用 3 种药物，25% 服用 4~6 种药物<sup>[1]</sup>。

1.2 多药联合治疗增加发生 ADI 的风险 老年人 ADI 发生率较年轻人群高。2005 年 10—11 月瑞典处方药物登记中 630 743 例年龄 ≥ 75 岁患者的数据分析显示，随着处方药物数量的增加，潜在的有临床意义的 ADI 发生率也随之增加<sup>[8]</sup>。联合用药品种越多，ADI 发生率越高。有调查统计显示：合用 5 种药物时 ADI 发生率为 4.2%，合用 6~7 种药物时为 7.4%，合用 11~15 种药物时为 24.2%，合用 16~20 种药物时为 40.0%，而合

\* 通信作者：李光伟，中国医学科学院阜外医院内分泌与心血管病诊治中心，主任医师，教授；E-mail: guangwei\_li45@126.com

用 21 种及以上药物时为 45.0%<sup>[1]</sup>。另有报道认为,合用 5 种药物可使 ADI 风险增加 50%,合用 8 种药物增加 100%<sup>[8]</sup>。我国 40% 的卧床老年人处于潜在 ADI 危险之中,其中 27% 的老年人处于严重危险状态<sup>[1]</sup>。

## 2 老年人多重用药药物相互作用的原因<sup>[1, 9]</sup>

2.1 老年人生理功能减退,导致药动学和药效学的改变 老年人机体器官和系统功能减退,各种生理调节功能降低,代偿恢复的速度减慢,维持机体内环境平衡稳定的能力下降,对药物反应的适应性和应变能力减弱。肝肾功能减退者,因药物在体内的代谢减慢,排泄过程也延迟,可导致药物在体内的浓度增加,因而发生药物不良反应的风险也增加。老年人体内药物靶组织的结构、功能改变可导致对药物敏感组织如中枢神经系统、血液系统、消化系统对药物的感受性和耐受性发生改变。老年人体内脂肪和水的比例明显增加,可导致脂溶性药物蓄积,药物的清除也会减慢。随着年龄增长,老年人对药物的耐受性差异增大,对作用于中枢神经系统的药物更加敏感,因此药物相互作用导致中枢神经系统不良反应也更严重。

2.2 多药合用影响药动学过程 药物在体内吸收、分布、代谢和排泄各环节均有可能发生药动学相互作用,最终影响血药浓度,改变其药理作用和毒性强度。参与药动学相互作用的机体因素主要包括:(1)药物代谢酶: I 相代谢酶如细胞色素 P450 (CYP450) 酶, II 相代谢酶如二磷酸尿苷葡萄糖醛酸转移酶 (UGT)、谷胱甘肽 S-转移酶 (GST) 和甲基转移酶等; 药物代谢酶的基因多态性也会造成药物代谢速度不同,从而影响疗效和不良反应。(2)药物转运蛋白: 如有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1)、P-糖蛋白 (P-gp) 和有机阳离子转运体 (OCT) 等,抑制或诱导这些转运蛋白会改变药物在体内的分布和排泄,导致药物相互作用。

2.3 多药合用影响药效学 多药合用在药效学方面存在疗效的相加、协同或拮抗作用,或者存在不良反应的相加作用。药效学的相互作用可以发生在:(1)受体激动剂和拮抗剂竞争受体结合;(2)神经递质的释放、灭活和再摄取(如 5-羟色胺综合征);(3)不良反应的相加,如 QT 间期的延长、高钾血症、血管神经性水肿等。

老年人对中枢神经系统药物的敏感性增加,对华法林和肝素的反应更敏感,而对  $\beta$ -受体阻滞剂反应降低。因此,应关注老年人多药联合治疗时药物相互作用带来的严重不良反应,包括:消化道或颅内出血、低血糖昏迷、高血压危象、严重低血压、心律失常、呼吸肌麻痹、骨骼肌溶解、严重肝损害等。

## 3 老年人多重用药的风险管理原则<sup>[1, 10]</sup>

医生、药师、患者及其家属均应提高安全用药的认

识,最大限度地减少多药联合治疗给患者带来的药源性损害。

3.1 医生 (1)联合用药应注意剂量个体化。老年人用药反应的个体差异比年轻人更为突出,用药要遵循从小剂量开始,逐渐达到适宜的个体最佳剂量。(2)联合用药应“少而精”。能单药治疗,不联合用药;在保证疗效的情况下,联合用药时尽量减少用药的数量,优先选择相互作用少的药物。(3)根据各种药物时间生物学和时辰药理学的原理,选择药物各自的最佳服药剂量和时间,延长联合用药的时间间隔,在保证疗效的同时,降低药物相互作用的风险。(4)向患者告知所处方药物的不良反应及发生药物相互作用的可能性。

3.2 药师 (1)推广由药师和临床医生共同参与临床治疗团队的模式,鼓励药师参与临床查房、会诊和药物治疗工作。药师在充分知晓患者病情的前提下,参与药物治疗方案的制定,监测疗效与安全性及患者教育。(2)强化药师为用药安全共同负责的理念,认真审核处方或医嘱,识别潜在的用药风险或错误,减少老年患者的药源性损害。(3)向患者讲解如何发现药物的严重不良反应。

3.3 患者及家属 (1)鼓励老年患者按时门诊随访,知晓自己健康状况,一旦出现药物治疗相关不良事件,及时就诊。有条件者设立个人专用药物记录本以记录用药情况及不良反应/事件。(2)家属要协助患者提高用药依从性。老年人由于记忆力减退,容易漏服、多服、误服药物,以致难以获得疗效或加重病情。家属需定时检查老年患者用药情况,做到按时按规定剂量服药。(3)教育老年患者及其家属避免随意自我药疗。不宜凭自己的经验自作主张,随便联合用药,包括处方药、非处方 (OTC) 药物、中草药、食品添加剂和各类保健品。不要轻信民间“偏方”“秘方”,以免造成 ADI。

## 4 老年患者常用药物相互作用的潜在危害及处置<sup>[1, 9]</sup>

### 4.1 降糖药

4.1.1 二甲双胍 二甲双胍在体内无需肝脏 CYP450 酶代谢,直接以原型经肾脏排泄。西咪替丁可与二甲双胍竞争 OCT 或多药及毒物外排转运体 (MATE),合用能减慢二甲双胍排泄,可能造成血药浓度升高。血管内注射含碘对比剂可能诱发急性肾损害,对于肾功能正常和肾功能轻度不全 [估算肾小球滤过率 (eGFR) >60 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>] 者,在接受含碘对比剂检查当天暂时停用二甲双胍即可。对于 eGFR 介于 45-60 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 的中度肾功能不全患者,在接受含碘对比剂检查 48 h 前停用二甲双胍。已接受含碘对比剂检查的患者,建议在造影完成至少 48 h 后检测肾功能情况,如果没有恶化即可恢复二甲双胍的服用。

4.1.2  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂 伏格列波糖在胃肠道内几乎

不吸收入血，不经肝肾代谢，主要以原型经肠道排泄，无药动学相关的药物相互作用<sup>[11]</sup>。

阿卡波糖原型药物在肠道内极少〔口服生物利用度(AUC)为1%~2%〕被吸收，其在肠道内的代谢产物35%吸收入血<sup>[12-13]</sup>。有报道显示，服用阿卡波糖后发生的腹泻可减少地高辛的吸收，AUC减少，血药峰浓度( $C_{max}$ )显著降低，达峰时间( $t_{max}$ )可延长。阿卡波糖与华法林合用，凝血酶原国际标准化比值(INR)升高，出血风险增加，需要及时调整剂量<sup>[14-16]</sup>。阿卡波糖与考来烯胺等肠道吸附剂或消化酶类制剂同时合用可能影响其疗效，临床应避免同时服用。

**4.1.3 磺脲类** 我国上市的磺脲类药物主要有格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列吡嗪和格列喹酮。磺脲类药物在体内主要经CYP2C9代谢。合并使用CYP2C9抑制剂(如氟康唑、胺碘酮)可能减慢其代谢，增加低血糖风险。合用CYP2C9诱导剂(如卡马西平、利福平、苯巴比妥)可能加快磺脲类药物代谢，导致血糖升高。

**4.1.4 格列奈类** 目前临床应用的主要有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈。瑞格列奈经CYP2C8和CYP3A4代谢；那格列奈主要经CYP2C9和CYP3A4代谢；米格列奈直接经Ⅱ相代谢酶UGT代谢，极少量经CYP2C9代谢。氯吡格雷的代谢产物能够显著抑制CYP2C8，导致瑞格列奈血药浓度升高3.9~5.1倍，显著增加严重低血糖风险，临床应该避免合用。

**4.1.5 二肽基肽酶Ⅳ(DPP-4)抑制剂** 沙格列汀主要通过CYP3A4/5代谢，与CYP3A4/5强抑制剂(如酮康唑、阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和泰利霉素)合用时，能显著升高沙格列汀血药浓度，合用时沙格列汀的日剂量不超过2.5mg。而沙格列汀与卡马西平(CYP3A4/5诱导剂)合用时，可通过加快沙格列汀的代谢，显著降低其降糖活性<sup>[17]</sup>。

西格列汀少量经CYP3A4和CYP2C8代谢，临床意义的相互作用比较少见。西格列汀是P-gp的底物，与地高辛合用可升高地高辛的 $C_{max}$ ，两者合用时需谨慎。如果不能停用西格列汀，则需监测地高辛血药浓度<sup>[18]</sup>。

阿格列汀、利格列汀和维格列汀在人体内基本不经CYP450酶代谢，不存在药物代谢酶相关的相互作用。阿格列汀不是P-gp底物，与地高辛(P-gp底物)、环孢素(P-gp抑制剂)合用不存在临床意义的相互作用。

利格列汀和维格列汀基本不通过CYP450酶代谢，但均是P-gp的底物，与P-gp诱导剂(如利福平)合用时，会降低其疗效；维格列汀与血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)合用时，可能增加血管神经性水肿的风险<sup>[19-20]</sup>。

**4.1.6 噻唑烷二酮类** 罗格列酮、吡格列酮主要经CYP2C8代谢。CYP2C8抑制剂(如吉非罗齐、氯吡格

雷)等能显著减慢此类药物的代谢，升高其血药浓度；CYP2C8强诱导剂(如利福平)能加快药物代谢，降低疗效。

**4.1.7 钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂** 达格列净主要经UGT1A9代谢为无活性的达格列净3-O-葡萄糖苷酸，仅有极少量经CYP450酶代谢。

恩格列净在体内经UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9代谢为无活性的葡萄糖苷酸，不抑制、诱导CYP450酶，不抑制UGT1A1，药物相互作用少见。

卡格列净仅有7%经CYP3A4代谢，不诱导、抑制CYP450酶。

降糖药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表1。

## 4.2 降压药

**4.2.1 钙离子拮抗剂(CCB)** CCB类药物(如硝苯地平、非洛地平、氨氯地平等)主要经肝脏CYP3A4代谢，CYP3A4强抑制剂(如伊曲康唑、氟康唑、克拉霉素等)能够显著减慢这类药物的代谢，从而增强降压效果，可能导致严重低血压；CYP3A4强诱导剂(如利福平、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英等)能加快这类药物的代谢，会造成血压升高或者血压剧烈波动，临床应该避免或谨慎合用。氨氯地平也具有CYP3A4中等抑制作用，与辛伐他汀合用时，辛伐他汀日剂量不能超过20mg。

**4.2.2 ACEI和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)** ACEI类药物包括卡托普利、贝那普利、福辛普利等，这类药物在体内很少经过CYP450酶代谢，较少发生药动学的相互作用。但是ACEI与某些药物存在药效学的相互作用：与保钾利尿药合用可导致高钾血症；与脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲合用增加血管神经性水肿风险；糖尿病患者合用ACEI和阿利吉仑，双重阻断肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统，能加重低血压、高血钾和肾功能恶化的风险，应该避免合用。与非甾体类抗炎药(NSAID)合用因水钠潴留而减弱降压效果，增加肾损伤风险。

ARB类药物包括厄贝沙坦、缬沙坦、氯沙坦、替米沙坦等，绝大多数在体内也不经过CYP450酶代谢，药动学相互作用较少见。ARB与保钾利尿药合用可导致血钾升高；糖尿病患者合用ARB和阿利吉仑，双重阻断RASS系统，能加重低血压、高血钾和肾功能恶化的风险，应该避免合用。

**4.2.3  $\beta$ -受体阻滞剂** 脂溶性 $\beta$ -受体阻滞剂(如普萘洛尔、美托洛尔等)体内主要经CYP2D6代谢。CYP2D6抑制剂(如普罗帕酮、美托洛尔、氟西汀、帕罗西汀等)可能减慢其代谢，导致严重心动过缓，特别是目前强调“双心治疗”而合用抗抑郁症药物时。比索洛尔在体内经CYP3A4代谢，与CYP3A4强抑制剂可能

表 1 降糖药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 1 Potential risk and management of drug interactions in the treatment of diabetes

药物名称	联合药物	临床后果	药动学改变	相互作用机制	临床建议
二甲双胍	含碘对比剂	肾毒性	参见说明书	含碘对比剂已经被证实可导致严重的肾毒性,特别是老年患者或肾功能不全患者,可减慢二甲双胍代谢,可能诱发乳酸酸中毒	根据肾功能情况谨慎合用
格列本脲	克拉霉素	低血糖	合用克拉霉素使格列本脲的 $C_{max}$ 升高 1.25 倍, AUC 增加 1.35 倍	克拉霉素抑制肠道 P-gp 而提高格列本脲的 AUC	谨慎合用
阿卡波糖	地高辛	降低疗效	阿卡波糖引起的腹泻可减少地高辛的吸收,显著降低 AUC 和 $C_{max}$ , 延长 $t_{max}$	阿卡波糖引起的肠道症状(如腹泻)影响地高辛的吸收	谨慎合用
阿卡波糖	考来烯胺	降低疗效	同时服用考来烯胺影响阿卡波糖的疗效	考来烯胺能吸附阿卡波糖,影响疗效	避免合用
罗格列酮	吉非罗齐	低血糖	合用吉非罗齐使罗格列酮的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 增加 2.3 倍, $t_{1/2}$ 从 3.6 h 延长至 7.6 h, $C_{max}$ 升高 1.2 倍	吉非罗齐通过抑制 CYP2C8 而减慢罗格列酮的代谢	谨慎合用
吡格列酮	吉非罗齐	低血糖	合用吉非罗齐使吡格列酮的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 增加 3.2 倍, $t_{1/2}$ 从 8.3 h 延长至 22.7 h, 24 h 尿排泄量增加 2.5 倍;合用吉非罗齐使吡格列酮的 AUC 增加 3.4 倍, M-III 和 M-IV 的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 与原形药物的比值分别减少 71% 和 65%	推测吉非罗齐通过抑制 CYP2C8 而减慢吡格列酮的代谢	谨慎合用
瑞格列奈	氯吡格雷	低血糖	300 mg 的氯吡格雷负荷剂量能够使瑞格列奈的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 增加 5.1 倍, 75 mg 1 次/d 的维持剂量使瑞格列奈的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 增加 3.9 倍, $t_{1/2}$ 分别延长 42% 和 22%	氯吡格雷的酰基 $\beta$ -葡萄糖醛酸代谢物是 CYP2C8 时间依赖性的强抑制剂,显著减慢瑞格列奈的代谢	谨慎合用
瑞格列奈	吉非罗齐	严重低血糖	合用吉非罗齐使瑞格列奈 AUC 增加 8.1 倍, $t_{1/2}$ 由 1.3 h 延长至 3.7 h, 瑞格列奈血药浓度升高和 $t_{1/2}$ 延长增加发生严重低血糖的风险	吉非罗齐及其代谢物能显著抑制瑞格列奈经 CYP2C8 的代谢	避免合用
卡格列净	利福平	低血糖	合用多剂量的利福平使卡格列净的 $C_{max}$ 降低 28%, AUC 减少 51%	推测利福平通过诱导 UGT 而加快卡格列净的代谢	谨慎合用
卡格列净	地高辛	-	合用卡格列净使地高辛的 $C_{max}$ 升高 36%, AUC 增加 20%, 药物合用未发现与临床相关的安全性事件	无相互作用	可以合用

注:  $C_{max}$ = 血药峰浓度, AUC= 生物利用度,  $t_{max}$ = 达峰时间, M-III = 代谢产物 III, M-IV = 代谢产物 IV, P-gp=P-糖蛋白, UGT= 二磷酸尿苷葡萄糖醛酸转移酶; - 为无此项

存在药物相互作用。水溶性  $\beta$ -受体阻滞剂(如阿替洛尔)不需要 CYP450 酶代谢,一般不存在代谢性相互作用。

与其他负性肌力或负性频率的药物(如维拉帕米)合用能增强  $\beta$ -受体阻滞剂的房室传导阻滞的风险。

降压药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 2。

### 4.3 血脂调节药

4.3.1 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂(他汀类) 辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀为脂溶性他汀类药物,在体内主要通过 CYP3A4 代谢, CYP3A4 强抑制剂(如伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑、伏立康唑、克拉霉素、红霉素、泰利霉素)合用显著减慢其代谢,增加横纹肌溶解风险。辛伐他汀合用中等强度 CYP3A4 抑制剂(如胺碘酮或氟氯地平)时日剂量不能超过 20 mg,合用维拉帕米、地尔硫卓时辛伐他汀日剂量不能超过 10 mg。

他汀类药物均是 OATP1B1 底物,与 OATP1B1 抑制剂如环孢素合用时增加横纹肌溶解症的风险,临床应避免合用。瑞舒伐他汀、普伐他汀和匹伐他汀在体内较少被代谢,但是与 OATP1B1 抑制剂环孢素合用仍然存在严重的相互作用。

4.3.2 苯氧酸类(贝特类) 吉非罗齐在体内经 UGT

代谢后,代谢产物不可逆地抑制 CYP2C8,与其他经 CYP2C8 代谢的药物(如罗格列酮、瑞格列奈等)产生相互作用。与西立伐他汀联用有致横纹肌溶解的报道,临床应该禁止合用。非诺贝特对 UGT 和 CYP2C8 没有抑制作用,药物相互作用极少见。

4.3.3 胆酸螯合剂(树脂类) 胆酸螯合剂具有非选择性吸附作用,影响一些酸性药物如氢氯噻嗪、华法林及地高辛的肠道吸收,降低其 AUC,影响疗效。与考来烯胺、考来替泊相比,考来维仑与其他药物相互作用少见。

4.3.4 胆固醇吸收抑制剂 依折麦布没有诱导肝脏 CYP450 酶的作用,不影响氨苯砜、右美沙芬、地高辛、口服避孕药等的药动学。

血脂调节药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 3。

4.4 心血管病治疗用药 硝酸酯类药物的代谢不涉及 CYP450 酶,较少发生药动学相互作用。但是与其他扩张血管药物(如西地那非、伐地那非、他达拉非等)合用存在药效学的相互作用,可导致严重的低血压风险,临床应该禁止合用。

心血管病治疗用药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 4。

4.5 抗血小板及抗凝药

表2 降压药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 2 Potential risk and management of drug interactions in the treatment of hypertension

药物名称	联合药物	临床后果	药动学改变	相互作用机制	临床建议
非洛地平	伊曲康唑	低血压	合用伊曲康唑使非洛地平 $C_{max}$ 升高近 8 倍, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 增加近 6 倍, $t_{1/2}$ 延长近 2 倍	伊曲康唑抑制肠道和肝脏对非洛地平的代谢, 显著增加其血浆暴露量	避免合用
非洛地平	红霉素	低血压	红霉素使非洛地平的 AUC 增加 7 倍, $C_{max}$ 升高 7 倍, $t_{1/2}$ 延长 7 倍	红霉素通过抑制 CYP3A4 而显著减慢了非洛地平的代谢过程	避免合用
非洛地平	葡萄柚汁	低血压	合用葡萄柚汁使非洛地平的 AUC 增加, $C_{max}$ 升高	葡萄柚汁主要抑制肠道的 CYP3A4, 可减轻非洛地平的肠道首关效应, 提高其 AUC	避免合用
非洛地平	卡马西平 (苯妥英、苯巴比妥、利福平)	降低疗效	与卡马西平 (苯妥英、苯巴比妥、利福平) 合用, 非洛地平的 AUC 降低 93%, $C_{max}$ 降低 82%	卡马西平等显著诱导 CYP450 酶, 加快非洛地平的代谢	避免合用
硝苯地平	利福平	降低疗效	合用利福平使硝苯地平的 AUC 降至 35.8%, 使 $t_{1/2}$ 从 2.62 h 降至 1.03 h, 使总清除率从 $17.33 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 增至 $50.17 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	利福平诱导 CYP3A4, 加快硝苯地平的代谢	避免合用
硝苯地平	葡萄柚汁	低血压	单次饮用葡萄柚汁可以迅速升高硝苯地平的血液浓度而降低血压, 但是对血压的影响是短暂的	葡萄柚汁肠道抑制 CYP3A4 和 P-gp, 增加硝苯地平 AUC	避免合用
ACEI	沙库巴曲 / 缬沙坦	血管神经性水肿	根据说明书: “禁止与 ACEI 合用”	合用增加血管神经性水肿风险	避免合用
ACEI	阿利吉仑	低血压和肾功能损伤	根据说明书: “ACEI 和阿利吉仑联合禁用于糖尿病患者或中度肾功能不全 ( $eGFR < 60 \text{ ml/min}$ ) 者, 并且不推荐在其他患者汇总合用”	糖尿病患者或中度肾功能不全 ( $eGFR < 60 \text{ ml/min}$ ) 者合用 ACEI 和阿利吉仑增加	避免合用
美托洛尔	氟西汀	升高血药浓度	根据说明书: “抑制 CYP2D6 的药物如帕罗西汀、氟西汀、舍曲林可能影响美托洛尔的血浆浓度”	氟西汀抑制 CYP2D6, 减慢美托洛尔的代谢	谨慎合用, 减低用量
美托洛尔	普罗帕酮	显著增加梅美托洛尔的不良反	根据说明书: “合用普罗帕酮使美托洛尔的血药浓度增加 2 ~ 5 倍”	普罗帕酮抑制 CYP2D6, 减慢美托洛尔的代谢	避免合用
美托洛尔	维拉帕米	心动过缓和低血压	根据说明书: “合用可能导致心动过缓和血压下降”	维拉帕米和美托洛尔合用对方式传导和窦房结功能有相加的抑制作用	避免合用

注: ACEI= 血管紧张素转化酶抑制剂, eGFR= 估算肾小球滤过率, CYP450= 细胞色素 P450

4.5.1 华法林 华法林是 S- 华法林和 R- 华法林的光学异构体混合物。其中 S- 华法林的活性占 75%, 在体内主要经过 CYP2C9 代谢, R- 华法林主要经过 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19 代谢。能够显著抑制 CYP2C9 活性的药物均可能影响华法林的抗凝活性, 导致出血或血栓风险。另外, 少数中成药或食物 / 果汁与华法林存在药效学相互作用, 增强或减弱其抗凝作用。华法林不宜与抗骨质疏松药物、维生素  $K_2$  (四烯甲萘醌) 合用。一般来说, 华法林和其他药物合用没有绝对禁忌, 通过检测 INR, 及时调整剂量可以实现安全合用的目的。

4.5.2 阿司匹林 阿司匹林是常用的抗血小板药物, 体内不经 CYP450 酶代谢, 但是与甲氨蝶呤竞争肾脏有机阴离子转运体, 可能减慢甲氨蝶呤的排泄, 增加其毒性。布洛芬等 NSAID 与阿司匹林竞争作用靶点—环氧合酶, 长期合用大剂量布洛芬等 NSAID 会严重削弱阿司匹林的心血管保护作用, 存在药效学相互作用。

4.5.3 氯吡格雷 氯吡格雷是前体药物, 本身没有活性, 在体内经过 CYP3A4 和 CYP2C19 代谢活化后, 成为能抑制血小板聚集的活性物质。奥美拉唑、艾司奥美拉唑能和氯吡格雷竞争 CYP2C19 和 CYP3A4 的代谢, 导致

氯吡格雷活性过程受阻, 影响其抗血小板活性。如果必须合用质子泵抑制剂, 可选择兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑。另外, 氯吡格雷的葡糖酸苷代谢物经 CYP2C8 代谢后显著抑制 CYP2C8, 因此能减慢瑞格列奈的代谢, 增强其降糖作用, 临床应该谨慎合用。

4.5.4 替格瑞洛 替格瑞洛主要经 CYP3A4 代谢, CYP3A4 强抑制剂 (如克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑等) 能减慢其代谢, 增强抗血小板活性; 利福平能诱导 CYP3A4 和 P-gp 降低其 AUC, 加快其代谢, 显著减弱其抗血小板活性。

4.5.5 利伐沙班 利伐沙班通过 CYP3A4、CYP2J2 和非 CYP 依赖的机制进行代谢, 与 CYP3A4 和 P-gp 强抑制剂 [如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑等唑类抗真菌药物或人类免疫缺陷病毒 (HIV) 蛋白酶抑制剂] 合用, 可能增加出血风险, 不建议合用。

4.5.6 达比加群酯 达比加群酯是 P-gp 的底物, 与 P-gp 抑制剂 (如环孢素、伊曲康唑、决奈达隆) 合用显著提高达比加群酯的 AUC, 禁止合用; 不推荐达比加群酯与他克莫司合用, 其他 P-gp 强抑制剂如胺碘酮、奎尼丁、维拉帕米等要谨慎合用。药效学方面, 与其他口服或注

表 3 血脂调节药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 3 Potential risk and management of drug interactions in lipid regulating medication

药物名称	联合药物	临床后果	药动学改变	相互作用机制	临床建议
阿托伐他汀	环孢素	肌酸激酶升高、肌病	合用环孢素 (5.2 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> ) 使阿托伐他汀 (10 mg/d) 的 AUC 增加 8.7 倍, C <sub>max</sub> 升高 10.7 倍。	环孢素抑制 CYP3A4、P-gp 以及 OATP1B1, 显著提高阿托伐他汀的 AUC, 升高血药浓度, 增加肌病风险	避免合用
阿托伐他汀	吉非罗齐	肌酸激酶升高、肌病	吉非罗齐使阿托伐他汀、2- 和 4- 羟基阿托伐他汀酸的 AUC 分别增加 35%、51% 和 82%, 使阿托伐他汀的 t <sub>1/2</sub> 轻度延长	吉非罗齐抑制 UGT 而减慢阿托伐他汀的葡萄糖醛酸化代谢	避免合用
阿托伐他汀	克拉霉素	增加肌肉、肝脏毒性	克拉霉素使阿托伐他汀的 AUC <sub>0→24h</sub> 增加 82%, C <sub>max</sub> 升高 56%	克拉霉素抑制肝脏和肠道 CYP3A4, 增加阿托伐他汀的 AUC, 显著减慢其代谢	谨慎合用
阿托伐他汀	伊曲康唑	肌肉和肝脏毒性	合用伊曲康唑使阿托伐他汀 t <sub>1/2</sub> 延长 60%, C <sub>max</sub> 升高 2.4 倍, AUC 增加 47%	伊曲康唑抑制 CYP3A4 而减慢阿托伐他汀的代谢	谨慎合用
辛伐他汀	环孢素	急性肌病	合用辛伐他汀和环孢素出现急性肌病	环孢素抑制 OATP1B1 减少肝细胞对辛伐他汀的摄取, 降低疗效, 升高外周血浓度, 增加肌肉毒性	避免合用
辛伐他汀	伊曲康唑 / 伏立康唑 / 泊沙康唑	横纹肌溶解症、肌肉毒性	临床观察到合用伊曲康唑最高能使辛伐他汀的 AUC 增加 19 倍, 升高辛伐他汀的血药浓度, 可导致横纹肌溶解症	伊曲康唑 / 伏立康唑 / 泊沙康唑抑制 CYP3A4 而显著减慢辛伐他汀的代谢, 导致肌肉毒性	避免合用
辛伐他汀	克拉霉素 / 红霉素	横纹肌溶解症	合用克拉霉素使辛伐他汀和辛伐他汀酸的 AUC 分别增加 10 和 12 倍; 合用红霉素使辛伐他汀原形药物和代谢物辛伐他汀酸的 C <sub>max</sub> 升高 3.4 倍和 5 倍, AUC <sub>0→24h</sub> 增加 6.2 倍和 3.9 倍	克拉霉素、红霉素抑制 CYP3A4 和 P-gp, 显著减慢辛伐他汀的代谢, 增加其 AUC, 导致血药浓度升高, 增加横纹肌溶解症的风险	避免合用
辛伐他汀	葡萄柚汁	增加肌肉、肝脏毒性	合用葡萄柚汁辛伐他汀和辛伐他汀酸的 AUC <sub>0→24h</sub> 分别增加 3.6 倍和 3.3 倍, C <sub>max</sub> 分别升高 3.9 倍和 4.3 倍	葡萄柚汁显著抑制肠道 CYP3A4 和 P-gp, 提高辛伐他汀的 AUC	避免合用
辛伐他汀	吉非罗齐	肌肉毒性、横纹肌溶解症	吉非罗齐使辛伐他汀和辛伐他汀酸的 AUC <sub>0→infinity</sub> 分别增加 35% 和 185%, 辛伐他汀酸的 C <sub>max</sub> 升高 112%	吉非罗齐显著抑制辛伐他汀酸与葡萄糖醛酸的结合, 减慢后者的排泄, 增强疗效, 也增加肌肉毒性	避免合用
辛伐他汀	达那唑	横纹肌溶解症、急性肾衰竭	合用达那唑和辛伐他汀后出现横纹肌溶解症和急性肾衰竭	达那唑与辛伐他汀可能竞争经 CYP3A4 代谢	避免合用
辛伐他汀	胺碘酮	增加肌病、横纹肌溶解症风险	合用胺碘酮使辛伐他汀的 AUC <sub>0→24h</sub> 增加 73%, C <sub>max</sub> 升高 100%, t <sub>1/2</sub> 延长 48%	胺碘酮是 CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2D6 的抑制剂, 抑制辛伐他汀经 CYP3A4 代谢, 增加肌肉毒性	谨慎合用
辛伐他汀	氨氯地平	增加肌病、横纹肌溶解症风险	合用氨氯地平使辛伐他汀的 C <sub>max</sub> 升高 58%, AUC 增加 51.5%	氨氯地平抑制辛伐他汀代谢	谨慎合用
辛伐他汀	维拉帕米	增加肌病、横纹肌溶解症风险	维拉帕米使辛伐他汀的 AUC 增加约 4 倍, C <sub>max</sub> 升高 5 倍; 使辛伐他汀的 AUC 增加 4 倍, C <sub>max</sub> 升高 3 倍	维拉帕米显著抑制 P-gp 和 CYP3A4, 增加辛伐他汀的 AUC, 减慢其代谢	谨慎合用
辛伐他汀	地尔硫卓	增加肌病、横纹肌溶解症风险	地尔硫卓使辛伐他汀的 C <sub>max</sub> 升高 5 倍, AUC 增加 3.6 倍, 辛伐他汀酸的 C <sub>max</sub> 升高 3.7 倍	地尔硫卓抑制 CYP3A4 而显著减慢辛伐他汀的代谢	谨慎合用
辛伐他汀	决奈达隆	增加肌病、横纹肌溶解症风险	参见说明书, 合用时辛伐他汀的日剂量 ≤ 10 mg	抑制 P-gp 而显著增加辛伐他汀的 AUC	谨慎合用
瑞舒伐他汀	环孢素	增加肌肉、肝脏毒性	合用环孢素使瑞舒伐他汀的 AUC <sub>0→24h</sub> 和 C <sub>max</sub> 分别增加和升高了近 7.1 和 10.6 倍	环孢素显著抑制 OATP1B1, 减少肝脏对瑞舒伐他汀的主动摄取, 升高血药浓度	避免合用

注: OATP1B1= 有机阳离子转运体

表 4 心血管治疗用药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 4 Potential risk and management of drug interactions in the treatment of cardiovascular diseases

药物名称	联合药物	临床后果	药动学改变	相互作用机制	临床建议
单硝酸异山梨酯	西地那非	低血压	西地那非与单硝酸异山梨酯合用能显著降低血压	两种药物的扩张血管机制相同, 存在药效学的协同作用	避免合用
胺碘酮	利福平	降低疗效	利福平可能通过诱导 CYP450 同工酶加快胺碘酮的代谢消除导致其低于治疗浓度	利福平可能通过诱导 CYP450 同工酶而加快胺碘酮的代谢消除	谨慎合用

射用抗凝药、抗血小板药 (如普通肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠、华法林、利伐沙班、替格瑞洛) 等合用可增加出血风险; 长期合用 NSAID 会使其出血风险增加。

抗血小板及抗凝药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 5。

4.6 治疗帕金森病药 单胺氧化酶 B (MAO-B) 抑制剂司来吉兰与其他胺类药物或者 5-羟色胺能药物合用, 可导致 5-羟色胺综合征等严重后果。

治疗帕金森病药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 6。

表 5 抗血小板及抗凝药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 5 Potential risk and management of drug interactions in anti-platelet and anticoagulant medications

药物名称	联合药物	临床后果	药动学改变	相互作用机制	临床建议
华法林	卡培他滨	增加出血风险	经过 3 个卡培他滨化疗周期后 S-华法林的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 增加 57%, $t_{1/2}$ 延长 51%	卡培他滨体内转化为氟尿嘧啶 (及其代谢物) 能够抑制 CYP2C9 活性 (或酶蛋白的合成), 减慢 S-华法林的代谢, 导致血药浓度升高, INR 升高	谨慎合用
华法林	氟尿嘧啶	增加出血风险	合用氟尿嘧啶会导致华法林的 INR 升高, 可能出现鼻出血、血尿、呕血及便血症状	氟尿嘧啶 (及其代谢物) 能够抑制 CYP2C9 活性 (或酶蛋白的合成), 减慢 S-华法林的代谢, 导致血药浓度升高, INR 升高	谨慎合用
华法林	氟康唑	增加出血风险	合用氟康唑使 R- 和 S- 华法林的 $t_{1/2}$ 都延长 2.2 倍; 使 R- 和 S- 华法林 $AUC_{0 \rightarrow 168h}$ 增加, 平均 $C_{max}$ 均升高 10%, 表观清除率均显著降低	氟康唑是 CYP2C9 强抑制剂, 是 CYP3A4 中等强度抑制剂, 可以显著抑制 S- 和 R- 华法林的代谢	谨慎合用
华法林	胺碘酮	增加出血风险	参见说明书	胺碘酮抑制 CYP2C9 和 CYP3A4, 减慢华法林的代谢	谨慎合用
阿司匹林	布洛芬	降低阿司匹林的心血管保护作用, 增加消化道溃疡出血风险	参见说明书	NSAID 与阿司匹林抑制 COX, 减弱心血管保护功能, 也增加了消化道溃疡出血风险	避免与布洛芬等其他 NSAID 长期合用
阿司匹林	甲氨蝶呤	增加毒性	合用阿司匹林增加甲氨蝶呤血药浓度, 特别是大剂量 (15 mg/周) 甲氨蝶呤	两药竞争肾脏排泄	谨慎合用
氯吡格雷	奥美拉唑	降低氯吡格雷疗效	合用奥美拉唑使氯吡格雷活性代谢物 H4 的 $AUC_{0 \rightarrow 24h}$ 减少	奥美拉唑与氯吡格雷竞争 CYP2C19 代谢而影响了氯吡格雷的代谢活化	避免合用
氯吡格雷	艾司奥美拉唑	降低氯吡格雷疗效	合用艾司奥美拉唑使氯吡格雷活性代谢物 H4 的 $AUC_{0 \rightarrow 24h}$ 减少	艾司奥美拉唑与氯吡格雷竞争 CYP2C19 代谢而影响了氯吡格雷的代谢活化	避免合用
氯吡格雷	雷贝拉唑	-	参见说明书; 合用雷贝拉唑对氯吡格雷活性代谢物 $AUC_{0 \rightarrow 24h}$ 的影响轻微	-	可以合用

注: INR= 国际标准化比值, NSAID= 非甾体类抗炎药, COX= 环氧合酶; - 为无此项

表 6 治疗帕金森病药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 6 Potential risk and management of drug interactions in the treatment of Parkinson's disease

药物名称	联合药物	临床后果	药动学改变	相互作用机制	临床建议
司来吉兰	西酞普兰	5-羟色胺综合征	参见说明书	药效学的相互作用	谨慎合用
司来吉兰	氟西汀	高/低血压、昏迷等	参见说明书: 合用可产生严重反应, 如共济失调、震颤、高热、高/低血压、惊厥、心悸、流汗、脸红、谵妄及昏迷	不详	避免同时合用
司来吉兰	舍曲林	高/低血压、昏迷等	参见说明书: 合用可产生严重反应, 如共济失调、震颤、高热、高/低血压、惊厥、心悸、流汗、脸红、谵妄及昏迷	不详	避免同时合用
司来吉兰	帕罗西汀	高/低血压、昏迷等	参见说明书: 合用可产生严重反应, 如共济失调、震颤、高热、高/低血压、惊厥、心悸、流汗、脸红、谵妄及昏迷	不详	避免同时合用

#### 4.7 镇静催眠药

4.7.1 苯二氮䓬类 咪达唑仑、三唑仑、阿普唑仑需要 CYP3A4 代谢, 与 CYP3A4 强抑制剂 (如泊沙康唑、伏立康唑、红霉素、克拉霉素等) 合用显著减慢其代谢, 加强镇静催眠作用。与阿莫非尼等合用会导致过度的神经抑制作用, 如昏睡、嗜睡、反应能力降低。劳拉西泮、奥沙西泮、夸西泮无需 CYP3A4 代谢, 直接与葡萄糖醛酸结合后经肾脏排出, 较少发生代谢性药物相互作用。

4.7.2 非苯二氮䓬类 非苯二氮䓬类镇静催眠药主要有唑吡坦、佐匹克隆。唑吡坦经 CYP3A4 和 CYP1A2 代谢, 因此 CYP3A4 强抑制剂 (如伊曲康唑) 能显著升高唑吡坦的浓度, 增强镇静催眠作用。而 CYP3A4 强诱导剂 (如利福平和圣约翰草提取物) 则显著降低血药浓度, 减弱催眠作用。

镇静催眠药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 7。

4.8 抗抑郁/焦虑药 单胺氧化酶 A (MAO-A) 抑制剂吗氯贝胺可用于治疗抑郁症。吗氯贝胺与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI, 如氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰及艾司西酞普兰) 合用可能会导致严重的 5-羟色胺综合征, 临床需要谨慎合用。

氟西汀和帕罗西汀主要经过 CYP2D6 代谢, 本身对 CYP2D6 有较强的抑制作用, 与  $\beta$ -受体阻滞剂 (如美托洛尔) 等合用会显著增强其疗效, 容易发生窦性心动过缓和房室传导阻滞。

抗抑郁/焦虑药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 8。

4.9 治疗骨质疏松/骨关节炎/痛风药 碳酸钙或其他

表 7 镇静催眠药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 7 Potential risk and management of drug interactions in sedatives and hypnotics

药物名称	联合药物	临床后果	药动学改变	相互作用机制	临床建议
唑吡坦	利福平	降低疗效	利福平使唑吡坦的 AUC 减至安慰剂水平的 27%, C <sub>max</sub> 降低 58%, t <sub>1/2</sub> 缩短	利福平能诱导 CYP3A, 加快唑吡坦代谢, 降低其疗效	避免合用
唑吡坦	圣约翰草提取物	降低疗效	合用圣约翰草提取物使唑吡坦 AUC 减少, C <sub>max</sub> 降低;	圣约翰草提取物诱导 CYP3A4 和 P-gp, 降低唑吡坦的 AUC, 加快其代谢清除	谨慎合用
佐匹克隆	乙醇	影响疗效	参见说明书	乙醇能增强佐匹克隆的镇静作用, 但不影响其药动学过程	避免合用

表 8 抗抑郁 / 焦虑药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 8 Potential risk and management of drug interactions in the treatment of depression/anxiety

药物名称	联合药物	临床后果	药动学改变	相互作用机制	临床建议
吗氯贝胺	乙醇	MAOI 不良反应	参见说明书	不详	避免合用
帕罗西汀	美托洛尔	房室传导阻滞	合用帕罗西汀使 S- 和 R- 美托洛尔的平均 AUC 都增加 3 ~ 4 倍, C <sub>max</sub> 显著升高, t <sub>1/2</sub> 延长约 2 倍; 参见说明书: 帕罗西汀会抑制 CYP2D6, 可能导致合用的美托洛尔血药浓度升高	帕罗西汀是 CYP2D6 抑制剂, 可以减慢美托洛尔经 CYP2D6 的代谢而导致严重的房室传导阻滞	谨慎合用
帕罗西汀	利奈唑胺	5-羟色胺综合征	参见说明书: 严禁本品与单胺氧化酶抑制剂 (包括利奈唑胺、亚甲蓝) 合用	亚甲蓝是非选择性 MAOI, 增加 5-羟色胺能作用	避免合用
帕罗西汀	亚甲蓝	5-羟色胺综合征	参见说明书: 严禁本品与单胺氧化酶抑制剂 (包括利奈唑胺、亚甲蓝) 合用	亚甲蓝是非选择性 MAOI, 增加 5-羟色胺能作用	避免合用
帕罗西汀	普罗帕酮	心动过缓	参见说明书: 帕罗西汀会抑制 CYP2D6, 可能导致合用的某些药物血药浓度升高, 包括 I c 类抗心律失常药 (如普罗帕酮和氟卡尼) 和美托洛尔	帕罗西汀抑制 CYP2D6, 可能导致合用的普罗帕酮血药浓度升高	谨慎合用
帕罗西汀	他莫昔芬	降低抗肿瘤疗效	参见说明书: 他莫昔芬经 CYP2D6 代谢为重要的活性代谢物 endoxifen。帕罗西汀对 CYP2D6 的不可逆抑制作用会导致 endoxifen 血药浓度降低	帕罗西汀通过抑制 CYP2D6 减慢他莫昔芬的代谢活性而影响其抗肿瘤作用	避免合用
氟西汀	右美沙芬	5-羟色胺能神经作用、不良反应	氟西汀在合用第 7 天使右美沙芬 / 右啡烷 (右美沙芬代谢物) 比值 (DM/DT) 升高 9.1 倍, 在第 28 天使 DM/DT 升高 17.1 倍	氟西汀通过抑制 CYP2D6 而显著减慢右美沙芬的代谢	避免合用
氟西汀	亚甲蓝	5-羟色胺综合征	参见说明书	亚甲蓝是非选择性 MAOI, 能抑制 5-羟色胺的代谢, 与氟西汀产生协同作用, 导致 5-羟色胺综合征	避免合用
氟伏沙明	茶碱	影响疗效	氟伏沙明使茶碱的总清除率降低, t <sub>1/2</sub> 延长	氟伏沙明强烈抑制 CYP1A2 显著减慢茶碱的代谢	谨慎合用
西酞普兰	司来吉兰	5-羟色胺综合征	参见说明书	MAOI 能增强 5-羟色胺能的作用	谨慎合用

注: MAOI= 单胺氧化酶抑制剂

钙补充剂中的钙离子能够和氟喹诺酮类药物 (如莫西沙星) 发生络合, 导致药物吸收障碍, 降低药物 AUC, 容易造成抗感染治疗失败。

秋水仙碱是 P-gp 底物, 与 P-gp 强抑制剂例 (如维拉帕米, 克拉霉素) 合用会导致秋水仙碱肠道的外排减少, 显著提高其 AUC, 增加不良反应。

别嘌醇为黄嘌呤氧化酶抑制剂, 减少尿酸的形成。而硫唑嘌呤、巯嘌呤等药物依赖黄嘌呤氧化酶代谢解毒, 合用别嘌醇能减慢硫唑嘌呤、巯嘌呤的代谢, 增强药物的不良反应, 特别是骨髓抑制, 临床合用应该谨慎。别嘌醇与他莫昔芬合用可导致严重的肝毒性。

治疗骨质疏松 / 骨关节炎 / 痛风药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 9。

4.10 抗感染药 大环内酯类抗菌药物 (除阿奇霉素外) 通常对 CYP3A4 和 P-gp 具有较强的抑制作用, 与 CYP3A4 底物药物 (如辛伐他汀、阿托伐他汀、阿司咪唑等)、P-gp 底物药物 (如秋水仙碱等) 存在临床意

义的相互作用。

碳青霉烯类药物与丙戊酸存在严重的药物相互作用, 导致丙戊酸的抗癫痫作用丧失, 临床应该禁止合用。绝大多数 β-内酰胺类 (青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、氧头孢类、碳青霉烯类) 和氨基糖苷类药物水溶性强, 在体内无需肝脏 CYP450 酶代谢, 一般不存在临床意义的药物相互作用。某些具有甲巯四氮唑 (MTT) 结构的头孢菌素 (如希刻劳) 与乙醇 (或含有乙醇的药品, 如藿香正气水) 合用可能发生“双硫仑样反应”, 临床应该避免合用。

氟喹诺酮类药物, 尤其是环丙沙星和依诺沙星能够抑制 CYP1A2, 显著减慢茶碱、咖啡因经 CYP1A2 的代谢, 可能造成茶碱中毒。氟喹诺酮类药物与高价金属阳离子 (Ca<sup>2+</sup>、Fe<sup>2+</sup>、Al<sup>3+</sup>) 会发生络合反应而影响吸收, 造成血药浓度降低, 抗感染治疗失败。

利奈唑胺是非选择性单胺氧化酶抑制剂 (MAOI), 与单胺类药物、5-羟色胺能药物 (麦角碱类、氟西汀、



帕罗西汀等 SSRI) 合用可能导致 5-羟色胺综合征, 严重者可危及生命。

三唑类抗真菌药物(如酮康唑、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)抗真菌机制就是抑制真菌细胞的 CYP450 酶, 因此对真核细胞和人类 CYP450 酶系统中的 CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2C19 均有不同程度的抑制作用。因此, 三唑类抗真菌药与很多药物均存在潜在的相互作用, 临床应该高度重视。

抗感染药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 10。

4.11 甲状腺疾病治疗药 甲巯咪唑由胃肠道迅速吸收, 药物原型及代谢物 75%~80% 随尿液排泄。丙硫氧嘧啶由胃肠道迅速吸收, 40% 以原型随尿液排出。甲巯咪唑、丙硫氧嘧啶与其他药物的相互作用少见。

左甲状腺素钠口服吸收容易受到药物、食物的影响, 需要空腹服用。合用大豆蛋白(豆浆)、咖啡因、碳酸钙、硫酸亚铁、氢氧化铝/氢氧化镁等均会影响左甲状腺素钠的吸收, 长期合用可导致甲状腺功能减退。

甲状腺疾病治疗药相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 11。

4.12 常用 OTC 药物、天然药物、保健品、饮料 天然药物(包括中药)中的某些成分具有确定的 CYP450 酶诱导作用, 也可能具有诱导药物转运蛋白作用, 从而影响其他药物的代谢过程。如含有贯叶金丝桃的中药或天

然药物(圣约翰草提取物, 商品名路优泰)就是典型的 CYP3A4 和 P-gp 诱导剂, 与很多药物存在临床意义的相互作用。

葡萄柚汁(grapefruit juice, 俗称西柚汁)是目前广泛饮用的一种杂交水果果汁, 其中含有的呋喃香豆素成分, 能够显著抑制肠道 CYP3A4 和 P-gp, 减少药物在肠道的代谢, 减少已经吸收药物的外排, 提高口服药物的 AUC, 可能导致临床意义的药物相互作用。葡萄柚汁应该避免或谨慎与非洛地平、阿托伐他汀、胺碘酮、口服布地奈德、丁螺环酮、环孢素、阿利吉仑合用。

常用 OTC 药物、天然药物、保健品、饮料相关药物相互作用的潜在危害及处置见表 12。

### 5 结语

药物相互作用造成的危害不但可见于医疗技术欠发达的地区, 也会发生在医疗水平较高的地区, 甚至大型医院的医学专家也不能完全避免。在专科分工过细, 医疗工作负担过重, 医生之间学术交流机会减少的情况下尤其严重。因严重的 ADI 危害患者生命安全的现象, 过去发生过, 现在和将来还会发生。正视药物相互作用问题是提高医疗质量、保障患者用药安全所必须关注的重点。临床医学和药学多学科专家要加强合作, 落实药物不良反应报告制度, 为改进临床合理用药提供依据。医师和药师均要在这方面有所担当并有所作为。

(本共识仅供医师、药师临床安全用药参考)

表 9 治疗骨质疏松/骨关节炎/痛风药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 9 Potential risk and management of drug interactions in the treatment of osteoporosis/osteoarthritis/gout

药物名称	联合药物	临床后果	药动力学改变	相互作用机制	临床建议
碳酸钙	左氧氟沙星	降低疗效	对于囊性纤维化患者, 合用碳酸钙使左氧氟沙星的 C <sub>max</sub> 降低 19%, t <sub>max</sub> 延长 37%	碳酸钙可降低左氧氟沙星的 AUC	谨慎合用
秋水仙碱	克拉霉素	横纹肌溶解症、肾衰竭、急性神经肌病	合用克拉霉素使秋水仙碱 AUC <sub>0→∞</sub> 增加 125%	秋水仙碱是 P-gp 的底物, 克拉霉素抑制 CYP3A4 和 P-gp, 增加秋水仙碱 AUC, 减慢其代谢, 导致严重毒性	谨慎合用
别嘌醇	硫唑嘌呤	骨髓抑制	别嘌醇抑制黄嘌呤氧化酶而升高硫唑嘌呤的活性代谢物巯嘌呤的血药浓度	别嘌醇抑制黄嘌呤氧化酶, 显著减慢了硫唑嘌呤的代谢	谨慎合用

表 10 抗感染药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 10 Potential risk and management of drug interactions in the treatment of infection

药物名称	联合药物	临床后果	药物动力学改变	相互作用机制	临床建议
头孢曲松	乙醇	双硫仑样反应	参见说明书	不详	避免合用
红霉素	西沙必利	尖端扭转型室性心动过速	合用西沙必利和红霉素后导致患者 QTc 延长而出现心律失常	红霉素抑制 CYP3A4, 减慢西沙必利代谢, 增强其对心脏 QTc 延长的作用。红霉素本身也有延长 QTc 的作用	避免合用
环丙沙星	茶碱	茶碱中毒	合用环丙沙星使茶碱 AUC 增加 45% (15%~77%)	环丙沙星抑制茶碱经 CYP1A2 的代谢	谨慎合用
利奈唑胺	氟西汀	5-羟色胺综合征	参见说明书	利奈唑胺抑制 MAO 减慢内源性的 5-羟色胺代谢, 与氟西汀产生药效学的协同或相加作用, 也会导致 5-羟色胺综合征发生	避免合用
伊曲康唑	非洛地平	导致低血压	合用伊曲康唑使非洛地平的 C <sub>max</sub> 升高近 8 倍, AUC <sub>0→∞</sub> 增加近 6 倍, t <sub>1/2</sub> 延长近 2 倍	伊曲康唑抑制肠道和肝脏的首过效应, 显著减慢非洛地平的代谢	避免合用

注: QTc=校正后 Q-T 间期, MAO=单胺氧化酶

表 11 甲状腺疾病治疗药相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 11 Potential risk and management of drug interactions in the treatment of thyroid disease

药物名称	联合药物	临床后果	药物动力学改变	相互作用机制	临床建议
左甲状腺素钠	利福平	影响疗效	合用利福平使左甲状腺素钠的 AUC 增加 25%	不详	谨慎合用

表 12 常用 OTC 药物、天然药物、保健品、饮料相关药物相互作用的潜在危害及处置  
Table 12 Potential risk and management of drug interactions in common OTC drugs, natural medicines, health products and beverages

药物名称	联合药物	临床后果	药物动力学改变	相互作用机制	临床建议
圣约翰草提取物	阿托伐他汀	影响疗效	圣约翰草提取物可降低阿托伐他汀的降胆固醇效应	推测圣约翰草提取物通过诱导 CYP3A4 而加快阿托伐他汀的代谢	谨慎合用
圣约翰草提取物	奥美拉唑	影响疗效	圣约翰草提取物达稳态后显著降低奥美拉唑的血浆浓度, 降低 $C_{max}$ 和 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$	圣约翰草提取物可诱导 CYP3A4 介导的奥美拉唑代谢, 也可诱导 CYP2C19 介导的 5-羟甲基化代谢	谨慎合用
圣约翰草提取物	波普瑞韦	影响疗效	圣约翰草提取物可降低波普瑞韦血药浓度	不详	避免合用
圣约翰草提取物	多西他赛	影响疗效	合用圣约翰草提取物使多西他赛的 $AUC_{\infty}$ 减少, 多西他赛的清除率增加, 使 $C_{max}$ 和 $t_{1/2}$ 均降低或减小	推测圣约翰草提取物诱导 CYP3A4 而加快了多西他赛的代谢	避免合用
圣约翰草提取物	口服避孕药	影响疗效	圣约翰草提取物显著升高口服炔诺酮的清除率, 缩短炔雌醇的 $t_{1/2}$ ; 圣约翰草提取物使口服避孕药的血药浓度降低 13% ~ 15%, 突破性出血增多	推测圣约翰草提取物通过诱导 CYP3A 而加快口服避孕药的代谢	避免合用
葡萄柚汁	阿托伐他汀	肌毒性和肝毒性	合用葡萄柚汁使阿托伐他汀酸的 $AUC_{0 \rightarrow 24h}$ 增加 83%	葡萄柚汁通过抑制肠道 CYP3A4, 提高阿托伐他汀的 AUC	避免合用
葡萄柚汁	胺碘酮	影响疗效	葡萄柚汁完全抑制胺碘酮的主要代谢物 N-DEA 的生成, 使胺碘酮的 AUC 由 $(23.9 \pm 11.2) \mu g \cdot h/ml$ 增至 $(35.9 \pm 14.3) \mu g \cdot h/ml$ , 使 $C_{max}$ 由 $(1.87 \pm 0.6) \mu g/ml$ 升至 $(3.45 \pm 1.7) \mu g/ml$	葡萄柚汁抑制肠道 CYP3A4 而增加胺碘酮的 AUC, 也可能抑制胺碘酮代谢为 N-去甲胺碘酮 (N-DEA)	避免合用
葡萄柚汁	布地奈德	影响疗效	葡萄柚汁对缓释和常释剂型的布地奈德的影响相似, 使布地奈德的 AUC 增加 1 倍	推测葡萄柚汁通过抑制肠道 CYP3A4 能提高布地奈德的 AUC	避免合用
葡萄柚汁	丁螺环酮	影响疗效	葡萄柚汁使丁螺环酮的 $C_{max}$ 升高 4.3 倍, AUC 增加 9.2 倍, $t_{max}$ 由 0.75 h 延长至 3 h, $t_{1/2}$ 仅轻度延长	丁螺环酮的首过效应明显, 葡萄柚汁可抑制肠道 CYP3A4 和 P-gp, 显著增加丁螺环酮的 AUC	避免合用
葡萄柚汁	环孢素	影响疗效	葡萄柚汁使全血环孢素的 $AUC_{0 \rightarrow 12h}$ 增加 $(25 \pm 19) \%$ , 使环孢素代谢物 M9 的 $AUC_{0 \rightarrow 12h}$ 减少 $(22 \pm 11) \%$ , 使 $C_{max}$ 降低 $(36 \pm 6) \%$ ; 使环孢素代谢物 M1 的 $AUC_{0 \rightarrow 12h}$ 增加 $(13 \pm 14) \%$	葡萄柚汁通过抑制肠道 CYP3A4 和 P-gp 而增加了环孢素的 AUC	避免合用
葡萄柚汁	阿利吉仑	影响疗效	合用葡萄柚汁使阿利吉仑 $C_{max}$ 降低 81%, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 减少 61%, 消除 $t_{1/2}$ 从 26.1 h 缩至 23.6 h。葡萄柚汁使单剂量阿利吉仑的 $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ 和 $C_{max}$ 分别减小或降低 38%、37% 和 61%	葡萄柚汁可能通过抑制肠道 OATP1A2 而降低阿利吉仑的 AUC	避免合用

注: OATP1A2= 有机阴离子转运多肽 1A2

表 13 常见酶抑制剂 / 诱导剂及 P-gp 抑制剂的药物名称  
Table 13 Drug names of common enzyme inhibitors/inducers and P-gp inhibitors

类别	药物名称
CYP3A4/5 强抑制剂	伊曲康唑、伏立康唑、克拉霉素、替利霉素、阿扎那韦、茚地那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、胺碘酮
CYP3A4/5 中抑制剂	地尔硫卓、红霉素、氟康唑、维拉帕米、葡萄柚汁
CYP2C9 抑制剂	氟康唑、胺碘酮
CYP2C19 抑制剂	奥美拉唑、氟伏沙明、氟西汀
CYP2C8 抑制剂	吉非罗齐、氯吡格雷
CYP2D6 抑制剂	胺碘酮、帕罗西汀、西咪替丁、氟西汀
CYP3A4 强诱导剂	利福平、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、地塞米松
CYP2C8 诱导剂	利福平
CYP2C9 诱导剂	卡马西平、利福平、巴比妥类
CYP2C19 诱导剂	利福平、苯妥英
P-gp 抑制剂	维拉帕米、环孢素、克拉霉素

表 14 常用口服降糖药的药动学参数比较  
Table 14 Comparison of pharmacokinetic parameters of commonly used oral hypoglycemic agents

药物名称	t <sub>1/2</sub> (h)	血浆蛋白结合率 (%)	代谢酶	经粪便排出 (%)	经尿液排出
二甲双胍	1.7~4.5	0	-	-	24 h 排泄 90%
格列本脲	5	95	CYP2C9	50	50%
格列美脲	5~8	99	CYP2C9	35	58%
格列齐特缓释片	12~20	95	CYP2C9、CYP2C19	-	大部分
格列吡嗪	-	99	CYP2C9	10~20	60%~70%
格列喹酮	1~2	-	-	-	5%
那格列奈	1.5	98	CYP2C9、CYP3A4	-	85%
瑞格列奈	1	98	CYP2C8、CYP3A4	90	8%
阿卡波糖	3.7	-	-	50	35%
伏格列波糖	-	-	-	几乎全部	-
米格列醇	2	4	-	-	95% 原型
罗格列酮	3~4	99.8	CYP2C8、CYP2C9	23	64%
吡格列酮	3~7	99	CYP2C8、CYP3A4	>85	-
西格列汀	1~4	38	少量 (CYP3A4 和 CYP2C8)	13	87% (80% 原型)
维格列汀	1~2	9.3	少量 (约 55% 经非 CYP450 途径水解代谢, LAY151)	15	85% (21%~33% 原型)
沙格列汀	Sax: 2, 活性产物: 4	<10	CYP3A4/5 与强效 CYP3A4/5 抑制剂合用时 2.5 mg/d	22	75% (24% 原型, 36% 活性产物)
阿格列汀	1~2	20	很少代谢	-	60%~76% 原型
利格列汀	1~3	70	很少代谢	95	<5%
达格列净	12.9	91	UGT1A9	21	75%
卡格列净	10.6~13.1	99	7% 经 CYP3A4	3.2	33% 活性产物, <1% 原型

注: - 为无此项

《老年人多重用药安全管理专家共识》编写组成员名单 (按姓氏汉语拼音顺序)

- 范建高 上海新华医院消化内科
- 巩秋红 中国医学科学院阜外医院心血管科
- 惠汝太 中国医学科学院阜外医院心血管科
- 纪立农 北京大学人民医院内分泌科
- 纪立伟 卫生部北京医院药学部药剂科
- 李春霖 中国人民解放军总医院老年内分泌科
- 李光伟 中国医学科学院阜外医院内分泌与心血管病诊治中心
- 李 强 深圳大学总医院内分泌科
- 刘幼硕 中南大学湘雅二医院老年病科
- 刘治军 北京安贞医院药剂科
- 彭永德 上海交通大学附属第一人民医院内分泌科
- 谌贻璞 北京安贞医院肾内科
- 宋海波 国家药品不良反应监测中心中药部
- 苏 青 上海新华医院内分泌科
- 严 励 中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科
- 杨立勇 福建医科大学附属第一医院内分泌科
- 杨 涛 南京医科大学第一附属医院内分泌科
- 张 晶 北京佑安医院丙肝与中毒性肝病科
- 赵维纲 北京协和医院内分泌科
- 赵志刚 北京天坛医院药剂科

参考文献

- [1] 殷立新, 张立辉. 特殊人群用药指导丛书: 老年人用药指导 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [2] 陶立群. 我国老年慢性病现状及发展趋势 [J]. 老龄问题研究, 2006 (3): 17-29.
- [3] JI L, HU D, PAN C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients [J]. Am J Med, 2013, 126 (10): 925, e11-22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.035.
- [4] KAUFMAN D W, KELLY J P, ROSENBERG L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the slone survey [J]. JAMA, 2002, 287 (3): 337-344.
- [5] FIALOVD D, TOPINKOVA E, GAMBASSI G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe [J]. JAMA, 2005, 293 (11): 1348-1358. DOI: 10.1001/jama.293.11.1348.
- [6] KIM H A, SHIN J Y, KIM M H, et al. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly [J]. PLoS One, 2014, 9 (6): e98043. DOI: 10.1371/journal.pone.0098043.
- [7] LAM D P, MAK C F, CHAN S M, et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly Hong Kong Chinese patients [J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58 (1): 203-205. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02656.x.
- [8] JOHNNEL K, KLARIN L. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600, 000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register [J]. Drug Saf, 2007, 30 (10): 911-918.

- [9] 刘治军, 韩红蕾. 药物相互作用基础与临床 [J]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [10] 张波, 闫雪莲, 王秋梅, 等. 重视老年人多重用药问题 [J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(2): 171-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2012.02.024.  
ZHANG B, YAN X L, WANG Q M, et al. Attaching great importance to polypharmacy in elderly patients [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2012, 31(2): 171-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2012.02.024.
- [11] KAKU K. Efficacy of voglibose in type 2 diabetes [J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(8): 1181-1190. DOI: 10.1517/14656566.2014.918956.
- [12] BALFOUR J A, MCTAVISH D. Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus [J]. Drugs, 1993, 46(6): 1025-1054.
- [13] AHR H J, BOBERG M, KRAUSE H P, et al. Pharmacokinetics of acarbose. Part I: absorption, concentration in plasma, metabolism and excretion after single administration of [14C] acarbose to rats, dogs and man [J]. Arzneimittelforschung, 1989, 39(10): 1254-1260.
- [14] MIURA T, UENO K, TANAKA K, et al. Impairment of absorption of digoxin by acarbose [J]. J Clin Pharmacol, 1998, 38(7): 654-657.
- [15] MORREALE A P, JANETZKY K. Probable interaction of warfarin and acarbose [J]. Am J Health Syst Pharm, 1997, 54(13): 1551-1552.
- [16] DASH R P, BABU R J, SRINIVAS N R. Reappraisal and perspectives of clinical drug-drug interaction potential of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors such as acarbose, voglibose and miglitol in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Xenobiotica, 2018, 48(1): 89-108. DOI: 10.1080/00498254.2016.1275063.
- [17] SCHEEN A J. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions [J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(9): 573-588. DOI: 10.2165/11532980-000000000-00000.
- [18] 陈莉明. 二肽基肽酶IV抑制剂类口服降糖药的药化性质和药理活性综合比较分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(8): 508-510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.08.014.  
CHEN L M. Comparative of the pharmacokinetics and pharmacological activities of two peptidyl peptidase IV inhibitors oral antidiabetic drugs [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2016, 8(8): 508-510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.08.014.
- [19] GRAEFE-MODY U, RETLICH S, FRIEDRICH C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin [J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(7): 411-427. DOI: 10.2165/11630900-000000000-00000.
- [20] BROWN N J, BYIERS S, CARR D, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema [J]. Hypertension, 2009, 54(3): 516-523. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134197.

### 中英文全称、缩写及概念解释

· I相药物代谢酶细胞色素P450 (CYP450): 存在于多种组织和器官中, 构成一个血红素硫醇盐蛋白超家族, 在肝脏中的含量最丰富, 与肝脏疾病关系密切。CYP450是一个单氧化酶家族, 对人类的I相药物代谢具有重要意义, 能催化大量内源性和外源性复合物的代谢, 包括异生物质、药物、环境毒物、类固醇和脂肪酸等。

· 双硫仑样反应 (disulfiram-like reaction): 又称双硫醒样反应或酒醉貌反应, 指双硫仑抑制乙醛脱氢酶, 阻挠乙醇的正常代谢, 致使饮用少量乙醇也可引起乙醛中毒的反应。对于一般较轻的反应, 不需治疗可自行恢复。若出现剧烈反应, 如呼吸抑制、虚脱、惊厥、心功能失常时应采取相应措施救治。

· 5-羟色胺综合征 (5-HTS): 神经系统中5-羟色胺功能亢进所引起的一组症状和体征, 主要临床表现是认知功能和行为改变、神经肌肉异常、自主神经功能不稳定等。是由药物及其相互作用产生的中枢和外周神经系统细胞突触间隙5-羟色胺递质浓度过多所致的药物不良反应, 有可能危及生命, 多数由治疗性药物、故意限药或意外药物相互作用引起。

· 酶的底物 (substrates): 在生物化学领域指参与生化反应的物质, 可为化学元素、分子或化合物, 经酶作用可形成产物。一个生化反应的底物常同时也是另一个化学反应的产物。

· 抑制剂 (inhibitors): 药酶活性减弱, 使其他药物或本身代谢减慢, 占代谢性相互作用的70%。

· 诱导剂 (inducers): 药酶活性增强, 使其他药物或本身代谢加速, 占代谢性相互作用的23%。

· 竞争性抑制: 通常当两种药物均是同一个酶的底物时, 底物之间产生竞争, 抑制彼此的代谢。

· 机制基础抑制: 也叫自杀性抑制, 如大环内酯类经CYP3A4代谢, 代谢物可与CYP450分子中血红蛋白的亚铁形成亚硝基烷烃复合物而使酶失活。

· 非选择性抑制: 指药物对多个CYP450同工酶均有抑制作用, 缺乏选择性。如西咪替丁可同时抑制CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2。

(收稿日期: 2018-08-23)

(本文编辑: 陈素芳)