

医院门诊患者克拉霉素与他汀类药物潜在代谢性相互作用处方分析

程军(蚌埠市第三人民医院药学部, 安徽 蚌埠 233000)

摘要: 目的 分析门诊患者克拉霉素与他汀类药物代谢性相互作用处方, 促进合理用药。方法 通过医院合理用药软件系统抽取 2017 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日使用克拉霉素联合他汀类药物的所有门诊处方, 以 Micromedex 药物相互作用数据库为基础, 鉴别出潜在的代谢性药物相互作用(pDDIs)并进行严重性分级, 结合 CNKI、VIP、万方及 PubMed 数据库收录的克拉霉素与他汀类药物相互作用致不良反应个案报道文献进行分析。**结果** 共收集到克拉霉素联合使用他汀类药物处方 41 张, 发生 pDDIs 处方 30 张, 其中阿托伐他汀 24 张, 辛伐他汀 6 张, 严重性分级均为“Major(B)”。检索出克拉霉素与他汀类药物相互作用致不良反应个案报道 12 例, 其中发生横纹肌溶解 11 例。**结论** 该院克拉霉素与他汀类药物存在 pDDIs, 且辛伐他汀超剂量使用, 需要加强监测和干预, 减少用药风险。

关键词: 克拉霉素; 他汀类药物; 药物相互作用

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)06-0724-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.017

引用本文: 程军. 医院门诊患者克拉霉素与他汀类药物潜在代谢性相互作用处方分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 724-727.

Analysis of the Outpatient Prescriptions of Metabolic Interactions Between Clarithromycin and Statins

CHENG Jun(Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu 233000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the outpatient prescriptions of metabolic interactions between clarithromycin and statins, and promote rational drug use. **METHODS** Outpatient prescriptions of using clarithromycin in combination with statins from January 1, 2017 to December 31, 2018 through rational drug software system in a hospital were surveyed. Based on the Micromedex database of drug interactions, potential drug-drug interactions(pDDIs) were identified and classified into categories of potential clinical outcome. The case reports of adverse reactions between clarithromycin and statins were collected from CNKI, VIP, Wanfang and PubMed and analyzed. **RESULTS** A total of 41 prescriptions of clarithromycin combined with statins were enrolled. There were 30 prescriptions for pDDIs, including 24 atorvastatin prescriptions and 6 simvastatin prescriptions. The severity level of pDDIs was determined by Major(B). Twelve cases of adverse reactions caused by interaction between clarithromycin and statins were included. In which, 11 cases occurred rhabdomyolysis. **CONCLUSION** There are pDDIs between clarithromycin and statins in the hospital, and simvastatin showed overdose medication. It is necessary for hospital to strengthen monitoring and intervention to reduce the risk of medication.

KEYWORDS: clarithromycin; statins; drug-drug interactions

他汀类药物属于羟基-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂, 主要降低低密度脂蛋白胆固醇, 是临床广泛用于预防和治疗冠心病、中风等心血管疾病的一线药物^[1]。目前临床常用的他汀类药物主要有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及匹伐他汀等。其中, 阿托伐他汀、辛伐他汀和洛伐他汀主要通过细胞色素 P450 同工酶 3A4(CYP3A4)代谢^[2]。2012 年 3 月 1 日, 美国食品药品监督管理局发布了他汀类药物与其他药物的相互作用导致不良反应发生风险增高的警告^[3], 而 CYP3A4 抑制剂是他汀类药物发生潜在的药物相互作用的常见原因^[4]。

目前, 有相关文献对他汀类药物代谢性相互作用的处方进行分析, 且以他汀类药物与心血管药物的相互作用分析为主^[5-6], 很少有深入研究他汀类药物与克拉霉素潜在药物相互作用及严重性分级的相关报道, 也未有文献系统研究克拉霉素联合使用他汀类药物致不良反应的个案报道。克拉霉素是一种常见的大环内酯类抗菌药物, 是 CYP3A4 酶强抑制剂^[7]。1 项基于大样本的人群队列研究表明克拉霉素联合经过 CYP3A4 酶代谢的他汀类药物时, 会增加他汀类药物毒性的风险^[8]。本研究调查分析蚌埠市第三人民医院克拉霉素联合他汀类药物的处方, 对克拉霉素与他汀类药物潜在的药物相互作用进行严重性分级, 并收集和

基金项目: 蚌埠市第四周期临床药学重点专科建设项目(蚌卫教[2013]11)

作者简介: 程军, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0552)3030053 E-mail: 22791240@qq.com

分析克拉霉素联合使用他汀类药物致不良反应的个案报道, 以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用笔者所在医院合理用药软件系统调取 2017 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日门诊患者使用克拉霉素的所有处方, 在克拉霉素处方中搜索出联合用药含有他汀类药物的处方。

1.2 研究方法

1.2.1 门诊克拉霉素联合他汀类药物的处方调查 利用 Excel 2010 软件记录处方中患者科室、姓名、性别、年龄、诊断、使用剂量等相关信息。以 Micromedex 药物相互作用数据库(网址: <http://www.reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)为基础, 结合药品说明书及相关文献, 对克拉霉素与他汀类药物潜在的药物相互作用进行严重性分级^[9]。pDDIs 的严重性分级见表 1。

表 1 pDDIs 严重性分级

Tab. 1 Severity level of pDDIs

分级	具体描述
Type-A 禁忌	相互作用可以威胁患者生命, 联合使用是禁忌
Type-B 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, 需要干预去减少或预防严重的不良反应
Type-C 中度	相互作用可能会引起患者病情加重, 需要严密监测
Type-D 轻度	相互作用临床效应有限, 不需要替代药物

1.2.2 克拉霉素联合使用他汀类药物致不良反应的个案报道的收集 中文以“克拉霉素”和“他汀”, 英文以“Clarithromycin”和“Statin”为检索词, 检索 CNKI、VIP、万方数据库及 PubMed 数据库中克拉霉素联合使用他汀类药物致不良反应的个案报道。检索时间截至 2019 年 2 月 28 日。

2 结果

2.1 2017—2018 年克拉霉素联合使用他汀类药物处方统计

2017—2018 年克拉霉素处方 19 458 张, 联合用药他汀类处方共 41 张, 其中阿托伐他汀 24 张, 瑞舒伐他汀 9 张, 辛伐他汀 6 张, 氟伐他汀 2 张。克拉霉素联合使用 CYP3A4 代谢的他汀类处方 30 张(阿托伐他汀 24 张, 辛伐他汀 6 张), 存在 pDDIs。30 张处方中, 14 张女性, 16 张男性。患者年龄在 59~91 岁, 平均年龄 79 岁。主要诊断为冠心病 21 张, 高血压 14 张, 糖尿病 3 张, 脑梗死 2 张, 高脂血症 1 张; 诊断中合并支气管感染 24 张, 肺部

感染 3 张, 支原体感染 1 张, 上呼吸道感染 1 张, 胃溃疡 1 张。pDDIs 处方科室分布及他汀类药物用药剂量结果见表 2。

表 2 克拉霉素与他汀类药物存在 pDDIs 的处方一般情况统计

Tab. 2 Statistics of prescriptions of pDDIs between clarithromycin and statins

科室	处方张数	他汀类药物剂量及张数
全科医学科	22	阿托伐他汀钙 20 mg(9)、阿托伐他汀钙 10 mg(9)、辛伐他汀 25 mg(2)、辛伐他汀 20 mg(1)、辛伐他汀 15 mg(1)
急诊内科	4	阿托伐他汀钙 20 mg(3)、辛伐他汀 5 mg(1)
心内科	2	阿托伐他汀钙 10 mg(1)、辛伐他汀 10 mg(1)
中西医结合科	1	阿托伐他汀钙 20 mg(1)
内分泌科	1	阿托伐他汀钙 10 mg(1)

2.2 克拉霉素与他汀类药物 pDDIs 严重性分级

依据 Micromedex 药物相互作用数据库及药品说明书, 克拉霉素与阿托伐他汀或辛伐他汀联合使用, 存在横纹肌溶解发生的风险。其 pDDIs 严重性分级为“Major(B)”。见表 3。

表 3 克拉霉素与他汀类药物 pDDIs 严重性分级

Tab. 3 Severity level of pDDIs between clarithromycin and statins

潜在的代谢性药物相互作用	处方张数	分级	潜在的风险
克拉霉素+阿托伐他汀	24	Major(B)	横纹肌溶解
克拉霉素+辛伐他汀	6	Major(B)	横纹肌溶解

2.3 克拉霉素与他汀类药物相互作用致不良反应个案报道文献汇总

检索相关数据库, 克拉霉素与他汀类药物相互作用致不良反应个案报道 12 篇^[10-21]。其中, 英文文献 10 篇, 西班牙文 1 篇, 中文 1 篇。见表 4。

3 讨论

调查发现, 克拉霉素联合阿托伐他汀或辛伐他汀处方 30 张, 且为老年患者, 虽然未出现肌肉疼痛、横纹肌溶解等不良事件, 但存在发生横纹肌溶解的潜在风险, pDDIs 严重性分级为“Major(B)”。他汀类药物与大环内酯类抗菌药物尤其是克拉霉素发生 DDI 早已引起关注。美国食品药品监督管理局调查 1997 年 11 月—2000 年 3 月的不良事件报告系统, 发现 CYP3A4 酶代谢他汀类药物相关性横纹肌溶解症 520 例, 联合使用大环内酯类抗菌药物 42 例^[22]。Li 等^[6]开展了 1 项 721 277 例患者使用 CYP3A4 酶代谢的他汀类药物(阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀)人群队列研究, 其中 75 858 例患者接受了克拉霉素治疗, 出现横纹肌溶解 24 例(0.03%)。

表 4 克拉霉素与他汀类药物相互作用致不良反应个案报道文献一览表

Tab. 4 Data of case reports of adverse reactions between clarithromycin and statins

编号	性别	年龄/岁	克拉霉素用药剂量/mg·d ⁻¹	克拉霉素用药时间	他汀类药物	他汀类用药剂量/mg·d ⁻¹	ADR 临床表现	治疗措施	转归
1 ^[10]	男	67	250	1 月	辛伐他汀	80	横纹肌溶解症	停用克拉霉素及辛伐他汀, 肾脏替代疗法	治愈
2 ^[11]	男	49	1 000	4 d	辛伐他汀	80	横纹肌溶解症	停用克拉霉素及辛伐他汀, 连续静脉血液滤过	治愈
3 ^[12]	女	60	500	3 周	辛伐他汀	80	横纹肌溶解症	停用辛伐他汀	治愈
4 ^[13]	男	64	不详	3 周	辛伐他汀	80	横纹肌溶解症、肾功能衰竭	停用克拉霉素及辛伐他汀, 连续静脉血液滤过	死亡
5 ^[14]	男	78	不详	1 周	辛伐他汀	80	横纹肌溶解症、肾功能减退	停用辛伐他汀	治愈
6 ^[15]	男	68	不详	5 周	辛伐他汀	40	横纹肌溶解症、肾功能损伤	停用克拉霉素及辛伐他汀, 连续静脉血液滤过	好转
7 ^[16]	男	71	不详	2 周	辛伐他汀	40	横纹肌溶解症	不详	治愈
8 ^[17]	女	77	1 000	3 d	辛伐他汀	20	横纹肌溶解症	停用辛伐他汀	治愈
9 ^[18]	男	34	1 000	8 d	阿托伐他汀	40	横纹肌溶解症	停用阿托伐他汀及克拉霉素	治愈
10 ^[19]	男	74	1 000	7 d	阿托伐他汀	20	严重肌肉疼痛	停用阿托伐他汀	治愈
11 ^[20]	女	51	1 000	2 d	阿托伐他汀	10	横纹肌溶解症	停用阿托伐他汀及克拉霉素, 心脏起搏器被安置, 给予利尿剂	治愈
12 ^[21]	女	76	500	10 d	洛伐他汀	40	横纹肌溶解症	停用洛伐他汀	好转

检索相关数据库, 克拉霉素与他汀类药物相互作用致不良反应个案报道 12 例, 涉及 3 种他汀类药物, 均通过 CYP3A4 酶代谢, 其中辛伐他汀 8 例, 阿托伐他汀 3 例, 洛伐他汀 1 例。不良反应临床表现主要为横纹肌溶解, 3 例继发肾功能损伤。其中 1 例克拉霉素和阿托伐他汀合用, 临床表现为横纹肌溶解、肾功能衰竭, 停用克拉霉素及辛伐他汀, 并给予连续静脉血液滤过, 因发生感染而死亡^[13]。12 例报道中, 辛伐他汀日剂量 80 mg 5 例, 40 mg 2 例, 20 mg 1 例; 阿托伐他汀 40 mg 1 例, 20 mg 1 例, 10 mg 1 例, 洛伐他汀 40 mg 1 例。他汀类药物诱发横纹肌溶解有剂量依赖性^[23], 《美国心脏协会的科学申明: 他汀类和选择性应用心血管疾病的药物之间相互作用的管理建议》^[24] 建议克拉霉素与阿托伐他汀联合使用时, 阿托伐他汀日限定剂量为 20 mg, 辛伐他汀日限定剂量为 10 mg。笔者所在医院 3 张辛伐他汀日剂量超过推荐剂量, 而在 12 例个案报道中, 8 例辛伐他汀日剂量均超过推荐剂量, 1 例阿托伐他汀日剂量超过推荐剂量。临床医师在开具他汀类药物处方时, 要重点关注药物相关作用时他汀类药物的剂量, 以减少和避免不良反应的发生。

克拉霉素与他汀类药物相互作用致不良反应个案报道中, 1 例患者联合使用克拉霉素与洛伐他汀, 发生横纹肌溶解症, pDDIs 严重性分级为“Contraindicated(A)”, 提示联合使用是禁忌。而克拉霉素与阿托伐他汀及辛伐他汀药物相互作用

严重性分级为“Major(B)”, 可能威胁患者生命, 需要采取措施进行积极干预。调查发现, 克拉霉素与他汀类存在 pDDIs 的 30 张处方中, 克拉霉素用于呼吸系统感染 28 张, 建议医师对于阿托伐他汀或辛伐他汀处方, 需联合使用大环内脂类药物时, 选择阿奇霉素。研究表明, 克拉霉素与辛伐他汀或阿托伐他汀药物相互作用的曲线下面积比值(AUCR=AUC 有抑制剂/AUC 无抑制剂)分别为 9.85 及 2.54^[25], 而阿奇霉素与阿托伐他汀药物相互作用的曲线下面积比值分别为 0.98^[26], 提示克拉霉素与他汀药物发生相互作用的强度远大于阿奇霉素。而临床应用研究也表明, 与阿奇霉素相比, 克拉霉素与他汀类药物联用发生横纹肌溶解症而住院的绝对风险增加值为 0.02%, 相对危险度(RR)为 2.17^[8]。本调查中, 有 2 例患者因 HP 感染等疾病而需要使用克拉霉素时, 建议换用瑞舒伐他汀、普伐他汀或氟伐他汀。普伐他汀和匹伐他汀几乎不经过 P450 酶代谢, 瑞舒伐他汀主要经过 CYP2A9 酶代谢。但 1 项纳入 51 523 例使用克拉霉素患者与 52 518 例使用阿奇霉素的大样本研究结果表明^[27], 克拉霉素联合使用非 CYP3A4 代谢的他汀类药物(瑞舒伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀), 与阿奇霉素比较, 发生横纹肌溶解的不良事件风险增加, 提示可能与存在其他的药物相互作用机制, 需要开展相关研究来进一步探索。

综上所述, 笔者所在医院存在克拉霉素联合使用阿托伐他汀或辛伐他汀处方, 且辛伐他汀超

剂量使用, 虽然数量不多, 但 pDDIs 严重性分级为“严重 Major(B)”, 有发生横纹肌溶解的风险, 主要集中在全科医学科。临床药师需有针对性地加强相关科室医师药物相互作用知识培训。目前, 医院已经利用合理用药软件, 在门诊医师开具此类电子处方时, 处方窗口实时出现 pDDIs 用药警示框; 医院正在积极引进处方审核软件, 协助审核药师加强处方干预, 审核药师也要主动学习药知识, 提高审方能力。另外, 临床药师要加大对长期使用他汀类药物的患者进行合理用药监护与指导, 及时发现和干预 pDDIs。

REFERENCES

- [1] XU D H, WANG F, YAN W. Comparison of commonly used statins [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(7): 1112-1117.
- [2] NEUVONEN P J, NIEMI M, BACKMAN J T. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance [J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(6): 565-581.
- [3] FAN P, GAO Y Y, HE L L, et al. Practice and discussion to improve the pharmacist intervention skills about rational clinical use of statins [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2018, 38(19): 2079-2083.
- [4] RÄTZ BRAVO A E, TCHAMBAZ L, KRÄHENBÜHL-MELCHER A, et al. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy [J]. Drug Saf, 2005, 28(3): 263-275.
- [5] 徐海燕, 刘冬, 王文刚, 等. 他汀类药物与常见心血管药物相互作用的研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(11): 1582-1584.
- [6] LI P, WANG C Y. Interaction between statins and common cardiovascular drugs [J]. China Pharm(中国药业), 2019, 28(7): 82-84.
- [7] 吕秋菊, 蒲强红. 大环内酯类抗菌药物介导的药物相互作用临床试验文献评估 [J]. 中国药房, 2017, 28(5): 715-720.
- [8] PATEL A M, SHARIFF S, BAILEY D G, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: A population-based cohort study [J]. Ann Int Med, 2013, 158(12): 869-876.
- [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): 1052-1056.
- [10] EZAD S, CHEEMA H, COLLINS N. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction [J]. Oxf Med Case Reports, 2017(3): 86-88.
- [11] KAHRI A J, VALKONEN M M, VUORISTO M K E, et al. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin [J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(4): 719.
- [12] COOPER J M, JONES A L. Neuroleptic malignant syndrome or a statin drug reaction? A case report [J]. Clin Neuropharmacol, 2009, 32(6): 348-349.
- [13] LEE A J, MADDIX D S. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin [J]. Ann Pharmacother, 2001, 35(1): 26-31.
- [14] MOLDEN E, ANDERSSON K S. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients [J]. Pharmacotherapy, 2012, 27(4): 603-607.
- [15] HILL F J, MCCLOSKEY S J, SHEERIN N. From a fish tank injury to hospital haemodialysis: The serious consequences of drug interactions [J]. BMJ Case Rep, 2015. Doi: 10.1136/bcr-2015-209961.
- [16] VALERO R, RODRIGO E, ZUBIMENDI J A, et al. Rhabdomyolysis secondary to the interaction of statins with macrolides in a renal transplant patient [J]. Nefrologia, 2004, 24(4): 382-383.
- [17] WAGNER J, SUESSMAIR C, PFISTER H W. Rhabdomyolysis caused by co-medication with simvastatin and clarithromycin [J]. J Neurol, 2009, 256(7): 1182-1183.
- [18] MAH MING J B, GILL M J. Drug-induced rhabdomyolysis after concomitant use of clarithromycin, atorvastatin, and lopinavir/ritonavir in a patient with HIV [J]. AIDS Patient Care STDs, 2003, 17(5): 207-210.
- [19] ZHANG Z H, SUN P P, CHEN J. Medical record analysis of severe myopathy induced by interaction between atorvastatin and clarithromycin [J]. Pharm Today(今日药学), 2015, 25(11): 800-802.
- [20] SIPE B E, JONES R J, BOKHART G H. Rhabdomyolysis causing AV Blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction [J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(6): 808-811.
- [21] GRUNDEN J W, FISHER K A. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin [J]. Ann Pharmacother, 1997, 31(7/8): 859-863.
- [22] MOHAMEDA O, JAMES P W. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis [J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(2): 288-295.
- [23] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(11): 890-894.
- [24] WIGGINS B S, SASEEN J J, REED B N, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: A scientific statement from the American heart association [J]. Circulation, 2016, 134(21): e468-e495.
- [25] JACOBSON T A. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors [J]. American J Cardiol, 2004, 94(9): 1140-1146.
- [26] AMSDEN G W, KUYE O, WEI G C. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2002, 42(4): 444-449.
- [27] LI D Q, KIM R, MCARTHUR E, et al. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4 [J]. CMAJ, 2015, 187(3): 174-180.

收稿日期: 2019-04-24

(本文责编: 沈倩)