



药物相互作用：过去、现在和未来

同济大学附属第十人民医院

沈甫明

2020-07-21

目录

CONTENTS



什么是DDI



如何识别DDI



如何管理DDI



展望

DDI的定义

药物-药物相互作用 (Drug-drug interaction, DDI)

- ✓ **两种或两种以上药物**
- ✓ **同时或在一定时间内服用**
- ✓ **在机体因素影响下，因为彼此间的交互作用而发生的药理学或药效学的变化**
- ✓ **临床表现：**
 - 药效增强和（或）毒副作用加重**
 - 药效减弱和（或）毒副作用减轻**





DDI的分类

根据DDI发生的机制，可分为：

药效学相互作用

疗效的相加、协同、
或拮抗

药物毒副作用改变

现象明显

药代动力学相互作用

吸收 (absorption)

分布 (distribution)

代谢 (metabolism)
(40%)

排泄 (excretion)

机制



药物代谢酶

药物转运蛋白

血浆蛋白

药物代谢基因
多态性



DDI的机制

药物代谢酶介导的DDI:

药物代谢酶	机制	经典案例举例
CYP450酶（主要）： CYP3A4 CYP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6	诱导 药物代谢酶	利福平诱导CYP3A4活性，增加唑吡坦代谢，显著降低其作用
二相结合酶： UGT等	抑制 药物代谢酶	奎尼丁抑制CYP2D6 活性，抑制硫利达嗪代谢，致其血药浓度升高，出现猝死



DDI的机制

转运蛋白介导的DDI:

转运蛋白	机制	经典案例举例
P糖蛋白 乳腺癌耐药蛋白 有机阴离子转运体1和3 有机阴离子转运多肽1B1和1B3	诱导 转运蛋白	利福平诱导P-gp 活性，和地高辛合用，增加P-gp 介导的地高辛外排，降低地高辛血药浓度
有机阳离子转运体2 多药和毒物外排转运体 多药耐药蛋白 胆盐外排泵	抑制 转运蛋白	利福平抑制OATP1B1/3，和格佐匹韦合用，使格佐匹韦的暴露量升高10.22倍



DDI的机制

血浆蛋白介导的DDI:

血浆蛋白	机制	经典案例举例
白蛋白 α_1 -酸性糖蛋白 脂蛋白	药物竞争血浆蛋白结合位点，使药物血浆浓度改变	华法林、保泰松与血浆蛋白结合率较高，两者合用时，保泰松可以在结合位点置换出华法林，导致抗凝作用增强 口服血浆蛋白结合率 99% 的抗凝血药双香豆素和血浆蛋白结合率 98% 的保泰松后，双香豆素血药浓度成倍增长，而导致出血

蛋白结合率高的药物联用时，在蛋白结合位点上产生的竞争性结合具有临床意义

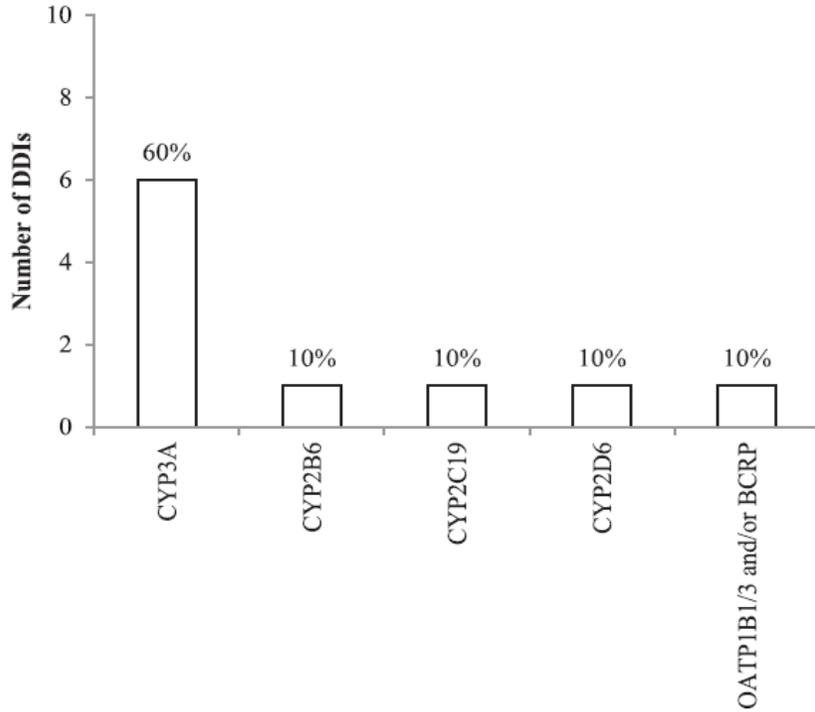


DDI的机制

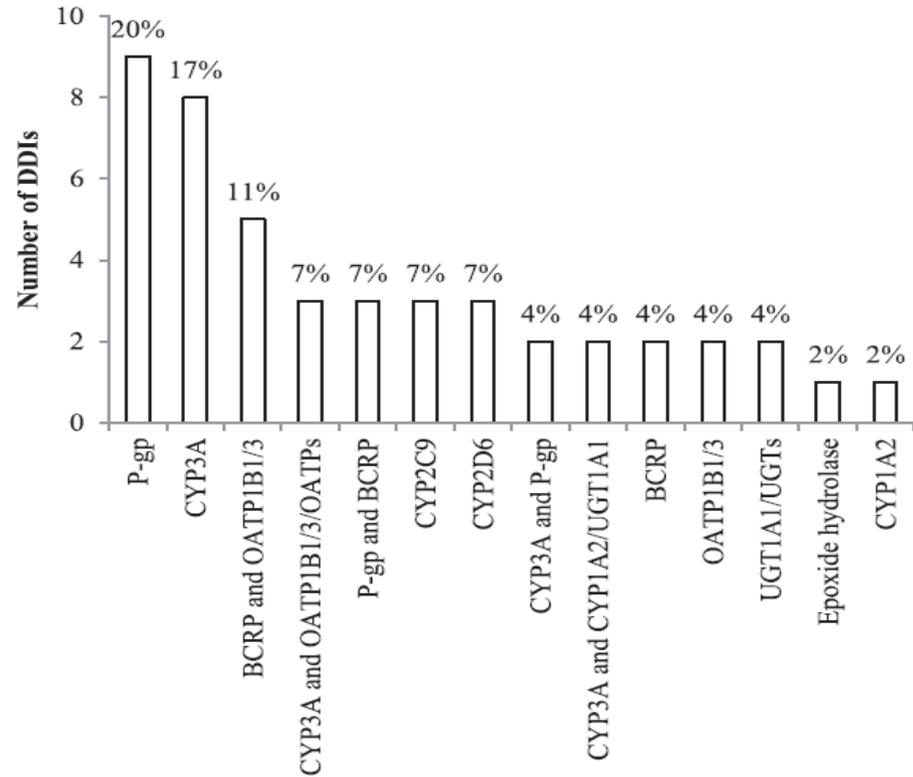
药物代谢基因多态性介导DDI:

药物代谢活性单元	亚 型	经典案例举例
CYP2C19 CYP3A4 CYP2C9 CYP1A1 CYP3A5 CYP1A2 CYP2D6	正常代谢型 中间代谢型 慢代谢型 超快代谢型	奥美拉唑抑制CYP2C19活性，使氯吡格雷(前药)，无法经CYP2C19代谢成为活性产物

CYP酶和药物转运蛋白在DDI的角色日益重要



2013年至2016年期间，在FDA批准的103种药物中，产生**诱导型DDI**的数量



2013年至2016年期间，在FDA批准的103种药物中，产生**抑制型DDI**的数量



食物与药物间存在复杂的相互作用：食物-药物相互作用

- 苹果汁、西柚汁和橙汁抑制肠道吸收转运蛋白OATP2B1，导致底物药物吸收减少
 - 1) 苹果汁、西柚汁和橙汁均能抑制OATP2B1介导的雌酮3-硫酸钠的摄取
 - 2) 苹果汁和葡萄汁是OATP2B1抑制剂，可显著减少非索非那定的暴露

- 西柚汁抑制CYP3A4，增加相关药物药物的血浆浓度
 - 1) 西柚汁通过抑制CYP3A4，抑制咪达唑仑代谢，使其血药浓度升高
 - 2) 西柚汁通过抑制CYP3A4，抑制环孢素代谢，使其血药浓度升高



史上重大DDI事件

米贝地尔和美托洛尔

米贝地尔与美托洛尔合用致严重心动过缓；与 β 受体阻滞剂合用致严重心源性休克，其中一例死亡。1998年被罗氏撤市

1993

1998

阿司咪唑

1992年，英国药物安全委员会警告阿司咪唑不能与红霉素和酮康唑合用，1999年强生公司停产

2001

氟尿嘧啶和索立夫定

日本发生5氟尿嘧啶和索立夫定药物相互作用的事件，导致15例肿瘤患者死于5氟尿嘧啶中毒

1998

特非那定

特非那定与CYP3A4强抑制剂（如大环内酯类抗生素）合用时，可发生室性心动过速而致死，1998年FDA停用并建议撤市

1999

西立伐他汀钠和吉非罗奇

美国发生的31例与西立伐他汀钠有关的命案中，有12例同时合用了吉非罗奇，与吉非罗奇合用明显加重肌肉毒性。2001年撤市

临床上DDI的识别和风险管理十分必要！

目录

CONTENTS



什么是DDI



如何识别DDI



如何管理DDI



展望



DDI识别的重要性

用药的复杂性

治疗的复杂性、多重用药、人体内药物功能和分子复杂性，使**发生DDI的风险升高**

DDI引发ADE的可避免性

临床上由于未能有效地识别DDI，引发**超过30%**的ADE，而这些ADE本是可以避免的

ADE相关的DDI的隐匿性

ADE相关的DDI可能**经常是未被发现的**，他们的临床相关性被医生低估了

DDI判断标准的不统一性

DDI判断标准不统一，给DDI的识别造成困扰

临床上准确的识别DDI至关重要！



DDI识别手段





人工识别DDI

人工识别DDI主要依靠：

临床药学专家

制定统一的药物相互作用判断标准、发现具有临床意义的相互作用药物、培训及科普

医生和临床药师

深入临床一线、全程参与用药过程、审核医嘱、开展用药监测、及时上报不良反应

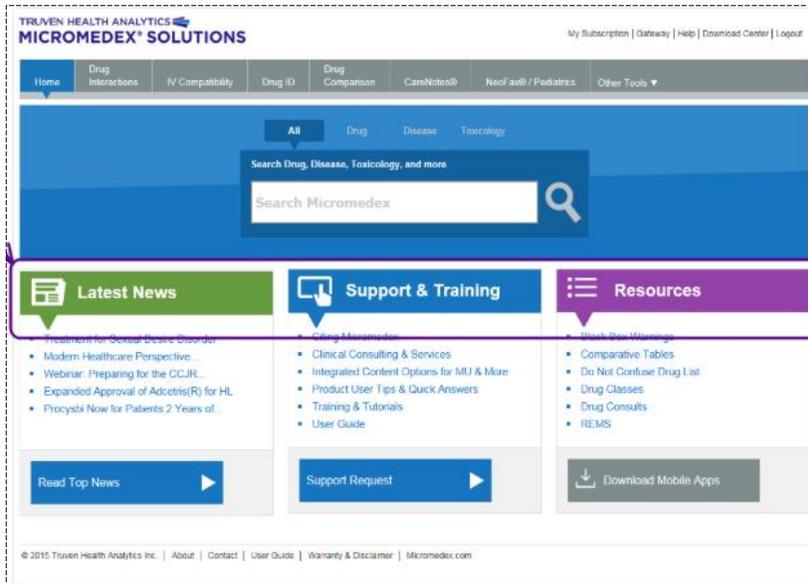
社区医院医务工作者

全程参与用药过程、用药监测及随访、审核医嘱、及时上报不良反应

家庭医师

国外

DDI软件: British National Formulary, Drug Interaction Facts, Drug-Reax, Lexi-Interact, Pharmavista, Stockley' s Drug Interactions, The Medical Letter and Vidal, 常用于处方 (用药医嘱) 的检查, 以发现最具临床相关性的DDI



Drug-Reax (Micromedex®)



Lexi-Interact



Pharmavista



信息系统识别DDI

此外，一些其它的数据库也列出了已知的DDI，包括：Dailymed, DrugBank 和 Medscape

Dailymed

DrugBank

Medscape



数据挖掘识别新型DDI

为什么要通过数据挖掘识别新型DDI?

01

常用的药物相互作用信息系统的DDI仅仅**包含DDI的一小部分**

02

更多的DDI隐藏在期刊论文、技术报告和不良事件报告等系统中，构成了极其丰富和不断增长的信息来源

03

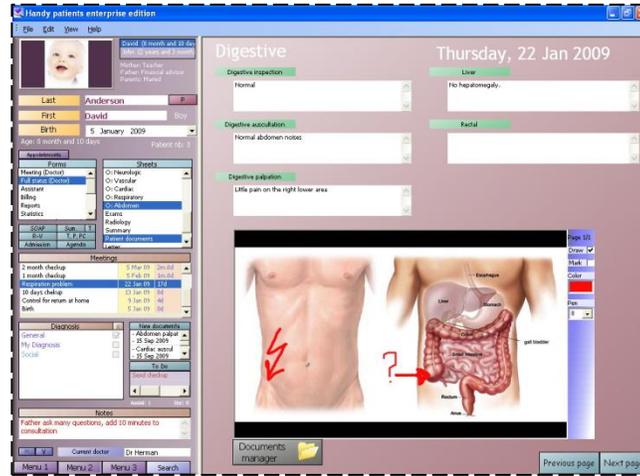
通过数据挖掘，可以快速高效的自动提取新型DDI

数据挖掘识别新型DDI

期刊论文、电子健康档案 (electronic health record, EHR) 数据库、WHO数据库、
保险索赔数据库、Medline数据库、技术报告系统、不良事件报告系统等包含大量潜在
的DDI信息，可供DDI相关的数据挖掘



期刊论文



EHR数据库



不良事件报告系统



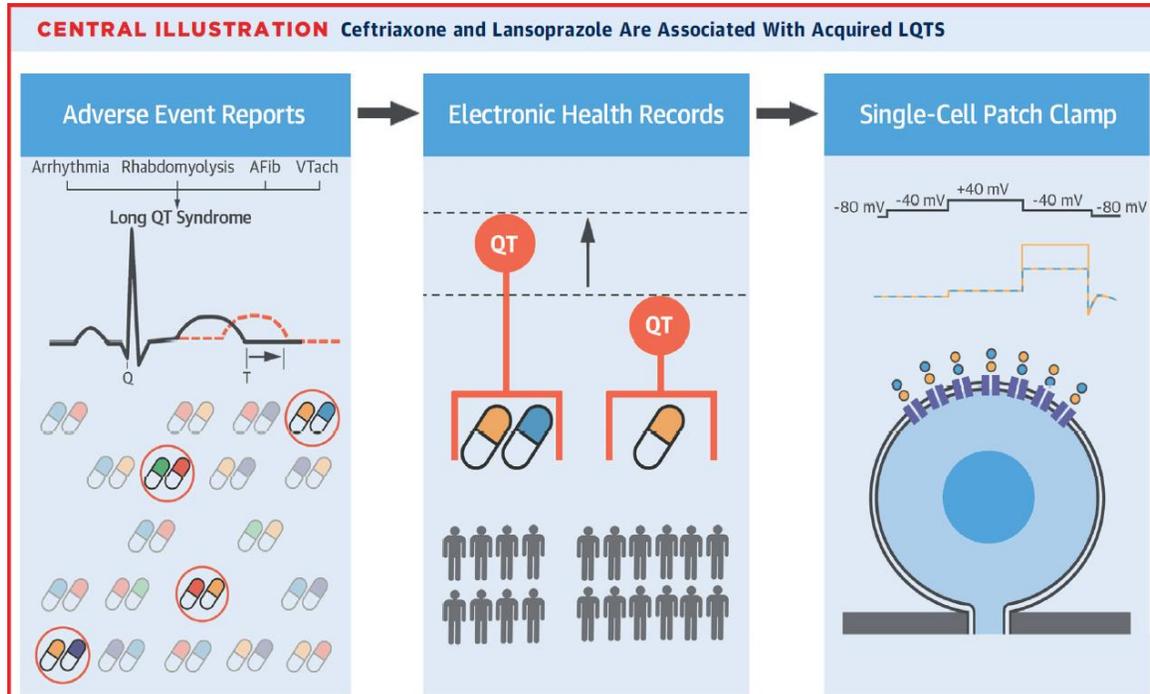
数据挖掘识别新型DDI

DDIExtraction: 目的是促进语言处理技术在药物警戒领域的应用和比较评估，为生物医学文本中评估DDI检测提供通用基准数据集

数据挖掘在DDI信息提取、识别新型DDI方面的手段包括：

- **基于相似性的挖掘技术(similarity-based mining techniques)**, 包括: large-scale similarity-based framework (Tiresias)、multiple evidence fusion (MEF) method、a probabilistic approach、a similarity-based model等
- **基于文本中使用句法信息 (employ the syntactic information in texts)**, 包括: a graph kernel等
- **基于规则的技术(rule-based techniques)**, 包括: the UMLS (United Medical Language System) semantic network、Bayesian rule-learning system、rule-learning approach、the FP-growth algorithm等
- **基于神经嵌入方法(neural embedding method)**, 包括: machine learning system

经典案例



QT间期延长相关的DDI通常在药物上市后被发现，可能经过很多年后才发现

↓ **如何发现QT-DDI?**

利用FDA不良反应报告系统的180万份ADE报告和EHR数据库中的160万份心电图结果进行数据挖掘，发现可能的DDI药物

↓

在实验室，利用膜片钳电生理学测量 human ether-a-go-go-related gene channel 阻滞，评估药对是否发生DDI

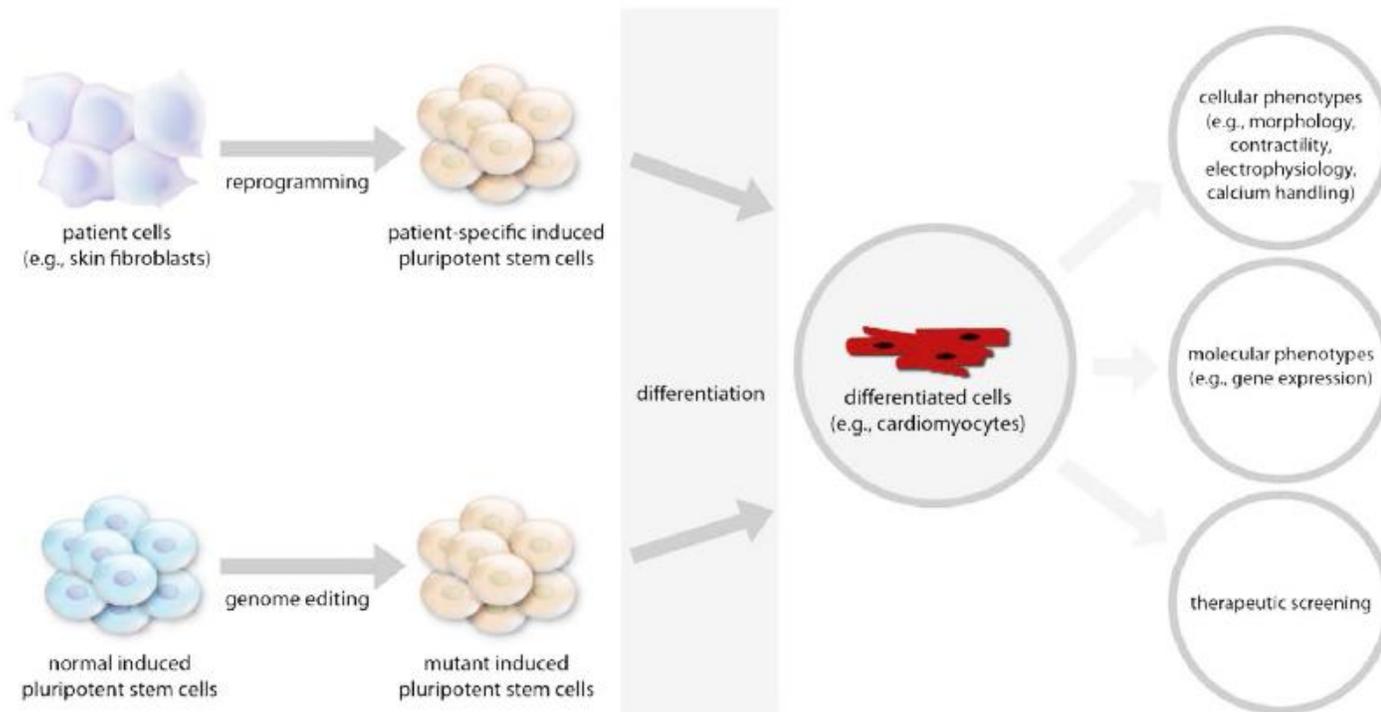
↓

发现：头孢曲松和兰索拉唑联合用药可增加获得性长QT综合征的风险

一种结合真实世界数据挖掘和选择性实验室评估来识别与QT间期延长相关的新DDI的方法

其他识别方法

1. 选择性实验室评估
2. 人源诱导性多能干细胞技术，可以在体外确定引起心律不齐的药物组合



利用人源诱导性多能干细胞在心血管疾病建模和精确医学研究中的应用

目录

CONTENTS



什么是DDI



如何识别DDI



如何管理DDI



展望



一、多重用药增加

一方面，越来越多的患者同时使用两种或两种以上的药物，另一方面，越来越多的新上市药物为复方制剂，这使DDI风险大大增加，风险管理也面临越来越大的挑战

过去十年里

同时使用**2种**或更多药物的人从**25.4%**增长到**31.2%**

同时使用**5种**或更多药物的人从**6.3%**增长到**10.7%**

在2013~2016年间在FDA获批的**103种新药**（不包括生物制剂）中，就有**14种新药为复方制剂**，导致联合用药中药物相互作用的复杂性越来越高，风险管理越来越具挑战性



二、膳食补充剂广泛使用

膳食补充剂和保健品的广泛流行，使其与药物发生相互作用的几率大大增加，而医生对膳食补充剂的使用往往并不知情；同时，膳食补充剂和药物之间潜在的相互作用仍未被阐明

Table 1. Baseline Characteristics for Users and Nonusers of Complementary and Alternative Medicine

Characteristic	Users (n=26)	Nonusers (n=34)		All (N=60)
		No. (%)		
Sex				
Female ^a	19 (73)	18 (53)		37 (62)
Male	7 (27)	16 (47)		23 (38)
Race				
Caucasian	23 (88)	25 (74)		48 (80)
Other	3 (12)	9 (26)		12 (20)
Smoker				
Current ^b	0 (0)	5 (15)		5 (8)
Ever	6 (23)	10 (29)		16 (27)
Family history of heart disease	3 (12)	6 (18)		9 (15)

Table 3. Reasons Given by 197 Patients for Not Informing Their Physicians About CAM Use

Reason	No. (%) of Instances ^a	95% CI
Physician did not ask about CAM use	292 (33.9)	30.8–37.2%
Not important that physician knows about patient's self-chosen remedies	275 (31.9)	28.9–35.2%
CAMs are not drugs	239 (27.8)	24.8–30.9%
Expected physician disapproval of CAM use	55 (6.4)	4.9–8.3%
Total	861 (100)	—

CAM = complementary and alternative medicine; CI = confidence interval.
^aNumber of reasons exceeds number of patients because many took several CAMs.

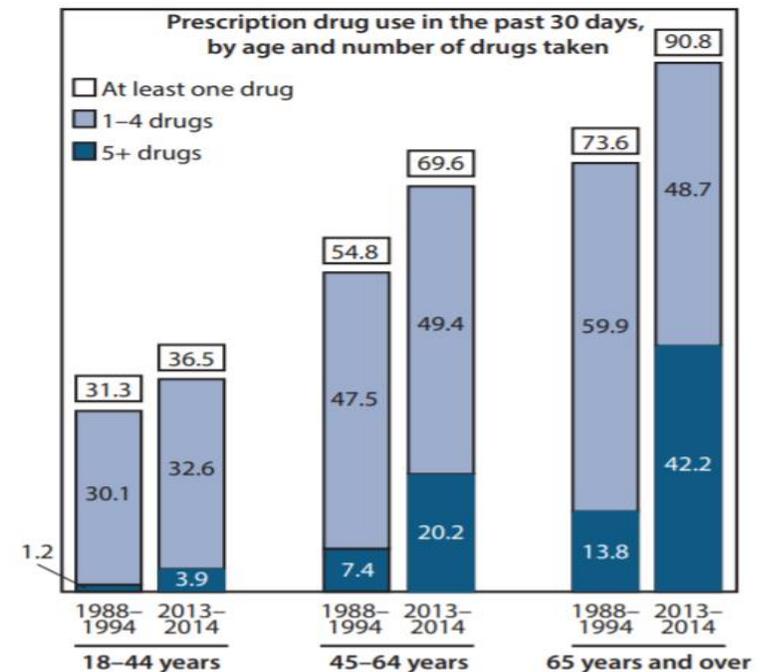
➤ 大约一半的健康志愿者报告其在使用膳食补充剂

➤ 71.6%患者从来没有告诉医生膳食补充剂的使用

三、65岁及以上患者

65岁及以上的美籍人中，**超过40%的人服用5种或更多的药物**来治疗多种疾病，使这一群体发生DDI的风险最高

- ✓ 2013-2014，同时使用**1-4种**药物的65岁及以上的美籍人达**48.7%**
- ✓ 2013-2014，同时使用**5种**或更多药物的65岁及以上的美籍人达**42.4%**
- ✓ 在未来，同时使用多种药物的65岁及以上的人口还将增加





一、减少不必要的用药

药物的过度使用和滥用在世界范围内普遍存在，减少不必要的用药可以从根源上减少DDI

	Type of evidence	Sample size (patients)	Findings
Antiemetics			
USA, adults starting chemotherapy	Direct	678 220	Overuse of any antiemetic agent in 24.1% of patients, varying by emetogenic risk group; temporary improvement after Choosing Wisely ¹⁸
Switzerland, adults starting chemotherapy	Direct	54	Overuse of serotonin receptor antagonist in 72.2% of patients with low emetogenic chemotherapy ¹⁹
Japan, adults starting chemotherapy	Direct	8545	Overuse of serotonin receptor antagonists and corticosteroids in 47.8% of patients receiving chemotherapy with minimal emetic risk and 2.8% of patients receiving chemotherapy low emetic risk ²⁰
China, adults receiving chemotherapy	Direct	14 548	Approximately 20% of patients received dual serotonin receptor antagonists or corticosteroids ²¹
Brazil, adults starting chemotherapy	Direct	105	Above recommended antiemetic agent doses in 45.7% of patients ²²
India, adults receiving chemotherapy	Direct and indirect (intervention)	1211	Overuse of any antiemetic agent in 68.3% of patients; this was decreased to 41.3% after a quality improvement intervention ²³

规范药品使用，避免过度用药，减少不当用药，减少DDI

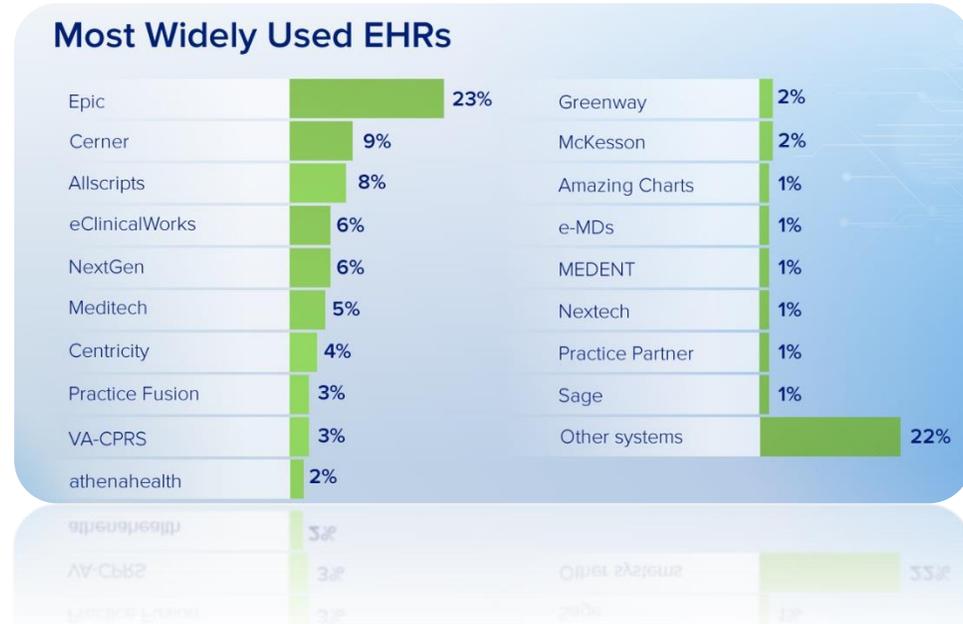


二、应用大数据推动药物警戒模式创新

- 1. 药物警戒 (pharmacovigilance, PV) :** 指与不良反应或任何其他与药物相关的问题的**检测、评估、理解和预防**有关的科学和活动
- 2. 药物警戒对大数据的需求:** 来源于临床用药的复杂性, 包括: 多重用药、老年人群用药繁多、中草药和膳食补充剂广泛使用等
- 3. 药物警戒现状:** 越来越多的国家逐步开始建立药物警戒的数据库、协作网络及联盟。大数据技术不仅用于药品不良事件的监测和分析, 还形成辅助药物警戒的预测模型, 对药物相互作用、不良反应进行预警和防范, 药物警戒的发展模式已经发生改变



4. 医药保健领域的大数据主要以**电子健康记录、健康索赔数据、疾病和药物监测登记**等形式提供大量、且不断增长的计算机化医疗信息



5. 大数据在药物警戒中应用的国际进展

国家	进展
美国	自发疑似药品不良反应的报告系（spontaneous reporting systems, SRSs），Vigibase, FDA不良事件报告系统（FAERS）
欧盟	欧洲药品管理局的药品不良反应存储库, EudraVigilance
拉丁美洲	ANMAT, ANVISA, INVIMA
中国	国家药品监督管理局的药品不良反应监测系统， 医渡云

三、应用人工智能推动临床决策支持系统 (clinical decision support system, CDSS) 是AI在医疗领域的主要实践

➤ 临床决策支持系统:

- 为医疗机构设计的提供支援服务的交互式专家系统
- 协助疾病诊断, 依据循证证据给出优化的诊疗方案, 通过现场诊疗决策支持, 影响临床行为
- 通过提示 (如: 警报) 干预诊疗流程, 以减少医疗差错、提高医疗质量

➤ CDSS的五大要素: 医嘱模式、多参数转化、护理计划、参考内容和药物信息数据库

- **CDSS系统:** Archimedes IndiGO, DxMate, DiagnosisOne, Dxplain, ProVatio, SimulConsult, Auminence





CDSS可以显著减少DDI和DDI相关ADE

Table 3 Number of patients with drug–drug interactions (DDI) at the beginning (day 2 after admission) and end of the respective study period (day 7 after admission)

	Control		Intervention		<i>p</i> Value
	<i>(n = 136)</i>		<i>(n = 129)</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
DDIs per patient at the end of study period					
0	46	33.8	59	45.7	0.02 ^a
1–4	55	40.4	55	42.6	
5–9	31	22.8	8	6.2	
10–14	4	2.9	7	5.4	
15–20	0	0.0	0	0.0	

表3：回顾性研究结束时，至少有一个DDI的患者，对照组为90人 (**66%**)，CDSS干预组70人(**54%**)

Table 4 Number of patients with DDI-related ADRs (during the respective study periods)

	Control		Intervention		<i>p</i> Value
	<i>(n = 136)</i>		<i>(n = 129)</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Number of DDI-related ADRs					
0	76	55.9	97	75.2	0.001 ^a
1–3	57	41.9	31	24.0	
4–6	3	2.2	1	0.8	

表4：回顾性研究期间，发生DDI相关的不良事件的患者，对照组为60人 (**44%**)，CDSS干预组32人(**25%**)

目录

CONTENTS



什么是DDI



如何识别DDI



如何管理DDI



展望



展望

在精准医疗时代，为减少个体患者中DDI的风险，可采取：

➤ **增加药企发起的DDI临床研究中少数民族受试者的参与**

目前多种族的研究较少

这些种族亚组更能体现出CYP酶和转运蛋白的基因多态性

➤ **数据驱动医疗实践**

实例：基于Digital Twin-based technology(整合生物学知识和生理学功能)的技术开发新的应用程序，产生个体化数学模型和算法



展望

在精准医疗时代，为减少个体患者中DDI的风险，可采取：

➤ **使用生物模拟来预测临床DDI和药物基因间相互作用**

在不同CYP2D6代谢状态（快、中间、慢代谢）受试者中，通过联合应用中度或强效CYP2D6和/或CYP3A抑制剂，来模拟eliglustat/依利格鲁司他（CYP2D6和CYP3A4的底物）的复杂的药物基因间相互作用情况



参考文献

1. Levy R.H., et al., *Past, Present, and Future of Drug-Drug Interactions*. Clin Pharmacol Ther, 2019. **105**(6): p. 1286-1288.
2. Yu J., et al., *Risk of Clinically Relevant Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration Between 2013 and 2016*. Drug Metabolism and Disposition, 2018. **46**(6): p. 835-845.
3. T Y., et al., *Notable Drug-Drug Interaction Between Etizolam and Itraconazole in Poor Metabolizers of Cytochrome P450 2C19*. Journal of clinical pharmacology, 2017. **57**(11): p. 1491-1499.
4. CK I., et al., *Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered with voriconazole*. Journal of clinical pharmacology, 2016. **56**(4): p. 408-13.
5. Y S., et al., *Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions*. Journal of pharmaceutical sciences, 2013. **102**(9): p. 3418-26.
6. Y A. and M M., *An update on the clinical pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers*. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 2018. **14**(4): p. 429-434.
7. Hou W.J., et al., *Extraction of drug-drug interaction using neural embedding*. J Bioinform Comput Biol, 2018. **16**(6): p. 1840027.
8. Lorberbaum T., et al., *Coupling Data Mining and Laboratory Experiments to Discover Drug Interactions Causing QT Prolongation*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(16): p. 1756-1764.



参考文献

9. Musunuru K., et al., *Induced Pluripotent Stem Cells for Cardiovascular Disease Modeling and Precision Medicine: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circ Genom Precis Med*, 2018. **11**(1): p. e000043.
10. Gu Q., et al., *Prescription drug use continues to increase: US prescription drug data for 2007–2008*. *NCHS Data Brief*. 2010; **42**: 1–8. 2016, Epub 2010/09/22.
11. Gregory J. Welder, et al., *Complementary and Alternative Medicine Use Among Individuals Participating in Research Implications for Research and Practice*. *Pharmacotherapy*, 2006. **26**(12): p. 1794–1801.
12. David McD. Taylor, et al., *Potential Interactions Between Prescription Drugs and Complementary and Alternative Medicines Among Patients in the Emergency Department*. *Pharmacotherapy*, 2006. **26**(5): p. 634–640.
13. Schleicher S.M., et al., *Medication overuse in oncology: current trends and future implications for patients and society*. *The Lancet Oncology*, 2018. **19**(4): p. e200-e208.
14. Bertsche T., et al., *Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system*. *Intensive Care Med*, 2010. **36**(4): p. 665-72.
15. Health, United states, 2016

谢 谢!

THANK YOU FOR YOUR ATTENTION!
