



中山大學 孫逸仙紀念醫院

SUN YAT-SEN MEMORIAL HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY

药物相互作用信息一致性评价方法介绍 ——以文献为例

汇报人：伍俊妍



1.1 药物相互作用的定义

药物相互作用（drug-drug interactions ,DDIs）是指两种或两种以上的药物同时应用时所发生的药效变化，是药物治疗中造成药物不良反应事件的原因之一。美国FDA对DDIs作出规定：

- ✓ DDIs应在药物研发过程中确立，以评估所研究药物的利弊
- ✓ 应了解DDIs在药品审批过程中的非临床及临床试验
- ✓ 对已获批药品的DDIs要进行监测
- ✓ DDIs要纳入药品说明书中





目 录

美国、英国、中国、日本及韩国药品说明书
中药物相互作用信息的一致性评价

不同相互作用软件的查询结果差异

药物相互作用是否有临床意义



中山大學 孫逸仙紀念醫院

SUN YAT-SEN MEMORIAL HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY

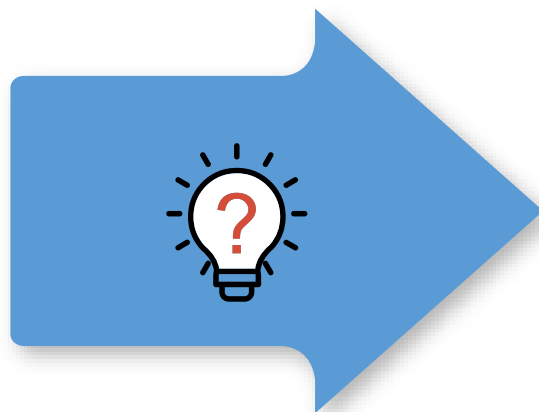
美国、英国、中国、日本及韩国药品说明书中药物相互作用信息的一致性评价



1.2 药物相互作用信息一致性评价

有研究指出：当患者服用 ≥ 4 种以上药品时，药物相互作用风险将大大提高，ADR发生率也会成倍增加[1]。另有研究指出：在多重用药的老年人群中，DDIs发生率达20%-40%[2]。当前，关于DDIs大多通过药品说明书体现，而各国药品说明书存在信息差异。

美国、英国、德国三个国家中超过40%药品说明书没有列出“禁忌”信息[3]，且有研究表明欧美国家说明书中如适应证、安全警告及禁忌等方面的安全信息并不一致[4]。



药物相互作用信息一致性评价

Reference :

- [1]. Jacubeit, T., Drisch, D. & Weber, E. Risk factors as reflected by an intensive drug monitoring system. Agents Actions 29, 117-125(1990).
- [2]. Palleria, C. et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. J. Res. Med. Sci. 18, 601-610 (2013).
- [3]. Pfistermeister, B., Sass, A., Criegee-Rieck, M., Burkle, T., Fromm, M.F. & Maas, R. Inconsistencies and misleading information in officially approved prescribing information from three major drug markets. Clin. Pharmacol. Ther. 96, 616-624 (2014).
- [4]. Kesselheim, A.S., Franklin, J.M., Avorn, J. & Duke, J.D. Speaking the same language? International variations in the safety information accompanying top-selling prescription drugs. BMJ Qual. Saf. 22, 727-734 (2013).



Assessment of Consistency of Drug Interaction Information in Drug Labels Among the United States, the United Kingdom, China, Japan, and Korea

Sohyun Jeong ¹, Gyungmin Kam, Junqing Li, Sejin Lee, Hyesung Lee, Yunha Noh and Ju-Young Shin ²

Information gap in drug labeling among countries create challenges in therapeutic use of drugs. We aimed to evaluate the consistency of drug interaction information in drug labels among five countries. The study drugs were chosen from the commonly approved drug list in the US, UK, China, Japan, and Korea. The degree of agreement of drug interaction data was evaluated by kappa coefficient. Thirty-eight drugs were evaluated, and moderate degree of agreement was observed among all countries' labeling ($\kappa = 0.43$, 95% confidence interval (CI) = 0.41-0.46). The degree of agreement was the highest for the UK and Korea ($\kappa = 0.71$, 95% CI = 0.67-0.75) and the lowest for the UK and Japan ($\kappa = 0.02$, 95% CI = 0.00-0.04). Information regarding drug interactions listed in the studied drug labels was not in high agreement. International standardization of drug labeling is required to ensure safe drug therapy.

Study Highlights

WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

☑ Drug interaction is one of main drug adverse events in pharmacotherapy, and it could be prevented if precise and accurate information on interactions is available.

WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

☑ There is a need for International Harmonization of drug labeling process and regulation to produce standardized information that can ensure safe drug therapy worldwide.

WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

☑ The information in the drug interaction section of drug label is not in high agreement between the US, the UK, Korea,

Japan, and China. Even the developed countries, the US and the UK, showed only a slight degree of agreement. Japan and China, the neighboring Asian countries of Korea, require much improvement in terms of consistency.

HOW MIGHT THIS CHANGE CLINICAL PHARMACOLOGY OR TRANSLATIONAL SCIENCE?

☑ If the drug interaction information in drug labeling is in perfect agreement worldwide, it can contribute to advancements in drug safety issues.

美国、英国、中国、日本及韩国药品说明书中药物相互作用信息的一致性评价

Assessment of Consistency of Drug Interaction Information in Drug Labels Among the United States, the United Kingdom, China, Japan, and Korea

Sohyun Jeong, Gyungmin Kam, Junqing Li, Sejin Lee, Hyesung Lee, Yunha Noh and Ju-Young Shin

(中山大学孙逸仙纪念医院 张梅 陈雨晴 翻译, 伍俊妍 审校)

不同国家之间药品说明书的信息差异为药物治疗使用带来了挑战。本研究旨在对5个国家药品说明书中药物相互作用部分的信息进行一致性评价。从美国、英国、中国、日本及韩国常见的获批药品目录中遴选纳入评价的药品。采用kappa系数对药物相互作用部分数据的一致程度进行评价。研究共纳入38个药物, 结果显示5个国家之间的药品说明书一致性程度为中等($\kappa=0.43$, 95%可信区间 (confidence interval, CI) = 0.41-0.46)。英国-韩国组一致性最高 ($\kappa=0.71$, 95% CI=0.67-0.75), 英国-日本组一致性最低 ($\kappa=0.02$, 95% CI=0.00-0.04)。纳入评价的药品说明书中药物相互作用信息未显示出高度的一致性。为了确保药物治疗的安全性, 药品说明书的国际标准亟待建立。

研究要点

该课题的研究现状是什么?

药物相互作用是药物治疗中造成药物不良反应事件的一大主要原因, 获得关于相互作用方面的精准信息, 有助于预防不良反应事件。

药品说明书中关于药物相互作用的信息在美国、英国、韩国、日本及中国5个国家之间缺乏高度的一致性。甚至在美国和英国2个发达国家之间, 也仅显示出了低度一致性。与韩国相邻的日本和中国2个亚洲国家, 在一致性方面也需要很大改善。

该研究解决了什么问题?

需要对药品说明书的制订过程及相关规则进行国际协调, 使药品信息标准化, 从而保障世界范围内药物治疗的安全性。

该研究将对临床药理学或转化医学带来哪些改变?

如果药品说明书的药物相互作用部分能够在世界范围形成完全一致的标准, 将有助于改善药物安全问题。

该研究带来哪些新的启示?



2.1 概述

背景：由于每年有大量新药在全球上市，国家之间的药品安全性信息差异会给专业人员和患者造成困扰，为药物治疗使用带来挑战。

目的：该研究旨在对英国、美国、中国、日本以及韩国5个国家药品说明书中关于DDIs部分信息进行一致性评价。

方法：采用kappa系数对药物相互作用部分数据的一致程度进行评价。

结果：研究共纳入38个药物，结果显示5个国家之间的药品说明书一致性程度为中等 [$\kappa=0.43$ ，95%可信区间 (confidence interval, CI) =0.41~0.46]。英国-韩国组一致性最高 ($\kappa=0.71$ ，95% CI=0.67~0.75)，英国-日本组一致性最低 ($\kappa=0.02$ ，95%CI=0.00~0.04)。

结论：纳入评价的药品说明书中药物相互作用信息未显示出高度的一致性。



2.2 研究方法分析

2.2.1 选择目标研究药物

自韩国食品药品监督管理局在2008年1月至2016年12月间批准的新药目录中选择在美国、英国、中国和日本获批且可使用的新药作为目标研究药物。最终纳入38个药物。

表1 2008年1月至2016年12月在美国、英国、中国、日本及韩国获批且目前可使用的研究药物

药品分类 ^a	药品名称	解剖学治疗学及化学分类系统代码
抗肿瘤药物	阿法替尼	L01XE13
	阿西替尼	L01XE17
	尼罗替尼	L01XE08
	帕妥珠单抗	L01XC13
	索拉非尼	L01XE05
	依西美坦	L02BG06 ^b
	抗糖尿病药物	阿格列汀
达格列净		A10BK01
艾塞那肽		A10BJ01
利格列汀		A10BH05
利拉鲁肽		A10BX07
沙格列汀		A10BH03
抗血栓药物		阿哌沙班
	达比加群	B01AE07
	利伐沙班	B01AF01

系统抗病毒药物

阿巴卡韦	J05AF06	
达卡他韦	J05AX14	
达芦那韦	J05AE10	
多替拉韦	J05AX12	
依法韦仑	J05AG05	
依曲韦林	J05AG04	
洛匹那韦/利托那韦	J05AR10	
拉替拉韦	J05AX08	
利匹韦林	J05AG05	
替诺福韦	J05AR	
西那卡塞	H05BX01	
钆布醇	V08CA09	
托伐普坦	C03XA01	
非布司他	M04AA03	
右美托咪定	N05CM18	
帕利哌酮	N05AX13	
糠酸氟替卡松	R03BA09	
茚达特罗	R03AC18	
来那度胺	L04AX04	
托珠单抗	L04AC07	
溴芬酸钠	S01BC11	
他氟前列素	S01EE05	
疫苗	轮状病毒疫苗	J07BH



2.2 研究方法分析

2.2.2 在线检索药品说明书

美国：Drugs @FDA (<http://www.accessdata.fda.gov>)
检索词：“禁忌”、“药物相互作用”和“临床药理学”

英国：Electronic Medicines Compendium (<http://www.medicines.org.uk/emc>)
关键词：“禁忌”、“特殊警告和使用注意事项”和“与其他药品的相互作用及其他形式的相互作用”

中国：医脉通 (Medlive) (<http://drugs.medlive.cn/drugref/index.do>)
关键词：“药物相互作用”、“禁忌”和“警告”

日本：药品和医疗器械管理局网站 (<http://www.info.pmda.go.jp>)
关键词：“禁忌”、“药物相互作用”、“禁止联合使用”和“谨慎联合使用”

韩国：根据韩语命名规则检索



2.2 研究方法分析

2.2.3 DDIs分类

为了减少术语方面的混淆，研究将DDIs分为4个水平：“禁忌”、“慎用”、“尚不明确”和未列入说明书”。

- ✓ **禁忌:**药品说明书中明确指出与该药存在用药禁忌或不应同时使用。
- ✓ **慎用:**是指药品说明书指出药物相互作用具有临床意义或药物应谨慎使用。
- ✓ **尚不明确:**其他所有情况。
- ✓ **未列入说明书:**如果一种药物在A国具有药物相互作用，但在B国没有，则该药列入B国的未列入说明书。

表6 美国、英国、中国、日本和韩国药品说明书中药物相互作用的原文表达或描述的分类

分类	美国/英国的描述	韩国的描述	日本的描述	中国的描述
禁忌	Contraindication	병용금지	併用禁忌	禁忌
	Avoid concomitant use	병용을 피해야 한다.	併用を避けること	避免同时使用
	Should not be used	사용하지 말 것	使用禁止	不应该同时使用
慎用	Alternative treatments are strongly recommended	대체약물을 고려해야 한다	-	强烈建议采用替代疗法
	Carefully assessed	-	十分に注意すること	谨慎评估
	Not recommended	권장되지 않는다.	奨められない	不建议
	Increase the risk of bleeding.	출혈 위험성을 증가시킬 수 있다.	-	增加出血的风险
	May be attenuated	-	-	可能会减少
	Should be monitored.	정기적 모니터링이 필요하다.	十分に観察しながら投与すること	应该进行监测
	A clinically relevant interaction cannot be excluded	임상적으로 유의한 상호작용을 배제할 수 없다.	-	-
	Reduce the dose of drug in patients (with moderate renal impairment)	이 약의 용량을 감량해야 한다.	患者に対する投与量を減らす	减少患者用药剂量(中度肾功能损害)
	Significantly increased (or decreased) plasma concentration	혈장농도가 현저히 증가(감소)한다.	有意に上昇(低下)した血漿濃度	显著增加(或减少)血浆浓度
	Increase the risk of QT interval prolongation	QT 연장 위험성을 증가시킬 수 있다.	QT間隔延長の危険が増加する	增加QT间期延长的风险
	Should be administered one hour before	이 약을 투여하기 1시간 전에 투여	本剤を投与する少なくとも1時間前にこれらの薬剤を服用すること.	-
	Avoid use of >40 mg per day	하루 용량 40 mg 이상 사용을 피한다.	-	避免使用超过40毫克/天
	Recommended dose	권장용량을 제시함.	用量調整が必要となる	推荐剂量
	Must not be administered once daily in combination	-	-	-
	Taking into consideration the therapeutic benefit and risks	위험도가 이익성을 상회하는지 고려해야 한다.	治療上の有益性と危険性を十分に考慮し	-
	Need to be altered based on clinical response	-	-	需要根据临床反应进行改变
	Should be monitored for drug associated adverse reactions	이상반응을 모니터링	監視する必要がある	需要监测与药物相关的不良反应
	Refer to the full prescribing information of the interacting drug	제품설명서 참조	-	参见此药品说明书
	Increased (or decreased) plasma concentration	혈장농도가 증가 또는 감소	血漿濃度が上昇又は低下	增加(或减少)血浆浓度
	Decreased (increased) the AUC, C _{max} , and C _{min}	AUC, C _{max} , C _{min} 증가 또는 감소	血漿濃度の上昇による AUC, C _{max} , C _{min} 의 低下	减少(增加) AUC、C _{max} 和C _{min}
尚不明确	No dosing adjustments required	용량조정은 필요하지 않다.	投与量調整の必要はない	不需要调整剂量
	No clinically relevant effects on PK or PD	PK나 PD에 대해 임상적으로 유의한 효과가 없었다	(linagliptin)薬物動態に対する(glibenclamide)併用投与の影響はみられなかった.	对PK或PD无临床相关影响
	No significant effect on INR	INR에 유의한 영향 없음	臨床的に問題となる影響を受けなかった.	对INR没有显著影响
	The optimal dose of drug is not known	-	-	-
未列入说明书	No information is listed in drug label	-	-	-

AUC, 曲线下面积; C_{max}, 血浆峰浓度; C_{min}, 血浆谷浓度; INR, 国际标准化比率; PD, 药效学; PK, 药代动力学。



2.2 研究方法分析

2.2.4 统计分析

该研究采用3种统计检验方法对5个国家药品说明书DDIs相互作用信息一致性进行评价：

- (1) 平均值比较：对5个国家以及3个亚洲国家与38种研究药物相互作用的药物数量进行统计描述，采用线性混合模型对相互作用数量差异进行统计分析。
- (2) 关联性分析：采用分层卡方检验(Cochran-Mantel-Haenszel, CMH)，将第三变量药物种类作为混杂因素进行控制后，评价说明书中DDIs分类与国家两个变量间的相关性。
- (3) 一致性检验：计算Fleiss广义Kappa系数和总Kappa系数。

2.3 研究结果

2.3.1 描述性统计结果

2. 平均值和中位数是描述平均水平的统计指标

3. 最大值、最小值、上下四分位数间距是描述变异水平的指标

Table 2 Descriptive statistics of the number of drugs interacting with the 38 study drugs in the US, the UK, China, Japan, and Korea

	US	UK	China	Japan	Korea	Asian countries ^a
Total number	903	1,048	778	804	1,086	2,668
Mean	23.8	27.6	20.5	21.2	28.6	23.4
Median	16.5	17.5	12.5	16.5	18.0	17.0
Max	121	111	87	78	139	139
Min	0	0	0	0	1	0
Q1	8	8	6	4	8	6
Q3	28	37	29	30	40	31
P value for the difference of the number of drugs among five countries ^b						0.5504

1. 定量指标

4. 通过线性混合模型发现5个国家间药物数量没有统计学差异。

^aDescriptive statistics were calculated using combined data from China, Japan, and Korea.

^bThe P value was calculated by using linear mixed model controlling the type of 38 study drugs as random effect.



2.3 研究结果

2.3.2 关联性分析结果

Table 3 Distribution of recommendation levels for co-administration of drugs that interact with the 38 study drugs in the US, the UK, China, Japan, and Korea

	US	UK	China	Japan	Korea	P value ^b
Contraindicated	218 (12.6)	163 (9.4)	158 (9.1)	73 (4.2)	211 (12.2)	<0.0001
Cautious	488 (28.3)	495 (28.7)	404 (23.4)	656 (38.0)	537 (31.1)	
Unlikely	197 (11.4)	390 (22.6)	216 (12.5)	75 (4.3)	338 (19.6)	
Not listed in the label ^a	824 (47.4)	679 (39.3)	949 (55.0)	923 (53.4)	641 (37.1)	
Contraindicated plus cautious	706 (40.9)	658 (38.1)	562 (32.5)	729 (42.2)	748 (43.3)	
Not listed in the label ^a						
Therapeutic classes ^c	276 (33.5)	241 (35.5)	226 (23.8)	215 (23.3)	260 (40.6)	
Individual drugs ^d	548 (66.5)	438 (64.5)	723 (76.2)	708 (76.7)	381 (59.4)	
Not marketed from regulatory body	115 (21.0)	140 (32.0)	156 (21.6)	184 (26.0)	102 (26.8)	
Listed in single country ^e	70 (7.8)	147 (14.0)	75 (9.6)	184 (22.6)	104 (9.6)	
Not listed in one country ^e	41 (4.5)	32 (3.1)	103 (13.5)	13 (1.6)	10 (1.1)	

^aNot listed in the label: the study included all drugs that interacted with the selected 38 study drugs in the US, the UK, China, Japan, and Korea. If one drug is stated to have drug interaction in country A but not in country B, then the drug is classified under "not listed in the label" in country B.

^bCochran-Mantel-Haenszel statistics was used to evaluate the association between evidence level of drug interaction and countries, after controlling the type of drugs.

^cThe proportion was calculated with a denominator of total number of interaction drugs not listed in the label.

^dThe proportion was calculated with a denominator of the number of individual drugs not listed in the label.

^eThe proportion was calculated with a denominator of total number of interaction drugs.

将药物种类作为混杂因素进行控制后，通过CMH检验得出：在各国药品说明书中对DDIs分类推荐水平数量与国家之间的相关性存在统计学差异。



2.3 研究结果

2.3.2 一致性检验结果

Table 4 Kappa coefficient and 95% confidence interval of the recommendation levels for co-administration in the US, the UK, China, Japan, and Korea^a

	Kappa coefficient	95% CI	Degree of agreement
Among all countries ^b	0.43	0.41–0.46	Moderate
Among four countries ^b			
US-UK-China-Korea	0.53	0.50–0.56	Moderate
US-UK-Japan-Korea	0.47	0.45–0.49	Moderate
UK-China-Japan-Korea	0.46	0.42–0.49	Moderate
US-UK-China-Japan	0.38	0.35–0.41	Fair
Among three countries ^b			
UK-China-Korea	0.63	0.59–0.66	Substantial
US-UK-Korea	0.60	0.57–0.64	Moderate
US-China-Korea	0.51	0.47–0.55	Moderate
US-UK-China	0.48	0.44–0.52	Moderate
UK-Japan-Korea	0.46	0.42–0.49	Moderate
US-UK-Japan	0.40	0.36–0.44	Fair
US-Japan-Korea	0.39	0.35–0.43	Fair
China-Japan-Korea	0.39	0.35–0.43	Fair
UK-China-Japan	0.38	0.34–0.43	Fair
US-China-Japan	0.28	0.23–0.33	Fair
Between two countries ^c			
UK-Korea	0.71	0.67–0.75	Substantial
Korea-China	0.66	0.61–0.71	Substantial
US-Korea	0.63	0.58–0.68	Substantial
UK-China	0.62	0.57–0.67	Substantial
US-China	0.41	0.34–0.47	Moderate
US-Japan	0.25	0.19–0.30	Fair
Korea-Japan	0.25	0.19–0.31	Fair
US-UK	0.18	0.15–0.21	Slight
Japan-China	0.11	0.06–0.15	Slight
UK-Japan	0.02	0.00–0.04	Slight

CI, confidence interval.

^a“Not listed in the label” was excluded from the analysis.

^bThe generalized kappa coefficient of Fleiss was calculated over all countries and comparisons in more than two countries.

^cOverall kappa coefficient was calculated by controlling the type of drugs.

kappa系数[1]

≤0: 极低

0.01~0.20: 低

0.21~0.40: 一般 0.41~0.60:

中等高 0.61~0.80: 高

0.81~0.99: 几乎完全一致

完全一致: 1.00



2.4 结论

根据每个国家药品说明书的推荐水平显示：

- 美国药品说明书列出“禁忌”的药品数量最多 ($n = 218$)，日本列出的数量最少 ($n = 73$)。日本药品说明书列出“慎用”的药品数量最多 ($n = 656$)，中国最少 ($n = 404$)。
- 英国药品说明书列出“尚不明确”的药品数量最多 ($n = 390$)，日本最少 ($n = 75$)。
- 属于“未列入说明书”分类的，中国的药品数量最多 ($n = 949$)，其次是日本 ($n = 923$)，所有国家均有一定数量的药品归类于“未列入说明书”。
- 在列出“禁忌”和“慎用”的说明书中，韩国列出的相互作用药品数量最多 ($n = 748$)，其次是日本 ($n = 729$)、美国 ($n = 706$)、英国 ($n = 658$) 和中国 ($n = 562$)。
- 各国之间按照4个推荐水平划分的数据比较差异存在统计学显著性 ($P < 0.0001$)。



2.4 结论

- 相互作用药物数量排名前五位的均属于抗病毒类 药物
 - 分别为地瑞纳韦 (n = 519)
 - 洛匹那韦/利托那韦 (n = 444)
 - 依曲韦林 (n = 402)
 - 依法韦仑 (n = 276)
 - 利匹韦林 (n = 263)
- 在抗肿瘤药物中，尼洛替尼的相 互作用药物数量最多 (n = 196)
- 抗血栓药物中相互作 用药物数量最多的是阿哌沙班 (n = 170)
- 糖尿病患者 用药中，阿格列汀的相互作用药物数量最多 (n = 137) 。



2.5 讨 论

- 国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization, ICH）正在通过科学共识过程，为药品使用安全性及注册制定许多重要的准则。
- 尽管种族因素可能改变药物的安全性、有效性、剂量反应或相互作用。然而，这项研究表明，无论3个亚洲国家之间还是2个以白人为主的国家之间，一致性程度均不高。
- “禁忌”的药物相互作用信息在各国之间存在显著差异，这会给患者带来致命的后果，但在提供适当的说明书信息的情况下，这些后果可以避免。
- ICH有一份称为“通用技术文件”的关于药品批准文件的指导方针，要求全面了解审批药物的安全性和有效性。然而，目前还没有关于药品说明书信息的国际统一或标准化指南。



2.6 研究局限性

- 当药物信息数据 作为一个整体列出时，无法将信息单个对应并匹配， 从而信息被归入“未列入说明书”类别，这可能改变了结果的精确度
- 研究选择了2008年1月至2016 年12月获批的药物清单， 仅在部分国家比较了这些信 息。如果选择更多的药物和国家进行比较，可能得到 不同结果
- 由于“禁忌”和“慎用”、“慎用” 和“尚不明确”的信息有时在药品说明中同时标 明， 我们将此类药物归入更高类别。这种共同标识会使用 药者感到困惑，并改变研究 分析结果
- 此外，我们还指出了本研究中使用的药品说明书 信息的最新发布日期，以便审查由于 各国更新药品说 明书信息的潜在差异而可能导致的混淆。本研究中药 品说明书的最近 发布时间均在2013~2017年之间，其中 大部分在2016~2017年。



2.7 結語

• 綜上，美國、英國、中國、日本和韓國在藥品說明書中提供的藥物相互作用信息並不是高度一致的。然而，在全球化時代，藥品說明書應標準化和統一化，以促進安全的藥物治療。



中山大學 孫逸仙紀念醫院

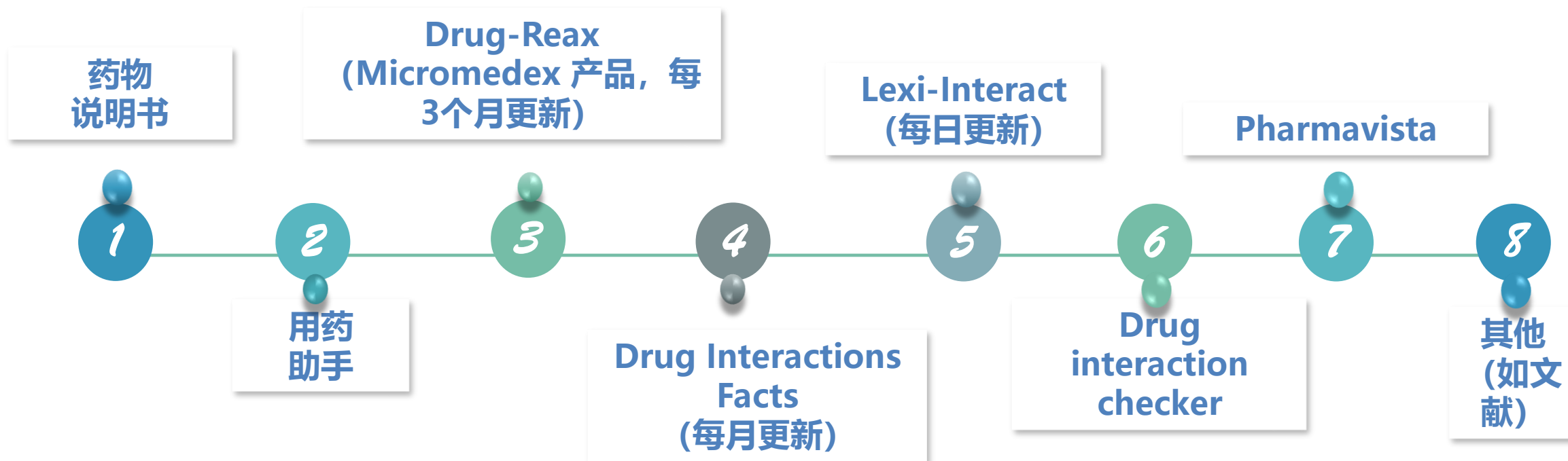
SUN YAT-SEN MEMORIAL HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY

2

不同相互作用软件的结果差异



3.3 如何查詢藥物相互作用?





藥物相互作用信息一致性評價研究—軟件系統

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Drug Saf 2010; 33 (10): 879-888
0114-6914/10/0010-0879/549.95/0

© 2010 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Drug-Drug Interactions in Cardiac and Cardiothoracic Intensive Care Units

An Analysis of Patients in an Academic Medical Centre in the US

Intervention: Micromedex[®] and Lexi-Interact[™] interaction databases were used to screen each patient's medication profile daily for the presence of potentially interacting drug pairs that would be considered a potential drug-drug interaction. A severity assessment using these databases was completed after a potential drug-drug interaction was identified.

Results: Evaluations of 400 patient medication profiles were conducted, resulting in 225 profiles possessing one or more potential drug-drug interactions. A total of 1150 potential interactions were identified, resulting in 287.5 potential interactions per 100 patient-days. Of the 1150 potential drug-drug interactions, 458 were unique interacting drug pairs; 5–9% of the potential interactions were considered major or contraindicated. Many of the significant and frequent potential interactions involved blood coagulation modifiers, potential interactions that could result in QTc prolongation, and cytochrome P450 inhibition. Micromedex[®] and Lexi-Interact[™] agreed on the severity ratings in 20.5% of the potential interactions.

Smithburger等在2010年採用 Drug-Reax 和 Lexi-Interact對心胸外科ICU的400例患者進行藥物相互作用的篩查。

兩種軟件系統對藥物相互作用判斷的一致性率僅為

20.5%。



药物相互作用信息一致性评价研究—软件系统

Table III. Database severity rating congruence^a

Micromedex [®] and severity assessment	Lexi-Interact [™] severity assessment	Number of interactions (n=458)
Contraindicated	Contraindicated	1
Contraindicated	Major	5
Contraindicated	Moderate	0
Contraindicated	No reaction reported	2
Major	Major	28
Major	Moderate	47
Major	No reaction reported	11
Moderate	Major	15
Moderate	Moderate	64
Moderate	Minor	4
Moderate	No reaction reported	40
Minor	Moderate	6
Minor	Minor	1
Minor	No reaction reported	7
No reaction reported	Major	16
No reaction reported	Moderate	200
No reaction reported	Minor	11

^a Bold text denotes interactions that were considered major or contraindicated by one database, but were not reported as an interaction in the other database.

➤ Micromedex识别出的药物相互作用为50.4%，Lexi-Interact识别出相互作用为86.9% (398/458)。

➤ Lexi-Interact列入禁忌或严重相互作用的65个药物对，Micromedex有16个没有识别出来。

➤ 而Micromedex认为禁忌或严重相互作用的97个药物对，Lexi-Interact有13个没有识别出来。



3

药物相互作用是否有临床意义?



药效学相互作用

- 是指两种或两种以上的药物作用于同一受体或不同受体，药理效应或毒性发生改变，产生疗效的协同、相加或拮抗作用，对药物的血浆或作用靶位的浓度可无明显影响。
 - **相加作用**
 - 联合作用 = 由每个药的暴露-效应关系预估的效应 ($1 + 1 = 2$)
 - **协同作用**
 - 联合作用 > 其预期的加和作用 ($1 + 1 > 2$)
 - **拮抗作用**
 - 小于药物单用时的效应称之为药物的拮抗作用 ($1 + 1 < 1$)



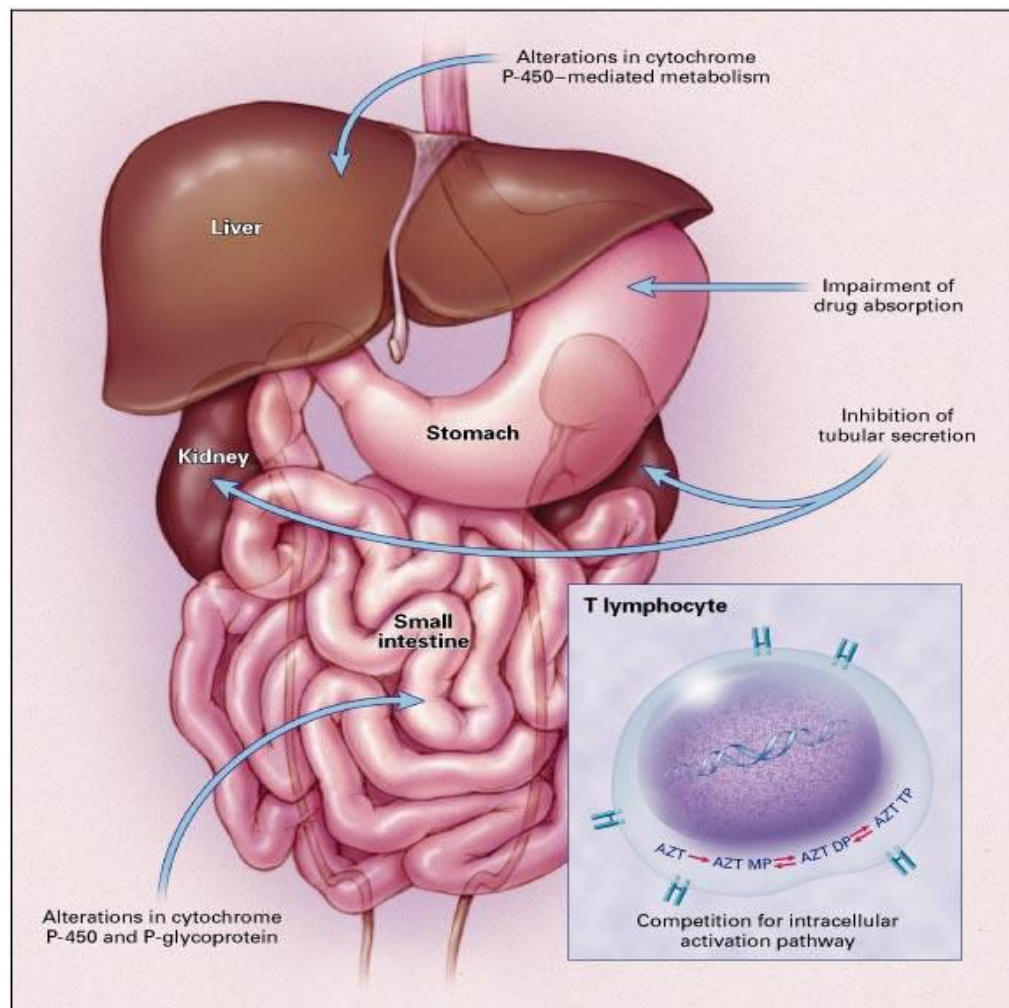
药动学方面药物相互作用

PK相互作用结果:

药物血浆浓度的改变。

PK相互作用环节:

吸收
分布
代谢
排泄





影响药物的代谢



代谢性相互作用发生率最高，**占40%**，**临床意义更大。**



药物代谢主要在肝脏，依赖于肝微粒体中的多种酶系，最重要的是**细胞色素P450酶**。



要了解代谢性药物相互作用，必须先了解P450。





✓ **相互作用导致的药动学或药效学变化可大可小，
从临床角度来说需要确定是否具有临床意义**

- **临床是否应该避免合用？**
- **临床是否应该调整给药方案，密切监测，谨慎合用？**
- **相互作用后果不具有临床意义，临床是否可以合用？**



ARTICLE



Translational Knowledge Discovery Between Drug Interactions and Pharmacogenetics

Heng-Yi Wu¹, Aditi Shendre^{2,*}, Shijun Zhang², Pengyue Zhang², Lei Wang², Desta Zeruesenay³, Luis M. Rocha^{4,5}, Hagit Shatkay⁶, Sara K. Quinney^{3,7}, Xia Ning^{2,8,*} and Lang Li^{2,*}

Clinical translation of drug-drug interaction (DDI) studies is limited, and knowledge gaps across different types of DDI evidence make it difficult to consolidate and link them to clinical consequences. Consequently, we developed information retrieval (IR) models to retrieve DDI and drug-gene interaction (DGI) evidence from 25 million PubMed abstracts and distinguish DDI evidence into *in vitro* pharmacokinetic (PK), clinical PK, and clinical pharmacodynamic (PD) studies for US Food and Drug Administration (FDA) approved and withdrawn drugs. Additionally, information extraction models were developed to extract DDI-pairs and DGI-pairs from the IR-retrieved abstracts. An overlapping analysis identified 986 unique DDI-pairs between all 3 types of evidence. Another 2,157 and 13,012 DDI-pairs and 3,173 DGI-pairs were identified from known clinical PK/PD DDI, clinical PD DDI, and DGI evidence, respectively. By integrating DDI and DGI evidence, we discovered 119 and 18 new pharmacogenetic hypotheses associated with *CYP3A* and *CYP2D6*, respectively. Some of these DGI evidence can also aid us in understanding DDI mechanisms.

药物相互作用与药物基因组学知识转化的探索的研究

WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

✓ Several studies have explored different informatics approaches to mine drug interactions data from the biomedical literature. However, none of them have distinguished the drug-drug interaction (DDI) evidence into *in vitro* pharmacokinetic (PK), clinical PK, and clinical pharmacodynamic (PD) studies, which can impede the translational scope of drug interactions research.

WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

✓ The goal of this study was to retrieve and extract DDI and drug-gene interaction (DGI) evidence from the biomedical literature and distinguish the DDI study types into *in vitro* PK, clinical PK, and clinical PD studies. Additionally, the integrated DDI and DGI evidence were used to determine knowledge gaps that could enable the generation of novel DDI or DGI and adverse drug event (ADE)-related hypotheses.

WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

✓ This study adds to the existing knowledge by providing (i) a novel algorithm that extracts drug interaction evidence from diverse DDI and DGI studies, (ii) a method to distinguish the different types of DDI studies, and (iii) an integrated drug interactions data that enables knowledge discovery through generation of novel genetic hypotheses or molecular DDI mechanisms.

HOW MIGHT THIS CHANGE CLINICAL PHARMACOLOGY OR TRANSLATIONAL SCIENCE?

✓ The integrated knowledge generated by our study is valuable for translational research in drug interaction studies. It can facilitate future studies that help in improving our understanding of DDI-related ADEs through the detection of novel genetic or molecular mechanisms. The validated hypotheses can then be evaluated for potential clinical applications in the future.



摘要

- 药物相互作用(**drug-drug interaction, DDI**)研究的临床转化有限, 不同类型**DDI**证据之间难以整合并难以将其与临床结果联系起来。
- 开发了信息检索(**information retrieval, IR**)模型。
- 从2500万篇PubMed摘要中检索了**DDI**和**药物基因组学相互作用 (drug-gene interaction, DGI)**的证据, 将美国食品药品监督管理局(**FDA**)批准和撤回药品的**DDI**证据区分为:
 - 体外药代动力学
 - 临床药代动力学
 - 临床药效学(**PD**)研究
- 还开发了信息提取模型, 用于提取摘要中检索到的**DDI对**和**DGI对**。



摘要

- 通过重叠分析，识别出在全部的**3种证据**中**均被确认的986对DDI对**。
- 从**临床PK/PD**识别出**2,157对DDI**
- 从**临床PD**识别出**13,012对DDI**
- 从**DGI**证据中识别出**3,173对DGI**
- 通过**整合DDI和DGI**证据，发现了**119个与CYP3A相关、18个与CYP2D6相关的新的药物基因组学假说**



中山大學 孫逸仙紀念醫院
SUN YAT-SEN MEMORIAL HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY

THE

END