克拉霉素潜在不良药物相互作用分析及精细化前置审方规则建立Δ

汪　龙[1*]，张　莉[2]，朱玲娜[1]，张冠军[1]，程　军[1]（1.蚌埠市第三人民医院药学部，安徽 蚌埠　233099；2.蚌埠医科大学第二附属医院药学部，安徽 蚌埠　233004）

中图分类号　R969.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）08-0986-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.08.17

摘　要　目的　分析克拉霉素的潜在不良药物相互作用（pADIs），建立精细化前置审方规则。**方法**　利用医院信息系统收集2024年1月1日至6月30日蚌埠市第三人民医院门诊开具的克拉霉素联合用药处方，依据Lexicomp和Micromedex数据库对与克拉霉素有pADIs的药物进行风险鉴别和分级，再根据鉴别和风险等级结果建立克拉霉素pADIs的精细化前置审方规则。**结果**　共纳入克拉霉素联合用药处方3 046张，其中812张处方存在pADIs，共发生946例次pADIs；分级为“禁忌”“严重”和“中度”的分别有6、415和525例次；“禁忌”等级的联用药物为坦索罗辛、卢帕他定、多潘立酮和替格瑞洛，“严重”等级的主要为茶碱类、地塞米松和氨氯地平等。建立了26项精细化审方规则，包括“警示信息→处方拦截”4项、“警示信息→处方双签确认”11项和“注意信息→处方通过”11项。**结论**　该院克拉霉素与其联用药物存在“禁忌”“严重”风险；成功建立了用于克拉霉素联合用药处方的精细化前置审方规则。

关键词　克拉霉素；潜在不良药物相互作用；处方前置审核

Analysis of clarithromycin potential adverse drug interactions and establishment of refined prescription pre-review rules

WANG Long[1], ZHANG Li[2], ZHU Lingna[1], ZHANG Guanjun[1], CHENG Jun[1] (1. Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Bengbu, Anhui Bengbu 233099, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Anhui Bengbu 233004, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the potential adverse drug interactions (pADIs) of clarithromycin, and establish refined prescription pre-review rules. **METHODS** Outpatient prescriptions of clarithromycin in combination with other drugs were collected from January 1, 2024 to June 30, 2024 through hospital information system of the Third People's Hospital of Bengbu. pADIs were identified and their risk severities were graded according to Lexicomp and Micromedex databases. Then, refined prescription pre-review rules for clarithromycin pADIs-related drugs were established according to the identification and risk level results. **RESULTS** Among 3 046 clarithromycin combined drug prescriptions, 946 cases of pADIs occurred in 812 prescriptions. There were 6, 415 and 525 cases classified as "contraindicated", "major" and "moderate", respectively. The combination drugs with "contraindicated" levels were tamsulosin, rupatadine, domperidone and ticagrelor, while those with "major" levels were mainly theophylline, dexamethasone and amlodipine. Accordingly, 26 refined rules were established, including 4 items of "warning information→prescription interception", 11 items of "warning information→prescription double signature" and 11 items of "attention information→prescription approval". **CONCLUSIONS** There are "contraindicated" and "major" risks associated with clarithromycin and its combination drugs in the hospital, and refined prescription pre-review rules for clarithromycin combined drug prescription have been established successfully.

KEYWORDS　clarithromycin; potential adverse drug interactions; prescription pre-review

克拉霉素是一种半合成14元环的红霉素衍生物，属于第二代大环内酯类抗菌药物，具有半衰期长、对酸稳定、生物利用度高和患者耐受性好等特点；该药对革兰氏阳性菌、厌氧菌、支原体及衣原体等均有抗菌活性，已广泛用于治疗支气管炎、肺炎、百日咳、咽炎、鼻窦炎、毛囊炎和幽门螺杆菌感染等疾病[1-2]。大环内酯类抗菌药物为代谢酶细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）3A4和转运体P糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）的底物及抑制剂，其中以克拉霉素对CYP3A4的抑制作用最强，与其他药物发生潜在不良药物相互作用（potential adverse drug interactions，pADIs）的风险最高[3]。本课题组前期研究发现，蚌埠市第三人民医院（以下简称“我院”）门诊处方中，克拉霉素与磺酰脲类降糖药、钙拮抗剂等药物联用存在pADIs，如导致患者低血糖、血压降低和急性肾衰竭等，因此需要加强监测及干预[4-5]。近年来，我国各级卫生健康委要求医疗机构积极推进处方前置审核工作的信息化建设，例如有学者开展了基于循证医学证据的处方审核，提高了信息化审方的同质性和规范性[6]。因此，本研究调查了我院门诊开具的克拉霉素联合用药处方，依据循证医学证据对处方中存在pADIs的药物进行鉴别及分级（发现联合用药处方存在的问题），通过合

Δ**基金项目**　蚌埠市科技创新指导类项目（No.2024ZD0050）

＊**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：wanglong811@126.com

理用药管理系统建立联合用药处方的精细化前置审方规则(解决问题),旨在为保障患者用药安全提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

利用医院信息系统收集2024年1月1日至6月30日我院门诊开具的克拉霉素(克拉霉素缓释片,规格0.5 g,海南普利制药股份有限公司,国药准字H20051296)联合用药处方。同一例患者如果同日开具处方数≥2张,则合并为1张处方;处方中的所有药物均纳入筛查范围。提取信息包括患者的基本特征、pADIs处方数、pADIs发生频次和相关药物等信息。

1.2 基于循证医学证据的pADIs鉴别及分级

以克拉霉素的国内外药品说明书为基础,结合Lexicomp和Micromedex循证医学数据库中的药物相互作用信息[Lexicomp数据库将药物相互作用分为X级(避免合用)、D级(需调整治疗方案)、C级(需加强监测)、B级(可能存在相互作用,不需调整治疗)和A级(无已知的药物相互作用),Micromedex数据库将药物相互作用分为禁忌(contraindicated)、严重(major)、中等(moderate)、轻微(minor)和未知(unknown)],对克拉霉素联合用药处方中的所有药物进行筛查、比对后,鉴别出引起pADIs的药物。如果Lexicomp和Micromedex数据库对某种药物组合的pADIs评价不一致,则通过查阅Medscape数据库及相关研究,并经本研究团队[包括2名主任药师、2名副主任(中)药师、2名副主任医师和3名主管(中)药师]讨论后进行判断。依据上述数据库信息及相关文献[4-5]对克拉霉素pADIs的风险等级进行分级。克拉霉素pADIs分级标准见表1。

表1 克拉霉素pADIs分级标准

分级	具体描述	推荐措施
禁忌	药物相互作用危及患者生命	禁止使用此药物组合,必须更换联合用药方案
严重	药物相互作用可能危及患者生命	强烈建议选择替代药物,如果使用此药物组合,应酌情采取医疗干预措施,以减少或避免严重的不良事件发生
中度	药物相互作用可能导致患者病情加重和/或需要改变原定治疗策略	建议选择替代药物,如果使用此药物组合,应对患者进行监测,警惕相关不良事件的发生
轻度	药物相互作用导致的临床效应有限,可能会增加不良事件发生频次或严重程度	注意防范,一般无须采取特别措施

1.3 精细化前置审方规则的建立方法

根据“1.2”项下方法得到引起克拉霉素pADIs的药物,并以此为中英文检索词,检索中华医学期刊、中国知网、万方医学、Embase、PubMed和Uptodate数据库,文献类型为动物实验、药物代谢动力学研究、系统评价和/或Meta分析,检索时限为建库至2024年6月30日。根据检索到的文献梳理相关药物组合发生pADIs的可能机制与潜在风险,并以此编写触发精细化前置审方规则的弹框提醒——“警示信息”和“注意信息”。然后,利用合理用药管理系统的自定义规则程序设置针对不同pADIs风险等级的审方路径:“禁忌”为“警示信息→处方拦截”,“严重”为“警示信息→处方双签确认”,“中度”为“注意信息→处方通过”。

2 结果

2.1 处方基本特征

2024年1月1日至6月30日我院门诊共开具克拉霉素联合用药处方3 046张,其中812张处方存在pADIs(26.7%)。存在pADIs的处方中,男性409例(50.4%),女性403例(49.6%);年龄以21～40岁为主(38.2%);联用药品数量以1～4种最常见(74.5%);主要诊断包括下呼吸道感染、皮肤及软组织感染、上呼吸道感染等。结果见表2。

表2 克拉霉素联合用药处方的基本特征

指标	联合用药处方(n=3 046)		pADIs处方(n=812)	
	例数	构成比/%	例数	构成比/%
性别				
男性	1 306	42.9	409	50.4
女性	1 740	57.1	403	49.6
年龄/岁				
≤20	619	20.3	229	28.2
21～40	1 151	37.8	310	38.2
41～60	806	26.5	164	20.2
61～80	419	13.8	85	10.5
81～100	51	1.7	24	3.0
联用药品数量/种				
1～4	2 777	91.2	605	74.5
5～8	249	8.2	189	23.3
9～12	18	0.6	16	2.0
13～15	2	0.1	2	0.2
主要诊断				
下呼吸道(气管、支气管、肺)感染	1 472	48.3	279	34.4
上呼吸道(鼻、咽、喉)感染	836	27.4	260	32.0
皮肤及软组织感染	649	21.3	286	35.2
幽门螺杆菌感染	70	2.3	13	1.6
其他部位(耳、牙和局部/弥漫等)感染	45	1.5	8	1.0
合并诊断				
痤疮	439	14.4	222	27.3
急/慢性鼻(窦)炎	166	5.4	111	13.7
(支气管)哮喘	52	1.7	34	4.2
高血压	47	1.5	37	4.6
糖尿病	42	1.4	31	3.8
高脂血症	19	0.6	11	1.4

注:单张处方可能包括多项诊断,故主要诊断例数大于总处方数。

2.2 pADIs相关药物及分级

存在pADIs的812张处方共发生946例次pADIs,发生1、2、3、4例次的处方数分别为698、97、14、3张。按表1中的标准分级为“禁忌”的有6例次,包括联用坦索罗辛、卢帕他定、多潘立酮和替格瑞洛;“严重”的有415例次,包括联用茶碱、地塞米松和氨茶碱等;“中度”的有525例次,包括联用异维A酸、曲安奈德(局部用)和泼尼松等。结果见表3。

2.3 克拉霉素pADIs的可能机制和潜在风险

克拉霉素pADIs的可能机制主要涉及CYP3A4代谢酶抑制、P-gp或溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1(solute carrier organic anion transporter family member 1B1,SLCO1B1)转运体抑制以及QT间期延长或降糖效应叠加等;潜在风险主要为增加药物相关不良事件的发生风险。

表3　克拉霉素pADIs相关药物及分级结果

药物种类/通用名	分级	发生例次	药物种类/通用名	分级	发生例次
α受体拮抗剂			阿片类生物碱		
坦索罗辛	禁忌	2	可待因	严重	1
抗组胺药物(一)			抗凝血药		
卢帕他定	禁忌	2	华法林	严重	1
胃肠动力药			雌/孕激素类药物(一)		
多潘立酮	禁忌	1	米非司酮	严重	1
抗血小板药物			抗痤疮药		
替格瑞洛	禁忌	1	异维A酸	中度	215
糖皮质激素类药物(一)			糖皮质激素类药物(二)		
地塞米松	严重	100	曲安奈德(局部用)	中度	152
布地奈德(吸入用)	严重	54	泼尼松	中度	48
甲泼尼龙	严重	16	莫米松(局部用)	中度	10
嘌呤受体阻滞剂			抗菌药物(二)		
茶碱	严重	104	克林霉素	中度	39
氨茶碱	严重	61	左氧氟沙星	中度	34
多索茶碱	严重	5	甲硝唑	中度	4
钙通道阻滞剂			雌/孕激素类药物(二)		
氨氯地平	严重	25	炔雌醇环丙孕酮	中度	1
硝苯地平	严重	3	降血糖药物		
非洛地平	严重	1	胰岛素制剂	中度	5
抗菌药物(一)			格列吡嗪	中度	2
(罗)红霉素	严重	13	瑞格列奈	中度	1
莫西沙星	严重	4	那格列奈	中度	1
伊曲康唑	严重	4	质子泵抑制剂		
阿奇霉素	严重	3	奥美拉唑	中度	7
抗组胺药物(二)			多巴胺受体阻断剂		
依巴斯汀	严重	8	舒必利	中度	3
异丙嗪	严重	2	钙调磷酸酶抑制剂		
羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂			他克莫司(局部用)	中度	2
阿托伐他汀	严重	9	维生素D同系物		
			骨化三醇	中度	1

2.4　克拉霉素pADIs的精细化前置审方规则建立

共设置精细化前置审方规则26项，包括“警示信息→处方拦截”4项（联用“禁忌”药物）、“警示信息→处方双签确认”11项（联用“严重”药物）和“注意信息→处方通过”11项（联用“中度”药物），具体见表4。当医师开具了存在克拉霉素pADIs且触发了精细化前置审方规则的联合用药处方时，合理用药管理系统会以电脑桌面弹框的方式发送“警示信息”/“注意信息”；对于触发“处方拦截”规则的处方，系统将自动退回，医师必须重新开具处方；对于触发“处方双签确认”规则的处方，由系统或审方药师退回，医师可视情况修改处方内容或再次签字确认后再执行。

3　讨论

3.1　基于循证医学证据的精细化前置审方实践

处方前置审核是药学服务的重要组成部分，是保障患者用药安全、防范用药错误的重要环节。国家卫生健康委发布的《关于印发医疗机构处方审核规范的通知》要求，所有处方均应经审核通过后方可进入划价收费和调配环节。各地多家医院启用了合理用药管理系统，但同时也发现商业软件的信息化审方存在较多问题，如基础知识库过于宽泛、药品规则库欠完善（仅纳入说明书内容）等，难以做到循证更新、个体审查，因此针对审方规则的精细化管理是药学实践发展的必然趋势。国内有学者利用循证医学证据精细化设置审方规则，在促进合理用药方面取得了一定成效。如，邢晓敏等[7]分析医疗机构麻醉科的住院医嘱，对不合理用药问题进行分类统计与循证查询，对审核规则进行精细化设置，使得系统拦截率和医师修改率均显著提高，药师审核率和麻醉科次均药费均显著下降；刘晨伟等[6]基于药品说明书、房颤诊疗指南、临床路径和专业文献等证据，从适应证、用法用量、特殊人群和相互作用等方面制定了华法林处方审核细则，提高了华法林处方审核的权威性及规范性。克拉霉素作为一种CYP3A4强效抑制剂，易与其他药物发生pADIs，本研究依据循证医学证据对其pADIs进行鉴别及分级，建立精细化前置审方规则，旨在干预存在安全隐患的联合用药行为。

3.2　克拉霉素pADIs的相关药物分析

坦索罗辛、卢帕他定、多潘立酮和替格瑞洛均为CYP3A4底物，联用CYP3A4强效抑制剂可导致其暴露量[药时曲线下面积（area under the plasma concentration-time curve，AUC）和/或血药峰浓度（c_{max}）]显著增加，发生pADIs风险也大大升高[1,8−10]。在Lexicomp数据库中，克拉霉素联用上述4种药物的相互作用风险均为X级，其机制除涉及4种药物的药物代谢动力学外，克拉霉素联用多潘立酮还存在QT间期延长叠加效应。一项随机对照、双盲交叉的临床研究结果显示，相较于安慰剂联合多潘立酮，CYP3A4强效抑制剂联合多潘立酮可使患者的AUC显著升高，且可致患者QT间期显著延长，延长时间与多潘立酮血药浓度呈正相关[10]。此外，在pADIs风险等级为“严重”的联合用药中，罗红霉素、红霉素、阿奇霉素、伊曲康唑、依巴斯汀、莫西沙星、异丙嗪和米非司酮均可因克拉霉素抑制CYP3A4和/或QT间期延长叠加而增加心律失常相关不良事件的发生风险[11−14]。另有研究提示，除联用代谢酶抑制剂或QT间期延长药物外，患者发生心律失常相关不良事件的风险因素还包括女性、高龄、低钾/镁血症、心动过缓和缺血性心脏疾病等，医师在开具相关处方时应予以注意，对于高风险人群的联合用药应加强心电图监测[15]。

糖皮质激素类药物联用克拉霉素的pADIs的风险等级包括“严重”（地塞米松、吸入用布地奈德和甲泼尼龙）170例次和“中度”[曲安奈德（局部用）、泼尼松和莫米松（局部用）]210例次。汤智慧等[16]通过文献回顾发现，不仅要重视静脉或口服使用糖皮质激素类药物（如地塞米松、泼尼松）与CYP3A4强效抑制剂（如克拉霉素、伊曲康唑）的联用风险，还应警惕吸入用或鼻内用糖皮质激素类药物（如布地奈德、曲安奈德）因pADIs而导致相关不良事件的发生。De等[17]报道了1例女性囊性纤维化患者应用克拉霉素联合吸入用布地奈德后，出现满月脸、体重增加和血压上升等症状；皮质醇检查提示其为CYP3A4抑制剂联用糖皮质激素所致的医源性库欣综合征，患者停用激素后晨间皮质醇水平得到提升。

表4　克拉霉素pADIs的精细化前置审方规则内容

克拉霉素联用药物	审方路径	“警示信息”或“注意信息”内容(弹框提醒)
坦索罗辛	“警示信息”→“处方拦截”	克拉霉素抑制坦索罗辛的代谢酶CYP3A4,联用会增加头晕、心悸、低血压和意识丧失等(坦索罗辛相关不良事件)的发生风险;禁止联用
卢帕他定	“警示信息”→“处方拦截”	克拉霉素抑制卢帕他定的代谢酶CYP3A4,联用会增加嗜睡、头痛和疲乏等(卢帕他定相关不良事件)的发生风险;禁止联用
多潘立酮	“警示信息”→“处方拦截”	克拉霉素抑制多潘立酮的代谢酶CYP3A4,且二者均可诱发QT间期延长,联用会增加QT间期延长的发生风险,甚至可能诱发尖端扭转型室速;禁止联用
替格瑞洛	“警示信息”→“处方拦截”	克拉霉素抑制替格瑞洛的代谢酶CYP3A4、CYP3A5,联用会增加呼吸困难、出血等(替格瑞洛相关不良事件)的发生风险;禁止联用
地塞米松/布地奈德(吸入用)/甲泼尼龙	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素抑制地塞米松/布地奈德(吸入用)/甲泼尼龙的代谢酶CYP3A4,联用会增加后者的血药浓度,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕恶心、呕吐、激动、失眠和医源性库欣综合征等(糖皮质激素类药物相关不良事件)的发生
茶碱/氨茶碱/多索茶碱	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素抑制茶碱类药物的代谢酶CYP3A4,联用会增加茶碱类药物的血药浓度,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕恶心、呕吐、心悸和癫痫发作等(茶碱类药物相关不良事件)的发生,或应用高剂量茶碱类药物时考虑监测其血药浓度
氨氯地平/硝苯地平/非洛地平	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素抑制氨氯地平/硝苯地平/非洛地平的代谢酶CYP3A4,联用会增加后者的血药浓度,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕低血压、水肿和肾损伤等(钙通道阻滞剂相关不良事件)的发生
(罗)红霉素/阿奇霉素	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素抑制(罗)红霉素/阿奇霉素的代谢酶CYP3A4,且二者均可诱发QT间期延长,联用会增加QT间期延长的发生风险,甚至可能诱发尖端扭转型室速,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕心律失常相关不良事件的发生
伊曲康唑	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素与伊曲康唑均为CYP3A4底物及抑制剂,且二者均可诱发QT间期延长,联用会增加QT间期延长的发生风险,甚至可能诱发尖端扭转型室速,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕心律失常相关不良事件的发生
依巴斯汀	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素抑制依巴斯汀的代谢酶CYP3A4,且二者均可诱发QT间期延长,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕头痛、嗜睡、口干和QT间期延长等(依巴斯汀相关不良事件)的发生
莫西沙星/异丙嗪	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素与莫西沙星/异丙嗪均可诱发QT间期延长,联用会增加QT间期延长的发生风险,甚至可能诱发尖端扭转型室速,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕心律失常相关不良事件的发生
阿托伐他汀	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素抑制阿托伐他汀的代谢酶CYP3A4和转运体SLCO1B1,联用会增加阿托伐他汀血药浓度,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕肌病、横纹肌溶解和肾损伤等(他汀类药物相关不良事件)的发生,考虑限制阿托伐他汀日剂量(<20 mg/d)及监测肌酸激酶
可待因	“警示信息”→“处方双签确认”	可待因经CYP3A4代谢为无活性产物,经CYP2D6代谢为活性更高的吗啡;克拉霉素抑制CYP3A4,导致更多的可待因被代谢为吗啡,进而增强阿片类药物的药效及不良反应的发生风险,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕呼吸抑制、心率异常等(阿片类药物相关不良事件)的发生
华法林	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素导致肠道中产生维生素K的细菌减少,增强华法林的抗凝血效应,联用会增加出血事件的发生风险,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕出血症状或体征的出现,加强监测国际标准化比值(尤其在克拉霉素启动/停用时)
米非司酮	“警示信息”→“处方双签确认”	克拉霉素与米非司酮均为CYP3A4底物及抑制剂,联用会导致二者血药浓度增加,谨慎联用;建议调整治疗方案,如需联用,应警惕恶心、眩晕、乏力和QT间期延长等不良事件的发生
异维A酸	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素抑制异维A酸的代谢酶CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9,联用时需关注唇炎、高脂血症和高钙血症等(异维A酸相关不良事件)发生的可能
曲安奈德(局部用)/泼尼松/莫米松(局部用)	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素抑制曲安奈德(局部用)/泼尼松/莫米松(局部用)的代谢酶CYP3A4,联用时需关注恶心、呕吐、激动、失眠和医源性库欣综合征等(糖皮质激素类药物相关不良事件)发生的可能
克林霉素	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素抑制克林霉素的代谢酶CYP3A4,联用时需关注恶心、腹痛、白细胞减少和瘙痒等(克林霉素相关不良事件)发生的可能
左氧氟沙星/甲硝唑/舒必利	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素与左氧氟沙星/甲硝唑/舒必利均可诱发QT间期延长,联用时需关注心律失常相关不良事件发生的可能
炔雌醇环丙孕酮	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素抑制炔雌醇环丙孕酮的代谢酶CYP3A4,联用时需关注高血压、血栓等(雌激素相关不良事件)发生的可能
胰岛素制剂	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素与胰岛素均可诱发血糖降低,联用需时关注饥饿感、乏力、心慌、手抖、出冷汗等(低血糖相关症状)发生的可能
格列吡嗪	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素能通过多种机制(蛋白结合置换、抑制P-gp转运体、降糖作用叠加等)增强格列吡嗪的降血糖效应,联用时需关注饥饿感、乏力、心慌、手抖、出冷汗等(低血糖相关症状)发生的可能
瑞格列奈/那格列奈	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素抑制瑞格列奈/那格列奈的代谢酶CYP3A4,且克拉霉素也可诱发血糖降低,联用时需关注饥饿感、乏力、心慌、手抖、出冷汗等(低血糖相关症状)发生的可能
奥美拉唑	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素与奥美拉唑联用可导致二者的血药浓度升高,机制可能与克拉霉素抑制CYP3A4和奥美拉唑改变胃内pH及黏液状态相关,联用时需关注头痛、恶心、腹痛和腹泻等(奥美拉唑相关不良事件)发生的可能
他克莫司(局部用)	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素抑制他克莫司的代谢酶CYP3A4,联用需时关注头痛、失眠、腹泻和血糖升高等(他克莫司相关不良事件)发生的可能,尤其当他克莫司(局部用)较大面积或剂量应用于颜面/口腔/开放性损伤等部位时
骨化三醇	“注意信息”→“处方通过”	克拉霉素抑制骨化三醇的代谢酶CYP3A4,联用时需关注高钙血症、头痛和皮疹等(骨化三醇相关不良事件)发生的可能

如因患者病情需要,医师确需联用两类药物时,可考虑选用不经过肝脏代谢的糖皮质激素类药物或使用最低的有效剂量,必要时监测患者皮质醇水平(尤其在联用的启动/停止时)[18]。

克拉霉素pADIs“严重”等级的联用中,茶碱类药物也较为多见,共发生170例次。Nakamura等[19]报道了1例应用茶碱(800 mg/d)的男性肺气肿患者,因感染使用克拉霉素治疗(联用前后茶碱的血药浓度分别为11.8、24.0 μg/mL),用药后患者出现兴奋、失眠和心跳加速等症状,降低茶碱剂量(300 mg/d)、停用抗菌药物后茶碱血药浓度为6.5 μg/mL,提示克拉霉素对茶碱代谢酶(CYP1A2、CYP3A4)的抑制作用导致其清除率降低,增加了茶碱毒性效应。美国FDA最近批准的克拉霉素药品说明书也提示,茶碱(6.5或12 mg/kg)与克拉霉素(250或500 mg,bid)联用时,茶碱的AUC、血药谷浓度(c_{min})和c_{max}均升高约20%,并强调二者谨慎联用,对于接受高剂量茶碱治疗或基线浓度在较高治疗范围内的患者,应考虑及时监测血清茶碱血药浓度[1]。鉴于茶碱类药物治疗安全范围较窄,与克拉霉素联用可能导致患者茶碱中毒,应予以避免联用;若必须联用,需关注患者是否出现恶心、呕吐、心悸和癫痫发作等症状,以及将茶碱血药浓度控制在15～20 μg/mL以下。

一项基于加拿大安大略省人群的回顾性队列研究表明,相较于钙通道阻滞剂联用阿奇霉素(n=96 226),钙通道阻滞剂联用克拉霉素(n=94 083)导致患者因低血压而住院(0.12% vs. 0.07%)及因急性肾损伤(0.44%

vs. 0.22%）而住院的风险更高[20]。另一项基于≥65岁人群的队列研究表明，相较于他汀类药物联用阿奇霉素，他汀类药物联用克拉霉素或红霉素导致患者因横纹肌溶解而住院及发生急性肾损伤的风险更高[21]。因此，使用钙通道阻滞剂或他汀类药物的慢性病患者在需要联用大环内酯类抗菌药物时，阿奇霉素（相较于克拉霉素）可能是优化选择。此外，克拉霉素还与抗痤疮药异维A酸、降血糖药物和雌/孕激素类药物等存在“中度”风险的pADIs[1,14,22]，合理用药管理系统也将依据本研究建立的审方规则给予“注意信息→处方通过”路径管理，以期引起医师重视，叮嘱患者在联合用药期间注意相关不良症状的自我监测。

4 结语

本研究基于循证医学证据对我院克拉霉素pADIs进行鉴别、分级，成功建立了克拉霉素pADIs的精细化前置审方规则，通过实时干预医师开具的存在安全风险的联合用药处方，可为医疗机构开展信息化的循证药学实践提供参考。然而，考虑到处方存在pADIs不完全等同于不合理用药，故本研究未对审方规则建立前后进行比较，具有一定局限性；而且与克拉霉素联用存在pADIs的药物数量庞杂，药学实践中还需注意对新联用药物组合的梳理及循证医学证据的更新，以保证审方规则的全面性和时效性。

参考文献

[1] FDA. BIAXIN® Filmtab®（clarithromycin）tablets，for oral use[EB/OL].（2019-09-18）[2024-07-10]. https://www.accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2019/050662s061.050698s041.050775s029lbl.pdf.

[2] 邱博，杨浩天，宋浩静，等. 医院卫生技术评估在大环内酯类抗菌药物遴选评价中的应用[J]. 中国现代应用药学，2021，38(10)：1228-1236.

[3] 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.

[4] 汪龙，程军，朱玲娜. 克拉霉素与钙拮抗剂联用处方的代谢性药物相互作用分析[J]. 中南药学，2022，20(3)：685-688.

[5] 程军，汪龙，张冠军，等. 磺脲类降糖药与抗菌药物潜在不良药物相互作用的处方分析[J]. 医药导报，2022，41(5)：708-712.

[6] 刘晨伟，张抗怀，谢姣，等. 非瓣膜性房颤华法林抗凝治疗处方审核细则的制定与应用[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(10)：1143-1149.

[7] 邢晓敏，李祥鹏，王心怡，等. 基于循证证据的麻醉科处方前置审核规则精细化设置及效果评价[J]. 中国药房，2024，35(14)：1690-1695.

[8] PARRAMÓN-TEIXIDÓ C J，PAU-PARRA A，BURGOS J，et al. Voriconazole and tamsulosin：a clinically relevant drug-drug interaction[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin（Engl Ed），2021，39(7)：361-363.

[9] FDA. FLOMAX®（tamsulosin hydrochloride，USP）capsules，for oral use [EB/OL].（2019-01-23）[2024-07-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020579s033lbl.pdf.

[10] BOYCE M J，BAISLEY K J，WARRINGTON S J. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers：a randomized，placebo-controlled，double-blind，crossover study[J]. Br J Clin Pharmacol，2012，73(3)：411-421.

[11] HANCOX J C，HASNAIN M，VICTOR R VIEWEG W，et al. Erythromycin，QTc interval prolongation，and torsade de pointes：case reports，major risk factors and illness severity[J]. Ther Adv Infect Dis，2014，2(2)：47-59.

[12] SHON J H，YEO C W，LIU K H，et al. Itraconazole and rifampin alter significantly the disposition and antihistamine effect of ebastine and its metabolites in healthy participants[J]. J Clin Pharmacol，2010，50(2)：195-204.

[13] FDA. AVELOX（moxifloxacin）tablets，for oral use[EB/OL].（2020-05-06）[2024-07-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021277Orig1s062，021-085Orig1s066lbl.pdf.

[14] NGUYEN D，MIZNE S. Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of mifepristone，a competitive glucocorticoid receptor antagonist，in healthy men[J]. Adv Ther，2017，34(10)：2371-2385.

[15] KELLER G A，ALVAREZ P A，PONTE M L，et al. Drug-induced QTc interval prolongation：a multicenter study to detect drugs and clinical factors involved in every day practice[J]. Curr Drug Saf，2016，11(1)：86-98.

[16] 汤智慧，母义明. 关注因药物相互作用导致的医源性库欣综合征[J]. 药品评价，2019，16(3)：7-9，61.

[17] DE W E，MALFROOT A，DE SCHUTTER I，et al. Inhaled budesonide induced Cushing's syndrome in cystic fibrosis patients，due to drug inhibition of cytochrome P450[J]. J Cyst Fibros，2003，2(2)：72-75.

[18] CHENG G，SINGH S，GARABET C，et al. Fifty-nine-year-old woman with concurrent administration of cobicistat and dexamethasone potentially leading to mania：a case report[J]. J Clin Psychopharmacol，2024，44(3)：330-331.

[19] NAKAMURA H，OHTSUKA T，ENOMOTO H，et al. Effect of levofloxacin on theophylline clearance during theophylline and clarithromycin combination therapy[J]. Ann Pharmacother，2001，35(6)：691-693.

[20] GANDHI S，FLEET J L，BAILEY D G，et al. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury[J]. JAMA，2013，310(23)：2544-2553.

[21] PATEL A M，SHARIFF S，BAILEY D G，et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription：a population-based cohort study[J]. Ann Intern Med，2013，158(12)：869-876.

[22] KHAMAISI M，LEITERSDORF E. Severe hypoglycemia from clarithromycin-repaglinide drug interaction[J]. Pharmacotherapy，2008，28(5)：682-684.

（收稿日期：2024-09-23　修回日期：2025-03-17）
（编辑：陈　宏）