

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.008

新型冠状病毒肺炎治疗药物与精神科药物的相互作用

万红

(重庆市精神卫生中心, 重庆 401147)

摘要:目的 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗药物与精神科药物的相互作用,为临床合理用药提供参考。方法 通过查阅文献及美国 Medscape 网站药物相互作用查询功能,从新型冠状病毒肺炎主要治疗药物代谢动力学入手,分析其与精神科药物的相互作用。结果 CYP3A4 强效抑制剂利托那韦、克拉霉素、伊曲康唑等会抑制主要经 CYP3A 代谢的精神科药物清除而升高其血药浓度,从而引起严重或致命的不良反应;喹诺酮类抗菌药物特别是环丙沙星是 CYP1A2 的强抑制剂,可抑制氯氮平的代谢,导致氯氮平中毒致死;中药中的某些成分同样会影响精神科药物的疗效。结论 新型冠状病毒肺炎治疗药物与精神科药物的相互作用普遍存在,临床用药时应高度重视,避免严重不良反应的发生。

关键词:新型冠状病毒肺炎;抗病毒药物;抗菌药物;精神科药物;中药;合理用药

中图分类号:R952;R184

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0032-06

Drug Interactions Between Psychiatric Drugs and Drugs for the Coronavirus Disease 2019

WAN Hong

(Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 401147)

Abstract: Objective To investigate the drug interactions between psychotropic drugs and drugs for the coronavirus disease 2019 (COVID-19), so as to provide reference for the rational application of clinical drugs. **Methods** The pharmacokinetics of main treatment drugs for the COVID-19 were searched through literature review and the Medscape's inquiry function of drug interactions, to analyze the drug interactions between them and psychiatric drugs. **Results** Ritonavir, clarithromycin and itraconazole, the potent inhibitors of CYP3A4, could inhibit the clearance of psychiatric drugs mainly metabolized by CYP3A and increase their plasma concentration, thus causing serious or fatal adverse reactions. Quinolones, especially ciprofloxacin, as a strong inhibitor of CYP1A2, could inhibit the metabolism of clozapine and lead to the death induced by clozapine poisoning. Some ingredients of Chinese herb medicine could also affect the efficacy of psychiatric drugs. **Conclusion** The drug interactions between psychotropic drugs and drugs for the COVID-19 are common, we should pay great attention to drug interactions in the clinical use to avoid the occurrence of serious adverse reactions.

Key words: coronavirus disease 2019; antiviral drugs; antibacterial drugs; psychotropic drugs; Chinese herb medicine; rational drug use

第一作者:万红,大学本科,主任药师,研究方向为合理用药,(电话)023-67514827(电子信箱)1073303967@qq.com。

临床常用但《诊疗方案》未推荐的中成药还很多,所有中成药均应在中医药理论指导下使用,以免带来不良反应。临床应结合具体药物的组成和特点,谨慎联合用药,提高用药的安全性和有效性,让中医药在新冠肺炎疫情防治过程中发挥更大、更有效的作用。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)的通知[EB/OL]. (2020-01-22)[2020-02-25]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/content_5471832.htm.
- [2] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知[EB/OL]. (2020-02-07)[2020-02-25]. <http://yzs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-02-07/12876.html>.
- [3] 四川省卫生健康委员会,四川省中医药管理局. 印发《四川省新型冠状病毒肺炎中医药防控技术指南》的通知[EB/OL]. (2020-01-22)[2020-02-25]. <http://wsjkw.sc.gov.cn/scwsjkw/zcwj11/2020/2/6/ac6fea21a3ad490aa0a73c9d70004ad6.shtml>.

- [4] 国家卫健委,国家中医药管理局. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-16]. <http://www.nhc.gov.cn/zyyg/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [5] 梅全喜. 现代中药药理学与临床应用手册(第三版)[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:43,731,752.
- [6] 王伟. 中西药物配伍与合理应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:40,22,17,124.
- [7] 朱建华. 中西药相互作用[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:39,68,102,114,166,169,244,248,260,329,345,440,464,506.
- [8] 杨鑫宝,刘建勋. 近10年中药与药物代谢酶相互作用的研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,27(7):8-14.
- [9] 沈万香,张智慧. 中药甘草与一些西药的相互作用[J]. 中华实用中西医杂志,2001,14(3):577-578.
- [10] 李玉春,李驰坤,贺燕,等. 浅谈中西药配伍的禁忌问题[J]. 中国中医急症,2008(3):407-408.
- [11] 屈茹楠. 正确认识“双硫仑样反应”[J]. 肝博士,2019(1):51-52.

(收稿日期:2020-02-27;修回日期:2020-03-17)

我院为精神病专科医院,院内感染排名第一的为呼吸道感染,关于抗精神病药物和肺炎治疗药物间的相互作用早就引起了高度关注。2020年2月8日,武汉市精神卫生中心出现院内感染,造成至少80名医患感染新型冠状病毒,这引起了我院的高度重视。由于精神疾病患者共病躯体疾病的发生率较高,因此联合用药较常见,且抗精神病药物之间相互作用的发生率也较高。临床大多数药物相互作用是由药物代谢酶或药物转运体介导的^[1-4]。新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)暴发以来,医疗救治专家组先后7次对《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》进行了修订,但抗病毒治疗、抗菌药物治疗及中药治疗始终贯穿其中。本研究中通过查阅现有文献,应用美国Medscape网站药物相互作用查询功能,分析新冠肺炎主要治疗药物与精神科药物联用时可能存在的相互作用,为临床合理用药提供依据。现报道如下。

1 抗病毒药物

1.1 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦为复方制剂,两药均为病毒蛋白酶抑制剂,均对获得性免疫缺陷病毒(HIV)有抑制作用,低剂量利托那韦可通过抑制肝脏代谢而提高洛匹那韦的血药浓度,两者发挥协同作用。两药都是细胞色素P450异构体CYP3A抑制剂,可抑制主要经CYP3A代谢的精神科药物清除而升高其血药浓度,从而可能引起严重或致命的不良反应。洛匹那韦/利托那韦与精神科药物可能的相互作用见表1。

1.2 α -干扰素

干扰素(interferon, IFN)是一类具有广谱抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的蛋白质。根据细胞表面受体、酸稳定性、起始序列和染色体定位不同,将干扰素分成两类,Ⅰ型干扰素和Ⅱ型干扰素^[5-6]。 α -干扰素(IFN- α)是一种重要的Ⅰ型干扰素,具有多种生物活性,包括抗病毒活性、抗细胞增殖活性和免疫调节活性。IFN- α 是

CYP1A2的中度抑制剂,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》推荐其采用雾化给药方式,因雾化吸入为局部给药,可暂不考虑与其他药物的相互作用,与精神科药物联用较安全。

1.3 利巴韦林

利巴韦林为广谱抗病毒药物,对RNA和DNA病毒均有抑制作用,对呼吸道合胞病毒、流感病毒、甲型肝炎病毒、副流感病毒、麻疹病毒、丙型肝炎病毒、腺病毒、乙脑病毒、副黏病毒等的生长有抑制作用^[7]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》建议,利巴韦林可与IFN- α 或洛匹那韦/利托那韦联合治疗。利巴韦林几乎不与血浆蛋白结合,在肝内代谢,主要经肾脏排泄,与精神科药物无明显的相互作用。但利巴韦林本身有神经系统不良反应,服用后可能出现头痛、失眠、眩晕、抑郁、烦躁等症状,从而诱发或加重精神症状,用药期间需加以密切监测。

1.4 磷酸氯喹

氯喹是上市多年的抗疟药物,通过提高病毒/细胞融合所需的内体pH值,能阻断严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、埃博拉病毒、逆转录病毒等pH依赖性病毒的复制,还可干扰SARS-CoV细胞受体糖基化,达到抑制病毒复制的目的。多项体外研究显示,氯喹可使病毒受体,即肺泡上皮细胞表面血管紧张素转化酶2(ACE2)的糖基化不足,阻碍病毒入侵人体细胞,从而影响病毒复制的早期阶段^[8]。磷酸氯喹在人体内由CYP2D6及CYP3A4进行代谢,且存在QT间期延长及加重肝损伤等不良反应,与精神科药物联用时易引起或加重精神症状。国家卫生健康委员会《关于调整试用磷酸氯喹治疗新冠肺炎用法用量的通知》将已知患有精神类疾病的患者列入磷酸氯喹治疗新冠肺炎的禁忌证和相对禁忌证。磷酸氯喹与精神科药物可能的相互作用见表2。

表1 洛匹那韦/利托那韦与精神科药物可能的相互作用

药物类别	药品名称	洛匹那韦/利托那韦的相互作用及可能的不良反应
抗精神病药物	喹硫平	可致其血药浓度升高,可能导致昏迷,禁止联用
	鲁拉西酮	可致其血药浓度升高,可能增加严重或致命的不良反应
镇静催眠药	三唑仑、咪达唑仑	可致两者血药浓度升高,可能增加镇静作用和呼吸抑制
抗抑郁药	曲唑酮	可致其血药浓度升高,可能增加恶心、头晕、低血压、晕厥等不良反应
	安非他酮	可致其血药浓度降低,作用机制不明
抗惊厥药	苯妥英	利托那韦可诱导CYP2C9和CYP2C19,致其血药浓度轻微下降,合用时要监测苯妥英血药浓度
	卡马西平	可致其血药浓度升高,而卡马西平诱导CYP3A4,可致洛匹那韦血药浓度降低,联用时需谨慎
	拉莫三嗪	可致其血药浓度降低,联用时可能需增加拉莫三嗪的剂量
	丙戊酸	可致其血药浓度降低,联用时需监测其血药浓度的下降效应
草药	圣约翰草	圣约翰草可诱导CYP3A4,可能降低洛匹那韦/利托那韦的血药浓度而降低疗效,禁止联用

表2 磷酸氯喹与精神科药物可能的相互作用

药物类别	药品名称	磷酸氯喹的相互作用及可能的不良反应
抗精神病	氯氮平、齐拉西酮、	联用具有QT间期延长的相加作用,应避免联用。
药物	舒托必利	如确需联用,需加强心血管不良反应监测
	氯丙嗪	联用会加重肝损害,联用需谨慎。如确需联用,需注意监测肝功能

1.5 阿比多尔

阿比多尔为非核苷类广谱抗病毒药物,通过激活体内2,5-寡聚腺苷酸合成酶(抗病毒蛋白),特异性抑制病毒脂质囊膜与宿主细胞膜的接触、黏附及融合,并阻断病毒基因穿入细胞核,从而抑制病毒DNA和RNA合成。阿比多尔还可诱导IFN产生,增强免疫功能,表现为免疫激活作用。阿比多尔常用于治疗甲、乙型流感病毒等引起的上呼吸道感染^[8]。其平均血浆蛋白结合率为89.2%~91.6%,临床联合用药时,应谨防与其他药物竞争结合血浆蛋白,导致药物浓度异常升高,出现药效增强甚至药品不良反应。阿比多尔会抑制UGT1A9和UGT2B7,与需要UGT1A9或UGT2B7参与代谢的药物联用时,应注意药物间的相互作用,如丙戊酸^[9],建议联用时密切监测丙戊酸血药浓度。

2 抗菌药物

2.1 喹诺酮类

喹诺酮类抗菌药物是通过抑制细菌DNA解旋酶活性来抑制mRNA和蛋白质的合成,使细菌细胞延伸到细丝中,最终演变成液泡;同时,也可使用外切核酸酶来阻断DNA复制过程,并达到DNA降解的目的^[10-11]。氟喹诺酮类抗菌药物对各类细菌的生物活性具有显著的抑制作用,如革兰阳性菌及部分革兰阴性杆菌;此外,还可对绿脓杆菌及大肠杆菌发挥抑制作用^[12]。喹诺酮类抗菌药物抗菌谱广、抗菌作用强、无交叉耐药、不需做皮肤过敏试验、使用方便,越来越受到临床医师的青睐。随着临床的大量应用,其不良反应及不合理用药造成的危害日益突出。最严重的为心脏毒性,有些患者在服用喹诺酮类抗菌药物后出现QT间期延长,甚至引发尖端

扭转型室性心动过速(TdP),最终导致死亡^[13-14]。若同时联用其他具有延长QT间期不良反应的药物,如抗心律失常药物、抗精神病药物、抗组胺药、大环内酯类抗菌药物(除外阿奇霉素),可能会带来致命心律失常的危险^[15-16]。同时,喹诺酮类抗菌药物与茶碱类药物联用会引起茶碱中毒。喹诺酮类抗菌药物特别是环丙沙星为CYP1A2强抑制剂,可能抑制主要经CYP1A2代谢的精神科药物清除而升高其血药浓度,从而引起严重或致命的不良反应。临床已有氯氮平与环丙沙星联用致死的报道。喹诺酮类抗菌药物与精神科药物可能的相互作用见表3。

2.2 大环内酯类

大环内酯类抗菌药物属快速抑菌剂,可通过阻断50S核糖体中肽酰转移酶的活性来抑制细菌蛋白质合成,对需氧革兰阳性菌、革兰阴性球菌、厌氧球菌及支原体属、衣原体属等非典型病原体及军团菌属具有良好的抗微生物作用。新大环内酯类对流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和淋病奈瑟菌的抗菌活性增强,对支原体属、衣原体属等非典型病原体的作用也明显增强,为社区获得性肺炎的常用药物。大环内酯类抗菌药物为主要的药物代谢酶CYP3A4与药物转运体P糖蛋白抑制剂,可导致CYP450酶的代谢活性降低,使得底物代谢变慢,血药浓度上升,可使很多主要经CYP3A4酶代谢的精神科药物清除率降低而血药浓度升高,从而导致严重不良反应。但不同大环内酯类药物对上述药物代谢酶和转运体的抑制强度有差异,其中克拉霉素介导的药物相互作用最强。克拉霉素是肝药酶细胞色素P450A4(CYP3A4)的强效抑制剂,同时也是P糖蛋白的中效抑制剂^[17]。大环内酯类抗菌药物还可引起QT间期延长,并可能导致尖端扭转型室性心动过速,甚至室颤或猝死,此不良反应虽罕见,但为致死性。2013年,美国食品药品监督管理局也曾发出警告,阿奇霉素存在潜在致死性心律失常风险。因此,大环内酯类抗菌药物一般不与具有延长QT间期不良反应的药物联用。大环内酯类抗菌药物与精神科药物可能的相互作用见表4。

表3 喹诺酮类抗菌药物与精神科药物可能的相互作用

药物类别	药品名称	喹诺酮类抗菌药物的相互作用及可能的不良反应
抗精神病药物	氯氮平	环丙沙星通过影响肝酶CYP1A2的代谢来增加其水平或作用,应避免联用或换用替代药物;在血清浓度升高情况下,其可显著延长QT间期,服药期间慎用环丙沙星
	奥氮平	通过影响肝酶CYP1A2的代谢来增加奥氮平的水平或作用
	氟哌啶醇、硫利达嗪、氯丙嗪	喹诺酮类和这些药物均可增加QT间期,使用需谨慎,并监控心脏不良反应
抗抑郁药	氟米帕明、丙咪嗪	环丙沙星通过影响肝酶CYP1A2的代谢来增加两药的水平或作用,应避免联用或换用替代药物;喹诺酮类和两药均可延长QT间期,使用需谨慎,并监控心脏不良反应
	度洛西汀、阿戈美拉汀	环丙沙星通过影响肝酶CYP1A2的代谢来增加两药的水平或作用,联用需谨慎并监测血药浓度,或避免联用、换用替代药物

表4 大环内酯类抗菌药物与精神科药物可能的相互作用

药物类别	药品名称	大环内酯类抗菌药物的相互作用及可能的不良反应
抗精神病药物	氯氮平、喹硫平	克拉霉素可通过影响 CYP3A4 的代谢来增加两药的水平和作用,应避免联用或换用替代药物;喹硫平和克拉霉素都能延长 QT 间期,使用时需谨慎,并监控心脏不良反应
	齐拉西酮、氟哌啶醇、伊潘立酮	大环内酯类抗菌药物和三药均能延长 QT 间期,应避免联用或换用替代药物;克拉霉素可通过影响 CYP3A4 的代谢来增加齐拉西酮的水平或作用,伊潘立酮通过影响 CYP3A4 的代谢来增加克拉霉素的水平,使用时应谨慎,并监控血药浓度
抗抑郁药物	鲁拉西酮	克拉霉素可通过影响 CYP3A4 的代谢来增加其水平,禁止与其联用
	西酞普兰、艾司西酞普兰	大环内酯类抗菌药物和两药均能延长 QT 间期,应避免联用或换用替代药物
	阿米替林、氯米帕明、丙咪嗪、曲唑酮	大环内酯类抗菌药物和四药均能延长 QT 间期,克拉霉素可通过影响 CYP3A4 的代谢来增加四药的水平和作用,应避免联用或换用替代药物;克拉霉素可通过 P-糖蛋白(MDR1)外排转运体来增加阿米替林的水平和作用,使用时应谨慎,并监控血药浓度
	文拉法辛	大环内酯类抗菌药物和文拉法辛均能延长 QT 间期,使用时需谨慎,并监控心脏不良反应
抗焦虑药物	唑吡坦、扎来普隆	克拉霉素将通过影响 CYP3A4 的代谢来增加两药的水平和作用,但作用较小
	右佐匹克隆	克拉霉素(口服制剂)可通过增强胃肠道吸收或影响 CYP3A4 代谢来增加其水平,需谨慎使用并监控血药浓度,其起始剂量可降至 1 mg/d
	三唑仑、咪达唑仑	克拉霉素将通过影响 CYP3A4 的代谢来增加两药的水平和作用,应避免联用或换用替代药物

表5 三唑类抗真菌药物与精神科药物可能的相互作用

药物类别	药品名称	三唑类抗真菌药物的相互作用与可能的不良反应
抗精神病药物	喹硫平	可致其血药浓度升高,可能导致昏迷
	鲁拉西酮	可致其血药浓度升高,可能增加严重或致命的不良反应
抗抑郁药物	曲唑酮	可致其血药浓度升高,可能增加恶心、头晕、低血压、晕厥等不良反应
镇静催眠药	三唑仑、咪达唑仑等	可致其血药浓度升高,可能增加镇静作用和呼吸抑制,联用时应减量
抗惊厥药	卡马西平、苯妥英、苯巴比妥	可致三药血药浓度升高,同时由于三药诱导 CYP3A4,使三唑类抗真菌药物血药浓度会降低,并低于有效治疗浓度,联用时需谨慎
草药	圣约翰草	圣约翰草可诱导 CYP3A4,可能降低三唑类抗真菌药物的血药浓度,从而降低临床疗效,联用时需谨慎

2.3 抗真菌药物

三唑类抗真菌药物仍是目前治疗深部真菌感染的首选用药,包括酮康唑、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑。大部分三唑类抗真菌药物在一定程度上抑制肝内细胞色素 P450 氧化酶系(CYP450),均为 CYP 抑制剂,其中酮康唑、伏立康唑、伊曲康唑和泊沙康唑抑制 CYP3A4,而氟康唑同时抑制 CYP3A4 和 CYP2C9,可使主要经 CYP3A4 和 CYP2C9 代谢的精神科药物代谢减慢,血药浓度升高,不良反应增加。三唑类抗真菌药物与精神科药物可能的相互作用见表 5。

2.4 碳青霉烯类

碳青霉烯类抗菌药物的抗菌谱广、抗菌活性强,对需氧菌、厌氧菌均有抗菌作用,特别是对多重耐药革兰阴性杆菌,如产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)肠杆菌科细菌具很强的抗菌活性,一般用于重症感染的治疗,在精神科常用于严重肺部感染的治疗。碳青霉烯类抗菌药物可诱发神经毒性^[118],主要表现为头痛、惊厥、癫痫、肌阵挛和意识障碍等,原因可能是由于其阻止了 γ -氨基丁酸与受体结合,从而干扰 γ -氨基丁酸的神经抑制作用,改变神经突触传递兴奋性和抑制性的平衡,导致癫痫发生的危险性增高^[119]。

丙戊酸钠(sodium valproate, VAP)为临床常用广谱抗癫痫药物,广泛用于治疗各种类型的癫痫发作与脑外科手术后的癫痫预防^[120-121]。丙戊酸钠治疗指数低、安全范围窄,个体差异较大,易受联用药物的影响。碳青霉烯类抗菌药物可从吸收、分布、代谢、排泄等多方面影响丙戊酸钠的血药浓度,使其血药浓度在短时间内降低,不能达到有效治疗窗浓度。通过提高丙戊酸钠的使用剂量,并不能明显提高其血药浓度^[122]。2010 年欧洲药品管理局(EMA)药品安全性报告及相关文献报道中,均建议避免联用碳青霉烯类抗菌药物和丙戊酸钠^[23-28]。2015 年版《抗菌药物临床应用指导原则》明确指出,不推荐两者联用^[29]。因此,临床应高度重视碳青霉烯类抗菌药物对丙戊酸钠血药浓度的影响,尽量避免联用,如癫痫患者重度感染确需使用碳青霉烯类抗菌药物,可考虑换用其他抗癫痫药物,如卡马西平、苯巴比妥等,以防止癫痫发作。

2.5 利奈唑胺

利奈唑胺为噁唑烷酮类抗菌药物,属于特殊使用级抗菌药物,作用机制是抑制细菌蛋白质的合成,主要用于耐药的革兰阳性球菌感染的治疗。利奈唑胺可抑制单胺氧化酶 A 的作用,这种酶在脑内分解 5-羟色胺。一般认为,接受 5-羟色胺能抗精神病药物治疗的患者,

同时服用利奈唑胺可导致脑内积聚高水平的5-羟色胺,继而引发5-羟色胺综合征,临床表现包括精神改变(如意识混乱、过度活跃、记忆问题)、肌肉扭曲、多汗症、颤抖或摇动、腹泻、协调能力下降和/或发热。利奈唑胺与5-羟色胺能类药物相互作用导致的5-羟色胺综合征发生率为0.24%~4.00%^[30-32],故一般不与5-羟色胺能抗精神病药物联用。单胺氧化酶被抑制后通常需2周左右恢复活性,应在停用利奈唑胺至少2周后给予5-羟色胺能精神类药物。涉及的5-羟色胺能抗精神病药物主要有5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再吸收抑制剂(SNRI)、三环类抗抑郁药(TCA),以及及曲唑酮、米氮平、丁螺环酮、安非他酮等。

3 中药

3.1 中医治疗新冠肺炎的优势

此次新冠肺炎属中医“寒湿(瘟)疫”,由感受寒湿疫毒而发病,中医在减轻发热症状、控制病情进展、减少激素用量、减轻并发症等方面有较好疗效,且可全疗程、全方位发挥作用。很多人认为中药都是天然的,不良反应较西药少。实际上,中药成分多、较复杂,且很多中草药可能是CYP450酶的潜在底物、诱导剂和抑制剂,其与西药联用的药物相互作用也越来越受到重视。

3.2 与精神科药物的相互作用

3.2.1 藿香正气制剂

藿香正气液的主要成分为厚朴,厚朴的主要活性成分为厚朴酚与和厚朴酚,两者均对CYP2C19活性有明显的抑制作用,为CYP2C19强抑制剂^[33],且因两者在肝脏和胃肠道等药物代谢酶丰富的组织分布很高^[34-35],增加了体内发生药物相互作用的可能性。藿香正气液可抑制主要经CYP2C19代谢的抗抑郁药物、抗癫痫药物及部分抗焦虑药物的代谢,增加其血药浓度,可能增加药物疗效,但也有可能增加不良反应。藿香正气片和藿香正气水可增强地西洋的镇静与催眠作用^[36-37]。一方面是因部分镇静催眠类药物也是经CYP2C19代谢,另一方面是因为藿香正气水含乙醇,加重了镇静催眠类药物的镇静作用,导致过度镇静,严重者会抑制呼吸。藿香正气水具有抗胆碱作用,能抑制肠道蠕动、延缓胃排空,加重氯氮平、奥氮平等抗精神病药物的抗胆碱不良反应,轻者表现为便秘,重者引发肠梗阻,严重者可致死。

3.2.2 麻黄及其制剂

某些中药成分中含有麻黄,而麻黄及其制剂中含有麻黄碱及伪麻黄碱等有效成分,有拟肾上腺素作用,如发汗、平喘、利尿、升高血压、兴奋中枢神经系统、兴奋心脏引起心跳过速等药理作用^[38],还可拮抗镇静催眠药的中枢抑制作用,两类药物应避免同时使用。麻黄及其

制剂可促进单胺氧化酶抑制剂所抑制的神经递质大量释放,引起头痛、恶心、腹痛、腹泻等不良反应,严重者可引起高血压危象,应避免与单胺氧化酶抑制剂联用,如吗氯贝胺、司来吉兰等。

3.2.3 中药注射液

痰热清注射液可抑制人体肝微粒体CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1的活性,从而抑制大多数精神科药物的代谢,升高其血药浓度,增加其疗效及不良反应。临床联用中应进行血药浓度的监测,以防严重不良反应的发生。喜炎平注射液主要成分为穿心莲内酯,对人体肝微粒体CYP3A4及CYP2E1的抑制作用较强,可能增加主要经CYP3A4代谢的精神科药物血药浓度,如喹硫平、鲁拉西酮、三唑仑、咪达唑仑等,从而可能增加严重或致命的不良反应。

4 结语

抗精神病药物的镇静作用会导致神经系统反应及敏感性降低,难以控制流涎和保护气管;锥体外系反应使吞咽肌群协调性下降,会导致吞咽困难、进食障碍、呛食,增加吸入性肺炎的发生概率。由于精神疾病的特殊性,患者大都为封闭式管理,居住密度高,且因药物作用及疾病本身原因,患者较懒散,不注重个人卫生,易造成交叉感染。基于上述因素,抗呼吸道感染药物与精神科药物联用较常见。

精神科药物的长期使用抑制了免疫功能,且药品不良反应对机体抵抗力有影响,甚至可累及全身各个器官及系统,如心、肝、肾等。很多抗精神病药物及抗抑郁药均可引起不同程度的QT间期延长,联合用药可能进一步提高风险。当与可延长QT间期的喹诺酮类、大环内酯类抗菌药物联用时风险增加。某些苯二氮䓬类药物本身就有较强的镇静作用,联合用药导致的过度镇静,甚至是呼吸抑制往往不能得到及时识别,或被误认为是其本身的不良反应。

目前,临床常用药物的代谢途径都较清楚,常用药物的代谢酶及酶的诱导剂、抑制剂也已鉴别,临床药师应掌握药酶的多态性理论,以及精神科药物与诊疗方案推荐的抗新冠病毒药物的相互作用,结合临床审核医嘱,为医师及患者提供更好的药学服务,促进合理用药,最大限度地减少或避免不良反应。

参考文献:

- [1] Müller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(7):1017.
- [2] 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):147-149.
- [3] Wanwimolruk S, Phopin K, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2)[J]. Excli J,

- 2014,20(13):869.
- [4] Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions: Part 1 [J]. *Excli J*, 2014, 13:347.
- [5] 李 盛,宋景娇,杨东亮. 不同亚型 α 干扰素抗病毒作用研究进展[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2016,30(1):95-98.
- [6] Koren G, King S, Knowles S, et al. Ribavirin in the treatment of SARS: A new trick for an old drug[J]. *CMAJ*, 2003, 168(10): 1289-1292.
- [7] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. *Virology Journal*, 2005, 2(1):69.
- [8] 张 菊,方 峰. 非核苷类抗病毒药物阿比多尔的研究进展[J]. *中国循证儿科杂志*,2011,6(4):308-312.
- [9] 李新林,赵明明,姜 力,等. 丙戊酸群体药代动力学研究进展[J]. *实用药物与临床*,2014,17(3):345-349.
- [10] 邱慧勇,王素芬,张扬文,等. 喹诺酮类抗菌药的药理作用和临床合理应用分析[J]. *中国现代药物应用*,2016,10(10): 9-10.
- [11] 王璐璐,刘 慧. 2012~2014年南京地区常用喹诺酮类抗菌药利用分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2015, 24(12): 736-739.
- [12] 徐萨丽. 氟喹诺酮类药物的不良反应及合理用药分析[J]. *中国医药指南*,2017,15(10):177-178.
- [13] Owens RC Jr, Ambrose PG. Torsades de pointes associated with fluoroquinolones [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(5):663.
- [14] Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, et al. Update on the cardiac safety of moxifloxacin[J]. *Current Drug Safety*, 2012, 7(2): 149-163.
- [15] 蓝晓红,周永刚. QT间期延长综合征相关药物的合理应用及防治概述[J]. *中国药理学杂志*,2015,50(10):829-833.
- [16] Letsas KP, Antonios S, Stavros PK, et al. Drug-induced QT interval prolongation after ciprofloxacin administration in a patient receiving olanzapine[J]. *International Journal of Cardiology*, 2005, 109(2):0-274.
- [17] 吴丽花,马 萌. 肠壁 CYP3A 和 P-糖蛋白与口服药物生物利用度[J]. *中国药房*,2003,14(7):53-55.
- [18] 崔 蔚,董 迪,林 平,等. 碳青霉烯类抗菌药物致不良反应 52 例回顾性分析[J]. *临床药物治疗杂志*,2016, 14(6):54-57.
- [19] 马莉莉,张 健. 碳青霉烯类抗生素的神经毒性[J]. *药物不良反应杂志*,2010,12(3):178-182.
- [20] 郑 冰,魏晓霞,张明芳. 丙戊酸钠的血药浓度监测和合理用药探讨[J]. *海峡药理学*,2015,27(11):252-254.
- [21] 全国神经外科癫痫防治协助组. 神经外科围手术期和外伤后癫痫的预防及治疗指南(草案)[J]. *中华神经医学杂志*, 2006, 5(12):1189-1190.
- [22] 蒋正立,胡小铭,崔 可,等. 丙戊酸钠联用碳青霉烯类药物血药浓度变化特点探讨[J]. *中国医院药学杂志*,2017, 37(21):2179-2182.
- [23] Park MK, Lim KS, Kim TE, et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(5): 599-603.
- [24] Liao FF, Huang YB, Chen CY. Decrease in serum valproic acid levels during treatment with ertapenem[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(15):1260-1264.
- [25] Hellwig TR, Onisk ML, Chapman BA. Potential interaction between valproic acid and doripenem[J]. *Curr Drug Saf*, 2011, 6(1):54-58.
- [26] Lee SG, Kim JH, Joo JY, et al. Seven cases of decreased serum valproic acid concentration during concomitant use of carbapenem antibiotics[J]. *Korean J Lab Med*, 2007, 27(5):338-343.
- [27] Spriet I, Goyens J, Meersseman W, et al. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(7):1130-1136.
- [28] Diaz-Pallarés M, Silveira ED, Diaz AM, et al. Analysis of the valproic acid-meropenem interaction in hospitalised patients[J]. *Neurologia*, 2012, 27(1):34-38.
- [29] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则[Z]. 国卫办医发[2015]43号附件:25.
- [30] Butterfield JM, Lawrence KR, Reisman A, et al. Comparison of serotonin toxicity with concomitant use of either linezolid or comparators and serotonergic agents: an analysis of Phase III and IV randomized clinical trial data[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011(2):2.
- [31] Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and Serotonergic Drug Interactions: A Retrospective Survey[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2006(2):2.
- [32] Go AC, Golightly LK, Barber GR, et al. Linezolid interaction with serotonin reuptake inhibitors: report of two cases and incidence assessment[J]. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 2010, 25(1-4):41-47.
- [33] 张婷婷,马 敏,刘 涛,等. 厚朴酚与和厚朴酚对药物代谢酶 CYP2C19 活性影响[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2018, 54(6):699-702.
- [34] 牛晓晨,程林忠,李 青. 厚朴酚与和厚朴酚在大鼠不同肠道中的吸收情况及与药物浓度关系[J]. *中药材*,2015,38(4): 4817-4820.
- [35] 袁 成,梁爱君,曾 林,等. 厚朴酚与和厚朴酚在大鼠体内的药代动力学[J]. *解放军药学学报*,2003,19(4):258-261.
- [36] 侯大宜,李建恒,张杏红. 藿香正气片增强镇静催眠药的镇静与催眠作用的研究[J]. *河北职工医学院学报*,2001, 18(2):1-3.
- [37] 张杏红,李建恒,侯大宜. 藿香正气水配伍安定治疗顽固性失眠 12 例[J]. *中国药业*,2001,10(1):36-27.
- [38] 潘国华,孙晓如. 国外对麻黄及其制剂的安全性评价[J]. *中国药物警戒*,2007,4(2):111.

(收稿日期:2020-02-25)