

9种慢性病的临床指南中的潜在药物相互作用研究^Δ

张宏^{1,2*}, 张亚同¹, 王钰^{1,2}, 孙雪林¹, 胡欣^{1,2#} (1.北京医院药学部/药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室/国家老年医学中心, 北京 100730; 2.北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)03-0289-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.03.01

摘要 目的:提高医务人员对潜在药物相互作用(以下简称“药物相互作用”)的认识,减少因药物相互作用导致的药品不良事件,为慢性病临床指南制定提供参考。方法:依据《中国居民营养与慢性病调查报告》与相关文献,选取9种常见慢性病(高血压、2型糖尿病、血脂异常、抑郁、原发性肺癌、类风湿性关节炎、缺血性脑卒中、慢性心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病)对应的由中华医学会或国家卫生和计划生育委员会牵头制订的最新的临床指南,评估指南中药物相互作用方面的完善程度。检索Micromedex、Stockley's Drug Interactions、Medscape、Adverse Drug Interactions: A Handbook for prescribers和药品说明书等数据库或资料,以与其他慢性病共存可能性最大及发病率最高的高血压、2型糖尿病、血脂异常疾病的临床指南为中心,统计这3种慢性病的指南推荐药物与除自身外的8种慢性病指南推荐药物之间相互作用的数量(包括轻/中度及严重药物相互作用),同时统计具有严重相互作用数量较多的药物。结果:尚无指南提及共患病推荐药物之间相互作用。高血压、2型糖尿病、血脂异常临床推荐药物与除自身外的8种疾病临床指南推荐治疗药物之间具有轻/中度药物相互作用的数量分别为759、681、68个,具有严重药物相互作用的数量分别为262、17、37个。存在严重相互作用数量较多的药物为地高辛(24个)、阿司匹林(22个)、利尿剂(12种药物,14~17个)等。结论:当患者同时患有多种慢性病时,临床药师用药需关注药物相互作用的问题,本研究选取的慢性病临床指南仍待完善药物相互作用的内容。

关键词 潜在药物相互作用;临床指南;慢性病;完善程度

Study on the Potential Drug Interaction in Clinical Guidelines for 9 Chronic Diseases

ZHANG Hong^{1,2}, ZHANG Yatong¹, WANG Yu^{1,2}, SUN Xuelin¹, HU Xin^{1,2} (1.Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital/Beijing Key Lab for Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application/National Center of Gerontology, Beijing 100730, China; 2.Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To reduce ADEs due to potential drug interaction (short for drug interaction) by improving medical staffs' recognition, and to provide reference for making clinical guidelines for chronic disease. METHODS: According to the *Survey Reports on Chinese Resident's Nutrition and Chronic Disease* and related literatures, nine common chronic diseases (hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, depression, primary lung cancer, rheumatoid arthritis, ischemic stroke, chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease) and latest corresponding clinical guidelines, developed by the Chinese Medical Association or National Health and Family Planning Commission were selected to evaluate the improvement of drug interaction in the guidelines. Retrieving Micromedex, Stockley's Drug Interactions, Medscape, Adverse drug interactions: A Handbook for prescribers and drug instructions, centered on the clinical guidelines for hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemia, which were most likely to coexist with other chronic diseases and had the highest incidence, the number of drug interactions (mild/medium and severe drug interaction) of drugs recommended by 3 chronic disease guidelines and 8 other guidelines were counted, and drugs with a large number of severe drug interactions were also counted. RESULTS: There was no guideline to discussing the interaction between recommended drugs for comorbidity. The number of mild/medium drug reactions recommended by clinical guidelines for hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia and other 8 disease were 759, 681 and 68, respectively; those of severe drug interaction were 262, 17 and 37, respectively. The drugs with a high number of severe drug interactions were digoxin (24), aspirin (22), diuretics (12 kinds of drugs, 14-17). CONCLUSIONS: When patients suffer from multiple chronic diseases, clinical pharmacists should pay attention to drug interactions. Selected clinical guidelines for chronic

diseases still need to be completed the content of drug interactions.

KEYWORDS Potential drug interaction; Clinical guideline; Chronic disease; Improvement degree

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81600190)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:zh@bjmu.edu.cn

通信作者:主任药师,博士。研究方向:药物临床风险评价与个体化用药。E-mail:huxinbjyy@126.com

2013年国家卫生和计划生育委员会(以下简称“国家卫计委”)统计信息中心发布的《2013第五次国家卫生服务调查分析报告》^[1]显示,60岁及以上老年人群患两种及以上慢性病的比例为16.2%。慢性病共存、合用药物增加,产生潜在药物相互作用(以下简称“药物相互作用”)的可能性增大。一项涉及18 820例患者的前瞻性调查研究^[2]发现,患者随访6个月以上,由于药物相互作用导致患者再入院率为6.5%,增加了大量医疗支出。由于药物相互作用导致的患者再入院率可能被低估,因为部分相互作用是以药物不良反应的形式上报的^[3-4]。国外一项针对12个指南推荐药物之间相互作用的系统评价^[5]显示,2型糖尿病(T2DM)、抑郁、慢性心力衰竭与除自身外11个疾病指南推荐药物之间存在数量较多的潜在严重相互作用,且多种慢性病共存时指南的适用性不强^[6]。国内也有对结核病指南推荐药物的相互作用的研究^[7],但是缺乏针对慢性病指南推荐药物间潜在相互作用的系统评价。此外,有调查发现即使是医学专业人员对药物相互作用的认识也不足^[8]。因此,笔者在本研究中系统评价国内常见慢性病指南的药物相互作用方面的完善程度、多种慢性病指南推荐药物间相互作用数量和产生严重相互作用数量高的药物,以提高医务人员对药物相互作用的认识,减少患者因药物相互作用导致的药品不良事件,给多种慢性病共存的患者的药物治疗和慢性病指南修订提供参考。

1 资料与方法

1.1 慢性病及相关指南的选择

慢性病选择:参考《中国居民营养与慢性病状况报告》^[9]及相关文献^[10-13],选取患病率较高的高血压、T2DM、血脂异常、抑郁、原发性肺癌、类风湿性关节炎(RA)、缺血性脑卒中、慢性心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病(COPD)共9种慢性病。选取由中华医学会或者国家卫计委牵头制定的9种慢性病最新的防治或诊疗指南及相关权威指南。

1.2 指南完善程度评价

根据选取指南的内容及研究目的,评价选取指南的完善程度。评价指标为:(1)是否讨论常见共患病;(2)是否对共患病有具体推荐药物;(3)是否讨论共患病药物间相互作用;(4)是否对相互作用的药物有具体的剂量推荐。

1.3 指南推荐药物间相互作用数量及严重程度统计

1.3.1 药物相互作用检索的数据来源及参考资源的优先顺序 ①Micromedex: drug interaction^[14];②Stockley's Drug Interactions^[15];③Medscape: drug interaction checker^[16];④Adverse Drug Interactions: A Handbook for prescribers^[17];⑤药品说明书:以上4个数据库都没有收录的药物参考药品说明书中药物相互作用部分。检索查询时权衡数据的质量和内容的详细程度,参考资源的优先顺序为①>②>④>③>⑤。如果数据库之间信息有

冲突,以药品说明书内容为准。

1.3.2 药物相互作用检索方法 进入Micromedex数据库的子库“drug interaction”,键入选取的某个指南推荐的所有药物与另一指南推荐的所有药物,检索并统计检索结果中2个指南推荐药物间所有相互作用及相互作用的严重程度。未被Micromedex收录的药物,按照参考资源的优先顺序依次检索与另一指南所有药物的相互作用。Medscape数据库的子库为“drug interaction checker”,使用方法与Micromedex数据库相同。Stockley's Drug Interactions和Adverse Drug Interactions: A Handbook for prescribers为药物相互作用的专著,可根据药物直接进行药物相互作用检索。

1.3.3 药物相互作用数量统计及严重程度判定标准 ①数量统计:以9种慢性疾病中与其他慢性病共存的可能性更大的3种发病率最高的慢性病(高血压,T2DM,血脂异常)为中心,分别检索统计3种慢性病推荐药物与除自身外的其他8种慢性病推荐药物间的相互作用的数量。为了便于统计分析,每种疾病每次只选择1个药物检索与其他疾病的另1个药物之间是否存在相互作用。同一个指南推荐药物之间的相互作用不纳入统计。如果1个药物同时在2个指南中出现,那么在2个指南推荐的药物之间相互统计时不计入共有药物相关的相互作用^[18](例如高血压和慢性心力衰竭的指南中均推荐利尿剂、β受体阻滞药、血管紧张素转化酶抑制剂作为治疗药物,那么在2种疾病推荐药物相互作用统计时不计入上述3类药物相关的相互作用)。②严重程度判定标准:根据相互作用的严重程度,将检索到的药物相互作用按照轻/中度和严重分为两类。严重程度的判定标准参考Micromedex数据库中药物严重程度的判定标准^[14]。严重的药物相互作用:如果两药合用可能产生威胁生命的不良反应或者需要医疗干预去最小化或者预防相互作用导致的不良反应的发生;中度药物相互作用:两药合用可能导致疾病恶化,可能需要改变治疗方案;轻度药物相互作用:两药合用可能会产生有限的临床效应,通常不需要改变治疗方案。

1.4 参考指南中推荐的存在严重相互作用数量多的药物

根据“1.3”中的统计的结果,筛选出严重药物相互作用,统计每一个药物存在严重相互作用的数量,存在严重相互作用数量>5个的药物归类为存在严重相互作用数量多的药物。同时,统计分析存在严重相互作用数量多的药物容易与哪些药物产生严重相互作用,以及可能导致的后果。

2 结果

2.1 疾病及指南的选择

选取9种慢性病中常用的的9个防治指南^[19-27],见表1。另外,高血压治疗药物还参考了第2版《高血压合理

用药指南》^[28]、RA的治疗药物参考了2010年版的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[29],慢性心力衰竭的用药参考了2016年版《心力衰竭合理用药指南》^[30]。

表1 9种常见慢性病及常用参考指南

Tab 1 9 kinds of common chronic diseases and guidelines of chronic diseases

疾病	参考指南	发布时间
高血压	国家基层高血压防治管理指南 ^[28]	2017年
T2DM	中国2型糖尿病防治指南 ^[28]	2017年
血脂异常	中国成人血脂异常防治指南 ^[28]	2016年
抑郁	中国抑郁障碍防治指南(第2版) ^[28]	2015年
原发性肺癌	中国临床肿瘤学会原发性肺癌诊疗指南 ^[28]	2016年
RA	中国类风湿关节炎诊疗指南 ^[28]	2018年
脑卒中	中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 ^[28]	2014年
慢性心力衰竭	中国心力衰竭诊断和治疗指南 ^[28]	2014年
COPD	慢性阻塞性肺疾病诊疗指南 ^[28]	2013年

2.2 9个参考指南的完善程度

对参考的9个指南的完善程度进行评估,除了原发性肺癌和RA的指南,其余7个指南均讨论了常见的共患病。9个指南中对共患病有具体推荐药物的有5个。没有指南对共患病推荐药物之间相互作用及如果存在相互作用药物有具体的剂量推荐进行讨论。9个参考指南的完善程度见表2。

表2 9个参考指南的完善程度

Tab 2 The degree of perfection of 9 guidelines

指南	讨论常见共患病	对共患病有具体推荐药物	讨论共患病药物间相互作用	对存在相互作用的药物有具体的剂量推荐
国家基层高血压防治管理指南	是	是	否	否
中国2型糖尿病防治指南	是	是	否	否
中国成人血脂异常防治指南	是	是	否	否
中国抑郁障碍防治指南(第2版)	是	是	否	否
中国临床肿瘤学会原发性肺癌诊疗指南	否	否	否	否
中国类风湿关节炎诊疗指南	否	否	否	否
中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南	是	否	否	否
中国心力衰竭诊断和治疗指南	是	是	否	否
慢性阻塞性肺疾病诊疗指南	是	是	否	否

2.3 各种疾病推荐药物间轻/中度及严重药物相互作用的数量

根据统计规则,分别以治疗高血压、T2DM、血脂异常的药物为中心,查找与除自身外8种慢性病指南推荐药物之间的相互作用。检索统计后显示,与高血压治疗药物相关的药物相互作用共有1 021个,其中轻/中度相互作用有759个,严重的药物相互作用有262个;与T2DM治疗药物相关的药物相互作用共有698个,其中轻/中度不良相互作用有681个,严重的药物相互作用有17个;与血脂异常治疗药物相关的药物相互作用共有105个,其中轻/中度不良相互作用有68个,严重的药物相互作用有37个。从统计结果可以看出,高血压与其他慢性病指南推荐的药物在严重相互作用的数量上远多于T2DM和血脂异常。各指南推荐药物间轻/中度/严重药物相互作用的数量见表3。

表3 9个指南推荐药物间轻/中度及严重药物相互作用的数量

Tab 3 The number of mild/moderate and severe drug interactions among drugs recommended by 9 guidelines

中心疾病	高血压		T2DM		血脂异常		抑郁		原发性肺癌		RA		脑卒中		慢性心力衰竭		COPD			总计		
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	III			
高血压	/	/	335	0	8	9	18	11	9	19	323	172	24	23	23	24	19	4	759	262	1	021
T2DM	335	0	/	/	17	0	3	1	2	1	8	1	7	11	309	3	0	0	681	17	698	
血脂异常	8	9	17	0	/	/	4	4	2	2	13	9	12	7	12	6	0	0	68	37	105	

注: I表示轻/中度药物相互作用; II表示严重药物相互作用; III表示所有的药物相互作用

Note: I means mild/moderate drug interactions; II means severe drug interaction; III means all drug interactions

2.4 参考指南中推荐的存在严重相互作用数量多的药物

存在严重相互作用数量最多的药物是地高辛(24个),主要是与钙离子通道阻滞药(CCB)类或利尿剂合用时产生严重的相互作用,主要的严重后果有完全性心脏传导阻滞和心律失常。

排名第二的是阿司匹林(22个),与利尿剂合用可能产生神经毒性,与保钾利尿剂合用可能产生高血钾,与降糖药合用可能产生低血糖。

呋塞米、布美他尼、托拉塞米、氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、美托拉宗、螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利和依普利酮,共12个药物(为了便于在表4列出,统称为利尿剂)。每个利尿剂除与非甾体类抗炎药存在严重相互作用导致高血钾或者产生神经毒性外,部分还与地高辛、华法林、甲氨蝶呤、环孢素或顺铂合用存在严重相互作用,不同利尿剂存在严重相互作用数量为14~17个不等。

维拉帕米(13个)或地尔硫草(13个)与其他CYP3A4底物或抑制剂合用时可能增加合用药物的浓度而产生严重的相互作用,例如与阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀合用时可能增加3个他汀类药物的浓度而增加发生肌病或横纹肌溶解的风险。

除阿司匹林外,布洛芬、酮洛芬、萘普生、双氯芬酸、吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、萘丁美酮、吡罗昔康、美洛昔康、尼美舒利、塞来昔布、依托考昔,共13个药物(为了便于在表4列出,统称为其他非甾体类抗炎药)与利尿剂合用存在严重相互作用可能产生神经毒性,与保钾利尿剂合用也存在严重相互作用,可能增加高血钾发生的风险。

环孢素(11个)与部分CCB类药物合用,可能增加环孢素的浓度,增加肾损伤及胆汁淤积的发生风险,与他汀类药物合用可能增加发生肌病或横纹肌溶解的风险,可能与环孢素对CYP3A4与P-糖蛋白的抑制作用有关^[31]。

克唑替尼(11个)与β受体阻滞药合用时可能进一步增加心动过缓的风险。

在本次统计中出现频次较高的药物见表4,这些药物易引发相互作用。

表4 出现频次较高的易引发相互作用的药物

Tab 4 Drugs with higher frequency that are prone to cause potentially drug interactions

药物	出现频次	合用药物	主要的严重相互作用
地高辛	24	CCB,利尿剂	完全性心脏传导阻滞;洋地黄毒性(恶心、呕吐、心律失常)
阿司匹林	22	利尿剂,降糖药	利尿剂;神经毒性;高血压;降糖药;低血糖
利尿剂	14~17	非甾体抗炎药	高血压;神经毒性
维拉帕米	13	CYP3A4的底物或抑制剂	心脏毒性(心律失常、心动过缓或传导阻滞);肌病/横纹肌溶解
地尔硫草	13	CYP3A4的底物或抑制剂	心脏毒性(心律失常、心动过缓或传导阻滞);肌病/横纹肌溶解
其他非甾体抗炎药	12	利尿剂	神经毒性;高血压
环孢素	11	部分CCB,他汀类	肾损伤;肌病/横纹肌溶解
克唑替尼	11	β受体阻滞药	心动过缓
氯吡格雷	8	CCB	增加血栓风险
硫唑嘌呤	7	血管紧张素转化酶抑制剂	骨髓抑制
普罗布考	7	可使QT间期延长的药物(如克唑替尼等)	QT间期延长
华法林	6	降脂药	出血风险
拓扑替康	6	P-糖蛋白抑制剂	骨髓抑制
辛伐他汀	6	CYP3A4抑制剂	肌病/横纹肌溶解

3 讨论

3.1 指南的完善程度

从指南的完善程度来看,9个参考指南对常见共患病大部分指南也进行了讨论并给出了推荐的药物,但是没有指南讨论两种疾病推荐药物之间相互作用对治疗药物选择的影响、哪些相互作用是需要注意的、治疗方案如何调整及是否需要定期监测相应的临床指标。在高血压和慢性心力衰竭的合理用药指南中^[28,30],讨论了与常见共患病间的药物相互作用,对治疗方案是否需要调整及如何调整没有具体推荐,这两个指南对疾病的治疗用药推荐很具体,但是篇幅很长,在临床中不便于使用。常见慢性病临床指南仍需要进一步完善,特别是与常见的共患病推荐药物间的相互作用需要形成具体的推荐意见。

3.2 研究慢性病指南推荐药物间相互作用的意义

从统计分析结果可以看出,高血压与其他常见慢性病共存时,合用药物可能发生的不良相互作用(1 021个)的数量远远多于T2DM(698个)和血脂异常(105个),这可能与高血压的治疗药物种类较多有关,所以对于高血压与其他慢性病共存的患者,在治疗过程中应该给予更多的关注。检索统计结果也可以发现,容易发生严重相互作用的药物组合,比如地高辛与CCB类药物或利尿剂、非甾体类抗炎药与利尿剂、维拉帕米与CYP3A4的底物或者抑制剂、环孢素与他汀类药物等。这给临床工作选择药物和药物合用后监测指标提供了参考,临床工作者在进行患者教育时也更有针对性,比如环孢素与他汀类药物合用时,可增加肌病或横纹肌溶解的风险,当患者必须使用这两个药物时,药师或医师应该告知患者如果

出现用药原因外解释不了的肌肉酸痛的症状后应该及时就医,并且监测患者的肌酸激酶等指标。在临床工作中尤其需要关注代谢酶的强诱导剂或抑制剂对其他药物的影响,如有报道卡马西平(强的CYP3A4的诱导剂)与非洛地平(CYP3A4的底物)合用导致血压控制不佳^[31-32]。

3.3 更高质量的数据库和医疗决策支持系统需要应用性更强的临床试验

正确认识药物之间的相互作用不仅可以避免或减少不良事件的发生,还可能带来临床获益,比如环孢素与紫杉醇合用可提高紫杉醇的药物浓度^[33]。但是临床工作者缺乏药物相互作用相关的知识和处理经验,导致在实际工作中,部分患者可能因为药物相互作用导致疗效不佳或者出现毒副作用,需要一个长期调药的过程,不仅影响患者的健康而且浪费了大量的医疗资源。为了解决这一问题,有的医疗决策支持系统虽然提供了相互作用可能会发生的提醒,但是缺乏高质量的指南或者数据库支持,相互作用提醒没有经过筛选,患者用药种类较多时提醒特别多,并且没有针对性和具体的建议,使得相关提醒并没有起到预期的效果,后期需要开发更高质量的服务工具^[34]。更系统的高质量的数据需要由专业的药学人员根据高质量的研究结果决定哪些药物相互作用需要警惕,是否需要调整药物治疗方案以及如何调整。对于常见慢性病用药的临床试验,可以考虑放宽纳入标准,将常见的共患病纳入研究目标,特别是药物上市后再评价的人群,这样不仅可以监测药物相互作用对治疗的影响,也可以监测药物与疾病之间的影响,这可增强药物临床研究的应用性,也节约了后期反复评价的成本。

3.4 研究的局限性

为了统计方便,在本研究中,每种疾病只考虑了1个治疗药物,但是在实际工作中有些慢性病患者在治疗一种疾病时需要合用2个及以上的药物,比如对于某些高血压患者,一种药物难以控制血压,可能需要用2个及以上的抗高血压药,抗高血压药之间也会存在潜在的相互作用。而且有些患者可能会自行购买非处方药,所以在实际用药中,药物之间可能产生的相互作用的数量和类型远比本次统计得更多。

本文相互作用检索时主要参考Micromedex数据库,主要用Stockley's Drug Interactions和药品说明书来补充Micromedex中未收录的药物。不同的数据库的敏感性和预测性是有差异的^[35],若主要参考Micromedex数据库可能会导致研究结果有偏倚。后续研究可以考察不同的数据库之间药物相互作用检索的敏感性和预测性的差异。而且在Micromedex数据库中,部分潜在严重相互作用描述为导致某种药物浓度改变,但是却并没有说明浓度改变后会产生哪种或者哪些严重后果,或者只是浓度升高较多,没有临床表现,这也使得本次统计结果可

能有偏差。

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会统计信息中心. 2013 第五次国家卫生服务调查分析报告[R]. 2016-10-26.
- [2] PIRMOHAMED M, JAMES S, MEAKIN S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients[J]. *BMJ*, 2004, 329(7456):15-19.
- [3] SHAPIRO LE, SHEAR NH. Drug-drug interactions: how scared should we be?[J]. *CMAJ*, 1999, 161(10):1266-1267.
- [4] WIGGINS BS, SASEEN JJ, PAGE RL, 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.
- [5] DUMBRECK S, FLYNN A, NAIRN M, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines[J]. *BMJ*, 2015, DOI:10.1136/bmj.h949.
- [6] HUGHES LD, MCMURDO ME, GUTHRIE B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity[J]. *Age and Ageing*, 2013, 42(1):62-69.
- [7] 肖桂荣, 张莹, 马晴, 等. 国内外结核病诊疗指南中关于抗结核药物相互作用管理的分析[J]. *华西医学*, 2015, 30(5):954-958.
- [8] 马利娟, 赵琦, 冯蕾心, 等. 医院合理用药理念下药物相互作用认知度调查与分析[J]. *光明中医*, 2017, 32(22):3205-3208.
- [9] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016:1-23.
- [10] 钱军程, 陈育德, 徐玲, 等. 中国老年人口主要慢性病患者率变化与突发增长的分析[J]. *中国卫生信息管理杂志*, 2011, 8(3):70-74.
- [11] 申珂, 郭娜娜, 邓健, 等. 中国近 40 年慢性病疾病谱变化情况[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(8):903-905.
- [12] 崔娟, 毛凡, 王志会. 中国老年居民多种慢性病共存状况分析[J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(1):66-69.
- [13] 王一然, 王奇金. 慢性病防治的重点和难点:《中国防治慢性病中长期规划(2017-2025 年)》解读[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(7):828-831.
- [14] IBM Watson Health. *Drug interaction*[EB/OL].[2018-08-10].<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
- [15] KAREN B. *Stockley's Drug Interactions*[M]. 9th edition. London:Pharmaceutical Press, 2010:179-181.
- [16] Medscape. *Drug interaction checker*[EB/OL].[2018-08-10].<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
- [17] KARALLIEDDE L, CLARKE SF, COLLIGNON U, et al. *Adverse Drug Interactions: A Handbook for prescribers*[M]. London: Hodder Arnold, 2010:1-1089.
- [18] TSO GJ, TU SW, MUSEN MA, et al. High-risk drug-drug interactions between clinical practice guidelines for management of chronic conditions[J]. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*, 2017, 2017:531-539.
- [19] 蒋立新, 刘立生, 高润霖, 等. 国家基层高血压防治管理指南[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(11):1041-1048.
- [20] 贾伟平, 陆菊明, 纪立农, 等. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4):292-344.
- [21] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-953.
- [22] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015:1-200.
- [23] 吴一龙, 程颖, 周清, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017:1-113.
- [24] 中华医学会风湿病学分会. 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4):242-251.
- [25] 王拥军, 刘鸣, 蒲传强, 等. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):258-273.
- [26] 黄峻, 杨杰孚, 张健, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2):3-10.
- [27] 姚婉贞. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4):255-264.
- [28] 孙宁玲, 霍勇. 高血压合理用药指南[J]. 2 版. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(7):28-126.
- [29] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4):265-270.
- [30] 杨杰孚, 张健, 霍勇, 等. 心力衰竭合理用药指南[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(9):19-66.
- [31] WYNN GH, OESTERHELD JR, COZZA KL, et al. *Clinical manual of drug interaction principles for medical practice*[M]. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2009:1-594.
- [32] 张新茹, 付秀娟, 朱大胜. 1 例急性冠脉综合征老年患者的药学监护[J]. *中国药房*, 2011, 22(42):4024-4025.
- [33] BEIJNEN JH, SCHELLENS JH. Drug interaction in oncology[J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(8):489-496.
- [34] MARENGONI A, ONDER G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity[J]. *BMJ*, 2015, DOI:10.1136/bmj.h1059.
- [35] ROBLEK T, TROBEC K, MRHAR A, et al. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(5):920-932.

(收稿日期:2018-09-14 修回日期:2018-11-29)

(编辑:刘明伟)