

基于 Lexicomp 和 Medscape 数据库的米氮平处方药物相互作用调查及对策

叶根深

蚌埠市第一人民医院 药学部, 安徽 蚌埠 233000

摘要: **目的** 分析蚌埠市第一人民医院精神卫生科米氮平门诊处方中药物相互作用情况, 促进合理用药。 **方法** 采用回顾性研究, 从信息化系统获取 2022 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日米氮平联合用药门诊处方, 分别基于 Lexicomp、Medscape 数据库识别药物相互作用, 按新划分药物相互作用严重程度分级合并 Lexicomp 和 Medscape 数据库结果。描述性统计米氮平相关药物相互作用的发生率, 以 *Kappa* 检验比较 Lexicomp、Medscape、Lexicomp+Medscape 数据库中药物相互作用严重程度分级、风险点的一致性强度。 **结果** 按纳排标准得到有效处方 402 张, 按 Lexicomp、Medscape、Lexicomp+Medscape 数据库, 药物相互作用处方分别为 402 张 (100%)、383 张 (95.3%)、402 张 (100%)。在严重程度分级、风险点方面, Lexicomp+Medscape 数据库与 Lexicomp 数据库的一致性很强 ($Kappa > 0.99, P = 0$), 而 Lexicomp+Medscape 数据库或 Lexicomp 数据库与 Medscape 数据库有明显差异 ($Kappa < 0, P < 0.05$); Medscape、Lexicomp 数据库在风险点方面有互补性。按药品计, Lexicomp+Medscape 数据库 620 例次药物相互作用中, 米氮平与丁螺环酮、抗抑郁药帕罗西汀等的严重药物相互作用 (5-HT 综合征) 达 39.2%, 应避免联用; 与镇静催眠药、抗精神分裂症药的相互作用均为中度, 达 60.8%, 应密切监测或换药。 **结论** 蚌埠市第一人民医院米氮平与其他药物存在严重、中度药物相互作用, 有必要结合 Lexicomp+Medscape 数据库, 加强米氮平药物相互作用要点培训, 采取信息化管控, 防范风险。

关键词: 米氮平; 药物相互作用; 对策; Lexicomp 数据库; Medscape 数据库

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)02 - 0483 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.038

Investigation and countermeasure of mirtazapine prescription drug interaction based on Lexicomp and Medscape database

YE Genshen

Department of Pharmacy, Bengbu First People's Hospital, Bengbu 233000, China

Abstract: Objective To analyze drug interactions in the outpatient prescription of mirtazapine in the department of Mental Health, Bengbu First People's Hospital, and to promote the rational use of medication. **Methods** A retrospective study was conducted to obtain the outpatient prescriptions for mirtazapine co-administration in the department from January 1, 2022 to June 30, 2023 from the information system, drug interactions were identified based on Lexicomp and Medscape database, respectively, and merged according to the newly classified drug interactions severity grading. The incidence of mirtazapine-associated drug interactions was descriptive statisticated, the strength of concordance of the severity grading of drug interactions and the risk points between and among the Lexicomp, Medscape, and Lexicomp + Medscape database were tested by *Kappa* test. **Results** A total of 402 effective prescriptions were obtained according to the allotting standard, and the drug interactions prescriptions were 402 (100%), 383 (95.3%) and 402 (100%) according to Lexicomp, Medscape, and Lexicomp + Medscape database, respectively. In terms of severity classification and risk points, Lexicomp + Medscape database and Lexicomp database were strongly consistent ($Kappa > 0.99, P = 0$), while Lexicomp + Medscape database or Lexicomp and Medscape database were significantly different ($Kappa < 0, P < 0.05$). Lexicomp and Medscape database are complementary in terms of risk points. In the 620 cases of Lexicomp + Medscape database drug interactions, miltazapine, buspirone, paroxetine, and other antidepressants had severe drug interactions (5-HT syndrome) of 39.2%, which should be avoided. Drug interactions with sedative hypnotics and antischizophrenic drugs were moderate, up to 60.8%, and should be closely monitored or changed. **Conclusion** There are severe and moderate drug interactions between mirtazapine and other

收稿日期: 2023-11-20

作者简介: 叶根深 (1980—), 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学与药事管理。E-mail: 357170804@qq.com

drugs in Bengbu First People's Hospital, and it's necessary to strengthen the training on the essentials of mirtazapine drug interactions based on the Lexicomp + Medscape database, and to adopt informational controls to prevent risks.

Key words: mirtazapine; drug interactions; countermeasures; Lexicomp database; Medscape database

药物相互作用严重威胁患者安全且增加治疗费用^[1]。米氮平被视为耐受性良好、相对安全的抗抑郁药物^[2-3]，但其药物相互作用常被临床忽视。基于 Lexicomp、Medscape 数据库的药物相互作用研究已成当前热点^[4-5]，但不同数据库在药物相互作用方面有分歧^[6]，给临床信息利用带来困扰。目前，虽有文献分析精神疾病用药的药物相互作用^[4,7]，但尚无研究深入探讨米氮平药物相互作用，且未关注严重程度及风险点；为保障患者用药安全，有必要进一步研究。本研究应用 Lexicomp、Medscape 数据库，重新划分严重程度分级，回顾性调查蚌埠市第一人民医院精神卫生科门诊米氮平联合用药处方的药物相互作用，梳理严重程度及风险点，并提出干预措施。

1 资料与方法

1.1 数据来源

利用医院信息系统获取 2022 年 1 月 1 日—2023

年 6 月 30 日精神卫生科门诊米氮平片（山西康宝生物制品股份有限公司）处方数据。其中同一患者同日多张处方合并为一张处方，排除合并后单药处方；同一患者非同日处方药品品种完全相同的，仅纳入首次处方，否则按不同处方计。

1.2 药物相互作用鉴别及严重程度分级、风险点

基于 Lexicomp 和 Medscape 数据库鉴别处方中米氮平相关药物相互作用及严重程度分级、风险点。参照 Lexicomp 和 Medscape 数据库的定义及文献方法^[8]，新划分的药物相互作用严重程度分级为轻度、中度和严重，用于合并、比较结果；数据库中未纳入或无药物相互作用的药物不列入新分级，见表 1。

1.3 数据处理与统计学方法

应用 R 4.2.2 进行统计分析。偏态分布计量资料以中位数（四分位间距）表示，分类资料以频数（构成比）表示。应用 irr 包，采用 Cohen's Kappa 评价

表 1 新划分的药物相互作用严重程度与 Lexicomp 和 Medscape 数据库原有严重程度分级

Table 1 Severity of newly classified drug interactions vs the original severity grading of Lexicomp and Medscape database

定义	Lexicomp 数据库	Medscape 数据库
轻度：无明显临床意义，通常不需要改变治疗	轻度	轻度
中度：可能有明显临床意义，如导致患者病情恶化，引起痛苦；通常需要改变治疗和/或监测以降低风险	中度	密切监控；严重使用替代品
严重：可能有重大临床意义，如危及生命，和/或造成重大危害；避免联用	严重	禁忌

两组间一致性。

2 结果

2.1 米氮平药物相互作用处方情况

米氮平片联合用药处方共 402 张，按 Lexicomp、Medscape、Lexicomp+Medscape 数据库分别存在药物相互作用处方为 402 张（100%）、383 张（95.3%）、402 张（100%），患者平均年龄 53 岁。处方人口学特征、临床特征及用药数据见表 2。

2.2 米氮平药物相互作用严重程度分级

按药品计，Lexicomp+Medscape 数据库中药物相互作用共 620 例次，其中严重的为 243 例次（39.2%），主要药物为抗焦虑药丁螺环酮 173 例次（27.9%），其次为抗抑郁药 70 例次（11.3%），信息均来自 Lexicomp 数据库；中度的为 377 例次

（60.8%），主要为镇静催眠药 302 例次（48.7%）、抗精神分裂症药 71 例次（11.5%）。按 Lexicomp 数据库，检出与米氮平有药物相互作用药品 20 种，药物相互作用共 619 例次，其中严重的为 243 例次（39.3%），中度的 375 例次（60.6%），轻度的 1 例次（0.1%），为左氧氟沙星-米氮平药物相互作用；按 Medscape 数据库，检出与米氮平有药物相互作用药品 17 种，药物相互作用共 592 例次，均为中度，见表 3。

不同信息源米氮平的药物相互作用严重程度分级一致性检验显示， $Kappa_{按药品(Lexicomp+Medscape)-Lexicomp} = 0.993\ 0$ ， $P_{按药品(Lexicomp+Medscape)-Lexicomp} = 0$ ； $Kappa_{按药品(Lexicomp+Medscape)-Medscape} = -0.042\ 2$ ， $P_{按药品(Lexicomp+Medscape)-Medscape} < 0.05$ ；

表 2 人口学特征、临床特征及用药数据情况

Table 2 Demographic characteristics, clinical characteristics and data on medication use

人口学特征和临床特征 (n=402)			n/张 (占比/%)			用药数据 (n=1 045)		
			类别	n/张 (占比/%)	具体药品 (n/张)			
性别	男	151 (37.6)	抗抑郁药	NA 能及特异性 5-HT 受体拮抗剂	402 (38.5)	米氮平 (402)		
	女	251 (62.4)						
第一诊断	抑郁发作	183 (45.5)	镇静催眠药	选择性 5-HT 再摄取抑制剂	67 (6.4)	帕罗西汀 (39), 氟西汀 (27), 舍曲林 (1)		
	焦虑障碍	140 (34.8)				曲唑酮 (3)		
	睡眠障碍	30 (7.5)				劳拉西泮 (148), 氯硝西泮 (105), 艾司唑仑 (14), 阿普唑仑 (12)		
	焦虑状态	20 (5.0)				右佐匹克隆 (23)		
	躯体形式障碍	10 (2.5)				丁螺环酮 (173)		
	抑郁状态	8 (2.0)				第 2 代非典型抗精神病药		
其他诊断 ^a	精神系统疾病	11 (2.7)	抗焦虑药	第 1 代典型抗精神病药	173 (16.6)	奥氮平 (49), 喹硫平 (8), 阿立哌唑 (6), 氯氮平 (2), 利培酮 (2)		
	非精神系统疾病	17 (4.2)				氟哌噻吨美利曲辛 (2), 氯丙嗪 (1), 舒必利 (1)		
多个诊断	精神系统疾病	6 (1.5)	抗精神分裂症药	第 2 代非典型抗精神病药	67 (6.4)	氟哌噻吨美利曲辛 (2), 氯丙嗪 (1), 舒必利 (1)		
						氟桂利嗪 (2)		
						胆碱酯酶抑制剂 (1)		
						氟喹诺酮类 (1)		
						其他药品 ^b (23)		

NA: 去甲肾上腺素能, 5-HT: 5-羟色胺。其他诊断 a: 包括童年情绪障碍、双相情感障碍、心境 [情感] 障碍、精神分裂症、器质性精神障碍、分离 [转换] 性障碍、神经衰弱。其他药品 b: 包括苯海索、非洛地平、厄贝沙坦、谷维素、利可君、蒙脱石散、曲美布汀、碳酸锂、阿托伐他汀、辛伐他汀、地榆升白片、玉屏风胶囊。

NA: norepinephrine, 5-HT: 5-serotonin. Other diagnoses a: include childhood mood disorders, bipolar disorder, mood [affective] disorders, schizophrenia, organic mental disorders, dissociative [conversion] disorders, neurasthenia. Other drugs b: including benxoxol, felodipine, irbesartan, glutarol, ricodrine, Montmorillonite Powder, trimebutene, lithium carbonate, atorvastatin, simvastatin, Diyuh Shengbai Tablets, Yupingfeng Capsules.

表 3 不同信息源中米氮平药物相互作用严重程度分级及频次情况 (按药品计)

Table 3 Severity grading and frequency of mirtazapine drug interactions in different information sources (by drug)

药品名称	Lexicomp + Medscape 数据库		Lexicomp 数据库		Medscape 数据库	
	分级	n/例次 (占比/%)	分级	n/例次 (占比/%)	分级	n/例次 (占比/%)
丁螺环酮	严重	173 (27.9)	严重	173 (27.9)	中度 ^a	173 (29.2)
帕罗西汀	严重	39 (6.3)	严重	39 (6.3)	中度 ^a	39 (6.6)
氟西汀	严重	27 (4.4)	严重	27 (4.4)	中度 ^b	27 (4.6)
曲唑酮	严重	3 (0.5)	严重	3 (0.5)	中度 ^b	3 (0.5)
舍曲林	严重	1 (0.2)	严重	1 (0.2)	中度 ^a	1 (0.2)
奥氮平	中度	49 (7.9)	中度	49 (7.9)	中度 ^a	49 (8.3)
喹硫平	中度	8 (1.3)	中度	8 (1.3)	中度 ^b	8 (1.4)
阿立哌唑	中度	6 (1)	中度	6 (1)	中度 ^a	6 (1)
氯氮平	中度	2 (0.3)	中度	2 (0.3)	中度 ^a	2 (0.3)
利培酮	中度	2 (0.3)	中度	2 (0.3)	中度 ^a	2 (0.3)
氟哌噻吨美利曲辛	中度	2 (0.3)	中度	2 (0.3)	—	0 (0.0)
氯丙嗪	中度	1 (0.2)	中度	1 (0.2)	中度 ^b	1 (0.2)
舒必利	中度	1 (0.2)	中度	1 (0.2)	0 ^c	0 (0.0)
劳拉西泮	中度	148 (23.9)	中度	148 (23.9)	中度 ^a	148 (25.0)
氯硝西泮	中度	105 (16.9)	中度	105 (17)	中度 ^a	105 (17.7)
右佐匹克隆	中度	23 (3.7)	中度	23 (3.7)	0 ^c	0 (0.0)
艾司唑仑	中度	14 (2.3)	中度	14 (2.3)	中度 ^a	14 (2.4)
阿普唑仑	中度	12 (1.9)	中度	12 (1.9)	中度 ^a	12 (2.0)
氟桂利嗪	中度	2 (0.3)	中度	2 (0.3)	—	0 (0.0)
多奈哌齐	中度	1 (0.2)	0 ^c	0 (0.0)	中度 ^a	1 (0.2)
左氧氟沙星	中度	1 (0.2)	轻度	1 (0.2)	中度 ^a	1 (0.2)
总计		620 (100.0)		619 (100.0)		592 (100.0)

1 张处方中可能存在多个与米氮平有相互作用药品, 故按药品例次统计多于按处方张数统计结果; a: 密切监控, b: 使用替代, c: 无相互作用, —: 数据库未检索到该药。

There may be multiple drugs that interact with mirtazapine in one prescription, so the statistics by drug cases are more than by the number of prescriptions. a: monitor closely, b: serious-use alternative, c: no interaction, —: the drug was not found in the database.

$Kappa$ 按药品 Medscape-Lexicomp = -0.0424, P 按药品 Medscape-Lexicomp < 0.05。

2.3 米氮平药物相互作用风险点情况

按药物相互作用风险点计, Lexicomp + Medscape 数据库中风险点共 832 例次, 包括过度中枢抑制 378 例次 (45.4%)、5-羟色胺 (5-HT) 升高 314 例次 (37.8%), QT 间期延长 140 例次 (16.8%)。其中, 严重风险点 243 例次 (29.2%), 均为 5-HT 升

高, 由丁螺环酮、抗抑郁药引起, 信息均来自 Lexicomp 数据库。按 Lexicomp 数据库, 风险点 691 例次, 包括过度中枢抑制 375 例次 (54.3%)、5-HT 升高 314 例次 (37.8%), QT 间期延长 2 例次 (0.2%)。按 Medscape 数据库, 共 733 例次, 包括过度中枢抑制 350 例次 (47.7%)、5-HT 升高 243 例次 (33.2%), QT 间期延长 140 例次 (19.1%), 见表 4。

表 4 米氮平药物相互作用风险点及涉及药物情况

Table 4 Risk points and drugs involved in mirtazapine drug interactions

药品	Lexicomp+Medscape 数据库			Lexicomp 数据库			Medscape 数据库		
	过度中枢抑制	5-HT 升高	QT 间期延长	过度中枢抑制	5-HT 升高	QT 间期延长	过度中枢抑制	QT 间期延长	5-HT 升高
丁螺环酮	—	173 ^a	—	—	173	—	—	—	173
帕罗西汀	—	39 ^a	39	—	39	—	—	39	39
氟西汀	—	27 ^a	27	—	27	—	—	27	27
曲唑酮	3	3 ^a	3	—	3	—	3	3	3
舍曲林	—	1 ^a	1	—	1	—	—	1	1
奥氮平	49	49	49	49	49	—	49	49	—
喹硫平	8	8	8	8	8	—	8	8	—
阿立哌唑	6	6	6	6	6	—	6	6	—
氯氮平	2	2	2	2	2	—	2	2	—
利培酮	2	2	2	2	2	—	—	2	—
氟哌噻吨美利曲辛	2	2	—	2	2	—	—	—	—
氯丙嗪	1	1	1	1	1	1	1	1	—
舒必利	1	1	—	1	1	—	—	—	—
劳拉西泮	148	—	—	148	—	—	148	—	—
氯硝西泮	105	—	—	105	—	—	105	—	—
右佐匹克隆	23	—	—	23	—	—	—	—	—
艾司唑仑	14	—	—	14	—	—	14	—	—
阿普唑仑	12	—	—	12	—	—	12	—	—
氟桂利嗪	2	—	—	2	—	—	—	—	—
多奈哌齐	—	—	1	—	—	—	—	1	—
左氧氟沙星	—	—	1	—	—	1	—	1	—
总计	378	314	140	375	314	2	350	140	243

1 张处方中可能存在多个与米氮平有相互作用药品及其风险点, 故按药品风险点统计例次多于按处方张数、按药品例次统计结果。—: 数据库未检索到该风险点。a: 与米氮平引起 5-HT 综合征, 为严重药物相互作用。

There may be multiple drugs that interact with mirtazapine and their risk points in one prescription, so the statistical results by drug risk points are more than by the number of prescriptions and drug cases. —: the risk point is not found in the database. a: mirtazapine causes 5-HT syndrome, which is severe drug interactions.

不同信息源中与米氮平药物相互作用风险点及其严重程度分级见表 5。一致性检验显示,

$Kappa$ 按风险点 (Lexicomp+Medscape) - Lexicomp = 0.995 0,

P 按风险点 (Lexicomp + Medscape) - Lexicomp = 0;

$Kappa$ 按风险点 (Lexicomp + Medscape) - Medscape = -0.035 1,

P 按风险点 (Lexicomp + Medscape) - Medscape ≤ 0.05;

$Kappa$ 按风险点 Medscape - Lexicomp = -0.035 3,

P 按风险点 Medscape - Lexicomp < 0.05。

3 讨论

3.1 Lexicomp、Medscape 数据库中药物相互作用严重程度分级情况及互补性

Lexicomp、Medscape 数据库是常用的药物相互

作用检索工具^[9], 但严重程度分级不同; 重新界定分级, 利于整合应用数据^[8]; 同时, 临床更关注有临床意义的药物相互作用, 故本研究未统计 Lexicomp、Medscape 数据库中均未纳入或均无药物相互作用的药品, 以提供更简明详尽的信息, 减少信息过多导致的关注点偏移。

本研究发现, Lexicomp 数据库比 Medscape 数据库多检出有药物相互作用药品 4 种、处方 19 张 (4.73%); 提示在涵盖药物相互作用的药品方面, Lexicomp 数据库更丰富, 与文献一致^[4]。在严重程度分级、风险点方面, Lexicomp+Medscape 数据库与 Lexicomp 数据库的一致性均很强 ($Kappa > 0.99$,

表 5 不同信息源中与米氮平药物相互作用药品风险点及其严重程度分级频次情况

Table 5 Frequency of drug risk points and the severity ratings for drug interactions with mirtazapine in different information sources

DDIs 风险点	严重程度分级	Lexicomp+ Medscape 数据库	Lexicomp 数据库	Medscape 数据库
过度中枢抑制	中度	378 (45.4)	375 (54.3)	350 (47.7)
5-HT 升高	严重	243 (29.2)	243 (35.2)	0 (0.0)
	中度	71 (8.5)	71 (10.3)	243 (33.2)
QT 间期延长	中度	140 (16.8)	1 (0.1)	140 (19.1)
	轻度	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
总计		832 (100.0)	691 (100.0)	733 (100.0)

1 张处方中可能存在多个与米氮平有相互作用药品及其风险点,故按药品风险点统计例次多于按处方张数、按药品例次统计结果。

There may be multiple drugs that interact with mirtazapine and their risk points in one prescription, so the statistical results by drug risk points are more than by the number of prescriptions and drug cases.

$P=0$)、而 Lexicomp+Medscape 数据库或 Lexicomp 与 Medscape 数据库均有明显差异 ($Kappa < 0, P < 0.05$); 提示 Lexicomp+Medscape 数据库中主要信息来自 Lexicomp 数据库。

本研究新发现,从风险点看,尽管在 5-HT 升高、过度中枢抑制方面, Lexicomp 数据库检出更多药对及例次;但在 QT 间期延长方面, Medscape 数据库比 Lexicomp 数据库多检出了 10 组药对、138 例次;提示 Lexicomp、Medscape 数据库有一定的互补性。因而,在人力充沛的医疗机构,可考虑综合纳入 Lexicomp、Medscape 数据库信息;否则仅优选 Lexicomp 数据库中的信息,可能遗漏重要风险点。

3.2 米氮平联合用药处方药物相互作用情况

本研究发现,基于 Lexicomp+Medscape 数据库,蚌埠市第一人民医院 402 张米氮平联合用药处方中,药物相互作用发生率达 100%;620 例次药物相互作用中,米氮平与丁螺环酮、帕罗西汀等的严重药物相互作用(5-HT 综合征)达 39.2%,应避免联用;与镇静催眠药等的中度药物相互作用达 60.8%,应注意监测或换药。为临床提供上述信息,有利于避免不适宜联合用药,更好地保障患者用药安全。

3.3 米氮平与丁螺环酮的药物相互作用

米氮平与丁螺环酮可能会联用于焦虑、抑郁症状共存患者^[10],但本研究发现,两者药物相互作用为具有潜在致死性的 5-HT 综合征;应避免联用。药动学方面,米氮平主要由细胞色素酶(CYP)

2D6/1A2 酶形成 8-羟基代谢物,较小程度上由 CYP3A4 酶形成 *N*-去甲基和 *N*-氧化物代谢物^[11-12];也是 CYP3A4 的抑制剂及 CYP2D6/1A2 弱抑制剂、*p*-糖蛋白(P-gp)抑制剂^[11],但不是 P-gp 底物^[13]。

丁螺环酮经 CYP3A 代谢,并与 CYP3A 强抑制剂利托那韦发生相互作用^[14]。米氮平可抑制丁螺环酮代谢使后者浓度升高而发生药物相互作用。药效学方面,5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT₃ 受体在 5-HT 综合征的发病机制中起关键作用^[15]。米氮平强效拮抗中枢突触前 α_2 -肾上腺素能受体,5-HT₂、5-HT₃ 受体,增加去甲肾上腺素释放,间接释放 5-HT^[12, 16],产生抗抑郁作用;但对 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体均无明显影响^[12]。而丁螺环酮部分激动 5-HT_{1A} 受体,可与其他 5-HT 能药物联用引起 5-HT 综合征^[14]。因而米氮平-丁螺环酮可能产生协同作用,诱发 5-HT 综合征。

3.4 米氮平与其他抗抑郁药的药物相互作用

本研究发现,潜在致死性的 5-HT 综合征还涉及米氮平与新型抗抑郁药如帕罗西汀、氟西汀、曲唑酮和舍曲林;也应避免联用。

药动学方面,米氮平等多种抗抑郁药血浆蛋白结合率通常高于 80%;血浆蛋白结合置换可导致药物相互作用;但未结合的药物被快速代谢和排泄,蛋白质结合相互作用通常短暂且自限,故该机制临床意义较小^[11]。氟西汀及其代谢产物去甲氟西汀是 CYP2D6 底物和强抑制剂,氟西汀还是 CYP2C9 底物和中度抑制剂,CYP3A4/3A5/2C19/2B6/1A2 底物和弱抑制剂^[11, 13]。舍曲林是 CYP2D6/2C19/3A4/2B6^[11]、P-gp 的底物和强抑制剂^[13]。曲唑酮主要经 CYP3A4 代谢,也是 2D6/1A2 的底物、P-gp 的诱导剂^[11, 13]。米氮平可能抑制帕罗西汀、舍曲林经 P-gp 转运,而不影响氟西汀等其他药物;可能主要经 CYP3A4/2D6/1A2 代谢途径与上述抗抑郁药发生药物相互作用。

药效学方面,曲唑酮抑制 5-HT 转运体,拮抗 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、 α_1 和 α_2 肾上腺素能受体,其经 CYP3A4 酶产生的代谢物对 5-HT 再摄取的抑制作用更强^[12];联用 5-HT 能受体药物,也可诱发 5-HT 综合征^[17]。

因而,米氮平联用上述抗抑郁药,可能主要经上述药动学、药效学机制,促使中枢神经系统突触间隙中 5-HT 水平增加,诱发致死性 5-HT 综合征。本研究显示,米氮平与上述抗抑郁药还可引起 QT

间期延长风险。较早报道认为,某些选择性 5-HT 再摄取抑制剂和米氮平可导致 QT 间期延长^[18]; 2014 年有研究称米氮平、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林均有引起心律失常风险,但未明确其是如何影响 QT 间期^[19]。最近研究表明,米氮平浓度与 QT 间期延长之间存在正相关关系;但米氮平 45、75 mg 时的影响无临床意义^[20]。因此,常规剂量米氮平可能不会对 QT 间期产生显著影响^[2]。然而,上述药动学机制可使米氮平等抗抑郁药浓度上升、药效学作用增强,或发生有临床意义的 QT 间期延长。

3.5 米氮平与镇静催眠药的药物相互作用

本研究显示,米氮平与镇静催眠药如苯二氮草类药物、右佐匹克隆等的药物相互作用为过度中枢抑制,中度;应注意监测或换药。

米氮平强效拮抗 H1 受体,在较低剂量下更多与组胺受体结合,产生镇静催眠作用^[12,21]。新研究显示,米氮平影响阿片 κ 和 μ 受体亚型,从而诱导和维持睡眠,并能在上述镇静催眠药无效患者中显效^[16]。故米氮平与上述药物联用引起过度中枢抑制,主要为药效学相互作用;患者若为高空作业等需要高度集中精力者,则有风险。

3.6 米氮平与抗精神分裂症药的药物相互作用

米氮平与非典型抗精神分裂症药物的药物相互作用涉及过度中枢抑制、5-HT 升高、QT 间期延长,均为中度,可能主要与 CYP 酶参与代谢机制有关^[21];需要监测或换药。

喹硫平是 CYP3A4 弱亲和力底物,呈剂量依赖性延长 QT 间期;100%经 CYP3A4 代谢途径而与其他药物(如 CYP3A4 抑制剂氟伏沙明、CYP3A4 竞争性高亲和力底物洛伐他汀)发生药物相互作用;阿立哌唑是 CYP2D6 高亲和力底物,理论上会竞争性抑制米氮平的代谢,增加其血药浓度;利培酮是 CYP3A4 及 CYP2D6 中等亲和力底物,与米氮平的药物相互作用主要与此代谢酶亚型相关^[21]。类似地,米氮平-奥氮平经 CYP 酶代谢相互作用导致奥氮平血清水平升高,或诱发上述药物相互作用。

米氮平与上述药物联用期间,如患者出现精神状态改变等症状,应采用临床诊断标准如 Sternbach 标准、Radomski 标准和 Hunter 标准评估,及时排查 5-HT 综合征^[3,15];一旦考虑该风险,应采取停药、对症支持治疗等措施解救^[15]。

4 对策

米氮平因其耐受性、安全性均相对良好而常用

于有抑郁、睡眠障碍等患者^[22],但仍会和其他药物发生药物相互作用、甚至潜在致死性 5-HT 综合征,有必要引起重视。基于本研究结果,临床药师整理米氮平的药物相互作用严重程度分级、风险点、建议等信息,并采取以下干预措施提高医务人员认识、促进用药安全:一是与精神卫生科医师沟通反馈,培训要点;二是通过医院 OA 系统向全院相关医务人员提供警示信息及培训要点;三是医院在信息系统中维护药品规则,将“严重”药物相互作用设置为“黑灯”警示,系统自动拦截,并提示药物相互作用风险点为“可引起潜在致死性 5-HT 综合征”及建议“避免联用”;如医师结合临床仍认为必须联用的,须再次电子签名确认。“中度”药物相互作用设置为“红灯”警示,提示相应风险点及建议“需要监测或换药”。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ayhan YE, Karakurt S, Sancar M. The effect of the clinical pharmacist in minimizing drug-related problems and related costs in the intensive care unit in Turkey: A non-randomized controlled study [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(11): 1867-1874.
- [2] Allen ND, Leung J G, Palmer BA. Mirtazapine's effect on the QT interval in medically hospitalized patients [J]. *Ment Health Clin*, 2020, 10(1): 30-33.
- [3] Zoccali R, Muscatello M R, Torre D L, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between mirtazapine and the newer antipsychotics clozapine, risperidone and olanzapine in patients with chronic schizophrenia [J]. *Pharmacol Res*, 2003, 48(4): 411-414.
- [4] Chatterjee S, Kar S K, Prakash A J, et al. Drug-drug interaction between psychotropic medications and medications used in covid-19: Comparison of online databases [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2023, 21(3): 534-543.
- [5] Pehlivanli A, Eren-Sadioglu R, Aktar M, et al. Potential drug-drug interactions of immunosuppressants in kidney transplant recipients: Comparison of drug interaction resources [J]. *Int J Clin Pharm*, 2022, 44(3): 651-662.
- [6] Engel E, Friedt C T, Reinert J P. An evaluation of tertiary drug resources' consistency regarding drug-drug interactions between tricyclic antidepressants and herbal supplements [J]. *J Pharm Technol*, 2023, 39(2): 62-67.
- [7] Pinkoh R, Rodsiri R, Wainipitapong S. Retrospective cohort observation on psychotropic drug-drug interaction

- and identification utility from 3 databases: Drugs. com[®], Lexicomp[®], and Epocrates[®] [J]. *PLoS One*, 2023, 18(6): e0287575.
- [8] Shariff A, Sridhar S B, Basha N A, *et al.* Development and validation of standardized severity rating scale to assess the consistency of drug-drug interaction severity among various drug information resources [J]. *Res Social Adm Pharm*, 2022, 18(8): 3323-3328.
- [9] Sulaiman D M, Shaba S S, Almufty H B, *et al.* Screening the drug-drug interactions between antimicrobials and other prescribed medications using Google Bard and Lexicomp[®] Online[™] Database. [J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e44961.
- [10] Crocco E A, Jaramillo S, Cruz-Ortiz C, *et al.* Pharmacological management of anxiety disorders in the elderly [J]. *Curr Treat Options Psychiatry*, 2017, 4(1): 33-46.
- [11] Palleria C, Roberti R, Iannone L F, *et al.* Clinically relevant drug interactions between statins and antidepressants [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(2): 227-239.
- [12] Schwasinger-Schmidt T E, Macaluso M. Other antidepressants [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 250: 325-355.
- [13] Siwek M, Woron J, Wrzosek A, *et al.* Harder, better, faster, stronger? Retrospective chart review of adverse events of interactions between adaptogens and antidepressant drugs [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1271776.
- [14] Nasser N G, Welsh C, Mitra A, *et al.* Serotonin syndrome precipitated by paxlovid initiation [J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e42898.
- [15] Khan A, Lahmar A, Asif H, *et al.* Serotonin syndrome precipitated by the use of cocaine and fentanyl [J]. *Cureus*, 2022, 14(3): e22805.
- [16] Schreiber S, Pick C G. Trazodone and mirtazapine: A possible opioid involvement in their use (at low dose) for sleep? [J]. *Med Hypotheses*, 2020, 136: 109501.
- [17] Alotaibi M S, Yousuf A Z, Khan A, *et al.* Late presentation of linezolid-induced serotonin syndrome after maprotiline and mirtazapine therapy: A case report [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2021, 44(2): 71-74.
- [18] Teply R M, Packard K A, White N D, *et al.* Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(5): 514-528.
- [19] Spindelegger C J, Papageorgiou K, Grohmann R, *et al.* Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: A drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010 [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(4): pyu080.
- [20] Gurkan S, Liu F, Chain A, *et al.* A study to assess the proarrhythmic potential of mirtazapine using concentration-QTc (C-QTc) analysis [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8(4): 449-458.
- [21] Matos A, Bain K T, Bankes D L, *et al.* Cytochrome P450 (CYP450) interactions involving atypical antipsychotics are common in community-dwelling older adults treated for behavioral and psychological symptoms of dementia. [J]. *Pharmacy (Basel)*, 2020, 8(2): 63.
- [22] 刘明天, 黄辉, 熊文芳. 阿戈美拉汀联合米氮平治疗抑郁症的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(5): 1004-1008.

[责任编辑 高源]