

临床药师参与 1 例伊朗分枝杆菌感染患者治疗的药学实践

陈梦婕¹, 赵蕊^{2*} (1.余姚市人民医院临床药学科, 浙江 余姚 315400; 2.浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区药学部, 杭州 310018)

摘要: 目的 通过对 1 例颅内感染伊朗分枝杆菌的 ICU 患者的药学监护, 为临床药师开展药学实践提供借鉴。方法 临床药师通过对 1 例颅内感染伊朗分枝杆菌的 ICU 患者的药学监护, 针对药物相互作用与不良反应进行合理干预, 协助临床医师进行治疗决策。结果 临床医师采纳临床药师的建议, 患者后期治疗过程顺利。结论 临床药师应密切关注药物相互作用与不良反应, 为临床提供合理的药学建议, 保障患者用药安全。

关键词: 临床药师; 药物相互作用; 不良反应; 药学实践

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)07-0867-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.07.017

引用本文: 陈梦婕, 赵蕊. 临床药师参与 1 例伊朗分枝杆菌感染患者治疗的药学实践[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(7): 867-871.

Clinical Pharmacist's Practice Participated in the Diagnosis and Treatment of A Patient Infected with *Mycobacterial Iranicum*

CHEN Mengjie¹, ZHAO Rui^{2*} (1.Department of Clinical Pharmacy, People's Hospital of Yuyao, Yuyao 315400, China; 2.Department of Pharmacy, Xiasha Campus, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310018, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for clinical pharmacists to carry out pharmaceutical practice through pharmaceutical care of a ICU patient with intracranial infection of *Mycobacterial iranicum*. **METHODS** The clinical pharmacist assisted clinicians in making treatment decisions by reasonable interventions for drug interactions and adverse reactions in a case of intracranial infection of ICU patient with *Mycobacterial iranicum*. **RESULTS** The clinician adopted the recommendations of the clinical pharmacist and the patient's later treatment process went smoothly. **CONCLUSION** Clinical pharmacists should provide reasonable pharmaceutical recommendations for clinical use by paying close attention to drug interactions and adverse reactions to ensure patients' medication safety.

KEYWORDS: clinical pharmacist; drug interactions; adverse reactions; pharmaceutical care

伊朗分枝杆菌是非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)中的一种, 通常需要联合多种药物, 并且长疗程治疗^[1], 需警惕药物间相互作用及药物不良反应的发生。本研究通过分析临床药师对 1 例伊朗分枝杆菌感染患者的药学监护, 旨在为临床药师开展工作提供新思路。

1 病例摘要

患者男性, 67 岁, 因“右侧肢体无力、言语不清 8 d, 伴发热 5 d”于 2018 年 6 月 11 日入急诊, 6 月 12 日入神经内科住院治疗。既往有高血压病和糖尿病, 病史 4 年, 均未系统服药, 否认食物、药物过敏史。入院后完善相关检查, 初步诊断为“左侧脑梗死, 高血压病 3 级极高危组, 2 型糖尿病, 肺部感染”, 予哌拉西林他唑巴坦抗感染、氢氯吡格雷抗血小板、阿托伐他汀稳定斑块、格列美脲降血糖、氨氯地平降血压等对症治疗。6

月 13 日复查患者头颅 CT 示“脑梗死伴出血转化”, 停用抗血小板药氢氯吡格雷。6 月 19 日患者体温仍较高, 38 °C 上下, 超敏 C 反应蛋白 42.5 mg·L⁻¹ 较前升高, 考虑感染控制不佳, 升级为美罗培南 0.5 g q8h 抗感染。6 月 21 日, 患者仍有发热, 痰、血培养阴性, 颅内感染不能排除, 行腰穿, 提示: 脑脊液压力 230 mmH₂O, 葡萄糖 4.16 mmol·L⁻¹, 氯化物 122 mmol·L⁻¹, 微量蛋白 9 166.3 mg·L⁻¹, 白细胞 70·μL⁻¹。6 月 22 日再次腰穿, 提示: 脑脊液压力 230 mmH₂O, 葡萄糖 3.31 mmol·L⁻¹, 氯化物 122 mmol·L⁻¹, 微量蛋白 7 947.9 mg·L⁻¹, 白细胞 86·μL⁻¹; 结合患者体温仍有波动, 考虑颅内感染, 调整美罗培南剂量为 2 g q8h。6 月 26 日外送脑脊液标本基因测序提示伊朗分枝杆菌, 6 月 28 日复查腰穿提示: 脑脊液压力 200 mmH₂O, 葡萄糖 2.98 mmol·L⁻¹, 氯化物 122 mmol·L⁻¹, 微量蛋

作者简介: 陈梦婕, 女, 药师 Tel: (0574)62619481 E-mail: 761667475@qq.com *通信作者: 赵蕊, 女, 博士, 主任药师 Tel: (0571)87887511 E-mail: 13588708049@163.com

白 $9\ 370.7\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 白细胞 $130\cdot\mu\text{L}^{-1}$; 结合患者脑脊液结果以及反复发热而外周感染证据不足, 颅内感染明确, 首先考虑 NTM 感染, 经感染科会诊后于 6 月 30 日加用莫西沙星 $0.4\ \text{g}\ \text{qd}$, 病情改善不明显, 于 7 月 9 日加用克拉霉素 $0.5\ \text{g}\ \text{q12h}$ 抗感染治疗。7 月 11 日, 患者血糖偏低, 尿少, 尿蛋白 3+, 血清肌酐 $462\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 急性肾功能损伤, 并出现呼吸急促, 心肺功能受损, 予转重症监护室(intensive care unit, ICU)行进一步治疗。入 ICU 诊断: 左侧脑梗死伴出血转化, 颅内感染(伊朗分枝杆菌), 高血压病 3 级极高危组, 2 型糖尿病, 动脉粥样硬化, 急性肾功能不全, 急性肝功能不全。

入 ICU 后予气管插管、连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)治疗, 继续予美罗培南、莫西沙星及克拉霉素联合抗伊朗分枝杆菌治疗。患者肝酶升高, 停用阿托伐他汀, 予异甘草酸镁护肝, 艾司奥美拉唑预防应激性溃疡, 肠内营养等支持治疗。7 月 24 日复查肝酶正常, ICU 医师欲恢复阿托伐他汀 $40\ \text{mg}\ \text{qd}$ 治疗, 临床药师考虑药物相互作用, 建议阿托伐他汀每日 $\leq 20\ \text{mg}$, 临床采纳意见予调整剂量。8 月 1 日患者突发四肢抽搐, 牙关紧闭等症状, 考虑继发性癫痫发作, 计划予丙戊酸钠治疗, 临床药师提出美罗培南会导致丙戊酸钠血药浓度显著下降, 临床采纳意见换用左乙拉西坦。8 月 4 日神经内科医师查房建议恢复氢氯吡格雷抗血小板, 临床药师提出艾司奥美拉唑会抑制氢氯吡格雷代谢, 临床采纳意见换用泮托拉唑片。8 月 8 日患者颅内感染情况好转, 末次脑脊液生化提示: 葡萄糖 $4.95\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 氯化物 $125\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 微量蛋白 $723.7\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 白细胞 $10\cdot\mu\text{L}^{-1}$, 由于患者原发病短时间内无法好转, 结合患者病情及经济状况, 当日家属要求转当地医院治疗。

2 抗感染用药分析

伊朗分枝杆菌因首次在伊朗被关注而命名, 其特征在于快速生长和深橙色素沉着, 2013 年首次报道了 2005—2011 年间从 6 个不同国家(伊朗、希腊、美国、瑞典、荷兰、意大利)的患者的痰、软组织和脑脊液标本中分离出的 8 株菌, 药敏结果显示对阿米卡星、头孢西丁、克拉霉素、乙胺丁醇、亚胺培南、米诺环素、磺胺甲噁唑和利奈唑胺敏感^[2]。相关文献报道较少, 2012 年伊

朗 1 例 44 岁患有慢性肺病的艾滋病男性患者的呼吸道标本分离出伊朗分枝杆菌, 阿米卡星和环丙沙星联合治疗 3 个月后病情改善^[3], 2016 年 1 例 68 岁的腹膜透析男性患者因腹膜炎而感染伊朗分枝杆菌, 开始口服左氧氟沙星和克拉霉素, 以及腹膜内注射亚胺培南, 之后根据药敏结果, 给予口服米诺环素, 患者接受了 6 个月的治疗后好转^[4]。结合有限的文献资料, 氨基糖苷类、氟喹诺酮类、大环内酯类、碳青霉烯类、四环素类等药物可能对伊朗分枝杆菌有效, 疗程约 3~6 个月。

本例患者颅内感染伊朗分枝杆菌, 入 ICU 后沿用美罗培南、莫西沙星及克拉霉素抗感染治疗方案。临床药师参与查房时分析, 碳青霉烯类药物中, 美罗培南较亚胺培南西司他丁具有更低的神经毒性, 被美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America)指南^[5]推荐用于颅内感染, 推荐剂量为 $2\ \text{g}\ \text{q8h}$, 但该药主要经肾脏代谢, 本例患者急性肾损伤 3 期, 行 CRRT 治疗, 连续静脉-静脉血滤过模式(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH), 血流量 $100\sim 200\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 前稀释 $1\ \text{L}\cdot\text{h}^{-1}$, 后稀释 $1\ \text{L}\cdot\text{h}^{-1}$, 须考虑 CRRT 治疗对美罗培南药动学的影响。参考现有临床资料, 《热病 46 版》推荐 CRRT 时美罗培南剂量为 $1\ \text{g}\ \text{q12h}$ ^[6], 《国家抗微生物治疗指南第 2 版》推荐为 $1\ \text{g}\ \text{q8h}$ ^[7], 《抗菌药物药动学/药效学理论临床应用专家共识》中推荐在残余肾功能为 0, 置换液流量 $1\sim 2\ \text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ 下, CVVH 时的剂量为首剂 $1\ \text{g}$, 维持剂量 $0.5\sim 1\ \text{g}\ \text{q12h}$ ^[8]。1 项研究显示^[9], 美罗培南的药物清除率与患者每日残余尿量有关, 而 CRRT 强度、持续时间、血液流速、滤膜种类、血清白蛋白水平并不会影响美罗培南的药物清除率, 本例患者 CRRT 治疗前 24 h 尿量为 $200\ \text{mL}$, 残余肾功能的肌酐清除率为 $10.6\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。结合临床药师分析, 考虑患者病情、肾功能与 CRRT 影响, ICU 医师将美罗培南剂量调整为 $1\ \text{g}\ \text{q12h}$, 但最佳给药剂量有待进一步研究, 如进行治疗药物监测等方法。

临床药师另外提出莫西沙星体内分布广, 能较好地透过炎性脑脊液, 而克拉霉素对血脑屏障的通透性较差, 需考虑其对疗效的影响。1 项对脓肿分枝杆菌脑膜炎患者的研究显示^[10], 克拉霉素在炎性脑脊液中的浓度是血药浓度的 15%~18%, 且能达到其对细菌的最小抑菌浓度(minimum

inhibitory concentration, MIC)的 15~17 倍,但是其疗效却不理想,可能的原因是脑脊液酸性增强导致克拉霉素的血脑屏障通透性增加,但也使其最小杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)上升,导致治疗失败。考虑专家共识^[1]推荐克拉霉素用于 NTM 病治疗,且有限的文献报道显示^[4],克拉霉素对伊朗分枝杆菌敏感,有治疗效果,故临床决定继续使用该药抗感染治疗。克拉霉素在抗分枝杆菌治疗时推荐剂量为 0.5 g bid,说明书建议在肌酐清除率 $<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 患者中剂量减半,克拉霉素在 CRRT 治疗时的推荐剂量临床资料较少,《热病 46 版》^[6]推荐剂量为 0.5 g q12~24 h。结合临床药师分析,以及患者病情、肾功能与 CRRT 影响,ICU 医师将克拉霉素剂量调整为 0.25 g q12h,克拉霉素在脑脊液中的药物浓度能否达到有效治疗浓度有待进一步探索。

3 药学监护

3.1 药物相互作用

3.1.1 克拉霉素和莫西沙星致 Q-T 间期延长 克拉霉素和莫西沙星均通过抑制 *KCNH2* 基因编码的钾通道,阻断外向 IKr 电流,从而减慢心率,引起 Q-T 间期延长,增加发生尖端扭转型室性心动过速和心律失常的风险^[11-12],两药合用时发生药效学相加作用,增加心脏风险,需加强监护。本例患者在治疗期间心电图显示正常,血钾浓度有一过性偏高,对症处理后恢复正常。

3.1.2 克拉霉素抑制 CYP3A4 底物的代谢 克拉霉素是 CYP3A4 强效抑制剂,升高其底物的血药浓度,可能引起不良反应发生。本例患者在 ICU 期间使用的氨氯地平、艾司奥美拉唑、阿托伐他汀是 CYP3A4 底物。

氨氯地平是 CYP3A4 的弱抑制剂,在钙通道阻滞剂合并使用红霉素或克拉霉素的老年患者中,其发生低血压和休克的风险增加^[13],需密切监护患者血压,患者用药期间血压控制平稳。艾司奥美拉唑和克拉霉素合用使机体对艾司奥美拉唑的暴露量加倍,但是艾司奥美拉唑血药浓度升高所致安全隐患较小^[14],无需常规调整剂量。阿托伐他汀血药浓度升高易引起肌病或横纹肌溶解的风险^[15],主要表现为肌肉疼痛或肌肉无力,同时伴有肌酸肌酶(creatinine kinase, CK)升高。本例患者在专科病房曾使用克拉霉素 500 mg q12h

联合阿托伐他汀 40 mg qd 治疗,考虑药物相互作用风险,临床药师建议根据说明书调整阿托伐他汀剂量 $\leq 20 \text{ mg qd}$,并进行肌病症状和体征的监测,或更换不依赖于 CYP3A4 代谢的他汀类药物(如氟伐他汀、普伐他汀)。ICU 医师采纳意见,予调整阿托伐他汀剂量为 20 mg qd,监护患者用药期间并未出现肌病症状和 CK 升高情况。

3.1.3 美罗培南降低丙戊酸钠血药浓度 一系列的研究表明,美罗培南和丙戊酸钠同时使用导致丙戊酸钠血药浓度显著降低^[16-18],增加癫痫发生风险。该相互作用发生机制尚不明确,目前的研究报道显示美罗培南可能通过影响丙戊酸钠吸收、分布、代谢、排泄等多个环节,从而显著降低其血药浓度^[19]。1 项回顾性分析显示,在停止使用美罗培南后恢复丙戊酸钠血药浓度需要 $\geq 7 \text{ d}$ ^[20],其导致的血药浓度下降难以通过增加丙戊酸钠剂量逆转。因此,临床药师建议更换其他抗癫痫药,ICU 医师采纳建议更换为左乙拉西坦片。

3.1.4 艾司奥美拉唑抑制氢氯吡格雷代谢 氢氯吡格雷部分通过 CYP2C19 代谢为其活性代谢物,艾司奥美拉唑为 CYP2C19 抑制剂,合用使氯吡格雷活性代谢物的血药浓度降低,抗血小板作用降低,可能增加心血管不良事件发生风险^[21]。临床药师建议选用不抑制 CYP2C19 的质子泵抑制剂,如泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑等,ICU 医师采纳意见更换为泮托拉唑片。

3.2 药物不良反应

3.2.1 血糖 本例患者在入 ICU 时曾发生 2 次严重的低血糖(7 月 11 日 $3.3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 7 月 16 日 $3.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),经内分泌科会诊后排除其他因素,临床药师认为可能是药物因素,患者血糖趋势见图 1。

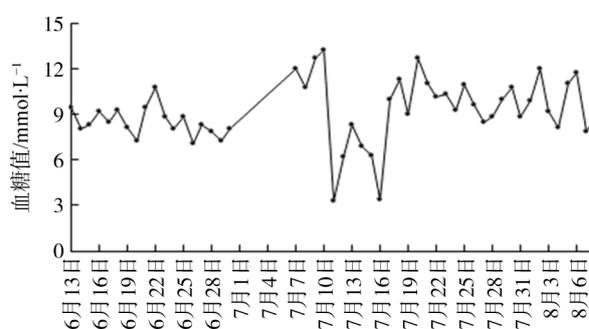


图 1 血糖趋势图

Fig. 1 Blood glucose trend

根据中国使用的药物不良反应/事件因果关系评价方法-综合分析推理法^[22]分析,本例患者发生低血糖前曾联合使用格列美脲与克拉霉素。格列美脲是 P-糖蛋白的底物,克拉霉素通过抑制肠壁中的 P-糖蛋白来升高其血药浓度,增强降糖作用。此外,氟喹诺酮类也有导致低血糖的风险,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在 2018 年 7 月发布黑框警告^[23],要求修改全身用氟喹诺酮类药品说明书,强调使用全身用氟喹诺酮类药物有低血糖风险,尤其是年龄较大者和糖尿病患者,其机制可能是刺激胰岛细胞膜 ATP 依赖的 K⁺通道,促进胰岛素释放,从而降低血糖^[24],而格列美脲也正是通过抑制该通道发挥降血糖疗效,两药合用增强降血糖作用。故本例患者发生低血糖与格列美脲、克拉霉素、莫西沙星三药联用相关(7月9日—7月11日)。

本例患者发生低血糖后,予暂停格列美脲,及时静注 50%葡萄糖注射液直至血糖恢复正常,考虑患者抗感染需要,并未停用莫西沙星,密切监测血糖,维持目标血糖 6.6~10 mmol·L⁻¹,患者未再出现低血糖情况。

3.2.2 肝功能 患者入院时肝功能正常,但住院期间出现肝酶异常(7月10日),见表1,临床药师查房时分析,可能与多种经肝脏代谢药物联用相关,如克拉霉素、莫西沙星、阿托伐他汀、艾司奥美拉唑等,其中由他汀类药物引起肝损伤最常见。阿托伐他汀引起的肝损伤具有剂量依赖性,高剂量阿托伐他汀(40~80 mg)引起肝损伤较低剂量阿托伐他汀(10~20 mg)更常见^[25]。本例患者同时使用克拉霉素和阿托伐他汀 40 mg(7月9日—7月11日),克拉霉素抑制阿托伐他汀的代谢,使其血药浓度上升,增加肝损害风险,因此本例患者最有可能是阿托伐他汀引起的肝酶升高,临床停用阿托伐他汀,予异甘草酸镁护肝治疗。

经护肝治疗,患者肝功能恢复正常,后停用护肝药,使用小剂量阿托伐他汀(20 mg),并未再出现肝酶升高现象。

4 总结与体会

NTM 是指分枝杆菌属内除结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌以外的其他分枝杆菌,广泛存在于水、土壤、灰尘等自然环境中,人可以从环境中感染 NTM 而致病^[1]。近年来,NTM 病逐

表 1 患者谷草转氨酶和谷丙转氨酶值

Tab. 1 Patients' aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase values

时间	谷草转氨酶(AST)/U·L ⁻¹	谷丙转氨酶(ALT)/U·L ⁻¹
6月11日	22	14
6月13日	30	未测
6月14日	24	11
6月15日	26	未测
6月21日	28	未测
6月24日	22	14
6月27日	22	12
7月1日	25	13
7月5日	29	17
7月8日	37	29
7月9日	62	43
7月10日(1)	170	未测
7月10日(2)	280	155
7月10日(3)	236	136
7月15日	80	84
7月18日	36	37
7月21日	14	15
7月24日	14	10
7月28日	33	13
7月31日	25	10
8月4日	17	14

年增多,因感染菌种和受累组织不同,其用药种类和疗程也不同,颅内感染伊朗分枝杆菌临床较少见,目前尚无统一的治疗标准,需个体化制定抗感染方案。临床药师参与 1 例颅内感染伊朗分枝杆菌患者治疗的临床实践,熟悉患者的病史及用药史,通过查阅指南、专家共识、研究报道等文献资料,学习 NTM 的疾病特点与治疗方 案,以及伊朗分枝杆菌的诊治进展,并且结合药物药动学、药效学、药物不良反应及相互作用等特性,从药学角度协助临床进行治疗决策。

此外,药物相互作用、药物不良反应直接影响治疗效果,临床药师要熟悉常用药物的相互作用和不良反应,对患者药物治疗过程进行药学监护,分析潜在的 药物相互作用,以及发生不良反应的相关药物因素,优化用药方案,如难以规避应进行用药风险评估,同时结合临床治疗方案给出合理的药学建议,从而降低用药风险,提高用药疗效,体现了临床药师深入临床工作的价值。

REFERENCES

- [1] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.
- [2] SHOJAEI H, DALEY C, GITTI Z, et al. *Mycobacterium iranicum* sp. nov., a rapidly growing scotochromogenic species isolated from clinical specimens on three different continents[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2013, 63(Pt 4): 1383-1389.
- [3] HASHEMI-SHAHRAKI A, HEIDARIEH P, AZARPIRA S, et al. *Mycobacterium iranicum* infection in HIV-infected patient, Iran[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(10): 1696-1697.
- [4] INAGAKI K, MIZUTANI M, NAGAHARA Y, et al. Successful treatment of peritoneal dialysis-related peritonitis due to *Mycobacterium iranicum*[J]. Intern Med, 2016, 55(14): 1929-1931.
- [5] TUNKEL A R, HASBUN R, BHIMRAJ A, et al. 2017 infectious diseases society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(6): e34-e65.
- [6] 范红伟, 王焕玲, 周宝桐, 等. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 46th ed. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017.
- [7] 国家卫生计生委合理用药专家委员会组织编写. 国家抗微生物治疗指南[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [8] 张菁, 吕媛, 于凯江, 等. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- [9] ULLDEMOLINS M, SOY D, LLAURADO-SERRA M, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: Influence of residual diuresis on dose requirements[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(9): 5520-5528.
- [10] MANIU C V, HELLINGER W C, CHU S Y, et al. Failure of treatment for chronic *Mycobacterium abscessus* meningitis despite adequate clarithromycin levels in cerebrospinal fluid [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(5): 745-748.
- [11] VOLBERG W A, KOCI B J, SU W G, et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302(1): 320-327.
- [12] KANG J, WANG L, CHEN X L, et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG[J]. Mol Pharmacol, 2001, 59(1): 122-126.
- [13] WRIGHT A J, GOMES T, MAMDANI M M, et al. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers[J]. CMAJ, 2011, 183(3): 303-307.
- [14] ANDERSSON T, HASSAN-ALIN M, HASSELGREN G, et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole[J]. Clin Pharmacokinetics, 2001, 40(6): 411-426.
- [15] CHENG J. Analysis of the outpatient prescriptions of metabolic interactions between clarithromycin and statins[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(6): 724-727.
- [16] ŠÍMA M, HARTINGER J, RULÍŠEK J, et al. Meropenem-induced valproic acid elimination: A case report of clinically relevant drug interaction[J]. Prague Med Rep, 2017, 118(2/3): 105-109.
- [17] WU C C, PAI T Y, HSIAO F Y, et al. The effect of different carbapenem antibiotics(ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(5): 587-592.
- [18] YOON H, KIM D H. Unusual drug reaction between valproate sodium and meropenem[J]. Int J Clin Pharm, 2013, 35(3): 316-318.
- [19] JIANG Z L, ZHANG H M, HU X M, et al. One case of clinical pharmacists participating in the clinical practice of meropenem combined with valproic acid[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(12): 1580-1583.
- [20] WEN Z P, FAN S S, DU C, et al. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: A retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients[J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(2): 221-227.
- [21] NIU Q, WANG Z S, ZHANG Y, et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: A meta-analysis[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017, 22(2): 142-152.
- [22] YANG H, WEI J, WANG J Y, et al. Study on methods of adverse drug reaction/event reporting assessment[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2009, 6(10): 581-584.
- [23] FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics on risks of mental health and low blood sugar adverse reactions [EB/OL]. <https://www.fda.gov/news-events/fda-newsroom/press-announcements>.
- [24] BJÖRNSSON E, JACOBSEN E I, KALAITZAKIS E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing[J]. J Hepatol, 2012, 56(2): 374-380.
- [25] CLARKE A T, JOHNSON P C, HALL G C, et al. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD cohort[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151587. Doi: 10.1371/journal.pone.0151587

收稿日期: 2020-02-21
(本文责编: 李艳芳)