

中图分类号: R95; R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)19-0146-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.19.031



临床药师参与1例新型冠状病毒肺炎患者使用奈玛特韦片 / 利托那韦片的药学服务

胡晓荔¹, 许悦¹, 毛棉^{2△}

(1. 上海市公惠医院, 上海 200436; 2. 四川省肿瘤医院·四川省癌症防治中心·电子科技大学附属肿瘤医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨临床药师参与1例新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者使用奈玛特韦片/利托那韦片的药学监护切入点。方法 描述性分析临床药师参与1例COVID-19患者优化使用新药奈玛特韦片/利托那韦片出现肝功能异常的药物治疗过程。结果 临床药师根据患者病情变化,结合文献,优化奈玛特韦片/利托那韦片服用方式为管喂,指导护士制备奈玛特韦混悬液和利托那韦混悬液,间隔5 min内给药,且与其他食物、判断奈玛特韦片/利托那韦片与瑞舒伐他汀钙片的药物相互作用,协助医师制订个体化治疗方案。患者病情好转、出院。结论 临床药师参与医疗团队进行COVID-19患者的药学监护,有助于新药奈玛特韦片/利托那韦片的合理使用,减少药品不良反应的发生。

关键词:新型冠状病毒肺炎;奈玛特韦片/利托那韦片;肝功能损伤;药学服务

Clinical Pharmacist's Participation in the Pharmaceutical Care of a Patient with COVID-19 Treated with Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets

HU Xiaoli¹, XU Yue¹, MAO Mian²

(1. Shanghai Gonghui Hospital, Shanghai, China 200436; 2. Sichuan Cancer Hospital · Sichuan Cancer Center · Affiliated Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the entry point of clinical pharmacist's participation in the pharmaceutical care of a patient with COVID-19 treated with Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets. **Methods** Descriptive analysis was conducted on the clinical pharmacist's participation in the treatment of a patient with COVID-19 who developed hepatic impairment by optimized use of the new drug Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets. **Results** Based on changes in the patient's condition and literature review, clinical pharmacists optimized the administration method of Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets via feeding tube, guided nurses to prepare nirmatrelvir and ritonavir suspensions, administered within 5 min intervals, and 2 h intervals with other food and drugs, identified drug-drug interactions between Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets and Rosuvastatin Calcium Tablets, and assisted physicians in developing personalized treatment plans. The patient's condition improved and was discharged. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in the medical team for pharmaceutical care of a patient with COVID-19 is beneficial for the rational use of new drugs such as Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets and the reduction of adverse drug reactions.

Key words: COVID-19; Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets; hepatic injury; pharmaceutical care

2019年末,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)暴发,其第5代奥密克戎(Omicron)变异毒株刺突蛋白的数量变化,使COVID-19疫苗产生的抗体有效性降低^[1],导致感染率上升。辉瑞公司研发的COVID-19治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片(Paxlovid)对新型冠状病毒第5代突变体表现出高效的抑制作用^[2]。2022年2月,国家药品监督管理局依据《药品管理法》附条件批准奈玛特韦片/利托那韦片的进口注册,用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻度至中度COVID-19患者,如伴有高龄、慢性肾脏疾病、糖尿病、心血管疾病、慢性肺病等重症高风险因素的患者。国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》(以

下简称《试行第九版》)中,诊疗方案纳入特异性抗新型冠状病毒药物奈玛特韦片/利托那韦片。本研究中,临床药师参与1例COVID-19老年患者的救治,优化了奈玛特韦片/利托那韦片的服用方式,并对同时给予瑞舒伐他汀钙片出现肝功能异常患者进行了用药调整,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,女,82岁,因“新型冠状病毒核酸检测阳性10天”入院。2022年4月25日,检测新型冠状病毒核酸阳性,有咳嗽咳痰,无发热、胸闷、气促等症状。5月4日,拟诊断为COVID-19(轻症)收治入院。既往有乳腺癌、宫颈

第一作者:胡晓荔,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)021-62589971(电子信箱)hu_xiao_li0123@163.com。

△通信作者:毛棉,女,回族,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)028-85420311(电子信箱)maokefei_0703@163.com。

癌手术史40年,肺气肿史20年,高血压史20年,冠状动脉粥样硬化性心脏病史20年,房颤、脑梗死史20年。现规律口服瑞舒伐他汀钙片10 mg、每晚1次,沙库巴曲缬沙坦胶囊100 mg、每日1次。无药物、食物过敏史,无家族遗传史。体格检查示,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿罗音,双下肢无水肿。

1.2 治疗经过

入院后完善相关检查,血常规示,白细胞(WBC) $4.77 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(Neut%)67.44%;生化全项示丙氨酸氨基转移酶(ALT)8 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)23 U/L,碱性磷酸酶(ALP)85 U/L,总胆红素(TBil)13 $\mu\text{mol}/L$;胸部CT示,两肺支气管扩张伴感染,肺气肿,两肺纤维灶,主动脉、冠脉硬化。经验性予以头孢唑肟2 g、静脉滴注、每日2次抗感染,氨溴索30 mg、静脉滴注、每日2次化痰、补液等对症处理。5月12日(D9),患者呼吸频率25次/分,心率93次/分,氧饱和度93%,咳嗽咳痰加重,乏力不适。5月13日(D10),患者神志模糊,血常规示,WBC $10.17 \times 10^9/L$,Neut% 80.11%,C反应蛋白(CRP)94.63 mg/L;生化全项示,ALT 79 U/L,AST 160 U/L,ALP 111 U/L,TBil 22 $\mu\text{mol}/L$;N端B型利钠肽前体(NT-proBNP) > 35 000.0 pg/mL。房颤卒中风险(CHA2DS2-VASc)评分大于2分,抗凝出血风险(HAS-BLED)评分大于3分,予呋塞米20 mg、静脉注射、立即执行利尿,低分子量肝素钙4 100 AXaU抗凝等对症处理。患者营养风险筛查(NRS)评分大于3分,肿瘤患者营养评估(PG-SGA)评分为10分,存在营养不良风险,留置胃管,给予肠内营

养混悬液500 mL管喂、每日1次。5月12日,核酸初次阴性。5月13日,复查核酸为阳性。5月15日(D12),医师予以奈玛特韦片/利托那韦片抗病毒治疗,每12 h口服1次,连续服用5 d。患者留置胃管,药师查阅相关文献,指导护士制备奈玛特韦片/利托那韦片混悬液,同时告知患者家属药物与其他食物药物、间隔2 h。5月17日(D14),患者意识逐渐恢复正常,偶有咳嗽咳痰,生化全项示,ALT 297 U/L,AST 281 U/L,ALP 104 U/L,TBil 10 $\mu\text{mol}/L$;转氨酶进行性升高。临床药师考虑奈玛特韦片/利托那韦片与瑞舒伐他汀钙片可能存在药物相互作用,通过抑制瑞舒伐他汀经OATP1B1介导的转运,导致瑞舒伐他汀浓度升高。建议调整瑞舒伐他汀钙片剂量为5 mg、每日1次,医师采纳。计算R值确认患者肝功能异常为肝细胞损伤型,建议给予异甘草酸镁保肝治疗,医师采纳。5月18日(D15),患者一般情况好转,偶有咳嗽咳痰,生化全项示,ALT 161 U/L,AST 95 U/L,TBil 7 $\mu\text{mol}/L$;转氨酶较前下降。5月19日(D16),血常规示,WBC $7.96 \times 10^9/L$,Neut% 76.11%,停用奈玛特韦片/利托那韦片。5月20日(D17),ALT 87 U/L,AST 38 U/L,ALP 68 U/L,TBil 10 $\mu\text{mol}/L$ 。5月20日、5月21日,患者新型冠状病毒核酸检测阴性,于5月22日出院。患者住院期间的重要临床信息及治疗时间轴见图1。

2 讨论

2.1 奈玛特韦片/利托那韦片的临床指征

奈玛特韦主要阻断蛋白酶介导的产物加工合成,抑制病毒复制,具有抗病毒作用。利托那韦是抗病毒药

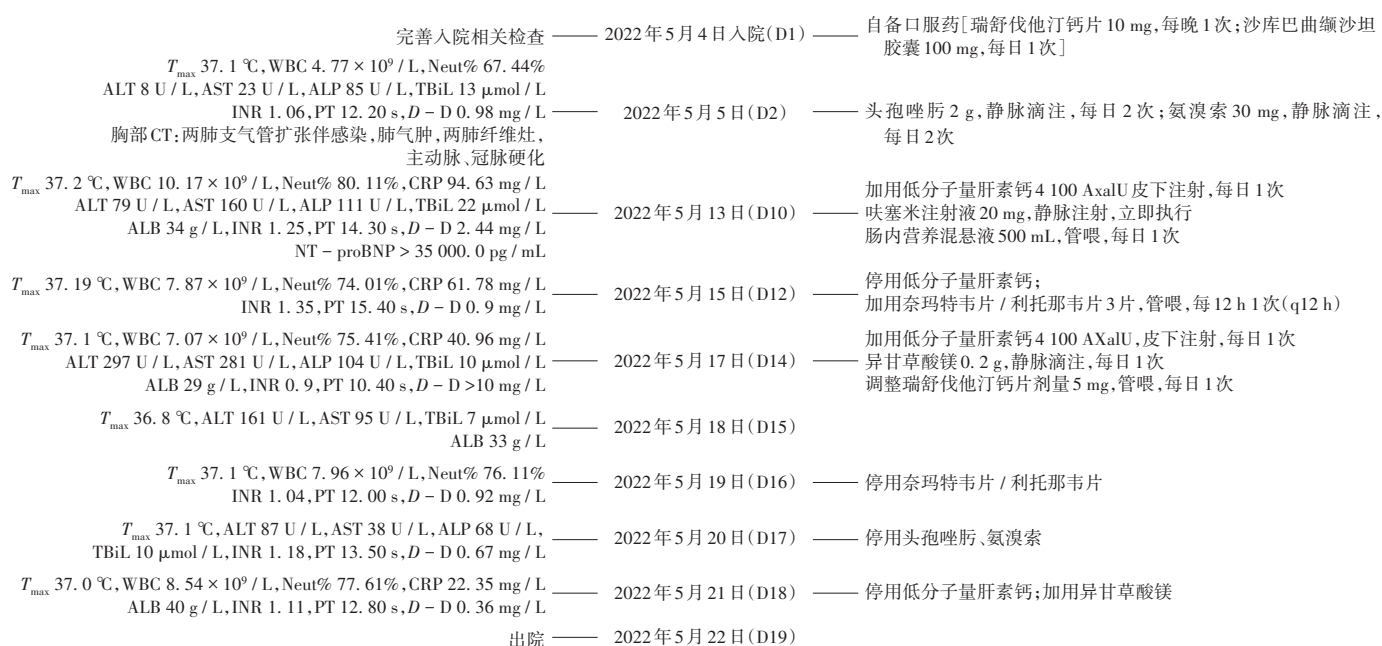


图1 患者住院期间的重要临床信息及治疗时间轴

Fig. 1 Important clinical information and treatment timeline during the patient's hospitalization

增强剂,可减缓细胞色素 P4503A(CYP3A)介导的奈玛特韦的代谢,提高其治疗浓度,协同抗病毒作用。奈玛特韦与利托那韦均高度依赖 CYP3A 清除的药物,若与 CYP3A 抑制剂合用会导致奈玛特韦的浓度增加,可能引发不良反应;若与 CYP3A 诱导剂合用可能会加速奈玛特韦和利托那韦的代谢,降低血药浓度,导致疗效降低或耐药^[3]。《试行第九版》中指出,奈玛特韦片/利托那韦片适用人群为发病 5 d 以内的轻型和普通型且伴有进展为重型高风险因素,如大于 60 岁老年人,以及心脑血管疾病(含高血压)、慢性肺部疾病、糖尿病、慢性肝脏、肾脏疾病、肿瘤等基础疾病者等的成人和青少年(12~17 岁,体质量 ≥ 40 kg)。此患者虽已确诊多日,考虑老龄、疾病进展,且无其他治疗手段,具有使用该药的临床指征。

2.2 奈玛特韦片/利托那韦片的服用方式

此患者意识模糊,留置胃管,考虑病情进展,拟给予奈玛特韦片/利托那韦片抗病毒治疗。药品说明书提示,片剂需整片吞服,不得咀嚼、掰开或压碎。经药师查阅相关资料,了解到奈玛特韦片/利托那韦片为速释膜包衣片剂,咀嚼、掰开或压碎并不改变其药代动力学参数。根据厂家提供的配制方法配制奈玛特韦混悬液和利托那韦混悬液。具体操作:取奈玛特韦片 2 片和预先粉碎成细小碎末的利托那韦片 1 片,分别置不同的 20 mL 注射器中。注意不要压碎奈玛特韦片,分别注水 10 mL,并抽取空气至 15 mL 处,连续摇动 15 s,如药片粘在注射器壁上,则轻轻敲击使其脱落,并确保与水接触,平放至少 3 min,至完全溶解,分别得到乳白色的奈玛特韦混悬液和利托那韦混悬液。室温 4 h 内稳定性良好,分别经饲管给药,首先给予奈玛特韦混悬液,冲管后于 5 min 内将利托那韦混悬液注入饲管,冲管^[4]。一项 I 期临床试验结果证实,奈玛特韦混悬液 250 mg 和利托那韦混悬液 100 mg 在不与食物同服情况下,奈玛特韦最高血药浓度(C_{max})为 2 500 ng/mL,达峰时间(t_{max})为 3 h,这与奈玛特韦片/利托那韦片口服的即 C_{max} 为 2 210 ng/mL、 t_{max} 为 3.0 h 无异^[5]。最终确定分别制备奈玛特韦混悬液和利托那韦混悬液,间隔 2 min 管喂。

2.3 引起肝功能异常的原因

此患者既往用药史显示长期规律服用瑞舒伐他汀钙片,入院时生化指标正常,无甲、乙、丙型肝炎史,肝功能正常。给予头孢唑肟抗感染治疗、氨溴索化痰 8 d 后,咳嗽咳痰未改善。D10,患者神志模糊,乏力不适,食欲减退,咳嗽咳痰症状较前有所加重,生化提示 ALT 79 U/L,AST 160 U/L,ALP 111 U/L,TBiL 22 μ mol/L。患者症状加重,转氨酶升高,需首先考虑 COVID-19 引起的肝功能异常^[6]。有研究报道,COVID-19 引起的肝

功能异常发生率为 14.8%~53.0%,主要表现为 ALT/AST 异常,TBiL 轻度升高^[7]。重症 COVID-19 患者肝功能异常的比例明显高于非重症患者^[8],且肝功能异常的患者更易进展为重症肺炎^[9]。一项回顾性队列研究表明,COVID-19 患者的严重急性肝功能异常与炎症指标升高显著相关,发生急性肝功能异常的患者有更严重的临床病程,以及更高的重症监护病房入住率、插管、肾脏代替治疗和死亡率^[10],故患者感染加重所致肝功能异常可能性存在。同时,药师通过梳理患者的药物治疗史,发现患者入院时肝功能正常,排除既往用药史所致肝功能异常。入院后给予头孢唑肟、氨溴索、低分子量肝素钙,头孢唑肟引起的不良反应主要为全身性损害(过敏性休克)、皮肤、血液循环系统损害,鲜有提及肝功能异常^[11];氨溴索未见肝功能异常的报道;低分子量肝素钙可能会导致肝功能损伤。但相关检验指标升高时间在 5~7 d,且通常为一过性^[12],使用低分子量肝素钙 3 d 后,患者出现肝功能异常,存在时间差异。故药物所致肝功能异常的可能性较小,结合患者病情进展,考虑新型冠状病毒感染所致肝功能损伤可能性大。

病理结果显示,新型冠状病毒所致肝功能异常主要是新型冠状病毒的直接细胞毒性,肝细胞浆内存在穗状结构的新型冠状病毒颗粒,线粒体肿胀,内质网扩张,糖原颗粒减少,组织学上可见大量肝细胞凋亡和部分双核肝细胞,免疫组化结果显示缺乏 CD₄⁺ 和 CD₈⁺ 淋巴细胞^[13]。有研究报道,新型冠状病毒感染可激活人体免疫细胞,造成免疫细胞的过度聚集、促炎细胞因子大量释放,进而导致肺、肝脏、心肌、肾脏等多器官损害^[14]。因此,细胞因子风暴是 COVID-19 患者发生肝功能损伤的重要原因之一。

D12,患者病情进展,给予奈玛特韦片/利托那韦片,服用 2 d 后,患者神志清醒,偶有咳嗽,咳痰情况较前好转,复查血常规示,WBC $7.07 \times 10^9/L$,Neut% 75.41%,CRP 40.96 mg/L;生化全项示,ALT 297 U/L,AST 281 U/L,ALP 104 U/L,TBiL 10 μ mol/L。患者一般情况好转,但转氨酶进行性升高。一项纳入 2 246 例确诊为新型冠状病毒感染的非住院成人受试者的随机对照研究显示,奈玛特韦片/利托那韦片组($n=1\ 120$)和安慰剂组($n=1\ 126$)转氨酶升高的发生率分别为 1.5%和 2.4%^[15],显著低于安慰剂组,提示奈玛特韦片/利托那韦片所致肝功能异常的可能性较小。他汀类药物引起肝功能转氨酶升高的发生率为 2.0%~2.7%^[16-17]。一项纳入 672 例高脂血症患者服用他汀类药物后肝功能异常的研究结果显示,1 倍正常值上限(ULN) < ALT < 3 ULN 的发生率为 3.4%,ALT ≥ 3 ULN 的发生率为 0.9%^[18]。高剂量他汀药物组强化调脂较正常剂量他

汀类药物患者转氨酶升高的发生率更高^[19]。瑞舒伐他汀是有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)高亲和力的底物,利托那韦可抑制瑞舒伐他汀经 OATP1B1 介导的转运,导致瑞舒伐他汀不能进入肝细胞阻止胆固醇合成,使得其峰浓度升高,但不影响其半衰期^[20]。有研究表明,含有利托那韦的复方制剂与瑞舒伐他汀联用时瑞舒伐他汀 C_{max} 为 20.2 ng/mL,较单用时的 4.34 ng/mL 提高了近 5 倍;半衰期从 9.5 h 降至 8.6 h,但差异无统计学意义^[21]。瑞舒伐他汀血浆浓度升高会提高转氨酶升高的风险^[22]。他汀类药物所致转氨酶升高的机制尚不明确,但具有一定的可预见性。可能原因是他汀类药物诱导天门冬氨酸蛋白水解酶活化,增加肝细胞的凋亡,降低线粒体的辅酶 Q10 水平,增加脱氧核糖核酸(DNA)氧化损伤,减少腺苷三磷酸(ATP)的合成。有研究报道,他汀类药物通过改变小分子核糖核酸-33(miRNA-33)水平而改变胆汁的分泌速率,改变胆囊中胆汁的恢复,介导肝功能损害^[23-25]。

此患者使用奈玛特韦片/利托那韦片 2 d 后,ALT 和 AST 分别升高至 297 U/L 和 281 U/L,奈玛特韦片/利托那韦片可能导致瑞舒伐他汀钙片血药浓度升高,从而导致转氨酶升高。采用诺氏评分(ADRs Naranjo)量表对奈玛特韦片/利托那韦片和瑞舒伐他汀钙片导致肝功能异常的相关性进行评分,结果联用奈玛特韦片/利托那韦片和瑞舒伐他汀钙片的评分为 6 分,很可能;奈玛特韦片/利托那韦片和瑞舒伐他汀钙片的评分均为 5 分,很可能。故患者转氨酶升高考虑为奈玛特韦片/利托那韦片联用瑞舒伐他汀钙片所致可能性大,但不能排除奈玛特韦片/利托那韦片和瑞舒伐他汀钙片单用的可能性。

2.4 药学服务在新药临床使用中的重要性

药学服务是医疗服务的组成部分^[26],是促进合理用药、提高医疗质量、保证患者用药安全的重要环节^[27]。中国药学会《新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识》明确指出,药师的工作内容除传统的药品保障任务外,应结合实际情况,积极参与到患者的药物治疗中,在审方、调配、安全性监测或药物重整等环节中关注可能出现的药物相互作用、不良反应、重复用药等风险,为临床安全、合理、有效用药发挥积极作用^[28]。

患者安置胃管后,药师重整医嘱,瑞舒伐他汀钙片、沙库巴曲缬沙坦胶囊均可通过管喂,碾碎或掰开胶囊不影响其药代动力学和疗效。药师排除药品不良反应,与医师共同制订奈玛特韦片/利托那韦片给药方案,查阅文献后指导护士制备奈玛特韦混悬液和利托那韦混悬液,间隔 5 min 内给药,且与其他食物、药物间

隔 2 h 给予。患者病情好转,表明给药方式可保证疗效。

患者服用奈玛特韦片/利托那韦片 2 d 后出现了转氨酶进一步升高,排除疾病进展后考虑为奈玛特韦片/利托那韦片与瑞舒伐他汀钙片的药物相互作用所致。奈玛特韦片/利托那韦片是 CYP3A4 的抑制剂,瑞舒伐他汀钙片不通过 CYP3A4 代谢,药品不良反应可能与 CYP 代谢酶的关系较小,但奈玛特韦片/利托那韦片可抑制 OATP1B1,抑制了 OATP1B1 介导的瑞舒伐他汀钙片的转运,导致瑞舒伐他汀钙片血药浓度升高^[21]。根据国际医学科学组织理事会(CIOMS)基于受损靶细胞类型对药物性肝损伤(DILI)的分类标准,患者 ALT 297 U/L, ≥ 3 ULN, ALP 104 U/L, $R \geq 5$,考虑为肝细胞损伤型^[29],药师建议加用异甘草酸镁保肝治疗,并调整瑞舒伐他汀钙片剂量为 5 mg,每日 1 次。复查生化全项示,ALT 87 U/L,AST 38 U/L,ALP 68 U/L,TBil 10 μ mol/L,肝功能好转,2 d 后 2 次核酸检测阴性,出院。

2.5 小结

COVID-19 患者合并肝功能异常发生率较高,药师排除其他药品不良反应,考虑疾病进展,制订奈玛特韦片/利托那韦片给药方案。药师查阅相关资料,确定制作混悬液方式,经后续试验证实口服给药的药代动力学无明显差异。奈玛特韦片/利托那韦片可能存在潜在药物相互作用、发生药品不良反应,除应尽量避免联用经 CYP3A 代谢的药物、食物外,考虑到经 OATP1B1 转运体介导的药物相互作用,药师建议医师调整瑞舒伐他汀钙片的剂量,并确定患者为肝细胞损伤型,选择异甘草酸镁保肝治疗。药师积极参与患者的药物治疗方案的制订,选择管喂给药方式,密切关注药物的相互作用和不良反应,保证了药品的安全、有效、合理使用。

参考文献

- [1] CALLAWAY E. Omicron likely to weaken COVID vaccine protection [J]. Nature, 2021, 600(7889): 367-368.
- [2] HUNG YP, LEE JC, CHIU CW, et al. Oral Nirmatrelvir / Ritonavir therapy for COVID-19: the dawn in the dark? [J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(2): 220.
- [3] 陈洋洋,陈伟. 抗新型冠状病毒新药奈玛特韦片/利托那韦片的药理作用机制和临床研究分析[J]. 江苏大学学报(医学版), 2022, 32(6): 537-541.
- [4] Pfizer. PF-07321332 Nirmatrelvir / Ritonavir Administration via Enteral Feeding Tubes [EB/OL]. (2021-12-22) [2022-11-15]. <https://www.chshb.gov.tw/sites/default/files/2022-10/1.Paxlovid%20-%20Administration%20via%20Enteral%20Feeding%20Tubes%20%28English%20version%20.pdf>.

- [5] CTC and CTRAWG. Therapeutic Brief: Crushing Nirmatrelvir / ritonavir (Paxlovid™) [EB / OL]. (2022 - 07 - 04) [2022 - 11 - 15]. http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/COVID-treatment/Crushing_Paxlovid.
- [6] BERTOLINI A, VAN DE PEPPEL IP, BODEWES FAJA, et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID - 19: relevance and potential pathogenesis[J]. Hepatology, 2020, 72(5): 1864 - 1872.
- [7] XU L, LIU J, LU MJ, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections [J]. Liver Int, 2020, 40 (5): 998 - 1004.
- [8] CAI QX, HUANG DL, OU PC, et al. COVID - 19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Prov - ince, China[J]. Allergy, 2020, 75(7): 1742 - 1752.
- [9] CAI QX, HUANG DL, YU H, et al. COVID - 19: abnormal liver function tests[J]. Hepatol, 2020, 73(3): 566 - 574.
- [10] PHIPPS MM, BARRAZA LH, LASOTA ED, et al. Acute liver injury in COVID - 19: prevalence and association with clinical outcomes in a large U. S. cohort [J]. Hepatology, 2020, 72(3): 807 - 817.
- [11] 张苏琳, 吴 莉. 118 例头孢唑肟钠注射液严重不良反应 / 事件报告分析[J]. 中国处方药, 2018, 16(6): 42 - 43.
- [12] WU DG, SONG ZM. The mechanism and clinical application of hepatocin[J]. Chin Foreign Women Health, 2011, 19(8): 271.
- [13] WANG YJ, LIU SH, LIU HY, et al. SAS - CoV - 2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID - 19[J]. Hepatol, 2020, 73(4): 807 - 816.
- [14] XU XW, WU XX, JIANG XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS - Cov - 2) outside of Wuhan, China: retrospective case series[J]. BMJ, 2020, 368: m606.
- [15] HAMMOND J, LEISTER - TEBBE H, GARDNER A, et al. Oral Nirmatrelvir for High - Risk, Nonhospitalized Adults with Covid - 19[J]. The New England Journal of Medicine, 2022, 386(15): 1397 - 1408.
- [16] GILLET RC, NORRELL A. Considerations for Safe Use of Statins: Liver Enzyme Abnormalities and Muscle Toxicity[J]. American Family Physician, 2011, 83(6): 711 - 716.
- [17] PARRA JL, REDDY KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs[J]. Clin Liver Dis, 2003, 7(2): 415 - 433.
- [18] 黄 伟. 他汀类药物引起肝损害的临床分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(12): 163 - 164.
- [19] DAVIDSON MH, ROBINSON JG. Safety of Aggressive Lipid Management[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(17): 1753 - 1762.
- [20] BALASUBRAMANIAN R, MAIDEEN NMP. HMG - CoA Reductase Inhibitors (Statins) and their Drug Interactions Involving CYP Enzymes, P - glycoprotein and OATP Transporters - An Overview [J]. Current Drug Metabolism, 2021, 22(5): 328 - 341.
- [21] KISER JJ, GERBER JG, PREDHOMME JA, et al. Drug / Drug Interaction Between Lopinavir / Ritonavir and Rosuvastatin in Healthy Volunteers [J]. Acquir Immune Defic Syndr, 2008, 47(5): 570 - 578.
- [22] DALE KM, WHITE CM, HENYAN NN, et al. Impact of Statin Dosing Intensity on Transaminase and Creatine Kinase [J]. The American Journal of Medicine, 2007, 120(8): 706 - 712.
- [23] GROVER HS, LUTHRA S, MAROO S. Are statins really wonder drugs[J]. Formons Med Assoc, 2014, 113(12): 892 - 898.
- [24] TAVINTHARAN S, ONG CN, JEYASEELAN K, et al. Reduced mitochondrial coenzyme Q10 levels in HepG2 cells treated with high - dose simvastatin: a possible role in statin - induced hepatotoxicity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2007, 223(2): 173 - 179.
- [25] ALLEN RM, MARQUART TJ, ALBERT CJ, et al. miR - 33 controls the expression of biliary transporters and mediates statin - and diet - induced hepatotoxicity [J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(9): 882 - 895.
- [26] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于加快药学服务高质量发展的意见[A / OL]. (2018 - 11 - 28) [2022 - 11 - 15]. <http://www.natcm.gov.cn/bangongshi/zhengcewenjian/2018-11-28/8485.html>.
- [27] 国家卫生健康委员会, 教育部, 财政部, 等. 关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知[A / OL]. (2020 - 02 - 26) [2022 - 11 - 15]. <http://www.natcm.gov.cn/xinxifabu/shizhengyaowen/2020-02-26/13420.html>.
- [28] 赵荣生, 杨毅恒, 杨 丽, 等. 新型冠状病毒感染: 医院药理学工作指导与防控策略专家共识[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(4): 268 - 277.
- [29] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752 - 1769.

(收稿日期: 2023 - 01 - 07; 修回日期: 2023 - 04 - 04)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号: 78 - 130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统