

基于 openFDA 挖掘和分析伏立康唑的不良反应

张宏亮¹ 吴梅青² 黄天敏¹ 黄光明¹ 李卉¹ 丘岳¹ 黄振光^{1*}

(1.药学部, 2.血液内科, 广西医科大学第一附属医院 广西南宁 530021)

摘要: **目的:** 利用美国食品药品监督管理局公共数据公开项目(the US Food and Drug Administration Public Data Open Project, OpenFDA)检索伏立康唑不良反应报告情况, 并进行数据挖掘和分析, 为临床安全用药提供参考。**方法:** 根据 openFDA 药物不良反应端点的交互式图表板块访问 API, 检索 2004 年 1 月至 2020 年 11 月期间伏立康唑不良反应报告数据, 采用报告比值比 (ROR) 法挖掘报告数 $a \geq 3$ 同时 ROR 的 95%CI 下限 > 1 的信号。采用国际医学用语词典 (MedDRA) 的首选系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对挖掘的信号进行统计分类和分析。**结果:** 共检索到伏立康唑相关不良反应报告 18612 份, 根据筛选条件检测出 $a \geq 3$ 且 ROR 的 95%CI 下限 > 1 的不良反应风险信号 27 个, 涉及 11 个系统器官, 不良反应报告 11959 例。其中肝功能异常、光化性角化病、视觉障碍、低血钾等出现强信号, 低氧症、低血压以及谵妄和意识模糊等也出现了较强信号。**结论:** 基于 openFDA 数据库可方便快捷的对伏立康唑不良反应相关信息进行全面的挖掘分析。在临床使用过程中除应关注说明书提及的常见不良反应外, 对低氧症、低血压、谵妄、意识模糊, 以及由代谢酶的相互作用引起的死亡情况也应高度关注。

关键词: 伏立康唑; openFDA; 不良反应; 报告比值比

Analysis of the Adverse drug reactions induced by voriconazole based on openFDA

Zhang Hongliang, Huang Tianmin, Li Hui, Qiu Yue, Lin Zhongqiu, Huang Zhengguang *

基金项目: 广西自然科学基金项目(2017GXNSFBA198177); 广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY20-10); 广西卫健委自筹课题项目(Z20191021); 广西医科大学第一附属医院优秀医学英才计划项目。

第一作者: 张宏亮, 男, 博士, 副主任药师, 研究方向: 循证药学、数据挖掘与处理。Email: 277749097@qq.com; 电话: 13737143253

*通讯作者: 黄振光, 男, 大学本科, 主任药师, Email: 137109320@qq.com

(Pharmacy Department, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning,
530021, Guangxi, China)

Abstract Objective: An openFDA database is used to retrieve the reports of the adverse reactions of voriconazole, and data mining and analysis are carried out to provide reference for drug safety in clinical practice. **Methods:** An interactive chart section of the adverse drug reaction endpoints in the openFDA database was used to access the API. The data of montelukast adverse reaction reports from January 2004 to Nov 2020 were retrieved. The risk signals were mined by the method of reporting odds ratio (ROR). It was defined as a positive signal when the adverse reaction reports more than 3 and 95% confidence interval (CI) lower limit of ROR greater than one. The adverse reaction were counted and classified using the preferred system organ class (SOC) and preferred term (PT) of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). **Results:** A total of 18612 reports of adverse reactions related to voriconazole were retrieved. Twenty seven risk signals with reports more than 3 and the 95%CI lower limit of ROR greater than 1 were detected, involving 11 system organ class and 11959 reports. In the 27 risk signals, abnormal liver function, actinic keratosis, visual disturbance, and hypokalemia were the strongest signals. In addition, the signals were also strong in hypoxemia, hypotension, delirium and confusional state. **Conclusions:** It is convenient and quick to carry out mining and analysis of montelukast adverse reactions based on the openFDA database. In clinical practice, we should pay close attention to the adverse reactions of voriconazole. Apart from the common adverse reactions mentioned in the labels, we also should pay great attention to hypoxia, hypotension, delirium, confusion, and death caused by the interaction of metabolic enzymes.

Keywords: voriconazole; openFDA; adverse reactions; ROR

伏立康唑，具有抗菌谱广、抗菌效力强的特点。作为第二代三唑类抗真菌药物，其对曲霉菌、念珠菌、隐球菌及一些不常见的霉菌都有较好的抗菌活性，

目前已经成为重症患者以及干细胞移植、器官移植等免疫功能低下患者治疗或预防真菌感染的首选^[1]。自 2002 年上市以来，伏立康唑的使用量逐年增加，并且出现了许多新的罕见的不良反应，如皮肤鳞状细胞癌，骨膜炎，幻觉和脑病，周围神经病，脱发，指甲改变，低钠血症等^[2]。且这些不良反应随着治疗时间的延长，其不良反应更加明显。基于此，对伏立康唑的不良反应数据进行挖掘分析意义重大。

传统的不良反应数据挖掘主要基于一些开放的不良反应数据库，如 FDA 的药品不良反应报告数据库（FAERS），WHO 的个案病例安全报告全球数据库（VigiBase）等，但这些数据库需要下载所有原始数据，然后进行数据清洗和后续处理。由于其操作复杂且耗时耗力，因此应用受到一定的限制。

美国食品药品监督管理局公共数据公开项目(the US Food and Drug Administration Public Data Open Project, OpenFDA)是美国 FDA 于 2014 年 6 月 2 日启动的一项在线公众健康项目。其药品不良事件报告数据库，包括 2004 至 2020 年间提交给 FDA 的约 1100 万份药品不良事件。这些数据通过开放应用程序接口（Application Programming Interface, API）进行呈现，使大众能更方便地使用 FDA 数据库中的公共数据^[3]。目前 openFDA 开放的 API 接口包括药品、器械和食品三方面的数据。其中药品方面的 API 检索端点又包括四个部分：不良事件、药品说明书、国家药品编码和召回报告^[4]。使用 API 收集数据，使得基于 openFDA 建立应用程序成为可能，为公共数据的搜索和分析提供了新的思路^[5]。

因此，本研究以 openFDA 药品不良反应报告数据库为基础，分析伏立康唑相关不良反应的发生情况，旨在为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究利用 open FDA 数据平台，选择 APIs 模块，然后进入药品不良事件检索端点 Drug API Endpoints；进一步选择不不良事件项下的 Explore the API with an interactive chart 交互式图表板块。然后根据不同的字段对患者年龄、不良反应发生国家、性别分布、制造商名称、药品名称、不良反应类型、不良反应严重性、药理分类、药品适应症等相关数据进行挖掘，检索时间段范围是 2004

年 1 月 1 日至 2020 年 11 月 3 日。

1.2 研究方法

本研究以“伏立康唑”为目标药品，以“Voriconazole”，“Vfend”为检索词在字段 patient.drug.medicinalproduct 中进行检索，在自定义参数中输入的检索式如下：(patient.drug.medicinalproduct:Voriconazole+Vfend)。进一步，根据研究的不同数据需求，在 View 选择框中选择不同的筛选字段，来获取相应的数据及图表，为获取伏立康唑的不良反应上报人员的职业分布并进行相应的计数查询，则在 View 选择框中选取计数字段“primarysource.qualification”；为获取伏立康唑不良反应上报国家的分布，则在 View 选择框中选取计数字段“primarysource.reportercountry”；为获取伏立康唑不良反应发生的年龄和性别分布，则在 View 选择框中分别选取计数字段“patient.patientagegroup”和“patient.patientsex”；为获取伏立康唑不良反应发生的类型和严重程度，则在 View 选择框中分别选取计数字段“patient.reaction.reactionmeddraversionpt”和“serious”。

1.3 不良反应信号检测

不良反应信号检测采用经典的比值失衡测量法。报告比值比（reporting odds ratio, ROR）是比值失衡法中最常用的一种挖掘不良反应信号的方法，该方法灵敏度较高，且能消除较多偏倚^[6]。信号检测标准为：报告数 $a \geq 3$ 同时 ROR 的 95%CI 下限 > 1 时，即提示一个可疑信号生成，不良反应信号越强则提示药物与不良事件之间的关联性越强。具体算法见下表 1。

不良反应的分类和表达采用《国际医学用语词典》（MedDRA）中药物不良反应术语集的首选系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）。

表 1 比值失衡测量法四格表

药品	目标不良事件报告数量	其他不良事件报告数量	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

其中， $ROR = (a/c) / (b/d)$ ；ROR 的 95%CI = $e^{\ln ROR \pm 1.96 * SE}$ ；

$$SE = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$$

2 结果

2.1 不良反应报告年度分布

检索结果显示, 从2004年1月1日-2020年11月3日FDA共收到伏立康唑的不良反应报告18612份。年度分布如图1所示, 在2015年之前, 不良反应的报告呈现较平稳的趋势。2016年之后, 伏立康唑不良反应报告数量急剧增长, 年均报告数量均超过2000篇, 至2019年达到顶峰, 为2505篇。

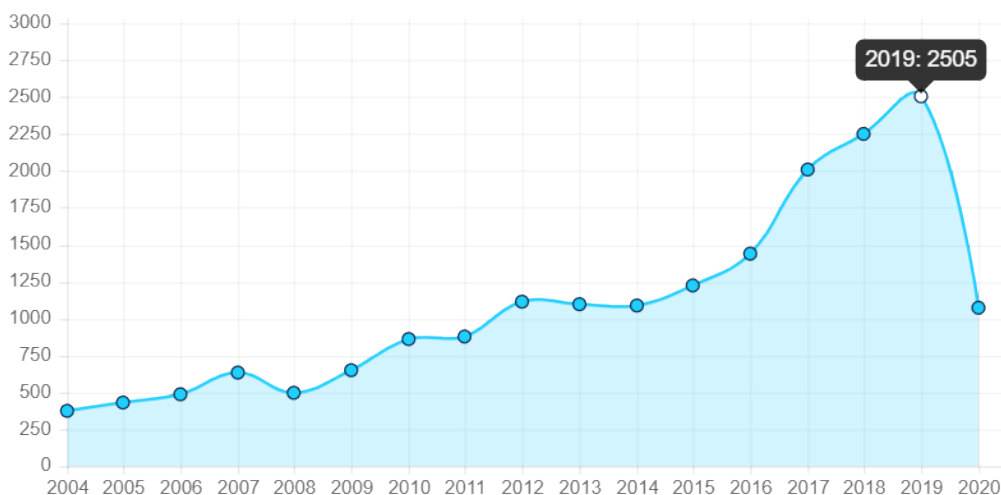


图1 伏立康唑不良反应年度报告分布

Fig 1 Annual report distribution of voriconazole adverse reactions

2.2 报告者职业分布

报告者职业分布如表1所示, 医师和其他医务人员是最主要的报告群体, 几乎占到了总数的近75%。其次为消费者或非医务人员, 占上报总数的18.72%, 再次药师也是伏立康唑报告的主要群体之一, 占总数的8.23%。其余上报的人员包括律师等。

表1 上报人员职业分布
Tab 1 Occupation Distribution of Reporters

职业	报告例数(N)	构成比(%)
医师	6512	36.62
其他医务人员	6466	36.36
消费者或非医务人员	3330	18.72
药师	1463	8.23
律师	13	0.07

2.3 ADR 发生国家

数据显示，伏立康唑不良反应报告主要来自美国，占到了一半以上，排名第二的是日本，占总数的 17.15%；第三位的是法国，占 13.7%。其余四到七位分别是英国、中国、西班牙和意大利。数据详见表 2。

表 2 ADR 发生国家前 5 位
Tab 2 Top 5 countries with ADR

报告国家	报告例数(N)	构成比(%)
美国	7297	53.02
日本	2361	17.15
法国	1885	13.70
英国	933	6.78
中国	593	4.31
西班牙	350	2.54
意大利	345	2.51

2.4 ADR 发生性别和年龄分布

在性别分布上，男性患者使用伏立康唑发生不良反应的数量和比例明显高于女性，具体数据见表 3。在不良反应发生的年龄分布上，成年人占比最大，占 53%；其次为老年人，占 25%，儿童和青少年亦有较多报道。

表 3 患者性别分布
Tab 3 Gender distribution of patients

性别	报告例数(N)	构成比(%)
男性	10031	60.32
女性	6443	38.75
未报告	153	0.92

2.5 严重不良反应

在上报的 18612 份伏立康唑不良反应报告中，严重不良反应（包括死亡、危及生命、住院、致残、先天畸形及其他严重事件）15230 份，约占总数的 81.82%，具体信息见表 5。

表 5 严重不良反应类型及例数

Tab 5 Types and number of serious adverse reactions

严重不良反应类型	中文名称	报告例数(N)
hospitalization	住院	7132
death	死亡	5883

life threatening	生命威胁	1759
disabling	致残	447
congenital anomalies	先天畸形	9

2.6 伏立康唑不良反应信号及其强度

根据筛选条件，检测出 $a \geq 3$ 且 ROR 的 95%CI 下限 > 1 的不良反应风险信号 27 个，涉及不良反应报告 11959 例。

27 个风险信号强度，涉及 11 个系统器官，且在各系统器官中存在差异，详见表 6。由表可知，伏立康唑涉及的肝胆疾病和皮肤和皮下组织疾病信号强度最强，ROR 95%CI 均大于 10。其次在代谢和营养失调、感染和侵染、呼吸道胸部和纵膈腔疾病以及血液和淋巴系统疾病等的信号强度亦较为显著。

27 个风险信号所涉及的不良事件首选术语 (PT) 的结果见表 7。可知，除说明书提到的常见不良反应肝功能异常、光化性角化病、视觉障碍、低血钾等之外，低氧症、低血压以及谵妄和意识模糊等也是我们应重点关注的不良反应类型。特别是伏立康唑引起的死亡情况，更加应引起我们的重视。

表 6 各 SOC 分类中伏立康唑的总体 ADR 信号强度比较

SOC 分类	例数	ROR 95%CI
肝胆疾病	528	(15.51, 13.04)
皮肤和皮下组织疾病	189	(16.26, 12.17)
代谢和营养失调	231	(5.96, 4.59)
感染和侵染	2461	(3.73, 3.44)
呼吸道、胸部和纵膈腔疾病	457	(3.91, 3.25)
血液和淋巴系统疾病	2116	(3.48, 3.19)
一般疾病和用药部位的状况	4183	(2.80, 2.63)
精神疾病	1018	(2.52, 2.22)
血管疾病	367	(2.08, 1.69)
眼部疾病	248	(2.09, 1.63)
心脏疾病	161	(2.14, 1.57)

表 7 各 SOC 分类中伏立康唑的具体的 ADR 信号检测结果

PT	中文名称	SOC 分类	例数	ROR 95%CI
CHOLESTASIS	胆汁淤积	肝胆疾病	267	(16.59, 13.00)
HEPATOTOXICITY	肝毒性	肝胆疾病	261	(15.58, 12.17)
ACTINIC KERATOSIS	光化性角化病	皮肤和皮下组织疾病	189	(16.26, 12.17)
HYPOKALAEMIA	低钾血症	代谢和营养失调	231	(5.96, 4.59)
SEPSIS	败血症	感染和侵染	564	(5.61, 4.74)

PATHOGEN RESISTANCE	病原体抗性	感染和侵染	158	(5. 04, 3. 68)
SEPTIC SHOCK	感染性休克	感染和侵染	470	(4. 47, 3. 72)
PNEUMONIA	肺炎	感染和侵染	994	(3. 58, 3. 15)
INFECTION	感染	感染和侵染	275	(2. 47, 1. 95)
		呼吸道、胸部和纵膈腔疾		
HYPOXIA	低氧症	病	190	(6. 79, 5. 09)
		呼吸道、胸部和纵膈腔疾		
PLEURAL EFFUSION	胸腔积液	病	267	(3. 14, 2. 47)
PANCYTOPENIA	全血细胞减少症	血液和淋巴系统疾病	369	(7. 70, 6. 26)
NEUTROPENIA	中性粒细胞减少症	血液和淋巴系统疾病	463	(4. 77, 3. 96)
	中性粒细胞减少伴			
FEBRILE NEUTROPENIA	发热	血液和淋巴系统疾病	600	(3. 67, 3. 12)
THROMBOCYTOPENIA	血小板减少症	血液和淋巴系统疾病	329	(3. 50, 2. 81)
ANAEMIA	贫血	血液和淋巴系统疾病	355	(2. 03, 1. 65)
		一般疾病和用药部位的状		
DRUG RESISTANCE	耐药性	况	351	(10. 76, 8. 70)
		一般疾病和用药部位的状		
DRUG INTERACTION	药物相互影响	况	1505	(9. 31, 8. 37)
		一般疾病和用药部位的状		
PYREXIA	发热	况	1011	(3. 29, 2. 90)
		一般疾病和用药部位的状		
DEATH	死亡	况	1029	(1. 43, 1. 26)
		一般疾病和用药部位的状		
COUGH	咳嗽	况	287	(1. 30, 1. 03)
HALLUCINATION	幻觉	精神疾病	479	(7. 65, 6. 37)
DELIRIUM	谵妄	精神疾病	168	(6. 07, 4. 47)
CONFUSIONAL STATE	意识模糊	精神疾病	371	(1. 24, 1. 01)
HYPOTENSION	低血压	血管疾病	367	(2. 08, 1. 69)
VISION BLURRED	视觉障碍	眼部疾病	248	(2. 09, 1. 63)
TACHYCARDIA	心动过速	心脏疾病	161	(2. 14, 1. 57)

3 讨论

伏立康唑作为一种广谱抗真菌药，其在临床应用时多为重症患者或用于进展性、可能威胁生命的真菌感染患者。对于这类患者，一般多合并使用多种药物。而对于多种药物同时使用发生的不良反应，可疑药物均不能排除。因此，可能会出现不良反应的假阳性报告。在本研究中，伏立康唑共上报 18612 份不良反应，其中有 11954 份为同时合并有几种不同的药物，也即此 11954 份不良反应可能为其他药物引起，也可能为伏立康唑。

药品的安全性是药物使用的前提。对于伏立康唑，其说明书提到最常见的

不良反应包括视觉障碍、发热、皮疹、呕吐、恶心、腹泻、头痛、外周水肿、肝功能检查异常、呼吸窘迫和腹痛，且不良反应的严重程度一般为轻到中度。采用 OpenFDA 对美国 FDA 的 FAERS 数据库中伏立康唑的不良反应进行挖掘，我们发现胆汁淤积和肝毒性是肝胆疾病信号最强的不良反应信号，光化性角化病是皮肤和皮下组织疾病中最强的不良反应信号。这与伏立康唑说明书中提到的，与治疗有关的，导致停药的最常见不良事件包括肝功能检验值增高、皮疹和视觉障碍的描述基本吻合。

光化性角化病，其临床表现主要为皮疹，在日光暴露部位如面部、耳廓、手背等表面粗糙，可见角化性鳞屑。长期使用伏立康唑的患者应关注此类不良反应，特别是在免疫功能低下以及皮肤癌的患者中^[7]。作用机制研究发现，其光化毒性可能与视黄醇效应有关。视黄醇主要通过 CYP450 酶代谢，伏立康唑抑制 CYP450 酶，从而导致视黄醇水平升高。血清中视黄醇水平升高，会导致光敏效应的出现^[8]。

对于视觉障碍，说明书提到其发生率高达 18.7%，但在本研究中，其 ROR 95%CI 的下限仅为 1.63。即伏立康唑引起的视觉障碍在临床实际发生率虽然常见，但并未说明书描述那么高。

呼吸道、胸部和纵膈腔疾病方面，主要包括低氧症和胸腔积液两个信号。其中胸腔积液大多是由原发疾病所导致的并发症，常见心力衰竭心功能不全导致的胸腔积液，感染导致的胸腔积液，以及恶性肿瘤导致的胸腔积液。而在使用伏立康唑者中，主要是感染患者。当感染控制不佳时，可能会引起胸腔积液的发生或进展，因此应注意鉴别。而对于伏立康唑所引起的低氧或缺氧不良反应，是我们应该关注的重点。有报道显示^[9]，一 3 岁男孩在使用伏立康唑治疗真菌性肺炎期间出现了呼吸窘迫和缺氧的急性肺损伤表现。该患者由于真菌性肺炎伴呼吸窘迫入院，初始予两性霉素 B 治疗 4d 后呼吸窘迫改善。10d 后由于出现他胸部浸润和肺过度充气。停用两性霉素 B，开始予口服 9mg/kg 的伏立康唑，每天两次。之后患者突然出现缺氧和呼吸窘迫。胸部 X 光片示两肺浸润。停用伏立康唑 5d 后，呼吸窘迫和胸部浸润迅速改善。最终该患者诊断为伏立康唑继发的急性肺损伤。

一般疾病和用药部位的状况方面，主要涉及耐药性、药物相互影响、发热、

咳嗽和死亡。关于伏立康唑引起的死亡近年来时有报道，特别是合并有心脏基础疾病的患者，其引起的 QT 间期延长的不良反应会导致患者出现尖端扭转型室心动过速，从而引起患者死亡的发生^[10]。此外，患者联合使用阿奇霉素、莫沙必利等可引起 QT 间期延长的药物时也应注意，伏立康唑作为 CYP3A4 的抑制剂，其可以抑制通过 CYP3A4 代谢的药物的代谢速度，导致血药浓度的增加，从而进一步加重 QT 间期延长。此类联合用药在移植患者中较为常见，应引起高度重视。

精神疾病方面的不良反应，伏立康唑说明书仅提及幻觉是常见的不良反应，而对于谵妄和意识模糊归类于少见不良反应。而在本研究的信号挖掘中，我们发现，除幻觉外，谵妄和意识模糊也是较为强烈的不良反应信号。提示我们，在今后的临床工作中，对于患者服务伏立康唑出现谵妄和意识模糊时，也应关注是否为伏立康唑所致。

关于伏立康唑引起的低血压方面的不良反应，目前较少报道。国外一研究者提及，一移植患者术后使用伏立康唑预防真菌感染，同时合并使用抗高血压药物硝苯地平和依普利酮，患者次日即出现血压骤降，达到 76/48 mm Hg。立即停止硝苯地平和依普利酮给药，1 天后恢复至 116/64 mm Hg^[11]。

血液和淋巴系统疾病方面，全血细胞减少症、中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少伴发热、血小板减少症和贫血的信号也明显较强，这些不良反应也与说明书中的描述基本一致。然而，在临床上以及文献报道中，关于伏立康唑引起血液系统方面的不良反应却鲜有提及。

感染和侵染方面，本研究挖掘到伏立康唑可产生败血症、病原体抗性、感染性休克、肺炎等感染相关的信号。考虑伏立康唑的适应证为真菌感染的预防和治疗，用药人群多感染患者。因此出现上述感染相关的不良反应时，应考虑是否为抗感染疗效不佳所引起的疾病进展。

本研究的局限性：openFDA 是基于 FAERS 的自发呈报数据库，由于上报人员素质的差异，导致上报数据的质量及完整性存在一定偏倚；此外，利用 openFDA 获取的数据只能看到结果信息，没有原始信息，因此无法准确进行用药剂量、疗程等相关因素分析，导致结果存在一定的偏倚。尽管如此，基于 FAERS 大数据的 openFDA 具有直观易懂，操作简单的特点；此外其交互式的

图表数据呈现特点，也为我们后续的数据分析带来了极大的便利。因此，利用 openFDA 对药品不良反应数据进行挖掘与分析是值得推广的好方法，也是值得进一步深入研究的科研方向。

综上，本研究通过 openFDA 对 FAERS 数据库伏立康唑类数据进行挖掘与分析。我们在临床使用伏立康唑的过程中，除说明书提到的常见不良反应肝功能异常、光化性角化病、视觉障碍、低血钾等应给予常规关注之外，对于低氧症、低血压以及谵妄和意识模糊等说明书中也有提及、但检测结果呈异常强信号的不良反应也应重点关注。特别是对于伏立康唑及其代谢酶的相互作用引起的死亡情况，更应引起我们的警觉。另外，伏立康唑的不良反应的发生与血清浓度增加呈明显正相关，及时监测伏立康唑的血药浓度水平亦至关重要。

参考文献:

- [1] 王晓晨,王思箭,刘林夕,等.伏立康唑个体化给药研究进展[J].中国抗生素杂志, 2020,45(1):16-25.
- [2] Levine M T , Chandrasekar P H . Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use[J]. Clinical Transplantation, 2016, 30(11):1377-1386.
- [3] 施雯慧, 陈颖, 姚捷,等. FDA 公共数据开放项目中屈螺酮炔雌醇片的分析研究[J]. 中国药物警戒, 2015,12(9):45-48.
- [4] Duan R, Li ZX. Analysis of post-marketing adverse drug reactions of dapagliflozin based on openFDA[J]. Chin Hosp Pharm J (中国医院药学杂志), 2018, 38(22):67-69.
- [5] 包旭. 美国 OpenFDA 公众健康项目介绍[J]. 中国执业药师, 2015,12(10):18-22.
- [6] 刘海林, 袁红梅, 王虎,等. 氟康唑,酮康唑,伊曲康唑和伏立康唑上市后不良反应信号的挖掘与分析[J]. 中国药房, 2020, 31 (9):99-104.
- [7] Olivier E, Villier Céline, Philippe R, et al. A multistep voriconazole-related phototoxic pathway may lead to skin carcinoma: results from a French nationwide study.[J]. Clinical Infectious Diseases An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2013,57(12):e182-e188.
- [8] Goyal, Rakesh K . Voriconazole-associated phototoxic dermatoses and skin cancer.[J]. Expert review of anti-infective therapy, 2015, 13(12):1537-46.
- [9] Voriconazole. Reactions Weekly 2020,313:1817. <https://doi.org/10.1007/s40278-020-82272-4>.
- [10] Barreto J N, Cullen M W, Mara K C, et al. QT prolongation in patients with acute leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome prescribed antifungal prophylaxis during chemotherapy-induced neutropenia[J]. Leuk Lymphoma, 2019,60(14):3512-3520.
- [11] Kato J, Mori T, Nakamura Y, Sakurai M, et al. Hypotension due to the drug interaction of voriconazole with eplerenone and nifedipine[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009,65(3):323-324.