

◇医院药学◇

伏立康唑预防/治疗侵袭性真菌病的临床应用分析

方会慧^{1,2}, 许杜娟², 孙旭群², 黄晓晖¹

(1. 安徽医科大学药学院, 安徽 合肥 230032; 2. 安徽医科大学第一附属医院药剂科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 了解某院伏立康唑预防/治疗侵袭性真菌病的临床应用情况, 分析伏立康唑的用药合理性。方法 对2016年1月1日—2016年12月31日期间使用伏立康唑的住院患者信息进行回顾性统计分析, 根据制定的合理性评价标准, 对伏立康唑使用情况进行合理性评价。结果 期间共计有425例至少使用过一次伏立康唑的住院患者纳入研究, 患者平均年龄为58岁, 男性占65.4%, 平均住院时间27.80 d, 应用最多的为呼吸科和血液科。微生物样本送检率为95.3%, 分离培养出病原菌61株, 以白色念珠菌为主, 样本多来源于痰。340例伏立康唑临床应用不合理, 表现为适应证不适宜(19.06%)、药物选择不适宜(4.24%)、药物剂型或给药途径不适宜(12.24%)、用法用量不适宜(80.00%)、不良的药物相互作用(2.12%)。结论 临床伏立康唑不合理用药现象严重, 临床医师在用药过程中应注意用法用量和药物相互作用等问题, 促进伏立康唑的安全、合理使用。

关键词:伏立康唑; 侵袭性真菌病; 合理用药

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.042

Clinical application of voriconazole in the prevention and treatment of invasive fungal disease

FANG Huihui^{1,2}, XU Dujuan², SUN Xuqun², HUANG Xiaohui¹

(1. School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application of voriconazole for the prevention and treatment of invasive fungal diseases and analyze the rational use of voriconazole. Methods A retrospective statistical analysis was conducted of hospitalized patients using voriconazole between January 1, 2016 and December 31, 2016 in Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University. The rational use of voriconazole was evaluated, according to the evaluation standards. Results A total of 425 patients were included. The average age of the patients was 58 years old, male accounted for 65.4%, and the average length of stay was 27.80 d. Voriconazole was most widely used in department of respiration and department of hematology. The microbiological specimen submission rate was 95.3%. Sixty-one strains of pathogens were isolated and cultured. Candida albicans was the main source of samples, and the samples were mostly from sputum. Clinical application of voriconazole in 340 cases was not reasonable. The irrational rates of indication, drug selection, form or route of administration, dose and dosage and adverse drug interactions were 19.06%, 4.24%, 12.24%, 80.00%, and 2.12%, respectively. Conclusions The irrational use of voriconazole is serious. Clinicians should pay attention to the usage and dosage and drug interaction problems in practice, to ensure medication safety and to promote rational use of voriconazole.

Keywords: voriconazole; invasive fungal disease; rational use of drug

侵袭性真菌病(IFD)是指感染部位 ≥ 1 个内脏器官的深部真菌感染。近年来,随着获得性免疫缺陷综合征患者的增多以及广谱抗菌药物、免疫抑制剂、化疗药物的广泛应用、器官移植技术和导管技

术等医疗技术的开展,侵袭性真菌病的发病率逐年上升,且病死率很高。目前,念珠菌仍是IFD最常见的病原菌,但近年来流行病学资料显示,白色念珠菌减少,非白色念珠菌的其他念珠菌(热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌)、隐球菌及曲霉菌渐增多,特别是曲霉菌已成为继念珠菌之后第二常见的IFD病原体^[1]。并且由于氟康唑的广泛应用,尤其是将其用来预防高危人群的念珠菌感染,导致念珠菌对氟康唑的耐药性逐年增加,限制了氟康唑的

基金项目:国家自然科学基金项目(81173133);安徽省学术和技术带头人及后备人选科研活动经费资助项目(2015D068);安徽省高校学科拔尖人才学术资助项目(gxbjZD06)

通信作者:黄晓晖,男,教授,硕士生导师,研究方向:定量药理学与临床药代动力学, E-mail:631228576@qq.com

继续使用。2002年5月美国FDA正式批准第二代三唑类广谱抗真菌药伏立康唑上市,其对曲霉属、氟康唑耐药的念珠菌属(如克柔念珠菌)、足放线病菌属、隐球菌均有较强的抗真菌活性,对接合菌(毛霉菌、跟霉菌等)无活性,伏立康唑正逐渐成为临床深部真菌感染新的药物选择,用药越来越普遍,同时不合理用药现象也相继出现。目前关于伏立康唑应用现状的调查数据较少,也缺乏伏立康唑的临床应用的客观、统一的评价标准,应尽早了解伏立康唑的使用现状并加以规范化,对提高临床疗效、减少药品不良反应和耐药性的发生至关重要。本调查通过对安徽某大型三甲医院2016年1月1日—2016年12月31日住院患者伏立康唑的应用情况进行调查和统计,评价伏立康唑用药合理性,为临床合理使用伏立康唑提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源 利用医院信息管理系统(HIS)及电子病历系统(EMRS)回顾性检索2016年1月1日—2016年12月31日至少使用过一次伏立康唑的住院患者病例,包括伏立康唑粉针(每支0.2 g,晋城海斯制药有限公司)、伏立康唑针(每支0.2 g,德国辉瑞制药有限公司)、伏立康唑胶囊(每片50 mg,四川美大康华康药业有限公司)、伏立康唑片(每片200 mg,德国辉瑞制药有限公司)。

1.2 研究内容与方法 利用HIS及EMRS系统查阅病历中患者相关信息,填写《伏立康唑临床应用情况调查表》,主要包括以下内容:(1)患者基本情况,包括科室、住院号、性别、年龄、体质量、出入院日期、住院天数、诊断;(2)临床及实验室资料,包括危险(宿主)因素,临床症状体征,实验室检查,影像学检查,微生物学检查,组织病理学资料;(3)IFD诊断;(4)伏立康唑用药情况,包括剂型、规格,单次剂量,使用频次,溶媒;(5)合并使用的药物,包括联合使用抗细菌药物、抗真菌药物及可能有与伏立康唑产生药物相互作用的非抗菌药物。利用Microsoft Excel 2010 汇总分析伏立康唑临床应用情况。

参照伏立康唑药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则(2015年)》、相关指南^[2-6]等初步制定伏立康唑合理性评价标准,与相关临床科室医师讨

论,确定合理性评价的标准,对伏立康唑的合理性进行评价。参照《医院处方点评管理规范》(试行),合理性评价的指标主要包括:适应证、药物选择、药物剂型或给药途径、用法用量、药物相互作用。

1.3 伏立康唑合理性评价标准

1.3.1 适应证 伏立康唑的用药指征为治疗和预防。治疗指征:根据危险因素(宿主)、临床特征、微生物学检查、组织病理学诊断为IFD(拟诊、临床诊断及确诊),方可使用伏立康唑,具体标准见表1。预防指征:进行异基因造血干细胞移植患者,中性粒细胞缺乏预计时间>1周的患者,急性白血病初次诱导化疗阶段的患者,接受免疫抑制治疗的高危肿瘤患者,具有高危因素的实体器官移植患者,高危的人类免疫缺陷病毒感染患者等。

1.3.2 药物选择 用于治疗侵袭性曲霉病、非中性粒细胞减少患者的念珠菌血症、对氟康唑耐药的念珠菌、足放线病菌、镰刀菌属引起的感染以及免疫缺陷患者中进行性的、可能威胁生命的感染。不推荐用于泌尿道系统感染;不推荐用于对伏立康唑无效的接合菌(毛霉菌、跟霉菌等)感染。

1.3.3 药物剂型或给药途径 中度到严重肾功能减退[肌酐清除率(CrCl) $<50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$]的患者应选用口服给药。

1.3.4 用法用量 注射液:负荷剂量(第1个24 h),每12 h给药一次,每次 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$;维持剂量(给药24 h以后),每日给药2次,每次 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。片剂:负荷剂量(第1个24 h),患者体质量 $\geq 40\text{ kg}$,每12 h给药一次,每次400 mg;体质量 $<40\text{ kg}$,每12 h给药一次,每次200 mg。维持剂量(给药24 h以后),患者体质量 $\geq 40\text{ kg}$,每日2次,每次200 mg;体质量 $<40\text{ kg}$,每日2次,每次100 mg。轻度到中度肝硬化者(Child-Pugh A和B)伏立康唑的负荷剂量不变,但维持剂量减半。

1.3.5 不良的药物相互作用 CYP450代谢酶的抑制剂或诱导剂可以增高或降低伏立康唑的血药浓度,其中伏立康唑禁止和利福平、苯巴比妥、卡马西平联用。

2 结果

2.1 患者基本信息 回顾性检索2016年1月1日

表1 侵袭性真菌病的分层诊断标准

诊断分层	诊断标准
拟诊	至少符合1项宿主因素+可能感染部位符合1项主要或2项次要临床标准或1项微生物检查阳性
临床诊断	至少符合1项宿主因素+可能感染部位符合1项主要或2项次要临床标准+1项微生物学标准
确诊	深部组织活检或血液培养阳性,同时存在符合相关致病菌感染的临床症状与体征

—2016年12月31日至少使用过一次伏立康唑的住院患者共计425份病例纳入研究。患者年龄最小的为28 d新生儿,最大的为98岁,其中大于65岁的高龄患者占38.59%。患者住院天数最长的为214 d,最短的时间为4 d,其中有34.6%患者的住院时间超过30 d,其他基本信息见表2。

表2 425例使用伏立康唑的患者基本信息

内容	数值
性别/例(%)	
男	278(65.4)
女	147(34.6)
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.0 $\pm$ 9.67
住院天数/(d, $\bar{x} \pm s$)	27.80 $\pm$ 20.6
科室分布 ^a /例(%)	
呼吸内科	95(22.35)
血液内科	70(16.47)
感染病科	40(9.41)
风湿免疫科	32(7.53)
基础疾病 ^b /例(%)	
血液病及恶性肿瘤	73(17.18)
实体恶性肿瘤	68(16.00)
糖尿病	60(14.12)
慢性阻塞性肺病等肺部疾病	52(12.24)

注:^a示425例患者分布于29个科室,表中列举分布排名前四位科室;^b示最常见的基础疾病。

2.2 病原学检查 425例使用伏立康唑患者中,其中仅20例患者未送检病原学检查,送检率为95.3%。患者的微生物学检查包括1,3- β -D葡聚糖检测(G试验)、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM试验)、涂片、病原微生物分离培养和组织病理学,有203例次微生物学检查阳性,具体见表3。56例(13.18%)患者获得微生物学病原菌培养菌株61株,仍以白色念珠菌为主,标本来源多为痰(50.82%)。55株念珠菌的药物敏感试验显示:对

氟康唑敏感率为80.0%,对伏立康唑敏感率为100%。具体见表4。

表3 阳性病原微生物检查分布

检查内容	例次	构成比/%
G试验阳性	79	38.92
GM试验阳性	11	5.42
发现菌丝	49	24.14
真菌培养阳性	61	30.05
组织病理学阳性	3	1.48

2.3 用药合理性评价 在本调查中,425例使用伏立康唑的患者有340例使用不合理,不合理率为80.0%,其中最常见的不合理形式为用药剂量不合理,主要是未给予负荷剂量、负荷剂量不足或肝肾功能受损患者的给药剂量不适宜。具体见表5。

表5 伏立康唑不合理用药的表现形式及例数

表现形式	例数	构成比/%	不合理率/%
适应证不适宜	81	16.20	19.06
药物选择不适宜	18	3.60	4.24
药物剂型或给药途径不适宜	52	10.40	12.24
用法用量不适宜	340	68.00	80.00
不良的药物相互作用	9	1.80	2.12

根据患者的宿主因素、临床标准及微生物学标准判断符合IFD诊断306例,分别拟诊253例、临床诊断47例、确诊6例,具有治疗性使用伏立康唑的指征。119例为预防性使用伏立康唑,其中仅有38例符合预防性使用伏立康唑的指征。

3 讨论

3.1 适应证不适宜 本调查中306符合IFD诊断的病例有伏立康唑治疗性应用的适应证。微生物学检查(包括真菌培养和G、GM试验)对IFD的诊断起着至关重要的作用。文献报道^[7]真菌培养的阳性率低,与本调查相似(13.18%),且真菌培养检

表4 分离的61株病原微生物的分布、构成比及送检标本

病原菌	总株数	标本				构成比/%
		痰	尿	引流、分泌物	无菌体液(胸腹水、脑脊液)	
念珠菌	55	29	11	11	4	90.17
白色念珠菌	25	19	2	3	1	40.98
热带念珠菌	10	4	3	2	1	16.39
光滑念珠菌	9	3	3	2	1	14.75
克柔念珠菌	7	2	2	3	0	11.48
近平滑念珠菌	3	1	0	1	1	4.92
邹落假丝酵母	1	0	1	0	0	1.64
隐球菌	4	0	0	0	4	6.56
曲霉菌	2	2	0	0	0	3.28
合计	61					100.00

测时间长,远远不能满足临床需要。目前普遍肯定 G 试验、GM 试验在真菌感染的早期诊断中的意义,但 G 试验、GM 试验均存在假阳性和假阴性,推荐对高危患者进行连续的标本监测或采用 2 种或多种方法的联合检测来提高检测的敏感性。文献报道^[8]联合 G 试验和真菌培养结果,与单纯其中一项微生物检查相比,联合检测的特异性与阳性预测值均能达到 100.0%。IFD 拟诊的患者,在未获得病原学结果之前,也推荐进行经验性抗真菌治疗^[2]。本调查中符合 IFD 拟诊标准的病例有 253 例,其中风湿科有 18 例患者长期使用激素,在广谱抗菌药物治疗 3~4 d 无效时,同时合并有肺部感染或其他部位感染的临床症状,符合拟诊诊断标准,此时可经验性给予抗真菌治疗。

预防性使用伏立康唑仅推荐用于血液系统恶性肿瘤及实体器官移植等免疫重度缺陷的患者,本调查中 119 例预防性使用伏立康唑中仅有 38 例符合预防性使用伏立康唑的指征,81 例用药适应证不适宜,主要表现为:(1)免疫功能正常,无 IFD 危险因素,预防使用伏立康唑 60 例;(2)病原微生物培养阳性,但无相关临床症状 20 例。IFD 的高危人群多为免疫功能受损的患者,如实体肿瘤患者(放化疗使中性粒细胞缺乏或减少)、血液系统恶性肿瘤患者,重症患者,实体器官移植患者,烧伤患者,长期应用糖皮质激素患者、糖尿病患者等^[9]。广泛预防性使用伏立康唑不仅不能有效预防真菌感染,反而易诱导耐药。本调查中有 11 例尿液培养阳性而该患者无相关临床症状,属于无症状性菌尿,不推荐使用抗真菌药物,除非患者属于具有较高播散可能的高危人群,如中性粒细胞减少的患者,极低体质量出生的婴儿(<1.5 kg)和需行泌尿系手术的患者^[10]。本调查中有 9 例仅大便发现菌丝或孢子,无腹泻等相关症状或腹泻症状轻,使用伏立康唑也判定为适应证不适宜。消化道,泌尿道均与外界相通,念珠菌常定植在这些位置,取自这些位置的标本培养阳性时要注意鉴别定植和感染,主要是结合患者的临床症状,不可盲目使用伏立康唑。本调查中还有 1 例变态反应性支气管肺曲霉病使用伏立康唑判定为适应证不适宜。变态反应性支气管肺曲霉病应使用激素,或联合使用伊曲康唑。

3.2 药物选择不适宜 药物选择要参考药物抗菌谱、药理学特点、病原菌、药物敏感试验、患者的生理病理情况等因素。目前,从病原菌分布来看,IFD 仍以念珠菌,尤其是白色念珠菌为主。在 ICU 患者、实体器官移植患者的 IFD 中念珠菌属所致者占

42%^[11],但在血液系统恶性肿瘤患者中曲霉菌感染的发生率明显高于念珠菌感染,意大利一项关于血液系统恶性肿瘤患者中真菌感染的流行病学调查显示,538 例侵袭性真菌病中,曲霉菌感染发生率高达 64.3% (346 例),念珠菌感染发生率仅为 35.7% (192 例)^[12]。ARTEMIS 全球念珠菌属耐药监测研究结果对氟康唑的耐药率白念珠菌为 2.2%,光滑、热带、近平滑和克柔念珠菌分别为 17.0%、5.6%、6.8% 和 82.0%^[13]。伏立康唑对曲霉素以及氟康唑耐药的念珠菌均有效,经验性治疗均判断为药物选择适宜。本调查中临床诊断和确诊的 53 例患者,在明确病原微生物后可针对真菌种类进行特异性抗真菌治疗,念珠菌的药物敏感实验提示伏立康唑的敏感率为 100%,伏立康唑对培养的其他病原微生物(曲霉菌、隐球菌)均有效,故药物选择判定为适宜。

本调查中有 17 例泌尿道真菌感染使用伏立康唑,判定为药物选择不适宜。伏立康唑经过肝脏代谢,其在尿中基本无活性代谢产物,故不推荐用于泌尿道真菌感染,泌尿道 IFD 应选择氟康唑或两性霉素 B^[10]。本调查中有 5 例尿培养的病原菌为光滑念珠菌和克柔念珠菌,对氟康唑呈剂量限制性耐药或天然耐药,选择药物的同时应注意鉴别定植或感染,若为感染,推荐使用两性霉素 B。本调查中有 1 例毛霉菌感染使用伏立康唑也判定为药物选择不适宜,伏立康唑对毛霉菌无抗菌活性,应选择泊沙康唑或两性霉素 B^[6]。

3.3 药物剂型或给药途径不适宜 调查中有 73 例肾功能严重受损($\text{CrCl} < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)的患者,其中 21 例使用伏立康唑片剂或胶囊,52 例使用静脉制剂的病例判定为药物剂型不适宜。文献报道,伏立康唑的药代动力学不受肾功能损害影响,但血液中静脉用伏立康唑的辅料硫代丁基醚 β -环糊精浓度与肌酐清除率成正相关,在肾功能受损组 β -环糊精会蓄积^[14],目前推荐肾功能严重受损($\text{CrCl} < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)的患者选择口服制剂。

3.4 用法用量不适宜 本调查中用法用量不适宜的发生率最高(340 例,80.0%),主要表现为负荷剂量给药不适宜(无负荷剂量,或仅给予一次负荷剂量)和肝肾功能受损患者的给药剂量不适宜。

伏立康唑静脉给药($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每日 2 次)时,5~6 d 内可以达到稳态血药浓度,当给予负荷剂量(首日负荷量 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每 12 h 1 次),1 d 即可达到稳态血药浓度^[15]。负荷剂量给药不当,药物达稳态时间长,临床起效慢。肝功能受损者伏立康

唑的消除速率常数和清除率降低、半衰期、药时曲线下面积增加^[16]。说明书要求,肝硬化 ChildA ~ B 级患者伏立康唑负荷剂量不变,维持剂量减半。本调查中 9 例肝衰竭或肝硬化 ChildA ~ C 级的患者维持剂量未调整,仍给予 0.2 g,每日 2 次,仅有 3 例伏立康唑的维持剂量减为 0.1 g,每日 2 次。本调查中 73 例肾功能受损的患者中,26 例患者伏立康唑的剂量减为 0.1 g,每日 2 次或 0.1 g,每日 1 次。肾功能受损者伏立康唑用药后未发现药代动力学改变和血浆蛋白结合率的变化,所以肾功能受损患者无需调整伏立康唑的剂量。

3.5 不良的药物相互作用 伏立康唑不仅是 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 的底物,也是其抑制剂,因此,这 3 种酶的底物、诱导剂和抑制剂,均与伏立康唑有相互作用。如药品说明书载明 CYP450 诱导剂利福平可使伏立康唑的药时曲线下面积和峰浓度降低 60% 和 89%,因此两药禁止联用。同样,利福霉素、卡马西平与苯巴比妥也通过诱导 CYP 活性,加速伏立康唑代谢,显著降低其血药浓度,临床上也应避免同时使用。本调查中仅使用上述药物 9 例病例判定为不良的药物相互作用,禁止与伏立康唑联用。本调查中其他与伏立康唑有药物相互作用的药物还包括奥美拉唑、甲泼尼龙、强的松、他克莫司、环孢素、华法林,推荐在使用过程中加强监测或调整药物剂量。研究表明,伏立康唑的血药浓度与临床疗效及安全性密切相关^[17],若能在伏立康唑应用时进行常规的血药浓度监测,不但对抗真菌治疗会起到积极的作用,也可大大提高用药的安全性。

4 结论

临床伏立康唑不合理用药现象严重,尤其是伏立康唑的用法用量不适宜问题突出。临床医师在用药过程中应注意药物的用法用量和药物相互作用等问题,参照药品说明书应用适宜的剂量,进行常规的血药浓度监测,促进伏立康唑的合理应用;应加强侵袭性真菌病诊断手段的应用,减少广泛性预防抗真菌药物的使用;应对高危患者进行连续的标本监测或采用 2 种或多种方法的联合检测来提高病原微生物检查的阳性率。临床药师需要进一步加强对医师的宣传和教育,提高医师合理使用伏立康唑的水平。另外,病区药房药师要加大处方审核力度,提高药师的审方能力,及时发现不合理处方。

参考文献

- [1] 黄奕江. 侵袭性真菌感染的流行病学及其高危因素[J]. 临床内科杂志,2008,25(4):221-223.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J]. 中华内科杂志,2007,46(11):960-966.
- [3] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志,2017,56(6):453-459.
- [4] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志,2006,45(8):697-700.
- [5] 中华医学会器官移植学分会. 实体器官移植患者侵袭性真菌感染的诊断和治疗指南[J]. 中华器官移植杂志,2009,30(7):440-441.
- [6] 范洪伟,吴东,吕玮,等译. 热病:桑福德抗微生物治疗指南[M]. 46 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2014:112-128.
- [7] 郭青青. 2012—2014 年医院获得性深部真菌感染的临床分布及药敏结果[J]. 现代预防医学,2016,43(8):1517-1518,1526.
- [8] 杨朵,马冬媛,何欣,等. 血浆(1-3)- β -D-葡聚糖检测与真菌培养在侵袭性真菌感染诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(9):2252-2254.
- [9] 赵珊珊,张璟,姚志远. 侵袭性真菌病高危因素研究进展[J]. 中国真菌学杂志,2015,10(3):190-192.
- [10] PAPPAS PG,KAUFFMAN CA,ANDES DR,et al. Executive Summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis;2016 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis,2016,62(4):409-417.
- [11] 张翌元,汪复. 念珠菌病诊断与治疗:专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志,2011,11(2):81-95.
- [12] PAGANO L,CAIRA M,CANDONI A,et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies; the SE-IFEM-2004 study[J]. Haematologica,2006,91(8):1068-1075.
- [13] PFALLER MA,DIEKEMA DJ,GIBBS DL,et al. Results from the Artemis Disk Global Antifungal Surveillance Study,1997-2007; a 10.5-year analysis of susceptibilities of candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion[J]. J Clin Microbiol,2010,48(4):1366-1377.
- [14] ABEL S,ALLAN R,GANDELMAN K,et al. Pharmacokinetics, safety and tolerance of voriconazole in renally impaired subjects: two prospective, multicentre, open-label, parallel-group volunteer studies[J]. Clin Drug Investig,2008,28(7):409-420.
- [15] 朱慧芳,董亚琳,尤海生,等. 伏立康唑的药动学/药效学及其药物监测[J]. 中国新药与临床杂志,2012,31(7):367-372.
- [16] JOHNSON HJ,HAN K,CAPITANO B,et al. Voriconazole pharmacokinetics in liver transplant recipients[J]. Antimicrob Agents Chemother,2010,54(2):852-859.
- [17] LUONG ML,AL-DABBAGH M,GROLL AH,et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother,2016,71(7):1786-1799.

(收稿日期:2017-05-03,修回日期:2017-05-30)