

临床药师参与 1 例肺部镰刀菌感染患者的药学监护

吴光华¹, 马姝丽¹, 郑芸颖^{2*} (1. 郑州大学附属儿童医院药学部, 郑州 450018; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院药事部, 北京 100020)

摘要: 目的 探讨肺镰刀菌感染患者的治疗方案及临床药师在治疗中发挥的作用。方法 临床药师参与 1 例肺部镰刀菌感染患者的药学监护, 结合国内外文献, 从抗真菌药物体外活性及临床疗效等多方面进行分析, 协助医师制定治疗策略。结果 临床医师采纳建议, 患者经治疗后病情好转, 未发生明显不良反应, 临床症状稳定后出院。结论 临床药师对患者实施个体化用药方案, 可保证患者用药安全, 提高药物治疗水平。

关键词: 临床药师; 肺镰刀菌; 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)01-0122-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.01.021

引用本文: 吴光华, 马姝丽, 郑芸颖. 临床药师参与 1 例肺部镰刀菌感染患者的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 122-126.

Pharmaceutical Care of Clinical Pharmacists Involved in One Case of Pneumonia *Fusarium*

WU Guanghua¹, MA Shuli¹, ZHENG Yunying^{2*} (1. Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the therapeutic regimen for pneumonia *fusarium* and the role of clinical pharmacists during treatment. **METHODS** The clinical pharmacist participated in the pharmaceutical care involved in one case of pneumonia infection due to *Fusarium*. By reviewing related domestic and foreign literatures, the clinical pharmacist assisted the clinician to develop the medication regimen based on the *in vitro* antifungal susceptibility of *Fusarium* species and clinical effect. **RESULTS** Clinicians adopted this recommendation, the patient's condition improved significantly after treatment, no severe adverse events occurred, and the patient was discharged. **CONCLUSION** Clinical pharmacists involving in individual medication regimen for patients can guarantee their medication safety, as well as improving pharmacotherapy level. **KEYWORDS:** clinical pharmacists; pneumonia *fusarium*; pharmaceutical care

镰刀菌是一种重要的植物病原菌, 主要危害农作物, 造成严重减产^[1]。某些镰刀菌也可引起人类感染, 包括浅部真菌感染(如角膜炎和甲真菌病)、局部侵袭性和播散性感染^[2]。在免疫正常患者中, 镰刀菌主要引起浅部真菌感染; 侵袭性和播散性感染几乎只发生于严重的免疫功能受损患者, 尤其是严重中性粒细胞减少症、恶性血液系统疾病、骨髓造血干细胞移植术后和 T 细胞免疫缺陷等^[3]。本研究报道 1 例非严重免疫功能受损患者肺部镰刀菌病例, 对其用药进行总结分析, 以期为此类患者的治疗提供参考。

1 病例资料

1.1 入院前病例资料

患者, 男, 63 岁, 身高 168 cm, 体质量 67 kg。患者于 2019 年 6 月 12 日无明显诱因出现咳嗽、

咳痰, 痰中偶带血丝, 3 d 后咯血增多, 每日咳血 10 口(约 30 mL), 伴发热, 最高体温达 39 °C, 外院就诊于多家医院, 给予抗感染及止血等治疗(具体用药不详), 症状无明显好转。6 月 27 日, 就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院急诊抢救室, 辅助检查: 白细胞计数(white blood cell, WBC) $9.03 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒百分比(percent of neutrophil granulocyte, NEU%) 92.5%, 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) $33 U \cdot L^{-1}$, 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) $30 U \cdot L^{-1}$, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $170 U \cdot L^{-1}$, γ -谷氨酰转肽酶(glutamyl transaminase, GGT) $132 U \cdot L^{-1}$, 总胆红素(total bilirubin, TBIL) $39.0 \mu mol \cdot L^{-1}$, 直接胆红素(direct bilirubin, DBIL) $16.9 \mu mol \cdot L^{-1}$, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)

基金项目: 河南省科技攻关项目(212102310445)

作者简介: 吴光华, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: wgh1988@126.com

*通信作者: 郑芸颖, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 15210890658@163.com

23 mg·dL⁻¹，降钙素原(procalcitonin, PCT) 0.19 ng·mL⁻¹，血清 1,3-β-D-葡聚糖检测(G 试验) 33.68 pg·mL⁻¹，血清半乳甘露聚糖试验(GM 试验) 0.94 ng·mL⁻¹。细胞免疫：T 淋巴细胞 CD3⁺计数 443·μL⁻¹，CD4⁺T 淋巴细胞计数 253·μL⁻¹，CD8⁺T 淋巴细胞计数 175·μL⁻¹，CD4⁺/CD8⁺比值 1.5。肺计算机断层扫描技术(computer tomography, CT)示：双肺可见弥漫性磨玻璃影及斑片影；双侧胸膜增厚；肝硬化。

急诊先后给予注射用万古霉素(1 g q12h, 6月26日—27日)、氟康唑注射液(400 mg qd, 6月26日—27日)、氨溴索注射液(45 mg qd, 6月26日—7月1日)、尖吻蝮蛇血凝酶(2 U 雾化 bid, 6月26日—7月1日)、注射用哌拉西林他唑巴坦(4.5 g q8h, 6月27日—7月1日)、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg qd, 6月27日—7月1日)、注射用还原型谷胱甘肽(1.2 g qd, 6月27日—7月1日)、多烯磷脂酰胆碱注射液(465 mg qd, 6月27日—7月1日)和注射用伏立康唑(200 mg q12h, 6月28日—7月1日)治疗后，体温降至正常、无咯血，但仍有憋气、活动后呼吸困难。

1.2 入院后病例资料

为进一步诊治于7月1日收入首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科。既往史：高血压12年。个人史：吸烟30余年，平均每天14支，未戒烟；饮酒30年，白酒为主，平均每天250 g，未戒酒。否认食物及药物过敏史。入院体格检查：体温36.9℃，呼吸每分钟25次，心率每分钟70次，血压133/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。辅助检查：WBC 13.25×10⁹·L⁻¹，NEU% 83.3%，淋巴细胞百分比13.0%，红细胞计数(erythrocyte/red blood cell, RBC)1.96×10¹²·L⁻¹，血红蛋白(hemoglobin, HGB)64 g·L⁻¹，白蛋白(albumin, ALB)27.5 g·L⁻¹，AST 38 U·L⁻¹，ALT 32 U·L⁻¹，ALP 117 U·L⁻¹，GGT 90 U·L⁻¹，TBIL 27.5 μmol·L⁻¹，DBIL 12.1 μmol·L⁻¹，CRP 15 mg·dL⁻¹，PCT 0.17 ng·mL⁻¹，G 试验<10 pg·mL⁻¹，GM 试验 0.20 ng·mL⁻¹。

入院诊断：肺炎；I型呼吸衰竭；贫血；肝功能异常；低蛋白血症；高血压。

2 治疗过程

转入呼吸科后，继续给予伏立康唑、哌拉西林他唑巴坦钠抗感染，氨溴索祛痰，甲泼尼龙琥珀酸钠抗炎治疗；多烯磷脂酰胆碱保肝治疗；停

用尖吻蝮蛇血凝酶和还原型谷胱甘肽。7月2日，患者2次痰培养均提示镰刀菌属感染，临床医师咨询临床药师是否需要调整抗真菌治疗方案，查阅相关文献后，临床药师建议使用注射用伏立康唑(200 mg q12h)，医师采纳。7月3日和7月9日2次复查生化指标均提示胆红素和ALP恢复正常，GGT约为正常值1.2倍，药师建议可停用多烯磷脂酰胆碱。经治疗后患者喘憋明显好转，于7月9日调整甲泼尼龙琥珀酸钠为泼尼松(40 mg qd)口服序贯治疗，并逐渐减量至停药。7月11日，WBC 5.44×10⁹·L⁻¹、NEU% 63.2%、CRP 0.41 mg·dL⁻¹、PCT<0.05 ng·mL⁻¹；同日复查肺部CT提示对比前片(6月28日)明显吸收，患者诉无特殊不适且转入呼吸科后体温正常，药师建议改伏立康唑口服(200 mg q12h)序贯治疗，抗菌药物调整为注射用阿莫西林钠舒巴坦钠(2.25 g q12h)，医师接受方案调整。7月23日，患者症状明显好转，予以出院，出院后继续口服伏立康唑治疗2周，1月后门诊复查肺部CT示病灶基本吸收。

3 讨论

3.1 抗细菌治疗方案分析

患者入院后，根据临床特征、实验室检查及影像学特点，“肺炎”诊断成立。患者合并高血压基础疾病，院外有住院史且应用多种抗菌药物，治疗时需要考虑产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌科和医院获得性肺炎常见病原菌如铜绿假单胞菌感染的风险，哌拉西林钠他唑巴坦钠可覆盖上述病原菌，故初始抗细菌方案合理。经治疗后患者临床症状平稳，炎性指标正常，为减少二重感染，药师建议调整哌拉西林钠他唑巴坦钠为抗菌谱稍窄的阿莫西林钠舒巴坦钠。

3.2 护肝用药分析

患者有长期饮酒史，入院时影像学显示肝硬化，肝功能指标中胆红素、GGT和ALP异常，考虑为酒精性肝病。酒精性肝病的病理变化为肝细胞受损，药物治疗可选用甘草酸制剂、多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽、双环醇等^[4]。患者急诊治疗时选用多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽，这2种药均可从不同机制保护肝细胞^[5]，转入呼吸科后，考虑患者肝功能已有所好转，为减轻肝脏负担，停用还原型谷胱甘肽。入院后经过治疗，患者胆红素和ALP恢复正常，GGT仍稍高于正常值，但考虑到GGT恢复较慢，且禁酒后指标可明

显下降^[4],药师建议可停用多烯磷脂酰胆碱,并告知患者出院后戒酒以促进肝功能的恢复。

3.3 镰刀菌感染特点及治疗方案分析

目前已发现 100 种镰刀菌,仅有部分菌种可引起人类疾病^[1]。茄病镰刀菌是引起侵袭性疾病的常见菌种,其次为尖孢镰刀菌、轮枝样镰刀菌以及层生镰刀菌^[6]。免疫正常的宿主感染镰刀菌的途径主要有外伤或外来异物引起的软组织或黏膜的感染、吸入镰刀菌孢子及镰刀菌引起的过敏性疾病^[7]。镰刀菌病的诊断主要依靠宿主因素、临床特点、微生物学检查及组织病理活检。组织病理活检为确诊依据,但镰刀菌从形态学上难以与曲霉菌鉴别^[7]。在免疫受损患者中,G 试验阳性缺乏特异性,而 GM 试验阳性对早期侵袭性镰刀菌感染具有参考价值^[6];本例患者给予伏立康唑治疗前后 G 试验均为阴性,GM 试验治疗前(6 月 27 日)阳性,治疗 4 d 后(7 月 1 日)复测为阴性。实时荧光定量 PCR 检测也可用于镰刀菌的早期快速诊断^[8]。该患者无自身免疫系统疾病、无血液系统恶性肿瘤、未使用糖皮质激素及免疫抑制剂、未行实体器官移植及造血干细胞移植,属于非严重免疫受损患者,感染镰刀菌可能与其经常饮酒导致免疫力低下有关^[9]。

镰刀菌体外对大多数抗真菌药表现出较高的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC),且不同菌种的敏感性不同,比如,茄病镰刀菌复合体 MIC 值高于藤仓镰刀菌复合体^[10-11]。总的来说,两性霉素 B 的 MIC 值低于唑类,伊曲康唑体外活性有限,棘白菌素则无抑制作用^[11-12]。关于镰刀菌体外药敏试验结果和体内疗效之间相关性的研究资料不足,因此尚未确定其临床折点。Espinel-Ingroff 等^[13]最近建立了两性霉素 B、伏立康唑和泊沙康唑对轮枝镰刀菌复合体、尖孢镰刀菌复合体和茄病镰刀菌复合体的流行病学界值。

在伏立康唑上市之前,两性霉素 B 脱氧胆酸盐(AmBd)或其脂质制剂(LAmB)作为一线方案用于治疗镰刀菌病^[14-16]。一项回顾性研究表明,血液恶性肿瘤患者合并镰刀菌使用两性霉素 B 治疗后,32%~36%患者病情有所改善,但 90 d 后的生存率仅为 13%~21%^[14,16]。伏立康唑 2002 年被美国食品药品监督管理局批准上市后,逐渐成为首选治疗药物^[17]。伏立康唑与两性霉素 B 相比毒性低,临床有效率高,且其口服制剂生物利用度高,适

合序贯治疗。Stempel 等^[18]研究发现,伏立康唑治疗侵袭性镰刀菌感染 6 周和 12 周的生存率分别为 66.7%和 55.3%。有学者回顾分析了近 30 年来诊断的 233 例免疫抑制患者合并侵袭性镰刀菌感染的治疗方案和临床结局,把治疗阶段划分为 1985—2000 年(第 1 阶段)和 2001—2011 年(第二阶段)^[19];第 1 阶段中,63%患者使用 AmBd,18%使用 LAmB,2%使用伏立康唑;在第 2 阶段,三者使用率则为 11%,30%和 32%;90 d 生存率在第 2 阶段得到很大提升(22% vs 43%),伏立康唑治疗组存活率为 60%,LAmB 为 53%,而 AmBd 仅为 28%。泊沙康唑为新型广谱三唑类抗真菌药,批准用于预防侵袭性真菌感染,体外对镰刀菌有抗菌活性,动物试验也证明其可用于预防和治疗镰刀菌感染^[20]。对于不能耐受两性霉素 B 肾毒性和输液反应的镰刀菌患者使用泊沙康唑作为补救治疗,总有效率约为 50%^[21]。然而有研究发现,在高危患者中预防性使用泊沙康唑时出现镰刀菌感染^[22-23]。虽然镰刀菌体外对棘白菌素耐药,但有文献报道卡泊芬净成功治愈 1 例急性白血病合并镰刀菌血症患者,文中提到该患者治愈可能与其中性粒细胞计数恢复正常有关^[24]。

2014 年,在欧洲临床微生物与感染性疾病学会和欧洲医学真菌学联盟发布的透明丝孢霉病指南中,推荐伏立康唑和 LAmB 治疗镰刀菌,泊沙康唑作为补救治疗^[15]。就诊医院抗真菌药物品种无 LAmB,患者初期使用伏立康唑治疗临床症状得到改善,故药师认为无需更换方案,可继续使用伏立康唑。关于治疗疗程并未见相关报道,应基于感染的部位和程度、患者的基础疾病与免疫状态以及对治疗的反应而定,本例患者的抗真菌治疗持续到出院后 2 周。

3.4 伏立康唑维持剂量

本例患者入院时 CT 显示肝硬化,结合相关指标计算 Child-Pugh 分级为 B 级,根据伏立康唑说明书,轻度和中度肝硬化患者(Child-Pugh A 级和 B 级)的负荷剂量不变,维持剂量应减半。Wang 等^[25]将肝硬化中(Child-Pugh B 级)、重度患者(Child-Pugh C 级)随机分为 2 组,一组维持剂量给予 200 mg,另一组维持剂量 100 mg,结果显示伏立康唑的谷浓度在 Child-Pugh B 级和 C 级患者中无显著性差异。临床药师考虑到伏立康唑对镰刀菌 MIC 值高,维持剂量减半后血药浓度可能达不

到有效治疗浓度, 建议维持剂量仍为 200 mg。

3.5 药学监护

临床药师积极参与药物的治疗过程, 全程监护患者的体温和炎症指标变化, 重点关注伏立康唑不良反应。伏立康唑常见不良反应为肝功能异常(约 20%)、视觉障碍(约 30%)和中枢神经系统异常(约 13%)^[26]。研究发现^[27], 伏立康唑血药谷浓度每增加 $1\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 肝功能异常和视觉障碍风险分别增加 7.4%和 4.7%, 因此监测伏立康唑血清谷浓度对于药物不良反应的发生具有预测作用。因就诊医院尚未开展伏立康唑血药浓度监测, 临床药师查房期间密切观察患者精神状态及视觉是否异常, 并建议医师每周复查肝功能指标。监护结果: AST 波动于 $25\sim 38\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ALT 波动于 $29\sim 40\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ALP 波动于 $93\sim 118\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、GGT 波动于 $65\sim 90\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、TBIL 波动于 $10.5\sim 18.4\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、DBIL 波动于 $4.5\sim 8.4\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 患者肝功能未见明显异常; 治疗期间未出现幻觉、抑郁等中枢神经系统异常和视物受干扰、眼球颤动等视觉障碍。在伏立康唑转换为口服序贯治疗时, 药师告知患者应餐前 1 h 或餐后 1 h 服用, 如果与食物同服, 会使其生物利用度减少 22%, 影响治疗效果^[28]。

伏立康唑治疗镰刀菌感染被证实有效。病原菌的特点, 抗真菌药的体外活性及体内疗效都是临床药师需要关注的重点。临床药师在参与药学实践时, 应充分发挥药学特长, 协助医师优化治疗方案, 提高患者用药的有效性和安全性。

REFERENCES

[1] ALASTRUEY-IZQUIERDO A, CUENCA-ESTRELLA M, MONZON A, et al. Antifungal susceptibility profile of clinical *Fusarium* spp. isolates identified by molecular methods[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(4): 805-809.

[2] NUCCI M, ANAÏSSIE E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(4): 695-704.

[3] MURAOSA Y, OGUCHI M, YAHIRO M, et al. Epidemiological study of *Fusarium* species causing invasive and superficial fusariosis in Japan[J]. Med Mycol J, 2017, 58(1): E5-E13.

[4] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: a 2018 update[J]. J Prac Hepatol(实用肝脏病杂志), 2018, 21(2): 177-186.

[5] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Expert Committee for Prevention and Management of Liver Inflammation. Consensus statement by the expert committee for prevention and management of liver inflammation in China[J]. Chin J Hepatol(中华肝脏病杂志), 2014, 22(2): 94-103.

[6] NUCCI F, NOUËR S, CAPONE D, et al. Fusariosis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(5): 706-714.

[7] 史俊艳, 徐英春. 镰刀菌感染的流行病学及其诊治进展[J]. 中国真菌学杂志, 2009, 4(2): 124-128.

[8] SUGAWARA Y, NAKASE K, NAKAMURA A, et al. Clinical utility of a panfungal polymerase chain reaction assay for invasive fungal diseases in patients with haematologic disorders[J]. Eur J Haematol, 2013, 90(4): 331-339.

[9] YELIGAR S M, CHEN M M, KOVACS E J, et al. Alcohol and lung injury and immunity[J]. Alcohol, 2016, 55: 51-59.

[10] DALYAN CILO B, AL-HATMI A M S, SEYEDMOUSAVI S, et al. Emergence of fusarioses in a university hospital in Turkey during a 20-year period[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(8): 1683-1691.

[11] HERKERT P F, AL-HATMI A M S, DE OLIVEIRA SALVADOR G L, et al. Molecular characterization and antifungal susceptibility of clinical *Fusarium* species from Brazil[J]. Front Microbiol, 2019(10): 737. Doi: 10.1177/146642409911900108.

[12] TUPAKI-SREEPURNA A, AL-HATMI A M, KINDO A J, et al. Multidrug-resistant *Fusarium* in keratitis: A clinico-mycological study of keratitis infections in Chennai, India[J]. Mycoses, 2017, 60(4): 230-233.

[13] ESPINEL-INGROFF A, COLOMBO A L, CORDOBA S, et al. International evaluation of MIC distributions and epidemiological cutoff value (ECV) definitions for *Fusarium* species identified by molecular methods for the CLSI broth microdilution method[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(2): 1079-1084.

[14] NUCCI M, ANAÏSSIE E J, QUEIROZ-TELLES F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection[J]. Cancer, 2003, 98(2): 315-319.

[15] TORTORANO A M, RICHARDSON M, ROILIDES E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others[J]. Clin Microbiol Infect, 2014(20): 27-46.

[16] CHEN Y W, ZHANG S Y, HU X W, et al. Risk factors analysis of liposomal amphotericin B-related acute kidney injury[J]. Her Med(医药导报), 2021, 40(3): 416-419.

[17] AL-HATMI A M S, BONIFAZ A, RANQUE S, et al. Current antifungal treatment of fusariosis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(3): 326-332.

[18] STEMPER J M, HAMMOND S P, SUTTON D A, et al. Invasive fusariosis in the voriconazole era: Single-center 13-year experience[J]. Open Forum Infect Dis, 2015, 2(3): ofv099.

[19] NUCCI M, MARR K A, VEHRESCHILD M J, et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(6): 580-585.

- [20] WIEDERHOLD N P, NAJVAR L K, BOCANEGRA R, et al. Efficacy of posaconazole as treatment and prophylaxis against *Fusarium solani*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(3): 1055-1059.
- [21] RAAD I I, HACHEM R Y, HERBRECHT R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(10): 1398-1403.
- [22] LEROLLE N, RAFFOUX E, SOCIE G, et al. Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: A 4-year study[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(11): O952-O959.
- [23] WU C H, LU P L, HSIAO H H, et al. Breakthrough *Fusarium solani* infection in a patient with acute myeloid leukemia receiving posaconazole prophylaxis[J]. Ann Hematol, 2014, 93(6): 1079-1081.
- [24] APOSTOLIDIS J, BOUZANI M, PLATSOUKA E, et al. Resolution of fungemia due to *Fusarium* species in a patient with acute leukemia treated with caspofungin[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(10): 1349-1350.
- [25] WANG T T, YAN M, TANG D, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole therapy in patients with Child-Pugh class B and C cirrhosis: A multicenter study[J]. Int J Infect Dis, 2018(72): 49-54.
- [26] LEVINE M T, CHANDRASEKAR P H. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use[J]. Clin Transplant, 2016, 30(11): 1377-1386.
- [27] TAN K, BRAYSHAW N, TOMASZEWSKI K, et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities[J]. J Clin Pharmacol, 2006, 46(2): 235-243.
- [28] PURKINS L, WOOD N, KLEINERMANS D, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole[J]. Br J Clin Pharmacol, 2003, 56(Suppl 1): 17-23.

收稿日期: 2020-11-30

(本文责编: 沈倩)

中国现代应用药学
http://www.chinjmap.com