

注射用艾沙康唑致癫痫样发作1例分析

郭巧¹, 梁培²



1. 南京市江宁医院药学部 (南京 211100)
2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 (南京 210008)

【摘要】 1 例 37 岁肺部毛霉菌感染患者使用艾沙康唑治疗引起癫痫样发作。该患者合并低蛋白血症、肝功能不全, 肾功能不全等多种疾病, 治疗前精神正常, 使用艾沙康唑 27 d 后突发呼之不应对、失神、身体僵直, 艾沙康唑血药谷浓度为 $6.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 考虑癫痫样发作可能由于艾沙康唑血药浓度过高所致的神经毒性引起, 立即停药, 之后患者未出现癫痫。采用 Naranjo's 评估量表对不良反应与艾沙康唑的关联性进行评价, 结果为“很可能有关”。该病例提示临床使用艾沙康唑时应警惕癫痫不良反应, 做好药学监护, 发生不良反应后应及时进行用药分析和对症处理。

【关键词】 艾沙康唑; 癫痫样发作; 血药浓度; 药品不良反应

One case of epileptic-like seizures induced by isavuconazole

GUO Qiao¹, LIANG Pei²

1. Department of Pharmacy, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing 211100, China
 2. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China
- Corresponding author: LIANG Pei, Email: liangpeimail@163.com

【Abstract】 A 37-year-old patient with pulmonary mucormycosis who developed epileptic-like seizures during treatment with isavuconazole. The patient had multiple comorbidities, including hypoalbuminemia, hepatic dysfunction, and renal insufficiency and displayed normal mental status before treatment. However, after 27 days of isavuconazole therapy, the patient experienced a sudden onset of unresponsiveness, absence seizures, and body rigidity. Therapeutic drug monitoring revealed a plasma trough concentration of isavuconazole at $6.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, the epileptic-like seizures were suspected to be caused by neurotoxicity due to elevated isavuconazole plasma levels. The drug was immediately discontinued, and no further seizures occurred. The Naranjo's Assessment Scale was used to evaluate the association between adverse reactions and isavuconazole, and the result was "probably relevant". This case highlights the need for caution regarding the potential adverse reaction of seizures when using isavuconazole in clinical practice. This case suggests that clinical use of isavuconazole should be accompanied by vigilance epileptic-like adverse events. Pharmaceutical care and timely analysis of medication use should be carried out, and appropriate symptomatic management should be provided promptly in case of any adverse events.

DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202408078](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202408078)

通信作者: 梁培, 硕士, 副主任药师, Email: liangpeimail@163.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

【Keywords】 Isavuconazole; Epileptic-like seizures; Blood drug concentration; Adverse drug reaction

艾沙康唑 (isavuconazole) 为新一代三唑类抗真菌药物, 对常见致病真菌包括霉菌、酵母菌和双向真菌均有活性, 用于治疗成人侵袭性曲霉病和毛霉病^[1]。艾沙康唑有口服和静脉注射两种剂型, 具有生物利用度高、体内半衰期长、抗菌谱广、安全性好等优势^[2-3], 临床应用日益广泛。注射用硫酸艾沙康唑于 2022 年 6 月在我国批准上市, 相关不良反应报道较少, 其常见不良反应有肝功能异常、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等消化道症状, 导致永久停止艾沙康唑治疗的不良反应有意识模糊状态、急性肾功能衰竭、血胆红素升高、惊厥、呼吸困难、癫痫等。本文报道 1 例肺部感染患者使用艾沙康唑后出现癫痫样发作的病例, 旨在提示临床医师与药师关注艾沙康唑神经系统方面的不良反应。本研究已取得患者知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 37 岁, 体重 45 kg, 既往无高血压病史, 无糖尿病病史, 无药物及食物过敏史, 无精神病史及家族史。1 个月前无明显诱因下出现心慌、消瘦等, 诊断甲亢, 予甲疏咪唑片口服治疗, 4 d 前患者因“低白细胞血症”至当地医院就诊, 予皮下注射人粒细胞刺激因子, 同时停用甲疏咪唑, 并予泼尼松片口服治疗。3 d 前患者出现发热, 热峰 39.2 °C, 在当地医院就诊, 具体诊疗经过不详。后患者因症状未缓解于 2023 年 11 月 16 日至当地上级医院, 入院后予静脉注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg、皮下注射人粒细胞刺激因子注射液 150 μg、口服普萘洛尔片 10 mg 等治疗, 但患者仍反复发热, 血常规示: 白细胞计数 $0.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞计数 $0.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 淋巴细胞计数 $0.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, C 反应蛋白 $244.06 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; 心电图示: 窦性心动过速, 心率 167 次/分。患者为求进一步治疗于 2023 年 11 月 16 日至我院急诊科就诊, 予人粒细胞刺激因子注射液升白细胞、布洛芬退热、氢化可的松抗炎、头孢哌酮舒巴坦抗感染。患者呼吸道六项甲流试验阳性, 给予帕拉米韦抗病毒治疗。考虑患者目前感染严重合并器官功能损害, 转入重症监护室继续治疗。

入院辅助检查: 游离甲状腺素 $20.73 \text{ pmol} \cdot L^{-1}$, 游离三碘甲状腺原氨酸 $7.68 \text{ pmol} \cdot L^{-1}$, 促甲状腺素 $< 0.0083 \text{ uIU} \cdot mL^{-1}$; 白细胞计数 $0.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞计数 $0.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 淋巴细胞计数 $0.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 丙氨酸转氨酶 $36 \text{ U} \cdot L^{-1}$, 总胆红素 $115.4 \text{ } \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, γ -谷氨酰转肽酶 $50.0 \text{ U} \cdot L^{-1}$; 血钠 $131.2 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$; 纤维蛋白原 $6.8 \text{ g} \cdot L^{-1}$, D-二聚体 $0.52 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; 降钙素原 $2.923 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$, 白细胞介素-6 $1081.52 \text{ pg} \cdot mL^{-1}$ 。

11 月 17 日给予人粒细胞刺激因子注射液 $150 \text{ } \mu\text{g}$, ih, qd 升高白细胞, 注射用头孢哌酮舒巴坦 (2:1) 3 g, ivd, q8h 抗感染, 帕拉米韦氯化钠注射液 0.3 g , ivd, qd 抗病毒, 以及血浆置换等治疗。11 月 18 日患者呼吸功能恶化, 气管插管机械通气, 给予注射用美罗培南 1 g, ivd, q8h, 利奈唑胺葡萄糖注射液 0.6 g , ivd, q12h, 注射用伏立康唑负荷剂量 300 mg, ivd, q12h, 维持剂量 200 mg, ivd, q12h 抗感染治疗, 停用头孢哌酮舒巴坦。11 月 19 日行支气管镜检查并送肺泡灌洗液行基因组二代测序技术 (next generation sequencing, NGS) 检查。11 月 20 日患者呼吸功能进一步恶化, 行静脉体外膜肺氧合 (veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO) 治疗, 泵速为 $2500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 血流速度为 $2.86 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, 氧流量 $2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, 氧浓度 100%。肺泡灌洗液 NGS 结果示: 总状横梗霉、伞枝梨头霉、米曲霉, 考虑侵袭性毛霉菌、曲霉菌感染。予注射用硫酸艾沙康唑 (辉瑞制药有限公司, 批号: W074344, 规格: 200 mg) 负荷剂量 400 mg, ivd, q8h 连用 2 d, 维持剂量 200 mg, ivd, q12h 联合两性霉素 B 脂质体 400 mg, ivd, qd 抗真菌治疗。

11 月 27 日查艾沙康唑谷浓度 $14 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。经积极支持治疗, 患者呼吸功能较前改善, VV-ECMO 支持力度逐步下调, 于 11 月 28 日顺利撤离 VV-ECMO, 艾沙康唑剂量调整为 200 mg, ivd, qd。两性霉素 B 脂质体剂量调整为 200 mg, ivd, qd。同时行气管切开机械通气。12 月 6 日血 NGS 结果示: 鲍曼不动杆菌。停用美罗培南, 予注射用替加环素负荷剂量

100 mg, ivd, qd, 维持剂量 50 mg, ivd, q12h, 联合注射用硫酸多黏菌素 B 负荷剂量 100 万 U, ivd, qd, 维持剂量 50 万 U, ivd, q12h 抗感染治疗。12 月 15 日测得艾沙康唑谷浓度为 $6.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。12 月 16 日患者出现呼之不应、失神、身体僵直, 持续半小时后缓解。12 月 17 日输注艾沙康唑时患者再次出现呼之不应、身体僵直, 持续半小时后自行恢复正常, 查头颅 CT 无明显异常,

诊断为癫痫。对患者发生不良反应前后使用的主要药品(表 1)进行梳理, 考虑为艾沙康唑所致, 停用该药, 持续观察, 患者未再出现癫痫失神发作。2024 年 2 月 20 日患者病情好转, 停用两性霉素 B 脂质体, 调整为泊沙康唑肠溶片 0.3 g , po, qd, 监测泊沙康唑血药谷浓度维持在 $1.3\sim 2.3 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。3 月 31 日予以出院, 出院后继续服用泊沙康唑肠溶片。

表 1 发生不良反应前后患者的治疗药物

Table 1. Medications used during the occurrence of the adverse reaction

药品名称	用法用量	开始时间	结束时间
注射用艾沙康唑	400 mg, ivd, q8 h	2023年11月21日	2023年11月22日
	200 mg, ivd, q12h	2023年11月23日	2023年11月28日
	200 mg, ivd, qd	2023年11月29日	2023年12月19日
注射用两性霉素B脂质体	400 mg, ivd, qd	2023年11月21日	2023年11月28日
	200 mg, ivd, qd	2023年11月29日	2023年12月7日
	400 mg, ivd, qd	2023年12月8日	2023年12月25日
注射用替加环素	100 mg, ivd, qd	2023年12月6日	2023年12月6日
	50 mg, ivd, q12h	2023年12月7日	2023年12月11日
	100 mg, ivd, q12h	2023年12月8日	2023年12月21日
注射用硫酸多黏菌素B	100 万 U, ivd, qd	2023年12月6日	2023年12月6日
	50 万 U, ivd, q12h	2023年12月7日	2023年12月21日
艾司奥美拉唑肠溶胶囊	40 mg, po, qd	2023年12月12日	2023年12月25日
普萘洛尔片	10 mg, po, q8h	2023年12月15日	2023年12月25日
枸橼酸莫沙必利片	5 mg, po, q8h	2023年12月15日	2023年12月25日

2 讨论

2.1 艾沙康唑与癫痫的关联性评价

患者既往无精神疾病病史, 住院期间肝功能基本正常, 血氨未见异常, 排除肝功能不全引起的代谢性脑病, 头颅 CT 提示颅内未见明显异常, 可排除肝性脑病及其他脑病可能。临床药师对患者用药史及在用药物进行重整与评估。患者发生不良反应前后使用的药物, 根据药品说明书, 注射用两性霉素 B 脂质体的神经系统不良反应包括头痛、偶见惊厥; 注射用硫酸多黏菌素 B 的神经系统不良反应有面部潮红、头晕、嗜睡; 注射用替加环素的神经系统不良反应为头痛、头晕; 艾沙康唑的神经系统不良反应包括意识模糊状态、癫痫。从症状和时间相关性来看, 考虑为艾沙康唑所致癫痫样发作可能性较大。采用 Naranjo's 评

估量表^[4]对不良反应与可疑药物艾沙康唑进行关联性评价, 结果评分为 6 分(表 2), 评价结果为“很可能有关”。

2.2 艾沙康唑常见的不良反应

Zhou 等^[5]分析了美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 2012—2022 年报告的 10 262 例三唑类抗真菌药的不良事件, 主要包括胆汁淤积、药物性肝损伤、QT 间隔延长和肾损伤等, 其中艾沙康唑相关不良事件的比例较低。在美国食品药品监督管理局公共数据开放项目 open FDA 中检索 2004 年 1 月 1 日—2021 年 3 月 31 日提交的氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和艾沙康唑的不良事件报告, 结果显示, 艾沙康唑排名前 10 位的不良反应包括发热、恶心、腹泻、急性肾衰竭、呼吸衰竭、急性肝衰竭、肝毒性、呕吐、食欲缺乏、呼吸困难^[6]。国外 3 项有关硫酸艾沙康唑治疗侵

表2 病例的Naranjo's评估量表评分

Table 2. The Naranjo's Assessment Scale scores of the case

相关问题	是	否	未知	得分	得分理由
1. 该不良反应之前是否有结论性报告	-1	0	0	+1	药品说明书
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后出现	+2	-1	0	+2	用药后出现
3. 停药或使用拮抗剂, 不良反应是否改善	+1	0	0	+1	停药后消失
4. 再次用药, 不良反应是否复现	+2	-1	0	0	
5. 其他原因是否也可引起该不良反应	-1	2	0	+2	排除其他原因
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现	-1	+1	0	0	
7. 血药浓度是否达到中毒浓度	+1	0	0	0	
8. 增加或减少药物剂量, 不良反应是否随之增强或减弱	+1	0	0	0	
9. 患者既往应用同样或类似药物是否出现过类似反应	+1	0	0	0	
10. 不良反应是否有客观依据证实	+1	0	0	0	
总分值				6	

侵袭性真菌病的 III 期临床试验^[7-9]中, 最常报告的不良事件为恶心、呕吐、腹泻、头痛、肝指标升高、低钾血症、便秘、呼吸困难、咳嗽等。国内外文献数据库中目前也尚未发现艾沙康唑导致癫痫相关的文献报道。而依据注射用硫酸艾沙康唑药品说明书, 癫痫为导致永久停药的不良反应之一, 发生率为 0.5%, 为偶见不良反应^[2]。可能由于癫痫发生率不高, 并未引起临床的充分重视, 因此也未见相关病例报道。本例患者使用艾沙康唑发生癫痫样表现, 该病例可为今后临床工作中艾沙康唑使用过程中不良反应的观察提供一定的经验。

2.3 艾沙康唑致癫痫发作的临床特点与机制

艾沙康唑致癫痫的机制尚不明确。艾沙康唑体内分布广泛, 可穿透血脑屏障, 脑组织浓度高于血浆浓度。艾沙康唑可迅速穿透到多数组织中(如肺、脑、肾等), 14 d 内即可在多数组织或所有组织/体液中达到稳态, 且不随时间延长而在组织/体液中出现累积^[10]。艾沙康唑在肾和脑组织中浓度均高于血浆浓度, 据此推断艾沙康唑较强的中枢神经渗透率可能是其致癫痫发作易于发生的原因之一。

2.4 艾沙康唑血药浓度与不良反应

目前艾沙康唑缺乏明确有效的药物治疗浓度范围, 根据 III 期临床研究^[11], 在标准剂量给药后, 艾沙康唑谷浓度波动在 1~7 mg·L⁻¹ 可能提示足够的血药浓度-时间曲线下面积, 提示 1~7 mg·L⁻¹ 可作为艾沙康唑治疗的药物浓度监测区间。

研究^[12]显示, 艾沙康唑血药浓度水平可能受体外膜肺氧合治疗的影响。一项前瞻性观察研究^[13]发现, 艾沙康唑常规负荷剂量, 维持剂量血药浓度均能达标。但 Hatzl 等^[14]和 Miller 等^[15]的研究表明对于接受体外膜肺氧合治疗的危重患者, 艾沙康唑 200 mg 常规负荷剂量目标浓度不足, 需要增加到 400 mg 的负荷剂量。Zhao 等^[16]研究表明艾沙康唑剂量必须达到标准剂量的 2 倍, 才能避免血药浓度偏低。上述研究表明需要双倍标准剂量才能达到临床试验确定的平均谷浓度水平。还有研究^[17]表明艾沙康唑的血药浓度和患者的身体质量指数、序贯器官衰竭估计评分有关。本例患者病情危重, 入室第 3 天给予体外膜肺氧合与连续替代肾脏治疗, 序贯器官衰竭估计评分为 12 分, 身体质量指数为 17.6 kg·m⁻², 多种因素影响艾沙康唑的血药浓度水平, 临床医生予艾沙康唑负荷剂量 400 mg, ivd, q8h, 连用 2 d, 维持剂量 200 mg, ivd, q12h。临床药师建议监测血药浓度以评估与不良反应的相关性。

一项回顾性研究监测了 285 个艾沙康唑血液药物谷浓度(平均浓度 4.1 mg·L⁻¹), 其中 25 例患者(56%)报告了不良反应。报告不良反应的患者首次检测的艾沙康唑平均血药谷浓度为(5.5±2.0) mg·L⁻¹, 而未报告不良反应患者平均血药谷浓度为(4.2±1.7) mg·L⁻¹(*P*=0.032)。研究^[18]指出不良反应的最佳预测阈值是 4.6 mg·L⁻¹。本例患者艾沙康唑血药谷浓度, VV-ECMO 期间为 14 mg·L⁻¹, 停用后血药谷

浓度为 $6.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，均高于文献报道的临界值 $4.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，不良反应的发生风险增高，血药浓度检测可为临床给药方案的制订提供指导，以便更好的发挥抗菌作用，降低不良反应发生风险。

2.5 建议

侵袭性真菌病好发于免疫低下人群，其发病率呈逐年上升趋势，虽然艾沙康唑具有抗菌谱广、药物相互作用少、血药浓度稳定等优点，但是重症患者情况复杂，合并肝肾功能损伤、连续替代肾脏治疗、体外膜肺氧合治疗等因素，有条件的医疗机构可开展艾沙康唑血药浓度监测。侵袭性真菌病一般疗程较长，艾沙康唑在我国上市不久，其安全性需要更多深入研究。临床在长期使用艾沙康唑时需监护患者是否出现患者神经方面，评估其是否与艾沙康唑相关，并予以恰当的处置。

参考文献

- 1 Lewis JS 2nd, Wiederhold NP, Hakki M, et al. New perspectives on antimicrobial agents: isavuconazole[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(9): e0017722. DOI: [10.1128/aac.00177-22](https://doi.org/10.1128/aac.00177-22).
- 2 陈欣, 林韧. 艾沙康唑临床应用专家共识 (2023 版) [J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5): 295-302. [Chen X, Lin R. Consensus recommendations for the clinical application of isavuconazole (2023)[J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2023, 36(5): 295-302.] DOI: [10.13201/ji.ssn.1004-2806.2023.05.001](https://doi.org/10.13201/ji.ssn.1004-2806.2023.05.001).
- 3 张婷婷, 孙玲洁, 冯四洲. 艾沙康唑治疗侵袭性真菌病的临床研究进展 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(3): 360-365. [Zhang TT, Sun LJ, Feng SZ. Latest clinical development of isavuconazole in the treatment of invasive fungal disease[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2022, 22(3): 360-365.] DOI: [10.16718/j.1009-7708.2022.03.023](https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2022.03.023).
- 4 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 5 Zhou J, Wei Z, Xu B, et al. Pharmacovigilance of triazole antifungal agents: analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 15(13): 1039867. DOI: [10.3389/fphar.2022.1039867](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1039867).
- 6 柴双, 展敬伦, 肇丽梅, 等. 5 种三唑类抗真菌药物的药物不良反应分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(17): 2079-2083. [Chai S, Zhan JL, Zhao LM, et al. Analysis of adverse drug reactions of five triazole antifungal drugs[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 38(17): 2079-2083.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.17.021](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.17.021).
- 7 Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10020): 760-769. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9).
- 8 Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive candida infections: the ACTIVE trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(12): 1981-1989. DOI: [10.1093/cid/ciy827](https://doi.org/10.1093/cid/ciy827).
- 9 Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 828-837. DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00071-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00071-2).
- 10 Schmitt-Hoffmann AH, Kato K, Townsend R, et al. Tissue distribution and elimination of isavuconazole following single and repeat oral-dose administration of isavuconazonium sulfate to rats[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12): e01292-e01317. DOI: [10.1128/AAC.01292-17](https://doi.org/10.1128/AAC.01292-17).
- 11 Andes D, Kovanda L, Desai A, et al. Isavuconazole concentration in real-world practice: consistency with results from clinical trials[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(7): e00585-e00618. DOI: [10.1128/AAC.00585-18](https://doi.org/10.1128/AAC.00585-18).
- 12 Bertram R, Naumann HT, Bartsch V, et al. Clinical and demographic factors affecting trough levels of isavuconazole in critically ill patients with or without COVID-19[J]. *Mycoses*, 2023, 66(12): 1071-1078. DOI: [10.1111/myc.13653](https://doi.org/10.1111/myc.13653).
- 13 Kriegl L, Hatzl S, Zurl C, et al. Isavuconazole plasma concentrations in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Antimicrob*

- Chemother, 2022, 77(9): 2500–2505. DOI: [10.1093/jac/dkac196](https://doi.org/10.1093/jac/dkac196).
- 14 Hatzl S, Kriegl L, Posch F, et al. Early attainment of isavuconazole target concentration using an increased loading dose in critically ill patients with extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(12): 2902–2908. DOI: [10.1093/jac/dkad328](https://doi.org/10.1093/jac/dkad328).
- 15 Miller M, Kludjian G, Mohrien K, et al. Decreased isavuconazole trough concentrations in the treatment of invasive aspergillosis in an adult patient receiving extracorporeal membrane oxygenation support[J]. Am J Health Syst Pharm, 2022, 79(15): 1245–1249. DOI: [10.1093/ajhp/zxac043](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac043).
- 16 Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, et al. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(1): 89–95. DOI: [10.1002/phar.2348](https://doi.org/10.1002/phar.2348).
- 17 Höhl R, Bertram R, Kinzig M, et al. Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: a monocentric retrospective analysis[J]. Mycoses, 2022, 65(7): 747–752. DOI: [10.1111/myc.13469](https://doi.org/10.1111/myc.13469).
- 18 Kosmidis C, Otu A, Moore CB, et al. Isavuconazole therapeutic drug monitoring during long-term treatment for chronic pulmonary aspergillosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 65(1): e01511–e01520. DOI: [10.1128/AAC.01511-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01511-20).

收稿日期: 2024年08月27日 修回日期: 2024年11月20日
本文编辑: 周璐敏 杨燕