泊沙康唑口服混悬液在HSCT患者中的剂量校正浓度及其影响因素分析Δ

董　琳[1*]，束一朔[2]，董中华[2]，衣巧艳[2]，李洪娟[3]，顾　艳[3]，韩　燕[3]，丁国玉[3]，赵羽琦[3]，张潇月[3]，李　雪[3]，林子云[3]，穆　锴[3]，杨依磊[2]，时海燕[2]，王红美[3#]（1.山东第一医科大学第一附属医院（山东省千佛山医院）血液病学科，济南　250014；2.山东第一医科大学第一附属医院（山东省千佛山医院）临床药学科/山东省儿童药物临床评价与研发工程技术研究中心/山东省医药卫生临床药学重点实验室，济南　250014；3.山东第一医科大学第一附属医院（山东省千佛山医院）小儿内科/山东省儿童药物临床评价与研发工程技术研究中心，济南　250014）

中图分类号　R978.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）24-3025-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.24.12

摘　要　目的　分析泊沙康唑口服混悬液在造血干细胞移植（HSCT）患者中的剂量校正浓度，并分析其影响因素。**方法**　收集2021年1月至2023年4月山东第一医科大学第一附属医院（山东省千佛山医院）收治的服用泊沙康唑口服混悬液预防侵袭性真菌病（IFD）并行泊沙康唑血药浓度监测的住院HSCT患者的临床资料。评估泊沙康唑预防IFD的浓度达标率和临床失败率，并对该药剂量校正浓度（C_0/D）的影响因素进行单因素和多元线性回归分析。**结果**　共纳入44例患者，患者的泊沙康唑平均谷浓度（C_0）为（0.99±0.94）μg/mL，有20例患者的C_0不低于0.7 μg/mL，泊沙康唑预防IFD的浓度达标率为45.45%；13例为临床失败，临床失败率为29.55%。在C_0未达标的24例患者中，有7例患者及时调整了泊沙康唑剂量，但仍有1例为临床失败；13例未进行剂量调整的患者中，有7例为临床失败；其余4例患者更换了抗真菌药物。单因素分析结果显示，患者性别、体重指数（BMI）、肾功能和联用苯妥英钠、奥美拉唑、甲氧氯普胺对泊沙康唑C_0/D有显著影响（$P<0.05$）；多元线性回归分析结果显示，性别、BMI和联用苯妥英钠是影响泊沙康唑C_0/D的独立因素（$P<0.05$）。**结论**　泊沙康唑口服混悬液血药浓度个体差异较大；性别、BMI和联用苯妥英钠是影响泊沙康唑C_0/D的独立因素。

关键词　泊沙康唑；剂量校正浓度；影响因素；造血干细胞移植；治疗药物监测

Dose-adjusted concentrations of Posaconazole oral suspension in hematopoietic stem cell transplantation patients and analysis of the influential factors

DONG Lin[1], SHU Yishuo[2], DONG Zhonghua[2], YI Qiaoyan[2], LI Hongjuan[3], GU Yan[3], HAN Yan[3], DING Guoyu[3], ZHAO Yuqi[3], ZHANG Xiaoyue[3], LI Xue[3], LIN Ziyun[3], MU Kai[3], YANG Yilei[2], SHI Haiyan[2], WANG Hongmei[3]（1. Dept. of Hematology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250014, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital)/Shandong Engineering and Technology Research Center for Pediatric Drug Clinical Evaluation and Development/Shandong Medicine and Health Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Jinan 250014, China; 3. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital)/Shandong Engineering and Technology Research Center for Pediatric Drug Clinical Evaluation and Development, Jinan 250014, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the dose-adjusted concentrations of Posaconazole oral suspension in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and their influential factors. **METHODS** Data were collected from hospitalized HSCT patients admitted to the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital) from January 2021 to April 2023 who took Posaconazole oral suspension for the

Δ **基金项目** 国家重点研发计划项目（No.2020YFC2008303，No.2020YFC2008306）

＊**第一作者** 副主任医师，硕士。研究方向：血液病诊治。E-mail：13583107822@163.com

＃**通信作者** 主任医师，博士。研究方向：儿科疾病诊治。E-mail：whtwhm@yeah.net

prevention of invasive fungal disease (IFD) and received blood concentration of posaconazole. The rate of concentration attainment and clinical failure rate of posaconazole for the prevention of IFD were evaluated, and one-way and multiple linear regression analyses were performed for the influential factors of dose-adjusted concentrations (C_0/D) of posaconazole. **RESULTS** A total of 44 patients were enrolled; the mean C_0 of posaconazole in patients was (0.99±0.94) μg/mL, and 20 patients had a C_0≥0.7 μg/mL, with a concentration attainment rate of 45.45% for the prevention of IFD; 13 cases were clinical failures, with a clinical failure rate of 29.55%. Of 24 patients who did not achieve C_0/D of posaconazole for IFD prophylaxis, one patient was a clinical failure despite timely dose adjustment of posaconazole in seven patients; seven of the thirteen patients who did not undergo dose adjustment were clinical failures; and the remaining four patients were switched to other antifungal agents. The results of univariate analysis showed that gender, body mass index (BMI), renal function, combined use of sodium phenytoin, omeprazole and metoclopramide had a significant effect on the C_0/D of posaconazole (P<0.05); the results of multivariate linear regression analysis showed that gender, BMI and combined use of sodium phenytoin were the independent factors affecting the C_0/D of posaconazole (P<0.05). **CONCLUSIONS** Significant individual differences are reflected in the blood concentration of Posaconazole oral suspension; gender, BMI and combined use of sodium phenytoin are independent factors affecting the C_0/D of posaconazole.

KEYWORDS posaconazole; dose-adjusted concentration; influential factor; hematopoietic stem cell transplantation; therapeutic drug monitoring

侵袭性真菌病(invasive fungal disease,IFD)是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)后常见的感染性并发症,是导致HSCT患者死亡的重要原因[1-2],因此有必要对其进行抗真菌治疗。泊沙康唑是一种全身性的三唑类广谱抗真菌药物,以伊曲康唑结构为基础衍生而来,与其他三唑类药物的抗真菌作用机制类似[3]。泊沙康唑的临床效果和耐受性良好,是临床预防真菌感染的一类推荐药物,目前已被广泛应用于急性白血病和再生障碍性贫血等免疫力低下患者的抗真菌治疗[4-5]。有研究认为,泊沙康唑的疗效与其血药浓度相关,预防IFD时泊沙康唑的目标血药谷浓度(minimum concentration,C_0)应不低于0.7 μg/mL[6-7]。临床实践显示,部分患者由于泊沙康唑暴露不足,而未能达到预期的治疗效果[8]。通过治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)可及时发现患者泊沙康唑暴露不足的问题,因此TDM被推荐应用于泊沙康唑的抗真菌治疗中[9]。

据报道,泊沙康唑的吸收速率常数(absorption rate constant,K_a)在不同患者中有所差异,且其生物利用度(bioavailability,F)的个体间变异性很高[3,10]。已有研究表明,质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPI)和甲氧氯普胺的使用以及腹泻、呕吐、黏膜炎的发生均会降低泊沙康唑血药浓度(posaconazole plasma concentration,PPC)[6];此外,泊沙康唑几乎不经过细胞色素P450(cytochrome P450,CYP450)代谢,约17%经过尿苷二磷酸(uridine diphosphate,UDP)-葡糖苷酸转移酶代谢,故苯妥英钠、利福布汀等UDP-葡糖苷酸转移酶诱导剂也会降低PPC[11]。进一步研究发现,影响PPC的因素很多,且患者性别、年龄和体重指数(body mass index,BMI)等指标是否与PPC有关尚无定论[6,11]。因此,分析PPC的影响因素,寻找泊沙康唑个体差异的原因和机制,将有助于该药的临床合理使用。基于此,本研究拟评价HSCT患者使用泊沙康唑预防IFD的临床失败率,考察TDM后剂量调整对患者临床失败率的影响,并分析该药谷浓度与日剂量比值(即剂量校正浓度,C_0/D)的影响因素,旨在为泊沙康唑的临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2021年1月至2023年4月山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)收治的服用泊沙康唑口服混悬液预防IFD并行PPC监测的住院HSCT患者的临床资料。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,批件号为【2023】伦审字(S359)号。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)住院的HSCT患者;(2)长期服用泊沙康唑预防IFD;(3)治疗期间监测过PPC。

本研究的排除标准为:(1)资料或用药信息不全者;(2)未按医嘱服药者;(3)血液采集与检测不符合要求者;(4)住院期间曾参与过其他抗真菌药物介入临床试验者。

1.3 用药及血药浓度监测方法

所有患者均服用泊沙康唑口服混悬液(加拿大Patheon Inc.,Whitby Operations,国药准字HJ20181110,规格40 mg/mL)40~200 mg,每天2次或每天3次。7 d后,于下次服药前采集患者静脉血3~5 mL,血浆样本经高速离心后,吸取上清液100 μL,加入替硝唑内标工作液(质量浓度为250 μg/mL)10 μL,加入乙腈200 μL沉淀蛋白,涡旋后离心10 min,取上清液,采用高效液相色法测定浓度。色谱条件如下:以Shimadzu InertSustain C_{18}(4.5 mm×250 mm,5 μm)为色谱柱,水(A)-乙腈(B)

为流动相进行梯度洗脱（0～8 min，30%B；8～10 min，30%B→50%B；10～30 min，50%B；30～32 min，50%B→90%B；32～40 min，90%B；40～42 min，90%B→30%B；42～50 min，30%B）；柱温为35 ℃；流速为0.8 mL/min；检测波长为261 nm；进样量为10 μL；进样器温度为4 ℃；运行时间为50 min。以血浆中泊沙康唑质量浓度为横坐标（X）、泊沙康唑与内标的峰面积比值为纵坐标（Y）进行线性回归，得回归方程为：Y=0.225 329X−0.004 007 99（R^2=0.999 1），检测质量浓度线性范围为0.1～10 μg/mL。相关方法学考察均符合2020年版《中国药典》（四部）的要求[12]。同一患者仅纳入一个血药浓度检测结果进行分析。

1.4 观察指标

本研究的观察指标包括泊沙康唑预防IFD的浓度达标率、临床失败率及C_0/D的影响因素。参考相关文献[6−7]，以C_0≥0.7 μg/mL作为泊沙康唑预防IFD的血药浓度达标标准，泊沙康唑预防IFD的浓度达标率=PPC达标患者数/总例数×100%。临床失败率指患者服用泊沙康唑100 d后的临床失败率，临床失败评价标准如下：（1）治疗阶段确诊或拟诊断为IFD（具体标准参考欧洲癌症研究与治疗组织和真菌病研究组的相关共识标准定义[13−14]）；（2）接受其他全身性抗真菌药物治疗连续4 d或非连续治疗总时间超过10 d；（3）因与研究药物相关的不良反应而停用泊沙康唑[15−16]。以上标准满足≥1项即为临床失败，临床失败率=临床失败患者数/总例数×100%。

1.5 统计学方法

应用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。正态性检验显示，C_0/D数据不符合正态分布，对其进行对数转换后，所得对数值符合正态分布，遂进行单因素分析（多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用独立样本t检验，多重比较采用LSD-t检验），以$\bar{x}\pm s$表示；以单因素分析结果中P<0.05的指标为自变量，C_0/D的对数值为因变量，采用多元线性回归分析C_0/D的影响因素。计数资料以率表示，采用χ^2检验。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 患者基本资料

2021年1月至2023年4月该院共有89例住院的HSCT患者监测了PPC，根据纳入与排除标准最终纳入患者44例。其中，男性26例，女性18例；平均年龄22.98（3～63）岁；平均体重43.26（14.20～80.00）kg。

2.2 泊沙康唑预防IFD的浓度达标率

44例患者的泊沙康唑平均C_0为（0.99±0.94）μg/mL，最低为0.10 μg/mL，最高为4.03 μg/mL，中位值为0.64 μg/mL，其中20例患者的C_0为（1.78±0.85）μg/mL（≥0.7 μg/mL），该药预防IFD的浓度达标率为45.45%。

2.3 临床失败率及泊沙康唑预防IFD的浓度未达标患者的剂量调整

44例患者中，13例为临床失败，临床失败率为29.55%，包括1例C_0达标患者、12例C_0未达标患者；达标患者的临床失败率为5.00%（1/20），未达标患者的临床失败率为50.00%（12/24），达标患者的临床失败率显著低于未达标患者（χ^2=10.61，P=0.001）。

24例C_0未达标患者中，有7例患者按照临床医师指导及时调整了泊沙康唑剂量，但调整后仍有1例临床失败；13例未进行剂量调整的患者中，有7例为临床失败；其余4例患者在临床医师建议下更换为其他抗真菌药物治疗。

2.4 泊沙康唑C_0/D影响因素的单因素分析结果

单因素分析结果显示，女性患者的C_0/D显著高于男性患者；BMI、肾功能对C_0/D有显著影响（P<0.05），进一步LSD-t检验结果显示，体重过低患者的C_0/D显著高于体重正常患者（P=0.004），肾功能正常患者的C_0/D显著低于重度肾功能不全患者（P=0.014），联用奥美拉唑、苯妥英钠和甲氧氯普胺患者的C_0/D均显著低于不联合用药患者（P<0.05）。结果见表1。

表1 泊沙康唑C_0/D影响因素的单因素分析结果（n=44）

指标	分类	例数（占比/%）	$C_0/D(\bar{x}\pm s)^a$/[(μg/mL)/(μg/d)]	η^2	P
性别	男性	26(59.09)	2.47±3.65	0.129	0.017
	女性	18(40.91)	3.98±3.29		
年龄	<18岁（未成年）	26(59.09)	4.10±4.20	0.060	0.085
	18～65岁（成年）	18(40.91)	1.62±1.43		
BMI	<18.5 kg/m²（过低）	24(54.55)	4.23±4.16	0.186	0.040
	18.5～<24 kg/m²（正常）	13(29.55)	1.37±1.97		
	24～28 kg/m²（超重）	5(11.36)	2.42±2.27		
	>28 kg/m²（肥胖）	2(4.55)	2.19±1.58		
白蛋白	≥35 g/L（正常）	39(88.64)	3.33±3.69	0.032	0.249
	<35 g/L（异常）	5(11.36)	1.16±0.86		
中性粒细胞计数	>1.8×10⁹ L⁻¹（正常）	17(38.64)	4.39±4.52	0.099	0.118
	0.5×10⁹～1.8×10⁹ L⁻¹（减少）	12(27.27)	2.87±3.23		
	<0.5×10⁹ L⁻¹（缺乏）	15(34.09)	1.79±1.79		
肝功能[b]	正常	26(59.09)	2.23±2.80	0.091	0.050
	异常	18(40.91)	4.32±4.19		
肾功能（Ccr）	≥90 mL/min（正常）	31(70.45)	1.94±1.91	0.211	0.023
	60～<90 mL/min（轻度不全）	4(9.09)	5.49±3.18		
	30～<60 mL/min（中度不全）	4(9.09)	5.22±7.73		
	<30 mL/min（重度不全）	5(11.36)	6.60±4.43		
联合用药					
奥美拉唑	是	7(15.91)	3.46±3.74	0.090	0.047
	否	37(84.09)	1.15±1.01		
苯妥英钠	是	9(20.45)	0.93±0.62	0.105	0.007
	否	35(79.55)	3.64±3.78		
甲氧氯普胺	是	4(9.09)	0.64±0.50	0.107	0.030
	否	40(90.91)	3.33±3.63		

a：数据需经对数转换再进行组间比较；b：若丙氨酸转氨酶为9～50 U/L、天冬氨酸转氨酶为15～40 U/L、总胆红素为5～19 μmol/L，即表示肝功能正常；Ccr：肌酐清除率。

2.5 泊沙康唑 C_0/D 影响因素的多元线性回归分析

将表1中单因素分析 $P<0.05$ 的指标纳入多元线性回归分析，结果显示，所得回归方程显著（$F=7.846$，$P<0.001$，$R^2=0.56$），且患者性别、BMI和联用苯妥英钠对泊沙康唑 C_0/D 有显著影响（$P<0.05$）。这提示女性患者的泊沙康唑平均 C_0/D 高于男性；BMI与泊沙康唑 C_0/D 呈负相关，即泊沙康唑 C_0/D 可随患者BMI的增加而降低；而联用苯妥英钠会降低泊沙康唑 C_0/D。结果见表2。

表2 泊沙康唑 C_0/D 影响因素的多元线性回归分析结果

变量	偏回归系数	回归系数标准误	t	P
性别	0.343	0.12	2.850	0.007
BMI	−0.044	0.013	−3.365	0.002
肾功能（Ccr）	-2.490×10^{-4}	1.900×10^{-4}	−1.312	0.198
联用奥美拉唑	−0.221	0.174	−1.271	0.212
联用苯妥英钠	−0.407	0.158	−2.583	0.014
联用甲氧氯普胺	−0.421	0.421	−2.019	0.051

3 讨论

本研究结果显示，44例患者的泊沙康唑中位 C_0 为0.64 μg/mL，该结果高于其他类似研究的平均血药浓度水平（0.38 μg/mL）[17]。当患者随餐或高脂餐同时服用泊沙康唑口服混悬液，其体内PPC将会增加[6]，本研究纳入的44例患者均按照医嘱清淡饮食并随餐服用泊沙康唑，这可能是PPC高于现有文献数据的原因之一。20例 C_0 达标患者中，有1例为临床失败，临床失败率为5.0%，明显低于 C_0 未达标患者的50.00%。7例患者经TDM发现 C_0 未达标后，在临床医师指导下及时调整了泊沙康唑的剂量，但仍有1例为临床失败（临床失败率为14.29%）；13例患者经TDM发现 C_0 未达标后，并未进行剂量调整，其中7例为临床失败（临床失败率为53.84%）。据此笔者建议患者通过TDM监测到泊沙康唑 C_0 未达标后，临床应及时调整泊沙康唑的剂量，以保证治疗有效。

本研究考虑到患者的泊沙康唑个体差异较大，故选择对泊沙康唑 C_0 进行剂量校正，并分析了影响该药 C_0/D 的可能因素，这可在不考虑日剂量变化的情况下，对患者的PPC进行对比[18]。本研究结果显示，患者年龄、中性粒细胞计数和肝功能均不是 C_0/D 的影响因素，这与Märtson等[19]和Vehreschild等[20]等的研究结果一致。泊沙康唑的血浆蛋白结合率约为98%，且主要与白蛋白结合，低白蛋白水平可能会导致PPC降低[6]。但本研究结果显示，白蛋白异常患者的 C_0/D 与白蛋白正常患者比较差异无统计学意义，这可能与纳入的白蛋白异常患者例数较少有关。肾脏不是泊沙康唑排泄的主要途径，约77%的泊沙康唑由粪便排出，而13%由尿液排出[3]。本研究单因素分析结果显示，肾功能正常患者的泊沙康唑 C_0/D 显著低于重度肾功能不全患者；但多元线性回归分析结果表明，肾功能不是影响泊沙康唑 C_0/D 的独立因素。这与泊沙康唑药品说明书提及的轻度至中度肾功能不全患者不需要进行剂量调整，但有必要密切监测重度肾功能不全患者的真菌感染情况一致。泊沙康唑为亲脂性药物，组织亲和力强，广泛分布于脂肪组织中，肥胖人群有更高的表观分布容积[3,6]。Miceli等[21]的回顾性研究结果显示，BMI≥30 kg/m^2 患者的泊沙康唑 C_0 明显低于BMI较低患者。本研究的结果也表明，泊沙康唑 C_0/D 可随患者BMI的增加而呈降低趋势。泊沙康唑药品说明书提及，该药在男性和女性患者体内的药代动力学特征相似，不需要根据性别调整剂量，但Jia等[18]的一项在中国血液病患者中的研究结果表明，女性患者的PPC比男性更高，并解释这可能是由男女性激素水平和脂肪比例的差异所致。本研究结果显示，女性患者的泊沙康唑 C_0/D 高于男性患者，这与上述研究结论一致。已有研究表明，奥美拉唑、苯妥英钠和甲氧氯普胺均能降低PPC[6]。本研究中，联用奥美拉唑、苯妥英钠和甲氧氯普胺均能降低患者的泊沙康唑 C_0/D，但多元线性回归分析结果表明，只有联用苯妥英钠是影响泊沙康唑 C_0/D 的独立因素，这可能与本研究纳入联用奥美拉唑和甲氧氯普胺患者例数较少有关。

综上所述，泊沙康唑口服混悬液血药浓度个体差异较大；性别、BMI和联用苯妥英钠是影响泊沙康唑 C_0/D 的独立因素。建议临床借助TDM完善HSCT患者的泊沙康唑个体化治疗。

参考文献

[1] MARKS D I, LIU Q F, SLAVIN M. Voriconazole for prophylaxis of invasive fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(5): 493-502.

[2] 彭英楠，边志磊，曹伟杰，等. 泊沙康唑与伏立康唑预防异基因造血干细胞移植后侵袭性真菌感染的疗效和安全性[J]. 实用医学杂志，2023，39(6)：742-746.
PENG Y N, BIAN Z L, CAO W J, et al. Efficacy and safety study of posaconazole and voriconazole for the prevention of invasive fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Pract Med, 2023, 39(6): 742-746.

[3] CHEN L, KREKELS E H J, VERWEIJ P E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole[J]. Drugs, 2020, 80(7): 671-695.

[4] EIDEN C, MENIANE J C, PEYRIÈRE H, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology adults under posaconazole prophylaxis: influence of food intake [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(2): 161-167.

[5] 金磊，徐文彬，叶晨静，等. 泊沙康唑对血液恶性肿瘤化

疗患者的预防性抗真菌作用[J]. 上海交通大学学报(医学版),2022,42(6):792-796.
JIN L,XU W B,YE C J,et al. Prophylactic antifungal effect of posaconazole on patients with hematological malignant tumor undergoing chemotherapy[J]. J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci,2022,42(6):792-796.

[6] 张飞雨,张瑞霞,宋学武,等. 影响泊沙康唑血药浓度相关因素的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(9):971-976.
ZHANG F Y,ZHANG R X,SONG X W,et al. Research progress of influencing factors for plasma concentration of posaconazole[J]. Chin J Hosp Pharm,2021,41(9):971-976.

[7] 屈若尘,于静,王子阳,等. 泊沙康唑联用PPI对恶性血液病患者血药浓度和侵袭性真菌感染的影响[J]. 中国药房,2023,34(10):1237-1241.
QU R C,YU J,WANG Z Y,et al. Effect of posaconazole combined with proton pump inhibitors on blood concentrations and invasive fungal infection in patients with malignant hematological disorders[J]. China Pharm,2023,34(10):1237-1241.

[8] VAN DER ELST K C,BROUWERS C H,VAN DEN HEUVEL E R,et al. Subtherapeutic posaconazole exposure and treatment outcome in patients with invasive fungal disease[J]. Ther Drug Monit,2015,37(6):766-771.

[9] JOHN J,LOO A,MAZUR S,et al. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents:a pragmatic approach for adult and pediatric patients[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol,2019,15(11):881-895.

[10] DOLTON M J,BRÜGGEMANN R J,BURGER D M,et al. Understanding variability in posaconazole exposure using an integrated population pharmacokinetic analysis[J]. Antimicrob Agents Chemother,2014,58(11):6879-6885.

[11] SHU Y S,SHI Y P,YANG Y L,et al. Progress of triazole antifungal agent posaconazole in individualized therapy[J]. J Clin Pharm Ther,2022,47(12):1966-1981.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M].2020年版. 北京:中国医药科技出版社,2020:466-472.
National Pharmacopoeia Commission. Chinese pharmacopoeia:part Ⅳ[M]. 2020 Edition. Beijing:China Medical Science Press,2020:466-472.

[13] DE PAUW B,WALSH T J,DONNELLY J P,et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group(EORTC/MSG)Consensus Group[J]. Clin Infect Dis,2008,46(12):1813-1821.

[14] SEGAL B H,HERBRECHT R,STEVENS D A,et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases:Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria[J]. Clin Infect Dis,2008,47(5):674-683.

[15] SHEN Y,HUANG X J,WANG J X,et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China:a multicenter,randomized,open-label study[J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2013,51(9):738-745.

[16] CORNELY O A,MAERTENS J,WINSTON D J,et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia[J]. N Engl J Med,2007,356(4):348-359.

[17] DESPLANQUES P Y,BURLACU R,POINSIGNON V,et al. Factors influencing posaconazole plasmatic concentrations in patients presenting with acute myeloid leukemia[J]. Med Mal Infect,2014,44(4):174-179.

[18] JIA M M,ZHANG Q W,QIN Z F,et al. Deciphering the relationship between the trough concentration of posaconazole and its efficacy and safety in Chinese patients with hematological disorders[J]. Front Pharmacol,2020,11:575463.

[19] MÄRTSON A G,VERINGA A,BAKKER M,et al. Posaconazole trough concentrations are not influenced by inflammation:a prospective study[J]. Int J Antimicrob Agents,2019,53(3):325-329.

[20] VEHRESCHILD J J,MÜLLER C,FAROWSKI F,et al. Factors influencing the pharmacokinetics of prophylactic posaconazole oral suspension in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome[J]. Eur J Clin Pharmacol,2012,68(6):987-995.

[21] MICELI M H,PERISSINOTTI A J,KAUFFMAN C A,et al. Serum posaconazole levels among haematological cancer patients taking extended release tablets is affected by body weight and diarrhoea:single centre retrospective analysis[J]. Mycoses,2015,58(7):432-436.

(收稿日期:2023-07-10　修回日期:2023-11-15)
(编辑:陈　宏)