

## 75例伏立康唑相关视觉损害的文献分析

田娜妮, 何青青, 朱琳\*, 卢健, 梁乐, 白婷, 杨蕊, 李霄, 惠娇娇  
咸阳市第一人民医院 药学部, 陕西 咸阳 712000

**摘要:** **目的** 研究伏立康唑导致视觉损害的发生规律及特点。**方法** 收集 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方、维普数据库纳入的伏立康唑导致视觉损害的病例。利用 Excel 软件进行统计分析患者的性别、年龄、用法用量、发生时间、临床表现、不良反应处理及转归等信息。**结果** 共纳入 75 例患者, 其中男性 53 例 (70.67%), 女性 22 例 (29.33%); 年龄 9~96 岁, 年龄 ≥60 岁者 48 例, 占比 (64.00%) 最大。视觉损害多发生在用药后第 1~3 天, 共 51 例 (68.92%)。持续时间集中在 1~7 d, 共 49 例 (72.06%)。视觉损害表现为幻视、畏光、视力模糊、色视、复视。**结论** 伏立康唑导致的视觉损害大部分患者预后良好, 但发生时间及持续时间跨度较大, 与药品说明书的描述有差异, 建议用药期间应全程监护患者视力改变, 尽可能完善眼科检查、伏立康唑谷浓度, 有条件者可完善基因监测, 指导临床用药, 减少不良反应的发生。

**关键词:** 伏立康唑; 视觉损害; 不良反应; 幻视; 畏光; 视力模糊

**中图分类号:** R978.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)01-0207-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.036

## Analysis of 75 cases of visual impairment induced by voriconazole

TIAN Na-ni, HE Qing-qing, ZHU Lin, LU Jian, LIANG Le, BAI Ting, YANG Rui, LI Xiao, HUI Jiao-jiao  
Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, China

**Abstract: Objective** To study the regularity and characteristics of visual damage caused by voriconazole. **Methods** Visual impairment cases caused by voriconazole were collected from PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang, and VIP databases. Excel software was used for statistical analysis of patients' gender, age, usage and dosage, occurrence time, clinical manifestations, treatment of adverse reactions and outcomes. **Results** A total of 75 patients were included, including 53 males (70.67%) and 22 females (29.33%). 48 cases (64.00%) aged from 9 to 96 years old were older than 60 years old. Visual impairment occurred in 51 cases (68.92%) on the 1st to 3rd day after medication. The duration was concentrated in 1 to 7 days, 49 cases (72.06%). Visual impairments include hallucinations, photophobia, blurred vision, chromatism and diplopia. **Conclusion** Most patients with visual impairment caused by voriconazole have a good prognosis, but the occurrence time and duration span are large, which is different from the description in the drug instructions. It is recommended to monitor the visual changes of patients throughout the course of medication, improve the ophthalmic examination and voriconazole valley concentration as much as possible, and improve the gene monitoring if conditions exist to guide clinical medication and reduce the occurrence of adverse reactions.

**Key words:** voriconazole; visual impairment; adverse reactions; vision; photophobia; blurred vision

伏立康唑是一种广谱三唑类抗真菌药物, 是治疗侵袭性曲霉菌病的首选药物, 最常见的不良反应为幻觉、肝功能损害及视觉损害<sup>[1]</sup>。视觉对人体至关重要, 与其他不良反应相比, 视觉损害容易导致患者心理恐慌和不良事件, 如跌倒、坠床。但是国内外关于视觉损害的报道多为个案, 对临床参考有一定的局限性, 现将文献报道的个案进行汇总分

析, 以为临床药师指导临床用药提供依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

以“voriconazole”“vision”为英文检索词, 检索 PubMed、Embase、Web of Science 数据库。以“伏立康唑”“视觉损害”为中文检索词, 检索万方、维普、中国知网数据库。检索伏立康唑相关视觉损害

收稿日期: 2022-10-05

基金项目: 咸阳市重点研发计划科技专项项目[咸科发(2020)11号]

作者简介: 田娜妮, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 976917992@qq.com

\*通信作者: 朱琳, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 179559277@qq.com

的病例报道（截至 2022 年 10 月）。

纳入标准：（1）原始临床研究或病例报告；（2）不良反应关联性评价为与伏立康唑相关；（3）临床病例资料相对完整；（4）文献语种限定为英文或中文。排除标准：（1）二次分析及重复报道的病例；（2）临床资料不完整。

### 1.2 分析方法

利用 Excel 软件对病例性别、年龄、用法用量、临床表现、视觉损害出现时间、持续时间、处理及转归等信息进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 文献收集及患者基本信息

共纳入英文文献 14 篇<sup>[2-14]</sup>，病例 40 例，中文文献 25 篇<sup>[15-40]</sup>，病例 35 例。男性 53 例（70.67%），女性 22 例（29.33%）；年龄 9~96 岁，其中 <18 岁 5 例（6.67%），18~59 岁 22 例（29.33%），≥60 岁 48 例（64%），见表 1。

### 2.2 用药情况

给药途径：口服 26 例，静脉给药 47 例。静脉给药剂量：14 例患者负荷剂量超过 6 mg/kg，每 12 小时给药 1 次，1 例维持剂量超过 4 mg/kg，每 12 小时给药 1 次。口服给药均为 200~400 mg/次，每 12 小时给药 1 次。联合用药：与伏立康唑存在潜在药物相互作用的 4 例，1 例联合泼尼松<sup>[13]</sup>，1 例联

合泼尼松、奥美拉唑<sup>[10]</sup>，2 例联合奥美拉唑<sup>[29, 35]</sup>，1 例联合埃索美拉唑<sup>[8]</sup>。

### 2.3 视觉损害的发生情况

74 例患者视觉损害发生的时间在用药第 1~58 天，1 例不详。其中发生在第 1~3 天 51 例（68.92%），第 4~7 天 17 例（22.97%），>7 d 6 例（8.11%）。7 例视觉损害持续时间不详，60 例持续时间在 4 h~365 d 不等，<1 d 1 例（1.47%），1~7 d 49 例（72.06%），>7 d 10 例（14.71%）。74 例视觉损害表现为幻视、色视、视力模糊、畏光、复视、眨眼、异物感、双眼干涩，1 例仅描述视觉损害，具体表现不详，7 例合并其他系统不良反应，见表 1。

### 2.4 处理措施及转归

75 例患者中 15 例患者处理措施不明确。43 例患者停药，停药后 31 例视觉损害症状消失，4 例转归情况不明，8 例症状好转，其中 1 例患者随访 94 d 视力恢复，但是畏光持续存在<sup>[3]</sup>；1 例患者随访 1 年，视力恢复，但是眼科检查提示视盘苍白<sup>[4]</sup>；1 例患者诱发视神经炎，随访 105 d 视力未恢复<sup>[39]</sup>。8 例患者继续原方案抗真菌治疗，7 例视觉损害症状消失，1 例好转；4 例患者减量，视觉损害症状均消失；3 例患者静脉改为口服，视觉损害症状均消失；2 例患者静脉改为口服且减少给药剂量，视觉损害症状均消失，见表 1。

表 1 患者基本信息

Table 1 Basic patient information

文献	性别	年龄/岁	用法用量	临床表现	用药后发生时间	持续时间	处理措施	转归
Pakyz <sup>[2]</sup>	男	68	200 mg, q12 h, po	幻视	1 d	3 d	停药	—
Mounier <sup>[3]</sup>	男	77	—	视物模糊, 幻视, 黄视	3 d	94 d	停药	好转
Orssaud <sup>[4]</sup>	男	15	—	视力下降	30 d	1 年	停药	好转
Rausch <sup>[5]</sup>	男	64	200 mg, q12 h, po	光幻觉	—	—	停药	痊愈
Suan <sup>[6]</sup>	女	43	LD 400 mg, MD 200 mg, q12 h, po	幻视	7 d	—	减量	痊愈
Bayhan <sup>[7]</sup>	女	16	7 mg/kg, q12 h, ivgtt	幻视, 黄视, 绿视	4 d	4 d	继续	痊愈
Lemaitre <sup>[8]</sup>	男	36	LD 4 mg/kg, MD 3 mg/kg, q12 h, iv	幻视	1 d	16 d	减量	痊愈
Sakurada <sup>[9]</sup>	女	71	LD 500 mg/d, MD 400/d, iv	幻视, 视物模糊, 黄视	7 d	—	—	痊愈
	女	63	LD 800 mg/d, MD 400/d, po	幻视	2 d	—	—	痊愈
	男	70	LD 700 mg/d, MD 400/d, iv	幻视, 黄视	2 d	2 d	—	痊愈
	女	70	LD 600 mg/d, MD 400/d, iv	幻视, 畏光	3 d	3 d	—	痊愈
	男	78	LD 400 mg/d, MD 400 mg/d, po	幻视	1 d	—	—	痊愈
	男	70	LD 400 mg/d, MD 400 mg/d, po	幻视	2 d	—	—	—
	男	70	LD 600 mg/d, MD 400 mg/d, po	幻视, 视物模糊	1 d	3 d	—	痊愈
	男	52	LD 760 mg/d, MD 500 mg/d, iv	幻视	5 d	12 d	—	痊愈
	女	71	LD 480 mg/d, MD 320mg/d, iv	幻视	4 d	4 d	—	痊愈
	女	74	LD 600 mg/d, MD 400 mg/d, iv	幻视	4 d	—	—	—
	男	70	LD 400 mg/d, MD 400 mg/d, po	幻视, 色视	2 d	—	—	—
	女	60	LD 400 mg/d, MD 400 mg/d, po	色视	2 d	—	停药	—
	男	69	LD 600 mg/d, MD 300 mg/d, iv	幻视	4 d	—	—	—

续表 1

文献	性别	年龄/ 岁	用法用量	临床表现	用药后发 生时间	持续时间	处理措施	转归
Jansen <sup>[10]</sup> Hoeningl <sup>[11]</sup> Zheng <sup>[12]</sup> Blanco-Dorado <sup>[13]</sup> Zonios <sup>[14]</sup>	女	71	LD 600 mg/d, MD 300 mg/d, iv	幻视	4 d	—	—	—
	男	77	LD 800 mg/d, MD 520 mg/d, iv	幻视	4 d	—	—	—
	男	67	LD 400 mg, MD 200 mg, q12 h, po	幻视	2 d	12 d	停药	—
	男	23	6 mg/kg, q12 h, iv	视觉损害	1 d	—	停药	—
	女	9	200 mg, q12 h, po	幻视	3 d	1 d	停药	痊愈
	女	82	200 mg, q12 h, po	畏光	58 d	—	停药	痊愈
	女	33	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视	1 d	5 d	停药	痊愈
	男	46	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视, 幻听	1 d	3 d	停药	痊愈
	男	68	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视	1 d	3 d	停药	痊愈
	男	61	3 mg/kg, q12h, po	幻视	8 d	3 d	停药	痊愈
Demir <sup>[15]</sup>	男	62	LD 6 mg/kg, MD 4mg/kg, q12 h, iv	幻视, 幻听	1 d	5 d	停药	痊愈
	男	61	LD 7 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视	1 d	4 d	停药	痊愈
	女	50	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视	1 d	5 d	减量, 静脉痊愈 改为口服	
	女	38	LD 6 mg/kg, MD 3 mg/kg, q12 h, iv	幻视, 幻听, 肝毒性	6 d	2 d	停药	痊愈
	男	39	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视	1 d	4 d	停药	痊愈
	男	36	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视	1 d	5 d	停药	痊愈
	男	53	LD 4 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, po	幻视	1 d	1 d	继续	痊愈
	男	40	LD 4 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, po	幻视	1 d	1 d	继续	痊愈
	男	9	LD 9 mg/kg, MD 8 mg/kg, q12 h, iv	畏光, 眨眼, 幻视	1 d	2 d	停药	痊愈
	女	17	600 mg, qd, po	畏光	7 d	4 h	停药	痊愈
曹季平等 <sup>[16]</sup>	女	53	LD 300 mg, MD 200 mg, q12 h, iv	畏光, 色视	5 d	4 d	减量	痊愈
单文雅等 <sup>[17]</sup>	男	63	200 mg, q12 h, iv	幻视	4 d	2 d	停药	痊愈
冯飞飞等 <sup>[18]</sup>	男	56	LD 6 mg/kg, MD 3 mg/kg, q12 h, iv	视物模糊, 畏光, 上肢 震颤及惊厥	12 d	7 d	停药	痊愈
陈美兰等 <sup>[19]</sup>	女	42	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视, 自言自语, 失眠	3 d	4 d	停药	痊愈
	男	71	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视, 自言自语	1 d	3 d	停药	痊愈
	男	63	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视, 被害妄想, 自言 自语	3 d	3 d	停药	好转
	男	50	LD 6 mg/kg, MD 3 mg/kg, q12 h, iv	幻视, 自言自语, 行为 异常	1 d	3 d	停药	痊愈
	男	71	LD 6 mg/kg, MD 4mg/kg, q12 h, iv	幻视, 欣快激动, 自言 自语, 失眠	2 d	2 d	停药	痊愈
	男	53	LD 6mg/kg, MD 4mg/kg, q12 h, iv	幻视, 被害妄想, 行为 异常	2 d	4 d	停药	好转
江君微 <sup>[20]</sup>	男	68	200 mg, q12h, ivgtt	幻视	1 d	1 d	停药	痊愈
王金明等 <sup>[21]</sup>	男	33	LD 8 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	幻视, 头晕	4 d	9 d	未停药	痊愈
何少生 <sup>[22]</sup>	男	81	LD 400 mg, MD 200 mg, q12 h, iv	视物模糊, 黄视, 畏光	2 d	5 d	停药	痊愈
吕品等 <sup>[23]</sup>	女	80	LD 400 mg, MD 200 mg, q12 h, iv	黄视, 视物模糊, 畏光	2 d	4 d	停药	痊愈
张琳 <sup>[24]</sup>	男	88	LD 400 mg, MD 200 mg, q12 h, iv	畏光, 流泪, 视物模糊	20 min	1 d	未停药	痊愈
周仑 <sup>[25]</sup>	男	87	LD 400 mg, MD 200 mg, q12 h, po	闭眼幻视	2 d	5 d	停药	痊愈
李静等 <sup>[26]</sup>	男	60	LD 400 mg, MD 200 mg, q12 h, po	幻视	3 d	2 d	未停药	痊愈
林辉煌等 <sup>[27]</sup>	男	80	LD 6 mg/kg, MD 4 mg, q12 h, iv	视力模糊	3 d	3 d	停药	好转
	女	45	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	视物模糊, 色视	1 d	3 d	停药	痊愈
	女	25	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	视物模糊	2 d	2 d	停药	好转
	女	71	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	视物模糊, 绿视	1 d	2 d	停药	好转
	男	77	LD 6 mg/kg, MD 4 mg/kg, q12 h, iv	视物模糊, 黄视	1 d	2 d	停药	痊愈
	男	82	200 mg, q12 h, po	幻视	2 d	—	—	—
张璠璠等 <sup>[28]</sup>	男	55	200 mg, q12 h, po	双眼干涩, 异物感, 畏 光, 视物模糊	42 d	10 d	未停药	好转
陆艳玲等 <sup>[30]</sup>	男	96	LD 6mg/kg, iv, MD 200mg, po, q12 h	视物模糊, 畏光, 嗜睡, 恶心呕吐	8 d	3 d	停药	痊愈
刘云 <sup>[31]</sup>	男	70	400 mg, q12 h, iv	视物模糊, 幻视	3 d	2 d	减量, 静脉痊愈 改为口服	

续表 1

文献	性别	年龄/岁	用法用量	临床表现	用药后发生时间	持续时间	处理措施	转归
任秋霞等 <sup>[32]</sup>	男	63	LD 400 mg, MD 200 mg, q12 h, <i>po</i>	视物模糊, 黄视	5 d	4 d	停药	痊愈
	女	60	LD 6 mg/kg, MD 2 mg/kg, q12 h, <i>iv</i>	视物朦胧, 复视	11 d	9 d	静脉改为口服	痊愈
宋晓兵等 <sup>[33]</sup>	男	75	200 mg, q12 h, <i>po</i>	视物模糊	2 d	6 d	停药	痊愈
徐佳 <sup>[34]</sup>	男	74	LD 300 mg, MD 200 mg, q12 h, <i>iv</i>	幻视, 视觉障碍	3 d	5 d	减量	好转
张青等 <sup>[35]</sup>	男	45	LD 6 mg/kg, MD 3 mg/kg, q12 h, <i>iv</i>	乏力, 视物模糊, 肝功能异常	5 d	10 d	静脉改为口服	痊愈
杨昭毅等 <sup>[36]</sup>	男	69	LD 300 mg, MD 200 mg, q12 h, <i>iv</i>	黄视, 复视, 视物模糊	1 d	2 d	继续	痊愈
张晓娟等 <sup>[37]</sup>	男	77	200 mg, q12 h, <i>po</i>	视物模糊, 意识障碍, 嗜睡	2 d	2 d	停药	痊愈
赵绿翠等 <sup>[38]</sup>	男	83	LD 400 mg, MD 200 mg, q12 h, <i>po</i>	视物模糊, 重影, 幻觉, 失眠	2 d	3 d	静脉改为口服	痊愈
周婧琪等 <sup>[39]</sup>	男	76	200 mg, qd, <i>po</i>	视物模糊, 头晕	1 h	105 d	停药	好转
朱家敏等 <sup>[40]</sup>	男	78	LD 300 mg, MD 200 mg, q12 h, <i>iv</i>	红绿视, 幻视, 视力模糊反应, 自言自语	1 d	2 d	停药	痊愈

—: 未提及, q12 h: 每 12 小时给药 1 次, qd: 1 次/d, *po*: 口服, *iv*: 静脉注射, LD: 负荷剂量, MD: 维持剂量  
 —: not mentioned, q12 h: once every 12 hours, qd: once daily, *po*: oral, *iv*: intravenous, LD: loading dose, MD: maintenance dose

### 3 讨论

#### 3.1 伏立康唑不良反应发生特点

参考伏立康唑药品说明书, 视觉损害是最常见的不良反应, 发生率 > 10%, 包括视力模糊、畏光、色视、色盲、闪光幻觉等。文献报道伏立康唑引起视觉损害的发生率 6.0%~83.3%<sup>[41-43]</sup>, 不良反应发生率差异较大, 可能和纳入的样本量大小有关。本研究发现视力损害表现为幻视、畏光、视力模糊、色视、复视等, 与任晓蕾等<sup>[1]</sup>的研究及药品说明书一致。伏立康唑引起的视觉损害发生在用药后 1~58 d, 3 d 内占比 60% 以上, 持续时间 4 h~365 d, 7 d 内占比 70% 以上, 虽然不同发生时间与持续时间的比例有一定差异, 但时间跨度较大。60 例患者发生了视觉损害后进行了停药、减量、改变给药途径, 大部分患者在采取上述措施后视觉损害症状消失, 3 例患者随访期内视觉损害未恢复。根据伏立康唑说明书, 该药引起的视觉损害多为一过性, 可以完全恢复, 导致停药的情况罕见, 故可能导致医护人员在处理伏立康唑引起的视觉损害时不及时, 本研究结果与说明书描述具有一定的差异。由于视觉对人体至关重要, 故在用药的任何时间段内应严密监护视觉改变, 出现视觉异常, 应及时请眼科会诊, 完善眼科相关检查, 及时评估停药指征, 并进行随访, 以免造成视力永久性损伤。本研究显示男性多于女性, 年龄 ≥ 65 岁占比较多。性别也可能是导致药物吸收、分布、代谢和排泄差异的重要原因之一, 药品说明书提示视觉损害可能与较高的血药

浓度和/或剂量有关。有研究显示在 330 名接受伏立康唑治疗的意大利患者中, 男性患者的药物浓度明显高于女性<sup>[44]</sup>, 视觉损害的发生男性比例是否高于女性还有待更大样本的研究加以验证。老年人发生视觉损害的风险更高, 可能是老年人多病共存, 需要多次入院治疗, 感染曲霉的几率较大, 其次, 老年人肝肾功能下降, 药物的代谢与排泄减弱, 更容易发生药品不良反应。故建议对于老年男性患者需要加强监测视力。

#### 3.2 发生机制

伏立康唑导致视觉损害的发生机制尚不明确。在应用伏立康唑的人群中, 视网膜电生理振幅下降, 但在治疗过程中发现这种变化是可逆的, 推测伏立康唑对杆状和锥体通路有药理作用<sup>[42]</sup>。在猴子身上的研究结果显示伏立康唑诱导视网膜上双极细胞的杆状和锥状通路是具有选择性和可逆性, 使视网膜双极细胞功能障碍, 从而导致视觉异常, 推测伏立康唑引起人类视觉异常也是该机制<sup>[45]</sup>。动物试验结果显示与伏立康唑相关的视觉障碍可能是由于视网膜双极细胞中转化受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 1 (TRPM1) 通道的阻断<sup>[46]</sup>。

#### 3.3 相互作用

1 例患者降低联合用药奥美拉唑的剂量, 未改变伏立康唑的剂量, 患者视觉损害好转<sup>[29]</sup>, 国内也有其他类似案例报道<sup>[47-48]</sup>。伏立康唑在体内经细胞色素 P450 (CYP) 2C19、CYP2C9、CYP3A4 酶代谢, 故与经上述酶代谢的药物、影响酶活性的药物

均存在相互作用。伏立康唑药品说明书提及与质子泵抑制剂联用时仅提及奥美拉唑，其余质子泵未提及，与糖皮质激素的相互作用仅提及泼尼松，其余糖皮质激素未提及。体外研究表明伏立康唑与质子泵抑制剂合用时均存在相互作用，伏立康唑与将伏立康唑与泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑联用时，伏立康唑血药浓度升高幅度最大的是艾司奥美拉唑 51%，幅度最小的是泮托拉唑 22%<sup>[49]</sup>，艾司奥美拉唑是否会导致伏立康唑浓度明显上升，仍需大样本的研究进一步验证。故建议与其他质子泵联用仍密切监测伏立康唑血药浓度。

伏立康唑可能会引起视觉损害，本研究提示不良反应的发生时间及持续时间跨度较大，与药品说明书的描述有差异，建议用药期间应全程监护患者视力改变，尽可能完善眼科检查、伏立康唑血药浓度监测，有条件者可完善基因监测，指导临床用药，减少不良反应的发生。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 任晓蕾, 张晓, 詹轶秋, 等. 伏立康唑临床应用安全性研究: 基于北京市近 10 年药品不良反应监测数据 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(4): 439-442.
- [2] Pakyz A, Bearman G. Adverse drug events complicate antifungal therapy for pulmonary aspergilloma [J]. *Consult Pharm*, 2008, 23(10): 804-808.
- [3] Mounier A, Agard E, Douma I, et al. Macular toxicity and blind spot enlargement during a treatment by voriconazole: A case report [J] *Eur J Ophthalmol*, 2018, 28(4): NP11-NP14.
- [4] Orssaud C, Guillemain R, Lillo Le Louet A. Toxic optic neuropathy due to voriconazole: Possible potentiation by reduction of CYP2C19 activity [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(24): 7823-7828.
- [5] Rausch C R, Kontoyiannis D P. Prolonged voriconazole treatment in a patient with chronic lymphocytic leukemia resulting in a litany of chronic overlapping toxicities [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(3): 747-753.
- [6] Suan D, O'Connor K, Booth D R, et al. Voriconazole toxicity related to polymorphisms in CYP2C19 [J]. *Intern Med J*, 2011, 41(4): 364-365.
- [7] Bayhan G I, Garipardic M, Karaman K, et al. Voriconazole-associated visual disturbances and hallucinations [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016, 35(1): 80-82.
- [8] Lemaitre F, Barbaz M, Scailteux L M, et al. A case-report

of unpredictable and massive voriconazole intoxication in a patient with extensive CYP2C19 and CYP2C9 polymorphisms [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(5): 439-441

- [9] Sakurada H, Yasuhara K, Kato K, et al. An investigation of visual hallucinations associated with voriconazole administration to patients with hematological malignancies [J]. *Pharmazie*, 2016, 71(11): 660-664.
- [10] Jansen J W, Sen S K, Moenster R P. Elevated voriconazole level associated with hallucinations and suicidal ideation: A case report [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(1): 215.
- [11] Hoenigl M, Prattes J, Neumeister P, et al. Real-world challenges and unmet needs in the diagnosis and treatment of suspected invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological diseases: An illustrative case study [J]. *Mycoses*, 2018, 61(3): 201-205.
- [12] Zheng R, Li Y, Guo C, et al. Voriconazole induced hallucinations and visual disturbances in a female child: A case report and literature review [J]. *Front Pediatr*, 2021, 23(9): 655327.
- [13] Blanco-Dorado S, Marques Afonso A T, Bandín-Vilar E J, et al. Voriconazole hepatotoxicity as a result of steroid withdrawal in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(2): 460-462.
- [14] Zonios D I, Gea-Banacloche J, Childs R, et al. Hallucinations during voriconazole therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(1): e7-e10.
- [15] Demir S Ö, Atici S, Akkoç G, et al. Neurologic adverse events associated with voriconazole therapy: Report of two pediatric cases [J]. *Case Rep Infect Dis*, 2016, 2016: 3989070.
- [16] 曹季平, 陈霞. 1 例基因多态性引起伏立康唑致视觉异常的病例分析及处理 [J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1257-1258.
- [17] 单文雅, 饶跃峰. 伏立康唑注射液引起肺部感染患者幻视症 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(8): 781-782.
- [18] 冯飞飞, 张晓云, 任秋霞, 等. 伏立康唑致精神、视觉障碍和肝功能异常 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(2): 128-129.
- [19] 陈美兰, 童秀珍, 李娟, 等. 伏立康唑引起精神症状 6 例临床分析 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(8): 483-485.
- [20] 江君微. 伏立康唑致幻视 1 例 [J]. 医药导报, 2020, 39(1): 120-121.
- [21] 王金明, 洪伟勇, 申昌龙, 等. 伏立康唑致视觉障碍 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(5): 309-311.

- [22] 何少生. 伏立康唑致视觉障碍 1 例分析 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(35): 171-172.
- [23] 吕品, 秦玉花, 赵红卫, 等. 静脉滴注伏立康唑导致视觉异常 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(24): 2162-2163.
- [24] 张琳. 静脉滴注伏立康唑致视觉障碍案例分析 [J]. 北方药学, 2017, 14(12): 178-179.
- [25] 周仑. 口服伏立康唑片致幻视、心功能不全加重 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(8): 718.
- [26] 李静, 王子铭, 司继刚. 伏立康唑合用左氧氟沙星致视觉障碍 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(10): 635-636.
- [27] 林辉煌, 张淑芬. 伏立康唑引起视觉障碍临床分析 [J]. 海峡药学, 2016, 28(7): 281-282.
- [28] 张璠璠, 王辙远, 陈雪平, 等. 临床药师参与 1 例使用伏立康唑产生幻视幻觉不良反应的病例分析 [J]. 海峡药学, 2019, 31(5): 249-250.
- [29] 樊蓉, 党大胜, 赵庆春, 等. 临床药师参与处置伏立康唑致血液系统肿瘤患者视觉障碍的临床实践 [J]. 药学实践杂志, 2013, 31(4): 307-309.
- [30] 陆艳玲, 冯胜进, 韦艳. 伏立康唑致视觉改变 1 例 [J]. 中南药学, 2016, 14(1): 111.
- [31] 刘云. 侵袭性肺曲霉菌感染患者使用伏立康唑致视觉模糊 1 例分析 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(18): 158-160.
- [32] 任秋霞, 朱红, 王艳红, 等. 2 例重度肝硬化患者伏立康唑血药浓度监测与不良反应分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(6): 381-383.
- [33] 宋晓兵, 蒋旭梅, 吴琳琳, 等. 伏立康唑片致视觉障碍 1 例 [J]. 中国执业药师, 2015, 12(8): 48-50.
- [34] 徐佳. 1 例伏立康唑致视觉障碍的药学监护 [J]. 海峡药学, 2019, 31(12): 184-185.
- [35] 张青, 张松, 王雨来, 等. 血药浓度监测下伏立康唑致肝酶升高及视觉异常的药学监护 [J]. 中国药业, 2021, 30(14): 122-124.
- [36] 杨昭毅, 胡晓文, 姜玲. 1 例伏立康唑致视觉障碍伴肝功能损伤的药学监护 [J]. 医药导报, 2017, 36(7): 826-828.
- [37] 张晓娟, 杨宏昕, 郭小彬, 等. 伏立康唑片引起幻视和幻觉不良反应 2 例及相关文献回顾 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6): 588-591.
- [38] 赵绿翠, 奚鑫, 柏占锋, 等. 伏立康唑致视觉和精神障碍不良反应分析 [J]. 中国药业, 2019, 28(10): 73-75.
- [39] 周婧琪, 朱芹汶. 伏立康唑片致视觉异常和视神经萎缩 1 例 [J]. 海峡药学, 2019, 31(1): 270-272.
- [40] 朱家敏, 陈文颖, 劳海燕. 1 例伏立康唑致视觉障碍不良反应的原因分析与药学监护 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(9): 1374-1377.
- [41] Saito T, Fujiuchi S, Tao Y, *et al.* Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: Experience in Japan [J]. *Infection*, 2012, 40(6): 661-667.
- [42] Zrenner E, Tomaszewski K, Hamlin J, *et al.* Effects of multiple doses of voriconazole on the vision of healthy volunteers: A double-blind, placebo-controlled study [J]. *Ophthalmic Res*, 2014, 52(1): 43-52.
- [43] Vehreschild J J, Böhme A, Reichert D, *et al.* Treatment of invasive fungal infections in clinical practice: A multi-centre survey on customary dosing, treatment indications, efficacy and safety of voriconazole [J]. *Int J Hematol*, 2008, 87(2): 126-131.
- [44] Allegra S, De Francia S, De Nicolò A, *et al.* Effect of gender and age on voriconazole trough concentrations in italian adult patients [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(3): 405-412.
- [45] Kinoshita J, Iwata N, Ohba M, *et al.* Mechanism of voriconazole-induced transient visual disturbance: Reversible dysfunction of retinal ON-bipolar cells in monkeys [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8): 5058-5063.
- [46] Xiong W H, Brown R L, Reed B, *et al.* Voriconazole, an antifungal triazol that causes visual side effects, is an inhibitor of TRPM1 and TRPM3 channels [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2): 1367-1373.
- [47] 曾芝雨, 李东良. 伏立康唑与埃索美拉唑相互作用致肝衰竭患者横纹肌溶解一例 [J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(2): 116-117.
- [48] 罗梦林, 蔡小利, 叶飞. 利用艾司奥美拉唑调整伏立康唑血药浓度治疗曲霉菌感染的案例分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(6): 408-410.
- [49] Niece K L, Boyd N K, Akers K S. *In vitro* study of the variable effects of proton pump inhibitors on voriconazole [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(9): 5548-5554.

[责任编辑 高源]