

## 艾沙康唑不良反应文献分析

魏胜林, 刘文影\*

天津市宝坻区人民医院 药剂科, 天津 301800

**摘要:** **目的** 分析艾沙康唑所致药品不良反应的临床特点, 为临床安全应用该药提供参考。**方法** 检索中国知网、万方、维普、PubMed 和 Embase 数据库截至 2024 年 8 月收录的艾沙康唑相关不良反应案例报道和病例系列分析, 对涉及患者的一般资料、用药情况、不良反应发生时间、主要临床表现、治疗及转归等信息进行描述性统计分析。**结果** 共纳入文献 15 篇, 涉及患者 26 例, 男女比例 2.25 : 1, 患者中位年龄 60 (39, 69) 岁, 以肺部侵袭性真菌病治疗性用药为主。不良反应发生中位时间为 10 (4.8, 17.5) d, 20 例 (76.92%) 患者的不良反应发生在用药 1 个月以内。26 例患者共发生 39 例次不良反应, 严重不良反应占比 26.92%, 主要为用药所致的各种程度肝损伤; 不良反应共累及 11 个系统器官 (SOC), 排名前 3 位的为神经系统、肝胆系统和各类实验室检查异常。新的不良反应 (28.21%) 分布于各 SOC, 暂未见明显特征。24 例患者经治疗后好转/痊愈, 中位转归时间为 7 (2, 10.25) d。**结论** 临床在用药时需掌握艾沙康唑致各系统不良反应的特点, 根据其可能机制或流行病学信息, 关注易发生不良反应的高危人群, 以便及时处理用药时遇到的风险。

**关键词:** 艾沙康唑; 侵袭性真菌感染; 肝损伤; 不良反应; 文献分析

**中图分类号:** R978.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3236-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.038

## Literature analysis of adverse reactions to isavuconazole

WEI Shenglin, LIU Wenying

Department of Pharmacy, Baodi District People's Hospital, Tianjin 301800, China

**Abstract: Objective** To analyze the clinical characteristics of adverse drug reactions caused by isavuconazole, and provide reference for the safe use of the drug in clinical practice. **Methods** Retrieve adverse drug reactions case reports and case series analysis related to isavuconazole from databases such as CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, and Embase as of August 2024. Descriptive statistical analysis was conducted on patient general information, medication use, adverse drug reactions occurrence time, main clinical manifestations, treatment, and outcomes. **Results** A total of 15 articles were included in the study, involving 26 patients with a male to female ratio of 2.25 : 1. The median age of the patients was 60 (39, 69) years old, and they mainly used therapeutic drugs for invasive fungal diseases of the lungs. The median time for adverse drug reactions occurrence was 10 (4.8, 17.5) d, and adverse reactions occurred within one month of medication in 20 patients (76.92%). A total of 39 adverse drug reactions occurred in 26 patients, with severe adverse reactions accounting for 26.92%, mainly due to various degrees of liver damage caused by medication. Adverse drug reactions affects a total of 11 systemic organs (SOC), with the top three being the nervous system, hepatobiliary system, and various laboratory abnormalities. The new adverse drug reactions (28.21%) is distributed among various SOC, and no obvious characteristics have been observed yet. 24 patients recovering/recovered after treatment, with a median transition time of 7 (2, 10.25) d. **Conclusion** In clinical practice, it is necessary to understand the characteristics of adverse drug reactions caused by isavuconazole in various systems, and based on its possible mechanisms or epidemiological information, pay attention to high-risk populations that are prone to adverse drug reactions, in order to timely handle the risks encountered during medication.

**Key words:** isavuconazole; invasive fungal infection; liver injury; adverse reactions; literature analysis

近年来侵袭性真菌病的发病率随着糖皮质激素、肿瘤化疗药、抗菌药物及免疫抑制剂等的广泛

使用逐年上升, 死亡率已超过 50%<sup>[1]</sup>。目前临床上使用唑类、棘白菌素类、多烯类和嘧啶类作为治疗

收稿日期: 2024-09-06

作者简介: 魏胜林, 药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: f28140334@163.com

\*通信作者: 刘文影, 药师, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: lwy\_1117@163.com

和预防侵袭性真菌病的主要药物<sup>[2]</sup>。艾沙康唑为最新一代三唑类抗真菌药物，与其他唑类药物相比，其具备特殊的分子结构，可使三唑环定向与真菌 CYP51 蛋白的结合袋接合，从而有更广泛的抗菌谱，包括对伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑耐药的真菌等均具有良好的抗菌活性<sup>[3]</sup>。2015 年美国食品药品监督管理局（FDA）批准艾沙康唑用于一线治疗侵袭性曲霉病和侵袭性毛霉病，2021 年艾沙康唑在中国获批上市。在试验中，艾沙康唑主要的不良反应为导致消化道反应、肝功能异常和 QTc 间期缩短，随着该药在临床使用，一些新的不良反应也被陆续报道<sup>[4-6]</sup>。艾沙康唑在我国上市时间较短，真实世界中较临床试验期间用药的患者类型、年龄段、基础疾病等情况更为复杂，基于上述因素，为了解该药上市后应用的安全性，本研究对艾沙康唑所致不良反应文献进行回顾性分析，以期为患者安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略与文献纳排标准

以“艾沙康唑+致”“艾沙康唑+相关”“艾沙康唑+诱导”“艾沙康唑+不良反应”“艾沙康唑+安全性”的中英文为检索词，检索中国知网、万方、PubMed 和 Embase 数据库收录的艾沙康唑所致不良反应的案例报道或病例系列分析，检索时间为各数据库建库至 2024 年 8 月。纳入标准：①国内外公开发表的案例报道或病例系列分析；②作者明确不良反应与使用艾沙康唑有关，对不良反应有专业的医学判断。排除标准：①病例系列分析中缺少过多重要信息；②无法获取全文导致必要信息不全。将检索到的文献导入 EndNote 20 软件去重，再精读后纳入符合要求的文献。

### 1.2 信息处理方法

采用回顾性分析方法，将文献中患者的性别、年龄、用药情况、合并疾病、不良反应发生时间、临床表现、检查检验、处置、转归等信息汇总至 Microsoft Excel 2013，计数资料以例（%）表示，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  或中位数表示。采用国际医学用语词典 MedDRA 27.0 中的系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）对文献中的不良反应进行术语标准化映射；当原作者对不良反应所下诊断不清晰时，根据 ICH 发布的《MedDRA 术语选择：考虑要点》<sup>[7]</sup>对不良反应进行术语规整。根据国家药品监督管理局（NMPA）《个例药品不良反应收集和报告指导原

则》<sup>[8]</sup>判断是否为严重不良反应报告。

## 2 结果

### 2.1 文献纳入情况

去重后根据纳排标准共纳入文献 15 篇，英文 10 篇，中文 5 篇，涉及 26 例患者。

### 2.2 患者年龄与性别分布

26 例患者中，男性 18 例（69.23%），女性 8 例（30.77%），患者 4~82 岁，中位年龄 60（39，69）岁，按照医学领域有关年龄人群划分标准<sup>[8]</sup>，患者性别年龄分布见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例
<20	4	1	5
20~39	1	1	2
40~59	3	2	5
60~79	9	4	13
≥80	1	0	1
合计	18	8	26

### 2.3 患者原患疾病与用药情况

患者皆为治疗性用药，23 例患者用于肺部侵袭性真菌病，其余患者用于眼眶根霉菌感染、曲霉菌所致多发性脓肿、隐球菌性脑膜炎。患者主要合并肝肾系统疾病（7 例次），造血干细胞/器官移植（7 例次），血液肿瘤、内分泌系统疾病和心血管疾病（各 5 例次）。9 例使用艾沙康唑注射剂，13 例使用艾沙康唑胶囊，4 例用法用量不详。成人患者按照说明书推荐的负荷剂量和维持剂量给药，4 例儿童患者（4、9、11、16 岁）属于超用药人群使用该药，4 岁患者 5.38 mg/(kg·d)，9 岁患者 4 mg/kg，每隔 8 小时用药 1 次，1 天后 4 mg/(kg·d)；其余同成人用法用量。患者的合并用药与合并疾病有关，移植后的患者主要为免疫抑制剂、激素，慢病患者合并用药为降压、降糖药物。3 例患者联合两性霉素 B 抗真菌，1 例联合卡泊芬净抗真菌。

### 2.4 不良反应发生时间和严重性

26 例患者的不良反应发生时间最短为首次用药后，患者用药后出现肌肉疼痛，经 MRI 检查后诊断为药物所致肌炎；最长为连续用药 11 个月后，患者无特殊临床表现，生化检验结果显示胆汁淤积性肝损伤。不良反应发生中位时间为 10（4.8，17.5）d，53.85% 的不良反发生在用药 30 d 以内，见表 2。

表 2 不良反应发生时间分布

Table 2 Time distribution of adverse reactions

发生时间/d	例次/(构成比/%)	累及 SOC (例次)
<7	10 (25.64)	各类检查 (3)、全身性疾病及给药部位各种反应 (2)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 (2)、代谢及营养类疾病 (2)、肝胆系统疾病 (1)
7~30	11 (28.21)	各类检查 (4)、各类神经系统疾病 (2)、全身性疾病及给药部位各种反应 (1)、胃肠系统疾病 (1)、眼器官疾病 (1)、精神病类 (1)、代谢及营养类疾病 (1)
31~90	7 (17.95)	肝胆系统疾病 (3)、各类神经系统疾病 (2)、胃肠系统疾病 (1)、皮肤及皮下组织类疾病 (1)
91~180	10 (25.64)	各类神经系统疾病 (4)、肝胆系统疾病 (2)、皮肤及皮下组织类疾病 (2)、眼器官疾病 (1)、呼吸系统、胸及纵隔疾病 (1)
>180	1 (2.56)	肝胆系统疾病 (1)
合计	39 (100.00)	—

严重不良反应占比 26.92%，主要为用药所致的各种程度肝损伤，发生时间跨度较大。

### 2.5 不良反应累及 SOC 和临床表现

不良反应共累及 11 个 SOC，主要为神经系统疾病、肝胆系统疾病和实验室检查异常，见表 3。文献中描述的具体神经系统症状包括头痛、震颤、

嗅觉丧失，头痛、震颤发生于同一患者，该患者还伴随谵妄的精神症状；肝胆系统疾病中，除了发生肝静脉闭塞 (VOD) 的患者有明显的体征 (体质量增加、腹水增加)，其他肝损伤、肝衰竭患者均无明显不适，为辅助检查发现异常后确诊。新的不良反应占比 28.21%。

表 3 不良反应累及 SOC 和临床表现

Table 3 Adverse reactions involved SOC and clinical manifestations

SOC	PT (例次)	例次 (占比/%)	新的不良反应例次
各类神经系统疾病	神经毒性 (5)、头痛 (1)、嗅觉丧失 (1)*、震颤 (1)*	8 (20.52)	2
肝胆系统疾病	药物诱导的肝损伤 (5)、急性肝衰竭 (1)*、肝静脉闭塞 (1)*	7 (17.95)	2
各类检查	血钙降低 (1)*、白细胞计数降低 (1)、血肌酐升高 (1)、血尿素升高 (1)、全血细胞计数减少 (1)、血白蛋白降低 (1)、肝酶升高 (1)	7 (17.95)	1
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤毒性 (3)	3 (7.69)	0
代谢及营养类疾病	低镁血症 (1)、高甘油三酯血症 (1)*、低钾血症 (1)	3 (7.69)	1
全身性疾病及给药部位各种反应	面部水肿 (1)、虚弱 (1)、外周水肿 (1)	3 (7.69)	0
胃肠系统疾病	呕吐 (1)、胃肠道毒性 (1)	2 (5.13)	0
眼器官疾病	眼痛 (1)*、眼毒性 (1)*	2 (5.13)	2
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌炎 (1)*、肌痛 (1)*	2 (5.13)	2
精神病类	谵妄 (1)	1 (2.56)	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺毒性 (1)*	1 (2.56)	1
合计		39 (100.00)	11

\*为说明书中未收录的不良反应，或已在说明书中收录但严重程度超出了说明书中表述程度的不良反应。

\* refers to adverse reactions not included in the instructions, or have been included in the instructions but the severity of the adverse reactions beyond the extent stated in the instructions.

### 2.6 患者处置和转归

17 例患者停药并对症治疗，5 例痊愈、11 例好

转、1 例不详。7 例为治疗侵袭性真菌病未停药，针对不良反应对症治疗，其中 4 例将治疗剂量减半

(200 mg/d 减量至 100 mg/d), 2 例采用 100 mg/d 和 200 mg/d 隔日交替给药法, 上述 7 例患者中 3 例痊愈、4 例好转。2 例对艾沙康唑采取措施不详, 1 例好转, 1 例转归不详。患者经处置后好转/痊愈的中位时间为 7 (2, 10.25) d。1 例烟曲霉菌感染的患者首次用药后 1 d 即出现面部、外周水肿, 停药好转后再次用药, 5 d 后又出现类似水肿情况, 二次停药予利尿剂治疗后好转。其余患者在因不良反应停药后, 未再次用药。

### 3 讨论

#### 3.1 不良反应与患者性别、年龄的关系

本次纳入研究的案例中, 男女患者比例为 2.25:1, 在临床试验中, 未见不良事件发生率在性别之间有明显差异<sup>[4]</sup>, 但根据上市后基于 FAERS 对艾沙康唑疑似风险信号的挖掘研究中, 真实世界中男性患者使用艾沙康唑所致不良事件的报告数量约为女性患者的 1.6 倍<sup>[9-10]</sup>, 但因报告率不等于发生率, 艾沙康唑所致不良事件是否在性别间有差异还需要更大的样本量来证实。患者中 50% 为 60 岁以上的老年患者, 艾沙康唑药品说明书中示: 老年患者不需要调整剂量, 但用于老年患者的经验有限。真实世界中的不良事件上报情况也反映了使用艾沙康唑致不良事件的 60 岁以上患者构成比超过 50%, 这可能与老年患者更易患侵袭性真菌病, 且生理机能减退, 影响药代动力学有关<sup>[9-11]</sup>。尽管艾沙康唑在老年患者和轻中度肝肾功能损害中无需调整剂量, 临床也应对老年患者谨慎用药, 加强监测。

#### 3.2 不良反应发生时间

本研究中, 患者的不良反应发生时间跨度为 1~308 d, 中位发生时间为 10 (4.8, 17.5) d, 76.92% 的患者不良反应发生在用药 30 d 内, 包括实验室检查异常 (肌酐、尿素、转氨酶升高, 白蛋白、血细胞减少); 肌肉骨骼疾病 (肌炎、肌痛); 精神病 (谵妄); 代谢营养类疾病 (低镁血症、低钾血症、高甘油三酯血症) 等。提示临床在用药前 1 个月内可加强监测上述系统, 部分实验室检查异常是艾沙康唑的常见/偶见反应, 为一过性, 发现后及时给予对症治疗, 患者转归通常良好。发生不良反应距离用药最长的为 308 d, 患者表现为无特殊不适的胆汁淤积性肝损伤。在 III 期临床试验<sup>[4]</sup>中患者最长治疗时间不超过 6 个月。Raschi 等<sup>[12]</sup>通过 FAERS 对药物相关肝损伤 (DILI) 进行了分析, 发现 2.9% 的 DILI 与抗真菌药物有关, 包括伏立康唑和新型三唑类药

物泊沙康唑, 而较长的治疗时间可能与抗真菌药物诱导的肝损伤风险增加有关<sup>[13]</sup>。相关指南<sup>[14]</sup>也指出 DILI 根据不同分型其潜伏期也在数日至数年不等。艾沙康唑目前仍缺乏长期用药经验, 对于需要长期用药的患者要警惕迟发型的不良反应。

#### 3.3 不良反应累及 SOC、临床表现及防治

**3.3.1 肝胆系统疾病** 本次收集到的严重不良反应中有 71.43% 是肝胆系统疾病, 包括 DILI、急性肝衰竭、肝静脉闭塞。以往研究显示, 三唑类所致肝损伤具有典型的 DILI 临床表现, 如乏力、食欲下降、消化道症状、黄疸、肝脏部位疼痛等<sup>[15]</sup>。本次收集到的案例与以往报道不同, 除 VOD 患者有明显的体质量增加、腹水增多的症状, 其余患者无肝损伤的特异性临床表现。患者的肝酶 (ALT、AST、ALP) 均显著升高, 肝损伤类型有肝细胞损伤型和胆汁淤积型, 这与药品说明书和以往报道<sup>[15]</sup>中的信息一致。目前针对抗肿瘤药物、抗结核药物治疗时临床常对高风险人群预防性使用保肝药物, 但使用三唑类是否需要预防性予保肝药物尚不明确, 结合上述案例报道, 艾沙康唑所致肝损伤可能前期并无显著临床表现, 需要定期对患者进行肝功能检查, 以便及时发现异常, 进行干预。研究发现血药浓度、基因多态性和药物相互作用都是可能影响艾沙康唑导致肝损伤的因素<sup>[15-16]</sup>, 本次收集的肝损伤案例中, 有 5 例患者进行了治疗药物监测, 其中 4 例血药浓度处于治疗窗以内, 考虑肝损伤似乎与艾沙康唑血药浓度无关<sup>[13]</sup>。1 例具有 HLA B\*35:02 基因的患者在治疗 45 d 后发生肝损伤, 结合既往研究考虑该患者肝损伤可能与 HLA B\*35:02 基因导致 DILI 风险增加有关<sup>[15, 17]</sup>。已知 4 例肝损伤患者为造血干细胞/器官移植后, 规律服用免疫抑制剂, 尽管艾沙康唑对免疫抑制剂的影响小于伏立康唑和泊沙康唑<sup>[3]</sup>, 但在治疗过程中应密切监测免疫抑制剂的血药浓度。三唑类所致肝损伤在停药后相关症状会明显缓解或消失<sup>[15]</sup>, 这与本研究中的患者情况类似, 患者的肝酶也会根据药物半衰期和 AST、ALT、ALP 的血浆半衰期逐一恢复<sup>[17]</sup>。

**3.3.2 神经系统疾病** 本研究中患者神经系统症状为头痛、震颤、嗅觉丧失, 其机制尚不明确, 但考虑与艾沙康唑较强的中枢神经渗透率有关<sup>[18]</sup>。已有研究显示伏立康唑导致神经系统不良反应与其谷浓度有关, 常伴随低血钠或低血钾<sup>[19]</sup>, 而低钾血症也是艾沙康唑常见的不良反应之一, 其神经系统

毒性也可能继发于低钾血症。相关文献还指出艾沙康唑具有较高的蛋白结合率(>99%),有低蛋白血症的患者体内游离的药物浓度更高,更容易导致不良反应<sup>[18]</sup>。Meta 分析显示艾沙康唑与伏立康唑和两性霉素 B 在神经系统不良反应发生率上无显著差异( $RR=1.04, P=0.71$ )<sup>[1]</sup>。伏立康唑致神经毒性的平均时间为用药后(3.06±0.88) d,多数在 1~3 d 内好转,本次收集到的患者中,患者的不良反应发生的时间为用药后 10~100 d,但头痛、震颤于 2 d 内痊愈,嗅觉丧失的患者转归不详。值得注意的是,既往使用其他三唑类药物出现过神经毒性的患者,在使用艾沙康唑时可能更易出现既往类似不良反应<sup>[20]</sup>,临床在治疗既往有三唑类药物神经毒性史、低钾血症、低蛋白血症的患者时,需要警惕神经系统不良反应。与上文中肝胆系统不良反应不同,发生神经系统不良反应的患者有较为明显的临床表现,临床更易发觉,可及时处置<sup>[21]</sup>。

**3.3.3 其他 SOC 和新的不良反应** 艾沙康唑还可导致各类实验室检查异常,为血细胞减少,肝酶、甘油三酯升高以及对钾、钙、镁电解质等的影响,患者在停药对症治疗后检查指标恢复正常,转归良好。皮肤是药物过敏反应最常累及的系统,皮疹(1.7%)也是艾沙康唑最常见的不良反应之一。各类血细胞的减少可能是艾沙康唑通过骨髓移植和免疫机制破坏共同引起<sup>[22]</sup>。艾沙康唑还引起了一些在临床试验中尚未观察到的不良反应,如震颤、嗅觉丧失、急性肝衰竭、血钙降低、高甘油三酯血症、眼痛、肌炎、肺毒性,其中震颤、嗅觉丧失考虑与艾沙康唑的强中枢神经渗透率有关;虽然药品说明书中提示该药可导致肝酶显著升高,却未达到肝衰竭的严重程度,提示临床,即使已知艾沙康唑的肝毒性风险,但实际不良反应情况可能比说明书中提示的更为严重;发生高酯血症的患者同期合并使用他克莫司,可能因艾沙康唑抑制了 CYP3A4,导致他克莫司的系统暴露量增加,从而导致高酯血症,故在合并使用与艾沙康唑有相互作用的药物时,可以结合治疗药物监测来个体化调整给药剂量。艾沙康唑致其他新的不良反应机制尚不明确,随着其在真实世界中的应用,可能会发生更多非预期的不良反应。

### 3.4 艾沙康唑治疗药物监测

基于艾沙康唑药代动力学数据和临床试验结果<sup>[5]</sup>,共识<sup>[3]</sup>不推荐艾沙康唑进行常规药物监测,但

真实世界研究中已发现艾沙康唑高血药浓度与胃肠系统疾病、神经系统症状和肝功能异常有关<sup>[23]</sup>,本研究中收集到 1 例肝损伤患者,治疗期间艾沙康唑血药浓度升高,考虑该名患者的肝损伤与药物浓度有关<sup>[20]</sup>,指南<sup>[14]</sup>中也提及固有型 DILI 与药物剂量相关性,提示临床在不同患者之间,药物监测所展现的作用可能不同。朱颖等<sup>[23]</sup>建议身体质量指数过高或过低、儿童、特殊基因型、多药治疗等患者,进行艾沙康唑药物监测可能带来更大获益。

综上,艾沙康唑在临床试验中表现出较好的安全性,但由于临床试验的局限性,一些不良反应难以被观察到,随着艾沙康唑在真实世界中的应用,新的不良反应陆续出现,为临床治疗带来挑战。艾沙康唑常作为其他三唑类耐药后治疗侵袭性真菌病的最后防线,因不良反应而停药可能会对患者的原发病治疗产生影响,故临床应尽可能掌握艾沙康唑所致不良反应的特点,做到及时识别,尽早防治。若发生不良反应,应权衡风险-获益,参考说明书、指南以及其他循证证据给予停药、减量或对症治疗,确保患者通过治疗持续获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 张坤, 邓燕, 欧阳冰, 等. 艾沙康唑治疗侵袭性真菌感染的疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(3): 322-326.
- [2] 赵旭初, 胡爱玲. 新型广谱唑类抗真菌药艾沙康唑的研究进展 [J]. 中国真菌学杂志, 2023, 18(3): 265-269.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Marty F M, Ostrosky-Zeichner L, Cornely O A, 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.
- [6] Kullberg B J, Viscoli C, Pappas P G, 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.
- [7] ICH. MedDRA 术语选择: 考虑要点 [EB/OL]. (2024-02-08) [2024-09-03]. <https://admin.meddra.org/sites/default/>

- files/guidance/file/001006\_termselptc\_r4\_24\_mar2024\_Chinese.pdf.
- [8] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告 (2018 年第 131 号) [EB/OL]. (2018-12-19) [2024-09-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181221172901438.html>.
- [9] 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.
- [10] Zhou J X, Wei Z P, Xu B H, *et al.* Pharmacovigilance of triazole antifungal agents: Analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) database [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1039867.
- [11] Patterson T F. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis [EB/OL]. (2022-08-08) [2024-09-03]. <https://lib.plagh.cn/s/cn/uptodate/www/G.https/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis>.
- [12] Raschi E, Poluzzi E, Koci A, *et al.* Assessing liver injury associated with antimycotics: Concise literature review and clues from data mining of the FAERS database [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(8): 601-612.
- [13] Bongomin F, Rodriguez-Goncer I, Lorden C, *et al.* Late-onset isavuconazole-induced liver injury [J]. *Med Mycol Case Rep*, 2018, 22: 11-13.
- [14] 马世武, 刘成海, 刘晓琰, 等. 中国药物性肝损伤诊治指南 (2023 年版) [J]. 胃肠病学, 2023, 28(7): 397-431.
- [15] 向丽萍, 龚卫静, 刘婉玉, 等. 三唑类抗真菌药物致肝损伤的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14): 1475-1480.
- [16] 李超, 郭代红, 朱曼, 等. 三唑类抗真菌药相关肝损伤不良事件监测及风险因素分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(8): 1182-1185.
- [17] Bühler T, Medinger M, Bouitbir J, *et al.* Hepatotoxicity due to azole antimycotic agents in a HLA B\*35:02-positive patient [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 645.
- [18] 马昱, 王晓锋, 张建萍. 艾沙康唑致药源性谵妄 1 例 [J]. 医药导报, 2024, 43(8): 1335-1337.
- [19] 程林, 梁再明, 刘职瑞, 等. 伏立康唑致神经系统不良反应的临床特征及低血钾和低血钠发生情况 [J]. 中国药房, 2021, 32(20): 2520-2524.
- [20] Bongomin F, Maguire N, Moore C B, *et al.* Isavuconazole and voriconazole for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: A retrospective comparison of rates of adverse events [J]. *Mycoses*, 2019, 62(3): 217-222.
- [21] 熊立广, 李昕, 向德标, 等. 抗菌药物神经毒性的机制及危险因素研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(4): 381-391.
- [22] 刘晓平, 林小鲁, 李剑芳. 1 例艾沙康唑致患者全血细胞减少的病例分析 [J]. 中国药房, 2024, 35(7): 881-885.
- [23] 朱颖, 高杰. 艾沙康唑在特定情况下开展治疗药物监测的研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(10): 796-800.

[责任编辑 高源]