

【 临床评价 】

重症患者伏立康唑血药谷浓度监测分析

梁 培¹, 郭晓芳²

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 重症医学科, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 通过分析重症患者伏立康唑血药谷浓度的变化, 探讨重症患者最优化的伏立康唑给药方案。 **方法** 采用回顾性分析研究, 选择2014年12月—2016年12月入住南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科使用伏立康唑并监测伏立康唑血药谷浓度的重症患者, 从性别、年龄、体重、APACHE2评分、剂量、总胆红素、白蛋白与浓度相关性, 浓度分布情况、质子泵抑制剂对伏立康唑血药谷浓度的影响及疗效等进行统计分析。 **结果** 共纳入99例患者, 监测150例次伏立康唑血药谷浓度, 其中仅76.00% (114/150) 达目标范围1~5.5 mg/L, <1 mg/L占13.33% (17/150), >5.5 mg/L占12.67% (19/150); 高龄患者 (年龄≥60岁) 伏立康唑血药谷浓度与中青年组相比有统计学差异 ($P<0.05$), 多重线性回归分析显示, 除年龄外 ($P=0.000$), 性别、体重、体重标准化剂量、APACHE2评分、总胆红素及白蛋白对血药谷浓度的影响均无统计学意义; 是否使用质子泵抑制剂与伏立康唑血药谷浓度无显著性差异 ($P=0.165$), 联用泮托拉唑患者血药浓度呈上升趋势 ($P=0.054$), 联用泮托拉唑与艾司奥美拉唑相比伏立康唑谷浓度比较有统计学差异 ($P=0.036$); 伏立康唑达标者与未达标者病死率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.059$, $P=0.809$)。 **结论** 伏立康唑血药谷浓度个体差异大, 因此临床有监测的必要, 年龄、联用质子泵抑制剂对伏立康唑血药谷浓度影响较大, 制定给药方案时需考虑这些因素的影响。

关键词: 重症患者; 伏立康唑; 血药谷浓度

中图分类号: R969.11

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)11-1587-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.011

Analysis of voriconazole trough plasma concentrations in critical patients

LIANG Pei¹, GUO Xiao-fang²

1. Department of Pharmacy, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, China;

2. Department of ICU, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, China

Abstract: **Objective** To observe the changes in voriconazole plasma trough concentration in critical patients, and explore its optimal dosage. **Methods** A retrospective analysis was carried out in critical patients with voriconazole and voriconazole therapeutic drug monitoring (TDM) in intensive care unit (ICU) of the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School from December 2014 to December 2016. The patients' age, sex, dose, and other general information, voriconazole trough concentrations, influence of proton pump inhibitors (PPIs) on plasma trough concentrations, efficacy were analyzed retrospectively. **Results** 150 times of voriconazole plasma trough concentration in 99 patients were enrolled, and it was found that only 76.00% (114/150) reached the target concentration (1—5.5 mg/L), 13.33% (17/150) < 1 mg/L and 12.67% (19/150) > 20 mg/L. Significant difference was observed between old patients (≥60 years old) and other patients (< 60 years old) ($P<0.05$), age ($P=0.000$) was found to be correlated to plasma trough concentrations by multiple linear regression analysis, but sex, body weight, weighted dose, APACHE2 score, total bilirubin and albumin don't; there was no significant difference of plasma trough concentration of voriconazole between the use of PPIs, the concentration tended to increase with pantoprazole ($P=0.054$), and was statistically different compared with that of esomeprazole ($P=0.036$); There was no significant difference in mortality between patients with targeting trough plasma concentrations and those without ($\chi^2=0.059$, $P=0.809$). **Conclusions** Voriconazole plasma trough concentration

收稿日期: 2017-08-03

作者简介: 梁 培, 主管药师, 硕士, 研究方向为 ICU 合理用药。Tel: (025) 83106666 E-mail: liangpeimail@163.com

has great variation between individuals, so constant monitoring is necessary. Age and the combination of PPIs show a relatively significant influence on the serum trough concentrations, and they should be taken into consideration in dosage to be given.

Key words: Critical patient; Voriconazole; Trough plasma concentration

伏立康唑为三唑类抗真菌药物,抗菌谱广,主要对曲霉有杀菌作用,对念珠菌属也具有良好抗菌作用,包括氟康唑耐药的克柔念珠菌属、光滑念珠菌属也有良好抗菌作用。对尖端赛多孢子菌、链孢霉属也具有抗菌活性^[1]。伏立康唑体主要通过细胞色素 P450 酶代谢 (CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4) 并通过尿液经肾排泄,在体内具有饱和性,呈非线性药动学特征。CYP2C19 的基因多态性、药物间相互作用等导致伏立康唑体内血药浓度具有较大的个体变异。其血药浓度与临床疗效和不良反应显著相关。国外有文献报道伏立康唑血药谷浓度的安全范围为 1.0~5.5 mg/L, 当血药浓度高于 1.0 mg/L 时,才能充分获得临床治疗效果,而当谷浓度高于 5.5 mg/L 时,容易引起视觉改变、视觉障碍、肝功能损害等不良反应^[2]。因此南京大学医学院附属鼓楼医院治疗药物监测实验室建议临床将伏立康唑血药谷浓度范围控制在 1.0~5.5 mg/L。本研究对使用伏立康唑并进行血药浓度监测的重症患者进行监测分析,旨在为重症患者临床合理使用伏立康唑提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择

回顾性收集 2014 年 12 月—2016 年 12 月入住南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科 (ICU) 患者的临床资料。入选标准: ①年龄 ≥18 岁; ②疑似或确诊真菌感染; ③应用伏立康唑抗感染并监测血药谷浓度。排除标准: ①使用伏立康唑未达到血药稳态浓度。

1.2 一般资料

最终纳入 99 例患者,测量伏立康唑血药谷浓度 150 例次,其中男性 64 例,女性 35 例;年龄 21~93 岁,平均 (63.67) 岁;急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 (21.91) 分;肺部感染 59 例,腹腔感染 33 例,血流感染 5 例,皮肤软组织感染 2 例。

1.3 研究方法

1.3.1 伏立康唑使用方法 ①静脉滴注: 首日负荷剂量 300 mg 或 400 mg 每 12 h (注射用伏立康唑,辉瑞制药有限公司或珠海亿邦制药有限公司生产) 加入 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 100 mL

静脉滴注,滴注时间为 1 h,此后改为维持剂量 200 mg 或 300 mg 每 12 h; ②口服: 剂量为 200 mg 每 12 h (伏立康唑片,辉瑞制药有限公司),如为单纯口服治疗,首次负荷剂量为 400 mg 每 12 h。

1.3.2 伏立康唑血药浓度测定方法 伏立康唑达稳态后,每次用药前 30 min 抽取静脉血 3 mL 送检。高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑浓度。浓度不达标者经过剂量调整后按照同样方法再次抽血送检。采用高效液相色谱法测定伏立康唑血药谷浓度。检测仪器安莱科前端二维色谱,样品配制 100 μL 血样+200 μL 乙腈,3 000 r/min 离心 5 min,取上清 5 μL 进行分析,具体分析条件及相关方法学验证见文献^[3]。

1.3.3 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料两组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;多重线性回归法分析伏立康唑浓度的影响因素;采用 Kaplan-Meier 法分析伏立康唑血药谷浓度达标与未达标对患者预后的影响。

2 结果

2.1 伏立康唑血药谷浓度分布情况

针对收集患者所测血药浓度进行分析,具体见表 1。150 例次伏立康唑血药谷浓度中,11.33% (17 例次) <1 mg/L, 76.00% (114 例次) 在目标范围 1~5.5 mg/L, 12.67% (19 例次) >5.5 mg/L。

表 1 伏立康唑血药谷浓度分布情况

Table 1 Blood trough concentration distribution of voriconazole

谷浓度/ (mg·L ⁻¹)	n/例	构成比/%	平均值/ (mg·L ⁻¹)
<1.0	17	11.33	0.68±0.21
1.0~5.5	114	76.00	2.77±1.22
>5.5	19	12.67	7.38±1.59
合计	150	100	3.11±2.13

2.2 年龄

将患者根据年龄分为 <45 岁 (1 组)、45~59 岁 (2 组)、≥60 岁 (3 组) 3 个组别,进行血药浓度结果比较分析,具体见表 2。1 组与 2 组相比无显著性差异 (*P*=0.982), 1 组与 3 组、2 组与 3 组比

较有统计学差异 (P 均为 0.002), 考虑高龄患者伏立康唑血药谷浓度高于中青年组。对 60 岁以上人群进行亚组分析 (60~69 岁, 70~79 岁, ≥ 80 岁), 分别有 25、31、41 例次, 伏立康唑血药谷浓度平均值分别为 2.23、3.38、4.30 mg/L, 60~69 岁组与 70~79 岁组、 ≥ 80 岁组比较有统计学差异 (P 值分别为 0.004、0.000), 而 70~79 岁组与 ≥ 80 岁组比较无统计学差异 ($P=0.290$)。

2.3 质子泵抑制剂对伏立康唑血药谷浓度的影响

对于重症患者, 质子泵抑制剂常用来预防应激性溃疡, 而部分质子泵抑制剂为 CYP2C19 的底物, 可能影响伏立康唑血药谷浓度。本研究纳入的 150

例次伏立康唑血药谷浓度中, 有 118 例次使用了质子泵抑制, 包括泮托拉唑和艾司奥美拉唑, 对各药物对伏立康唑血药谷浓度的影响分别进行了分析, 具体见表 3。由表 3 可见, 是否使用质子泵抑制剂与伏立康唑血药谷浓度无显著性差异 ($P=0.165$); 对质子泵抑制剂进行亚组分析, 泮托拉唑组与艾司奥美拉唑组伏立康唑谷浓度比较有统计学差异 ($P=0.036$), 两组分别把质子泵抑制剂与伏立康唑联用时长与伏立康唑血药谷浓度进行分析, 结果显示泮托拉唑组与艾司奥美拉唑组与伏立康唑联用时长与血药谷浓度均无显著性差异 (P 分别为 0.089、0.395)。

表 2 不同年龄组伏立康唑血药谷浓度的比较

Table 2 Comparison of voriconazole blood trough concentration in different age groups

年龄/岁	人次		例次		谷浓度/ (mg·L ⁻¹)
	人次/人	占比/%	n/例	占比/%	
<45	18	18.18	28	18.66	2.22±2.24
45~60	20	20.20	25	16.67	2.23±1.47
≥ 60	61	61.62	97	64.67	3.81±2.95
合计	99	100.00	150	100.00	3.26±2.73

表 3 质子泵抑制剂对伏立康唑血药谷浓度的影响

Table 3 Effects of proton pump inhibitors on voriconazole blood trough concentration

质子泵抑制剂	n/例	构成比/%	平均值/ (mg·L ⁻¹)	P 值
N.A	32	21.33	2.66±1.80	-
质子泵抑制剂	118	78.67	3.24±2.20	0.165
泮托拉唑	82	54.67	3.51±2.23	0.054
艾司奥美拉唑	36	24.00	2.02±2.02	0.943

N.A 未使用质子泵抑制剂

2.4 影响伏立康唑血药谷浓度的回归分析

临床上影响伏立康唑血药谷浓度的可能因素还包括性别、年龄、体重、APACHE2 评分、总胆红素、白蛋白等, 对所搜集的以上数据进行多重线性回归分析显示, 患者的年龄对伏立康唑血药谷浓度的影响具有统计学意义 ($P=0.000$), 而性别、体质量、体质量标准化剂量、APACHE2 评分、总胆红素及白蛋白对伏立康唑血药谷浓度的影响均无统计学意义。见表 4。

2.5 伏立康唑疗效

研究纳入 99 例患者, 伏立康唑血药谷浓度达标组与未达标组患者 28 d 生存曲线分析结果显示 (图 1), 谷浓度达标组病死率 32.56% (28/86), 未达标

组病死率 38.46% (5/13), 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.059$, $P=0.809$)。

表 4 多重线性回归分析伏立康唑血药谷浓度的影响因素

Table 4 Multiple linear regression analysis of influencing factors of voriconazole blood trough concentration

影响因素	OR 值	95%CI	P 值
性别	1.172	0.978~1.403	0.086
年龄	1.423	1.019~1.055	0.000
体质量	0.913	0.919~1.046	0.550
体质量标准化剂量	1.023	0.690~1.568	0.850
APACHE2 评分	0.966	0.941~1.040	0.659
总胆红素	1.007	0.988~1.013	0.926
白蛋白	0.915	0.893~1.033	0.275

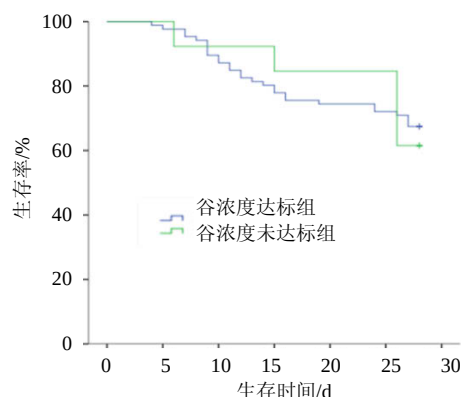


图1 99例重症患者伏立康唑血药谷浓度达标组与未达标组28d生存曲线

Fig. 1 28 days survival curve of voriconazole trough concentration of blood group and the group did not meet the standards in 99 cases of severe patients

3 讨论

伏立康唑为治疗侵袭性肺曲霉感染的首选药物, 2016年美国感染病协会(IDSA)《曲霉病诊治指南》指出^[5]: 治疗侵袭性肺曲霉感染, 推荐使用伏立康唑进行初始治疗; 唑类用药者血药浓度达到稳态时, 推荐进行治疗药物监测。一方面原因为伏立康唑主要通过肝细胞色素P450同工酶CYP2C19、CYP3A4和CYP2C9代谢, 其中CYP2C19为其主要代谢途径^[6], 约49%的个体差异可以由CYP2C19基因变异解释^[7]。根据CYP2C19基因型不同, 可将个体分为纯合子快代谢型、杂合子快代谢型以及纯合子慢代谢型, 亚洲人慢代谢型高达15%~20%^[8], 梁峰华等^[6]研究结果类似, 快、慢代谢分别为14.29%及24.49%。另一方面, 伏立康唑既是P450同工酶的底物, 又是其抑制剂, 临床上很多药物与伏立康唑有共同的代谢途径, 存在较多的相互作用。多项研究研究结果表明, 伏立康唑药动学个体差异性明显, 血药浓度与疗效和毒性存在相关性^[2,9-11]。因此在使用伏立康唑的过程中有必要进行药物浓度监测。

参考相关文献本院ICU将伏立康唑谷浓度的目标范围定于1.0~5.5 mg/L^[2], 因目标谷浓度范围窄, 而重症患者病情复杂, 影响伏立康唑浓度的因素多。从本院ICU2014年12月—2016年12月间的伏立康唑血药谷浓度监测结果可知, 在常规治疗剂量下, 23%的患者不在治疗范围内。对多种可能影响伏立康唑血药谷浓度的因素进行回归分析可知, 患者的年龄对血药浓度的影响较大($P<0.05$), 而性别、体质量、体质量标准化剂量、APACHE2评分、总

胆红素及白蛋白对血药谷浓度的影响无统计学意义。60岁及以上年龄组伏立康唑血药谷浓度高于60岁以下组患者, 且随着年龄增加, 血药谷浓度升高。这与国外相关报道一致^[12-13], 报道指出, 伏立康唑在老年患者(≥ 65 岁)中的平均血药浓度比年轻患者高80%~90%, 而按常规剂量给予伏立康唑, 高龄患者血药浓度较年轻患者高60%~80%。考虑原因为伏立康唑主要经肝脏代谢排泄, 随着年龄的增加, 肝脏代谢功能减弱, 伏立康唑的代谢及排泄减慢, 体内蓄积增加, 从而致使血药浓度升高。因此, 建议高龄患者使用伏立康唑时, 及时监测血药浓度。

Park等^[11]在一项多中心研究中指出, 伏立康唑血药浓度与年龄及给药剂量呈显著性正相关, 与体重呈显著性负相关。而本研究结果显示伏立康唑血药谷浓度与体重标准化剂量及体质量均无显著相关性, 一方面原因考虑为伏立康唑的药动学参数个体差异大, 体内呈非线性药动学特性, 且与代谢基因型和药物相互作用有密切的联系; 另一方面考虑重症患者病情复杂, 影响伏立康唑浓度的因素多, 包括肝功能不同程度损害、血浆分布容积异常、组织灌注水平不足等; 还有可能是数据的收集部分出现问题, 本研究纳入的患者大多数为老年患者, 且体重差异较小, 可能会对结果产生影响。

有体外研究结果^[14]显示, 因奥美拉唑、艾司奥美拉唑主要由CYP2C19代谢, 且对CYP2C9有抑制作用, 两药与伏立康唑联用时, 一同作为代谢底物, 竞争酶的作用部位, 同时均抑制酶的活性, 导致药物在体内蓄积, 血药浓度升高, 而泮托拉唑对酶的抑制作用较弱, 体外实验结果显示奥美拉唑明显抑制CYP2C19导致伏立康唑血药谷浓度升高而泮托拉唑对伏立康唑血药浓度影响不明显。而Cojutti等^[15]临床试验研究指出, 泮托拉唑与奥美拉唑(用量 >40 mg/d)可导致伏立康唑血药谷浓度升高, 且泮托拉唑和奥美拉唑用量越大, 血药浓度升高越明显, 有约25%两药联用患者的伏立康唑血药谷浓度高于5.5 mg/L。本实验结果与Cojutti等研究结果相似, 联合使用质子泵抑制剂患者与未使用质子泵抑制剂患者相比, 伏立康唑血药谷浓度有升高趋势($P=0.165$), 联用泮托拉唑患者上升趋势明显($P=0.054$), 而联用艾司奥美拉唑患者血药浓度与未使用质子泵抑制剂患者比较无统计学差异($P=0.943$), 且联用泮托拉唑组与艾司奥美拉唑组伏立康唑谷浓度比较有统计学差异($P=0.036$), 考虑原

因为ICU泮托拉唑用量一般为80 mg/d,而艾司奥美拉唑用量为40 mg/d所致。进一步对联用质子泵抑制剂的时长对伏立康唑血药谷浓度的影响进行分析,发现联用时长与伏立康唑血药谷浓度无显著性差异。

本研究结果显示伏立康唑血药谷浓度与预后之间不存在显著相关性。考虑原因为本研究纳入的患者部分为混合细菌或其他病毒感染,单一伏立康唑血药谷浓度难以成为影响预后的独立因素;另一方面可能与研究样本量较小有关。

4 结论

重症患者体内病理生理学的变化使抗菌药物在体内药动学发生改变,如器官功能损害^[16-17]、器官高灌注^[18-20]、感染部位血运障碍灌注减少^[21-24]等。伏立康唑血药浓度的影响因素多,个体差异大,并有药物相互作用的影响。且其临床疗效、不良反应与血药谷浓度相关^[25]。因此,在临床上制定伏立康唑给药方案时,需充分考虑各个方面的因素,同时进行伏立康唑血药谷浓度监测,以提高临床疗效和用药安全性。

参考文献

- [1] 何高丽,张菁.伏立康唑治疗药物浓度监测的探讨[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(1):77-81.
- [2] Dolton M J, Ray J E, Chen S C, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9): 4793-4799.
- [3] 武晓捷,董晓易,陈轶坚,等.伏立康唑治疗药物浓度监测方法的建立[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(2):118-122.
- [4] Lewis R E. What is the "therapeutic range" for voriconazole? [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46: 212-214.
- [5] Patterson T F, Thompson G R 3rd, Denning D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60.
- [6] 梁峰华,孟冬梅,谢慧,等.CYP2C19基因多态性对侵袭性真菌感染重症患者伏立康唑血药浓度的影响[J].中国医院药学杂志,2015,35(16):1456-1661.
- [7] Lee S, Kim B H, Nam W S, et al. Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(2): 195-203.
- [8] 雷和平,周宏灏.伏立康唑的药代动力学及其与其他药物间的相互作用[J].实用医学杂志,2008,2(11):2011-2013.
- [9] Pascual A, C'alandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(2): 201-211.
- [10] Howard A, Hoflmab J, Sheth A. Clinical application of voriconazole concentrations in the treatment of invasive aspergillosis [J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(12): 1859-1864.
- [11] Park W B, Kim N H, Kim K H, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(8): 1080-1087.
- [12] Physicians' desk reference PDR [M]. 59 th ed. Montvale, N J: Thomson PDR, 2005: 2647-2656.
- [13] Jeu L, Piacenti F J, Lyakhovetskiy A G, et al. Voriconazole [J]. Clin Ther, 2003, 25(5): 1321-1381.
- [14] Li X Q, Andersson T B, Ahlstrom M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole,esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities [J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(8): 821-827.
- [15] Cojutti P, Candoni A, Forghieri F, et al. Variability of Voriconazole Trough Levels in Haematological Patients: Influence of Comedications with cytochrome P450 (CYP) Inhibitors and/or with CYP Inhibitors plus CYP Inducers [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 118(6): 474-479.
- [16] Parrillo J E, Parker M M, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy [J]. Ann Intern Med, 1990, 113(3): 227-242.
- [17] Marshall J C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome [J]. Crit Care Med, 2001, 29(Suppl 7): S99-S106.
- [18] Parrillo J E. Pathogenetic mechanisms of septic shock [J]. N Engl J Med, 1993, 328(20): 1471-1477.
- [19] Conil J M, Georges B, Lavit M, et al. A population pharmacokinetic approach to ceftazidime use in burn patients: Influence of glomerular filtration, gender and mechanical ventilation [J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(1): 27-35.
- [20] Pea F, Porreca L, Baraldo M, et al. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures [J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 45(3): 329-335.

- [21] Dahyot C, Marchand S, Bodin M, et al. Application of basic pharmacokinetic concepts to analysis of microdialysis data: Illustration with imipenem muscle distribution [J]. *Clin Pharmacokinet* in press, 2008, 47(3): 181-189.
- [22] Joukhadar C, Frossard M, Mayer B X, et al. Impaired target site penetration of betalactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(2): 385-391.
- [23] Roberts J A, Roberts M S, Robertson T A, et al. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—Bolus vs continuous administration? [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3): 926-933.
- [24] Sauermann R, Delle-Karth G, Marsik C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefpirome in subcutaneous adipose tissue of septic patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(2): 650-655.
- [25] Kim S, Yim D, Choi S, et al. International journal of infectious diseases voriconazole-related severe adverse events; clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients [J]. *Inter J Infect Dis*, 2011, 15(11): 753-758.