

- Germany, June to October 2019 [J]. Euro Surveil, 2019, 24 (50): 1900734.
- [5] LARA-POMPA N E, HILL S, WILLIAMS J, et al. Use of standardized body composition measurements and malnutrition screening tools to detect malnutrition risk and predict clinical outcomes in children with chronic conditions [J]. Am J Clin Nutr, 2020, 112(6): 1456-1467.
- [6] 陈锶, 黄为民. 三种评分系统预测新生儿呼吸窘迫综合征死亡风险的效能比较[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(10): 983-987.
- [7] 徐豪, 王云凤, 司沛茹, 等. 新生儿病区多重耐药菌分布及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(5): 39-42.
- [8] 张静, 李渠, 李芹. 2012-2018 年某三甲妇幼保健院新生儿室多重耐药菌的趋势变化及感染特点[J]. 医学检验与临床, 2020, 31(6): 16-19, 61.
- [9] 齐臻. 多重耐药肺炎克雷伯菌耐药机制及治疗策略的研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(6): 794-798.
- [10] BASSETTI M, RIGHI E, CARNELUTTI A, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018, 16(10): 749-761.
- [11] PETTY N K, ZAKOUR N L, STANTON-COOK M, et al. Global dissemination of a multidrug resistant *Escherichia coli* clone [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(15): 5694-5699.
- [12] MARTIN R M, BACHMAN M A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004.
- [13] 殷丽军, 杨韦菁, 缪瑾, 等. 新生儿重症监护患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌定植发展为感染的危险因素分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(1): 15-21.
- [14] 周金燕, 陈朔晖. 新生儿重症监护病房多重耐药菌医院感染防控的研究进展[J]. 护理与康复, 2022, 21(3): 82-85.
- (编辑:杨丹)
(收稿日期:2022-10-29 修回日期:2023-07-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.03.008

· 论著 ·

某院 139 例儿童应用泊沙康唑情况分析

吴娟, 闵丽婷, 姜华, 袁雅文, 于丽婷, 张顺国 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

[摘要]目的:分析我院儿童泊沙康唑的应用情况,为临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,分析我院 2021 年 5 月至 2022 年 4 月使用泊沙康唑的 139 例患儿的用药情况、转归、联合用药以及不良反应发生情况。结果:我院泊沙康唑用于侵袭性真菌病(IFD)的预防以及念珠菌、曲霉菌、毛霉菌感染的治疗,药物和剂型选择合理,剂量适当;疗效欠佳或感染进展的患儿死亡或放弃治疗的比例高于未发生感染进展的患儿;联合用药涉及的品种较多;出现过敏反应和静脉炎各 1 例、肝脏不良反应 2 例。结论:泊沙康唑在我院患儿中的应用合理、安全性良好,但联合用药仍需进一步规范。应当积极开展治疗药物监测(TDM),及时调整给药方案,保障患儿用药安全有效。

[关键词]泊沙康唑;儿童;侵袭性真菌病;不良反应

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)03-0032-04

Application of Posaconazole in 139 Children in a Hospital

Wu Juan, Min Liting, Jiang Hua, Yuan Yawen, Yu Liting, Zhang Shunguo (Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

[Abstract] Objective: To review the application of posaconazole in children in our hospital, so as to provide reference for rational drug use in clinic. **Methods:** Medication, outcome, drug combination and adverse drug reactions of 139 children administrated with posaconazole in our hospital from May 2021 to Apr. 2022 were retrospectively analyzed. **Results:** Posaconazole was used in prophylaxis against invasive fungal disease (IFD) and treatment of *Candidiasis*, *Aspergillosis* and *Mucormycosis*. The selection of drugs and dosage forms was rational and the dose was appropriate. The proportion of deaths and abandoning treatment was significantly higher in children with poor response or infection progression than in those without infection progression. There were many varieties of drug combination. Allergic reaction and phlebitis respectively occurred in 1 case and liver adverse drug reaction was observed in 2 cases. **Conclusion:** The application of posaconazole is rational and safe in our hospital. However, drug combination should be further regulated. It is necessary to perform therapeutic drug monitoring (TDM) and adjust the dosing regimen in time to ensure the safety and effectiveness of medication in children.

[Keywords] posaconazole; children; invasive fungal disease; adverse drug reactions

基金项目:上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项,编号 202140157。

作者简介:吴娟(1985.02-),女,博士,副主任药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: wujuan@smc.com.cn。

通信作者:张顺国(1968.07-),男,大学本科,副主任药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: zhangshunguo@smc.com.cn。

泊沙康唑 (posaconazole) 是第二代三唑类广谱抗真菌药物,通过抑制羊毛甾醇 14-去甲基化酶阻断麦角固醇的合成,从而破坏真菌细胞膜的完整性^[1-2]。泊沙康唑被批准用于预防 ≥ 13 岁因接受造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT)、血液肿瘤化疗等导致重度免疫缺陷患者的侵袭性真菌病 (invasive fungal disease, IFD) 以及治疗伊曲康唑、氟康唑耐药的口咽念珠菌病。2021 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 又批准泊沙康唑用于治疗 ≥ 13 岁患者的侵袭性曲霉病以及预防 ≥ 2 岁儿童的 IFD^[3]。我国尚未批准泊沙康唑在 < 13 岁儿童的应用。因此,本研究通过对我院 2021 年 5 月至 2022 年 4 月使用泊沙康唑的 139 例患儿的用药情况进行调研,为泊沙康唑在儿科人群的应用提供参考。

1 资料与方法

采用回顾性研究方法,检索医院信息系统 (HIS),获取我院 2021 年 5 月至 2022 年 4 月使用泊沙康唑的患儿信息。调查内容包括患儿的人口学资料 (性别、年龄、身高、体质量等)、科室、诊断、病理状态、泊沙康唑的剂型选择、用法用量、疗程、转归、联合用药、不良反应等,进行统计分析。应用 SPSS 25.0 软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验或单因素方差分析,非正态分布的计量资料以中位数 (范围) 表示,采用秩和检验,计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况

2.1.1 人口学资料 纳入患儿共 139 例,应用泊沙康唑共 167 例次,其中男 96 例 (69.06%),女 43 例 (30.94%); 年龄 7 个月 ~ 17 岁 [(6.27 ± 4.15) 岁], 其中 < 2 岁 24 例, 2 ~ < 13 岁 106 例, ≥ 13 岁 9 例; 体质量 (22.21 ± 12.86) kg, 体质量指数 (BMI) (16.25 ± 2.66) kg/m²。

2.1.2 科室和原发疾病分布 167 例次患儿中, 132 例次 (79.04%) 来自血液肿瘤科, 20 例次 (11.98%) 来自儿童重症监护室, 12 例次 (7.19%) 来自感染科, 2 例次 (1.20%) 来自内分泌遗传代谢科, 1 例次 (0.60%) 来自风湿免疫科。139 例患儿原发疾病主要涉及血液肿瘤、再生障碍性贫血、原发性免疫缺陷病等。数量排名前五的临床诊断为急性淋巴细胞白血病 (36 例, 25.90%)、急性髓系白血病 (17 例, 12.23%)、伯基特淋巴瘤 (12 例, 8.63%)、再生障碍性贫血 (12 例, 8.63%)、神经母细胞瘤 (10 例, 7.19%)。

2.1.3 患儿病理状态 139 例患儿中, 移植状态 61 例 (43.88%), 接受化疗 54 例 (38.85%), 接受细胞治疗 21 例 (15.11%), 原发性免疫缺陷 3 例 (2.16%)。167 例次患儿中合并与泊沙康唑吸收相关的病理状态: 腹泻 15 例次 (8.98%), 呕吐 7 例次 (4.19%), 肠排异 3 例次 (1.80%), 口腔黏膜炎 3 例次 (1.80%)。

2.2 泊沙康唑临床使用情况

2.2.1 用药目的与剂型选择 167 例次患儿中, IFD 预防 131 例次 (78.44%), 治疗 36 例次 (21.56%); 混悬液 149 例次 (89.22%), 肠溶片 8 例次 (4.79%), 注射剂 10 例次 (5.99%)。泊沙康唑混悬液用于预防 IFD 的比例高于肠溶片和注射剂 ($\chi^2 = 42.941, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 泊沙康唑用药目的与剂型选择

剂型	预防/例次 (%)	治疗/例次 (%)	合计/例次
混悬液	129 (86.58)	20 (13.42)	149
肠溶片	1 (12.50)	7 (87.50)	8
注射剂	1 (10.00)	9 (90.00)	10

2.2.2 IFD 病原菌情况 36 例次治疗用泊沙康唑的患儿中, 确诊 2 例次 (5.56%), 临床诊断 24 例次 (66.67%), 拟诊 4 例次 (11.11%), 未确定 6 例次 (16.67%)。确诊和临床诊断的 26 例次患儿中, 9 例次 (34.62%) 为念珠菌感染, 7 例次为曲霉菌感染 (26.92%), 6 例次 (23.08%) 为曲霉菌合并毛霉菌感染, 3 例次 (11.54%) 为毛霉菌感染, 1 例次 (3.85%) 为念珠菌合并曲霉菌感染。

2.2.3 用药剂量与疗程 167 例次患儿使用泊沙康唑的日剂量为 (14.85 ± 5.71) mg/kg, 混悬液剂量高于肠溶片和注射剂 ($P < 0.05$); 疗程为 25 (2 ~ 153) d, 3 种剂型比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。预防用药和治疗用药的剂量和疗程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 不同剂型的用药剂量与疗程比较

剂型	日剂量/(mg/kg)	疗程/d
混悬液	15.87 ± 5.17	17 (2 ~ 140)
肠溶片	7.14 ± 2.39	46 (14 ~ 153)
注射剂	6.14 ± 0.62	17 (6 ~ 33)
<i>F</i> 或 <i>Z</i>	28.426	5.522
<i>P</i>	< 0.01	> 0.05

表 3 不同用药目的的用药剂量与疗程比较

用药目的	日剂量/(mg/kg)	疗程/d
预防用药	15.32 ± 5.29	17 (3 ~ 140)
治疗用药	13.15 ± 6.81	17 (2 ~ 153)
<i>t</i> 或 <i>Z</i>	1.767	-0.405
<i>P</i>	> 0.05	> 0.05

2.3 泊沙康唑预防和治疗 IFD 的转归情况

139 例使用泊沙康唑的患儿中, 17 例 (12.23%) 疗效欠佳或感染进展, 其中 7 例 (41.18%) 死亡或放弃治疗; 122 例未发生感染进展的患儿, 其中 10 例 (8.20%) 死亡或放弃治疗。

31 例 (36 例次) 治疗用药的患儿, 其中男 21 例 (67.74%), 女 10 例 (32.26%); 年龄 (7.19 ± 3.73) 岁, 体质量 (23.87 ± 12.85) kg, BMI (15.75 ± 2.63) kg/m²。原发

疾病包括急性淋巴细胞白血病(9例,29.03%)、急性髓系白血病(6例,19.35%)、再生障碍性贫血(4例,12.90%)、伯基特淋巴瘤(3例,9.68%)、急性早幼粒细胞白血病、急性巨核细胞白血病、神经母细胞瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、威斯科特-奥尔德里奇综合征、前体T细胞淋巴瘤母细胞性淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、地中海贫血、胆汁淤积症(各1例,3.23%)等。治疗时间25(2~153)d。1例患儿用药后出现丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)水平增高,最终因脓毒症死亡;1例患儿用药后出现ALT水平增高,未予处理,自行恢复。31例患儿的转归:治愈(4例,12.90%)、好转(18例,58.06%)、死亡(6例,19.35%)、放弃治疗(3例,9.68%)。

2.4 联合用药情况

167例次患儿联合用药集中于抗感染药物、血液制品、免疫抑制剂、糖皮质激素、消化系统药物五大类别,其中,抗感染药物主要为注射用美罗培南、复方磺胺甲噁唑片、注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠、注射用醋酸卡泊芬净、注射用盐酸万古霉素、阿昔洛韦片、注射用更昔洛韦、注射用盐酸头孢吡肟、硫酸阿米卡星注射液、注射用伏立康唑等,血液制品主要为静脉注射用人免疫球蛋白、人血白蛋白、人纤维蛋白原等,免疫抑制剂主要为环孢素软胶囊、吗替麦考酚酯分散片、他克莫司胶囊等,糖皮质激素主要为注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、甲泼尼龙片、地塞米松磷酸钠注射液等,消化系统用药主要为熊去氧胆酸胶囊、蒙脱石散、注射用奥美拉唑钠等。

2.5 不良反应发生情况

共4例患儿出现了泊沙康唑相关不良反应:1例过敏反应,表现为面部皮疹,更换为氟康唑后皮疹消退,1例静脉炎,予频谱仪照射、泊沙康唑注射剂改为口服肠溶片后好转,与泊沙康唑治疗为“很可能”有关;1例肝酶、TBIL水平升高,1例肝酶水平升高,与泊沙康唑治疗为“可能”有关。

3 讨论

IFD是住院患儿死亡的重要原因^[4],特别是伴有免疫缺陷的儿童,如血液肿瘤、干细胞移植、先天性免疫缺陷、获得性免疫缺陷的患儿^[5]。念珠菌和曲霉菌是常见的IFD病原菌^[6]。泊沙康唑抗菌谱广,对念珠菌和曲霉菌具有较好的抑菌活性,包括许多氟康唑和伏立康唑的耐药株^[7]。一项纳入了60例中位年龄为6岁的异基因造血干细胞移植患儿的研究表明,泊沙康唑混悬液预防IFD的耐受性良好且安全有效^[8]。同时,多项研究显示,泊沙康唑在儿童侵袭性曲霉病及毛霉病的治疗中,均具有较高的有效性和安全性^[9]。国内外指南^[10-11]均明确推荐泊沙康唑作为预防IFD的一线用药,或以联合用药的方式用于挽救治疗。本研究中,泊沙康唑用于IFD的

预防以及念珠菌、曲霉菌、毛霉菌感染的治疗,药物选择合理。12.23%的患儿疗效欠佳或发生感染进展,41.18%感染进展的患儿死亡或放弃治疗,29.03%确诊治疗的患儿死亡或放弃治疗,比例与文献报道相近^[12-13]。

目前13岁以下患儿使用泊沙康唑的推荐剂量^[3,11]:混悬液6mg/kg,3次/日;注射剂及肠溶片6mg/kg,1次/日(用药第一天2次/日)。本研究中泊沙康唑的使用剂量与指南基本一致。有研究表明,泊沙康唑混悬液和肠溶片在健康志愿者中的绝对生物利用度约为50%,然而在患者中,泊沙康唑混悬液的生物利用度降低约2.6倍^[14]。一项纳入63例0.6~17.0岁儿童的前瞻性、对照研究表明,与混悬剂相比,患儿服用泊沙康唑肠溶片后能更快地达到目标谷浓度,且浓度显著高于混悬剂组^[15],这是由于泊沙康唑肠溶片在pH敏感的多聚复合物辅料的作用下,药物主要在小肠溶解和释放^[14]。本研究中,泊沙康唑混悬液用于预防IFD的比例显著高于肠溶片和注射剂,这可能是由于使用混悬液较整片吞服肠溶片更易被低龄患儿接受;对于确诊的IFD,需确保患儿体内泊沙康唑达到足够的治疗浓度,因此选择注射剂或口服生物利用度更高的肠溶片。Dieringe T D等^[16]报道,对于无法整片吞服的情况,将泊沙康唑肠溶片掰开服用,在大多数(71.5%)患者中同样可以达到目标谷浓度。因此,应当针对患儿具体情况选择适宜剂型,确保泊沙康唑在体内的适当暴露和有效治疗。与食物或高脂餐同服,可以增加泊沙康唑混悬液的生物利用度。而胃液pH增高(如与质子泵抑制剂、H₂受体抑制剂同服)、胃肠道蠕动加快(如与促胃肠动力药同服),均会导致泊沙康唑混悬液生物利用度降低。本研究中,一定比例的患儿存在腹泻、呕吐、肠排异、口腔黏膜炎等病理状态,大量研究证实这些胃肠道病理状态会降低泊沙康唑口服后的血药浓度^[17]。同时,泊沙康唑作为CYP3A4的强效抑制剂,会显著增加他克莫司、环孢素等药物的血药浓度。在本研究中,患儿联合用药类别广、品种多,易产生复杂的药物相互作用,导致疗效不佳或不良反应。因此,在临床实际用药过程中,应密切监测影响血药浓度的各种因素,开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),及时调整药物品种、给药方案,保障临床用药的有效性和安全性。

越来越多的证据表明,泊沙康唑体内暴露量与药效学具有良好的相关性,随着泊沙康唑暴露量的增加,其临床疗效也逐渐提高^[18]。由于泊沙康唑在儿科人群,特别是低龄儿童中给药剂量、药动学研究和相关数据非常有限,因此推荐根据TDM结果对给药方案进行调整。尽管药时曲线下面积(area under the curve, AUC)能够更加准确地体现体内暴露量,但其在临床实践中很难实现。因此,推荐监测血药谷浓度(C_{\min})。在临床中用于预防IFD时, C_{\min} 应维持>0.7mg/L;用于治疗IFD时,

C_{min} 应维持 $>1.0 \text{ mg/L}$ ^[14]。一般推荐口服给药后 7 d 或者静脉给药后 3~5 d 进行首次 TDM, 在当日给药前 30 min 采集谷浓度。需要注意的是, 由于患者口腔、胃肠内部黏膜状态、食物因素、联合用药的药物相互作用等均会对泊沙康唑体内药动学过程产生影响, 因此, 在治疗期间随着患儿病情进展、联合用药、饮食情况和各项指标的变化, 重复进行 TDM 是必要的。

本研究中, 泊沙康唑的联用抗感染药物抗菌谱覆盖了接受造血干细胞移植、化疗、细胞治疗的血液肿瘤患儿易感的革兰阳性菌、革兰阴性菌、卡氏肺孢子菌、巨细胞病毒等, 其应用合理。然而, 伏立康唑与泊沙康唑同属于作用于羊毛甾醇 14-去甲基化酶的三唑类抗真菌药物, 且抗菌谱重复, 联合使用可能由于竞争作用靶点而产生拮抗作用。卡泊芬净为抑制真菌细胞壁 $\beta(1,3)$ -D-葡聚糖合成的棘白菌素类抗真菌药物, 尽管作用靶点与泊沙康唑不同, 然而目前尚无足够的循证学依据证实两种药物联用的临床获益^[10-11]。因此, 抗真菌药物的联合使用仍需进一步规范, 不同作用机制的药物联合应用还需更多的临床试验加以验证。

本研究中出现了 1 例过敏反应和 1 例静脉炎, 与泊沙康唑的使用很可能有关; 2 例肝脏不良反应, 与泊沙康唑的使用可能有关。据报道, 泊沙康唑一般耐受性良好, 儿童患者中的安全性与成人相似, 最常见的药物不良反应包括发热、腹泻、恶心、头痛、呕吐、过敏反应、肝毒性等^[19]。因此, 应在给药后密切关注患儿的相关症状和体征, 保证安全用药。

综上所述, 泊沙康唑在我院患儿中的应用合理、安全性良好, 然而联合用药仍需进一步规范。由于患儿病理状态及联合用药情况较复杂, 易对血药浓度产生影响, 因此, 应积极开展 TDM, 及时调整给药方案, 保障患儿用药安全有效。

参考文献:

[1] LASS-FLÖRL C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections [J]. *Drugs*, 2011, 71(18): 2405-2419.
 [2] MORRIS M I. Posaconazole: a new oral antifungal agent with an expanded spectrum of activity [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(3): 225-236.
 [3] FDA. Labels for NDA 205596. [EB/OL]. (2021-06-17) [2022-08-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/205596s013lbl.pdf.
 [4] YEOH D K, MOORE A S, KOTTECHA R S, et al. Invasive fungal disease in children with acute myeloidleukaemia: an australian multicentre 10-year review [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(11): 1-11.
 [5] 张银滢, 唐雪梅. 儿童侵袭性真菌感染治疗进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2022, 28(7): 53-57.
 [6] 唐锁勤. 儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建

议[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(6): 426-429.
 [7] WONG T Y, LOO Y S, VEETIL S K, et al. Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with Meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14575-14585.
 [8] DÖRING M, MÜLLER C, JOHANN P D, et al. Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation [J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 1-9.
 [9] 沈树红, 王天有. 泊沙康唑在儿童血液病患者中的临床应用研究进展[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2022, 27(6): 416-420.
 [10] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 52(8): 704-709.
 [11] GROLL A H, PANA D, LANTERNIER F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia; 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer of post hematopoietic cell transplantation [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): e270-e280.
 [12] ASSASI N, GROBELNA A. Posaconazole for the treatment or prophylaxis of aspergillosis or candidiasis: a review of clinical effectiveness and guidelines [M]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016.
 [13] 吴亚妹, 曹永彬, 李晓红, 等. 泊沙康唑一级预防造血干细胞移植患者侵袭性真菌病的效果及安全性评估[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(3): 885-889.
 [14] CHEN L, KREKELS E J, VERWEIJ P E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole [J]. *Drugs*, 2020, 80: 671-695.
 [15] DÖRING M, CABANILLAS K M, QUEUDEVILLE M, et al. Efficacy, safety and feasibility of antifungal prophylaxis with posaconazole tablet in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(7): 1281-1292.
 [16] DIERINGER T D, SCHAENMANI J M, DAVIS M R. Enteral feeding tube administration with therapeutic drug monitoring of crushed posaconazole tablets and opened isavuconazonium sulfate capsules [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(5): 1417-1423.
 [17] 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.
 [18] HOWARD S J, FELTON T W, GOMEZ-LOPEZ A, et al. Posaconazole; the case for therapeutic drug monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(1): 72-76.
 [19] GROLL A H, ABDEL-AZIM H, LEHRNBECHER T, et al. Pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution and powder for oral suspension in children with neutropenia: an open-label, sequential dose-escalation trial [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(3): 106084.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2023-01-19 修回日期:2023-03-07)