

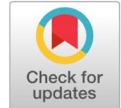


ISSN : 1859-1779

Nghiên cứu Dược học

Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh - Dược học;29(2):30-41

<https://doi.org/10.32895/hcjm.p.2026.02.04>



Khảo sát việc sử dụng voriconazol trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Nguyễn Thiên Dung¹, Mai Phương Thảo², Nguyễn Tử Thiện Tâm¹, Đặng Nguyễn Đoàn Trang^{1,2,*}

¹Khoa Dược, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Voriconazol là thuốc kháng nấm đầu tay trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn do *Aspergillus* và xuống thang trong một số trường hợp nhiễm *Candida*. Việc sử dụng hợp lý voriconazol giúp tối ưu hoá điều trị và giảm thiểu độc tính do thuốc.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm sử dụng và độc tính liên quan đến voriconazol trên bệnh nhân được chỉ định voriconazol điều trị nhiễm nấm xâm lấn tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD TP.HCM).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhân được chỉ định voriconazol điều trị nhiễm nấm xâm lấn tại BV ĐHYD TP.HCM từ tháng 10/2021 đến tháng 03/2025. Thông tin về đặc điểm dịch tễ, vi sinh, sử dụng thuốc và các độc tính liên quan được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án.

Kết quả: Có 220 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu với tuổi trung là $65,7 \pm 14,1$, nam giới chiếm 57,7%. Có 50% dân số nghiên cứu có bệnh nền đái tháo đường. Có 37,7% bệnh nhân có bằng chứng chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn và *Aspergillus* là tác nhân được phân lập với tỷ lệ cao nhất (54,5%). Trung vị liều tải và liều duy trì voriconazol lần lượt là 6,1 (5,6 - 6,9) mg/kg/liều và 3,6 (3,1 - 4,0) mg/kg/liều. Các chế độ liều thấp hơn được ghi nhận trên bệnh nhân xơ gan. Tỷ lệ phù hợp về liều so với hướng dẫn bệnh viện của liều tải và liều duy trì lần lượt là 53,0% và 75,0%. Độc tính trên gan xuất hiện trên 16,1% bệnh nhân với thời điểm khởi phát trung vị là 7,0 (3,0 - 9,0) ngày. Có 14 bệnh nhân được ghi nhận độc tính trên thần kinh và/hoặc thị giác. Hầu hết các độc tính thuyên giảm sau khi giảm liều mà không cần phải ngừng thuốc.

Kết luận: Tỷ lệ hợp lý về liều tải voriconazol còn thấp, trong khi đó liều duy trì tương đối tuân thủ hướng dẫn điều trị và phù hợp với các khuyến cáo trên bệnh nhân châu Á. Cần tối ưu chế độ liều kinh nghiệm cũng như theo dõi nồng độ thuốc để hạn chế độc tính của voriconazol trong quá trình sử dụng.

Từ khóa: voriconazol; nấm xâm lấn; độc tính trên gan; độc tính trên thần kinh; độc tính trên thị giác

Abstract

INVESTIGATION ON THE USE OF VORICONAZOLE IN THE MANAGEMENT OF INVASIVE FUNGAL DISEASE AT UNIVERSITY MEDICAL CENTER HO CHI MINH CITY

Nguyen Thien Dung, Mai Phuong Thao, Nguyen Tu Thien Tam, Dang Nguyen Doan Trang

Ngày nhận bài: 25-11-2025 / Ngày chấp nhận đăng bài: 28-01-2026 / Ngày đăng bài: 28-02-2026

*Tác giả liên hệ: Đặng Nguyễn Đoàn Trang. Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

E-mail: trang.dnd@ump.edu.vn

© 2026 Bản quyền thuộc về Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.

Introduction: Voriconazole is the first-line antifungal agent primary treatment of invasive aspergillosis, as well as a step-down option for invasive candidiasis. Proper use of voriconazole plays a crucial role in optimizing therapeutic efficacy and minimizing drug-related toxicity.

Objectives: To assess the use of voriconazole and drug-related toxicity among patients who received this medication for the treatment of invasive fungal infections at University Medical Center Ho Chi Minh City (UMC HCMC).

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted on medical records of patients who received voriconazole for invasive fungal infections at UMC HCMC from October 2021 to March 2025. Information regarding patient characteristics, microbiology, the uses of voriconazole and related toxicities were extracted from the medical records.

Results: There were 220 patients included in the study. The mean age was 65.7 ± 14.1 years, and 57.7% were male. Half of the patients had underlying diabetes. The diagnosis of proven invasive fungal disease was made in 37.7% of the study population. *Aspergillus* was the most frequently identified pathogen (54.5%). Regarding the use of voriconazole, the loading dose and maintenance dose were 6.1 (5.6 - 6.9) mg/kg/dose and 3.6 (3.1 - 4.0) mg/kg/dose, respectively. Cirrhotic patients received smaller doses for both the loading dose and the maintenance dose. Overall adherence to hospital guidelines was 53.0% for the loading dose and 75.0% for the maintenance dose. Hepatotoxicity occurred in 16.1% of the patients with a median onset time of 7.0 (3.0 - 9.0) days. Visual disturbance and/or neurotoxicity were reported in 14 patients. In most cases, these symptoms resolved spontaneously or improved after dose reduction without requiring treatment discontinuation.

Conclusion: Overall adherence to hospital guidelines was low for the loading dose, whereas adherence to the maintenance dose was acceptable and consistent with recommendations for the Asian population. The results from the study emphasized the importance of individualizing empiric voriconazole regimens as well as implementing therapeutic drug monitoring services to optimize efficacy and reduce potential adverse events.

Keywords: voriconazole; invasive fungal diseases; hepatotoxicity; neurotoxicity; ocular toxicity

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm xâm lấn là bệnh lý nhiễm trùng có tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao. Ước tính toàn cầu mỗi năm có khoảng 6,5 triệu ca nhiễm nấm nghiêm trọng. Trên đối tượng bệnh nhân suy giảm miễn dịch như bệnh ghép tạng, giảm bạch cầu hạt kéo dài hoặc có bệnh huyết học ác tính, *Aspergillus* là tác nhân gây bệnh hàng đầu với tỷ lệ tử vong có thể lên đến hơn 50% [1].

Voriconazol là một thuốc kháng nấm tổng hợp thuộc nhóm triazol được sử dụng đầu tay trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn do *Aspergillus*, điều trị xuống thang trong một số trường hợp nhiễm *Candida* xâm lấn cũng như dự phòng nhiễm nấm xâm lấn trên đối tượng bệnh nhân suy giảm miễn dịch [2,3]. Một số độc tính quan trọng của voriconazol bao gồm độc tính trên gan, thần kinh và thị giác thường xuyên xảy ra với tần suất cao và cũng là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến ngưng thuốc [4,5].

Nồng độ voriconazol có sự biến thiên lớn giữa các cá thể cũng như giữa những giai đoạn bệnh khác nhau trên cùng một cá thể. Nguyên nhân là do thuốc có dược động học không tuyến tính bão hoà chuyển hoá qua enzym cytochrom CYP2C19 và CYP3A4, đồng thời cũng chịu ảnh hưởng bởi đa hình kiểu gen [6]. Có khoảng 13 - 23% dân số châu Á mang kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa chậm, dẫn đến nguy cơ tích lũy thuốc gây độc tính khi sử dụng liều khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị [7].

Tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD TP.HCM), voriconazol được sử dụng thường quy tại các khoa lâm sàng và khoa Khám bệnh ngoại trú trong điều trị nhiễm *Aspergillus* và *Candida* xâm lấn [8]. Với mong muốn cung cấp những dữ liệu thực tế về tình hình sử dụng voriconazol tại bệnh viện, đề tài được thực hiện với những mục tiêu sau: (1) Khảo sát đặc điểm sử dụng voriconazol; (2) Khảo sát các biến cố bất lợi liên quan đến sử dụng voriconazol.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân điều trị tại BV ĐHYD TP.HCM từ tháng 10/2021 đến tháng 03/2025 có chỉ định sử dụng voriconazol đường uống và/hoặc đường tiêm truyền.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân dưới 18 tuổi, bệnh nhân sử dụng voriconazol dưới 5 ngày.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả.

2.2.2. Cỡ mẫu

Tất cả hồ sơ bệnh án thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

2.2.3. Các tiêu chí khảo sát

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Tuổi, giới tính, bệnh kèm, chức năng gan thận nền và các yếu tố liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch.

Đặc điểm nhiễm nấm xâm lấn

Vị trí nhiễm nấm, tác nhân vi nấm phân lập và mức độ chắc chắn về bằng chứng nhiễm nấm của mẫu nghiên cứu (chắc chắn/không chắc chắn) theo định nghĩa của Tổ chức nghiên cứu, điều trị ung thư Châu Âu và Nhóm nghiên cứu và đào tạo về bệnh nhiễm nấm (EORTC/MSGERC) năm 2020 [9].

Đặc điểm sử dụng voriconazol

Đường dùng, liều tải (mg/liều và mg/kg/liều), liều duy trì (mg/liều và mg/kg/liều), vị trí của voriconazol trong phác đồ, kháng nấm trước khi dùng voriconazol, thuốc dùng kèm có khả năng tương tác với voriconazol. Đặc điểm sử dụng thuốc được khảo sát trên bệnh nhân thông thường và bệnh nhân xơ gan. Tính phù hợp về liều và mức độ tương tác được đánh giá dựa trên hướng dẫn của BV ĐHYD TP.HCM [8].

Độc tính liên quan đến voriconazol

Độc tính trên gan: bất thường về chức năng gan bao gồm tăng men gan, tăng bilirubin.

Độc tính trên thần kinh/thị giác bao gồm các triệu chứng ảo giác, ảo thanh, mờ mắt, giảm thị lực, sợ ánh sáng, rối loạn màu sắc, sáng cấp... được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án.

Các biến cố bất lợi được phân loại theo Tiêu chuẩn Thông dụng để Đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản 5.0 (CTCAE version 5.0) [10].

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các dữ liệu được nhập, quản lý và lưu trữ bằng phần mềm Microsoft Excel 365. Các phép kiểm thống kê được thực hiện bằng phần mềm IBM SPSS 27. Thống kê mô tả được sử dụng để trình bày đặc điểm của mẫu nghiên cứu. Các biến định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn (TB \pm ĐLC) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị) (TV (KTPV)). Các biến định tính được mô tả theo tần số (tỷ lệ phần trăm) (n (%)).

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Có tổng cộng 220 bệnh nhân được khảo sát với tuổi trung bình là $65,7 \pm 14,1$ tuổi, tỷ lệ nam giới chiếm 57,7%. Chúng tôi ghi nhận 62,7% bệnh nhân có ít nhất một tình trạng liên quan suy giảm miễn dịch, trong đó đái tháo đường có tỷ lệ cao nhất với 50% dân số nghiên cứu. Có 13 bệnh nhân xơ gan, chiếm 5,9% dân số nghiên cứu. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

3.2. Đặc điểm nhiễm nấm xâm lấn

Hầu hết bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (77,7%) được chỉ định nuôi cấy bệnh phẩm với tỷ lệ dương tính 77,2%. Có 81 bệnh nhân được chỉ định giải phẫu bệnh (36,8%) và 37 bệnh nhân được chỉ định PCR (16,8%) với tỷ lệ dương tính lần lượt là 90,1% và 100%. Galactomannan được chỉ định trên 13 bệnh nhân (5,9%) với tỷ lệ dương tính 100%. Có 191 bệnh nhân (86,8%) có cận lâm sàng hình ảnh học gợi ý nhiễm nấm xâm lấn. Bảng 2 mô tả đặc điểm về tỷ lệ các loại bệnh phẩm của các xét nghiệm dương tính của mẫu nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n = 220)

Đặc điểm		Kết quả	
Tuổi (năm)		TB ± ĐLC 65,7 ± 14,1	
Giới tính	Nam	n (%) 127 (57,7)	
	Nữ	n (%) 93 (42,3)	
Bệnh kèm	Tăng huyết áp	n (%) 138 (62,7)	
	Đái tháo đường	n (%) 110 (50,0)	
	Bệnh hô hấp	n (%) 38 (17,3)	
	Bệnh thận mạn	n (%) 31 (14,1)	
	Bệnh cơ xương khớp	n (%) 31 (14,1)	
	Ung thư khối u rắn	n (%) 29 (13,2)	
	Bệnh lý não	n (%) 28 (12,7)	
	Bệnh gan	n (%) 26 (11,8)	
	Bệnh mô liên kết	n (%) 8 (3,6)	
	Điểm Charlson	TV (KTPV) 4,0 (2,0 – 6,0)	
Các yếu tố liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch	Đái tháo đường	n (%) 110 (50,0)	
	Ung thư khối u rắn	n (%) 29 (13,2)	
	Sử dụng corticoid kéo dài ¹	n (%) 12 (5,5)	
	Bệnh huyết học ác tính	n (%) 8 (3,6)	
	Ghép tạng	n (%) 2 (0,9)	
Chức năng thận nền (n = 219)	SCr (mg/dL)	TV (KTPV) 0,8 (0,7 – 1,1)	
	CrCl (mL/phút)	TV (KTPV) 59,1 (42,9 – 90,6)	
Chức năng gan nền (n = 219)	AST (U/L)	TV (KTPV) 29,0 (21,0 – 46,0)	
	ALT (U/L)	TV (KTPV) 25,0 (15,0 – 43,0)	
	Bilirubin toàn phần (mg/dL)	TV (KTPV) 0,7 (0,5 – 1,0)	
	Bilirubin trực tiếp (mg/dL)	TV (KTPV) 0,2 (0,1 – 0,4)	
	Xơ gan	Child – Pugh A	n (%) 2 (0,9)
		Child – Pugh B	n (%) 8 (3,6)
Child – Pugh C		n (%) 3 (1,4)	

¹Sử dụng ≥ 20 mg/ngày prednisolon hoặc liều tương đương trong ≥ 3 tuần; Từ viết tắt: SCr: creatinin huyết thanh; CrCl: độ thanh thải creatinin; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine transaminase

Phổi và mũi xoang là vị trí nhiễm nấm phổ biến nhất với tỷ lệ lần lượt là 63,6% và 25,5%. *Aspergillus* là vi nấm được phân lập tỷ lệ cao nhất (54,5%). Có 83 bệnh nhân (37,7%) có bằng chứng chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn,

bao gồm 73 bệnh nhân (88,0%) có hình ảnh nấm ở kết quả giải phẫu bệnh và 10 bệnh nhân (12,0%) có kết quả cấy máu dương tính với vi nấm (Bảng 3).

Bảng 2. Tỷ lệ các loại bệnh phẩm có kết quả dương tính của mẫu nghiên cứu (n = 220)

Các xét nghiệm được chỉ định	Loại bệnh phẩm có kết quả dương tính	Kết quả, n (%)
Giải phẫu bệnh (n = 81)	Mô vùng mũi xoang	52 (64,2)
	Mô phổi	26 (32,1)
	Khác ¹	3 (3,7)
Nuôi cấy (n = 176)	Bệnh phẩm đường hô hấp	125 (71,0)
	Dịch vết thương	21 (11,9)
	Máu	20 (11,4)
	Khác ²	10 (5,7)
PCR (n = 37)	Đàm	22 (59,5)
	Dịch phế quản	14 (37,8)
	Máu	1 (2,7)
Galactomannan (n = 13)	Máu	9 (69,2)
	Dịch phế quản	4 (30,8)
Hình ảnh học (n = 236)	Phổi	130 (55,1)
	Mũi xoang	106 (44,9)

¹Bệnh phẩm giải phẫu bệnh khác: mô thanh quản (n = 2), mô tuyến yên (n = 1); ² Bệnh phẩm nuôi cấy khác: nước tiểu (n = 6), ống thông catheter (n = 2), mô phổi (n = 1), mô sinh thiết da (n = 1)

Bảng 3. Đặc điểm vị trí nhiễm nấm, tác nhân vi nấm phân lập và mức độ chắc chắn về bằng chứng nhiễm nấm của mẫu nghiên cứu (n = 220)

Đặc điểm		Kết quả, n (%)	
Vị trí nhiễm nấm	Phổi	140 (63,6)	
	Mũi xoang	56 (25,5)	
	Thần kinh trung ương	13 (5,9)	
	Máu	12 (5,5)	
	Da, mô mềm	3 (1,4)	
	Khác ¹	3 (1,4)	
Tác nhân vi nấm phân lập được	<i>Aspergillus</i> spp.	120 (54,5)	
	<i>Candida</i> spp.	80 (36,4)	
	Không định danh	34 (15,5)	
	Khác ²	11 (5,0)	
Mức độ bằng chứng nhiễm nấm	Chắc chắn	83 (37,7)	
	Bằng chứng nhiễm nấm chắc chắn	Giải phẫu bệnh	73 (88,0)
		Cấy máu dương tính	10 (12,0)
	Không chắc chắn	137 (62,3)	
	Bằng chứng nhiễm nấm không chắc chắn ³	Hình ảnh học	120 (87,6)
Nuôi cấy/PCR bệnh phẩm không vô trùng		108 (78,8)	
Galactomannan		13 (9,5)	

¹ Vị trí nhiễm nấm khác: dây thanh (n = 2), phúc mạc (n = 1); ² Tác nhân khác: *Kodamaea ohmeri* (n = 1), *Trichosporon asahii* (n = 1), *Mucor* (n = 2), nấm sợi (n = 6), nấm hạt men (n = 1); ³ Trong số 137 bệnh nhân có bằng chứng nhiễm nấm không chắc chắn, mỗi bệnh nhân có thể có nhiều đặc điểm gợi ý nhiễm nấm bao gồm cận lâm sàng và/hoặc hình ảnh học và/hoặc nuôi cấy, PCR

3.3. Đặc điểm sử dụng voriconazol

Tỷ lệ bệnh nhân được bắt đầu điều trị với voriconazol bằng đường uống là 64,5% và đường tiêm truyền là 35,5%. Phần lớn bệnh nhân được chỉ định liều tải với trung vị 6,1 (5,6 - 6,9) mg/kg/liều. Bệnh nhân xơ gan, đặc biệt xơ gan Child-Pugh C, được sử dụng liều tải và liều duy trì đều thấp hơn so với bệnh nhân thông thường. Trong số 94 bệnh nhân được theo dõi đến khi hoàn thành đợt điều trị, tổng thời gian sử dụng voriconazol trung vị là 21,0 (13,8 - 93,0) ngày. Đặc

điểm sử dụng voriconazol của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 4.

Có 68,6% bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng một trong các thuốc ức chế bơm proton có khả năng tương tác cần thận trọng với voriconazol. Trong các tương tác chống chỉ định, có 3 trường hợp bệnh nhân sử dụng đồng thời với rifampin phải ngưng voriconazol để tiếp tục phác đồ kháng lao. Đặc điểm các thuốc dùng kèm có khả năng tương tác với voriconazol được mô tả ở Bảng 5.

Bảng 4. Đặc điểm sử dụng voriconazol của mẫu nghiên cứu (n = 220)

Đặc điểm sử dụng voriconazol			Kết quả
Vị trí của voriconazol trong phác đồ	Kinh nghiệm	n (%)	34 (15,5)
	Điều trị theo tác nhân	n (%)	186 (84,5)
Kháng nấm trước khi dùng voriconazol	Caspofungin	n (%)	16 (7,3)
	Fluconazol	n (%)	12 (5,5)
	Amphotericin B	n (%)	4 (1,8)
<i>Liều tải¹</i>			
Số bệnh nhân được dùng liều tải		n (%)	166 (75,5)
Đường dùng	Đường tiêm	n (%)	72 (43,3)
	Đường uống	n (%)	94 (56,6)
Liều tải ²	Bệnh nhân thông thường (n = 155) (TB ± ĐLC hoặc TV (KTPV))	mg/liều	354,2 ± 65,8
		mg/kg/liều	6,1 (5,7 - 6,9)
	Bệnh nhân xơ gan Child – Pugh A, B (n = 8) (TB ± ĐLC hoặc TV (KTPV))	mg/liều	287,5 ± 83,4
		mg/kg/liều	6,0 ± 1,8
	Bệnh nhân xơ gan Child – Pugh C (n = 3) (TB ± ĐLC hoặc TV (KTPV))	mg/liều	166,7 ± 57,7
		mg/kg/liều	2,9 ± 1,4
Toàn bộ mẫu (n = 166) (TB ± ĐLC hoặc TV (KTPV))	mg/liều	347,6 ± 72,0	
	mg/kg/liều	6,1 (5,6 - 6,9)	
Phù hợp với hướng dẫn bệnh viện (n = 166)		n (%)	88 (53,0)
<i>Liều duy trì³</i>			
Liều duy trì	Bệnh nhân thông thường (n = 207) (TB ± ĐLC hoặc TV (KTPV))	mg/liều	199,6 ± 33,6
		mg/kg/liều	3,6 (3,1 - 4,0)
	Bệnh nhân xơ gan Child – Pugh A, B (n = 10) (TB ± ĐLC hoặc TV (KTPV))	mg/liều	144 ± 60,2
		mg/kg/liều	2,8 ± 1,2
	Bệnh nhân xơ gan Child – Pugh C (n = 3) (TB ± ĐLC hoặc TV (KTPV))	mg/liều	83,3 ± 28,9
		mg/kg/liều	1,4 ± 0,7
Toàn bộ mẫu (n = 220) (TB ± ĐLC hoặc TV (KTPV))	mg/liều	195,6 ± 39,1	
	mg/kg/liều	3,6 (3,1 - 4,0)	
Phù hợp với hướng dẫn bệnh viện (n = 220)		n (%)	165 (75,0)
Đường dùng	Đường tiêm	n (%)	73 (33,2)
	Đường uống	n (%)	147 (66,8)
Số bệnh nhân tiếp tục sử dụng voriconazol ngoại trú		n (%)	134 (60,9)
Thời gian đợt điều trị ⁴ (TV (KTPV))		ngày	21,0 (13,8 - 93,0)

¹ Liều tải được sử dụng vào ngày đầu tiên, 2 liều, cách nhau 12 giờ; ² Khảo sát trên 166 bệnh nhân có sử dụng liều tải; ³ Liều duy trì được sử dụng từ ngày thứ hai trở đi, cách nhau 12 giờ hoặc 24 giờ trên 3 bệnh nhân xơ gan; ⁴ Xét trên 94 bệnh nhân được tiếp tục theo dõi sau khi hoàn thành đợt điều trị và ngưng thuốc

Bảng 5. Các thuốc dùng kèm có khả năng tương tác với voriconazol (n = 220)

Thuốc tương tác ¹		Kết quả, n (%)
Tương tác chống chỉ định ²	Tolvaptan	4 (1,8)
	Ivabradin	4 (1,8)
	Quetiapin	3 (1,4)
	Rifampin	3 (1,4)
	Domperidon	2 (0,9)
	Colchichin	2 (0,9)
Tương tác cần thận trọng	Esomeprazol	87 (39,5)
	Pantoprazol	51 (23,2)
	Rabeprazol	13 (5,9)
	Tacrolimus	3 (1,4)

¹ Thuốc có khả năng tương tác với voriconazol được liệt kê trong hướng dẫn của BV ĐHYD TP.HCM; ² Thời gian sử dụng ngắn khoảng 2 - 3 ngày, sau đó bệnh nhân được ngưng một trong hai thuốc, không ghi nhận hậu quả trên lâm sàng

3.4. Độc tính liên quan đến voriconazol

3.4.1. Độc tính trên gan

Có 180 trong số 220 bệnh nhân của mẫu nghiên cứu (81,8%) được đánh giá chức năng gan đầy đủ trước và trong khi sử dụng voriconazol. Trong đó, độc tính trên gan ở độ 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (28,3%), và tỷ lệ độc gan từ độ 2 trở lên chiếm 16,1%. Thời điểm khởi phát độc tính trên gan có trung vị là 7,0 (3,0 - 9,0) ngày (Bảng 6).

Bảng 6. Đặc điểm độc tính trên gan liên quan đến voriconazol của mẫu nghiên cứu (n = 220)

Đặc điểm		Kết quả, n (%)
Số bệnh nhân được đánh giá chức năng gan đầy đủ		180 (81,8)
Phân loại độc tính theo mức độ nghiêm trọng	Độ 1	51 (28,3)
	Độ 2	18 (10,0)
	Độ 3	10 (5,6)
	Độ 4	1 (0,6)
Độc gan từ độ 2 trở lên		29 (16,1)
Thời điểm khởi phát độc tính trên gan (ngày)	TV (KTPV)	7,0 (3,0 – 9,0)

3.4.2. Độc tính trên thần kinh và/hoặc thị giác

Có 14 bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thần kinh và/hoặc thị giác trong quá trình sử dụng voriconazol. Các triệu chứng được ghi nhận chủ yếu gồm có mờ mắt, ảo giác, ảo thanh, sáng, với 86% xảy ra trong tuần đầu tiên dùng thuốc và tự thuyên giảm sau khi được giảm liều. Đặc điểm mô tả các trường hợp độc tính trên thần kinh/thị giác liên quan đến voriconazol được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7. Đặc điểm độc tính trên thần kinh và/hoặc thị giác liên quan đến voriconazol trên 14 bệnh nhân của mẫu nghiên cứu

STT	Liều tải (mg/kg /liều)	Liều duy trì (mg/kg /liều)	Ngày khởi phát	Biểu hiện	Xử trí	Kết quả
1		5,0	3	Ảo thị	Giảm liều	Cải thiện
2		3,9	2	Ảo thị	Giảm liều	Cải thiện
3	5,6	2,8	5	Giảm thị trường mắt phải, ảo thị	Giảm liều	Cải thiện
4		8,7	7	Nhìn đổi màu	Giảm liều	Cải thiện
5	6,3	4,2	1	Nói mơ, sáng	Giảm liều	Cải thiện
6	6,3	4,2	5	Ngủ gà, rối loạn tri giác cấp tính	Giảm liều	Cải thiện
7		3,6	6	Mờ mắt, ảnh hưởng sinh hoạt	Giảm liều	Cải thiện
8	6,0	4,0	3	Sáng cấp về đêm	Pregabalin, zopiclon	Cải thiện
9	5,9	3,9	4	Ảo thị	Không xử trí đặc hiệu	Cải thiện
10	9,3	4,7	4	Khó ngủ, nói mơ, nghiến răng khi ngủ, ảo thanh, ảo thị	Không xử trí đặc hiệu	Cải thiện
11	5,7	3,8	2	Sáng, cử động tay bất thường khi ngủ	Không xử trí đặc hiệu	Tình trạng bệnh nặng hơn
12		4,4	4	Choáng váng, sáng	Ngưng thuốc	Tình trạng bệnh nặng hơn
13	5,9	4,0	14	Mờ mắt, chóng mặt	Đổi kháng nấm khác	Tình trạng bệnh nặng hơn
14		4,2	17	Sáng cấp kéo dài 23 ngày	Chuyển đường uống sang đường tiêm	Sáng nhiều hơn

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là người cao tuổi (64% bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên). Đây là dân số thường có nhiều bệnh nền cũng như suy giảm chức năng đa cơ quan, do đó có nguy cơ tích lũy voriconazol gây độc tính phải ngừng thuốc [11]. Dữ liệu từ các thử nghiệm tiền lâm sàng của voriconazol cho thấy nồng độ voriconazol có thể tăng 80 - 90% trên người cao tuổi, do đó việc sử dụng thuốc trên đối tượng này cần thận trọng, theo dõi nồng độ thuốc cũng như theo dõi các biến cố có hại chặt chẽ trong quá trình sử dụng [12].

Tỷ lệ bệnh nhân có bệnh huyết học trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 3,6%, thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu tương tự trong khu vực châu Á với tỷ lệ ghi nhận lên đến 39% - 82% [4,5,13]. Điều này phản ánh thực tế lâm sàng và mô hình bệnh tật tại BV ĐHYD TP.HCM, trong đó việc tiếp nhận điều trị nội trú bệnh nhân huyết học còn hạn chế và đa số trường hợp được chuyển đến các trung tâm huyết học chuyên khoa. Ngược lại, ngoài các yếu tố nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn truyền thống chiếm 17% dân số nghiên cứu bao gồm bệnh huyết học ác tính, giảm bạch cầu hạt kéo dài, bệnh ghép tạng, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch lâu dài, chúng tôi ghi nhận có đến 50% dân số có bệnh nền đái tháo đường. Đường huyết cao dai dẳng được xem như một trạng thái suy giảm miễn dịch nhẹ gây ra bởi các phản ứng viêm làm giảm chức năng các tế bào miễn dịch. Do đó, đái tháo đường và kiểm soát đường huyết kém cần được ghi nhận là một trong các yếu tố nguy cơ nhiễm *Aspergillus* xâm lấn [14].

4.2. Đặc điểm nhiễm nấm xâm lấn

Giải phẫu bệnh, nuôi cấy vi nấm từ dịch vô khuẩn hoặc PCR mô là những tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn [9]. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán chắc chắn chỉ chiếm 37,7%, tương đồng với các nghiên cứu khảo sát việc sử dụng voriconazol tại khu vực châu Á với tỷ lệ 18 - 44% [4,5,15]. Trên thực tế, sinh thiết là một thủ thuật xâm lấn có khả năng gây ra nhiều biến chứng do đó không được thực hiện một cách thường quy. Ngoài ra tỷ lệ phân lập được tác nhân vi nấm trong các dịch sinh học vô trùng như máu hay dịch não tủy rất thấp và có thời gian trả kết quả kéo dài và có thể lên đến 4 tuần đối với *Aspergillus* [16]. Do đó, phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán

nhiễm nấm xâm lấn với mức độ bằng chứng “nhiều khả năng” hoặc “có thể” thông qua sự phối hợp các tiêu chí lâm sàng, hình ảnh học, dấu ấn sinh học (galactomannan và beta-D-glucan), nuôi cấy bệnh phẩm không vô trùng và các yếu tố nguy cơ từ bệnh nhân. Các xét nghiệm này khi được thực hiện trên bệnh phẩm phù hợp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao và đều được khuyến cáo thường quy trong chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn [17].

Nấm phổi xâm lấn (63,6%) và viêm mũi xoang hoại tử do nấm xâm lấn (25,5%) là hai vị trí nhiễm nấm chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi, trong đó *Aspergillus* là vi nấm được phân lập với tỷ lệ cao nhất (54,5%). Ngoài ra, có 36,4% mẫu bệnh phẩm phân lập được *Candida*. Voriconazol thường được dùng để xuống thang trong các trường hợp nhiễm *Candida* máu khi người bệnh đã ổn định trên lâm sàng và có bằng chứng vi nấm nhạy voriconazol. Những trường hợp phân lập được *Candida* từ bệnh phẩm đường hô hấp thường không cần điều trị do khả năng cao ngoại nhiễm hoặc phân lập được vi nấm cư trú tại vùng hầu họng [3]. Việc sử dụng voriconazol trên đối tượng này cần dựa vào nhiều bằng chứng phối hợp bao gồm lâm sàng, cận lâm sàng, hình ảnh học và kết quả vi sinh.

4.3. Đặc điểm sử dụng voriconazol

Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân khởi động voriconazol đường uống chiếm 64,5%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Hamada và cộng sự khi khảo sát trên bệnh nhân nội trú nói chung (70,3%), trong khi đó tỷ lệ thấp hơn được ghi nhận trong nghiên cứu của Hao Li và cộng sự khi khảo sát trên bệnh nhân hồi sức (41,5%) [4,18]. Voriconazol có sinh khả dụng đường uống lên đến 96%, do đó gần như có thể quy đổi tương đương giữa đường tiêm truyền và đường uống [12]. Những bệnh nhân nguy kịch thường có vấn đề về hấp thu thuốc đường uống do giảm tưới máu ruột, chế độ dinh dưỡng không phù hợp hoặc tiêu chảy làm giảm nồng độ thuốc do đó thường được ưu tiên sử dụng đường tiêm truyền [18].

Có 75,5% bệnh nhân được sử dụng liều tải với trung vị 6,1 (5,6 - 6,9) mg/kg/liều, tuân thủ khuyến cáo của các hướng dẫn điều trị hiện hành nhằm nhanh chóng đưa nồng độ thuốc đạt mục tiêu điều trị vào ngày đầu tiên [2,7]. Liều duy trì voriconazol được ghi nhận trong nghiên cứu có trung vị là 3,6 (3,1 - 4,0) mg/kg/liều, thấp hơn so với 4 mg/kg/liều theo tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc [12]. Tuy nhiên, kết quả này

tương đồng với các nghiên cứu tại châu Á như Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc với trung vị liều duy trì ghi nhận từ 2,9 - 3,8 mg/kg/liều [4,5,18]. Nguyên nhân có thể do chuyển hóa của voriconazol qua CYP3A4 và CYP2C19 phụ thuộc rất nhiều vào đa hình kiểu gen. Dân số châu Á có tỷ lệ kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa chậm có thể lên đến 20%, từ đó dẫn đến nguy cơ tích lũy thuốc gây độc tính, đặc biệt là độc tính trên gan [19]. Do đó, hướng dẫn của Nhật Bản cũng như hướng dẫn của BV ĐHYD TP.HCM đã khuyến cáo giảm liều duy trì voriconazol 3 - 4 mg/kg/liều trên bệnh nhân châu Á để giảm thiểu nguy cơ độc tính [7,8], thấp hơn so với khuyến cáo hiện hành 4 mg/kg/liều từ các hướng dẫn từ châu Âu và Hoa Kỳ [2,20].

Nghiên cứu ghi nhận chỉ có khoảng 6% dân số sử dụng voriconazol có bệnh kèm xơ gan có thể do quan ngại lâm sàng về việc giảm tưới máu gan và giảm hoạt tính enzym dẫn đến tích lũy voriconazol gây ra độc tính. Các mô hình dược động học trên bệnh nhân xơ gan cho thấy voriconazol vẫn là một lựa chọn an toàn trên đối tượng này khi được giảm liều duy trì còn một nửa đối với Child-Pugh A, B và còn ¼ liều đối với Child-Pugh C [21]. Khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân xơ gan, cần tuân thủ chế độ liều kinh nghiệm được khuyến cáo trong các hướng dẫn hiện hành, đồng thời theo dõi chặt chẽ chức năng gan và các độc tính của thuốc trong quá trình sử dụng.

Voriconazol vừa là cơ chất, vừa là chất ức chế enzym CYP2C19, CYP3A4 và CYP2C9, do đó cần thận trọng khi sử dụng voriconazol đồng thời với các thuốc có tác động lên các hệ enzym này. Gần 70% dân số nghiên cứu được sử dụng đồng thời voriconazol với một trong các thuốc ức chế bơm proton có khả năng làm tăng nồng độ voriconazol, tuy nhiên tương tác này không đòi hỏi phải điều chỉnh liều cả hai thuốc khi dùng đồng thời. Ngược lại, các tương tác chống chỉ định đòi hỏi cần phải ngưng một trong hai thuốc do có thể gây hậu quả nghiêm trọng trên lâm sàng. Một ví dụ điển hình là rifampin có thể cảm ứng men gan làm giảm nồng độ voriconazol đến mức không thể tăng liều để đạt mục tiêu điều trị [8,22].

4.4. Độc tính liên quan đến voriconazol

4.4.1. Độc tính trên gan

Chúng tôi ghi nhận có 80 bệnh nhân gặp độc tính trên gan do voriconazol trong tổng số 180 bệnh nhân được đánh giá

chức năng gan đầy đủ trong quá trình sử dụng với thời điểm khởi phát trung vị là 7,0 (3,0 - 9,0) ngày. Tỷ lệ độc gan từ độ 2 trở lên chiếm 16,1%, tương đồng với tỷ lệ được báo cáo trong một phân tích gộp trên 8745 bệnh nhân của Wang [23]. Độc tính trên gan của voriconazol thường khởi phát sớm trong tháng đầu tiên dùng thuốc với biểu hiện tăng men gan hoặc bilirubin lành tính, đa phần tự thuyên giảm sau khi giảm liều mà không cần phải ngưng thuốc. Độc tính này có sự tương quan chặt chẽ với nồng độ đáy của thuốc, tuy nhiên mối tương quan này chỉ được chứng minh trên bệnh nhân châu Á [19]. Do đó, khi sử dụng voriconazol, cần thận trọng khi lựa chọn liều kinh nghiệm cũng như theo dõi chặt chẽ chức năng gan trong quá trình sử dụng. Ngoài ra, theo dõi nồng độ voriconazol cũng đã được chứng minh có thể giảm được tỷ lệ độc gan còn khoảng 6% trên đối tượng này [4].

4.4.2. Độc tính trên thần kinh và/hoặc thị giác

Chúng tôi không đưa ra tỷ lệ độc tính thần kinh và/hoặc thị giác cụ thể do có nhiều bệnh nhân không thể đánh giá mức tri giác nền và trong quá trình dùng voriconazol (ví dụ: bệnh nhân hôn mê, an thần, giãn cơ, đột quy). Trong số 14 trường hợp gặp độc tính, các biểu hiện lâm sàng được ghi nhận rất đa dạng, từ nhìn mờ, thay đổi thị lực đến ảo thanh, ảo thị, và trường hợp nghiêm trọng nhất ghi nhận người bệnh sáng cấp kéo dài trong 23 ngày. Hầu hết bệnh nhân đều cải thiện sau khi giảm liều thuốc, tương tự các báo cáo trong y văn về khả năng hồi phục độc tính trên thần kinh và/hoặc thị giác có liên quan đến voriconazol [4,24]. Điều này có thể giải thích do độc tính trên thần kinh và/hoặc thị giác của voriconazol có tương quan chặt chẽ với nồng độ đáy [19].

Thời điểm khởi phát độc tính được ghi nhận từ 1 đến 17 ngày với 85,7% xảy ra trong tuần đầu tiên. Độc tính trên thần kinh và/hoặc thị giác khởi phát rất sớm, có thể ngay sau liều đầu tiên, do đó việc theo dõi nồng độ voriconazol trong tuần đầu tiên không giúp giảm thiểu tỷ lệ độc tính, mà chỉ giúp phát hiện quá liều và điều chỉnh liều khi độc tính đã xảy ra, giúp hạn chế nguy cơ phải ngưng thuốc [4], [5].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã cung cấp thông tin về đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm nhiễm nấm xâm lấn, đặc điểm sử dụng voriconazol và các biến cố bất lợi liên quan đến sử dụng voriconazol tại BV ĐHYD TP.HCM. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh

nhân có bằng chứng chắc chắn nhiễm nấm còn thấp, do đó cần có sự tăng cường, phối hợp giữa các xét nghiệm khác nhau trong chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn. Tỷ lệ phù hợp về liều tải còn thấp, trong khi đó liều duy trì tương đối tuân thủ hướng dẫn bệnh viện cũng như phù hợp với các khuyến cáo trên dân số châu Á. Độc tính trên gan và trên thần kinh và/hoặc thị giác của voriconazol xảy ra với tần suất cao, đòi hỏi cần tối ưu lựa chọn chế độ liều kinh nghiệm cũng như theo dõi nồng độ thuốc và ứng dụng dược lý di truyền nhằm nâng cao hiệu quả và hạn chế các biến cố bất lợi có thể xảy ra.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện để thực hiện nghiên cứu này.

Nguồn tài trợ

Nghiên cứu này không nhận tài trợ

Xung đột lợi ích

Không có xung đột lợi ích nào liên quan đến nghiên cứu này.

ORCID

Nguyễn Thiên Dung

<https://orcid.org/0000-0002-4041-078X>

Mai Phương Thảo

<https://orcid.org/0009-0002-8865-7092>

Nguyễn Từ Thiện Tâm

<https://orcid.org/0009-0000-3750-1456>

Đặng Nguyễn Đoàn Trang

<https://orcid.org/0000-0002-6697-9384>

Đóng góp của các tác giả

Ý tưởng nghiên cứu: Nguyễn Thiên Dung.

Đề cương và phương pháp nghiên cứu: Nguyễn Thiên Dung, Mai Phương Thảo, Nguyễn Từ Thiện Tâm, Đặng Nguyễn Đoàn Trang.

Thu thập dữ liệu: Mai Phương Thảo, Nguyễn Thiên Dung.

Giám sát nghiên cứu: Đặng Nguyễn Đoàn Trang.

Nhập dữ liệu: Mai Phương Thảo, Nguyễn Thiên Dung.

Quản lý dữ liệu: Mai Phương Thảo, Nguyễn Thiên Dung.

Phân tích dữ liệu: Nguyễn Thiên Dung, Mai Phương Thảo.

Viết bản thảo đầu tiên: Nguyễn Thiên Dung.

Góp ý bản thảo và đồng ý cho đăng bài: Nguyễn Thiên Dung, Mai Phương Thảo, Nguyễn Từ Thiện Tâm, Đặng Nguyễn Đoàn Trang.

Cung cấp dữ liệu và thông tin nghiên cứu

Tác giả liên hệ sẽ cung cấp dữ liệu nếu có yêu cầu từ Ban biên tập.

Chấp thuận của Hội đồng Đạo đức

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh theo quyết định số 313/ĐHYD-HĐĐĐ ngày 16/01/2025.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(7):e428-e438.
2. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
4. Hamada Y, Ueda T, Miyazaki Y, Nakajima K, Fukunaga K, Miyazaki T, et al. Effects of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: a multicentre study conducted in Japan. *Mycoses*. 2020;63(8):779-786.
5. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1080-7.

6. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, et al. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):91-4.
7. Takesue Y, Hanai Y, Oda K, Hamada Y, Ueda T, Mayumi T, et al. Clinical practice guideline for the therapeutic drug monitoring of voriconazole in non-asian and asian adult patients: consensus review by the japanese society of chemotherapy and the japanese society of therapeutic drug monitoring. *Clin Ther*. 2022;44(12):1604-1623.
8. Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Hướng dẫn theo dõi nồng độ voriconazol trong trị liệu ở người lớn. Ban hành kèm theo Quyết định số 2399/QĐ-BVĐHYD ngày 07/08/2024.
9. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-1376.
10. National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0;2017. [cited 2025 Nov 15]. <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf>.
11. Cheng L, Xiang R, Liu F, Li Y, Chen H, Yao P, Sun F, Xia P. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole in elderly patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;78:106078.
12. Vfend (voriconazole) [package insert]. Food and Drug Administration. [cited 2025 Nov 15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/021266s057,021267s067,021630s047lbl.pdf.
13. Hao X, Li Y, Zhang Y, Bian J, Zhao J, Zhao Y, et al. Individualized treatment with voriconazole in the Chinese population: Inflammation level as a novel marker for dose optimization. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(2):440-451.
14. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):156-74.
15. Hu L, Su Y, Tang X, Li Y, Feng J, He G. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole in patients with liver dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024;68(11):e0112624.
16. Mendonça A, Santos H, Franco-Duarte R, Sampaio P. Fungal infections diagnosis - past, present and future. *Res Microbiol*. 2022;173(3):103915.
17. Schelenz S, Abdolrasouli A, Armstrong-James D, Ashbee HR, Barton R, Bicanic T. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases: 2025 update. *Lancet Infect Dis*. 2026;26(1):e9.
18. Li H, Li M, Yan J, Gao L, Zhou L, Wang Y, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(6):495-504.
19. Jin H, Wang T, Falcione BA, Olsen KM, Chen K, Tang H, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1772-85.
20. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(S)1:e1-e38.
21. Wang T, Yan M, Tang D, Dong Y, Zhu L, Du Q, et al. Using child-pugh class to optimize voriconazole dosage regimens and improve safety in patients with liver cirrhosis: insights from a population pharmacokinetic model-based analysis. *Pharmacotherapy*. 2021;41(2):172-183.
22. Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, Kimura M, Seki M, Takakura S, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the japanese society of chemotherapy and the japanese society of therapeutic drug monitoring. *J Infect Chemother*. 2013;19(3):381-92.
23. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive

therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2409-19.

24. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):e7-e10.