

抗真菌药在体外膜肺氧合患者中的剂量调整[△]

刘灵灵^{1,2*}, 白楠¹, 王瑾¹, 蔡芸^{1#} (1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科药物临床研究室, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院研究生院, 北京 100853)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1140-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.028

摘要 体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种通过长时间的心肺支持来挽救严重心、肺功能衰竭患者的技术。作为侵袭性真菌感染的重要危险因素,ECMO的应用亦会增加侵袭性真菌感染患者死亡风险。由于存在体外循环回路,抗真菌药在ECMO患者中的药动学/药效学发生较大变化。本文概述了药物在ECMO患者中药动学/药效学的可能影响因素,对ECMO患者的特征、抗真菌治疗方案的调整以及相关群体药动学、生理药动学模型研究进行介绍,以期为同类患者的剂量应用提供参考。在缺乏前瞻性、多中心、随机对照研究的情况下,对ECMO患者进行抗真菌药的治疗药物监测是较为合理的选择。**关键词** 体外膜肺氧合;抗真菌药;剂量;治疗药物监测

Dose Adjustment of Antifungal Drugs in Patients with Extracorporeal Membrane Oxygenation[△]

LIU Lingling^{1,2}, BAI Nan¹, WANG Jin¹, CAI Yun¹ (1. Dept. of Pharmacy, Medical Security Center, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; 2. Graduate School, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

ABSTRACT Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a technique that saves patients with severe heart and lung failure through long-term cardiopulmonary support. As an important risk factor for invasive fungal infection, the application of ECMO will also increase the mortality of patients with invasive fungal infection. Due to the extracorporeal circulation circuit, the pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) of antifungal drugs in ECMO patients have undergone major changes. This article summarizes the possible influencing factors of the PK/PD of drugs in ECMO patients, and introduces the characteristics of ECMO patients, the adjustment of antifungal treatment regimens and related population PK and physiological PK modeling studies, with the aim of providing reference for dosing application in similar patients. In the absence of prospective, multicenter, randomized controlled studies, therapeutic drug monitoring of antifungal drugs in ECMO patients is a more reasonable option.

KEYWORDS Extracorporeal membrane oxygenation; Antifungal drugs; Dose; Therapeutic drug monitoring

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种长时间心肺支持技术,适用于病情可能逆转且常规治疗无效的急性严重心功能或肺功能衰竭患者。在挽救新型冠状病毒肺炎患者急性呼吸衰竭、重症心肌炎过程中,ECMO的作用不容小觑^[1]。但有文献表明,ECMO是心脏移植后侵袭性真菌感染(invasive fungal infection,IFI)的重要危险因素,也是念珠菌感染的独立危险因素^[2-3]。ECMO期间院内感染病原体中,念珠菌居前3位,仅次于凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌^[4-5]。数据显示,ECMO期间的真菌感染率为0.04%~0.5%,患者如在应用ECMO之前或期间发生真菌感染,将直接导致死亡率升高,升高幅度因年龄、感染时间而异^[6-7]。因此,及时、适当地使用抗真菌药对于根治病原体至

关重要。然而,大多数IFI患者往往患有严重的基础疾病及并发症,影响抗真菌药的吸收、分布、代谢和排泄。ECMO更是加剧了这一复杂性,给临床治疗带来了困难,如何在ECMO条件下合理使用抗真菌药预防或治疗IFI备受关注。本文基于近年来发表的关于ECMO患者应用抗真菌药的相关研究,对ECMO条件下抗真菌药的药动学(pharmacokinetics,PK)/药效学(pharmacodynamics,PD)影响因素以及剂量调整等内容进行综述,以期为临床ECMO患者的个体化治疗提供剂量参考和循证证据。

1 ECMO条件下药物PK/PD的影响因素

ECMO条件下,药物在患者体内的PK/PD会受到药物自身特点、ECMO支持方案和患者个体差异3个方面因素的影响。

1.1 药物

1.1.1 亲脂性:有研究结果显示,亲脂性药物可能更容易被ECMO回路吸附,药物辛醇-水分配系数(octanol-water partition coefficient, LogP)可预测其吸附程度^[8-10]。LogP < 1提示水溶性,LogP为1~2提示弱水溶性或脂溶性更大,LogP > 2提示脂

△ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 82073894)

* 硕士研究生。研究方向:抗感染药理学。E-mail:115923182741@163.com

通信作者:副研究员,硕士生导师。研究方向:抗感染药理学。E-mail:caicai_hh@126.com

溶性。绵羊动物模型研究结果亦认为,LogP 越大,药物吸附越多,如 LogP>2.3 被认为是高亲脂性药物,回收率降低^[11]。而且,ECMO 支持期间,亲脂性药物的稳态表观分布容积(apparent volume of distribution at steady state, V_{ss})可能增加,清除率(clearance, CL)降低。

1.1.2 血浆蛋白结合率:血浆蛋白结合率<30%,表示低血浆蛋白结合率;血浆蛋白结合率为 30%~70%,表示中等血浆蛋白结合率;血浆蛋白结合率>70%,表示高血浆蛋白结合率。高血浆蛋白结合率(>80%)药物在 ECMO 回路中更易损失,回收率更低^[10]。ECMO 回路在吸附药物的同时也会吸附血浆蛋白,药物的净回路损失可能是回路吸附、血浆蛋白结合之间平

衡的结果^[10]。ECMO 期间,高血浆蛋白结合率药物的 CL、V_{ss} 同时降低的现象也在绵羊动物模型中得到验证^[11]。

1.1.3 药物稳定性:药物自身的稳定性也会显著影响 ECMO 期间的 PK。药物稳定性指药物保持其物理、化学、生物学和微生物学性质的能力^[12]。药物在室温(25℃)或生理温度(37℃)条件下能否保持稳定,将会影响 ECMO 回收率^[10]。例如,4 g/100 ml 的美罗培南溶液在 37℃下 6 h 降解超过 10%^[13];虽然其 LogP(-0.6)和血浆蛋白结合率(2%)均很低,但其 24 h 平均药物回收率仅为 20%^[10]。米卡芬净具有光敏性^[14-15],而 ECMO 回路缺乏避光措施,故可能会发生光降解^[16]。

常用抗真菌药的基本理化性质见表 1^[17]。

表 1 常用抗真菌药的基本理化性质

Tab 1 Basic physicalchemical properties of commonly used antifungal drugs

药品	化学式	分子量	LogP	血浆蛋白结合率/%	ECMO 24 h 平均药物回收率/%
两性霉素 B	C ₄₇ H ₇₃ N ₁₇ O	924.08	0.8	>90	—
氟康唑	C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₆ O	306.27	0.5	11~12	91 ^[10] 或 95~98 ^[18]
伏立康唑	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₅ O	349.31	1.65*	58	20 ^[19] 或 29 ^[20]
艾沙康唑	C ₂₂ H ₁₇ F ₂ N ₅ OS	437.47	3.46*	>99	—
卡泊芬净	C ₅₂ H ₈₈ N ₁₀ O ₁₅	1093.33	0	97	56 ^[10]
米卡芬净	C ₅₆ H ₇₁ N ₉ O ₂₃ S	1270.27	-1.5	>99	26~43 ^[18] 或 42 ^[16]
阿尼芬净	C ₅₈ H ₇₃ N ₇ O ₁₇	1140.24	2.9	84	—

注:“*”为预测的 LogP;“—”表示尚未有 ECMO 回路体外研究药物回收率数据

Note:“*” indicates the predicted LogP;“—” indicates that there is no data on the drug recovery rate of the ECMO circuit in vitro study

1.2 ECMO

ECMO 有 2 种模式,一种为静-静脉模式(venovenous, VV),仅提供呼吸支持,患者需依赖自身的循环功能;另一种为静-动脉模式(venoarterial, VA),除提供呼吸支持外,也能提供血流动力学功能。VA 模式较 VV 模式更易发生获得性感染;另外,ECMO 期间感染率也随着支持时间的延长而升高^[5,21]。

1.2.1 ECMO 回路容积:ECMO 回路容积为 250~400 ml,约相当于 3 kg 体重新生儿的循环血容量(250 ml),而仅占 70 kg 体重的成人血容量(5 L)的 8%。因此,灌注量对婴幼儿表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)的影响更大。

1.2.2 管路及氧合器类型:有研究结果显示,芬太尼在无氧合器的聚氯乙烯(polyvinylchloride, PVC)管路的吸附率为 80%,而在含氧合器的 PVC 管路的吸附率为 83%~86%,大部分药物被 PVC 管路吸附,约 5%被氧合器吸附^[22]。重组人白蛋白/肝素涂层 PVC 管路对头孢菌素和碳青霉烯类等亲水性药物的吸附较少^[23]。就氧合器类型而言,与硅橡胶氧合器相比,聚甲基戊烯中空纤维膜氧合器回路对药物的吸附较少^[9]。

1.2.3 离心泵:与滚轮泵相比,离心泵回路中咪达唑仑、芬太尼的药物回收率较高^[9]。

1.2.4 灌注液的种类和温度:由于灌注液的种类及温度不同,可能会对药物的稳定性产生影响,从而影响药物的 PK 参数。体外模拟 ECMO 回路的研究结果显示,回路灌注晶体溶液(如复方氯化钠注射液)、血液(人全血)时,氨苄西林的 24 h 回收率分别为 28.2%、84.6%,头孢唑林 24 h 回收率分别为 78.4%、78.1%。自发降解实验中,氨苄西林晶体溶液、全血样品 24 h 自发性降解率分别为 0%、38.6%,头孢唑林晶体溶液、全血样品 24 h 自发性降解率分别为 21.9%、29%,伏立康唑血液 24 h 回收率、24 h 自发性降解率分别为 29%、14.8%^[20]。

1.3 患者

1.3.1 年龄:随着年龄增长,患者生长发育,肝血流量变化,肝药酶活性变化,全身含水量降低等,新生儿、儿童和成人的 PK 出现明显差异^[24]。例如,伏立康唑在儿童中的生物利用度为 40%~60%,而成人接近 100%;2~12 岁儿童表现为线性 PK 代谢,而在给药剂量>7 mg/kg 时 2~12 岁儿童与成人表现相似,为非线性代谢;儿童的伏立康唑 V_d 低于成人^[25]。

1.3.2 自身疾病状态:自身免疫性疾病、全身炎症反应综合征、毛细血管渗漏综合征、低蛋白血症和多器官功能衰竭等会影响药物处置过程^[21]。使用 ECMO 的人群中,危重症患者占有较大比例,对于该类患者,额外液体补充,或血浆蛋白浓度或特性改变,使药物 V_d 增加^[26]。肝肾功能也会影响药物代谢和清除。

1.3.3 联合用药:ECMO 患者往往病情复杂,需要联合应用多种药物,而药物之间的相互作用会影响 PK/PD。例如,当患者同时使用 CYP2C19 抑制剂奥美拉唑和伏立康唑时,伏立康唑的药时曲线下面积(AUC₀₋₂₄)可增加 39%^[27]。

1.3.4 合并其他治疗:连续性肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)包括连续性静脉-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)、术后(应激状态)等也会对药物的 PK/PD 产生影响。

1.3.5 遗传变异:患者基因型的不同会引起肝药酶活性差异,导致药物代谢速率不同。例如,伏立康唑在 CYP2C19 酶超快代谢者(CYPC19 * 17/* 17)、快代谢者(CYPC19 * 1/* 17)体内代谢加快,需要增加剂量才能达到与正常代谢者(CYPC19 * 1/* 1)相同的治疗效果^[28]。

2 ECMO 条件下抗真菌药的剂量调整

2.1 两性霉素 B

两性霉素 B 脂质体(liposomal amphotericin B, L-AMB): Servais 等^[29]报道了 1 例 29 岁肺芽生菌病继发性呼吸窘迫综合

征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的男性患者,ECMO支持期间L-AMB剂量由5 mg/(kg·d)增至7.5 mg/(kg·d),维持6 d后回调为5 mg/(kg·d),患者结局良好,未见不良反应。考虑到L-AMB的高脂溶性和高血浆蛋白结合率,其在管路中更易损失,因此,可适当提高L-AMB的剂量。Zhao等^[30]也报道了1例26岁相似患者,接受VA-ECMO及CRRT支持治疗,真菌培养结果持续阳性,L-AMB剂量由5 mg/(kg·d)加倍至10 mg/(kg·d)后,药峰浓度(C_{max})升至92.5 μg/ml,达到 $C_{max}>83$ μg/ml的治疗目标;同时,氧合器前、后L-AMB浓度分别为91.8、63.3 μg/ml,存在L-AMB回路吸附现象;临床改善不佳,加用艾沙康唑200 mg,1日2次联合治疗17 d后,真菌培养结果转阴。但Foulquier等^[31]报道了1例33岁ARDS伴肺曲霉病的女性患者,VV-ECMO支持期间给予L-AMB 4 mg/(kg·d),

Vd为0.4 L/kg, CL为16.2 ml/(h·kg), AUC_{0-24h} 为133 μg·h/ml,与健康受试者、危重症患者等的PK参数相近,认为无需调整L-AMB的剂量。Vallero等^[32]报道了1例10岁急性早幼粒细胞白血病男性患儿,使用L-AMB 3 mg/(kg·d)联合卡泊芬净50 mg/(m²·d)治疗肺曲霉感染,启动ECMO并加用奥司他韦抗甲型流感治疗,期间未调整L-AMB及卡泊芬净的剂量,ECMO支持14 d后撤离,抗真菌疗效显著,且肝肾功能正常。但是,有1篇个案报道基于应用L-AMB致ECMO回路压力急剧增加,推荐优先使用非脂质性两性霉素B^[33]。由于上述两性霉素B的使用基本为个案报道,治疗经验有限,缺乏大样本研究数据,研究结论存在争议,故对其进行治疗药物监测(therapeutic drugs concentration monitoring, TDM),更为合理。非ECMO患者抗真菌药的常用剂量方案及PK参数见表2。

表2 非ECMO患者抗真菌药的常用剂量方案及PK参数

Tab 2 Common dose regimens and PK parameters of antifungal drugs in non-ECMO patients

药品	剂量方案			儿科使用推荐*	Vd/(L/kg) ^[36]	$T_{1/2}$ /h ^[36]	CL/[ml/(h·kg)] ^[36]
	成人 ^[34]	儿童 ^[35]	新生儿 ^[35]				
两性霉素B	0.6~1.0 mg/(kg·d)	1.0 mg/(kg·d)	1.0 mg/(kg·d)	不推荐	0.05~2.2	13~24	1~23
L-AMB	3.0~5.0 mg/(kg·d)	3.0~5.0 mg/(kg·d)	3.0 mg/(kg·d)	1个月至16岁	0.5~2.0	15~27	10~30
氟康唑	6~12 mg/(kg·d)	6~12 mg/(kg·d); 预防: 3 mg/(kg·d)	负荷剂量:25 mg/kg; 维持剂量: 12 mg/kg, 1日1次; 预防: 3~6 mg/kg, 1周2次	>6个月	0.7	30	15~24
伏立康唑	负荷剂量:6 mg/kg, 每12 h 给药1次; 维持剂量:4 mg/kg, 每12 h给药1次	>12岁:同成人; 2~12岁:负 荷剂量为9 mg/kg, 每12 h 给药1次; 维持剂量为 8 mg/kg, 每12 h给药1次	—	>2岁	4.5	6	100
艾沙康唑	负荷剂量:200 mg, 1日3次, 疗程 2 d; 维持剂量:200 mg, 1日1次	—	—	不推荐	6.5	80~120	30~70
卡泊芬净	负荷剂量:70 mg/d; 维持剂量: 50 mg/d	负荷剂量:70 mg/m ² , 1日1次; 维持剂量:50 mg/m ² , 1日1次	25 mg/m ² , 1日1次	3个月至17岁	0.3~2.0	8	10
米卡芬净	100~150 mg/d; 预防:50 mg/d	2~4 mg/(kg·d); 预防:1 mg/kg	10 mg/(kg·d)	>4个月	0.3	13~20	12
阿尼芬净	负荷剂量:200 mg, 1日1次; 维持 剂量:100 mg, 1日1次	负荷剂量:3 mg/kg, 1日1次; 维持剂量:1.5 mg/kg, 1日1次	负荷剂量:3 mg/kg, 1日1次; 维持 剂量:1.5 mg/kg, 1日1次	不推荐	0.6	40~50	15

注:艾沙康唑200 mg等同于艾沙康唑硫酸酯372 mg;“—”表示无相关数据;“*”表示美国食品药品监督管理局的儿科使用推荐

Note: 200 mg isaconazole is equivalent to 372 mg isaconazole sulfate; “—” indicates no data available; “*” refers to the pediatric use recommendation of the U. S. Food and Drug Administration

2.2 三唑类药物

2.2.1 氟康唑:Watt等对氟康唑在ECMO儿科患者中的剂量调整进行了系列研究。(1)2012年对10名日龄19 d的新生儿开展预防或治疗侵袭性念珠菌感染研究,其中9名新生儿预防性应用氟康唑25 mg/kg,1周1次,1名新生儿治疗性应用氟康唑12 mg/kg,1日1次^[37]。结果显示,ECMO回路氟康唑平均回收率为98%,ECMO患儿氟康唑的Vd较非ECMO患儿升高50%~90%(1.3~1.7 L/kg与0.8~1.4 L/kg比较),两者CL相似[17 ml/(h·kg)与18 ml/(h·kg)比较];预防给药能达到与免疫功能低下的成人预防给药50~200 mg/d的相似暴露水平(AUC_{0-24h} 为50~200 mg·h/L);12 mg/(kg·d)治疗给药时, AUC_{0-24h} 为299 mg·h/L,未达到治疗目标水平($AUC_{0-24h}>400$ mg·h/L),建议剂量可增至30~40 mg/kg。(2)2015年,该团队基于40名日龄22 d的新生儿预防和/或治疗侵袭性念珠菌感染的研究(21名新生儿接受ECMO),建立了群体药动学模型^[38]。结果显示,ECMO患儿的氟康唑Vd增加,建议预防方案为负荷剂量12 mg/kg,维持剂量6 mg/kg,1日1次;治疗方案负荷剂量为35 mg/kg,维持剂量为12 mg/kg。(3)随后,该团队开发的生理药动学模型亦支持氟康唑负荷剂量35 mg/kg

用于治疗0~18岁ECMO患儿侵袭性念珠菌感染^[39]。

2.2.2 伏立康唑:(1)Jung等^[40]报道了1例54岁ARDS、败血症伴多器官功能衰竭的女性患者,启用VV-ECMO后给予伏立康唑300 mg/d,烟曲霉阳性,加用卡泊芬净50 mg/d,7 d后撤离ECMO,烟曲霉转阴,患者康复。(2)Ruiz等^[41]报道了1例31岁暴发性心肌炎继发心源性休克的女性患者,予以VA-ECMO和CVVH支持,伏立康唑由初始方案负荷剂量6 mg/kg,1日2次,维持剂量4 mg/kg,1日2次,增至8 mg/kg,1日2次,联合卡泊芬净70 mg,1日1次,治疗烟曲霉感染。2、3 d后,测得伏立康唑血药浓度仅为0.5、<0.2 mg/L,提示ECMO对伏立康唑血药浓度影响较大,停用伏立康唑,改为卡泊芬净与L-AMB和氟胞嘧啶联合治疗,患者结局良好。(3)Spriet等^[42]报道了1例17岁中毒性巨结肠伴休克的男性患者,予以伏立康唑负荷剂量400 mg,1日2次,维持剂量280 mg,1日2次治疗疑似侵袭性肺曲霉病和脑曲霉病。使用ECMO前,伏立康唑谷浓度(C_{min})、 C_{max} 分别为7.2、7.5 μg/ml, Vd为1.58 L/kg, CL为47.91 ml/min。6 d后,予以VV-ECMO支持,伏立康唑维持剂量增至400 mg,1日2次。ECMO支持2 d后,伏立康唑 C_{max} 、 C_{min} 大幅升高,提示其吸附具有饱和性;

平均 C_{\min} 为 9.65 $\mu\text{g/ml}$, C_{\max} 为 13.91 $\mu\text{g/ml}$, V_d 为 1.38 L/kg, CL 为 49.33 ml/min, 相较于健康受试者^[43] 常规剂量下 (C_{\max} 为 5.4 $\mu\text{g/ml}$, V_d 为 1.39 L/kg, CL 为 140 ml/min), 该患者的 C_{\max} 升高, CL 降低。该患者的基因型为 CYP2C19 野生型, 排除了基因所致的代谢能力低, 患者肾功能正常, 也排除药物相互作用, 但使用 ECMO 前伏立康唑的 C_{\max} 、 C_{\min} 均较高, 提示患者自身代谢能力低。(4) Brüggenmann 等^[44] 报道 1 例 5 岁急性淋巴细胞白血病的男性患儿, 予以 VV-ECMO 和 CVVH 支持, 伏立康唑 6.7 mg/kg, 1 日 2 次, 治疗侵袭性肺曲霉病, 伏立康唑血药浓度仅为 0.7 mg/L。为达到 C_{\min} 为 1 mg/L 的治疗目标, 伏立康唑剂量增至 14 mg/kg, 1 日 2 次。患儿稳态 C_{\min} 为 4.22 mg/L, C_{\max} 为 8.2 mg/L, AUC 升至 64 mg·h/L, CL 为 0.22 L/(h·kg), AUC_{0-24h} /最低抑菌浓度达 53.8, 远超目标靶值(20~25)。此时, 患儿氨基转移酶升高至正常值上限的 3 倍, 血肌酐为 13~34 $\mu\text{mol/L}$ 。ECMO 支持 19 d 后, 患儿死于凝血功能紊乱。该研究建议儿童使用伏立康唑的最高剂量不超过 10 mg/kg。

2.2.3 艾沙康唑: (1) 如“2.1”项下所述, Zhao 等^[30] 报道的 1 例 26 岁肺炎球菌病继发 ARDS 的男性患者, L-AMB 剂量加倍至 10 mg/(kg·d) 后, 临床改善不佳, 联合应用艾沙康唑 200 mg, 1 日 2 次, 其 C_{\min} 由 1.9 $\mu\text{g/ml}$ 升至 4.1 $\mu\text{g/ml}$, 达到 $C_{\min} > 3 \mu\text{g/ml}$ 的治疗目标; 同时, 氧合器前、后艾沙康唑浓度为 3.7、3.4 $\mu\text{g/ml}$, 提示艾沙康唑存在回路吸附现象; 高剂量联合治疗 17 d 后, 真菌培养结果转阴。(2) 一项治疗 IFI 的多中心队列研究评价了艾沙康唑 200 mg, 每 8 h 给药 1 次, 2 d 后予以维持剂量 200 mg, 1 日 1 次的方案^[45]。3 例接受 ECMO 的患者中, 1 例患者给药 12 d 后, 艾沙康唑血药浓度为 1.79 $\mu\text{g/ml}$ 。第 2 例患者给药第 1、4 日的艾沙康唑血药浓度分别为 0.74、0.57 $\mu\text{g/ml}$; 第 6 日 ECMO 撤离后, 艾沙康唑血药浓度升至 2.44 $\mu\text{g/ml}$ 。第 3 例患者 ECMO 期间的艾沙康唑血药浓度为 1.7 $\mu\text{g/ml}$; 第 12 日, 加用 CRRT 支持, 艾沙康唑血药浓度降至 0.8 $\mu\text{g/ml}$; 第 15 日, ECMO 撤离, 仅予以 CRRT 支持, 艾沙康唑血药浓度仍 $< 0.9 \mu\text{g/ml}$ 。该研究结果显示, ECMO、CRRT 的患者使用艾沙康唑的血药浓度差异较大, 建议进行 TDM, 以达到目标血药浓度 ($> 1 \mu\text{g/ml}$)。

2.3 棘白菌素类药物

2.3.1 卡泊芬净: (1) 一项基于 30 例危重症患者 (10 予以 ECMO 支持, 21 例予以 CRRT 支持) 使用卡泊芬净预防真菌感染的临床试验, 负荷剂量为 70 mg, 维持剂量为 50 mg, 1 日 1 次, 群体药动学研究表明, 给药后 1~3 d 的中央室表观分布容积 (V_c) 分别为 6.04、7.32 和 7.70 L; 平均 CL 为 0.709 L/h, 与药品说明书相近 (0.72 L/h); AUC_{0-24h} 分别为 89、68 (降低 24%) 和 50 (降低 44%) mg·h/L, 无法达到最低有效靶值 AUC_{0-24h} (98 mg·h/L); 并认为 ECMO 不会显著影响卡泊芬净的 PK, 无需调整剂量^[46]。(2) 有研究报道了 1 例 41 岁胰腺炎继发败血症休克的男性患者, VV-ECMO 期间给予卡泊芬净 70 mg, 1 日 1 次, 其 C_{\max} 为 11.95 $\mu\text{g/ml}$, V_d 为 8.22 L, CL 为 6.9 ml/min, 与健康受试者 (C_{\max} 为 9.5~12 $\mu\text{g/ml}$, V_d 为 8~10 L, CL 为 10~12 ml/min)^[47] 相差不大, 提示 ECMO 期间卡泊芬净所受影响较小^[42]。(3) Koch 等^[48] 报道了 1 例 11 个月龄严重念珠菌肺部感染的女婴, 予以 VV-ECMO 支持, 应用

伏立康唑 4 d 后 C_{\min} 较低, 换用卡泊芬净首剂 78 mg/m², 维持剂量 78 mg/m², 1 日 1 次。首剂后的 C_{\max} 为 7.43 mg/L, C_{\min} 为 1.02 mg/L, 均低于文献报道 (C_{\max} 为 11.95 mg/L, C_{\min} 为 3.73 mg/L); AUC 为 69 mg·h/L, 低于标准剂量为 50 mg/m² 儿童的平均 AUC (140 mg·h/L); CL 为 0.04 L/(h·kg), 高于文献报道^[42]。患儿在调整剂量前死于多器官功能衰竭。ECMO 回路的总容积为 360 ml, 约占该患儿总循环容积的 60%, 因此, 建议在婴儿应用 ECMO 过程中进行 TDM。

2.3.2 米卡芬净: 一项研究为针对 12 名日龄 59 d 的 ECMO 婴儿预防或治疗侵袭性念珠菌感染的研究^[16]。结果显示, 预防组婴儿给予米卡芬净 4 mg/(kg·d), 疗程为 8 d, 第 1、4 日的 AUC 分别为 74、117 mg·h/L, 均处于甚至高于预防目标暴露水平 (37.5~69.5 mg·h/L)。治疗组婴儿给予米卡芬净 8 mg/(kg·d), 疗程为 6 d, 第 2、5 日的 AUC 分别为 213、178 mg·h/L, 超出治疗目标暴露水平 (75~139 mg·h/L)。ECMO 婴儿的 V_d (0.64 L/kg) 较非 ECMO 婴儿 (0.34~0.54 L/kg) 增加 20%~90%, CL [0.041 L/(kg·h)] 较非 ECMO 婴儿 [0.020~0.039 L/(kg·h)] 略增加。该研究建议, ECMO 患儿米卡芬净的预防、治疗剂量可分别调至 2.5、5 mg/(kg·d)。

2.3.3 阿尼芬净: Aguilar 等^[49] 报道了 1 例 69 岁的 ARDS 男性患者, ECMO 支持后给予阿尼芬净负荷剂量 200 mg, 1 日 1 次, 维持剂量 100 mg, 1 日 1 次, 治疗侵袭性念珠菌感染。该患者的 C_{\max} 为 13.5 mg/L, C_{\min} 为 2.19 mg/L, V_{ss} 为 18.9 L, CL 为 0.933 L/h, 氧合器前、后的 AUC_{0-24h} 分别为 107、111 mg·h/L, 与危重症成人患者、一般患者和健康受试者相同剂量下的 PK 参数相近 (C_{\max} 分别为 7.7、7.2 和 7.0 mg/L, C_{\min} 分别为 3.0、3.3 和 3.1 mg/L, V_{ss} 分别为 38.8、34.5 和 35.2 L, CL 分别为 1.3、1.0 和 1.0 L/h, AUC_{0-24h} 分别为 92.7、110.3 和 105.9 mg·h/L^[50]), 因此, 无需调整阿尼芬净的剂量。

3 TDM

目前, 常针对具有明确的暴露-反应关系, 但 PK 特征不可预测或者治疗浓度范围狭窄的抗真菌药进行 TDM, 如氟胞嘧啶、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑。由于 ECMO 患者应用抗真菌药存在较大的变异性, 如 L-AMB、艾沙康唑存在 ECMO 回路吸附现象, 进行 TDM 以优化 ECMO 患者的抗真菌感染治疗更为可行 (其 TDM 治疗目标见表 3)。基于目前的证据, ECMO 成人患者应用氟康唑、棘白菌素类药物无需进行 TDM; ECMO 患儿应用卡泊芬净时, 建议进行 TDM。

表 3 抗真菌药的治疗药物监测靶值

Tab 3 Therapeutic drug monitoring target values of antifungal drugs

药品	采样时间 (C_{\max} 、 C_{\min})	治疗目标 ($\mu\text{g/ml}$)
L-AMB ^[30]	C_{\max}	83
艾沙康唑 ^[30]	C_{\min} : 稳态	3
伏立康唑 ^[51]	C_{\min} : 负荷剂量下, 第 5 剂给药前 30 min 内 (第 3 日)	1~6
卡泊芬净 ^[52]	C_{\min}	1

注: “*”表示对于危重患者, 治疗前 3 日可采集伏立康唑的 C_{\min}

Note: “*” means for critically ill patients, voriconazole C_{\min} can be collected in the first 3 d of treatment

总之, 如何对使用 ECMO 的患者进行抗真菌药剂量优化已经引起临床的广泛重视。但由于该类患者疾病的复杂性、使用的药物特性及 ECMO 自身因素, 个体差异较大, 患者的

PK/PD 变化规律并不一致。少数研究建立了群体药动学模型或生理药动学模型,对于某一特定人群进行了剂量模拟和推荐,但仍有待于设计严谨的临床随机对照试验予以验证。目前,仍建议在有条件的情况下,尽量对使用 ECMO 的患者进行 TDM,保证治疗的有效性和安全性。

参考文献

[1] Kowalewski M, Fina D, Słomka A, et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative review [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 205.

[2] Tissot F, Pascual M, Hullin R, et al. Impact of targeted antifungal prophylaxis in heart transplant recipients at high risk for early invasive fungal infection [J]. *Transplantation*, 2014, 97(11): 1192-1197.

[3] Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(1): 24-30.

[4] MacLaren G, Schlapbach LJ, Aiken AM. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation in neonatal, pediatric, and adult patients: A comprehensive narrative review [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(3): 283-290.

[5] Bizzarro MJ, Conrad SA, WKAufman DA, et al. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(3): 277-281.

[6] Pluim T, Halasa N, Phillips SE, et al. The morbidity and mortality of patients with fungal infections before and during extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(5): e288-e293.

[7] Gardner AH, Prodhon P, Stovall SH, et al. Fungal infections and antifungal prophylaxis in pediatric cardiac extracorporeal life support [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(3): 689-695.

[8] Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): R194.

[9] Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, et al. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(12): 2109-2116.

[10] Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, et al. Protein-bound drugs are prone to sequestration in the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an ex vivo study [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 164.

[11] Shekar K, Roberts JA, Barnett AG, et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation? Illustrative data from ovine models [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 437.

[12] Alvarez-Lueje A, Bollo S. Stability and drug metabolism assessed by electrochemical methods [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2010, 13(8): 712-727.

[13] Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, et al. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(5): 1073-1075.

[14] Marena GD, Dos Santos Ramos MA, Bauab TM, et al. Biological properties and analytical methods for micafungin: A critical review [J]. *Crit Rev Anal Chem*. 2021; 51(4): 312-328.

[15] Briot T, Vrignaud S, Lagarce F. Stability of micafungin sodium solutions at different concentrations in glass bottles and syringes [J]. *Int J Pharm*, 2015, 492(1-2): 137-140.

[16] Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK Jr, et al. Pharmacokinetics and

Safety of Micafungin in Infants Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(11): 1204-1210.

[17] Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.

[18] Watt KM, Cohen-Wolkowicz M, Williams DC, et al. Antifungal extraction by the extracorporeal membrane oxygenation circuit [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017, 49(3): 150-159.

[19] Raffaelli G, Cavallaro G, Allegaert K, et al. Sequestration of voriconazole and vancomycin into contemporary extracorporeal membrane oxygenation circuits: An *in vitro* study [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 468.

[20] Mehta NM, Halwick DR, Dodson BL, et al. Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an ex vivo experiment [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(6): 1018-1024.

[21] Sun HY, WKO WJ, Tsai PR, et al. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(5): 1125-1132. e2.

[22] Preston TJ, Hodge AB, Riley JB, et al. In vitro drug adsorption and plasma free hemoglobin levels associated with hollow fiber oxygenators in the extracorporeal life support (ECLS) circuit [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2007, 39(4): 234-237.

[23] Tron C, Leven C, Fillâtre P, et al. Should we fear tubing adsorption of antibacterial drugs in extracorporeal membrane oxygenation? An answer for cephalosporins and carbapenems [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(2): 281-283.

[24] Allegaert K, Simons SHP, Tibboel D, et al. Non-maturational covariates for dynamic systems pharmacology models in neonates, infants, and children: Filling the gaps beyond developmental pharmacology [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 109S: S27-S31.

[25] Allegra S, Fatiguso G, De Francia S, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole for treatment and prophylaxis of invasive fungal infection in children [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(1): 197-203.

[26] Bodenham A, Shelly MP, Park GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1988, 14(6): 347-373.

[27] Qi F, Zhu L, Li N, et al. Influence of different proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(4): 403-409.

[28] Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(1): 45-51.

[29] Servais R, Ammar MA, Gurnani PK. Treatment of pulmonary blastomycosis with high-dose liposomal amphotericin B in a patient receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(6): e229612.

[30] Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, et al. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(1): 89-95.

[31] Foulquier JB, Berneau P, Frérou A, et al. Liposomal amphotericin B pharmacokinetics in a patient treated with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Med Mal Infect*, 2019, 49(1): 69-71.

[32] Vallero S, Carraro F, Fagioli F, et al. Influenza A (H1N1) in a pediatric patient with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia and invasive pulmonary aspergillosis [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(7): 562-564.

(下转第 1147 页)