

# 体外膜肺氧合对抗菌药物药动学的影响及其药物剂量优化的研究综述<sup>△</sup>

任菲菲\*,李相晨,柳熠鑫,李珊,张志清#(河北医科大学第二医院药学部,石家庄 050000)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)12-1532-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.12.026



**摘要** 体外膜肺氧合(ECMO)作为体外循环装置,用于辅助治疗心脏衰竭和严重呼吸衰竭的危重患者。ECMO治疗期间常伴随细菌感染而需要使用糖肽类、头孢菌素类等抗菌药物,ECMO的使用会导致部分抗菌药物的药动学(PK)发生变化,进而影响危重患者的临床治疗效果。笔者根据已发表的研究,总结了ECMO对抗菌药物PK的影响,以期优化给药剂量提供参考。

**关键词** 体外膜肺氧合;药动学;抗菌药物

## Progress on Effects of Extracorporeal Membrane Oxygenation on Pharmacokinetics of Antibiotics and Optimization of Administration Dose<sup>△</sup>

REN Feifei, LI Xiangchen, LIU Yixin, LI Shan, ZHANG Zhiqing (Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

**ABSTRACT** As an extracorporeal circulation device, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is used to assist the treatment of critically ill patients with heart failure and severe respiratory failure. Antibiotics such as glycopeptides and cephalosporins are applied during ECMO treatment due to the concomitant bacterial infections, the use of ECMO could lead to changes in the pharmacokinetics (PK) of some antibiotics, which will in turn affect the clinical outcome of critically ill patients. Based on the published studies, the effects of ECMO on PK of antibiotics drugs are summarized, with a view to providing references for optimizing the administration dosage.

**KEYWORDS** Extracorporeal membrane oxygenation; Pharmacokinetics; Antibiotics

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种生命支持系统,可起到心肺替代的作用,是救治心源性休克、严重呼吸衰竭等严重疾病的有效手段;ECMO通路分为静脉-静脉(V-V-ECMO)和静脉-动脉(V-A-ECMO)2种,V-V-ECMO仅适用于呼吸衰竭,V-A-ECMO适用于心脏衰竭或心肺衰竭<sup>[1-4]</sup>。接受ECMO治疗的危重患者常会伴有不同程度的细菌感染<sup>[5]</sup>。体外生命支持组织报告,在新生儿、儿童和成人呼吸系统ECMO患者中,分别有6.1%、18.7%和20.5%的患者并发经培养证实的感染<sup>[6]</sup>。因此,在ECMO治疗过程中常需要应用抗菌药物。新型冠状病毒感染会导致患者出现呼吸衰竭或严重急性呼吸窘迫综合征,重症患者甚至出现严重的低氧血症,ECMO可以作为呼吸衰竭的救治手

段<sup>[7-9]</sup>。因此,笔者就ECMO是否会对抗菌药物的药动学(PK)参数产生影响进行分析、总结。

### 1 糖肽类抗菌药物

糖肽类抗菌药物包括万古霉素、去甲万古霉素和替考拉宁等,其中最常用的是万古霉素。万古霉素具有亲水性和中等程度蛋白结合率的特点(蛋白结合率约50%,LogP=-3.1),不易被ECMO回路吸附,研究结果显示,万古霉素在ECMO回路中无明显损失<sup>[10-11]</sup>。研究发现,对于接受ECMO治疗的成年患者,与非ECMO患者相比,万古霉素的表现分布容积( $V_d$ )、清除率(CL)或消除速率常数的差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[12-13]</sup>。Liu等<sup>[14]</sup>的研究结果显示,ECMO对肺移植术后患者万古霉素PK的影响较小,对万古霉素的血药浓度无明显影响。虽然体外<sup>[10]</sup>和成人研究结果均显示ECMO对万古霉素PK的影响不大,但Park等<sup>[12]</sup>指出,非ECMO患者的给药方案(15~20 mg/kg,每8~12 h给药1次)不能使大多数ECMO患者在治疗初期达到目标谷浓度,ECMO患者达到目标谷浓度的平均时间明显长于非ECMO患者。Abdul-Aziz等<sup>[15]</sup>

△ 基金项目:河北省重点研发计划项目(No.192777127D)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: rfi565772392@163.com

# 通信作者:主任药师,研究生导师。研究方向:临床药学、临床药理学。E-mail:777yyy@sina.cn

建议,对于接受 ECMO 治疗的患者,给予万古霉素负荷剂量 25~30 mg/kg,维持剂量 30~40 mg/kg 并进行血药浓度监测 (TDM);对于严重感染的 ECMO 患者,给予负荷剂量 35 mg/kg,然后持续输注。

但对 ECMO 患儿的研究结果显示,万古霉素  $V_d$  增大,CL 降低并且半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 延长<sup>[16]</sup>;另有 2 项研究结果也表明,ECMO 期间新生儿的 CL 降低, $t_{1/2}$  延长<sup>[17-18]</sup>。因此,建议减少 ECMO 患儿的给药剂量或适当延长给药间隔,并在给药前评估肾功能等,进行个体化治疗。强烈建议 ECMO 患者进行万古霉素 TDM,防止治疗失败或肾毒性的发生。

## 2 头孢菌素类抗菌药物

常用头孢菌素类抗菌药物可分为 4 代,抗革兰阴性菌的活性逐代增强、肾毒性逐代减弱<sup>[19]</sup>。其中,第 3、4 代头孢菌素在 ECMO 患者体内的研究较多。

### 2.1 头孢噻肟

目前还没有头孢噻肟在 ECMO 成人体内的研究。一项关于婴幼儿 ECMO 的 PK 研究结果表明,与非 ECMO 患儿相比,ECMO 患儿的头孢噻肟 CL 无明显变化, $V_d$  增大,推测 ECMO 装置会增加血浆体积使血液稀释或毛细血管渗漏,导致  $V_d$  增大<sup>[20]</sup>。该研究推荐对于 ECMO 婴幼儿给药方案与非 ECMO 患儿相同,即 50 mg/kg、1 日 2 次(年龄<1 周),50 mg/kg、1 日 3 次(年龄 1~4 周),或 37.5 mg/kg、1 日 4 次(年龄>4 周)。

### 2.2 头孢他啶

一项体外研究指出,头孢他啶在全血预充的 ECMO 回路中不存在隔离作用<sup>[21]</sup>。Kühn 等<sup>[22]</sup>对 ECMO 成年患者应用头孢他啶进行 TDM 研究,结果表明,ECMO 组与非 ECMO 组患者头孢他啶血清浓度的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),没有观察到头孢他啶血药浓度不足。体内外研究结果均表明,ECMO 对头孢他啶的影响不大,因此,常规剂量(肾功能正常或中度受损患者 6 g/d,肾小球滤过率<30 mL/min 患者 4 g/d)可以有效应用于 ECMO 患者。

### 2.3 头孢匹罗

一项研究发现,接受 ECMO 治疗的成年患者,头孢匹罗的  $V_d$  增加、CL 升高,推测 CL 升高是由于 ECMO 回路对头孢匹罗的吸附<sup>[23]</sup>。Kang 等<sup>[23]</sup>对头孢匹罗常规给药剂量(1 g,每 12 h 给药 1 次)提出调整,接受 ECMO 治疗的肾功能正常患者,推荐头孢匹罗静脉滴注 2 g、每 8 h 给药 1 次,或 2 g、每 12 h 给药 1 次,延长输注 4 h 以上;随着血清肌酐浓度 (SCr) 的增加,头孢匹罗 CL 降低,因此,对于 SCr 水平较高的患者,剂量减少为 0.5~1 g、每 12 h 给药 1 次。

### 2.4 头孢吡肟

群体 PK 模型研究结果表明,与非 ECMO 治疗的儿童相比,ECMO 患儿体内头孢吡肟 CL 降低, $V_d$  增大,并且随着 ECMO 回路中氧合器的老化  $V_d$  减小,建议治疗过程中进行 TDM,以实现治疗目标,并将药物毒性降至最低<sup>[24]</sup>。

## 3 氨基糖苷类抗菌药物

氨基糖苷类抗菌药物主要包括链霉素、妥布霉素、庆大霉素和阿米卡星等,目前庆大霉素和阿米卡星在 ECMO 支持下的 PK 研究较多。

### 3.1 庆大霉素

在 ECMO 治疗过程中,庆大霉素 PK 参数变化的研究对象多为新生儿。一项研究结果表明,ECMO 治疗下庆大霉素的  $V_d$  增大,CL 降低, $t_{1/2}$  延长<sup>[25]</sup>。Bhatt-Mehta 等<sup>[26]</sup>和 Southgate 等<sup>[27]</sup>的研究结果也表明,新生儿在 ECMO 治疗期间,庆大霉素  $t_{1/2}$  延长。Bhatt-Mehta 等<sup>[26]</sup>建议,对于 ECMO 新生儿,给予庆大霉素初始剂量 2.5 mg/kg、每 18 h 给药 1 次,再根据血药浓度调整剂量。一项 ECMO 支持下的群体 PK 研究<sup>[28]</sup>模拟确定了合适的给药剂量(4~5 mg/kg,每 24 h 给药 1 次),同时指出庆大霉素主要经肾脏清除,应延长 SCr 升高患者的给药间隔。综上,目前没有明确 ECMO 支持下儿科患者的给药剂量,建议适当延长给药间隔并进行 TDM。

### 3.2 阿米卡星

一项研究结果表明,与对照组相比,ECMO 组阿米卡星的  $V_d$  更高,CL 更低,即 ECMO 装置对阿米卡星的 PK 有影响,血药峰浓度 ( $C_{max}$ )、 $C_{max}$ /最低抑菌浓度 (MIC) 比值均会降低<sup>[29]</sup>。2 项研究指出,阿米卡星负荷剂量 25 mg/kg 静脉注射,部分 ECMO 患者未达到目标  $C_{max}$ <sup>[30-31]</sup>。因此,给予 ECMO 患者阿米卡星常规剂量(15 mg/kg,每 24 h 给药 1 次)不能达到有效  $C_{max}$ 。Touchard 等<sup>[31]</sup>建议,将 ECMO 患者的阿米卡星剂量增至 30 或 35 mg/kg,以达到靶浓度。上述研究结果均表明 ECMO 会导致阿米卡星暴露不足,法国指南推荐阿米卡星  $C_{max}>60$  mg/kg<sup>[32]</sup>,建议增加 ECMO 患者的阿米卡星给药剂量并进行 TDM,注意长期使用和药物蓄积引起的毒性。

## 4 碳青霉烯类抗菌药物

碳青霉烯类抗菌药物包括美罗培南、亚胺培南和比阿培南等,属于时间依赖性抗菌药物,决定其对各种病原体药效的最重要指标是游离血药浓度超过 MIC 的时间百分比 ( $\%fT_{>MIC}$ ),当  $\%fT_{>MIC} \geq 40\%$  时才能达到最佳抗菌活性<sup>[33]</sup>。

### 4.1 美罗培南

1 例 ECMO 患儿的病例报告表明,接受 ECMO 治疗的儿科 ICU 患者的美罗培南 CL 略高于健康志愿者,推测这是由于 ECMO 回路对药物的吸附作用导致 CL 增加;与非 ECMO 患儿的给药剂量(10~20 mg/kg,每 8 h 给药 1 次)相比,增加接受 ECMO 治疗的儿科 ICU 患者的给药剂量[负荷剂量 40 mg/kg 静脉注射,然后 200 mg/(kg·d)持续静脉输注]可达到有效治疗血药浓度 ( $40\%fT_{>MIC}$ )<sup>[34]</sup>。成人研究结果均表明,ECMO 对美罗培南的 PK 无显著影响<sup>[35-36]</sup>。Hanberg 等<sup>[37]</sup>指出,对于 ECMO 患者,美罗培南常规剂量(1 g,每 8 h 给药 1 次)静脉注射可以达到治疗铜绿假单胞菌的目标浓度 ( $40\%fT_{>MIC}$ ),但目标浓度更高 ( $100\%fT_{>MIC}$  或  $100\%fT_{>4MIC}$ ) 或者肌酐清除率升高时需要增加给药剂量和频率或持续输注。

## 4.2 亚胺培南

一项研究发现,与无 ECMO 患者相比,亚胺培南在 ECMO 危重患者体内的  $V_d$  增大,CL 降低<sup>[38]</sup>。目前研究发现,亚胺培南对病原菌的 MIC 为 2 mg/L 和 4 mg/L 时,大多数 ECMO 患者的亚胺培南血浆浓度可达到 40% $fT_{>MIC}$ ;MIC 为 2 mg/L 时,可达到 100% $fT_{>MIC}$ ,但 MIC 为 4 mg/L 时,仅少数患者可以达到 100% $fT_{>MIC}$ <sup>[38]</sup>。因此,在 ECMO 治疗期间,建议使用大剂量的亚胺培南控制耐药菌感染。对 2 例 ECMO 支持下肺移植患者的研究发现,需要增加亚胺培南剂量至 4 g/d<sup>[39]</sup>;2 项研究指出,与非 ECMO 患者给药剂量(0.5 g,每 6 h 给药 1 次)相比,需要增大 ECMO 患者的亚胺培南给药剂量(1 g,每 6 h 给药 1 次)才能实现有效的抗菌治疗,并且建议同时进行 TDM<sup>[38,40]</sup>。

## 5 噁唑烷酮类抗菌药物

利奈唑胺是首个被批准上市的噁唑烷酮类抗菌药物,属于时间依赖性抗菌药物,血药浓度-时间曲线下面积( $AUC_{0-24}$ )/MIC 为 80~120 时利奈唑胺临床疗效良好的预测指标<sup>[41]</sup>。De Rosa 等<sup>[42]</sup>对 3 例成年危重 ECMO 患者体内的利奈唑胺 PK 进行研究,给予标准剂量(600 mg,每 12 h 给药 1 次)的利奈唑胺,结果表明,当利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 时,3 例患者的  $AUC_{0-24}$ /MIC 均 $\geq 80$ ;当 MIC $>1 \mu\text{g/mL}$ 时, $AUC_{0-24}$ /MIC 和  $T_{>MIC}$  均降低,标准剂量利奈唑胺无法达到药效学目标,Honoré 等<sup>[33]</sup>建议,在 ECMO 治疗期间增加利奈唑胺给药剂量(600 mg,每 8 h 给药 1 次)。然而,1 份关于 ECMO 成年患者的病例报告<sup>[43]</sup>中采用了该给药方案(600 mg,每 8 h 给药 1 次),结果显示,血药谷浓度( $C_{min}$ )为 0.35  $\mu\text{g/mL}$ , $AUC_{0-24}$ /MIC 为 10.8,均明显低于目标靶值( $C_{min}>2 \mu\text{g/mL}$ , $AUC_{0-24}$ /MIC $>80$ )。由上述 2 项病例报告发现,应用利奈唑胺的 ECMO 患者很难达到有效的药效学目标,需要进一步系统的 PK/药效学研究证实上述结论。

## 6 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物复方制剂

该类药物在 ECMO 患者的体内研究方面,目前哌拉西林他唑巴坦较多。ECMO 成年患者对照研究结果显示,ECMO 组患者的  $V_d$  为 0.33 L/kg, $t_{1/2}$  为 2.0 h,CL 为 156 mL/min,与非 ECMO 组( $V_d$  为 0.31 L/kg, $t_{1/2}$  为 1.6 h,CL 为 134 mL/min)相似,表明 ECMO 治疗对哌拉西林他唑巴坦的 PK 没有显著影响,但由于该药的 PK 参数变异性很高,因此达到目标血药浓度的患者比例较低<sup>[35]</sup>。Zylbersztajn 等<sup>[44]</sup>对 ECMO 患儿体内哌拉西林他唑巴坦的血药浓度进行了初步分析,纳入 3 例患儿,结果显示,仅 1 例 ECMO 患儿的血药浓度达到目标范围。因此,在 ECMO 治疗下,成人和儿童使用哌拉西林他唑巴坦均需要进行 TDM,以优化给药剂量,达到有效抗菌作用。

## 7 其他抗菌药物

甘氨酸环素类(替加环素)<sup>[45]</sup>、大环内酯类(阿奇霉

素)<sup>[46]</sup>和氟喹诺酮类(环丙沙星)<sup>[47]</sup>抗菌药物的体内研究结果显示,ECMO 支持期间药物的 PK 无明显变化,目前研究认为常规剂量即可达到有效治疗浓度,即替加环素(50 mg,每 12 h 给药 1 次)、阿奇霉素(500 mg,每 24 h 给药 1 次)、环丙沙星(400 mg,每 8 h 给药 1 次)。但由于上述研究中存在样本量小的问题,需要更多相关研究证实剂量是否需要调整。

## 8 小结

ECMO 作为一种为心肺功能衰竭等严重疾病提供辅助治疗的生命支持系统,治疗过程中常合并感染,为 ECMO 患者及时、有效地提供抗感染治疗至关重要。目前,国内外关于 ECMO 支持下抗感染药物的 PK 研究多为病例报告,缺少大规模的研究,因此还不足以建立关于 ECMO 治疗下药物 PK 预测模型,未来仍需要继续研究,以便为 ECMO 患者提供合适的给药方案。

## 参考文献

- [1] RASTAN A J, DEGE A, MOHR M, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(2): 302-311. e1.
- [2] BESNIER E, BOUBÈCHE S, CLAVIER T, et al. Early positive fluid balance is associated with mortality in patients treated with veno-arterial extra corporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock: a retrospective cohort study[J]. *Shock*, 2020, 53(4): 426-433.
- [3] HSIEH F T, HUANG G S, KO W J, et al. Health status and quality of life of survivors of extra corporeal membrane oxygenation: a cross-sectional study[J]. *J Adv Nurs*, 2016, 72(7): 1626-1637.
- [4] STEVENS M C, CALLAGHAN F M, FORREST P, et al. Flow mixing during peripheral veno-arterial extra corporeal membrane oxygenation—a simulation study[J]. *J Biomech*, 2017, 55: 64-70.
- [5] SREENATH K, BATRA P, VINAYARAJ E V, et al. Coinfections with other respiratory pathogens among patients with COVID-19[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(1): e0016321.
- [6] BIZZARRO M J, CONRAD S A, KAUFMAN D A, et al. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(3): 277-281.
- [7] DANIELA M, FELIPE S, VAN NICOLETTE S J, et al. Mobile ECMO in COVID-19 patient: case report[J]. *J Artif Organs*, 2021, 24(2): 287-292.
- [8] HONG X Y, XIONG J, FENG Z C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 94: 78-80.
- [9] SCHMIDT M, HAJAGE D, LEBRETON G, et al. Extracorporeal

- membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(11): 1121-1131.
- [10] SHEKAR K, ROBERTS J A, MCDONALD C I, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): R194.
- [11] MAHMOUD A A, AVEDISSIAN S N, AL-QAMARI A, et al. Pharmacokinetic assessment of pre-and post-oxygenator vancomycin concentrations in extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(12): 1575-1587.
- [12] PARK S J, YANG J H, PARK H J, et al. Trough concentrations of vancomycin in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141016.
- [13] DONADELLO K, ROBERTS J A, CRISTALLINI S, et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 632.
- [14] LIU D L, CHEN W Q, WANG Q L, et al. Influence of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on pharmacokinetics of vancomycin in lung transplant recipients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5): 1066-1075.
- [15] ABDUL-AZIZ M H, ROBERTS J A. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(1): 71-82.
- [16] AMAKER R D, DIPIRO J T, BHATIA J. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40(5): 1139-1142.
- [17] ZYLBERSZTAJN B L, IZQUIERDO G, SANTANA R C, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in pediatric patients with extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2018, 23(4): 305-310.
- [18] AN S H, LEE E M, KIM J Y, et al. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020, 27(e1): e25-e29.
- [19] BERTINO J S Jr, SPECK W T. The cephalosporin antibiotics[J]. *Pediatr Clin North Am*, 1983, 30(1): 17-26.
- [20] AHSMAN M J, WILDSCHUT E D, TIBBOEL D, et al. Pharmacokinetics of cefotaxime and desacetylcefotaxime in infants during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(5): 1734-1741.
- [21] LEVEN C, FILLÂTRE P, PETITCOLLIN A, et al. *Ex vivo* model to decipher the impact of extracorporeal membrane oxygenation on beta-lactam degradation kinetics[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(2): 180-184.
- [22] KÜHN D, METZ C, SEILER F, et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 664.
- [23] KANG S, JANG J Y, HAHN J, et al. Dose optimization of cefpirome based on population pharmacokinetics and target attainment during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5): e00249-20.
- [24] ZUPPA A F, ZANE N R, MOORTHY G, et al. A population pharmacokinetic analysis to study the effect of extracorporeal membrane oxygenation on cefepime disposition in children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(1): 62-70.
- [25] COHEN P, COLLART L, PROBER C G, et al. Gentamicin pharmacokinetics in neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9(8): 562-566.
- [26] BHATT-MEHTA V, JOHNSON C E, SCHUMACHER R E. Gentamicin pharmacokinetics in term neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pharmacotherapy*, 1992, 12(1): 28-32.
- [27] SOUTHGATE W M, DIPIRO J T, ROBERTSON A F. Pharmacokinetics of gentamicin in neonates on extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33(6): 817-819.
- [28] MOFFETT B S, MORRIS J, GALATI M, et al. Population pharmacokinetic analysis of gentamicin in pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 581-588.
- [29] RUIZ-RAMOS J, GIMENO R, PÉREZ F, et al. Pharmacokinetics of amikacin in critical care patients on extracorporeal device[J]. *ASAIO J*, 2018, 64(5): 686-688.
- [30] GÉLISSE E, NEUVILLE M, DE MONTMOLLIN E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) does not impact on amikacin pharmacokinetics: a case-control study [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(5): 946-948.
- [31] TOUCHARD C, AUBRY A, ELOY P, et al. Predictors of insufficient peak amikacin concentration in critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 199.
- [32] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring[J]. *Med Mal Infect*, 2012, 42(7): 301-308.
- [33] HONORÉ P M, JACOBS R, SPAPEN H D. Antimicrobial dosing during extracorporeal membrane oxygenation [M]//VINCENT J L. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2014. Cham: Springer International Publishing, 2014: 43-52.
- [34] CIES J J, MOORE W S 2nd, DICKERMAN M J, et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem in a pediatric patient receiving extracorporeal life support[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(10): e175-e179.
- [35] DONADELLO K, ANTONUCCI E, CRISTALLINI S, et al.

- $\beta$ -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case-control study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(3): 278-282.
- [36] SHEKAR K, FRASER J F, TACCONE F S, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 565.
- [37] HANBERG P, ÖBRINK-HANSEN K, THORSTED A, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in plasma and subcutis from patients on extracorporeal membrane oxygenation treatment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(5): e02390-17.
- [38] JARURATANASIRIKUL S, VATTANAVANIT V, SAMAENG M, et al. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with life-threatening severe infections during support with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(8): 787-798.
- [39] WELSCH C, AUGUSTIN P, ALLYN J, et al. Alveolar and serum concentrations of imipenem in two lung transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(1): 103-105.
- [40] JARURATANASIRIKUL S, VATTANAVANIT V, WONGPOOWARAK W, et al. Pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of imipenem in critically ill patients with life-threatening severe infections during support with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(6): 735-747.
- [41] RAYNER C R, FORREST A, MEAGHER A K, et al. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(15): 1411-1423.
- [42] DE ROSA F G, CORCIONE S, BAIETTO L, et al. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(6): 590-591.
- [43] NIKOLOS P, OSORIO J, MOHRIEN K, et al. Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(11): 877-881.
- [44] ZYLBERSZTAJN B, IZQUIERDO C G, NAVEA M D, et al. [Plasmatic concentration of piperacillin/tazobactam in pediatric patients on ECMO support. Preliminary analysis][J]. *Rev Chilena Infectol*, 2020, 37(3): 216-218.
- [45] VEINSTEIN A, DEBOUVERIE O, GRÉGOIRE N, et al. Lack of effect of extracorporeal membrane oxygenation on tigecycline pharmacokinetics [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(4): 1047-1048.
- [46] TURNER R B, ROUSE S, ELBARBRY F, et al. Azithromycin pharmacokinetics in adults with acute respiratory distress syndrome undergoing treatment with extracorporeal-membrane oxygenation [J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(1): 72-73.
- [47] SINNAH F, SHEKAR K, ABDUL-AZIZ M H, et al. Incremental research approach to describing the pharmacokinetics of ciprofloxacin during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care Resusc*, 2017, 19(Suppl 1): 8-14.

(收稿日期:2022-11-16 修回日期:2023-08-09)

(上接第 1531 页)

- [10] SANCHORAWALA V, SAROSIEK S, SCHULMAN A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study [J]. *Blood*, 2020, 135(18): 1541-1547.
- [11] KIMMICH C R, TERZER T, BENNER A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria [J]. *Blood*, 2020, 135(18): 1517-1530.
- [12] CHUNG A, KAUFMAN G P, SIDANA S, et al. Organ responses with daratumumab therapy in previously treated AL amyloidosis [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(3): 458-466.
- [13] 贾亚静, 刘辉, 王立茹, 等. 达雷妥尤单抗在复发难治性多发性骨髓瘤的应用 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5): 347-352.
- [14] CHARI A, LONIAL S, MARK T M, et al. Results of an early access treatment protocol of daratumumab in United States patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Cancer*, 2018, 124(22): 4342-4349.
- [15] LOKHORST H M, PLESNER T, LAUBACH J P, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1207-1219.
- [16] LEE S K, SUNG P S, PARK S S, et al. Reactivation of resolved hepatitis B after daratumumab for multiple myeloma [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(6): e1372-e1375.
- [17] 赵艾琳, 唐文娇, 李燕, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(41): 3304-3311.
- [18] LOKHORST H M, PLESNER T, LAUBACH J P, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1207-1219.
- [19] PLESNER T, ARKENAU H T, GIMSING P, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(14): 1821-1828.
- [20] YAMAZAKI T, JOSHITA S, ICHIJO T, et al. Successful treatment by glecaprevir/pibrentasvir followed by hepatoprotective therapy of acute chronic hepatitis exacerbation caused by daratumumab-based regimen for multiple myeloma: case report and review of the literature [J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(12): 1750-1755.
- [21] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中华医学会血液学分会, 等. 恶性血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗中国专家共识(2021年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(3): 185-192.

(收稿日期:2022-11-29 修回日期:2023-07-10)