

重点选题“体外生命支持”·专题专栏

# 体外膜肺氧合对药物药代动力学的影响——现状、挑战与未来方向<sup>△</sup>

韦永先<sup>1</sup> 高汉铭<sup>1,2</sup> 卢俊宇<sup>1</sup> 秦科<sup>3\*</sup>

(1 广西医科大学第二附属医院重症医学科,广西南宁市 530007;

2 岑溪市人民医院重症医学科,广西梧州市 543200;3 桂林市人民医院,广西桂林市 541002)



秦科,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,桂林市人民医院院长。担任中国医师协会体外生命支持专业委员会第一、二届委员会委员,广西医学会第十一届理事会常务理事,广西医学会体外生命支持分会第一届委员会副主任委员,广西医师协会体外生命支持专业委员会第一、二届委员会副主任委员,广西医师协会第一届器官移植医师分会副主任委员,以及广西医学会器官移植学分会常务委员等。主要从事麻醉与围手术期医学、器官移植(擅长肾移植手术)、移植器官质量评估与修护、器官移植危重症、体外循环与体外膜肺氧合(ECMO)的临床实践与研究,为《公民逝世后捐献供器官功能评估和维护指南》《体外膜肺氧合在公民逝世后捐献供器官保护中的应用指南》的主要执笔者,创新开展了ECMO在中国器官捐献与器官移植领域中的应用,率先推动ECMO在广西急危重症患者救治中的应用,在广西医学界中具有重要的影响力。主持国家自然科学基金1项,广西自然科学基金2项,广西青年科学基金1项。

**【摘要】** 体外膜肺氧合(ECMO)作为一种重要的生命支持技术,在治疗危重症患者中发挥着关键作用。然而,ECMO系统的复杂性对患者药物治疗的管理提出了挑战。本文总结ECMO如何通过药物的吸附、分布容积和清除率来影响不同类别药物的药代动力学特性。同时,本文还讨论在成人、儿童等不同患者群体中ECMO治疗对药物药代动力学影响的差异,以及ECMO联合肾脏替代治疗对药物药代动力学的影响。此外,本文分析现有研究的局限性,并展望未来研究方向,以期从事ECMO技术的医护人员提供参考,优化ECMO患者药物治疗的个体化管理。

**【关键词】** 体外膜肺氧合;药代动力学;药物吸附;肾脏替代治疗;抗菌药物;个体化治疗

**【中图分类号】** R 459.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2024)10-1468-09

**DOI:** 10.11675/j.issn.0253-4304.2024.10.04

## Effect of extracorporeal membrane oxygenation on drug pharmacokinetics: current status, challenges, and future directions

WEI Yongxian<sup>1</sup>, GAO Hanming<sup>1,2</sup>, LU Junyu<sup>1</sup>, QIN Ke<sup>3</sup>

(1 Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, Guangxi, China;

2 Department of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Cenxi City, Wuzhou 543200, Guangxi, China;

3 Guilin People's Hospital, Guilin 541002, Guangxi, China)

**【Abstract】** Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), as an important life support technique, plays a critical role in the treatment of critically ill patients. However, the complexity of ECMO system poses a challenge on patients'

▲基金项目:广西重点研发计划项目(桂科AB22080088);广西自然科学基金面上项目(2023GXNSFAA026318);国家自然科学基金(82360372);广西医疗卫生重点学科建设项目;广西临床重点专科建设项目;广西医科大学一流学科创新驱动人才计划

第一作者简介:韦永先,硕士,副主任医师,研究方向为急危重症临床救治。高汉铭为共同第一作者。

\*秦科为通信作者。

pharmacotherapy. This paper summarizes how ECMO influences the pharmacokinetic properties of different categories of drugs through drug adsorption, volume of distribution, and clearance rate. Simultaneously, this paper also discusses the differences in effects of ECMO treatment on drug pharmacokinetics between different patient groups such as adults and children, as well as the effects of ECMO combined with renal replacement therapy on drug pharmacokinetics. In addition, this paper analyzes the limitations of existing research and look forward to the future research directions, aiming at providing references for medical and nursing personnel who are engaged in ECMO technique, and optimizing individualized management of ECMO patients' drug therapy.

**【Key words】** Extracorporeal membrane oxygenation, Pharmacokinetics, Drug adsorption, Renal replacement therapy, Antimicrobial agents, Individualized therapy

近年来,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)已成为重症医学领域的核心技术之一,广泛应用于急性心肺衰竭、严重呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等危重症的治疗<sup>[1]</sup>。然而,ECMO系统的复杂性对患者药物治疗的管理提出了严峻挑战。ECMO回路中的材料对药物具有吸附效应,尤其是对脂溶性药物,这一特点可能导致患者体内药物有效浓度下降<sup>[2]</sup>。此外,ECMO系统中的血容量可增加药物的分布容积,从而导致药物药代动力学参数的变异性和不确定性<sup>[3-4]</sup>。这种药代动力学的变化在不同类型药物中存在差异,且受多种因素的共同影响,使得ECMO治疗过程中患者药物剂量的个体化调整极具挑战。

本文根据现有文献,总结ECMO如何通过影响药物的吸附、分布容积和清除率来改变不同类别药物的药代动力学特性,分析ECMO对成人、儿童等不同患者群体药代动力学影响的差异,以及ECMO联合肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)对药物药代动力学的影响,并探讨现有ECMO患者药代动力学的局限性及未来研究方向,旨在促使医护人员重视ECMO对药物药代动力学的影响,从而能够优化患者的药物治疗方案。

## 1 ECMO对药物药代动力学的影响

**1.1 ECMO回路对药物的吸附效应** ECMO回路对药物的吸附效应可显著影响药物治疗的效果和安全性,该效应主要取决于药物特性和回路特性两个方面。

某些药物在ECMO回路中易被吸附,特别是脂溶性药物和高蛋白结合率药物。例如,McDaniel等<sup>[5]</sup>的研究表明,脂溶性药物胺碘酮在ECMO回路中的吸附率较高,8 h后药物回收率仅为13.5%~22.1%。另一项体外实验显示,高蛋白结合率药物右美托咪定在ECMO回路中的吸附效应显著,24 h药物回收率降至23%~34%<sup>[2]</sup>。此外,药物的分子量、带电性和亲水性等其他理化特

性也会影响ECMO回路对药物的吸附效应<sup>[6]</sup>。

ECMO回路本身的特性,如回路的部位、尺寸和材料特性等对药物吸附效应的影响也存在差异。首先,不同ECMO回路部位对药物吸附效应的影响存在差异。Dallefeld等<sup>[2]</sup>发现,在完整回路(包含氧合器和血液滤过器)中,右美托咪定的4 h药物回收率为62%,24 h药物回收率降至34%;当去除血液滤过器时,24 h药物回收率稍微提高至41%;而仅包含泵和管道的回路对药物的吸附效应显著降低,24 h药物回收率高达93%,表明氧合器是主要的药物吸附部件,血液滤过器和管道的影响则相对较小。其次,ECMO回路尺寸也可以影响药物的吸附效应。Raffaelli等<sup>[7]</sup>发现,舒芬太尼在较大回路*X-lung*中的24 h药物回收率为50%,而在较小回路*MiniLung Petite*中仅为18%。此外,回路的材质也可能影响药物的吸附效应。既往研究表明,咪达唑仑和芬太尼在硅胶基膜回路中的吸附率接近100%,而在中空纤维微孔膜回路中的药物损失相对较少<sup>[8]</sup>。

综上所述,药物本身的理化特性,以及ECMO回路的部位、尺寸和材料特性,均可影响药物的吸附效应。了解这些因素的影响有助于药物剂量的优化和回路的选择,从而提高ECMO治疗期间的药物疗效与安全性。

**1.2 ECMO治疗对药物分布容积变化的影响** ECMO启动时,通常需要补充大量血浆、生理盐水或白蛋白等溶液以维持流量稳定,这可能导致亲水性药物的分布容积增大、血浆浓度下降,从而增加治疗失败的风险<sup>[9]</sup>。ECMO启动时大量溶液的补充还可能导致血浆蛋白尤其是白蛋白的稀释,进而影响高蛋白结合率药物的治疗效果,同时使得游离药物的比例增加,从而造成潜在的毒性风险<sup>[9]</sup>。

在不同患者群体中,ECMO治疗引发的分布容积变化对药物代谢和分布的影响存在差异,特别是在成人和儿童患者之间,这种差异主要由于儿童的体水比例较高,在新生儿中,人体水含量为体重的80%~90%,

而在成人中则为55%~60%<sup>[10]</sup>。此外,儿童的细胞外水含量相对较大<sup>[10]</sup>,导致水溶性药物在儿童体内的分布容积通常比成人更大。ECMO治疗时药物在儿童体内的分布容积可增加约45%<sup>[11]</sup>,即ECMO治疗进一步扩大了药物在体内的分布范围。这一分布容积变化的差异可对药物剂量产生影响。例如,一项体内研究显示,氟康唑在成人ECMO治疗中的负荷剂量通常为12 mg/kg,最高可增至18 mg/kg<sup>[12]</sup>,而在儿童ECMO治疗中,氟康唑的推荐负荷剂量则高达30~35 mg/kg<sup>[13]</sup>。这表明儿童患者在ECMO治疗期间可能需要更高的药物负荷剂量才能达到与成人相同的治疗效果,其原因为药物在儿童体内的分布容积较大。因此,在不同年龄段患者中,应进行药物个性化的剂量调整,以确保治疗的有效性和安全性。

**1.3 ECMO治疗对药物清除率的影响** 在ECMO治疗过程中,药物清除率的变化是一个复杂的过程,但目前对于ECMO是否显著影响药物清除率仍存在争议。

在ECMO模式方面,静脉-动脉体外膜肺氧合(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)和静脉-静脉体外膜肺氧合(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO)对药物清除的影响可能存在差异。VV-ECMO通过原生心功能来维持循环,从而保持脉动性血流<sup>[14]</sup>,而VA-ECMO的非脉动性血流可能会改变组织灌注,引起微血管循环和氧化代谢障碍,进而降低肾小球滤过率,从而减少经肾脏代谢药物的清除<sup>[15]</sup>。这种血流差异会影响一些药物的代谢变化。一项多中心研究显示,与接受VV-ECMO治疗的患者相比,接受VA-ECMO治疗的患者的氟康唑暴露量明显增加,而美罗培南清除率较低<sup>[4]</sup>。然而,Novy等<sup>[12]</sup>基于8例接受ECMO治疗和RRT的患者建立氟康唑药代动力学模型,发现ECMO的类型、流速和使用天数等指标并非药代动力学参数的主要预测因子,而废液率和RRT模式等RRT治疗与氟康唑清除率相关。因此,尽管ECMO模式可能会对药物清除产生影响,但其作用机制尚未明确,仍需要进一步研究来探讨两者之间的关联。

此外,患者年龄及器官功能的差异也会影响药物清除率。儿童的肝肾功能尚未完全成熟,其产生的代谢酶活性较低,对药物的清除能力相对较弱<sup>[10]</sup>,而ECMO启动后引发的炎症反应可能进一步导致肝肾功能障碍,限制药物清除<sup>[16]</sup>。值得注意的是,尽管成人的肝肾功能已较为成熟,但在危重疾病状态下通常会出现肝肾功能改变而影响药物的药代动力学<sup>[17]</sup>。

**1.4 ECMO联合RRT对药物药代动力学的影响** ECMO

联合RRT对药物药代动力学的影响机制十分复杂。ECMO治疗本身会改变药物的药代动力学特性,其主要通过回路对药物的吸附效应、改变药物在体内的分布容积及清除率来影响药物的吸收、分布和代谢<sup>[18]</sup>。然而,有学者指出,药物清除率的变化更多取决于患者的肾功能状态及是否联合RRT,而非仅ECMO本身<sup>[4]</sup>。RRT通过透析和滤过加速水溶性药物的清除,不同的RRT模式、透析频率和流速均会对药物的清除率产生影响<sup>[19]</sup>。ECMO与RRT的联合应用进一步加剧患者体内药物药代动力学的复杂性。一项多中心(来自4个国家的6个ICU)研究显示,ECMO单独使用即可使11种抗菌药物的药代动力学变异系数超过30%<sup>[4]</sup>;当ECMO与RRT联合应用时,这种变异性更为明显,尤其是美罗培南、哌拉西林和万古霉素的最低血药浓度变异系数分别高达67%、99%和63%,甚至在个别病例中出现200倍的血药浓度差异<sup>[4]</sup>。如此显著的变异性要求临床医生在药物剂量管理中进行更频繁的监测,并根据患者个体情况进行个性化调整,以确保药物浓度维持在治疗窗口内,从而达到有效且安全的治疗效果。因此,有学者建议,在联合应用ECMO与RRT时,应结合治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)进行剂量调整,以避免药物浓度过低或毒性增加<sup>[6,10,12]</sup>。此外,Roberts等<sup>[20]</sup>提出了一种结合TDM和模型引导的精准给药(model-informed precision dosing, MIPD)软件的药物剂量管理策略,用于优化抗菌药物剂量。该策略通过分析患者个体数据[肾功能、体重、病原体最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)及TDM测量值等],来为临床医生提供个性化的剂量建议,以应对ECMO和RRT联合应用所导致的药代动力学变化,从而确保抗菌药物在治疗范围内发挥最佳疗效<sup>[20]</sup>。这一个性化药物剂量管理策略不仅能提高抗菌药物的有效性,还能减少药物毒性风险。然而,该策略在实际应用中仍存在许多挑战,且需要进一步的研究以优化其效果。

## 2 ECMO治疗期间不同类型药物的药代动力学变化及剂量调整建议

### 2.1 抗菌药物

**2.1.1 抗细菌药物:**目前关于ECMO治疗对抗细菌药物的药代动力学影响的研究大多集中在成人患者群体。部分研究通过药代动力学模型和蒙特卡罗模拟,发现ECMO治疗对不同抗细菌药物清除率的影响

各异。例如,有研究表明,ECMO治疗时头孢匹罗清除率增加<sup>[21]</sup>;有研究发现,ECMO治疗导致美罗培南的分布容积增加和清除率下降,但差异并无统计学意义<sup>[22]</sup>。

基于ECMO治疗对药物药代动力学的影响,大多数学者建议根据患者的个体特征,如肾功能、体质指数(body mass index, BMI)及是否联用RRT等因素进行抗菌药物剂量调整,以确保药物浓度达到治疗目标<sup>[21-26]</sup>,详细建议见表1。(1)头孢菌素类药物。对于肾功能正常的患者,在ECMO治疗期间头孢匹罗的给药剂量为2 g/次、q8h或q12h(延长输注4 h),该方案可用于铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌感染;对于血清肌酐水平较高的患者,头孢匹罗的剂量应减少至0.5~1 g/次、q12h,该方案对肺炎链球菌、肠杆菌属、大肠杆菌或克雷伯氏菌属感染有效<sup>[21]</sup>。头孢吡肟标准剂量为2 g/次、q8h,延长输注3 h<sup>[23]</sup>,对于肾功能受损者需要减少剂量或延长给药间隔以降低潜在的药物毒性风险<sup>[23]</sup>。(2) $\beta$ -内酰胺类抗生素。使用美罗培南抗感染治疗时,无论是肾功能正常的患者还是

同时接受RRT的患者,使用1 g/次、q8h的标准剂量通常能实现血药浓度>2 mg/L的目标,但如果患者联合应用RRT,需要通过TDM调整剂量<sup>[22]</sup>。关于哌拉西林/他唑巴坦的剂量调整,对于未同时接受RRT和同时接受RRT的患者,建议剂量分别为4.5 g/次、q6h和4.5 g/次、q12h,均延长输注4 h;对于BMI为20~30 kg/m<sup>2</sup>的患者,不需要调整剂量<sup>[24]</sup>。(3)糖肽类抗生素。对于肾功能正常的患者,万古霉素的推荐负荷剂量为25 mg/kg,维持剂量为12.5~20.0 mg/kg、q12h;对于肌酐清除率<30 mL/min的患者,建议在上述方案基础上将维持给药间隔延长为q48h;对于联合应用RRT的患者,则需要通过TDM调整剂量,以避免药物毒性作用<sup>[25]</sup>。(4)氨基糖苷类抗生素。Touchard等<sup>[26]</sup>发现,低BMI和24 h液体正平衡是阿米卡星血药峰浓度不足的独立风险因素,其建议对于BMI<22 kg/m<sup>2</sup>的患者,在24 h液体正平衡、负平衡时阿米卡星的剂量分别为35 mg/kg、25 mg/kg<sup>[25]</sup>,而对于BMI $\geq$ 22 kg/m<sup>2</sup>的患者则分别为30 mg/kg、25 mg/kg<sup>[26]</sup>。

表1 ECMO治疗期间常用抗菌药物的药代动力学变化及剂量调整建议

药物名称	ECMO类型(总样本量)	联用RRT	药代动力学变化	针对药物剂量调整的建议
头孢匹罗 <sup>[21]</sup>	成人VA-ECMO和VV-ECMO (n=15)	部分使用 (5例)	清除率增加, 分布容积增大	对于肾功能正常的患者,推荐剂量为2 g/次、q8h或2 g/次、q12h,延长输注4 h;对于血清肌酐水平较高的患者,建议将剂量减少至0.5~1 g/次、q12h
头孢吡肟 <sup>[23]</sup>	成人ECMO (n=6)	部分使用 (2例)	无对照组	对于正常肾功能或肌酐清除率增强的患者,推荐剂量为2 g/次、q8h,延长输注3 h,能实现MIC=16 $\mu$ g/mL时% <i>f</i> T>MIC高于70%
美罗培南 <sup>[22]</sup>	成人VV-ECMO和VA-ECMO (n=11)	部分使用 (5例)	分布容积略高, 清除率稍低	对于大部分患者,包括肌酐清除率为20~180 mL/min和未联合应用RRT的患者,标准剂量为1g/次、q8h,必要时,建议通过TDM进行调整
哌拉西林/他唑巴坦 <sup>[24]</sup>	成人VA-ECMO和VV-ECMO (n=27)	部分使用 (14例)	分布容积增加, 清除率升高	对于未同时接受RRT的患者,建议剂量为4.5 g/次、q6h,延长输注4 h;对于同时接受RRT的患者,建议剂量为4.5 g/次、q12h,延长输注4 h;对于BMI为20~30 kg/m <sup>2</sup> 的患者,不需要调整剂量
万古霉素 <sup>[25]</sup>	成人VA-ECMO和VV-ECMO (n=22)	部分使用 (11例)	无对照组	对于肾功能正常的患者,推荐负荷剂量为25 mg/kg,维持剂量为12.5~20.0 mg/kg、q12h;对于肌酐清除率<30 mL/min的患者,建议负荷剂量为25 mg/kg,维持剂量为12.5~20.0 mg/kg、q48h;对于同时应用RRT的患者,建议通过TDM来指导维持剂量的调整
阿米卡星 <sup>[26]</sup>	成人VA-ECMO和VV-ECMO (n=106)	未使用	无对照组	(1)BMI<22 kg/m <sup>2</sup> 的患者:24 h液体负平衡者的剂量为25 mg/kg,24 h液体正平衡者的剂量为35 mg/kg,均为q24h;(2)BMI $\geq$ 22 kg/m <sup>2</sup> 的患者:24 h液体负平衡者的剂量为25 mg/kg,24 h液体正平衡者的剂量为30 mg/kg,均为q24h。

注:%*f*T>MIC指游离抗生素浓度超过最低抑菌浓度的时间百分比;q6h指每6 h给药1次,q8h指每8 h给药1次,q12h指每12 h给药1次,q24h指每24 h给药1次,q48h指每48 h给药1次。

2.1.2 抗真菌药物:ECMO回路对药物的吸附效应可显著影响抗真菌药物的药代动力学,而药物的理化性质决定了其被吸附程度和体内暴露水平。

2.1.2.1 伏立康唑:伏立康唑在ECMO回路中的吸附特性已在多项体外研究中得到验证。研究表明,伏立康唑的24 h药物回收率为20%,这表明ECMO回路对伏立康唑具有一定的吸附效应,但相对较低。伏立康唑的吸附程度与其辛醇-水分配系数的对数(logarithm of the partition coefficient, log $P$ )值为1.8和蛋白结合率密切相关,吸附程度较其他抗真菌药物更轻<sup>[27]</sup>。另有学者发现,伏立康唑在ECMO中24 h内的药物损失率为27%,而在ECMO回路中使用聚甲基戊烯氧合器可以减轻吸附程度<sup>[28]</sup>。然而,目前关于伏立康唑在ECMO患者中的体内研究仍然非常有限,现有的研究多为个案报告,缺乏系统性的临床试验数据<sup>[29]</sup>。因此,未来仍需要进一步研究来明确伏立康唑在ECMO治疗中的药代动力学变化及最佳剂量调整策略。

2.1.2.2 氟康唑:在接受ECMO治疗的重症患者中氟康唑的药代动力学发生显著变化,特别是在联合应用连续性RRT的患者中,其分布容积显著增加<sup>[12]</sup>。一项针对接受ECMO联合连续性RRT治疗的成人患者的多中心研究显示,氟康唑的剂量需要基于患者的体重和念珠菌属MIC值进行调整<sup>[12]</sup>。对于体重 $\leq 100$  kg患者,如MIC $\leq 1$  mg/L,推荐使用12 mg/kg的负荷剂量,随后给予6 mg/(kg·次)、q24h的维持剂量,以确保目标达成概率 $>90\%$ ;如MIC达到2 mg/L(未对MIC介于1~2 mg/L之间的患者提出调整方案),建议在上述方案基础上调整负荷剂量和/或调整维持治疗方案,其中可将负荷剂量增加至18 mg/kg,将维持剂量提高至12 mg/(kg·次)和/或缩短给药间隔为q24h;如当地生态环境中存在高发的MIC $>2$  mg/L念珠菌属感染,建议使用不同类别的抗真菌药物。而对于体重 $>100$  kg的患者,负荷剂量可能需要达到1 800~2 000 mg(未对维持治疗剂量提出调整建议),但需要注意药物毒性风险<sup>[12]</sup>。

此外,生理药代动力学模型的研究也证实在儿童患者(包含新生儿和婴儿)中ECMO回路对氟康唑具有吸附效应<sup>[13]</sup>。因此,为了确保氟康唑获得足够的药物暴露,建议对儿童患者使用30~35 mg/kg的负荷剂量<sup>[13]</sup>。群体药代动力学研究表明,在ECMO治疗期间,氟康唑在儿童体内的分布容积增加约45%,因此建议使用35 mg/kg的负荷剂量,随后以每日12 mg/kg的维持剂量进行治疗<sup>[11]</sup>。这些研究为优化ECMO治疗期间的氟康唑剂量提供了重要依据,特别是在药

物分布容积增加和吸附效应情况下,剂量调整对于确保治疗效果至关重要。

2.1.2.3 米卡芬净:米卡芬净在接受ECMO治疗的婴儿中表现出显著的药代动力学变化。既往研究表明,米卡芬净在ECMO回路中存在显著的药物提取现象<sup>[30]</sup>,特别是在含有血液过滤器的回路中,米卡芬净的4 h药物回收率仅为46%,而在移除血液过滤器后提高至91%,且长时间的ECMO治疗会导致药物被持续提取而体内暴露不足<sup>[30]</sup>。Autmizguine等<sup>[31]</sup>的研究显示,在接受ECMO治疗的婴儿中,米卡芬净的分布容积显著增大,清除率接近未接受ECMO治疗的婴儿的参考范围上限值,因此,其推荐在婴儿中使用2.5 mg/(kg·d)的剂量进行侵袭性念珠菌感染的预防,而治疗剂量应增加至5 mg/(kg·d),以确保有效的药物暴露水平。

2.1.2.4 卡泊芬净:一项体外研究表明,ECMO体外模型组中卡泊芬净在24 h内的药物损失高达80%,而在非ECMO组中为61%,这表明卡泊芬净在ECMO回路中存在显著的药物吸附效应,在ECMO支持下卡泊芬净可能因被大量吸附而体内暴露不足<sup>[28]</sup>。然而,一项纳入了12例肺移植术后接受ECMO支持的患者和7例未接受ECMO的患者的对照研究结果显示,性别、手术时间和序贯器官衰竭评估评分是卡泊芬净药代动力学的影响因素,但ECMO对卡泊芬净的清除率和分布容积并无显著影响<sup>[32]</sup>。总体而言,在ECMO治疗期间卡泊芬净的药代动力学较为稳定,标准剂量方案可能足以确保有效的药物暴露<sup>[32]</sup>。

2.2 镇静剂和镇痛剂 在ECMO治疗中,镇静剂和镇痛剂的药代动力学特征往往因ECMO回路对药物的吸附效应而发生显著变化,以下将重点讨论4种常用药物在ECMO中的变化情况和调整策略。

2.2.1 芬太尼:芬太尼作为一种log $P$ 值为4.12的高脂溶性、高蛋白结合率(80%~85%)阿片类药物,在ECMO回路中存在显著的吸附效应<sup>[7]</sup>。在ECMO运行的24 h内,芬太尼的药物损失率高达84%,其中前6 h的损失尤为明显,平均每小时损失13%<sup>[7]</sup>。这种高吸附率可导致芬太尼的血浆浓度迅速下降。有研究表明,肥胖患者芬太尼的需求量显著增加,在ECMO治疗的第3天,芬太尼的平均需求量为3 875  $\mu\text{g}$ ,明显高于非肥胖患者的2 541  $\mu\text{g}$ <sup>[33]</sup>。这一现象提示临床上需要根据患者的体重和药物吸附情况进行芬太尼的剂量调整。

2.2.2 咪达唑仑:咪达唑仑是一种常用的苯二氮草类镇静药,其由于具有高脂溶性而易被ECMO回路中的氧合器和管道吸附,导致血浆中有效药物浓度下

降<sup>[34]</sup>。一项研究表明,接受ECMO治疗的患者每日使用咪达唑仑的中位剂量为24(8,65)mg<sup>[35]</sup>。而另一项针对ARDS患者的研究则显示,接受VV-ECMO治疗患者的咪达唑仑每日使用量显著更高,中位剂量为279.6(208.8,384.5)mg<sup>[36]</sup>。这一剂量差异可能反映了不同患者群体在临床需求上的差异,尤其是使用VV-ECMO治疗的ARDS患者往往需要更深的镇静以配合呼吸机支持。此外,研究表明,随着ECMO治疗时间的延长,咪达唑仑的需求量逐渐减少<sup>[35]</sup>。还有学者发现,在接受VV-ECMO治疗的ARDS患者中,急性生理学及慢性健康状况评分系统II得分与咪达唑仑使用量呈负相关,这提示病情越严重的患者可能需要较少的镇静剂量<sup>[36]</sup>。上述研究结果表明,ECMO对咪达唑仑的药代动力学产生了显著影响,在不同临床背景下应根据患者病情和治疗时间对镇静剂量进行个体化调整。

**2.2.3 氢吗啡酮:**在ECMO治疗中,吗啡酮因具有低亲脂性(log*P*值=0.99)和较低的蛋白结合率(30%~40%),表现出相对较小的药物吸附和损失程度<sup>[7]</sup>。有研究显示,在接受ECMO治疗的患者中,氢吗啡酮在插管后48h内的剂量需求(168MME)显著低于芬太尼(325MME)<sup>[37]</sup>。氢吗啡酮较低的吸附率使得它在ECMO中的剂量调整需求相对较小,且在药物管理上更为稳定。因此,在药物吸附显著的ECMO治疗中,氢吗啡酮可能提供更稳定的镇痛效果。

**2.2.4 右美托咪定:**右美托咪定的药物吸附特性已在多项研究中得到证实。研究显示,右美托咪定在婴儿ECMO回路中具有高达50.8%的吸附率,即近一半的药物在48h内被回路吸附,这显著降低了其有效药物的浓度<sup>[38]</sup>。Dallefeld等<sup>[2]</sup>的体外研究表明,在ECMO回路中右美托咪定的24h药物回收率降至23%~34%。这些结果提示右美托咪定在ECMO治疗中存在显著的药物损失,临床应用时需相应调整剂量,以确保其镇静效果达到预期。

**2.3 营养制剂**重症患者的营养支持至关重要,早期营养干预能够显著改善患者预后,并且实现80%以上的营养目标与更高的生存率<sup>[39]</sup>。然而,ECMO治疗可能影响营养物质的代谢与分布,这给危重患者的营养支持管理带来新的挑战。一项体外研究表明,经过24h的ECMO循环,患者精氨酸的浓度下降95%,而脂溶性维生素A的浓度也显著下降<sup>[40]</sup>。然而另一项体外研究则表明,在短时间内,ECMO回路对全静脉营养物质没有明显的吸附作用,但由于研究时间有限,无法评估长期患者可能出现的机体功能

或结构变化<sup>[41]</sup>。在体内研究方面,Nair等<sup>[42]</sup>在接受ECMO治疗的成人患者研究中观察维生素D的代谢变化,发现在接受单剂量的胆钙化醇补充后,接受ECMO治疗患者的维生素D的达标率显著低于未接受ECMO治疗患者(分别为50%、95%),认为ECMO可能通过改变维生素D的药代动力学特性影响其补充效果,如增加分布容积和药物吸附等。总之,ECMO对营养制剂的影响复杂多样。目前,相关体外研究的结果尚存在分歧,未来需要更多的体内研究,以进一步优化营养支持策略,改善接受ECMO治疗患者的临床结局。

**2.4 其他药物**在ECMO治疗中,药物的吸附效应对其药代动力学影响各异,尤其是免疫抑制剂和抗癫痫药物。尽管理论上高脂溶性和高蛋白结合率的药物,如吗替麦考酚酯和他克莫司等,应该在ECMO回路中有较高的吸附倾向,但研究表明,其在儿童ECMO回路中的吸附效应并不显著,药物浓度在12h内保持相对稳定<sup>[43]</sup>。相比之下,抗癫痫药物的吸附效应存在显著差异:在新生儿ECMO回路中,左乙拉西坦的吸附率较低,而苯妥英的吸附率较高(达24.5%~30.2%),这表明新生儿在ECMO治疗期间使用苯妥英时,可能需要增加剂量或加强监测<sup>[44]</sup>。然而,上述研究均为体外研究,未来还需要进一步的体内研究来验证相关结论,从而为临床提供更加精准的用药建议,确保疗效与安全性。

### 3 有关ECMO治疗对药物药代动力学影响的研究面临的挑战

**3.1 实验设计与研究方法的局限性**ECMO治疗对药物药代动力学影响的研究存在明显的实验设计和方法学的局限。目前大多数研究为单中心、小样本量的观察性研究,有些将VV-ECMO和VA-ECMO患者合并分析以增加样本量,但由于两种回路的血流动力学和药代动力学差异较大,这种合并分析可能会削弱结果的普适性<sup>[45]</sup>。有关抗真菌药物的ECMO研究大多为病例报告,其结论的推广性欠佳<sup>[29]</sup>。国外关于ECMO治疗对药物药代动力学影响的系统综述表明,大多数研究缺乏对照组,且常常缺乏患者特征、联合治疗及ECMO回路的关键信息<sup>[46]</sup>。Duceppe等<sup>[47]</sup>纳入了29项临床研究进行综述,发现其中没有研究报告了抗菌药物的临床或微生物治愈情况。虽然体外研究为了解ECMO回路对药物的潜在影响提供了帮助,但其结果无法完全反映体内的真实情况,

未考虑药物在体内的代谢、组织分布及重症患者的复杂生理变化,因此在应用这些数据时应保持谨慎<sup>[47]</sup>。总之,现有研究在设计和方法上存在较多局限,亟须多中心、大样本的临床研究以制订普适性更高的药物剂量调整指南。

**3.2 个体化治疗的需求** 在ECMO治疗期间,个体化治疗面临诸多挑战。患者的生理状态,如体重、器官功能及病情严重程度等,都会显著影响药物的代谢和清除<sup>[9,15,25]</sup>。此外,ECMO回路的特性,如材料和类型的选择,可能导致药物在回路中的消耗程度不同<sup>[47]</sup>。药物本身的特性,如亲脂性、分子大小和电荷等,也会影响药物在血液中的浓度<sup>[4]</sup>。同时,合并急性肾损伤及联合应用RRT等因素均会导致药物的分布容积和清除率出现波动<sup>[45]</sup>。因此,适时调整药物剂量成为一项重大挑战。尽管TDM有助于优化用药剂量,但在实际操作中实施TDM存在困难,进一步增加了个体化治疗的复杂性和挑战。

**3.3 儿童研究的缺乏** 儿童,尤其是新生儿的生理特性与成人存在显著差异,导致其在药物代谢方面的表现不同<sup>[42]</sup>。相比成人患者,针对儿童患者在ECMO治疗期间的抗菌药物剂量调整建议极为有限<sup>[46]</sup>,难以为临床用药提供有效指导。这给临床医生在药物剂量调整上带来了巨大的挑战,因此,TDM可能是应对这一困境的重要手段。张海霞等<sup>[48]</sup>的研究表明,在ECMO治疗期间,脓毒症患儿在抗菌药物代谢方面的个体差异较大,建议早期通过TDM结合贝叶斯分析方法,及时调整抗菌药物的治疗方案,以优化治疗效果。

**3.4 药物剂量优化模型的开发** 蒙特卡罗模拟虽然在药物剂量优化中应用广泛<sup>[9,15,23,26]</sup>,但其局限性在于主要基于群体随机抽样,缺乏对个体差异的考虑,尤其在复杂的重症患者中无法提供动态的剂量调整建议。Roberts等<sup>[20]</sup>提出了一种结合TDM和MIPD软件的药物剂量管理策略,其能够根据患者的体重、肾功能等个体特征,以及药物浓度的实时监测结果,动态调整抗菌药物的剂量<sup>[20]</sup>。Andresen等<sup>[49]</sup>则采用PenP  $\beta$ -内酰胺酶生物传感器来实时监测药物在体内的浓度,其拥有快速反应和实时反馈的特点,克服了传统监测方法中延迟或不准确的弊端,可能更适合用于需要高度精确剂量控制的重症患者。尽管这些新方法提升了剂量控制的精确性,但仍存在局限性:MIPD软件存在预测延迟的情况,且单独使用时难以达成目标药物暴露,需要结合TDM才能达到理想状态;而PenP传感器的应用范围尚待验证,且依赖特定设备,在资源有限的环境中可能受到限制。

**3.5 新型ECMO回路的开发** 传统ECMO回路材料的设计存在诸多局限,尤其是在药物吸附方面。许多药物,特别是高脂溶性或蛋白结合率高的药物,如咪达唑仑和芬太尼等,往往会在传统的ECMO回路中被大量吸附,导致其血药浓度降低,药效不足<sup>[20]</sup>。这不仅增加药物剂量调整的难度,还可能延误治疗效果,影响患者预后。因此,今后需要开发新型ECMO回路以降低这种风险。

## 4 未来研究方向

**4.1 多中心、大样本量、标准化的独立分析** 未来的研究应通过多中心、大样本量的设计,进行标准化的临床试验,避免VV-ECMO和VA-ECMO回路的合并分析,为临床提供更精确的剂量调整方案。

**4.2 开发精准的个体化剂量调整模型** 在个体化治疗方面,未来应开发更多基于患者的个体特征(体重、肾功能、病情严重程度等),能实时调整药物剂量的模型,以确保治疗的有效性和安全性。

**4.3 开展更多针对儿童的研究** 由于儿童特别是新生儿在生理特性和药物代谢方面与成人存在显著差异,未来的研究应加强对儿童ECMO患者的专门研究,确保药物剂量适应儿童患者的特殊需求,以优化治疗效果。

**4.4 研发新型ECMO回路,减少药物吸附** 未来应开发新型ECMO回路材料,以减少药物在回路中的吸附问题,这将有助于保持稳定的血药浓度,减少药物的损失,在重症患者的治疗中显得尤为关键。

## 5 小结

ECMO治疗对药物药代动力学的影响复杂多变,涵盖药物吸附、分布容积与清除率等多个方面,并受患者个体差异、回路配置和联合治疗等因素的共同影响。不同的ECMO模式和回路材料对药物吸附和分布容积的影响显著,特别是在高脂溶性和高蛋白结合率药物中,传统回路材料易导致药物吸附增强及血药浓度下降,从而影响治疗效果。未来研究应集中于开发减少药物吸附的新型ECMO回路,同时推动大规模、多中心的标准化临床试验,以优化个体化剂量调整策略。动态监测和药物剂量优化模型的结合,有望能够进一步提升ECMO治疗期间药物治疗的有效性与安全性,为重症患者提供更加精准的药物管理方案。

## 参 考 文 献

- [1] Combes A, Brodie D, Chen YS, et al. The ICM research agenda on extracorporeal life support[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(9):1306-1318.
- [2] Dallefeld SH, Sherwin J, Zimmerman KO, et al. Dexmedetomidine extraction by the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an *in vitro* study[J]. *Perfusion*, 2020, 35(3):209-216.
- [3] Cheng V, Abdul - Aziz MH, Burrows F, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of ceftriaxone in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (an ASAP ECMO study)[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(6):847-856.
- [4] Shekar K, Abdul - Aziz MH, Cheng V, et al. Antimicrobial exposures in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(6):704-720.
- [5] McDaniel CG, Honeycutt CC, Watt KM. Amiodarone extraction by the extracorporeal membrane oxygenation circuit [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2021, 53(1):68-74.
- [6] Ha MA, Sieg AC. Evaluation of altered drug pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(2):221-235.
- [7] Raffaelli G, Allegaert K, Koch B, et al. *In vitro* adsorption of analgesedative drugs in new extracorporeal membrane oxygenation circuits[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19(5):e251-e258.
- [8] 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.
- [9] Dzierba AL, Abrams D, Brodie D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):66.
- [10] Fernandez E, Perez R, Hernandez A, et al. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults[J]. *Pharmaceutics*, 2011, 3(1):53-72.
- [11] Watt KM, Gonzalez D, Benjamin DKJ, et al. Fluconazole population pharmacokinetics and dosing for prevention and treatment of invasive candidiasis in children supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7):3935-3943.
- [12] Novy E, Abdul - Aziz MH, Cheng V, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy: an ASAP ECMO study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68(1):e0120123.
- [13] Watt KM, Cohen-Wolkowicz M, Barrett JS, et al. Physiologically based pharmacokinetic approach to determine dosing on extracorporeal life support: fluconazole in children on ECMO[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7(10):629-637.
- [14] Jung Y, Lee DH, Kim HS. Prospective cohort study of population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of vancomycin in adults on extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(2):e02408-e02420.
- [15] 章 媛, 曾振华, 张 庆, 等. 体外膜肺氧合对抗菌药物药代动力学影响的研究进展[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(05):793-800.
- [16] Zimmerman KO, Dallefeld SH, Hornik CP, et al. Sedative and analgesic pharmacokinetics during pediatric ECMO [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2020, 25(8):675-688.
- [17] Jamal JA, Roger C, Roberts JA. Understanding the impact of pathophysiological alterations during critical illness on drug pharmacokinetics [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2018, 37(6):515-517.
- [18] Cheng V, Abdul - Aziz MH, Roberts JA, et al. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 5):S629-S641.
- [19] Jang SM, Infante S, Abdi Pour A. Drug dosing considerations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Pharmacy*, 2020, 8(1):18.
- [20] Roberts JA, Bellomo R, Cotta MO, et al. Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10):1338-1351.
- [21] Kang S, Jang JY, 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.
- [22] Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, 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.
- [23] Kois AK, Gluck JA, Nicolau DP, et al. Pharmacokinetics and time above the MIC exposure of cefepime in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2022, 60(1):106603.
- [24] Cheng V, Abdul - Aziz MH, Burrows F, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: an ASAP ECMO study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(11):e0143821.

- [25] Cheng V, Abdul-Aziz MH, Burrows F, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in critically ill adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (an ASAP ECMO study) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(1): e0137721.
- [26] 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.
- [27] Raffaelli G, Cavallaro G, Allegraert K, et al. Sequestration of voriconazole and vancomycin into contemporary extracorporeal membrane oxygenation circuits: an *in vitro* study [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8:468.
- [28] Lyster H, Pitt T, Maunz O, et al. Variable sequestration of antifungals in an extracorporeal membrane oxygenation circuit [J]. *ASAIO J*, 2023, 69(3):309-314.
- [29] 樊登云, 李 珊, 柳熠鑫, 等. 体外膜肺氧合生命支持期间抗真菌药物的药代动力学特征 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(1):100-104.
- [30] 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.
- [31] Autmizguine J, Homik CP, Benjamin DKJ, et al. Pharmacokinetics and safety of micafungin in infants supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(11):1204-1210.
- [32] Wang QL, Zhang Z, Liu DL, et al. Population pharmacokinetics of caspofungin among extracorporeal membrane oxygenation patients during the postoperative period of lung transplantation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(11):e00687-20.
- [33] Verkerk BS, Dzierba AL, Muir J, et al. Opioid and benzodiazepine requirements in obese adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(2):144-150.
- [34] Rochani A, Lam E, Tanjuakio J, et al. Simultaneous quantitative LC-MS method of ketamine, midazolam and their metabolites (dehydronorketamine, norketamine and 1-hydroxymidazolam) for its application in patients on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 178:112947.
- [35] DeGrado JR, Hohlfelder B, Ritchie BM, et al. Evaluation of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Crit Care*, 2017, 37:1-6.
- [36] Ren X, Ai Y, Zhang L, et al. Sedation and analgesia requirements during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome patients [J]. *Perfusion*, 2023, 38(2):313-319.
- [37] Martin NJ, Peitz GJ, Olsen KM, et al. Hydromorphone compared to fentanyl in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *ASAIO J*, 2021, 67(4):443-448.
- [38] Nasr VG, Meserve J, Pereira LM, et al. Sedative and analgesic drug sequestration after a single bolus injection in an *ex vivo* extracorporeal membrane oxygenation infant circuit [J]. *ASAIO J*, 2019, 65(2):187-191.
- [39] Lu MC, Yang MD, Li PC, et al. Effects of nutritional intervention on the survival of patients with cardiopulmonary failure undergoing extracorporeal membrane oxygenation therapy [J]. *In Vivo*, 2018, 32(4):829-834.
- [40] Estensen K, Shekar K, Robins E, et al. Macro- and micronutrient disposition in an *ex vivo* model of extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 2(1):29.
- [41] Lindberg BR, Videm V, Dahl T, et al. Influence of the ECMO circuit on the concentration of nutritional supplements [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):19275.
- [42] Nair P, Venkatesh B, Hoechter DJ, et al. Vitamin D status and supplementation in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2018, 46(6):589-595.
- [43] Heith CS, Hansen LA, Bakken RM, et al. Effects of an *ex vivo* pediatric extracorporeal membrane oxygenation circuit on the sequestration of mycophenolate mofetil, tacrolimus, hydromorphone, and fentanyl [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2019, 24(4):290-295.
- [44] Kalaria SN, Kishk OA, Gopalakrishnan M, et al. Evaluation of an *ex-vivo* neonatal extracorporeal membrane oxygenation circuit on antiepileptic drug sequestration [J]. *Perfusion*, 2022, 37(8):812-818.
- [45] Johns K, Eschenauer G, Clark A, et al. Antimicrobial pharmacokinetic considerations in extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(12):3554.
- [46] Duceppe MA, Kanji S, Do AT, et al. Pharmacokinetics of commonly used antimicrobials in critically ill pediatric patients during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review [J]. *Paediatr Drugs*, 2023, 25(5):515-535.
- [47] Duceppe MA, Kanji S, Do AT, et al. Pharmacokinetics of commonly used antimicrobials in critically ill adults during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review [J]. *Drugs*, 2021, 81(11):1307-1329.
- [48] 张海霞, 黄娇甜, 董 洁, 等. 体外膜氧合治疗脓毒症患儿常用抗菌药物监测 [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(7):631-636.
- [49] Andresen M, Araos J, Wong KY, et al. Evaluation of meropenem pharmacokinetics in an experimental acute respiratory distress syndrome (ARDS) model during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) by using a PenP  $\beta$ -lactamase biosensor [J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(5):1424.

(收稿日期:2024-07-11 修回日期:2024-09-12)