

·综述·

体外膜肺氧合对常用药物药代动力学的影响

郭利涛 王雪

体外膜肺氧合(ECMO)是以体外循环系统为基本设备,采用体外循环技术进行操作和管理的一种辅助治疗手段,是将静脉血从体内引流到体外,经膜式氧合器氧合后再用血泵将血液灌入体内^[1]。传统的 ECMO 作为一种心脏和 / 或肺脏移植的长时期的体外支持手段,近年来也在重症医学领域中作为一种暂时的器官支持手段,用于抢救常规治疗无效的心肺衰竭患者^[2-3]。然而 ECMO 对患者同期治疗所使用的药物代谢会造成一定影响,尤其在保证理想的药物治疗及提高患者的预后方面,甚至可能会导致治疗的失败,因此在 ECMO 治疗中,我们还应考虑 ECMO 对药物的影响。

ECMO 是由乙烯聚合物材料(PVC)的管路连成一个经典环路,由一个中空纤维(聚甲基丙烯酸酯)材料的氧合器(人工膜肺)和一个热交换器组成,其主要人工部分包括循环回路与氧合器^[4]。ECMO 的膜氧合器对药物的影响一直是研究者关注的重点。药物进入机体后,一般都经过吸收、分布、生物转化(代谢)和排泄过程。许多药代动力学研究已经证明,即使没有接受 ECMO 治疗的危重患者,大多也存在药物的代谢改变,这些改变与患者全身炎症反应、病理状态(还包括血液稀释、出血和输血等),药物之间的相互作用都有密切的关系。如果在此基础上,再加用 ECMO 治疗,更增加了可变因素,包括 ECMO 自身循环管路、氧合器膜以及长时期的体外循环等。就 ECMO 装置而言,管路对药物的吸附、表观分布容积(volume of distribution, Vd)的增加、清除的减少都是 ECMO 对药代动力学影响的主要因素^[5]。由于 ECMO 是近年的新技术,临床关于对药物代谢影响的研究鲜见。目前的研究比较一致的结论是,ECMO 可以对抗菌药物、镇静镇痛药及其他一些药物产生影响^[4,6]。

1 ECMO 对抗菌药物代谢的影响

重症医学科患者来源广泛,往往存在多器官 / 系统问题及感染^[7],因此抗菌药物是重症医学科患者最常用的药物之一,而且在一定程度上 ECMO 治疗的成功要依赖抗菌药物的成功使用。有关 ECMO 治疗时的抗菌药物药代动力学的资料,目前仅有一些新生儿临床研究和动物实验的结果,几乎没有成人研究。而现有的研究结果也显示出很大的差异,无法对 ECMO 治疗中的抗菌药物药代动力学进行预测。虽然近 10 年来 ECMO 技术和材料不断改进,但抗菌药物药代动力学

的研究却没能跟上这种变化。表 1 是近年来 ECMO 治疗中得到的一些抗菌药物 Vd 的数据^[4]。

表 1 文献报告 ECMO 期间抗菌药物 Vd 的变化^[4]

抗菌药物	ECMO 期间的 Vd(L/kg)	参考值(L/kg)
庆大霉素 ^a	0.51 ~ 0.748	0.47 ~ 0.49
万古霉素 ^a	0.56 ~ 2.1	0.48 ~ 0.69
替卡西林 ^a	0.26 ~ 0.27	0.26 ~ 0.27
卡泊芬净 ^b	0.137	0.13 ~ 0.16
伏立康唑 ^b	1.38	1.39 ~ 4.60
头孢三嗪 ^a	0.73 ~ 3.02	0.39 ~ 0.45

注:ECMO 为体外膜肺氧合,Vd 为表观分布容积;参照人群包括危重新生儿和未行 ECMO 的成年患者,a 表示新生儿和儿童的研究资料,b 表示成年患者的研究资料

1.1 美罗培南:Shekar 等^[8]研究了 2 例使用美罗培南治疗的 ECMO 患者。第 1 例患者因为肺炎和呼吸衰竭而给予静脉 - 静脉 ECMO(VV-ECMO)支持,因肠杆菌科脓毒症给予美罗培南治疗(1 g/8 h),连续收集血液监测美罗培南的血药浓度,发现美罗培南的清除率是 20.4 L/h,比肾脏功能正常的重症患者(13.6 L/h)以及肾功能衰竭接受连续性静 - 静脉血液滤过(CVVH)治疗的患者(6.0 L/h)都要高;计算的 Vd 亦高于 0.56 L/kg。尽管能够达到药效动力学[40%药物浓度高于最低抑菌浓度的时间(T_{≥MIC})]的目标,但能达到有效治疗剂量[以 4 × 最低抑菌浓度(MIC)计算应为 8 mg/L]仅占给药间隔的 30%。第 2 例患者因为假单胞菌肺炎和多器官功能衰竭而接受静脉 - 动脉 ECMO(VA-ECMO)及每日延迟透析治疗,在第 1 例患者的数据指导下,连续输注更高剂量的美罗培南(6.5 g/24 h),动态取血进行美罗培南血药浓度监测,结果美罗培南的清除率高达 20.8 L/h,同时因改变美罗培南的给药方式而成功地将美罗培南的血药浓度维持在目标水平(4 × MIC)之上。这 2 例患者美罗培南的清除率远高于非 ECMO 治疗的患者,可能的原因是药物被体外循环管路及人工材料吸收所致。另一项成人 ECMO 的研究^[9]也证实了这一点。而 Wildschut 等^[10]则持相反的观点,其通过对行 ECMO 同时接受美罗培南治疗的新生儿的研究认为,新生儿行 60 min 以上的 ECMO 治疗未见明显的美罗培南丢失。应该指出的是,美罗培南在 37 °C 环境下和连续 ECMO 的血液中的不稳定,可发生自然降解,造成药物浓度下降,这也可能被错误地认为增加了清除^[8]。

1.2 抗真菌药物卡泊芬净与伏立康唑:Wildschut 等^[10]进行体外研究观察评估了药物在不同 ECMO 回路中的丢失情况,包括新生儿及儿童循环回路与氧合器,结果发现,一些脂溶性抗菌药物可吸附在 ECMO 的氧合器膜及循环回路上,导致

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.016

基金项目: 卫生部国家临床重点专科项目卫生行业科研专项(201202011)

作者单位: 710061 陕西, 西安交通大学医学院第一附属医院重症医学科

通信作者: 王雪, Email: wangxuejd_2008@126.com

血浆药物浓度迅速下降,而对水溶性抗菌药物则无明显影响,另外相关研究^[6,8]也证实了这一点。

临床研究显示,在 ECMO 治疗期间卡泊芬净能达到充分的峰 / 谷水平(11.9/3.7 μg/mL)^[11],药物浓度水平与以往报道的通常情况下的药代动力学参数相一致。似乎卡泊芬净不能被 ECMO 管路吸附,其原因可能是卡泊芬净的辛醇 / 水分配系数(log P = -2.798)低,水溶性好,因此不能被 ECMO 管路吸附清除,患者行 ECMO 治疗时能达到正常的血药浓度。而伏立康唑辛醇 / 水分配系数(log P = 2.561)高,脂溶性高,难溶于水,易被 ECMO 循环回路所吸附^[11]。

Mehta 等^[12]进行的体外模型研究也发现了同样的问题,在第一个 24 h 末有 71% 的伏立康唑会损失在循环回路中。因此,在 ECMO 治疗中伏立康唑的药物浓度不能保证,故需要更高剂量以达充分的谷浓度。Spriet 等^[11]设计研究,在 ECMO 治疗的开始即将伏立康唑的剂量由 280 mg 增加到 400 mg (剂量增加 43%),每日 2 次。结果显示 ECMO 治疗的第 1 天,伏立康唑的谷浓度和峰浓度在 ECMO 治疗前后无明显差别,可能为 ECMO 循环回路对药物吸收所致。高剂量治疗 2 d 后,谷浓度水平 > 10 mg/mL,峰浓度为 15 mg/mL,平均谷浓度与峰浓度均增加 60%,半衰期延长至 20 h,明显大于给药间隔。此现象可能的解释是由于管路对药物的吸附饱和所致。随治疗时间延长,药物在管路中呈非线性药物的结合,数天累积后导致其血药浓度升高,此可能引发肝毒性增加。半衰期的延长又可能达稳态延时。因此,在 ECMO 治疗中使用伏立康唑,既要关注治疗之初管路对药物吸附造成的剂量不足,又要注意治疗过程中药物浓度过高的危害,故建议需要监测伏立康唑的血药浓度,保证效应,避免副作用。

关于其他抗真菌药物,目前均无成人和新生儿的相关研究报道。

1.3 抗病毒药物奥司他韦:奥司他韦的 log P 接近 1,意味着药物更容易溶于水^[13]。研究发现,在感染甲型 H1N1 流感使用 ECMO 治疗儿童(0 ~ 18 岁)中,奥司他韦的药代动力学没有明显变化。但为补充因 ECMO 治疗引起的奥司他韦浓度下降,而给予较高剂量奥司他韦(15 kg 体质量者每日 60 mg、12 h 1 次;15 ~ 23 kg 体质量者每日 90 mg、12 h 1 次;23 ~ 40 kg 体质量者每日 120 mg、12 h 1 次;40 kg 体质量者每日 150 mg、12 h 1 次)后发现,血液中代谢产物奥司他韦羧化物的水平持续升高^[14]。

Eyler 等^[15]观察了 12 例接受 ECMO 及连续性静 - 静脉血液透析(CVVHD)治疗的危重患者使用奥司他韦的血药浓度,其中 8 例只接受 ECMO 治疗,4 例同时进行 CVVHD 及 ECMO 治疗。12 例患者中奥司他韦平均最大血药浓度和时间曲线下面积(AUC_{0-12h})的中位数分别为 83.4 ng/mL 和 216 ng·h·mL⁻¹,代谢产物奥司他韦羧化物分别为 2 000 ng/mL

和 21 500 ng·h·mL⁻¹,CVVHD 对奥司他韦和奥司他韦羧化物的平均清除率分别为 33.8 mL/min 和 50.2 mL/min;而只接受 ECMO 治疗的患者膜氧合器前后的血液中奥司他韦及奥司他韦羧化物药物浓度无明显差别。对 CVVHD 和 / 或 ECMO 治疗的患者使用奥司他韦和奥司他韦羧化物的药代动力学特征进行分析,结果显示,12 例患者奥司他韦的饱和系数平均值为 0.62 ± 0.11,奥司他韦羧化物为 0.94 ± 0.11,与健康志愿者体内两者的血浆蛋白结合率 42% 和 3% 相关性良好。同时发现奥司他韦羧化物能很好地通过 CVVHD 膜,CVVHD 清除是其重要的清除途径。接受 ECMO 治疗的 5 例患者,奥司他韦及奥司他韦羧化物在膜氧合器前后的血药浓度无明显差别(表 2)。说明氧合器对药物的吸附不是临床主要的药物清除途径。

Lemaitre 等^[13]通过对奥司他韦药物的研究也发现,ECMO 装置对奥司他韦药代动力学无影响,但是对于肾功能衰竭同时接受 ECMO 及连续性静 - 静脉血液透析滤过(CVVHDF)治疗的患者,奥司他韦在血浆中可出现蓄积。

1.4 庆大霉素:庆大霉素的药代动力学研究显示,ECMO 治疗可使庆大霉素的 Vd 增大(0.43 ~ 0.66 L/kg),清除率下降(41.0 ~ 101.4 mL·kg⁻¹·h⁻¹),清除半衰期延长(5.2 ~ 12.9 h)^[16]。可能与 VA-ECMO 期间肾脏的无脉灌注和肾小球滤过减少有关^[17]。另有研究显示,接受 VV-ECMO 和 VA-ECMO 治疗的新生儿,其庆大霉素有相似的半衰期^[4],因此有人对肾损伤和药代动力学改变的相关性提出质疑。但也有研究表明,ECMO 期间药物(如氨基糖苷类和 β-内酰胺类抗菌药物)清除减少与肾小球及肾小管功能不全有关^[17]。提示临床在 ECMO 治疗中使用庆大霉素,有必要监测其血药浓度,给药间隔时间也应延长。

1.5 万古霉素:一项有关年龄和体质量匹配的关于新生儿万古霉素的研究显示,虽然万古霉素的清除半衰期延长,但是

表 2 5 例危重患者 ECMO 氧合器后奥司他韦羧化物的血药浓度^[15]

例序	奥司他韦治疗前 ECMO 使用天数	奥司他韦治疗后时间(h)	奥司他韦(ng/mL)		奥司他韦羧化物(ng/mL)	
			氧合器前	氧合器后	氧合器前	氧合器后
9 ^a	7 d	2	8.7	5.9	169	180
		12	BLLQ	BLLQ	145	200
10 ^a	7 d	2	13.3	12.0	656	726
		12	73.3	62.5	351	364
11 ^a	5 d	2	22.1	20.6	987	923
		12	5.5	5.7	731	964
12 ^a	2 d	2	65.1	57.6	2 860	2 740
		12	6.9	7.0	2 460	2 570
13 ^b	2 d	1	9.3	10.5	936	967
		2	11.1	11.2	894	967
		4	10.6	10.6	908	975
		6	13.4	12.3	865	887
		8	5.7	7.3	876	853
		10	7.0	7.9	1 000	896
		12	13.2	14.0	913	1 050

注:ECMO 为体外膜肺氧合,BLLQ 为低于下限;a 代表患者接受连续性静 - 静脉血液透析(CVVHD)和 ECMO 治疗,b 代表患者只接受 ECMO 治疗

ECMO 治疗组和无 ECMO 治疗组万古霉素的 Vd 及清除无明显不同^[18]。但也有研究结果显示,万古霉素在新生儿中一致表现出 Vd 增大,一项 45 例包括新生儿、较大儿童及成人的群体药代动力学模型研究显示,接受 ECMO 治疗时万古霉素的 Vd 增大(0.27 ~ 1.6 L/kg),清除下降^[19]。其他的相关研究也证明了这一点,所以在 ECMO 治疗时,建议给予负荷剂量(20 ~ 30 mg/kg)万古霉素,以适应增加的 Vd,建议治疗中应进行药物浓度监测以指导剂量调整。对于在抗阳性菌治疗中有较好效果的利奈唑胺^[20-21],目前没有文献报道 ECMO 对其药代动力学的影响如何,有待于进行相关的研究。

1.6 头孢噻肟:在对 37 例接受 ECMO 治疗的新生儿进行的头孢噻肟药代动力学研究中,以标准剂量 50 mg/kg 每日 2 次或 3 次给予头孢噻肟,或者 37.5 mg/kg 每日 4 次给予,结果显示都能保证足够的 T>MIC,在 ECMO 期间能给予患儿充分的抗菌治疗^[22]。

然而目前的大多研究数据来自于新生儿,与成人相比,ECMO 预充液对婴幼儿体内血容量的影响更为显著。新生儿和婴幼儿体液所占比例较大,脂肪组织所占比例较低,故亲水性的药物有较高的 Vd(如 β -内酰胺类和氨基糖苷类),而脂溶性的药物 Vd 较低(如氟喹诺酮类和大环内酯类),成人状况则正好相反。同样,血浆蛋白结合率低的药物,血浆药物浓度高,其 Vd 也增加^[17]。蛋白结合率高的药物则变化不大(如头孢曲松和替考拉宁)。目前没有数据表明标准药物剂量在成人 ECMO 时是否恰当^[6],需要进一步研究。

2 ECMO 对镇静镇痛药代谢的影响

研究显示镇静、镇痛药物的药代动力学最容易受 ECMO 的影响。接受体外生命支持(ECLS)的患者常规需要较深程度的镇静与镇痛,以减少导管移位或意外拔管的危险,降低咳嗽引发“suck down”现象。所以,ECMO 治疗的患者需要更多的镇静与镇痛药物。目前尚无成人镇静药物的药代动力学变化的研究资料,而在新生儿的研究中显示,尽管有一些患者因素,如器官的成熟度、个体耐受性等可影响镇静药物的药代动力学,但已经有药代动力学资料指导临床。

2.1 芬太尼与吗啡:研究显示,新生儿中芬太尼的用量范围可在 9 ~ 71 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,具有极高的变异度。吗啡也有类似的问题,一项研究报道显示,ECMO 治疗期间吗啡的清除率为 $(0.57 \pm 0.30) \text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,而在治疗结束后,吗啡的清除率为 $(1.05 \pm 0.72) \text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,几乎是 ECMO 期间的 2 倍;吗啡的血清浓度在 ECMO 期间以及治疗结束后分别为 $(87 \pm 58) \mu\text{g/L}$ 与 $(35 \pm 17) \mu\text{g/L}$ ^[23]。ECMO 期间吗啡的高血清浓度也可能与治疗中吗啡使用较多有关,而临床上非标准的镇静策略以及药物的活性代谢产物均对上述结果产生影响。

一项体外研究表明,在 ECMO 治疗的 24 h 内,有 50% 以上的吗啡和 40% 的氯羟安定被吸附,治疗时间越长,药物的丢失就越多^[24];另外的体外实验和临床研究也得到类似的结果^[12]。Preston 等^[25]研究了连接膜氧合器与不连接膜氧合器两种情况下循环管路对芬太尼和吗啡的吸附情况,在没有膜氧合器的情况下,80% 芬太尼被吸附在循环回路上;在使用聚丙

烯 QuadroxD 膜氧合器的情况下,有 86% 芬太尼被吸附,说明药物被吸附主要发生在循环回路中,与膜氧合器的关系较小。同样,吗啡也有 40% 被吸附在循环回路上,且不受膜氧合器的影响。而芬太尼和吗啡结果的差异,可能与其高脂溶性相关。所以,尽管氧合器有较大的表面积(1.8 m²),但大部分药物的丢失与 PVC 循环回路(无涂层)有关。而且即使使用有涂层的 PVC 管路,吗啡和芬太尼也仍然有明显的丢失(芬太尼 30% ~ 40%,吗啡 35% ~ 58%)^[26]。芬太尼有较好的镇痛效果,特别对于危重患者^[27],然而在行 ECMO 治疗时建议根据镇痛效果调整药物剂量,若情况许可监测芬太尼的血药浓度。

2.2 咪达唑仑:咪达唑仑在新生儿 VA-ECMO 治疗中的群体药代动力学模型(PPK)已有研究建立。Ahsman 等^[28]发现,咪达唑仑的 Vd 在 ECMO 初始治疗期间为 4.2 ~ 14.0 L/kg,尽管其血浆半衰期以及代谢物 1-羟咪达唑仑葡萄糖苷酸累积在治疗的 5 ~ 7 d 都有明显的增加,但 VA-ECMO 治疗的第一个 24 h 咪达唑仑剂量仍需增加。最近有研究比较了滚轴泵和离心泵,硅胶模和中空纤维膜氧合器对药物的影响,在关于离心泵环路、中空纤维膜氧合器对滚轴泵硅胶膜氧合器的对比研究中观察到最大药物释放的差别(咪达唑仑 63.00% 比 0.62%,芬太尼 33.00% 比 0.35%)^[10]。咪达唑仑是重症监护病房(ICU)危重患者常用的镇静药物之一^[29],ICU 患者在行 ECMO 治疗时应当考虑 ECMO 对药物的影响。

2.3 丙泊酚:丙泊酚具有高亲脂性,并有高的蛋白结合率,可以被 ECMO 循环回路较多地吸附。有体外研究报道,丙泊酚在循环回路中循环 5 min 和 120 min 后,其回收仅为预计浓度的 65% 和 25%^[4]。因此,由于丙泊酚这种高变异性和极少的药代动力学资料,使得目前很难为临床 ECMO 治疗中的使用提供循证指导。尽管如此,丙泊酚可在 ECMO 停止拔管后在阿片类及苯二氮草类药物递减过程中使用,以预防这两类药物引起的戒断作用。

一项有关新生儿 ECMO 治疗的研究也发现,延时治疗需要逐步增加镇静药物剂量^[24],但这其中的原理尚不清楚。VA-ECMO 期间肺血流减少,可能影响肺对一些镇静、镇痛药物的吸收和代谢。

3 ECMO 对肝素代谢的影响

一项体外研究发现,肝素在晶体液和血液回路中循环,在 ECMO 运转的 24 h 内,肝素分别有 33% 和 53% 丢失^[12]。一项纳入 5 例婴儿关于 ECMO 治疗中肝素药代动力学的研究显示,有一半以上的肝素被循环回路或氧合器所清除^[30],这与体外研究结果相一致。由于肝素的使用对 ECMO 顺利完成至关重要,这个结果无疑告诉我们 ECMO 治疗中的挑战和风险。最近研制成功的具有肝素涂层的循环回路对肝素的吸附情况还不清楚。所以临床上就需要在个体化使用肝素的同时,密切监测患者的部分活化凝血激酶。

4 ECMO 对其他药物代谢的影响

与上述药物相比,其他药物在 ECMO 治疗中的药代动力学资料更为罕见。有研究提示,在新生儿的 ECMO 治疗中,茶碱的 Vd 增大,消除显著下降^[31]。体外研究报道,吠塞米在循

环回路中有明显的丢失^[32]。由于 VV-ECMO 中需要使用利尿剂清除血管外肺水,药物清除会更显著,所以,临床可能需要超大剂量给药。还有一些研究提示,ECMO 治疗还能造成重要的微量元素、维生素、营养支持药物及激素的丢失^[4]。

尽管在新生儿 ECMO 期间药代动力学变化的初步研究方面已有了很多数据,而成人研究较少涉及,但应该指出,来自新生儿的药代动力学数据不适用于成年患者,因为新生儿生理发育不成熟^[17],影响药物吸收、分布、代谢和排泄的过程;相反,因为成年人的差异可能影响来自新生儿的 ECMO 的数据。ECMO 是一种重要的 ECLS 形式^[33],对危重患者抗菌药物、镇静及镇痛药的 Vd 和清除均产生影响,可能增加药物的副作用,减少治疗的成功率^[6]。ECMO 也是一项不断完善的技术,是危重患者救治成功的关键^[34],将来需要更多的研究来明确 ECMO 对药物的影响。

参考文献

- [1] 王传海,童朝晖,詹庆元,等. 体外膜肺氧合治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效观察. 中国危重病急救医学, 2012, 24: 83-85.
- [2] Fraser JF, Shekar K, Diab S, et al. ECMO—the clinician's view. ISBT Science Series, 2012, 7: 82-88.
- [3] 郑俊波,于凯江,叶明,等. 体外膜肺氧合对急性右心衰竭犬血流动力学的影响. 中国危重病急救医学, 2012, 24: 229-232.
- [4] Shekar K, Fraser JF, Smith MT, et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. J Crit Care, 2012, 27: 741, e9-18.
- [5] Jamal JA, Economou CJ, Lipman J, et al. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. Curr Opin Crit Care, 2012, 18: 460-471.
- [6] Shekar K, Roberts JA, Welch S, et al. ASAP ECMO: Antibiotic, Sedative and Analgesic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO. BMC Anesthesiol, 2012, 12: 29.
- [7] 郭利涛,石秦东,王雪,等. 新建综合 ICU 病房住院病例统计分析. 中国实用医刊, 2011, 38: 84-85.
- [8] Shekar K, Roberts JA, Ghassabian S, et al. Altered antibiotic pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation: cause for concern?. J Antimicrob Chemother, 2013, 68: 726-727.
- [9] Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care, 2012, 16: R194.
- [10] Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, et al. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. Intensive Care Med, 2010, 36: 2109-2116.
- [11] Spriet I, Annaert P, Meersseman P, et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. J Antimicrob Chemother, 2009, 63: 767-770.
- [12] Mehta NM, Halwick DR, Dodson BL, et al. Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an ex vivo experiment. Intensive Care Med, 2007, 33: 1018-1024.
- [13] Lemaitre F, Luyt CE, Rouillet-Renoleau F, et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) Influenza. Ther Drug Monit, 2012, 34: 171-175.
- [14] Wildschut ED, de Hoog M, Ahsman MJ, et al. Plasma concentrations of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill children on extracorporeal membrane oxygenation support. PLoS One, 2010, 5: e10938.
- [15] Eyer RF, Heung M, Pleva M, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis and/or extracorporeal membrane oxygenation. Pharmacotherapy, 2012, 32: 1061-1069.
- [16] Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation: implications for drug therapy of neonates. Clin Pharmacokinet, 2003, 42: 403-417.
- [17] Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55: 667-686.
- [18] Buck ML. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation. Pharmacotherapy, 1998, 18: 1082-1086.
- [19] Mulla H, Pooboni S. Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. Br J Clin Pharmacol, 2005, 60: 265-275.
- [20] 郭利涛,刘昱,王雪,等. 利奈唑胺成功治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌致颅内感染一例. 中国全科医学, 2010, 13: 1243.
- [21] 郭利涛,刘昱,王雪,等. 利奈唑胺治疗糖肽类药物治疗无效 MRSA 的感染分析. 中国抗生素杂志, 2012, 37: 149-152.
- [22] Ahsman MJ, Wildschut ED, Tibboel D, et al. Pharmacokinetics of cefotaxime and desacetylcefotaxime in infants during extracorporeal membrane oxygenation. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54: 1734-1741.
- [23] Dagan O, Klein J, Bohn D, et al. Effects of extracorporeal membrane oxygenation on morphine pharmacokinetics in infants. Crit Care Med, 1994, 22: 1099-1101.
- [24] Bhatt-Meht V, Annich G. Sedative clearance during extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion, 2005, 20: 309-315.
- [25] 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 Extra Corpor Technol, 2007, 39: 234-237.
- [26] Preston TJ, Ratliff TM, Gomez D, et al. Modified surface coatings and their effect on drug adsorption within the extracorporeal life support circuit. J Extra Corpor Technol, 2010, 42: 199-202.
- [27] 李宁江,袁春晖,高恩付,等. 盐酸丙帕他莫对重症监护病房危重患者镇痛效果及身体依赖性的观察. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18: 113-115.
- [28] Ahsman MJ, Hanekamp M, Wildschut ED, et al. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in neonates. Clin Pharmacokinet, 2010, 49: 407-419.
- [29] 卢院华,陈志,杨春丽. 右美托咪定与咪达唑仑和丙泊酚镇静对重症患者预后影响的 Meta 分析. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20: 99-104.
- [30] Green TP, Isham-Schopf B, Irmeter RJ, et al. Inactivation of heparin during extracorporeal circulation in infants. Clin Pharmacol Ther, 1990, 48: 148-154.
- [31] Mulla H, Nabi F, Nichani S, et al. Population pharmacokinetics of theophylline during paediatric extracorporeal membrane oxygenation. Br J Clin Pharmacol, 2003, 55: 23-31.
- [32] Combes A, Bréchet N, Luyt CE, et al. What is the niche for extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome?. Curr Opin Crit Care, 2012, 18: 527-532.
- [33] 邱志兵,肖立琼,陈鑫,等. 体外膜肺氧合在终末期心脏病围手术期严重心力衰竭中的应用. 中国危重病急救医学, 2010, 22: 696-698.
- [34] 李宏亮,孟超,朱曦,等. 体外膜肺氧合应用于危重症患者的初步探讨. 中国危重病急救医学, 2012, 24: 86-89.

(收稿日期:2013-03-13)

(本文编辑:李银平)