

• 专家共识 •

ECMO 支持期间药物调整专家共识 (2025)

中国医疗保健国际交流促进会重症医学专业委员会 中国药学会医院药学专业委员会

通信作者: 张丽娜, 中南大学湘雅医院重症医学科, 长沙 410008, Email: 403910@csu.edu.cn;

刘韶, 中南大学湘雅医院药学部, 长沙 410008, Email: liushao999@csu.edu.cn

【摘要】 体外膜肺氧合 (ECMO) 技术是危重症患者重要的生命支持手段。大量研究表明, ECMO 的参与可能改变危重症患者的药代动力学 (PK) 参数, 从而影响体内药物效应。然而, 我国目前尚缺乏 ECMO 支持期间常用药物调整建议, ECMO 支持期间药物品种选择或剂量调整等问题尚未明确。为此, 中国医疗保健国际交流促进会重症医学专业委员会和中国药学会医院药学专业委员会组织国内临床药学、重症医学专家成立多学科专家组, 制定了《ECMO 支持期间药物调整专家共识 (2025)》, 围绕 ECMO 生命支持期间药物调整提出了 8 个临床问题: ① ECMO 支持下, 患者对药物剂量的需求为什么会变化? ② ECMO 支持期间, 药物损失的程度与哪些因素有关? ③ 从药物性质考虑, 哪类药物在 ECMO 支持期间可能需要调整剂量? ④ ECMO 支持期间使用抗菌药物时, 如何设置给药剂量? ⑤ ECMO 支持期间, 抗真菌药物如何调整? ⑥ ECMO 支持是否改变患者对抗病毒药物的剂量需求? ⑦ ECMO 支持期间, 如何调整镇静镇痛药物? ⑧ ECMO 支持是否影响血管活性药物的剂量需求? 基于上述临床问题, 专家组结合最新临床证据, 最终达成了 18 条共识, 旨在为临床接受 ECMO 支持的危重症患者提供药物调整建议, 以保障其用药安全性和有效性。

【关键词】 体外膜肺氧合; 危重症患者; 药物调整

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台 (PREPARE-2023CN342)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250304-00213

Expert consensus on drug adjustment during extracorporeal membrane oxygenation support (2025)

Critical Care Medicine Committee of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Hospital Pharmacy Committee of China Pharmaceutical Association

Corresponding author: Zhang Lina, Department of Critical Care Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China, Email: 403910@csu.edu.cn; Liu Shao, Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China, Email: liushao999@csu.edu.cn

【Abstract】 Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) technology is an important life support method for critically ill patients. A large number of studies have found that ECMO can change the pharmacokinetic (PK) parameters of critically ill patients, thereby affecting the drug effect *in vivo*. However, there is still a lack of recommendations for the adjustment of commonly used drugs during ECMO support in China, and the selection or dosage adjustment of drugs during ECMO support is not clear. Therefore, a multidisciplinary group of domestic experts in clinical pharmacy and critical care medicine was established by Critical Care Medicine Committee of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, and Hospital Pharmacy Committee of China Pharmaceutical Association, to develop the *Expert consensus on drug adjustment during extracorporeal membrane oxygenation support (2025)*. Eight clinical issues of drug adjustment during ECMO support were discussed in this consensus: 1) Why does the patient's demand for drug dosage change during ECMO support? 2) What factors are related to the degree of drug loss during ECMO support? 3) Considering the features of drugs, which types of drugs may need to be adjusted during ECMO support? 4) How to adjust the dosage when using antibacterial drugs during ECMO support? 5) How to adjust antifungal drugs during ECMO support? 6) Does ECMO support change patients' dosage requirements for antiviral drugs? 7) How to adjust sedative and analgesic drugs during ECMO support? 8) Does ECMO support affect the dosage requirement of vasoactive agents? Eighteen consensus are elaborated based on the latest clinical evidence, aiming to provide recommendations for drug adjustment in critically ill patients receiving ECMO support to ensure the safety and effectiveness of medication.

【Key words】 Extracorporeal membrane oxygenation; Critically ill patient; Medication adjustment

Practice Guideline Registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2023CN342)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250304-00213

体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 是一种用于治疗难以控制的心力衰竭或呼吸衰竭的生命支持技术。近年来, 越来越多的研究者发现, 在 ECMO 支持下, 患者的心排血量和循环血容

量增加, 可引起药物体内分布变化, ECMO 装置对药物的吸附可导致血药浓度降低。因此, ECMO 会改变危重症患者的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 和药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 特征。然而,

现有说明书及相关文书的药物推荐剂量大多是基于普通患者的研究结果,对 ECMO 患者的剂量指导价值有限。因此,由中南大学湘雅医院牵头,中国医疗保健国际交流促进会重症医学专业委员会和中国药学会医院药专业委员会组织以重症医学科及临床药学专科为主的多学科专家与工作团队,应用国际规范的指南共识制定方法,基于最新研究证据,形成了《ECMO 支持期间药物调整专家共识(2025)》。本共识以临床问题为导向,包含 ECMO 支持期间药物调整的 8 个临床问题,结合最新临床证据进行了阐述,旨在为临床接受 ECMO 支持的危重症患者提供药物调整建议,以保障其用药安全性和有效性。

1 方法

1.1 共识制定工作组:共识制定工作组包括专家组和执笔统筹组。专家组以重症医学科和临床药学专科的专家为主体,主要负责临床问题遴选、共识意见修订、德尔菲投票达成共识。执笔统筹组的主要职责:① 调研临床问题;② 文献复习;③ 起草共识意见;④ 记录专家修订意见及修订共识;⑤ 协调共识制定过程中的各项工作。专家共识的制定工作于 2023 年 8 月启动,预先在国际实践指南注册与透明化平台登记注册(注册号:PREPARE-2023CN342)。

1.2 专家共识使用者与应用目标人群:本共识适用于已经开展或拟开展 ECMO 生命支持技术的各级医疗机构和管理机构。本共识的使用者包括但不限于各级医疗机构从事 ECMO 生命支持技术诊疗相关工作的医务人员。本共识的应用目标人群为接受 ECMO 生命支持技术的成人患者。本共识不具备强制性,不作为医疗事故鉴定的认定依据,仅供从事 ECMO 生命支持技术相关工作的医务人员参考。

1.3 证据检索:共识制定工作组成立了证据检索与评价分工小组,其中证据检索工作由 2 名调查人员独立完成。英文文献数据库包括美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘 Embase 数据库、Cochrane 图书馆数据库和科学网(Web of Science);中文文献数据库则包括中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献服务系统(SinoMed)。证据检索的截止日期为 2023 年 12 月 1 日,并后续补充更新最新文献。中文检索词包括“药代动力学”“体外膜肺氧合”“抗细菌药”“抗真菌药”“抗病毒药”“镇静药”“镇痛药”“血管活性药”等;英文检索词包括“pharmacokinetics”“extracorporeal membrane oxygenation”“ECMO”“antibacterial drugs”“antifungal

drugs”“antiviral drugs”“sedative”“analgesic”“vasoactive agents”等。入选本系统的文章包括回顾性队列研究、病例对照研究、病例系列报告和离体研究。此外,对 ECMO 相关参考文献采用追溯法检索,并排除儿童、婴幼儿、新生儿相关研究。

1.4 推荐意见形成:① 通过文献复习初步提出 8 个临床问题,发送给专家组各成员,通过评分、优选、增补相关临床问题,最终通过专家投票和反馈意见遴选出 18 条共识。② 初拟共识意见:执笔组通过文献复习和专家咨询,形成推荐意见,制成共识表。由于本共识不是基于系统评价的循证指南,故不进行证据质量分级。推荐意见以前瞻性对照研究作为证据时,证据等级强;反之,源自专家共识或回顾性研究的内容,证据等级弱。③ 达成共识方法:采用国际通用的德尔菲法,充分采纳专家意见,最后形成共识和意见。邀请所有编写组和专家组成员进行投票,对共识意见推荐级别评定为 6 个等级:非常同意为 A+;同意但有少许保留意见为 A;同意但有较多保留意见为 A-;不同意但有较多保留意见为 D-;不同意但有少许保留意见为 D;完全不同意为 D+。投票程序规定,同意推荐(A+、A、A-)比例 $\geq 70\%$ 的条目方可通过, $< 70\%$ 的条目则被删除。暂时无法达成一致的推荐意见时,引用循证医学文献,供临床医生参考。2023 年 12 月至 2024 年 5 月开展了 2 轮德尔菲函询,向 32 位专家发出邀请,对初拟推荐进行反馈,并根据反馈意见、检索证据、目标设置、逻辑关系等,经过 2 轮咨询及 3 次专家讨论会议后,对初拟推荐意见进行了修改。最终基于 ECMO 药物治疗相关的 8 个临床问题,达成 18 条共识。于 2024 年 7 月进行第 3 轮德尔菲函询,邀请 32 位专家对最终推荐进行投票,将共识率超过 70% 定为达成共识。最后,通过专家指导委员会对本共识进行审核后形成最终内容。

2 共识推荐内容

问题 1:ECMO 支持下,患者对药物剂量的需求为什么会变化?

共识 1:ECMO 支持对某些药物产生不同程度的吸附效应、稀释效应、清除效应和降解效应,可能导致体内血药浓度降低。(共识达成率 100%)

共识说明:① 吸附效应:ECMO 循环回路的材料主要由泵、导管部件、热交换器及氧合器组成。由于回路表面积较大,药物可能不同程度地被吸附并滞留在回路中,导致体内血药浓度降低^[1-2]。一项

体外研究表明,吗啡有 35%~58% 被 ECMO 导管吸附,芬太尼则有 30%~40% 被吸附^[3]。② 稀释效应:ECMO 支持期间,一方面,静脉-动脉体外膜肺氧合(venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)可将充分氧合的血液回输到动脉中,并且降低心脏前负荷,从而增加心排血量;另一方面,部分患者需要积极的液体治疗和正性肌力药物支持,以增加循环血容量。以上因素可能会对体内药物产生稀释效应,增加药物表观分布容积(apparent volume of distribution, Vd),使血药浓度下降。ECMO 运行回路中的液体量约相当于成人体内血液量的 22%^[4]。一项病例报告描述了 2 例接受静脉-静脉体外膜肺氧合(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO)支持患者的诊疗经过,发现即使是剂量为 600 mg、8 h 1 次的利奈唑胺也难以达到目标血药浓度,该研究者认为可能归因于 ECMO 导致的 Vd 显著增加^[5]。③ 清除效应:ECMO 支持期间,由于循环血容量变化,部分药物的血浆清除率(plasma clearance rate, CL)最初可表现为升高,但随着病情的发展,患者可能合并重要器官功能损伤(如肝肾功能障碍),导致药物的 CL 降低^[6]。另有研究表明,部分药物清除减少似乎能补偿 ECMO 相关的 Vd 增加,导致血药浓度与未接受 ECMO 支持患者相当(如头孢他啶和美罗培南),然而,两者之间的相互补偿效应难以预估^[7]。④ 降解效应:药物在室温(25℃)或生理温度(37℃)条件下的稳定性也会影响 ECMO 回收率^[8],某些药物在 37℃ 左右的 ECMO 体外循环中稳定性较差,易发生自发降解。有研究表明,40 g/L 美罗培南溶液在 37℃ 下 6 h 降解率超过 10%^[9];米卡芬净具有光敏性^[10-11],而 ECMO 回路缺乏避光措施,故可能会发生光降解^[12]。

问题 2: ECMO 支持期间,药物损失的程度与哪些因素有关?

共识 2: ECMO 支持对药物的影响程度与 ECMO 装置、药物性质、患者病理生理状态等多种因素有关,药物在体内的最终浓度变化难以预估。针对重症患者 PK/PD 个体差异和治疗窗窄的药物,推荐依据血药浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)结果调整剂量。(共识达成率 100%)

共识说明:一方面,ECMO 对药物的吸附包括导管、氧合器和泵,其中导管是最主要的吸附因素^[13]。目前临床上常用的导管材料包括聚氯乙烯、聚氨酯和硅胶,其中聚氯乙烯导管对药物的吸附作用更明

显^[3]。有研究表明,有无膜式氧合器和滚轮泵/离心泵也会影响药物吸附^[14]。此外,随着 ECMO 运转时间延长,管路的药物结合部位逐渐饱和,导管对药物的吸附作用会逐渐减弱。还有研究表明,使用过的 ECMO 回路对吗啡和劳拉西泮的吸附较新回路明显减少^[15]。另一方面,ECMO 支持期间,药物的吸附作用还受药物性质的影响,包括药物的亲脂性、亲水性、血浆蛋白结合率(plasma protein binding rate, PPB)等。有研究表明,药物的理化性质可以应用于 ECMO 时的 PK 参数预测,以决定药物品种及剂量选择。ECMO 支持期间,除上述 ECMO 装置和药物相关直接因素外,遗传、年龄、合并疾病、危重症患者病理生理状态改变、联合使用其他器官功能支持手段等非 ECMO 因素也会影响体内血药浓度的变化^[16]。因此,ECMO 支持对药物的影响程度与多种因素有关,药物在体内的最终浓度变化难以预估。

问题 3: 从药物性质考虑,哪类药物在 ECMO 支持期间可能需要调整剂量?

共识 3: ECMO 支持期间,亲脂性强、PPB 高的药物因容易被 ECMO 装置吸附,可能需要增加剂量;亲水性强的药物在 ECMO 支持后 Vd 明显增加,使用时可能需要更高的负荷剂量;稳定性较差、在体外循环中自发降解明显的药物,可能需要增加剂量。(共识达成率 100%)

共识说明:亲脂性强的药物相对容易被 ECMO 管路吸附,损失较大。研究表明,伏立康唑因脂溶性强[脂水分配系数(LogP)=2.56],给药后 24 h 吸附率高达 71%,接受 ECMO 支持患者使用时可能需要增加负荷剂量^[17-18];而亲脂性弱的药物(如头孢噻肟、万古霉素),在回路中则丢失较少,研究者建议无需调整剂量^[19-20]。此外,PPB 高的药物更易被吸附。研究表明,环丙沙星与硫酸妥钠的亲脂性相似(logP 均为 2.3),但 PPB 分别为 20%~40% 和 80%,平均药物损失率分别为 4% 和 88%^[8]。氟康唑因其 PPB 低(约 12%)、脂溶性差(LogP=0.4),故受 ECMO 膜肺和管路吸附的影响较小,其在 24 h 的平均药物回收率达 95%~98%^[21]。亲水性药物在体内 Vd 较低,其浓度受体液改变的影响明显,ECMO 支持期间的预冲和液体复苏会显著增加亲水性药物的 Vd,使血药浓度下降^[22-23],使用该类药物可能需要更高的负荷剂量。此外,药物在室温(25℃)或生理温度(37℃)条件下能否保持稳定,也会影响 ECMO 回收率,如美罗培南^[24]。因此,稳定性差的药物可能需要增加

剂量,或者替换为其他稳定性更好的药物。

需要注意的是,ECMO 对药物的损耗程度并不仅仅由药物的理化性质决定,由于危重症患者的个体差异大,ECMO 支持期间需要综合考虑多种因素来确定药物调整方案,以获得理想的 PK/PD 参数。

问题 4: ECMO 支持期间使用抗菌药物时,如何设置给药剂量?

4.1 头孢菌素

共识 4: 头孢菌素类注射剂大多属亲水性药物,PPB 差异较大。现有文献表明,头孢菌素类注射剂在 ECMO 回路中未发生明显药物丢失,因此无需预先增加剂量;但当重症感染或病原菌的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)较高时,如初始采用大剂量方案,则需根据 TDM 结果调整剂量。(共识达成率 95.83%)

共识说明: 头孢唑林的 PPB 中等(74%~86%),且相对亲水($\log P=-0.4$),体外研究显示其在 ECMO 回路中的回收率为 84.3%,属轻度丢失^[14]。一项针对肾功能受损患者的病例分析也提示,头孢唑林的 PK 参数几乎不受 ECMO 治疗的影响^[25]。头孢他啶的 PPB 低(5%~24%),且亲脂性弱($\log P=0.4$),体外研究显示其在 ECMO 回路中的 48 h 平均药物回收率为 73%,属轻度丢失^[26]。Kühn 等^[7]在一项前瞻性研究中纳入了 30 例接受 ECMO 治疗与 75 例未接受 ECMO 治疗的危重症患者,发现两组患者间头孢他啶的血药浓度差异无统计学意义,提示成人头孢他啶的血药浓度受 ECMO 的影响较小。头孢吡肟的 PPB 低(20%),属相对亲水性药物($\log P=-0.1$),在 ECMO 回路中的 48 h 平均药物回收率为 67%,属轻度丢失^[26]。头孢曲松的 PPB 高(95%),且亲水性强($\log P=-1.3$),但一项群体 PK 模型研究表明 ECMO 对头孢曲松的 PK 没有显著影响。该研究者提出,采用常规剂量给药方案(1 g、12 h 1 次和 2 g、每日 1 次)可实现头孢曲松对 MIC ≤ 0.5 mg/L 的常见病原体的充分暴露,但对肾功能亢进或不敏感的病原体可能需要更大剂量(4 g/d)^[27]。还有研究表明,ECMO 实施前后,头孢地尔和头孢吡普(头孢比罗)的 PK/PD 差异均无统计学意义^[28-30]。以上研究均说明,头孢菌素类注射剂受 ECMO 影响较小,建议无需预先增加剂量。

需要注意的是,由于危重症患者个体差异大,基于安全性和有效性的考虑,ECMO 支持期间实施头孢菌素类药物 TDM 是十分必要的。有研究表明,

在同等剂量头孢唑林治疗下,接受 ECMO 支持患者($n=5$)的血药浓度个体差异较大^[31],提示可能需要进行 TDM。在另一项针对头孢吡肟的研究中,所有接受 ECMO 支持的患者($n=6$)采用了大剂量头孢吡肟治疗(2 g、8 h 1 次),并延长输注时间至 3 h 或持续输注,虽然成功达到不低于 70% $fT \geq MIC$ 的治疗目标,但可能导致神经毒性。因此,该研究者建议在 ECMO 支持期间发生重症感染或病原菌 MIC 较高时,初始给予大剂量头孢吡肟(2 g、8 h 1 次)治疗后,需要根据 TDM 结果调整剂量^[32]。此外,另一项针对头孢匹罗的群体 PK 模型研究建议,对于接受 ECMO 的肾功能正常患者,建议增加头孢匹罗剂量至 2 g、8 h 或 12 h 1 次,并延长输注时间超过 4 h^[33],但缺乏更多研究支持。

4.2 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂

共识 5: ECMO 支持期间,患者肾功能正常时,哌拉西林/他唑巴坦推荐剂量为 4.5 g、6 h 1 次,并延长输注时间至 4 h。针对头孢哌酮/舒巴坦和头孢他啶/阿维巴坦的剂量也有相关研究,但现有证据不足以给出推荐意见。(共识达成率 100%)

共识说明: 哌拉西林/他唑巴坦 PPB 低(30%),相对亲水($\log P=0.67/-1.80$),主要通过肾脏清除,ECMO 回路对其吸附影响较小。一项体外研究显示,哌拉西林/他唑巴坦在 ECMO 回路中的 48 h 平均药物回收率为 71%,属轻度丢失^[26]。一项病例对照研究($n=14$)显示,哌拉西林/他唑巴坦的 PK 参数在 ECMO 组与非 ECMO 组之间差异无统计学意义^[34]。

另一项针对危重症患者人群 PK 的研究($n=27$)也提示,ECMO 支持对哌拉西林和他唑巴坦的 PK 并未产生显著影响,但患者的肾功能状态会影响其体内浓度。因此,研究者建议,对于未接受肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)的 ECMO 患者,给予 4.5 g、6 h 1 次剂量的哌拉西林/他唑巴坦,并延长输注时间至 4 h;对于接受 ECMO 联合 RRT 的患者,予以 4.5 g、12 h 1 次剂量的哌拉西林/他唑巴坦,即可获得高概率的疗效和低概率的毒性^[35]。但在一项纳入 48 例患者(其中 1 例患者接受 ECMO 治疗)的前瞻性队列研究中,研究者给予患者的哌拉西林/他唑巴坦剂量为 4.5 g、8 h 1 次,发现接受 ECMO 治疗患者的哌拉西林浓度显著低于未接受 ECMO 治疗的 34 例患者(mg/L: 32.3 比 52.9, $P=0.029$)。因此,研究者建议,对于接受 ECMO 治疗的患者可给予 4.5 g、6 h 1 次剂量的哌拉西林/他唑巴坦,并延长输注时

间^[7]。另外还有研究者认为,应用 ECMO 联合连续性静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)治疗期间,对于肌酐清除率(creatinine clearance, CL_{Cr}) <40 mL/min、 40 mL/min $\leq CL_{Cr} < 60$ mL/min、 60 mL/min $\leq CL_{Cr} < 90$ mL/min 的危重患者,哌拉西林/他唑巴坦的剂量分别至少需要 12、16、20 g/d^[36]。Kim 等^[37]在一项人群 PK 分析中纳入 19 例接受 ECMO 治疗和 19 例未接受 ECMO 治疗患者,其中 18 例接受 VA-ECMO 治疗,结果显示,ECMO 组患者哌拉西林/他唑巴坦的 V_d 增加,可能与 VA-ECMO 期间非搏动血流减少了毛细血管血液循环和组织灌注有关。由于目前关于 ECMO 类型对药物 PK 影响的研究较少,因此在今后的研究中有必要考虑 ECMO 类型。综合分析以上研究成果,推荐 ECMO 支持期间,患者肾功能正常时,哌拉西林/他唑巴坦剂量为 4.5 g、6 h 1 次,并延长输注时间至 4 h。

在头孢哌酮/舒巴坦中,头孢哌酮的 PPB 稍高(70.0%~93.5%),舒巴坦的 PPB 较低(约 38.0%),亲脂性差($\log P = -0.7/-1.0$)。体外研究显示,与非 ECMO 组相比,ECMO 组头孢哌酮和舒巴坦的 24 h 平均药物回收率更低(头孢哌酮为 79% 比 98%,舒巴坦为 75% 比 87%),提示该药经 ECMO 回路损失较少^[38]。由于缺乏体内研究支持,故难以评估头孢哌酮/舒巴坦在体内 V_d 的变化程度,尚不足以给出剂量推荐。

ECMO 支持期间头孢他啶/阿维巴坦的 PK/PD 数据有限。仅有一项回顾性研究表明,接受头孢他啶/阿维巴坦治疗的 ECMO 患者中($n=14$),大多数患者血药浓度高于欧盟药敏实验标准折点,证明在 ECMO 患者中使用标准剂量的头孢他啶/阿维巴坦(2.5 g、8 h 1 次)可能是合适的^[39]。

4.3 碳青霉烯类

共识 6: ECMO 支持对美罗培南的 PK 没有明显影响,建议给予标准剂量(1 g 或 2 g、8 h 1 次),或根据肾功能调整;如需达到更高目标靶值,则可增加剂量并进行 TDM。(共识达成率 100%)

共识说明:美罗培南的 PPB 低(2%),亲水性强($\log P = -0.69$),提示 ECMO 管路对其吸附作用较小。美罗培南在室温下不稳定,容易发生降解。但一项病例对照研究显示,ECMO 组与非 ECMO 组患者美罗培南的 PK 参数差异无统计学意义^[34]。群体 PK、匹配队列分析及前瞻性队列研究也表明 ECMO 对美罗培南的 PK 没有明显影响^[40-44]。Hanberg 等^[45]在一项前瞻性观察性研究中纳入了 10 例接受 ECMO

治疗的患者,给予患者静脉注射美罗培南 1 g 或 2 g、8 h 1 次,采用群体 PK 模型模拟替代给药方案和给药模式,结果显示,使用 40% $f_T > MIC$ 靶值时,标准剂量可能提供足够浓度的美罗培南治疗铜绿假单胞菌感染($MIC = 8$ mg/L);然而,对于肾小球滤过率升高或需要达到更高目标靶值的患者(如 100% $f_T > MIC$ 或 100% $f_T > 4 \times MIC$),则需要增加剂量或延长输注时间。因此,给予标准剂量的美罗培南(1 g 或 2 g、8 h 1 次)预计可以达到目标浓度;如需达到更高目标靶值,则可增加剂量并进行 TDM。

共识 7: ECMO 支持期间,如患者肾功能正常,针对 MIC 为 2 mg/L 和 4 mg/L 的病原体,亚胺培南/西司他丁的推荐剂量分别为 0.5 g、6 h 1 次和 1 g、6 h 1 次(以亚胺培南计),且输注时间不超过 3 h,并进行 TDM。(共识达成率 100%)

共识说明:亚胺培南/西司他丁是一种 PPB 低(亚胺培南和西司他丁 PPB 分别为 20%、40%)的亲水性抗菌药物($\log P = -1.00/-3.53$),与 PPB 高、亲脂性强的抗菌药物相比,ECMO 对其吸附程度较低。但既往有研究表明,亚胺培南/西司他丁较不稳定,在 25℃ 下 3 h 可以保持 90% 的稳定性,但在该温度下 24 h 内的降解率可高达 25%^[46]。因此,亚胺培南/西司他丁用于 ECMO 支持下患者的治疗时应考虑其稳定性,避免长时间持续输注。PK 研究表明,ECMO 对亚胺培南/西司他丁 PK 参数的影响较小^[22],说明书推荐剂量下的亚胺培南/西司他丁预计足以达到治疗敏感的革兰阴性菌,包括铜绿假单胞菌^[47]。Jaruratanasirikul 等^[48]在一项针对 14 例 ECMO 患者的研究中同样发现,ECMO 回路对亚胺培南/西司他丁的 PK 参数无显著影响,在肾功能正常的患者中,为了达到 75% $f_T > MIC$ 的治疗靶标,亚胺培南/西司他丁的剂量分别需要达到 0.5 g、6 h 1 次和 1 g、6 h 1 次,以覆盖 MIC 为 2 mg/L 和 4 mg/L 的病原体。另有研究者纳入了 10 例接受 ECMO 治疗和 18 例未接受 ECMO 治疗的患者,亚胺培南/西司他丁给药剂量为 0.5 g、6 h 1 次,但在 $MIC = 4$ mg/L 且肾功能正常的患者中,建议予以亚胺培南/西司他丁 1 g、6 h 1 次的大剂量给药方案^[49]。综合分析以上研究成果表明,在 ECMO 支持期间,推荐亚胺培南/西司他丁的剂量为 0.5 g、6 h 1 次;当需要覆盖危及生命的高耐药微生物感染时(如 $MIC = 4$ mg/L),推荐使用大剂量亚胺培南/西司他丁(1 g、6 h 1 次),但需要进行 TDM 以兼顾其安全性^[50-51]。

4.4 氨基糖苷类

共识 8: 鉴于氨基糖苷类药物阿米卡星的治疗窗较窄, ECMO 支持期间建议按照常规治疗水平给药, 并根据 TDM 结果进一步调整给药方案。(共识达成率 100%)

共识说明: 阿米卡星是一种亲水性($\text{Log}P=-3.2$)氨基糖苷类抗菌药物, PPB 低($<10\%$), ECMO 对其吸附效应较小。在一项动物心搏骤停模型实验中, 早期肺动脉和肺组织中阿米卡星浓度不受 VA-ECMO 的影响^[52]。PK 研究表明, 与非 ECMO 组相比, ECMO 组患者阿米卡星 V_d 更高, CL 更低^[53]。还有研究者观察到, ECMO 对血浆阿米卡星峰浓度(cumulative maximum, C_{max})、谷浓度(cumulative minimum, C_{min})均无显著影响, 但使用负荷剂量 25 mg/kg 的阿米卡星时, 有 25% ECMO 患者 C_{max} 不达标^[54]。Touchard 等^[55]在一项前瞻性单中心观察性研究中纳入 106 例患者(其中 72 例接受 VA-ECMO 治疗), 阿米卡星静脉给药(负荷剂量 25 mg/kg), 结果显示, 有 1/3 的患者没有达到目标($C_{\text{max}} > 60 \text{ mg/L}$), 剂量不足的独立危险因素是体质量指数 $< 22 \text{ kg/m}^2$ 和 24 h 液体正平衡。以上研究提示, 接受 ECMO 支持患者可能需要更大的阿米卡星负荷剂量。然而, 较大的阿米卡星负荷剂量对急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生率和结局的影响尚不清楚, 迫切需要进行开展成人人群 PK 模型研究。鉴于氨基糖苷类药物的治疗窗较窄, ECMO 支持期间建议按照常规治疗剂量给药, 并根据 TDM 结果进一步调整剂量。

关于庆大霉素的研究主要集中在婴幼儿人群, 故不作为本共识讨论范畴。

4.5 万古霉素

共识 9: 万古霉素的 PK 参数受 ECMO 的影响小, 建议参考细菌的 MIC 及患者的肾功能制定给药方案, 并进行 TDM。(共识达成率 100%)

共识说明: 万古霉素是一种 PPB 低(30%~55%)的亲水性抗菌药物($\text{Log}P=-4.4$)。临床观察性研究表明, 万古霉素的 CL 不受 ECMO 流量、氧合器及泵类型的影响^[56-57]; 接受同等剂量万古霉素的 ECMO 患者与非 ECMO 患者血药浓度相似, V_d 和 CL 差异亦无统计学意义^[58]。一项纳入 22 例 ECMO 患者(其中 11 例接受 RRT 治疗)的前瞻性多中心研究建议, ECMO 患者使用万古霉素负荷剂量 25 mg/kg 后, 以 12.5~20.0 mg/kg、12 h 1 次作为维持剂量, 肾功能正常患者可达到 97%~98% 的有效概率和 11%~12%

的毒性概率, 同时, 对于接受连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的患者则建议进行 TDM^[59]。一项针对肺移植患者的研究表明, 接受 ECMO 治疗患者的外周室分布容积较未接受 ECMO 治疗患者更小, 但两组患者万古霉素的血药浓度差异无统计学意义, 建议 $\text{MIC} \leq 0.5 \text{ mg/L}$ 的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染患者可使用 0.4 g、8 h 1 次的给药方案, $\text{MIC} \leq 1 \text{ mg/L}$ 的 MRSA 感染患者则使用 0.6 g、8 h 1 次的给药方案^[60]。总之, 万古霉素的 PK 变化与 ECMO 本身无明显相关, 但与患者肾功能密切相关, 因此建议根据患者肾功能和细菌的 MIC 调整给药方案, 并进行 TDM。

4.6 替考拉宁

共识 10: ECMO 支持期间, 对于肾功能正常者, 建议轻中度感染时采用替考拉宁负荷剂量 12 mg/kg、12 h 1 次, 给药 3~5 次后, 以 12 mg/kg、每日 1 次的剂量继续维持; 严重感染需更大剂量($> 12 \text{ mg/kg}$)以达到适当的浓度暴露时, 需结合 TDM 结果谨慎调整。(共识达成率 100%)

共识说明: 替考拉宁的 PPB 高(90%~95%), 亲脂性弱($\text{Log}P=0.4$)。在 ECMO 回路中, 替考拉宁的 24 h 平均回收率为 67%, 属中度丢失^[26]。一项纳入 10 例 VA-ECMO 患者的前瞻性观察性研究显示, 给予患者替考拉宁负荷剂量 400 mg、12 h 1 次和维持剂量 400 mg、每日 1 次的标准给药方案, 血药浓度几乎不能达标。该研究者建议: 对于轻中度感染且未接受 CRRT 的 ECMO 患者, 替考拉宁的给药方案为负荷剂量 600 mg、12 h 1 次和维持剂量 400 mg、每日 1 次, 可使 ECMO 支持期间目标达成率(probability of target attainment, PTA)达到 50.1%, ECMO 停止后 PTA 为 65.4%; 对于接受 CRRT 的患者, 替考拉宁的给药方案为负荷剂量 800 mg、12 h 1 次和维持剂量 600 mg、每日 1 次, ECMO 支持期间 PTA 为 56.1%, ECMO 停止后 PTA 为 83.2%。对于严重感染且未接受 CRRT 的 ECMO 患者, 替考拉宁的给药方案为负荷剂量 1 000 mg、12 h 1 次和维持剂量 800 mg、每日 1 次, ECMO 支持期间 PTA 为 62.7%, ECMO 停止后 PTA 为 78.1%; 对于接受 CRRT 的患者, 替考拉宁的给药方案为负荷剂量 1 200 mg、12 h 1 次和维持剂量 1 000 mg、每日 1 次, ECMO 支持期间 PTA 为 58.9%, ECMO 停止后 PTA 为 86.9%^[61]。还有研究表明, 对于需要 VA-ECMO 支持的患者, 推荐替考拉

宁负荷方案为以 1 mg/kg、12 h 1 次的剂量给药 4 次,可成功达到目标治疗浓度(10~15 mg/L)^[62]。综合分析以上研究成果说明,ECMO 支持可能会降低标准剂量替考拉宁(6~12 mg/kg)的 PTA,建议轻中度感染时采用 12 mg/kg 的常规剂量;严重感染时若需要使用大于 12 mg/kg 剂量的替考拉宁以达到快速和适当的浓度暴露,则需进行 TDM,以减少用药风险。

4.7 达托霉素:达托霉素的 Vd 小(0.1 L/kg),PPB 高(90%~93%)。有研究表明,达托霉素在 ECMO 回路中没有明显损失,治疗剂量取决于肾功能状态^[63]。Kato 等^[64]采用体外实验模拟闭环 ECMO 回路,结果显示,达托霉素浓度在 24 h 研究期间保持相对恒定。Cabanilla 和 Villalobos^[65]在一项针对 VV-ECMO 患者接受达托霉素治疗耐万古霉素粪肠球菌菌血症的病例报告中描述,连续给予达托霉素 10 g/kg、24 h 1 次治疗 14 d 后,患者成功治愈。然而,现有研究有限,尚不足以提出共识,建议 ECMO 支持期间给予常规剂量达托霉素后,结合 TDM 结果调整。

4.8 多黏菌素

共识 11:不建议 ECMO 支持期间预先增加多黏菌素 B 剂量,应根据 TDM 结果调整。黏菌素及其前体多黏菌素 E 甲磺酸钠也有相关研究,但现有证据不足以给出剂量推荐意见。(共识达成率 100%)

共识说明:多黏菌素 B 亲脂性强(LogP=2.55),PPB 中等(60%),体外研究显示其在 ECMO 回路中的 24 h 平均药物回收率约为 60%,属中度丢失^[38]。然而多项临床研究显示出不同的结果。一项针对多黏菌素 B 的群体 PK 及剂量优化研究纳入了 44 例危重症患者,其中 8 例患者接受了 ECMO 支持,结果显示,接受 ECMO 治疗与未接受 ECMO 治疗两组患者的 PK 参数相似。该研究者提出,当病原体的 MIC 为 1 mg/L 时,对于 $CL_{Cr} \leq 120$ mL/min 的患者,100 mg、12 h 1 次的给药方案可达到 $\geq 90\%$ 的 PTA;而对于 CL_{Cr} 为 120~180 mL/min 的患者,则需要 150 mg、12 h 1 次的给药方案才能达到所需的暴露量。当 MIC 为 2 mg/L 时,多黏菌素 B 150 mg、12 h 1 次的给药方案仅在 $CL_{Cr} \leq 60$ mL/min 时达到目标浓度^[66]。另有研究者纳入了 34 例患者,其中 13 例接受了 VV-ECMO 治疗,21 例未接受 ECMO 治疗,多黏菌素 B 剂量均为 2.5~3.0 mg/kg、每日 1 次,结果显示,ECMO 组患者 Vd、CL 更低,药物暴露更高,可能增加毒性风险^[67]。综合分析以上研究成果提示,ECMO 患者不应预先增加多黏菌素 B 剂量,建议根据 TDM 结果调整。

黏菌素及其前体多黏菌素 E 甲磺酸钠均为亲水性物质(黏菌素 logP=-2.4),且 PPB 中等(黏菌素的 PPB 为 50%),故而较少被 ECMO 管路吸附。有研究者报道了 2 例接受了 VV-ECMO 治疗的中年男性患者,并均接受标准剂量多黏菌素 E 甲磺酸钠的治疗,获得的黏菌素血药浓度超过了推荐的稳态 24 h 药时曲线下面积(area under curve at 0-24 hours, AUC_{0-24h}) $50 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 或者平均稳态血药浓度 $> 2 \text{ mg/L}$,2 例患者稳定的 Cmin 表明在 ECMO 回路中无明显的黏菌素损失^[68]。在 1 例脓毒性休克患者接受 ECMO 治疗的病例报告中,研究者发现 ECMO 和 CRRT 实施前后,黏菌素的 Cmin、Cmax 差异无统计学意义^[69]。目前 ECMO 对危重症患者黏菌素 PK 影响的研究证据尚不充分,不足以提出明确的推荐意见。

4.9 利奈唑胺

共识 12:ECMO 支持期间,使用利奈唑胺治疗肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌感染时,如 $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$,则予以 600 mg、12 h 1 次的给药方案;如 $MIC \geq 2 \text{ mg/L}$,则建议换用其他药物。(共识达成率 100%)

共识说明:利奈唑胺的 PPB 为 31%,具有相对亲脂性(LogP=0.61),Vd 为 40~50 L,根据药物的特性预计 ECMO 对利奈唑胺体内浓度的影响较小。一项前瞻性单中心观察性研究显示,利奈唑胺在标准给药方案下,高达 30% 的 ECMO 患者 Cmin 低于目标参考范围^[7]。有两项病例报告描述了 ECMO 支持期间,当 MRSA 的 $MIC > 1 \text{ mg/L}$ 时,标准剂量的利奈唑胺不能达到 PK 目标的现象^[5, 70]。一项蒙特卡罗模拟研究中分别选择了肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌,计算了 ECMO 支持期间两种利奈唑胺给药方案(大于标准剂量的 600 mg、8 h 1 次和标准剂量 600 mg、12 h 1 次)下的 PTA,结果表明,当 MIC 为 2 mg/L 时,大剂量组中有 90% 的患者达到了不低于 $85\% fT > MIC$ 的靶值,而标准剂量组中仅 2/3 的患者达到这一目标;此外,对于相同的 MIC,大剂量组达到 $fAUC_{0-24h}/MIC \geq 80\%$ 的患者数约为标准剂量组的 3 倍。该研究者认为,在接受 VV-ECMO 治疗的患者中,当 $MIC \geq 2 \text{ mg/L}$ 或开始经验治疗时,600 mg、8 h 1 次比 600 mg、12 h 1 次的利奈唑胺给药方案更有优势^[71]。基于以上研究成果,建议 ECMO 患者根据 MIC 调整利奈唑胺给药方案,如 $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$,可予以 600 mg、12 h 1 次的标准剂量; $MIC \geq 2 \text{ mg/L}$ 时,需考虑增加利奈唑胺剂量的可能风险,建议换用其

他敏感药物。

4.10 替加环素：替加环素的特点是 V_d 大，在危重症患者中的总体平均值为 398 L，因此受 ECMO 稀释效应的影响小，但其具有相对亲脂性 ($\text{Log}P=0.66$)，PPB 为 71%~89%，不能排除其在 ECMO 回路中被吸附的可能性。在一项离体研究中，研究者采用 2 种血源模拟闭环 ECMO 回路，将替加环素注射到血液循环中，并分别于注射后 2、5、15、30 min 和 1、3、6、12、24 h 取血，结果显示，循环中未发现替加环素损失^[38]。一项病例报告显示，ECMO 对替加环素的 PK 没有显著影响^[72]。目前有关 ECMO 对替加环素 PK 潜在影响的研究较少，尚不足以提出剂量建议。

4.11 复方磺胺甲噁唑片：复方磺胺甲噁唑片具有中度亲脂性 ($\text{Log}P=0.9/0.9$)，磺胺甲噁唑的 PPB 中等 (60%~70%)，甲氧苄啶的 PPB 低 (30%~46%)。目前关于 ECMO 支持期间复方磺胺甲噁唑片 PK 变化的研究有限，仅有 2 项包含 3 例患者 PK 参数的研究。其中，一项针对肺部感染致严重呼吸衰竭接受 VV-ECMO 治疗患者的病例报告显示，ECMO 对复方磺胺甲噁唑片 (磺胺甲噁唑和甲氧苄啶的剂量分别 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 血药浓度无显著影响，无需调整剂量^[73]。另一项针对 2 例急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 且接受 VV-ECMO 治疗的病例研究显示，复方磺胺甲噁唑片的 PK 存在较大差异^[74]。目前病例有限，尚难以针对复方磺胺甲噁唑片剂量提出建议。

问题 5: ECMO 支持期间, 抗真菌药物如何调整?

5.1 氟康唑

共识 13：ECMO 支持期间，对于肾功能正常者，念珠菌 $\text{MIC} \leq 1 \text{ mg/L}$ 时，可予以初始剂量 12 mg/kg 、24 h 1 次，然后以 6 mg/kg 、24 h 1 次的剂量维持治疗的给药方案；当 $\text{MIC} \geq 2 \text{ mg/L}$ 时，则建议换用其他药物。(共识达成率 96.55%)

共识说明：氟康唑由于具有 PPB 低 (11%~12%) 和亲脂性弱 ($\text{Log}P=0.4$) 的特点，几乎很少被 ECMO 装置吸附。一项体外研究表明，氟康唑在 ECMO 管路中的 24 h 回收率为 95%~98%，未见明显丢失^[8]。一项病例报告表明，在接受 VV-ECMO 治疗的患者中，虽然氟康唑的 V_d 增加了 40%，但即使给予常规剂量也能够达到有效的血药浓度^[21]。一项针对危重症患者群体 PK 的拟合模型研究显示，使用标准剂量氟康唑时 (初始剂量 12 mg/kg 、24 h 1 次，然后以 6 mg/kg 、24 h 1 次的剂量维持)，对 $\text{MIC} \leq 1 \text{ mg/L}$ 的

念珠菌 PTA 达到 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC} > 90\%$ ； $\text{MIC} \geq 2 \text{ mg/L}$ 时，即使大剂量氟康唑 ($12 \sim 18 \text{ mg/kg}$ 、24 h 1 次) 也未能达标^[75]。

5.2 伏立康唑

共识 14：虽然伏立康唑因在 ECMO 回路中容易被吸附而出现损失，但其治疗窗窄，且个体差异大，建议根据基因和 TDM 结果调整方案，或考虑换用其他敏感药物。(共识达成率 100%)

共识说明：伏立康唑的脂溶性强 ($\text{Log}P=2.56$)，PPB 中等 (58%)，容易在 ECMO 回路中被吸附。体外研究表明，伏立康唑给药后 24 h 平均回收率仅为 20%^[19]。一项回顾性研究表明，ECMO 组患者伏立康唑的血药浓度显著低于非 ECMO 组，且 ECMO 联合糖皮质激素治疗会进一步降低伏立康唑的血药浓度^[76]。另一项回顾性研究表明，与未接受 ECMO 治疗患者相比，接受 ECMO 治疗患者伏立康唑 C_{min} 更低，当增加伏立康唑剂量至 6.44 mg/kg 、每日 2 次时，可获得满意的血药浓度，但为了防止毒副作用，仍需进行 TDM，并维持 C_{min} 在 $2 \sim 6 \text{ mg/L}$ ^[77]。

5.3 泊沙康唑

目前我国有 3 种剂型泊沙康唑可用于临床，包括口服混悬液、肠溶片和注射液。泊沙康唑的 PPB 高 ($>98\%$)，亲脂性强 ($\text{Log}P=5.5$)，能够在 ECMO 管路中被大量吸附，但是吸附饱和后，泊沙康唑则会从 ECMO 管路中重新释放。在一项纳入 6 例接受泊沙康唑注射液治疗的 ECMO 患者的研究中，第一天给予负荷剂量 300 mg 、12 h 1 次，第二天开始给予维持剂量 300 mg 、每日 1 次，多次用药后，ECMO 管路吸附的泊沙康唑达到饱和，重新释放出泊沙康唑，所有患者 $C_{\text{min}} \geq 0.7 \text{ mg/L}$ ，约 68.8% 的患者 $C_{\text{min}} \geq 1 \text{ mg/L}$ 。该研究者认为，ECMO 支持期间无需预先增加泊沙康唑注射液剂量，但需 TDM 指导^[78]。由于目前针对泊沙康唑在 ECMO 患者中应用的临床研究有限，尚不足以提出剂量建议。

5.4 棘白菌素

共识 15：ECMO 支持期间，考虑棘白菌素类药物在管路中丢失程度较高，当常规剂量棘白菌素治疗效果不佳或重症真菌感染时，可考虑增加剂量或换用其他敏感药物。(共识达成率 100%)

共识说明：卡泊芬净属于高 PPB (97%) 亲水性药物 ($\text{Log}P=0.3$)。研究表明，卡泊芬净在 ECMO 管路中的 24 h 平均回收率仅为 56%，该研究者建议对于 ECMO 患者应增加卡泊芬净用量^[8]。在另一项对

照研究中,研究者发现全血预充 ECMO 管路中卡泊芬净的丢失率高达 80%^[79]。一项病例报告描述了 1 例因胰腺炎入院并接受 ECMO 治疗的患者,给予氟康唑治疗无效后改用卡泊芬净 70 mg、每日 1 次,取得了满意的卡泊芬净血药浓度^[17];另一项病例报告中,患者因暴发性心肌炎引起休克入院后行 ECMO,同样接受了卡泊芬净 70 mg、每日 1 次的治疗^[80]。还有研究者在一项随机对照研究中纳入了 12 例接受 ECMO 支持和 7 例未接受 ECMO 支持的肺移植术后给予卡泊芬净治疗的患者,发现两组患者卡泊芬净的 PK/PD 参数差异均无统计学意义^[81]。米卡芬净的 PPB 高,在 ECMO 管路中大量丢失。一项体外研究表明,米卡芬净 24 h 回收率为 26%~43%,而且当 ECMO 环路中存在血液滤器时,4 h 后米卡芬净的净回收率仅为 46%,而移除血液滤器 4 h 后,米卡芬净的回收率为 91%,说明米卡芬净在 ECMO 环路中的丢失可能主要与血液滤器有关^[18]。由于目前证据有限,且结论不统一,针对棘白菌素类药物剂量还有待深入研究。

5.5 两性霉素 B:两性霉素 B 的主要剂型有两性霉素 B 脱氧胆酸盐和两性霉素 B 脂质制剂,其中两性霉素 B 脂质制剂又包括脂质体、脂质复合物和胶体分散体 3 种剂型。脂质体可避免该类药物的肾毒性,同时也改变了其在 ECMO 支持期间的 PK 特征。两性霉素 B 为高 PPB 药物(>90%),但本身脂溶性差,故而预计在回路中丢失少;然而,两性霉素 B 脂质体制剂的脂溶性好,在 ECMO 管路中大量丢失。两项病例报告表明,ECMO 治疗期间使用两性霉素 B 脂质体,其血药浓度较低,但是更换为两性霉素 B 脱氧胆酸盐后,使用标准剂量即可达到目标血药浓度,说明两性霉素 B 脱氧胆酸盐在管路中无明显丢失,但由于其肾毒性明显,故推荐进行 TDM^[82-83]。另有一项病例报告表明,在患者接受 ECMO 治疗期间使用两性霉素 B 脂质体时,只有将剂量从 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 提高到 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,才能达到有效血药浓度^[84]。由于目前临床研究有限,针对两性霉素 B 的剂量尚不足以提出剂量建议。

问题 6:ECMO 支持是否改变患者对抗病毒药物的剂量需求?

6.1 抗流感药物

共识 16:肾功能及消化系统功能正常患者在接受 ECMO 支持期间,如需应用奥司他韦,建议使用标准剂量。(共识达成率 96.55%)

共识说明:奥司他韦在 ECMO 患者中 Vd 显著升高,但 CL 显著下降。有研究表明,接受 ECMO 治疗的肾功能正常患者体内奥司他韦血药浓度与未接受 ECMO 治疗的患者和健康志愿者相当,且 PK 参数差异归因于肠道吸收和肾功能状态^[85]。然而,奥司他韦在肾功能受损患者中可能导致药物积累。Lemaitre 等^[86]在一项前瞻性研究中纳入了 7 例接受 VV-ECMO 治疗的患者,其中 3 例接受 ECMO 联合 CVVHDF 治疗,结果显示,肾功能正常患者奥司他韦的 C_{max} 和 AUC_{0-24 h} 与健康志愿者或非危重症患者相当,而接受 ECMO 联合 CVVHDF 治疗患者 C_{max} 和 AUC_{0-24 h} 增加 4~5 倍。综合分析以上研究成果说明,对于肾功能及消化功能正常的患者,ECMO 支持期间无需增加奥司他韦剂量。法匹拉韦是一种高亲水性药物,PPB 和 Vd 低,在 ECMO 回路中丢失的可能性小。目前仅有一项研究建议法匹拉韦按常规治疗水平给药,对于液体蓄积量高的危重症患者则可考虑增加法匹拉韦剂量^[87]。

6.2 抗新型冠状病毒药物:一项基于群体 PK 模型的研究表明,ECMO 支持期间将达芦那韦/利托那韦的剂量由 800/100 mg、24 h 1 次增加至 800/100 mg、12 h 1 次后,PK 特征在预期范围内,且与普通人群相似。该研究者建议,对于 ECMO 患者,将达芦那韦/利托那韦剂量增加至 800/100 mg、12 h 1 次^[88]。洛匹那韦在 ECMO 循环中存在中度至高度丢失的可能性,尚无 PK 相关研究可帮助指导剂量调整,根据理化和 PK 特性,可能需要对其进行剂量调整^[89]。瑞德西韦在 ECMO 回路中丢失的可能性被归类为中等,目前尚无可用的 PK 和临床研究证据支持,建议采用标准剂量的给药方案^[87]。综合分析以上研究成果表明,目前针对抗新型冠状病毒药物的研究较少,难以提出剂量建议。

问题 7:ECMO 支持期间,如何调整镇静镇痛药物?

共识 17:ECMO 支持期间,首选芬太尼类药物镇痛,当芬太尼镇痛效果不理想时,推荐使用氢吗啡酮和吗啡镇痛;在使用大剂量阿片类药物和镇静镇痛药物时,可联合小剂量氯胺酮。(共识达成率 100%)

共识说明:镇静镇痛是 ECMO 管理中的重要环节,但是目前相关研究相对较少。ECMO 回路中的隔离和吸附是影响镇静镇痛药物效果的重要因素。芬太尼起效快、作用时间短,是危重症患者的首选镇痛药物。芬太尼是一种脂溶性药物(LogP=4.05),

PPB 高(80%~85%),会在 ECMO 环路中大量丢失,且丢失程度与膜材料相关(硅胶膜及聚丙烯中空纤维膜 3 h 回收率分别为 0.35% 和 33.8%),镇痛时推荐使用大剂量给药方案^[23,90]。然而,肥胖患者 ECMO 支持期间使用芬太尼存在药物蓄积的风险,随后可能出现储库效应,这可能导致长时间呼吸抑制^[91]。相较于芬太尼,氢吗啡酮的脂溶性较弱($\log P=1.62$),PPB 更低(8%~19%),在 ECMO 回路中的丢失也相对较少。一项回顾性倾向匹配分析研究表明,与芬太尼相比,使用氢吗啡酮镇痛的 ECMO 成人患者需要的芬太尼等效剂量更低,无谵妄和无昏迷的时间更长^[92]。舒芬太尼是一种合成阿片类药物,相较于芬太尼,舒芬太尼具有更强的脂溶性(约为芬太尼的 2 倍)和更高的 PPB(92%),并且起效更快,药效更强(为芬太尼的 5~10 倍)。在一项前瞻性 PK 研究中,大多数 VA-ECMO 患者(体温低于 33℃ 的患者除外)舒芬太尼的 PK 参数与非 ECMO 患者相似,且 V_d 升高,CL 下降,提示输注 17.5 $\mu\text{g/h}$ 的舒芬太尼似乎可以达到目标浓度(0.3~0.6 $\mu\text{g/L}$)^[93]。瑞芬太尼为芬太尼类 μ 型阿片受体激动剂,脂溶性中等($\log P=1.9$),PPB 中等(70%),因起效快,维持时间短,近年来在危重症患者镇痛治疗中的应用逐渐增加。一项针对群体 PK 的前瞻性队列研究表明,瑞芬太尼在 VA-ECMO 患者中的 V_d 和 CL 均增加,患者性别和 ECMO 的泵速会影响瑞芬太尼的血药浓度,且接受 VA-ECMO 治疗的患者需要较大剂量瑞芬太尼,并根据泵速快慢调整给药剂量^[94]。

当 ECMO 患者使用芬太尼难以达到满意的镇痛效果时,推荐改用氢吗啡酮和吗啡镇痛,但当患者合并肾功能损害时,则需要进行 TDM,以警惕药物毒副作用。已有多项研究表明,相较于芬太尼,吗啡的亲脂性更弱($\log P=0.8$),PPB 更低(26%~36%),ECMO 治疗期间回收率也远高于芬太尼,不仅具有更好的镇痛效果,而且可有效减少停药反应,缩短住院时间^[95-97]。氯胺酮的亲脂性($\log P=2.9$)和 PPB(10%~30%)均显著低于芬太尼,推测其在 ECMO 环路中的丢失亦低于芬太尼。一项随机对照试验表明,对于接受 VV-ECMO 治疗的患者,与仅采用标准镇静措施相比,在标准镇静措施的基础上加用小剂量氯胺酮,对阿片类药物或镇静药物的需求没有任何影响,而且小剂量氯胺酮组患者从 ECMO 启动到决定清醒的芬太尼当量的中位累积量约为标准镇静组的 2 倍^[98];同时,一项病例报告描述,在接受 ECMO

治疗的呼吸衰竭患者中,使用小剂量氯胺酮输注可以有效辅助大剂量阿片类药物和镇静药物的镇静镇痛效果^[99]。

共识 18: ECMO 支持期间,咪达唑仑、右美托咪定、丙泊酚/环泊酚等镇静药物需要以目标为导向调整剂量。(共识达成率 96.55%)

共识说明:苯二氮䓬类(尤其是咪达唑仑)是危重症患者常用的镇静剂。咪达唑仑是一种高脂溶性($\log P=2.5$)、高 PPB(97%)药物,在 ECMO 环路中可出现多达 50% 的丢失,因此需要增加 ECMO 治疗患者的咪达唑仑剂量^[100-101]。右美托咪定是一种中枢作用的 α_2 受体激动剂,其亲脂性强($\log P=3.1$),PPB 高(94%),在 ECMO 环路中丢失较多。研究表明,右美托咪定主要被氧合器和管路吸附,在氧合器存在时,右美托咪定的 4 h 平均回收率为 62%~67%,24 h 平均回收率为 23%~34%,而移除氧合器后 4 h 及 24 h 平均回收率分别为 96% 和 93%^[102-104]。研究者在一项体外研究中发现,右美托咪定与咪达唑仑在体外循环中可通过白蛋白发生相互作用,从而影响药物的 PK 和 PD,故对于接受 ECMO 治疗的患者建议尽量避免右美托咪定与咪达唑仑联用^[105]。丙泊酚具有起效迅速、抵消作用快、终末半衰期短、活性代谢物少及谵妄风险不增加的特点,因此成为不同危重症患者的一线镇静剂。丙泊酚的亲脂性较强($\log P=3.8$),PPB 较高(95%~99%),ECMO 患者的 V_d 也可能增加,在 ECMO 回路中显著滞留。两项回顾性研究表明,ECMO 支持期间丙泊酚的使用是安全的,且不会增加氧合器衰竭的风险^[106-107]。在一项多中心开放标签的 PK 研究中,研究者对接受 ECMO 支持治疗的患者使用 200 mg/h 丙泊酚实施镇静^[108]。在一项体外研究中,研究者使用胶束嵌段共聚物(泊洛沙姆 188TM 和泊洛沙姆 407TM)与连接聚乙二醇的脂质体封装丙泊酚,提供了亲水性壳,结果显示可显著减少丙泊酚吸附^[109]。有研究者直接向 ECMO 体外回路中推注或持续输注丙泊酚,30 min 后回收率分别为 27% 和 >80%^[110]。环泊酚是丙泊酚构效升级的新型药物($\log P=4.4$,PPB 为 99%),不但保留了丙泊酚起效快、清除快等特点,而且其效价是丙泊酚的 4~5 倍,对循环影响更小,但目前关于环泊酚在 ECMO 患者中应用的研究仍然很少,尚有待进一步研究。

危重症患者常用药物的药学特性及 ECMO 支持期间剂量调整建议见表 1。

表 1 危重症患者常用药物的药学特性及 ECMO 支持期间剂量调整建议					
药物	PPB (%)	log <i>P</i>	Vd	ECMO 支持期间 PK 参数变化	ECMO 支持期间药物调整建议
头孢唑林	74 ~ 86	-0.4	0.143 L/kg	PK 相似	普通感染无需预先增加剂量;但当重症感染或病原菌 MIC 较高时,如初始采用大剂量方案,则需根据 TDM 结果调整剂量
头孢他啶	5 ~ 24	0.4	0.23 L/kg	PK 相似	
头孢吡肟	20	-0.1	(0.3 ± 0.1) L/kg	PK 相似	
头孢曲松	95	-1.3	5.8 ~ 13.5 L	PK 相似	
头孢地尔	60 ~ 70	1.0	0.35 L/kg	PK 相似	
头孢比罗	16	-2.4	18 L	PK 相似	
哌拉西林 / 他唑巴坦	30	0.67/-1.80	15.4/14.7 L	Vd 下降	患者肾功能正常时,哌拉西林 / 他唑巴坦推荐剂量为 4.5 g, 6 h 1 次,并延长输注时间至 4 h
头孢哌酮 / 舒巴坦	70.0 ~ 93.5/38.0	-0.7/-1.0	10 ~ 11/18 ~ 27 L		缺乏体内研究,不足以给出剂量推荐
头孢他啶 / 阿维巴坦	5.0 ~ 22.8/ 5.7 ~ 8.2	-1.2/-1.8	0.21 ~ 0.29/ 0.32 L/kg		缺乏体内研究,不足以给出剂量推荐
美罗培南	2	-0.69	0.17 ~ 0.29 L/kg	Vd、 <i>t</i> _{1/2} 或 CL 不变	建议给予标准剂量(1 g或2 g, 8 h 1 次),或根据肾功能调整;如需达到更高目标靶值,可增加剂量并进行 TDM
亚胺培南 / 西司他丁	20/40	<-1.00/-3.53	1.44 ~ 9.41 L	Vd 增加, CL 降低, 或 PK 相似	如患者肾功能正常,针对 MIC 为 2 mg/L 和 4 mg/L 的病原体,推荐剂量分别为 0.5 g、6 h 1 次和 1 g、6 h 1 次(以亚胺培南计),且输注时间不超过 3 h,并进行 TDM
阿米卡星	< 10	-3.2	0.26 L/kg	Vd 增加, CL 降低	常规剂量给药,并根据 TDM 结果进一步调整给药方案
万古霉素	30 ~ 55	-4.4	0.43 ~ 1.25 L/kg	PK 相似	建议参考细菌的 MIC 及患者的肾功能制定给药方案,并进行 TDM
替考拉宁	90 ~ 95	0.4	0.6 ~ 1.2 L/kg	Vd 下降, CL 无差异	肾功能正常者,轻中度感染时可采用负荷剂量 12 mg/kg、12 h 1 次,给药 3 ~ 5 次后,以 12 mg/kg、每日 1 次的剂量继续维持;严重感染需更大剂量(>12 mg/kg)以达到适当的浓度暴露时,需结合 TDM 结果谨慎调整
达托霉素	90 ~ 93	-0.47	0.1 L/kg	PK 相似	研究有限,不足以给出剂量推荐
多黏菌素 B	60	2.55	0.071 ~ 0.190 L/kg	PK 相似	不建议预先增加多黏菌素 B 剂量,建议根据 TDM 结果调整
多黏菌素 E 甲磺酸钠	> 50		0.34 L/kg		研究有限,不足以给出剂量推荐
利奈唑胺	31	0.61	40 ~ 50 L	PK 相似	治疗肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌感染时,如 MIC ≤ 1 mg/L,则予以 600 mg、12 h 1 次的给药方案;如 MIC ≥ 2 mg/L,则建议换用其他药物
替加环素	71 ~ 89	0.66	7 ~ 9 L/kg	PK 相似	研究较少,尚不足以提出推荐意见
复方磺胺甲噁唑片	60 ~ 70/30 ~ 46	0.9/0.9	0.15/1.30 ~ 1.80 L/kg		病例有限,PK 参数差异较大,尚不足以提出推荐意见
氟康唑	11 ~ 12	0.4	50 L	Vd 增加	肾功能正常者,念珠菌 MIC ≤ 1 mg/L 时,可予以初始剂量 12 mg/kg、24 h 1 次,然后以 6 mg/kg、24 h 1 次的剂量维持治疗;当 MIC ≥ 2 mg/L 时,则建议换用其他药物
伏立康唑	58	2.56	4.6 L/kg	CL 下降	容易被 ECMO 吸附而出现损失,但治疗窗窄,建议在标准剂量下进行 TDM
泊沙康唑	> 98	5.5	3.23 ~ 4.21 L/kg		研究较少,尚不足以提出推荐意见
卡泊芬净	97	0.3	9.7 L	PK 相似, 或 CL 升高	当常规剂量棘白菌素治疗效果不佳或重症真菌感染时,可考虑增加剂量或换用其他敏感药物
两性霉素 B	> 90		4 L/kg	PK 相似	研究较少,尚不足以提出推荐意见
奥司他韦	42	1.1	0.37 L/kg	Vd 增加, CL 升高,血药浓度不变	肾功能及消化系统功能正常患者,建议应用标准剂量
丙泊酚	95 ~ 99	3.8	1.8 ~ 5.3 L/kg		咪达唑仑、右美托咪定、丙泊酚 / 环泊酚等镇静药物需要以目标为导向调整剂量
环泊酚	99	4.4	3.94 ~ 8.14 L/kg		
右美托咪定	94	3.1	1.64 L/kg		
咪达唑仑	97	2.5	1.0 ~ 3.1 L/kg		

注:ECMO 为体外膜肺氧合,PPB 为血浆蛋白结合率,log*P* 为脂水分配系数,Vd 为表观分布容积,PK 为药代动力学,MIC 为最低抑菌浓度,TDM 为血药浓度监测,CL 为血浆清除率;数据来源于药品说明书和 PubChem 化合物数据库;空白代表无相关数据可参考

问题 8: ECMO 支持是否影响血管活性药物的剂量需求?

8.1 血管收缩药:研究者在一项前瞻性观察性研究中纳入了心脏切开后休克的 50 例接受 ECMO 治疗的患者和 225 例未接受 ECMO 治疗的患者,血管

活性药物评分(vasoactive inotropic score, VIS)分别为 6.35 分和 2.85 分(*P* < 0.001),表明 ECMO 患者具有很高的升压负荷^[11]。另有研究者在一项回顾性研究中纳入了左心室辅助装置植入前接受 ECMO 治疗(*n* = 27)和未接收 ECMO 治疗(*n* = 81)的患者,结

果显示,接受 ECMO 治疗的患者去甲肾上腺素用量显著高于未接受 ECMO 治疗的患者^[112]。一项回顾性队列研究提示,ECMO 支持可改善儿茶酚胺水平过量所致的心肌病、循环衰竭、肝肾功能损伤等临床结局^[113]。一项纳入 82 例接受 VA-ECMO 治疗及 130 例未接受 ECMO 治疗的感染性休克患者的多中心国际回顾性队列研究显示,ECMO 组患者儿茶酚胺的 CL 增加,生存率显著改善^[114]。然而,现有关于 ECMO 患者的研究数据有限,推荐根据 PD- 血压来调整血管收缩药剂量,并通过滴定达到目标。

8.2 血管扩张药:部分 ECMO 患者需要使用血管扩张药,以维持血流动力学稳定和扩张外周血管。有研究显示,ECMO 对非脂溶性血管扩张药的 PK 影响很小,不推荐因 ECMO 运行而调整血管扩张药剂量,可根据血管扩张药的使用目标进行目标导向的药物剂量调整。近年来,关于 ECMO 患者血管扩张药 PK 监测的研究较少。一项病例报告描述了 2 例儿茶酚胺相关性心肌病合并循环衰竭并接受 VA-ECMO 治疗的患者,给予初始剂量的酚妥拉明后 ($\text{Log}P=2.6$, $\text{PPB}=72\%$),根据患者血流动力学指标逐渐调整至 5 mg/d,儿茶酚胺危象得到控制,临床结局良好^[115]。一项体外循环模型研究显示,硝酸甘油 ($\text{Log}P=-1.6$, $\text{Vd}=3 \text{ L/kg}$) 经过体外循环系统 60 min 后,血药浓度仅为初始浓度的 18%^[116]。综合分析上述研究成果表明,对于接受 ECMO 支持且需血管扩张药治疗的患者,应根据组织灌注状态和目标血压调整用药剂量。

顾问:钱招昕[中南大学湘雅医院,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅)],张玉(中国药学会医院药学专业委员会)

项目主持者:张丽娜(中南大学湘雅医院重症医学科),刘韶(中南大学湘雅医院药理学部)

共识执笔专家:杜洁(中南大学湘雅医院药理学部),徐标祥(中南大学湘雅医院重症医学科)

共识编写组:杜洁(中南大学湘雅医院药理学部),李明(哈尔滨医科大学附属第二医院重症医学科),刘韶(中南大学湘雅医院药理学部),马新华(中南大学湘雅医院重症医学科),唐可京(中山大学附属第一医院呼吸与危重症医学科),魏春燕(四川大学华西医院药理学部),王玲(邵阳市中心医院药理学部),王敏(中南大学湘雅医院药理学部),徐标祥(中南大学湘雅医院重症医学科),徐晨枫(华中科技大学附属协和医院药理学部),薛明(东南大学附属中大医院重症医学科),阳波(南华大学附属第一医院药理学部),张丽娜(中南大学湘雅医院重症医学科),左笑丛(中南大学湘雅三医院药理学部)

专家委员会(按姓名汉语拼音字母表顺序排序):卞晓岚(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科),蔡洪流(浙江大学医学院附属第一医院重症医学科),晁彦公(清华大学第一附属医院重症医学科),陈孟莉(中国人民解放军总医院药剂科),戴海斌(浙江大学医学院附属第二医院药理学部),戴新贵(郴州市第一人民医院重症医学科),杜洁(中南大学湘雅医院药理学部),贵春梅(常德市第一人民医院重症医学科),何金汗(四川大学华西医院药理学部),何智辉(中南大学湘雅三医院重症医学科),胡锦涛(南昌大学第一附属医院药理学部),

黄英姿(东南大学附属中大医院重症医学科),李金秀(中南大学湘雅二医院重症医学科),李明(哈尔滨医科大学附属第二医院重症医学科),刘韶(中南大学湘雅医院药理学部),潘纯(四川省人民医院重症医学科),钱招昕(中南大学湘雅医院),史琛(华中科技大学附属协和医院药理学部),唐可京(中山大学附属第一医院呼吸与危重症医学科),王安发(郴州市第一人民医院药理学部),王洪亮(哈尔滨医科大学附属第二医院重症医学科),王永庆(江苏省人民医院药理学部),徐标祥(中南大学湘雅医院重症医学科),徐永昊(广州医科大学附属第一医院重症医学科),薛明(东南大学附属中大医院重症医学科),阳波(南华大学附属第一医院药理学部),张毕奎(中南大学湘雅二医院药理学部),张抗怀(西安交通大学第二附属医院药理学部),张丽娜(中南大学湘雅医院重症医学科),张玉(中国药学会医院药学专业委员会),钟鸣(复旦大学附属中山医院重症医学科),左笑丛(中南大学湘雅三医院药理学部)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

致谢 感谢以下专家在共识制定过程中,多次参加线上及线下研讨会,并提供宝贵意见(按姓名汉语拼音字母表顺序排序):李莉(中南大学湘雅医院重症医学科),彭倩宜(中南大学湘雅医院重症医学科),彭小凡(中南大学湘雅医院重症医学科),谢悦良(中南大学湘雅三医院药理学部),张佳丽(浙江大学医学院附属第二医院药剂科)。感谢中国药学会医院药学专业委员会和中国医疗保健国际交流促进会重症医学专业委员会在本共识制定过程中提供的支持与指导

声明 随着用药经验的积累及相关临床研究的开展,本共识在发展过程中必然会表现出其在临床应用中的局限性。为此,专家组将与时俱进,继续跟进相关研究证据,并及时更新。本共识仅供临床医生和医疗机构参考,不作为法律依据及临床诊治准则,实际应用时应结合具体临床情况和患者自身状况。专家组不承担应用共识产生不良后果的任何法律责任。专家组人员与所提及的相关医疗及药物机构并不存在利益往来;同时,本共识是所有专家组人员基于平等、互助、发展的前提下参与制定的,参与制定的人员之间不存在业务及经济方面的利益冲突

参考文献

- 1 Tkacs M. Pharmacokinetics and extracorporeal membrane oxygenation in adults: a literature review [J]. AACN Adv Crit Care, 2018, 29 (3): 246–258. DOI: 10.4037/aacnacc2018439.
- 2 Ha MA, Sieg AC. Evaluation of altered drug pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. Pharmacotherapy, 2017, 37 (2): 221–235. DOI: 10.1002/phar.1882.
- 3 Preston TJ, Ratliff TM, Gomez D, et al. Modified surface coatings and their effect on drug adsorption within the extracorporeal life support circuit [J]. J Extra Corpor Technol, 2010, 42 (3): 199–202.
- 4 Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature [J]. Clin Ther, 2016, 38 (9): 1976–1994. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.169.
- 5 Nikolas 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. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa066.
- 6 Many M, Soroff HS, Birtwell WC, et al. The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow. II. Effects on renal function [J]. Arch Surg, 1967, 95 (5): 762–767. DOI: 10.1001/archsurg.1967.01330170070009.
- 7 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. DOI: 10.1186/s13054-020-03397-1.
- 8 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. DOI: 10.1186/s13054-015-0891-z.
- 9 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. DOI: 10.1093/jac/dkq044.
- [10] 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. DOI: 10.1080/10408347.2020.1726726.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.07.019.
- [12] 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. DOI: 10.1097/INF.0000000000001268.
- [13] 樊登云, 李珊, 柳煜鑫, 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20210816–01186.
- [14] 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. DOI: 10.1007/s00134–010–2041–z.
- [15] Raffaelli G, Allegaert K, Koch B, et al. *In vitro* adsorption of analgesic drugs in new extracorporeal membrane oxygenation circuits [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19 (5): e251–e258. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001484.
- [16] 王芊霖, 陈文倩, 李朋梅, 等. 体外膜肺氧合对成人患者抗菌药物药代动力学影响的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (2): 245–248. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20200107–00048.
- [17] Spriet I, Annaert P, Meersseman P, et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63 (4): 767–770. DOI: 10.1093/jac/dkp026.
- [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. DOI: 10.1051/ject/201749150.
- [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. DOI: 10.3389/fped.2020.00468.
- [20] 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. DOI: 10.1111/1440–1681.12527.
- [21] Dhanani JA, Lipman J, Pincus J, et al. Pharmacokinetics of fluconazole and ganciclovir as combination antimicrobial chemotherapy on ECMO: a case report [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 58 (5): 106431. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106431.
- [22] Hahn J, Choi JH, Chang MJ. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42 (6): 661–671. DOI: 10.1111/jcpt.12636.
- [23] Shekar K, Fraser JF, Smith MT, et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Crit Care*, 2012, 27 (6): 741. e9–18. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.02.013.
- [24] Shekar K, Roberts JA, Ghassabian S, et al. Altered antibiotic pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation: cause for concern? [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68 (3): 726–727. DOI: 10.1093/jac/dks435.
- [25] Dhanani JA, Lipman J, Pincus J, et al. Pharmacokinetics of total and unbound cefazolin during veno–arterial extracorporeal membrane oxygenation: a case report [J]. *Chemotherapy*, 2019, 64 (3): 115–118. DOI: 10.1159/000502474.
- [26] 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. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000369.
- [27] ASAP ECMO Investigators. 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. DOI: 10.1007/s40262–021–01106–x.
- [28] Berry AV, Conelius A, Gluck JA, et al. Cefiderocol is not sequestered in an *ex vivo* extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) circuit [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, 48 (4): 437–441. DOI: 10.1007/s13318–023–00840–w.
- [29] Riera J, Domenech L, García S, et al. Pharmacokinetics of cefiderocol during extracorporeal membrane oxygenation: a case report [J]. *Perfusion*, 2023, 38 (1_suppl): 40–43. DOI: 10.1177/02676591231160462.
- [30] Coppens A, Zahr N, Chommeloux J, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of ceftobiprole in patients on extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61 (4): 106765. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106765. Erratum in: *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61 (6): 106814. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106814.
- [31] Booke H, Frey OR, Röhr AC, et al. Excessive unbound cefazolin concentrations in critically ill patients receiving veno–arterial extracorporeal membrane oxygenation (vaECMO): an observational study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 16981. DOI: 10.1038/s41598–021–96654–4.
- [32] 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. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106603.
- [33] Kang S, Jang JY, Hahn J, et al. Dose optimization of ceftiprome based on population pharmacokinetics and target attainment during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (5): e00249–20. DOI: 10.1128/AAC.00249–20.
- [34] Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, et al. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case–control study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45 (3): 278–282. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005.
- [35] ASAP ECMO Investigators. 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. DOI: 10.1128/AAC.01438–21.
- [36] Hahn J, Min KL, Kang S, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of piperacillin–tazobactam in critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation and the influence of concomitant renal replacement therapy [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9 (3): e0063321. DOI: 10.1128/Spectrum.00633–21.
- [37] Kim YK, Kim HS, Park S, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill Korean patients and the effects of extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77 (5): 1353–1364. DOI: 10.1093/jac/dkac059.
- [38] Zhang Y, Hu HB, Zhang Q, et al. Effects of *ex vivo* extracorporeal membrane oxygenation circuits on sequestration of antimicrobial agents [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 748769. DOI: 10.3389/fmed.2021.748769.
- [39] Curtiaud A, Petit M, Chommeloux J, et al. Ceftazidime/avibactam serum concentration in patients on ECMO [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2024, 79 (5): 1182–1186. DOI: 10.1093/jac/dkac091.
- [40] Lee DH, Kim HS, Park S, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill Korean patients and effects of extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (11): 1861. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111861.
- [41] Gijsen M, Dreesen E, Annaert P, et al. Meropenem pharmacokinetics and target attainment in critically ill patients are not affected by extracorporeal membrane oxygenation: a matched cohort analysis [J]. *Microorganisms*, 2021, 9 (6): 1310. DOI: 10.3390/microorganisms9061310.
- [42] Kang S, Yang S, Hahn J, et al. Dose optimization of meropenem in patients on veno–arterial extracorporeal membrane oxygenation in critically ill cardiac patients: pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (22): 6621. DOI: 10.3390/jcm11226621.
- [43] Lee JH, Lee DH, Kim JS, et al. Pharmacokinetics and monte carlo simulation of meropenem in critically ill adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 768912. DOI: 10.3389/fphar.2021.768912.
- [44] ASAP ECMO Study Investigators. 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. DOI: 10.1186/s13054–014–0565–2.
- [45] 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. DOI: 10.1128/AAC.02390–17.
- [46] Viane E, Chanteux H, Servais H, et al. Comparative stability studies of antipseudomonal beta–lactams for potential administration

- through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46 (8): 2327–2332. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2327–2332.2002.
- [47] Fratoni AJ, Kois AK, Gluck JA, et al. Imipenem/relebactam pharmacokinetics in critically ill patients supported on extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2024, 79 (5): 1118–1125. DOI: 10.1093/jac/dkac079.
- [48] Jaruratanasirikul S, Boonpeng A, Nawakitrangsan M, et al. NONMEM population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of imipenem in critically ill patients with life-threatening severe infections during support with or without extracorporeal membrane oxygenation in an intensive care unit [J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41 (7): 572–597. DOI: 10.1002/phar.2597.
- [49] 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. DOI: 10.1007/s13318-020-00643-3.
- [50] 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. DOI: 10.1007/s40261-019-00796-3.
- [51] Chen WQ, Zhang D, Lian WW, et al. Imipenem population pharmacokinetics: therapeutic drug monitoring data collected in critically ill patients with or without extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (6): e00385–20. DOI: 10.1128/AAC.00385–20.
- [52] Bělohávek J, Springer D, Mlček M, et al. Early vancomycin, amikacin and gentamicin concentrations in pulmonary artery and pulmonary tissue are not affected by VA ECMO (venoarterial extracorporeal membrane oxygenation) in a pig model of prolonged cardiac arrest [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26 (6): 655–660. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.03.008.
- [53] 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. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000689.
- [54] 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. DOI: 10.1007/s00134-016-4267-x.
- [55] 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. DOI: 10.1186/s13054-018-2122-x.
- [56] Mahmoud AA, Avedissian SN, 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. DOI: 10.1007/s40262-020-00902-1.
- [57] Wu CC, Shen LJ, Hsu LF, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115 (7): 560–570. DOI: 10.1016/j.jfma.2015.05.017.
- [58] Donadello K, Roberts JA, Cristallini S, et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (6): 632. DOI: 10.1186/s13054-014-0632-8.
- [59] ASAP ECMO Investigators. 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. DOI: 10.1128/AAC.01377–21.
- [60] Liu DL, Chen WQ, Wang QL, 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. DOI: 10.1111/jcpt.13163.
- [61] Wi J, Noh H, Min KL, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of teicoplanin during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (9): e01015–17. DOI: 10.1128/AAC.01015–17.
- [62] Chen GJ, Lin SW, Tsai IL, et al. Therapeutic drug monitoring of the teicoplanin trough level after the loading doses in patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119 (6): 1086–1092. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.10.005.
- [63] Cies JJ, Moore WS 2nd, Giliam N, et al. Impact of *ex-vivo* extracorporeal membrane oxygenation circuitry on daptomycin [J]. *Perfusion*, 2018, 33 (8): 624–629. DOI: 10.1177/0267659118781761.
- [64] Kato T, Enokiya T, Morikawa Y, et al. Sequestration of antimicrobial agents in xcoating and heparin-coated extracorporeal membrane oxygenation circuits: an *in vitro* study [J]. *ASAIO J*, 2023, 69 (1): e23–e27. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001842.
- [65] Cabanilla MG, Villalobos N. A successful daptomycin and micafungin dosing strategy in veno-venous ECMO and continuous renal replacement [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47 (2): 251–253. DOI: 10.1111/jcpt.13482.
- [66] Ye QH, Wang QL, Chen WQ, et al. The population pharmacokinetics and dose optimization of polymyxin B in critically ill patients with or without extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47 (10): 1608–1618. DOI: 10.1111/jcpt.13711.
- [67] Surovoy YA, Burkin MA, Galvidis IA, et al. Comparative polymyxin B pharmacokinetics in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77 (5): 1379–1384. DOI: 10.1093/jac/dkac021.
- [68] Suk P, Rychlíčková J. Pharmacokinetics of colistin during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77 (8): 2298–2300. DOI: 10.1093/jac/dkac163.
- [69] Peng DY, Zhang F, Lv P, et al. Plasma concentrations of colistin sulfate in a patient with septic shock on extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy: a case report [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10 (10): 614. DOI: 10.21037/atm-22-2081.
- [70] De Rosa FG, Corcione S, Baietto L, et al. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41 (6): 590–591. DOI: 10.1016/j.jantimicag.2013.01.016.
- [71] Milaković D, Kovačević T, Kovačević P, et al. Population pharmacokinetic model of linezolid and probability of target attainment in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a step toward correct dosing [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16 (2): 253. DOI: 10.3390/pharmaceutics16020253.
- [72] 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. DOI: 10.1093/jac/dks550.
- [73] Dhanani JA, Lipman J, Pincus J, et al. Pharmacokinetics of sulfamethoxazole and trimethoprim during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a case report [J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40 (7): 713–717. DOI: 10.1002/phar.2413.
- [74] Natasha L, Yuval R. 948: Trimethoprim/sulfamethoxazole pharmacokinetics in extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (1): 457. DOI: 10.1097/01.ccm.0000528955.49941.2b.
- [75] 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. DOI: 10.1128/aac.01201–23.
- [76] Ye QH, Yu X, Chen WQ, et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation on voriconazole plasma concentrations: a retrospective study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 972585. DOI: 10.3389/fphar.2022.972585.
- [77] Ronda M, Llop-Talaveron JM, Fuset M, et al. Voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients and extracorporeal membrane oxygenation support: a retrospective comparative case-control study [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12 (7): 1100. DOI: 10.3390/antibiotics12071100.
- [78] Van Daele R, Brüggemann RJ, Dreesen E, et al. Pharmacokinetics and target attainment of intravenous posaconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76 (5): 1234–1241. DOI: 10.1093/jac/dkab012.
- [79] 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. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001802.
- [80] Ruiz S, Papy E, Da Silva D, et al. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (1): 183–184. DOI: 10.1007/s00134-008-1269-3.
- [81] 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. DOI: 10.1128/AAC.00687–20.
- [82] Chew C, Thapa N, Ogbuagu H, et al. Radical treatment for blastomycosis following unsuccessful liposomal amphotericin [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22 (12): e377–e381. DOI: 10.1016/S1473–3099(22)00352–8.
- [83] Branick K, Taylor MJ, Trump MW, et al. Apparent interference with extracorporeal membrane oxygenation by liposomal amphotericin B in a patient with disseminated blastomycosis receiving continuous renal replacement therapy [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2019, 76 (11): 810–813. DOI: 10.1093/ajhp/zxz054.
- [84] Zhao YJ, 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. DOI: 10.1002/phar.2348.
- [85] Mulla H, Peek GJ, Harvey C, et al. Oseltamivir pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2013, 41 (1): 66–73. DOI: 10.1177/0310057X1304100112.
- [86] Lemaître F, Luyt CE, Roullet-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 [J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34 (2): 171–175. DOI: 10.1097/FTD.0b013e318248672c.
- [87] Abidi E, El Nekidy WS, Atallah B, et al. Sustaining life versus altering life-saving drugs: insights to explain the paradoxical effect of extracorporeal membrane oxygenation on drugs [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (11): 3748. DOI: 10.3390/jcm12113748.
- [88] Chaijamorn W, Rungkitwattanakul D, Nuchtavorn N, et al. Antiviral dosing modification for coronavirus disease 2019–infected patients receiving extracorporeal therapy [J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2 (10): e0242. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000242.
- [89] Ghazi Suliman MA, Ogunghenro K, Kosmidis C, et al. The effect of veno-venous ECMO on the pharmacokinetics of ritonavir, darunavir, tenofovir and lamivudine [J]. *J Crit Care*, 2017, 40: 113–118. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.03.010.
- [90] 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. DOI: 10.1007/s00134-007-0606-2.
- [91] Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults [J]. *Anesthesiology*, 1999, 90 (2): 576–599. DOI: 10.1097/0000542-199902000-00034.
- [92] Landolf KM, Rivocecchi RM, Gómez H, et al. Comparison of hydromorphone versus fentanyl-based sedation in extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-matched analysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40 (5): 389–397. DOI: 10.1002/phar.2385.
- [93] Hahn J, Yang S, Min KL, et al. Population pharmacokinetics of intravenous sufentanil in critically ill patients supported with extracorporeal membrane oxygenation therapy [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 248. DOI: 10.1186/s13054-019-2508-4.
- [94] Yang S, Noh H, Hah J, et al. Population pharmacokinetics of remifentanyl in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 16276. DOI: 10.1038/s41598-017-16358-6.
- [95] 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.
- [96] Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, et al. Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15 (2): 103–112. DOI: 10.1080/17425255.2019.1563596.
- [97] 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. DOI: 10.1186/cc11679.
- [98] Dzierba AL, Brodie D, Bacchetta M, et al. Ketamine use in sedation management in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (11): 1822–1823. DOI: 10.1007/s00134-016-4519-9.
- [99] Floroff CK, Hassig TB, Cochran JB, et al. High-dose sedation and analgesia during extracorporeal membrane oxygenation: a focus on the adjunctive use of ketamine [J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2016, 30 (1): 36–40. DOI: 10.3109/15360288.2015.1101637.
- [100] 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. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.07.020.
- [101] Shekar K, Roberts JA, Mullany DV, et al. Increased sedation requirements in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for respiratory and cardiorespiratory failure [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40 (4): 648–655. DOI: 10.1177/0310057X1204000411.
- [102] 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. DOI: 10.1177/0267659119868062.
- [103] Park J, Shin DA, Lee S, et al. Investigation of key circuit constituents affecting drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation treatment [J]. *ASAIO J*, 2017, 63 (3): 293–298. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000489.
- [104] Moosavi SM, Shekar K, Fraser JF, et al. An improved liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) method for quantification of dexmedetomidine concentrations in samples of human plasma [J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1073: 118–122. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.12.006.
- [105] Michihara A, Hanada M, Nagatsuka Handa Y, et al. Change of dexmedetomidine and midazolam concentrations by simultaneous injection in an *in vitro* extracorporeal circuit [J]. *Perfusion*, 2024, 39 (6): 1222–1230. DOI: 10.1177/02676591231184715.
- [106] Hohlfelder B, Szumita PM, Lagambina S, et al. Safety of propofol for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation [J]. *ASAIO J*, 2017, 63 (2): 179–184. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000461.
- [107] Lamm W, Nagler B, Hermann A, et al. Propofol-based sedation does not negatively influence oxygenator running time compared to midazolam in patients with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Int J Artif Organs*, 2019, 42 (5): 233–240. DOI: 10.1177/0391398819833376.
- [108] 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 [J]. *BMC Anesthesiol*, 2012, 12: 29. DOI: 10.1186/1471-2253-12-29.
- [109] Khurana N, Watkins K, Ghatak D, et al. Reducing hydrophobic drug adsorption in an *in vitro* extracorporeal membrane oxygenation model [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 198: 114261. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114261.
- [110] Khurana N, Sünner T, Hubbard O, et al. Direct and continuous dosing of propofol can saturate *ex vivo* ECMO circuit to improve propofol recovery [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2023, 55 (4): 194–196. DOI: 10.1051/ject/2023036.
- [111] Hunt MF, Suarez-Pierre A, Zhou X, et al. Nutritional support in postcardiotomy shock extracorporeal membrane oxygenation patients: a prospective, observational study [J]. *J Surg Res*, 2019, 244: 257–264. DOI: 10.1016/j.jss.2019.06.054.
- [112] Maeda T, Toda K, Kamei M, et al. Impact of preoperative extracorporeal membrane oxygenation on vasoactive inotrope score after implantation of left ventricular assist device [J]. *Springerplus*, 2015, 4: 821. DOI: 10.1186/s40064-015-1649-4.
- [113] Fan XL, Chen ZQ, Nasralla D, et al. The organ preservation and enhancement of donation success ratio effect of extracorporeal membrane oxygenation in circulatory unstable brain death donor [J]. *Clin Transplant*, 2016, 30 (10): 1306–1313. DOI: 10.1111/ctr.12823.
- [114] International ECMO Network. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10250): 545–552. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30733-9.
- [115] Fennell D, Miller C, Ludgate S, et al. Two cases of cardiomyopathy associated with pheochromocytoma successfully managed with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (V–A ECMO) [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2023, 2023 (2): 22–0392. DOI: 10.1530/EDM-22-0392.
- [116] Dasta JF, Jacobi J, Wu LS, et al. Loss of nitroglycerin to cardiopulmonary bypass apparatus [J]. *Crit Care Med*, 1983, 11 (1): 50–52. DOI: 10.1097/00003246-198301000-00013.