体外膜肺氧合患者抗感染治疗的药学监护

陈 玥¹, 黄 絮², 郭冬杰^{3*}

1. 中国人民解放军总医院 药学部临床药学中心, 北京 100853

2. 中日友好医院 呼吸与危重症医学部, 北京 100029

3. 中日友好医院 药学部, 北京 100029

摘要: 目的 分析体外膜肺氧合(ECMO)时抗感染治疗药物监护的重点和难点。方法 回顾性分析28例使用体外膜肺氧合治疗的危重症患者, 统计患者的临床基本情况、病原学检出、抗感染药物使用和治疗药物监测情况。结果 28例患者中男性20例, 女性8例, 平均年龄为44.7岁, 平均ECMO持续时间20.3 d, 使用ECMO前即有肝功能不全者16例、肾功能不全5例、心衰7例、低蛋白血症18例, 12例合并使用持续肾脏替代治疗(CRRT), 平均APACHEII评分为19.1分, SOFA评分为7.6分。ECMO撤离后最终治疗成功、存活患者7例, 死亡、自动出院或放弃治疗21例。共培养出病原体55例, 多数为多重耐药革兰阴性杆菌、碳青霉烯类药物耐药, 治疗药物监测为万古霉素19例、碳青霉烯类11例、伏立康唑4例, 血药浓度监测各品种均有超过半数未在治疗范围内。结论 ECMO影响危重症患者的血药浓度, 应加强对该类患者的抗感染治疗药学监护。

关键词: 体外膜肺氧合; 危重症; 抗感染药物; 药学监护

中图分类号: R954

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)06-1142-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.031

Pharmaceutical care of anti-infective therapy in patients with ECMO

CHEN Yue¹, HUANG Xu², GUO Dongjie³

1. Clinical Pharmacist Center, People's Liberation Army General Hospital, 100853 Beijing, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, 100029 Beijing, China

3. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, 100029 Beijing, China

Abstract: Objective The emphases and difficulties of anti-infective drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) were analyzed. **Methods** A retrospective analysis of 28 critically ill patients treated with ECMO was performed. The clinical characteristics, pathogen detection, anti-infective agent's application, and therapeutic drug monitoring were statistically analyzed. **Results** Of the 28 patients, 20 were male and 8 were female, with an average age of 44.7 years. The mean ECMO duration was 20.3 d. There were 16 patients with hepatic insufficiency, 5 patients with renal insufficiency, and 7 patients with heart failure, 18 cases of hypoproteinemia before ECMO. And there were 12 cases combined with CRRT; the average APACHE II score was 19.1 and SOFA score was 7.6. The overall outcomes were 7 patients survived, and 21 patients died or discharged automatically or abandoning therapy. A total of 55 pathogens were collected, most of which were multi-drug resistant Gram-negative bacilli and carbapenem-resistant. The therapeutic drugs application were vancomycin 19, carbapenems 11, voriconazole 4, etc. More than half of the TDM were not in the treatment range. **Conclusion** ECMO affects the blood concentration of anti-infective agents in critically ill patients and pharmaceutical care need to be strengthened.

Key words: ECMO; critical care; anti-infective agents; pharmaceutical care

体外膜肺氧合(ECMO)是用体外循环技术进行生命支持的一种有效的辅助手段,在危重症患者中使用日益增多。然而ECMO会对患者同期治疗所

使用的抗感染药物的药动学产生影响,导致血药浓度的改变而影响药物治疗效果^[1]。本文回顾性分析了28例使用ECMO治疗的危重症患者抗感染药物

收稿日期: 2019-09-02

第一作者: 陈 玥, 主管药师, 博士, 研究方向: 临床药学。E-mail: metwen@163.com

*通信作者: 郭冬杰, 主管药师, 研究方向: 医院药学。E-mail: guodongjie1223@163.com

治疗情况和治疗药物监测情况,讨论真实世界危重患者抗感染治疗药学监护的难点和重点。

1 资料与方法

1.1 基本临床数据

回顾性分析2018年1月—2018年12月中日友好医院使用ECMO治疗的患者临床情况。纳入标准:使用ECMO $\geq$ 24 h,相关数据完整。28例患者中男性20例,女性8例;平均年龄为44.7岁,平均ECMO持续时间20.3 d,使用ECMO前即有肝功能不全者16例、肾功能不全5例、心衰7例、低蛋白血症18例,12例合并使用持续肾脏替代治疗(CRRT),平均APACHEII评分为19.1分,SOFA评分为7.6分。临床诊断方面,除5例使用VA-ECMO患者为心脏相关疾病(急性心梗、肺栓塞、狼疮心肌病),使用VV-ECMO的23例患者均为肺部感染性疾病。ECMO撤离后最终治疗成功、存活患者7例,死亡、自动出院或放弃治疗21例,见表1。

表1 基本临床数据
Table 1 Basic clinical data

预后	存活	死亡/自动出院/放弃
人数	7	21
性别	男(4):女(3)	男(16):女(5)
年龄/岁	63(51~78)	40.36(17~76)
肝功能不全	2	14
肾功能不全	2	3
心功能衰竭	2	5
低蛋白血症	2	16
APACHEII评分	18.3 $\pm$ 5.6	19.4 $\pm$ 5.6
SOFA评分	5.1 $\pm$ 4.2	8.5 $\pm$ 4.2
合并使用CRRT	1	11
ECMO类型	VV(6):VA(1)	VV(17):VA(4)
ECMO持续时间/d	10.8(5~18)	23(4~71)

1.2 抗感染药物治疗和治疗药物监测情况

统计检出病原菌,使用的抗感染药物及进行治疗药物监测情况。病原菌检出由检验科根据标准实验流程操作^[2]。抗感染药物由临床医生进行选择,除奥司他韦和复方磺胺制剂外,均为静脉给药。治疗药物检测主要包括万古霉素血药浓度监测、碳青霉烯类药物(亚胺培南和美罗培南)血药浓度监测及伏立康唑血药浓度监测。万古霉素采用荧光偏振免疫分析仪(美国Abbott公司,型号i1000)进行测定^[3];碳青霉烯类药物和伏立康唑采用超高效液相色谱-串联质谱法进行测定^[4-5]。万古霉素测定

为谷浓度,第5剂给药前30 min抽血;碳青霉烯类药物于第5剂给药前30 min和3 h抽血,计算PK/PD参数,治疗目标为T $>$ 70%MIC^[6];伏立康唑为给药4~7 d后的给药前30 min抽血测定谷浓度。治疗药物监测的参考范围的制定依据国际指南^[7-8]和专家共识^[9]。

2 结果

2.1 病原学检出和抗感染药物使用情况

28例患者共培养出病原体55例,以革兰阴性杆菌为主,多数为合并感染,其中鲍曼不动杆菌20例,铜绿假单胞菌13例,洋葱伯克霍尔德菌11例,肺炎克雷伯菌4例,嗜麦芽窄食单胞菌3例,其他真菌或细菌4例;流感病毒阳性患者8例(均合并细菌和/或曲霉菌感染)。检出的细菌均为多重耐药菌,绝大多数为碳青霉烯类药物耐药。

抗感染药物使用情况和治疗药物监测情况见表2,所有患者均为联合治疗,联合药物2~5种,主要使用药物包括:奥司他韦、更昔洛韦、伏立康唑、万古霉素、替加环素、碳青霉烯类药物(亚胺培南西司他丁、美罗培南)、 β 内酰胺酶抑制剂合剂(头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦)、阿米卡星等。

2.2 治疗药物监测结果

28例患者中,23人使用万古霉素,其中19人进行了血药浓度测定,所有监测患者均根据血药浓度结果调整给药方案或换用其他药物。使用碳青霉烯类患者21人,仅有11人进行了血药浓度测定,由于检出病原菌均为碳青霉烯类耐药,故均未达到T $>$ 70%MIC。15人使用伏立康唑,4人进行血药浓度测定,仅有1人在治疗范围内,2人超过、1人未达到治疗浓度,见表3。

3 讨论

危重症患者病情危重、复杂,常使用各种生命支持手段,如呼吸机、CRRT和ECMO等,不同的生命支持手段对患者体内抗感染药物药动学特征的影响可能不同;危重症患者自身脏器功能的变化也会造成抗感染药物药代动力学特征的改变^[10],进而使治疗药物浓度不足而导致治疗失败,或药物浓度过高带来毒副作用。因此,对于危重症患者进行个体化的药学监护至关重要。

在治疗药物监测中,万古霉素血药浓度监测开展的最早、循证医学证据充足^[11],也最为临床所接受,回顾分析的中有82.6%(19/23)的患者进行了万古霉素血药浓度监测,并根据结果进行治疗剂量调整或更换药物品种。成人患者ECMO治疗对万古

表2 抗感染药物使用情况和治疗药物监测情况

Table 2 Usage of anti-infective drugs and monitoring of therapeutic drugs

类别	名称	用药人数/例	治疗药物监测人数/例	
抗病毒药	奥司他韦	13	—	
	更昔洛韦	9	—	
	其他	1	—	
抗阳性菌药	万古霉素	23	19	
	利奈唑胺	5	—	
	其他	2	—	
广谱抗细菌药	替加环素	25	—	
	多粘菌素B	4	—	
	阿米卡星	12	—	
	β -内酰胺酶抑制剂合剂	16	—	
	头孢他啶	12	—	
	碳青霉烯类	21	11	
	氟喹诺酮类	9	—	
	大环内酯类	4	—	
	其他	5	—	
	抗真菌药	伏立康唑	15	4
		两性霉素B	2	—
卡泊芬净		3	—	
抗肺孢子菌	复方磺胺制剂	5	—	

表3 治疗药物监测结果

Table 3 Monitoring results of therapeutic drugs

监测品种	血药浓度范围	n/例
万古霉素	<10 mg/L	6
	10~20 mg/L	9
	>20mg/L	4
碳青霉烯类	T $\leq$ 70%MIC	11
	T>70%MIC	0
伏立康唑	<1 mg/L	1
	1~5 mg/L	1
	>5 mg/L	2

霉素药动力学影响的临床研究结果显示,ECMO对万古霉素的药代动力学影响不显著,但ECMO组患者血药浓度达标的时间要更长、ECMO初始时血药浓度可能会降低,同时CRRT对万古霉素血药浓度也有影响^[12]。本次研究样本量较少,但仍有超过半数患者(10/19)在初次测定时未在有效治疗浓度范围内,其中4例超过治疗上限,由此可见针对万古霉素进行治疗药物监测的重要性。导管相关性血流感染是ICU重要的获得性感染,特别是针对使用ECMO的患者,由于导管的增加,由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的医院获得性血流感染

风险增加3倍^[13],万古霉素是重要的预防/治疗药物,保证万古霉素的血药浓度达标,能够减少治疗失败和耐药菌的产生,同时也要避免过高的血药浓度造成患者脏器功能进一步损伤。

使用ECMO的患者,碳青霉烯类药物的药代动力学会发生显著变化,药物清除率的降低和分布容积的增加同时存在,如果进行CRRT,则情况更加复杂,标准剂量的美罗培南(1g q8h)可能无法达到有效的治疗浓度,亚胺培南的谷浓度在ECMO治疗时也会变化很大,因此推荐对此类药物进行治疗药物监测^[14]。碳青霉烯类为重要的多重耐药革兰阴性杆菌的治疗药物,从本次回顾性分析的检出病原菌也可发现,危重症患者的主要病原体仍是革兰阴性杆菌,然而近年来碳青霉烯类耐药率不断升高^[15]。本次分析中检出的主要病原菌均为碳青霉烯类耐药(MIC $\geq$ 16 mg/L)。美罗培南的理想药动学/药效学(PK/PD)靶目标为T>100%MIC,即血药谷浓度应大于最低抑菌浓度,即使降低至T>70%MIC,也没有患者的血药浓度达到治疗范围,因此不宜使用该类药物。但对于碳青霉烯类敏感的病原体,建议在用药时进行治疗药物监测,以保证疗效并避免耐药菌的产生。

伏立康唑为典型的在ECMO治疗时血药浓度变化较大的药物,文献报道ECMO管路可吸附伏立康唑,在初期造成血药浓度降低,而随着管路吸附的药物饱和,在治疗后期可能导致血药浓度过高,考虑曲霉菌患者一般疗程较长,治疗中的血药浓度波动可能带来疗效不佳,或毒副作用导致的治疗不能继续进行,因此对使用ECMO的患者进行伏立康唑血药浓度监测是十分必要的^[16]。本研究中有15人使用伏立康唑,但仅有4人进行治疗药物监测,反映出临床对该类药物的监测未能给予足够重视。在4例患者中,仅有1例在治疗范围内,1例过低,2例过高,可见应加强该类药物的药学监护,减少治疗失败。

其他常用药物中,根据文献报道,奥司他韦在ECMO时可能会有蓄积,但无需调整剂量,主要考虑的是口服药物是否会在危重症患者中因为口服生物利用度的改变而影响治疗效果^[17]。ECMO治疗过程中, β -内酰胺酶抑制剂、阿米卡星、卡泊芬净、阿奇霉素等的药代动力学均不会发生显著变化^[18],因此治疗过程中主要考虑的是危重症患者本身造成的药物药代动力学变化,以及CRRT等治疗措施的影响。而替加环素、多黏菌素等缺乏大规模数据,仅有个案报道认为ECMO不影响替加环素的药代动力学^[19];多粘菌素B由于未在美国上市,相关研究罕见。

4 小结

危重患者多合并各种脏器功能不全、低蛋白血症,药物的药代动力学与正常情况不同,如果联合使用各种生命支持设备,如ECMO、CRRT等,则情况更为复杂,需要进行治疗药物监测。ECMO对药物药代动力学的影响主要体现在^[20-21]:管路吸附;脂溶性和蛋白结合率高的药物容易被吸附,管路的材质也有很大的影响;增加分布容积;改变清除率等。对于已知血药浓度会受到ECMO影响的药物,如伏立康唑;或血药浓度监测能够明确指导治疗的药物,如万古霉素、碳青霉烯类药物等,建议临床应密切监测,加强药学监护,以提高患者的治疗效果。随着耐药菌的增加,替加环素、多黏菌素等药物使用逐渐增加,对这些药物在危重患者和体外生命支持情况下的药动学改变进行进一步的研究,也势在必行。

参考文献

[1] Hahn J, Choi J H, Chang M J. 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.

- [2] 李丹. 检验科微生物室多重耐药的检测及分析 [J]. *中外医学研究*, 2020, 18(10): 56-58.
- [3] 陈玥, 朱曼, 王秀英, 等. 临床药师干预下万古霉素用药行为分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(5): 295-297, 318.
- [4] 王晓雪, 陈文清, 孔旭东, 等. 人血浆中亚胺培南和美罗培南的UPLC-MS/MS分析方法建立及治疗药物监测 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(3): 218-222.
- [5] 王晓雪, 陈文清, 刘慧芳, 等. 利用同位素稀释质谱法测定人血浆中伏立康唑及治疗药物监测实践 [J]. *中国药师*, 2019, 22(7): 1189-1192.
- [6] 陈文清, 杭永付, 张丹, 等. $f\%T_{MIC}$ 计算模型的建立及重症患者碳青霉烯类抗菌药物个体化用药方案的优化 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(15): 1313-1317.
- [7] Ye Z K, Chen Y L, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(11): 3020-3025
- [8] Leroux S, Ullmann A J. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(12): 1115-1121.
- [9] Abdul-Aziz M H, Alffenaar, J C, Bassetti M. et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 7. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1.
- [10] Tängdén T, Ramos Martín V, Felton T W, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(7): 1021-1032.
- [11] Ye Z K, Chen Y L, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society [J]. *J Antimicrob Chemother*. 2016, 71(11): 3020-3025.
- [12] Moore J N, Healy J R, Thoma B N, et al. A population pharmacokinetic model for vancomycin in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation therapy [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5(9): 495-502.
- [13] Butler D F, Lee B, Molitor-Kirsch E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-associated bloodstream infections in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36 (3): 346-347.
- [14] 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.
- [15] 胡付品, F.-P.Hu, Y. Guo, et al. 2005-2014年CHINET中国细菌耐药性监测网5种重要临床分离菌的耐药性变迁 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(1): 93-99.
- [16] Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients [J]. *Infection*, 2017, 45(6): 737-779.
- [17] Lemaitre F, Luyt C E, 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
- [18] Ha M A, Sieg A C. Evaluation of Altered Drug Pharmacokinetics in Critically Ill Adults Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(2): 221-235.
- [19] Veinstein A, Debouverie O, Gregoire N, et al. Lack of effect of extracorporeal membrane oxygenation on tigecycline pharmacokinetics [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(4): 1047-1048.
- [20] Shekar K, Fraser J F, Smith M T, et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(6): 741. e9-18.
- [21] Park J, Shin D A, 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.