

体外膜肺氧合治疗中抗菌药物的药物代谢动力学改变研究进展

王宇,夏天一,朱曼*,陈玥

中国人民解放军总医院 药剂科,北京 100853

【摘要】体外膜肺氧合是一种应用于急性呼吸/循环衰竭危重症患者的体外生命支持技术,临床应用过程中常伴有抗菌药物的治疗,且会导致多种抗菌药物药物代谢动力学(PK)的显著改变,影响药物治疗结局和临床转归。本文通过检索中英文期刊数据库,归纳总结了体外膜肺氧合对抗菌药物PK的影响、变化特点与规律,并指出体外膜肺氧合对不同种类抗菌药物影响差异较大,现有研究多为体外分析及病例报道,证据级别不高,未来仍需大样本随机对照研究,以期能为体外膜肺氧合患者给予合适的给药方案提供参考。

【关键词】体外膜肺氧合;抗菌药物;药物代谢动力学

【中图分类号】R472.2

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)07-0026-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.007

Research on pharmacokinetic changes of antibacterial drugs in extracorporeal membrane oxygenation

WANG Yu, XIA Tian-yi, ZHU Man*, CHEN Yue

Department of Pharmacy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种经皮置入的体外心肺机械辅助技术^[1],用于常规生命支持无效的各种急性循环或呼吸衰竭的生命支持治疗。体外膜肺氧合患者常并发感染,需应用抗菌药物治疗。ECMO患者的抗菌药物药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)受ECMO回路、患者临床背景和药物理化性质等多因素影响,而ECMO则通过改变药物的表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)、清除率(clearance, CL)、半衰期(half-life, $t_{1/2}$)和蛋白结合状态等导致抗菌药物PK的改变^[1]。本研究通过检索中国知网、万方、PubMed、ResearchGate等中英文期刊数据库,以ECMO、抗菌药物、PK等为关键词,追踪ECMO患者抗菌药物PK的变化规律和特点,以为患者提供合适的给药方案,并为治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)提供参考。

1 ECMO对抗细菌药物PK的影响

1.1 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂类药物

一项病例对照研究提示,ECMO患者与非ECMO患者的哌拉西林/他唑巴坦血清浓度和PK参数(V_d 、 CL 、 $t_{1/2}$)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),提示ECMO回路对该药PK无明显影响。但ECMO患者中哌拉西林/他唑巴坦的治疗浓度达标率较低,约60%患者的药物浓度不达标,用药方案推荐参考重症患者的治疗策略(3b级)^[2]。

1.2 头孢菌素类药物

1.2.1 头孢曲松 一项体外研究结果显示,ECMO回路中头孢曲松的24 h平均回收率为80%,提示ECMO回路可能对头孢曲松的吸附效应较小^[3]。但头孢曲松为高蛋白结合率的亲脂性药物^[4],因此ECMO回路对该药的体内吸附效应尚不明确。

1.2.2 头孢噻肟 一项针对ECMO新生儿的群体

基金项目:基于真实世界研究的体外膜肺氧合临床应用与抗感染药物用药特征分析(项目编号:2020-01)

*通信作者:朱曼,Email:zhucindy301@189.cn

PK研究表明,头孢噻肟 V_d 增加, CL 不变,标准剂量可为 ECMO 新生儿提供足够的治疗浓度。该研究建议 ECMO 新生儿头孢噻肟剂量为 50 mg/kg bid(出生<1 周)、50 mg/kg tid(出生 1~4 周)和 37.5 mg/kg qid(出生>4 周)(2b 级)^[5]。

1.3 碳青霉烯类药物

1.3.1 亚胺培南 2 例肺移植术后呼吸窘迫综合征患者接受 ECMO 治疗的病例提示:亚胺培南谷浓度个体差异明显,推荐高剂量方案(每 24 h 给予 4 g),并进行 TDM(4 级)^[6]。

1.3.2 美罗培南 美罗培南为低蛋白结合率的亲水性药物,体外研究表明,美罗培南在 ECMO 回路中 3 h 和 6 h 的平均回收率分别为 82.9% 和 62.0%^[7],但该药 24 h 的平均回收率仅为 20.0%,提示美罗培南在 ECMO 回路中随时间延长出现明显的药物损失,主要由于该药在 37℃ 不稳定,自发降解效应显著所致^[8]。

临床研究表明,ECMO 患者与非 ECMO 患者的美罗培南浓度和 PK 参数差异无统计学意义,表明 ECMO 回路本身对该药 PK 影响较小^[2,9],但标准剂量下约 10% 患者的药物浓度不达标^[2]。其中连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)组美罗培南血浆浓度明显高于具备残肾功能组(2b 级)^[9],推测 ECMO 患者 PK 参数的个体差异可能与肾脏清除率的变化有关。对敏感菌[最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)<2 mg/L]可以给予美罗培南 1 g q8 h,但对于 MIC≥8 mg/L 或肌酐清除率升高的患者,可能需要增加剂量(3b 级)^[2]。

1.4 氨基糖苷类药物

1.4.1 阿米卡星 一项成人的病例对照研究显示,ECMO 对阿米卡星血浆峰浓度和谷浓度无明显影响,但在 25 mg/kg 的标准剂量下,仍有 25% 的 ECMO 患者峰浓度不达标,建议此类患者增加剂量,并开展 TDM(3b 级)^[10]。

1.4.2 庆大霉素 庆大霉素为低蛋白结合率的亲水性药物,Dagan 等^[11]研究提示 ECMO 回路中庆大霉素吸附效应很小。多数研究指出庆大霉素在新生儿中 V_d 升高、 CL 降低、 $t_{1/2}$ 明显延长,推测患儿可能需要较高的初始剂量或较长间隔,以达目标治疗浓度,因此推荐 ECMO 新生儿庆大霉素初始剂量为 2.5 mg/kg q18 h(3b 级)^[12]。

1.4.3 妥布霉素 一项妥布霉素动物模型研究指出,ECMO 组与非 ECMO 组相比, V_d 和 $t_{1/2}$ 明显增加、 CL 未见差异。ECMO 对妥布霉素的 CL 影响较小,其 $t_{1/2}$ 延长可能是由于 ECMO 引起 V_d 增加所致,故建议增加药物剂量而给药间隔不变^[13]。

1.5 糖肽类及噁唑烷酮类药物

1.5.1 万古霉素 万古霉素是中度蛋白结合率的亲水性药物,ECMO 体外回路中该药的 24 h 回收率为 90%^[8],且 48 h 内保持稳定^[14],提示 ECMO 回路对万古霉素的吸附效应较小。

使用 ECMO 时,新生儿的万古霉素峰浓度、谷浓度较对照组无显著性变化(3b 级)^[15],PK 参数中 V_d 增加、 CL 降低、 $t_{1/2}$ 延长(2b 级)^[16]。然而也有回顾性研究提出,由于使用 ECMO 时新生儿的 CL 增加,可能导致万古霉素浓度降低,建议增加初始剂量(3b 级)^[17]。

ECMO 对成人患者的万古霉素 PK 参数影响不大,但达到治疗谷浓度平均时间明显长于对照组^[18](3b 级)。由于 ECMO 或 CRRT 等体外装置会增加血浆体积,导致血液稀释,因此初始血浆浓度可能相对较低,导致患者在治疗初期不能达到目标谷浓度^[19](2b 级),可以通过给予负荷剂量和采取持续输注方案加以改善。

总体来看,ECMO 患者万古霉素 V_d 增加、 CL 降低;建议新生儿剂量为 15 mg/kg q12 h(>2.5 kg 新生儿)或 15 mg/kg q18 h(≤2.5 kg 新生儿)^[20],儿童初始剂量为 20 mg/kg,成人初始剂量为 30 mg/kg,后续治疗可根据 TDM 进行剂量调整;肾功能不全者应调整剂量,避免药物蓄积(2b 级)^[21]。

1.5.2 利奈唑胺 体外研究表明 24 h 内 ECMO 回路中利奈唑胺的平均回收率为 91%^[3],提示 ECMO 回路可能对利奈唑胺的吸附效应很小。一项对 3 例成人的病例报道指出,当耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对利奈唑胺的 MIC>1 mg/L 时,危重患者应用 ECMO 时,可能需要延长给药间隔或持续滴注并增加剂量,以达目标治疗浓度(4 级)^[22]。

1.6 甘氨酸环素类药物

ECMO 患者使用替加环素的相关研究较少。1 例肾功能正常的成人患者进行 ECMO 治疗后,给予替加环素 50 mg bid,实测的替加环素血浆浓度与预测值相似,推测 ECMO 可能对替加环素 PK 无明显影响

(4级)^[23]。

1.7 大环内酯类药物

一项对3例成人的临床观察研究表明,ECMO患者的血浆阿奇霉素浓度与接受相同剂量治疗的非ECMO患者相似;而与健康受试者相比,ECMO患者 V_d 降低、 CL 相似(4级)^[24];但鉴于该研究样本量较小,用药参考依据有限。

1.8 喹诺酮类药物

环丙沙星为中度蛋白结合率的亲脂性药物,24 h内ECMO体外回路中环丙沙星平均回收率为96%^[3],提示ECMO回路对该药吸附效应可能较小。莫西沙星、左氧氟沙星蛋白结合率和环丙沙星类似,推测ECMO回路对以上2种药物的吸附效应类似。有研究推荐ECMO患者不需要调整氟喹诺酮类药物剂量,并参照重症患者方案进行给药,但该建议需要更确切的PK数据支持^[4]。

2 ECMO对抗结核药物PK的影响

2.1 乙胺丁醇

乙胺丁醇的蛋白结合率为20%~30%,因此推测ECMO回路对该药吸附效应不明显。1例同时接受ECMO和CRRT治疗的成人的病例报道指出,ECMO回路对该药的清除无明显影响,建议肾功能正常患者的初始剂量为每日15 mg/kg,行CRRT的患者,建议根据TDM调整剂量(4级)^[25]。

2.2 利福平

利福平为高蛋白结合药物,因此推测该药受ECMO回路的吸附效应较明显。1例成人的病例报道指出,对于严重肾功能不全的患者,建议每日剂量为300~600 mg,分为2~4次给药(4级)^[25]。另有1例成人的病例报道表明,利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素联合治疗中,利福平的剂量增加至1200 mg才能达到治疗药物浓度(4级)^[26]。

3 ECMO对抗真菌药物PK的影响

3.1 两性霉素B

两性霉素B为高蛋白结合的亲脂性药物,推测该药可能会被ECMO回路吸附(2b级)^[27]。1例两性霉素B脂质体(每日3 mg/kg)与卡泊芬净、氟胞嘧啶联

合治疗的成人病例报道,其药物浓度在治疗范围内,但未提及该药相关PK参数(4级)^[28]。

3.2 氟康唑

氟康唑为低亲脂性药物,24 h内ECMO体外回路平均回收率为91%,推测该药可能被ECMO回路吸附的较少^[3]。ECMO新生儿氟康唑 V_d 增加, CL 无明显变化,可以达到预防浓度,但较难达到治疗浓度^[29]。一项队列研究建议ECMO新生儿每周可使用25 mg/kg氟康唑预防念珠菌感染,而治疗则需增加剂量(2b级)^[29]。对于儿童患者(≤ 2 岁),推荐负荷剂量分别为12 mg/kg(预防)和35 mg/kg(治疗),维持剂量为6 mg/kg(预防)和12 mg/kg(治疗)以达到目标浓度^[30]。

3.3 伏立康唑

伏立康唑为中度蛋白结合率的亲脂性药物,推测该药可被ECMO回路明显吸附^[4]。体外研究显示,ECMO回路中伏立康唑损失约71%^[31],其浓度可低至无法检测。一项成人ECMO患者的病例报道指出,伏立康唑在初期负荷剂量治疗下(400 mg bid),药物浓度无明显升高,推测为回路吸附所致,与体外研究结果一致。但随着治疗时间的延长,其峰浓度、谷浓度明显升高,提示伏立康唑被ECMO回路的吸附可能存在饱和现象,推荐对该药进行TDM以保证疗效、减少药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)(4级)^[32]。

3.4 米卡芬净

米卡芬净蛋白结合率高(>99%),24 h内ECMO体外回路中药物浓度下降58%^[33],推测该药可能被ECMO回路显著吸附。一项研究指出,ECMO婴幼儿米卡芬净的 V_d 、 CL 升高,建议使用ECMO的念珠菌感染新生儿用药剂量为每日2.5 mg/kg(预防)或5 mg/kg(治疗)(2b级)^[33]。

3.5 卡泊芬净

卡泊芬净亲脂性低,蛋白结合率高(约97%),24 h内ECMO体外回路中药物平均回收率为56%^[3]。但有临床研究表明ECMO几乎不影响成人卡泊芬净PK参数(4级)^[32],考虑到该研究病例数不足,无法和体外研究匹配,因此ECMO对成人患者卡泊芬净的影响尚不明确。使用ECMO新生儿卡泊芬净的谷浓度和峰浓度偏低, CL 呈现增加趋势,在正常和高治疗剂量下均不能达到有效治疗浓度(4级)^[34]。

4 ECMO对抗病毒药物PK的影响

4.1 奥司他韦

奥司他韦在ECMO患者中PK参数改变和肾功能密切相关。肾功能正常的ECMO成人及儿童患者PK参数无明显变化(2b级)^[35];肾功能不全的ECMO患者 C_{\max} 与 V_d 升高4~5倍。一项对于连续性静脉-静脉血液透析合并/不合并ECMO的危重症成人前瞻性研究中指出,考虑奥司他韦为口服制剂,肠道吸收受损的重症患者可能影响疗效,建议肾功能正常的ECMO患者治疗剂量为150 mg bid,肾功能不全的患者考虑减少剂量^[36],并根据TDM调整日剂量(2b级)^[37]。

4.2 帕拉米韦

1名10岁男童在使用ECMO时,采用帕拉米韦较高治疗剂量5.4 mg/kg qd,取得了良好的治疗效果且未出现ADR(4级)^[38]。文献提示ECMO患者中帕拉米韦可能无需调整剂量^[39]。

4.3 更昔洛韦

1例ECMO新生儿给予更昔洛韦5 mg/kg q12 h治疗巨细胞病毒肺炎,可达治疗谷浓度且无累积现象(4级)^[40]。另有研究指出,新生儿在使用更昔洛韦治疗时,应至少给予6 mg/kg q12 h,并进行TDM以减少ADR^[39]。

4.4 利巴韦林

1例新生儿病例报道指出,在ECMO治疗的48 h内,利巴韦林的血浆浓度降低,不足以抑制病毒复制。建议对于肾功能正常或接受CRRT的行ECMO治疗的患者,使用20 mg/kg的维持剂量(4级)^[41]。

综上,ECMO对不同种类抗菌药物的影响差异较大。现有研究虽可以较为全面地了解ECMO治疗下不同种类抗菌药物的PK变化情况,但对于临床优化治疗方案依然存在较大的局限性。例如集中于新生儿和儿童的病例报道较多,尚且缺乏针对成人的大样本多中心研究数据支持,不能够形成有效的临床证据;部分药物仅有体外数据,部分药物体内数据不匹配。随着ECMO在我国临床应用的发展,应着力开展高证据等级临床试验,推广高效准确的治疗药物监测技术,以确定适合中国人群的给药方案和TDM策略。

【参考文献】

- [1] 杨峰,王粮山. 成人体外膜氧合循环辅助专家共识[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2018, 4(2): 114-122.
- [2] 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.
- [3] Shekar K, Roberts J A, McDonald C I, 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.
- [4] 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.
- [5] Ahsman M J, Wildschut E D, Tibboel D, et al. Pharmacokinetics of cefotaxime and desacetylcefotaxime in infants during extracorporeal membrane oxygenation [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(5): 1734-1741.
- [6] Welsch C, Augustin P, Allyn J, et al. Alveolar and serum concentrations of imipenem in two lung transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. Transpl Infect Dis, 2015, 17(1): 103-105.
- [7] Wildschut E D, Ahsman M J, Allegaert K, et al. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(12): 2109-2116.
- [8] Shekar K, Roberts J A, McDonald C I, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation [J]. Crit Care, 2012, 16(5): R194.
- [9] Shekar K, Fraser J F, Taccone F S, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study [J]. Crit Care, 2014, 18(6): 565.
- [10] 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.
- [11] Dagan O, Klein J, Gruenwald C, et al. Preliminary studies of the effects of extracorporeal membrane oxygenator on the disposition of common pediatric drugs [J]. Ther Drug Monit, 1993, 15(4): 263-266.
- [12] Bhatt-Mehta V, Johnson C E, Schumacher R E. Gentamicin pharmacokinetics in term neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. Pharmacotherapy, 1992, 12(1): 28-32.
- [13] Möller J C, Gilman J T, Kearns G L, et al. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on tobramycin pharmacokinetics in sheep [J]. Crit Care Med, 1992, 20(10): 1454-1458.
- [14] Lemaitre F, Hasni N, Leprince P, et al. Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood [J]. Crit Care, 2015, 19(1): 40.
- [15] Buck M L. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. Pharmacotherapy, 1998, 18(5): 1082-1086.
- [16] Amaker R D, DiPiro J T, Bhatia J. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996,

- 40(5): 1139–1142.
- [17] Cies J J, Moore W S, Nichols K, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of vancomycin in neonates on extracorporeal life support[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(10): 977–985.
- [18] Park S J, Yang J H, Park H J, et al. Trough concentrations of vancomycin in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141016.
- [19] Wu C C, Shen L J, Hsu L F, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(7): 560–570.
- [20] Hoie E B, Swigart S A, Leuschen M P, et al. Vancomycin pharmacokinetics in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Clin Pharm*, 1990, 9(9): 711–715.
- [21] Donadello K, Roberts J A, Cristallini S, et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 632.
- [22] De Rosa F G, Corcione S, Baietto L, et al. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(6): 590–591.
- [23] 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.
- [24] Turner R B, Rouse S, Elbarbry F, et al. Azithromycin pharmacokinetics in adults with acute respiratory distress syndrome undergoing treatment with extracorporeal–membrane oxygenation[J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(1): 72–73.
- [25] Strunk A K, Ciesek S, Schmidt J J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ethambutol and rifampicin in a tuberculosis patient with acute respiratory distress syndrome undergoing extended daily dialysis and ECMO treatment[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 42: 1–3.
- [26] Kim H S, Lee E S, Cho Y J. Insufficient serum levels of antituberculosis agents during venovenous extracorporeal membrane oxygenation therapy for acute respiratory distress syndrome in a patient with miliary tuberculosis[J]. *Asaio J*, 2014, 60(4): 484–486.
- [27] Dzierba A L, Abrams D, Brodie D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 66.
- [28] 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.
- [29] Watt K M, Benjamin D K, Cheifetz I M, et al. Pharmacokinetics and safety of fluconazole in young infants supported with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(10): 1042–1047.
- [30] Watt K M, Gonzalez D, Benjamin D K, et al. Fluconazole population pharmacokinetics and dosing for prevention and treatment of invasive candidiasis in children supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59(7): 3935–3943.
- [31] Mehta N M, Halwick D R, Dodson B L, et al. Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an ex vivo experiment [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(6): 1018–1024.
- [32] 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.
- [33] Autmizguine J, Hornik C P, Benjamin D K, et al. Pharmacokinetics and safety of micafungin in infants supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(11): 1204–1210.
- [34] Koch B C, Wildschut E D, Goede A L, et al. Insufficient serum caspofungin levels in a paediatric patient on ECMO [J]. *Med Mycol Case Rep*, 2012, 2: 23–24.
- [35] Eyles R F, 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 [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32 (12): 1061–1069.
- [36] Wildschut E D, de Hoog M, Ahsman M J, et al. Plasma concentrations of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill children on extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e10938.
- [37] Mulla H, Peek G J, Harvey C, et al. Oseltamivir pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2013, 41(1): 66–73.
- [38] Shetty A K, Ross G A, Pranikoff T, et al. Oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza pneumonia during therapy in a renal transplant recipient [J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16 (5) : e153–e157.
- [39] 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.
- [40] Hocker J R, Cook L N, Adams G, et al. Ganciclovir therapy of congenital cytomegalovirus pneumonia [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9(10): 743–745.
- [41] Aebi C, Headrick C L, McCracken G H, et al. Intravenous ribavirin therapy in a neonate with disseminated adenovirus infection undergoing extracorporeal membrane oxygenation: pharmacokinetics and clearance by hemofiltration [J]. *J Pediatr*, 1997, 130(4): 612–615.

收稿日期:2019-12-10

本文编辑:蒋少薇