

ECMO 支持治疗新型冠状病毒肺炎患者的抗真菌药物应用要点

林彬¹, 陈俊杰^{2*} (1.浙江大学医学院附属第二医院长兴院区药学部, 浙江 湖州 313100; 2.宜兴市人民医院重症医学科, 江苏 宜兴 214200)

摘要: 体外膜氧合支持治疗是目前新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者最强有力的呼吸/心脏支持手段。COVID-19 的危重型患者病程时间较长, 前期有使用激素治疗的可能, 较多患者均会存在细胞免疫抑制的情况, 尤其是需要入住 ICU 进行有创机械通气的患者, 继发真菌感染的情况值得关注。本文从 ECMO 的概述、抗真菌药物 PK/PD 及抗真菌药物应用要点等进行讨论, 为 COVID-19 后期继发真菌感染患者的个体化药物治疗提供参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 体外膜氧合; 抗真菌药物

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)07-0788-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.004

引用本文: 林彬, 陈俊杰. ECMO 支持治疗新型冠状病毒肺炎患者的抗真菌药物应用要点[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 788-792.

Keypoint of Antifungal Application for ECMO Supported COVID-19 Patients

LIN Bin¹, CHEN Junjie^{2*} (1.Department of Pharmacy, Changxing Branch, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Huzhou 313100, China; 2.Department of Critical Care Medicine, Yixing People's Hospital, Yixing 214200, China)

ABSTRACT: Extracorporeal membrane oxygenation is currently the most powerful means of respiratory/cardiac support for COVID-19 patients. The critically ill patients with COVID-19 have a longer time of disease course and may be treated with corticosteroids in the early stage. Cellular immunosuppression may occur in many patients, especially those who need to be admitted to the ICU for mechanical ventilation. The fungal infection of these patients in the later stages is worthy of attention. This article discussed the overview of ECMO, PK/PD of antifungal drugs and keypoint of application. Provided a reference for the individualized drug treatment of patients with secondary fungal infection in the late COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; extracorporeal membrane oxygenation(ECMO); antifungal

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持治疗是目前新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者最后的呼吸/心脏支持手段, 是治疗危重型 COVID-19 的强有力措施^[1]。COVID-19 危重型患者由于病程时间较长, 前期有使用激素治疗的可能, 因此较多患者存在细胞免疫抑制的情况, 尤其是需要入住 ICU 进行有创机械通气的患者, 继发真菌感染的情况值得关注。有 1 项纳入 99 例 COVID-19 患者的临床研究提示, 鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、曲霉菌属、念珠菌属等均会出现继发感染等可能^[2]。其他病毒性肺炎(如 H1N1、SARS 等)的研究均提示, 曲霉菌感染可能是病毒性肺炎后的主要继发感染类型^[3-6]。因此在重型、危重型 COVID-19 患者的临床治疗后期应注意抗真菌药物使用时机, 尤其在 ECMO 支持治疗下, 应注意抗真菌药物的剂量调整。本

文从 ECMO 的概述、抗真菌药物 PK/PD 概述及抗真菌药物剂量调整的策略进行讨论, 为 COVID-19 后期继发真菌感染患者的个体化药物治疗提供参考。

1 ECMO 概述及其对药动学的影响

ECMO 是将患者的静脉血引流至体外, 经过氧合和排出二氧化碳后回输体内, 承担了气体交换和(或)部分血液循环功能。根据血液回输的路径不同, ECMO 主要有静脉-静脉和静脉-动脉 2 种形式, 前者仅具有呼吸辅助作用, 而后者同时具有循环和呼吸辅助作用^[7]。

ECMO 支持治疗时, 对于血流动力学的影响是全方位的, 不同的模式、连接方式、参数设置对血流动力学参数的影响不尽相同^[8]。同时, 理论上 ECMO 对于药动学的影响也是可以预见的, 不仅仅从血流动力学方面, 还有膜的隔离效应及管

作者简介: 林彬, 男, 药师 Tel: (0572)6267652 E-mail: lb_wzmc@126.com
(0572)6267652 E-mail: yxph1325@163.com

*通信作者: 陈俊杰, 男, 硕士, 主治医师 Tel:

路对高脂溶性药物的吸附效应均对药物的药动学产生影响^[9-10]。从有限的研究来看, ECMO 对于抗菌药物药动学的影响主要体现在以下 2 个方面:

①药物的理化性质影响药物在 ECMO 管路中的丢失或隔离程度, 如药物的亲脂性、蛋白结合率。头孢曲松是高蛋白结合率的抗菌药物, 多数药物均以与白蛋白结合形式存在, 游离药物较少, 因此结合性的药物被氧合膜所分隔, 造成氧合器前端和后端的药物浓度有显著差异。伏立康唑是典型的亲脂性药物, ECMO 管路会对亲脂性药物产生吸附效应, 导致伏立康唑药物的损耗, 但这种管路产生的吸附效应是具有饱和性的^[11];

②ECMO 患者药动学改变的主要影响并非 ECMO, 而是患者的重症病理生理改变, 如脓毒症早期呈现血流动力学亢进的现象, 此时的心排量与肾脏灌注量均较正常情况下有所增加, 肾小球滤过率也显著增加, 经肾清除的药物受影响较大, 此时重症病理生理的改变是更为重要的因素^[12]。但总体而言目前缺少对于 ECMO 支持治疗患者的抗真菌药物药动学改变的临床研究, 仅能从个案报道中进行总结。

2 抗真菌药物概述与 ECMO 支持下应用要点

抗深部真菌药物临床上应用较多的主要是两性霉素 B(Amphotericin B, AmB)及其含脂制剂、三唑类及棘白菌素类药物。COVID-19 患者接受 ECMO 支持治疗时, 抗真菌药物的药动学可能由于诸多因素(包括 ECMO 管路特性、药物理化性质和患者个体因素)的影响而发生显著改变^[13-14]。一般来说, ECMO 患者的主要 PK 变化是管路对药物的吸附效应、表观分布容积(Vd)增加和药物清除减少^[14-15]。除了管路等机械因素外, 重型 COVID-19 患者病理生理的改变(如多脏器官功能衰竭、全

身炎症反应综合征、毛细血管渗漏综合征等)对于药物 PK 参数的影响可能更为显著^[12]。因此, 对 ECMO 支持治疗的患者进行给药剂量的调整就显得尤为重要^[9]。

2.1 AmB 及其含脂制剂

AmB 是目前仍然在临床广泛使用的抗真菌药物, 对于多数真菌均具有较好的杀菌活性。AmB 在体内分布广泛, 包括肝、脾、胸膜腔液、腹腔液、关节、玻璃体和房水, 均有较好的药物分布^[16-17]。但 AmB 众多的不良反应限制了其在临床的使用, AmB 的不同制剂不良反应差异较大, 临床上有去氧胆酸盐制剂和含脂制剂(包括脂质体、胆固醇复合体和脂质复合体)^[18]。AmB 是具有浓度依赖特性的抗真菌药物, 具有较长的抗真菌药物后效应, 主要 PK/PD 评价参数为 C_{max}/MIC ^[16], 具体 PK/PD 参数见表 1。有研究发现, 使用 ECMO 治疗的患者与非 ECMO 治疗的患者相比, 给予相同剂量($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)的 AmB 脂质体, C_{max} 降低了约 50%, Vd 增高了一倍以上, CL 略有增加。将氧合器前后的 AmB 脂质体浓度与患者体内峰浓度比较, 可以发现药物浓度显著降低, 氧合器后的 AmB 脂质体峰浓度仅占体内峰浓度的 68.4%^[19]。AmB 的亲脂性强、蛋白结合率高, 理论上这些因素都会导致 AmB 被管路吸附及氧合膜的隔离, 但目前仅有的个案报道对此仍有争议^[19-20]。AmB 脂质体可能会导致氧合器膜的堵塞与损坏, 因此不建议 ECMO 患者使用 AmB 脂质体制剂, 应当选用 AmB 去氧胆酸盐制剂作为此类药物的首选^[21]。因此, 在 ECMO 支持的患者中使用 AmB 抗真菌治疗时需要注意可能存在 AmB 暴露不足导致治疗失败的风险, 应当调整给药剂量避免低剂量暴露, 同时选用 AmB 的去氧胆酸盐制剂而非含脂制剂。

表 1 抗真菌药物的 PK/PD 参数

Tab. 1 PK/PD parameters of antifungal drugs

抗真菌药物	分子量/Da	游离分数/%	表观分布容积/L·kg ⁻¹	消除途径	消除半衰期/h	肾脏排泄率/%	PK/PD 靶值
两性霉素 B	926	10	4	尿液	180~360	5~10	$C_{max}/MIC \geq 2$
氟康唑	306	88	0.7	肾途径	20~40	80	$AUC_{24}/MIC \geq 25$
艾沙康唑	437	<1	6.42	肝途径, 肾途径	130	50	$AUC_{24}/MIC \geq 25$
伊曲康唑	706	<1	0.14	肝途径	16~25	<1	$AUC_{24}/MIC \geq 25$
泊沙康唑	700	<1	3.22~4.21	肝途径	20~66	17	$AUC_{24}/MIC \geq 25$
伏立康唑	349	40	4.6	肝途径	12	<2	$AUC_{24}/MIC \geq 25$
阿尼芬净	1 140	<1	0.4~0.7	肝途径	26.5	<1	$AUC_{24}/MIC \geq 10$
卡泊芬净	1 093	3	0.11	肝途径	9~11	1	$AUC_{24}/MIC \geq 10$
米卡芬净	1 270	<1	0.39	肝途径	14~17	可忽略不计	$AUC_{24}/MIC \geq 10$

2.2 三唑类

2.2.1 氟康唑 氟康唑口服吸收较好, 有接近 90% 的生物利用度。氟康唑治疗口咽念珠菌感染时的临床治疗效果与 $fAUC_{0-24}/MIC$ 相关, 一般认为氟康唑的 PK/PD 靶目标为 $fAUC_{0-24}/MIC \geq 25$ ^[16]。

1 项纳入 77 例患者的临床研究显示, 氟康唑呈现剂量依赖的特性, 且氟康唑 AUC 或剂量/MIC 越高, 患者死亡率越低^[22]。另有 1 项纳入 96 例念珠菌血症患者的前瞻性队列研究提示, 氟康唑的药效学参数与临床结局相关^[23]。具体 PK/PD 参数见表 1。在体外研究中, ECMO 管路及附件对于氟康唑的吸附效应几乎可以忽略不计, ECMO 循环 24 h 后, 氟康唑的平均回收率达 95%~98%^[24-26]。而且, 氟康唑蛋白结合率相对较低, 不易受氧合器膜隔离效应的影响。有 1 项纳入 40 例儿童 367 个样本的研究表明, 氟康唑的 V_d 在 ECMO 治疗的患儿中有所增大, 接受 ECMO 治疗的患儿可能需要更高的氟康唑预防剂量 ($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和治疗剂量 ($35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 以及标准维持剂量, 以达到与未使用 ECMO 患儿相似的药物体内暴露^[27]。另有 1 项纳入 10 例新生儿的研究提示, 氧合器膜对于氟康唑的提取量极少, 与 ECMO 治疗前的药动学参数相比, 使用 ECMO 治疗的新生儿具有更高的 V_d , 但 CL 基本相似, 可能需要更高的氟康唑剂量才能达到未进行 ECMO 治疗时的体内药物暴露^[28]。

2.2.2 伏立康唑 伏立康唑是具有非线性药动学特征的抗真菌药物, 其在体内广泛分布, 在脑脊液中也能达到较好的药物浓度, 在健康志愿者皮下脂肪组织间液中的靶组织暴露与血浆暴露高度相当^[29-30]。伏立康唑治疗念珠菌病的临床研究显示, $fAUC_{0-24}/MIC \geq 25$ 为其最佳靶目标且与临床治疗成功密切相关^[16]。对于侵袭性曲霉菌感染, 伏立康唑的疗效则与谷浓度密切相关, 当谷浓度为 $1 \sim 5.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 临床疗效最佳且不良反应最小^[31], 具体 PK/PD 参数见表 1。1 项对 2 例在 ECMO 期间使用伏立康唑的患者进行的药动学研究表明, 由于伏立康唑的亲脂性强, 初期可能会被 ECMO 管路所吸附造成药物损耗, 但后期由于吸附效应呈现饱和性, 导致伏立康唑峰、谷浓度均偏高, 可能会带来不良反应的增加, 应当在 TDM 的指导下调整剂量^[32]。1 项体外模拟 ECMO 模型研究中, 经过 24 h 的循环, 伏立康唑的丢失量达到 71%, 极大地影响了伏立康唑的治疗有效性^[10]。有个案

报道在接受 ECMO 治疗的患者中使用伏立康唑治疗, 24 h 后伏立康唑血药浓度极低, 以至于无法定量检测^[33]。因此, 在 ECMO 支持治疗期间, 患者体内伏立康唑的 PK 参数变异较大, 对其常规进行治疗药物监测以指导给药方案的调整是十分有必要的^[34]。

2.2.3 泊沙康唑 泊沙康唑为伊曲康唑的衍生物, 但目前国内口服混悬液剂型的生物利用度较差, 需要配合高脂饮食提高药物吸收, 组织分布较伏立康唑差, 极少进入脑脊液与玻璃体内。 $fAUC/MIC$ 是评价泊沙康唑 PK/PD 较好的参数指标, 且能够用于预测临床疗效^[35], 但对于其最佳靶目标的临床研究较少, 目前的有限研究提示预防需要谷浓度 $>0.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 目标治疗浓度 $>1.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[36-37]。具体 PK/PD 参数见表 1。泊沙康唑在 ECMO 治疗过程中的剂量调整与药动学研究尚无相关报道, 但泊沙康唑接近 100% 的蛋白结合率应当引起重视, 可能会导致氧合器膜产生的隔离效应。

2.3 棘白菌素类

卡泊芬净具有三相、非线性药动学特征^[13], $C_{\max}/MIC$ 、 AUC_{0-24}/MIC 与卡泊芬净的治疗效果相关^[44]。米卡芬净、阿尼芬净对念珠菌分离株的抑制和杀灭相关的 $fAUC/MIC \geq 10$ ^[15], 具体 PK/PD 参数见表 1。在 2 例 ECMO 支持治疗的患者中, 常规剂量给药的卡泊芬净在体内药物暴露并未发生显著改变^[38], 提示在成人患者中可能无需调整卡泊芬净的给药剂量。但另有在儿童中的个案报道显示, 尽管使用了高剂量的卡泊芬净, 患儿仍处于药物暴露不足的状态。但卡泊芬净的亲脂性与蛋白结合率均较低, 药物暴露不足可能与 ECMO 改变了患儿的药物代谢有关^[39]。因此, 在 ECMO 患儿中卡泊芬净的给药剂量可能需要在治疗药物监测下进行调整。

1 项在 12 名新生儿的研究提示, ECMO 支持治疗的患儿体内米卡芬净的 PK 发生了改变, 尤其是 V_d 改变较为显著 (高出非 ECMO 治疗的患儿 20%~90%), 此外, 可能还与管路对米卡芬净的吸附效应有关, 若要达到非 ECMO 治疗患儿的同样的药物暴露, 可能需要更高的米卡芬净剂量^[40]。阿尼芬净目前仅有 1 例个案报道, 阿尼芬净的 V_d 、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-24} 和 CL 与非 ECMO 患者相比未发生显著改变, 提示阿尼芬净在 ECMO 患者中可能无

需调整剂量^[41], 尚待更多研究来证实此结论。

3 总结

COVID-19 危重型患者的救治中使用 ECMO 进行生命支持治疗, 治疗过程中抗真菌药物的给药剂量调整与药学监护是无法回避的问题, 但目前对于抗真菌药物剂量调整的问题仍然知之甚少。在处理 ECMO 患者抗真菌药物剂量调整的问题时, 应当谨记: 不能孤立看待 ECMO 对药物 PK 的影响程度, 药物 PK 的改变必定是综合因素的考量。根据目前已有的文献报道来看, ECMO 本身相较其他支持治疗(如肾脏替代治疗)对药物 PK 参数的影响可能较小, 而重症病理生理的改变对于药物 PK 参数的影响更为显著。此外, 使用 ECMO 支持治疗的患者进行常规的治疗药物监测对于防止药物亚浓度暴露和降低药物相关不良事件的发生是十分必要的^[9,42-43]。期待后续有更多的 ECMO 支持下的药动学研究来完善抗真菌药物给药剂量调整的策略。

REFERENCES

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行第二版) [S]. 2020.
- [2] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [3] WANG H J, DING Y Q, XU J, et al. Death of a SARS case from secondary aspergillus infection [J]. *Chin Med J*, 2004, 117(8): 1278-1280.
- [4] SCHAUWVLIEGHE A F A D, RIJNDERS B J A, PHILIPS N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: A retrospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(10): 782-792.
- [5] WAUTERS J, BAAR I, MEERSSEMAN P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: A retrospective study [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(11): 1761-1768.
- [6] WANG H J, DING Y Q, LI X, et al. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(5): 507-508.
- [7] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 成人体外膜氧合循环辅助专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(12): 886-894.
- [8] BURKHOFF D, SAYER G, DOSHI D, et al. Hemodynamics of mechanical circulatory support [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(23): 2663-2674.
- [9] ABDUL-AZIZ M H, ROBERTS J A. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: Does the system matter? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(1): 71-82.
- [10] 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.
- [11] ABDUL-AZIZ M H, SHEKAR K, ROBERTS J A. Antimicrobial therapy during ECMO-customised dosing with therapeutic drug monitoring: The way to go? [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019, 38(5): 451-453.
- [12] ROBERTS J A, ABDUL-AZIZ M H, LIPMAN J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(6): 498-509.
- [13] STONE J A, HOLLAND S D, WICKERSHAM P J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(3): 739-745.
- [14] LOUIE A, DEZIEL M, LIU W G, et al. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of systemic candidiasis: Importance of persistence of caspofungin in tissues to understanding drug activity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(12): 5058-5068.
- [15] ANDES D R, DIEKEMA D J, PFALLER M A, et al. *In vivo* pharmacodynamic target investigation for micafungin against *Candida albicans* and *C. glabrata* in a neutropenic murine candidiasis model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(10): 3497-3503.
- [16] LEPAK A J, ANDES D R. Antifungal PK/PD considerations in fungal pulmonary infections [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(6): 783-794.
- [17] BELLMANN R, SMUSZKIEWICZ P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: Practical implications for optimized treatment of patients [J]. *Infection*, 2017, 45(6): 737-779.
- [18] STEIMBACH L M, TONIN F S, VIRTUOSO S, et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-a systematic review and meta-analysis [J]. *Mycoses*, 2017, 60(3): 146-154.
- [19] ZHAO Y J, SEELHAMMER T G, BARRETO E F, et al. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(1): 89-95.
- [20] FOULQUIER J B, BERNEAU P, FRÉROU A, et al. Liposomal amphotericin B pharmacokinetics in a patient treated with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Med Mal Infect*, 2019, 49(1): 69-71.
- [21] BRANICK K, TAYLOR M J, TRUMP M W, 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.
- [22] PAI M P, TURPIN R S, GAREY K W. Association of fluconazole area under the concentration-time curve/MIC and dose/MIC ratios with mortality in nonneutropenic patients with candidemia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(1): 35-39.
- [23] BADDLEY J W, PATEL M, BHAVNANI S M, et al. Association of fluconazole pharmacodynamics with mortality in patients with candidemia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(9): 3022-3028.
- [24] 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): 164. Doi: 10.1186/s13054-015-0891-z.
- [25] SHEKAR K, ROBERTS J A, BARNETT A G, et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane

- oxygenation? Illustrative data from ovine models [J]. *Crit Care*, 2015(19): 437. Doi: 10.1186/s13054-015-1151-y.
- [26] WATT K M, COHEN-WOLKOWIEZ M, WILLIAMS D C, et al. Antifungal extraction by the extracorporeal membrane oxygenation circuit [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017, 49(3): 150-159.
- [27] WATT K M, GONZALEZ D, BENJAMIN D K J, et al. Fluconazole population pharmacokinetics and dosing for prevention and treatment of invasive Candidiasis in children supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7): 3935-3943.
- [28] WATT K M, BENJAMIN D K J, 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.
- [29] KIRBS C, KLUWE F, DRESCHER F, et al. High voriconazole target-site exposure after approved sequence dosing due to nonlinear pharmacokinetics assessed by long-term microdialysis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019(131): 218-229.
- [30] FELTON T, TROKE P F, HOPE W W. Tissue penetration of antifungal agents [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(1): 68-88.
- [31] PASCUAL A, CALANDRA T, BOLAY S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2): 201-211.
- [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] 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.
- [34] BRÜGGEMANN R J, ANTONIUS T, HEIJST A V, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in a child with invasive aspergillosis requiring extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(6): 643-646.
- [35] SEYEDMOUSAVI S, MOUTON J W, VERWEIJ P E, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole for invasive aspergillosis [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013, 11(9): 931-941.
- [36] MÄRTSON A G, VERINGA A, VAN DEN HEUVEL E R, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring in clinical practice and longitudinal analysis of the effect of routine laboratory measurements on posaconazole concentrations [J]. *Mycoses*, 2019, 62(8): 698-705.
- [37] JOHN J, LOO A, MAZUR S, et al. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: A pragmatic approach for adult and pediatric patients [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(11): 881-895.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] AUTMIZGUINE J, HORNIK C P, BENJAMIN D K J, et al. Pharmacokinetics and safety of micafungin in infants supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(11): 1204-1210.
- [41] AGUILAR G, FERRIOLS R, CARBONELL J A, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin during venovenous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 325. Doi: 10.1186/s13054-016-1501-4.
- [42] TROTMAN R L, WILLIAMSON J C, SHOEMAKER D M, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(8): 1159-1166.
- [43] PISTOLESI V, MORABITO S, DI MARIO F, et al. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(8). Doi: 10.1128/AAC.00583-19.

收稿日期: 2020-02-26

(本文责编: 沈倩)