

## · 临床药师与用药监护 ·

# 1 例新型冠状病毒肺炎合并重症感染患者 ECMO 联合 CRRT 治疗下抗感染治疗分析

王璐 张程亮 刘东

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 武汉 430030)

**摘要** 临床药师参与 1 例危重型新型冠状病毒肺炎合并重症感染患者行体外膜肺氧合术(ECMO)联合连续肾脏替代疗法(CRRT)的抗感染治疗过程,结合患者病情及文献资料,基于病原学检查结果、ECMO、CRRT 对药物代谢影响以及治疗药物浓度监测结果,优化抗感染治疗方案。通过对药物治疗方案的调整,患者感染得到了控制,最终好转出院。

**关键词** 新型冠状病毒肺炎;体外膜肺氧合术;连续肾脏替代疗法;重症感染;药学监护

**中图分类号:**R97 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)04-0276-03

## Analysis of Anti-infection Treatment in a Patient of Corona Virus Disease 2019 with Severe Infection and Treated with ECMO Combined with CRRT

Wang Lu, Zhang Chengliang, Liu Dong

Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**ABSTRACT** Clinical pharmacists participated in the anti-infection treatment of a patient with severe Corona Virus Disease 2019(COVID-19) with severe infection treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) combined with continuous renal replacement therapy (CRRT), and optimized the anti-infective treatment based on the patient's condition and literatures, the results of etiological examinations, effects of ECMO and CRRT on drug metabolism and the concentration of therapeutic drugs. By adjusting the drug treatment program, the infection was controlled and eventually discharged.

**KEY WORDS** Corona Virus Disease 2019; Extracorporeal membrane oxygenation; Continuous renal replacement therapy; Severe infection; Pharmaceutical care

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)和连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)是目前使用的替代治疗技术,两者联合使用能够发挥各自优势,有可能使需要生命支持的危重患者从中受益。然而患者在接受这些支持治疗时,抗菌药物的分布与清除具有一定的可变性,需要临床随时根据病情优化治疗方案。本文报道临床药师参与 1 例 ECMO 联合 CRRT 治疗患者的抗感染方案优化,并进行分析探讨,为临床合理用药提供参考。

### 1 病例资料

患者,男,42岁,体重 65 kg,1 月余前出现咳嗽、发热伴畏寒, $T_{\max}$  40℃,2020 年 2 月 1 日外院治疗,肺部 CT 示多发斑片状感染灶,考虑病毒性肺炎,新

型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸检测结果阳性,确诊为新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)。曾予氧疗、抗感染、抗病毒、激素等治疗,患者症状未见明显缓解,氧合指数逐渐下降,2 月 8 日行静脉-静脉体外膜肺氧合(VV-ECMO)治疗,同时予持续肾脏替代治疗(CRRT)。病原学检查:2 月 21 日痰培养白色念珠菌,2 月 22 日痰培养耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌,当日右股静脉 ECMO 置管处有脓性分泌物,间断发热,WBC  $40.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,给予达托霉素治疗后稍好转。3 月 3 日因病情进一步加重收入我院治疗。患者既往体健,无基础疾病,无食物药物过敏史,入院体检:T 36℃,R 20 次/min,P 92 次/min,BP 135/83 mmHg,实验室检查:WBC  $14.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 84.5%,Hb 73 g  $\cdot L^{-1}$ ,SCr 167  $\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ ,降钙素原(PCT) 4.09 ng  $\cdot$

ml<sup>-1</sup>, C反应蛋白(CRP) 112.6 mg·L<sup>-1</sup>。下呼吸道痰病原微生物高通量基因检测结果:鲍曼不动杆菌(12444)、嗜麦芽窄食单胞菌(344)、肺炎克雷伯菌(194)、铜绿假单胞菌(144)及白色念珠菌(2),入院诊断:COVID-19(危重型)。

## 2 主要治疗经过

患者入院病情危重,气管切开持续有创呼吸通气,VV-ECMO与CRRT支持治疗,患者感染明确,结合病原学检查结果,初始抗感染方案:硫酸多粘菌素B 50万单位,q12h,ivd,达托霉素0.5 g,ivd,qd,头孢他啶/阿维巴坦2.5 g,ivd,q8h,伏立康唑200 mg,鼻饲,bid;同时予埃索美拉唑注射液40 mg,ivd,bid支持治疗,考虑药物相互作用及ECMO、CRRT对抗菌药物代谢的影响,临床药师建议调整抗感染药物剂量为硫酸多粘菌素B 100万单位 q12h,达托霉素0.5 g q48h,头孢他啶/阿维巴坦1.25 g q8h,并将伏立康唑更换为卡泊芬净(首剂量70 mg,ivd,qd,维持剂量50 mg qd),同时积极完善病原学检查。医师采纳上述意见。治疗3 d后,3月6日查SARS-CoV-2核酸阳性,WBC 28.67×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N 79.1%,PCT 5.34 ng·ml<sup>-1</sup>。血培养屎肠球菌,药敏结果显示利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、替加环素敏感,余耐药。根据病原学检查及药敏结果再次调整抗感染方案,停用达托霉素,新增万古霉素0.5 g,ivd,qd,并监测万古霉素血药浓度。3月9日复查感染指标:WBC 16.75×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N 70.6%,PCT 4.55 ng·ml<sup>-1</sup>。万古霉素谷浓度(C<sub>min</sub>) 9.52 μg·ml<sup>-1</sup>,调整其给药剂量至0.5 g q12h。3月11日复查万古霉素C<sub>min</sub> 13.72 μg·ml<sup>-1</sup>;复查感染相关指标:WBC 12.78×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N 70.1%,PCT 2.95 ng·ml<sup>-1</sup>。未再调整给药方案,继续治疗后患者感染指标持续下降,病情逐渐好转稳定。

## 3 讨论

### 3.1 初始抗感染方案调整

3.1.1 ECMO下药物剂量调整 由于体外循环、药物理化性质及患者病生理等相关因素影响,在使用ECMO治疗期间,药物的药动学(PK)、药效学(PD)特性常发生改变,既往研究发现新生儿和儿童受ECMO影响明显,而根据目前有限的成人资料显示,相对于儿童,成人受ECMO影响较小<sup>[1]</sup>。研究证实ECMO可能增加亲水性药物的分布容积,而管路和氧合器膜对高脂溶性、高蛋白结合率药物存在一定

程度的吸附,因此ECMO治疗期间部分药物可能需要调整给药剂量,但由于当前相关研究有限,根据已有的研究资料,ECMO对大部分抗菌药物PK参数影响较小,结合该患者用药情况,目前已有文献证实ECMO对达托霉素<sup>[2]</sup>及头孢他啶<sup>[3]</sup>无明显影响,尚缺乏静脉使用多粘菌素B在ECMO中的资料。

3.1.2 CRRT下药物剂量调整 根据桑福德热病第48版抗微生物治疗指南,推荐CRRT下头孢他啶/阿维巴坦给药剂量为1.25 g q8h。达托霉素为浓度依赖性抗菌药物,常规推荐剂量为4~6 mg·kg<sup>-1</sup> qd。Wenisch等<sup>[4]</sup>研究证实,接受CRRT患者滤过液中可检测到达托霉素,且每24 h给药可能造成药物蓄积,模拟达托霉素每隔48 h给药8 mg·kg<sup>-1</sup>,可达足量且无累积发生,因此推荐CRRT下达托霉素给药剂量为8 mg·kg<sup>-1</sup> q48h<sup>[5]</sup>。结合该患者体重,达托霉素宜调整剂量至0.5 g q48h。2019年多粘菌素国际共识推荐意见R18及CRRT下多粘菌素B临床用药研究<sup>[6,7]</sup>,推荐肾功能受损接受替代治疗的患者无需调整多粘菌素B的负荷剂量或者维持剂量。临床数据还表明,连续静脉-静脉血液滤过透析(CVVHD)患者的药物剂量减少可能导致暴露不足,并增加不良反应发生风险。在多变量分析中,多粘菌素B每日总剂量≥200万单位与患者30 d死亡率风险的降低相关。因此将该患者多粘菌素B给药剂量调整至100万单位 q12h。

3.1.3 药物相互作用 该患者同时使用伏立康唑与埃索美拉唑,伏立康唑主要经过CYP2C19、CYP2C9以及CPY3A4代谢<sup>[8]</sup>,而质子泵抑制剂(PPI)的代谢也受肝药酶影响。研究显示,埃索美拉唑对伏立康唑的代谢具有抑制作用<sup>[9]</sup>,为避免伏立康唑与埃索美拉唑药物相互作用,结合患者痰培养白色念珠菌的结果,临床药师建议将伏立康唑更换为卡泊芬净。

### 3.2 万古霉素治疗方案调整

患者3月6日血培养屎肠球菌,对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、替加环素敏感,由于前期抗感染效果不佳,考虑肺部感染不能排除,因达托霉素能被肺泡表面活性物质失活,结合药敏结果将达托霉素更换为万古霉素,剂量为0.5 g, qd。3月9日万古霉素浓度C<sub>min</sub> 9.52 μg·ml<sup>-1</sup>未达标,感染指标结果也提示抗感染治疗效果不佳。根据2020年万古霉素治疗严重耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的治疗药物监测指南推荐,CRRT下推荐万古霉

(下转第282页)

药物不良反应杂志,2018,20(1):2-8

18 滕晋,王丹,徐熙,等. 老年患者多重用药调查及共病管理的临床策略[J]. 中国卫生事业管理,2015,32(9):695-697

19 徐倩,白松,冯湘君,等. 老年共病与多重用药的应对策略[J]. 中国全科医学,2017,20(23):2823-2826

20 张可可,朱鸣雷,刘晓红,等. 北京部分社区老年人共病及老年综合征调查分析[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(5):419-421

21 Jacqui W. Polypharmacy: a necessary evil[J]. BMJ,2013,347(7935):16

22 冯策. 老年患者多重用药危害及影响因素[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2019,19(57):67-68

23 闫雪莲,孙雪,付乐宸,等. 末期老年住院患者多重用药

及药物重整调查[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2018,17(12):886-889

24 董碧蓉. 老年病学[M]. 第5版. 成都:四川大学出版社,2009:13-17

25 Carneiro SC, Azevedo-e-Silva MC, Ramos-e-Silva M. Drug eruptions in the elderly[J]. Clin Dermatol, 2011,29(1):43-48

26 闫雪莲,韩爽,梅丹,等. 老年科住院患者药物重整中药师的作用[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(12):19-22

27 钟华,戚龙,吴正蓉,等. 老年共病患者多重用药的医学问题[J]. 保健医学研究与实践,2016,13(5):91-92,94

28 杜成凤,钱妍,邓丹. 医院临床药师药学服务能力及影响因素研究[J]. 中国药房,2017,20(20):2436-2440

(2020-07-28 收稿 2020-10-31 修回)

(上接第 277 页)

素初始维持剂量  $7.5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q}12\text{h}^{[10]}$ , 因此调整万古霉素剂量至  $0.5 \text{ g, q}12\text{h}$ 。3 月 11 日复测患者万古霉素  $C_{\min}$   $13.72 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ , 已达治疗目标药物浓度, 此后患者感染指标明显呈下降趋势, 病情持续好转。

#### 4 小结

COVID-19 合并细菌、真菌重症感染的患者, 当同时行 ECMO 联合 CRRT 治疗时, 由于体外循环因素的影响, 药物药动力学可能发生改变, 因此基于药物理化性质、ECMO、CRRT 体外循环对药物代谢影响以及治疗药物浓度监测结果, 全方位考虑并优化抗感染治疗方案尤为重要。另一方面, 对于合并用药较多患者尤其是使用伏立康唑等可能发生药物相互作用的药物需提高警惕。

#### 参 考 文 献

1 Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? [J]. Curr Opin Anaesthesiol,2020,33(1):71-82

2 Cies JJ, Moore WS, Giliam N, et al. Impact of *ex-vivo* extracorporeal membrane oxygenation circuitry on daptomycin [J]. Perfusion,2018,33(8):624-629

3 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

4 Wenisch JM, Meyer B, Fuhrmann V, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of daptomycin during continuous venovenous haemodiafiltration [J]. J Antimicrob Chemother,

2012,67(4):977-983

5 Avolio AD, Pensi D, Baietto L, et al. Daptomycin pharmacokinetics and pharmacodynamics in septic and critically ill patients[J]. Drugs,2016,76(12):1161-1174

6 Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[J]. Pharmacotherapy,2019,39(1):10-39

7 Rigatto MH, Falci DR, Natane T, et al. Clinical features and mortality of patients on renal replacement therapy receiving polymyxin B [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(2):146-150

8 Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole[J]. Clin Pharmacokinet,2006,45(7):649-663

9 Yan M, Wua ZF, Tang D, et al. The impact of proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Pharmacother,2018,108:60-64

10 Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm,2020,77(11):835-864

(2020-11-13 收稿 2021-02-10 修回)