

连续性肾脏替代治疗对合并急性肾损伤重症感染患者亚胺培南血药浓度的影响

于斌 刘丽霞 邢冬 赵聪聪 胡振杰

【摘要】 **目的** 探讨接受连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 的危重患者在连续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 模式下亚胺培南的体外清除效率, 患者血浆中的药物浓度能否有效达到抗感染治疗水平, 以及时间及抗凝措施对亚胺培南清除的影响。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法, 选择 2013 年 3 月至 2014 年 9 月河北医科大学第四医院重症医学科收治的严重脓毒症合并急性肾损伤 (AKI) 重症感染的成人患者, 且需要接受 CRRT 并以亚胺培南为主要抗菌药物治疗。所有患者接受亚胺培南 0.5 g 静脉滴注 0.5 h, 按随机数字表法分为间隔 6 h 或 8 h 给药组。对无禁忌者应用普通肝素抗凝, 合并高出血风险者应用无抗凝策略。距首次给药 24 h 后, 分别于输注亚胺培南 0、0.25、0.5、0.75、1、2、5、6、8 h 采集滤器后血标本和超滤液标本, 应用液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 测定标本中亚胺培南浓度。**结果** 共入选 25 例患者, 其中接受间隔 6 h 给药方案者 13 例, 接受间隔 8 h 给药方案者 12 例; 应用普通肝素抗凝者 13 例, 无抗凝者 12 例。空白血浆及超滤液样品低、中、高 3 个浓度的日内和日间精密性、基质效应、回收率, 以及不同条件下样品稳定性观察结果均显示良好, 准确度误差控制在 $\pm 15\%$ 范围内。应用 Prismaflex 血滤系统和 AN69-M100 血滤器, 在 CVVH 模式下, 置换液实际用量达到 $(31.63 \pm 1.48) \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时, 25 例患者亚胺培南总清除率为 $(8.874 \pm 2.828) \text{ L/h}$, CRRT 对体外亚胺培南总清除率为 $(2.211 \pm 0.539) \text{ L/h}$, 占总清除率的 $(30.1 \pm 15.7)\%$ 。间隔 6 h 给药方案组血药浓度在 $4 \times$ 最低抑菌浓度 (MIC) 为 2、4、6、8 $\mu\text{g/mL}$ 时, 药物浓度维持时间能达到给药间隔时间 40% 以上; 间隔 8 h 给药方案组血药浓度在 $4 \times \text{MIC} \geq 4 \mu\text{g/mL}$ 时, 药物浓度维持时间占给药间隔时间的 40% 以下, 与间隔 6 h 给药方案组比较差异有统计学意义 [$4 \times \text{MIC} = 2 \mu\text{g/mL}$: $(60.84 \pm 20.25)\%$ 比 $(94.01 \pm 12.46)\%$, $t=4.977$, $P=0.001$; $4 \times \text{MIC} = 4 \mu\text{g/mL}$: $(39.85 \pm 15.88)\%$ 比 $(68.74 \pm 9.57)\%$, $t=5.562$, $P=0.000$; $4 \times \text{MIC} = 6 \mu\text{g/mL}$: $(27.58 \pm 13.70)\%$ 比 $(53.97 \pm 8.36)\%$, $t=5.867$, $P=0.000$; $4 \times \text{MIC} = 8 \mu\text{g/mL}$: $(18.87 \pm 12.43)\%$ 比 $(43.48 \pm 7.83)\%$, $t=5.976$, $P=0.000$]。无肝素抗凝组和普通肝素抗凝组亚胺培南筛选系数在短时间 (6 h) 内均无明显改变, 说明血滤器对亚胺培南的清除不受抗凝因素的影响, 经重复测量统计分析差异无统计学意义 ($F=0.787$, $P>0.05$)。**结论** 严重脓毒症合并 AKI 重症感染患者接受 CRRT 治疗时, 在置换液实际用量为 $(31.63 \pm 1.48) \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的 CVVH 模式下, 亚胺培南体外清除效率增加, 患者的血浆药物浓度会受到明显影响, 为达到理想抗感染治疗效果需要调整给药方案; 间隔给药时间的缩短可以提高患者血浆中亚胺培南的药物浓度; AN69-M100 滤器对亚胺培南的清除在短时间内不受抗凝措施和时间因素的影响, 不影响滤器对此药物的清除效率。

【关键词】 亚胺培南; 血药浓度; 最小抑菌浓度; 清除; 连续性肾脏替代治疗; 感染; 急性肾损伤; 脓毒症

Effect of continuous renal replacement therapy on the plasma concentration of imipenem in severe infection patients with acute renal injury Yu Bin, Liu Lixia, Xing Dong, Zhao Congcong, Hu Zhenjie. Department of Critical Care Medicine, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China
Corresponding author: Hu Zhenjie, Email: syicu@vip.sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the extracorporeal clearance rate of imipenem in severe infection patients in the mode of continuous vena-venous hemofiltration (CVVH) during continuous renal replacement therapy (CRRT), in order to approach if the concentration of imipenem in plasma could achieve effective levels of anti-infection, and to explore the effect of time and anticoagulation measure on imipenem clearance during CRRT treatment. **Methods** A prospective observational study was conducted. All adult severe infection patients complicating acute kidney injury (AKI) in the Department of Critical Care Medicine of the Fourth Hospital of Hebei

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.008

基金项目: 河北省省级重大医学科研课题 (zd2013034)

作者单位: 050011 河北石家庄, 河北医科大学第四医院重症医学科

通讯作者: 胡振杰, Email: syicu@vip.sina.com

Medical University from March 2013 to September 2014, who were prescribed imipenem as part of their required medical care, and CRRT for treatment of AKI were enrolled. 0.5 g doses of imipenem was administered intravenously every 6 hours or 8 hours according to random number table, and infused over 0.5 hour. The unfractionated heparin was used for anticoagulation in the patients without contraindications, and no anticoagulation strategy was used in the patients with high risk of bleeding. At 24 hours after first time of administration, postfilter venous blood and ultrafiltrate samples were collected at 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 5, 6, and 8 hours after imipenem administration. The concentration of imipenem in above samples was determined with liquid chromatography-mass spectrometer/mass spectrometer (LC-MS/MS). **Results** A total of 25 patients were enrolled. Thirteen patients received imipenem intravenously every 6 hours, and 12 patients, every 8 hours. The anticoagulation was conducted with heparin in 13 cases, and 12 cases without anticoagulation. The intra-day precision, inter-day precision, matrix effect, and recovery rate in low, medium, and high concentration of plasma and ultrafiltrate, and the stability of samples under different conditions showed a good result, the error of accuracy was controlled in the range of $\pm 15\%$. With the application of Prismaflex blood filtration system and AN69-M100 filter, under the mode with CVVH, the total clearance rate of imipenem was (8.874 ± 2.828) L/h when the actual dose of replacement fluid was (31.63 ± 1.48) mL \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$, the total CRRT clearance rate of imipenem in vitro was (2.211 ± 0.539) L/h, which accounting for $(30.1 \pm 15.7)\%$ of the total drug clearance. In 6 hours interval dosage regimen, the percentages of the time $> 4 \times$ minimum inhibitory concentration (MIC) at specific $4 \times$ MIC of 2, 4, 6, and 8 μ g/mL of imipenem were more than 40% of the dosing interval. But in the 8 hours interval dosage regimen, when the level was above the $4 \times$ MIC of 4 μ g/mL, maintaining time would drop below 40% of the dosing interval, with significant differences compared with that in 6 hours interval dosage regimen [$4 \times$ MIC = 2 μ g/mL: $(60.84 \pm 20.25)\%$ vs. $(94.01 \pm 12.46)\%$, $t = 4.977$, $P = 0.001$; $4 \times$ MIC = 4 μ g/mL: $(39.85 \pm 15.88)\%$ vs. $(68.74 \pm 9.57)\%$, $t = 5.562$, $P = 0.000$; $4 \times$ MIC = 6 μ g/mL: $(27.58 \pm 13.70)\%$ vs. $(53.97 \pm 8.36)\%$, $t = 5.867$, $P = 0.000$; $4 \times$ MIC = 8 μ g/mL: $(18.87 \pm 12.43)\%$ vs. $(43.48 \pm 7.83)\%$, $t = 5.976$, $P = 0.000$]. No significant change in sieving coefficient of imipenem was found within a short time (6 hours), which indicated that there was no effect of anticoagulation on clearance of imipenem by AN69-M100 filter, and no statistical significance was found with repeated measure analysis ($F = 0.186$, $P > 0.05$). **Conclusions** The clearance rate of imipenem is increased significantly in vitro under the mode of CVVH with the actual dose of replacement fluid was (31.63 ± 1.48) mL \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ in severe infective patients with severe sepsis complicating AKI, affecting the level of plasma drug concentration, need to adjust the dosage regimen. When the time of the dosing interval was shortened, the concentration of imipenem in patients' plasma could be increased significantly. In a short period of time, the sieving coefficient of imipenem through AN69 filter is not affected by anticoagulation measures and time cleaning efficiency will not decline.

【Key words】 Imipenem; Plasma drug concentration; Minimal inhibitory concentration; Clearance; Continuous renal replacement therapy; Infection; Acute kidney injury; Sepsis

严重脓毒症在重症加强治疗病房(ICU)患者中具有较高的发生率及病死率,患者预后往往与抗菌药物的早期和足量应用有明显相关性^[1-2]。碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南已广泛用于ICU重症感染患者中,但是为了稳定血流动力学状态,改善患者预后,往往会采取早期积极液体复苏的策略^[3]。但由于受到肾功能状态及治疗手段改变的影响,患者机体内环境会随之改变,影响治疗药物的药代动力学和血浆药物浓度,导致抗感染治疗失败,甚至发生细菌耐药性事件^[4-5]。例如近年来条件致病菌鲍曼不动杆菌的耐药性越来越严重,已经引起人们的广泛重视^[6-7]。严重脓毒症患者往往合并急性肾损伤(AKI),需要接受连续性肾脏替代治疗(CRRT),随着目前高吸附、高通量和更大膜面积滤器的应用,以及治疗剂量的加入,抗菌药物血浆浓度在这些患者中更易受到影响^[5,8]。先前一些报道中已经对接受

CRRT治疗的重症感染患者的亚胺培南应用剂量进行了推荐,但由于受到入选标准及排除标准不统一,治疗模式和治疗剂量不一致,以及患者处于疾病不同阶段的影响,这些推荐意见并不能很好地指导合并AKI重症感染患者的临床用药^[9-10]。本研究旨在探讨在CRRT治疗技术实施前提下,亚胺培南经验性用药能否达到理想的血药浓度,同时观察CRRT实施中抗凝措施对亚胺培南清除的影响,为临床用药方案提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象:采用前瞻性观察性研究方法,选择2013年3月至2014年9月本院ICU收治的合并AKI的严重脓毒症患者。

1.1.1 入选标准:年龄 ≥ 18 周岁;严重脓毒症;合并AKI并接受连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗;亚胺培南为使用的主要抗菌药物。

1.1.2 排除标准:对亚胺培南禁忌者;接受除 CVVH 以外的 CRRT 模式;采血时中断 CRRT 治疗者。

本研究符合医学伦理学要求,经医院伦理委员会批准(批准文号:2013MEC025),并获得患者或家属的知情同意。

1.2 试验设计

1.2.1 分组:按入院顺序采用随机数字表法将患者分为间隔 6 h 或 8 h 给药两组。

1.2.2 药物治疗:亚胺培南作为入选患者的主要抗菌治疗药物。所有患者接受亚胺培南 0.5 g 静脉输注 0.5 h,间隔给药时间为 6 h 或 8 h。

1.2.3 CRRT 技术实施:治疗模式为 CVVH,血滤机为 Prismaflex(瑞典金宝公司),滤器为 AN69-M100 血滤器(膜面积 0.90 m²,瑞典金宝公司)。血管通路为股静脉留置大口径双腔血液净化用静脉导管。采用改良 PORT 配方,置换液实际用量 35 mL·kg⁻¹·h⁻¹,前稀释 90%,后稀释 10%;血流速 200 mL/min。

1.2.4 抗凝措施:对无禁忌者应用普通肝素抗凝,根据活化部分凝血活酶时间(APTT)调整治疗期间肝素用量,维持 APTT 在正常值的 1.5~2.0 倍,合并高出血风险者应用无抗凝策略。

1.2.5 数据采集:CRRT 治疗期间血流速、CRRT 治疗前液体平衡量、每个采血点超滤液量,患者诊断、细菌及药敏培养结果、体格检查、实验室检查等。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 标本采集:距首次给予抗菌药物至少 24 h 后分别于输注亚胺培南后 0、0.25、0.5、0.75、1、2、5、6、8 h 采集滤器后血标本 4 mL、超滤液标本 2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)采血管保存,离心取上清,以 1:1 比例与 0.5 mol/L 2-(N-吗啉)乙磺酸缓冲液混合,冻存于 -80 °C 冰箱中待测。

1.3.2 亚胺培南浓度检测:应用液相色谱-串联质

谱法(LC-MS/MS)测定标本中亚胺培南浓度。应用加拿大 AB SCIEX 公司 TRIPLE QUAD 4500™ 型质谱仪,日本岛津公司 SHIMADZU 高效液相色谱仪,美国菲罗门公司生产的色谱柱(100 mm×2.1 mm, 2.6 μm);用 Analyst 1.6.1 数据处理系统进行分析。

1.3.2.1 色谱条件:流动相 A 为 0.1% 甲酸、乙腈溶液;流动相 B 为 0.1% 甲酸、8 mmol/L 醋酸铵水溶液,梯度洗脱,流速 10 μL/min,进样量 10 μL,柱温 40 °C。

1.3.2.2 质谱条件:电喷雾离子化元(ESI),正离子方式检测(MRM)。离子定量分析反应级别:质荷比(m/z) 300.0 → m/z142.0(亚胺培南),解簇电压 60 V,碰撞能量 40 eV; m/z384.1 → m/z141.1(内标,美罗培南)解簇电压 65 V,碰撞能量 25 eV(图 1)。

1.4 方法学观察

1.4.1 方法特异性:观察空白血浆和超滤液外加亚胺培南标准品 6 份(浓度 0.1 μg/mL),或外加美罗培南标准品 6 份(内标浓度 3 μg/mL)的色谱图。

1.4.2 建立标准曲线及最低检测限值:利用加权法进行回归分析(权重系数 1/X²),计算空白血浆和超滤液中亚胺培南浓度标准曲线回归系数(r²)。

1.4.3 精密度、准确度、回收率、基质效应及稳定性观察:制备空白血浆及超滤液低、中、高浓度样品,不同日连续测量,每个浓度重复 5 次,3 个批次,计算日内、日间精密度及准确度;观察提取回收率及基质效应;观察室温 4 h、一次冻融及进样器 12 h 冻融稳定性。

1.5 药代动力学数据及 CRRT 数据的分析:应用 DAS 3.0 药代动力学软件分析所测标本药物浓度的数据。药物体外清除(CL_{CVVH}) = 筛选系数(Sc) × 超滤液(Q_{uf});筛选系数(Sc) = 2 × 超滤液药物浓度(C_{uf}) / [滤器前血浆药物浓度(C_a) + 滤器后血浆药物浓度(C_v)] ;并计算大于最低抑菌浓度时间

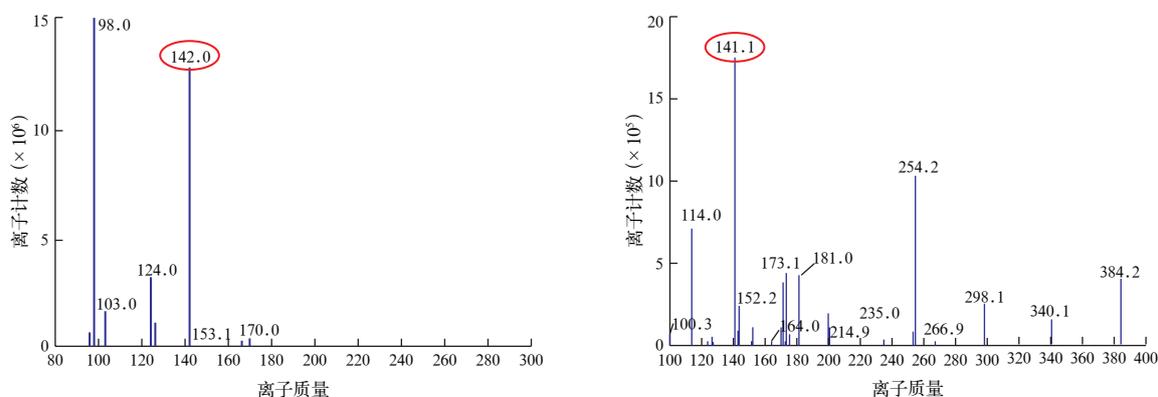


图 1 严重脓毒症合并急性肾损伤患者亚胺培南(左)及美罗培南(右)离子定量分析反应级别图

(T>MIC) 占给药间隔时间的百分比。

1.6 统计学分析:应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验或非参数秩和检验;筛选系数在抗凝组与非抗凝组随着时间的变化采用重复测量分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况:共入选 25 例患者,男性 15 例,女性 10 例;主要感染部位:肺部感染、腹腔内感染、胸腔内感染。接受间隔 6 h 给药方案者 13 例,接受间隔 8 h 给药方案者 12 例;应用普通肝素抗凝者 13 例,无抗凝者 12 例。不同间隔给药方案两组患者除年龄 ($P < 0.05$) 外,其余指标差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$;表 1)。

2.2 方法学观察结果

2.2.1 特异性观察结果 (图 2~3):空白血浆及超滤液外加亚胺培南或美罗培南的色谱图显示峰型良好,无拖尾及伪峰,说明对样品检测特异性较强。

2.2.2 线性回归分析:空白血浆亚胺培南浓度标准曲线回归系数 (r^2) 分别为 0.998 0、0.998 4、0.997 3。超滤液亚胺培南浓度标准曲线回归系数 (r^2) 分别为 1.000 0、0.999 1、0.999 9。表明空白血浆及超滤液中亚胺培南浓度标准曲线和峰面积有良好相关性。

2.2.3 精密性、准确度、回收率、基质效应、稳定性结果 (表 2~3):空白血浆及超滤液标本日内和日间的精密性、准确度,回收率、基质效应及稳定性的数据误差均控制在 ± 15% 范围内,说明该药物浓度测量方法具有较高的准确性,测量误差小。

表 1 亚胺培南不同给药方案两组严重脓毒症合并 AKI 重症感染患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	年龄 (岁)	体质量 (kg)	APACHE II 评分	尿量 (mL/h)	基础肌酐值 ($\mu\text{mol/L}$)	白蛋白 (g/L)	液体正平衡 (L)	CVVH 置换液实际用量 ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
间隔 6 h 给药组	13	67.7 ± 7.9	65.4 ± 6.8	19.2 ± 1.7	5.3 ± 2.6	188.4 ± 34.9	23.4 ± 2.3	3.12 ± 0.54	31.6 ± 1.5
间隔 8 h 给药组	12	59.3 ± 9.1	62.8 ± 10.0	19.9 ± 2.3	5.7 ± 5.1	195.1 ± 32.1	23.9 ± 1.9	3.07 ± 0.32	31.7 ± 1.3
<i>t</i> 值		2.460	0.750	0.851	0.223	0.499	0.631	0.271	0.413
<i>P</i> 值		0.022	0.461	0.404	0.826	0.623	0.534	0.788	0.681

注: AKI 为急性肾损伤, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, CVVH 为连续性静脉-静脉血液滤过

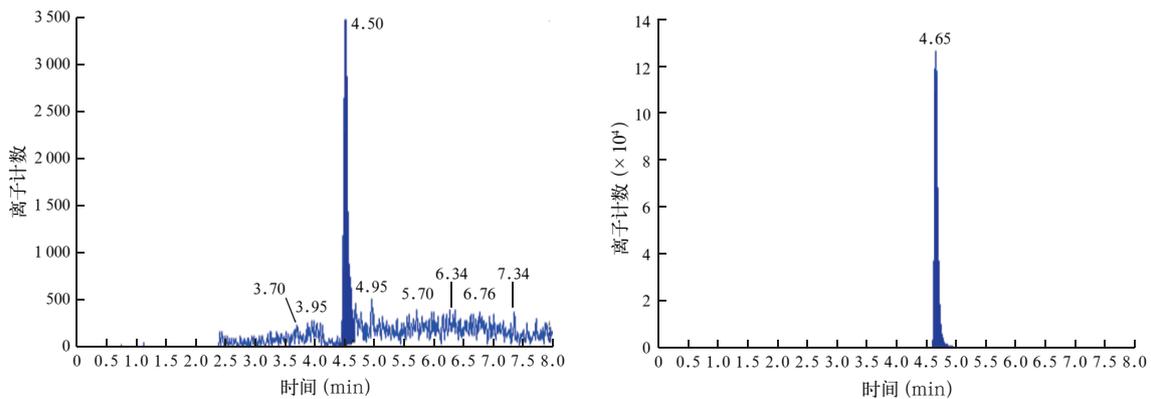


图 2 严重脓毒症合并急性肾损伤重症感染患者空白血浆中亚胺培南 (0.1 $\mu\text{g/mL}$, 左) 及美罗培南 (3 $\mu\text{g/mL}$, 右) 色谱图

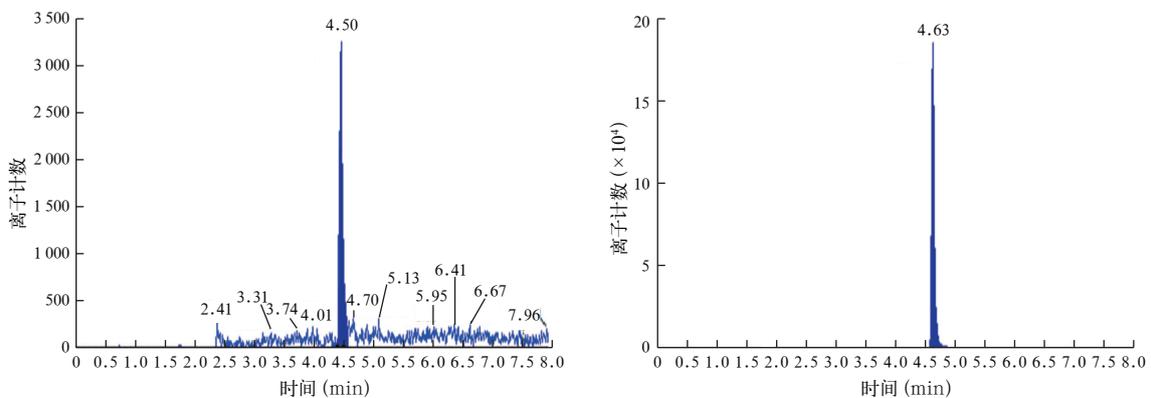


图 3 严重脓毒症合并急性肾损伤重症感染患者超滤液中亚胺培南 (0.1 $\mu\text{g/mL}$, 左) 及美罗培南 (3 $\mu\text{g/mL}$, 右) 色谱图

表 2 接受 CRRT 治疗的严重脓毒症合并 AKI 重症感染患者空白血浆中不同浓度亚胺培南日内和日间精密密度、准确度、回收率、基质效应及不同条件下稳定性比较 ($\bar{x} \pm s$)

浓度	样本数 (次)	精密密度 (%)		回收率 (%)	基质效应 (%)	准确度 (%)			
		日内	日间			实测值	室温 4 h	一次冻融	进样器 12 h
0.2 μg/mL	15	114.99 ± 4.92	111.80 ± 6.94	91.97 ± 6.07	111.22 ± 8.37	111.80 ± 6.94	95.56 ± 9.17	96.50 ± 2.47	96.28 ± 4.75
4 μg/mL	15	108.93 ± 5.13	104.40 ± 3.30	87.48 ± 5.05	111.69 ± 7.14	104.40 ± 3.30	87.24 ± 3.13	95.78 ± 2.54	105.00 ± 3.16
80 μg/mL	15	107.50 ± 5.65	105.80 ± 3.70	86.27 ± 3.11	111.01 ± 1.37	105.80 ± 3.70	88.44 ± 1.21	104.60 ± 6.47	104.80 ± 2.95

注: CRRT 为连续性肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤

表 3 接受 CRRT 治疗的严重脓毒症合并 AKI 重症感染患者超滤液中不同浓度亚胺培南日内和日间精密密度、准确度、回收率、基质效应及不同条件下稳定性比较 ($\bar{x} \pm s$)

浓度	样本数 (次)	精密密度 (%)		回收率 (%)	基质效应 (%)	准确度 (%)			
		日内	日间			实测值	室温 4 h	一次冻融	进样器 12 h
0.2 μg/mL	15	98.54 ± 6.69	100.10 ± 5.05	101.50 ± 11.93	97.73 ± 7.45	100.10 ± 5.05	99.58 ± 7.66	107.40 ± 6.43	91.08 ± 5.75
2 μg/mL	15	96.63 ± 4.66	99.86 ± 5.07	97.73 ± 2.22	103.46 ± 2.62	99.86 ± 5.07	91.30 ± 3.49	101.92 ± 2.76	90.26 ± 1.90
20 μg/mL	15	99.57 ± 4.69	97.36 ± 3.87	100.55 ± 2.48	102.21 ± 1.91	97.36 ± 3.87	96.76 ± 4.97	105.20 ± 2.17	94.28 ± 0.76

注: CRRT 为连续性肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤

2.3 亚胺培南在体外的清除率 (表 4): AN69-M100 血滤器, CVVH 模式下, 置换液实际用量为 $(31.6 \pm 1.5) \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时, 25 例患者的亚胺培南总清除率为 $(8.874 \pm 2.828) \text{ L/h}$, CRRT 对体外亚胺培南总清除率为 $(2.211 \pm 0.539) \text{ L/h}$, 占总清除率的 $(30.1 \pm 15.7) \%$ 。

2.4 不同给药方案的血药浓度 $T > \text{MIC}$ 占给药间隔时间的百分比 (表 5): 在间隔 6 h 给药方案中, 血药浓度在 $4 \times$ 最低抑菌浓度 (MIC) 为 2、4、6、8 μg/mL 的时间占给药间隔时间的 40% 以上。在间隔 8 h 给药方案中, 当 $4 \times \text{MIC} \geq 4 \mu\text{g/mL}$ 时, 亚胺培南药物浓度维持时间占间隔给药时间的 40% 以下。与间隔 6 h 给药方案组比较, 间隔 8 h 给药方案组在不同血药浓度情况下的维持时间均明显缩短 (均 $P < 0.01$)。

2.5 抗凝因素及时间因素对亚胺培南筛选系数的影响 (图 4): 无肝素抗凝组和常规普通肝素抗凝组亚胺培南的筛选系数在短时间内 (6 h 内) 均无明显改变, 说明 AN69-M100 血滤器对亚胺培南的清除不受抗凝因素的影响, 经重复测量分析显示, 无肝素抗凝组和常规普通肝素抗凝组筛选系数比较差异无统计学意义 ($F = 0.787, P > 0.05$)。

表 4 亚胺培南不同给药方案两组严重脓毒症合并 AKI 重症感染患者不同途径亚胺培南清除率的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	CL_s		CL_{CRRT}		$\% \text{CL}_s$
		L/h	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	L/h	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	
间隔 6 h 给药组	13	13.920 ± 5.087	0.135 ± 0.085	2.234 ± 0.147	0.035 ± 0.005	35.9 ± 18.2
间隔 8 h 给药组	12	9.677 ± 2.337 ^a	0.159 ± 0.053 ^a	2.392 ± 0.371	0.036 ± 0.008	23.9 ± 9.7
总体	25	8.874 ± 2.828	0.147 ± 0.071	2.211 ± 0.539	0.036 ± 0.009	30.1 ± 15.7

注: CL_s 为亚胺培南总清除, CL_{CRRT} 为连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 对亚胺培南的清除, $\% \text{CL}_s$ 为 CRRT 对亚胺培南清除占总清除的百分比; 与间隔 6 h 给药组比较, ^a $P < 0.05$

表 5 亚胺培南不同给药方案两组严重脓毒症合并 AKI 重症感染患者亚胺培南血药浓度 $> 4 \times \text{MIC}$ 占不同给药间隔时间百分比

组别	例数 (例)	不同血药浓度 $T > 4 \times \text{MIC}$			
		$4 \times \text{MIC} 2 \mu\text{g/mL}$	$4 \times \text{MIC} 4 \mu\text{g/mL}$	$4 \times \text{MIC} 6 \mu\text{g/mL}$	$4 \times \text{MIC} 8 \mu\text{g/mL}$
间隔 6 h 给药组	13	94.01 ± 12.46	68.74 ± 9.57	53.97 ± 8.36	43.48 ± 7.83
间隔 8 h 给药组	12	60.84 ± 20.25	39.85 ± 15.88	27.58 ± 13.70	18.87 ± 12.43
<i>t</i> 值		4.977	5.562	5.867	5.976
<i>P</i> 值		0.001	0.000	0.000	0.000

注: $T > 4 \times \text{MIC}$ 为大于 4 倍最低抑菌浓度时间

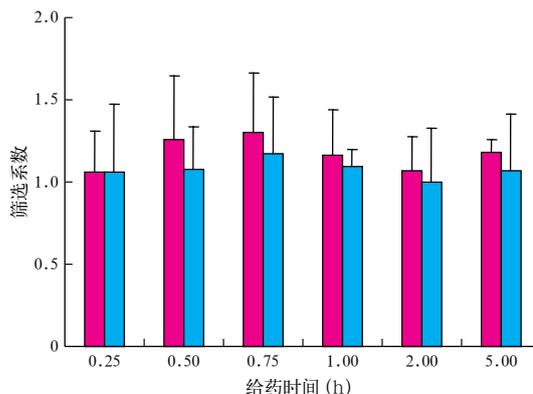


图 4 普通肝素抗凝组与无抗凝组严重脓毒症合并急性肾损伤重症感染患者亚胺培南筛选系数随时间变化趋势

3 讨论

AKI是脓毒症最常见且最严重的并发症之一,脓毒症合并AKI后病死率增加1倍,且明显高于其他因素导致的AKI^[11]。随着CRRT技术的不断成熟与进步,对合并AKI的重症患者早期进行血液净化治疗能明显改善肾功能,利于患者尿量的早期恢复,缩短ICU时间、器官支持时间及透析时间,从而提高患者存活率^[12-13]。随着对置换液治疗剂量研究的不断深入,以置换液 $>35\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的高容量连续性血液滤过模式,能够清除大量炎性介质,降低细胞因子的峰值浓度,起到“削峰调谷”的作用,改善患者免疫功能,因此被临床广泛应用^[14];同时伴随着高通量和高吸附滤器膜在临床的广泛应用,先前文献报道的亚胺培南推荐治疗剂量和给药方案可能并不适用于目前临床治疗。不能及时给予恰当的抗菌药物治疗与脓毒症诱导AKI的高发病率有关,每延迟1h给药,发生AKI的优势比(OR)为1.14,95%可信区间(95%CI)为1.10~1.20($P<0.01$)^[15]。20世纪90年代,有文献报道亚胺培南在CVVH模式下的体外清除率为6.5~13.3 mL/min,但近10年的研究显示,其体外清除率已经增加到22.9~36.0 mL/min^[16-17]。Afshartous等^[18]的研究显示,透析液量均数为2387 mL/h的连续性静脉-静脉血液滤过透析(CVVHD)模式下,体外亚胺培南清除率也达到了32.4 mL/min;约31.7%的患者血药浓度并未达到理想治疗水平,而这些患者具有高达61.5%的病死率,高病死率与血浆药物未达到有效抗感染浓度有明显相关性。

本研究发现, CVVH模式下,当置换液实际用量为 $(31.6\pm 1.5)\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 时,亚胺培南体外清除率可以达到 $(2.211\pm 0.539)\text{ L/h}$,占其总清除率的 $(30.1\pm 15.7)\%$,高于Fish等^[19]报告的25%的结果。分析其原因主要受以下因素影响:首先,本试验中采用的AN69-M100高通量滤膜的最大截留面积较大,对于相对分子质量为299.34的亚胺培南来说很容易通过,并且其膜面积可达 0.90 m^2 ,无论是截留面积还是膜面积都明显高于以往研究中的滤器^[20]。其次,体外亚胺培南的清除也会受到滤器膜吸附作用的影响,以往研究还停留在对低吸附作用滤膜的应用中(如聚醚砜膜、聚砜膜)^[21-22]。已有研究发现,AN69滤膜对糖肽类、喹诺酮类和氨基糖苷类抗菌药物都具有很强的吸附作用^[23-24],因此抗菌药物的调整也必须考虑滤器膜吸附作用的影响。再者,

随着对治疗剂量认识的不断深入,高剂量CRRT治疗技术的实施对抗菌药物的清除也会产生影响,一项多中心大样本随机对照研究(IVOIRE研究)^[25]发现,高治疗剂量组亚胺培南的体外清除率是低治疗剂量组的2倍。2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南^[26]指出,将完全后稀释时超滤率 $20\sim 25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 作为治疗剂量,同时建议,要想达到推荐的治疗剂量,需适当增加置换液处方治疗剂量。本研究中的置换液实际用量达到了 $(31.6\pm 1.5)\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,明显高于Fish等^[19]的研究。综上,可以解释本研究中亚胺培南体外清除增加的原因。

亚胺培南为时间依赖性药物,只有当 $T>MIC$ 占给药间隔时间40%以上时才具有良好的杀菌作用^[27]。另外,在对于危重症患者的一项研究中发现,必须使血药浓度维持在 $4\times MIC$ 水平之上才能达到理想的抗菌治疗目的^[28]。本研究中,间隔6h给药组血药浓度维持在 $4\times MIC$ 以上的时间可以达到40%以上;如果延长间隔给药时间至8h,当 $4\times MIC$ 为 $2\text{ }\mu\text{g/mL}$ 时,血药浓度能达到给药间隔时间的60.84%,当 $4\times MIC\geq 4\text{ }\mu\text{g/mL}$ 时,维持时间将降至间隔给药时间的40%~50%以下。因此 $4\times MIC>2\text{ }\mu\text{g/mL}$ 时,8h给药间隔时间并不能达到理想的抗菌治疗效果,甚至会导致治疗失败以及潜在细菌耐药性的出现,因此需要调整给药剂量和给药方式。依据本研究结果,缩短给药间隔时间可以达到理想的血药浓度。

无抗凝禁忌证患者在接受CRRT治疗时,有效抗凝措施除了可以减少工作量、降低治疗费用之外,还可以防止由于频繁下机导致的治疗效率减低^[29]。本研究发现,抗凝组与无抗凝组中亚胺培南的筛选系数并未随时间延长而降低。因此,抗凝措施并不会影响给药方案。此外,给药方案的调整除了要考虑CRRT治疗的影响外,还应根据患者肾功能情况、毛细血管通透性、滤器效能以及下机时间等进行调整。因此,临床工作中需要及时监测血药浓度,适时调整给药方案,以达到理想的抗感染治疗效果。

参考文献

- [1] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting [J]. Chest, 2000, 118 (1): 146-155.
- [2] Yeh E, Brown G. Dosing Recommendations for Continuous Venovenous Hemodiafiltration with AN69 Filter Membranes and Prismaflex Dialyzers [J]. Can J Hosp Pharm, 2009, 62 (6): 457-463.
- [3] 支琳琳, 冯伟, 郭轶男, 等. 感染性休克患者不同时期液体负

- 荷对机体影响的前瞻性临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (1): 13-16.
- [4] Lipman J, Wallis SC, Rickard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43 (10): 2559-2561.
- [5] 杨晓津, 高秀清. 肾衰竭患者的用药监测及其临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22 (8): 489.
- [6] 马明远, 徐杰, 于娜, 等. 综合 ICU 内鲍曼不动杆菌的耐药性和相关因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (11): 686-689.
- [7] 温妙云, 曾红科, 黄伟平, 等. 重症监护病房血流感染患者细菌分布及耐药性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 215-218.
- [8] Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (4): R126.
- [9] Choi G, Gomersall CD, Tian Q, et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy [J]. *Blood Purif*, 2010, 30 (3): 195-212.
- [10] Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 (8): 1159-1166.
- [11] Mayeux PR, MacMillan-Crow LA. Pharmacological targets in the renal peritubular microenvironment: implications for therapy for sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134 (2): 139-155.
- [12] 周景霞, 尤丕聪, 刘春涛, 等. 探讨急性肾损伤分期的 KDIGO 标准在选择连续性血液净化治疗介入时机中的指导意义[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (7): 420-423.
- [13] 林钦汉, 张明, 陈军, 等. 早期连续性肾脏替代治疗对严重脓毒症患者的治疗意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (1): 46-49.
- [14] 王宁湘, 祝益民. 高容量血液滤过在脓毒症中的应用. 高容量血液滤过在脓毒症中的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (1): 62-64.
- [15] 李家瑞. 重症监护病房的急性肾损伤[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (3): 238-240.
- [16] Cotton A, Franklin BD, Brett S, et al. Using imipenem and cilastatin during continuous renal replacement therapy [J]. *Pharm World Sci*, 2005, 27 (5): 371-375.
- [17] Pea F, Viale P, Pavan F, et al. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46 (12): 997-1038.
- [18] Afshartous D, Bauer SR, Connor MJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem and meropenem in critically ill patients treated with continuous venovenous hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63 (1): 170-171.
- [19] Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49 (6): 2421-2428.
- [20] Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16 Suppl 5: 67-72.
- [21] Susla GM. The impact of continuous renal replacement therapy on drug therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86 (5): 562-565.
- [22] Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29 (5): 562-577.
- [23] Choi G, Gomersall CD, Lipman J, et al. The effect of adsorption, filter material and point of dilution on antibiotic elimination by haemofiltration an in vitro study of levofloxacin [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 24 (5): 468-472.
- [24] Honoré PM, Jacobs R, Spapen HD. Antibiotic Adsorption on CRRT Membranes: Impact on Antibiotic Dosing [M]//Vincent JL. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013: 123-131.
- [25] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (9): 1535-1546.
- [26] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [J]. *Kid Int Suppl*, 2012, 2 (1): 89-115.
- [27] Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 (Suppl 1): S42-50.
- [28] Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, et al. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50 (3): 425-428.
- [29] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, et al. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29 (4): 575-578.

(收稿日期: 2015-01-20)

(本文编辑: 孙茜)

· 科研新闻速递 ·

重症加强治疗病房中肾脏替代治疗模式的选择： 来自日本的一项大样本回顾性分析

为评估目前重症加强治疗病房 (ICU) 中肾脏替代治疗 (RRT) 模式选择的趋势, 日本学者进行了一项研究, 分析数据来自日本的 2011 版诊断程序结合数据库。研究人员筛选出住 ICU 3 d 以上并接受连续肾脏替代治疗 (CRRT) 或间断肾脏替代治疗 (IRRT) 的成人患者 (终末期肾病患者除外), 采用 logistic 回归分析影响 RRT 模式选择的因素, 并评估不同 RRT 模式患者的住院死亡情况。结果显示, 有 7 353 例符合条件的患者入选, 其中 5 854 例 (79.6%) 最初接受了 CRRT。CRRT 的选择与性别 (女性)、脓毒症诊断、医院类型 (是否学术) 和规模、血管活性药物、机械通气、胶体管理、输血、主动脉内球囊泵、体外膜肺氧合等因素独立相关, 特别是使用血管活性药物的数量与 CRRT 的选择密切相关。CRRT 组患者总住院病死率明显高于 IRRT 组 (50.0% 比 31.1%); 当 IRRT 切换到 CRRT 时, 患者的病死率会增加 (从 31.1% 升至 59.1%)。该研究提示: CRRT 仍然是 ICU 医师的首选 (特别对血流动力学不稳定的患者), 同时 RRT 模式的转换也与病死率相关。

喻文, 罗红敏, 编译自《J Crit Care》, 2015, 30 (2): 381-385