

## 最新连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识（最全版）

### 摘要

连续性肾替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）是临床危重症患者重要的治疗手段。危重症患者常常需要同时接受抗菌药物和 CRRT 治疗。在 CRRT 期间，抗菌药物的药代动力学和药效学均可能受到影响，目前尚缺乏 CRRT 期间抗菌药物治疗剂量的推荐和建议。国内临床医学、药学、重症医学以及感染病学专家成立 CRRT 抗菌药物剂量调整共识专家组，围绕 CRRT 因素、药物特性、患者因素及 CRRT 期间各类抗菌药物使用基本原则进行证据检索，并充分讨论，制定了该共识，以期 CRRT 期间合理使用抗菌药物提供指导建议。

关键词 连续性肾替代疗法；危重症护理；抗微生物药物管理；剂量调整；专家共识

连续性肾替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）是指一组体外血液净化的治疗技术，是所有连续、缓慢清除水分和溶质治疗方式的总称，已成为各种危重症救治中重要的支持治疗措施之一 [1]。传统 CRRT 应持续治疗 24 h 以上，但临床上可根据患者的治疗需求灵活调整治疗时间 [2]。严重感染和感染性休克是急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）常见的发病原因之一 [3]，此类患者常需要接受 CRRT。重症感染导致了重症监护病房内 >50% 的 AKI [4]，因此接受 CRRT 的危重症患者往往同时使用多种抗菌药物。对于接受 CRRT 的患者，多种因素如 CRRT 因素、药物

因素、患者因素等可能会影响抗菌药物的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) /药效学 (pharmacodynamics, PD) [5]。抗菌药物剂量使用不当可能导致药物不良反应增加、病原菌耐药和临床治疗失败。本共识旨在为临床接受 CRRT 的危重症患者抗菌药物使用提供建议, 以保障抗菌药物使用的有效性和安全性。

## 一、共识形成方法

共识专家小组由重症医学、感染病学、肾内科临床医学和药学专家组成, 共识执笔专家组负责共识起草, 在前期共识专家小组咨询会及函询的基础上形成拟推荐意见, 并基于推荐分级的评估、制订与评价 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 网格, 利用改良的德尔菲法, 通过投票表决达成共识。达成共识的投票规则如下 (表 1): 若除了“0”以外的任何一格票数超过 50%, 则视为达成共识, 可直接确定推荐意见方向及强度; 若“0”某一侧 2 格总票数超过 70%, 亦视为达成共识, 可确定推荐意见方向, 推荐强度则直接定为“弱”; 其余情况视为未达成共识, 进入下一轮投票。通过共识专家小组投票表决, 本共识就 CRRT 中抗菌药物剂量调整的 33 条推荐意见达成共识, 其中 21 条形成强推荐, 12 条形成弱推荐。

## 二、CRRT 因素对 CRRT 中抗菌药物剂量的影响

### 推荐意见

1. CRRT 不同模式及治疗剂量使药物清除存在差异, 抗菌药物剂量调整时

应综合考虑患者接受 CRRT 的模式及治疗剂量。（推荐级别：强推荐）

CRRT 包括多种模式，不同模式的清除机制、滤器种类、置换液和/或透析液流速、补充形式等性能和参数差异可影响药物和溶质的清除。

### （一） CRRT 模式

目前 CRRT 主要治疗模式包括：持续静脉-静脉血液滤过（continuous veno-venous hemofiltration, CVVH）、持续静脉-静脉血液透析（continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD）以及持续静脉-静脉血液透析滤过（continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF）。上述模式涉及的 3 种主要清除方式包括：血液滤过、血液透析以及血液透析滤过，不同模式的清除方式其液体置换机制不同。

CVVH 清除机制主要为对流作用，指溶质伴随溶剂通过半透膜的移动，其不受溶质分子量和浓度梯度差的影响，跨膜动力是膜两侧的静水压差，治疗时需使用置换液。CVVH 模式在静水压力驱动下，中、小分子药物易进行跨膜转运。CVVHD 清除机制主要为弥散作用，指溶质依靠膜两侧浓度差跨膜转运，治疗时需使用透析液。CVVHD 模式下，小分子药物易从高浓度侧通过弥散作用向低浓度侧转移。与弥散模式相比，对流模式可去除分子量较大的药物 [6]。CVVHDF 同时结合了对流和弥散机制，溶质通过浓度梯度及压力梯度清除，治疗时需要同时使用置换液和透析液。针对不同 CRRT 模式，有研究认为药物的清除效率为 CVVHDF>CVVHD>CVVH [7]。

## （二）CRRT 滤器

CRRT 滤器在通透性、膜材料和膜面积方面的不同，可导致药物清除率存在差异。药物通过滤器的能力可以用筛分系数（sieving coefficient, SC）和饱和系数（saturation coefficient, SA）来表示。SC 和 SA 分别表示超滤液（SC）和透析液（SA）中溶质浓度与血液溶质浓度的比值 [8]。SC 或 SA=0 代表所有药物不能通过滤器，而 SC 或 SA=1 代表所有药物可以通过 CRRT 滤器。一项“CATCH”前瞻性研究发现，利福平、替考拉宁、环丙沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、哌拉西林-他唑巴坦、美罗培南、万古霉素、复方磺胺甲噁唑（磺胺甲噁唑-甲氧苄啶）在 CVVH 期间均具有较高的 SC [9]，提示 CVVH 对上述抗菌药物清除率有较大的影响。

与间歇性血液透析滤器相比，CRRT 滤器具有较大的孔径，可以有效去除较大的分子。不同的 CRRT 膜材料影响抗菌药物的清除。常见的 CRRT 滤膜包括聚砜、聚甲基丙烯酸甲酯和聚丙烯腈膜。在这些滤膜中，聚丙烯腈膜具有由丙烯腈/甲代烯丙基磺酸酯共聚物制成的氢结构，可以吸附大量蛋白质。与聚砜相比，聚丙烯腈膜吸收抗菌药物能力较强。此外，CRRT 滤器的表面积在过去几年里从 0.6~0.9 m<sup>2</sup> 增加到 1.2~1.5 m<sup>2</sup> [10]。最近的 1 项研究表明，与 0.9 m<sup>2</sup> 滤膜滤器相比，接受具有 1.5 m<sup>2</sup> AN69ST 滤器的 CVVHDF 的患者需要更高的哌拉西林-他唑巴坦剂量 [11]。因此调整剂量时应考虑 CRRT 期间的滤器特性。然而，由于对 CRRT 滤器吸收抗菌药物的研究有限，目前还没有准确的剂量调整建议。

## （三）置换液补充形式与 CRRT 治疗剂量

置换液补充形式可分为前稀释与后稀释。前稀释指置换液在滤器前与血流混合；后稀释指置换液在滤器后加入。在后稀释模式下，血浆直接进入滤器，药物清除率与流速及 SC 相关。前稀释模式下，血浆在进入滤器前被稀释，因此药物浓度在滤过前被稀释，相比后稀释模式 CRRT 对其清除减少 [12]。

CRRT 治疗剂量是透析液流速 ( $Q_d$ ) 和超滤液流速 ( $Q_f$ ) 的总和。改善全球肾脏病预后组织 2012 年临床实践指南建议接受 CRRT 的患者接受  $20 \sim 25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的治疗剂量 [13]。然而，CRRT 治疗剂量在临床实践中仍然存在很大差异。研究表明，较高的治疗剂量会增加某些药物的清除率，可能需要更高的抗菌药物剂量。CRRT 中药物清除率与药物 SC 密切相关，可以通过 SC、SA 和 CRRT 治疗剂量计算如下：一般来说，CVVHD 模式下的清除率 ( $CL_{CVVHD}$ )  $= Q_d \times SA$ ；CVVHDF 模式下的清除率 ( $CL_{CVVHDF}$ )  $= (Q_f + Q_d) \times SA$ ；CVVH 后稀释模式下的清除率 ( $CL_{CVVH}(\text{post})$ )  $= Q_f \times SC$ ，而 CVVH 前稀释模式下的清除率 ( $CL_{CVVH}(\text{pre})$ ) 尚需考虑血液流速 ( $Q_b$ ) 和置换液流速 ( $Q_{rep}$ ) 的影响， $CL_{CVVH}(\text{pre}) = Q_f \times SC \times Q_b / (Q_b + Q_{rep})$  [14]。但由于危重症患者存在个体差异，简单地根据流量调整剂量可能不足以确保达到抗菌药物 PK/PD 靶值。

### 三、药物特性对 CRRT 中抗菌药物剂量的影响

#### 推荐意见

2. CRRT 期间抗菌药物剂量调整应考虑药物特性，如分子量、蛋白结合率、

表观分布容积 (apparent volume of distribution,  $V_d$ ) 和药物清除途径。(推荐级别: 强推荐)

CRRT 中药物清除受其自身特性的影响 (表 2)。分子量、蛋白结合率、 $V_d$  和药物清除途径被认为是 CRRT 期间 PK 参数的重要影响因素。与低通量血液透析相比, CRRT 可以清除大分子药物, 大部分游离抗菌药物可经 CRRT 清除, 而药物与蛋白结合会形成难以被 CRRT 清除的大分子复合物。然而, 研究表明, 一些具有高蛋白结合力的抗菌药物具有高 SC 或 SA[20], 这可能是由于接受 CRRT 的危重症患者的个体差异大, 如血液 pH 值变化、低蛋白血症等。

$V_d$  较大的药物 ( $\geq 2$  L/kg) 在血管外分布广泛或组织亲和力较高, 反之,  $V_d$  较小的药物则在血管内浓度较高。亲脂性药物往往具有较大的  $V_d$ , 受到较少的肾脏清除, 不易经由 CRRT 清除, 因此  $V_d$  较大的药物通常不需要调整剂量。 $V_d$  较小的药物多数为亲水性药物, 大多数亲水性药物以原形经肾脏清除, 因此  $V_d$  较小的药物更容易被 CRRT 清除, 往往需要调整药物剂量。另外, CRRT 作为持续治疗手段, 可能导致组织中药物重新分布而进入血管, 从而提高药物清除率。

药物清除率是指单位时间内血浆中的药物被完全清除的总量, 即清除率 = 药物清除速率 / 血药浓度。总清除率是指药物在不同器官清除率的总和。

接受 CRRT 时, 药物清除尚存在体外清除过程, 即存在体外清除率。当体外清除率大于总清除率的 25% 时, 通常认为体外清除具有重要的临床意义

[21]。与经非肾途径清除药物相比，CRRT明显增加了经肾脏清除药物的清除率。经非肾途径清除药物或肾脏清除小于25%~30%，CRRT对药物清除的影响较小，但考虑到CRRT对体液的清除作用，CRRT也可能在一定程度上增加经由其他器官清除药物的清除率。对于主要经肾脏清除的药物，在CRRT期间需进行剂量调整。对于主要经非肾途径清除的药物，原则上不需要调整剂量。

#### 四、患者因素对CRRT中抗菌药物剂量的影响

##### 推荐意见

3. 对于接受CRRT的重症感染患者，应考虑器官功能状态并结合病原菌最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration, MIC）调整抗菌药物剂量，考虑到重症患者PK/PD存在个体差异，血药浓度监测是最佳的抗菌药物剂量调整手段。（推荐级别：强推荐）

重症患者往往伴有液体负荷改变，水肿、腹水、胸腔积液、低蛋白血症等都可引起Vd增加，因此可能需要更高的抗菌药物剂量。重症患者由于疾病可能使抗菌药物PK改变，影响药物浓度[22]（表3）。接受CRRT的患者随液体清除增加，Vd相应减少，此时需要相应减少药物剂量。重症患者脏器功能受损往往导致药物清除减少，此时需要减少剂量。而CRRT可能会增加药物的清除，需要对应补充药物剂量，在调整药物剂量的同时，还需要考虑患者的残余肾功能。

抗菌药物可分为时间依赖性和浓度依赖性药物。时间依赖性抗菌药物的抗菌效应和临床疗效主要与血药浓度高于 MIC 的时间有关,当血药浓度高于病原菌 MIC 的 4~5 倍时,继续增加剂量,其杀菌效应不再增加,预测此类药物疗效的 PK/PD 参数主要为游离药物浓度超过 MIC 的时间( $t_T > MIC$ );浓度依赖性抗菌药物的抗菌效应和临床疗效取决于药物暴露量,预测此类药物疗效的 PK/PD 参数主要为血药峰浓度 ( $C_{max}$ ) /MIC 或 24h 药时曲线下面积 (area under the curve, AUC) /MIC 比值 ( $AUC_{0\sim 24 h} / MIC$ )。因此对于接受 CRRT 的重症感染患者尚需考虑病原微生物对药物的敏感度。药物负荷剂量一般由  $V_d$  决定,如患者存在水肿、腹水或液体超负荷,可导致  $V_d$  增加 [23],需要对应增加负荷剂量,而存在脱水常需要降低负荷剂量。药物负荷剂量不受 CRRT 及患者残余肾功能影响,而维持剂量通常需通过 PK/PD 靶值和稳态血药谷浓度 ( $C_{min}$ ) 来确定。

基于患者个体差异,建议对于接受 CRRT 的患者进行抗菌药物血药浓度监测,根据血药浓度监测结果调整药物剂量。

## 五、CRRT 期间各类抗菌药物使用基本原则

本部分针对 24 h 持续 CRRT 的无尿患者,依据文献报道结合专家意见推荐不同抗菌药物剂量调整方案(表 4)。基于现有证据不足以给出推荐意见的药物,在本共识中未纳入。

### (一) 抗细菌药物

1.  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物: $\beta$ -内酰胺类抗菌药物多数经肾脏清除,可被 CRRT 清除,CRRT 期间需要对应调整剂量。

(1) 头孢菌素类:

推荐意见

4. CRRT 不同模式下使用头孢菌素类药物可参考肾功能正常患者的剂量给药。(推荐级别: 弱推荐)

5. 在重症感染或病原菌 MIC 较高时, 建议给予头孢他啶负荷剂量 2 g, 维持剂量 CVVHDF 模式下 3 g qd 持续输注或 CVVH 模式下 2 g q8 h 延长输注 4 h。(推荐级别: 弱推荐)

6. 在重症感染或病原菌 MIC 较高或接受较高 CRRT 治疗剂量时, 建议给予头孢吡肟 2 g q8 h 延长输注 4 h 或持续输注。(推荐级别: 弱推荐)

7. 头孢曲松在 CRRT 期间无需调整剂量。(推荐级别: 强推荐)

早期研究推荐在 CVVH 模式下给予头孢吡肟 1~2 g q12 h, 在 CVVHD 或 CVVHDF 模式下给予头孢吡肟 1 g q8 h 或 2 g q12 h [24-25]。近期研究发现在 CVVH 和 CVVHDF 期间头孢吡肟 PK 参数存在差异, 蒙特卡罗模拟分析显示在 CVVH 或 CVVHDF 模式下, 头孢吡肟 2 g q8 h 适用于较高的 CRRT 治疗剂量 ( $>1.5$  L/h [26] 或  $20$  ml  $\cdot$  kg $^{-1}$   $\cdot$  h $^{-1}$  [27]), 而 1 g q8 h 适用于较低的 CRRT 治疗剂量 ( $\leq 1$  L/h) [26]。针对亚洲危重症患者分析的研究显示, 头孢吡肟 2 g q8 h 在 CVVH 治疗剂量为  $20\sim 40$  ml  $\cdot$  kg $^{-1}$   $\cdot$  h $^{-1}$  时均可达到有效 PK/PD 靶值 ( $\geq 60\%$  fT $>4\times$  MIC) [28]。头孢吡肟最佳剂量应根据 CRRT 模式、CRRT 治疗剂量以及 MIC 进行调整 [29]。

对于 MIC 较高的病原菌, 可考虑延长输注时间以提高头孢菌素类抗菌药物在 CRRT 期间的疗效。一项前瞻性研究发现, 在接受 CVVHDF 模式治疗 (透析液流速 1 L/h、置换液流速 1.5 L/h) 的 7 例危重症患者中, 给予头

孢他啶 2 g 负荷剂量后,通过每日持续输注 3 g 头孢他啶可以保证血药浓度/MIC>4 [30]。在 CVVH 模式下,当 CRRT 治疗剂量为 20~30 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 时,给予头孢他啶负荷剂量 2 g 输注 0.5 h,维持剂量 2 g q8 h 并延长输注 4 h 可在 48 h 内实现 PK/PD 靶值 ( $\geq 60\%fT>4\times MIC$ ) [27]。

一项前瞻性研究显示头孢吡肟延长输注时间可提高 CVVH 和 CVVHD 期间的 PK/PD 靶值达标率,头孢吡肟 2 g q8 h 延长输注 4 h,可使 MIC=8 mg/L 的病原菌感染患者达到 100% $fT>MIC$ ,10 例患者中有 1 例达到 100% $fT>4\times MIC$  [31]。对于 MIC $\leq$ 8 mg/L 的病原菌感染,头孢吡肟 2 g q8 h 间歇输注可达到 PK/PD 靶值 (100% $fT>MIC$ ),而对于 MIC=16 mg/L 的病原菌感染需延长输注 4 h 或持续输注 [32]。

头孢曲松经胆汁、肾脏双通道清除,接受 CVVH 治疗患者的头孢曲松清除率与肾功能正常受试者的清除率接近 [24]。CVVH 对头孢曲松的清除率约占总清除率的 70%,头孢曲松常规剂量 1 g qd 可有效用于 MIC $\leq$ 2 mg/L 的病原菌感染 [33]。

## (2) $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂:

### 推荐意见

8. CRRT 不同模式下使用 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂可参考肾功能正常患者的剂量给药。(推荐级别:弱推荐)

9. CVVHDF 治疗剂量为 3.0~3.5 L/h 时,建议给予哌拉西林-他唑巴坦 4.5 g q8 h; CVVH 治疗剂量为 20~40 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 时,建议给予哌拉西林-他

唑巴坦 3.375 g q6 h；对于 MIC=32 mg/L 的病原菌感染，建议给予哌拉西林-他唑巴坦 4.5 g q6 h，必要时持续输注或延长输注 4 h。（推荐级别：强烈推荐）

10. 在重症感染或病原菌 MIC 较高时，CVVH 期间建议头孢哌酮-舒巴坦根据舒巴坦剂量计算，给予舒巴坦  $\geq 1$  g q8 h，必要时持续输注或延长输注。（推荐级别：弱推荐）

哌拉西林-他唑巴坦可被不同模式 CRRT 清除。与 CVVH 模式相比，CVVHDF 模式下哌拉西林的清除率较高 [7.5 (5.9, 11.2) L/h 比 4.7 (4.5, 9.6)L/h, P=0.21]，但两者差异无统计学意义[34]。CVVHDF 模式与 CVVHD 模式下哌拉西林-他唑巴坦 PK/PD 参数无显著差异 [35]。一项前瞻性研究显示，CVVHDF 治疗剂量为 3.0~3.5 L/h 时，哌拉西林-他唑巴坦 4.5 g q8 h 可使哌拉西林血药浓度  $>32$  mg/L [36]。针对亚洲人的蒙特卡罗模拟分析研究显示，CVVH 治疗剂量为  $20\sim 40$  ml  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  h<sup>-1</sup> 时，哌拉西林-他唑巴坦 3.375 g q6 h 可在 48 h 内达到 PK/PD 靶值 ( $\geq 60\%fT > MIC$ ) [28]。CVVH 模式下，对于 MIC=32 mg/L 的病原菌感染，给予哌拉西林-他唑巴坦 4.5 g q6 h 可使 PK/PD 靶值 ( $100\%fT > MIC$ ) 达标概率  $\geq 90\%$  [37]。与间歇推注相比，CRRT 期间哌拉西林-他唑巴坦持续输注或延长输注 4 h 可以显著提高 PK/PD 靶值达标率，尤其适用于 MIC 较高的病原菌感染或感染性休克患者 [34, 38-41]。

头孢哌酮-舒巴坦中头孢哌酮主要经胆汁清除，舒巴坦主要经肾脏清除。基

于氯苄西林-舒巴坦的研究,早期研究建议 CVVH 模式给予舒巴坦 1 g q12 h, CVVHD 或 CVVHDF 模式下给予舒巴坦 1 g q8 h [24]。在接受 CVVH 模式治疗的危重症患者中,舒巴坦的 PK 发生显著改变,对于接受 1 g q8 h 舒巴坦的患者只有约 37.5%的患者  $C_{min} > 8 \text{ mg/L}$ ,因此对于不太敏感的病原菌,在 CVVH 期间可能需要更高的剂量[42]。到目前为止,舒巴坦在 CVVHDF 和 CVVHD 下的 PK/PD 数据尚未更新。因此,建议采用血药浓度监测来个体化调整剂量。

头孢他啶-阿维巴坦是一种新型 $\beta$ -内酰胺- $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合,用于治疗多重耐药革兰阴性菌感染。CRRT 期间头孢他啶-阿维巴坦的 PK/PD 数据有限。一例病例报告显示当 CVVH 治疗剂量为 2 L/h 时,CRRT 对头孢他啶和阿维巴坦的清除率分别为 57.1%和 54.3%,给予头孢他啶-阿维巴坦 1.25 g q8 h 可达到 PK/PD 靶值 ( $100\%fT > MIC$ ) [43]。一例病例报告显示当 CVVHDF 治疗剂量为 2.75 L/h 时,常规剂量 2.5 g q8 h 可达到 PK/PD 靶值 ( $fT > 4 \times MIC$ ) [44]。另 1 病例报告显示,当 CVVHD 治疗剂量为 2 L/h 时,头孢他啶-阿维巴坦 2.5 g q12 h 延长输注 2 h 可使头孢他啶  $C_{min} > 4 \times MIC$  [45]。一项纳入 8 例难治性耐药铜绿假单胞菌感染病例的研究显示,当 CVVHDF 中位治疗剂量为  $38.6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  时,中位头孢他啶清除率约为 2.39 L/h,阿维巴坦清除率为 2.56 L/h,1.25~2.50 g q8 h 持续输注有利于实现头孢他啶游离稳态血药浓度/ $MIC \geq 4$  [46]。

### (3) 碳青霉烯类抗菌药物:

#### 推荐意见

11. CRRT 不同模式下使用碳青霉烯类抗菌药物可参考肾功能正常患者的

剂量给药。(推荐级别: 强推荐)

12. 对于  $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$  的病原菌感染, 建议 CRRT 期间给予亚胺培南剂量  $0.5 \text{ g q6 h}$ ; 对于  $MIC 4 \sim 16 \text{ mg/L}$  的病原菌感染, 建议给予  $1.0 \text{ g q6 h}$ 。(推荐级别: 强推荐)

13. 对于  $MIC=8 \text{ mg/L}$  的病原菌感染, 建议 CRRT 期间给予美罗培南剂量  $2 \text{ g q8 h}$ , 必要时持续输注或延长输注  $3 \text{ h}$  给药, 或  $3 \sim 6 \text{ g qd}$  持续输注。(推荐级别: 弱推荐)

碳青霉烯类抗菌药物可被 CRRT 清除。Meta 分析研究显示, 不同 CRRT 模式下 AKI 患者亚胺培南清除率为  $89 \sim 149 \text{ ml/min}$ , 西司他丁清除率为  $9 \sim 32 \text{ ml/min}$ , 建议亚胺培南给药剂量为  $0.5 \text{ g q12 h}$  至  $0.5 \text{ g q6 h}$  [47]。CRRT 治疗剂量与亚胺培南清除率相关性研究结论尚不一致。前瞻性临床 PK 研究显示, CVVH 高治疗剂量 ( $32 \sim 74 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) 下, 亚胺培南清除率更高 [ $(3.27 \pm 0.48) \text{ L/h}$ ] [48]。群体 PK 研究显示, 随着透析液流速增加, CRRT 期间亚胺培南清除率显著增加 [49]。而 1 项蒙特卡罗模拟分析研究发现, CRRT 治疗剂量改变 ( $20, 37, 74 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) 与亚胺培南 PK/PD 靶值达标概率无临床相关性 [50]。另外, 病原菌的 MIC 也是碳青霉烯类抗菌药物给药策略的重要影响因素。早期研究显示 CVVH 或 CVVHDF 期间亚胺培南  $1 \text{ g qd}$  足以治疗最常见的革兰阴性菌感染 ( $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$ ), 而治疗  $MIC 4 \sim 8 \text{ mg/L}$  的细菌感染可能需要  $2 \text{ g qd}$  以上的给药剂量 [51]。蒙特卡罗模拟分析研究显示, 对于  $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$  的病原菌感染给予亚胺培南  $0.5 \text{ g q6 h}$ , 对于  $MIC 4 \sim 16 \text{ mg/L}$  的病原菌感染给予亚胺培南  $1.0 \text{ g q6 h}$ , 可使 PK/PD 靶值 ( $40\% \cdot fT > MIC$ ) 达标概率  $\geq 80\%$  [50]。

基于不同 CRRT 治疗剂量、MIC、感染程度以及 PK/PD 靶值，美罗培南推荐剂量在 0.25 g q24 h 至 2.00 g q8 h 波动 [52-54]。在 CVVH 模式治疗剂量为 20~40 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 时，美罗培南 1 g q12 h 可在 48 h 内达到 PK/PD 靶值 ( $\geq 60\%fT > MIC$ )，而美罗培南 1 g q8 h 可达到更高的 PK/PD 靶值 ( $\geq 60\%fT > 4 \times MIC$ ) [28]。在 CVVHD 或前稀释 CVVH 治疗剂量为 25 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 或 35 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 时，美罗培南 0.75 g q8 h 可达到 PK/PD 靶值 ( $\geq 40\%fT > 4 \times MIC$ ) [54]。基于亚洲人群的 PK 模型提示，CVVH 或 CVVHD 治疗剂量为 20~25 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 或 35 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 时，对于 MIC < 2 mg/L 的病原菌感染，美罗培南 0.75 g q8 h 可达到 PK/PD 靶值 ( $\geq 40\%fT > 4 \times MIC$ ) [55]。在 CRRT 期间，美罗培南持续输注将会提高 PK/PD 靶值达标率 [56-58]。在 CVVHDF 模式 (平均治疗剂量为 37.4 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) 下，美罗培南 125~500 mg q6 h 持续输注 6 h 可达到 PK/PD 靶值 (游离稳态血药浓度/MIC > 4) [59]。Meta 分析研究显示，在 CRRT 治疗剂量为 35 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 的非创伤患者中，对于 MIC  $\leq 4$  mg/L 的病原菌感染，给予美罗培南 1 g q6 h 或 2 g q8 h~q6 h 间歇输注，以及 1 g q8 h 延长输注 3 h 或 2 g qd 持续输注 24 h 可达到 PK/PD 靶值 ( $100\%fT > MIC$ )；对于 MIC = 8 mg/L 的病原菌感染，给予美罗培南 2 g q8 h，或 3~6 g qd 持续输注，可达到 PK/PD 靶值 [60]。CRRT 治疗剂量 (25~50 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) 对美罗培南达标概率无显著影响 [60]。

## 2. 氨基糖苷类抗菌药物：

推荐意见

14. 阿米卡星在 CRRT 时推荐给予较高的负荷剂量，并延长给药间隔，同时结合血药浓度监测进行剂量调整，维持  $C_{max}/MIC$  在 8~10 之间。（推荐级别：强推荐）

氨基糖苷类抗菌药物为浓度依赖性药物，需通过提高  $C_{max}/MIC$  获得更佳的治疗效果。在 CVVHDF 模式下给予首剂  $\geq 25$  mg/kg 阿米卡星才能达到治疗峰值浓度 [61]。最新蒙特卡罗模拟分析研究提示，接受 CVVHDF 的患者以  $C_{max}/MIC > 8$  为 PK/PD 靶值时，对于  $MIC \leq 4$  mg/L 的病原菌，阿米卡星负荷剂量 25~30 mg/kg 及给药间隔为 24~48 h 时可使首日及稳态 PK/PD 达标概率  $\geq 90\%$ ；对于  $MIC = 4$  mg/L 的病原菌，阿米卡星负荷剂量 15~20 mg/kg 在首日无法实现 PK/PD 达标概率  $\geq 90\%$ ；而对于  $MIC \geq 8$  mg/L 的病原菌，给予阿米卡星 15~30 mg/kg，给药间隔为 24 h、36 h 或 48 h 时均无法实现 PK/PD 达标概率  $\geq 90\%$  [62]。在 CVVH 模式下同样推荐给予较高的负荷剂量和延长给药间隔（25 mg/kg q48 h），结合血药浓度监测进行阿米卡星剂量调整 [63]。在 CVVHD 期间，阿米卡星  $C_{max}$  和半衰期变异广泛 [64]，不能根据透析剂量或其他因素准确预测阿米卡星的给药方案，应根据首剂 PK 对接受 CVVHD 的患者制定个体化的给药方案。考虑到氨基糖苷类药物的治疗窗较窄，强烈建议根据血药浓度监测进行充分且安全的剂量调整，建议维持  $C_{max}/MIC$  在 8~10 之间 [15]。

3. 喹诺酮类抗菌药物：

推荐意见

15. 主要经肾脏清除的喹诺酮类药物在 CRRT 期间清除率有所增加，因此

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/855221202324011111>