

肾功能亢进患者抗菌药物合理应用现状[△]

崔红燕*,周 鹭,孙闻续,吴逢波*(四川大学华西医院临床药学部,成都 610041)

中图分类号 R969.1;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)14-1782-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.14.21



摘要 肾功能亢进是指患者的肾功能显著增强,表现为肾小球滤过率显著增加,使得药物清除增加,在常规剂量下无法达到有效的血药浓度。抗菌药物的抗菌疗效与浓度具有密切的关系。肾功能紊乱对药物代谢的影响是临床医师确定给药剂量时需考虑的重要因素。本文从肾功能亢进的定义、危险因素、发生机制、评估方法,以及其对抗菌药物药动学/药效学、给药方法的影响等方面进行综述,发现肾功能亢进广泛存在于危重症患者中,发生的危险因素包括年龄(≤ 50 岁)、脑创伤、脓毒症、多发性创伤等。肾功能亢进患者使用抗菌药物时可通过增加给药剂量、延长给药时间、增加给药频次等途径来提高药物的治疗效果;但为了防止因药物高浓度蓄积而引起的不良反应发生,因此建议尽量联合治疗药物监测。

关键词 肾功能亢进;抗菌药物;药动学;药效学;剂量调整;抗菌疗效;肾小球滤过率

Current situation of rational use of antibiotics in patients with augmented renal clearance

CUI Hongyan, ZHOU Lu, SUN Wenxu, WU Fengbo (Dept. of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT Augmented renal clearance (ARC) refers to the significant enhancement of patients' renal function, which is manifested by the significant increase of glomerular filtration rate, which increases the clearance of drugs, and the effective blood drug concentration cannot be achieved under the conventional dose. The efficacy of antibiotics is closely related to the concentration. The influence of renal dysfunction on drug metabolism is an important factor that clinicians should consider when determining the dosage. This article reviews the definition, risk factors, occurrence mechanism, evaluation methods of ARC, as well as its impact on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibiotics and administration methods. It is found that ARC widely exists in critically ill patients, and the risk factors include age (≤ 50 years old), brain trauma, sepsis, multiple trauma, etc. When using antibiotics in ARC patients, the therapeutic effect of drugs can be improved by increasing the dosage, prolonging the duration of administration and increasing the frequency of administration. However, in order to prevent adverse reactions caused by high concentration accumulation of drugs, it is recommended to try to combine treatment drug monitoring.

KEYWORDS augmented renal clearance; antibiotics; pharmacokinetics; pharmacodynamics; dose adjustment; antibiotic efficacy; glomerular filtration rate

肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)是一种肾脏超滤状态。由于肾脏清除能力增加,可能导致经肾脏消除的药物清除增加,使得药物在常规剂量下无法达到有效的血药浓度,致使治疗失败。据文献报道,重症监护室中有30%~85%的患者存在ARC^[1]。另外,ARC也常发生于儿童和妊娠期妇女^[1],但由于相关报道较少,本文对该类特殊患者不做相关综述。

药物在ARC患者体内处于一种“高排低阻”的状态,特别是通过肾脏消除的药物,例如糖肽类、氨基糖苷类、 β -内酰胺类抗菌药物等,药物清除率及表观分布容积增加,使得血药浓度降低、药-时曲线下面积(area under the curve, AUC)减小,致使常规剂量的药物往往达不到有效的治疗浓度^[1-4]。有研究显示,与非ARC患

者(12.9%)相比,ARC患者(27.3%)表现出更高的治疗失败率($P=0.04$),因此需要对ARC患者的给药方案进行调整以获得满意的临床疗效^[5]。由此可见,ARC对药物代谢的影响是临床医师确定给药剂量时需考虑的重要因素。然而,目前临床医师对ARC患者的重视度不高,文献报道仅有15%的医师对该类患者进行了抗菌药物剂量调整^[2]。因此,本文从ARC的定义、危险因素、发生机制、评估方法,以及其对抗菌药物药动学/药效学、给药方法的影响等方面进行综述,旨在提高临床对ARC患者的重视程度,并为该类患者临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 ARC的定义、危险因素及发生机制

ARC通常定义为成人尿肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) ≥ 130 mL/(min \cdot 1.73 m²)^[6]。其发生的危险因素包括年龄(≤ 50 岁)、男性、创伤(包括外伤性脑损伤、烧伤、外科手术等)、菌血症、血液肿瘤疾病、蛛网膜下腔出血、胰腺炎、较低的序贯器官衰竭估计(sequential organ failure assessment, SOFA)评分或者急性生理

[△] 基金项目 四川省科技计划项目(No.2019YFS0298)

* 第一作者 药师,硕士。研究方向:药物化学。E-mail: chy_wh2022@163.com

通信作者 副主任药师,副教授,博士。研究方向:临床药学。E-mail: fbwu2013@scu.edu.cn

学及慢性健康状况评分系统 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分等^[3,7]。目前,临床可通过 ARC 风险评估表(表1)对 ARC 进行初步判断,主要包括 ARC 评分以及创伤重症患者的肾功能亢进评分(ARC in trauma intensive care, ARCTIC)2 种系统^[1,4]。

表1 ARC 风险评估表

项目	ARC评分	ARCTIC评分
标准	年龄≤50岁,6分 创伤,3分 SOFA评分≤4分,1分	血肌酐<62 μmol/L,3分 男性,2分 <56岁,4分;56~75岁,3分
结论	0~3分为低风险 4~6分为中风险 7~10分为高风险	≥6分为高风险 <6分为低风险
敏感度	100%	84%
特异性	71%	68%

敏感度:判断 ARC 患者为 ARC 的能力,即真阳性率;特异性:判断非 ARC 患者为无 ARC 的能力,即真阴性率

ARC 的发生机制目前尚未完全明确。大多数文献研究显示,严重感染、外伤、烧伤、脓毒症等会引起全身炎症反应综合征,主要表现为外周血管阻力降低、心排量显著增加、活性物质脑利钠肽和心房利钠肽释放,从而引起组织水肿、肾脏血流量增加,即出现肾小球超滤、CrCl 显著增加的现象^[8-9]。另外,血管活性药物的应用和积极的液体复苏可能进一步加剧这种高动力状态^[9]。

2 ARC 的评估方法

ARC 在临床上也被称作肾小球超滤、高肾脏清除,一般通过 CrCl_{24h} 或 CrCl_{8h} 来表征,该指标目前无统一的标准数值,但大多数研究以 CrCl_{24h} 或 CrCl_{8h} ≥ 130 mL/(min·1.73 m²) 为节点判断患者是否存在 ARC^[4,10]。虽然 CrCl_{24h} 和 CrCl_{8h} 能够比较准确地反映患者的肾功能水平,但是检测耗时,因此临床医师多采用科克洛夫特-高尔特(Cockcroft-Gault, CG)、慢性肾脏疾病流行病学协作(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)、肾脏疾病饮食调节计划(modification of diet in renal disease, MDRD)公式计算 CrCl,但大量研究表明,上述公式在 ARC 状态下所得到的 CrCl 值往往低于测量的 CrCl 值^[11]。2013 年 Udy 等^[11]研究发现,与测量的 CrCl 相比,采用 CKD-EPI、MDRD、CG 公式计算的 CrCl 分别有(29.2 ± 10.8)、(22.7 ± 26.1)、(6.62 ± 23.9) mL/(min·1.73 m²) 的偏差。近年来,越来越多的研究认为血清胱抑素 C(cystatin C, Cys-C) 评估肾功能更为科学、准确(特异性为 81%~96%,敏感度为 25%~69%),ARC 状态下根据 Cys-C 所得到的 CrCl 偏差(与 CrCl_{12h} 相比)及精密度分别为 -4.15 mL/(min·1.73 m²)、± 12.9 mL/(min·1.73 m²),且受患者年龄、性别、肌肉情况影响小;相较于血肌酐,其对危重症患者肾小球滤过率急性变化更为敏感,是一种理想的内源性标记物^[12]。

3 ARC 对抗菌药物药动学/药效学、给药方法的影响

3.1 ARC 对糖肽类抗菌药物的影响

万古霉素为糖肽类抗菌药物,是革兰氏阳性菌感染的一线治疗药物,属于具有长抗生素后效应的时间依赖性抗菌药物;90% 以上从肾脏代谢,最佳抗菌效果表现为 AUC/最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) ≥ 400 或稳态谷浓度为 15~25 mg/L,谷浓度低于 10 mg/L 时则可能引发耐药^[13]。已有研究报道,60% 以上的 ARC 患者在万古霉素标准剂量下处于亚浓度水平,即稳态谷浓度 < 15 mg/L^[14],因此需要对 ARC 患者进行剂量调整以达到有效的治疗浓度。1986 年 Brater 等^[15]发现,在万古霉素标准剂量下,ARC 患者和非 ARC 患者的稳态谷浓度分别为 2.4~8.0、10.5~44.2 mg/L,万古霉素的药物清除率与 CrCl 成正相关($r=0.932, P<0.001$)。2010 年 Udy 等^[16]将万古霉素维持剂量提高至 4.5 g/d 时,ARC 患者的稳态谷浓度才可达到药动学目标值。该给药方案与 2011 年 Jeurissen 等^[17]建立的万古霉素日剂量-CrCl 列线图所预估的数值基本一致。Mahmoud 等^[4]的研究给予 ARC 患者万古霉素负荷剂量 15 mg/kg、维持剂量 42 mg/(kg·d) 可达到目标谷浓度;而在 Minkutė 等^[18]的研究中,万古霉素剂量甚至需为 44 mg/(kg·d) 时才能达到目标血药浓度。2015 年 Spadaro 等^[19]给予 ARC 患者负荷剂量 1 500 mg、维持剂量 2 000 mg/d 的万古霉素,其肾毒性发生率为 2.4%;多元回归分析显示,肾毒性仅与 CrCl 相关($P=0.04$),而与万古霉素血药浓度无关。值得注意的是,该研究中万古霉素血药浓度在 25~30 μg/mL 区间未引起肾毒性和耳毒性。综上,ARC 患者需要提高万古霉素给药剂量以达到有效的血药浓度,在给药过程中应加强治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),以降低不良反应的发生率。

替考拉宁是一种新型糖肽类抗菌药物,其抗菌谱与万古霉素的抗菌谱相似,但其组织穿透性优良,不良反应发生率较万古霉素低,给药后几乎全部以原型经肾脏排泄^[20-21]。有研究显示,患者 CrCl 与药物清除率具有显著的线性关系($P<0.005$),ARC 患者需要增加替考拉宁的剂量以确保有效的血药浓度(15~30 mg/L)^[20]。2020 年唐莲等^[21]给予 ARC 患者及非 ARC 患者替考拉宁 600 mg(≤60 kg)或 800 mg(>60 kg)、q12 h、3 剂的负荷剂量,8~12 mg/(kg·d) 的维持剂量,结果显示,ARC 患者的临床有效率和革兰氏阳性菌清除率均较非 ARC 患者低,且两组患者均未见不良反应发生。

3.2 ARC 对氨基糖苷类抗菌药物的影响

氨基糖苷类抗菌药物属于浓度依赖性抗菌药物,大部分经肾脏排泄,具有显著的抗菌后效应,峰浓度(c_{max})/MIC 为 8~10,具有较好的抗菌效果^[1]。一项调查显示,在常规剂量庆大霉素治疗下,93% 的 ARC 患者未达到

药动学目标值^[22]。1995年Nicolau等^[23]研究显示,CrCl>60 mL/min的患者庆大霉素的给药剂量需达到7 mg/(kg·d)。2013年Falcone等^[24]研究发现,达托霉素在肾小球超滤状态下具有更高的清除率, c_{max} 较正常肾功能患者显著降低($P<0.001$),并建议可予以该类患者10 mg/(kg·d)或750 mg/d的剂量来达到有效治疗浓度。2010年Udy等^[16]给予ARC患者阿米卡星1.2 g/d(17 mg/kg)未达到有效的抗菌效果,提示阿米卡星在ARC患者中也需要提高给药剂量。笔者建议ARC患者使用氨基糖苷类抗菌药物时应根据TDM结果及时调整给药方案,以提高抗菌效果。

3.3 ARC对 β -内酰胺类抗菌药物的影响

β -内酰胺类抗菌药物包括青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类等,亦是主要经肾脏排泄,抗菌特征具有时间依赖性,抗菌效果以游离的药物浓度高于MIC的时间占给药间期的百分比($\%fT>MIC$)来表征^[25]。有文献显示,高CrCl是影响常规剂量 β -内酰胺类药物血药浓度低于MIC的独立因素^[26]。2015年Huttner等^[27]研究发现,ARC患者在接受常规剂量的亚胺培南、美罗培南、哌拉西林、头孢吡肟时,分别有77%、89%、61%、40%的患者血药浓度低于抗菌浓度,且高CrCl与药物亚浓度状态具有显著相关性。

3.3.1 ARC对青霉素类抗菌药物的影响 青霉素类药物在抗感染治疗中应用广泛,尤其含超广谱 β -内酰胺酶抑制剂的药物哌拉西林/他唑巴坦,常用于多重耐药菌引起的重症感染,一般感染下哌拉西林/他唑巴坦药动学目标 $\%fT>MIC$ 为40%~70%,严重感染下 $\%fT>4MIC$ 需达到90%~100%^[25]。哌拉西林、他唑巴坦均主要以原型从肾脏排泄。2012年Felton等^[28]建议严重感染(MIC=16 mg/L)时可提高哌拉西林/他唑巴坦给药剂量至4 g、q6 h、3 h静脉滴注。一项哌拉西林和美罗培南TDM剂量优化的随机对照试验结果显示,给予ARC患者高于标准方案30%~100%的剂量,100% $fT>MIC$ 达标率为69%,且联合TDM可显著提高100% $fT>4MIC$ 的达标率(57.9% vs. 15.8%, $P=0.007$)^[29]。2014年Akers等^[30]研究认为,哌拉西林/他唑巴坦用于严重感染(MIC=16 mg/L)时,连续给药至少需要12 g/d才能达到50% $fT>MIC$;若间歇性给药,则需要3~4 g、q4 h或者6~8 g、q6 h(总剂量24~36 g/d)才能到达50% $fT>MIC$ 。Quinton等^[31]研究发现,哌拉西林按多室模型分布,超剂量应用可能会在中枢系统蓄积,从而产生神经毒性(浓度节点为157.2 mg/L,特异性为96.7%,敏感度为52.2%)。由此可见,哌拉西林、他唑巴坦在ARC患者的抗感染治疗中建议根据TDM结果调整剂量以达到有效的血药浓度。

3.3.2 ARC对头孢菌素类抗菌药物的影响 头孢菌素类抗菌药物属于时间依赖性抗菌药物,抗菌效果以 $\%fT>MIC$ 来表征。2015年Roberts等^[32]研究发现,CrCl为215

mL/min的ARC患者使用头孢唑林需要2 g、q6 h的剂量(非ARC患者为1 g、q8 h)才可达到50% $fT>MIC$ 。2001年一项研究对比了头孢曲松(2 g、q24 h)在不同CrCl患者体内的药动学特征,结果显示,ARC患者药物清除率和消除半衰期均大于肾功能正常患者,血药浓度也低于正常水平^[33]。有研究报道,第四代头孢菌素类药物头孢吡肟、头孢匹罗的药物清除率与CrCl具有显著的线性关系,常规治疗剂量下54%的ARC患者达不到抗菌效果^[34]。Lipman等^[35]研究表明,头孢匹罗至少需要4 g/d才能达到60% $fT>MIC$ (MIC=4 mg/L),此外4 g、24 h持续给药与1 g、q4 h(6 g/d)持续给药均可显著提高其抗菌效果;头孢匹罗6 g、24 h持续给药可以达到60% $fT>MIC$ (MIC=16 mg/L)。除此之外,头孢他啶、头孢托罗在高CrCl患者体内也呈现出低血药浓度现象,可考虑通过延长给药时间、增加给药频率、持续给药等方式来达到有效的抗菌效果^[16,36]。

3.3.3 ARC对碳青霉烯类抗菌药物的影响 碳青霉烯类抗菌药物属于时间依赖性抗菌药物,主要用于多重耐药菌所致的严重感染。相关研究表明,碳青霉烯类药物血药浓度与CrCl具有显著的线性关系,一般要求其 $\%fT>MIC$ 大于40%^[4]。Novelli等^[37]研究发现,CrCl对美罗培南、亚胺培南药动学影响的节点分别为50、70 mL/min,高CrCl患者应考虑调整给药方案。Tröger等^[38]研究显示,美罗培南在ARC患者中需提高剂量至8 g/d(2 g、q6 h),甚至12 g/d(2 g、q4 h),静脉滴注30 min才可达到有效的抗菌效果,且该给药方案未发生相关不良反应。Lamoth等^[39]建议ARC患者需给予亚胺培南至少500 mg、q4 h或者750 mg、q6 h,静脉滴注2 h,才能达到90% $fT>MIC$ (MIC=1 mg/L);严重感染下(MIC=2 mg/L)需要6 g/d的给药剂量。同样的,多利培南在应用于ARC患者时也需要调整给药方案,比如延长输注时间或增加给药剂量^[40]。

3.4 ARC对喹诺酮类抗菌药物的影响

喹诺酮类抗菌药物对多种革兰氏阴性菌具有杀菌作用,广泛用于泌尿系统感染、胃肠道感染和呼吸系统感染等,抗菌特征具有浓度依赖性, $AUC/MIC\geq 125$;该类药主要经肾脏排泄,ARC状态下药物清除率显著增加,因此ARC患者需调整给药剂量,必要时可联合TDM^[4]。Roberts等^[41]研究显示,严重感染患者按CG公式计算的CrCl ≥ 130 mL/min时,左氧氟沙星给药剂量需提高至常规剂量的1.25~1.5倍,即750~1 000 mg/d。环丙沙星对大多数革兰氏阴性菌及部分革兰氏阳性菌敏感,尤其对铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌敏感。Khachman等^[42]研究显示,严重感染患者按CG公式计算的CrCl为(89±54)mL/min时,环丙沙星常规剂量1 200 mg/d的达标率仅有12%;根据蒙特卡罗模拟,ARC患者需1 200 mg/d或2 400 mg/d才可达到有效的抗菌效果,

但该给药方案的安全性还需进一步验证。

3.5 抗菌药物剂量推荐

笔者根据近几年的文献及相关综述,对经肾脏排泄的常用抗菌药物用于ARC患者的给药剂量进行整理,结果见表2。

表2 ARC患者常用抗菌药物的给药剂量推荐

抗菌药物	推荐剂量	药动学/药效学目标
万古霉素	静脉滴注,负荷剂量1.5 g,q12 h,维持剂量4.5 g/d ^[6]	稳态谷浓度20~25 mg/L
	静脉滴注,负荷剂量15 mg/kg,维持剂量42 mg/(kg·d) ^[6]	稳态谷浓度20 mg/L
替考拉宁	静脉滴注,负荷剂量800 mg,q12 h,3剂,维持剂量8~12 mg/kg,qd ^[21]	稳态谷浓度10~30 mg/L
庆大霉素	静脉滴注,7 mg/(kg·d) ^[23]	$c_{min}/MIC \geq 8 \sim 10$
达托霉素	静脉滴注,10 mg/(kg·d)或750 mg/d ^[6]	$AUC_{0-24}/MIC \geq 666$
哌拉西林/他唑巴坦	3 g,q6 h或q8 h,静脉滴注3~4 h或至少12 g/d持续给药 ^[6]	$50\%fT > MIC (MIC=16 \text{ mg/L})$
头孢吡罗	4 g/d持续给药或1 g,q4 h ^[6]	$60\%fT > MIC (MIC=4 \text{ mg/L})$
美罗培南	2 g,q6 h或2 g,q4 h,静脉滴注30 min ^[6]	$60\%fT > 4 \text{ MIC} (MIC=2 \text{ mg/L})$
亚胺培南	500 mg,q4 h或750 mg,q6 h,静脉滴注2 h ^[6]	$90\%fT > MIC (MIC=1 \text{ mg/L})$
多利培南	2 g,q8 h,静脉滴注持续1 h以上 ^[6]	$40\%fT > MIC (MIC=8 \text{ mg/L})$
左氧氟沙星	750 mg/d或1 000 mg/d,静脉滴注1 h ^[6]	$AUC_{0-24}/MIC \geq 80$
环丙沙星	静脉滴注,1 600 mg/d或2 400 mg/d ^[23]	$AUC_{0-24}/MIC \geq 125$

4 结语

ARC广泛存在于危重症患者中,发生的危险因素包括年龄(≤ 50 岁)、脑创伤、脓毒症、多发性创伤等,临床抗菌治疗中应对上述患者予以特别关注,科学评估患者是否为ARC并根据TDM结果及时调整给药方案。常见抗菌药物中,万古霉素和氨基糖苷类抗菌药物的安全范围狭窄,ARC患者超剂量应用时应联合TDM; β -内酰胺类及喹诺酮类抗菌药物可根据CrCl来调整剂量,但是条件允许下应尽量联合TDM,以防止药物浓度过低导致的治疗失败或药物高浓度蓄积引起的不良反应。

参考文献

[1] HOBBS A L, SHEA K M, ROBERTS K M, et al. Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(11): 1063-1075.

[2] 丁楠楠,洪学军.重症患者肾功能亢进现象及药物剂量调整的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(7): 762-766.

[3] UDY A A, ROBERTS J A, LIPMAN J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(9): 539-543.

[4] MAHMOUD S H, SHEN C. Augmented renal clearance in critical illness: an important consideration in drug dosing[J]. *Pharmaceutics*, 2017, 9(3): E36.

[5] CLAUS B O, HOSTE E A, COLPAERT K, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5): 695-700.

[6] GROOTAERT V, WILLEMS L, DEBAVEYE Y, et al.

Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(7/8): 952-959.

[7] MAY C C, ARORA S, PARLI S E, et al. Augmented renal clearance in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2015, 23(3): 374-379.

[8] SHIMAMOTO Y, FUKUDA T, TANAKA K, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(7): 1247-1252.

[9] UDY A A, JARRETT P, LASSIG-SMITH M, et al. Augmented renal clearance in traumatic brain injury: a single-center observational study of atrial natriuretic peptide, cardiac output, and creatinine clearance[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(1): 137-144.

[10] CHERRY R A, EACHEMPATI S R, HYDO L, et al. Accuracy of short-duration creatinine clearance determinations in predicting 24-hour creatinine clearance in critically ill and injured patients[J]. *J Trauma*, 2002, 53(2): 267-271.

[11] UDY A A, MORTON F J, NGUYEN-PHAM S, et al. A comparison of CKD-EPI estimated glomerular filtration rate and measured creatinine clearance in recently admitted critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 250.

[12] STEINKE T, MORITZ S, BECK S, et al. Estimation of creatinine clearance using plasma creatinine or cystatin C: a secondary analysis of two pharmacokinetic studies in surgical ICU patients[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 62.

[13] RYBAK M J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (Suppl 1): S35-S39.

[14] BAKKE V, SPORSEM H, VON DER LIPPE E, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(6): 627-635.

[15] BRATER D C, BAWDON R E, ANDERSON S A, et al. Vancomycin elimination in patients with burn injury[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1986, 39(6): 631-634.

[16] UDY A A, PUTT M T, SHANMUGATHASAN S, et al. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit: an illustrative case series[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(6): 606-608.

[17] JEURISSEN A, SLUYTS I, RUTSAERT R. A higher dose of vancomycin in continuous infusion is needed in critically ill patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37(1): 75-77.

[18] MINKUTĚ R, BRIEDIS V, STEPONAVIČIŪTĚ R, et al. Augmented renal clearance: an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(6): 462-467.

[19] SPADARO S, BERSELLI A, FOGAGNOLO A, et al. Evaluation of a protocol for vancomycin administration in

- critically patients with and without kidney dysfunction[J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15: 95.
- [20] BARBOT A, VENISSE N, RAYEH F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(9):1528-1534.
- [21] 唐莲, 石璐, 薛宏志, 等. 肾功能亢进对替考拉宁高剂量治疗方案下患者血药谷浓度的影响[J]. 中国药房, 2020, 31(21):2650-2655.
- [22] GOBOOVA M, KUZELOVA M, Fazekas T, et al. The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) in optimizing dosage regimens of gentamicin in patients with augmented renal clearance[J]. Int J Clin Pharm, 2016, 38(2): 596.
- [23] NICOLAU D P, FREEMAN C D, BELLIVEAU P P, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2, 184 adult patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(3):650-655.
- [24] FALCONE M, RUSSO A, VENDITTI M, et al. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(11):1568-1576.
- [25] UDY A A, ROBERTS J A, BOOTS R J, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill[J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(1): 1-16.
- [26] SIME F B, UDY A A, ROBERTS J A. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization[J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 24: 1-6.
- [27] HUTTNER A, VON DACH E, RENZONI A, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(4):385-392.
- [28] FELTON T W, HOPE W W, LOMAESTRO B M, et al. Population pharmacokinetics of extended-infusion piperacillin-tazobactam in hospitalized patients with nosocomial infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(8):4087-4094.
- [29] DE WAELE J J, CARRETTE S, CARLIER M, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(3):380-387.
- [30] AKERS K S, NIECE K L, CHUNG K K, et al. Modified Augmented Renal Clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 77(3 Suppl 2):S163-S170.
- [31] QUINTON M C, BODEAU S, KONTAR L, et al. Neurotoxic concentration of piperacillin during continuous infusion in critically ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(9):e00654-e00617.
- [32] ROBERTS J A, UDY A A, JARRETT P, et al. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of cefazolin in post-trauma critically ill patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(5):1495-1502.
- [33] JOYNT G M, LIPMAN J, GOMERSALL C D, et al. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47(4):421-429.
- [34] LIPMAN J, WALLIS S C, BOOTS R J. Cefepime versus ceftazidime: the importance of creatinine clearance[J]. Anesth Analg, 2003, 97(4):1149-1154.
- [35] LIPMAN J, WALLIS S C, RICKARD C M, et al. Low ceftazidime levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(2): 363-370.
- [36] CONIL J M, GEORGES B, LAVIT M, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: the importance of age and creatinine clearance[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2007, 45(10):529-538.
- [37] NOVELLI A, ADEMBRI C, LIVI P, et al. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis[J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(5): 539-549.
- [38] TRÖGER U, DRUST A, MARTENS-LOBENHOFFER J, et al. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 40(4):370-372.
- [39] LAMOTH F, BUCLIN T, CSAJKA C, et al. Reassessment of recommended imipenem doses in febrile neutropenic patients with hematological malignancies[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2):785-787.
- [40] ROBERTS J A, LIPMAN J. Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 489-495.
- [41] ROBERTS J A, COTTA M O, COJUTTI P, et al. Does critical illness change levofloxacin pharmacokinetics? [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60(3):1459-1463.
- [42] KHACHMAN D, CONIL J M, GEORGES B, et al. Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(8):1798-1809.

(收稿日期:2022-02-08 修回日期:2022-06-06)
(编辑:邹丽娟)