

连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识 (2024 年版)

连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组 中国药学会医院药学专业委员会
中国医药教育协会感染疾病专业委员会

通信作者: 卢晓阳, 浙江大学医学院附属第一医院临床药学部, 杭州 310003, Email: luxiaoyang@zju.edu.cn; 蔡洪流, 浙江大学医学院附属第一医院重症医学科, 杭州 310003, Email: 1193001@zju.edu.cn

【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, 以期为 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

Expert consensus on antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy (2024)

Expert group of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy, Chinese Pharmaceutical Association Hospital Pharmacy Professional Committee, Infectious Diseases Society of China

Corresponding author: Lu Xiaoyang, Department of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China, Email: luxiaoyang@zju.edu.cn; Cai Hongliu, Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China, Email: 1193001@zju.edu.cn

【Abstract】 Continuous renal replacement therapy (CRRT) is an important treatment for critically ill patients. Critically ill patients often need to receive antimicrobials and CRRT treatments at the same time. CRRT affects the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials, and there is a lack of recommendations and suggestions for the antimicrobial dosing during CRRT. The clinical medicine, pharmacy, intensive care and infectious diseases specialists in China set up an expert group on antimicrobial dosing optimization during CRRT, conducted evidence search around CRRT factors, drug characteristics, patient factors and antimicrobial dosing optimization during CRRT, and fully discussed and formulated the consensus, to provide guiding advices on the rational use of antimicrobials during CRRT.

【Key words】 Continuous renal replacement therapy; Critical care nursing; Antimicrobial stewardship; Dose adjustment; Expert consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20230906-00906

收稿日期 2023-09-06 本文编辑 彭苗

引用本文: 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组, 中国药学会医院药学专业委员会, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识(2024年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(2): 158-174. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20230906-00906.



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 m² 增加到 1.2 ~ 1.5 m²^[10]。最近的 1 项研究表明, 与 0.9 m² 滤膜滤器相比, 接受具有 1.5 m² AN69ST 滤器的 CVVHDF 的患者需要更高的哌拉西林-他唑巴坦剂量^[11]。

表 1 推荐分级的评估、制订与评价 (GRADE) 网格

项目	等级分数				
	2	1	0	-1	-2
干预措施的利弊权衡	明显利大于弊	可能利大于弊	利弊相当或不确定	可能弊大于利	明显弊大于利
推荐强度	强推荐	弱推荐	无明确	弱不推荐	强不推荐

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})= $Q_d \times \text{SA}$; CVVHDF 模式下的清除率($\text{CL}_{\text{CVVHDF}}$)= $(Q_f + Q_d) \times \text{SA}$; CVVH 后稀释模式下的清除率($\text{CL}_{\text{CVVH(post)}}$)= $Q_f \times \text{SC}$, 而 CVVH 前稀释模式下的清除率($\text{CL}_{\text{CVVH(pre)}}$)尚需考虑血液流速(Q_b)和置换液流速(Q_{rep})的影响, $\text{CL}_{\text{CVVH(pre)}} = Q \times \text{SC} \times Q_b / (Q_b + Q_{\text{rep}})$ ^[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($\geq 2 \text{ L/kg}$)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 V_d 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, V_d 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($\text{fT} > \text{MIC}$);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 24 h 药时曲线下面积(area under the curve, AUC)/MIC 比值($\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}$)。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。

表 2 重症患者药代动力学(PK)参数及 PK/药效学(PD)靶值

抗菌药物	相对分子质量	蛋白结合率 (%)	表观分布容积	半衰期(h)	清除方式	PK/PD 特征	PK/PD 参数及靶值 ^[15]
哌拉西林	517	16~48	0.24 L/kg	1	主要经肾清除	时间依赖性	50%~100% <i>f</i> T>MIC
他唑巴坦	300	-	0.4 L/kg	1	主要经肾清除	-	-
头孢他啶	636	<10	0.24 L/kg	1.9	主要经肾清除	时间依赖性	45%~100% <i>f</i> T>MIC
阿维巴坦	265	-	0.31 L/kg	2.7	主要经肾清除	-	-
头孢曲松	554	85~95	5.8~13.5 L	8	经肾及胆道清除	时间依赖性	45%~100% <i>f</i> T>MIC
头孢吡肟	571	20	18 L	2	主要经肾清除	时间依赖性	45%~100% <i>f</i> T>MIC
舒巴坦	255	38	0.3 L/kg	1	主要经肾清除	时间依赖性	<i>f</i> T>MIC
美罗培南	438	2	0.29 L/kg	1	主要经肾清除	时间依赖性	50%~100% <i>f</i> T>MIC
亚胺培南	240	15~25	0.27 L/kg	1	主要经肾清除	时间依赖性	50%~100% <i>f</i> T>MIC
阿米卡星	585	0~10	0.26 L/kg	2~3	主要经肾清除	浓度依赖性	C_{max}/MIC 8~10
环丙沙星	331	20~40	2.4 L/kg	4	主要经肾清除	浓度依赖性	$AUC_{0-24h}/MIC \geq 125 \sim 250$, $C_{max}/MIC \geq 12$
左氧氟沙星	361	24~38	1.36 L/kg	7	主要经肾清除	浓度依赖性	$AUC_{0-24h}/MIC \geq 125 \sim 250$, $C_{max}/MIC \geq 12$
莫西沙星	401	30~50	2.2 L/kg	10~14	经尿及粪便清除	浓度依赖性	$AUC_{0-24h}/MIC \geq 125 \sim 250$, $C_{max}/MIC \geq 12$
替加环素	585	71~89	7~9 L/kg	42	经肾及胆道清除	时间-浓度依赖性	AUC_{0-24h}/MIC
多黏菌素 B	1 189	60	0.07~0.20 L/kg	6	主要经非肾途径清除	浓度依赖性	AUC_{0-24h} 50~100 mg·h·L ⁻¹
多黏菌素 E 甲磺酸钠	1 748	>50	0.34 L/kg	2~3	主要经肾清除	浓度依赖性	$C_{ss,avg}$ 2 mg/L ^[16]
万古霉素	1 448	10~55	0.7 L/kg	4~6	主要经肾清除	时间-浓度依赖性	AUC_{0-24h}/MIC 400~600
替考拉宁	1 709	90~95	0.9~1.6 L/kg	70~100	主要经肾清除	时间依赖性, 长 PAE	$C_{min} \geq 10$ mg/L
利奈唑胺	337	31	40~50 L	5	65%经非肾途径清除	时间依赖性, 长 PAE	AUC_{0-24h}/MIC 80~120, $\geq 85\% fT > MIC$, C_{min} 2~8 mg/L ^[17]
达托霉素	1 620	92	0.1 L/kg	8~9	主要经肾清除	浓度依赖性	$AUC_{0-24h}/MIC \geq 666$ mg/L
复方磺胺甲噁唑 (SMZ-TMP)	290	SMZ 70; TMP 44	SMZ 12~18 L; TMP 100~120 L	TMP 11; SMZ 9	主要经肾清除	尚不清楚	-
氟康唑	306	10	50 L	20~50	主要经肾清除	浓度依赖性	$AUC_{0-24h}/MIC \geq 55 \sim 100$
伏立康唑	349	58	4.6 L/kg	非线性 PK	<2% 药物以原形经肾清除	时间-浓度依赖性	中国人群建议 C_{min} 0.5~5.5 mg/L ^[18]
泊沙康唑	700	98~99	226~295 L	20~66	主要经粪便清除	时间-浓度依赖性	$C_{min} \geq 1.00 \sim 1.25$ mg/L(治疗), $C_{min} \geq 0.7$ mg/L(预防) ^[19]
卡泊芬净	1 092	97	9.7 L	13	代谢物经尿及粪便清除	浓度依赖性	$AUC_{0-24h}/MIC > 3 000$
米卡芬净	1 270	>99	0.39 L/kg	14.0~17.2	主要经粪便清除	浓度依赖性	$AUC_{0-24h}/MIC > 3 000$
两性霉素 B (AMB)	924		AMB 4 L/kg; 脂质体 0.1~0.4 L/kg	AMB 24; 脂质体 6.8	缓慢经肾清除	浓度依赖性	C_{max}/MIC

注: SMZ: 磺胺甲噁唑; TMP: 甲氧苄啶; *f*T>MIC: 游离药物浓度超过最低抑菌浓度的时间; PAE: 抗生素的后效应; $C_{ss,avg}$: 平均稳态血药浓度; C_{max} : 血药峰浓度; C_{min} : 血药谷浓度; AUC_{0-24h} : 24 h 药时曲线下面积; MIC: 最低抑菌浓度

表 3 患者个体差异对药物药代动力学的影响

患者因素	影响	药物浓度变化
低蛋白血症	游离药物增多	升高或降低
肝肾功能受损	清除减少	升高
高血流动力学状态 (心输出量增加)	清除增加	降低
液体平衡改变 (毛细血管渗漏、第三间隙)	表观分布容积增加	降低
肾功能亢进	清除增加	降低

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. β -内酰胺类抗菌药物: β -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

- 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)
- 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)
- 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)
- 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·kg⁻¹·h⁻¹^[27]),而 1 g q8 h 适用于较低的 CRRT 治疗剂量(≤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 20~40 ml·kg⁻¹·h⁻¹时均可达到有效 PK/PD 靶值(≥60% fT>4×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⁻¹·h⁻¹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(≥60% fT>4×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×MIC^[31]。对于 MIC≤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≤2 mg/L 的病原菌感染^[33]。

(2) β -内酰胺酶抑制剂复方制剂:

推荐意见

- CRRT 不同模式下使用 β -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)
- 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⁻¹·h⁻¹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:强推荐)
- 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 ≥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 20~40 ml·kg⁻¹·h⁻¹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(≥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 ≥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

表 4 CRRT 期间抗菌药物剂量调整推荐

药物	CRRT 剂量推荐
头孢他啶	参考肾功能正常患者剂量给药:在重症感染或病原菌 MIC 较高时,建议头孢他啶负荷剂量 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(弱推荐)
头孢吡肟	参考肾功能正常患者剂量给药: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(弱推荐)
头孢曲松	无需调整剂量(强推荐)
哌拉西林-他唑巴坦	参考肾功能正常患者剂量给药:在 CVVHDF 治疗剂量为 3.0~3.5 L/h 时,建议哌拉西林-他唑巴坦 4.5 g q8 h;在 CVVH 治疗剂量为 20~40 ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 时,建议哌拉西林-他唑巴坦 3.375 g q6 h;对于 MIC=32 mg/L 的病原菌感染,建议哌拉西林-他唑巴坦 4.5 g q6 h。在重症感染或病原菌 MIC 较高时,建议哌拉西林-他唑巴坦持续输注或延长输注 4 h(强推荐)
头孢哌酮-舒巴坦	参考肾功能正常患者剂量给药: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 ≥1 g q8 h(弱推荐)
亚胺培南	参考肾功能正常患者剂量给药:对于 MIC ≤2 mg/L 的病原菌感染,建议 CRRT 期间给予亚胺培南剂量 0.5 g q6 h;对于 MIC 4~16 mg/L 的病原菌感染,建议给予 1.0 g q6 h(强推荐)
美罗培南	参考肾功能正常患者剂量给药:对于 MIC=8 mg/L 的病原菌感染,建议 CRRT 期间给予美罗培南 2 g q8 h,必要时持续输注或延长输注 3 h 给药,或 3~6 g qd 持续输注(弱推荐)
阿米卡星	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(强推荐)
环丙沙星	重症感染时,环丙沙星在 CVVH 或 CVVHDF 模式下建议 400 mg q8 h, CVVHD 模式下建议 200 mg q8 h(弱推荐)
左氧氟沙星	对于敏感的革兰阳性菌感染,在 CVVH 或 CVVHD 模式下, CRRT 治疗剂量为 25 ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 或 30 ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 时,建议给予左氧氟沙星 500~750 mg qd(弱推荐)
莫西沙星	无需调整剂量(强推荐)
万古霉素	CVVHDF:负荷剂量 20 mg/kg, 500 mg q12 h 维持剂量; CVVH:负荷剂量 20 mg/kg, 500 mg q8 h 维持剂量。建议根据血药浓度监测结果调整剂量,维持稳态 C _{min} 在 10~20 mg/L 或 AUC _{0~24h} /MIC 在 400~600(强推荐)
替考拉宁	CRRT 时建议替考拉宁给予负荷剂量 10~12 mg/kg q12 h(连续 2 d),第 3 天起给予 10~12 mg/kg q72 h。对于非复杂抗甲氧西林金黄色葡萄球菌感染,推荐目标 C _{min} 为 15~30 mg/L;对于严重和/或复杂性抗甲氧西林金黄色葡萄球菌感染(如心内膜炎、骨髓炎),推荐目标 C _{min} 为 20~40 mg/L。推荐根据血药浓度监测结果调整剂量(强推荐)
达托霉素	在 CRRT 治疗剂量 ≤25 ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 时,建议达托霉素给药剂量为 6~8 mg/kg qd,而在 30~35 ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 下,建议给药剂量为 8~10 mg/kg qd(强推荐)
利奈唑胺	无需调整剂量,建议行血药浓度监测,维持稳态 C _{min} 2~8 mg/L(强推荐)
替加环素	无需调整剂量(强推荐)
多黏菌素 B	原则上不需要调整剂量,推荐常规进行血药浓度监测,使多黏菌素 B C _{ss,avg} 达到 2~4 mg/L 或 AUC _{ss,24h} 达到 50~100 mg·h·L ⁻¹ (强推荐)
硫酸黏菌素	暂无数据,根据药代动力学参数推测无需调整剂量
多黏菌素 E 甲磺酸钠	在 CRRT 期间推荐给予负荷剂量 2×C _{ss,avg} (mg/kg,以 CBA 计),12~24 h 后给予维持剂量,其中 CVVHDF 时给予 CBA 220 mg q12 h, CVVH 和 CVVHD 时给予 CBA 每日剂量 192×C _{ss,avg} (mg),每 8~12 小时给药 1 次,并根据血药浓度监测结果调整剂量,使多黏菌素 E C _{ss,avg} 达到 2 mg/L 或 AUC _{ss,24h} 达到 50 mg·h·L ⁻¹ (弱推荐)
复方磺胺甲噁唑 (磺胺甲噁唑-甲氧苄啶)	在 CVVH 或 CVVHD 模式下, CRRT 治疗剂量为 1~6 L/h 时,可考虑以甲氧苄啶 10 mg/kg qd,分 2 次给药,并进行血药浓度监测,治疗耶氏肺孢子菌肺炎时维持磺胺甲噁唑 C _{max} 在 100~200 mg/L(弱推荐)
氟康唑	CVVH 治疗剂量为 2 L/h 时,建议给予氟康唑 200~400 mg qd; CVVHD 治疗剂量为 2 L/h 和 4 L/h 时,建议分别给予氟康唑 400~800 mg qd 和 600 mg q12 h; CVVHDF 治疗剂量为 2~3 L/h 时,如病原菌 MIC ≤8 mg/L,建议给予氟康唑 400~800 mg qd,如病原菌 MIC 为 8~16 mg/L,建议给予氟康唑 800 mg qd(强推荐)
伏立康唑	无需调整剂量,建议优先选择口服制剂(强推荐)
泊沙康唑	无需调整剂量,建议优先选择口服制剂(强推荐)
艾沙康唑	无需调整剂量(强推荐)
卡泊芬净	无需调整剂量(强推荐)
米卡芬净	无需调整剂量(强推荐)
两性霉素 B 脂质体	无需调整剂量(弱推荐)

注:CRRT:连续性肾替代治疗;MIC:最低抑菌浓度;CVVHDF:持续静脉-静脉血液透析滤过;CVVH:持续静脉-静脉血液滤过;CVVHD:持续静脉-静脉血液透析;C_{max}:血药峰浓度;C_{min}:血药谷浓度;C_{ss,avg}:平均稳态血药浓度;AUC_{ss,24h}:24 h 稳态浓度-时间曲线下面积;CBA:多黏菌素 E 活性基质

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。基于氨苄西林-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 $C_{\min} > 8$ 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 β -内酰胺- β -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 ($100\% \text{fT} > \text{MIC}$)^[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 ($\text{fT} > 4 \times \text{MIC}$)^[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 $C_{\min} > 4 \times \text{MIC}$ ^[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 ml·kg⁻¹·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/ $\text{MIC} \geq 4$ ^[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 $\text{MIC} \leq 2$ mg/L 的病原菌感染,建议 CRRT 期间给予亚胺培南剂量 0.5 g q6 h;对于 $\text{MIC} 4 \sim 16$ mg/L 的病原菌感染,建议给予 1.0 g q6 h。(推荐级别:强推荐)

13. 对于 $\text{MIC} = 8$ mg/L 的病原菌感染,建议 CRRT 期间给予美罗培南剂量 2 g q8 h,必要时持续输注或延长输注 3 h 给药,或 3 ~ 6 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 ~ 149 ml/min,西司他丁清除率为 9 ~ 32 ml/min,建议亚胺培南给药剂量为 0.5 g q12 h 至 0.5 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 ~ 74 ml·kg⁻¹·h⁻¹) 下,亚胺培南清除率更高 [(3.27±0.48) 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 ml·kg⁻¹·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 g qd 足以治疗最常见的革兰阴性菌感染 ($\text{MIC} \leq 2$ mg/L),而治疗 $\text{MIC} 4 \sim 8$ mg/L 的细菌感染可能需要 2 g qd 以上的给药剂量^[51]。蒙特卡罗模拟分析研究显示,对于 $\text{MIC} \leq 2$ mg/L 的病原菌感染给予亚胺培南 0.5 g q6 h,对于 $\text{MIC} 4 \sim 16$ mg/L 的病原菌感染给予亚胺培南 1.0 g q6 h,可使 PK/PD 靶值 ($40\% \text{fT} > \text{MIC}$) 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⁻¹·h⁻¹ 时,美罗培南 1 g q12 h 可在 48 h 内达到 PK/PD 靶值 ($\geq 60\% \text{fT} > \text{MIC}$),而美罗培南 1 g q8 h 可达到更高的 PK/PD 靶值 ($\geq 60\% \text{fT} > 4 \times \text{MIC}$)^[28]。在 CVVHD 或前稀释 CVVH 治疗剂量为 25 ml·kg⁻¹·h⁻¹ 或 35 ml·kg⁻¹·h⁻¹ 时,美罗培南 0.75 g q8 h 可达到 PK/PD 靶值 ($\geq 40\% \text{fT} > 4 \times \text{MIC}$)^[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⁻¹·h⁻¹ 或 35 ml·kg⁻¹·h⁻¹ 时,对于 $\text{MIC} < 2$ mg/L 的病原菌感染,美罗培南 0.75 g q8 h 可达到 PK/PD 靶值 ($\geq 40\% \text{fT} > 4 \times \text{MIC}$)^[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⁻¹·h⁻¹) 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/ $\text{MIC} > 4$)^[59]。Meta 分析研究显示,在 CRRT 治疗剂量为 35 ml·kg⁻¹·h⁻¹ 的非创伤患者中,对于 $\text{MIC} \leq 4$ 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 ($100\% \text{fT} > \text{MIC}$);对于 $\text{MIC} = 8$ 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⁻¹·h⁻¹) 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 ≥ 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 $C_{\max} / \text{MIC} > 8$ 为 PK/PD 靶值时,对于 $\text{MIC} \leq 4$ 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 $\text{MIC} = 4$ 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 $\text{MIC} > 8$ 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, 因此需要相应增加剂量。(推荐级别: 弱推荐)

16. 重症感染时, 环丙沙星在 CVVH 或 CVVHDF 模式下建议 400 mg q8 h, CVVHD 模式下建议 200 mg q8 h。(推荐级别: 弱推荐)

17. 对于敏感的革兰阳性菌感染, 在 CVVH 或 CVVHD 模式下, CRRT 治疗剂量为 $25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或 $30 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时, 建议给予左氧氟沙星 500~750 mg qd。(推荐级别: 弱推荐)

18. 莫西沙星经肝肾双通道途径清除, 在 CRRT 期间无需调整剂量。(推荐级别: 强推荐)

环丙沙星可被 CRRT 清除^[65-66]。在 CVVH 和 CVVHDF 期间环丙沙星的清除是可变的且具有较低的体外清除分数。早期研究表明, 当 CVVHD 透析液流速为 3 L/h 时, 环丙沙星 200 mg q8 h 是合适的剂量^[67]。在 CVVHDF 模式下, CRRT 治疗剂量为 4 L/h 时, 对于 $MIC \leq 0.5 \text{ mg/L}$ 的病原菌感染, 需要环丙沙星 400 mg q12 h 才能达到 PK/PD 靶值; 在 CVVH、CVVHDF 或 CVVHD 模式下, CRRT 治疗剂量为 $30 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或更高时, 可能需要 400 mg q8 h 或更高的环丙沙星剂量^[68-69]。推荐使用血药浓度监测进行剂量调整。

与环丙沙星相比, 左氧氟沙星 V_d 较小, 因此具有较高的体外清除分数。早期研究表明, 在 CRRT 低治疗剂量下, 接受 CVVH 或 CVVHDF 的患者可使用左氧氟沙星 250 mg qd 抗感染^[70]。最新蒙特卡罗模拟研究发现, 在 CVVH 或 CVVHD 模式下, 使用 CRRT 高治疗剂量 ($25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或 $30 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), 对于 $MIC=2 \text{ mg/L}$ 的铜绿假单胞菌感染, 左氧氟沙星常规给药方案均未达到 PK/PD 靶值 (治疗前 72 h 的日平均 $AUC/MIC \geq 125$); 而对于 $MIC=2 \text{ mg/L}$ 的肺炎链球菌感染, 左氧氟沙星 750 mg qd 可达到 PK/PD 靶值 (治疗前 72 h 的日平均 $AUC/MIC \geq 50$), 因此左氧氟沙星不应作为单一疗法用于治疗 CRRT 患者的严重铜绿假单胞菌感染^[71]。

莫西沙星经肝肾双通道清除, 在接受 CVVHD 或血液透析患者中其 PK 参数与肾功能正常患者接近^[72-73], 因此 CRRT 期间无需调整剂量。

4. 糖肽类抗菌药物:

推荐意见

19. 与肾功能正常患者剂量相比, 万古霉素和替考拉宁在 CRRT 期间建议减少给药剂量。(推荐级别: 强推荐)

20. 在 CVVH 模式下, 建议万古霉素给予负荷剂量 20 mg/kg, 维持剂量 500 mg q8 h; 在 CVVHDF 模式下, 建议万古霉素给予负荷剂量 20 mg/kg, 维持剂量 500 mg q12 h。根据血药浓度监测结果调整剂量, 维持稳态 C_{\min} 在 10~20 mg/L, 或 AUC_{0-24h}/MIC 在 400~600。(推荐级别: 强推荐)

21. CRRT 时建议替考拉宁给予负荷剂量 10~12 mg/kg q12 h (连续 2 d), 第 3 天起给予 10~12 mg/kg q72 h。对于非复杂抗甲氧西林金黄色葡萄球菌感染, 推荐目标 C_{\min} 为 15~30 mg/L; 对于严重和/或复杂性抗甲氧西林金黄色葡萄球菌感染 (如心内膜炎、骨髓炎), 推荐目标 C_{\min} 为 20~40 mg/L。推荐根据血药浓度监测结果调整剂量。(推荐级别: 强推荐)

万古霉素和替考拉宁均具有较大的分子量, 与普通血液透析相比, CRRT 可增加此类药物的体外清除^[74]。

在 CVVH 治疗剂量为 0.8~1.2 L/h 时, 给予万古霉素 1 g q12 h, 约 49.4%±20.8% 的万古霉素可经 CVVH 清除, 给予 500~750 mg q12 h 可使稳态 C_{\min} 维持在 15~20 mg/L^[75]。一项前瞻性研究显示, 当 CVVH 治疗剂量为 $30 \sim 40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时, 给予万古霉素 500 mg q12 h, 约 66.96%±6.05% 的万古霉素可经 CVVH 清除, 给予 400~650 mg q12 h 可使稳态 C_{\min} 维持在 15~20 mg/L^[76]。另 1 项回顾性研究发现, 在较高治疗剂量的 CVVH 模式 [置换液流速 (31.3 ± 12.0) $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] 下, 给予万古霉素 15~22 mg/kg q12 h~24 h 更有助于达到 C_{\min} (15~20 mg/L)^[77]。与 CVVH 模式相比, CVVHD 模式对万古霉素的清除较低。一项纳入 160 例患者的单中心回顾性队列研究发现, 在 CVVHD 治疗剂量为 1.5~2.0 L/h ($19.1 \sim 26.4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 下, 万古霉素给药日剂量为 1.0~1.5 g (11.1~14.8 mg/kg) 时, 患者平均 C_{\min} 为 24.6 mg/L, 推测万古霉素 10 mg/kg qd 可能是 CVVHD 模式下较为合适的给药剂量^[78]。2013 年日本化疗学会和日本治疗药物监测学会推荐在 CVVHDF 模式下给予万古霉素负荷剂量 15~20 mg/kg, 维持剂量 500 mg (7.5~10.0 mg/kg) qd^[79]。一项蒙特卡罗模拟分析研究显示, 对于接受 CVVHDF 的危重症患者, 给予负荷剂量 2 g, 维持剂量 750 mg q12 h 可使万古霉素 C_{\min} 在 15~20 mg/L^[80]。而 $MIC \geq 1 \text{ mg/L}$ 的 CRRT 感染患者可能需要万古霉素总剂量 $\geq 2.75 \text{ g qd}$ 才可达有效的治疗浓度^[81]。美国卫生系统药剂师协会、美国感染病学会最新指南推荐在 CRRT 治疗剂量为 $20 \sim 25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时, 推荐万古霉素初始维持剂量为 7.5~10.0 mg/kg q12 h^[82]。最新蒙特卡罗模拟分析研究认为不同 CRRT 模式对万古霉素 PK/PD 靶值达标概率无显著影响, 推荐在 CRRT 治疗剂量 $\leq 30 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时给予万古霉素负荷剂量 20 mg/kg, 维持剂量

500 mg q8 h; 在 CRRT 治疗剂量为 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时, 增加维持剂量为 $1 \text{ g} \text{ q}12 \text{ h}$ ^[83]。另 1 项蒙特卡罗模拟分析研究推荐, 在 CRRT 治疗剂量为 $20 \sim 25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或 $25.1 \sim 45.0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时, 推荐万古霉素剂量分别为 $5.0 \text{ mg/kg} \text{ q}12 \text{ h}$ 或 $7.5 \text{ mg/kg} \text{ q}12 \text{ h}$ ^[84]。由于在 CRRT 期间患者使用万古霉素 AUC 差异大, 且万古霉素清除受 CRRT 治疗剂量的显著影响, 目前尚无统一的剂量推荐, 建议根据血药浓度监测结果调整个体剂量使稳态 C_{min} 维持在 $10 \sim 20 \text{ mg/L}$ 或 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}$ 维持在 $400 \sim 600$ ^[82]。

替考拉宁同样主要由肾脏清除, 体内外研究发现替考拉宁可被聚甲基丙烯酸甲酯膜或高通量聚砜膜等膜吸附^[85-86]。在 CVVH 模式下推荐替考拉宁的负荷剂量为 1 200 mg , 维持剂量为 $600 \sim 1 \text{ 800 mg} \text{ qd}$ ^[87]。早期研究表明, 在 CVVHD 模式下, 替考拉宁负荷剂量为 800 mg , 维持剂量为 $400 \text{ mg} \text{ q}48 \text{ h} \sim 72 \text{ h}$ ^[88]。目前研究发现, 即使在 CRRT 低治疗剂量下 (CVVHDF 模式, 治疗剂量 $<20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), 在前 3 日给予 4 剂 12 mg/kg 负荷剂量 (第 1 日 $12 \text{ mg/kg} \text{ q}12 \text{ h}$, 第 2、3 日 $12 \text{ mg/kg} \text{ qd}$) 亦实现 $C_{\text{min}} \geq 20 \text{ mg/L}$ ^[89]。蒙特卡罗模拟分析研究显示, 替考拉宁给予负荷剂量 $10 \text{ mg/kg} \text{ q}12 \text{ h}$ (连续 2 d) 可在各种 CRRT 模式下达到 $C_{\text{min}} > 15 \text{ mg/L}$ ^[83]。2022 年日本化疗学会和日本治疗药物监测学会建议在 CVVHDF 模式下, 如需达到 $C_{\text{min}} 15 \sim 30 \text{ mg/L}$, 需在初始 3 d 给予 10 mg/kg 替考拉宁, 其中第 1 天给药 2 次, 第 2、3 天各给药 1 次; 如需达到 $C_{\text{min}} 20 \sim 40 \text{ mg/L}$, 需在初始 3 d 给予 12 mg/kg 替考拉宁, 其中第 1 天给药 2 次, 第 2、3 天各给药 1 次; 维持剂量可考虑给予替考拉宁 $3.0 \sim 3.3 \text{ mg/kg} \text{ qd}$ ^[90]。我们建议对替考拉宁进行血药浓度监测, 非复杂抗甲氧西林金黄色葡萄球菌感染患者的推荐目标 C_{min} 为 $15 \sim 30 \text{ mg/L}$ 。对于严重和/或复杂性抗甲氧西林金黄色葡萄球菌感染 (如心内膜炎、骨髓炎) 患者, 替考拉宁的推荐目标 C_{min} 为 $20 \sim 40 \text{ mg/L}$ ^[91]。

5. 环脂肽类抗菌药物:

推荐意见

22. 在 CRRT 治疗剂量 $\leq 25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时, 建议达托霉素给药剂量为 $6 \sim 8 \text{ mg/kg} \text{ qd}$, 而在治疗剂量 $30 \sim 35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 下, 建议给药剂量为 $8 \sim 10 \text{ mg/kg} \text{ qd}$ 。(推荐级别: 强推荐)

达托霉素为环脂肽类抗菌药物。在 CRRT 治疗剂量为 $30 \sim 40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 下, 给予达托霉素 $3 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 后患者体内药物暴露量与肾功能正常的重症监护病房患者相似, 但低于健康志愿者^[92]。在 CVVHDF 或 CVVHD (CRRT 治疗剂量为 $30 \sim 40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 模式下, 使用 $6 \text{ mg/kg} \text{ qd}$ 的达托霉素没有发生显著的蓄积^[93]。也有研究显示对于金黄色葡萄球菌菌血症或右心内膜炎感染患者, 较大的给药剂量方案 ($8 \text{ mg/kg} \text{ qd}$) 适用于 CVVHDF 患者^[94]。然而, 研究发现, $8 \text{ mg/kg} \text{ qd}$ 达托霉素很有可能达到毒性阈值, 而 $6 \text{ mg/kg} \text{ qd}$ 在 CVVHD 或 CVVHDF 期间提供了令人满意的

风险-收益平衡^[95]。针对抗甲氧西林金黄色葡萄球菌感染, 1 项以达托霉素 $C_{\text{min}} \geq 3.2 \text{ mg/L}$ 及 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC} \geq 1 \text{ 061}$ 为 PK/PD 靶值的蒙特卡罗模拟分析研究显示, CRRT 治疗剂量 $\leq 25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时, 达托霉素给药的推荐方案为 $6 \sim 8 \text{ mg/kg} \text{ qd}$, 而在 $30 \sim 35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 下推荐给药 $8 \sim 10 \text{ mg/kg} \text{ qd}$ ^[83]。

6. 噁唑烷酮类抗菌药物:

推荐意见

23. CRRT 期间常规无需调整利奈唑胺剂量, 考虑到患者个体差异较大, 推荐通过血药浓度监测进行剂量调整, 使稳态 C_{min} 维持在 $2 \sim 8 \text{ mg/L}$ 。(推荐级别: 强推荐)

通常认为利奈唑胺经肾脏清除较少, 肾功能不全患者无需调整剂量。然而 1 项系统评价研究发现, 接受 CRRT 的 AKI 脓毒症重症患者的利奈唑胺 PK/PD 参数存在很大差异^[96]。国外研究显示对于存在残余肾功能的患者, 利奈唑胺 $900 \text{ mg} \text{ q}8 \text{ h}$ 有很高的治疗成功概率, 而不会影响 CVVHD 或 CVVHDF 的安全性^[97]。推荐采用血药浓度监测来提高 CRRT 时利奈唑胺治疗的有效性^[98], 建议维持稳态 C_{min} 在 $2 \sim 8 \text{ mg/L}$ ^[16]。

7. 替加环素:

推荐意见

24. CRRT 期间常规无需调整替加环素剂量。(推荐级别: 强推荐)

替加环素经肝肾双通道清除, 研究表明, 与总清除率相比 (18.3 L/h), CRRT 对替加环素的清除贡献较小, 在 CVVHD 和 CVVHDF 模式下清除率分别为 1.69 L/h 和 2.71 L/h , 与非 AKI 患者肾脏清除率接近^[99]。一项前瞻性研究显示, 非 CRRT 组替加环素 C_{max} 、 C_{min} 和 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 分别为 $(1.00 \pm 0.66) \text{ mg/L}$ 、 $(0.20 \pm 0.12) \text{ mg/L}$ 和 $(22.12 \pm 14.46) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, CRRT 组 C_{max} 、 C_{min} 和 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 分别为 $(0.96 \pm 0.31) \text{ mg/L}$ 、 $(0.22 \pm 0.12) \text{ mg/L}$ 和 $(19.90 \pm 8.14) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 2 组 PK/PD 参数差异均无统计学意义^[100]。在 CVVHDF 模式下, CRRT 组和非 CRRT 组替加环素 C_{max} 无显著差异, 而 C_{min} 显著高于非 CRRT 组, 但未达到毒性阈值^[101]。因此 CRRT 期间无需调整替加环素给药剂量。

8. 多黏菌素类抗菌药物:

推荐意见

25. 多黏菌素 E 甲磺酸钠 (colistimethate sodium, CMS) 在 CRRT 期间推荐给予负荷剂量 $2 \times$ 平均稳态血药浓度 ($C_{\text{ss,avg}}$) [mg/kg , 以多黏菌素 E 活性基质 (colistin base activity, CBA) 计], $12 \sim 24 \text{ h}$ 后给予维持剂量, 其中 CVVHDF 模式给予 CBA $220 \text{ mg} \text{ q}12 \text{ h}$, CVVH 和 CVVHD 模式给予每日剂量 $192 \times C_{\text{ss,avg}}$ (mg , 以 CBA 计), 每 $8 \sim 12$ 小时给药 1 次, 并根据血药浓度监测结果调整剂量, 使多黏菌素 E $C_{\text{ss,avg}}$ 达到 2 mg/L 或 24 h 稳态血药浓度-时间曲线下面积 ($\text{AUC}_{\text{ss,24 h}}$) 达到 $50 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。(推荐级别: 弱推荐)

CMS 是黏菌素的前药,主要经肾脏清除,在体内转化为 CBA 起效,因此 CRRT 对 CMS 的 PK 有显著影响。与肾功能正常患者相比,接受 CRRT 的患者对黏菌素清除明显,因此需要更大剂量的 CMS。案例研究显示,3 例接受 CVVHDF 的患者透析液流速分别为 1.90、2.30、1.95 L/h, CMS 剂量分别为 150 mg q18 h、75 mg q8 h、75 mg q8 h,其清除半衰期分别为 15.7、8.0、7.7 h,通过 CVVHDF 的清除率分别为 0.67、0.81、0.71 L/h,分别占总的体外清除率的 35%、45%、36%,总的体外清除率分别占总清除率的 59%、43%、45%^[102]。对于 CVVHDF 患者,只有一部分体外清除由透析滤过引起,还有一部分可能通过滤膜吸附而丢失^[102]。一项多中心群体 PK 研究显示,CMS 和 CBA 可以被血液透析有效清除,CVVHD(透析液流速为 42 ml/min)模式下的清除率为 2.06 L/h^[103]。该研究建议对于接受 CVVHD 的患者,可根据体重先给予负荷剂量,即 $CBA(mg) = C_{ss,avg}(mg/L) \times 2 \times \text{体重}(kg)$ (注: $C_{ss,avg}$ 根据 MIC、感染部位、感染严重程度确定,通常采用 2 mg/L;体重采取理想体重和实际体重中的最低值;负荷剂量 > 300 mg 时需慎用);12 ~ 24 h 后给予维持剂量,即 CBA 每日维持剂量(mg) = $192 \times C_{ss,avg}$,每 8 ~ 12 小时给药 1 次^[103]。一项纳入 8 例 CVVHDF 危重症患者的研究显示,给药后 6 h CBA $C_{ss,avg}$ 为 1.72 mg/L, CVVHDF 对黏菌素的清除率相当于总清除率的 62%,根据 CMS-CBA 血药浓度的 PK 预测模型,该研究认为给予 CVVHDF 患者首剂负荷剂量 CMS 1 200 万单位(CBA 396 mg)、维持剂量 650 ~ 750 万单位(CBA 214.5 ~ 247.5 mg) q12 h 的方案较为合适,但其安全性可能有待评估^[104]。2019 年 1 项针对 CVVH 模式下使用 CMS 的呼吸机相关性肺炎患者的回顾性观察性队列研究显示,CRRT 治疗剂量为 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时给予 CMS 负荷剂量 900 万单位(CBA 297.0 mg),维持剂量 450 万单位(CBA 148.5 mg) q8 h,约 64% 患者有良好的治疗效果,其余患者治疗失败^[105]。综合目前的研究,CRRT 可以有效清除 CMS 和 CBA,均建议给予首剂负荷剂量,有助于更快地达到目标黏菌素浓度,24 h 后给予维持剂量。多黏菌素最佳使用国际共识指南建议对于接受 CRRT 的患者,给予 CBA 220 mg q12 h,以使黏菌素 $C_{ss,avg}$ 达到 2 mg/L^[15]。

推荐意见

26. 多黏菌素 B 在 CRRT 期间原则上不需要调整剂量,推荐常规进行血药浓度监测,使多黏菌素 B $C_{ss,avg}$ 达到 2 ~ 4 mg/L 或 $AUC_{ss,24h}$ 达到 50 ~ 100 $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。(推荐级别:强推荐)

硫酸多黏菌素 E 和多黏菌素 B 主要通过非肾途径清除,在 CRRT 期间理论上不需要调整剂量。研究表明,多黏菌素 B 在 CVVHD(透析液流速 1.8 ~ 2.0 L/h)模式下的清除率仅占总清除率的 5.62% ~ 12.20%,通过 CVVHD 的清除率为 $0.0015 \sim 0.0052 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,提示多黏菌素 B 不能通过 CRRT 有效清除,无需调整剂量^[106]。基于此,多黏菌素最佳

使用国际指南建议行 CRRT 时使用多黏菌素 B 无需调整剂量^[15]。但是近年有针对中国人群的 PK/PD 数据发现,CRRT 可能也会清除多黏菌素 B。一项基于中国危重症患者使用多黏菌素 B 的群体 PK 模型研究显示,CRRT 是清除率的重要协变量,未接受 CVVH 患者的 $AUC_{ss,24h}$ 平均值约为 CVVH 患者的 3 倍^[107]。近期另 1 项基于中国危重症患者使用多黏菌素 B 的 PK/PD 研究同样显示 CRRT 对多黏菌素 B 的清除率明显高于非 CRRT,CRRT 的 AUC_{0-12h} 明显低于非 CRRT 患者,且 CVVH 和 CVVHDF 之间的 AUC_{0-12h} 无明显差异^[108]。基于前瞻性研究的 PK 模型分析同样发现 CVVHDF 可提高多黏菌素 B 的清除率^[109]。上述研究提示多黏菌素 B 在 CVVH 或 CVVHDF 模式下也可能被显著清除。而近期 1 项研究发现,与肾功能保留患者相比,接受 CVVHD(平均治疗剂量为 $29 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)的患者具有较高的多黏菌素 B 暴露量^[110]。因此建议在血药浓度监测条件下调整剂量,以使多黏菌素 B $C_{ss,avg}$ 达到 2 ~ 4 mg/L。硫酸黏菌素尚缺乏 CRRT 相关研究,基于其主要经非肾途径清除,推测在 CRRT 期间原则上不需要调整剂量。

9. 磺胺类抗菌药物:

推荐意见

27. 在 CVVH 或 CVVHD 模式下,CRRT 治疗剂量在 1 ~ 6 L/h 时,可考虑以甲氧苄啶(trimethoprim, TMP) 10 mg/kg qd,分 2 次给药,并进行血药浓度监测,治疗耶氏肺孢子菌肺炎时维持磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMZ) C_{max} 在 100 ~ 200 mg/L。(推荐级别:弱推荐)

SMZ-TMP 主要从尿液中排出。案例研究显示,在 CVVHDF 模式下静脉用 SMZ-TMP 可被显著清除^[111]。CVVHDF 中的 SMZ 清除表现出高度可变性,无明确推荐剂量。TMP 的跨膜清除率大于 SMZ。体外研究显示,CVVH 或 CVVHD 模式下,CRRT 治疗剂量在 1 ~ 6 L/h 时,给予 TMP 10 mg/kg qd 使稳态 C_{max} 维持在 5 ~ 10 mg/L,给予 SMZ 50 mg/kg qd 使稳态 C_{max} 维持在 100 ~ 200 mg/L,对于耶氏肺孢子菌具有较好的抗菌效果^[112]。

(二) 抗真菌药物

1. 唑类抗真菌药物:

推荐意见

28. CVVH 治疗剂量为 2 L/h 时,建议给予氟康唑 200 ~ 400 mg qd; CVVHD 治疗剂量为 2 L/h 和 4 L/h 时,建议分别给予氟康唑 400 ~ 800 mg qd 和 600 mg q12 h; CVVHDF 治疗剂量为 2 ~ 3 L/h 时,如病原菌 MIC $\leq 8 \text{ mg/L}$,建议给予氟康唑 400 ~ 800 mg qd,如病原菌 MIC 为 8 ~ 16 mg/L,建议给予氟康唑 800 mg qd。(推荐级别:强推荐)

唑类抗真菌药物由于其清除机制差异,CRRT 期间剂量调整策略存在差异。

大约 80% 的氟康唑以原形药物通过尿液排出。在

CRRT 期间, 氟康唑可被有效清除。早期研究表明, 在 CRRT 治疗剂量为 2 L/h 时, 氟康唑 800 mg qd 的剂量适用于接受 CVVHD 或 CVVHDF 的患者, 而氟康唑 400 mg qd 的剂量适用于接受 CVVH 的患者, 对于非克柔念珠菌或光滑念珠菌感染且 MIC \leq 8 mg/L 时, 氟康唑每日剂量可降至 400 mg (CVVHD 或 CVVHDF) 或 200 mg (CVVH)^[24]。血液透析期间推荐的治疗剂量高于血液滤过, 其原因可能是氟康唑的低分子量和低蛋白结合率使其更容易通过扩散穿过过滤器。随着 CRRT 治疗剂量增加, 氟康唑清除对应增加。一例病例报告显示在 CVVHD 高治疗剂量(4 L/h)下, 更高的氟康唑剂量(负荷剂量 900 mg, 维持剂量 600 mg q12 h)可达到目标浓度(AUC_{0-24h}/MIC \geq 100, C_{max} 16~32 mg/L, C_{min} 10 mg/L)^[113]。一例肥胖病例报告表明, 在 CVVH 治疗剂量为 2.4~3.2 L/h 时, 6 mg/kg qd 的氟康唑剂量能够实现 PK/PD 靶值(AUC/MIC \geq 25)^[114]。一项纳入 10 例重症无尿患者的研究发现, 在 CVVHDF 模式透析液流速 1 L/h、滤过液流速 2 L/h 条件下, CVVHDF 的体外清除率约占氟康唑总清除率的 62%^[115]。以 AUC/MIC $>$ 25 为氟康唑 PK/PD 靶值, 进一步采用蒙特卡罗模拟分析, 结果显示, 针对 MIC 为 1 mg/L 和 4 mg/L 的真菌感染, 氟康唑负荷剂量 400 mg 和 1 600 mg 可在初始 12 h 达到 PK/PD 靶值; 达到稳态后对于 MIC \leq 8 mg/L 的真菌感染, 氟康唑 200 mg bid 与 400 mg bid 给药方案 PK/PD 靶值达标概率接近, 而对于 MIC 8~16 mg/L 的真菌感染, 氟康唑 400 mg bid 具有更高的 PK/PD 靶值达标概率^[115]。在氟康唑剂量调整期间, 应考虑病原菌的 MIC、CRRT 方式、CRRT 治疗剂量以及感染部位。

推荐意见

29. 在 CRRT 期间无需调整口服伏立康唑、口服泊沙康唑、口服及注射艾沙康唑的给药剂量。接受 CRRT 的患者可参照肾功能正常患者使用伏立康唑注射剂及泊沙康唑注射剂, 建议优先选择口服制剂。(推荐级别: 强推荐)

由于伏立康唑经非肾途径清除, 在 CRRT 期间伏立康唑的口服制剂不需要调整剂量。泊沙康唑主要经粪便排出, 口服制剂同样无需调整剂量。PK 案例研究表明, 在 CVVHDF 期间, 静脉使用泊沙康唑的患者未出现泊沙康唑蓄积^[116]。伏立康唑和泊沙康唑静脉制剂辅料为磺丁基醚- β -环糊精, 可在肾功能受损的患者体内积聚。对于接受伏立康唑注射剂^[117]或泊沙康唑注射剂^[118]治疗的患者, CVVH 可有效清除其体内的磺丁基醚- β -环糊精。艾沙康唑代谢后经粪便及尿液清除, 原形药物经肾脏清除 $<$ 1%, 研究发现艾沙康唑不易被 CRRT 清除, 无需调整剂量^[119]。

2. 棘白菌素类抗真菌药物:

推荐意见

30. 在 CRRT 期间, 棘白菌素类抗菌药物(卡泊芬净和米卡芬净)无需调整给药剂量。(推荐级别: 强推荐)

棘白菌素类药物, 主要包括卡泊芬净和米卡芬净, 在体内经肝脏代谢后代谢产物经粪便及尿液排出。现有研究认为卡泊芬净和米卡芬净在不同 CRRT 模式下暴露量无显著差异, 接受任何一种 CRRT 模式的患者都不需要调整卡泊芬净剂量^[120-122]。但也有研究表明, CRRT 滤器对于卡泊芬净及米卡芬净存在吸附作用^[123-124], 可能导致药物损失, 其临床意义尚需进一步确认。

3. 多烯类抗真菌药物:

推荐意见

31. 在 CRRT 期间, 两性霉素 B 脂质体无需调整给药剂量。(推荐级别: 弱推荐)

两性霉素 B 在体内经肾脏缓慢清除, 而其脂质体在肾组织浓度低, 呈非线性清除。现有研究表明, CVVH 和 CVVHDF 对两性霉素 B 脂质体 PK 参数无显著影响^[125-126]。一项观察性研究显示, 对于接受 CRRT 的患者, 两性霉素 B 脂质体给药剂量和频次均无需调整^[127]。目前缺乏两性霉素 B 脱氧胆酸盐、两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物在 CRRT 期间的剂量研究, 基于其 PK 特征, 推测无需调整剂量。

六、CRRT 特殊情况下抗菌药物调整策略

推荐意见

32. 对于 24 h 无尿行 CRRT 患者, 在使用主要经肾脏清除的抗菌药物时, 如转为间歇性肾替代治疗, 需注意减少剂量, 并在透析结束后给药。(推荐级别: 强推荐)

33. 有残余肾功能患者行 CRRT 期间, 使用主要经肾脏清除的抗菌药物, 需考虑根据残余肾功能情况增加剂量, 在达到稳定血药浓度前建议监测血药浓度。(推荐级别: 强推荐)

24 h 无尿且行 CRRT 患者, 如行间歇性肾替代治疗以及存在残余肾功能, 抗菌药物剂量需进行对应调整。对于主要经肾脏清除的抗菌药物, 如患者每日行固定时间的 CRRT, 推荐在下机后给予抗菌药物, 同时应根据治疗时间及肾功能对应调整抗菌药物剂量, 给药剂量应低于行 CRRT 时的剂量, 延长停机时间可能需要对应降低剂量或停止治疗^[7]。对于 CRRT 患者转血液透析治疗后, 应考虑将抗菌药物剂量调整为血液透析治疗时的给药剂量, 大多数抗菌药物应在透析当日透析后给药。与接受 CRRT 的无尿患者相比, 存在残余肾功能且接受 CRRT 的患者经肾脏清除药物清除率增加^[7], 需同时考虑 CRRT 及残余肾功能对药物的清除作用, 应参考 CRRT 治疗剂量及肌酐清除率, 对应增加抗菌药物剂量。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢以下专家在共识制定中的帮助(按姓名汉语拼音字母表顺序排序): 曹恒斌(湖州市中心医院)、戴单单(宁波大学附属第一医院)、胡阳敏(浙江大学医学院附属第二医院)、李晴宇(杭州市肿瘤医院)、林彬(长兴县人民医院)、芦小燕(宁波华美医院)、

毛小红(浙江省人民医院)、吴娇芬(宁波市医疗中心李惠利医院)、项迎春(浙江医院)、俞振伟(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、詹海潮(金华市中心医院)、张春红(温州大学医学院附属第一医院)、张萍(浙江大学医学院附属第一医院)、郑霞(浙江大学医学院附属第一医院)、周志慧(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、朱剑萍(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

声明 编制本共识时邀请了药学专家及各相关学科临床专家对所有数据进行了审议。但是由于此类数据可能会随时发生变化,因此我们无法确保其在使用时的准确性,医师应根据其专业知识负责解释和应用所有数据。出版方不对在本文件指导下做出的任何医疗卫生行为承担任何法律责任,也不对未经授权使用本文件的任何其他使用方承担任何法律责任

连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组

专家组组长:卢晓阳(浙江大学医学院附属第一医院临床药理学部)、康焰(四川大学华西医院重症医学科)、俞云松(浙江省人民医院感染科)、陈崴(中山大学附属第一医院肾内科)、张玉(华中科技大学同济医学院附属协和医院药理学部)、蔡洪流(浙江大学医学院附属第一医院重症医学科)

专家组秘书:姜赛平(浙江大学医学院附属第一医院临床药理学部)

专家组成员(按姓名汉语拼音字母表顺序排序):蔡洪流(浙江大学医学院附属第一医院重症医学科)、陈杰(中山大学附属第一医院药理学部)、陈崴(中山大学附属第一医院肾内科)、陈勇川(陆军军医大学第一附属医院药物临床试验机构办公室)、董亚琳(西安交通大学第一附属医院科技部)、方巍(山东省立医院重症医学科)、郭玉金(济宁市第一人民医院临床药理学部)、韩飞(浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心)、黄品芳(福建医科大学附属第一医院药理学部)、姜玲[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药理学部]、江荣林(浙江省中医院重症医学科)、康焰(四川大学华西医院重症医学科)、李文雄(首都医科大学附属北京朝阳医院外科重症监护病房)、卢晓阳(浙江大学医学院附属第一医院临床药理学部)、马晓春(中国医科大学第一医院重症医学科)、邵华(东南大学附属中大医院药理学部)、邵敏(安徽医科大学第一附属医院重症医学科)、史琛(华中科技大学同济医学院附属协和医院药理学部)、王建华(新疆医科大学第一附属医院药理学部)、王婧雯(空军军医大学西京医院药理学部)、肖永红(浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室)、熊爱珍(南昌大学附属第二医院药理学部)、熊滨(广西壮族自治区人民医院重症医学科)、徐萍(中南大学湘雅二院药理学部)、徐永昊(广州呼吸健康研究院重症医学科)、杨毅(浙江大学医学院附属第四医院肾内科)、杨勇(四川省人民医院药理学部)、俞云松(浙江省人民医院感染科)、曾振国(南昌大学第一附属医院重症医学科)、张波(北京协和医院药理学部)、张菁(复旦大学附属华山医院抗生素研究所)、张丽娜(中南大学湘雅医院重症医学科)、张弋(天津市第一中心医院药理学部)、张玉(华中科技大学同济医学院附属协和医院药理学部)、赵鸣雁(哈尔滨医科大学附属第一医院重症医学科)、郑波(北京大学第一医院临床药理研究所)、郑瑞强(江苏省苏北人民医院重症医学科)

主要执笔专家:李璐(浙江大学医学院附属第一医院临床药理学部)、王融溶(浙江大学医学院附属第一医院临床药理学部)

共同执笔专家:李佳(中山大学附属第一医院药理学部)、李馨(吉林大学第二医院药品管理部)、梁培(南京鼓楼医院药理学部)、

褚燕琦(首都医科大学宣武医院药理学部)、俞文桥(浙江大学医学院附属第一医院重症医学科)

方法学专家:金明娟(浙江大学公共卫生学院)

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发血液净化标准操作规程(2021 版)的通知 [EB/OL]. (2021-11-09) [2023-04-03]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=6e25b8260b214c55886d6f0512c1e53f>.
- [2] Deepa C, Muralidhar K. Renal replacement therapy in ICU [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2012, 28(3): 386-396. DOI: 10.4103/0970-9185.98357.
- [3] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(6): 816-828. DOI: 10.1007/s00134-017-4755-7.
- [4] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294(7): 813-818. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
- [5] Roberts JA, Joynt GM, Lee A, et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational sampling antibiotics in renal replacement therapy study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(8): 1369-1378. DOI: 10.1093/cid/ciaa224.
- [6] Kanji S, Roger C, Taccone FS, et al. Practical considerations for individualizing drug dosing in critically ill adults receiving renal replacement therapy[J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(11): 1194-1205. DOI: 10.1002/phar.2858.
- [7] Hoff BM, Maker JH, Dager WE, et al. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: an update[J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(1): 43-55. DOI: 10.1177/1060028019865873.
- [8] Wong WT, Choi G, Gomersall CD, et al. To increase or decrease dosage of antimicrobials in septic patients during continuous renal replacement therapy: the eternal doubt[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 24: 68-78. DOI: 10.1016/j.coph.2015.07.003.
- [9] Corona A, Veronese A, Santini S, et al. "CATCH" study: correct antibiotic therapy in continuous hemofiltration in the critically ill in continuous renal replacement therapy: a prospective observational study[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(12): 1811. DOI: 10.3390/antibiotics11121811.
- [10] Onichimowski D, Ziólkowski H, Nosek K, et al. Comparison of adsorption of selected antibiotics on the filters in continuous renal replacement therapy circuits: *in vitro* studies[J]. *J Artif Organs*, 2020, 23(2): 163-170. DOI: 10.1007/s10047-019-01139-x.
- [11] Ulldemolins M, Martín-Loeches I, Llauradó-Serra M, et al. Piperacillin population pharmacokinetics in critically ill patients with multiple organ dysfunction syndrome receiving continuous venovenous haemodiafiltration: effect of type of dialysis membrane on dosing requirements[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(6): 1651-1659. DOI: 10.1093/jac/dkv503.
- [12] Tandukar S, Palevsky PM. Continuous renal replacement

- therapy: who, when, why, and how[J]. *Chest*, 2019, 155(3): 626-638. DOI: 10.1016/j.chest.2018.09.004.
- [13] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [14] Tulli G. Antibiotic dosing during continuous renal replacement therapy (CRRT) [M].//Davide Chiumello. *Topical issues in anesthesia and intensive care*. Milano, Italy: Springer International Publishing, 2016: 1-33.
- [15] Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1127-1153. DOI: 10.1007/s00134-020-06050-1.
- [16] 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. DOI: 10.1002/phar.2209.
- [17] Lin B, Hu Y, Xu P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 967311. DOI: 10.3389/fpubh.2022.967311.
- [18] Chen K, Zhang X, Ke X, et al. Individualized Medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6): 663-674. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000561.
- [19] Dekkers B, Bakker M, van der Elst K, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: an update[J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2016, 10: 51-61. DOI: 10.1007/s12281-016-0255-4.
- [20] Stevenson JM, Patel JH, Churchwell MD, et al. Ertapenem clearance during modeled continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Artif Organs*, 2008, 31(12): 1027-1034. DOI: 10.1177/039139880803101206.
- [21] 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): e00583-19. DOI: 10.1128/AAC.00583-19.
- [22] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2.
- [23] Corona A, Cattaneo D, Latronico N. Antibiotic therapy in the critically ill with acute renal failure and renal replacement therapy: a narrative review[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(12): 1769. DOI: 10.3390/antibiotics11121769.
- [24] 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. DOI: 10.1086/444500.
- [25] 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. DOI: 10.1592/phco.29.5.562.
- [26] Carlier M, Taccone FS, Beumier M, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefepime in septic shock patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(4): 413-419. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.05.020.
- [27] Sember AM, LoFaso ME, Lewis SJ. Author response: "an optimal extended-infusion dosing of cefepime and ceftazidime in critically ill patients with continuous renal replacement therapy"[J]. *J Crit Care*, 2022, 70: 154059. DOI: 10.1016/j.jcrc.2022.154059.
- [28] Jang SM, Lewis SJ, Rhie SJ. Optimal antipseudomonal -lactam drug dosing recommendations in critically-ill Asian patients receiving CRRT[J]. *J Crit Care*, 2022, 72: 154172. DOI: 10.1016/j.jcrc.2022.154172.
- [29] Chaijamorn W, Charoensareerat T, Srisawat N, et al. Cefepime dosing regimens in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a Monte Carlo simulation study[J]. *J Intensive Care*, 2018, 6: 61. DOI: 10.1186/s40560-018-0330-8.
- [30] Mariat C, Venet C, Jehl F, et al. Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendation [J]. *Crit Care*, 2006, 10(1): R26. DOI: 10.1186/cc3993.
- [31] Philpott CD, Droege CA, Droege ME, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended-infusion cefepime in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a prospective, open-label study[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(11): 1066-1076. DOI: 10.1002/phar.2332.
- [32] Al-Shaer MH, Philpott CD, Droege CA, et al. Cefepime population pharmacokinetics and target attainment in critically ill patients on continuous renal replacement therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(6): e00144-21. DOI: 10.1128/AAC.00144-21.
- [33] Goto K, Sato Y, Yasuda N, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016, 27(6): 625-631. DOI: 10.1515/jbcpp-2016-0022.
- [34] Roger C, Cotta MO, Muller L, et al. Impact of renal replacement modalities on the clearance of piperacillin-tazobactam administered via continuous infusion in critically ill patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 50(2): 227-231. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.018.
- [35] Seyler L, Cotton F, Taccone FS, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy[J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): R137. DOI: 10.1186/cc10257.
- [36] Varghese JM, Jarrett P, Boots RJ, et al. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in plasma and subcutaneous interstitial fluid in critically ill patients receiving

- continuous venovenous haemodiafiltration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43(4): 343-348. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.009.
- [37] Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(1): 180-189. DOI: 10.1093/jac/dkt304.
- [38] Jamal JA, Roberts DM, Udy AA, et al. Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(1): 39-44. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.02.014.
- [39] Shotwell MS, Nesbitt R, Madonia PN, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended infusion versus short infusion piperacillin-tazobactam in critically ill patients undergoing CRRT[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(8): 1377-1383. DOI: 10.2215/CJN.10260915.
- [40] Richter DC, Frey O, Röhr A, et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience[J]. *Infection*, 2019, 47(6): 1001-1011. DOI: 10.1007/s15010-019-01352-z.
- [41] Awissi DK, Beauchamp A, Hébert E, et al. Pharmacokinetics of an extended 4-hour infusion of piperacillin-tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(6): 600-607. DOI: 10.1002/phar.1604.
- [42] Gao C, Tong J, Yu K, et al. Pharmacokinetics of cefoperazone/sulbactam in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(7): 823-830. DOI: 10.1007/s00228-016-2045-x.
- [43] Wenzler E, Bunnell KL, Bleasdale SC, et al. Pharmacokinetics and dialytic clearance of ceftazidime-avibactam in a critically ill patient on continuous venovenous hemofiltration[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(7): e00464-17. DOI: 10.1128/AAC.00464-17.
- [44] Soukup P, Faust AC, Edpuganti V, et al. Steady-state ceftazidime-avibactam serum concentrations and dosing recommendations in a critically ill patient being treated for pseudomonas aeruginosa pneumonia and undergoing continuous venovenous hemodiafiltration[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(12): 1216-1222. DOI: 10.1002/phar.2338.
- [45] Zhang XS, Wang YZ, Shi DW, et al. Correction to: efficacy and pharmacodynamic target attainment for ceftazidime-avibactam off-label dose regimens in patients with continuous or intermittent venovenous hemodialysis: two case reports[J]. *Infect Dis Ther*, 2022, 11(6): 2321. DOI: 10.1007/s40121-022-00675-z.
- [46] Gatti M, Rinaldi M, Gaibani P, et al. A descriptive pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of continuous infusion ceftazidime-avibactam for treating DTR gram-negative infections in a case series of critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) [J]. *J Crit Care*, 2023, 76: 154301. DOI: 10.1016/j.jccr.2023.154301.
- [47] 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. DOI: 10.1007/s11096-005-1636-x.
- [48] Boucher BA, Hudson JQ, Hill DM, et al. Pharmacokinetics of imipenem/cilastatin burn intensive care unit patients undergoing high-dose continuous venovenous hemofiltration[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(12): 1229-1237. DOI: 10.1002/phar.1866.
- [49] Li Z, Bai J, Wen A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with imipenem[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(8): 1564-1577.e8. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.06.010.
- [50] Li S, Xie F. Population pharmacokinetics and simulations of imipenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53(1): 98-105. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.006.
- [51] 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. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2421-2428.2005.
- [52] Kawano S, Matsumoto K, Hara R, et al. Pharmacokinetics and dosing estimation of meropenem in Japanese patients receiving continuous venovenous hemodialysis [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(6): 476-478. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.011.
- [53] Grensemann J, Busse D, König C, et al. Acute-on-chronic liver failure alters meropenem pharmacokinetics in critically ill patients with continuous hemodialysis: an observational study[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 48. DOI: 10.1186/s13613-020-00666-8.
- [54] Charoensareerat T, Chaijamorn W, Kerdmith P, et al. Optimal meropenem dosing regimens in patients undergoing continuous renal replacement therapy: systematic review and Monte Carlo simulations[J]. *Blood Purif*, 2023, 52(6): 503-515. DOI: 10.1159/000529694.
- [55] Chaijamorn W, Rungkitwattanakul D, Pattharachayakul S, et al. Meropenem dosing recommendations for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. *J Crit Care*, 2020, 60: 285-289. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.09.001.
- [56] Langgartner J, Vasold A, Glück T, et al. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(6): 1091-1096. DOI: 10.1007/s00134-008-1034-7.
- [57] Burger R, Guidi M, Calpini V, et al. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(12): 3413-3422. DOI: 10.1093/jac/dky370.
- [58] Nowak-Kózka I, Polok KJ, Górka J, et al. Concentration of

- meropenem in patients with sepsis and acute kidney injury before and after initiation of continuous renal replacement therapy: a prospective observational trial[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(1): 147-155. DOI: 10.1007/s43440-019-00056-3.
- [59] Gatti M, Rinaldi M, Tonetti T, et al. Real-time TDM-based expert clinical pharmacological advice program for attaining aggressive pharmacokinetic/pharmacodynamic target of continuous infusion meropenem in the treatment of critically ill patients with documented gram-negative infections undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(10): 1524. DOI: 10.3390/antibiotics12101524.
- [60] Peng Y, Cheng Z, Xie F. Population pharmacokinetic meta-analysis and dosing recommendation for meropenem in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(9): e0082222. DOI: 10.1128/aac.00822-22.
- [61] Taccone FS, de Backer D, Laterre PF, et al. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37(6): 531-535. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.026.
- [62] Li S, Zhu S, Xie F. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluations of amikacin dosing in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(4): 515-522. DOI: 10.1093/jpp/rgad005.
- [63] Roger C, Wallis SC, Muller L, et al. Influence of renal replacement modalities on amikacin population pharmacokinetics in critically ill patients on continuous renal replacement therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8): 4901-4909. DOI: 10.1128/AAC.00828-16.
- [64] Lam SW, Bauer SR. Amikacin pharmacokinetics during continuous veno-venous hemodialysis[J]. *Infect Dis Ther*, 2013, 2(2): 217-226. DOI: 10.1007/s40121-013-0012-8.
- [65] Roger C, Wallis SC, Louart B, et al. Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(6): 1643-1650. DOI: 10.1093/jac/dkw043.
- [66] Roehr AC, Frey OR, Koeberer A, et al. Anti-infective drugs during continuous hemodialysis-using the bench to learn what to do at the bedside[J]. *Int J Artif Organs*, 2015, 38(1): 17-22. DOI: 10.5301/ijao.5000377.
- [67] Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration[J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(4): 665-672. DOI: 10.1007/s001340100857.
- [68] Spooner AM, Deegan C, D'Arcy DM, et al. An evaluation of ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemodiafiltration [J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2011, 11: 11. DOI: 10.1186/1472-6904-11-11.
- [69] Onichimowski D, Wolska J, Ziłkowski H, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in intensive care patients - new assessment[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2020, 52(4): 267-273. DOI: 10.5114/ait.2020.99605.
- [70] Malone RS, Fish DN, Abraham E, et al. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(10): 2949-2954. DOI: 10.1128/AAC.45.10.2949-2954.2001.
- [71] Shaw AR, Mueller BA. Antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(4): 219-227. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.05.004.
- [72] Tokimatsu I, Shigemura K, Kotaki T, et al. A prospective study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of enteral moxifloxacin in the treatment of hemodialysis patients with pneumonia[J]. *Intern Med*, 2017, 56(11): 1315-1319. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.8369.
- [73] Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(4): 780-784. DOI: 10.1093/jac/dkh421.
- [74] Omrani AS, Mously A, Cabaluna MP, et al. Vancomycin therapy in critically ill patients on continuous renal replacement therapy; are we doing enough? [J]. *Saudi Pharm J*, 2015, 23(3): 327-329. DOI: 10.1016/j.jsps.2014.08.005.
- [75] Chaijamorn W, Jitsurong A, Wiwattanawongsa K, et al. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(2): 152-156. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.04.010.
- [76] Li Q, Liang F, Sang L, et al. Pharmacokinetics of and maintenance dose recommendations for vancomycin in severe pneumonia patients undergoing continuous venovenous hemofiltration with the combination of predilution and postdilution[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(2): 211-217. DOI: 10.1007/s00228-019-02755-5.
- [77] Wahby KA, Cunmuljaj L, Mouabbi K, et al. Evaluation of dosing strategies and trough concentrations of vancomycin in patients undergoing continuous venovenous hemofiltration[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(7): 554-561. DOI: 10.1002/phar.2535.
- [78] Quinn NJ, Sacha GL, Wanek MR, et al. Determinants of vancomycin trough concentration in patients receiving continuous veno-venous hemodialysis[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(10): 1133-1138. DOI: 10.1177/10600280211073370.
- [79] Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese society of chemotherapy and the Japanese society of therapeutic drug monitoring[J]. *J Infect Chemother*, 2013, 19(3): 365-380. DOI: 10.1007/s10156-013-0599-4.
- [80] Kirwan M, Munshi R, O'Keefe H, et al. Exploring population pharmacokinetic models in patients treated with vancomycin during continuous venovenous haemodiafiltration (CVVHDF) [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 443. DOI: 10.1186/s13054-021-03863-4.
- [81] Charoensareerat T, Chaijamorn W, Boonpeng A, et al. Optimal vancomycin dosing regimens for critically ill patients with acute kidney injury during continuous renal replacement therapy: a Monte Carlo simulation study[J]. *J Crit Care*, 2019, 54: 77-82. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.

- 07.008.
- [82] Rybak MJ, Le J, Lodise T, et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review of 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]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020, 9(3): 281-284. DOI: 10.1093/jpids/piaa057.
- [83] Chen J, Li S, Wang Q, et al. Optimizing antimicrobial dosing for critically ill patients with MRSA infections: a new paradigm for improving efficacy during continuous renal replacement therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 842. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040842.
- [84] Wang C, Chen J, Yang B, et al. Determination of vancomycin exposure target and individualized dosing recommendations for critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(3): 180-188. DOI: 10.1002/phar.2771.
- [85] Thalhammer F, Rosenkranz AR, Burgmann H, et al. Single-dose pharmacokinetics of teicoplanin during hemodialysis therapy using high-flux polysulfone membranes[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 1997, 109(10): 362-365.
- [86] Shiraishi Y, Okajima M, Sai Y, et al. Elimination of teicoplanin by adsorption to the filter membrane during haemodiafiltration: screening experiments for linezolid, teicoplanin and vancomycin followed by *in vitro* haemodiafiltration models for teicoplanin[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40(3): 442-449. DOI: 10.1177/0310057X1204000309.
- [87] Bellmann R, Falkensammer G, Seger C, et al. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill patients on continuous veno-venous hemofiltration[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(4): 243-249.
- [88] Wolter K, Claus M, Fritschka E. Pharmacokinetics and dosage recommendations of teicoplanin in patients treated by continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD)[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 46(2): 179-180. DOI: 10.1007/BF00199886.
- [89] Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. Enhanced loading dose of teicoplanin for three days is required to achieve a target trough concentration of 20 µg/ml in patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration with a low flow rate[J]. *J Infect Chemother*, 2022, 28(2): 232-237. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.10.023.
- [90] Bastien O, Boulieu R, Bleyzac N, et al. Clinical use of ganciclovir during renal failure and continuous hemodialysis[J]. *Intensive Care Med*, 1994, 20(1): 47-48. DOI: 10.1007/BF02425056.
- [91] Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, et al. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of teicoplanin: a consensus review by the Japanese society of chemotherapy and the Japanese society of therapeutic drug monitoring[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(4): 869-879. DOI: 10.1093/jac/dkab499.
- [92] Preiswerk B, Rudiger A, Fehr J, et al. Experience with daptomycin daily dosing in ICU patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Infection*, 2013, 41(2): 553-557. DOI: 10.1007/s15010-012-0300-3.
- [93] Corti N, Rudiger A, Chiesa A, et al. Pharmacokinetics of daily daptomycin in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Chemotherapy*, 2013, 59(2): 143-151. DOI: 10.1159/000353400.
- [94] Xu X, Khadzhyunov D, Peters H, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in adult patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(3): 498-509. DOI: 10.1111/bcp.13131.
- [95] Xie F, Li S, Cheng Z. Population pharmacokinetics and dosing considerations of daptomycin in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(6): 1559-1566. DOI: 10.1093/jac/dkaa028.
- [96] Villa G, Di Maggio P, De Gaudio AR, et al. Effects of continuous renal replacement therapy on linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamics: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 374. DOI: 10.1186/s13054-016-1551-7.
- [97] Barrasa H, Soraluca A, Isla A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: influence of residual renal function on PK/PD target attainment[J]. *J Crit Care*, 2019, 50: 69-76. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.016.
- [98] Ide T, Takesue Y, Ikawa K, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(5): 745-751. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.01.021.
- [99] Broeker A, Wicha SG, Dorn C, et al. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 341. DOI: 10.1186/s13054-018-2278-4.
- [100] Zhao HH, Tang WJ, Yang YX, et al. PK/PD study of tigecycline in severely infected patients with continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 58(10): 531-538. DOI: 10.5414/CP203669.
- [101] Huang F, Cao WX, Yan YY, et al. Influence of continuous renal replacement therapy on the plasma concentration of tigecycline in patients with septic shock: a prospective observational study[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1118788. DOI: 10.3389/fphar.2023.1118788.
- [102] Markou N, Fousteri M, Markantonis SL, et al. Colistin pharmacokinetics in intensive care unit patients on continuous venovenous haemodiafiltration: an observational study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(10): 2459-2462. DOI: 10.1093/jac/dks257.
- [103] Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(11): 4814-4815. DOI: 10.1128/AAC.49.11.4814-4815.2005.
- [104] Karaiskos I, Friberg LE, Galani L, et al. Challenge for higher colistin dosage in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(3): 337-341. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.008.
- [105] Spapen H, van Laethem J, Hites M, et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with high-dose colistin under continuous veno-venous hemofiltration[J]. *J Transl*

- Int Med, 2019, 7(3): 100-105. DOI: 10.2478/jtim-2019-0022.
- [106] Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, et al. Pharmacokinetics of polymyxin B in patients on continuous venovenous haemodialysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(3): 674-677. DOI: 10.1093/jac/dks437.
- [107] Wang P, Xing H, Zhang F, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 60(1): 106599. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106599.
- [108] Pi MY, Cai CJ, Zuo LY, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategies of polymyxin B in critically ill patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(3): 792-801. DOI: 10.1093/jac/dkad012.
- [109] Hanafin PO, Kwa A, Zavascki AP, et al. A population pharmacokinetic model of polymyxin B based on prospective clinical data to inform dosing in hospitalized patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2023, 29(9): 1174-1181. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.05.018.
- [110] Surovov YA, Burkin MA, Galvidis IA, et al. Comparative polymyxin B pharmacokinetics in critically ill patients with renal insufficiency and in continuous veno-venous hemodialysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2023, 79(1): 79-87. DOI: 10.1007/s00228-022-03415-x.
- [111] Curkovic I, Lüthi B, Franzen D, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole pharmacokinetics in two patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration[J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(10): 1669-1672. DOI: 10.1345/aph.1P160.
- [112] Kesner JM, Yardman-Frank JM, Mercier RC, et al. Trimethoprim and sulfamethoxazole transmembrane clearance during modeled continuous renal replacement therapy[J]. Blood Purif, 2014, 38(3-4): 195-202. DOI: 10.1159/000368884.
- [113] Oualha M, Tréluyer JM, Moshous D, et al. Fluconazole exposure in plasma and bile during continuous venovenous hemodialysis[J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(4): 544-546. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000641.
- [114] Lopez ND, Phillips KM. Fluconazole pharmacokinetics in a morbidly obese, critically ill patient receiving continuous venovenous hemofiltration[J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(9): e162-e168. DOI: 10.1002/phar.1470.
- [115] Patel K, Roberts JA, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration: using Monte Carlo simulations to predict doses for specified pharmacodynamic targets[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5868-5873. DOI: 10.1128/AAC.00424-11.
- [116] Sime FB, Stuart J, Butler J, et al. A pharmacokinetic case study of intravenous posaconazole in a critically ill patient with hypoalbuminaemia receiving continuous venovenous haemodiafiltration[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(4): 506-509. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.008.
- [117] Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfbutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 32. DOI: 10.1186/s13054-015-0753-8.
- [118] Morris AA, Mueller SW, Rower JE, et al. Evaluation of sulfbutylether- β -cyclodextrin exposure in a critically ill patient receiving intravenous posaconazole while undergoing continuous venovenous hemofiltration[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(10): 6653-6656. DOI: 10.1128/AAC.01493-15.
- [119] Biagi M, Butler D, Tan X, et al. Pharmacokinetics and dialytic clearance of isavuconazole during *in vitro* and *in vivo* continuous renal replacement therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(12): e01085-19. DOI: 10.1128/AAC.01085-19.
- [120] Vossen MG, Knafel D, Haidinger M, et al. Micafungin plasma levels are not affected by continuous renal replacement therapy: experience in critically ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8): e02425-16. DOI: 10.1128/AAC.02425-16.
- [121] Weiler S, Seger C, Pfisterer H, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients on continuous renal replacement therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(8): 4053-4057. DOI: 10.1128/AAC.00335-13.
- [122] Roger C, Wallis SC, Muller L, et al. Caspofungin population pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemofiltration or haemodiafiltration[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(9): 1057-1068. DOI: 10.1007/s40262-016-0495-z.
- [123] Honore PM, De Bels D, Attou R, et al. Adsorption and caspofungin dosing during continuous renal replacement therapy[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 240. DOI: 10.1186/s13054-019-2526-2.
- [124] González de Molina F, Martínez-Alberici Mde L, Ferrer R. Treatment with echinocandins during continuous renal replacement therapy[J]. Crit Care, 2014, 18(2): 218. DOI: 10.1186/cc13803.
- [125] Bellmann R, Egger P, Gritsch W, et al. Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(3): 671-681. DOI: 10.1093/jac/dkg139.
- [126] Malone ME, Corrigan OI, Kavanagh PV, et al. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 42(4): 335-342. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.06.011.
- [127] Obata Y, Takazono T, Tashiro M, et al. Correction to: the clinical usage of liposomal amphotericin B in patients receiving renal replacement therapy in Japan: a nationwide observational study[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(3): 288. DOI: 10.1007/s10157-020-02004-5.