

危重患者连续性肾脏替代治疗时抗生素剂量的调整

何建强(综述) 丁小强(审校)

【关键词】 连续性肾脏替代治疗; 抗生素; 危重病

重症监护病房(ICU)中大约有 5% 的患者需要血液净化治疗^[1]。在过去的几十年里,危重患者的血液净化技术得到了快速的发展^[2],连续性肾脏替代治疗(CRRT)已经成为危重患者主要的血液净化治疗模式^[3-5]。行 CRRT 的危重患者常合并其他严重疾病或多个器官功能障碍,CRRT 使得药物药代动力学情况更加复杂,抗生素是其中最常用的一类,这种情况下如何调整抗生素使用剂量值得关注。现就 CRRT 时抗生素剂量调整的一般原则进行相关综述。

1 危重患者中抗生素的药代动力学和药效动力学

药物有效浓度是指其在作用部位游离形式的药物浓度,由药物的剂量、吸收、容积分布(Vd)、蛋白结合率(PB)以及药物的代谢及清除等共同决定。危重患者的药代动力学参数变化主要包括:细胞外液增加引起药物的 Vd 增大;由于血 pH 值、血白蛋白浓度变化,药物的 PB 发生改变;药物清除因合并肝、肾功能损害及应用不同的体外血液净化治疗受到影响。因此,健康人群或志愿者的药代动力学参数并不适合危重患者^[6-7]。

Uchino 等^[1]研究表明,ICU 中约 50% 的急性肾损伤(AKI)是由脓毒症或脓毒性休克引起的。抗生素在脓毒症的治疗中非常重要,2008 年脓毒症临床指南中也指出需要在认识到脓毒性休克的最初 1 h 内尽可能早地给予抗生素治疗(1B 级)^[8],而且每日应该进行评价来确保疗效、减少药物不良反应以及减少病原体耐药。要在 CRRT 的危重患者中能

合理应用抗生素,除了掌握药代动力学相关知识以外,还需要具有抗生素药代动力学方面的知识。简单来说: β -内酰胺类、糖肽类以及唑烷酮类抗生素是时间依赖性抗生素,这类抗生素大多没有抗菌后抑菌效应,药物的疗效主要取决于给药期间的血浆血药浓度超过最低抑菌浓度(MIC)的时间($T > MIC$)占给药间期百分比。氟喹诺酮类及氨基糖苷类药物属于浓度依赖性抗生素,具有抗菌后抑菌效应,其中氨基糖苷类抗生素疗效主要取决于药物血浆峰浓度(C_{max})和 MIC 的比值(C_{max}/MIC);氟喹诺酮类药物疗效主要取决于药物血药浓度-时间曲线下面积(AUC)与 MIC 的比值(AUC/MIC)。

2 AKI 对抗生素药代动力学的影响

肾脏是重要的药物排泄器官,也参与某些药物的代谢过程。抗生素在 AKI 时药代动力学最主要的变化在于肾脏清除药物能力受损,导致经肾脏清除的药物半衰期延长,药物原型或代谢产物在体内积聚,出现相关不良反应。由肝脏代谢或主要由肝胆排泄的大环内酯类、利福平、螺旋霉素以及唑烷酮类抗生素在 AKI 时清除所受影响不大,多数并不需要进行药物剂量调整;经肝肾双通道排泄的 β -内酰胺类药物如苯唑西林、头孢哌酮、头孢曲松等在肾功能严重减退时需要减量;对于那些主要经肾排泄的抗生素(大部分 β -内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类以及糖肽类)应该根据 AKI 时肾功能减退程度进行调整。不过,如何精确评价 AKI 时肾功能的减退程度目前还没有很好的方法。肾小球滤过率(GFR)是评价肾脏滤过功能的金指标,在慢性肾脏病中广泛应用的 CG (cockcroft-gault)或 modification of diet in renal disease(MDRD)公式估算 GFR 方法并不适用于 AKI,血清肌酐和尿量也难以精确反映肾脏滤过功能。尽管有些药物手册中提供了关于不同程度肾功能受损时相应抗生素的调整方法^[9-10],但是这些结果是建立在慢性肾功能不全

或健康志愿者研究基础上的,并不完全适用于合并脓毒症的危重 AKI 患者。

3 CRRT 对抗生素药代动力学的影响

CRRT 时抗生素药代动力学的变化主要是因为 CRRT 对药物的清除,而清除程度取决于 CRRT 的模式和剂量以及药物药代动力学特点这两大类因素。

3.1 CRRT 模式和剂量对抗生素清除的影响:CRRT 从血液中清除溶质的原理主要分为对流、弥散及吸附。CRRT 常用的治疗模式有连续性静-静脉血液滤过(CVVH)、连续性静-静脉血液透析(CVVHD)以及连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF),相对应的清除溶质原理分别是对流、弥散以及弥散/对流相结合。随着高通量滤器/透析器在 CRRT 中的广泛应用,膜的特性对于药物清除的影响相对固定,所以目前 CRRT 清除药物的能力最主要与 CRRT 模式及剂量强度等参数有关。

3.1.1 以对流方式为主的 CRRT 模式:对流原理是指液体在半透膜两侧的静水压和(或)渗透压梯度作用下跨膜发生超滤的过程中,通过溶剂的拖拽作用,溶解在液体中的溶质随着液体一起清除。对于相对分子质量小于半透膜孔径截点的溶质来说,对流方式清除效率和溶质的相对分子质量大小无关。CVVH 主要通过对流原理清除各种溶质、药物,是最常用的 CRRT 模式。在超滤过程中,通过对流原理清除溶质的多少可以用筛选系数(Sc),即超滤液中某溶质浓度(C_{uf})和血浆中浓度(C_p)比值来表示(公式 1)。

$$Sc = C_{uf}/C_p \quad (\text{公式 1})$$

Sc 受药物的特性、半透膜的特性以及药物-膜反应等诸多因素影响,但最主要的决定因素是药物的 PB。对于大多数抗生素来说,通常认为 Sc 和药物游离部分的比例相当($Sc \approx 1 - PB$),不过有许多研究发现危重患者中某些抗生素的 Sc 和根据 PB 预测的差异很大,尤其是糖肽类抗生素万古霉素^[11-13]和替考拉

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.
2009.02.025

基金项目:上海市科技创新行动计划
(07JC14007)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属
中山医院肾内科(现在江苏大学附属医院肾
内科工作)

通信作者:丁小强,Email:dxq93216@
medmail.com.cn

宁^[14]。这可能与“浓差极化”、“继发性膜形成”现象及危重患者病理生理状态发生变化时药物的 PB 降低等有关。

CVVH 时药物的清除可用超滤率(Uf)和 Sc 乘积来表示。在 CVVH 时需要给予置换液,根据置换液和滤器位置关系将置换方式分为前稀释及后稀释。后稀释时,药物的清除(C_{L_{post-HF}})可以直接用超滤速率(Q_{uf})和 Sc 乘积表示(公式 2)。

$$C_{L_{post-HF}} = Q_{uf} \times Sc \quad (公式 2)$$

在前稀释模式时,由于进入滤器的血液被置换液稀释,所以在同样置换剂量时药物清除要比后稀释方式少。前稀释方式计算药物清除(C_{L_{pre-HF}})需要一个包含血流量(Q_b)和前稀释置换液流量(Q_{spre})的稀释校正因子^[15](公式 3)。

$$C_{L_{pre-HF}} = Sc \times Q_{uf} \times [Q_b / (Q_b + Q_{spre})] \quad (公式 3)$$

临床工作中,为了获得较高置换剂量以及避免治疗过程中滤器及体外管路凝血,这两种稀释模式通常同时采用,此时药物的清除更加复杂。Uchino 等^[13,16]发现在高容量血液滤过(HVHF)时,随着置换液前/后稀释比例的变化,小分子溶质和万古霉素的 Sc 及清除率都有变化,万古霉素的 Sc 从单纯 6 L/h 前稀释模式的 0.76 减少到单纯后稀释模式的 0.57,不过万古霉素的清除率却是在前稀释 2 L/h 和后稀释 4 L/h 的模式时最大 [(1.12 ± 0.19) ml/s = (67.2 ± 11.5) ml/min]^[13]。因此,在采用前/后稀释同时进行的 CVVH 时需要注意药物清除的这种差异性。

3.1.2 以弥散方式为主的 CRRT 模式:弥散是指溶质通过分子运动从浓度高的一侧通过半透膜到达浓度低的一侧的转运方式。通过弥散方式的药物清除量可用透析液饱和度(Sd)来表示,与 Sc 相似,Sd 用药物透析流出液中浓度(C_d)和血浆浓度(C_p)的比值表示(公式 4)。

$$Sd = C_d / C_p \quad (公式 4)$$

弥散过程与溶质相对分子质量大小密切相关,所以 Sd 不仅与药物的 PB 及药物-透析膜反应有关,也与药物的相对分子质量、膜的特性(膜的孔径、面积以及厚度等)以及 Q_b、透析液流量(Q_d)有关。目前透析膜的孔径远远超过常用抗生素相对分子质量的大小,因此 Sd 主要与透析液和血液接触时的弥散时间,即 Q_d 和 Q_b 的比值有关。在 CVVHD 时

Q_d/Q_b 比值较低,药物有足够的时间从血液弥散至流过透析器的透析液中,此时 Sd 主要受药物 PB 的影响(Sd ≈ 1 - PB);一些相对分子质量较大的药物(万古霉素等),Sd 通常要小于 1 - PB,并且随着 Q_d 增加,这种差异会变大。Vincent 等^[17]使用相对溶质转运系数(K_{drel})来校正药物的相对分子质量对其 K_{drel} 的影响(公式 5)。

$$K_{drel} = K_d / K_{dcrea} = (MW_{药物} / 113)^{-0.42} \quad (公式 5)$$

同样, CVVHD 时药物清除(C_{L_{HD}})可用 Sd 和 Q_d 乘积表示(公式 6)。

$$C_{L_{HD}} = Sd \times Q_d \times K_{drel} \quad (公式 6)$$

3.1.3 对流/弥散结合的 CRRT 模式对药物清除的影响:CVVHDF 治疗模式中对溶质的清除包括了对流及弥散两个过程,由于对流/弥散相互影响,这种模式下,计算药物的清除变得更加复杂。尽管在采用后稀释模式的 CVVHDF 中药物清除(C_{L_{HDF}})可用弥散(C_{L_{HD}})和对流(C_{L_{HF}})对溶质清除之和表示(公式 7),但是这种计算方法经常过高估计了药物的清除数量。

$$C_{L_{HDF}} = C_{L_{HD}} + C_{L_{HF}} = Q_d \times Sd \times K_{drel} \times Q_{uf} \times Sc \quad (公式 7)$$

研究已证实提高 CRRT 剂量有利于改善危重 AKI 患者的预后^[18-21]。目前 HVHF 在脓毒性休克危重患者中的应用越来越多^[22-23]。HVHF 时采用的置换剂量明显高于传统的 CRRT,显著增加的 Q_{uf} 使得不少药物的 Sc 比传统 CRRT 模式时变化很多。在这些高剂量 CRRT 模式下药物的 Sc 或 Sd 情况还需要更多的研究。

3.2 抗生素药代动力学特点的影响

3.2.1 药物的相对分子质量:理论上,相对分子质量小的药物血液净化时容易通过半透膜被清除。尽管对流或弥散方式清除药物与药物相对分子质量的大小有关,但现有 CRRT 中大多是使用高通量透析器或血滤器(可通过相对分子质量 10 000~50 000 的分子)进行,绝大部分抗生素药物相对分子质量都不超过 2 000(如万古霉素为 1 448),而且透析液或置换液流速相对较慢,药物分子有足够时间进行跨膜转运,因此抗生素相对分子质量大小对于其在 CRRT 时的清除影响不大。

3.2.2 药物溶解性特点和 V_d:按照药物溶解性特点可以将抗生素分为亲脂性

和亲水性两大类^[5]。亲水性的抗生素如 β-内酰胺类、糖肽类以及氨基糖苷类不易以被动方式通过有核细胞的细胞膜,这类药物 V_d 较局限在血浆及其他一些细胞外液中,主要以药物原型从肾脏排出。亲脂性的抗生素主要包括大环内酯类、氯霉素类、利福平、四环素类、氟喹诺酮类以及新一类唑烷酮,这类药物能够自由通过细胞膜,V_d 较大,可以进入细胞内液,通常经过多种代谢途径从体内排出。CRRT 对大多数亲水性抗生素的清除比较明显,而对通常是以非肾脏途径排泄的亲脂性抗生素的清除影响较小。不过也有一些例外,如亲水性抗生素头孢曲松及苯甲异唑青霉素主要从胆道排泄,所以 CRRT 对其清除影响不大;而左氧氟沙星及环丙沙星主要通过肾脏排泄,CRRT 对其清除影响就比较明显。

药物的 V_d 是指假设药物在体内各组织和体液中均匀分布时药物所分布的空间。V_d 很大(V_d > 2 L/kg)的抗生素(亲脂性抗生素)被 CRRT 清除的较少,通常并不需要因为 CRRT 时药物被清除而追加剂量;而对于 V_d 比较小(V_d < 0.6 L/kg)的亲水性抗生素,大多数需要在 CRRT 后追加补充剂量。

3.2.3 药物的 PB:由于 CRRT 时透析器或滤器孔径截点一般不超过 50 000,只要不与蛋白结合的药物游离部分都能被 CRRT 清除。药物的 PB 越高,CRRT 清除越少。药物的 PB 受很多因素影响(如体液 pH 值、血白蛋白浓度、高胆红素血症、游离脂肪酸等),健康志愿者及慢性肾功能衰竭(CRF)人群的药物 PB 并不适合危重 AKI 患者。

3.2.4 药物和半透膜的相互作用:药物和半透膜的作用方式主要包括 Gibbs-Donnan 效应以及膜对药物的吸附作用。Gibbs-Donnan 效应主要因为在膜的血室面形成白蛋白为主的带有负电荷的层面,对于多价阳离子药物如氨基糖苷类药物等通过具有明显的影响。不少研究发现半透膜对于药物具有吸附作用,吸附作用的大小和膜的特性以及膜使用的时间有关^[24-25]。关于膜对药物的吸附作用,其临床实际意义还不明确,在药物剂量调整时很少加以考虑。

4 CRRT 时抗生素剂量的调整策略和原则

CRRT 时,到底如何调整抗生素的使用剂量呢?为了快速达到有效的治疗

血药浓度, 抗生素需要给予负荷剂量, 药物负荷剂量仅仅和药物的 Vd 有关, 所以无论是否进行 CRRT, 抗生素的负荷剂量不必调整。CRRT 对于抗生素的清除是否具有临床意义, 取决于 CRRT 时药物的体外清除 (CL_{EC}) 占药物总体清除 (CL_{TO}) 的比例 (F_{EC}) (公式 8)。

$$F_{EC} = \frac{CL_{EC}}{CL_{TO}} = \frac{CL_{EC}}{CL_{EC} + CL_R + CL_{NR}} \quad (\text{公式 } 8)$$

其中药物 CL_{TO} 包括药物的 CL_{EC}、无尿且不进行 CRRT 时药物的清除率 (CL_{NR}) 以及正常时药物肾脏清除率 (CL_R)。只有当 CRRT 的 F_{EC} 超过 25% 时才有临床意义, 需要进行剂量的补充调整, 也就是说, 对于那些主要经非肾脏途径清除的抗生素 (如大部分大环内酯类、四环素类或新一代唑烷酮抗生素)、具有良好的残肾功能或是 CRRT 对其清除很少的抗生素 (如大多数高 PB、高 Vd 的抗生素), CRRT 的药物清除对药代动力学影响就可以不加以考虑。如同属氟喹诺酮类的左氧氟沙星和莫西沙星 (拜复乐) 在 CRRT 时具有不同的剂量调整要求。左氧氟沙星的相对分子质量为 370.38, PB 为 24%~38%, 约 80% 以原型从尿中排出。莫西沙星的血浆为 54%, 体内代谢中经过肝脏代谢后以原型、硫化物 (M1) 和葡萄糖醛酸盐 (M2) 的形式通过肾脏和胆汁/粪便排出。莫西沙星在 CRRT 时仍给予 400 mg/d^[26]; 而应用左氧氟沙星时在给予 500 mg/d 的负荷剂量后, 维持剂量需要调整为约 250 mg/d^[27]。

确定药物剂量有无调整的必要性之后, 如何进行药物维持剂量及给药方案调整? 理论上, 药物的维持剂量需要根据残余肾功能程度以及 CRRT 对药物的清除进行调整。以下是对药物维持剂量进行调整的几种常用方法。

首先, 可以根据总体肌酐清除率 (CL_{CRtot}) 来估算药物剂量。对于大部分需要根据肾功能来调整的抗生素, 其生产厂商只是要求 GFR 或内生肌酐清除率 (CCr) 某一范围内进行相应调整, 所以可以根据生产厂商的说明、Bennett^[28] 或 PDR (<http://www.pdr.net/home/pdrHome.aspx>) 说明, 按照残余肾功能的估测值进行调整。同样, CRRT 对于药物的清除也可以使用估计的 CCr 来表示, 早期 CRRT 的 CCr 大多在 0.17~

0.42 ml/s 左右, 目前 CRRT 的 CCr 可达到 0.42~0.84 ml/s。因此, 可以按照残余肾功能和 CRRT 的 CCr 之和来查询厂商或 Bennett、PDR 的说明进行剂量调整。要注意有些药物在肾脏清除过程中肾小管分泌或在肾小球滤过后肾小管重吸收比例很大时, 这种方法可能会出现显著的过高或过低调整剂量。例如在肾功能 CCr 0.33~0.50 ml/s 时, 氟康唑经肾小球滤过后肾小管重吸收比例很高, 而 CCr 同样为 0.33~0.50 ml/s 的 CRRT 没有肾小管的重吸收作用, 此时的氟康唑清除率明显增加, 每日需要剂量在 800~1 000 mg^[29-30]。

第二种方法是根据现有的有关药物 CRRT 时剂量研究的结果来调整。尽管已经有了一些关于危重患者 CRRT 时抗生素推荐调整剂量的文章^[9,31-33], 但不可能为各种抗生素在 CRRT 时的使用制定统一指导剂量, 必须根据患者的特点、疾病状态、药物特性以及 CRRT 本身综合评价, 为每位患者制定个体化的治疗方案, 而且任何公式推算或指导建议都不能代替临床方面的评价。另外, 可以根据一些公式计算方法来调整。这需要仔细查询相应抗生素的某些药代动力学参数, 然后运用公式来计算需要的调整剂量。这些繁杂的公式很少用于临床实践中, 更多是用于研究, 而且并不适合所有药物。比较常用的主要是根据维持剂量增加因子 (MDMF)^[34] 调整的估算药物剂量 (D_E) 方程 (公式 9~10)。

$$MDMF = \frac{1}{(1 - F_{EC})} = \frac{(CL_{EC} + CL_R + CL_{NR})}{(CL_R + CL_{NR})} \quad (\text{公式 } 9)$$

$$D_E = D_N \times MDMF \quad (\text{公式 } 10)$$

其中 CL_{EC} 可以根据前面的公式算出得出。

对于 CRRT 中抗生素是选择更改给药间隔时间还是增加单次给药剂量, 原则与 CRF 时相似, 主要由药物的药代动力学特点和抗菌机制决定。对于浓度依赖性抗生素 (如氨基糖苷类), 可选择增加单次给药剂量; 而对于时间依赖性抗生素 (如 β-内酰胺类), 则选择改变给药间隔。Böhler 等^[35] 根据药物非肾清除率 (CL_{NR})、CL_{EC} 以及无尿时的给药间隔时间 (IV_{Anur}) 来计算 CRRT 时的给药间隔 (IV_{EC}) (公式 11)。

$$IV_{EC} = IV_{Anur} \times \left[\frac{CL_{NR}}{CL_{EC} + CL_{NR}} \right] \quad (\text{公式 } 11)$$

最后, 对于那些治疗窗非常狭窄或有明显毒副作用或药代动力学特殊的药物 (如氨基糖苷类抗生素), 应该尽可能进行治疗性药物监测, 根据监测的药物浓度 (C_{measured}) 和目标血药浓度 (C_{target}) 以及药物的 V_d 来计算补充剂量 (Dose_{suppl}) (公式 12)。

$$Dose_{suppl} = (C_{target} - C_{measured}) \times V_d \quad (\text{公式 } 12)$$

5 结语

总之, 危重症患者, 尤其是在接受 CRRT 时, 其药物动力学出现显著改变, 应根据抗生素本身在危重患者的药代动力学/药效动力学特点对药物剂量进行适当的调整, 不但有利于发挥更好的抗菌作用, 也有利于避免副作用。临床上进行 CRRT 时可以通过直接检测或估计 CRRT 对抗生素药物的清除, 或参考一些研究结果、或直接监测血药浓度来调整抗生素的剂量。其中, 运用 CL_{CRtot} 估测药物剂量的方法最为方便简单, 适用于绝大多数的抗生素。另外, 为了避免治疗不足所带来的不良后果, 对于治疗窗大、毒性低的药物, 建议最好将预测药物剂量增加 30% 左右来保证足够疗效, 而那些治疗窗窄、毒副作用大的药物则需要同时监测血药浓度。

参考文献

- [1] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, 2005, 294(7): 813-818.
- [2] Ronco C. Recent evolution of renal replacement therapy in the critically ill patient. *Crit Care*, 2006, 10(1): 123.
- [3] Overberger P, Pesacreta M, Palevsky PM, et al. Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(4): 623-630.
- [4] Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(3): 690-696.
- [5] 余青春, 任文杰, 宋英华, 等. 连续性血液净化治疗急性重症肾功能衰竭. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(9): 571.
- [6] Pea F, Viale P, Furlan M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and

pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(10):1009-1034.

[7] Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin*, 2006, 22(2): 255-271.

[8] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008, 36(1):296-327.

[9] Sweetman S, Martindale S. The complete drug reference. 35th ed. London: Pharmaceutical Press, 2007.

[10] Ashley C, Currie A. The renal drug handbook. 2nd ed. UK: Oxford. Radcliffe Medical Press, 2004.

[11] Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, et al. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med*, 2006, 32(12): 2013-2019.

[12] Huang Z, Letteri JJ, Clark WR, et al. Ultrafiltration rate as a dose surrogate in pre-dilution hemofiltration. *Int J Artif Organs*, 2007, 30(2):124-132.

[13] Uchino S, Cole L, Morimatsu H, et al. Clearance of vancomycin during high-volume hemofiltration; impact of pre-dilution. *Intensive Care Med*, 2002, 28(11):1664-1667.

[14] Pea F, Brollo L, Lugano M, et al. Therapeutic drug monitoring-guided high teicoplanin dosage regimen required to treat a hypoalbuminemic renal transplant patient undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Ther Drug Monito*, 2001, 23(5):587-588.

[15] Clark WR, Turk JE, Kraus MA, et al. Dose determinants in continuous renal replacement therapy. *Artif Organs*, 2003, 27(9):815-820.

[16] Uchino S, Cole L, Morimatsu H, et al. Solute mass balance during isovolaemic high volume hemofiltration. *Intensive Care Med*, 2003, 29(9):1541-1546.

[17] Vincent HH, Vos MC, Akcahuseyin E, et al. Drug clearance by continuous hemodiafiltration, analysis of sieving coefficients and mass transfer coefficients of diffusion. *Blood Purif*, 1993, 11(2):99-107.

[18] Berbec AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU; cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int*, 2006, 70(5):963-968.

[19] Kellum JA. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute renal failure; does a greater dose improve survival? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007, 3(3):128-129.

[20] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure; a prospective randomised trial. *Lancet*, 2000, 356(9223):26-30.

[21] Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int*, 2006, 70(7):1312-1317.

[22] Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients; a new approach for patients with septic shock. *Semin Dial*, 2006, 19(1):69-74.

[23] Honoré P, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments; the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol*, 2007, 156:387-395.

[24] Choi G, Gomersall CD, Lipman J, et al. The effect of adsorption, filter material and point of dilution on antibiotic elimination by hemofiltration an in vitro study of levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 24(5):468-472.

[25] Tian Q, Gomersall CD, Wong A, et al. Effect of drug concentration on adsorption of levofloxacin by polyacrylonitrile hemofilters. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 28(2):147-150.

[26] Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(4):780-784.

[27] Hansen E, Bucher M, Jakob W, et al. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med*, 2001, 27(2):371-375.

[28] Aronoff GR, Bern S, Brier ME, et al. Drug prescribing in renal failure; dosing guidelines for adults. 4th ed. Philadelphia: Am College Physicians, 2007.

[29] Bergner R, Hoffmann M, Riedel KD, et al. Fluconazole dosing in continuous veno-venous hemofiltration (CVVHF); need for a high daily dose of 800 mg. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(4): 1019-1023.

[30] Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, et al. Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med*, 2003, 29(10):1844-1848.

[31] Pea F, Viale P, Pavan F, et al. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(12):997-1038.

[32] Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Nephrol*, 2007, 67(5): 267-284.

[33] Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(8):1159-1166.

[34] Reetze-Bonorden P, Böhler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy, Pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet*, 1993, 24(5): 362-379.

[35] Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy; drugs and dosage. *Kidney Int suppl*, 1999(56): S24-28.

(收稿日期:2008-08-26
 修回日期:2009-01-06)
 (本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

- ①广东天普药业:天普洛安…… (封二)
- ②珠海丽珠:丽珠血液灌流器…………… (插页)
- ③天津红日药业:血必净注射液…………… (插页)
- ④天津生化制药:琥珀氢可…… (插页)
- ⑤德尔格:SmartCare™智能化自动脱机系统…………… (封底)