

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.019

综述

肾功能亢进在危重症患儿中的研究进展

周冉 方玉婷 综述 苏丹 审校

(中国科学技术大学附属第一医院 / 安徽省立医院药剂科, 安徽 合肥 230001)

[摘要] 近年来, 医学危重症领域提出了“肾功能亢进”(ARC)的概念, 将其定义为肾脏对药物的清除能力增强, 当肌酐清除率 $>130 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时, 即认为患者存在 ARC。越来越多的证据表明, ARC 不仅存在于成人危重症患者, 在危重症患儿中也普遍存在。危重症患儿可能因 ARC 造成的药物浓度不足导致治疗失败, 但由于缺乏可靠的工具来评估危重症患儿的肾脏功能, ARC 往往被忽视。因此, 该文通过复习危重症患儿 ARC 的相关文献, 对其概念、发生机制、影响因素、识别工具, 以及对抗菌药物药代动力学 / 药效学及患儿临床结局的影响进行综述, 旨在为临床用药提供参考。 [中国当代儿科杂志, 2019, 21(10): 1055-1058]

[关键词] 肾功能亢进; 药代动力学 / 药效学; 危重症; 儿童

Research advances in augmented renal clearance in critically ill children

ZHOU Ran, FANG Yu-Ting, SU Dan. Department of Life Sciences and Medicine, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China/Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China (Su D, Email: sudan422@126.com)

Abstract: In recent years, the concept of “augmented renal clearance” (ARC) has been proposed in the field of critical illness and is defined as enhanced renal clearance of drugs. ARC is considered when the creatinine clearance rate exceeds $130 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$. An increasing number of evidence has shown that ARC is commonly seen in critically ill adults and children. In critically ill children, low drug concentration due to ARC may lead to treatment failure. Unfortunately, ARC is often neglected due to the lack of reliable tools to assess renal function in critically ill children. Therefore, with reference to the articles on ARC in critically ill children, this article reviews the concept of ARC, the pathogenesis of ARC, the influencing factors for ARC, the identification tools for ARC, and the influence of ARC on pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterial agents and clinical outcome, in order to provide a reference for clinical medication. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(10): 1055-1058]

Key words: Augmented renal clearance; Pharmacokinetics/pharmacodynamics; Critical illness; Child

危重症患儿由于生长发育不成熟、病情复杂、重症监护病房 (ICU) 中器官支持手段等多种因素的共同作用, 使得在重症儿科安全、有效地使用药物成为临床医生面临的严峻挑战^[1]。过去的研究仅关注患儿发生急性肾损伤时, 需要根据肾功能调整药物剂量以降低药物带来的肾毒性, 却很少关注肾小球的高滤过状态。近年来, 危重症领域提出了“肾功能亢进”(augmented renal clearance, ARC)的概念, 其特征是肌酐清除率 (creatinine

clearance, CrCl) 增加和肾脏对药物的清除增强^[2], 认为 ARC 与危重症患者药物亚治疗浓度的暴露、治疗失败甚至耐药性相关。为此, 我们检索近年来 ARC 在危重症患儿中的相关文献, 深入了解其概念、发生机制、影响因素、识别 ARC 的方法, 阐明其对危重症患儿抗菌药物的药代动力学 / 药效学 (pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD) 及临床结局的影响, 旨在为临床安全、合理用药提供参考。

[收稿日期] 2019-05-27; [接受日期] 2019-09-02

[作者简介] 周冉, 女, 硕士, 主管药师。

[通信作者] 苏丹, 女, 副主任药师。Email: sudan422@126.com。

1 ARC 的概念

近十年来, ARC 被认为是危重症患者的一个普遍现象, 据报道其发生率约为 20%~65%^[3]。ARC 是指与正常基线相比, 肾脏对循环溶质和药物的清除增强的状态。这一过程主要涉及肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 的增加, 而临床上常用 CrCl 作为 GFR 的替代指标。目前在成人危重症患者中, 学者一致将 ARC 定义为 $\text{CrCl} > 130 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{[3-4]}$ 。然而, 相较于成人固定的 CrCl 阈值, 对于危重症患儿 ARC 的定义尚缺乏统一的共识。Hirai 等^[5]将儿童 ARC 定义为估计的肾小球滤过率 (estimating GFR, eGFR) $\geq 160 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$; Avedissian 等^[6]在评价 1~21 岁危重症患儿 ARC 时, 将其定义为万古霉素清除率 $\geq 130 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 同时与尿 $\text{CrCl} > 160 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 显著相关; 而 Lee 等^[7]则认为 $\text{eGFR} > 110 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 可以更好的预测危重症患儿 ARC 的发生。总之, 对于儿童, 由于其肾功能不断发育趋于成熟, 肾脏清除又是一个持续的、波动的状态, ARC 的定义则显得困难和复杂。类似于成人固定的 ARC 阈值定义可能并不准确, 未来基于不同年龄段的 ARC 阈值分层定义可能更适用于儿童。

2 ARC 的发生机制

目前对于 ARC 的发生机制主要存在两种学说, 全身炎症反应综合征和肾脏功能储备 (renal function reserve, RFR)^[3-4]。前者认为全身炎症反应综合征过程中炎症介质和内源性细胞因子的大量释放, 增加患者心输出量和肾血流量, 加之积极的静脉液体复苏和血管活性药物的大量使用, 导致肾脏前负荷及肾小球滤过功能显著增加。RFR 是肾脏通过增强 GFR 对生理或病理刺激适应的能力, 如妊娠、高蛋白饮食、肿瘤溶解等情况下, 由于血管活性介质释放引起肾血管阻力的降低及肾小球灌注增加, 进而加强肾脏滤过功能, 因此肾血流量增强被认为是 RFR 激活的主要机制^[8-10]。

3 危重症患儿 ARC 发生的影响因素

在成人患者中, ARC 已被证实和年龄、创伤, 尤其是颅脑外伤、较轻的疾病严重程度等因素相关, 其他因素包括序贯器官功能衰竭评分、男性、机械通气、高舒张压、高心脏指数、高利尿容量等, 均需要更多的研究进一步证实^[3,11]。

目前仅有两篇文献试图探讨危重症患儿 ARC 发生的影响因素。De Cock 等^[12]发现血管升压药对脓毒症患儿的肾血流量具有积极作用, 与阿莫西林药物清除率下降显著相关, 作者假设血管加压药是反映疾病严重程度的重要参数, 因此, 推断 ARC 的发生与较轻的疾病严重程度密切相关。Hirai 等^[5]在一项评价日本儿童 ARC 发生的研究中, 首次报道了中性粒细胞伴发热是 ARC 发生的唯一独立危险因素 ($OR=5.86$, $95\%CI: 1.98\sim 21.66$; $P=0.003$), 并与患儿万古霉素药物清除率显著相关。

4 危重症患儿 ARC 的评估方法

目前认为 GFR 是评估肾脏功能的最佳指标, 由于 GFR 无法直接测定, 通常需要测定某种外源性或内源性标记物的清除率来推测。

外源性标记物包括菊粉、放射性同位素标记的物质 ^{99m}Tc -二乙烯三胺五乙酸、 ^{51}Cr -二乙胺四乙酸, 因其只经肾小球滤过而不经肾小管吸收、分泌和代谢, 被认为是测量 GFR 的金标准^[13]。然而这些测量方法或价格昂贵且技术繁琐, 或存在放射性暴露, 均不宜于儿童长期反复使用。近年来, 碘海醇作为评价 GFR 的外源性标记物, 因其血浆清除率的安全性和高效能已在欧美广泛应用, 并考虑用于危重症患者, 但在国内尚未推广, 针对儿童的可行性只有极少的报道研究^[13-14]。

目前临床上多使用基于内源性标记物 [血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 和胱抑素 C (cystatin C, CysC)] 建立的方程来估算 GFR。但在危重症患儿中, 由于 Scr 浓度受年龄、性别、种族、喂养、肌肉容积等因素影响, 其不仅通过肾小球滤过, 还可被肾小管分泌, 加之 ICU 大量的液体

复苏, 导致测得的 Scr 偏低, 使得基于 Scr 估算 GFR 不够准确^[15-16]。Udy 等^[17]比较了基于 Scr 的三种方程评估 ARC 的准确性。该研究纳入 100 例肌酐正常的危重症患者, 在亚组分析中发现, 当 $120 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) < \text{CrCl} \leq 149 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时, 所有方程均低估了 CrCl 的测量值, 具有显著偏倚和不精确度; 当 $\text{CrCl} \geq 150 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时, 偏倚和不精确度更高。Barletta 等^[18]和 Ruiz 等^[19]也得到相同的结果, 当存在 ARC 时, 与测量的尿 CrCl 相比, 基于 Scr 的方程往往低估了 CrCl。CysC 是一种低分子量非糖化碱性蛋白, 与 Scr 相比, 受年龄、性别、肌肉情况影响小, 且不被肾小管分泌, 在危重症患者 GFR 急性变化时, 其浓度的变化远远早于 Scr, 理论上是一种可以替代 Scr 的内源性标记物^[20]。Steinke 等^[21]回顾性分析 100 例危重症患者 (16 例 ARC) 使用基于 Scr 和 CysC 的方程估计的 CrCl 与测量的尿 CrCl 的一致性, 结果发现基于 CysC 的方程并没有显示出任何优势, 所有方程均显著低估了 ARC 患者的 CrCl。但在危重症患儿中, De Cock 等^[12]提出 CysC 是肾脏药物清除的决定因素, 认为其可以成为识别危重症患儿 ARC 的潜在工具。然而有学者认为 CysC 浓度受激素用药、炎症反应及甲状腺疾病、C 反应蛋白等影响, 因此 CysC 能否准确评估危重症患儿肾功能仍需证实。

越来越多的文献支持使用连续尿液肌酐采集确定的 CrCl 是评价危重人群肾功能的更准确方法^[22-24]。尿 CrCl 与外源性滤过标志物的肾清除率密切相关, 与计算的 eGFR 相比, 是识别重症 ARC 患者的首选方法^[25]。目前标准的尿液采集时间为 24 h, 但对最佳采集时长尚未有定论, 考虑测量准确性和可行性等因素, 有学者提倡 8 h 测量的 CrCl 更能代表 GFR 的持续变化^[26]。

5 ARC 对危重症患儿抗菌药物 PK/PD 的影响

危重患者由于炎症反应、组织水肿导致抗菌药物表观分布容积 (apparent volume of distribution, Vd) 增加, 伴随着低蛋白血症和积极的液体复苏, 进一步增加药物 Vd; 此外, 患者的“高排低阻”、肝肾功能障碍、连续肾脏替代疗法和体外膜肺氧

合等器官支持手段的广泛应用均不同程度地影响药物的分布和清除^[27]; 而 ARC 状态进一步影响药物的 PK 参数, 最终导致抗菌药物亚治疗浓度的暴露甚至治疗失败。目前关于 ARC 导致的药物清除增强的研究主要见于通过肾脏消除代谢的抗菌药物, 如万古霉素、 β -内酰胺类及氨基糖苷类抗菌药物等。

5.1 ARC 对万古霉素 PK/PD 的影响

万古霉素属糖肽类抗菌药物, 是目前治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和耐药肠球菌引起重症感染的一线用药。其 90% 经肾脏清除, 药物清除率与 CrCl 直接相关, 临床和细菌学疗效的 PK/PD 参数为给药时曲线下面积 (area under the curve, AUC) 与最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 的比值, 即 $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 400$ ^[27]。目前研究大多认为重症 ARC 患儿的高 CrCl 与万古霉素血药浓度 (vancomycin serum concentrations, VSC) 呈负相关, 与成人报道一致^[28-30]。

Hirai 等^[5]认为在发热伴中性粒细胞减少的患儿中, 较高的 eGFR [$\geq 160 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 与万古霉素的高清除率相关, 为使这部分患儿达到最佳治疗浓度, 需要调整万古霉素的初始剂量。Avedissian 等^[6]观察了 250 例危重症患儿, 12% 患儿发生 ARC, 与非 ARC 组比较, ARC 组万古霉素清除率增高 [$91.7 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ vs $141.3 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$], VSC 不达标率增高 (52% vs 79%)。Lee 等^[7]通过多因素分析发现 eGFR 与 VSC 存在显著相关性 ($R^2=1.002$; $P<0.001$), 升高的 eGFR 是万古霉素亚治疗浓度的独立危险因素 ($OR=1.002$, 95%CI: 1.001~1.003; $P=0.001$), 并建议 $\text{eGFR}=110.51 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 作为预测万古霉素亚治疗浓度的最佳阈值。

5.2 ARC 对 β -内酰胺类抗菌药物 PK/PD 的影响

β -内酰胺类抗菌药物抗菌谱广、活性强, 毒性低且品种多, 是儿科重症病房最常用的抗菌药物, 其临床疗效的相关参数为游离抗菌药物浓度超过 MIC 的持续时间, 即 $\%T>\text{MIC}$ 。有关重症感染的研究显示, $\%T>\text{MIC}$ 越高, 可以显著改善重症患者的临床预后, 并有效减少抗菌药物耐药性的产生^[31]。

De Cock 等^[12]首次报道了危重症患儿 ARC 的

发生, 研究纳入 50 例患儿阿莫西林和克拉维酸钾血药浓度用于儿童药代动力学分析, 结果发现阿莫西林药物清除率远高于既往报道的成人患者 (16.99 L/h vs 10 L/h); ARC 导致了亚治疗浓度的出现, 进而引起肠杆菌科细菌感染的临床治疗失败; 建议在儿科重症病房使用更大剂量、更频繁阿莫西林克拉维酸钾, 至少每 4 h 给予 25 mg/kg (基于阿莫西林成分), 尤其对于 ARC 患儿, 1 h 持续输注优于静脉推注。Béranger 等^[32]运用蒙特卡罗模拟法优化危重症患儿哌拉西林他唑巴坦的给药方案, 发现对于 ARC 患儿, 通过延长和连续输注给药分别达到了 50%T>MIC 和 100%T>MIC 目标参数。随后多项研究均证实了患儿较低的哌拉西林他唑巴坦药物浓度是由于增加的药物清除率和较大的 Vd 造成的, 为达到较高的抗菌药物 PK/PD 参数值的达标概率, 即较高的治疗成功率, 建议不同程度增加给药剂量和延长输注时间, 必要时可给予负荷剂量^[33-34]。

5.3 ARC 对氨基糖苷类抗菌药物 PK/PD 的影响

氨基糖苷类为浓度依赖性抗菌药物, 具有较长抗生素后效应 (0.5~7.5 h), 往往需要提高血药峰浓度 (C_{max}) 和 AUC 与最低抑菌浓度比值来提高临床疗效, 预测疗效的 PK/PD 指标主要为 C_{max}/MIC, 比值应 ≥ 8~10 或 AUC/MIC ≥ 100^[27]。对于重症 ARC 患者, 由于肾脏清除率和 Vd 的增加, 导致 AUC 显著降低, 因此需要增加给药剂量才能达到 PK/PD 的理想靶值。Yu 等^[35]通过非线性混合效应模型比较烧伤和非烧伤儿童阿米卡星的 PK 参数, 与非烧伤患儿相比, 伴脓毒症的烧伤患儿阿米卡星药物清除率和 Vd 显著增加 (5.36 L/h vs 7.22 L/h, $P < 0.001$; 18.7 L vs 22.7 L; $P < 0.01$), 与阿米卡星的亚治疗浓度密切相关, 有必要增加给药剂量 (至少 ≥ 25 mg/kg) 以获得较高的 PK/PD 参数。

6 ARC 对危重症患儿临床结局的影响

ARC 对患者临床结局的影响目前存在两种截然不同的学说^[36]。有学者认为增加的肾脏清除率与抗菌药物亚治疗浓度的出现相关, 可能导致临床治疗失败甚至耐药性的产生。Cies 等^[37]通过对重症感染的 ARC 患儿抗菌药物初始剂量的积极调

整, 获得了较高的感染治愈率及满意的临床结局。然而一部分学者认为 ARC 对临床结局的真实影响值得商榷, 抗菌药物亚治疗浓度的暴露可能主要由显著增加的 Vd 造成, 而非 ARC; 其次, 较低的疾病严重程度已被证实与 ARC 相关, 这对重症患者的临床结局将产生正面的影响, 可能超过药物亚治疗浓度带来的负面结局。当然, 这些都需要被更多的临床研究去佐证。

7 总结与展望

目前对于危重症患儿 ARC 的研究不多, 尤其对于危重症患儿 ARC 的评估工具和临床结局的影响都没有统一的定论, 未来需要寻求更加简易和精确的 GFR 测量工具探讨 ARC 对患儿临床结局的真实影响。此外, 当前 ARC 对危重症患儿药物的影响主要集中在抗菌药物上, 未来需要更多考虑其对 ICU 中患儿使用的其他药物的潜在影响, 包括经肝脏和肠道代谢的药物。

总之, 与肾功能不全一样, ARC 需要引起我们的足够重视, 早期识别危重症患儿快速变化的药物清除能力, 制定更加优化的给药方案, 更好地满足 ARC 患儿的药代动力学和药效学目标, 实现精准化、个体化治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Benmaek F, Behforouz N, Benoist JF, et al. Renal effects of low-dose dopamine during vasopressor therapy for posttraumatic intracranial hypertension[J]. Intensive Care Med, 1999, 25(4): 399-405.
- [2] Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization[J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 24: 1-6.
- [3] Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(9): 1107-1121.
- [4] Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients[J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(9): 539-543.
- [5] Hirai K, Ihara S, Kinoshita A, et al. Augmented renal clearance in pediatric patients with febrile neutropenia associated with vancomycin clearance[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(3): 393-397.
- [6] Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, et al. Augmented renal clearance using population-based pharmacokinetic modeling in critically ill pediatric patients[J]. Pediatr Crit Care Med, 2017,

- 18(9): e388-e394.
- [7] Lee B, Kim J, Park JD, et al. Predicting augmented renal clearance using estimated glomerular filtration rate in critically-ill children[J]. *Clin Nephrol*, 2017, 88(9): 148-155.
- [8] 尚振华, 颜灏, 贾春松, 等. 肾脏功能储备研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(5): 103-105.
- [9] Sara S, Federico N, Mario M, et al. Intra-parenchymal renal resistive index variation (IRRIV) describes renal functional reserve (RFR): pilot study in healthy volunteers[J]. *Front Physiol*, 2016, 7(55): 286.
- [10] Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 127(1-4): 94-100.
- [11] Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, 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.
- [12] De Cock PA, Standing JF, Barker CI, et al. Augmented renal clearance implies a need for increased amoxicillin/clavulanic acid dosing in critically ill children[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(11): 7027-7035.
- [13] 王宝宝, 武元, 秦岩, 等. 碘海醇清除率在慢性肾脏病儿童肾功能评价方面的应用[J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(2): 171-178.
- [14] Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2008, 36(5): 674-680.
- [15] Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple[J]. *Nephron*, 2017, 136(4): 302-308.
- [16] Macedo E, Josée Bouchard, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients[J]. *Crit Care*, 2010, 14(3): R82.
- [17] Udy AA, Morton FJ, Nguyenpham 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.
- [18] Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, et al. The importance of empiric antibiotic dosing in critically ill trauma patients: are we under-dosing based on augmented renal clearance and inaccurate renal clearance estimates? [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 81(6): 1115-1121.
- [19] Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission[J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1): 49.
- [20] 张敏. 肾功能的评估方法及进展[J]. *解放军医学院学报*, 2012, 33(6): 690-692.
- [21] 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.
- [22] Adnan S, Ratnam S, Kumar S, et al. Select critically ill patients at risk of augmented renal clearance: experience in a Malaysian intensive care unit[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2014, 42(6): 715-722.
- [23] Udy AA, Jarrett P, Stuart J, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 657.
- [24] Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, et al. The importance of empiric antibiotic dosing in critically ill trauma patients[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 81(6): 1115-1121.
- [25] Martin JH, Fay MF, Udy AA, et al. Pitfalls of using estimations of glomerular filtration rate in an intensive care population[J]. *Intern Med J*, 2011, 41(7): 537-543.
- [26] Akers KS, Niece KL, Chung KK, 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.
- [27] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学 / 药效学理论临床应用专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6): 409-446.
- [28] Minkutė R, Briedis V, Steponavičiūtė 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.
- [29] Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryo T, et al. Augmented renal clearance in patients with febrile neutropenia is associated with increased risk for subtherapeutic concentrations of vancomycin[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(6): 706-710.
- [30] Nelson NR, Morbitzer KA, Dedrick JJ, et al. The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2019, 30(1): 126-131.
- [31] Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/ pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective?[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(7): 677-688.
- [32] Béranger A, Benaboud S, Urien S, et al. Piperacillin population pharmacokinetics and dosing regimen optimization in critically ill children with normal and augmented renal clearance[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 58(2): 223-233.
- [33] Nichols K, Chung EK, Knoderer CA, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended-infusion piperacillin and tazobactam in critically ill children[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60(1): 522-531.
- [34] Cies JJ, Shankar V, Schlichting C, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 33(2): 168-173.
- [35] Yu T, Stockmann C, Healy DP, et al. Determination of optimal amikacin dosing regimens for pediatric patients with burn wound sepsis[J]. *J Burn Care Res*, 2015, 36(4): e244-e252.
- [36] Dhont E, Van Der Heggen T, De Jaeger A, et al. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients?[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018. doi: 10.1007/s00467-018-4120-2. [Epub ahead of print]
- [37] Cies JJ, Moore WS, Enache A, et al. β -lactam therapeutic drug management in the PICU[J]. *Crit Care Med*, 2017, 46(2): 272-279.