

儿童连续性肾替代治疗期间抗菌药物治疗方案 调整专家共识(2026)



扫码阅读电子版

中国药理学治疗药物监测研究专业委员会儿童治疗药物监测研究学组

广东省药学会儿科临床合理用药专家委员会

深圳市儿科临床质量控制中心

深圳市临床药学质量控制中心

通信作者:李学娟,深圳市儿童医院药剂科,深圳 518000, Email: xuejuanli@126.com; 王晓玲,首都医科大学附属北京儿童医院药学部,北京 100045, Email: wangxiaoling@bch.com.cn

【摘要】 连续性肾替代治疗(CRRT)是危重症患儿的关键支持手段,此期间抗菌药物的合理应用至关重要。由于儿童 CRRT 模式的多样性、药物代谢的复杂性以及儿童独特的病理生理特征,目前国内缺乏针对儿童 CRRT 期间抗菌药物治疗方案调整的规范化指导。本共识系统阐述了 CRRT 期间影响抗菌药物方案的主要因素、特殊情况下抗菌药物调整策略、常用抗菌药物调整方案,并强调了治疗药物监测在优化疗效与安全性中的核心作用,旨在推动儿童 CRRT 期间抗菌药物的精准化治疗,以改善临床结局。

【关键词】 儿童;连续性肾替代治疗;抗菌药物;治疗方案;专家共识

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2706100);深圳市临床医学研究中心项目(20220819113341005);深圳市儿童健康与疾病临床医学研究中心(szcrc2024_011);深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZSM202411011, SZSM202211034);上海市卫生健康系统重点扶持学科项目(2023ZDFC0103)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20251120-00923

Expert consensus on adjustment of antibacterial therapy regimens in children during continuous renal replacement therapy (2026)

Pediatric Therapeutic Drug Monitoring Research Group, the Therapeutic Drug Monitoring Committee of the Chinese Pharmacological Society

Expert Committee on Rational Clinical Drug Use in Pediatrics, Guangdong Pharmaceutical Association

Shenzhen Pediatric Clinical Quality Control Center

Shenzhen Clinical Pharmacy Quality Control Center

Corresponding author: Li Xuejuan, Department of Pharmacy, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518000, China, Email: xuejuanli@126.com; Wang Xiaoling, Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China, Email: wangxiaoling@bch.com.cn

【Abstract】 Continuous renal replacement therapy (CRRT) serves as a critical supportive intervention for critically ill pediatric patients, during which the rational administration of antibacterial agents is of paramount importance. However, owing to the diversity of CRRT modalities employed in pediatric settings, the complexity of drug metabolism, and the unique pathophysiological characteristics of children themselves, standardized guidelines for the adjustment of antibacterial treatment regimens in children undergoing CRRT remain scarce both domestically and internationally. This consensus systematically elaborates on the primary factors influencing antibacterial regimens during CRRT, the strategies for adjusting antibacterial agents under special clinical circumstances, and the optimized dosage regimens for commonly used antibacterial drugs. It also underscores the central role of therapeutic drug monitoring in balancing therapeutic efficacy and safety. The overarching objective of this consensus is to promote the implementation of precision antibacterial therapy in children receiving CRRT, thereby improving overall clinical outcomes.

【Key words】 Child; Continuous renal replacement therapy; Antimicrobial agent; Therapy regimen; Expert consensus

Fund program: National Key Research and Development Program (2023YFC2706100); Shenzhen Clinical Medical Research Center Project (20220819113341005); Shenzhen Clinical Medical Research Center for Children's Health and Diseases (szcrc2024_011); Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM202411011, SZSM202211034); Shanghai Municipal Health System Major Supports Discipline Projects (2023ZDFC0103)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20251120-00923

连续性肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)已成为急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和多器官功能障碍综合征等疾病的重要治疗手

段^[1]。临床数据显示,脓毒症相关的 AKI 在儿童 AKI 人群中占比高达 49.7%^[2]。此类患儿在接受 CRRT 的同时通常合并使用多种抗菌药物,但儿童 CRRT 期间抗

菌药物的使用仍面临诸多挑战:一方面,多数抗菌药物的药代动力学(pharmacokinetics, PK)数据来源于成人研究,儿童患者尤其是危重患儿的治疗方案调整缺乏循证依据;另一方面,不同 CRRT 模式及技术参数均可影响药物清除效率,现有资料基于有限证据或专家经验,难以满足个体化治疗需求。为此,本共识汇聚多学科专家智慧,基于最新循证依据提出 CRRT 期间抗菌药物治疗方案调整意见。期望在确保抗感染疗效的同时,最大程度降低药物相关毒性风险,为临床决策提供科学、实用的参考依据。

本共识适用于所有级别的医疗机构。共识使用人群为儿童 CRRT 相关临床诊疗领域的医务人员。目标人群为因少尿或无尿接受 CRRT 治疗的危重症患儿。

1 共识形成方法

本共识由药学、儿童重症医学、儿童肾脏病学、新生儿及循证医学等多学科专家组成编写委员会。编写组系统检索了 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、万方医学网、中国知网等数据库(截至 2025 年 8 月 31 日)。检索关键词为:儿童、连续性肾替代治疗、群体药代动力学、药代动力学、治疗药物监测等(包括对应的英文关键词)。经筛选,共纳入 167 篇文献,包括群体药代动力学(population pharmacokinetics, PopPK)研究 66 篇,PK 研究 39 篇及临床病例报告 6 篇等。基于文献证据与临床经验,起草形成初步推荐意见。随后采用改良 Delphi 咨询法进行 2 轮投票(共 39 位专家参与投票)。推荐强度依据 1~10 分制评分均值确定:8~10 分为“强推荐”,5~7 分为“弱推荐”,1~4 分为“不推荐”。关于治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)推荐部分,6~10 分为推荐常规监测,1~5 分为鼓励医疗机构监测。所有条目经多轮讨论直至达成共识。

2 CRRT 期间影响抗菌药物方案的主要因素

CRRT 是一组通过不同机制清除水分和溶质的治疗模式总称。患儿接受 CRRT 治疗期间抗菌药物的合理应用需要基于 CRRT 因素、药物因素以及患儿因素进行综合评估。

2.1 CRRT 因素 在制定 CRRT 患儿抗菌药物治疗方

表 1 不同 CRRT 模式清除溶质的原理与特点

Table 1 The principles and characteristics of different CRRT modes in solute clearance

清除机制	驱动因素	适用模式	优势分子量范围(Da)	置换液和透析液
对流	跨膜压	SCUF, CVVH	中、小分子(500~5 000)	SCUF 无需置换液或透析液, CVVH 需补充置换液
弥散	浓度梯度差	CVVHD	小分子(<500)	需使用透析液
对流+弥散	跨膜压+浓度梯度差	CVVHDF	中、小分子(<5 000)	需同时使用置换液和透析液

注:CRRT:连续性肾替代治疗;SCUF:缓慢连续性超滤;CVVH:持续静脉-静脉血液滤过;CVVHD:持续静脉-静脉血液透析;CVVHDF:持续静脉-静脉血液透析滤过;SCUF 虽属对流,但因超滤量极低,溶质清除可忽略 CRRT:continuous renal replacement therapy;SCUF:slow continuous ultrafiltration;CVVH:continuous venovenous hemofiltration;CVVHD:continuous venovenous hemodialysis;CVVHDF:continuous venovenous hemodiafiltration;although SCUF operates on the principle of convection, its solute clearance is negligible due to the extremely low ultrafiltration rate

案时,需要综合考虑所采用的 CRRT 模式、滤器类型及治疗参数对 PK 的影响^[1]。

2.1.1 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 venovenous hemofiltration, CVVH)、持续静脉-静脉血液透析(continuous venovenous hemodialysis, CVVHD)、持续静脉-静脉血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)和缓慢连续性超滤(slow continuous ultrafiltration, SCUF)。研究显示,不同模式的药物清除效率为 CVVHDF>CVVHD>CVVH>SCUF^[2],其原理和特点见表 1。

2.1.2 CRRT 滤器 药物通过滤器的能力可通过 2 个关键参数评估:筛分系数(sieving coefficient, SC)和饱和系数(saturation coefficient, SA)。二者分别定义为超滤液和透析液中溶质浓度与血液溶质浓度的比值。不同滤膜通透性有差异,与低通量膜相比,高通量膜对大分子药物的通透性更大,临床 CRRT 多采用高通量膜,但目前仍缺乏基于滤器特性的精准剂量调整建议。

2.1.3 置换液补充形式与 CRRT 治疗剂量 置换液的补充形式可分为前稀释与后稀释,前稀释清除效率较后稀释模式下降^[3]。两种模式对药物清除的影响见表 2。

CRRT 治疗剂量由透析液流速(Q_d)、置换液流速(Q_r)与超滤液流速(Q_f)共同决定。2012 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南建议 CRRT 患者接受 20~25 mL/(kg·h)的治疗剂量^[4]。不同模式 CRRT 的清除率(clearance, CL)计算方法不同,目前儿童与成人 CRRT 时药物 CL 计算公式相似^[5]。但仅凭流速调整 CRRT 治疗剂量往往难以达到理想的药效动力学(pharmacodynamics, PD)靶值,制定治疗方案时需综合考量多种因素。

2.2 药物因素 CRRT 期间抗菌药物治疗方案调整需综合考虑药物理化特性(附录 A),影响药物清除的关键因素、指标及趋势见表 3^[3,5-11]。

2.3 患儿因素 CRRT 期间,患儿 PK 特征,如分布容积(volume of distribution, Vd)^[7-8]、蛋白结合率、消除半衰期($T_{1/2}$)等会因多种临床因素(如高炎症状态^[12])发生显著变化,主要表现及原因见表 4,CRRT 期间治疗方案调整的流程见图 1。

表 2 两种置换液补充形式对药物清除的影响

Table 2 Effects of two replacement fluid administration modes on drug clearance

项目	前稀释模式	后稀释模式
作用特点	置换液在滤器前与血流混合, 稀释血浆药物浓度	置换液在滤器后加入, 直接进入滤器
清除效率	较后稀释下降	药物 CL 与流速和 SC 相关
CL 计算公式	$\text{超滤率} \times \text{SC} \times \left(1 - \frac{Q_r}{\text{血流速} + Q_r}\right)$	$\text{超滤率} \times \text{SC}$

注: CL: 清除率; SC: 筛分系数; Q_r : 置换液流速 CL: clearance; SC: sieving coefficient; Q_r : replacement flow rate

表 3 影响 CRRT 治疗方案调整的物化特性

Table 3 Physicochemical properties of drugs influencing CRRT regimen adjustments

关键因素	关键指标	影响
分子量特性 ^[6]	药物分子量	<500 Da 通过弥散作用清除; 500~5 000 Da 通过对流方式清除
蛋白结合特性	蛋白结合率	危重症患儿常伴低蛋白血症, 可显著降低药物蛋白结合率, 增加清除 ^[3,5,7]
滤膜相互作用	电荷	药物带负电荷较带正电荷更易被滤膜吸附清除 ^[8]
亲脂性/亲水性	Vd	亲脂性药物, Vd 一般 ≥ 2 L/kg, 清除有限, 通常无需调整剂量 ^[5] ; 亲水性药物, Vd 通常较小, 易被 CRRT 清除, 常需调整剂量 ^[9-10]
清除途径	经肾清除	肾清除药物受 CRRT 影响显著, 需进行剂量调整; 非肾清除 (或肾脏清除 <25%~30%) 药物受 CRRT 影响较小, 一般无需调整 ^[3,5,11]

注: CRRT: 连续性肾替代治疗; Vd: 分布容积 CRRT: continuous renal replacement therapy; Vd: volume of distribution

表 4 CRRT 期间患儿 PK 特征变化

Table 4 Changes in PK characteristics during CRRT

变化点	原因	影响
Vd 增大	高血压和高血容量状态	增加血管通路压力, 影响超滤效率及药物清除 ^[9-10]
蛋白结合率降低	感染消耗	增加高蛋白结合率药物的游离浓度 (如头孢曲酸) ^[13]
	毛细血管渗漏	
	酸碱失衡	
	尿毒症毒素	
$T_{1/2}$ 改变 ^[11,14-15]	CRRT 模式及参数	药物 CL 变化
	残余肾功能状态	
	体外膜肺氧合	

注: CRRT: 连续性肾替代治疗; PK: 药代动力学; Vd: 分布容积; $T_{1/2}$: 消除半衰期; CL: 清除率 CRRT: continuous renal replacement therapy; PK: pharmacokinetics; Vd: volume of distribution; $T_{1/2}$: elimination half-life; CL: clearance

3 CRRT 特殊情况下抗菌药物调整策略

3.1 有残余肾功能 (residual renal function, RRF) 患儿行 CRRT 期间, 治疗方案应如何制定与调整?

推荐意见 1: 对于接受 CRRT 治疗且存在 RRF 的儿童患者, 药物清除能力较 24 h 无尿状态显著增加, 同时应关注患儿从无尿到肾功能恢复过程中药物清除能力的变化, 动态调整治疗方案。建议综合患儿 RRF 水平、CRRT 参数及药物 PK/PD 特征调整治疗方案, 推荐条件允许时实施 TDM 以指导个体化给药 (强推荐: 9.33 分)。

推荐依据: RRF 指自然肾脏在接受替代治疗期间所保留的功能^[16]。当估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 10 mL/(min $\cdot$ 1.73m²) 或

尿量 ≥ 0.5 mL/(kg $\cdot$ h) 时, 需重视 RRF 的临床影响^[17-18]。目前, 测量 RRF 的最佳方法尚未确立。在启动 CRRT 前, 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 常通过基于血肌酐水平的公式估算: 儿童患者多采用 Schwartz 公式^[19], 也可参考改良的 Q-based 方程^[20]; 开始 CRRT 后, GFR 需基于 24 h 尿中肌酐和尿素 CL 的平均值评估^[8] (表 5)。

在 CRRT 期间, 药物的清除由 3 部分构成, 即 CRRT 清除、RRF 清除以及非肾清除途径, 其关系可表示为^[18]: $CL_{\text{总}} = CL_{\text{CRRT}} + CL_{\text{残余肾}} + CL_{\text{非肾}}$ 。主要经肾排泄的药物受 RRF 影响尤为突出^[21], 可在估算出 CL_{CRRT} 后, 将 $CL_{\text{残余肾}}$ 及 $CL_{\text{非肾}}$ 纳入考量, 维持剂量参考肾功能水平相当患者的推荐方案^[8], 并尽可能开展 TDM^[15]。主要经非肾途径清除的药物通常无需调整剂量^[8]。

表 5 常用 GFR 估算公式

Table 5 Commonly used GFR estimation formulas

名称	公式
Schwartz 公式 (2009 更新版) ^[22]	$\text{eGFR} = 0.413 \times \text{身高 (cm)} / \text{血肌酐 (mg/dL)}$
Q-based 方程 ^[20]	$\text{eGFR} = M / [\text{血肌酐} (\mu\text{mol/L}) / Q]$ 2 岁以下 M 值 = 100.2; 2 岁及 2 岁以上 M 值 = 107.3 Q 值: 男童为 19.5+3.2$\times$年龄; 女童为 23.6+2.2$\times$年龄
基于肌酐和尿素 CL 的平均值评估 ^[8,23]	$\text{eGFR (mL/min)} = [\text{尿肌酐 (mg/dL)} / \text{血肌酐 (mg/dL)} + \text{尿尿素氮 (mg/dL)} / \text{血尿素氮 (mg/dL)}] \times \text{尿量 (mL/d)} / (2 \times 1440)$ 体表面积校正: $\text{eGFR [mL/(min} \cdot 1.73\text{m}^2)] = \text{eGFR (mL/min)} \times 1.73 / \text{体表面积 (m}^2)$

注: GFR: 肾小球滤过率; eGFR: 估算肾小球滤过率; CL: 清除率; 1 mg/dL $\approx$ 88.4 μ mol/L GFR: glomerular filtration rate; eGFR: estimated glomerular filtration rate; CL: clearance; 1 mg/dL $\approx$ 88.4 μ mol/L

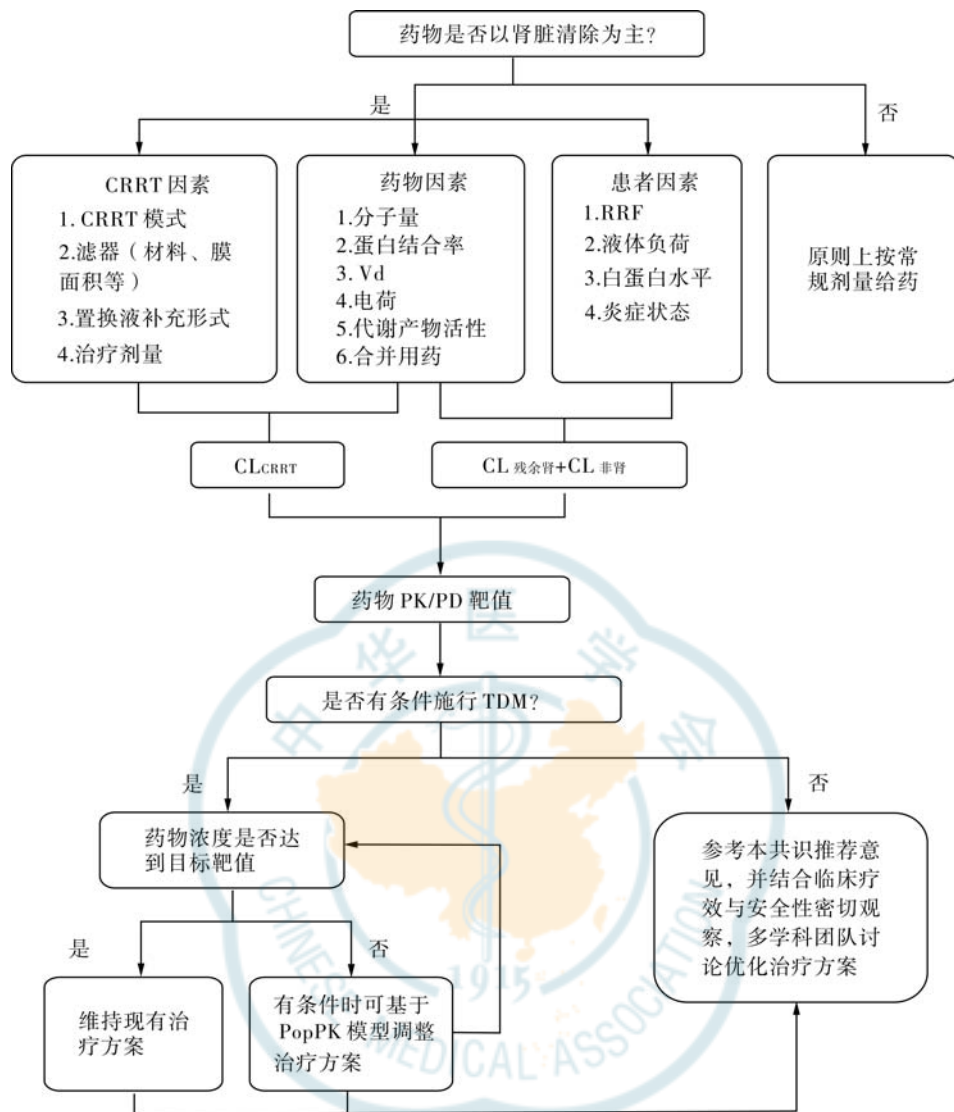
3.2 新生儿与早产儿行 CRRT 期间如何制定治疗方案?

推荐意见 2: 新生儿与早产儿行 CRRT 期间, 暂无剂量推荐, 需结合患儿的发育差异及药物 PK 特点, 基于现有循证证据与临床经验制定个体化治疗方案。推荐开展 TDM, 结合疗效与安全性动态调整治疗方案, 确保 PK/PD 达标, 实现个体化精准治疗 (强推荐: 8.95 分)。

推荐依据: 目前缺乏该群体 CRRT 治疗时的 PK 数据, 现有证据主要来源于少量病例报告及涵盖广泛年龄范围 (0.03~18.00 岁) 的研究, 结果显示个体间差异较大^[24-27]。由于肝肾功能个体发育差异显著且动态变化^[28], 加之 CRRT 时体外循环血量占比较高, 对药物 Vd 影响更大, 进一步加剧个体间 PK 差异。因此, 基于 PopPK 模型的标准化治疗方案在此类患者中适用性有限。建议结合现有证据和经验制定治疗方案, 并基于病原菌最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 和 TDM 结果进行个体化调整, 以优化疗效并预防毒性。

3.3 儿童行 CRRT 期间联用多种药物时, 如何管理以降低药物相互作用相关风险?

推荐意见 3: 儿童行 CRRT 期间, 若联合使用可能存



注：CRRT:连续性肾替代治疗；Vd:分布容积；RRF:残余肾功能；CL:清除率；PK:药代动力学；PD:药效动力学；TDM:治疗药物监测；PopPK:群体药代动力学。CRRT:continuous renal replacement therapy；Vd:volume of distribution；RRF:residual renal function；CL:clearance；PK:pharmacokinetics；PD:pharmacodynamics；TDM:therapeutic drug monitoring；PopPK:population pharmacokinetics

图 1 CRRT 期间治疗方案调整流程图

Figure 1 Flowchart for treatment regimen adjustment during CRRT

在相互作用的药物,推荐开展 TDM。同时,推荐在条件允许时由包含临床药师在内的跨学科协作团队实施联合查房并指导用药(强推荐:9.38 分)。

推荐依据:接受 CRRT 的患儿常需联合使用多种药物(如抗菌药物、抗凝药物、心血管活性药物及免疫抑制剂),药物间相互作用可能影响非肾途径的清除,进而改变总体 CL^[15,21]。例如伏立康唑与质子泵抑制剂(如奥美拉唑)、抗血小板药物(如氯吡格雷)、免疫抑制剂(如他克莫司)等联用时,可能因 PK 参数改变引起剂量不足或过量风险^[28-31]。因此,推荐通过 TDM 指导此类药物的治疗方案调整。临床药师可在预测相互作用、加强监测及制定个体化方案方面发挥关键作用,以降低相关风险^[31-32]。

4 CRRT 期间儿童常用抗菌药物调整方案

本共识将常用抗菌药物划分为“无需调整剂量”与

“需要调整剂量”两大类(表 6)。本部分推荐意见基于专家共识及有限的循证医学证据,主要适用于因少尿或无尿接受 CRRT 治疗的危重症患儿。针对这些患儿建议优先使用主要经非肾途径代谢或肾毒性小的药物。如果因病情需要必须使用肾毒性较大的药物,请按照要求进行 TDM。对于当前证据尚不充分、无法形成推荐意见的药物,本共识暂未纳入。

4.1 抗菌药物

4.1.1 哌拉西林/他唑巴坦

推荐意见 4:CVVHDF 期间给药建议(以哌拉西林计):(1)连续输注(首选方案):200 mg/(kg·d),连续输注 24 h;(2)间歇输注(替代方案):100 mg/(kg·次),q8h,输注 30 min(强推荐:8.77 分)。

推荐依据:基于一项儿童 PopPK 研究,在 CVVHDF 模式下,哌拉西林 200 mg/kg,24 h 持续输注可使 90%以上患儿达到 100%fT>1×MIC。替代方案为 100 mg/kg,

表 6 抗菌药物分类推荐汇总表

Table 6 Summary table of recommended classification of antimicrobial agents

分类	抗细菌药物	抗真菌药物
无需调整剂量	苯唑西林、头孢克洛、头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦 ^a 、氨基曲南、莫西沙星 ^a 、红霉素、阿奇霉素、克林霉素、利奈唑胺、替加环素、硫酸多黏菌素 B、硫酸黏菌素、米诺环素、多西环素	伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、艾沙康唑、米卡芬净 ^a 、卡泊芬净 ^a 、两性霉素 B(脱氧胆酸盐 ^a 、胆固醇硫酸酯复合物 ^a 以及脂质体)
需要调整剂量	氨苄西林、哌拉西林、头孢唑林、头孢西丁 ^a 、头孢呋辛、头孢洛生/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢噻肟、阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、厄他培南 ^a 、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、链霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、多黏菌素 E 甲磺酸钠 ^a 、万古霉素、替考拉宁 ^a 、去甲万古霉素 ^a 、达托霉素 ^a 、复方磺胺甲噁唑	氟康唑

注:TDM:治疗药物监测;CRRT:连续性肾替代治疗;将常用抗菌药物分为“无需调整剂量”与“需要调整剂量”两大类,仅基于现有数据,推荐并非绝对。临床仍需结合患儿具体病情综合判断;“表示儿童 CRRT 数据极度缺乏,推荐方案主要基于成人数据外推或理论计算,临床应用时不确定性高,使用时建议尽一切可能开展 TDM TDM:therapeutic drug monitoring;CRRT:continuous renal replacement therapy;common antimicrobial agents are categorized into 2 groups:“no dosage adjustment required” and “dosage adjustment required”. These recommendations are based solely on available data and are not absolute. Clinical decisions must be tailored to the specific condition of each pediatric patient;^apediatric data on CRRT are extremely scarce. The recommended regimens are primarily extrapolated from adult data or derived from theoretical calculations,entailing a high degree of uncertainty in clinical application. TDM is strongly advised whenever feasible

q8h,输注 30 min^[33]。另外,当 CVVH 或 CVVHD 超滤液流速和透析液流速之和<1 500 mL/(m²·h)时,建议哌拉西林剂量为 70 mg/kg,q6~8h;当流速之和≥1 500 mL/(m²·h)时,可调整为 70~100 mg/kg,q6~8h^[18]。

4.1.2 头孢吡肟

推荐意见 5:CRRT 期间建议给予 50 mg/(kg·次),q8~12h,单次最大剂量为 2 g。对于 CL_{CRRT} 高,MIC 较高菌株或危重症患儿的严重感染,可考虑延长输注时间或增加给药频次(强推荐:8.90 分)。

推荐依据:国外《肾功能衰竭患者的药物处方——成人及儿童用药剂量指南》^[32]建议,儿童 CRRT 时头孢吡肟治疗方案为 50 mg/kg,q12h。当 CVVH 或 CVVHD 超滤液流速和透析液流速之和<1 500 mL/(m²·h)时,调整为 25~50 mg/kg,q12~18h;当流速之和≥1 500 mL/(m²·h)时,调整为 25~50 mg/kg,q12h^[18]。一项回顾性研究($n=4$,CVVHDF 模式)显示,危重患儿使用 50 mg/kg,q12h 可能难以达到 100%*fT*>4×MIC 的 PK/PD 目标,并强烈建议进行 TDM^[34]。另一项研究($n=3$)表明,50 mg/kg,q8~12h 或 1 g,q8h 可使所有患儿达到 100%*fT*>1×MIC^[35]。

4.1.3 头孢他啶/阿维巴坦(Ceftazidime/Avibactam, CAZ/AVI)

推荐意见 6:在 CVVHDF 模式下,CAZ 和 AVI 均可被清除,对于危重症患儿和高 MIC 菌株感染患儿,可根据不同年龄段给予常规剂量,通过延长输注时间(如 3~4 h)达到 PK/PD 目标(强推荐:8.59 分)。

推荐依据:目前儿童数据极为有限。成人病例($n=1$,CVVHDF)显示 CAZ/AVI 2.5 g,q8h 可达 PK/PD 靶值(CAZ:100%*fT*>4×MIC;AVI:50%*fT*>1 mg/L)。对于 MIC<4 mg/L,血流感染或尿路感染时,也可考虑 1.25 g,q8h^[36]。另一项成人研究[$n=8$,CVVHDF=38.6 mL/(kg·h)]显示,1.25~2.50 g,q8h,持续输注,CAZ 可达

稳态血药浓度(steady-state concentrations, C_{ss})/MIC ≥ 4^[37]。一项儿童病例报告($n=1$,CVVHDF)显示 CAZ/AVI 30 mg/7.5 mg/kg,q8h,持续输注 2 h 并未达到 PK/PD 目标^[38]。结合该患儿体内内外模拟试验结果,CAZ 和 AVI 在 CRRT 条件下 CL 较高,可能需要更高的剂量(如以 CAZ 计,40~50 mg/kg,q8h)或延长输注(如 3~4 h)/持续输注以达到治疗水平。同时,推荐依据 TDM 结果调整^[39]。

4.1.4 美罗培南

推荐意见 7:CRRT 期间常规推荐 20 mg/(kg·次),q8h,输注 1~4 h;在某些情况下(严重感染或 MIC ≥ 4 mg/L),建议提高至 40 mg/(kg·次),q8h,输注时间 ≥ 3 h;单次最大剂量不超过 2 g(强推荐:9.15 分)。

推荐依据:(1)对于 MIC=4 mg/L 的病原菌($n=9$,CVVH/CVVHDF 模式):40 mg/kg,q12h,输注 30 min,仅 32%的患儿达到 100%*fT*>MIC;而 20 mg/kg,q8h(4 h 输注)或 40 mg/kg,q8h(输注 ≥ 2 h),可使 90%以上的患儿达到 100%*fT*>MIC^[40]。(2)对于 MIC>4 mg/L 的病原菌($n=11$):60 mg/(kg·d)和 120 mg/(kg·d)连续输注可达到 PK/PD 靶值(50%*fT*>MIC 和 100%*fT*>MIC)^[41]。(3)对于 MIC<4 mg/L 的病原菌:①重症监护病房患儿($n=31$,CVVHD 或 CVVHDF 模式):20~40 mg/kg,q8h,输注 30 min 或 3 h;或 60~120 mg/(kg·d)持续输注,均可实现 40%*fT*>MIC^[42];②脓毒症患儿($n=9$,CVVHDF 模式):40 mg/kg,q8h,3 h 输注方案,100%*fT*>MIC 的达标率为 77.4%;40 mg/kg,q8h,1 h 输注,可达到 50%*fT*>MIC^[43];③120 mg/(kg·d),连续输注,所有患儿可实现 100%*fT*>MIC^[42]。

4.1.5 亚胺培南/西司他丁

推荐意见 8:CRRT 期间治疗方案调整为 7~13 mg/(kg·次)(以亚胺培南计),q8h(强推荐:8.69 分)。

推荐依据:目前缺乏亚胺培南/西司他丁在儿童 CRRT 中 PK 的研究。国外《肾功能衰竭患者的药物处

方——成人及儿童用药剂量指南》^[32]建议,CRRT 时,亚胺培南/西司他丁调整为 7~13 mg/(kg·次),q8h(以亚胺培南计)。

4.1.6 复方磺胺甲噁唑

推荐意见 9:CRRT 会增加磺胺甲噁唑(Sulfamethoxazole, SMZ)的清除,而对甲氧苄啶(Trimethoprim, TMP)清除影响较小。CRRT 期间可考虑先给予常规剂量,根据 TDM 结果动态调整治疗方案(强推荐:8.49 分)。

推荐依据:成人病例报告显示($n=2$, CVVHDF 模式),给予常规剂量的 50%,TMP 的 CL (21.5~28.9 mL/min)接近正常肾脏的 CL (20~80 mL/min),而 SMZ 的 CL (18.7~42.6 mL/min)变异度较大,远超正常值(1~5 mL/min)^[44]。一项基于成人的研究同样显示($n=168$,未明确 CRRT 模式),CRRT 时 SMZ 的 CL 显著增加,而对 TMP 的 CL 影响较小,CRRT 患者 SMZ 剂量需加倍以达到相同的暴露水平^[45]。当 CVVH 或 CVVHD 超滤液流速和透析液流速之和 $<1\ 500\text{ mL}/(\text{m}^2\cdot\text{h})$ 时,可考虑 TMP 3~5 mg/kg,q18h;当流速之和 $\geq 1\ 500\text{ mL}/(\text{m}^2\cdot\text{h})$ 时,可考虑 TMP 4~5 mg/kg,q18h^[18]。对于儿童耶氏肺孢子菌感染,建议 TMP 5 mg/kg,q8h^[18]。

4.1.7 阿米卡星

推荐意见 10:CRRT 期间推荐治疗方案为 7.5 mg/(kg·次),q12h(强推荐:8.64 分)。

推荐依据:系统评价显示, CVVH $<1\sim 2\text{ L}/\text{h}$, GFR $<15\sim 30\text{ mL}/\text{min}$ 时,推荐剂量为 10 mg/kg,q24h^[21]。另一项系统评价显示, CVVH 和 CVVHD 模式下,首次给药剂量建议为 5.0~7.5 mg/kg^[18]。国外《肾功能衰竭患者的药物处方——成人及儿童用药剂量指南》^[32]建议 CRRT 时调整为 7.5 mg/kg,q12h。

4.1.8 环丙沙星和左氧氟沙星

推荐意见 11:CRRT 期间,环丙沙星推荐治疗方案为 10~15 mg/(kg·次),q12h;左氧氟沙星推荐治疗方案为 10 mg/(kg·次),q24h(强推荐:8.62 分)。

推荐依据:系统评价显示,环丙沙星儿童常规推荐剂量为 10 mg/kg,q12h,当 CVVH $<1\sim 2\text{ L}/\text{h}$, GFR $<15\sim 30\text{ mL}/\text{min}$ 时,建议剂量减少 25%,q12h^[21]。另外,国外《肾功能衰竭患者的药物处方——成人及儿童用药剂量指南》^[32]建议使用 10~15 mg/kg,q12h,推荐通过 TDM 进行剂量调整。

相比环丙沙星,左氧氟沙星在 CVVH 和 CVVHDF 期间 CL 显著增加。系统评价显示,当 CVVH $<1\sim 2\text{ L}/\text{h}$, GFR $<15\sim 30\text{ mL}/\text{min}$ 时,推荐剂量为 5~10 mg/kg,q24h,无需剂量调整^[21]。对于 ≤ 10 岁的儿童,CRRT 期间建议调整为 10 mg/kg,q24h^[32]。

4.1.9 万古霉素

推荐意见 12:万古霉素在 CRRT 期间 PK 变异极大,

建议初始治疗方案为 15~20 mg/(kg·次),q8~12h,须在首次给药后 24~48 h 内启动 TDM,并基于血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)/MIC 或谷浓度(minimum plasma concentration, $C_{\min}$)进行个体化调整。不推荐在未进行 TDM 的情况下长期使用固定治疗方案(强推荐:9.18 分)。

推荐依据:国外《肾功能衰竭患者的药物处方——成人及儿童用药剂量指南》^[32]建议 CRRT 时调整为 10 mg/kg,q12h。一项儿童回顾性研究($n=41$,86% 的患儿有残余尿量)显示,接受 CRRT 通常需要 17.5 mg/kg,q12h 的治疗方案^[46]。另一项研究表明,为达到 AUC/MIC $>400\text{ mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ 且 $C_{\min}<20\text{ mg}/\text{L}$, CVVHDF 患儿可基于去脂体重给予 40~50 mg/(kg·d),q8~12h,并需严格监测血药浓度^[47]。一项前瞻性研究结果显示:(1)接受体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)且无 AKI/CRRT 的患儿($n=15$),与无 ECMO 的重症患儿相比, Vd 相似但 CL 较低,建议初始剂量为 40 mg/(kg·d),q6h,并在治疗 24 h 后根据血药浓度水平调整剂量;(2)接受 ECMO 并伴有 AKI/CRRT 的患儿($n=11$),需要使用较低的剂量[20 mg/(kg·d),q12h],并根据肾功能进行调整;(3)ECMO+CRRT 但未发生 AKI 的患儿($n=3$),推荐剂量为 40 mg/(kg·d),q6h;该研究强烈建议对所有接受 ECMO 的患儿开展 TDM 指导万古霉素用药^[48]。

4.1.10 利奈唑胺

推荐意见 13:CRRT 期间通常无需调整剂量(强推荐:8.95 分)。

推荐依据:利奈唑胺主要经非肾途径清除,国外《肾功能衰竭患者的药物处方——成人及儿童用药剂量指南》^[32]建议 CRRT 期间无需调整剂量。一项儿童 PopPK 研究($n=15$)显示,CRRT 对利奈唑胺关键 PK 参数未产生显著影响^[49]。

4.1.11 硫酸多黏菌素 B、多黏菌素 E 甲磺酸钠和硫酸黏菌素

推荐意见 14:(1)硫酸多黏菌素 B 主要经非肾途径清除,接受 CVVHDF 的患儿原则上无需调整剂量。(2)多黏菌素 E 甲磺酸钠缺少儿童研究数据,参照成人数据建议首剂给予负荷剂量,24 h 后给予维持剂量。(3)硫酸黏菌素虽然主要经肾途径清除,但 CRRT 对硫酸黏菌素的清除影响较小,无需调整剂量。停用 CRRT 后,需根据肾功能和药物暴露重新评估(强推荐:8.51 分)。

推荐依据:硫酸多黏菌素 B 经血管内给药后可直接发挥抗菌活性,主要经非肾脏途径代谢;多黏菌素 E 甲磺酸钠为前体药物,需要转化为多黏菌素 E 后才能发挥抗菌作用,大部分以原型经肾脏排泄;硫酸黏菌素仅在国内上市,暂缺乏儿童 PK 研究。

成人行 CRRT 时无需调整硫酸多黏菌素 B 的剂量^[5],而国内儿童病例报告($n=2$, CVVHDF 模式)显示 CRRT 显著降低药物暴露,CRRT 期间的稳态平均血药浓度(average steady-state plasma concentration, $C_{ss,avg}$)仅为非 CRRT 期间的 53%~58%^[50]。2 例患儿接受 1 mg/kg, q12h 初始剂量时, $C_{ss,avg}$ 均未能达标;当剂量增至 2 mg/kg, q12h 后, $C_{ss,avg}$ 分别达到 2.60 mg/L 和 1.73 mg/L,感染得到有效控制^[50]。

目前暂无儿童 CRRT 治疗期间多黏菌素 E 甲磺酸钠剂量调整相关数据,成人研究提示 CRRT 可以有效清除多黏菌素 E 甲磺酸钠和多黏菌素 E 活性基质,首剂给予负荷剂量,24 h 后给予维持剂量,有助于更快达到目标浓度^[5]。

儿童研究显示 CRRT 组与非 CRRT 组相比,硫酸黏菌素 C_{min} 、峰浓度(maximum plasma concentration, C_{max})以及临床疗效差异无统计学意义,提示 CRRT 对硫酸黏菌素的消除影响较小,但从安全性角度考虑,建议对接受 CRRT 的患儿常规进行 TDM^[51]。另 1 例 ECMO 联合 CRRT 治疗的患儿,治疗前后硫酸黏菌素 C_{min} 和 C_{max} 无显著差异,提示接受 ECMO 联合 CRRT 治疗患儿无需调整剂量^[52]。

4.2 抗真菌药物

4.2.1 氟康唑

推荐意见 15:在 CVVHD 治疗期间,氟康唑的 CL 增加,建议 2 倍维持剂量作为负荷剂量;维持剂量为 6~12 mg/(kg·次), q24h, 单次最大剂量为 800 mg(强烈推荐:8.56 分)。

推荐依据:国外《肾功能衰竭患者的药物处方——成人及儿童用药剂量指南》^[32]建议 CRRT 期间剂量为 6 mg/kg, q24h;系统评价显示,静脉或口服负荷剂量 6~10 mg/kg(或以 2 倍维持剂量作为负荷剂量),当 CVVH 或 CVVHD 超滤液流速和透析液流速之和 <1 500 mL/($m^2 \cdot h$)时,维持剂量 3~12 mg/kg, q24h;当流速之和 $\geq 1 500$ mL/($m^2 \cdot h$)时,维持剂量 6~12 mg/kg, q24h^[18]。

病例报告显示($n=1$, CVVHD 模式),需要静脉给予首剂负荷剂量 900 mg,维持剂量 600 mg(即 10 mg/kg), q12h 才能达到 PK/PD 目标^[53]。另一项针对婴儿的 PK 研究显示,对于预防器官移植相关真菌感染(同时接受 CRRT 和 ECMO), 25 mg/kg, 静脉注射, 1 次/周, 足以达到 PK/PD 目标(血药浓度高于 MIC)^[54]。

4.2.2 伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑、卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素 B

推荐意见 16:CRRT 对伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑、卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素 B(脱氧胆酸盐,胆固醇硫酸酯复合物以及脂质体)等药物体内清除影响较

小,CRRT 期间无需调整治疗方案(强推荐:8.90 分)。

推荐依据:研究报道 1 例接受 CVVH 和静脉-静脉 ECMO 联合治疗的患儿(5 岁),推荐伏立康唑治疗曲霉菌感染剂量为 10~14 mg/kg, q12h^[55]。目前关于泊沙康唑和艾沙康唑,儿童 CRRT 治疗期间暂无剂量推荐,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。

一项成年肝移植患者研究表明($n=6$, CVVH 模式),米卡芬净 40~50 mg/d 可以达到治疗目标, CVVH 对其 PK 影响较小,无需调整剂量^[56]。此外,研究发现卡泊芬净在离体 CVVHDF 模式回路中,电路 CL 极低(0.40 mL/min)并且不受 CL_{CRRT} 影响^[57]。国外《肾功能衰竭患者的药物处方——成人及儿童用药剂量指南》^[32]建议米卡芬净和卡泊芬净在 CRRT 期间无需调整剂量。

两性霉素 B 脂质体具有高亲脂性、高蛋白结合率,在肾组织浓度低,呈非线性 PK 特征。研究表明,两性霉素 B 脂质体在 CVVH 模式下体外 CL 低,CRRT 期间无需调整剂量^[21,57]。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儿童 CRRT 期间的剂量研究,基于 PK 特征推测无需调整剂量。

5 CRRT 期间 TDM 开展建议

推荐意见 17:对于肾毒性较大的药物(如万古霉素、多黏菌素类、阿米卡星、复方磺胺甲噁唑等)及个体化差异较大或治疗窗较窄的药物(如伏立康唑),推荐常规开展 TDM 指导个体化用药。对于其余药物,受限于循证证据、检测条件及获益-风险平衡,鼓励有条件的医疗机构开展 TDM(附录 B)(强推荐:8.20 分)。

推荐依据:万古霉素主要经肾清除,CRRT 会影响其暴露水平,常规治疗方案往往难以达到治疗目标^[58-59]。研究表明 TDM 在保障万古霉素的疗效和安全性方面发挥重要作用^[47-48,60]。关于多黏菌素类药物,基于其肾毒性及 CRRT 对其代谢影响差异,从疗效和安全性角度考虑,建议对接受 CRRT 的患儿常规进行 TDM^[61-66]。氨基糖苷类药物是小分子亲水性物质,主要经肾脏排泄。相较于肾功能正常者,接受 CRRT 治疗的危重症患者,其阿米卡星与妥布霉素的 CL 降低, V_d 增大。同时研究表明在 CVVH 与 CVVHD 两种模式下,上述药物的 V_d 亦存在显著差异^[67]。另有阿米卡星 PopPK 研究证实,大剂量给药(25 mg/kg, q48h)联合延长给药间隔,并配合 TDM 是 CRRT 危重症患者应用该类药物的优选方案^[68]。此外,研究表明 CRRT 时 TMP 跨膜 CL 高于 SMZ^[69];另有研究显示,CRRT 时常规剂量的 TMP/SMZ 治疗与嗜麦芽窄食单胞菌感染导致的高失败率以及死亡率相关^[70]。因此,结合该药安全性特点,有必要开展

TDM 指导用药。伏立康唑主要通过肝脏代谢,研究表明 CVVH 对其清除作用较小,标准静脉剂量可有效达到大多数病原体的目标血浆浓度^[71]。然而其治疗窗较窄, C_{min} 过低(<1 mg/L)时治疗效果较差,过高(>5.5 mg/L)则与视力障碍、神经毒性和肝毒性的发生率增加有关,且伏立康唑在儿童中血药浓度差异显著大于成人,因此 TDM 是确保其有效暴露同时避免毒性的必要手段^[72-76]。

综上所述,CRRT 显著影响抗菌药物的 PK 特点,结合危重患儿的个体差异,规范 TDM 是优化治疗的关键。本共识基于循证医学证据和临床实践经验,针对万古霉素等抗细菌药物及伏立康唑等抗真菌药物,制定了包含监测指标、监测时机、目标浓度、重复监测时机以及治疗方案调整策略等要点的 TDM 策略。然而,TDM 工作需要注意以下几点:(1)目标浓度多引自群体数据,需考虑个体差异;(2) CL_{CRRT} 受滤器参数、药物理化特性等多种因素影响;(3)部分药物儿童数据有限,多参照成人的研究数据。因此,TDM 结果仅作为临床决策的重要参考依

附录 A 儿童患者 PK 参数

抗菌药物	相对分子质量	蛋白结合率(%)	半衰期(h)	儿童患者		重症儿童患者		主要清除方式	PK/PD 特征	参考文献
				Vd(L/kg)	CL[L/(kg·h)]	Vd(L/kg)	CL[L/(kg·h)]			
哌拉西林	517	16	1	0.57~10.00	0.108~0.860	0.780 ^a	0.097 ^a	经肾清除	时间依赖性	[77-81]
他唑巴坦	300	48	1	0.11~0.13	0.13	-	-	经肾清除	时间依赖性	[77]
头孢哌酮	668	70.0~93.5	1.7	0.058~0.089	0.084~0.110	0.22	0.14	经胆道清除	时间依赖性	[82-83]
舒巴坦	255	38	1	0.395	0.359	0.686	0.970	经肾清除	时间依赖性	[83-84]
头孢他啶	636	17	2.8	0.10~0.24	0.34~0.46	0.087	0.200	经肾清除	时间依赖性	[85-88]
阿维巴坦	265	5.7~8.2	2.7	0.20~0.68	0.67~0.36	0.15 ^a	0.36 ^a	经肾清除	时间依赖性	[38,89]
美罗培南	438	2	1	0.13~0.47	0.18~0.64	0.05~2.04	0.04~0.63	经肾清除	时间依赖性	[25,40-43,90-92]
						0.13~0.19 ^a	0.04~0.16 ^a			
亚胺培南	240	15~25	1	0.73~0.78	0.26~0.95	0.20~0.76	0.23~0.48	经肾清除	时间依赖性	[93-95]
复方磺胺甲噁唑	290	SMZ 70; TMP 44	SMZ 9/ TMP 11	SMZ 0.086~0.410; TMP 1.840~2.470	SMZ 0.021~0.026; TMP 0.130~0.160	-	-	经肾清除	尚不清楚	[96]
阿米卡星	585	0~10	2~3	0.24~0.57	0.026~0.140	-	-	经肾清除	浓度依赖性	[97-98]
环丙沙星	331	20~40	4	0.06~3.04	0.16~1.12	-	-	经肾清除	浓度依赖性	[99-100]
左氧氟沙星	361	24~38	7	0.74~1.49	0.13~0.48	-	-	经肾清除	浓度依赖性	[101]
替加环素	585	71~89	42	0.04~9.72	0.21~0.80	-	-	经肾及胆道清除	时间-浓度依赖性	[102-103]
万古霉素	1 448	10~55	4~6	0.60~1.60	0.02~0.11	0.68~1.60	0.38~1.67	经肾清除	时间-浓度依赖	[24,47,48,104-109]
						0.26~1.05 ^a	0.02~0.11 ^a			
利奈唑胺	337	31	5	0.07~1.24	0.03~0.56	-	0.030~0.039	非肾清除	时间依赖性	[49,110-113]
多黏菌素 B	1 189	60	2.70~5.52	0.123~0.185	0.042~0.076	-	-	非肾清除	浓度依赖性	[114]
多黏菌素 E 甲磺酸钠	1 748	>50	4.96	0.660	0.069	1.38	0.27	经肾清除	浓度依赖性	[115-116]
氟康唑	306	10	20~50	0.70~5.71	0.005~0.046	0.55~1.37 ^a	0.080~0.042 ^a	经肾清除	浓度依赖性	[54,117-119]
伏立康唑	349	58	6	4.6	0.20~0.58	0.38~0.89	-	代谢物经尿清除	时间-浓度依赖性	[120-121]
泊沙康唑	700	98~99	20~66	1.09~4.67	0.06~0.12	-	-	经粪便清除	时间-浓度依赖性	[122-124]
艾沙康唑	437	99	130	6.4	0.004 3~0.046 0	-	-	代谢物经尿及粪便清除	时间-浓度依赖性	[125]
卡泊芬净	1 213	97	13	1.72 L/m ²	0.15~0.47 L/(h·m ²)	-	-	代谢物经尿及粪便清除	浓度依赖性	[126-127]
米卡芬净	1 292	99	15~17	0.12~0.66	0.009 9~0.069 0	0.075~0.091 ^a	0.004 8~0.005 3 ^a	经粪便清除	浓度依赖性	[56,128-130]
两性霉素 B 脂质体	924	91~95	6.8	0.16~2.59	0.007~0.098	-	-	缓慢经肾清除	浓度依赖性	[131-132]
两性霉素 B 脱氧胆酸盐	924	91~95	5~82	0.1~17.5	0.8~7.5 L/(h·m ²)	-	-	经肾及胆道清除	浓度依赖性	[133-134]

注:PK:药代动力学;Vd:分布容积;CL:清除率;PD:药效动力学;SMZ:磺胺甲噁唑;TMP:甲氧苄啶;CRRT:连续性肾替代治疗;^a为 CRRT 模式下的数据

据,而非唯一标准,必须结合患儿的治疗反应情况进行个体化评估。

6 小结与展望

本共识系统梳理了儿童 CRRT 期间抗菌药物治疗方案调整的关键问题,共提出 17 条推荐意见,涵盖 CRRT 期间影响抗菌药物方案的主要因素、特殊情况下的治疗方案调整、常用抗菌药物具体调整方案及 TDM 策略,强调了跨学科协作的重要性。然而,本共识仍存在一定局限性。(1)患儿招募困难、伦理与技术壁垒高以及成本高昂导致儿童 CRRT 期间抗菌药物高质量研究缺乏;(2)部分推荐基于病例报告或成人数据外推,循证依据有限。未来应秉持“有证用证,无证创证”的原则,推动以下研究:(1)开展儿童 CRRT 时 PopPK 研究,尤其针对新生儿、早产儿及不同 CRRT 模式下的药物清除规律;(2)开发基于人工智能的剂量预测模型,实现动态个体化给药;(3)加强 TDM 在基层医疗机构的普及,建立多中心儿童 CRRT 药物浓度监测网络。

(文庆 段淑倪 梁倩莹 李天姿 杨梅 执笔)

附录 B 抗菌药物 TDM 监测要点汇总表

药物	监测指标	监测时机 ^a	目标浓度 ^b	重复监测时机 ^c	治疗方案调整策略
哌拉西林/他唑巴坦	C _{ss} 或 fC _{ss} ^[135-136]		哌拉西林; ①C _{ss} 4~8×MIC ^[135] ②目标治疗: fC _{ss} ≥4×MIC, C _{ss} <160 mg/L; 经验治疗: C _{ss} 为 80~160 mg/L ^[136]		①C _{ss} >10×MIC, 剂量减少 50%; C _{ss} 8~10×MIC, 减少 25% ②C _{ss} <2×MIC, 增加 50%; C _{ss} 2~4×MIC, 增加 25% ^[135]
头孢吡肟	C _{ss} ^[135]		C _{ss} 4~8×MIC ^[135]		同哌拉西林/他唑巴坦 ^[135]
头孢他啶/阿维巴坦	C _{ss} ^[135]		①头孢他啶: C _{ss} 4~8×MIC ^[135] ②头孢他啶: 50% fT>MIC, 阿维巴坦: 50% fT>1 mg/L ^[137-138]		同哌拉西林/他唑巴坦 ^[135]
美罗培南	①C _{min-ss} 或 C _{ss} ^[135,139] ②特殊情况可联合监测 C _{max-ss} ^[140]	C _{min-ss} : 第 4-5 剂后下次给药前 30 min 内监测(危重患者建议于给药 1~2 剂后监测) ^[141-142]	①C _{min-ss} <32 mg/L 以降低不良反应的发生 ^[141,143] ②一般感染: % fT>MIC≥40%~50%; 重症感染: % fT>MIC≥100%, 即 C _{min-ss} ≥MIC, 甚至 C _{min-ss} ≥4×MIC 时疗效较好 ^[141] ③C _{ss} 4~8×MIC ^[135]	①患者肾功能显著变化(如 AKI 或恢复期) ^[144] ②临床疗效不佳或感染复发 ^[139]	同哌拉西林/他唑巴坦 ^[135]
亚胺培南 ^d	fC _{min} 或 C _{min}		目标治疗: fC _{min} ≥4×MIC, C _{min} <5 mg/L; 经验治疗: C _{min} 为 2.5~5.0 mg/L ^[136]		基于 TDM 结果个体化调整
复方磺胺甲恶唑 ^e	C _{max-ss} , 其中 SMZ 可酌情减少监测频次 ^[145]	C _{max-ss} : 静脉输注结束后立即采集, 口服给药后 2~3 h 内采集 ^[145]	一般病原菌 TMP 1.5~2.5 mg/L, SMZ 30~60 mg/L; 耶氏肺孢子菌 TMP 5~10 mg/L, SMZ 100~200 mg/L; 诺卡菌 SMZ 100~150 mg/L ^[146]	①患者的疾病状态发生变化 ②给药途径改变 ③调整治疗方案 48 h 后采血	基于 TDM 结果个体化调整
阿米卡星 ^e	C _{min-ss} , C _{max-ss} 和 AUC _{0-24h} ^[147-148]		①C _{max} 应<35 mg/L ^[149] ②轻度/中度感染: AUC _{0-24h} /MIC 为 30~50 ^[148] ; 危重成人患者建议 AUC _{0-24h} /MIC 为 80~100, C _{max-ss} /MIC≥8~10, C _{min-ss} <2.5 mg/L ^[150] ; 脓毒症患者建议 C _{max-ss} /MIC 8~12; C _{min-ss} <5 mg/L ^[147]		①C _{max-ss} /MIC<8, 日剂量增加 25%~30%, 最多达到 30 mg/kg ②C _{max-ss} /MIC>12, 减少 25%~30%, 最小值为 7.5 mg/kg ③C _{min-ss} >5 mg/L, 给药间隔延长至 12 h(最多 72 h) ^[147]
环丙沙星	C _{min-ss} , C _{max-ss} 和 fAUC _{0-24h} ^[135,150]		①C _{max-ss} 10×MIC, C _{min-ss} <2 mg/L ^[135] ②危重成人患者建议喹诺酮类 fAUC _{0-24h} /MIC≥80, C _{max} /MIC≥8~12 ^[150]		①C _{min-ss} >2 mg/L, 剂量下调 25% ②C _{max-ss} <10×MIC, 上调 25% ^[135]
左氧氟沙星	C _{min-ss} , C _{max-ss} 和 fAUC _{0-24h} ^[135,150]		①C _{max-ss} 10×MIC, C _{min-ss} <3 mg/L ^[135] ②危重成人患者建议喹诺酮类 fAUC _{0-24h} /MIC≥80, C _{max} /MIC≥8~12 ^[150]		①C _{min-ss} >2 mg/L, 剂量每 36~48 h 下调 ②C _{max-ss} <10×MIC, 上调 25% ^[135]
万古霉素 ^e	①C _{min-ss} , AUC _{0-24h} 或 C _{ss} ^[150-152] ②特殊情况(如中枢神经系统感染)须联合监测 C _{max-ss} ^[153]	①肾功能正常患者建议在给药 48 h 后进行首次 TDM; 肾功能不全患者建议在给药 72 h 后开展 ^[152] ②对于儿童严重 MRSA 感染, 可在给药后 24~48 h 内进行 ^[151]	①C _{min-ss} : 儿童/新生儿建议维持在 5~15 mg/L ^[152,154] ②AUC _{0-24h} : 400~650 mg·h/L ^[152,154] ③C _{max-ss} : 特殊情况下为 20~40 mg/L ^[153]	①患者肾功能显著变化 ^[153] ②长期治疗(>3 d)或高剂量方案(如>4 g/d) ^[155]	①C _{min-ss} <10 mg/L: 按 10%~20% 增量 ^[151] ; 缩短给药间隔 ^[156] ②C _{min-ss} >20 mg/L: 按 10%~20% 减量; 延长给药间隔 ③如伴有肾毒性(血清肌酐≥44.2 μmol/L); 停药 12~24 h 后重新调整方案 ^[151]
替考拉宁	C _{min} ^[150,157]	C _{min} : 在第 4 天尚未达到稳态时测量	①C _{min} ≥15~30 mg/L ^[150] ②C _{min} : 非复杂性 MRSA 感染为 15~30 mg/L; 复杂和/或严重 MRSA 感染为 20~40 mg/L ^[157]	①肾功能不全患者 ②C _{min} 需要超过 20 mg/L 的严重感染 7 d 内应进行 TDM 复测	基于 TDM 结果个体化调整
利奈唑胺	C _{min-ss} ^[135,150,158]	在给药后 48 h 进行采样 ^[150]	C _{min-ss} 2~8 mg/L ^[135,158]		①C _{min-ss} >15 mg/L, 剂量减少 50%; C _{min-ss} 8~15 mg/L, 减少 25% ②C _{min-ss} <1 mg/L, 增加 50%; C _{min-ss} 1~2 mg/L, 增加 25% ^[135]

续附录 B 抗菌药物 TDM 监测要点汇总表

药物	监测指标	监测时机 ^a	目标浓度 ^b	重复监测时机 ^{ac}	治疗方案调整策略
多黏菌素 B ^e	AUC _{ss,24h} 及 C _{ss,avg} ^[159-160]	C _{min} 和 C _{max} : ①肾功能正常且未使用负荷剂量的患者应在第 4 次/第 5 次给药前和给药后采集 ②若使用了负荷剂量,则可改为在第 2 次/第 3 次给药前和给药后采集 ^[160]	AUC _{ss,24h} 为 50~100 mg·h/L, 对应 C _{ss,avg} 为 2~4 mg/L ^[159-160]		基于 TDM 结果个体化调整
多黏菌素 E ^c	AUC _{ss,24h} 及 C _{ss,avg} ^[159]		AUC _{ss,24h} 为 50 mg·h/L, 对应 C _{ss,avg} 为 2 mg/L ^[159]		基于 TDM 结果个体化调整
氟康唑	C _{min-ss} 和 AUC _{0-24h} ^[135,161]		①C _{min-ss} 10~20 mg/L ^[135] ②AUC _{0-24h} /MIC>25~100, C _{min-ss} 10~15 mg/L ^[161]		①C _{min-ss} <10×MIC, 剂量上调 25% ②C _{min-ss} >50 mg/L, 下调 50%; C _{min-ss} 为 30~50 mg/L, 下调 25% ^[135]
伏立康唑 ^e	C _{min-ss} ^[72-75,150]	给予负荷剂量后 3~5 d 进行首次采血 ^[72,162]	①C _{min-ss} 1.0~5.5 mg/L ^[73-74,163] ②危重症患者抗真菌预防或治疗 C _{min-ss} 为 2~6 mg/L ^[150]	加用或停用影响伏立康唑 PK 药物 ^[72]	①C _{min-ss} <1.0 mg/L 且抗真菌治疗无反应时, 剂量可增加 50% 或 100% ②C _{min-ss} >5.5 mg/L 或观察到药物相关不良反应时, 剂量减少 25% 或 50% 以降低 C _{min-ss} ^[73]
泊沙康唑	C _{min-ss} ^[150,164-165]	①口服混悬液: 用药后 7 d 进行首次采血 ②注射液或肠溶片: 用药后 5~7 d 进行首次采血 ^[166]	①C _{min-ss} : 预防真菌感染 ≥ 0.5 mg/L (危重患者为 >0.5~0.7 mg/L); 抗真菌治疗 > 1 mg/L ^[150,165] ②儿童患者预防真菌感染 C _{min-ss} 为 ≥0.7 mg/L ^[167]	加用或停用质子泵抑制剂等能影响泊沙康唑体内代谢的药物。应在更改方案 7 d 后再次监测	基于 TDM 结果个体化调整
艾沙康唑	C _{min-ss} ^[135]		C _{min-ss} 1~7 mg/L ^[135]		①C _{min-ss} >5 mg/L, 剂量下调 25%~50% ②C _{min-ss} <1 mg/L, 上调 25%~50% ^[135]

注: (1) TDM: 治疗药物监测; C_{ss}: 稳态血药浓度; $\overline{C_{ss}}$: 连续给药游离稳态血药浓度; MIC: 最低抑菌浓度; %T>MIC: 给药间隔内游离药物浓度高于 MIC 的时间百分比; C_{min-ss}: 稳态血药谷浓度; C_{max-ss}: 稳态血药峰浓度; AKI: 急性肾损伤; C_{min}: 间歇给药游离谷浓度; C_{min}: 谷浓度; SMZ: 磺胺甲噁唑; TMP: 甲氧苄啶; AUC_{0-24h}: 24 h 药时曲线下面积; $\overline{AUC_{0-24h}}$: 游离药物 24 h 药时曲线下面积; MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; AUC_{ss,24h}: 稳态下 24 h 内的药时曲线下面积; C_{ss,avg}: 稳态平均血药浓度; PK: 药代动力学; PD: 药效动力学。 (2)^a表中未标明监测时机的 C_{min-ss} 为下一次给药前 30 min 采样; C_{max-ss} 为静脉输注结束后 30~60 min 采样; C_{ss} 为连续输注的药物, 达稳态后的任何时间点采样。 (3)^b β 内酰胺类 Uptodate 专题及部分指南文献推荐的最低 PK/PD 靶值为 $\geq 50\%T>MIC$; 危重症患者首选 PK/PD 目标则提高至 $\geq 100\%T>MIC$ ^[98,121], 和其余文献推荐存在差异, 建议 PK/PD 靶值应结合临床疗效和安全性进行个体化综合评估。 (4)^c所有药物重复监测时机的通用原则: ①调整给药剂量或频率, 应在 3~5 个半衰期后再次进行 TDM 评估; ②发生药物不良事件和疗效欠佳者, 随时复查。 (5)^d亚胺培南稳定性差, 建议采样后快速送检。 (6)^e推荐常规 TDM 的抗菌药物。 (7) 表格为基于现有文献证据整理的 TDM 要点, 临床实施时须充分权衡疗效与毒性风险, 且谨慎超说明书用药, 并依法履行知情同意。

参与本共识讨论和制订的专家 (按单位汉语拼音排序):

指导专家: 深圳市儿童医院 (陈泽彬); 首都医科大学附属北京儿童医院 (王晓玲)

临床专家: 北京儿童医院黑龙江医院 (哈尔滨市儿童医院) (于鑫岩); 成都市妇女儿童中心医院 (朱玲); 重庆医科大学附属儿童医院 (白科); 大连市妇女儿童医疗中心 (集团) (李宁); 复旦大学附属儿科医院 (陈伟明); 广东省人民医院 (郭子雄、王静); 广州医科大学附属广州妇女儿童医疗中心 (杨镒宇); 河南省儿童医院 (成怡冰、苏军); 湖北省妇幼保健院 (朱凤娜); 湖南省儿童医院 (黄娇甜); 南京医科大学附属儿童医院 (缪红军); 山东大学附属儿童医院 (林霞); 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 (宁铂涛); 深圳市儿童医院 (杨卫国、马伟科、武宇辉、张蕾、贾实磊、王朝霞、苏国云、魏锋、李丹、卢平、陈俊宇、谢慧、范绮梦); 首都医科大学附属北京儿童医院 (钱素云、王荃、李峥、贾鑫磊、孙婧、巩纯秀); 四川大学华西第二医院 (李德渊); 厦门市儿童医院 (黄育坤)

药学专家: 重庆医科大学附属儿童医院 (贾运涛、邓冬梅); 大连市妇女儿童医疗中心 (集团) (李中、张奇); 广东省妇幼保健院 (方瑞); 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心 (莫小兰、梁倩莹); 哈尔滨医科大学附属第一医院 (赵爽); 河南省儿童医院 (张胜男、海莉丽); 湖南省儿童医院 (赵昕、张海霞); 南京医科大学附属儿童医院 (陈峰、郭慧蕾); 山东大学齐鲁医院 (郑义); 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 (李志玲、于丽婷); 上海市儿童医院 (王学彬); 深圳市宝安区妇幼保健院 (范晓梅); 深圳市第二人民医院 (王金平); 深圳市儿童医院 (陈泽彬、李学娟、文庆、段淑倪、崔萍、郭育鑫、湛敏); 深圳市妇幼保健院 (常宏、邓少洁); 深圳市罗湖区妇幼保健院 (许夏燕); 首都医科大学附属北京儿童医院 (王晓玲、杨梅); 首都医科大学附属北京儿童医院黑龙江医院 (哈尔滨市儿童医院) (金彦、李天姿); 四川大学华西第二医院 (林芸竹); 苏州大学附属儿童医

院 (周密); 武汉儿童医院 (刘茂昌、高萍); 浙江大学医学院附属儿童医院 (缪静、黄凌斐); 浙江省肿瘤医院 (杨佳钰); 中山大学附属第八医院 (刘新宇); 中山大学附属第七医院 (周本杰)

方法学专家: 北京大学深圳医院 (苏琪茹); 首都医科大学附属北京儿童医院 (彭晓霞); 中山大学附属第七医院 (袁金秋)

外审专家: 安徽省儿童医院 (蔡和平); 天津市儿童医院 (孙燕燕); 西安市儿童医院 (李媛、张华); 中国医科大学附属盛京医院 (刘春峰)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cortina G, Daverio M, Demirkol D, et al. Continuous renal replacement therapy in neonates and children: what does the pediatrician need to know? An overview from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) [J]. Eur J Pediatr, 2024, 183 (2): 529-541. DOI: 10. 1007/s00431-023-05318-0.

[2] Xu J, Chen J, Li M, et al. Utility of plasma suPAR to identify AKI and sepsis associated AKI in critically ill children [J]. iScience, 2024, 27 (11): 111247. DOI: 10. 1016/j. isci. 2024. 111247.

[3] 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.

[4] Stevens PE, Levin A. 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.

[5] 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.
- Expert Group of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy, Chinese Pharmaceutical Association Hospital Pharmacy Professional Committee, Infectious Diseases Society of China. Expert consensus on antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy (2024) [J]. Chin J Nephrol, 2024, 40(2): 158-174. DOI: 10. 3760/cma. j. cn441217-20230906-00906.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 连续性血液净化治疗新生儿急性肾损伤专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(4): 264-269. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20200922-00898.
- The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatric, Chinese Medical Association. Expert consensus on continuous blood purification in the treatment of neonatal acute kidney injury [J]. Chin J Pediatr, 2021, 59(4): 264-269. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20200922-00898.
- [7] Bouman CSC, van Kan HJM, 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 [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(12): 2013-2019. DOI: 10. 1007/s00134-006-0397-x.
- [8] Mueller BA, Golper TA. Drug removal in continuous kidney replacement therapy [EB/OL]. (2024-02-02) [2025-08-31]. <https://sso.uptodate.com/contents/drug-removal-in-continuous-kidney-replacement-therapy>.
- [9] Mueller BA, Pasko DA, Sowinski KM. Higher renal replacement therapy dose delivery influences on drug therapy [J]. Artif Organs, 2003, 27(9): 808-814. DOI: 10. 1046/j. 1525-1594. 2003. 07283. x.
- [10] Bugge JF. Influence of renal replacement therapy on pharmacokinetics in critically ill patients [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2004, 18(1): 175-187. DOI: 10. 1016/j. bpa. 2003. 09. 002.
- [11] Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage [J]. Kidney Int Suppl, 1999(72): S24-S28. DOI: 10. 1046/j. 1523-1755. 56. s. 72. 2. x.
- [12] Li LT, Zinger J, Sassen SDT, et al. The relation between inflammatory biomarkers and drug pharmacokinetics in the critically ill patients: a scoping review [J]. Crit Care, 2024, 28(1): 376. DOI: 10. 1186/s13054-024-05150-4.
- [13] Hambrick HR, Cervantes F, Dong M, et al. Ceftriaxone pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment for three pediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2024, 29(2): 180-187. DOI: 10. 5863/1551-6776-29. 2. 180.
- [14] Chappell K, Kimmons LA, Haller JT, et al. Levetiracetam pharmacokinetics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy [J]. J Crit Care, 2021, 61: 216-220. DOI: 10. 1016/j. jcrc. 2020. 10. 032.
- [15] Dubinsky S, Watt K, Saleeb S, et al. Pharmacokinetics of commonly used medications in children receiving continuous renal replacement therapy: a systematic review of current literature [J]. Clin Pharmacokinet, 2022, 61(2): 189-229. DOI: 10. 1007/s40262-021-01085-z.
- [16] Obi Y, Raimann JG, Kalantar-Zadeh K, et al. Residual kidney function in hemodialysis: its importance and contribution to improved patient outcomes [J]. Toxins (Basel), 2024, 16(7): 298. DOI: 10. 3390/toxins16070298.
- [17] Lee B, Kim SJ, Park JD, et al. Factors affecting serum concentration of Vancomycin in critically ill oliguric pediatric patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration [J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0199158. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0199158.
- [18] Veltri MA, Neu AM, Fivush BA, et al. Drug dosing during intermittent hemodialysis and continuous renal replacement therapy: special considerations in pediatric patients [J]. Paediatr Drugs, 2004, 6(1): 45-65. DOI: 10. 2165/00148581-200406010-00004.
- [19] Roszkowska-Blaim M, Skrzypczyk P. Residual renal function in children treated with chronic peritoneal dialysis [J]. Sci World J, 2013, 2013: 154537. DOI: 10. 1155/2013/154537.
- [20] Yan RH, Wang XW, Zhang C, et al. Adaption and validation of a glomerular filtration rate estimation equation for Chinese children: a cross-sectional analysis of pooled data [J]. Pediatr Nephrol, 2025, 40(10): 3169-3180. DOI: 10. 1007/s00467-025-06818-x.
- [21] Assadi F, Shahrabaf FG. Drug dosage in continuous venovenous hemofiltration in critically ill children [J]. Front Biosci (Schol Ed), 2016, 8(1): 56-66. DOI: 10. 2741/s446.
- [22] Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(3): 629-637. DOI: 10. 1681/ASN. 2008030287.
- [23] KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(5 Suppl 3): S11-S145. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2006. 03. 010.
- [24] Cies JJ, Moore WS 2nd, Conley SB, et al. Continuous infusion Vancomycin through the addition of Vancomycin to the continuous renal replacement therapy solution in the PICU: a case series [J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17(4): e138-e145. DOI: 10. 1097/PCC. 0000000000000656.
- [25] Saito J, Shoji K, Oho Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of Meropenem in critically ill pediatric patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(2): e01909-20. DOI: 10. 1128/AAC. 01909-20.
- [26] Cies JJ, Moore WS 2nd, Conley SB, et al. Pharmacokinetics of continuous infusion Meropenem with concurrent extracorporeal life support and continuous renal replacement therapy: a case report [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2016, 21(1): 92-97. DOI: 10. 5863/1551-6776-21. 1. 92.
- [27] Jabareen A, Nassar L, Karasik M, et al. Individual Meropenem clearance in infants on ECMO and CVVHDF is difficult to predict: a case report and review of the literature [J]. Pediatr Infect Dis J, 2022, 41(2): 117-120. DOI: 10. 1097/INF. 0000000000003354.
- [28] Luque S, Mendoza-Palomar N, Aguilera-Alonso D, et al. Therapeutic drug monitoring of antibiotic and antifungal drugs in paediatric and newborn patients. Consensus guidelines of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) [J]. An Pediatr (Engl Ed), 2024, 101(3): 190-207. DOI: 10. 1016/j. anpede. 2024. 05. 001.
- [29] Huo BN, Shu L, Xiao JW, et al. Clinical drug interactions between Voriconazole and 38 other drugs: a retrospective analysis of adverse events [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1292163. DOI: 10. 3389/fphar. 2024. 1292163.
- [30] Derivry L, Callot D, Gana I, et al. Drug-drug interaction and inadequate exposure to Voriconazole in critically ill patients with multiple organ failure: a pediatric case study [J]. Therapie, 2024, 79(5): 616-619. DOI: 10. 1016/j. therap. 2024. 04. 003.
- [31] Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics [J]. Virulence, 2017, 8(6): 658-672. DOI: 10. 1080/21505594. 2016. 1226721.
- [32] Aronoff GM, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children [M]. 5th ed. Philadelphia: American College of Physicians, 2007.
- [33] Butragueño-Laiseca L, Marco-Arriño N, Troconiz IF, et al. Population pharmacokinetics of Piperacillin in critically ill children including those undergoing continuous kidney replacement therapy [J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(9): 1287. e9-1287. e15. DOI: 10. 1016/j. cmi. 2022. 03. 031.
- [34] Stitt G, Morris J, Schmees L, et al. Cefepime pharmacokinetics in critically ill pediatric patients receiving continuous renal replacement therapy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(4): e02006-18. DOI: 10. 1128/AAC. 02006-18.
- [35] Pavia K, Hambrick HR, Paice K, et al. Cefepime pharmacokinetics in critically ill children and young adults undergoing continuous kidney replacement therapy [J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(9): 2140-2147. DOI: 10. 1093/jac/dkad192.
- [36] Soukup P, Faust AC, Edupuganti 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.
- [37] 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. jcrc. 2023. 154301.
- [38] Collignon C, Benaboud S, Gana I, et al. Pharmacokinetic of Ceftazidime-avibactam in a critically ill patient under high-volume continuous

- venovenous haemodiafiltration; a first paediatric case report [J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90 (3): 890-894. DOI: 10. 1111/bcp. 15993.
- [39] Thy M, Debs A, Lui G, et al. Ceftazidime-avibactam pharmacokinetic comparative *in vivo/in vitro* study in a critically ill children under high-volume continuous venovenous hemodiafiltration [J]. Pharmacol Res Perspect, 2025, 13 (4): e70139. DOI: 10. 1002/prp2. 70139.
- [40] Tan WW, Watt KM, Boakye-Agyeman F, et al. Optimal dosing of meropenem in a small cohort of critically ill children receiving continuous renal replacement therapy [J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61 (6): 744-754. DOI: 10. 1002/jcph. 1798.
- [41] Rapp M, Urien S, Foissac F, et al. Population pharmacokinetics of Meropenem in critically ill children with different renal functions [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76 (1): 61-71. DOI: 10. 1007/s00228-019-02761-7.
- [42] Pokorná P, Michalíková D, Tibboel D, et al. Meropenem disposition in neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy [J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13 (5): 419. DOI: 10. 3390/antibiotics13050419.
- [43] Wang YX, Chen WM, Huang YD, et al. Optimized dosing regimens of Meropenem in septic children receiving extracorporeal life support [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 699191. DOI: 10. 3389/fphar. 2021. 699191.
- [44] 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.
- [45] Leegwater E, Baidjoe L, Wilms EB, et al. Population pharmacokinetics of Trimethoprim/Sulfamethoxazole; dosage optimization for patients with renal insufficiency or receiving continuous renal replacement therapy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2025, 117 (1): 184-192. DOI: 10. 1002/cpt. 3421.
- [46] Vestal ML, Liu BY, Heath TS. Evaluation of dosing regimens of Vancomycin and Aminoglycosides in pediatric patients on continuous renal replacement therapy [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2023, 28 (2): 143-148. DOI: 10. 5863/1551-6776-28. 2. 143.
- [47] Moffett BS, Morris J, Munoz F, et al. Population pharmacokinetic analysis of Vancomycin in pediatric continuous renal replacement therapy [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75 (8): 1089-1097. DOI: 10. 1007/s00228-019-02664-7.
- [48] Zylbersztajn BL, Izquierdo G, Santana RC, et al. Therapeutic drug monitoring of Vancomycin in pediatric patients with extracorporeal membrane oxygenation support [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2018, 23 (4): 305-310. DOI: 10. 5863/1551-6776-23. 4. 305.
- [49] Yang M, Zhao LB, Wang XH, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of Linezolid in critically ill pediatric patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2023, 95 (5): e02504-20. DOI: 10. 1128/AAC. 02504-20.
- [50] Xu CF, Liu XF, Cui Y, et al. Case report: therapeutic drug monitoring of Polymyxin B during continuous renal replacement therapy in two pediatric patients; do not underestimate extracorporeal clearance [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 822981. DOI: 10. 3389/fphar. 2022. 822981.
- [51] 彭丹阳, 张帆, 李兆桢, 等. 连续性肾脏替代治疗对硫酸黏菌素血药浓度和临床疗效及安全性的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (1): 88-92. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20220906-00819.
- Peng DY, Zhang F, Li ZZ, et al. Effect of continuous renal replacement therapy on plasma concentration, clinical efficacy and safety of colistin sulfate [J]. Chin Crit Care Med, 2023, 35 (1): 88-92. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20220906-00819.
- [52] Peng DY, Zhang F, Lv P, et al. Plasma concentrations of Colistin sulfate in a patient with septic shock on extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy; a case report [J]. Ann Transl Med, 2022, 10 (10): 614. DOI: 10. 21037/atm-22-2081.
- [53] 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.
- [54] Watt KM, Benjamin DK Jr, Cheifetz IM, et al. Pharmacokinetics and safety of Fluconazole in young infants supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31 (10): 1042-1047. DOI: 10. 1097/INF. 0b013e31825d3091.
- [55] Brüggemann RJM, Antonius T, van Heijst A, et al. Therapeutic drug monitoring of Voriconazole in a child with invasive aspergillosis requiring extracorporeal membrane oxygenation [J]. Ther Drug Monit, 2008, 30 (6): 643-646. DOI: 10. 1097/FTD. 0b013e3181898b0c.
- [56] Kishino S, Ohno K, Shimamura T, et al. Optimal prophylactic dosage and disposition of Micafungin in living donor liver recipients [J]. Clin Transplant, 2004, 18 (6): 676-680. DOI: 10. 1111/j. 1399-0012. 2004. 00272. x.
- [57] Purohit PJ, Elkomy MH, Frymoyer A, et al. Antimicrobial disposition during pediatric continuous renal replacement therapy using an *ex vivo* model [J]. Crit Care Med, 2019, 47 (9): e767-e773. DOI: 10. 1097/CCM. 0000000000003895.
- [58] 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.
- [59] Yu ZW, Liu JQ, Yu HT, et al. Population pharmacokinetics and individualized dosing of Vancomycin for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: the role of residual diuresis [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1298397. DOI: 10. 3389/fphar. 2023. 1298397.
- [60] Srour N, Lopez C, Succar L, et al. Vancomycin dosing in high-intensity continuous renal replacement therapy; a retrospective cohort study [J]. Pharmacotherapy, 2023, 43 (10): 1015-1023. DOI: 10. 1002/phar. 2852.
- [61] Luo XM, Zhang YS, Liang P, et al. Population pharmacokinetics of Polymyxin B and dosage strategy in critically ill patients with/without continuous renal replacement therapy [J]. Eur J Pharm Sci, 2022, 175: 106214. DOI: 10. 1016/j. ejps. 2022. 106214.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] Wang X, Zhou MM, Wang XY, et al. Effect of continuous renal replacement therapy on the clinical efficacy and pharmacokinetics of Polymyxin B in the treatment of severe pulmonary infection [J]. Heliyon, 2024, 10 (6): e27558. DOI: 10. 1016/j. heliyon. 2024. e27558.
- [65] Leuppi-Taegtmeier AB, Decosterd L, Osthoff M, et al. Multicenter population pharmacokinetic study of colistimethate sodium and colistin dosed as in normal renal function in patients on continuous renal replacement therapy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63 (2): e01957-18. DOI: 10. 1128/AAC. 01957-18.
- [66] 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.
- [67] Krueger CK, Bruno JJ, Tverdek FP, et al. Aminoglycoside pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. Ann Pharmacother, 2023, 57 (6): 629-636. DOI: 10. 1177/10600280221120600.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] El Nekidy WS, Al Zaman K, Abidi E, et al. Clinical outcomes of Trimethoprim/Sulfamethoxazole in critically ill patients with stenotrophomonas maltophilia bacteremia and pneumonia utilizing renal replacement therapies [J]. J Clin Med, 2024, 13 (8): 2275. DOI: 10. 3390/jcm13082275.
- [71] Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfobutylether- 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.

- [72] Chen K, Zhang XL, Ke XY, 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.
- [73] Hu L, Dai TT, Zou L, et al. Therapeutic drug monitoring of Voriconazole in children from a tertiary care center in China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(12): e00955-18. DOI: 10.1128/AAC.00955-18.
- [74] Valle-T-Figueras JM, Renedo Miró B, Benítez Carabante MI, et al. Voriconazole use in children; therapeutic drug monitoring and control of inflammation as key points for optimal treatment [J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(6): 456. DOI: 10.3390/jof7060456.
- [75] Gastine S, Lehrmbecher T, Müller C, et al. Pharmacokinetic modeling of Voriconazole to develop an alternative dosing regimen in children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 62(1): e01194-17. DOI: 10.1128/AAC.01194-17.
- [76] Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5): 1162-1176. DOI: 10.1093/jac/dkt508.
- [77] Thibault C, Lavigne J, Litalien C, et al. Population pharmacokinetics and safety of Piperacillin-Tazobactam extended infusions in infants and children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(11): e01260-19. DOI: 10.1128/AAC.01260-19.
- [78] Jirasomprasert T, Tian LY, You DP, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of Piperacillin in infants and children with pneumonia [J]. *Paediatr Drugs*, 2025, 27(1): 91-102. DOI: 10.1007/s40272-024-00664-4.
- [79] Cies JJ, Jain J, Kuti JL. Population pharmacokinetics of the Piperacillin component of Piperacillin/Tazobactam in pediatric oncology patients with fever and neutropenia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(3): 477-482. DOI: 10.1002/pbc.25287.
- [80] 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*, 2019, 58(2): 223-233. DOI: 10.1007/s40262-018-0682-1.
- [81] Thy M, Urien S, Foissac F, et al. Piperacillin population pharmacokinetics and dosing regimen optimization in critically ill children receiving continuous renal replacement therapy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(12): e01135-22. DOI: 10.1128/aac.01135-22.
- [82] Shi HY, Wang K, Wang RH, et al. Developmental population pharmacokinetics-pharmacodynamics and dosing optimization of Cefoperazone in children [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(7): 1917-1924. DOI: 10.1093/jac/dkaa071.
- [83] Ye LH, Cheng L, Kong LT, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of Cefoperazone/Sulbactam for the treatment of pediatric sepsis by Monte Carlo simulation [J]. *Anal Methods*, 2022, 14(11): 1148-1154.
- [84] Onita T, Ikawa K, Ishihara N, et al. Pharmacodynamic evaluation of Ampicillin-Sulbactam in pediatric patients using plasma and urine data [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(5): 411-416. DOI: 10.1097/INF.0000000000003496.
- [85] van der Veer MAA, de Haan TR, Franken LGW, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of Ceftazidime in term asphyxiated neonates during controlled therapeutic hypothermia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(5): e01707-22. DOI: 10.1128/aac.01707-22.
- [86] Li X, Qi H, Jin F, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of Ceftazidime in neonates and young infants; dosing optimization for neonatal sepsis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 163: 105868. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105868.
- [87] Maharaj AR, Wu HL, Zimmerman KO, et al. Pharmacokinetics of Ceftazidime in children and adolescents with obesity [J]. *Paediatr Drugs*, 2021, 23(5): 499-513. DOI: 10.1007/s40272-021-00460-4.
- [88] Li MT, Gao LL, Wang Z, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of Ceftazidime in critically ill children [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1470350. DOI: 10.3389/fphar.2024.1470350.
- [89] Bradley JS, Armstrong J, Arrieta A, et al. Phase I study assessing the pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of a single dose of Ceftazidime-avibactam in hospitalized pediatric patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(10): 6252-6259. DOI: 10.1128/AAC.00862-16.
- [90] Pettit RS, Neu N, Cies JJ, et al. Population pharmacokinetics of meropenem administered as a prolonged infusion in children with cystic fibrosis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(1): 189-195. DOI: 10.1093/jac/dkv289.
- [91] Du XL, Li CH, Kuti JL, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of Meropenem in pediatric patients [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(1): 69-75. DOI: 10.1177/0091270005283283.
- [92] Wu YE, Kou C, Li X, et al. Developmental population pharmacokinetics-pharmacodynamics of Meropenem in Chinese neonates and young infants; dosing recommendations for late-onset sepsis [J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(12): 1998. DOI: 10.3390/children9121998.
- [93] Dong L, Zhai XY, Yang YL, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of Imipenem in children with hematological malignancies [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(6): e00006-19. DOI: 10.1128/AAC.00006-19.
- [94] Yoshizawa K, Ikawa K, Ikeda K, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of imipenem plasma and urine data in neonates and children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(11): 1208-1216. DOI: 10.1097/INF.0b013e31829b5880.
- [95] Marsot A. Population pharmacokinetic models of first choice beta-lactam antibiotics for severe infections treatment: what antibiotic regimen to prescribe in children? [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2020, 23: 470-485. DOI: 10.18433/jpps30927.
- [96] Autmizguine J, Melloni C, Hornik CP, et al. Population pharmacokinetics of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in infants and children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 62(1): e01813-17. DOI: 10.1128/AAC.01813-17.
- [97] Caceres Guido P, Perez M, Halac A, et al. Population pharmacokinetics of Amikacin in patients with pediatric cystic fibrosis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(11): 1801-1810. DOI: 10.1002/ppul.24468.
- [98] Illamola SM, Sherwin CM, Coen van Hasselt JG. Clinical pharmacokinetics of Amikacin in pediatric patients: a comprehensive review of population pharmacokinetic analyses [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(10): 1217-1228. DOI: 10.1007/s40262-018-0641-x.
- [99] Meesters K, Michelet R, Mauel R, et al. Results of a multicenter population pharmacokinetic study of Ciprofloxacin in children with complicated urinary tract infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(9): e00517-18. DOI: 10.1128/AAC.00517-18.
- [100] Facchin A, Bui S, Leroux S, et al. Variability of Ciprofloxacin pharmacokinetics in children: impact on dose range in sickle cell patients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(12): 3423-3429. DOI: 10.1093/jac/dky328.
- [101] Mase SR, Jereb JA, Gonzalez D, et al. Pharmacokinetics and dosing of Levofloxacin in children treated for active or latent multidrug-resistant tuberculosis, Federated States of Micronesia and Republic of the Marshall Islands [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(4): 414-421. DOI: 10.1097/INF.0000000000001022.
- [102] Purdy J, Jouve S, Yan JL, et al. Pharmacokinetics and safety profile of Tigecycline in children aged 8 to 11 years with selected serious infections: a multicenter, open-label, ascending-dose study [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(2): 496-507. e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.12.010.
- [103] Avedissian SN, Rhodes NJ, Shaffer CL, et al. Antimicrobial prescribing for treatment of serious infections caused by *Staphylococcus aureus* and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatrics: an expert review [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19(9): 1107-1116. DOI: 10.1080/14787210.2021.1886923.
- [104] Lv M, Yang P, Zhang SN, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of Vancomycin in pediatric patients with skin and soft tissue infections, bone, and joint infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(1): e01624-22. DOI: 10.1128/aac.01624-22.
- [105] Liu TT, Deng C, Cheng DH, et al. Population pharmacokinetics of Vancomycin in Chinese pediatric patients [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(6): 509-516. DOI: 10.5414/CP202835.
- [106] Sridharan K, Abbasi MY, Mulubwa M. Population pharmacokinetics and dose optimization of Vancomycin in critically ill children [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 46(4): 539-546. DOI: 10.1007/s13318-021-00695-z.
- [107] Zylbersztajn B, Parker S, Navea D, et al. Population pharmacokinetics of Vancomycin and Meropenem in pediatric extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 709332. DOI: 10.3389/fphar.2021.709332.

- [108] Moffett BS, Humlicek TJ, Acan-Arikan A, et al. Population pharmacokinetics of Vancomycin in the pediatric ventricular assist device population[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21 (8): e566-e571. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002349.
 - [109] Cies JJ, Moore WS 2nd, Nichols K, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of Vancomycin in neonates on extracorporeal life support[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18 (10): 977-985. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001250.
 - [110] Li SC, Ye Q, Xu H, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of Linezolid in pediatric patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63 (4): e02387-18. DOI: 10.1128/AAC.02387-18.
 - [111] Tian X, Jiang TT, Dong L, et al. Population pharmacokinetics and clinical assessment of Linezolid in pediatric bacterial infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025, 69 (5): e01299-24. DOI: 10.1128/aac.01299-24.
 - [112] Qin Y, Zhang LL, Ye YR, et al. Parametric population pharmacokinetics of Linezolid: a systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88 (9): 4043-4066. DOI: 10.1111/bcp.15368.
 - [113] Huo BN, Wu YE, Shu L, et al. Relationship between Linezolid exposure and the typical clinical laboratory safety and bacterial clearance in Chinese pediatric patients[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 926711. DOI: 10.3389/fphar.2022.926711.
 - [114] Wang PL, Liu P, Zhang QW, et al. Population pharmacokinetics and clinical outcomes of Polymyxin B in paediatric patients with multi-drug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77 (11): 3000-3008. DOI: 10.1093/jac/dkac265.
 - [115] Antachopoulos C, Geladari A, Landersdorfer CB, et al. Population pharmacokinetics and outcomes of critically ill pediatric patients treated with intravenous colistin at higher than recommended doses[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65 (6): e00002-21. DOI: 10.1128/AAC.00002-21.
 - [116] Wacharachaisurapol N, Sukkumee W, Anunsittichai O, et al. Dose recommendations for intravenous colistin in pediatric patients from a prospective, multicenter, population pharmacokinetic study[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 109: 230-237. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.06.052.
 - [117] Bury D, Tissing WJE, Muilwijk EW, et al. Clinical pharmacokinetics of triazoles in pediatric patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60 (9): 1103-1147. DOI: 10.1007/s40262-021-00994-3.
 - [118] Adamiszak A, Derwich K, Bartkowska-Sniatkowska A, et al. Fluconazole dosing for the prevention of candida spp. infections in hematologic pediatric patients: population pharmacokinetic modeling and probability of target attainment simulations[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17 (4): 488. DOI: 10.3390/pharmaceutics17040488.
 - [119] Watt KM, Gonzalez D, Benjamin DK Jr, et al. Fluconazole population pharmacokinetics and dosing for prevention and treatment of invasive Candidiasis in children supported with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59 (7): 3935-3943. DOI: 10.1128/AAC.00102-15.
 - [120] Muto C, Shoji S, Tomono Y, et al. Population pharmacokinetic analysis of Voriconazole from a pharmacokinetic study with immunocompromised Japanese pediatric subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59 (6): 3216-3223. DOI: 10.1128/AAC.04993-14.
 - [121] de Moraes Costa Carlesse FA, de Araujo OR, Marques LMA, et al. A pharmacokinetic model for Voriconazole in a highly diversified population of children and adolescents with cancer[J]. *Mycoses*, 2019, 62 (4): 399-404. DOI: 10.1111/myc.12899.
 - [122] Lin DN, Yu LH, Shang DW, et al. Population pharmacokinetics of Posaconazole in Chinese pediatric patients with acute leukaemia: effect of food on bioavailability and dose optimization[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 178: 106289. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106289.
 - [123] McCann S, Sinha J, Wilson WS, et al. Population pharmacokinetics of Posaconazole in immune-compromised children and assessment of target attainment in invasive fungal disease[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62 (7): 997-1009. DOI: 10.1007/s40262-023-01254-2.
 - [124] Bentley S, Davies JC, Gastine S, et al. Clinical pharmacokinetics and dose recommendations for Posaconazole gastroresistant tablets in children with cystic fibrosis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76 (12): 3247-3254. DOI: 10.1093/jac/dkab312.
 - [125] Elhence H, Mongkolrattanothai K, Mohandas S, et al. Isavuconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15 (1): 75. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010075.
 - [126] Li CC, Sun P, Dong YW, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of Caspofungin in pediatric patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (5): 2098-2105. DOI: 10.1128/AAC.00905-10.
 - [127] Niu CH, Xu H, Gao LL, et al. Population pharmacokinetics of Caspofungin and dosing optimization in children with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 184. DOI: 10.3389/fphar.2020.00184.
 - [128] Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL, et al. Population pharmacokinetics of Micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (10): 3714-3719. DOI: 10.1128/AAC.00398-07.
 - [129] Leroux S, Jacqz-Aigrain E, Elie V, et al. Pharmacokinetics and safety of Fluconazole and Micafungin in neonates with systemic candidiasis: a randomized, open-label clinical trial[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84 (9): 1989-1999. DOI: 10.1111/bcp.13628.
 - [130] Muilwijk EW, Lempers VJC, Burger DM, et al. Impact of special patient populations on the pharmacokinetics of echinocandins[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13 (6): 799-815. DOI: 10.1586/14787210.2015.1028366.
 - [131] Seibel NL, Shad AT, Bekersky I, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of liposomal Amphotericin B in immunocompromised pediatric patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (2): e01477-16. DOI: 10.1128/AAC.01477-16.
 - [132] Lestner JM, Groll AH, Aljayoussi G, et al. Population pharmacokinetics of liposomal Amphotericin B in immunocompromised children[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (12): 7340-7346. DOI: 10.1128/AAC.01427-16.
 - [133] Scott BL, Hornik CD, Zimmerman K. Pharmacokinetic, efficacy, and safety considerations for the use of antifungal drugs in the neonatal population[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16 (7): 605-616. DOI: 10.1080/17425255.2020.1773793.
 - [134] Frattarelli DAC, Reed MD, Giacoia GP, et al. Antifungals in systemic neonatal candidiasis[J]. *J. Drugs*, 2004, 64 (9): 949-968. DOI: 10.2165/00003495-200464090-00003.
 - [135] Gatti M, Cojutti PG, Bartoletti M, et al. Expert clinical pharmacological advice may make an antimicrobial TDM program for emerging candidates more clinically useful in tailoring therapy of critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 178. DOI: 10.1186/s13054-022-04050-9.
 - [136] Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR)[J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 104. DOI: 10.1186/s13054-019-2378-9.
 - [137] Nichols WW, Newell P, Critchley IA, et al. Avibactam pharmacokinetic/pharmacodynamic targets[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (6): e02446-17. DOI: 10.1128/AAC.02446-17.
 - [138] Cheng Y, Chen MH, Zhang BQ, et al. Rapid, simple, and economical LC-MS/MS method for simultaneous determination of ceftazidime and avibactam in human plasma and its application in therapeutic drug monitoring[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47 (9): 1426-1437. DOI: 10.1111/jcpt.13693.
 - [139] Roberts JA, Uldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36 (4): 332-339. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008.
 - [140] Maimongkol P, Yonwises W, Anugulruengkitt S, et al. Therapeutic drug monitoring of Meropenem and pharmacokinetic-pharmacodynamic target assessment in critically ill pediatric patients from a prospective observational study[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 120: 96-102. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.04.052.
 - [141] 《美罗培南治疗药物监测中国专家共识》编写组, 中国药师协会治疗药物监测药师分会. 美罗培南治疗药物监测中国专家共识[J]. *中国药房*, 2025, 36 (16): 1958-1967. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.02.
- Writing Group of the Chinese Expert Consensus for Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem, Society of Therapeutic Drug Monitoring Pharmacists of Chinese Pharmacists Association. Chinese expert consensus for therapeutic drug monitoring of Meropenem[J]. *China*

- Pharm, 2025, 36 (16): 1958-1967. DOI: 10. 6039/j. issn. 1001-0408. 2025. 16. 02.
- [142] O'Jeanson A, Nielsen EI, Friberg LE. Therapeutic drug monitoring (TDM) of β -lactam/ β -lactamase inhibitor (BL/BLI) drug combinations: insights from a pharmacometric simulation study[J]. J Antimicrob Chemother, 2025, 80(1): 79-86. DOI: 10. 1093/jac/dkae375.
- [143] Joynt GM, Ling L, Wong WT, et al. Therapeutic drug monitoring of carbapenem antibiotics in critically ill patients: an overview of principles, recommended dosing regimens, and clinical outcomes [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2023, 16(8): 703-714. DOI: 10. 1080/17512433. 2023. 2194629.
- [144] 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.
- [145] Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia[J]. Ther Adv Respir Dis, 2011, 5(1): 41-59. DOI: 10. 1177/1753465810380102.
- [146] 《复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识》编写组. 复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(5): 497-506. DOI: 10. 16718/j. 1009-7708. 2024. 05. 001.
- Writing team for "Expert consensus on the clinical application of therapeutic drug monitoring for Trimethoprim-Sulfamethoxazole". Expert consensus on the clinical application of therapeutic drug monitoring for Trimethoprim-Sulfamethoxazole[J]. Chin J Infect Chemother, 2024, 24(5): 497-506. DOI: 10. 16718/j. 1009-7708. 2024. 05. 001.
- [147] Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, et al. Therapeutic drug monitoring of Amikacin in septic patients[J]. Crit Care, 2013, 17(4): R165. DOI: 10. 1186/cc12844.
- [148] Bland CM, Pai MP, Lodise TP. Reappraisal of contemporary pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for informing aminoglycoside dosing[J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(12): 1229-1238. DOI: 10. 1002/phar. 2193.
- [149] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于修订阿米卡星注射剂说明书的公告(2021 年第 46 号)[EB/OL]. (2021-04-06)[2025-11-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxdgg/20210406150152190.html>.
- National Medical Products Administration. Announcement of the National Medical Products Administration on Amending the Instructions for Amikacin Injection (No. 46 of 2021) [EB/OL]. (2021-04-06)[2025-11-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxdgg/20210406150152190.html>.
- [150] Abdul-Aziz MH, Alfenaar 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.
- [151] Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of Vancomycin for serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by 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]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(11): 835-864. DOI: 10. 1093/ajhp/zxaa036.
- [152] 何娜, 苏珊, 翟所迪, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 12-16. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2021. 01. 003.
- He N, Su S, Zhai SD, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of Vancomycin: 2020 update[J]. Clin Med J, 2021, 19(1): 12-16. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2021. 01. 003.
- [153] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-e55. DOI: 10. 1093/cid/ciq146.
- [154] He N, Su S, Ye ZK, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of Vancomycin: 2020 update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (Suppl 4): S363-S371. DOI: 10. 1093/cid/ciaa1536.
- [155] Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, et al. Relationship between initial Vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(4): 507-514. DOI: 10. 1086/600884.
- [156] Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, et al. Current recommended dosing of Vancomycin for children with invasive Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate [J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(5): 398-402. DOI: 10. 1097/INF. 0b013e3181906e40.
- [157] 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.
- [158] Lin B, Hu YM, 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.
- [159] 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 Antimicrobial 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.
- [160] Liu XF, Huang CR, Bergen PJ, et al. Chinese consensus guidelines for therapeutic drug monitoring of Polymyxin B, endorsed by the Infection and Chemotherapy Committee of the Shanghai Medical Association and the Therapeutic Drug Monitoring Committee of the Chinese Pharmacological Society [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(2): 130-142. DOI: 10. 1631/jzus. B2200466.
- [161] McCreary EK, Davis MR, Narayanan N, et al. Utility of triazole antifungal therapeutic drug monitoring: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists: endorsed by the Mycoses Study Group Education and Research Consortium [J]. Pharmacotherapy, 2023, 43(10): 1043-1050. DOI: 10. 1002/phar. 2850.
- [162] Huurneman LJ, Neely M, Veringa A, et al. Pharmacodynamics of Voriconazole in children: further steps along the path to true individualized therapy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(4): 2336-2342. DOI: 10. 1128/AAC. 03023-15.
- [163] Resztak M, Sobiak J, Czyrski A. Recent advances in therapeutic drug monitoring of Voriconazole, mycophenolic acid, and Vancomycin: a literature review of pediatric studies [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(12): 1991. DOI: 10. 3390/pharmaceutics13121991.
- [164] 叶珍洁, 吴灵洁, 张晓颖, 等. 泊沙康唑药动学及其治疗药物监测方法研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 222-228. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-6376. 2021. 01. 031.
- Ye ZJ, Wu LJ, Zhang XY, et al. Advances research on pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of Posaconazole [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(1): 222-228. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-6376. 2021. 01. 031.
- [165] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识(2022 版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(5): 321-332. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2022. 05. 001.
- Working Group of Expert Consensus on Clinical Use of Posaconazole. Expert consensus on clinical use of Posaconazole (2022 edition) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2022, 15(5): 321-332. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2022. 05. 001.
- [166] 赵越桃. 泊沙康唑药物代谢动力学及其治疗药物监测方法研究进展[J]. 中外医药研究, 2025, 4(4): 166-168.
- Zhao YT. Progress in pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of Posaconazole [J]. J Chin Foreign Med Pharm Res, 2025, 4(4): 166-168.
- [167] Groll AH, Pana D, Lantermier F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): e254-e269. DOI: 10. 1016/S1470-2045(20)30723-3.

(收稿日期:2025-11-20)

(本文编辑:李建华)