

Antimicrobial Dosing Adjustment in Patients with Reduced Renal Function

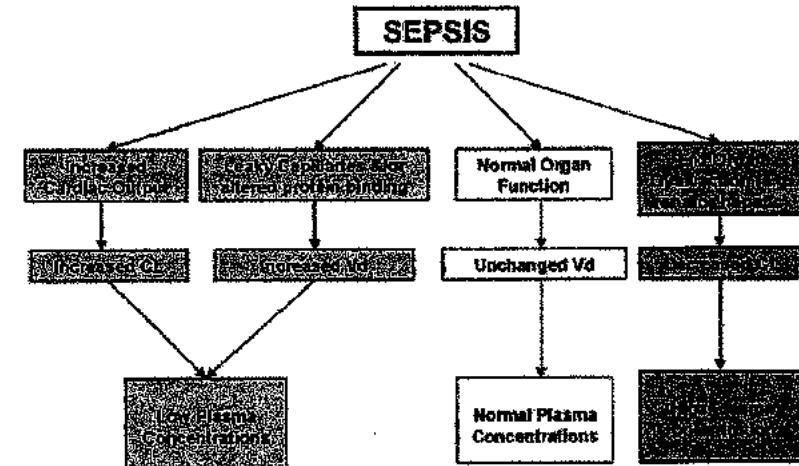
เรื่องนี้ใช้ความรู้

- บทนำ
- คำนิยามของโรคไต
- การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนาศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยไตวาย
- คุณสมบัติในการมาเข้าของยาต้านจุลชีพ
- การประมาณค่าการทำงานของไตสำหรับปรับขนาดยาต้านจุลชีพ
- การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
- การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
 - ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
 - ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนโดยย่างผ่อนโซน่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT)
 - ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ sustained low-efficiency dialysis (SLED)
 - ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)

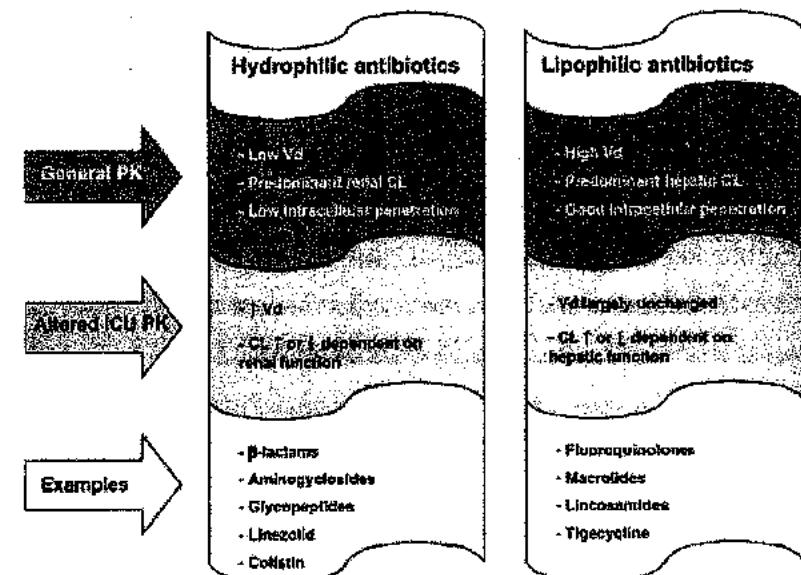
การเปลี่ยนแปลงน้อยมาก³

สาเหตุหลักของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ คือภาวะ sepsis โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต การเปลี่ยนแปลงทางเกลือชลนศาสตร์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยภาวะ sepsis ได้แก่ ปริมาตรการกระจายของยาต้านจุลชีพที่ล่องเลี้ยงน้ำได้ดี เพิ่มสูงขึ้นจากการรั่วของสารน้ำในห้องเลือดไปยัง extracellular space มากขึ้น การจับกันโปรดตีนที่เปลี่ยนแปลงไป และ systemic clearance ลดลงจากภาวะตับหรือ ไตวาย^{3,4}

การตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดขึ้นในภาวะ sepsis ในช่วงแรก ส่งผลให้ระดับอัลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้น เกิดการรั่วของสารน้ำและเกิด third space ร่างกายจึงมีการปรับตัวโดยการเพิ่มขึ้นของ cardiac output, creatinine clearance และ drug clearance ขณะที่ภาวะ sepsis ในช่วงหลังที่เป็นผลมาจากการไม่สามารถควบคุมภาวะ sepsis ที่เกิดขึ้นได้ จึงเกิดภาวะตับหรือ ไตวายจากการขาดเลือดไปเลี้ยงยังอวัยวะต่างๆ นอกจากนั้น การที่เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลงจากภาวะ sepsis อาจทำให้ปริมาตรการกระจายยาลดลง ขณะที่การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability, interstitial edema การรักษาด้วยสารน้ำปริมาณมากในภาวะ sepsis และ septic shock ส่งผลให้ปริมาตรการกระจายยาต้านจุลชีพที่ล่องเลี้ยงน้ำได้ดีเพิ่มมากขึ้น⁵ โดยสามารถสรุปผลของภาวะ sepsis ต่อเกลือชลนศาสตร์ได้ ดังรูปที่ 1⁶ และความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อเกลือชลนศาสตร์ในผู้ป่วยในห้องผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต ตั้งแสดงในรูปที่ 2⁶



รูปที่ 1 ผลของภาวะ sepsis ต่อเกลือชลนศาสตร์⁶



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อเกลือชลนศาสตร์ในผู้ป่วยในห้องผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต⁶

นอกจากนี้ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตaway เดียบพลันยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลกระทบต่อการเมแทบอลิซึมของยา และ systemic clearance ได้แก่ การลดลงของเลือดไปเลี้ยงตับจากภาวะ shock-liver การใช้ยาเป็นหลอดเลือดและ/หรือภาวะ sepsis ที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ โรคตับแข็ง หรือการเกิดอันตรายร้ายแรงจากการใช้ยา如 CYP inhibitors หรือ inducers³

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

1. Bioavailability⁶

คำว่า bioavailability ในที่นี้หมายถึง ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จากการบริหารยาในรูปแบบที่ไม่ใช่ทางหลอดเลือดดำ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ทางด้านนี้ในกลุ่มผู้ป่วยไตawayเรื้อรังยังคงมีจำกัด พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัญหาการดูดซึมยาจากทางระบบทางเดินอาหาร ส่งผลให้ bioavailability ลดลง ซึ่งเกิดจากอาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะ diabetic gastroparesis และภาวะลำไส้ล้าว นอกจากนี้การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนในโรคไตawayเรื้อรัง ได้แก่ การใช้ยาลดกรด เช่น sodium bicarbonate หรือ citrate ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ลดการดูดซึมของยาที่อาศัยสภาวะความเป็นกรดในการดูดซึม รวมทั้งยาจับฟอสเฟตที่อาจไปรบกวนการดูดซึมของยาชนิดต่างๆ ได้ นอกจากนี้กระบวนการ first-pass metabolism อาจลดลงจากภาวะ uremia ส่งผลให้ระดับยาต้านจุลทรรศน์รับประทานในเลือดสูงขึ้น

2. การกระจายยา (distribution)

ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution; Vd) ของยาส่วนใหญ่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไตawayเรื้อรังปานกลางถึงรุนแรง รวมถึงผู้ป่วยที่มีโรคไตawayเรื้อรังร่วมกับเกิดภาวะไตaway เดียบพลัน⁷ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปริมาตรการกระจายยาในผู้ป่วยไตawayระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD)⁷

| ยา | ปริมาตรการกระจายยาในผู้ป่วย ESRD (L) | ปริมาตรการกระจายยาในผู้คนปกติ (L) | ตัวคูณ |
|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| ยาที่ดูดซึมได้ดี | | | |
| Amikacin | 0.20 | 0.29 | 45 |
| Cefazolin | 0.13 | 0.17 | 31 |
| Cefoxitin | 0.16 | 0.26 | 63 |
| Cefuroxime | 0.20 | 0.26 | 30 |
| Dicloxacillin | 0.08 | 0.18 | 125 |
| Erythromycin | 0.57 | 1.09 | 91 |
| Gentamicin | 0.20 | 0.32 | 60 |
| Vancomycin | 0.64 | 0.85 | 33 |
| ยาที่ดูดซึมได้แย่ | | | |
| Chloramphenicol | 0.87 | 0.60 | -31 |
| Ethambutol | 3.7 | 1.6 | -57 |

ปริมาตรการกระจายยาที่เพิ่มขึ้นจากการที่ปริมาณยาในหลอดเลือดลดลง³ อาจเกิดจากการจับกับโปรตีนของยาลดลง การจับกันระหว่างเนื้อเยื่อกับยาเพิ่มขึ้น หรือการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีวิทยา เช่น อัตราส่วนระหว่างน้ำทั้งหมดในร่างกายต่อน้ำหนักตัวรวม และสภาวะสารน้ำในร่างกาย โดยทั่วไป

ปริมาณอัลบูมินในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายมีจำนวนลดลง ทำให้การจับกันระหว่างอัลบูมินกับยากลุ่ม acidic drug ลดลง และเป็นเหตุให้ระดับยาในรูปอิสระเพิ่มสูงขึ้น ขณะที่ยากลุ่ม basic drug ซึ่งจับกับโปรตีน α_1 -acid glycoprotein ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการกระจายตัวของยากลุ่มนี้หรือเปลี่ยนแปลงน้อยมาก^{3,7} ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อัตราส่วนยาในรูปอิสระของยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย⁷

| ยา | การทำงานของไตปกติ | | การทำงานของไตเรื้อรัง |
|------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|
| | การทำงานของไต | การทำงานของร่างกาย | |
| Cefazolin | 16 | 29 | 81 |
| Cefoxitin | 27 | 59 | 119 |
| Ceftriaxone | 10 | 20 | 100 |
| Dicloxacillin | 3 | 9 | 200 |
| Doxycycline | 12 | 28 | 133 |
| Sulfamethoxazole | 34 | 58 | 71 |

สำหรับยาที่มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดสูง อาจมีระดับยาในรูปอิสระมากขึ้น โดยเฉพาะภาวะ uremia เป็นผลให้ยาจับกับโปรตีนในเลือดลดลง บริเวณยาในรูปอิสระจะสามารถจับกับตัวรับได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อยาในรูปอิสระที่เพิ่มมากขึ้น อาจจะถูกจัดออกจากการร่างกายมากขึ้นในทิศทางเดียวกันจากการบันบัดทดแทนไตและการเปลี่ยนแปลงที่ตับ⁶ นอกจากนี้การเกิดอันตรายริบาระหว่างยา กับยา ทำให้ปริมาณการ

กระจายตัวของยาเปลี่ยนแปลงได้ หากการเปลี่ยนที่โปรดีนในร่างกายชนิดเดียว กับของยาทั้งสองชนิด อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงของปริมาณการกระจายตัวของยาที่ไม่ถูกซึพในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เกิดขึ้นนั้นไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกมากนัก^{3,7}

3. การเปลี่ยนแปลงและการจัดยา (metabolism and elimination)

ยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่ถูกจัดการทางตับและต่อ ดังนั้นการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปจึงส่งผลกระทบต่อการปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า intrarenal และ hepatic metabolism (nonrenal clearance) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และส่งผลกระทบต่อ systemic clearance ของยาบางชนิด^{3,9} ตัวอย่างเช่น พยายามการทำงานของระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ 2C6, 2C11, 3C11, 3A1 และ 3A2 ลดลง³ โดยทั่วไปการลดลงของ nonrenal clearance มีความสัมพันธ์กับการลดลงของ renal clearance รวมทั้งการลดลงของ nonrenal clearance ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกมากกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน^{3,7} ขณะที่กระบวนการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ที่เกิดขึ้นที่ตับ ได้แก่ glucuronidation, sulfated conjugation และ oxidation ไม่พบการเปลี่ยนแปลงจากภาวะ uremia⁶

สำหรับการกรองของไต และกระบวนการ tubular secretion ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีผลอย่างมากต่อกระบวนการจัดยาในร่างกาย ในกรณียาที่ถูกจัดยาผ่านทางการกรองของไตเป็นหลัก ค่า systemic clearance ของยาจะลดลงสัมพันธ์กับอัตราการกรองที่ลดลง บังคับที่มีผลต่อการจัดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ได้แก่ สัดส่วนของยาที่ถูกจัดทางไตในรูปเดิม และการทำงานของไตในช่วงนี้³

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์และคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ¹⁰

พารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้อธิบายถึงความสามารถในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ ได้แก่ time dependent bactericidal activity, concentration dependent bactericidal activity และ post antibiotic effect

1. Time dependent หรือ concentration independent bactericidal activity หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่เรียกได้ตามความเข้มข้นของยาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัส เนื่องจากความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะถูกจำกัดด้วยตัวที่ความเข้มข้นประมาณ 2-4 เท่าของ MIC ถ้าความเข้มข้นของยามากกว่า 2-4 เท่าของ MIC เชื้อแบคทีเรียจะไม่ถูกฆ่าด้วยอัตราเร็ว หรือปริมาณที่มากขึ้น ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยา กลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัส กับยา ณ ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีคุณสมบัติดังกล่าวได้แก่ ยาในกลุ่ม β -lactam, macrolides (ยกเว้น azithromycin), glycopeptides (เช่น vancomycin), clindamycin

2. Concentration dependent bactericidal activity หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งหมายความว่าความเข้มข้นของยา ยิ่งสูงกว่า MIC มากเท่าไร จะยิ่งทำให้เชื้อแบคทีเรียถูกฆ่าด้วยอัตราเร็วที่เร็ว ยิ่งขึ้นและในปริมาณที่มากขึ้น ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีรายงานว่ามีคุณสมบัติ ดังกล่าว ได้แก่ ยาในกลุ่ม aminoglycosides, fluoroquinolones และ metronidazole

3. Post antibiotic effect (PAE) หมายถึง ความสามารถของยาต้านจุลชีพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับ

ยาในระดับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้อย่างหนึ่ง และเมื่อความเข้มข้นของยาลดลงจนต่ำมากหรือไม่มียาเหลืออยู่อีก แต่เชื้อแบคทีเรียยังคงถูกยับยั้งต่อไปอีกรยะหนึ่ง ระยะเวลาดังกล่าวเรียกว่า PAE โดยทั่วไปแล้วยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียโดยกลไกการยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอหรือโปรตีน เช่น ยากลุ่ม aminoglycosides หรือ fluoroquinolones มักจะมี PAE ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบค่อนข้างยาว ส่วนยาต้านจุลชีพที่มีการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเอนไซม์ เช่น ยากลุ่ม β -lactams (ยาเว้นยา กลุ่ม carbapenem) มักจะไม่มี PAE ต่อเชื้อแกรมลบ แต่จะมี PAE ต่อเชื้อ staphylococci ซึ่งเป็นเชื้อแกรมบวก

ผลจากการศึกษาทั้งในทดลองและสัตว์ทดลองพบความสัมพันธ์ระหว่างค่าตัวแปรทางเภสัชศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์กับประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพ โดยพบว่า ค่า $\%T > MIC$ เป็นค่าตัวแปรทางเภสัชศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ดีที่สุดในการทำนายผลของการฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบของยาในกลุ่ม β -lactams

ข้อมูลในสัตว์ทดลองที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในเลือดต่ำแสดงให้เห็นว่า ในกรณีเลือกใช้ยาที่ไม่มี PAE หรือมี PAE สั้นมากต่อเชื้อแบคทีเรีย เพื่อให้ผลในการรักษาที่ดีนั้นต้องการ $\%T > MIC$ ประมาณร้อยละ 90-100 ของระยะเวลาของการให้ยา และในกรณีที่เลือกใช้ยาที่มี PAE ค่อนข้างยาวต่อเชื้อแบคทีเรียคราวมีค่า $\%T > MIC$ ประมาณร้อยละ 50-60 ของระยะเวลาของการให้ยา

ขณะที่ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีภูมิคุ้มกันปกติ พบว่า ยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins และ carbapenem จะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ดีที่สุด เมื่อค่า $\%T > MIC$ ของยา ประมาณร้อยละ 25-43, 25-40, และ 20 ของระยะเวลาของการให้ยาตามลำดับ

สำหรับยาในกลุ่ม fluoroquinolones พบว่า ทั้งค่า AUC/MIC และ C_{max}/MIC มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ โดยค่า C_{max}/MIC

ที่สัมพันธ์กับการกำจัดเชื้อที่ต้องมีค่าประมาณ 10-12 และซึ่ง MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการต่ออายุได้ดี ของเชื้อแบคทีเรียห่วงการรักษาได้

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ค่า AUC/MIC และ C_{max}/MIC ความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยากลุ่ม aminoglycosides ในกรณีแบคทีเรียซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในมนุษย์ พบว่า ค่า C_{max}/MIC กว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการต่ออายุยากลุ่ม aminoglycosides ระหว่างการรักษาได้ จากความรู้เรื่องเภสัชคลินิกสตร์และเภสัชคลินิกสตร์ สามารถแบ่งยาต้านจุลชีพออกได้เป็น 3 กลุ่ม⁵ ดังแสดงในรูปที่ 3

| Antibiotics | β -lactams | Aminoglycosides | Fluoroquinolones |
|----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|
| Carbapenems | Metronidazole | Aminoglycosides | Azithromycin |
| Linezolid | Fluoroquinolones | Tetracyclines | Glycopeptides |
| Erythromycin | Telithromycin | Tigecycline | Quinupristin/dalfopristin |
| Chlorthromycin | Daptomycin | Linezolid | |
| Lincosamides | Quinupristin/dalfopristin | | |

| PD kill characteristics | Time-dependent | Concentration-dependent | Concentration-dependent with time-dependence |
|-------------------------|----------------|-------------------------|--|
| Optimal PD parameter | $T > MIC$ | C_{max}/MIC | AUC_{0-24}/MIC |

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under curve; PD, pharmacodynamics; C_{max} , maximum concentration.

รูปที่ 3 รูปแบบการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพและค่าพารามิเตอร์ทาง PK/PD⁵

ปริมาตรการกระจายยาที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะトイวายเดียบพลัน หรือトイวายเรื้อรังอาจส่งผลลดระดับยาสูงสุด และมีผลต่อการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีคุณสมบัติ concentration dependent bactericidal activity เช่น ยากลุ่ม aminoglycosides และ fluoroquinolones ดังนั้น การกำหนดขนาดและระยะเวลาของการบริหารยา

จะต้อง PAE ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม PAE ของการบริหารยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ไม่ระบุตัวดำเนินนาดยาทั้งในผู้ป่วยトイวายเดียบพลันและผู้ที่มีการกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพอยู่แล้ว ในการนี้จะต้องการ บริเวณการกระจายยา และค่า MIC ส่วนระยะเวลาการขับถ่ายยาจาก total systemic clearance รวมทั้งการจำดยาจากกระบวนการรับน้ำด้วย PAE ร่วมกัน

การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

1. ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)

ปัจจัยที่มีผลต่อการรับขนาดยาในผู้ป่วยฟอกเลือด แบ่งออกได้ดังนี้

1.1 ปัจจัยจากยาต้านจุลชีพที่มีผลต่อการถูกจัดออกด้วยเครื่องไตเทียม⁷ ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุล ความสามารถในการจับกับโปรตีน และปริมาตรการกระจายยา ในอดีตปัจจัยเหล่านี้มีความสำคัญอย่างมาก เช่น น้ำหนักโมเลกุล เนื่องจากตัวกรองส่วนใหญ่ที่ใช้ทำจาก cellulose, cellulose acetate ที่ไม่สามารถจัดยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า 1,000 ดาลตันได้ แต่ในปัจจุบันตัวกรองส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพดีขึ้น จึงสามารถจัดสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลใหญ่ขึ้นได้ นอกจากนั้นยาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้ดี เช่น albumin หรือ α_1 -acid glycoprotein จะไม่สามารถถูกจัดออกได้ เนื่องจากโปรตีนเหล่านี้มีน้ำหนักโมเลกุลสูง รวมทั้งยาที่มีปริมาตรการกระจายตัวสูง จะกระจายตัวได้ในร่างกาย จึงถูกจัดออกจากการฟอกเลือดน้อย

1.2 ปัจจัยจากการบวนการฟอกเลือด⁷ กระบวนการฟอกเลือดใช้หลักการของ diffusion ของสารผ่านตัวกรอง โดยอาศัยความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของสารในเลือดและ dialysate¹¹ ดังนั้นปัจจัยที่สำคัญคือ ปริมาณของตัวกรอง พื้นที่ผิวของตัวกรอง อัตราการไหลของ

เลือดและน้ำยาฟอกเลือด โดยทั่วไป dialysis membrane แบ่งออกเป็น cellulose-based, semisynthetic และ synthetic เช่น polysulfone, polymethylmethacrylate และ acrylonitrile โดยที่ตัวรองกรุ่น synthetic สามารถแบ่งออกเป็น low-, medium-, high-flux นอกจากนี้สามารถแบ่งประเภทของตัวรองเป็น high efficacy และ low efficacy¹² ขึ้นอยู่กับเกณฑ์ที่เลือกใช้ตามการศึกษาและสรุปดังแสดงในตารางที่ 3 ดังนี้

1.2.1 High- และ low-flux¹² เป็นการแบ่งประเภทในการคีกษา HEMO โดยกำหนดให้ high flux membrane มีค่า β_2 microglobulin (β_2m) clearance สูงกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วน low-flux มีค่าต่ำกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที นอกจากนี้ยังมีการให้ค่า ultrafiltration coefficient หรือ KUF (ค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ semipermeable membrane ของตัวรองว่าจะยินยอมให้น้ำเท่าใดผ่านออกไซด์ไนโตรเจนที่สูงกว่าเวลา และต่อการเปลี่ยนแปลงหนึ่งหน่วยของ transmembrane pressure (TMP) ควรสูงกว่า 14 มิลลิลิตรต่อมิลลิเมตรปรอทต่อชั่วโมง และต่ำกว่า 14 มิลลิลิตรต่อมิลลิเมตรปรอทต่อชั่วโมง จัดเป็น low flux dialyzer แต่ให้ความสำคัญต่อ β_2m clearance มากกว่า

1.2.2 High และ low efficiency¹² เป็นการแบ่งประเภทในการคีกษาของ Keshaviah และคณะ โดยกำหนดให้ high efficacy มีค่า mass transfer area urea product (KoA) ที่แสดงถึงประสิทธิภาพของตัวรองในการขับถ่าย urea ในเลือด มีค่ามากกว่า 700 และ low efficiency มีค่าน้อยกว่า 700

ตารางที่ 3 การแบ่งชนิดต่างๆ ของ dialyzer membrane¹²

| ประเภท | ค่า β_2m clearance | ค่า KoA |
|-----------------|--------------------------|---------|
| Conventional | < 450 | < 10 |
| High-Efficiency | > 450 | 10-19 |
| High-flux | > 450 | > 15 |

เนื่องจากตัวรองชนิด high-flux มีรูกรองขนาดใหญ่ จึงสามารถเลียนแบบการกรองได้ใกล้เคียงกับไตปกติ โดยที่ตัวรองชนิดนี้สามารถจัดสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 20,000 ดาลตันได้อย่างมีนัยสำคัญ และที่ยาหรือสารก่อสูญนี้ถูกจัดออกน้อยมากจากการฟอกเลือดแบบ conventional หรือ low-flux จะอาจถือได้ว่าไม่มีนัยสำคัญ ดังนั้นค่า hemodialysis clearance และค่าครึ่งชีวิตของยาจึงมีความแตกต่างกันอย่างมากเมื่อเทียบกันระหว่างการฟอกเลือดแบบ conventional และ high-flux จากการฟอกเลือดแบบ conventional⁷ ดังแสดงในตารางที่ 4 เช่นยา vancomycin ให้กำหนดขนาดยาในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยตัวรองชนิด low-flux เท่ากับขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย โดยไม่ต้องคำนึงถึงการขัดขวางของการเคลื่อนย้ายยา vancomycin ที่แนะนำในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยตัวรองชนิด high-flux หรือ high efficiency คือ 1,000 มิลลิกรัม ในครั้งแรก จากนั้นตามด้วย 500 มิลลิกรัมภายหลังการฟอกเลือด ร่วมกับการติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิด¹³⁻¹⁶

ตารางที่ 4 Hemodialysis clearance และค่า half-life ของยาจากการฟอกเลือดแบบ conventional และ high-flux⁷

| ยา | Hemodialysis Clearance (มิลลิลิตรต่อนาที) | | Half-life ระหว่างการฟอกเลือด (ชั่วโมง) | |
|-------------|--|---------------------------|--|-------------------------------------|
| | Conventional | High Flux | Conventional | High Flux |
| Ceftazidime | 55-60 | 155 | 3.3 | 1.2 |
| Cefuroxime | ไม่มีข้อมูล | 103 | 3.8 | 1.6 |
| Gentamicin | 58.2 | 116 | 3.0 | 4.3 |
| Netilmicin | 46 | 87-109 | 5.0-5.2 | 2.9-3.4 |
| Vancomycin | 9-21 | 31-60 40-150 72-116 | 35-38 | 12.0 4.5-11.8 ไม่มี ข้อมูล |

โดยสรุป การปรับขนาดยาในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมี
ไม่ใช่การพิจารณาแต่เพียงว่าตัวยาถูกจัดออกทางเครื่องฟอกหรือไม่เท่านั้น
ยังคงต้องพิจารณาถึงคุณสมบัติของตัวรองด้วย เนื่องจากยานานชนิดที่ไม่
ถูกจัดออกด้วยการฟอกเลือดที่ใช้ตัวรองชนิด low-flux แต่อาจถูกจัด
ออกได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้ตัวรองชนิด high-flux

2. ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy; CRRT)

โดยทั่วไปจุดมุ่งหมายของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง คือ การรักษาภาวะน้ำเกินและจัด uremic toxin ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน สามารถแบ่งการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องตามเทคโนโลยีต่างๆ ดังนี้

1. Continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH)
2. Continuous venovenous hemofiltration (CVVH)
3. Continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD)
4. Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD)
5. Continuous arteriovenous hemodiafiltration (CAVHDF)
6. Continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF)

ในแต่ละเทคโนโลยีหลักการทำงานที่แตกต่างกัน ส่งผลให้การจัดยาออกจากร่างกายมีความแตกต่างกัน โดยการกำหนดขนาดยาด้านจลุชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะใช้ขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลติดตาม อย่างไรก็ตามก่อนที่จะนำขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลต่างๆ มาใช้ในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วยเสมอ เช่น สภาพและขนาดตัวผู้ป่วย ความรุนแรงและบริเวณที่ติดเชื้อ และเทคนิคของการบำบัดทดแทนไตร่วมด้วยเสมอ นอกจากนั้นจากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบว่าวิธีการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องใดที่เป็นวิธีที่ดีที่สุด ดังนั้นจึงมีความแตกต่างกันในกระบวนการในแต่ละสถานพยาบาล⁷ และในบทความนี้ได้อธิบายเฉพาะหลักการของ CVVH เท่านั้น

วิธีที่นิยมใช้ในการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องวิธีหนึ่ง คือ continuous venovenous hemofiltration (CVVH)¹⁸ ที่อาศัยกลไกการพา (convection) ที่อาศัยแรงดันจากน้ำ (pressure gradient) ขับเคลื่อนสารผ่านตัวกรอง (hemofilter) เป็นกลไกหลักในการขัดของเสียรวมถึงยาด้านจลุชีพที่ผู้ป่วยได้รับโดยไม่เข้าอยู่กับน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight)

ที่ไม่เกินขนาดดูของตัวกรอง¹⁹ ความสามารถของยาในการผ่านตัวกรองจากกลไกการพารีบกว่า sieving coefficient (SC) โดยคำนวณได้ดังสมการที่ 1

$$SC = C_f / C_p = AUC_f / AUC_p \quad \text{สมการที่ 1}$$

ในทางปฏิบัติสามารถคำนวณค่า SC ได้จากค่าความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดของยา (protein binding, PB) ดังสมการที่ 2

$$SC = (1-PB) \quad \text{สมการที่ 2}$$

อย่างไรก็ตามค่า PB อาจมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับสภาวะของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต ผู้ซึ่งยาหลายชนิดท่านเจ็บไม่แนะนำการคำนวณ SC เพื่อพิจารณาขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁹

สำหรับการจัดยาจากวิธี CVVH ชนิด postdilution ($CL_{CVVH, post}$) สามารถคำนวณจากค่า filtration rate (Q_f) และค่า SC ดังสมการที่ 3

$$CL_{CVVH, post} = SC \times Q_f \quad \text{สมการที่ 3}$$

ขณะที่ CVVH ชนิด predilution ($CL_{CVVH, pre}$) จัดยาได้ต่ำกว่าวิธีแรกเนื่องจากมีการเติมน้ำในระบบก่อนที่เลือดเข้าสู่ตัวกรอง ทำให้ความเข้มข้นของเลือดก่อนเข้าสู่ตัวกรองลดลง การจัดยาด้วยวิธีนี้สามารถคำนวณโดยอาศัย correction factor จาก blood flow (Q_b) และ predilution substitution rate (Q_{spred}) ดังสมการที่ 4

$$CL_{CVVH, pre} = SC \times Q_f \times (Q_b / (Q_b + Q_{spred})) \quad \text{สมการที่ 4}$$

จากระยะห่างต้นจะเห็นได้ว่า การคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความยุ่งยากและซับซ้อน ดังนั้นการกำหนดขนาดยาและระยะเวลาของการให้ยาต้านจุลชีพในทางปฏิบัติ จึงบริหารยาตามคำแนะนำในแต่ละเทคนิคของการนำบัดทดสอบให้อย่างต่อเนื่องจากแหล่งข้อมูลติดตาม ซึ่งได้แสดงดังต่อไปนี้ ของคำแนะนำดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ขนาดยาเริ่มต้น และ maintenance dose ของยาต้านจุลชีพที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทดสอบให้อย่างต่อเนื่อง³

| ยา | ขนาดยาเริ่มต้น | ขนาดยา maintenance | ระยะเวลา |
|-----------------------------|----------------|---------------------|----------------------|
| Acyclovir | - | 5-10 mg/kg q 24 h | 5-10 mg/kg q 12-24 h |
| Amikacin | 10 mg/kg | 7.5 mg/kg q 24-48 h | 7.5 mg/kg q 24-48 h |
| Amphotericin B deoxycholate | - | 0.5-1 mg/kg q 24 h | 0.5-1 mg/kg q 24 h |
| Liposomal amphotericin B | - | 3-5 mg/kg q 24 h | 3-5 mg/kg q 24 h |
| Ampicillin | 2 g q 8-12 h | 1-2 g q 8 h | 1-2 g q 6-8 h |
| Ampicillin/sulbactam | 3 g q 8-12 h | 1.5-3 g q 8 h | 1.5-3 g q 6-8 h |
| Caspofungin | 70 mg | 50 mg q 24 h | 50 mg q 24 h |

ตารางที่ 5 ขนาดยาเริ่มต้น และ maintenance dose ของยาต้านจุลชีพที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทางไ Totally Prolonged (T泊) (ต่อ)

| ยาต้านจุลชีพ | ขนาดยา | Maintenance dose (for T泊 CRRT) | | | |
|---------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| | | Ceftriaxone | Ciprofloxacin | Cefotaxime | Cefepime |
| Cefazolin | 2 g | 1-2 g q 12 h | 1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h | 1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h | |
| Cefepime | 2 g | 1-2 g q 12 h | 1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h | 1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h | |
| Cefotaxime | - | 1-2 g q 8-12 h | 1-2 g q 8 h | 1-2 g q 6-8 h | |
| Ceftazidime | 2 g | 1-2 g q 12 h | 1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h | 1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 h | |
| Ceftriaxone | 2 g | 1-2 g q 12-24 h | 1-2 g q 12-24 h | 1-2 g q 12-24 h | |
| Ciprofloxacin | - | 200-400 mg q 12-24 h | 400 mg q 12-24 h | 400 mg q 12 h | |
| Colistin | - | 2.5 mg/kg q 48 h | 2.5 mg/kg q 48 h | 2.5 mg/kg q 48 h | |
| Fluconazole | 400- 800 mg | 200-400 mg q 24 h | 400-800 mg q 24 h | 800 mg q 24 h | |

ตารางที่ 5 ขนาดยาเริ่มต้น และ maintenance dose ของยาต้านจุลชีพที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทาง Totally Prolonged (T泊) (ต่อ)

| ยาต้านจุลชีพ | ขนาดยา | Maintenance dose (for T泊 CRRT) | | | |
|--------------------------|----------------|--|--|--|----------|
| | | Ceftriaxone | Ciprofloxacin | Cefotaxime | Cefepime |
| Gentamicin | | | | | |
| • Mild UTI หรือ synergy | 2-3 mg/kg | 1 mg/kg q 24-36 h (redoes when Cp < 1 mg/L) | | | |
| • Moderate-severe UTI | | 1-1.5 mg/kg q 24-36 h (redoes when Cp < 1.5-2 mg/L) | | | |
| • Systemic GNR infection | | 1.5-2.5 mg/kg q 24-48 h (redoes when Cp < 3-5 mg/L) | | | |
| Imipenem | 1 g | 500 mg q 8 h | 500 mg q 6-8 h | 500 mg q 6 h | |
| Itraconazole | - | 200 mg q 12 h x 4 then 200 mg q 24 h | 200 mg q 12 h x 4 then 200 mg q 24 h | 200 mg q 12 h x 4 then 200 mg q 24 h | |
| Levofloxacin | 500- 750 mg | 250 mg q 24 h | 250-500 mg q 24 h | 250-750 mg q 24 h | |
| Linezolid | - | 600 mg q 12 h | 600 mg q 12 h | 600 mg q 12 h | |
| Meropenem | 1 g | 0.5-1 g q 12 h | 0.5-1 g q 8-12 h | 0.5-1 g q 8-12 h | |

ตารางที่ 5 ขนาดยาเริ่มต้น และ maintenance dose ของยาต้านจุลชีพที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทดแทนโดยอย่างต่อเนื่อง³ (ต่อ)

| ยาต้านจุลชีพ | | ขนาดยาเริ่มต้น | | | ขนาดยา maintenance | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|--|--|
| Moxifloxacin | - | 400 mg q 24 h | 400 mg q 24 h | 400 mg q 24 h | | | |
| Penicillin G | 4 MU | 2 MU q 4-6 h | 2-3 MU q 4-6 h | 2-3 MU q 4-6 h | | | |
| Piperacillin/ tazobactam | - | 2.25-3.375 q 6-8 h | 2.25-3.375 q 6 h | 3.375 q 6 h | | | |
| Tigecycline | 100 mg | 50 mg q 12 h | 50 mg q 12 h | 50 mg q 12 h | | | |
| TMP-SMX | - | 2.5-7.5 mg/kg (TMP) q 12 h | 2.5-7.5 mg/ kg (TMP) q 12 h | 2.5-7.5 mg/ kg (TMP) q 12 h | | | |
| Vancomycin | 15-25 mg/ kg | 10-15 mg/kg q 24-48 h | 10-15 mg/ kg q 24 h | 10-15 mg/ kg q 12 h | | | |
| Voriconazole | 400 mg p.o. q 12 h x 2 | 200 mg p.o. q 12 h | 200 mg p.o. q 12 h | 200 mg p.o. q 12 h | | | |

นอกจากการกำหนดขนาดยาดังวิธีที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ยังสามารถกำหนดขนาดยาจากการประมาณค่า creatinine clearance ที่เป็นผลจากกระบวนการทำ CRRT ในรูปแบบต่างๆ โดยมีผู้เชี่ยวชาญ¹⁰ เสนอวิธีการประมาณไว้ดังนี้

ในการที่ทำการทำ CRRT แบบ low-volume สามารถกำหนดขนาดยาโดยพิจารณาขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เที่ยบเท่ากับ 10-25 มิลลิตรต่อนาที

ในการที่ทำการทำ CRRT แบบ high-volume สามารถปรับขนาดยาโดยพิจารณาขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เที่ยบเท่ากับ 25-50 มิลลิตรต่อนาที

ขณะที่ในทางปฏิบัติมีการนำ effluent rate จากการกำหนดการรักษาด้วย CRRT มาประมาณค่า creatinine clearance เช่น ultrafiltration flow rate เท่ากับ 1,500 มิลลิตรต่อชั่วโมง และคำนวณมาปรับเป็นหน่วยของมิลลิตรต่อนาที เพื่อประมาณค่า creatinine clearance (ในที่นี่เท่ากับ 25 มิลลิตรต่อนาที) และพิจารณากำหนดขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดที่ creatinine clearance ในระดับที่คำนวณได้ ซึ่งวิธีนี้เป็นการประมาณค่า CRRT clearance เพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้พิจารณาขนาดยาจากค่า total clearance ซึ่งเป็นผลรวมระหว่าง clearance ที่เกิดจากการรักษาด้วย CRRT และ clearance ที่เกิดจากการขจัดยาออก (endogenous clearance) และยังไม่ได้พิจารณาถึงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงจากการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น volume of distribution ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ทำให้การกำหนดขนาดยาด้วยวิธีนี้อาจกำหนดขนาดยาที่ต่ำเกินไป

นอกจากนั้นยังมีข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถสรุปข้อมูลเพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยบิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนโดยอย่างต่อเนื่องได้ตามกลุ่มยา ดังนี้

2.1 Aminoglycosides

จากข้อมูลการศึกษาพบว่าการกำหนดขนาดยาด้วยขนาดยามาตรฐานจากเอกสารอ้างอิงทางๆ ไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจุลศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ได้ เนื่องจากในผู้ป่วยริบอฟามีปริมาณการกระจายยาที่เพิ่มสูงขึ้นและการขัดขวางลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไต慢พร่อง ดังนั้นควรกำหนดขนาดยาให้สูงขึ้นและลดความถี่ของการให้ยาลงเพื่อให้สัดส่วนของค่า C_{max}/MIC ใกล้เคียง 8-10 ร่วมกับการปรับขนาดยาในครั้งต่อไปโดยอาศัยการติดตามระดับยาในเลือด¹⁷

2.2 β -Lactam

ผลการศึกษาของ Seyler และคณะ²⁰ พบว่า ขนาดยา ceferime, piperacillin/tazobactam และ ceftazidime ที่ให้ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตรอย่างต่อเนื่องไม่เพียงพอในการเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจุลศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์สำหรับการจราจรเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ในช่วง 24-48 ชั่วโมงแรกของการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ นอกจากนั้นยังอัตราสูงของการศึกษาได้แนะนำการกำหนดขนาดยาในขนาดสูงหรือเพิ่มเวลาในการหยดยาให้นานขึ้นเพื่อคงระดับยาในเลือดให้เพียงพอตลอดช่วงห่างในการให้ยาอย่างไร ก็ตามการศึกษาทางเภสัชจุลศาสตร์ของยากลุ่มนี้มีความแตกต่างกันในด้านลักษณะของ CRRT และขนาดยาที่ใช้ในแต่ละการศึกษา ทำให้ข้อมูลปัจจุบันไม่เพียงพอในการกำหนดขนาดยามาตรฐานสำหรับการบำบัดทดแทนไตรอย่างต่อเนื่องได้²¹

2.3 Glycopeptides

ยากลุ่ม glycopeptides จัดเป็นยาที่มีคุณสมบัติละเอียดมาก ได้ต้องการกำหนดขนาดยาไตรอย่างต่อเนื่องจึงส่งผลกระทบต่อการขัดขวางจากการร่างกาย โดยที่สามารถจัดยาออกจากร่างกายได้สูงถึงร้อยละ 50 ของ การขัดขวางรวมทั้งหมดยากลุ่มนี้²² ขนาดยาที่แนะนำโดยทั่วไปไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจุลศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในการผ่านเข้าได้

จึงควรให้ loading dose เช่นยา vancomycin ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวมีนิกโกรัม เพื่อเข้าถึงเป้าหมายได้ดียิ่งขึ้น ร่วมกับการกำหนดขนาดยาครั้งต่อไปด้วยการใช้การติดตามระดับยาในเลือด¹⁷

2.4 Fluoroquinolones

ขนาดยา ciprofloxacin ที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะการทำงานของไต慢พร่องหรือได้รับการบำบัดทดแทนไตรอย่างต่อเนื่องไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยาลงมาเมื่อเทียบกับยากลุ่มนี้ เนื่องจากการขัดขวาง ciprofloxacin ประมาณร้อยละ 30 ของการขัดขวางรวมถึงการทำงานของตับเป็นหลัก ดังนั้นการปรับขนาดยาจึงมีบทบาทเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับและต่อลดลงทั้งคู่ เพื่อให้เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจุลศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์¹⁷

3. ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ sustained low-efficiency dialysis (SLED)

เป็นกระบวนการฟอกเลือดทางเลือกนอกเหนือจากการทำ CVVH²² โดยเป็นกระบวนการที่ใช้หลักการของ conventional dialysis แต่มีประสิทธิภาพในการขัดของเสียต่ำกว่า เนื่องจากปรับลด blood flow และ dialysate flow rate ลง จึงเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนเลือดไม่คงที่ (hemodynamically unstable patient) ร่วมกับภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะเวลาในการทำ SLED อยู่ที่ประมาณ 6-12 ชั่วโมงต่อการฟอกเลือดหนึ่งครั้ง หรืออาจนานกว่านั้นในผู้ป่วยบางรายที่ต้องการควบคุมการไหลเวียนเลือดให้ใกล้เคียงกับการบำบัดทดแทนไตรอย่างต่อเนื่อง¹

Blood flow rate ของการทำ SLED อยู่ที่ประมาณ 200 มิลลิลิตรต่อนาที และ dialysate flow rate ประมาณ 100-300 มิลลิลิตรต่อนาที เนื่องจากระบบนี้ใช้หลักการเดียวกับการทำ dialysis ดังนั้นของเสียและยาต้านจุลชีพจะถูกจัดออกด้วยกระบวนการ diffusion เป็นหลัก ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ เกลาในกระบวนการฟอก

เลือด และพื้นที่ผิวของตัวกรอง¹ รวมทั้งคุณสมบัติยาที่ถูกจัดออกได้ ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า 500 ดาลตัน ปริมาตรการกระจายตัวต่ำกว่า 1 ลิตร ต่อน้ำหนักตัว หน่วยเป็นกิโลกรัม ค่า protein binding ต่ำ²³ และยาที่มีคุณสมบัติการฆ่าเชื้อแบบ time-dependent เช่นยากลุ่ม β -lactam ดังนี้เนื่องควรให้ขนาดยาเสริมในระหว่างหรือหลังการทำ SLED หรือการหยดยาอย่างต่อเนื่องเพื่อคงระดับค่า %T/MIC ให้เป็นไปตามเป้าหมาย ร่วมกับการติดตามระดับยาในเลือด¹⁷

ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชلنศาสตร์ของยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ SLED ยังมีไม่มากนัก ดังนั้นจึงมีผู้เชี่ยวชาญแนะนำการกำหนดขนาดยาไว้ดังนี้²²

- ก่อนกำหนดขนาดยาให้กับผู้ป่วย แพทย์โรคติดเชื้อและแพทย์เฉพาะทางผู้ป่วยวิกฤตควรปรึกษาแพทย์โรคไว เพื่อทราบถึงชนิดการฟอกเลือดของผู้ป่วยสมอง
- แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยควรทำความเข้าใจในขั้นตอนของการฟอกเลือด แต่ละชนิด เนื่องจากมีผลต่อการกำหนดขนาดยา
- เมื่อกำหนดขนาดยาให้กับผู้ป่วยแล้วควรทำความเข้าใจกับพยาบาลผู้บริหารยา ให้มีวิธารยาภายหลังกระบวนการ SLED เสร็จสิ้นแล้ว
- สำหรับการกำหนดขนาดยาทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ SLED ประมาณ 6-12 ชั่วโมงต่อวัน ให้กำหนดขนาดยาต้านจุลชีพที่ถูกจัดออกทางไตเป็นหลัก อุปนัยช่วงเดียวกับการนำบัดกดแทนไถอย่างต่อเนื่อง (ประมาณขนาดยาสำหรับ creatinine clearance ในช่วง 10-50 มิลลิลิตร/ต่อนาที ตามคำแนะนำเรื่องขนาดยาสำหรับการนำบัดกดแทนไถอย่างต่อเนื่องของหนังสือ The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy)
- สำหรับยาต้านจุลชีพที่ถูกจัดออกทางทางเครื่องฟอก และบริหารยาทุก 24 ชั่วโมง ควรให้ขนาดยาเพิ่มเติม (supplemental dose) ภายหลังจากการทำ SLED เสร็จสิ้น หรือกำหนดการบริหารยาภายหลังการทำ SLED

- สำหรับยาต้านจุลชีพที่ถูกจัดออกทางทางเครื่องฟอก และบริหารยาทุก 12 ชั่วโมง ควรให้ขนาดยาเพิ่มเติมภายหลังจากการทำ SLED เสร็จสิ้น และบริหารยาครั้งต่อไปหลังจากนั้น 12 ชั่วโมง

- กรณีที่เลือกใช้ยาที่สามารถติดตามระดับยาในเลือดได้ เช่น ยา vancomycin และ gentamicin ควรติดตามระดับยาที่สุดในเลือด (trough concentration) ทันทีภายหลังการทำ SLED เสร็จสิ้น เพื่อใช้ในการกำหนดขนาดยาเพิ่มเติม

นอกจากนี้อาจกำหนดขนาดยาโดยใช้ dosing guideline ที่มีการแนะนำไว้ดังตารางที่ 6 อย่างไรก็ตามขนาดยาที่มีการแนะนำนี้ต้องพิจารณาจากข้อมูลทางคลินิกและสภาพผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงลักษณะของกระบวนการการฟอกเลือดของโรงพยาบาลแต่ละแห่งด้วย ได้แก่ ตัวกรองที่ใช้ blood และ dialysate flow rate²⁴

ตารางที่ 6 ตัวอย่าง dosing guideline สำหรับการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ SLED²⁴

| Anidulafungin | - No dosing adjustments necessary |
|---------------|---|
| Gentamicin | - Initial loading dose 6 mg/kg lean body weight every 48 hrs as a 30-min infusion. Give 1 hr before SLED. Doses should be adjusted according to serum concentrations observed during and after the SLED session** |

ตารางที่ 6 ตัวอย่าง dosing guideline สำหรับการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ SLED²⁴ (ต่อ)

| Drug | Michigan Medical Center Dosing Recommendations |
|--------------|--|
| Gentamicin | <ul style="list-style-type: none"> - Non-ICU patients, dose every 24 hrs on SLED at approximately 2-2.5 mg/kg/dose (would recommend using ideal or adjusted body weight) - Dose per levels off SLED - Tobramycin—same recommendations - Amikacin 15-20 mg/kg lean body weight every 48 hrs. Doses should be adjusted according to serum concentrations observed during and after the SLED session. |
| Ertapenem | <ul style="list-style-type: none"> - No dose adjustment needed |
| Meropenem | <ul style="list-style-type: none"> - 500-1000 mg IV every 8 hrs while on SLED |
| Imipenem | <ul style="list-style-type: none"> - 500 mg IV every 6 hrs while on SLED (if > 70 kg) |
| Vancomycin | <ul style="list-style-type: none"> - Dose every 12-18 hrs while on SLED - Dose per levels off SLED |
| Linezolid | <ul style="list-style-type: none"> - No dose adjustment needed - May consider supplemental dose or every 8 hrs dosing if continuous SLED for some organisms |
| Moxifloxacin | <ul style="list-style-type: none"> - No adjustment needed |

ตารางที่ 6 ตัวอย่าง dosing guideline สำหรับการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ SLED²⁴ (ต่อ)

| Drug | Michigan Medical Center Dosing Recommendations |
|--------------|---|
| Levofloxacin | <ul style="list-style-type: none"> - Adjustment may be necessary, no specific recommendation |

* blood และ dialysate flow rates อุ่นที่ 200 มล./นาที และใช้ชุดกรองชนิด high-flux polysulfone

** blood และ dialysate flow rates อุ่นที่ 300 มล./นาที

3. ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)

กระบวนการล้างไตทางช่องท้องอาจเปลี่ยนแปลงเภสัชokinetics ของยาหลายชนิดในร่างกาย อธิบายเกล้าชั้นค่าสตร์ของยาในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้ด้วยทฤษฎีทางจนค่าสตร์แบบ 2 ห้อง (two-compartment model) ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการเคลื่อนที่ของยาผ่านเยื่อบุช่องท้องได้แก่ การจับกับโปรตีนในพลาสม่า (plasma protein binding) ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) อัตราการไหลของน้ำยาล้างไต (dialysate flow rate) คุณสมบัติการยอมให้ยาซึมผ่านของผนังเยื่อบุช่องท้อง (peritoneal membrane transport characteristics) น้ำหนักโมเลกุลของยา (molecular weight) ระดับการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (residual renal function) ชนิดของการล้างไตทางช่องท้อง และรูปแบบการให้ยา (continuous หรือ intermittent dosing) การเคลื่อนที่ของยาเกิดขึ้นได้ใน 2 ทิศทาง ได้แก่ การเคลื่อนที่ของยาจากเลือดผ่านเยื่อบุช่องท้องเข้าสู่น้ำยาล้างไตในช่องท้อง ม้าเรียกกระบวนการนี้ว่า dialysis clearance และการเคลื่อนที่ของยาที่ให้ทางช่องท้องผ่านเยื่อบุช่องท้องเข้าสู่ระบบ

ไอลเวียนโลพิต ความเข้าใจถึงความแตกต่างระหว่างการเคลื่อนที่ของยาในแต่ละทิศทางจึงมีประโยชน์ในการใช้ยาเพื่อให้เกิดผลการรักษาตามต้องการ^{25,26}

โดยที่นำไปใช้การล้างไตทางช่องท้องจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดสารออกจากร่างกายต่างๆ ของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁷ การใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นการใช้รักษาภาวะเยื่อบุช่องท้องอักเสบ (peritonitis) ซึ่งเป็นหนึ่งในอาการแทรกซ้อนจากการล้างไตในช่องท้อง การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพในการรักษาภาวะเยื่อบุช่องท้องอักเสบได้มีสมาคม The International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD)²⁷ พ.ศ.2559 แนะนำให้กำหนดขนาดยาต้านจุลชีพ ดังแสดงขนาดยาที่แนะนำในรูปที่ 4 และรูปที่ 5

| | Intermittent (1 exchange daily) | Continuous (all exchanges) |
|---------------------------|--|--|
| Aminoglycosides | | |
| Aminoglycoside | 2 mg/kg daily (252) | LD 25 mg/L, MD 12 mg/L (253) |
| Gentamicin | 0.6 mg/kg daily (254) | LD 6 mg/L, MD 4 mg/L (255,256) |
| Meflumicin | 0.6 mg/kg daily (255) | MD 10 mg/L (257) |
| Tobramycin | 0.6 mg/kg daily (253) | LD 3 mg/kg, MD 0.3 mg/kg (258,259) |
| Cephalosporins | | |
| Cefazolin | 15–20 mg/kg daily (260,261) | LD 500 mg/L, MD 125 mg/L (264) |
| Cefepime | 1,000 mg daily (262,263) | LD 250–500 mg/L, MD 100–125 mg/L (262,263) |
| Cefoperzone | no data | LD 500 mg/L, MD 62.5–125 mg/L (264,265) |
| Cefotaxime | 500–1,000 mg daily (266) | no data |
| Ceftazidime | 1,000–1,500 mg daily (267,268) | LD 500 mg/L, MD 125 mg/L (265) |
| Ceftriaxone | 1,000 mg daily (269) | no data |
| Penicillins | | |
| Penicillin G | no data | LD 50,000 unit/L, MD 25,000 unit/L (270) |
| Ampicillin | no data | MD 150 mg/L (271) |
| Ampicillin | no data | MD 125 mg/L (272,273) |
| Ampicillin/Subactam | 2 gm/1 gm every 12 hours (274) | LD 750–1000 mg/L, MD 100 mg/L (253) |
| Piperacillin/Tazobactam | no data | LD 4 gm/0.5 gm, MD 1 gm/0.125 gm (275) |
| Others | | |
| Aztreonam | 2 gm daily (242) | LD 1,000 mg/L, MD 250 mg/L (243,264) |
| Ciprofloxacin | no data | MD 50 mg/L (276) |
| Gündaycic | no data | MD 600 mg/bag (277) |
| Daptomycin | no data | LD 100 mg/L, MD 20 mg/L (278) |
| Imipenem/Cilastatin | 500 mg in alternate exchange (244) | LD 250 mg/L, MD 50 mg/L (236) |
| Oftexacin | no data | LD 200 mg, MD 25 mg/L (279) |
| Polymyxin B | no data | MD 300,000 unit (30 mg)/bag (280) |
| Quinupristin/Dalfopristin | 25 mg/L in alternate exchange ^a (281) | no data |
| Hemopenem | 1 gm daily (282) | no data |
| Tecioplanin | 15 mg/kg every 5 days (283) | LD 400 mg/bag, MD 20 mg/bag (280) |
| Vancosynd | 15–30 mg/kg every 5–7 days ^b (284) | LD 30 mg/kg, MD 1.5 mg/kg/bag (285) |
| Antifungals | | |
| Fluconazole | IP 200 mg every 24 to 48 hours (286) | no data |
| voriconazole | IP 2.5 mg/kg daily (287) | no data |

LD = loading dose in mg; MD = maintenance dose in mg; IP = intraperitoneal; APD = automated peritoneal dialysis.

^a Given in conjunction with 500 mg intravenous twice daily (281).

^b Supplemental doses may be needed for APD patients.

รูปที่ 4 ขนาดยาต้านจุลชีพที่แนะนำในการรักษาภาวะ peritonitis โดยการบริหารยาผ่านทางช่องท้อง (intraperitoneal administration)²⁷

| Drug | Dosing |
|---|---|
| Anti-bacterials | |
| Ciprofloxacin (237) | oral 250 mg BD ^a |
| Colistin (288) | IV 300 mg loading, then 150–200 mg daily ^b |
| Ertapenem (289) | IV 500 mg daily |
| Levofloxacin (239) | oral 250 mg daily |
| Linezolid (290–292) | IV or oral 600 mg BD |
| Moxifloxacin (293) | oral 400 mg daily |
| Rifampicin (294,295) | 450 mg daily for BW <50 kg; 600 mg daily for BW ≥50 kg |
| Trimethoprim/ Sulfamethoxazole (252) | oral 160 mg / 800 mg BD |
| Anti-fungals | |
| Amphotericin (296) | IV test dose 1 mg; starting dose 0.1 mg/kg/day over 6 hours; increased to target dose 0.75–1.0 mg/kg/day over 4 days |
| Caspofungin (297,298) | IV 70 mg loading, then 50 mg daily |
| Fluconazole (299) | oral 200 mg loading, then 50–100 mg daily |
| Fycytosine (296) | oral 1 gm/day |
| Posaconazole (300) | IV 400 mg every 12 hours |
| voriconazole (301–303) | oral 200 mg every 12 hours |

BD = twice a day; IV = intravenous; BW = body weight.

^a Ciprofloxacin 500 mg BD may be needed if residual glomerular filtration rate is above 5 mL/min.

^b Expressed as colistin base activity (CBA).

รูปที่ 5 ขนาดยาต้านจุลชีพในรูปแบบรับประทานที่แนะนำ
ในการรักษาภาวะ peritonitis²⁷

บทสรุป

การกำหนดหรือปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการนำบัดดทเดนไต์ในรูปแบบต่างๆ ให้เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต รวมถึงผู้ป่วยที่ตัวยาเลี้ยบพลันและโรคไตเรื้อรัง เป็นส่วนสำคัญส่วนหนึ่งในการรักษาการติดเชื้อ เกลัชกรความรู้ความเข้าใจในข้อควรพิจารณาในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เกลัชจลนศาสตร์และเกลัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ และเข้าใจถึงเทคนิคต่างๆ ของการนำบัดดทเดนไต์ เพื่อกำหนดขนาดยาให้มีความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยมุ่งหวังให้เกิดผลการรักษาที่ดีลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และป้องกันการเกิดเชื้อดื/oยาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Gilbert B, Robbins P, Livornese Jr LL. Use of antibacterial agents in renal failure. *Med Clin North Am* 2011; 95:677-702.
2. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: Could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42:1764-71.
3. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29(5):562-77.
4. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(10):1009-34.
5. Roberts J, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37 (3): 840-51.
6. Livornese LL, Slavin D, Gilbert B, Robbins P, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18:551-79.
7. Matzke GR, Frye RF. Drug therapy individualization for patients with renal insufficiency. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008:833-44.

8. Matzke GR, Comstock TJ. Influence of renal function and dialysis on drug disposition. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, eds. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:187-212.
9. Nolin TD. Altered nonrenal drug clearance in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17:555-9.
10. สุทธิพิร ภัทรชาภุกุล. Application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in rational antimicrobial use. ใน สุวัฒนา จุฬาภรณ์, แฉลี่ สุขสมบูรณ์ บรรณาธิการ. *Advances in pharmaceutical care and pharmacotherapeutics*. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2546:79-90.
11. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antimicrobial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37(7):2268-82.
12. ชจร ใจนันทนากุล. หลักการของ conventional hemodialysis. ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรคิลปี, เกรียง ตั้งส่ง, เกลิงค์กัด กาญจนบุรี, บรรณาธิการ. *Clinical Dialysis*. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2550:หน้า 765-813.
13. Ariano RE, Fine A, Sitar DS, Rexrode S, Zelenitsky SA. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct; 46(4):681-7.
14. Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial* 2008; 21 (1):63-70.
15. Klansuwan N, Ratanajamit C, Kasiwong S, Wangsiripaisan A. Clearance of vancomycin during high-efficiency hemodialysis. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 (7):986-91.
16. Pai AB, Pai MP. Vancomycin dosing in high flux hemodialysis: a limited-sampling algorithm. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61 (17):1812-6.
17. Jamal JA, Economou CJP, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18:460-71.
18. วราวดา พิชัยวงศ์. การฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy-CRRT). ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรคิลปี, เกรียง ตั้งส่ง, เกลิงค์กัด กาญจนบุรี, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2550:หน้า 765-813.
19. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 645-51.
20. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, et al. Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011; 15(3):R137.
21. Chaijamorn W, Jitsuorong A, Wiwattanawongsa K, Wanakamanee U, Dandecha P. Vancomycin clearance during continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38:152-6.
22. Mushatt DM, Mihm LB, Dreisbach AW, Simon EE. Antibiotic dosing in slow extended daily dialysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49:433-7.

23. Awdishu L, Bouchard J. How to optimize drug delivery in renal replacement therapy. *Semin Dial* 2011; 24(2):176-82.
24. Bogard KN, Peterson NT, Plumb TJ, Erwin MW, Fuller PD, Olsen KM. Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: Special considerations in adult critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:560-70.
25. Bauer LA. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. In: Applied clinical pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill; 2001;1-25.
26. G.R. Bailie, C.A. Johnson, N.A. Mason and W.L.S. Peter. Peritoneal dialysis: A guide to medication US 2006. Nephrology Pharmacy Associates, Inc. American Regent, Inc., Shirley, NY. 2006;1-47
27. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int*. 2016; 36(5):481-508.