

# Strategies to optimize antimicrobial dosing regimens in patients receiving renal replacement therapy

วีรชัย ไชยจามร

## บทนำ

ไตจัดเป็นอวัยวะหลักในการขจัดของเสียและยาหลายชนิด เมื่อการทำงานของไตเปลี่ยนแปลงไป จากทั้งอายุของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น หรือภาวะโรคต่างๆ จึงส่งผลต่อเภสัชวิทยาของยาต้านจุลชีพ<sup>1</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ทั้งการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) และการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy; CRRT) ร่วมกับในปัจจุบันได้มีการพัฒนาระบบการฟอกเลือดให้มีประสิทธิภาพในการขจัดของเสียเพิ่มมากขึ้น และส่งผลกระทบต่อการขจัดยาต้านจุลชีพออกจากเครื่องฟอกมากขึ้น

การใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาภาวะติดเชื้อ จำเป็นต้องพิจารณาจากปัจจัยหลายด้าน ทั้งจากยาต้านจุลชีพ สภาวะผู้ป่วย เชื้อก่อโรค และ

บริเวณที่ติดเชื้อ ในอดีตปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวกำหนดในการเลือกยาต้านจุลชีพ ได้แก่ เชื้อก่อโรค ค่า minimum inhibitory concentration (MIC) และความไวของเชื้อ (in vitro antimicrobial susceptibility patterns) แต่การพิจารณาจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้นยังไม่เพียงพอในการดูแลผู้ป่วยภาวะติดเชื้อให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ปัจจัยอื่นที่ต้องพิจารณาร่วมด้วย คือ การมีระดับยาที่เพียงพอในบริเวณที่เกิดภาวะติดเชื้อ (infection site) และพยาธิสภาพของผู้ป่วยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพที่เลือกใช้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤต<sup>2</sup> เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ในการรักษาที่ดี คือ การหายจากภาวะติดเชื้อ การป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา และผู้ป่วยไม่เกิดพิษจากการได้รับยาต้านจุลชีพในขนาดที่ไม่เหมาะสม

ในบทความนี้ได้รวบรวมแนวทางการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับการฟอกเลือดในรูปแบบต่างๆ ได้แก่ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะระบบ continuous venovenous hemofiltration การฟอกเลือดแบบ sustained low-efficiency dialysis (SLED) รวมถึงการล้างไตทางช่องท้อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ได้เข้าใจในหลักการ และใช้เป็นแนวทางการบริหารยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

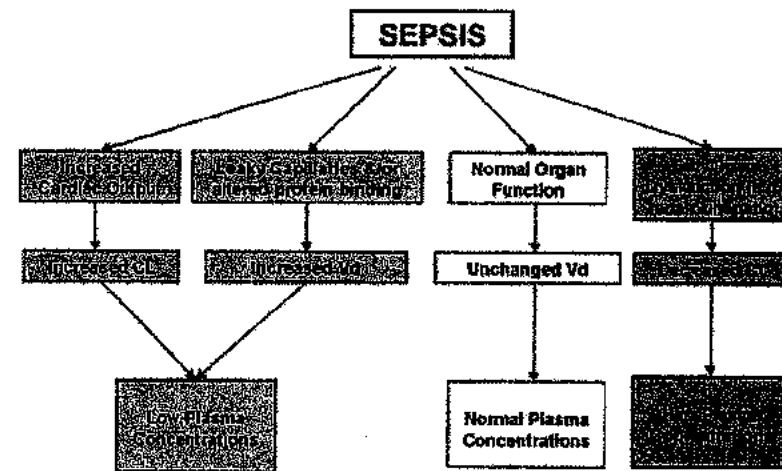
## การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาส่วนใหญ่มาจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและอาสาสมัครสุขภาพดี จึงไม่สามารถนำข้อมูลเหล่านี้มาอธิบายหรือประกอบการตัดสินใจในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมได้ทั้งหมด การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ปริมาณการกระจายยา และการขจัดยาทางไต ขณะที่กระบวนการเมแทบอลิซึมมี

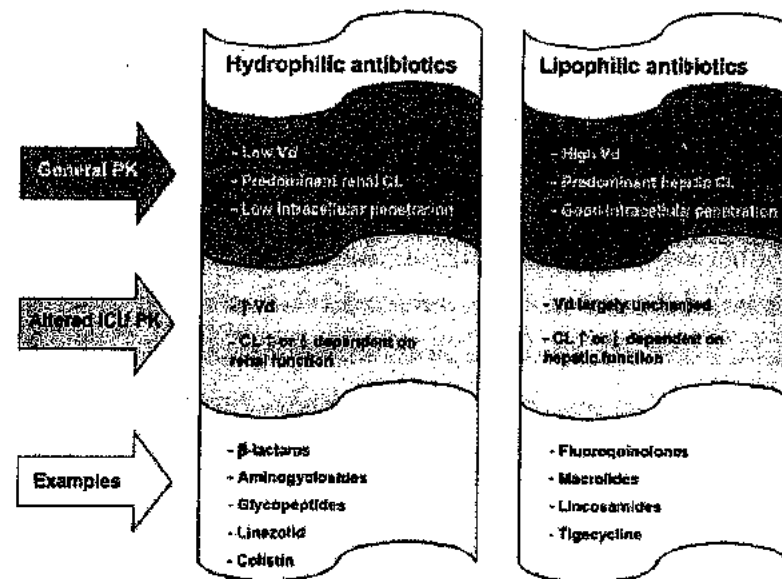
การเปลี่ยนแปลงน้อยมาก<sup>3</sup>

สาเหตุหลักของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ คือ ภาวะ sepsis โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยภาวะ sepsis ได้แก่ ปริมาณการกระจายของยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดี เพิ่มสูงขึ้นจากการรั่วของสารน้ำในหลอดเลือดไปยัง extracellular มากขึ้น การจับกับโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงไป และ systemic clearance ลดลงจากภาวะตับหรือ ไตวาย<sup>3, 4</sup>

การตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดขึ้นในภาวะ sepsis ในช่วงแรก ส่งผลให้ระดับอัลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้น เกิดการรั่วของสารน้ำและเกิด third space ร่างกายจึงมีการปรับตัวโดยการเพิ่มขึ้นของ cardiac output, creatinine clearance และ drug clearance ขณะที่ภาวะ sepsis ในช่วงหลังที่เป็นผลมาจากการไม่สามารถควบคุมภาวะ sepsis ที่เกิดขึ้นได้ จึงเกิดภาวะตับหรือไตวายจากการขาดเลือดไปเลี้ยงยังอวัยวะต่างๆ นอกจากนั้น การที่เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลงจากภาวะ sepsis อาจทำให้ปริมาณการกระจายยาลดลง ขณะที่การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability, interstitial edema การรักษาด้วยสารน้ำปริมาณมากในภาวะ sepsis และ septic shock ส่งผลให้ปริมาณการกระจายยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มมากขึ้น<sup>3</sup> โดยสามารถสรุปผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ได้ ดังรูปที่ 1<sup>5</sup> และความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาด้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต ดังแสดงในรูปที่ 2<sup>5</sup>



รูปที่ 1 ผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์<sup>5</sup>



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาด้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต<sup>5</sup>

นอกจากนั้นในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา และ systemic clearance ได้แก่ การลดลงของเลือดไปเลี้ยงตับจากภาวะ shock-liver การใช้ยาบีบหลอดเลือดและ/หรือภาวะ sepsis ที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ โรคตับแข็ง หรือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากจากการใช้ยากกลุ่ม CYP inhibitors หรือ inducers<sup>3</sup>

## การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

### 1. Bioavailability<sup>6</sup>

คำว่า bioavailability ในที่นี้หมายถึง ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จากการบริหารยาในรูปแบบที่ไม่ใช่ทางหลอดเลือดดำ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ทางด้านนี้ในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังยังคงมีจำกัด พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัญหาการดูดซึมยาจากทางระบบทางเดินอาหาร ส่งผลให้ bioavailability ลดลง ซึ่งเกิดจากอาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะ diabetic gastroparesis และภาวะลำไส้บวม นอกจากนี้การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนในโรคไตวายเรื้อรัง ได้แก่ การใช้ยาลดกรด เช่น sodium bicarbonate หรือ citrate ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ลดการดูดซึมของยาที่อาศัยสภาวะความเป็นกรดในการดูดซึม รวมทั้งยาจับฟอสเฟตที่อาจไปรบกวนการดูดซึมของยาชนิดต่างๆ ได้ นอกจากนี้กระบวนการ first-pass metabolism อาจลดลงจากภาวะ uremia ส่งผลให้ระดับยาดังกล่าวในกระแสเลือดสูงขึ้น

### 2. การกระจายยา (distribution)

ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution; Vd) ของยาส่วนใหญ่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะปานกลางถึงรุนแรง รวมถึงผู้ป่วยที่มีโรคไตวายเรื้อรังร่วมกับเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>7</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปริมาตรการกระจายของยาในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD)<sup>7</sup>

ยา	ค่า Vd (L) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง	ค่า Vd (L) ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน	การเปลี่ยนแปลง (%)
ค่า Vd เพิ่มขึ้น			
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
ค่า Vd ลดลง			
Chloramphenicol	0.87	0.60	-31
Ethambutol	3.7	1.6	-57

ปริมาตรการกระจายยาที่เพิ่มขึ้นจากการที่ปริมาณยาในหลอดเลือดลดลง<sup>3</sup> อาจเกิดจากการจับกับโปรตีนของยาลดลง การจับกันระหว่างเนื้อเยื่อกับยาเพิ่มขึ้น หรือการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยา เช่น อัตราส่วนระหว่างน้ำทั้งหมดในร่างกายต่อน้ำหนักตัวรวม และสถานะสารน้ำในร่างกาย โดยทั่วไป

ปริมาณอัลบูมินในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายมีจำนวนลดลง ทำให้การจับกันระหว่างอัลบูมินกับยาในกลุ่ม acidic drug ลดลง และเป็นเหตุให้ระดับยาในรูปอิสระเพิ่มสูงขึ้น ขณะที่ยาในกลุ่ม basic drug ซึ่งจับกับโปรตีน  $\alpha_1$ -acid glycoprotein ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการกระจายตัวของยาในกลุ่มนี้หรือเปลี่ยนแปลงน้อยมาก<sup>3,7</sup> ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อัตราส่วนยาในรูปอิสระของยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย<sup>7</sup>

ยา	ไตปกติ	ไตวายเรื้อรัง	ค่าการกระจายตัว
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 ปริมาณยาในรูปอิสระจึงสามารถจับกับตัวรับได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อยาในรูปอิสระที่เพิ่มมากขึ้น ยาจะถูกขจัดออกจากร่างกายมากขึ้นในทิศทางเดียวกันจากกระบวนการบำบัดทดแทนไตและการเปลี่ยนแปลงที่ตับ<sup>6</sup>

นอกจากนี้การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา ทำให้ปริมาตรการ

กระจายตัวของยาเปลี่ยนแปลงได้ จากการแย่งจับที่โปรตีนในร่างกายชนิดเดียวกันของยาทั้งสองชนิด อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรการกระจายตัวของยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เกิดขึ้นนั้นไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกมากนัก<sup>3,6,7</sup>

### 3. การเปลี่ยนแปลงและการขจัดยา (metabolism and elimination)

ยาด้านจุลชีพส่วนใหญ่ถูกขจัดผ่านทางตับและไต<sup>6</sup> ดังนั้นการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปจึงส่งผลต่อการปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า intrarenal และ hepatic metabolism (nonrenal clearance) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และส่งผลต่อ systemic clearance ของยาบางชนิด<sup>9</sup> ตัวอย่างเช่น พบการทำงานของระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ 2C6, 2C11, 3C11, 3A1 และ 3A2 ลดลง<sup>3</sup> โดยทั่วไปการลดลงของ nonrenal clearance มีความสัมพันธ์กับการลดลงของ renal clearance รวมทั้งการลดลงของ nonrenal clearance ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกมากกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน<sup>3,7</sup> ขณะที่กระบวนการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ที่เกิดขึ้นที่ตับ ได้แก่ glucuronidation, sulfated conjugation และ oxidation ไม่พบการเปลี่ยนแปลงจากภาวะ uremia<sup>6</sup>

สำหรับการกรองของไต และกระบวนการ tubular secretion ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีผลอย่างมากต่อกระบวนการขจัดยาในร่างกาย ในกรณีนี้ยาที่ถูกขจัดยาผ่านทางกรองของไตเป็นหลัก ค่า systemic clearance ของยาจะลดลงสัมพันธ์กับอัตราการกรองที่ลดลง ปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ได้แก่ สัดส่วนของยาที่ถูกขจัดทางไตในรูปแบบเดิม และการทำงานของไตในขณะนั้น<sup>3</sup>

## การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์และคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ<sup>10</sup>

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

**1. Time dependent หรือ concentration independent bactericidal activity** หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่ไม่ได้แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัส เนื่องจากความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะถึงจุดอิ่มตัวที่ความเข้มข้นประมาณ 2-4 เท่าของ MIC ถ้าความเข้มข้นของยามากกว่า 2-4 เท่าของ MIC เชื้อแบคทีเรียจะไม่ถูกฆ่าด้วยอัตราเร็ว หรือปริมาณที่มากขึ้น ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยา กลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา ณ ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีคุณสมบัติดังกล่าวได้แก่ ยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactam, macrolides (ยกเว้น azithromycin), glycopeptides (เช่น vancomycin), clindamycin

**2. Concentration dependent bactericidal activity** หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งหมายความว่าความเข้มข้นของยายิ่งสูงกว่า MIC มากเท่าไร จะยิ่งทำให้เชื้อแบคทีเรียถูกฆ่าด้วยอัตราเร็วที่เร็วยิ่งขึ้นและในปริมาณที่มากขึ้น ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีรายงานว่ามีความสมบัตินี้ได้แก่ ยาในกลุ่ม aminoglycosides, fluoroquinolones และ metronidazole

**3. Post antibiotic effect (PAE)** หมายถึง ความสามารถของยาต้านจุลชีพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับ

ยาในระดับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้อยู่ระยะหนึ่ง และเมื่อความเข้มข้นของยาลดลงจนต่ำมากหรือไม่มียาเหลืออยู่อีก แต่เชื้อแบคทีเรียยังคงถูกยับยั้งต่อไปอีกระยะเวลาหนึ่ง ระยะเวลาดังกล่าวเรียกว่า PAE โดยทั่วไปแล้วยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียโดยกลไกการยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอหรือโปรตีน เช่น ยากลุ่ม aminoglycosides หรือ fluoroquinolones มักจะมี PAE ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบค่อนข้างยาว ส่วนยาต้านจุลชีพที่มีการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ เช่น ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams (ยกเว้นยากลุ่ม carbapenem) มักจะไม่มี PAE ต่อเชื้อแกรมลบ แต่จะมี PAE ต่อเชื้อ staphylococci ซึ่งเป็นเชื้อแกรมบวก

ผลจากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบความสัมพันธ์ระหว่างค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์กับประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพ โดยพบว่า ค่า  $\%T > MIC$  เป็นค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ดีที่สุดในการทำนายผลของการฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบของยากลุ่ม  $\beta$ -lactams

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

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

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

ที่สัมพันธ์กับการกำจัดเชื้อที่คิดว่ามีค่าประมาณ 10-12 และยังมี MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการดื้อยา fluoroquinolones ของเชื้อแบคทีเรียระหว่างการรักษาได้

การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า ค่า AUC/MIC และ  $C_{max}/MIC$  มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยากลุ่ม aminoglycosides ในการศึกษาแบบที่เรียกว่าซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในมนุษย์ พบว่า ค่า  $C_{max}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการดื้อยากลุ่ม aminoglycosides ระหว่างการรักษาได้ จากความรู้เรื่องเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ สามารถแบ่งยาต้านจุลชีพออกได้เป็น 3 กลุ่ม<sup>5</sup> ดังแสดงในรูปที่ 3

Antibiotics	$\beta$ -lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
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/PD<sup>5</sup>

ปริมาณการกระจายยาที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือไตวายเรื้อรังอาจส่งผลกระทบต่อผลระดับยาสูงสุด และมีผลต่อการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีคุณสมบัติ concentration dependent bactericidal activity เช่น ยากลุ่ม aminoglycosides และ fluoroquinolones ดังนั้น การกำหนดขนาดและระยะห่างการบริหารยา

อย่างไรก็ตาม PAE ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม PAE ของการบริหารยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติสามารถใช้ปรับขนาดยาทั้งในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันและผู้ป่วยที่มีการกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพกลุ่มนี้ควรพิจารณาจากระดับความต้องการ ปริมาตรการกระจายยา และค่า MIC สำหรับระยะห่างการพิจารณาจาก total systemic clearance รวมทั้งการขจัดยาจากปริมาณการบำบัดทดแทนไต และค่า PAE ร่วมกัน

การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

1. ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)

ปัจจัยที่มีผลต่อการปรับขนาดยาในผู้ป่วยฟอกเลือด แบ่งออกได้ดังนี้  
 1.1 ปัจจัยจากยาต้านจุลชีพที่มีผลต่อการถูกขจัดออกด้วยเครื่องไตเทียม<sup>7</sup> ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุล ความสามารถในการจับกับโปรตีน และ ปริมาตรการกระจายยา ในอดีตปัจจัยเหล่านี้มีความสำคัญอย่างมาก เช่น น้ำหนักโมเลกุล เนื่องจากตัวกรองส่วนใหญ่ที่ใช้ทำจาก cellulose, cellulose acetate ที่ไม่สามารถขจัดยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า 1,000 ดาลตันได้ แต่ในปัจจุบันตัวกรองส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพดีขึ้น จึงสามารถขจัดสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลใหญ่ขึ้นได้ นอกจากนี้ยาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้ดี เช่น albumin หรือ  $\alpha_1$ -acid glycoprotein จะไม่สามารถถูกขจัดยาได้ เนื่องจากโปรตีนเหล่านี้มีน้ำหนักโมเลกุลสูง รวมทั้งยาที่มีปริมาตรการกระจายตัวสูง จะกระจายตัวได้ดีในร่างกายน จึงถูกขจัดออกจากการฟอกเลือดน้อย

1.2 ปัจจัยจากกระบวนการฟอกเลือด<sup>7</sup> กระบวนการฟอกเลือดใช้หลักการของ diffusion ของสารผ่านตัวกรอง โดยอาศัยความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของสารในเลือดและ dialysate<sup>11</sup> ดังนั้นปัจจัยที่สำคัญคือ ประเภทของตัวกรอง พื้นที่ผิวของตัวกรอง อัตราการไหลของ

เลือดและน้ำยาฟอกเลือด โดยทั่วไป dialysis membrane แบ่งออกเป็น cellulose-based, semisynthetic และ synthetic เช่น polysulfone, polymethylmethacrylate และ acrylonitrile โดยที่ตัวกรองกลุ่ม synthetic สามารถแบ่งออกเป็น low-, medium-, high-flux นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งประเภทของตัวกรองเป็น high efficacy และ low efficacy<sup>12</sup> ขึ้นอยู่กับเกณฑ์ที่เลือกใช้ตามการศึกษาและสรุปดังแสดงในตารางที่ 3 ดังนี้

1.2.1 High- และ low-flux<sup>12</sup> เป็นการแบ่งประเภทในการศึกษา HEMO โดยกำหนดให้ high flux membrane มีค่า  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2m$ ) clearance สูงกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วน low-flux มีค่าต่ำกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที นอกจากนี้ยังมีการให้ค่า ultrafiltration coefficient หรือ KUF (ค่าที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ semipermeable membrane ของตัวกรองว่าจะยินยอมให้น้ำเท่าใดผ่านออกไปได้ในหนึ่งหน่วยเวลา และต่อการเปลี่ยนแปลงหนึ่งหน่วยของ transmembrane pressure (TMP) ควรสูงกว่า 14 มิลลิลิตรต่อมิลลิเมตรปรอทต่อชั่วโมง และต่ำกว่า 14 มิลลิลิตรต่อมิลลิเมตรปรอทต่อชั่วโมง จัดเป็น low flux dialyzer แต่ให้ความสำคัญต่อ  $\beta_2m$  clearance มากกว่า

1.2.2 High และ low efficiency<sup>12</sup> เป็นการแบ่งประเภทในการศึกษาของ Keshaviah และคณะ โดยกำหนดให้ high efficacy มีค่า mass transfer area urea product (KoA) ที่แสดงถึงประสิทธิภาพของตัวกรองในการขจัดของเสีย urea ในเลือด มีค่ามากกว่า 700 และ low efficiency มีค่าน้อยกว่า 700

ตารางที่ 3 การแบ่งชนิดต่างๆ ของ dialyzer membrane<sup>12</sup>

ชนิด	ค่า Kt/V	ค่า urea index
Conventional	< 450	< 10
High-Efficiency	> 450	10-19
High-flux	> 450	> 15

เนื่องจากตัวกรองชนิด high-flux มีรูกรองขนาดใหญ่ จึงสามารถเลียนแบบการกรองได้ใกล้เคียงกับไตปกติ โดยที่ตัวกรองชนิดนี้สามารถขจัดสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 20,000 ดาลตันได้อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ยาหรือสารกลุ่มนี้ถูกขจัดออกน้อยมากจากการฟอกเลือดแบบ conventional หรือ low-flux จนอาจถือได้ว่าไม่มีนัยสำคัญ ดังนั้นค่า hemodialysis clearance และค่าครึ่งชีวิตของยาจึงมีความแตกต่างกันอย่างมากเมื่อเทียบกับระหว่างการฟอกเลือดแบบ conventional และ high-flux จากการฟอกเลือดแบบ conventional<sup>7</sup> ดังแสดงในตารางที่ 4 เช่นยา vancomycin ให้กำหนดขนาดยาในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิด low-flux เท่ากับขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย โดยไม่ต้องคำนึงถึงการขจัดยาออกทางเครื่องฟอกเลือด<sup>7</sup> ขณะที่ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิด high-flux หรือ high efficiency คือ 1,000 มิลลิกรัม ในครั้งแรก จากนั้นตามด้วย 500 มิลลิกรัมภายหลังการฟอกเลือด ร่วมกับการติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิด<sup>13-16</sup>

ตารางที่ 4 Hemodialysis clearance และค่า half-life ของยาจากการฟอกเลือดแบบ conventional และ high-flux<sup>7</sup>

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 ไม่มีข้อมูล

โดยสรุป การปรับขนาดยาในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจึงไม่ใช่การพิจารณาแต่เพียงว่าตัวยากถูกกำจัดออกจากเครื่องฟอกหรือไม่เท่านั้น ยังคงต้องพิจารณาถึงคุณสมบัติของตัวกรองด้วย เนื่องจากยาบางชนิดที่ไม่ถูกกำจัดออกด้วยการฟอกเลือดที่ใช้ตัวกรองชนิด low-flux แต่อาจถูกกำจัดออกได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้ตัวกรองชนิด high-flux

## 2. ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy; CRRT)

โดยทั่วไปจุดมุ่งหมายของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง คือ การรักษาภาวะน้ำเกินและขจัด uremic toxin ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน สามารถแบ่งการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องตามเทคนิคต่างๆ<sup>3</sup> 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)

ในแต่ละเทคนิคจะมีหลักการทำงานที่แตกต่างกัน ส่งผลให้การขจัดยาออกจากร่างกายมีความแตกต่างกัน โดยการกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะใช้ขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลตติยภูมิ อย่างไรก็ตามก่อนที่จะนำขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลต่างๆ มาใช้ในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วยเสมอ เช่น สภาวะและขนาดตัวผู้ป่วย ความรุนแรงและบริเวณที่ติดเชื้อ และเทคนิคของการบำบัดทดแทนไตร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบว่ามีวิธีการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องใดที่เป็นวิธีที่ดีที่สุด ดังนั้นจึงมีความแตกต่างกันในกระบวนการในแต่ละสถานพยาบาล<sup>17</sup> และในบทความนี้ได้อธิบายเฉพาะหลักการของ CVVH เท่านั้น

วิธีที่นิยมใช้ในการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องวิธีหนึ่ง คือ continuous venovenous hemofiltration (CVVH)<sup>18</sup> ที่อาศัยกลไกการพา (convection) ที่อาศัยแรงดันจากน้ำ (pressure gradient) ขับเคลื่อนสารผ่านตัวกรอง (hemofilter) เป็นกลไกหลักในการขจัดของเสียรวมถึงยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับโดยไม่ขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight)



ที่ไม่เกินขนาดของตัวกรอง<sup>19</sup> ความสามารถของยาในการผ่านตัวกรองจากกลไกการพาเรียกว่า 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 อาจมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับสภาวะของผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต ผู้เชี่ยวชาญบางท่านจึงไม่แนะนำการคำนวณ SC เพื่อพิจารณาขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>19</sup>

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 ( $CL_{CVVH, pre}$ ) จัดยาได้ต่ำกว่าวิธีแรก เนื่องจากการเติมน้ำในระบบก่อนที่เลือดเข้าสู่ตัวกรอง ทำให้ความเข้มข้นของเลือดก่อนเข้าสู่ตัวกรองลดลง การจัดยาด้วยวิธีนี้สามารถคำนวณโดยอาศัย correction factor จาก blood flow ( $Q_b$ ) และ predilution substitution rate ( $Q_{spre}$ ) ดังสมการที่ 4

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

จากสมการข้างต้นจะเห็นได้ว่า การคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความยุ่งยากและซับซ้อน ดังนั้นการกำหนดขนาดยาและระยะห่างการให้ยาด้านจุลชีพในทางปฏิบัติ จึงบริหารยาตามคำแนะนำในแต่ละเทคนิคของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องจากแหล่งข้อมูลตติยภูมิ ซึ่งได้แสดงตัวอย่างของคำแนะนำดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ขนาดยาเริ่มต้น และ maintenance dose ของยาด้านจุลชีพที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง<sup>3</sup>

ยา	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยา	ขนาดยา	ขนาดยา
Acyclovir	-	5-10 mg/kg q 24 h	5-10 mg/kg q 12-24 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	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	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	3-5 mg/kg q 24 h
Ampicillin	2 g	1-2 g q 8-12 h	1-2 g q 8 h	1-2 g q 6-8 h
Ampicillin/sulbactam	3 g	1.5-3 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	50 mg q 24 h

ตารางที่ 5 ขนาดยาเริ่มต้น และ maintenance dose ของยาต้านจุลชีพ  
ที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง<sup>3</sup> (ต่อ)

ยาต้านจุลชีพ	ขนาด ยาเริ่ม ต้น สำหรับ ผู้ป่วย CRRT	Maintenance dose สำหรับ CRRT		
		CVVHD	CVVHD หรือ q 12 h	CVVHD หรือ q 12 h
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 ของยาต้านจุลชีพ  
ที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง<sup>3</sup> (ต่อ)

ยาต้านจุลชีพ	ขนาด ยาเริ่ม ต้น สำหรับ ผู้ป่วย CRRT	Maintenance dose สำหรับ CRRT		
		CVVHD	CVVHD หรือ q 12 h	CVVHD หรือ q 12 h
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 ของยาต้านจุลชีพ  
ที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง<sup>9</sup> (ต่อ)

ยา	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาต่อเนื่อง (Maintenance Dose)		
		CRRT	CVVHD	CVVHD
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 โดยมีผู้เชี่ยวชาญ<sup>19</sup> เสนอวิธีการประมาณไว้ดังนี้

ในกรณีที่กำหนดการทำ CRRT แบบ *low-volume* สามารถกำหนดขนาดยาโดยพิจารณาขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เทียบเท่ากับ 10-25 มิลลิลิตรต่อนาที

ในกรณีที่กำหนดการทำ CRRT แบบ *high-volume* สามารถปรับขนาดยาโดยพิจารณาขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เทียบเท่ากับ 25-50 มิลลิลิตรต่อนาที

ขณะที่ในทางปฏิบัติมีการนำ effluent rate จากการกำหนดการรักษาด้วย CRRT มาประมาณค่า creatinine clearance เช่น ultrafiltration flow rate เท่ากับ 1,500 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง แล้วนำค่านี้มาปรับเป็นหน่วยของมิลลิลิตรต่อนาที เพื่อประมาณค่า creatinine clearance (ในที่นี้เท่ากับ 25 มิลลิลิตรต่อนาที) แล้วพิจารณากำหนดขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดที่ creatinine clearance ในระดับที่คำนวณได้ ซึ่งวิธีนี้เป็นการประมาณค่า CRRT clearance เพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้พิจารณาขนาดยาจากค่า total clearance ซึ่งเป็นผลรวมระหว่าง clearance ที่เกิดจากกระบวนการ CRRT และ clearance ที่เกิดจากร่างกายขจัดยาออก (endogenous clearance) และยังไม่ได้พิจารณาถึงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงจากการเกิดจากภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น volume of distribution ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ทำให้การกำหนดขนาดยาด้วยวิธีนี้อาจกำหนดขนาดยาที่ต่ำเกินไป

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถสรุปข้อมูลเพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องได้ตามกลุ่มยา ดังนี้

## 2.1 Aminoglycosides

จากข้อมูลการศึกษาพบว่า การกำหนดขนาดยาด้วยขนาดยามาตรฐาน จากเอกสารอ้างอิงต่างๆ ไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ได้ เนื่องจากในผู้ป่วยวิกฤตมีปริมาตรการกระจายยาที่เพิ่มขึ้น และการขจัดยาที่ลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ดังนั้นควรกำหนดขนาดยาให้สูงขึ้นและลดความถี่ของการให้ยาลงเพื่อให้สัดส่วนของค่า  $C_{max}/MIC$  ใกล้เคียง 8-10 ร่วมกับการปรับขนาดยาในครั้งถัดไปโดยอาศัยการติดตามระดับยาในเลือด<sup>17</sup>

## 2.2 $\beta$ -Lactam

ผลการศึกษาของ Seyler และคณะ<sup>20</sup> พบว่า ขนาดยา cefepime, piperacillin/tazobactam และ ceftazidime ที่ให้ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องไม่เพียงพอในการเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์สำหรับการฆ่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ในช่วง 24-48 ชั่วโมงแรกของการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ นอกจากนี้ข้อสรุปของการศึกษาได้แนะนำการกำหนดขนาดยาในขนาดสูงหรือเพิ่มเวลาในการหยดยาให้นานขึ้นเพื่อคงระดับยาในเลือดให้เพียงพอตลอดช่วงห่างในการให้ยา อย่างไรก็ตามการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มนี้มีความแตกต่างกันในด้านลักษณะของ CRRT และขนาดยาที่ใช้ในแต่ละการศึกษา ทำให้ข้อมูลปัจจุบันไม่เพียงพอในการกำหนดขนาดยามาตรฐานสำหรับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องได้<sup>17</sup>

## 2.3 Glycopeptides

ยากลุ่ม glycopeptides จัดเป็นยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี ดังนั้นการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องจึงส่งผลกระทบต่อการขจัดยาออกจากร่างกาย โดยที่สามารถขจัดยาออกจากร่างกายได้สูงถึงร้อยละ 50 ของการขจัดยารวมทั้งหมดยากลุ่มนี้<sup>21</sup> ขนาดยาที่แนะนำโดยทั่วไปไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายทาง เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในการฆ่าเชื้อได้

จึงควรให้ loading dose เช่นยา vancomycin ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม เพื่อเข้าถึงเป้าหมายได้ดียิ่งขึ้น ร่วมกับการกำหนดขนาดยาครั้งต่อไปด้วยการใช้การติดตามระดับยาในเลือด<sup>17</sup>

## 2.4 Fluoroquinolones

ขนาดยา ciprofloxacin ที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะการทำงานของไตบกพร่อง หรือได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยามากเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่น เนื่องจากการขจัดยา ciprofloxacin ประมาณร้อยละ 30 ของการขจัดยารวมอาศัยการทำงานของตับเป็นหลัก ดังนั้นการปรับขนาดยาจึงมีบทบาทเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับและไตลดลงทั้งคู่ เพื่อให้เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์<sup>17</sup>

## 3. ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ sustained low-efficiency dialysis (SLED)

เป็นกระบวนการฟอกเลือดทางเลือกนอกเหนือจากการทำ CVVH<sup>22</sup> โดยเป็นกระบวนการที่ใช้หลักการของ conventional dialysis แต่มีประสิทธิภาพในการขจัดของเสียต่ำกว่า เนื่องจากปรับลด blood flow และ dialysate flow rate ลง จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนเลือดไม่คงที่ (hemodynamically unstable patient) ร่วมกับภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะเวลายในการทำ SLED อยู่ที่ประมาณ 6-12 ชั่วโมงต่อการฟอกเลือดหนึ่งครั้ง หรืออาจนานกว่านั้นในผู้ป่วยบางรายที่ต้องการควบคุมการไหลเวียนเลือดให้ใกล้เคียงกับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง<sup>1</sup>

Blood flow rate ของการทำ SLED อยู่ที่ประมาณ 200 มิลลิลิตรต่อนาที และ dialysate flow rate ประมาณ 100-300 มิลลิลิตรต่อนาที เนื่องจากระบบนี้ใช้หลักการเกี่ยวกับการทำ dialysis ดังนั้นของเสียและยาต้านจุลชีพจะถูกขจัดออกด้วยกระบวนการ diffusion เป็นหลัก ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ เวลาในการฟอก

เลือด และพื้นที่ผิวของตัวกรอง' รวมทั้งคุณสมบัติยาที่ถูกขจัดออกได้ ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า 500 ดาลตัน ปริมาตรการกระจายตัวต่ำกว่า 1 ลิตร ต่อน้ำหนักตัว หน่วยเป็นกิโลกรัม ค่า protein binding ต่ำ<sup>23</sup> และยาที่มีคุณสมบัติการฆ่าเชื้อแบบ time-dependent เช่นยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactam ดังนั้นจึงควรให้ขนาดยาเสริมในระหว่างหรือหลังการทำ SLED หรือการหยุดยาอย่างต่อเนื่องเพื่อคงระดับค่า %T/MIC ให้เป็นไปตามเป้าหมาย ร่วมกับการติดตามระดับยาในเลือด<sup>17</sup>

ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ SLED ยังมีไม่มากนัก ดังนั้นจึงมีผู้เชี่ยวชาญแนะนำการกำหนดขนาดยาไว้ดังนี้<sup>22</sup>

- ก่อนกำหนดขนาดยาให้กับผู้ป่วย แพทย์โรคติดเชื้อและแพทย์เฉพาะทางผู้ป่วยวิกฤตควรปรึกษาแพทย์โรคไต เพื่อทราบถึงชนิดการฟอกเลือดของผู้ป่วยเสมอ
- แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยควรทำความเข้าใจนิยามของกระบวนการฟอกเลือด แต่ละชนิด เนื่องจากมีผลต่อการกำหนดขนาดยา
- เมื่อกำหนดขนาดยาให้กับผู้ป่วยแล้วควรทำความเข้าใจกับพยาบาลผู้บริบาลยา ให้บริบาลยาภายหลังกระบวนการ SLED เสร็จสิ้นแล้ว
- สำหรับการกำหนดขนาดยาทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ SLED ประมาณ 6-12 ชั่วโมงต่อวัน ให้กำหนดขนาดยาด้านจุลชีพที่ถูกขจัดออกทางไตเป็นหลัก อยู่ในช่วงเดียวกับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (ประมาณขนาดยาสำหรับ creatinine clearance ในช่วง 10-50 มิลลิลิตรต่อนาที ตามคำแนะนำเรื่องขนาดยาสำหรับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องของหนังสือ The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy)
- สำหรับยาด้านจุลชีพที่ถูกขจัดออกทางทางเครื่องฟอก และบริหารยาทุก 24 ชั่วโมง ควรให้ขนาดยาเพิ่มเติม (supplemental dose) ภายหลังจากการทำ SLED เสร็จสิ้น หรือกำหนดการบริหารยาภายหลังการทำ SLED

- สำหรับยาด้านจุลชีพที่ถูกขจัดออกทางทางเครื่องฟอก และบริหารยาทุก 12 ชั่วโมง ควรให้ขนาดยาเพิ่มเติมภายหลังจากการทำ SLED เสร็จสิ้น และบริหารยาครั้งถัดไปหลังจากนั้น 12 ชั่วโมง

- กรณีที่เลือกใช้ยาที่สามารถตรวจติดตามระดับยาในเลือดได้ เช่น ยา vancomycin และ gentamicin ควรติดตามระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough concentration) ทันทีภายหลังจากการทำ SLED เสร็จสิ้น เพื่อใช้ในการกำหนดขนาดยาเพิ่มเติม

นอกจากนั้นอาจกำหนดขนาดยาโดยใช้ dosing guideline ที่มีการแนะนำไว้ดังตารางที่ 6 อย่างไรก็ตามขนาดยาที่มีการแนะนำนี้ต้องพิจารณาจากข้อมูลทางคลินิกและสภาวะผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงลักษณะของกระบวนการการฟอกเลือดของโรงพยาบาลแต่ละแห่งด้วย ได้แก่ ตัวกรองที่ใช้ blood และ dialysate flow rate<sup>24</sup>

ตารางที่ 6 ตัวอย่าง dosing guideline สำหรับการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ SLED<sup>24</sup>

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 SLED<sup>24</sup> (ต่อ)

Drug	Notes on Dosing and/or Monitoring
Gentamicin	- 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	- No dose adjustment needed
Meropenem	- 500-1000 mg IV every 8 hrs while on SLED
Imipenem	- 500 mg IV every 6 hrs while on SLED (if > 70 kg)
Vancomycin	- Dose every 12-18 hrs while on SLED - Dose per levels off SLED
Linezolid	- No dose adjustment needed - May consider supplemental dose or every 8 hrs dosing if continuous SLED for some organisms
Moxifloxacin	- No adjustment needed

ตารางที่ 6 ตัวอย่าง dosing guideline สำหรับการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ SLED<sup>24</sup> (ต่อ)

Drug	Notes on Dosing and/or Monitoring
Levofloxacin	- Adjustment may be necessary, no specific recommendation

\* blood และ dialysate flow rates อยู่ที่ 200 มล./นาที และใช้ตัวกรองชนิด high-flux polysulfone

\*\* blood และ dialysate flow rates อยู่ที่ 300 มล./นาที

### 3. ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)

กระบวนการล้างไตทางช่องท้องอาจเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาหลายชนิดในร่างกาย อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้ด้วยทฤษฎีทางจลนศาสตร์แบบ 2 ห้อง (two-compartment model) ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อเคลื่อนที่ของยาผ่านเยื่อช่องท้องได้แก่ การจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) อัตราการไหลของน้ำยาล้างไต (dialysate flow rate) คุณสมบัติการยอมให้ยาซึมผ่านของผนังเยื่อช่องท้อง (peritoneal membrane transport characteristics) น้ำหนักโมเลกุลของยา (molecular weight) ระดับการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (residual renal function) ชนิดของการล้างไตทางช่องท้อง และรูปแบบการให้ยา (continuous หรือ intermittent dosing) การเคลื่อนที่ของยาเกิดขึ้นได้ใน 2 ทิศทาง ได้แก่ การเคลื่อนที่ของยาจากเลือดผ่านเยื่อช่องท้องเข้าสู่ น้ำยาล้างไตในช่องท้อง มักเรียกกระบวนการนี้ว่า dialysis clearance และการเคลื่อนที่ของยาที่ให้ทางช่องท้องผ่านเยื่อช่องท้องเข้าสู่ระบบ

ไหลเวียนโลหิต ความเข้าใจถึงความแตกต่างระหว่างการเคลื่อนที่ของยาในแต่ละทิศทางจึงมีประโยชน์ในการใช้ยาเพื่อให้เกิดผลการรักษาตามต้องการ<sup>25, 26</sup>

โดยทั่วไปการล้างไตทางช่องท้องจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดสารออกจากร่างกายต่ำกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม<sup>7</sup> การใช้ยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นการใช้รักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis) ซึ่งเป็นหนึ่งในอาการแทรกซ้อนจากการล้างไตในช่องท้อง การกำหนดขนาดยาด้านจุลชีพในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบได้มีสมาคม The International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD)<sup>27</sup> พ.ศ.2559 แนะนำให้กำหนดขนาดยาด้านจุลชีพ ดังแสดงขนาดยาที่แนะนำในรูปที่ 4 และรูปที่ 5

	Intermittent (1 exchange daily)	Continuous (all exchanges)
<b>Aminoglycosides</b>		
Amikacin	2 mg/kg daily (252)	LD 25 mg/L, MD 12 mg/L (253)
Gentamicin	0.6 mg/kg daily (254)	LD 8 mg/L, MD 4 mg/L (255, 256)
Netilmicin	0.6 mg/kg daily (253)	MD 10 mg/L (257)
Tobramycin	0.6 mg/kg daily (253)	LD 3 mg/kg, MD 0.3 mg/kg (258, 259)
<b>Cephalosporins</b>		
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)
Cefoperazone	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 (236)
Ceftizoxime	1,000 mg daily (269)	no data
<b>Penicillins</b>		
Penicillin G	no data	LD 50,000 units/L, MD 25,000 units/L (270)
Ampicillin	no data	MD 150 mg/L (271)
Ampicillin	no data	MD 125 mg/L (272, 273)
Ampicillin/Sulbactam	2 gm/3 gm every 12 hours (274)	LD 750–100 mg/L, MD 100 mg/L (253)
Piperacillin/tazobactam	no data	LD 4 gm/0.5 gm, MD 1 gm/0.125 gm (275)
<b>Others</b>		
Acetone	2 gm daily (242)	LD 1,000 mg/L, MD 250 mg/L (243, 244)
Ciprofloxacin	no data	MD 50 mg/L (276)
Clindamycin	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 <sup>a</sup> (244)	LD 250 mg/L, MD 50 mg/L (286)
Ofloxacin	no data	LD 200 mg, MD 25 mg/L (279)
Polymyxin B	no data	MD 300,000 units (30 mg)/bag (280)
Quinupristin/Dalfopristin	25 mg/L in alternate exchange <sup>a</sup> (281)	no data
Meropenem	1 gm daily (282)	no data
Tetoplatin	15 mg/kg every 5 days (283)	LD 400 mg/bag, MD 20 mg/bag (229)
Vancomycin	15–30 mg/kg every 5–7 days <sup>b</sup> (284)	LD 30 mg/kg, MD 1.5 mg/kg/bag (285)
<b>Antifungals</b>		
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.  
<sup>a</sup> Given in conjunction with 500 mg intravenous twice daily (281).  
<sup>b</sup> Supplemental doses may be needed for APD patients.

รูปที่ 4 ขนาดยาด้านจุลชีพที่แนะนำในการรักษาภาวะ peritonitis โดยการบริหารยาผ่านทางช่องท้อง (intraperitoneal administration)<sup>27</sup>

Drug	Dosing
<b>Anti-bacterials</b>	
Ciprofloxacin (237)	oral 250 mg BD <sup>a</sup>
Colistin (288)	IV 300 mg loading, then 150–200 mg daily <sup>b</sup>
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
<b>Anti-fungals</b>	
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
Rucytosine (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.  
<sup>a</sup> Ciprofloxacin 500 mg BD may be needed if residual glomerular filtration rate is above 5 mL/min.  
<sup>b</sup> Expressed as colistin base activity (CBA).

รูปที่ 5 ขนาดยาด้านจุลชีพในรูปแบบรับประทานที่แนะนำในการรักษาภาวะ peritonitis<sup>27</sup>

## บทสรุป

การกำหนดหรือปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตในรูปแบบต่างๆ ให้เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต รวมถึงผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรัง เป็นส่วนสำคัญส่วนหนึ่งในการรักษาการติดเชื้อ เกสซกรควรมีความรู้ความเข้าใจในข้อควรพิจารณาในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เกสซจลนศาสตร์และเกสซพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพ และเข้าใจถึงเทคนิคต่างๆ ของการบำบัดทดแทนไต เพื่อกำหนดขนาดยาให้มีความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยมุ่งหวังให้เกิดผลการรักษาที่ดี ลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาได้

## 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*, 7<sup>th</sup> 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. สุทธิพร ภัทรชยากุล. Application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in rational antimicrobial use. ใน สุวัฒน์ จุฬวัฒน์ทล, เนติ 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. ขจร ตริณธนากุล. หลักการของ conventional hemodialysis. ใน สมชาย เอี่ยมม่อง, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, เกรียง ตั้งสง่า, เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, บรรณาธิการ. *Clinical Dialysis*. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2550:หน้า 55-98.
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. วรางคณา พิชัยวงศ์. การฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy-CRRT). ใน สมชาย เอี่ยมม่อง, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, เกรียง ตั้งสง่า, เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, 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, Jitsurong A, Wiwattanawongsa K, Wanakamane 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.