

ตำราการบำบัดทดแทนไต
แบบต่อเนื่องในผู้ป่วยวิกฤต

TEXTBOOK OF
CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY

บรรณาธิการ
ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
สดุดี พิรพรรณตนา
ขจร ตีรณธนากุล
เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์
เกรียง ตั้งสง่า
สมชาย เขียมอ่อน

พิมพ์ครั้งที่ 1
กรกฎาคม 2560
จำนวน 1,000 เล่ม
สงวนลิขสิทธิ์
ISBN 978-616-7829-88-3

บรรณาธิการ
ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
สดุดี พิรพรรัตน์
ขจร ตีรณานากุล
เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์
เกรียง ตั้งสง่า
สมชาย เอี่ยมอ่อง



บริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด
158/3 ซอยวิภาวดีรังสิต 5 ถนนวิภาวดีรังสิต แขวงจอมพล เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900
โทร. 0 2617 8611-2 Fax 0 2617 8616

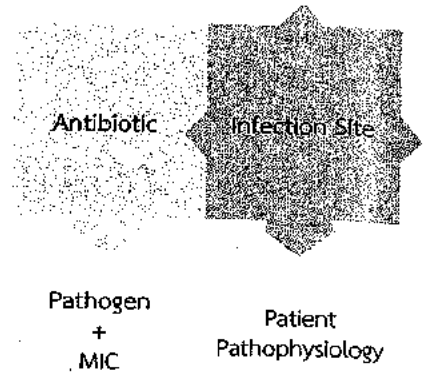
การปรับขนาดยา ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (Drug Dosing in Patients with CRRT: Focusing on Antimicrobial agents)

วิรัช ไซจามร

Tips and tricks

1. ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตทุกราย ควรได้รับการปรับขนาดยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม
2. การพิจารณาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตต้องดูคุณสมบัติ volume distribution, protein binding และค่า nonrenal clearance

การใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อ จำเป็นต้องพิจารณาจากปัจจัยหลายด้าน ทั้งจากยาด้านจุลชีพและสภาวะผู้ป่วย เชื้อก่อโรครวมถึงบริเวณที่ติดเชื้อ ในอดีต ปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวกำหนดในการเลือกยาด้านจุลชีพได้แก่ เชื้อก่อโรค ค่า minimum inhibitory concentration (MIC) และความไวของเชื้อ (in vitro antimicrobial susceptibility patterns) แต่การพิจารณาจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้นยังไม่เพียงพอในการดูแลผู้ป่วยภาวะติดเชื้อให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ปัจจัยอื่นที่ต้องพิจารณาร่วมด้วยคือ การมีระดับยาที่เพียงพอในบริเวณที่เกิดภาวะติดเชื้อ (infection site) และ



รูปที่ 1 ปัจจัยที่ต้องพิจารณาร่วมกันในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพ¹

พยาธิสภาพของผู้ป่วยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพที่เลือกใช้¹ ดังรูปที่ 1 เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ในการรักษาที่ดี คือ การหายจากภาวะติดเชื้อ การป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา และผู้ป่วยไม่เกิดพิษจากการได้รับยาด้านจุลชีพในขนาดที่ไม่เหมาะสม

ในบทความนี้ได้กล่าวถึงพยาธิสภาพของผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพ โดยเน้นการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT)

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง จึงไม่สามารถนำข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังและอาสาสมัครสุขภาพดีมาอธิบายหรือประกอบการตัดสินใจในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมได้ทั้งหมด การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ปริมาณการกระจายยา และการกำจัดยาทางไต ขณะที่กระบวนการเมตาบอลิซึมมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก²

สาเหตุหลักของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ คือภาวะ sepsis โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยภาวะ sepsis ได้แก่ ปริมาณการกระจายของยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มสูงขึ้น จากการรั่วของสารน้ำในหลอดเลือดไปยังนอกเซลล์มากขึ้น การจับกับโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงไป และ systemic clearance ลดลงจากภาวะตับหรือไตวาย^{2,3}



Infection Site

Patient Pathophysiology

พิจารณาาร่วมกันใน

กด้านจุลชีพ'

้านจุลชีพที่เลือกใช้'

รป้องกันกาเกิดเชื้อ

ต่อการรักษาด้วยยา

บัตทดแทนได้อย่าง

ยเฉียบพลัน

กกลุ่มผู้ป่วยไตวาย

ายเรื้อรังและอาสา

เหมาะสมได้ทั้งหมด

ัดยาทางไต ขณะที่

ภาวะ sepsis โดย

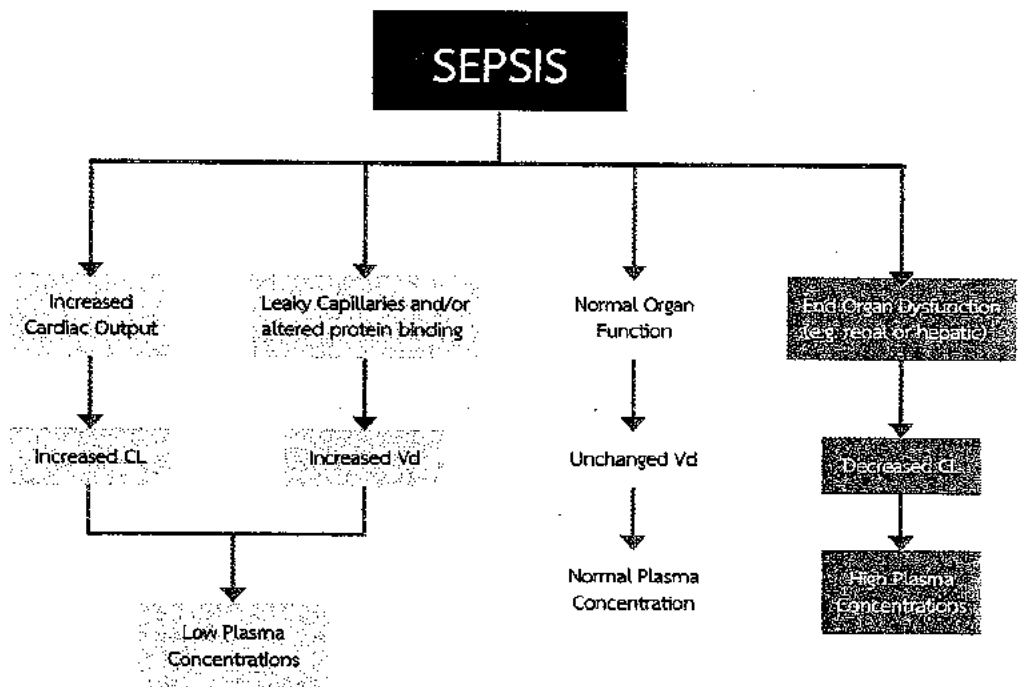
ภาวะ sepsis ได้แก่

องสารน้ำในหลอด

clearance ลดลง

การตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดขึ้นในภาวะ sepsis ในช่วงแรก ส่งผลให้ระดับอัลบูมิน ในเลือดเพิ่มขึ้น เกิดการรั่วของสารน้ำและเกิด third space ร่างกายจึงมีการปรับตัวโดยการเพิ่มขึ้น ของ cardiac output ค่า creatinine clearance และ drug clearance ในช่วงนี้ ขณะที่ภาวะ sepsis ในช่วงหลังที่เป็นผลมาจากการไม่สามารถควบคุมภาวะ sepsis ที่เกิดขึ้นได้ จะเกิดภาวะดับ หรือไตวายจากการขาดเลือดไปเลี้ยงยังอวัยวะต่างๆ นอกจากนั้นการที่เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลง จากภาวะ sepsis อาจทำให้ปริมาตรการกระจายยาลดลง ขณะที่การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability, interstitial edema การรักษาด้วยสารน้ำปริมาณมากในภาวะ sepsis และ septic shock ส่งผลให้ปริมาตรการกระจายยาต้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มมากขึ้น² โดยสามารถสรุปผล ของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ได้ดังรูปที่ 2⁴ และความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการ ละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต แสดงในรูปที่ 3⁴

นอกจากนั้นในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลกระทบต่อ การเมตาบอลิซึมของยา และ systemic clearance ได้แก่การลดลงของเลือดไปเลี้ยงตับจากภาวะ shock-liver การใช้ยาบีบหลอดเลือด และ/หรือ ภาวะ sepsis ที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ โรคตับแข็ง หรือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจากการใช้ยากุ่ม CYP inhibitors หรือ inducers เป็นต้น²



รูปที่ 2 ผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์⁴

	HYDROPHILIC ANTIBIOTICS	HYDROPHOBIC ANTIBIOTICS
General PK ▶	Low Vd Predominant renal CL Low intracellular penetration	High Vd Predominant hepatic CL Good intracellular penetration
Altered ICU PK ▶	- \uparrow Vd - CL \uparrow or \downarrow dependent on renal function	- Vd largely unchanged - CL \uparrow or \downarrow dependent on hepatic function
Examples ▶	- β -lactams - Aminoglycosides - Glycopeptides - Linezolid - Colistin	- Fluoroquinolones - Macrolides - Lincosamides - Tigecycline

รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต⁴

สำหรับการกำหนดขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) ขึ้นอยู่กับปริมาตรการกระจายตัวของยา โดยไม่ต้องคำนึงการทำงานของไต และหากผู้ป่วยเกิดภาวะ ascites หรือบวม ที่อาจพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจากภาวะ sepsis ผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นที่ต้องได้รับยาในขนาดที่สูงขึ้น ขณะที่ผู้ป่วยภาวะ dehydration อาจต้องพิจารณาปรับลดขนาดยาเริ่มต้นลงโดยเฉพาะยาต้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดี⁵

ปัจจัยอื่นทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ nonrenal clearance ดังที่กล่าวแล้วข้างต้นว่า การลดลงของ nonrenal clearance ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีนัยสำคัญทางคลินิกมากกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน จากการศึกษาของ Tegeder และคณะ⁶ เพื่อศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา imipenem ในผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 12 รายพบว่า nonrenal clearance ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีค่ามากกว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง โดยมีค่าเท่ากับ 91 mL/min และ 50 mL/min ตามลำดับ ขณะที่ nonrenal clearance ของยา imipenem ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติมีค่าเท่ากับ 130 mL/min แสดงให้เห็นว่าความต้องการขนาดยาในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีมากกว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เนื่องจาก nonrenal clearance มีการเปลี่ยนแปลงต่ำกว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง นอกจากนี้การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องพิจารณาถึง residual renal function ของผู้ป่วยร่วมด้วย²

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยไตวาย

การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพอาศัยการพิจารณาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ร่วมกับข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดหรือป้องกันการดื้อยาของ

เชื้อจุลชีพโดยการประเมินศักยภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพมักจะพิจารณาจาก MIC ซึ่งเป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพในสภาพแวดล้อมแบบนอกร่างกาย (in vitro) เป็นหลัก และการประเมินประสิทธิภาพของยาจะใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยพารามิเตอร์ที่มีบทบาทสำคัญ คือ ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดกับเวลา (peak concentration level, C_{max}) ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด (trough concentration level, C_{min}) และ พื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the concentration time curve, AUC) การประยุกต์รวมค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวเข้ากับค่า MIC จะให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameter) ที่สามารถนำมาใช้ในการแสดงถึงความสามารถและประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ พารามิเตอร์ทาง PK/PD (รูปที่ 4)^{7,8} ได้แก่

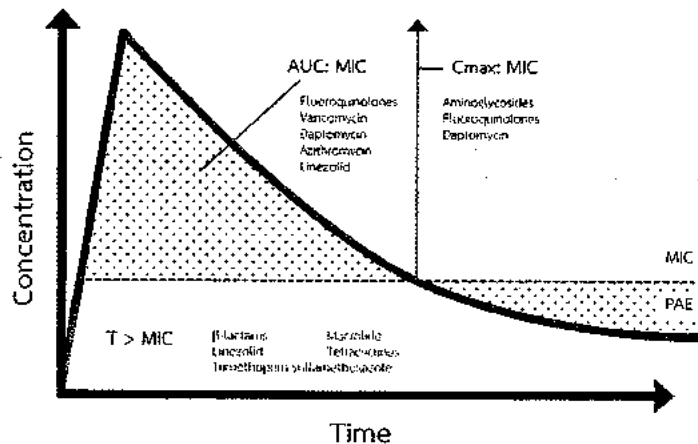
1. Peak/MIC ratio ซึ่งคำนวณได้ดังสมการที่ 1

$$\text{Peak/MIC ratio} = C_{max}/\text{MIC} \quad \text{สมการที่ 1}$$
2. $T > \text{MIC}$ คือ ช่วงเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่สูงกว่าค่า MIC
3. 24h-AUC/MIC ratio ซึ่งคำนวณได้ดังสมการที่ 2

$$24\text{h-AUC/MIC ratio} = \text{AUC}_{0-24}/\text{MIC} \quad \text{สมการที่ 2}$$

คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ⁹

พารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้อธิบายถึงความสามารถในฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ ได้แก่ time dependent bactericidal activity, concentration dependent bactericidal activity และ postantibiotic effect



รูปที่ 4 แสดงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ⁹

1. Time dependent หรือ concentration independent bactericidal activity หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่ไม่ได้แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสเนื่องจากความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะถึงจุดอิ่มตัวที่ความเข้มข้นประมาณ 2-4 เท่าของ MIC ถ้าความเข้มข้นของยามากกว่า 2-4 เท่าของ MIC เชื้อแบคทีเรียจะไม่ถูกฆ่าด้วยอัตราเร็ว หรือปริมาณที่มากขึ้น ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยากลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา ณ ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีคุณสมบัติดังกล่าวได้แก่ ยาในกลุ่ม β -lactam, macrolide (ยกเว้น azithromycin), glycopeptide (เช่น vancomycin), clindamycin เป็นต้น

2. Concentration dependent bactericidal activity หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งหมายความว่าความเข้มข้นของยายิ่งสูงกว่า MIC มากเท่าไร จะยิ่งทำให้เชื้อแบคทีเรียถูกฆ่าด้วยอัตราเร็วที่เร็วยิ่งขึ้นและในปริมาณที่มากขึ้น ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์ดังกล่าวได้แก่ ยาในกลุ่ม aminoglycoside, fluoroquinolone และ metronidazole

3. Post antibiotic effect (PAE) หมายถึง ความสามารถของยาต้านจุลชีพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับยาในระดับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้อยู่ระยะหนึ่ง และเมื่อความเข้มข้นของยาลดลงจนต่ำมากหรือไม่มียาเหลืออยู่อีก แต่เชื้อแบคทีเรียยังคงถูกยับยั้งต่อไปอีกระยะหนึ่ง ระยะเวลาดังกล่าวเรียกว่า PAE โดยทั่วไปแล้วยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียโดยกลไกการยับยั้งการสร้าง DNA หรือโปรตีนเช่น ยากลุ่ม aminoglycoside หรือ fluoroquinolone มักจะมี PAE ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบค่อนข้างยาว ส่วนยาต้านจุลชีพที่มีการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ เช่นยากลุ่ม β -lactams (ยกเว้นยากลุ่ม carbapenem) มักจะไม่มี PAE ต่อเชื้อแกรมลบแต่จะมี PAE ต่อเชื้อ staphylococci ซึ่งเป็นเชื้อแกรมบวก

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

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

ขณะที่ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีภูมิคุ้มกันปกติพบว่า ยาในกลุ่ม penicillin, cephalosporin และ carbapenem จะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ดีที่สุด เมื่อค่า $\%T > MIC$ ของยา ประมาณร้อยละ 25-43, 25-40, และ 20 ของระยะห่างของการให้ยาตามลำดับ

erical activity
 ความเข้มข้นของ
 มตัวที่ความเข้มข้น
 แยกที่เรียจะไม่ถูก
 ยากลุ่มนี้จะขึ้นอยู่
 อย่างยาด้านจุลชีพที่
), glycopeptide
 ความสามารถใน
 กับเชื้อแบคทีเรีย
 อกที่เรียถูกฆ่าด้วย
 คุณสมบัติดังกล่าว
 ลชีพในการยับยั้ง
 สามารถยับยั้งเชื้อ
 ลืออยู่อีก แต่เชื้อ
 อกไปแล้วยาที่ออก
 aminoglycoside
 ยาต้านจุลชีพที่มี
 apenem) มักจะ
 าก
 หว่างค่าตัวแปร
 องยาต้านจุลชีพ
 ร์ที่ดีที่สุดในการ
 s
 แสดงให้เห็นว่า
 ษาที่ต้นต้องการ
 อกใช้ยาที่มี PAE
 ึ่งของการให้ยา
 m penicillin,
 ด้ดีที่สุด เมื่อค่า
 ้ให้ยาตามลำดับ

สำหรับยาในกลุ่ม fluoroquinolone พบว่าทั้ง AUC/MIC และ C_{max}/MIC มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ โดย C_{max}/MIC ที่สัมพันธ์กับการกำจัดเชื้อที่ดีควรมีค่าประมาณ 10-12 และยิ่งพบว่า C_{max}/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการดื้อยา fluoroquinolones ของเชื้อแบคทีเรียระหว่างการรักษาได้

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า AUC/MIC และ %T > MIC มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยากลุ่ม aminoglycoside ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในมนุษย์พบว่า C_{max}/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการดื้อยา aminoglycosides ระหว่างการรักษาได้

จากความรู้เรื่องเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ สามารถแบ่งยาด้านจุลชีพออกได้เป็น 3 กลุ่ม⁴ ดังแสดงในรูปที่ 5

ปริมาณการกระจายยาที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันอาจส่งผลระดับยาสูงสุด และมีผลต่อการฆ่าเชื้อของยาด้านจุลชีพโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีคุณสมบัติ concentration dependent bactericidal activity เช่น ยากลุ่ม aminoglycoside และ fluoroquinolone ดังนั้นการกำหนดขนาดและระยะห่างการบริหารยาควรพิจารณาถึงค่า PAE ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม PAE ของการบริหารยากลุ่ม aminoglycoside แบบวันละครั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ปรับขนาดยาทั้งในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันได้² ดังนั้นการกำหนดขนาดยาด้านจุลชีพกลุ่มนี้ควรพิจารณาจากระดับยาสูงสุดที่ต้องการ ปริมาณการกระจายยา และค่า MIC ส่วนระยะห่างการให้ยาควรพิจารณาจาก total systemic clearance รวมทั้งการขจัดยาจากกระบวนการบำบัดทดแทนไต และค่า PAE ร่วมกัน

Antibiotics	β -lactams	Aminoglycosides	Fluoroquinolones
	Carbapenems	Metronidazole	Aminoglycosides
	Linezolid	Fluoroquinolones	Azithromycin
	Erythromycin	Telithromycin	Tetracyclines
	Clarithromycin	Daptomycin	Glycopeptides
	Lincosamides	Quinupristin/dalfopristin	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 5 แสดงรูปแบบการออกฤทธิ์ของยาด้านจุลชีพและค่าพารามิเตอร์ทาง PK/PD⁴

จากการเปลี่ยนแปลงที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ได้มีการศึกษาของ Seyler และคณะ พบว่าขนาดยา beta lactam ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ CRRT ร่วมกับมีการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีระดับยาไม่เพียงพอต่อการออกฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ ใน 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา¹⁰ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Roberts และคณะ ได้ทำการศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการฟอกเลือดแบบต่อเนื่องจำนวน 40 ราย พบว่า มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 60 เท่านั้นที่มีระดับยาในเลือดได้ตามเป้าหมายจะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่เกิดขึ้นนี้อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อได้¹¹

โดยสรุป การเข้าถึงพารามิเตอร์ต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในผู้ป่วยไตวาย นอกเหนือจากการทำงานของไต ยังคงต้องคำนึงถึงชนิดของการบำบัดทดแทนไต บริเวณและความรุนแรงของการติดเชื้อ น้ำหนักตัวของผู้ป่วย สภาวะของระบบภูมิคุ้มกัน เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพ และค่า MIC ของเชื้อ เป็นต้น

การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง

โดยทั่วไปจุดมุ่งหมายของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องคือ การรักษาภาวะน้ำเกินและขจัด uremic toxin ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน สามารถแบ่งการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องตามเทคนิคต่างๆ² ดังนี้

1. Continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH)
2. Continuous venovenous hemofiltration (CVH)
3. Continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD)
4. Continuous venovenous hemodialysis (CVHD)
5. Continuous arteriovenous hemodiafiltration (CAVHDF)
6. Continuous venovenous hemodiafiltration (CVHDF)

ในแต่ละเทคนิคจะมีหลักการการทำงานที่แตกต่างกัน ส่งผลให้การขจัดยาออกจากร่างกายมีความแตกต่างกัน โดยการกำหนดขนาดยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะใช้ขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลตติยภูมิ อย่างไรก็ตามก่อนที่จะนำขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลต่างๆ มาใช้ในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะต้องคำนึงถึง ปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วยเสมอ เช่น สภาวะและขนาดตัวผู้ป่วย ความรุนแรงและบริเวณที่ติดเชื้อ และเทคนิคของการบำบัดทดแทนไตร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบว่ามีวิธีการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องใดที่เป็นวิธีที่ดีที่สุด ดังนั้นจึงมีความแตกต่างกันในกระบวนการในแต่ละสถานพยาบาล¹² และในบทความนี้ได้อธิบายเฉพาะหลักการของ CVH เท่านั้น

วิธีที่นิยมใช้ในการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องวิธีหนึ่งคือ continuous venovenous hemofiltration (CVVH)¹³ ที่อาศัยกลไกการพา (convection) ที่อาศัยแรงดันจากน้ำ (pressure gradient) ขับเคลื่อนสารผ่านตัวกรอง (hemofilter) เป็นกลไกหลักในการขจัดของเสียรวมถึงยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับโดยไม่ขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ที่ไม่เกินขนาดรูของตัวกรอง¹⁴ ความสามารถในการผ่านตัวกรองจากกลไกการพาเรียกว่า sieving coefficient (SC) โดยคำนวณได้ดังสมการที่ 3

$$SC = C_f / C_p = AUC_f / AUC_p \quad \text{สมการที่ 3}$$

ในทางปฏิบัติสามารถคำนวณค่า SC ได้จากค่าความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดของยา (protein binding, PB) ดังสมการที่ 4

$$SC = (1 - PB) \quad \text{สมการที่ 4}$$

อย่างไรก็ตามค่า PB อาจมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับสภาวะของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต ผู้เชี่ยวชาญบางท่านจึงไม่แนะนำการคำนวณ SC เพื่อพิจารณาขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁴

สำหรับการขจัดยาจากวิธี CVVH ชนิด postdilution ($CL_{CVVH, post}$) สามารถคำนวณจากค่า filtration rate (Q_f) และค่า SC ดังสมการที่ 5

$$CL_{CVVH, post} = SC \times Q_f \quad \text{สมการที่ 5}$$

ขณะที่ CVVH ชนิด predilution ($CL_{CVVH, pre}$) ขจัดยาได้ต่ำกว่าวิธีแรก เนื่องจากมีการเติมน้ำในระบบก่อนที่เลือดเข้าสู่ตัวกรอง ทำให้ความเข้มข้นของเลือดก่อนเข้าสู่ตัวกรองลดลง การขจัดยาด้วยวิธีนี้สามารถคำนวณโดยอาศัย correction factor จาก blood flow (Q_b) และ predilution substitution rate (Q_{pre}) ดังสมการที่ 6

$$CL_{CVVH, pre} = SC \times Q_f \times (Q_b / (Q_b + Q_{pre})) \quad \text{สมการที่ 6}$$

จากสมการข้างต้นจะเห็นได้ว่าการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความยุ่งยากและซับซ้อน ดังนั้นการกำหนดขนาดยาและระยะห่างการให้ยาด้านจุลชีพในทางปฏิบัติ จึงบริหารยาตามคำแนะนำในแต่ละเทคนิคของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องจากแหล่งข้อมูลตติยภูมิ ซึ่งได้แสดงตัวอย่างของคำแนะนำใน ตารางที่ 1

นอกจากการกำหนดขนาดยาดังวิธีที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ยังสามารถกำหนดขนาดยาจากการประมาณค่า creatinine clearance ที่เป็นผลจากกระบวนการทำ CRRT ในรูปแบบต่างๆ โดยมีผู้เชี่ยวชาญ¹⁴ เสนอวิธีการประมาณไว้ดังนี้

- ในกรณีที่กำหนดการทำ CRRT แบบ *low-volume* สามารถกำหนดขนาดยาโดยพิจารณาขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เทียบเท่ากับ 10-25 mL/min

- ในกรณีที่กำหนดการทำ CRRT แบบ *high-volume* สามารถปรับขนาดยาโดยพิจารณาขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เทียบเท่ากับ 25-50 mL/min

ตารางที่ 1 ขนาดยาเริ่มต้น และ maintenance dose ของยาต้านจุลชีพที่แนะนำตามเทคนิคการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง*

ยาต้านจุลชีพ	ขนาดยาเริ่มต้น สำหรับ CRRT	CVWH	Maintenance dose สำหรับ CRRT	CVWHD	CVWHD
Acyclovir	-	5-10 mg/kg q 24 hr	5-10 mg/kg q 12-24 hr	5-10 mg/kg q 12-24 hr	5-10 mg/kg q 12-24 hr
Amikacin	10 mg/kg	7.5 mg/kg q 24-48 hr	7.5 mg/kg q 24-48 hr	7.5 mg/kg q 24-48 hr	7.5 mg/kg q 24-48 hr
Amphotericin B deoxycholate	-	0.5-1 mg/kg q 24 hr	0.5-1 mg/kg q 24 hr	0.5-1 mg/kg q 24 hr	0.5-1 mg/kg q 24 hr
Liposomal amphotericin B	-	3-5 mg/kg q 24 hr	3-5 mg/kg q 24 hr	3-5 mg/kg q 24 hr	3-5 mg/kg q 24 hr
Ampicillin	2 g	1-2 g q 8-12 hr	1-2 g q 8 hr	1-2 g q 8 hr	1-2 g q 6-8 hr
Ampicillin/sulbactam	3 g	1.5-3 g q 8-12 hr	1.5-3 g q 8 hr	1.5-3 g q 8 hr	1.5-3 g q 6-8 hr
Caspofungin	70 mg	50 mg q 24 hr	50 mg q 24 hr	50 mg q 24 hr	50 mg q 24 hr
Cefazolin	2 g	1-2 g q 12 hr	1-2 g q 8 hr หรือ 2 g q 12 hr	1-2 g q 8 hr หรือ 2 g q 12 hr	1-2 g q 8 hr หรือ 2 g q 12 hr
Cefepime	2 g	1-2 g q 12 hr	1-2 g q 8 hr หรือ 2 g q 12 hr	1-2 g q 8 hr หรือ 2 g q 12 hr	1-2 g q 8 hr หรือ 2 g q 12 hr
Cefotaxime	-	1-2 g q 8-12 hr	1-2 g q 8 h	1-2 g q 8 h	1-2 g q 6-8 hr
Ceftazidime	2 g	1-2 g q 12 hr	1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 hr	1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 hr	1-2 g q 8 h หรือ 2 g q 12 hr
Ceftriaxone	2 g	1-2 g q 12-24 hr	1-2 g q 12-24 hr	1-2 g q 12-24 hr	1-2 g q 12-24 hr
Ciprofloxacin	-	200-400 mg q 12-24 hr	400 mg q 12-24 hr	400 mg q 12-24 hr	400 mg q 12 hr
Colistin	-	2.5 mg/kg q 48 hr	2.5 mg/kg q 48 hr	2.5 mg/kg q 48 hr	2.5 mg/kg q 48 hr
Fluconazole	400-800 mg	200-400 mg q 24 hr	400-800 mg q 24 hr	400-800 mg q 24 hr	800 mg q 24 hr

Fluconazole

400-800 mg

200-400 mg q 24 hr

400-800 mg q 24 hr

800 mg q 24 hr

ยาด้านจุลชีพ	ขนาดยาเริ่มต้น สำหรับ CRRT	CWH	Maintenance dose สำหรับ CRRT	CVHDF
Gentamicin				
- Mild UTI หรือ synergy	2-3 mg/kg	1 mg/kg q 24-36 hr (redose when Cp < 1 mg/L)		
- Moderate-severe UTI		1-1.5 mg/kg q 24-36 hr (redose when Cp < 1.5-2 mg/L)		
- Systemic GNR infection		1.5-2.5 mg/kg q 24-48 hr (redose when Cp < 3-5 mg/L)		
Imipenem	1 g	500 mg q 8 hr	500 mg q 6-8 hr	500 mg q 6 hr
Itraconazole	-	200 mg q 12 hr x 4 then 200 mg q 24 hr	200 mg q 12 hr x 4 then 200 mg q 24 hr	200 mg q 12 hr x 4 then 200 mg q 24 hr
Levofloxacin	500-750 mg	250 mg q 24 hr	250-500 mg q 24 hr	250-750 mg q 24 hr
Linezolid	-	600 mg q 12 hr	600 mg q 12 hr	600 mg q 12 hr
Meropenem	1 g	0.5-1 g q 12 hr	0.5-1 g q 8-12 hr	0.5-1 g q 8-12 hr
Moxifloxacin	-	400 mg q 24 hr	400 mg q 24 hr	400 mg q 24 hr
Penicillin G	4 MU	2 MU q 4-6 hr	2-3 MU q 4-6 hr	2-3 MU q 4-6 hr
Piperacillin/tazobactam	-	2.25-3.375 q 6-8 hr	2.25-3.375 q 6 hr	3.375 q 6 hr
Tigecycline	100 mg	50 mg q 12 hr	50 mg q 12 hr	50 mg q 12 hr
TMP-SMX	-	2.5-7.5 mg/kg (TMP) q 12 hr	2.5-7.5 mg/kg (TMP) q 12 hr	2.5-7.5 mg/kg (TMP) q 12 hr
Vancomycin	15-25 mg/kg	10-15 mg/kg q 24-48 hr	10-15 mg/kg q 24 hr	10-15 mg/kg q 12 hr
Voriconazole	400 mg p.o. q 12 h x 2	200 mg p.o. q 12 hr	200 mg p.o. q 12 hr	200 mg p.o. q 12 hr

ขณะที่ในทางปฏิบัติมีการนำ effluent rate จากการกำหนดการรักษาด้วย CRRT มาประมาณค่า creatinine clearance เช่น ultrafiltration flow rate เท่ากับ 1500 mL/h แล้วนำค่านี้มาปรับเป็นหน่วยของ mL/min เพื่อประมาณค่า creatinine clearance (ในที่นี้เท่ากับ 25 mL/min) แล้วพิจารณากำหนดขนาดยาตามข้อแนะนำของยาแต่ละชนิดที่ creatinine clearance ในระดับที่คำนวณได้ เป็นต้นซึ่งวิธีนี้เป็น การประมาณค่า CRRT clearance เพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้พิจารณาขนาดยาจากค่า total clearance ซึ่งเป็นผลรวมระหว่าง clearance ที่เกิดจากกระบวนการ CRRT และ clearance ที่เกิดจากร่างกายขจัดยาออก (endogenous clearance) และยังไม่ได้พิจารณาถึงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงจากการเกิดจากภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น volume of distribution ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ทำให้การกำหนดขนาดยาด้วยวิธีนี้อาจกำหนดขนาดยาที่ต่ำเกินไป

นอกจากนั้นยังมีข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถสรุปข้อมูลเพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องได้ตามกลุ่มยาดังนี้

2.1 Aminoglycosides

จากข้อมูลการศึกษาพบว่า การกำหนดขนาดยาด้วยขนาดยามาตรฐานจากเอกสารอ้างอิงต่างๆ ไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ได้ เนื่องจากในผู้ป่วยวิกฤตมีปริมาตรการกระจายยาที่เพิ่มสูงขึ้นและการขจัดยาที่ลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ดังนั้นควรกำหนดขนาดยาให้สูงขึ้นและลดความถี่ของการให้ยาลงเพื่อให้สัดส่วนของ C_{max}/MIC ใกล้เคียง 8-1-0 ร่วมกับการปรับขนาดยาในครั้งถัดไปโดยอาศัยการติดตามระดับยาในเลือด¹²

2.2 β -Lactam

ผลการศึกษาของ Seyler และคณะ¹⁰ พบว่าขนาดยา piperacillin/tazobactam, cefepime และ ceftazidime ที่ให้ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องไม่เพียงพอในการเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์สำหรับการฆ่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ในช่วง 24-48 ชั่วโมงแรกของการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ นอกจากนี้ข้อสรุปของการศึกษาได้แนะนำการกำหนดขนาดยาในขนาดสูงหรือเพิ่มเวลาในการหยุดยาให้นานขึ้นเพื่อคงระดับยาในเลือดให้เพียงพอตลอดช่วงห่างในการให้ยา อย่างไรก็ตามการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มนี้มีความแตกต่างกันในด้านลักษณะของ CRRT และขนาดยาที่ใช้ในแต่ละการศึกษา ทำให้ข้อมูลปัจจุบันไม่เพียงพอในการกำหนดขนาดยามาตรฐานสำหรับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องได้¹²

2.3 Glycopeptides

ยากลุ่ม glycopeptide จัดเป็นยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี ดังนั้นการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องจึงส่งผลกระทบต่อการจัดยาออกจากร่างกาย โดยที่สามารถจัดยาออกจากร่างกายได้สูงถึงร้อยละ 50 ของการจัดยารวมทั้งหมดยากลุ่มนี้¹⁵ ขนาดยาที่แนะนำโดยทั่วไปไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในการฆ่าเชื้อได้ จึงควรให้ loading dose เช่น ยา vancomycin ในขนาด 20 mg/kg เพื่อเข้าถึงเป้าหมายได้ดียิ่งขึ้น ร่วมกับการกำหนดขนาดยารั้งต่อไปด้วยการใช้การติดตามระดับยาในเลือด¹²

2.4 Fluoroquinolones

ขนาดยา ciprofloxacin ที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะการทำงานของไตบกพร่องหรือได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยาลงมากเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่น เนื่องจากการจัดยา ciprofloxacin ประมาณร้อยละ 30 ของการจัดยารวมอาศัยการทำงานของตับเป็นหลัก ดังนั้นการปรับขนาดยาจึงมีบทบาทเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับและไตลดลงทั้งคู่ เพื่อให้เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์¹²

สรุป

การกำหนดหรือปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันให้เหมาะสม เป็นส่วนสำคัญส่วนหนึ่งในการรักษาการติดเชื้อ เภสัชกรควรมีความรู้ความเข้าใจในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ และเข้าใจถึงเทคนิคต่างๆ ของการบำบัดทดแทนไต เพื่อกำหนดขนาดยาให้มีความเหมาะสม โดยมุ่งหวังให้เกิดผลการรักษาที่ดี ลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาได้

บรรณานุกรม

1. Casaer MP, Mesotten D, Schetz MR. Bench-to-bedside review: metabolism and nutrition. *Crit Care*. 2008;12:222.
2. 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;29:562-77.
3. 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;44:1009-34.
4. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37:840-51; quiz 59.

5. Livornese LL, Jr., Slavin D, Gilbert B, Robbins P, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18:551-79, viii-ix.
6. Tegeder I, Bremer F, Oelkers R, Schobel H, Schuttler J, Brune K, et al. Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2640-5.
7. A PK/PD approach to antibiotic therapy, RxKinetics, Plattsburg, MO. [cited 2008 Jun]. Available from: http://www.rxkinetics.com/antibiotic_pk_pd.html
8. Bergman SJ, Speil C, Short M, Koirala J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antibiotic use in high-risk populations. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21:821-46, x.
9. สุทธิพร ภัทรชยากุล. Application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in rational antimicrobial use. ใน: สุวัฒน์ จุฬาวินทล, เนติ สุขสมบูรณ์, บรรณาธิการ. *Advances in pharmaceutical care and pharmacotherapeutics.* กรุงเทพฯ: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2546. หน้า 79-90.
10. 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:R137.
11. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med.* 2012;40:1523-8.
12. Jamal JA, Economou CJ, 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.
13. วรางคณา พิชัยวงศ์. การฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy-CRRT). ใน: สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, เกรียง ตั้งสง่า, เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: เท็กซ์แอนด์เจอร์นัลพับลิเคชั่น; 2550. หน้า 765-813.
14. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:645-51.
15. Chajamorn W, Jitsurong A, Wiwattanawongsa K, Wanakamane U, Dandecha P. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38:152-6.