持続的血液濾過及び持続的血液濾過透析による薬物除去の影響因子の検索と除去の寄与率に関する調査研究

鈴木富美,^a 花田和彦,^{*,a,b} 本木麻里子,^b 緒方宏泰^{a,b}

Study of Factors Affecting Drug Extraction during Continuous Hemofiltration and Hemodiafiltration, and the Contribution of Extraction to Systemic Clearance

Fumi Suzuki,^a Kazuhiko Hanada,^{*,a,b} Mariko Motoki,^b and Hiroyasu Ogata^{a,b}

^aCourse of Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Science;

and ^bDepartment of Biopharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University;

2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan.

(Received November 15, 2011; Accepted December 14, 2011; Published online December 20, 2011)

The aim of this study was to elucidate the factors affecting dialysis clearance and the need for additional doses of drugs during and after continuous hemofiltration (CHF) and hemodiafiltration (CHDF). We performed a literature search of MEDLINE using the terms hemofiltration OR hemodiafiltration AND pharmacokinetics to obtain the clearances of CHF and CHDF in a clinical setting. The relationships between molecular weight, the unbound fraction (fuB), ultrafiltration flow rate (UFR) and dialysis flow rate were analyzed. The need for additional doses of certain drugs was also discussed based on the ratio of dialysis and systemic clearances. The clearance of CHF for 32 reported drugs was significantly correlated with the product of fuB×UFR ($r=0.841$, $p<0.001$), and furthermore the plots obtained lay on a line of $y=x$. The clearance of CHDF also showed good correlation with the product of fuB×UFR ($r=0.795$, $p<0.001$), but the plots were higher than the line for $y=x$, suggesting that additional clearance by dialysis was not negligible. The elimination by both forms of dialysis for drugs excreted mainly *via* the kidneys, and with a higher fuB, was considerable. The extent of drug clearance by both CHF and CHDF is determined mainly by fuB and UFR. The ratio of dialysis clearance to systemic clearance should be estimated to determine the contribution of CHF and CHDF.

Key words—drug extraction; continuous hemofiltration; continuous hemodiafiltration; protein binding; filtration rate

緒 言

救急・集中治療領域において、急性血液浄化療法は必要不可欠な治療手段の1つとなっている。急性血液浄化療法は治療間隔により持続的血液浄化法と間歇的血液浄化法に分類され、1日あたり24時間持続的に行うことを開始時に設定した場合を持続的とする。持続的浄化法には、持続的血液透析、持続的血液濾過 (CHF)、持続的血液濾過透析 (CHDF) 及び腹膜透析が挙げられる。CHFの特徴は限外濾過により血液から大量の体液を除去し、電解質で補正した補液を体内に補充することによって体液中に含まれる老廃物や病因物質を除去することにある。濾過による除去特性は、分子量が数百程度の小分子物質から1–2万程度の低分子タンパクやサイトカ

インなどの大分子物質まで一定の割合で除去できる点である。CHDFは、血液濾過による除去と拡散の原理で物質を除去する血液透析を組み合わせた方法である。血液透析は拡散機構により、小分子物質ほど高い除去性能が得られるため、CHDFでは小分子物質から低分子タンパクまで幅広く除去することが可能で、かつ除去効率を向上することが可能となる。

CHFあるいはCHDF施行中における薬物除去の程度を知ることは、それら施行患者の薬物投与設計に際して不可欠な情報である。Boumanらは血液濾過による除去の大きさから抗菌薬の用法・用量の検討を行い、血液濾過による除去を予測することの重要性を示している。¹⁾ しかしながら、その薬物除去の情報は少なく、CHFあるいはCHDF施行中あるいは施行後に薬剤の効果を維持するために追加投与すべきかどうかの考え方が確立していない。そこで

^a明治薬科大学大学院臨床薬学専攻, ^b同薬剤学教室

*e-mail: hanada@my-pharm.ac.jp

本研究では、腎機能不全の患者に対して CHF あるいは CHDF を施行した場合に、どのような薬剤について追加投与を行うべきかの情報を提案することを目的に、両施行法の透析クリアランスの決定因子の検索並びに CHF 施行患者におけるクリアランスの評価と透析による除去の寄与率について検討を行った。

方 法

1. 検索条件 MEDLINE をデータベースとし、1966–2006 年 12 月の期間を検索対象とした。検索用語と組合せは、hemofiltration OR hemodiafiltration AND pharmacokinetics を用い、さらに humans を制限語として該当論文を抽出した。なお、タンパク結合率の高い薬物に対しては、腎機能低下患者において結合率が変化する可能性があるため、腎機能低下患者におけるタンパク結合率の文献検索も行った。

2. 論文選択基準 論文選択基準は、薬物の透析クリアランス値 (CL_{CHF} , CL_{CHDF}) 及びそれらの算出方法、透析条件〔血流速度、透析液流速 (CHDF のみ)、濾過速度 (UFR)、膜の種類〕が記載されている文献とした。

3. 透析クリアランスの決定因子の解析 透析クリアランスの決定因子の解析は施行法毎に行い、分子量 (MW)、血中遊離形分率 (fuB)、UFR、 $fuB \times UFR$ 、透析液速度との相関性の検討を行った。ただし、 fuB の測定値の報告がなかった場合には 3 次資料の報告値を用いた。相関性の検討は、Pearson の相関係数によって行い、有意水準 5% 以下で判定した。解析は SPSS ver.10.1 (SPSS Inc.) を用いて行った。

4. クリアランス比 (CR) の算出 全身クリアランス (CL_{tot}) 及び尿中排泄率 (A_e) の値を Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics あるいは DrugDex[®] などの 3 次資料から得た。CHF を行っていないときの薬物の CL_{tot} 値に対し、行っているときの CL_{tot} 値の関係より、 CL_{CHF} の寄与の検討を行った。対象患者は腎不全であり、 CL_{tot} は腎外クリアランス (以下 CL_{eR}) に等しいとした。文献から得られた CL_{CHF} 値を用いてクリアランス比 ($CR = ((CL_{eR} + CL_{CHF}) / CL_{eR})$) を算出した。

結 果

検索された論文のうち *in vitro* の研究や CHF, CHDF 以外の施行法によるものを除外すると、CHF36 報 (30 薬物)、CHDF24 報 (15 薬物) が論文選択基準に合致した。CHF については小児を対象とした報告 3 報 (4 薬物) を除外し解析を行った。さらに同一薬剤で複数の文献から異なるデータが得られた場合は、各データの平均値を採用して検討を行った (Tables 1 and 2)。なお、オフロキサシンの報告値は 2 つの報告間の差が大きかったため、解析から除外した。

透析クリアランスの算出方法には以下の式が挙げられる。

$$CL_{CHF} = Sc \times QF \quad (1)$$

$$Sc = CF / CBI$$

$$CL_{CHF} = QBI \times (CBI - CBO) / CBI \quad (2)$$

$$CL_{CHDF} = Sc1 \times (QD + QF) \quad (3)$$

$$Sc1 = CFD / CBI$$

$$CL_{CHDF} = (QBO + QF) - QBO \cdot CBO / CBI \quad (4)$$

ここで、Sc はふるい係数、CBI は濾過器入口側血中薬物濃度、CBO は濾過器出口側血中薬物濃度、CF は濾液中薬物濃度、CFD は透析液、濾液中薬物濃度、QBI は濾過器入口側血流速度、QBO は濾過器出口側血流速度、QD は透析液流速、QF は濾過速度である。

Equation (1) は、CF と QF の積が薬物の濾過速度に対応するため、 CL_{CHF} = 薬物の濾過速度 / CBI の定義式を表したものであり、Eq. (2) は血流速度と薬物が濾過器を通過した際の抽出比から算出するものである。また、CHDF については濾過に加え、透析による除去も加わるため透析液流速が組み入れられている。Equation (1) 及び Eq. (2)、Eq. (3) 及び Eq. (4) の違いは濾過器への吸着があった場合に異なるクリアランス値を示すという点であるが、今回の文献調査においては Eq. (2) 及び Eq. (4) を用いて算出された報告はなく、吸着の有無についての考察はできなかった。

CL_{CHF} と分子量、 fuB 、UFR 及び $fuB \times UFR$ の関係は、それぞれ、 $r = 0.032$ ($p = 0.863$)、 $r = 0.583$ ($p < 0.005$)、 $r = 0.456$ ($p < 0.02$) 及び $r = 0.841$ ($p < 0.001$) であった (Fig. 1)。なかでも CL_{CHF} と $fuB \times UFR$ の相関性は高く、ほぼ $y = x$ の直線上にのる

Table 1. Pharmacokinetic Parameters, Molecular Weight, Ultrafiltration Rate, Clearances of 29 Drugs by Continuous Hemofiltration

No.	Drugs	fuB	Molecular weight (dalton)	UFR (mL/min)	CL _{CHF} (mL/min)	References	CL _{tot} (mL/min)	A _e (%)	CL _{eR} (mL/min)	CR
1	amikacin	0.96	585.6	11.6	13.1	2, 3	67	98	1.3	10.8
2	amoxicillin	0.87	365.4	13.2	10.0	3	250	94	15.0	1.7
3	cefepime	0.79	571.5	21.0	15.7	11, 12	133	80	26.6	1.6
4	cefmenoxime	0.23	511.5	13.1	6.9	16	296	77	68.1	1.1
5	cefpirome	0.90	514.7	38.8	30.2	14, 15	106	85	15.9	2.9
6	ceftazidime	0.83	546.6	13.2	5.0	3	112	95	5.6	1.9
7	ceftriaxone	0.57	554.6	25.0	16.6	13, 50	14	50	7.0	3.4
8	cefuroxime	0.67	424.4	14.2	11.0	7, 17	150	89	16.5	1.7
9	cilastatin	0.65	357.4	7.5	5.0	5, 6	200	70	60.0	1.1
10	ciprofloxacin	0.70	331.3	14.9	13.2	3, 10	500	70	150.0	1.1
11	famotidine	0.85	337.4	19.0	13.9	21	417	80	83.4	1.2
12	flucloxacillin	0.20	493.9	13.2	2.0	3	126	70	37.7	1.1
13	fluconazole	0.88	306.3	20.7	19.3	23, 24	16	80	3.2	7.0
14	fosfomycin	0.97	138.1	25.0	18.3	25	282	93	19.7	1.9
15	imipenem	0.85	299.4	11.6	13.9	3, 4, 5, 6	233	70	69.9	1.2
16	ketamine	0.53	237.5	16.7	10.8	9	809	4	776.2	1.0
17	levofloxacin	0.69	370.4	20.2	16.1	10, 32, 33	185	74	48.1	1.3
18	lorazepam	0.17	321.0	33.3	5.3	26	77	1	76.2	1.1
19	meropenem	0.78 ^{*2}	383.5	27.2	24.4	27–31	244	70	73.2	1.3
20	midazolam	0.04	325.0	33.3	0.9	26	333	0	333.0	1.0
21	netilmicin	0.96	475.6	13.2	12.0	3	91	85	13.7	1.9
22	penicillin G	0.60	372.5	13.2	11.0	3	517	82	93.0	1.1
23	phenytoin	0.36 ^{*1}	252.0	2.5	1.0	22	15	0	15.0	1.1
24	piperacillin	0.78	517.6	19.5	9.7	3, 18	167	75	41.8	1.2
25	sulfamethoxazole	0.60	253.3	13.2	10.0	3	26	20	20.8	1.5
26	tazobactam	0.68	300.0	25.8	20.8	18	134	80	26.8	1.8
27	ticarcillin	0.45	384.4	14.8	12.3	8	142	90	14.2	1.9
28	tobramycin	1.00	467.5	13.2	9.0	3	67	98	1.3	7.7
29	vancomycin	0.70	1448.6	15.8	15.0	3, 19, 20	67	97	2.0	8.5

^{*1} and ^{*2} are cited from reference 22 and 31, respectively.

関係性が見い出せた。同様に CL_{CHDF} と相関性が高いパラメータは、UFR ($r=0.795$, $p<0.001$), fuB $\times$ UFR ($r=0.747$, $p<0.002$) であり、分子量, fuB, 透析液流速には相関性がみられなかった (各 $r=-0.234$; $p=0.384$, $r=0.138$; $p=0.610$, $r=-0.082$; $p=0.762$; Fig. 2). CL_{CHDF} は fuB $\times$ UFR との関係において、 $y=x$ より傾きが大きくなっており、濾過

に加え透析による除去が加わっていることが要因となっていると考えられる。以上の結果より両施行法ともに透析クリアランスには fuB と UFR が主要な決定因子であることが確認された。

ここで、CR 値が 2 以上 (透析による除去の寄与が、透析をしていないときの薬物処理能力の同等以上) を示した薬物は、アミカシン、セフピロム、セ

Table 2. Blood Flow Rate, Dialysis Flow Rate, Ultrafiltration Rate and Clearances of 15 Drugs by Continuous Hemodiafiltration

Drugs	fuB	Molecular weight (Dalton)	Blood flow (mL/min)	Dialysate flow (mL/h)	UFR (mL/min)	CL _{CHDF} (mL/min)	References
acyclovir	0.79	225.2	200	900	13.3	17.0	34
cefepime	0.79 ^{*1}	571.5	160	819	23.2	32.6	11, 12
ceftazidime	0.82	546.5	150	1000	25.0	33.6	39
cilastatin	0.65	357.4	140	2250	8.3	14.0	6
ciprofloxacin	0.6	331.3	175	980	17.1	28.9	10, 38
fluconazole	0.88	306.3	95	1000	26.3	30.1	24, 42
gancyclovir	0.99	255.2	100	1000	19.2	26.3	35, 36
gentamicin	0.97	463.5	—	1000	7	5.2	37
imipenem	0.85	299.3	140	2250	8.33	23.0	6
levofloxacin	0.69	370.3	173	2017	19.2	23.9	10, 32
linezolid	0.7	337.3	200	1467	23.5	24.6	47, 48
meropenem	0.79 ^{*2}	383.5	136	1210	22.2	30.6	30, 31, 43, 44
morphine	0.65	668.7	200	900	10.0	9.0	46
moxifloxacin	0.6	401.4	—	1000	16.8	27.2	45
vancomycin	0.7	1448.6	163	750	20.6	17.1	40, 41

^{*1} and ^{*2} are cited from reference 7 and 31, respectively.

Fig. 1. Relationships between Hemofiltration Clearance and Molecular Weight, and the Product of the Unbound Fraction in Plasma and the Ultrafiltration Rate

フトリアキソン、フルコナゾール、トブラマイシン及びバンコマイシンであった (Table 1)。これらはすべて抗菌薬であり、腎排泄型で fuB が大きい傾向が示された。

考 察

本研究において、CHF、CHDF ともに透析クリアランスは fuB と UFR でほぼ決定されることが確

認された。通常の持続的血液浄化療法で使用される high-flux 膜は、pore サイズが大きく (20000–30000 Da)、小分子の薬物の非タンパク結合形の透過の障壁にはならないと考えられており、今回の報告で得られた分子量 138.06–1448.6 の範囲ではクリアランスに影響を与える要因とはならなかったと考えられる。一方、fuB との関係においては、タンパク結合した薬物は透析膜を通過できないため、fuB に比例

Fig. 2. Relationships between Hemodiafiltration Clearance and Molecular Weight, Dialysis Rate, and the Product of the Unbound Fraction in Plasma and the Ultrafiltration Rate

して透析クリアランスが大きくなることが示された。

実測の透析クリアランスと $\text{fuB} \times \text{UFR}$ から予測される透析クリアランスの関係が $y=x$ から外れる要因として、以下のことが考察される。予測値に比べ、実測の透析クリアランスが高値を示す場合、1つの要因として予測に用いた fuB が透析患者で異なることが示唆される。主にアルブミンに特異的に結合する薬物では、尿毒症などの腎障害時には血漿中タンパク結合率の低下が報告されており、特に binding-sensitive な薬物（タンパク結合率が高い：結合率としては 80% 以上）では大きく影響する。今回の解析では一部の薬物に対して、特にタンパク結合の高い薬物に対して腎障害患者における fuB 値を引用して解析に使用した（セフトリアキソンやフェニトイン）。セフメノキシムの実測透析クリアランスと予測クリアランスはそれぞれ、6.9 及び 3.0 mL/min であったが、予測に用いた fuB は腎機能正常者から得られた値 (0.23) であり、腎障害患者で得られた報告値 (0.56)⁴⁹⁾ を使用して計算すると実測値に近づく結果となった。これらの結果から、タンパク結合率が高く、アルブミンの結合部位に特異的に結合する薬物では、腎障害時における fuB 値を用いる、あるいは予測値よりも透析クリアランスは高値を示す可能性を考慮する必要があると考える。

一方、予測値に比べ、実測の透析クリアランスが低値を示す場合、1つの要因として濾過時における薬物の透析膜への吸着が示唆される。アミカシン、トブラマイシン、セフトリアキソンなどの薬物が acrylonitrile and sodium methallyl sulfonate copolymer (AN69) 膜への吸着することなどが報告され

ている。⁵⁰⁾ 今回、実測値と予測値が大きく異なったセフトアジム、ピペラシリン及びホスホマイシンの透析クリアランスは、それぞれ 5.0 と 11.2, 9.7 と 15.2 及び 18.3 と 24.3 mL/min であった。セフトアジムは polyamide 膜を、ホスホマイシンは polyethylene sulfone 膜が使用されていた。一方、ピペラシリンは 2 報の報告があり、polyamide 膜を使用した結果は予測値とほぼ一致したが、AN69 膜を使用した実測値は予測値の 50% 程度であり、膜の種類による吸着の差異が示唆された。

CL_{CHDF} と分子量との関係については相関性がみられなかったが、 CL_{CHF} と比較し低分子量物質でクリアランスがやや大きい傾向がみられた。これは、CHDF は血液濾過と血液透析を合わせた除去性能を持っており、血液透析の原理である拡散の影響により分子量の小さいものは拡散速度が速いためと考えられる。 CL_{CHDF} と fuB との関係については、 CL_{CHF} 同様 fuB の増大に伴い、透析クリアランスも増加する傾向がみられた。また透析液流速との関係については、今回の調査で得られた 819–2250 mL/h の速度では濃度勾配に影響を与えず、クリアランスを変動させる要因ではないことが確認された。

最後にこれらの結果を基に文献調査で得られた薬剤について、CHF を施行した場合の CL_{tot} 値が施行しない場合の CL_{tot} 値に比べ、透析による除去がどの程度影響するのかをまとめた (Table 1)。CHF 施行により CR 値が 2 以上を示した薬物のうち、セフトリアキソンを除く 6 薬物は主に腎排泄型で、 fuB 値の大きい薬剤であった。アミノグリコシド系抗生物質を使用する場合には濾過透析による除去は無視できないことが指摘される。一方、セフトリア

キソンは腎排泄が 50%程度であるが、全身クリアランスが小さく、かつ腎機能低下による遊離形分率の増加にともない透析クリアランスの寄与が大きくなったためであると考えられる。

なお、今回濾過透析クリアランス値には実測値を用いて解析したが、これらの実測値は異なる濾過速度で得られたものである。したがって、より高い濾過速度で透析を施行した場合には、透析クリアランスの寄与が大きくなる薬物もある（例えば、アモキシシリン、セフトチジム、セフトキシム、ホスホマイシン、ネチルマイシン）ことから、対象とする薬物と実際に施行する条件を加味してクリアランスの変化を判断する必要がある。さらに今回の解析では、腎機能が全くない条件下での見積もりであるため、対象患者の残存する腎機能を考慮した寄与率を実際には考慮する必要がある。さらに腎不全病態ではロラゼパムなどのように、腎外クリアランスも変化する可能性が指摘されている。⁵¹⁾ 今後はこれらの変化を定量的にとらえ、投与設計に応用していく必要がある。

結 論

持続血液濾過及び血液濾過透析における薬物の除去性に関する検討を行い、両施行法ともに薬物の血中遊離形分率及び限外濾過流速が除去の程度を決める要因であることが確認できた。また、これらの透析を施行する場合、全身クリアランスに対する透析クリアランスの寄与率が無視できない薬物として、主に腎排泄型であり、血漿タンパク結合率が小さい薬物が示された。

REFERENCES

- 1) Bouman C. S., van Kan H. J., Koopmans R. P., Korevaar J. C., Schultz M. J., Vroom M. B., *Intensive Care Med.*, **32**, 2013–2019 (2006).
- 2) Armendariz E., Chelluri L., Ptachcinski R., *Crit. Care Med.*, **8**, 675–676 (1990).
- 3) Joos B., Schmidli M., Keusch G., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **11**, 1582–1585 (1996).
- 4) Lawless S., Restaino I., Azin S., Corddry D., *Clin. Pharmacokinet.*, **25**, 80–82 (1993).
- 5) Keller E., Fecht H., Böhrer J., Schollmeyer P., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **4**, 640–645 (1989).
- 6) Vos M. C., Vincent H. H., Yzerman E. P., *Intensive Care Med.*, **18**, 282–285 (1992).
- 7) Gower P. E., Dash C. H., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **12**, 221–227 (1977).
- 8) Lindsay C. A., Bawdon R., Quigley R., *Pharmacotherapy*, **16**, 458–462 (1996).
- 9) Tsubo T., Sakai I., Okawa H., Ishihara H., Matsuki A., *Intensive Care Med.*, **27**, 1087–1090 (2001).
- 10) Malone R. S., Fish D. N., Abraham E., Teitelbaum I., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 2949–2954 (2001).
- 11) Isla A., Gascon A. R., Maynar J., Arzuaga A., Corral E., Martín A., Solinís M. A., Muñoz J. L., *Clin. Ther.*, **27**, 599–608 (2005).
- 12) Malone R. S., Fish D. N., Abraham E., Teitelbaum I., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 3148–3155 (2001).
- 13) Kroh U. F., Lennartz H., Edwards D. J., Stoeckel K., *J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 1114–1119 (1996).
- 14) Van der Werf T., Fijen J., Van de Merbel N. C., Spanjersberg R., Möller A. V., Ligtenberg J. J., Tulleken J. E., Zijlstra J. G., Stegeman C. A., *Intensive Care Med.*, **25**, 1427–1431 (1999).
- 15) Banyai M., Thalhammer F., El-Menyawi E., Heinz G., Traunmüller F., Siostrzonek P., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **67**, 368–372 (2000).
- 16) Evers J., Borner K., Koeppe P., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **44** (Suppl. 1), S31–S32 (1993).
- 17) Weiss L. G., Cars O., Danielson B. G., Grahnen A., Wikström B., *Clin. Nephrol.*, **30**, 282–286 (1988).
- 18) Arzuaga A., Maynar J., Gascón A. R., Isla A., Corral E., Fonseca F., Sánchez-Izquierdo J. A., Rello J., Canut A., Pedraz J. L., *J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 168–176 (2005).
- 19) Boereboom F. T., Ververs F. F., Blankestijn P. J., Savelkoul T. J., van Dijk A., *Intensive Care Med.*, **25**, 1100–1104 (1999).
- 20) Macias W. L., Mueller B. A., Scarim S. K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **50**, 688–694 (1991).
- 21) Saima S., Echizen H., Yoshimoto K., Ishizaki T., *J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 159–162 (1990).
- 22) Lau A. H., Kronfol N. O., *Ther. Drug Monit.*, **16**, 53–57 (1994).
- 23) Muhl E., *Mycoses*, **48** (Suppl. 1), 56–60 (2005).

- 24) Muhl E., Martens T., Iven H., Rob P., Bruch H. P., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 671–678 (2000).
- 25) Gattringer R., Meyer B., Heinz G., Guttman C., Zeitlinger M., Joukhadar C., Dittrich P., Thalhammer F., *J. Antimicrob. Chemother.*, **58**, 367–371 (2006).
- 26) Swart E. L., de Jongh J., Zuideveld K. P., Danhof M., Thijs L. G., Strack van Schijndel R. J., *Am. J. Kidney Dis.*, **45**, 360–371 (2005).
- 27) Ververs T. F., van Dijk A., Vinks S. A., Blankestijn P. J., Savelkoul J. F., Meulenbelt J., Boereboom F. T., *Crit. Care Med.*, **28**, 3412–3416 (2000).
- 28) Krueger W. A., Nesser G., Schuster H., Schroeder T. H., Hoffmann E., Heininger A., Dieterich H. J., Forst H., Unertl K. E., *Chemotherapy*, **49**, 280–286 (2003).
- 29) Tegeder I., Neumann F., Bremer F., Brune K., Lötsch J., Geisslinger G., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **65**, 50–57 (1999).
- 30) Giles L. J., Jennings A. C., Thomson A. H., Creed G., Beale R. J., McLuckie A., *Crit. Care Med.*, **28**, 632–637 (2000).
- 31) Isla A., Maynar J., Sanchez-Izquierdo J. A., Gascón A. R., Arzuaga A., Corral E., Pedraz J. L., *J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 1294–1304 (2005).
- 32) Guenter S. G., Iven H., Boos C., Bruch H. P., Muhl E., *Pharmacotherapy*, **22**, 175–183 (2002).
- 33) Hansen E., Buchere M., Jakob W., Lemberger P., Kees F., *Intensive Care Med.*, **27**, 371–375 (2001).
- 34) Khajehdehi P., Jamal J. A., Bastani B., *Clin. Nephrol.*, **54**, 351–355 (2000).
- 35) Kishino S., Takekuma Y., Sugawara M., Shimamura T., Furukawa H., Todo S., Miyazaki K., *J. Chromatogr. B*, **780**, 289–294 (2002).
- 36) Gando S., Kameue T., Nanzaki S., Hayakawa T., Nakanishi Y., *Crit. Care Med.*, **26**, 184–187 (1998).
- 37) Ernest D., Cutler D. J., *Crit. Care Med.*, **20**, 586–589 (1992).
- 38) Wallis S. C., Mullany D. V., Lipman J., Rickard C. M., Daley P. J., *Intensive Care Med.*, **27**, 665–672 (2001).
- 39) Mariat C., Venet C., Jehl F., Mwewa S., Lazarevic V., Diconne E., Fonsale N., Carricajo A., Guyomarc'h S., Vermesch R., Aubert G., Bidault R., Bertrand J. C., Zeni F., *Crit. Care*, **10**, R26 (2006).
- 40) Deldot M. E., Lipman J., Tett S. E., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **58**, 259–268 (2004).
- 41) Santre C., Leroy O., Simon M., Georges H., Guery B., Beuscart C., Beaucaire G., *Intensive Care Med.*, **19**, 347–350 (1993).
- 42) Kishino S., Koshinami Y., Hosoi T., Suda N., Takekuma Y., Gandoh S., Furukawa H., Todo S., Miyazaki K., *Ther. Drug Monit.*, **23**, 4–8 (2001).
- 43) Robatel C., Decosterd L. A., Biollaz J., Eckert P., Schaller M. D., Buclin T., *J. Clin. Pharmacol.*, **43**, 1329–1340 (2003).
- 44) Krueger W. A., Scheoeder T. H., Hutchison M., Hoffmann E., Dieterich H. J., Heininger A., Erley C., Wehrle A., Unertl K., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2421–2424 (1998).
- 45) Fuhrmann V., Schenk P., Jaeger W., Ahmed S., Thalhammer F., *J. Antimicrob. Chemother.*, **54**, 780–784 (2004).
- 46) Jamal J. A., Joh J., Bastani B., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **13**, 1535–1537 (1998).
- 47) Mauro L. S., Peloquin C. A., Schmude K., Assaly R., Malhotra D., *Am. J. Kidney Dis.*, **47**, E83–E86 (2006).
- 48) Kraft M. D., Pasko D. A., DePestel D. D., Ellis J. J., Peloquin C. A., Mueller B. A., *Pharmacotherapy*, **23**, 1071–1075 (2003).
- 49) Reitberg D. P., Cumbo T. J., Smith I. L., Schentag J. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 64–73 (1984).
- 50) Matzke G. R., Frye R. F., Joy M. S., Palevsky P. M., *Pharmacotherapy*, **20**, 635–643 (2000).
- 51) Morrison G., Chiang S. T., Koepke H. H., Walker B. R., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 646–652 (1984).