

คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทุนงบประมาณแผ่นดิน

ปี 2527

รายงานผลการวิจัย

เรื่อง



ระดับ gentamicin ในซีรัมหลังได้รับยาขนาดแรก(initial dose)
ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติและบกพร่อง และในผู้ป่วยขณะทำ hemodialysis

Serum level of gentamicin after initial single dose
administration via intravenous or intramuscular routes
in patients with normal and abnormal renal function and
patients on hemodialysis.

โดย

พิณทิพย์ พงษ์เพชร ภ.บ., วท.ม. (จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)
พิศิษฐ์ จีรวงศ์* พ.บ., Ph.D.
อมร ลีลารัมย์* พ.บ., ป.ชั้นสูงอายุรศาสตร์,
ว.ว. อายุรศาสตร์ทั่วไป
อมรรัตน์ ลีลาภรณ์** ภ.บ., วท.ม. (จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)
วิมลมาศ ลิปิพันธ์ ภ.บ., ภ.ม.

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

และ

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ และ ** ภาควิชาจุลชีววิทยา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล



กิติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ แพทย์ พยาบาล ตลอดจนเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง
ภาควิชาอายุรศาสตร์ และภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล ในความช่วยเหลือเกี่ยวกับข้อมูลและสิ่งส่งตรวจผู้ป่วย สถานที่
และอุปกรณ์ และภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่ให้การสนับสนุนการวิจัยครั้งนี้

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนงบประมาณโครงการวิจัย สำนัก
งานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

สารบัญ

	หน้า
กิติกรรมประกาศ	2
บทคัดย่อภาษาไทย	4-6
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	7-9
บทนำ	10
อุปกรณ์ แผนการดำเนินการและวิธีวิจัย	11-14
ผลการวิจัย	15-16
ตารางแผนภูมิ	17-23
วิจารณ์ผลการวิจัย	24-29
บรรณานุกรม	30-34

ระดับ gentamicin ในซีรัมหลังได้รับยาขนาดแรก (initial dose)
 ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติและบกพร่อง และในผู้ป่วยขณะทำ hemodialysis

พิณทิพย์ พงษ์เพชร, พิเศษฐ์ จีรวงศ์*, อมร สิลารัตน์*,
 อมรรัตน์ สิลารัตน์**, วิมลมาศ ลิปิพันธ์



ภาควิชาจุลชีววิทยา, คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

** ภาควิชาจุลชีววิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ศึกษาระดับ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วยไทย 40 ราย ภายหลังได้รับ gentamicin ขนาดแรก (initial dose) 1.5-2.0 มก/กก (น้ำหนักตัว) โดยทางฉีดเข้ากล้ามเนื้อและเข้าหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติและผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่อง (impairment of renal function) โดยวิธี microbiological assay.

ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติ 23 ราย โดยการบริยายทางเข้ากล้ามเนื้อ 16 ราย peak (ระดับสูงสุด) พบหลังได้รับยา 1 ชั่วโมง ระดับยาเฉลี่ย \pm SD (standard deviation) หลังได้รับยา ½, 1, 3, 6 และ 8 ชั่วโมงหรือระดับ trough เท่ากับ 3.60 ± 1.23 , 4.44 ± 1.51 , 1.90 ± 0.58 , 1.34 ± 0.16 และต่ำกว่า 0.64 มก/ล ตามลำดับ พิสัย (range) ของระดับ peak เท่ากับ 2.01-7.20 มก/ล และโดยการบริยายทางเข้าหลอดเลือดดำ 7 ราย ระดับ peak พบหลังได้รับยาครึ่งชั่วโมง และพิสัยของระดับ peak เท่ากับ 2.18-6.72 มก/ล ระดับยาเฉลี่ยหลังได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำ ½, 1, 3, และ 8 ชั่วโมง หรือระดับ trough เท่ากับ 4.23 ± 1.73 , 2.96 ± 1.0 , 1.70 ± 0.69 และต่ำกว่า 0.64 มก/ล ในผู้ป่วยพวกแรกนี้มีเพียง 7 รายใน 22 รายที่ตรวจพบระดับ peak สูงกว่า 5 มก/ล และ 5 รายใน 23 รายมีระดับ trough สูงกว่า 0.64 มก/ล และค่าสูงสุดเท่ากับ 1.00 มก/ล

ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่อง 17 ราย แบ่งออกเป็น 4 พวก

พวกที่ 1) ผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่มีระดับ creatinine ในซีรัม 2.0-2.4 มก% หลังได้รับยาเข้ากล้ามเนื้อ เนื้อ ½, 1, 3, และ 8 ชั่วโมง ระดับยาเฉลี่ยในซีรัม เท่ากับ 3.13 ± 0.17 , 4.47 ± 1.01 , 3.23 ± 0.73 และ 2.02 ± 0.82 มก/ล ตามลำดับ พิสัยระดับ peak เท่ากับ 3.66-6.15 มก/ล

พวกที่ 2) ผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่มีระดับ creatinine 5.6-12.0 มก% ระดับ peak เฉลี่ยหลังฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เท่ากับ 2.15 ± 0.79 มก/ล พิสัย เท่ากับ 1.88-3.54 มก/ล และระดับ trough เฉลี่ย 0.91 ± 0.25 มก/ล

พวกที่ 3) ผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine 15.0-20.0 มก% จำนวน 4 ราย ระดับ peak เฉลี่ยหลังได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำ เท่ากับ 3.79 ± 0.88 มก/ล พิสัย เท่ากับ 2.68-4.68 มก/ล และระดับยาก่อนผู้ป่วยจะเข้ารับการทำ hemodialysis (96 ชั่วโมง หลังได้รับยา) เท่ากับ 1.26 ± 0.23 มก/ล และ

พวกที่ 4) ผู้ป่วยอีก 4 รายที่มีระดับ creatinine 15.0-20.0 มก% ระดับ peak เฉลี่ยหลังได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำ เท่ากับ 3.72 ± 0.99 มก/ล ผู้ป่วย 2 รายหลัง ทำ hemodialysis 3 ชั่วโมงครึ่ง ระดับยาในซีรัมลดลง 60.3 และ 68.5% และผู้ป่วย อีก 2 รายภายหลังทำครบ 5 ชั่วโมง ระดับยาลดลง 58.4 และ 82.9% ในผู้ป่วยกลุ่มสอง นี้ 17 รายมีเพียง 2 รายที่มีระดับ peak สูงกว่า 5 มก/ล

ถึงแม้ว่าจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย จากผลการศึกษาแสดงว่า ภายหลังการบริหาร gentamicin ขนาด 1.5-2.0 มก/กก ในครั้งแรกกับผู้ป่วยทั้ง เข้ากล้ามเนื้อ เนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำ ให้ระดับ peak เฉลี่ยค่อนข้างต่ำ มีผู้ป่วยเพียง 9 รายใน 39 รายที่ตรวจพบระดับ peak สูงกว่า 5 มก/ล โดยปกติในการรักษาโรคติดเชื้อทั่ว ๆ ไปต้องการระดับยาในซีรัม เท่ากับ 5-8 มก/ล นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ ระดับ trough ก็มีค่าต่ำมากด้วย คณะผู้ศึกษามีความเห็นว่าการบริหารยา gentamicin ครั้งแรก เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อควรมีการแก้ไข เพื่อให้ได้ขนาดที่เหมาะสม โดยการเพิ่มขนาด และหรือความถี่ในการบริหารยาก็ได้ ในการใช้ยา gentamicin เพื่อรักษาโรคติดเชื้อใน ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมสูงกว่า 5 มก%

การบริหารยาเข้าทางหลอดเลือดดำจะให้ระดับยาในซีรัมสูงกว่าการบริหารยาเข้าทางกล้ามเนื้อ และในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการทำ hemodialysis การให้ยาขนาดต่อไปควรทำทันทีภายหลังเสร็จการทำ hemodialysis และควรปรับขนาดให้พอเหมาะ อย่างไรก็ตามการใช้ gentamicin ขนาดสูงในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อซึ่งมีไตทำงานปกติหรือไม่ก็ตามต้องใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ ทั้งนี้เพื่อป้องกันหรือหลีกเลี่ยงการเกิดผลพิษ (toxic effect)

Serum level of gentamicin after initial single dose administration via intravenous or intramuscular routes in patients with normal and abnormal renal function and patients on hemodialysis.

Pintip Pongpech, Phisit Chirawong^{*}, Amorn Leelarasamee^{*},
Amornrut Leelaporn^{**}, Vimolmas Lipipan.

Department of Microbiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University, Bangkok 10500

^{*} Department of Medicine and ^{**} Department of Microbiology,
Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol
University, Bangkok 10700

Abstract

Gentamicin levels were determined employing microbiological assay method in the serum of 40 Thai patients with and without renal dysfunction after a single dose of 1.5-2.0 mg/kg body weight given intramuscularly or intravenously.

Fourty patients were divided into 2 groups: group 1 with normal renal function (23 cases), and group 2 with renal impairment (17 cases). In group 1, sixteen patients received the drug intramuscularly while the other seven received intravenously. Group 2 was further divided into 4 subgroups according to their serum creatinine levels as follow: subgroup 2a, with serum creatinine of 2.0-2.4 mg% composed of 5 cases; subgroup 2b with creatinine level of 5.6-12.0 mg% composed of 4 cases; subgroup 2c with creatinine level of 15.0-20.0 mg% composed of 4 cases; and subgroup 2d with creatinine level of

15.0-20.0 mg% composed of 4 cases and were on hemodialysis at the time of determination. A single dose of gentamicin (1.5-2.0 mg/kg body weight) was given intramuscularly in subgroups 2a and 2b and intravenously in subgroups 2c and 2b.

After administration of the antibiotic, approximately 5 ml of venous blood were taken for serum gentamicin level determination at $\frac{1}{2}$, 1, 3, 6 and 8 hours. In some cases, particularly the patients in group 2, blood samples were also collected at 44 and 96 hours.

The average peak value of serum gentamicin of patients with normal renal function when given intramuscularly was found at 1 hour (4.44 ± 1.51 mg/l, range 2.01-7.20 mg/l). Serum level of gentamicin in these patients decreased as the function of time, being 1.34 ± 0.16 mg/l and trough value of less than 0.64 mg/l at 6 and 8 hours respectively. Patients in the same group but received the drug intravenously showed the serum peak level as early as 30 minutes. The average concentration was not significantly different from those received intramuscularly (4.23 ± 1.73 mg/l, range 2.18-6.72 mg/l).

Studies in patients with renal impairment (17 cases) showed the following results. Group 2a, patients with serum creatinine level of 2.0-2.4 mg%, serum gentamicin levels after intramuscular injection at $\frac{1}{2}$, 1, 3 and 8 hours were 3.13 ± 0.17 , 4.47 ± 1.01 , 3.23 ± 0.73 and 2.02 ± 0.82 mg/l respectively. The peak range in this group was 3.66-6.15 mg/l. The average peak level of patients in group 2b (serum creatinine, 5.6-12.0 mg%) after intramuscular injection was 2.51 ± 0.79 mg/l : the range was 1.88-3.54 mg/l; and the trough value was 0.91 ± 0.25 mg/l. Patients in group 2c whose serum creatinine level was between 15.0-20.0 mg% showed the serum peak value of 3.79 ± 0.88 mg/l with range of 0.68-4.68 mg/l after intravenous injection. The

serum concentration of this antibiotic in this group of patient at 96 hours was 1.26 ± 0.23 mg/l. This concentration was also considered as the concentration prior to hemodialysis. Patients in group 2d whose serum creatinine was also in the range of 15.0-20.0 mg% showed peak level of 3.72 ± 0.99 mg/l before the dialysis. Three and a half after dialysis serum levels of gentamicin decreased to 60.3% and 68.5% in two patients, and to 58.4% and 82.9% in another two patients at 5 hours after.

Although the number of patients included in this study was rather limited, however, the results obtained suggest that at the initial dose of 1.5-2.0 mg/kg body weight used, regardless of the route of administration, the serum peak value was somewhat lower than theoretically desired. Only 9 out of 39 cases had serum peak value higher than 5 mg/l. The desirable peak serum concentration should be at least 5 mg/l or higher. In parallel, the trough value was also found to be low. Taken together, we suggest that the method of administration of gentamicin should be modified to meet the above mentioned requirement, either by increasing the dose and or by increasing the frequency of administration. In addition, gentamicin via intravenous route is highly recommended for patients with renal impairment or having serum creatinine level higher than 5 mg% in order to achieve serum therapeutic level. It is also essential to note that the dose of gentamicin used in hemodialyzed patients should be carefully adjusted. However, precaution must be taken when high dose of gentamicin is used in order to prevent or avoid its toxicity.



บทนำ

การใช้ gentamicin ร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น ๆ เพื่อรักษาโรคติดเชื้อนั้น ให้ทั้งผลเสริมฤทธิ์กัน (synergistic) ⁽¹⁻³⁾ และผลต้านฤทธิ์กัน (antagonistic) ⁽⁴⁻⁷⁾ นอกจากนี้อาจจะเกิดผลต้านฤทธิ์กันซึ่งไม่ให้ผลดีต่อการรักษาแล้ว ในบางครั้งการใช้ gentamicin ร่วมกับยาอื่น ยังมีผลเสริมกันในการทำให้เกิดผลพิษ (toxic effect) โดยเฉพาะต่อไต เช่น เมื่อใช้ gentamicin ร่วมกับ Furosemide, cephalothin ⁽⁸⁻⁹⁾ ดังนั้นการใช้ gentamicin อย่างเดียวจึงยังมีผู้ใช้กันอยู่ gentamicin เป็น aminoglycoside ชนิดหนึ่งที่ได้ผลดีในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่มกรัมลบและ Staphylococcus aureus ^(4,10) และมีราคาถูกเมื่อเทียบกับ aminoglycoside ตัวอื่น อย่างไรก็ตามการใช้ gentamicin ต้องคำนึงถึงพิษของยาต่อหูรวมทั้งการทรงตัวและการได้ยิน (ototoxicity) และโดยเฉพาะต่อไต (nephrotoxicity) ถึงแม้จะมีรายงานว่าระดับ gentamicin ในซีรัมไม่มีความสัมพันธ์ต่อผลการเกิดผลพิษต่อไต ^(11,12) แต่อัตราการเกิดผลพิษต่อไตและหูพบได้สูงในผู้ป่วยที่มีระดับ peak และ trough ของยาในซีรัมสูงกว่า 12 และ 2 มก/ล ^(13,14) สำหรับสาเหตุสำคัญประการหนึ่งของการล้มเหลวของการใช้ gentamicin ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อรวมทั้งที่มีภาวะ septicemia หรือ bacterial endocarditis คือการให้ยาขนาดที่มีระดับความเข้มข้นในซีรัมไม่สูงพอที่จะทำลายแบคทีเรียได้ ดังนั้นการตรวจหาระดับยาในซีรัมจึงมีประโยชน์มากต่อการรักษาผู้ป่วย นอกจากจะทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดที่พอเหมาะแล้ว ยังอาจช่วยลดอัตราการตายและการเกิดผลพิษอีกด้วย

วัตถุประสงค์และเหตุผลในการตรวจหาระดับ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วยระยะต่าง ๆ กันทั้งที่มีไตทำงานปกติและไตทำงานบกพร่อง ตลอดจนระดับ gentamicin ขณะผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาด้วยการทำ hemodialysis คือ 1. รายงานการศึกษาระดับ gentamicin ในซีรัมในบ้านเราน้อยมาก 2. ต้องการทราบปริมาณการดูดซึมของ gentamicin ที่ใช้อยู่ในโรงพยาบาลศิริราช และระดับ gentamicin ในซีรัมระยะต่าง ๆ นับตั้งแต่ peak จนถึง trough ภายหลังผู้ป่วยได้รับ gentamicin ครั้งแรกหรือขนาดแรก (initial dose) ซึ่งมีความสำคัญมากสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ และ 3. เพื่อนำข้อมูลเหล่านี้ไปใช้พิจารณาเลือกขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับขนาดแรกและขนาดต่อ ๆ ไป (maintenance dose) ให้กับผู้ป่วยอื่น ๆ ต่อไป

อุปกรณ์ แผนการดำเนินการและวิธีวิจัย

1. ผู้ป่วย

ศึกษาผู้ป่วย 40 ราย เป็นชาย 21 ราย หญิง 19 ราย อายุระหว่าง 25-80 ปี (อายุเฉลี่ย 49.6 ปี) ผู้ป่วยทั้งหมดมีประวัติไม่ได้รับยาต้านจุลชีพภายในระยะเวลาอย่างน้อย 3 วันก่อนทำการศึกษา แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มหนึ่ง ประกอบด้วยผู้ป่วย 23 ราย ที่มีการทำงานของไตปกติโดยมีระดับ creatinine ในซีรัมต่ำกว่า 1.5 มก% ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับ gentamicin ขนาด 1.5-2.0 มก/กก (น้ำหนักตัว) สำหรับครั้งแรกและต่อไปทุก ๆ 8 ชั่วโมง โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 16 ราย และหยดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ เสร็จภายในเวลา 30 นาที โดยผสมยาในน้ำเกลือ 0.9% ประมาณ 100 มล 7 ราย

กลุ่มสอง ประกอบด้วยผู้ป่วย 17 รายที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แบ่งออกได้ เป็น 4 พวก ผู้ป่วยพวกที่ 1 ประกอบด้วยผู้ป่วย 5 รายมีระดับ creatinine ในซีรัมระหว่าง 2.0-2.4 มก% พวกที่ 2 ประกอบด้วยผู้ป่วย 4 รายมีระดับ creatinine 5-12 มก% พวกที่ 3 จำนวนผู้ป่วย 4 รายมีระดับ creatinine 15-20 มก% และพวกที่ 4 จำนวน 4 รายมีระดับ creatinine 15-20 มก% และกำลังได้รับการทำ hemodialysis ผู้ป่วยพวกที่ 3 และ 4 เป็นผู้ป่วยที่มีไตไม่ทำงานจัดอยู่ในขั้นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage of chronic renal failure) ผู้ป่วยกลุ่มสองทั้งหมดนี้ได้รับ gentamicin ขนาด 1.5-2.0 มก/กก (น้ำหนักตัว) สำหรับครั้งแรก ระยะห่างของการบริหารยา (interval of administration) ครั้งต่อ ๆ ไปคำนวณจากระดับ creatinine ในซีรัมโดยใช้สูตร "ระยะห่างของการบริหารยา (ชั่วโมง) = ระดับ creatinine ในซีรัม x 8"

2. Hemodialysis

ผู้ป่วยกลุ่มสองพวกที่ 4 ได้รับการทำ hemodialysis ที่หน่วยไตเทียม ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.ศิริราช เครื่อง dialyzer และวิธีการทำ hemodialysis โดยสังเขปมี ดังนี้ membrane ของเครื่องทำด้วย curophane มีความหนา 11 ไมโครเมตร และพื้นที่ผิว 1.0 ตารางเมตร ขณะทำ dialysis ใช้ dialysate flow rate 500 มิลลิลิตรต่อนาที และ blood flow rate 200 มิลลิลิตรต่อนาที



3. การเก็บตัวอย่างซีรัม

เจาะเลือดประมาณ 5 มล ต่อตัวอย่างจากหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยทุกรายถูกเจาะเลือดก่อนได้รับ gentamicin เพื่อตรวจหาฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย (serum antibacterial activity) ต่อ Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis) ATCC 12228 ในผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง หลังได้รับ gentamicin ครั้งแรก 17 รายถูกเจาะเลือดหลังได้รับยาครึ่ง, หนึ่ง, สาม และแปด ชั่วโมง (trough serum) อีก 6 ราย ถูกเจาะเลือดหลังได้รับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หนึ่ง และหก ชั่วโมง (2 ชั่วโมงก่อนจะได้รับครั้งต่อไป) ในผู้ป่วยกลุ่มสองหลังได้รับ gentamicin ครั้งแรก พวกที่ 1 5 รายที่มีระดับ creatinine 2.0-2.4 มก% ถูกเจาะเลือดหลังได้รับยาครึ่ง, หนึ่ง, สาม และแปดชั่วโมง ยกเว้นผู้ป่วยหนึ่งรายเก็บตัวอย่างเลือดได้ที่หนึ่ง และแปดชั่วโมง พวกที่ 2 และ 3 8 รายที่มีระดับ creatinine 5-12 และ 15-20 มก% ถูกเจาะเลือดหลังได้รับยาครึ่งชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือหนึ่งชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และผู้ป่วยทั้ง 8 รายนี้ถูกเจาะเลือดอีกครั้งก่อนที่จะได้รับยาครั้งต่อไป (trough serum) หรือก่อนถูกทำ hemodialysis ส่วนผู้ป่วยพวกที่ 4 อีก 4 ราย ซึ่งมีระดับ creatinine 15-20 มก% ถูกเจาะเลือดหลังได้รับยาทางหลอดเลือดดำครึ่งชั่วโมง จากนั้นผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยทำ hemodialysis ทันที เจาะเลือดผู้ป่วยอีกครั้งหลังเริ่มทำ hemodialysis สามชั่วโมงครึ่ง หรือห้าชั่วโมง

เมื่อได้ตัวอย่างเลือดแล้วปล่อยให้แข็งและหคตัว นำไปปั่นแยกซีรัมด้วยความเร็ว 3000 รอบต่อนาทีนาน 5-10 นาที แยกซีรัมออกเก็บไว้ใน sterilized screw cap tube ขนาด 13 x 100 มม นำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสจนกว่าจะศึกษา

4. Media และ serum diluent

4.1 Inoculating และ maintenance medium ใช้ 10 มล sterilized antibiotic medium 1 (Difco) agar slant pH สุดท้ายเท่ากับ 6.6 ซึ่งบรรจุไว้ใน screw cap tube ขนาด 20 x 150 มม

4.2 Seeding medium ปรับ sterilized antibiotic medium 1 ให้ได้ pH สุดท้าย 8.0 หลังจากถูกทำให้ปราศจากเชื้อแล้วด้วย sterilized 18N phosphoric acid หรือ 10N potassium hydroxide ปล่อยให้เย็นลงจนถึงอุณหภูมิ 48 องศาเซลเซียสใน water bath อาหารเลี้ยงเชื้อนี้ถูกจัดเตรียมขึ้นใช้เฉพาะวันที่ทำการทดลองเท่านั้น

4.3 Serum diluent นำซีรัมจากผู้ที่มาตรวจร่างกายทั่วไปมารวมกันนำไปแช่น้ำอุ่นที่อุณหภูมิ 56 องศาเซลเซียสนาน 30 นาที จากนั้นตรวจหาฤทธิ์ต้านแบคทีเรียตามวิธีในข้อที่ 9 ขณะรอตรวจ เก็บซีรัมไว้ที่ตู้ 4 องศาเซลเซียส เลือกซีรัมที่ไม่แสดงฤทธิ์ต้านแบคทีเรียเลยไปแบ่งใส่ขวดปราศจากเชื้อขนาด 100 มล โดยแบ่งใส่ขวดละประมาณ 50 มล เก็บซีรัมที่ตรวจสอบแล้วนี้ไว้ที่ตู้อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสจนกว่าจะนำออกใช้

5. การเตรียม culture suspension

เพาะ *S. epidermidis* ATCC 12228 ลงบน antibiotic medium 1 agar slant ในตู้อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสนาน 24 ชั่วโมง ล้างแบคทีเรียจากผิว agar slant ด้วย sterile normal saline solution (NSS) หลอดละ 3 มล ปรับความเข้มข้นของ culture suspension ที่ได้ด้วย NSS โดยใช้ spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 580 นาโนมิเตอร์ให้เท่ากับ 25% light transmission (ประมาณ 1.5×10^{12} colony forming units/มล)

6. การเตรียม seeding agar plate

ผสม culture suspension ลงใน seeding medium ซึ่งยังเป็นของเหลวอยู่ที่ อุณหภูมิ 48 องศาเซลเซียสในอัตราส่วน 1 : 100 (ปริมาตร/ปริมาตร) เขย่าให้เข้ากัน แบ่งใส่ sterilized petri dish ที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 90 มม plate ละ 15 มล บล่อยให้เย็นลงจนแข็งตัวประมาณ 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง เจาะหลุม 6 หลุมให้ระยะจุดศูนย์กลางของแต่ละหลุมห่างกัน 28 มม บนแต่ละ plate ด้วยแท่งเจาะหลุมที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้วและมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 7 มม

7. การเตรียม standard response line concentrations

7.1 เตรียมสารละลายยามาตรฐาน ใช้ผง gentamicin มาตรฐานที่มีฤทธิ์ทำลายแบคทีเรีย (potency) เท่ากับ 595.9 มก/ก (หมคอายุเดือนพฤศจิกายน 2530) มาละลายใน sterilized 0.1M potassium phosphate buffer ที่มี pH เท่ากับ 8 ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายเป็น 1000 มก/ล เขย่าให้ละลายเข้ากันดี แบ่งใส่ sterilized screw cap vial ขนาด 4 มล หลอดละ 0.3 มล เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสจนกว่าจะใช้

7.2 เตรียม standard response line concentrations เจือจางสารละลายมาตรฐาน ด้วย serum diluent ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายเป็น 0.64, 0.8, 1.0, 1.25, 1.56 และ

2.50 มก/ล สำหรับความเข้มข้น 1.0 มก/ล ใช้เป็น reference concentration ด้วย
ยาในความเข้มข้นเหล่านี้จะถูกเตรียมขึ้นใหม่ทุกครั้งในวันที่ทดลอง

8. การเจือจางตัวอย่างซีรัมผู้ป่วย

เจือจางซีรัมที่ต้องการตรวจให้ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียใกล้เคียงกับของ standard
response line concentrations ด้วย serum diluent ในกรณีที่ซีรัมที่ถูกเจือจางหรือไม่ได้
เจือจางก็ตามแสดงฤทธิ์ต้านแบคทีเรียสูงหรือต่ำกว่าฤทธิ์ต้านแบคทีเรียที่เกิดจากช่วง standard
concentrations จะนำซีรัมตัวอย่างนั้น ๆ มาเจือจางให้เหมาะสม แล้วนำไปตรวจสอบใน
คราวต่อไป

9. การตรวจหาระดับ antibiotic activity

การตรวจระดับ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วยทำด้วยวิธี microbiological agar
diffusion assay ตามที่อ้างใน Code of Federal Regulation of Food and Drug⁽¹⁵⁾
ยกเว้นใช้การเจาะหลุมในวันแทนการวาง cylinders วิธีทำโดยสังเขปมีดังนี้

9.1 ทำ standard response line หยด 50 ไมโครลิตรของแต่ละ standard
response line concentration ลงในหลุมใน seeded agar plate หลุมสลับหลุมกับ
reference concentration (1.0 มก/ล) และใช้ 3 plates ต่อหนึ่งความเข้มข้น

9.2 หา antibiotic หรือ antibacterial activity ในซีรัม หยด 50 ไมโครลิตร
ของซีรัมที่ต้องการตรวจแต่ละตัวอย่างหรือความเข้มข้น ลงในหลุมใน seeded agar plate
หลุมสลับหลุมกับ reference concentration และใช้ 3 plates ต่อหนึ่งตัวอย่างที่ต้องการตรวจ

ภายหลังหยดเสร็จแล้วตั้ง plates ทั้งหมดไว้ที่อุณหภูมิห้องนานประมาณ 30 นาที
นำเข้าตู้อบอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสนาน 18-24 ชั่วโมง วัดเส้นผ่านศูนย์กลางบริเวณที่แบคทีเรีย
ถูกยับยั้งการเจริญ (inhibition zone) ของแต่ละหลุมแล้วนำค่ามาเฉลี่ยหา standard
response line และคำนวณเปรียบเทียบค่าที่ได้จากซีรัมตัวอย่างกับค่าของ standard line
concentrations

ผลการศึกษา

ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยกว่า 60 ราย เฉพาะผู้ป่วยที่มีซีรัมก่อนได้รับ gentamicin เพื่อการรักษาไม่แสดงว่ามี antibacterial activity มีเพียง 40 ราย

1. ผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติ

ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง 23 รายได้รับ gentamicin ขนาด 1.5 - 2.0 มก/กก น้ำหนักตัว ตรวจระดับ gentamicin ในซีรัมได้ผลเฉลี่ย \pm SD ดังแสดงในตารางที่ 1 ระดับยาในซีรัมหลังได้รับยา ½, 1, 3, 6 และ 8 ชั่วโมงมีดังนี้ ผู้ป่วย 16 รายที่ได้รับยาเข้าทางกล้ามเนื้อ มีระดับยาเท่ากับ 3.60 ± 1.23 , 4.44 ± 1.51 , 1.90 ± 0.58 , 1.34 ± 0.16 และ < 0.64 มก/ล ตามลำดับ พิสัยของระดับ peak เท่ากับ 2.01 - 7.20 มก/ล และผู้ป่วย 7 รายที่ได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำมีระดับยาเท่ากับ 4.23 ± 1.73 , 2.96 ± 1.0 , 1.70 ± 0.69 และ < 0.64 มก/ล ตามลำดับ พิสัยของระดับ peak เท่ากับ 2.18 - 6.72 มก/ล ซีรัมผู้ป่วย 7 รายใน 22 รายมีระดับ peak สูงกว่า 5 มก/ล ผู้ป่วยทั้ง 23 รายมีระดับเฉลี่ย \pm SD ของ gentamicin ที่ชั่วโมงที่แปด (ระดับ trough) เท่ากับ < 0.64 มก/ล ผู้ป่วย 5 รายใน 23 รายที่มีระดับ trough มากกว่า 0.64 มก/ล ได้แก่ 0.69, 0.73, 0.80, 0.85 และ 1.0 มก/ล

2. ผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่อง

ผู้ป่วยกลุ่มสองทั้งหมด 17 ราย หลังได้รับ gentamicin ขนาด 1.5 - 2.0 มก/กก น้ำหนักตัว ในผู้ป่วยพวกที่ 1 ระดับยาในซีรัมของผู้ป่วยแต่ละรายที่มีระดับ creatinine 2.0 - 2.4 มก% แสดงไว้ในตารางที่ 2 ระดับเฉลี่ย \pm SD ของผู้ป่วยพวกแรกนี้ภายหลังได้รับยา เข้ากล้ามเนื้อ เนื้อ ½, 1, 3 และ 8 ชั่วโมง ได้แก่ 3.13 ± 0.17 , 4.47 ± 1.01 , 3.23 ± 0.73 และ 2.02 ± 0.82 มก/ล ตามลำดับ พิสัยของระดับ peak 3.66 - 6.15 มก/ล ในผู้ป่วยพวกที่ 2 ที่มีระดับ creatinine 5 - 12 มก% ระดับเฉลี่ยของยาในซีรัมหลังได้รับยา เข้ากล้ามเนื้อ เนื้อหนึ่ง ชั่วโมงเท่ากับ 2.51 ± 0.79 มก/ล และที่ชั่วโมงสุดท้ายก่อนจะได้รับยาครั้งต่อไปเท่ากับ 0.91 ± 0.25 มก/ล ดังแสดงในตารางที่ 3 สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine 15 - 20 มก% พวกที่ 3 ประกอบด้วยผู้ป่วย 4 ราย ผลการตรวจระดับ gentamicin หลังได้รับยาและก่อนทำ

hemodialysis แสดงไว้ในตารางที่ 4 ระดับเฉลี่ย \pm SD ยาในซีรัมภายหลังได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำครึ่งชั่วโมงเท่ากับ 3.79 ± 0.88 มก/ล พิสัยของระดับ peak เท่ากับ 2.68 - 4.68 มก/ล ระดับยาก่อนผู้ป่วยจะได้รับการทำ hemodialysis หรือที่ชั่วโมงที่ 96 ภายหลังได้รับยาเท่ากับ 1.26 ± 0.23 มก/ล อัตราการลดลงของ gentamicin ในซีรัมของผู้ป่วยรายที่ 10 ถึง 13 ภายหลังได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำ 96 ชั่วโมงเท่ากับ 64.8, 55.9, 70.7 และ 72.6 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ พวกที่ 4 มีระดับเฉลี่ย \pm SD ภายหลังได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำครึ่งชั่วโมงเท่ากับ 3.72 ± 0.99 มก/ล (ดูตารางที่ 5) ภายหลังทำ hemodialysis สามชั่วโมงครึ่งระดับยาในซีรัมผู้ป่วยรายที่ 14 ลดลงจาก 5.04 มก/ล เป็น 2.0 มก/ล หรือลดลง 60.3 เปอร์เซ็นต์ และในผู้ป่วยรายที่ 15 ลดลงจาก 3.36 มก/ล เป็น 1.06 มก/ล หรือลดลง 68.5 เปอร์เซ็นต์ เมื่อทำครบ 5 ชั่วโมงระดับยาในซีรัมผู้ป่วยรายที่ 16 ลดลงจาก 2.67 มก/ล เป็น 1.11 มก/ล เท่ากับลดลง 58.4 เปอร์เซ็นต์ และผู้ป่วยรายที่ 17 ลดจาก 3.81 มก/ล เป็น 0.65 มก/ล เท่ากับ 82.9 เปอร์เซ็นต์ ในผู้ป่วยกลุ่มสอง 17 รายนี้มี 2 รายที่ระดับ peak สูงกว่า 5 มก/ล

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย \pm SD ของระดับ peak และ trough ของ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งและกลุ่มสอง ในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติระดับ peak ภายหลังได้รับยาเข้าทางกล้ามเนื้อและหลอดเลือดดำเท่ากับ 4.44 ± 1.51 และ 4.23 ± 1.73 มก/ล ตามลำดับ ในผู้ป่วยกลุ่มสองที่ระดับ creatinine 2.0 - 2.4 มก% ระดับ peak ภายหลังได้รับยาเข้าทางกล้ามเนื้อเท่ากับ 4.47 ± 0.90 มก/ล แต่ในพวกที่ระดับ creatinine 5 - 12 มก% ภายหลังได้รับยาเข้าทางกล้ามเนื้อระดับเฉลี่ย peak เท่ากับ 2.50 ± 0.79 มก/ล สำหรับพวกที่ระดับ creatinine 15 - 20 มก% 8 รายได้รับยาเข้าหลอดเลือดดำระดับยาในซีรัมเท่ากับ 3.76 ± 0.78 มก/ล ส่วนระดับ trough ของยาในซีรัมผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งทั้งที่ได้รับยาเข้าทางกล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำมีค่าเท่ากันคือ < 0.64 มก/ล ผู้ป่วยกลุ่มสองที่ระดับ creatinine 2 - 2.4 มก% ค่าระดับเฉลี่ย trough ของยาในซีรัมเท่ากับ 0.91 ± 0.25 มก/ล และรูปที่ 1 แสดงระดับเฉลี่ย \pm SD ของ gentamicin ในผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่มี creatinine ในซีรัม 2 - 2.4 มก% ภายหลังผู้ป่วยได้รับยาทั้งเข้าทางกล้ามเนื้อและทางหลอดเลือดดำ ½, 1, 3, 6 และ 8 ชั่วโมง

ตารางที่ 1 ระดับ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง 23 ราย หลังได้รับ gentamicin 1.5 - 2.0 มก/กก

การบริหารยา	ระดับเฉลี่ย* gentamicin (มก/ล) หลังได้รับยาชั่วโมงที่				
	0 : 30	1 : 00	3 : 00	6 : 00	8 : 00
ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	3.60 ± 1.23 (11)	4.44 ± 1.51 (16)	1.90 ± 0.58 (11)	1.34 ± 0.16 (6)	< 0.64 (10)
16 ราย	(1.6 - 5.55)	(2.01 - 7.20)	(1.00 - 2.80)	(1.11 - 1.48)	(< 0.64 - 0.80)
ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	4.23 ± 1.73 (6)	2.96 ± 1.0 (7)	1.70 ± 0.69 (7)	-	< 0.64 (7)
7 ราย	(2.18 - 6.72)	(1.34 - 4.50)	(0.92 - 2.50)		(> 0.64 - 1.00)

* หมายถึงค่าเฉลี่ย ± SD

() ตัวเลขในวงเล็บแสดงจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

(-) ตัวเลขในวงเล็บแสดงพิสัย (range) ของระดับ gentamicin ที่นำมาเฉลี่ย

- ไม่ได้ทำการศึกษา

ตารางที่ 2 ระดับ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วยกลุ่มสองพวกที่ 1 จำนวน 5 รายที่มีระดับ creatinine 2.0 - 2.4 มก% หลังได้รับ gentamicin 1.5 - 2.0 มก/กก เข้ากล้ามเนื้อ

ผู้ป่วยกลุ่ม 2	ระดับ creatinine (มก%)	ระดับ gentamicin (มก/ล) หลังได้รับยาชั่วโมงที่			
		0:30	1:00	3:00	8:00
1	2.1	-	3.92	-	1.52
2	2.0	2.94	3.66	2.44	1.05
3	2.4	3.09	4.65	3.15	2.55
4	2.1	3.36	3.97	3.14	1.85
5	2.4	3.14	6.15	4.20	3.12
เฉลี่ย \pm SD		3.13 \pm 0.17	4.47 \pm 1.01	3.23 \pm 0.73	2.02 \pm 0.82

- ไม่ได้ทำการศึกษา

ตารางที่ ๑ ระดับ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วยกลุ่มสองพวกที่ 2 จำนวน 4 รายที่มีระดับ creatinine 5.0 - 12.0 มก% หลังได้รับ gentamicin 1.5 - 2.0 มก/กก เข้ากล้ามเนื้อ

ผู้ป่วยกลุ่ม 2	ระดับ creatinine (มก%)	ระดับ gentamicin (มก/ล) หลังได้รับยาชั่วโมงที่			
		0:30	1:00	44:00	96:00
6	5.6	-	1.88	0.75	-
7	12.0	-	1.90	-	1.12
8	12.0	2.17	3.54	-	1.12
9	12.0	1.38	2.70	-	0.65
เฉลี่ย \pm SD		2.51 \pm 0.79		0.91 \pm 0.25*	

* ค่าเฉลี่ย \pm SD ของผู้ป่วยทั้ง 4 ราย (ชั่วโมงสุดท้ายก่อนได้รับ gentamicin ครั้งต่อไป)

- ไม่ได้ทำการศึกษา

ตารางที่ 4 ระดับ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วยกลุ่มสองพวกที่ 3 จำนวน 4 รายที่ไตวายระยะ
สุดท้าย หลังได้รับ gentamicin 1.5 - 2.0 มก/กก เข้าหลอดเลือดดำ

ผู้ป่วยกลุ่ม 2 รายที่	ระดับ creatinine (มก%)	ระดับ gentamicin (มก/ล) หลังได้รับยาชั่วโมงที่		การลดลงของระดับ gentamicin ในซีรัม (%)
		0:30	96:00 [*]	
10	19.0	4.26	1.50	64.8
11	15.0	2.68	1.18	55.9
12	16.0	4.68	1.37	70.7
13	19.5	3.54	0.97	72.6
เฉลี่ย \pm SD		3.79 \pm 0.88	1.26 \pm 0.23	

* ก่อนทำ hemodialysis

ตารางที่ 5 ระดับ gentamicin ระหว่างทำ hemodialysis ในผู้ป่วยกลุ่มสองพวกที่ 4 จำนวน 4 รายซึ่งได้รับ gentamicin 1.5 - 2.0 มก/กก เข้าหลอดเลือดดำ 30 นาที ก่อนทำ hemodialysis

ผู้ป่วยกลุ่ม 2 รายที่	ระดับ creatinine (มก%)	ระดับ gentamicin (มก/ล) ระหว่างทำ hemodialysis ชั่วโมงที่			การลดลงของระดับ gentamicin ในซีรัม (%)
		0 [*]	3:30	5:00	
14	18.3	5.04	2.0	-	60.3
15	20.0	3.36	1.06	-	68.5
16	18.2	2.67	-	1.11	58.4
17	19.5	3.81	-	0.65	82.9
เฉลี่ย ± SD		3.72 ± 0.99			

* ครึ่งชั่วโมงหลังได้รับยา เข้าทางหลอดเลือดดำ

- ไม่ได้ทำการศึกษา

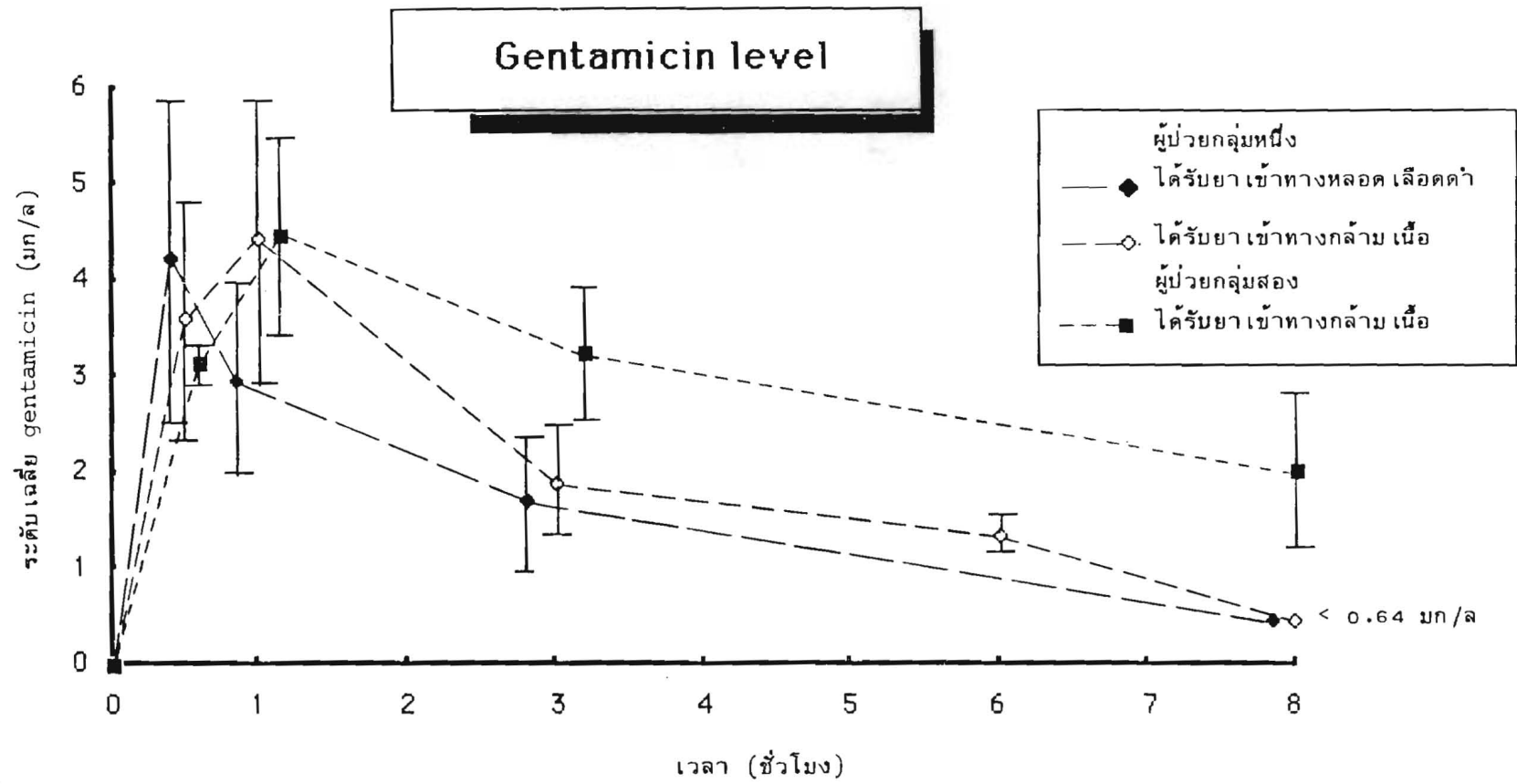
ตารางที่ 6 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย* ของระดับ peak และ trough ของ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วย 2 กลุ่ม

ผู้ป่วย กลุ่มที่	ระดับ creatinine (มก%)	ระดับ peak (มก/ล)		ระดับ trough (มก/ล)	
		หลังได้รับยาเข้าทาง		หลังได้รับยา เข้าทาง	
		กล้ามเนื้อ	หลอดเลือด	กล้ามเนื้อ	หลอดเลือดดำ
1	< 1.5	4.44 ± 1.51 (16)	4.23 ± 1.73 (16)	< 0.64 (10)	< 0.64 (7)
2	2 - 2.4	4.47 ± 0.90 (5)	-	-	-
2	5 - 12.0	2.51 ± 0.79 (4)	-	0.91 ± 0.25 (4)	-
2	15 - 20.0	-	3.76 ± 0.87 (8)	-	-

* หมายถึงค่าเฉลี่ย ± SD

- ไม่ได้ทำการศึกษา

() ตัวเลขในวงเล็บแสดงจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษา



รูปที่ 1 แสดงระดับเฉลี่ย \pm SD ของ gentamicin ในซีรัมของผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่มีระดับ creatinine < 1.5 มก% และกลุ่มสองที่มีระดับ creatinine 2.0-2.4 มก% ภายหลังจากได้รับ gentamicin ขนาดแรก 1.5-2.0 มก/กก (น้ำหนักตัว) ใน 8 ชั่วโมงแรก

วิจารณ์ผลการศึกษา

Gentamicin เป็น aminoglycoside ที่มี therapeutic range ค่อนข้างแคบ ระดับยาที่สูงพอจะทำลายแบคทีเรียได้นั้นใกล้เคียงกับระดับยาที่อาจจะทำให้เกิดพิษ การเลือกใช้ยานี้ ต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายประการที่สำคัญ อาทิเช่น 1. การทำงานของไตของผู้ป่วย 2. ชนิดและความไวของแบคทีเรีย 3. ความรุนแรงของโรค และ 4. ขนาด (dose) และพิษ (toxicity) ของยา ในการรักษาโรคติดเชื้อทั่วๆไประดับ peak ที่ใช้ได้ผลประมาณ 5-8 มก/ล หรือในรายที่เป็นโรคปอดวม อาจต้องการถึง 8-10 มก/ล^(16, 17) ในผู้ป่วยที่เป็นโรค Pseudomonas endocarditis Tablen และคณะ⁽¹⁴⁾ ใช้ gentamicin ขนาดสูงเพื่อรักษาโรครุนแรงเหล่านี้ พบว่าได้ผลดีแม้จะพบผลพิษในผู้ป่วยเหล่านั้นบ้าง โดยให้ยาขนาดสูงเพื่อให้ได้ระดับ peak 12-15 มก/ล และเป็นระยะเวลาประมาณ 60 วัน ถึงแม้ว่าจะมีรายงานแสดงไว้ว่าระดับ peak และ trough ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดผลพิษต่อไตก็ตาม^(11, 12) Tablen และคณะรายงานว่า ในผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้พบอัตราการเกิดผลพิษสูงทั้งต่อไตและอวัยวะเกี่ยวกับการได้ยินทั้ง ๆ ที่สามารถควบคุมระดับ trough ไม่ให้เกิน 2 มก/ล Braza⁽¹⁵⁾ กล่าวว่าผลพิษจะเกิดขึ้นน้อยถ้าควบคุมระดับ peak ให้อยู่ระดับต่ำกว่า 10-12 มก/ล และระดับ trough ไม่สูงกว่า 2-3 มก/ล

จากผลการศึกษา ระดับ gentamicin ในซีรัมของผู้ป่วยไทยในกลุ่มที่มีไตทำงานปกติ พบว่าการให้ยาขนาด 1.5-2.0 มก/กก สำหรับขนาดแรกนั้น เมื่อผู้ป่วยได้รับยาเข้าทางกล้ามเนื้อ ให้ระดับ peak เฉลี่ยเพียง 4.4 ± 1.5 มก/ล และโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 4.23 ± 1.73 มก/ล ซึ่งนับว่ามีความแตกต่างกันน้อยมากในด้านระดับความสูงของยา อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเพียง 7 ใน 22 รายในกลุ่มนี้ที่มีระดับสูงกว่า 5 มก/ล สามชั่วโมงหลังได้รับยาระดับยาลดลงไปกว่าครึ่ง คือ 1.90 ± 0.58 และ 1.70 ± 0.69 มก/ล หกชั่วโมงต่อมาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ ระดับยาลดลงไปเหลือ 1.34 ± 0.16 มก/ล และก่อนได้รับยาครั้งต่อไปหรือแปดชั่วโมง หลังฉีดยาพบว่าระดับยาลดลงไปมากคือต่ำกว่า 0.64 มก/ล ในการรักษาโรคติดเชื้อ การใช้ยา โดยเฉพาะขนาดแรกมีความสำคัญมาก การทำลายแบคทีเรียโดยเร็วและได้ผลจะให้ผลดีในการรักษาอย่างมาก ระดับยาในซีรัมและส่วนอื่น ๆ ในร่างกายควรสูงและคุมระดับอยู่นานพอ จากผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพอกล่าวได้ว่า การใช้ขนาดดังกล่าวให้ระดับยาในซีรัมค่อนข้างต่ำ การล้มเหลวของการรักษาโรคติดเชื้อด้วย gentamicin ในบ้านเรานั้น ส่วนหนึ่งอาจจะเกิดจาก

การใช้ขนาดยาไม่ถูกต้องก็ได้ ดังนั้นการเพิ่มขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อให้ระดับ peak สูงขึ้นพอเหมาะน่าจะช่วยให้การรักษาได้ผลดียิ่งขึ้น และอาจจะทำให้ระดับ trough สูงอยู่ในเกณฑ์ที่ต้องการอีกด้วย

ในผู้ป่วยกลุ่มสองที่มีไตทำงานบกพร่อง เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษามีน้อย จึงไม่อาจสรุปผลได้ชัดเจน แต่สังเกตว่า ในผู้ป่วยที่มีซีรัม creatinine สูงกว่าปกติเล็กน้อย (2.0-2.4 มก%) การดูดซึมของยาเมื่อได้รับยาเข้าทางกล้ามเนื้อในขนาดที่เท่ากับผู้ป่วยกลุ่มแรก ให้ระดับ peak เฉลี่ยใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเพียง 1 ใน 5 รายที่มีระดับยาสูงสุดเกินกว่า 5 มก/ล ภายหลังได้รับยาครบ 3 ชั่วโมงระดับเฉลี่ยของยาลดลงเพียงเล็กน้อย (3.23 ± 0.73 มก/ล) และมีระดับสูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มแรกเกือบ 2 เท่า และเมื่อครบ 8 ชั่วโมง ภายหลังได้รับยาระดับยาในซีรัมก็ลดลงไปบ้างแต่ก็ไม่มากเท่ากับผู้ที่มิไตทำงานปกติ คงเหลือประมาณ 2.02 ± 0.82 มก/ล หรือลดลงประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ สำหรับในผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม creatinine สูงกว่า 5 มก% ดังตารางที่ 3, 4 และ 5 ระดับสูงสุดของยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาทางกล้ามเนื้อ น้อยต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำค่อนข้างมาก แต่ถึงแม้ว่าในผู้ป่วยกลุ่มสองที่ได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำจะมีระดับ peak สูงใกล้เคียงกับในผู้ป่วยกลุ่มแรก มีผู้ป่วยเพียง 1 ใน 12 รายเท่านั้นที่มีระดับยาสูงกว่า 5 มก/ล อย่างไรก็ตามถ้าไม่คำนึงถึงผลการรักษาเท่าใดนักด้วยการใช้ยาขนาดนี้บริหารผู้ป่วยกลุ่มนี้ ระดับ trough จัดอยู่ในเกณฑ์ปลอดภัยและสูงกว่าในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้การเพิ่มขนาดยาเพื่อให้ระดับ peak สูงขึ้น ควรคำนึงถึงระดับ trough ที่อาจจะสูงขึ้นตามด้วย ดังนั้นควรเลือกการบริหารยาที่เหมาะสม เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีและลดอัตราเสี่ยงการเกิดพิษ

เกี่ยวกับการผันแปร variation ของระดับยาโดยเฉพาะระดับสูงสุดในซีรัม จากการศึกษาที่พบได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติและบกพร่องและทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารยาทางกล้ามเนื้อ เนื้อและเข้าหลอดเลือดดำ ค่าระดับสูงสุดของยาผันแปรตั้งแต่ 1.88-7.20 มก/ล มีผู้ศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้มากและได้อธิบายว่า สาเหตุการผันแปรของระดับยาและระดับสูงสุดของยาดำกว่าที่ควร นอกจากการใช้ขนาดยาไม่ถูกต้องและการผันแปรในความสามารถของแต่ละบุคคลในการดูดซึมและการกระจายของยาแล้ว ภาวะแทรกซ้อนหรือโรคประจำตัวผู้ป่วยบางอย่างมีส่วนทำให้ระดับยาดำลงได้ เช่น ผู้ป่วยที่ดื่งครรภ์, ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้ม (heart failure), บวม, หรือถูกไฟไหม้ (burn), รวมทั้งผู้ป่วยที่ติดยาเสพติด ในผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้พบว่าระดับยาถูกขับออกจาก

ร่างกายเร็วกว่าธรรมดา รวมทั้งมีการเพิ่มอัตราการกรองของไต (increase glomerular infiltration rate) อีกด้วย⁽¹⁸⁻²²⁾ นอกจากนี้ตำแหน่งที่ใช้ฉีดยาก็มีผลต่อระดับยา ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อซ้ำ ๆ บ่อย ๆ ก็มีโอกาสทำให้การดูดซึมของยา เมื่อฉีดซ้ำ เข้าบริเวณดังกล่าวได้น้อย⁽²²⁻²³⁾ ปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้เกิดการผันแปรของระดับยาอีกประการหนึ่งคือ ระดับ hematocrit Riff และ Jackson⁽²³⁾ พบว่าเม็ดเลือดแดงสามารถดูดซึมและปล่อย gentamicin ในซีรัมได้ มีผลให้เกิดการแปรผันของระดับยาในซีรัม และกล่าวว่าทุก ๆ 5 เปอร์เซ็นต์ของความแตกต่างของระดับ hematocrit มีผลให้ระดับยาในซีรัมสูงขึ้นหรือต่ำลงได้ ประมาณ 2.0 มก/ล เช่น ถ้าต้องการให้ระดับ peak ของยาในซีรัมประมาณ 8 มก/ล ในผู้ป่วยที่มีระดับ hematocrit เท่ากับ 40-45 เปอร์เซ็นต์ ควรให้ยาขนาด 8 มกต่อกก.ต่อวัน แต่ถ้าผู้ป่วยมีระดับ hematocrit เท่ากับ 25-30 เปอร์เซ็นต์ การให้ gentamicin ขนาด 4-5 มกต่อกก.ต่อวัน ก็เพียงพอที่จะทำให้ระดับ peak สูงเท่ากับที่ต้องการได้

การลดระดับยาในซีรัมในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ เกิดจากยาถูกขับออกทางไตส่วนใหญ่หรือเกือบทั้งหมด ส่วนน้อยจะแทรกออกมาในน้ำดี ระบบทางเดินน้ำเหลือง เช่น ในหู (endolymph และ perilymph), pericardial fluid, pleural fluid, synovial space และ intracellular space อื่น ๆ รวมทั้งใน normal tissue⁽²³⁻²⁹⁾ การลดระดับยาลงอย่างรวดเร็วในซีรัมผู้ป่วยภายหลังได้รับยาครั้งแรกอาจเกิดจากการกระจายของยาออกจากระบบไหลเวียนสู่ส่วนต่าง ๆ ได้มาก Gyselynck⁽²⁷⁾ พบว่ายาคือจะซึมเข้าสู่ intracellular space ได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่อง จากการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มแรกภายหลังได้รับยาขนาดแรก ระดับยาลดลงมากจึง เป็นไปได้ว่าปริมาณยาในซีรัมถูกขับออกนอกระบบไหลเวียนสู่ส่วนของร่างกาย ดังกล่าวนอกเหนือจากถูกขับออกทางไต การขับยาออกจากระบบไหลเวียนอาจจะช้าลง เมื่อปริมาณยาที่อยู่นอกระบบไหลเวียนมีมากขึ้น ดังนั้นขนาดของยาที่ใช้ในครั้งต่อ ๆ ไปอาจจะให้ระดับของยาในซีรัมแตกต่างกันบ้างไม่มากนักน้อย ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่องมากดัง เช่นผู้ป่วยที่มีไตวายระยะสุดท้ายในตารางที่ 4 จำเป็นต้องทำ hemodialysis ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีการลดระดับยาในซีรัมลงอย่างชัดเจน แสดงว่ามีการกระจายไปสู่ส่วนอื่นของร่างกายได้มากหลังได้รับยาขนาดแรก ดังนั้นการตรวจระดับยาในผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่องและไตทำงานปกติจึงมีความจำเป็น เพื่อตรวจระดับและหรือปรับขนาดให้เหมาะสม ถึงแม้จะมีผู้พยายามคิดหาวิธีคำนวณหาขนาดที่เหมาะสม เพื่อให้ได้ระดับยาที่เพียงพอและไม่สูงเกินไป^(17, 30-32) แต่ข้อมูลที่น่ามาใช้ในการคำนวณ เช่น

ideal body weight, creatinine clearance, serum creatinine ตลอดจนระดับ peak และระดับ trough ก็นำมาประกอบในการคำนวณด้วยในบางสูตร รายละเอียดต่าง ๆ เหล่านี้ไม่นิยมในทางปฏิบัติในบ้านเรา และเมื่อจำเป็นต้องใช้ค่าระดับ peak และระดับ trough ในการคำนวณ การตรวจระดับยาในซีรัมเป็นครั้งคราวน่าจะให้ผลในทางปฏิบัติได้ดีกว่า และในกรณีผู้ป่วยต้องทำ hemodialysis การใช้ยา gentamicin เพื่อรักษาโรคติดเชื้อร้ายแรงนั้น ย่อมทำได้ ทั้งนี้เพราะ gentamicin ในซีรัมส่วนหนึ่งจะถูกกำจัดออกโดยการทำ hemodialysis ปริมาณของยาที่ถูกกำจัดออกมามากหรือน้อยขึ้นอยู่กับระบบและส่วนประกอบที่สำคัญของเครื่อง dialyser รวมทั้งวิธีการทำ⁽³³⁾ เครื่อง dialyser ที่ใช้กับผู้ป่วยในการศึกษานี้สามารถกำจัดยาออกไปได้ประมาณ 60-80 เปอร์เซ็นต์ อย่างไรก็ตามการตรวจระดับยาในซีรัมจึงควรทำเพื่อป้องกันมิให้เกิด therapeutic failure จากการใช้ขนาดยาที่ไม่เหมาะสม และลดการเกิดพิษซึ่งอาจจะเกิดจากการให้ยาขนาดสูงเกินไป (overdose) และยาสะสม (accumulation) ในกรณีที่จำเป็นต้องให้ยาผู้ป่วยเป็นเวลานานนอกจากจะตรวจระดับยาในซีรัมแล้วควรตรวจระดับ creatinine ใน serum ควบคู่กันไปด้วยจะช่วยให้การเลือกขนาดยาที่เหมาะสมทำได้ดียิ่งขึ้น

อนึ่งการตรวจระดับยาในซีรัมมีหลายวิธี บางวิธีทำได้ง่ายและแม่นยำ บางวิธีก็สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก เช่น radioimmunoassay สำหรับวิธี microbiological assay ที่ใช้ในการศึกษานี้ให้ผลดีและสิ้นเปลืองน้อย แม้ว่าจะใช้เวลามากกว่าวิธีอื่นบ้าง ในกรณีที่ต้องการผลเร็วก็อาจใช้ test organism ตัวอื่นที่เป็น rapid growing organism เช่น *Bacillus globigii* ตามวิธีของ Winters และคณะ⁽²²⁾ และแทนการเจาะหลุมซึ่งอาจจะยุ่งยากก็ใช้ paper disc แทน ซึ่งวิธีนี้ก็นับว่าเป็นวิธีที่สะดวกและให้ผลดี⁽³⁴⁾

สรุปและขอเสนอแนะ (conclusion and recommendation)

ผลการศึกษาระดับ gentamicin ในซีรัมผู้ป่วยที่ได้รับ gentamicin ชนิดที่ใช้อยู่ในโรงพยาบาลขนาดแรก (initial dose 1.5-2.0 มก/กก (น้ำหนักตัว) เพื่อรักษาโรคติดเชื้อพบว่า มีระดับ peak ค่อนข้างต่ำ ผู้ป่วย 9 รายใน 39 รายเท่านั้นมีระดับ peak สูงกว่า 5 มก/ล ระดับ peak สูงที่สุดเท่ากับ 7.20 มก/ล และระดับ peak ต่ำที่สุดเท่ากับ 1.88 มก/ล ระดับเฉลี่ยของระดับ peak ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติไม่ว่าจะได้รับยาทางใดมีค่าประมาณ 4 มก/ล และในผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย (creatinine ไม่เกิน 2.4 มก%) ระดับ peak เฉลี่ยมีค่าเท่ากับในผู้ป่วยกลุ่มแรกคือประมาณ 4 มก/ล ในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine เกินกว่า 5 มก% การให้ยาเข้าทางกล้ามเนื้อจะให้ระดับ peak เฉลี่ยต่ำมากคือ 2.51 ± 0.79 มก/ล แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำจะให้ระดับ peak สูงกว่า คือเฉลี่ยประมาณ 3.76 ± 0.87 มก/ล ดังนั้นในกรณีที่ว่าจำเป็นต้องให้ยานี้แก่ผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมสูงกว่า 2.4 หรือ 5 มก% ควรให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามก็ควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ศึกษาครั้งนี้มีจำกัด ข้อมูลที่ได้อาจจะมิประโยชน์ไปถึงการใช้ยาด้านจุลชีพออย่างอื่นอีกด้วย

สำหรับการลดระดับ gentamicin ในซีรัมภายหลังได้รับยาขนาดแรก 1.5-2.0 มก/กก พบว่า 1) ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติ ไม่ว่าจะได้รับยาโดยทางใดก็ตามระดับยาในซีรัมลดต่ำลงมาก โดยลดลงมากกว่า 50% ภายหลังได้รับยา 3 ชั่วโมง เหลือต่ำกว่า 2 มก/ล สามชั่วโมงต่อมา (6 ชั่วโมงหลังฉีด) ระดับยาลดลงอีกประมาณ 30% คงเหลือระดับเฉลี่ย 1.34 ± 0.16 มก/ล และเมื่อครบ 8 ชั่วโมงหลังได้รับยาระดับยา (trough level) ลดเหลือ < 0.64 มก/ล จะเห็นได้ว่าการใช้ gentamicin ชนิดที่ใช้อยู่ที่โรงพยาบาลศิริราชขนาด 1.5-2.0 มก/กก น้ำหนักตัวเป็นขนาดแรก จะให้ระดับ peak ค่อนข้างต่ำ และการลดระดับยาในซีรัมเกิดขึ้นมาก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติระดับยาเมื่อครบ 8 ชั่วโมงต่ำมาก ควรที่จะได้รับการแก้ไขอาจจะโดยการเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้นหรือปรับระยะเวลา (time interval) ให้สั้นลง เช่น ให้ยาทุก 6 ชั่วโมงแทนการให้ทุก 8 ชั่วโมง เป็นต้น 2) ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่อง กลุ่มที่มีระดับ creatinine 2.0-2.4 มก% การให้ยาขนาดดังกล่าวเป็นครั้งแรกเมื่อครบ 8 ชั่วโมง ระดับยาลดต่ำกว่าผู้ป่วยไตปกติเหลือเฉลี่ย 2.02 ± 0.82 มก/ล แต่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้การให้ยาครั้งต่อไปโดยหลักการควรให้หลังชั่วโมงที่ 16-19 จึงเป็นที่คะเนได้ว่าระดับยานับตั้งแต่ชั่วโมงที่ 8 ถึงชั่วโมง



ที่ 16 หรือ 19 คงจะต้องต่ำและไม่อยู่ในระดับที่เหมาะสมใช้รักษา (therapeutic level) การศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรทำต่อไปเป็นระยะ เพื่อนำข้อมูลมาปรับขนาดยาให้เหมาะสมต่อไป

3) ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องมากหรือมีระดับ creatinine ในซีรัมตั้งแต่ 5 มก% ขึ้นไป ระดับ trough อยู่ในเกณฑ์ปลอดภัยและไม่ต่ำ และ 4) ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาและจะต้องทำ hemodialysis พบว่าการทำ dialysis ทำให้ระดับยาในซีรัมลดลงประมาณ 60-80% และระดับยาที่เหลือหลังทำ dialysis อยู่ในเกณฑ์ปลอดภัยเมื่อเทียบกับระดับ trough ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาขณะทำ dialysis เมื่อเสร็จการทำ dialysis ก็จะต้องได้รับยาขนาดที่เหมาะสมต่อไปทันที

กล่าวโดยสรุปว่า ในการศึกษาระดับ gentamicin ในซีรัมการให้ gentamicin ขนาด 1.5-2.0 มก/กก (น้ำหนักตัว) สำหรับขนาดแรกกับผู้ป่วยไม่ว่าจะบริหารยาโดยทางใดหรือผู้ป่วยจะมีไตปกติหรือบกพร่องก็ตาม ให้ระดับ peak เฉลี่ยประมาณ 4 มก/ล และระดับ trough ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติมีค่าต่ำมาก อาจจะต่ำกว่าระดับที่เหมาะสมกับการรักษาด้วย ระดับ trough ในผู้ป่วยไตบกพร่องเฉลี่ยประมาณ 0.91 มก/ล ข้อมูลที่แสดงนี้อาจจะอธิบายสาเหตุการล้มเหลวของการรักษา (therapeutic failure) ของยา gentamicin ในบ้านเราก็ได้ ดังนั้นการตรวจหาระดับยาระยะต่าง ๆ เป็นครั้งคราวจะมีประโยชน์มากในการปรับขนาดยาให้พอเหมาะ และนอกจากนี้ผู้รายงานคาดว่าหากมีการศึกษาวิจัยให้มากกว่านี้ทั้งจำนวนผู้ป่วย ขนาดยาต่าง ๆ กัน ตลอดจนระดับยาในซีรัมระยะต่าง ๆ กันคงจะได้ข้อมูลที่จะเป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ผู้รักษาที่จะได้นำไปใช้ เพื่อผลการรักษาซึ่งในปัจจุบันก็ยังจำเป็นต้องใช้ยาพวกนี้อยู่แม้จะใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ ก็ตาม และช่วยลดอัตราการเกิดพิษ โดยเฉพาะจะมีประโยชน์มากสำหรับแพทย์ที่อยู่ในสถาบันหรือโรงพยาบาลที่ไม่มีห้องปฏิบัติการ ทั้งนี้เพราะระดับ peak และ trough ในซีรัมภายหลังได้รับยาขนาดต่าง ๆ และครั้งต่อ ๆ ไปควรจะมีค่าแตกต่างกันบ้างดังกล่าวแล้ว สำหรับวิธีการตรวจระดับยาในซีรัมจะใช้วิธีใดก็ตามดังที่กล่าวในบทวิจารณ์ให้ผลเชื่อถือได้ใกล้เคียงกันจะแตกต่างกันที่ค่าใช้จ่ายและความรวดเร็ว โดยวิธี microbiological assay นั้นอาจจะช้ากว่าวิธีอื่นบ้าง แต่ไม่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย และให้ผลดี

உரவாய்வுகள்

1. Moellering, R.C. Jr., Wennersten, C. and Weinberg, A.N. : Studies on antibiotic synergism against enterococci. I. Bacteriological studies. J. Lab. Clin. Med. 77 : 821-828, 1971.
2. Deveikis, A., Schauf, V., Mizen, M. and Riff, L. : Antimicrobial therapy of experimental group B streptococcal infection in mice. Antimicrob. Agents Chemother. 11 : 817-820, 1977.
3. Sonne, M. and Jawetz, E. : Combined action of carbenicillin and gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. Appl. Microbiol. 17 : 893-896, 1969.
4. Gerald, B.A. and Harold, C.N. : Gentamicin in 1978. Ann. Intern. Med. 89 : 528-538, 1978.
5. Mc Laughlin, J.E. and Reeves, D.S. : Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. Lancet 1 : 261-264, 1971.
6. Davies, M., Morgan, J.R. and Amand, C. : Interactions of carbenicillin and ticarcillin with gentamicin. Antimicrob. Agents Chemother. 7 : 431-434, 1975.
7. Farchione, L.A. : Inactivation of aminoglycosides by penicillins. J. Antimicrob. Chemother. 8 (suppl. A) : 27-36, 1981.
8. Adelman, R.D., Spangler, W.L., Beason, F., Ishizaki, G. and Gonzelman, G.M. : Furosemide enhancement of experimental gentamicin nephrotoxicity : Comparison of functional and morphological changes with activities of urinary enzymes. J. Infect. Dis. 140 : 342, 1979.

9. Wade, J.C., Smith, G.R., Petty, B.G., Lipsky, J.J., Conrad, G., Ellner, J. and Lietman, P.S. : Cephalothin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside. *Lancet* 2 : 604, 1979.
10. Drug Facts and Comparisons : Systemic Anti-Infective, antibiotics. 1982 Edition (Ed. in chief by J.R. Boyd), Lippincott company, Missouri, P. 1295, 1982.
11. Brion, N., Brage, J., Godefroy, I., Dromer, F., Dubois, C., Contrepolis, A. and Claude, C. : Gentamicin, netilmicin, dibekacin, and amikacin nephrotoxicity and its relationship to tubular reabsorption in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 168-172, 1984.
12. Bennett, W. M., Plamp, C.E., Gilbert, D.N., Parker, R.A. and Porter, G.A. : The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity : Dissociation of peak serum levels from renal failure. *J. Infect. Dis.* 140 : 576-580, 1979.
13. Verhoef, J. : Nephrotoxicity : Current concepts in aminoglycoside therapy. Report of a round table discussion. Rotterdam, Nov. 10, 1980 (Ed. by M.F. Michel). *Excerpta Medica*, Amsterdam, p. 29-33, 1981.
14. Tablan, O.C., Reyes, M.P., Rintelmann, W.F. and Lerner, A.M. : Renal and auditory toxicity of high-dose, prolonged therapy with gentamicin and tobramycin in pseudomonas endocarditis. *J. Infect. Dis.* 149 : 257-263, 1984.

15. Code of Federal Regulations : Title 21, parts 300-499, Microbiological assay Methods; part 436 : 100-105, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., p. 247-261, 1981.
16. Barza, M. and Lauermann, M : Why monitor gentamicin serum levels ? Clin. Pharmacokinet. 3 : 202-215, 1978.
17. Wallace, S.M., Gesy, K. and Gorecki, D.K.J. : Clinical application of pharmacokinetics in adjusting gentamicin dosage : Case reports. Drug Intell. Clin. Pharm. 15 : 651-655, 1981.
18. King, C.H., Creger, R.J. and Ellner, J.J. : Pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin in abusers of intravenous drugs. Antimicrob. Agents Chemother. 27 : 285-290, 1985.
19. Zaske, D.E., Cipolle, R.J., Strate, R.G., Malo, J.W. and Koszalka, M.S. : Rapid gentamicin elimination in obstetrical patients. Obstet. Gynecol. 56 : 559-564, 1980.
20. Zaske, D.E., Sawchuk, R.J., Gerding, D.N. and Strate, R.G. : Increased dosage requirements of gentamicin in burn patients. J. Trauma 16 : 824-828, 1976.
21. Weinstein, A.J., Gibbs, R.S. and Gallagher, M. : Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 124 : 688-691, 1976.
22. Winters. R.E., Litwack, K.D. and Hewitt, W.L. : Relation between dose and levels of gentamicin in blood. J. Infect. Dis. 124 (suppl.) : 90-95, 1971.

23. Riff, L.J. and Jackson, G.G. : Pharmacology of gentamicin in man. J. Infect. Dis. 124 (suppl.) : 98-105, 1971.
24. Mattie, H. : Pharmacokinetics and organ distribution : Current concepts in aminoglycoside therapy. Report of a round table discussion. Rotterdam, Nov. 10, 1980 (Ed. by M.F. Michel). Excerpta Medica. Amsterdam, P 14-18, 1981.
25. Wilson, T.W., Mahon, W.A., Inaba, T., Johnson, G.E. and Kadar, D. : Elimination of tritiated gentamicin in normal human subjects and in patients with severely impaired renal function. Clin. Pharmacol. Ther. 14 : 815-822, 1973.
26. Pitt, H.A., Roberts, R.B. and Johnson, W.D. : Gentamicin levels in the human biliary tract. J. Infect. Dis. 127 : 299-302, 1973.
27. Gyselynck, A.M., Forrey, A. and Cutler, R. : Pharmacokinetics of gentamicin : Distribution and plasma and renal clearance. J. Infect. Dis. 125 (suppl.) : 70-76, 1971.
28. Edwards, C.Q., Smith, C.R., Baughman, K.L., Rogers, J.F. and Lietman, P.S. : Concentrations of gentamicin and amikacin in human kidneys. Antimicrob. Agents and Chemother. 9 : 925-927, 1976.
29. Schentag, J.J. and Jusko, W.J. : Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. Clin. Pharmacol. Ther. 22 : 364-370, 1977.
30. Polk, R.E., Markowitz, S.M. and Mayhall, C.G. : Aminoglycoside predictions using a hand-held calculator : Limitations of the model. Drug Intell. Clin. Pharm. 15 : 751-757, 1981.

31. Loertscher, M.V. : A calculator program for adjusting aminoglycoside regimens that accounts for tissue accumulation in children and adolescents. Drug Intell. Clin. Pharm. 16 : 563-568, 1982.
32. Edwards, F.H. and Davies, R.S. : Bedside determination of aminoglycoside therapy in the patient with renal insufficiency. Surg. Gynecol. Obstet. 156 : 67-68, 1983.
33. Matzke, G.R., Halstenson, C.R. and Keane, W.F. : Hemodialysis elimination rates and clearance of gentamicin and tobramycin. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 128-130, 1984.
34. Bottone, E.J. : Assay of antibiotic levels in body fluid. Vol. 1, Fundamentals, Thieme-Stratton Inc. NY., P. 102-124, 1983.

