

การใช้ยา Gentamicin ขนาด 5 มก./กก./วัน แบบ Single Daily Dose ในเด็กอายุ 1-15 ปี

กุลฤดี วงศ์เบญจรัตน์ พ.บ.*

บทคัดย่อ: ยา aminoglycoside เป็นยาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาการติดเชื้อแกรมลบหลายชนิด รวมทั้งแกรมบวกบางชนิด แต่เนื่องจากยามีผลข้างเคียงต่อไตและหูสูง จึงทำให้มีผู้ศึกษาหาวิธีบริหารยานี้เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดโดยที่ก่อผลข้างเคียงน้อยที่สุด เนื่องจากยานี้มีเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) แบบ concentration dependent ดังนั้นการบริหารยาที่ทำให้ได้ระดับยาสูงสุด (peak concentration level) ที่สูง ย่อมจะทำให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี ดังนั้นการให้ยาแบบรวบ dose ให้วันละครั้ง (single daily dose, SDD) น่าจะเป็นวิธีการบริหารยาที่ดีวิธีหนึ่ง เพราะนอกจากจะทำให้ได้ระดับยาสูงสุดที่สูงแล้ว ยังได้ระดับยาค่ำสุด (trough concentration level) ที่ต่ำอีกด้วย ซึ่งจะช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงต่อไตและหูสูงได้ แต่เนื่องจากการให้ยา aminoglycoside แบบ SDD ในเด็กยังมีการศึกษาไม่มากนัก ผู้วิจัยจึงเลือกทำการศึกษาค่าการให้ยา gentamicin ซึ่งเป็นยา aminoglycoside ที่ใช้บ่อยในเด็ก โดยให้ในขนาด 5 mg/kg/day วันละครั้ง หยอดทางหลอดเลือดดำให้หมดในเวลา 1 ชั่วโมง ในเด็กอายุระหว่าง 1-15 ปี ที่เข้ารับการรักษาที่กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ระหว่างปี พ.ศ. 2541-2542 จำนวน 98 คน โดยศึกษาถึงระดับยาสูงสุดและระดับยาค่ำสุด จำแนกตาม เพศ อายุ และระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil รวมทั้งศึกษาถึงผลข้างเคียงของการให้ยา gentamicin โดยวิธีนี้ต่อไต และประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วย urinary tract infection (UTI) จากการศึกษาพบว่าระดับยาสูงสุด มีค่าเฉลี่ย $10.28 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$ โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อจำแนกตามเพศ อายุ และระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil ส่วนระดับยาค่ำสุด มีค่าเฉลี่ย $0.26 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ พบว่าเพศหญิง และอายุ < 5 ปี มีค่าระดับยาค่ำสุดสูงกว่าเพศชายและช่วงอายุอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างเมื่อจำแนกตามระดับเม็ดเลือดขาว ไม่พบผลข้างเคียงต่อไตในการศึกษานี้ ส่วนประสิทธิภาพของการให้ยาโดยวิธีนี้ พบมี clinical efficacy ร้อยละ 91.2 และ bacteriological efficacy ร้อยละ 88.3 จากการศึกษาสรุปได้ว่าการให้ยา gentamicin 5 mg/kg/day วันละครั้ง ในเด็กทำให้ได้ระดับยา peak สูง และระดับยา trough ต่ำ โดยไม่พบผลข้างเคียงต่อไต และยามีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี ดังนั้นการให้ยา gentamicin แบบ SDD ในเด็ก น่าจะเป็นวิธีที่เหมาะสม เมื่อเทียบกับการให้ยาวิธีเดิม (triple daily dose, TID)

Abstract: Gentamicin 5 mg/kg/day Single Daily Dose Administration in Children Aged 1-15 years

Kulrudee Wongbenjarat, M.D.

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

Nakhon Ratch Med Bull 2000;24:119-33.

Aminoglycoside is a group of effective antibiotics against of gram negative and some gram positive organisms but the drug may have adverse reactions especially to the kidneys and vestibulocochlear organ, so many studies were carried out to find out which mode of drug administration can produce the most effective benefits and meanwhile reduce the adverse reactions. Due to their concentration dependent pharmacodynamics, single daily dose (SDD) drug administration would be one of the most suitable methods not only for higher peak level but also lower trough level. Since a few studies of aminoglycoside SDD in children were performed, I conducted this study by using gentamicin SDD regimen (5 mg/kg/day), intravenous drip for 1 hour, in 98 pediatric patients, aged between 1-15 years who were admitted to Maharat Nakhon Ratchasima hospital during 1998 and 1999. The objectives were to evaluate peak and trough concentration level according to sex, age and neutrophil count, incidence of nephrotoxicity and efficacy of treatment in urinary tract infection (UTI) patients. The study showed mean peak concentration level was $10.28 \pm 5.3 \mu\text{g/mL}$ and no statistical significance according to sex, age and neutrophil count. The mean trough level was $0.26 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ and females and children under 5 years of age had mean trough level higher than males and other age groups with statistical significance but there was no any difference according to neutrophil counts. Nephrotoxicity was not found in this study. The clinical and bacteriological efficacy in UTI patients was 91.2% and 88.3% respectively. In conclusion, gentamicin 5 mg/kg/day, administered by SDD, in pediatric patients produced high peak and low trough level. Nephrotoxicity was not found in this study and the efficacy of treatment in UTI patients was good. So gentamicin administered by SDD would be a suitable method in children not only because of high efficacy and low toxicity but also because of the cost-effective benefit compared to the thrice daily dose (TID) conventional method.

บทนำ

ยา aminoglycoside เป็นยาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาการติดเชื้อแกรมลบหลายชนิดรวมทั้งแกรมบวกบางชนิด เป็นที่ยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2513 แต่ยานี้ยังมีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากมีผลข้างเคียงต่อไตและหู อีกทั้งระดับยา therapeutic และ toxic level ใกล้เคียงกัน ดังนั้นจึงมีผู้พยายามคิดหาวิธีการให้ยาเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดในการฆ่าเชื้อ และในขณะเดียวกันก็เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด ซึ่งก็มีรายงานการให้ยา aminoglycoside ด้วยวิธีการบริหารยาที่แตกต่างกันหลายวิธีในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา

เนื่องจากยา aminoglycoside มีเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) แบบ concentration หรือ dose

dependent killing effect^(1,2) ซึ่งอัตราและความครอบคลุมของการฆ่าเชื้อที่เหมาะสมจะขึ้นกับระดับยาสูงสุด (peak concentration level)^(3,4) และ area under serum-time concentration curve (AUC)⁽⁵⁾ นอกจากนั้นระดับยาที่ได้ผลดีในการฆ่าเชื้อควรมีค่าระดับยาสูงสุด สูงกว่าค่า minimum inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อตั้งแต่ 10 เท่าขึ้นไป (peak/MIC ≥ 10)^(6,9) ซึ่งค่า accepted therapeutic peak level ของยา gentamicin ควรมากกว่าหรือเท่ากับ $5 \mu\text{g/mL}$ ภายในช่วงวันแรกของการรักษาผู้ป่วย septicemia^(3,10) และมากกว่าหรือเท่ากับ $8 \mu\text{g/mL}$ ในผู้ป่วย pneumonia⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ยา ยังมี post antibiotic effect (PAE) ซึ่งก็คือภาวะที่ยาสามารถหยุดยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ภายหลังจากที่มี limited exposure ของ

เชื้อต่อยาและระดับยาตกลงต่ำกว่าค่า MIC ของเชื้อแล้ว^(12,18) ซึ่งค่า PAE นี้จะสัมพันธ์กับระดับยา peak นั่นคือถ้าระดับยา peak สูง ยาก็จะมี PAE ต่อเชื้อที่นานขึ้น^(13,18,25)

นอกจากนั้นมีการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียงต่อไตและหูจะสัมพันธ์กับระดับยาค่ำสุด (trough concentration level)^(4,19) ซึ่งการให้ยาแบบ single daily dose (SDD) จะทำให้ได้ระดับยาค่ำสุด^(1,41) และมีช่วง drug free period ที่นานกว่าการให้ยาแบบเดิม (thrice daily dose, TID) ซึ่งการไม่มีช่วง drug free period นั้นอาจทำให้เกิดการดื้อยาของเชื้อแบบ adaptive resistance ซึ่งเป็นการดื้อยาของเชื้อที่เกิดขึ้นเมื่อเชื้ออยู่ในเลือดที่มีระดับยาค่ำกว่า MIC เป็นเวลานานได้^(17,19)

มีการศึกษามากมายในต่างประเทศถึงการให้ยา aminoglycoside แบบ SDD โดยการศึกษาช่วงแรกทำในสัตว์ทดลอง^(13,20,40) พบว่าการให้ยาแบบ SDD ได้ประสิทธิภาพของการรักษาสูงกว่าหรือใกล้เคียงกับ TID โดยมีผลข้างเคียงต่อไตน้อยกว่า ส่วนในคนนั้นทำการศึกษามากในผู้ใหญ่⁽²¹⁻²⁵⁾ ซึ่งส่วนใหญ่ผลการศึกษาพบว่าการให้ยาแบบ SDD ได้ผลการรักษาใกล้เคียงหรือดีกว่าวิธีเดิม อีกทั้งการเกิดผลข้างเคียงต่อไตและหูยังอาจน้อยกว่าหรือเท่ากับวิธีเดิม แต่เนื่องจากการศึกษาเหล่านี้มีความแตกต่างทั้งในแง่ของกลุ่มประชากร ขนาดของยา วิธีการให้ยา การเจาะหาระดับยา และการแปลผลการศึกษาจึงทำให้สรุปผลยากต้องอาศัยการศึกษาแบบ meta-analysis⁽²⁶⁻²⁸⁾ Hatala⁽²⁶⁾ ทำการศึกษาในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการให้ยาแบบ SDD และ TID ในแง่ของ bacteriological cure แต่ไม่ได้ทำการศึกษาในแง่ของ clinical cure เนื่องจาก heterogeneity ของรายงานต่าง ๆ อย่างไรก็ตามแม้ไม่พบว่าการให้ยาแบบ SDD จะลดอัตราการตายหรือลดการเกิดผลข้างเคียงต่อไตและหูแตกต่างจากการให้ยาแบบ TID อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็มีแนวโน้มว่าการให้ยาแบบ SDD นี้

ก่อผลข้างเคียงน้อยกว่าและพบอัตราตายต่ำกว่า จากการศึกษานี้ของ Munckhof⁽²⁷⁾ ซึ่งได้ทำการศึกษาทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องและในเด็กด้วย พบว่าการให้ยาแบบ SDD ดีกว่า TID ในแง่ของ clinical efficacy แต่ไม่พบความแตกต่างในแง่ของ bacteriological efficacy รวมทั้งการเกิดผลข้างเคียงต่อไตและหู ส่วนการศึกษาโดย Ferriols L และ Alos-Almi-nana⁽²⁸⁾ ไม่ทำการศึกษาในเด็กแต่ทำการศึกษาใน ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องด้วย พบว่าการให้ยาแบบ SDD ดีกว่า TID ในแง่ของ clinical efficacy และการเกิดผลข้างเคียงต่อไตแต่ไม่พบความแตกต่างในการเกิดผลข้างเคียงต่อหู

การศึกษาค่าการใช้ยา aminoglycoside แบบ SDD ในเด็กนั้นยังมีผู้ทำการศึกษากันไม่มากนัก⁽²⁹⁻³³⁾ แต่ก็ได้ผลคล้ายกันกับในผู้ใหญ่ นั่นคือมีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงหรือดีกว่าแบบ TID โดยมีผลข้างเคียงต่อไตและหูต่ำ ส่วนการศึกษาในคนไทยโดยเฉพาะในเด็กไทยนั้นมีรายงานของ วิจิตร พิทยาอมรวงศ์⁽³⁴⁾ จากโรงพยาบาลรามาริบัติที่ทำการศึกษาค่าการใช้ยา gentamicin แบบ SDD เทียบกับแบบ TID ในผู้ป่วย urinary tract infection (UTI) พบว่าไม่มีความแตกต่างในทั้งแง่ของ clinical และ bacteriological efficacy รวมทั้งการเกิดผลข้างเคียงต่อไต แต่กลุ่มประชากรที่นำมาศึกษานั้นมีจำนวนน้อย (SDD 13 ราย และ TID 11 ราย) และเนื่องจากการให้ยาแบบ SDD ในผู้ใหญ่เป็นที่ยอมรับและใช้กันมานานแล้ว โดยเฉพาะในต่างประเทศตั้งแต่ พ.ศ. 2531 แต่ในเด็กยังไม่เป็นที่ใช้กันอย่างแพร่หลายนัก ผู้วิจัยจึงเลือกทำการศึกษาค่าการใช้ยา aminoglycoside แบบ SDD ในเด็ก โดยเลือกยา gentamicin ซึ่งเป็นยาที่ใช้บ่อย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาระดับยา gentamicin ทั้งระดับยาสูงสุดและต่ำสุด โดยจำแนกตามเพศ อายุ และระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil รวมทั้งวิเคราะห์หาอัตราการเกิดผลข้างเคียงต่อไต หรืออัตราการเกิด serum creatinine สูงขึ้นจากเดิมมากกว่า 0.5 mg/dL ภายหลังสิ้นสุดการรักษา

และศึกษาประสิทธิภาพการให้ยาชนิดวิธี SDD ในผู้ป่วย UTI ในแง่ของ clinical และ bacteriological efficacy

ผู้ป่วยและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบ descriptive study โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion criteria) คือผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 1-15 ปี ที่เข้ารับการรักษาที่กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา และได้รับยา gentamicin 5 mg/kg/day แบบ SDD ระหว่างปี พ.ศ. 2541-2542 โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการยินยอมจากผู้ปกครองให้เข้าร่วมในโครงการวิจัย และมีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออก (exclusion criteria) ดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม aminoglycoside
2. ผู้ป่วยที่มี serum creatinine สูงกว่า 2 mg/dL
3. ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการได้ยินและ vestibular function
4. ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อ renal function ร่วมด้วยขณะทำการรักษา เช่น ยา amphotericin B และยา vancomycin

5. ผู้ป่วยโรคเอดส์

6. ผู้ป่วยที่มี disturbance ของ volume of distribution เช่น burn, ascitis และ peritonitis เป็นต้น

การวิเคราะห์ทางสถิติ ใช้ Chi-square และ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลแบบ nominal data และใช้ student t-test สำหรับข้อมูลแบบ continuous data การเปรียบเทียบข้อมูลมากกว่า 2 ข้อมูลขึ้นไปใช้ ANOVA โดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (sample size) คำนวณโดยคิดค่าความเชื่อมั่น 95% ค่า standard deviation ± 0.2 ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ ± 0.1 ได้ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง อย่างน้อย 61 ราย

วิธีการศึกษา

1. ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา gentamicin 5 mg/kg/day

เจือจางด้วย 5%D/W 100 ml intravenous drip หมดในเวลา 1 ชั่วโมง วันละครั้ง

2. ในวันที่ 4 ของการให้ยาซึ่งเป็นวันที่ยาเข้าสู่ steady state ทำการเจาะหาระดับยาต่ำสุด ก่อนให้ยาและระดับยาสูงสุด หลังให้ยาหมดแล้วครึ่งชั่วโมง

3. เจาะ serum creatinine ก่อนและหลังการรักษา

4. บันทึกระยะเวลาการให้ยา gentamicin และระยะเวลาที่ใช้หลังการให้ยาในผู้ป่วยทุกราย

5. บันทึกข้อมูลเกี่ยวกับอายุ เพศ โรค อาการ อาการแสดง ระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil และผลการเพาะเชื้อปัสสาวะในผู้ป่วยทุกราย

6. วิเคราะห์หาระดับยา gentamicin โดยวิธี fluorescence polarization immunoassay ด้วยเครื่อง TD_x (Abbott Laboratories, USA)

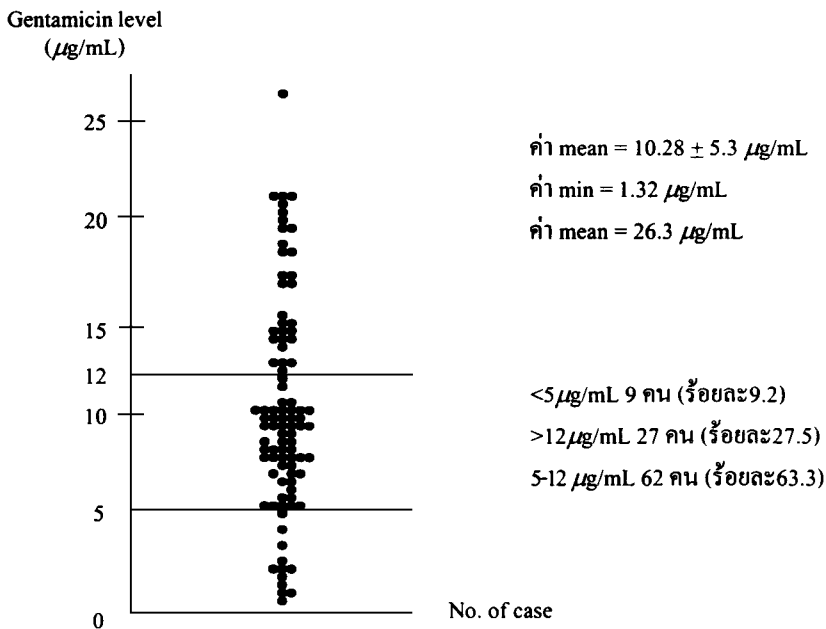
ค่า sensitivity lowest measurable concentration from zero with 95% confidence at 0.27 $\mu\text{g/mL}$

ค่า specificity less than 1% cross-reactivity

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 98 คน เป็นหญิง 49 คน ชาย 49 คน อายุระหว่าง 1-5, 6-10 และ 11-15 ปี จำนวน 38, 38 และ 22 คน ตามลำดับ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 7.2 ± 3.6 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น UTI 41 คน acute lymphoblastic leukemia (ALL) 22 คน pneumonia 20 คน และโรคอื่น ๆ 15 คน (hematologic malignancy with fever 6 คน, sepsis 5 คน, thalassemia with fever 2 คน, cellulitis 1 คนและ arthritis 1 คน) มีผู้ป่วย neutropenia (neutrophil count $< 1,000/\text{mm}^3$) 16 คน ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้ยา gentamicin 9.28 ± 5.7 วัน สามารถเก็บค่า serum creatinine ได้ครบ 70 คน

พบว่าค่า mean ของระดับยา peak gentamicin = $10.28 \pm 5.3 \mu\text{g/mL}$ มีค่าต่ำสุด = $1.32 \mu\text{g/mL}$ และค่าสูงสุด $26.3 \mu\text{g/mL}$ พบผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 90.8 มีระดับ



รูปที่ 1 ระดับยา peak gentamicin

ยา peak $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ ซึ่งเป็นค่า accepted therapeutic peak level โดยมีเพียง 9 คน (ร้อยละ 9.2) ที่มีระดับยาดังกล่าวนี้ ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยา peak ที่สูงนั้นพบมี 27 คน (ร้อยละ

ละ 27.5) โดยมีระดับยาสูงกว่า 12 $\mu\text{g/mL}$ ซึ่งเป็นระดับยาที่คาดว่าจะอาจเกิดผลข้างเคียงต่อไตและหูได้ พบว่าเพศหญิงมีแนวโน้มค่าระดับยา peak เฉลี่ย

ตารางที่ 1 ระดับยา peak gentamicin จำแนกตามเพศ อายุ และระดับ neutrophil

	mean ± SD (µg/mL)	จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยา < 5 µg/mL	จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยา > 12 µg/mL
เพศ			
ชาย (n = 49)	9.65±4.9	5 (10.2%)	12 (24.5%)
หญิง (n = 49)	10.91±5.6	4 (8.2%)	15 (30.6%)
	(p = 0.24)	(p = 1.00)	(p = 0.65)
อายุ			
1-5 ปี (n = 38)	9.68±6.1	4 (10.5%)	8 (21.0%)
6-10 ปี (n = 38)	10.61±5.2	5 (13.2%)	11 (28.9%)
11-15 ปี (n = 22)	10.78±3.9	1 (4.6%)	7 (31.8%)
	(p = 0.45)	(p = 0.57)	(p = 0.64)
ระดับ neutrophil (per mm³)			
> 1,000 (n = 82)	10.24±5.2	6 (7.4%)	21 (25.6%)
< 1,000 (n=16)	10.49±5.9	3 (18.8%)	5 (31.2%)
	(p = 0.87)	(p = 0.33)	(p = 0.87)

สูงกว่าเพศชาย และพบผู้ที่มีระดับยาสูงกว่า 5 µg/mL และ 12 µg/mL จำนวนมากกว่าเพศชาย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 5 ปี มีแนวโน้มระดับยา peak เฉลี่ยต่ำกว่าช่วงอายุอื่น และพบผู้ที่มีระดับยาสูงกว่า 12 µg/mL จำนวนน้อยกว่าช่วงอายุอื่น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มี neutropenia และไม่มี neutropenia แต่มีแนวโน้มในกลุ่ม neutropenia พบผู้ป่วยที่มีระดับยา < 5 µg/mL จำนวนมากกว่า (ตารางที่ 1)

พบว่าค่า mean ของระดับยา trough gentamicin = 0.26 ± 0.4 µg/mL โดยมีค่าต่ำสุด = 0 µg/mL และค่าสูงสุด = 2.75 µg/mL ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับยาที่ต่ำกว่าระดับยาที่คาดว่าจะอาจก่อผลข้างเคียงต่อไต โดยพบว่ามีผู้ป่วย 10 คน (ร้อยละ 10.2) ที่มีระดับยาสูงกว่า 0.5 µg/mL ซึ่งเป็นระดับยาที่คาดว่าจะอาจก่อผลข้างเคียงต่อไตโดยการให้ยาแบบ SDD และมีเพียง 2 คน (ร้อยละ 2) ที่มีระดับ

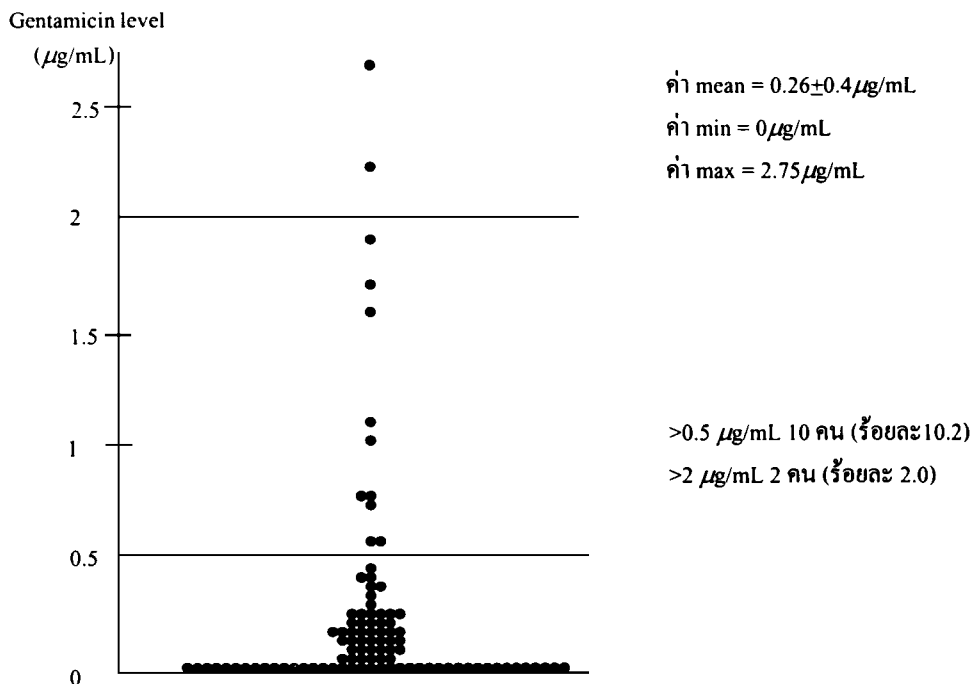
ยาสูงกว่า 2 µg/mL ซึ่งเป็นระดับยาที่คาดว่าจะอาจก่อผลข้างเคียงต่อไตโดยการให้ยาแบบ TID

พบว่าเพศหญิงมีค่าระดับยา trough เฉลี่ยที่สูงกว่าเพศชาย และพบผู้ที่มีระดับยาสูงถึงค่าที่คาดว่าจะอาจเกิดผลข้างเคียงต่อไตโดยการให้ยาแบบ SDD หรือระดับยา > 0.5 µg/mL จำนวนมากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งพบผู้ป่วยที่มีระดับยา > 2 µg/mL จำนวนมากกว่าเพศชายอีกด้วย

พบว่าช่วงอายุน้อยกว่า 5 ปี มีค่าระดับยา trough เฉลี่ยสูงกว่าช่วงอายุอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มพบผู้ที่มีระดับยาสูงถึงค่าที่คาดว่าจะอาจเกิดผลข้างเคียงต่อไตโดยการให้ยาแบบ SDD หรือระดับยา > 0.5 µg/mL จำนวนมากกว่าช่วงอายุอื่น ๆ

ไม่พบความแตกต่างของระดับยาระหว่างผู้ป่วย neutropenia และไม่มี neutropenia (ตารางที่ 2)

เมื่อนำระดับยามาศึกษาโดยละเอียด พบว่าไม่มี



รูปที่ 2 ระดับยา trough gentamicin

ตารางที่ 2 ระดับยา trough gentamicin จำแนกตามเพศ อายุ และระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil

	mean \pm SD ($\mu\text{g/mL}$)	จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยา > 0.5 $\mu\text{g/mL}$	จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยา > 2 $\mu\text{g/mL}$
เพศ			
ชาย (n = 49)	0.16 \pm 0.2	2 (4%)	0 (0%)
หญิง (n = 49)	0.37 \pm 0.6	8 (16.3%)	2 (4%)
	(p = 0.045)*	(p = 0.045)*	(p = 0.60)
อายุ			
1-5 ปี (n = 38)	0.39 \pm 0.6	6 (15.8%)	1 (2.6%)
6-10 ปี (n = 38)	0.17 \pm 0.2	3 (7.8%)	0 (0%)
11-15 ปี (n = 22)	0.17 \pm 0.5	1 (4.5%)	1 (4.5%)
	(p = 0.04)*	(p = 0.32)	(p = 0.8)
ระดับ neutrophil (per mm³)			
>1,000 (n = 82)	0.26 \pm 0.5	9 (10.9%)	2 (2.4%)
<1,000 (n=16)	0.26 \pm 0.4	1 (6.2%)	0 (0%)
	(p = 0.95)	(p = 0.9)	(p = 0.4)

ผู้ป่วยคนใดเลยที่มีระดับยา peak < 5 $\mu\text{g/mL}$ และระดับยา trough > 0.5 $\mu\text{g/mL}$ ซึ่งเป็นค่าระดับยาที่ไม่ต้องการ แต่พบผู้ป่วย 54 คน (ร้อยละ 55.1) ที่มีระดับยา peak และ trough อยู่ในช่วงที่ต้องการ คือระดับยา peak อยู่ระหว่าง 5-12 $\mu\text{g/mL}$ และระดับยา trough < 0.5 $\mu\text{g/mL}$ (ตารางที่ 3) อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ แม้จะมีผู้ที่มีระดับยา peak > 12 $\mu\text{g/mL}$ อยู่ถึง 27 คน (ร้อยละ 27.6) แต่ก็ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีค่า serum creatinine ภายหลังการ

รักษาสูงขึ้นจากเดิมเกิน 0.5 mg/dL (ไม่พบ nephrotoxicity) แต่พบว่ามีผู้ป่วย 7 คน (ร้อยละ 7.2) ที่มีค่า serum creatinine สูงขึ้นจากเดิม \geq ร้อยละ 50 แต่ไม่ถึง 0.5 mg/dL ซึ่งเมื่อนำข้อมูลนี้มาศึกษาเพิ่มเติมได้ผลดังนี้

พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับยา trough สูงกว่าค่าที่อาจก่อผลข้างเคียงต่อไตโดยการให้ยาแบบ SDD หรือระดับยา trough > 0.5 $\mu\text{g/mL}$ นั้นไม่พบมีผู้ใดเลยที่มีค่า creatinine สูงขึ้นจากเดิม \geq ร้อยละ 50 รวมทั้งไม่พบความ

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา trough gentamicin และ peak gentamicin level

	Peak level ($\mu\text{g/mL}$)			Total (%)
	< 5	5-12	> 12	
Trough level ($\mu\text{g/mL}$)				
> 0.5	0 (0%)	8 (8.1%)	2 (2.1%)	10 (10.2%)
\leq 0.5	9 (9.2%)	54 (55.1%)	25 (25.5%)	88 (89.8%)
Total (%)	9 (9.2%)	62 (63.2%)	27 (27.6%)	98 (100%)

แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับยา trough > 0.5 หรือ ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ ต่อการเกิด creatinine change อีกทั้งผู้ป่วยที่มีค่า creatinine สูงขึ้นจากเดิม \geq ร้อยละ 50 ทั้ง 7 คน ก็มีระดับยา trough ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$

พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยา peak > 12 $\mu\text{g/mL}$ ก็ไม่ได้ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine ที่แตกต่างจากกลุ่มที่มีระดับยา peak ≤ 12 $\mu\text{g/mL}$ (ตารางที่ 4)

แต่พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยา trough > 0.5 $\mu\text{g/mL}$ มีแนวโน้มว่ามีค่า serum creatinine ก่อนการรักษาที่สูงกว่า 90 percentile ตามอายุและเพศมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับยา trough ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับยา peak > 12 $\mu\text{g/mL}$ มีค่า serum creatinine ก่อนการรักษาที่สูงกว่า 90 percentile ตามอายุและเพศมากกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับยา peak ≤ 12 $\mu\text{g/mL}$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5)

รวมทั้งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ให้ยา gentamicin นานกว่า 10 วัน มีแนวโน้มพบมีการเพิ่มขึ้นของค่า serum creatinine \geq ร้อยละ 50 มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาน้อยกว่า 10 วัน (ตารางที่ 6)

การศึกษาเรื่องประสิทธิภาพในการให้ยา gentamicin แบบ SDD ในผู้ป่วย UTI นั้นพบว่าผู้ป่วย UTI 41

ราย มีผู้ป่วยที่มีผล urine culture ขึ้นเชื้อที่ sensitive ต่อยา gentamicin 34 ราย (ร้อยละ 82.9) โดยเชื้อที่พบเป็นเชื้อ *E. coli* 15 ราย *C. diversus* 6 ราย *K. pneumoniae* 6 ราย *P. mirabilis* 6 ราย *S. epidermidis* 4 ราย *A. baumannii* 1 ราย *E. cloacae* 1 ราย *E. agglutinans* 1 ราย *P. aeruginosa* 1 ราย พบผู้ป่วยที่มี clinical efficacy หรือ ไข้ลงภายใน 3 วันหลังการรักษา 31 ราย (ร้อยละ 91.2) ส่วนผู้ป่วยอีก 3 ราย ไข้ลงเช่นกันแต่ลดลงช้ากว่า 3 วัน พบว่ามี bacteriological efficacy หรือผล urine culture negative ภายใน 3 วันหลังการรักษา 30 ราย (ร้อยละ 88.3) ส่วนผู้ป่วยอีก 4 ราย ยังมีผล urine culture ที่ positive อยู่แต่ปริมาณเชื้อลดลง ส่วนผู้ป่วยที่พบเชื้อคือต่อยา gentamicin นั้นมี 7 ราย เป็นเชื้อ *E. coli* 3 ราย *K. pneumoniae* 2 ราย *P. mirabilis* 1 ราย *P. aeruginosa* 1 ราย พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้แม้เชื้อจะคือยาแต่ก็มีผู้ป่วยที่มี clinical efficacy หรือ ไข้ลงภายใน 3 วันหลังการรักษา 3 ราย (ร้อยละ 42.8) รวมทั้งยังพบผู้ป่วยที่มี urine culture negative ภายใน 3 วันหลังการรักษา หรือมี bacteriological efficacy อีก 2 ราย (ร้อยละ 28.6) และพบมี 1 ราย ที่พบเชื้ออยู่แต่ในปริมาณที่ลดลงซึ่งทั้ง 3 ราย เป็นกลุ่มที่มี ไข้ลง ส่วนอีก 4 รายนั้นพบว่าปริมาณเชื้อไม่เปลี่ยนแปลงหลังการรักษารวมทั้งไข้ก็ไม่ลง

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง peak gentamicin และ trough gentamicin level ต่อการเกิด creatinine change

Creatinine change	$\geq 50\%$ baseline	$< 50\%$ baseline
	(n = 7)	(n = 63)
Peak gentamicin level ($\mu\text{g/mL}$)		
> 12 (n = 17)	2 (11.8%)	15 (88.2%)
≤ 12 (n = 53)	5 (9.5%)	48 (90.5%)
	(p = 1)	
Trough gentamicin level ($\mu\text{g/mL}$)		
> 0.5 (n = 7)	0 (0%)	7 (100%)
≤ 0.5 (n = 63)	7 (11.1%)	56 (88.9%)
	(p = 0.71)	

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่าง peak gentamicin และ trough gentamicin level กับค่า creatinine ก่อนการรักษา

Creatinine ก่อนการรักษา	Cr > p90 (age, sex)	Cr < p90 (age, sex)
	(n = 10)	(n = 60)
Peak gentamicin level ($\mu\text{g/mL}$)		
> 12 (n = 17)	6 (35.3%)	11 (64.7%)
≤ 12 (n = 53)	4 (7.5%)	49 (92.5%)
	$(p = 0.01)^*$	
Trough gentamicin level ($\mu\text{g/mL}$)		
> 0.5 (n = 7)	2 (28.6%)	5 (71.4%)
≤ 0.5 (n = 63)	8 (12.7%)	55 (87.3%)
	$(p = 0.57)$	

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่า การให้ยา gentamicin แบบ SDD ทำให้ได้ระดับยา peak สูง และระดับยา trough ต่ำ โดยมีค่าระดับยา peak เฉลี่ย $10.28 \pm 5.3 \mu\text{g/mL}$ และค่าระดับยา trough เฉลี่ย $0.26 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ 89 คน (ร้อยละ 90.8) มีระดับยา peak $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ ซึ่งเป็นระดับยาที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ (accepted therapeutic level)^(3,10,36) แต่พบมีผู้ป่วยถึง 27 คน (ร้อยละ 27.5) ที่มีระดับยาสูง > $12 \mu\text{g/mL}$ ซึ่งเป็นระดับยาที่คาดว่าจะอาจเกิดผลข้างเคียงต่อไตและหู⁽¹⁴⁾ ส่วนระดับยา trough นั้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ 88 คน (ร้อยละ 89.8) มีระดับยา $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ พบมีผู้ป่วยเพียง 10 คน (ร้อยละ 10.2) ที่มีระดับยาสูง > $0.5 \mu\text{g/mL}$

ซึ่งเป็นระดับยาที่คาดว่าอาจก่อผลข้างเคียงต่อไตและหู ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ SDD⁽³⁵⁾ และพบมีเพียง 2 คน (ร้อยละ 2) ที่มีระดับยาสูง > $2 \mu\text{g/mL}$ ซึ่งเป็นระดับยาที่คาดว่าอาจก่อผลข้างเคียงต่อไตและหูได้โดยการบริบาลยาแบบ TID ซึ่งจากการศึกษานี้ก็ได้ผลเช่นเดียวกับหลายรายงานจากต่างประเทศในผู้ใหญ่และเด็กรวมทั้งรายงานของวิจิตร พิทยาอมรวงศ์⁽³⁴⁾ ในเด็กไทยที่พบว่าการให้ยา gentamicin หรือยา aminoglycoside แบบ SDD จะได้ระดับยา peak ที่สูง และระดับยา trough ที่ต่ำ เมื่อเทียบกับการให้ยาแบบ TID^(21,22,29,33)

จากการศึกษาเมื่อจำแนกตามเพศพบว่าเพศหญิงมีแนวโน้มว่ามีค่าระดับยา peak เฉลี่ยสูงกว่าเพศชาย ซึ่งอาจเนื่องจากว่าเพศหญิงมีค่าของ volume of distribution

ตารางที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการให้ยาและ creatinine change

Creatinine change	ระยะเวลาการให้ยา (วัน)		Total (คน)	p
	> 10	≤ 10		
$\geq 50\%$ baseline	3 (15%)	4 (8%)	7	0.66
< 50% baseline	17 (85%)	46 (92%)	63	
Total (คน)	20	50	70	
Mean (คน)	16.4	6.4		

น้อยกว่าเพศชาย ซึ่งก็คล้ายกับที่รายงานโดย Zaské⁽⁴²⁾ ส่วนการศึกษาตามอายุนั้นพบว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 5 ปี มีแนวโน้มว่ามีค่าระดับยา peak เฉลี่ยที่ต่ำกว่าช่วงอายุอื่น ซึ่งก็อาจเนื่องจากเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี มีค่าของ volume of distribution ที่สูงกว่าช่วงอายุอื่น เช่นเดียวกับที่รายงานโดย Siber⁽⁴³⁾ ซึ่งในรายงานนี้ได้แนะนำว่าควรคำนวณขนาดของยาโดยใช้ body surface area จะได้อายุที่เหมาะสมกว่าการคำนวณจากน้ำหนักตัว ดังนั้นการให้ยา aminoglycoside แบบ SDD อาจต้องคำนึงถึงระดับยา peak ที่สูงในเพศหญิง และระดับยาที่ต่ำในกลุ่มอายุน้อยกว่า 5 ปีด้วย ส่วนการศึกษาระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil นั้นไม่พบความแตกต่างของค่าระดับยา peak เฉลี่ย แต่พบว่าผู้ป่วยที่มี neutropenia (neutrophil < 1000/mm³) มีผู้ป่วยที่มีระดับยา < 5 µg/mL มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี neutropenia แต่จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าผู้ป่วย neutropenia มี pharmacokinetics ของยา gentamicin เหมือนกับกลุ่มที่ไม่มี neutropenia⁽⁴⁶⁾ ดังนั้นการให้ยา aminoglycoside แบบ SDD น่าจะใช้ได้ผลดีในผู้ป่วย neutropenia ด้วย แต่บางรายงานก็พบว่าในกลุ่ม neutropenia จะมีระดับยา peak ที่ต่ำกว่า⁽⁵⁵⁾ ดังนั้นบางรายงานจึงได้แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม β-lactam ร่วมด้วย เนื่องจากภาวะ neutropenia อาจมีผลทำให้ระยะ PAE สั้นลง⁽¹⁾ และบางรายงานแนะนำให้เพิ่ม dose ยา aminoglycoside ในผู้ป่วย neutropenia⁽⁵⁶⁾ แต่บางรายงานก็พบว่าภาวะ PAE ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงปกติเนื่องจากการทำงานของ macrophage และ complement ทดแทน⁽¹⁾ จากการศึกษาการให้ยา aminoglycoside แบบ SDD ในผู้ป่วย neutropenia ก็พบว่ายังมีประสิทธิภาพการรักษาที่ดีโดยไม่พบความแตกต่างของผลข้างเคียง⁽⁵⁴⁾

ส่วนการศึกษาถึงระดับยา trough นั้นพบว่าเพศหญิงมีระดับยา trough เฉลี่ยที่สูงกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งก็อาจเนื่องมาจาก เพศหญิงมีค่า creatinine clearance ที่ต่ำกว่าเพศชาย และเมื่อจำแนกตามอายุพบว่า

เด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปีมีระดับยา trough เฉลี่ยสูงกว่าช่วงอายุอื่น ๆ ซึ่งก็อาจเนื่องมาจากเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี มีค่า creatinine clearance ต่ำกว่าช่วงอายุอื่น ๆ เช่นกัน⁽⁴³⁾ ดังนั้นควรคำนึงถึงระดับยา trough ที่สูงในเพศหญิง และเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปีด้วย แต่อย่างไรก็ตามการให้ยาแบบ SDD น่าจะเป็นวิธีที่ดีในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี เพราะการให้ยาโดยวิธีนี้จะทำให้ได้ peak ที่สูงและ trough ที่ต่ำกว่าการให้ยาแบบ TID ส่วนค่าระดับยา trough เฉลี่ยเมื่อพิจารณาจำแนกตามจำนวนเม็ดเลือดขาว neutrophil นั้นไม่พบว่ามีค่าแตกต่างกัน⁽⁴⁴⁾ แต่พบว่าผู้ป่วย neutropenia พบผู้ป่วยที่มีระดับยา trough สูง > 0.5 µg/mL น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี neutropenia การให้ยา aminoglycoside แบบ SDD น่าจะเป็นวิธีที่ดี โดยเฉพาะในเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี ซึ่งมีระดับยา peak ต่ำและระดับยา trough สูง เพราะการให้ยาโดยวิธี SDD นี้จะทำให้ได้ระดับยา peak สูงและระดับยา trough ต่ำกว่าการให้ยาโดยวิธีอื่น

อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับระดับยา aminoglycoside นั้น ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงระยะเวลาที่ควรใช้ในการ drip ยารวมทั้งระยะเวลาที่เหมาะสมภายหลัง drip ยาที่จะเจาะเลือดวิเคราะห์หาระดับยา บางการศึกษา ก็จะ drip ยาให้หมดภายในหนึ่งชั่วโมง และเจาะเลือดหาระดับยา peak ของยาหลัง drip ยาหมดแล้วหนึ่งชั่วโมง^(21,22) บางรายงาน drip ยาให้หมดภายในหนึ่ง ชั่วโมงแล้วเจาะหาระดับยา peak หลัง drip ยาหมดครึ่งชั่วโมง เช่นเดียวกับการศึกษานี้^(29,38) นอกจากนั้นระยะเวลาในการ infusion ยาก็ยังมีผลต่อระดับยา peak นั่นคือถ้าระยะเวลาที่ใช้ infusion ยาสั้นจะทำให้ได้ระดับยา peak สูงกว่าการให้ยาโดยใช้เวลา infusion ที่นานกว่า⁽⁴³⁾ สำหรับระยะเวลาหลังให้ยาที่จะเจาะหาค่า peak นั้นบางรายงานเสนอว่าควรเป็นช่วงท้ายของ distribution phase คือหลังจากให้ยาหมดแล้วประมาณ 30-60 นาที⁽⁴³⁾ นอกจากนั้นวันที่เจาะเลือดหาระดับยาก็ยังมีความแตกต่างกัน บางรายงานจะเจาะหาระดับยา peak ในวันแรกของการให้ยา⁽²¹⁾ แต่

บางรายงานจะเจาะหาระดับยาในวันที่ 3 หรือ 4 หลังการให้ยาซึ่งยาเข้าสู่ steady state ดังเช่นในการศึกษานี้⁽²⁹⁻³⁸⁾ ดังนั้นการแปลผลระดับยา peak จึงควรระบุถึงระยะเวลาและวิธีการที่ใช้ด้วยทุกครั้ง ส่วนระดับยา trough นั้นไม่ค่อยมีความแตกต่างกันมากนักเนื่องจากส่วนใหญ่จะเจาะก่อนให้ยา dose ถัดไปไม่เกินครึ่งชั่วโมง แต่อาจแตกต่างกันตรงวันที่เจาะเลือด เนื่องจากบางรายงานวิจัยเจาะเลือดในวันแรกๆ ที่ให้ยาแต่บางรายงานจะเจาะเลือดเมื่อยาเข้าสู่ steady state แล้ว อย่างไรก็ตามความจำเป็นในการเจาะเลือดเพื่อ monitor ระดับยาโดยการให้ยาแบบ SDD นั้นอาจน้อยลง⁽⁵³⁾ เนื่องจากการให้ยาแบบ SDD นี้จะทำให้ได้ระดับยา peak สูงถึง accepted therapeutic level และได้ระดับยา trough ต่ำกว่าระดับ toxic level เป็นส่วนใหญ่ อีกทั้งระดับยา trough ที่สูงซึ่งเชื่อว่าจะเพิ่มโอกาสเกิด nephrotoxicity นั้นอาจจะเป็นเพียงผลที่เกิดขึ้นเนื่องจากการทำงานของไตที่ลดลงจากการให้ยามากกว่าจะเป็นสาเหตุ^(14,47) และเมื่อมีภาวะ nephrotoxicity เกิดขึ้น ระดับยา trough ก็สูงขึ้นไปพร้อมกับค่า serum creatinine ที่สูงขึ้น ทำให้ประโยชน์ที่จะได้จากการใช้ระดับยา trough ในการปรับลดขนาดยาเพื่อลดการเกิด nephrotoxicity นั้นมีน้อย⁽⁵³⁾ นอกจากนี้ระดับยาในผู้ป่วยก็ยังแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายตามค่าของ volume of distribution และ creatinine clearance แต่อย่างไรก็ตามค่าของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกันมัก จะคงที่แม้จะเจาะในเวลาต่าง ๆ กัน⁽⁴³⁾ ทำให้ไม่มีความจำเป็นในการที่จะต้องเจาะหาระดับยาบ่อยครั้ง

จากการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีระดับยา peak และ trough ที่อยู่ใน accepted level หรือ peak 5-12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ และ trough < 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ จำนวน 54 คน (ร้อยละ 55.1) ไม่พบผู้ป่วยที่มีระดับยาทั้ง peak และ trough ไม่อยู่ใน accepted level เลย

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการศึกษานี้จะพบผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงกว่าระดับยาที่ยอมรับคือพบผู้ป่วยที่มีระดับ

ยา peak > 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ อยู่ถึง 27 คน (ร้อยละ 27.6) และผู้ป่วยที่มีระดับยา trough > 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ อยู่ถึง 10 คน (ร้อยละ 10.2) แต่ก็ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะ nephrotoxicity หรือมีค่า serum creatinine สูงขึ้นจากเดิมมากกว่า 0.5 mg/dL ตาม Smith criteria เลย⁽⁴⁵⁾ แต่พบว่ามีผู้ป่วย 7 คน (ร้อยละ 10) ในผู้ป่วย 70 คนที่สามารถติดตามค่า serum creatinine ได้ครบ มีระดับ serum creatinine สูงขึ้นจากเดิม $\geq 50\%$ แต่ไม่ถึง 0.5 mg/dL ซึ่งการเกิดภาวะ nephrotoxicity นี้มีการศึกษามากมายโดยพบว่า incidence ของ nephrotoxicity จากยา aminoglycoside มีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 10-35⁽⁴⁵⁾ โดยเชื่อว่าการเกิด nephrotoxicity นั้นขึ้นกับระดับยา trough ที่สูง⁽¹⁴⁾ โดยถ้าให้ยาแบบ TID ภาวะ nephrotoxicity จะเกิดเมื่อค่า trough > 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ แต่ถ้าให้ยาแบบ SDD มีรายงานว่าจะสัมพันธ์กับค่า trough ที่ > 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁽³⁵⁾ แต่จากการศึกษานี้ไม่พบว่าค่า trough ที่ > 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ จะทำให้มีการสูงขึ้นของค่า creatinine ที่แตกต่างจากกรณีค่า trough ที่ < 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ นอกจากนั้นยังพบอีกด้วยว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า trough > 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ไม่พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีค่า serum creatinine สูงขึ้นจากเดิม $\geq 50\%$

ส่วนค่าระดับยา peak ที่สูง > 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ มีรายงานว่าอาจก่อผลข้างเคียงต่อไตและหูได้⁽¹⁴⁾ แต่บางรายงานก็พบว่าค่า peak ที่สูงจะก่อผลข้างเคียงเฉพาะต่อหู⁽²³⁾ บางรายงานก็พบว่า transient high peak นั้นไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อทั้งไตและหู⁽⁴⁶⁾ จากการศึกษานี้ก็พบว่าค่าระดับยา peak ที่ > 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ จะทำให้มีการสูงขึ้นของ serum creatinine $\geq 50\%$ แตกต่างจากค่าระดับยา peak ที่ < 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ดังนั้นระดับยา trough และ peak ที่สูงถึงระดับที่คาดว่าอาจก่อผลข้างเคียงต่อไตและหูได้นั้น (trough > 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ และ peak > 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$) อาจไม่ได้ก่อให้เกิดผลข้างเคียงสูงขึ้นแต่ค่าระดับยา trough และ peak ที่สูงขึ้นอาจนั้นจะสัมพันธ์กับการทำงานดั้งเดิมของไตผู้ป่วย หรือ ค่า serum creatinine ก่อน การรักษาอาจ

กว่าดังตารางที่ 5 ซึ่งพบว่าค่า trough ที่ > 0.5 mg/mL และค่า peak ที่ > 12 mg/mL จะสัมพันธ์กับการมีค่า creatinine ที่สูงกว่า percentile ที่ 90 ตามเพศและอายุ นั่นคือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง หรือมีค่า creatinine clearance ที่ต่ำน่าจะทำให้มีการขับออกของยาลดลง เป็นผลให้มีค่าระดับยาที่สูงขึ้น ซึ่งก็สอดคล้อง กับบางรายงานที่พบว่ามีค่า trough ที่สูงเป็นผลเนื่องมาจาก การเกิด nephrotoxicity มากกว่าที่จะเป็นสาเหตุ^(14,44)

การศึกษาเกี่ยวกับการเกิดผลข้างเคียงของการให้ยา aminoglycoside แบบ SDD นั้นมีการศึกษามากมายแต่ค่อนข้างแปลผลยาก เนื่องจากมีนิยามการเกิดผลข้างเคียงต่อไตและหูแตกต่างกัน บางรายงานก็นิยามภาวะ nephrotoxicity ว่าเป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine ที่สูงขึ้นจากเดิมมากกว่าร้อยละ 15⁽²²⁾ แต่บางรายงานก็นิยามที่มีการสูงขึ้นของค่า creatinine มากกว่าร้อยละ 50^(20,37) และบางรายงานก็หมายถึงภาวะที่มีการเพิ่มของ serum creatinine สูงขึ้นจากเดิมมากกว่า 0.3 mg/dL⁽³⁴⁾ แต่ criteria ที่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปคือ criteria ของ Smith⁽⁴⁵⁾ ที่นิยามว่า nephrotoxicity คือภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine > 0.5 mg/dL กรณีที่ค่า creatinine ตั้งต้นน้อยกว่า 3 mg/dL หรือภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ creatinine > 1 mg/dL ในกรณีที่ค่า creatinine ตั้งต้นมากกว่า 3 mg/dL ซึ่งเป็น criteria ที่นิยมใช้ในหลาย รายงาน^(9,21,45) รวมทั้งรายงานวิจัยนี้เนื่องจากการหาค่า creatinine clearance หรือ GFR นั้นทำได้ค่อนข้างยาก จากการศึกษารายงานส่วนใหญ่พบว่า การให้ยาแบบ SDD นั้น ก่อผลข้างเคียงต่อไตและหูน้อยกว่าหรือไม่แตกต่างจากการให้ยาแบบ TID^(1,21-28) มีเพียงบางรายงานที่พบว่า การให้ยาแบบ SDD ก่อผลข้างเคียงมากกว่า⁽⁵¹⁾ ส่วนการให้ยาแบบ SDD ในเด็กนั้นพบว่ามีผลข้างเคียงต่ำกว่าการให้ยาแบบ TID เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ และบางรายงานก็ไม่พบ nephrotoxicity^(29,33,38) ซึ่งก็อาจเนื่องจากเด็กมี creatinine clearance ที่มากกว่าผู้ใหญ่จึงสามารถขจัดยาออกจากร่างกายได้เร็ว

นอกจากนั้นเด็กยังมี renal uptake ของยาน้อยกว่าในผู้ใหญ่ อีกทั้งระยะเวลาการให้ยาในเด็กมักเป็นช่วงสั้นน้อยกว่า 10 วัน จึงทำให้ไม่ค่อยพบการเกิดภาวะ nephrotoxicity ซึ่งจากการศึกษาของวิจิตร พิทยามรวงศ์⁽³⁴⁾ ในเด็กไทย พบว่าเมื่อนิยามการเกิด nephrotoxicity ที่การมี creatinine สูงขึ้นจากเดิมมากกว่า 0.3 mg/dL ก็ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ nephrotoxicity ทั้งกลุ่มที่ได้ยา gentamicin แบบ SDD และ TID ซึ่งก็เหมือนการศึกษาที่ก็ไม่พบการเกิดภาวะ nephrotoxicity ในผู้ป่วยที่ได้ยา gentamicin แบบ SDD เช่นกัน แต่อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงของยา aminoglycoside ต่อหูซึ่งมีการศึกษาน้อยและทำได้ยาก ยังอาจก่อผลข้างเคียงที่อันตรายเนื่องจากการเกิด vestibulocochlear damage ซึ่งมักเป็นแบบ irreversible⁽⁵³⁾ ต่างจาก nephrotoxicity ซึ่งมักจะ reversible ได้ภายใน 2 เดือน^(52,53) นอกจากนี้ยังมีนิยามของการเกิด vestibulocochlear toxicity ที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาจึงทำให้แปลผลได้ยากด้วย ดังนั้นการให้ยา aminoglycoside แบบ SDD อาจต้องการการศึกษาในเรื่องของ vestibulocochlear damage เพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามจากรายงานต่างๆ เกี่ยวกับการให้ยาแบบ SDD ส่วนใหญ่ก็พบว่า การให้ยาโดยวิธีนี้ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อหูลดลง^(1,21-28)

การศึกษานี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการให้ยา gentamicin ที่นานมากกว่า 10 วัน พบผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของค่า creatinine สูงขึ้นจากเดิมมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 เป็นจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา gentamicin เป็นเวลาน้อยกว่า 10 วัน หรือการเกิดผลข้างเคียงต่อไตอาจสัมพันธ์กับระยะเวลาการให้ยาที่นาน ซึ่งก็สอดคล้องกับหลายๆ การศึกษา^(48,49) ที่รายงานว่า การเกิดผลข้างเคียงต่อไตนอกจากจะขึ้นกับภาวะของผู้ป่วยและชนิดของยา aminoglycoside ที่ให้ ขนาดของยาที่ใช้วิธีการให้ยา การได้รับยา nephrotoxic drug ร่วมด้วยแล้ว ระยะเวลาการให้ยาก็เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิด nephrotoxicity

ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาของยา gentamicin โดยวิธีให้แบบ SDD ในผู้ป่วย UTI นั้น ในรายงานนี้พบผู้ป่วย UTI ที่มี urine culture ขึ้นเชื้อที่ sensitive ต่อยา gentamicin จำนวน 34 คน จากผู้ป่วย UTI ที่ทำการรักษา 41 คน (ร้อยละ 82.9) และผู้ป่วยเหล่านี้พบมี clinical efficacy หรือประสิทธิภาพต่อการรักษาคือ ใช้ลงหลังการรักษาภายใน 3 วัน จำนวน 31 คน (ร้อยละ 91.2) ซึ่งก็สอดคล้องกับหลายรายงานที่กล่าวว่า การให้ยาแบบ SDD นั้น ได้ประสิทธิภาพในการรักษาดี^(1,21-28) ส่วน bacteriological efficacy นั้นพบว่าผู้ป่วย 30 คน (ร้อยละ 88.3) มีผล urine culture negative ใน 3 วัน ส่วนผู้ป่วยอีก 4 คน ถึงแม้ urine culture จะไม่ negative แต่ก็พบมีปริมาณเชื้อลดลง และใช้ลง และนอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่มีผล urine culture ขึ้นเชื้อที่ resist ต่อยา gentamicin จำนวน 7 คนนั้น มีผู้ป่วยถึง 3 ใน 7 คนที่ใช้ลงภายใน 3 วัน หลังการรักษา (clinical efficacy) และ 2 ใน 3 คนนี้ยังมี urine culture negative ใน 3 วัน ภายหลังการรักษา (bacteriological efficacy) อีกด้วย ส่วนอีก 1 คน พบมีปริมาณเชื้อลดลง แต่ผู้ป่วยอีก 4 คนที่ใช้ไม่ลงยังคงพบเชื้ออยู่ในปริมาณเท่าเดิมหลังทำการรักษาไปแล้ว 3 วัน การศึกษาการใช้ยา gentamicin แบบ SDD ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น UTI ในต่างประเทศก็พบว่าได้ผลดีเช่นกัน⁽³²⁾ โดยพบว่าระดับยา peak ที่ต้องการในการรักษา UTI อาจอยู่ในช่วงเพียง 3-5 µg/mL เนื่องจาก concentration ability ของยานี้ในไต ส่วนการศึกษาในเด็กไทยโดยวิจิตร พิทยามรวงศ์⁽³⁴⁾ พบว่าการให้ยาทั้งสองแบบได้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยมีจำนวนวันที่ใช้ลงหลังการให้ยาใกล้เคียงกัน

ดังนั้นการให้ยา aminoglycoside แบบ SDD น่าจะเป็นวิธีที่ดีในเด็ก เนื่องจากทำให้ได้ระดับยาที่เหมาะสม มีประสิทธิภาพการรักษาคือ มีผลข้างเคียงต่ำ และก็ยังช่วยประหยัดแรงงานเวลารวมทั้งค่าใช้จ่ายในการบริหารยาลงได้เมื่อเทียบกับแบบ TID แต่อย่างไรก็ตามยังคงต้อง

ทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยการใช้แบบแผนเดียวกันในการเจาะเลือดเพื่อหาระดับยา peak และ trough การประเมินผลข้างเคียงต่อไตและหู รวมทั้ง efficacy ของ การ ให้ยาแบบ SDD นี้ต่อไป

References

1. Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:399-405.
2. Vogelmann B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986;5:835-40.
3. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984;149:443-8.
4. Anderson ET, Young LS, Hewitt WL. Simultaneous antibiotic levels in "breakthrough" gram-negative rod bacteremia. *Am J Med* 1976;61:493-7.
5. Drusano GL. Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:289-97.
6. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bacterial activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1054-60.
7. Davis BD. Mechanism of the bactericidal action of the aminoglycosides. *Microbiol Rev* 1989;51:341-50.
8. Ebert SC, Craig WA. Pharmacodynamic properties of antibiotic: application to drug monitoring and dosage regimen design. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:319-26.
9. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-9.
10. Noone P, Parsons TMC, Pattison JR, et al. Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. *Br Med J* 1974;1:477-81.
11. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of

- aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram negative pneumonia. *Am J Med* 1984;77:657-62.
12. Craig WA, Vogelman B. The postantibiotic effect. *Ann Intern Med* 1987;106:900-2.
 13. Kapusnik JE, Hackbarth CJ, Chambers HF, et al. Single, large, daily dosing versus intermittent dosing of tobramycin for treating experimental *Pseudomonas* pneumonia. *J Infect Dis* 1988;158:7-12.
 14. Dahlgren JG, Anderson ET, Hewitt WL, et al. Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1975;8:58.
 15. Schentag JJ, Cumbo TJ, Jusko WJ, et al. Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. *JAMA* 1978; 240: 2067-9.
 16. Nordstrom L, Banck G, Belfrage S, et al. Prospective study of the ototoxicity of gentamicin. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1973;241(Suppl):58-61.
 17. Levy RH, Bauer LA. Basic pharmacokinetics. *Ther Drug Monit* 1986;8:47-58.
 18. Craig WA, Gudmundsson S. The postantibiotic effect. In: Lorian V, editor. *Antibiotics in laboratory medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1986. p. 515-36.
 19. George L, Daikos, George GL, Valentina IL, et al. Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure down regulation. *J Infect Dis* 1990;162:414-20.
 20. Powell SH, Thompson WL, Luthe MA, et al. Once daily vs. continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin and tobramycin. *J Infect Dis* 1983;147:918-32.
 21. Nicolou DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:650-5.
 22. Nordstrom L, Ringberg H, Cronberg S, et al. Does administration of an aminoglycoside in a single daily dose affect its efficacy and toxicity? *J Antimicrob Chemother* 1990;25: 159-73.
 23. Mauracher EH, Lau WY, Kartowisastro H, et al. Comparison of once-daily and thrice daily netilmicin regimens in serious systemic infections: a multicenter study in six Asian countries. *Clin Ther* 1989;11:604-13.
 24. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-9.
 25. Raz R, Adavi M, Romano S. Intravenous administration of gentamicin once daily versus thrice daily in adults *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1995;14:88-91.
 26. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Int Med* 1996;124:717-25.
 27. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycoside given either once daily or as divided dose. *J Antimicrob Chemother* 1996;31:645-63.
 28. Ferriols LR, Alos-Alminana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:1141-50.
 29. Elhanan K, Siplovich L, Raz R. Gentamicin once daily versus thrice daily in children. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:327-32.
 30. Marik PE, Lipman J, Kobilski S, et al. A prospective randomized study comparing once-versus twice daily amikacin dosing in critically ill adult and paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:753-64.
 31. Skopnik H, Heimann G. Once daily aminoglycoside dosing in full term neonates. *Ped Infect Dis* 1995;14:71-2.
 32. Shankar A, Sharma SD. Gentamicin as once daily dose therapy in recurrent urinary tract infections in children. *Curr Ther Res* 1987;41:599-603.
 33. Bass KD, Larkin SE, Paap C, et al. Pharmacokinetics of once daily gentamicin dosing in paediatric patients. *J Ped Surg* 1998;33:1104-7.
 34. วิจิตร พิทยามรวงศ์. Once daily gentamicin vs. thrice daily gentamicin treatment in children with urinary tract infection. *วิทยานิพนธ์เพื่อเสนอขอวุฒิปริญญาตรี คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; พ.ศ. 2541.*

35. Cronberg S, Nordstrom L. Simplified monitoring of aminoglycoside treatment. *Scand J Infect Dis* 1991;Suppl 74:274-9.
36. Mattie H, Craig WA, Pechere JD. Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:281-93.
37. Tulkens P. Efficacy and safety of aminoglycosides once-a-day: experimental and clinical data. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 74:249-57.
38. Hayani K, Hatzopoulos FK, Frank AL, et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr* 1997;131:76-80.
39. Skopnik S, Wallraf R, Nies B, et al. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Child* 1992;67:57-61.
40. Wood CA, Norton DR, Kohlhepp SJ, et al. The influence of tobramycin dosage regimen on nephrotoxicity, ototoxicity and antibacterial efficacy in a rat model of subcutaneous abscess. *J Infect Dis* 1988;158:13-22.
41. Bennette WM, Plamp CE, Gilbert DN. The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity: dissociation of peak serum levels from renal failure. *J Infect Dis* 1979;140:576-82.
42. Zaske DE, Cipolle RJ, Rotschafer JC, et al. Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:407-11.
43. Siber GR, Echeverria P, Smith AL, et al. Pharmacokinetics of gentamicin in children and adult. *J Infect Dis* 1975;132: 637-51.
44. Peterson AK, Duffull SB. Population analysis of once-daily dosing of gentamicin in patients with neutropenia. *Aust NZJ Med* 1988;28:311-5.
45. Smith CL, Lipsky JJ, Laskin OL, et al. Double blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 1980;302: 1106-9.
46. Van der Auwera P, Klasterky J. Serum bactericidal activity and postantibiotic effect in serum of patients with urinary tract infection receiving high dose amikin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1061-8.
47. Barza M, Lauer mann M. Why monitor serum levels of gentamicin? *Clin Pharmacokinet* 1978;3:202-15.
48. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984;100:352-7.
49. Gilbert DN, Bennette WM. Progress of elucidation of aminoglycoside nephrotoxicity. In: Root RK, Sande MA, editors. *New dimensions in antimicrobial therapy*. New York: Churchill-Livingstone;1984. p. 121-52.
50. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Br Med J* 1996;312:338-45.
51. Labovitz E, Levison ME, Kaye D. Single-dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection. *Antimicrob Agent Chemother* 1974;6:465-70.
52. Schentag JJ. Nephrotoxicity in critical care patients given aminoglycosides. *US Pharmacist* 1983;?:H1-13.
53. Mc Cormack J, Jewesson P. A critical reevaluation of the therapeutic range of aminoglycoside. *Clin Inf Dis* 1992;14: 320-39.
54. Hansen M, Achen F, Carstensen C, et al. Once versus thrice daily dosing of netilmicin in febrile immunocompromised patients: a randomized controlled study of efficacy and safety. *J Drug Dev* 1988;1:119-24.
55. Bouffet E, Fuhrmann C, Frappaz D, et al. Once daily antibiotic regimen in paediatric oncology. *Arch Dis Child* 1994; 70:484-7.
56. Kaojareern S, Maoleekoonpairaj S, Atichartakarn V. Pharmacokinetics of amikacin in hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1406-8.