

วัตถุประสงค์ของการศึกษาค้างคือ (i) เพื่อศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ amikacin แบบวันละครั้งในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (ii) หาขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้อัตราส่วนของระดับยาสูงสุดในเลือดต่อระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้ออย่างน้อยเป็น 10:1 เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว (อัตราส่วน $C_{max}/MIC \geq 10$) และ (iii) ประเมินความเป็นพิษต่อไตจากการให้ยา amikacin แบบวันละครั้ง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ amikacin จะถูกคำนวณจากระดับยาในเลือด 2 จุดซึ่งอยู่ภายหลังจากช่วงเวลาที่การกระจายยาเสร็จสิ้นแล้วโดยวิธี Sawchuck และ Zaske ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทำนายจะถูกคำนวณโดยใช้วิธีมาตรฐาน ขนาด amikacin 7.69 ถึง 15 มก./กก. จะถูกให้แบบหยดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 30 - 60 นาทีวันละครั้งแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้จำนวน 14 ราย

ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่า เวลาที่สิ้นสุดการกระจายยานานที่สุดคือ 2.26 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยา ค่าปริมาตรการกระจายยาและการขจัดยาที่ได้จากการวิจัยมีค่ามากกว่าค่าที่ได้จากการทำนายอย่างมีนัยสำคัญ (0.33 ± 0.08 เทียบกับ 0.25 ลิตร/กก. [$P = .003$] และ 0.11 ± 0.05 เทียบกับ 0.06 ± 0.02 ลิตร/ชม./กก. [$P = .0005$], ตามลำดับ) เมื่อใช้ขนาดยาเริ่มต้นอย่างน้อย 18 มก./กก. ผู้ป่วยทั้งหมดจะมีอัตราส่วน $C_{max}/MIC \geq 10$ สำหรับเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 3 มก./ลิตร มีผู้ป่วย 1 รายซึ่งใช้ amphotericin B ร่วมกับ amikacin ในขณะรักษา เกิดพิษต่อไตและได้รับการรักษาได้ 10 วัน

ข้อสรุปที่ได้คือ เวลาในการเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างถูกต้องคืออย่างน้อย 2.26 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยาแบบหยดทางหลอดเลือดดำ จากผลการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าขนาดยาที่แนะนำโดยบริษัทผู้ผลิตหรือที่ได้จาก nomogram ใช้ค่าปริมาตรการกระจายยาและการขจัดยาดำกว่าค่าที่ได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้และผลที่ได้จะทำให้ระดับยาในเลือดสูงสุดมีค่าต่ำลง ในการศึกษาครั้งนี้ข้อเสนอแนะว่าขนาดยาเริ่มต้นของ amikacin ที่ให้แบบวันละครั้งในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ควรให้อย่างน้อยที่สุดคือ 18 มก./กก. และควรที่จะมีการติดตามระดับยาในเลือดภายใน 2-3 วันภายหลังจากได้รับยาในผู้ป่วยที่มี $Cl_{cr} < 50$ มล./นาที ส่วนผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อความเป็นพิษต่อไตมากกว่า 2 ปัจจัยควรมีการติดตามความเป็นพิษต่อไตอย่างใกล้ชิด

KEY WORD: AMIKACIN/ PHARMACOKINETIC/ FEBRILE PNEUTROPENIC PATIENT/MIC

WANIDA SIRAWATTANASUK: PHARMACOKINETICS OF AMIKACIN
ADMINISTERED ONCE-DAILY TO FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS. THESIS
ADVISER: ASSO. PROF. SIRIPORN FUNGWITTAYA, M.S., THESIS COADVISER:
SURAJIT SUNTORNTAM, M.D. 82 pp. ISBN 974-17-1388-6

The objectives of this study were (i) to determine the pharmacokinetic parameters of once-daily dosing of amikacin in febrile neutropenic patients (ii) to provide the empiric dosing that achieve the ratio of maximum concentration to minimum inhibitory concentration at least 10:1 (C_{max}/MIC ratio ≥ 10) immediately and (iii) to evaluate the nephrotoxicity of once-daily dosing of amikacin. Amikacin pharmacokinetic parameters were calculated from two concentrations in serum which obtained after the completion of distribution time by the method of Sawchuck and Zaske. Predicted parameters were calculated by using standard methods. Amikacin was given at dose 7.69 to 15 mg./kg. by intravenous infusion over 30-60 minutes once-daily to 14 febrile neutropenic patients with an underlying malignancy.

The results showed that the longest completely distribution time was 2.26 hours after the beginning of infusion. The observed amikacin volume of distribution and clearance were significantly greater than those predicted (0.33 ± 0.08 versus 0.25 liter/kg. [$P = 0.003$] and 0.11 ± 0.05 versus 0.06 ± 0.02 liters/hr./kg. [$P = 0.0005$], respectively). Most patients achieved the C_{max}/MIC ratio ≥ 10 when used the empiric dosing at least 18 mg./kg. once-daily. One patient who concurrently used amphotericin B and amikacin developed nephrotoxicity after 10 days of therapy.

In conclusion, the serum sampling time to calculate pharmacokinetic parameters accurately should be at least 2.26 hours after the beginning of infusion. These results indicate that the dosages recommended by manufacturers or those derived from nomograms underestimate the amikacin volume of distribution and clearance in febrile neutropenic patients with an underlying malignancy and result in suboptimal maximum amikacin concentrations in serum. The results of the present study suggests that in febrile neutropenic patients with an underlying malignancy, the empiric once-daily dosing of amikacin should be at least 18 mg/kg and should be monitoring drug level within 2-3 days in patients who have creatinine clearance < 50 ml/min. Those patients who have more than 2 risk factors of nephrotoxicity require close nephrotoxicity monitoring.