



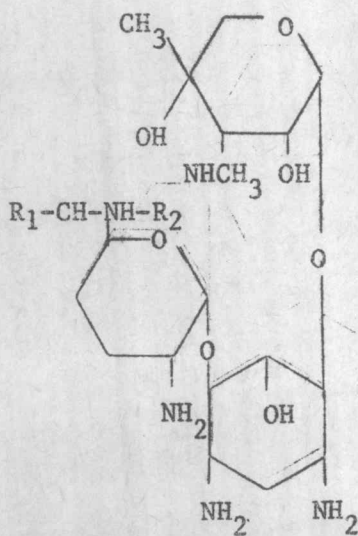
เจนตามัยซิน

ในปี ค.ศ. 1963, Weinstein et al⁽¹⁴⁰⁾ ได้ค้นพบยาปฏิชีวนะใหม่
ตัวหนึ่ง คือ เจนตามัยซิน ยาปฏิชีวนะตัวนี้เตรียมขึ้นจากการหมักของเชื้อ Micro-
monospora pupurea และ Micromonospora echinospora ใน order
Actinomyces ปฏิชีวนะสารที่ได้จากเชื้อราจำพวก Actinomyces นี้มักจะเป็นพวก
อะมิโนกรัยโคไซด์ มีโครงสร้างคล้ายกัน จะต่างกันก็แต่ methylation หรือ amina-
tion ของ amino sugars ตัวอย่างเช่น Streptomycin ได้จากเชื้อ Strepto-
myces griseus, Kanamycin ได้จากเชื้อ Streptomyces kanamyceticus
เป็นต้น ปฏิชีวนะสารจำพวกอะมิโนกรัยโคไซด์เหล่านี้มีโครงสร้างหลักเหมือนกัน แต่
ต่างกันที่ side chain บางตำแหน่ง

คุณสมบัติทางเคมี

เจนตามัยซินมีสูตรโครงสร้างทั่วไปเป็น $C_{17-18}H_{24-36}N_4O_7$

รูปที่ 1



ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของเจนตามัยซิน จะประกอบด้วยส่วนใหญ่ ๆ
3 ส่วน ดังแสดงในตารางที่ 2

| | R ₁ | R ₂ |
|----------------------------|------------------|------------------|
| Gentamicin C ₁ | -CH ₃ | -CH ₃ |
| Gentamicin C _{1a} | -H | -H |
| Gentamicin C ₂ | -CH ₃ | -H |

เจนตามัยซิน C₁, C_{1a} และ C₂ components ทั้ง 3 นี้จะมีความแตกต่างกันใน side chain⁽¹³⁹⁾ และประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อโรค ดังนั้นเจนตามัยซินจึงเป็นสารผสมของทั้ง 3 components ดังกล่าวมาแล้ว ต่อมา Rosselot และคณะ, 1964 ได้ทำการแยก และทำให้บริสุทธิ์ และพบคุณสมบัติเฉพาะตัวของทั้ง 3 components เนื่องจากการที่เจนตามัยซินมี 3 components ดังกล่าวมาแล้ว ทำให้ enzyme จะ inactivate เจนตามัยซินได้แตกต่างกัน ดังนั้น organism หลายตัวที่คือต่อยาอะมิโนกรัยโคไซด์อื่น แต่ยังไวต่อเจนตามัยซินอยู่ได้ กล่าวคือเพียง component เดียวของเจนตามัยซินหยุดยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อไม่ได้ เพราะอีก 2 component อาจให้ผลฆ่าเชื้ออยู่ (อ้างตาม...Leaflet ของ Schering)

สารผสมของเจนตามัยซินนี้เมื่อนำมาผ่านกรรมวิธีทาง Column Chromatography โดยมีสาร adsorbent เป็น silica gel และ elute ด้วย Chloroform-isopropanol-ammonia (2:1:1, V/V) จะสามารถแยก component นี้ออกจากกันได้ (โดยที่ C₁, C_{1a} และ C₂ จะมีน้ำหนักโมเลกุลเป็น 477, 463 และ 449 ตามลำดับ และสูตรเป็น C₂₁H₄₃N₅O₇, C₂₀H₄₁N₅O₇ และ C₁₉H₃₉N₅O₇ โดยลำดับ เช่นกัน

อะมิโนกรัยโคไซด์ที่ใช้ในวงการแพทย์ปัจจุบันส่วนใหญ่จะเป็น sulfate salt ทั้งนี้เพื่อทำให้การละลายในน้ำดีขึ้น ในสภาพของสารละลาย เจนตามัยซินจะมีความคงตัวดีใน pH ช่วงกว้างตั้งแต่ 2-14 และทนต่อความร้อน

คุณสมบัติทางกายภาพ

เจนตามัยซินเป็นผงสีขาว คงตัวเมื่อถูกแสง อากาศ และความร้อน แต่จะสลายตัวที่อุณหภูมิ 200-250°C

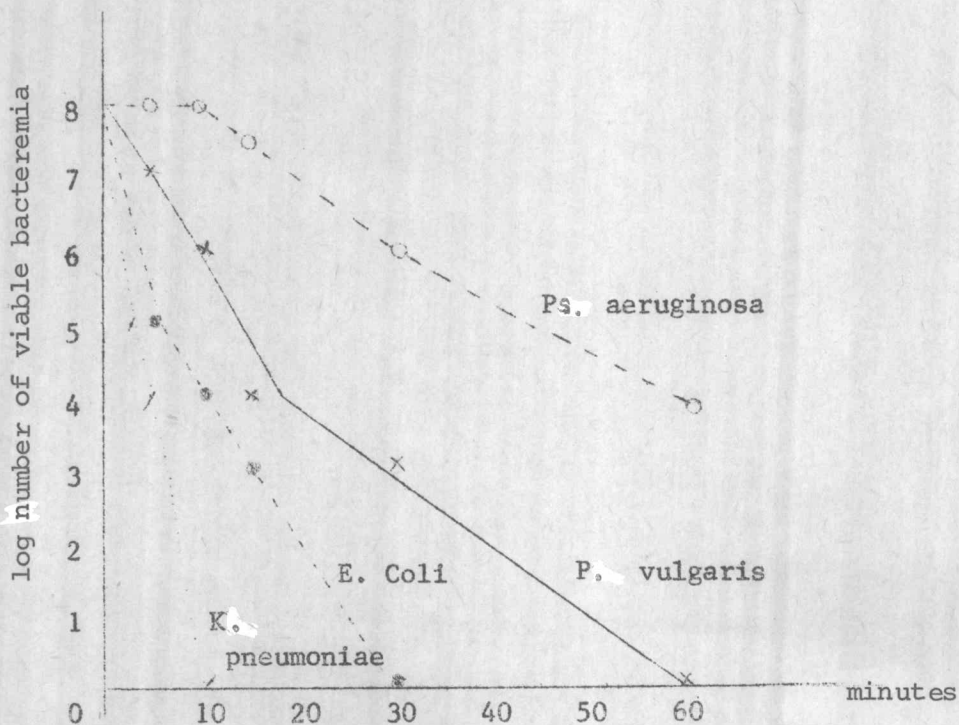
ขอบเขตของการฆ่าเชื้อ

เจนตามัยซินออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ทั้งชนิดกรัมลบ และกรัมบวกหลายชนิด รวมทั้งเชื้อที่สร้างเอนไซม์ penicillinase เช่น Staphylococcus aureus และเชื้อ Pseudomonas แต่ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อจำพวก bacteroids และ anaerobic streptococci ไม่ดีนัก และเมื่อใช้ร่วมกับ Carbenicillin จะเสริมฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ Ps. aeruginosa บาง strains ได้ดี ทำให้สามารถลดขนาดใช้ของเจนตามัยซินลงได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาทั้งสองร่วมกันนี้จะผสมตัวยากันโดยตรงไม่ได้ (11, 81, 87, 99) ดังนั้นเจนตามัยซินจึงเป็นอะมิโนกรัยโคไซด์ตัวหนึ่งซึ่งมีความสำคัญทางคลินิก ดังแสดงใน Barza and Scheife, 1977 ตารางที่ 2 หน้า 725 (102)

ในตารางที่ 1 หน้า 725 ของ Barza and Scheife 1977 (102) นั้น เป็นการแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อโรคต่าง ๆ เมื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกาย โดยแสดงเปรียบเทียบยาปฏิชีวนะในกลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์

กลวิธานของการออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ (Mechanism of action)

แม้ว่ายาปฏิชีวนะอะมิโนไกลัยโคไซด์จะมีผู้ศึกษาเกี่ยวกับกลวิธานการออกฤทธิ์มานานแล้วก็ตาม ก็ยังไม่ทราบกลวิธานอันแท้จริง อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลที่ได้จากการวิจัยพบว่า ยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยตัวยาจะไปออกฤทธิ์ที่ 30S ribosome ของเชื้อแบคทีเรีย ผลของการจับกับ 30S ribosome ทำให้เชื้อแบคทีเรียไม่สามารถสร้างโปรตีน หรือเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่เป็นพิษ (46,47) และอาจทำให้เกิดการอ่านของ m-RNA ที่ RNA codon ผิดไป (46,47) และยังพบว่า K. pneumoniae จะถูกฆ่าเร็วที่สุด และเชื้อ Ps. aeruginosa เป็น Strain ที่ทนที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 2 (60)



รูปที่ 2 Rate of bactericidal effect of gentamicin and Tobramycin against *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli*, *Proteus vulgaris*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

มียาอยู่หลายตัวที่เปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของเจนตามัยซิน ผลที่เกิดขึ้นอาจเป็นการเสริมฤทธิ์กัน หรือขัดแย้งกัน Cations บางตัว เช่น Ca^{2+} , Mg^{2+} และ K^+ จะต้านฤทธิ์ของเจนตามัยซิน (147)

ตารางที่ 3 แสดงให้เห็นถึงตัวยา หรือสารเคมีที่ออกฤทธิ์เสริมฤทธิ์ หรือขัดขวางฤทธิ์ของยาเจนตามัยซิน

| สารเคมีหรือยา | ผลต่อยาเจนตามัยซิน | เอกสารอ้างอิง |
|--|--|---------------|
| 1. Ca^{++} , Mg^{++} , K^+ | Inhibited bactericidal effect of gentamicin | 147 |
| 2. Chloramphenicol | Inhibit enzyme protein synthetase and antagonize bactericidal effect of gentamicin | 60 |
| 3. Carbenicillin | Incompatability in I.V. Solutions | 81,87,99,114 |
| 4. Ethacrynic acid | Enhanced ototoxicity | 94 |
| 5. Skeletal muscle relaxant, surgical | Enhanced neuromuscular blockade | 34 |
| 6. Anticoagulants (Bishydroxycoumarin, Warfarin) | Enhanced anticoagulants effect | 47 |
| 7. Dimenhydrinate | Interfere ototoxicity from aminoglycosides | 31 |

ยาในกลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์มีผลต่อการสร้าง DNA และ RNA น้อยมาก ในหลอดทดลองเจนนตามัยซินจะทำให้ DNA ตกตะกอน และเปลี่ยน thermal stability ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้จะหวนกลับได้โดยใช้ inorganic cations แต่ยังไม่เป็นที่ทราบกันว่านี่เป็นกลไกในการหยุดยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียหรือไม่ อย่างไรก็ดี แม้ว่า Cations เช่น Ca^{2+} , Mg^{2+} นี้จะลด และหยุดยั้งการฆ่าเชื้อของยาได้ แต่กลไกส่วนใหญ่ที่ฆ่าเชื้อคงจะเป็นที่ผนังหุ้มเซลล์มากกว่าที่ DNA (147)

จากการศึกษาทั้ง in vivo และ in vitro, Klastersky et al 1973 (87) ได้เสนอว่า ความพรุนของเยื่อเซลล์ทำให้เจนนตามัยซินสามารถผ่านเข้าเซลล์ และไปออกฤทธิ์ ณ ตำแหน่งที่เป็น site of action ของเซลล์ได้มากขึ้น ตัวอย่างเช่น การเสริมฤทธิ์ของเจนนตามัยซินกับ Penicillin ต่อเชื้อ Enterococci (104) เจนนตามัยซินกับ Carbenicillin ต่อเชื้อ Pseudomonas (81) แต่มีข้อพึงสังเกตว่า จะต้องไม่ผสมตัวยาเข้ากันโดยตรง เพราะว่าถ้าหากตัวทำละลายผสมกันโดยตรง ตัวยาอาจจะทำปฏิกิริยาเคมีซึ่งกันและกัน (99) หรือน้ำกระสายยาของยาเตรียมแต่ละขนาดเข้ากันไม่ได้ (114) Heparin เมื่อผสมกับเจนนตามัยซิน หรืออะมิโนกรัยโคไซด์อื่น ๆ จะตกตะกอน (47)

กลวิธานการต้านยาของเชื้อแบคทีเรีย

ปัญหาที่สำคัญที่สุดประการหนึ่งเกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะรักษาโรคติดเชื้อก็คือ การที่เชื้อต้านต่อยา การที่เชื้อต้านต่อยานั้นมีฤทธิ์ต่าง ๆ มากมายที่นำมาอธิบาย แต่ในการนี้ของยาปฏิชีวนะจำพวกอะมิโนกรัยโคไซด์ เข้าใจว่าเกิดจากกลวิธาน 3 อย่างคือ

1. Chromosomal resistance โดยเกิดการ mutation เฉพาะที่ 30 S ribosome ของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้ต้านต่อยาปฏิชีวนะ (47)
2. Extrachromosomal resistance เป็นการต้านยาที่พบทั่ว ๆ ไปทางคลินิก โดยเชื้อพวก aerobic bacteria จะสร้าง antibiotic-inactivating enzymes (36, 53) ซึ่งเอ็นไซม์ตัวนี้เกิดจาก genes ที่ควบคุมการสร้าง

เอนไซม์บน extrachromosomal fragments ของ DNA ที่เรียกว่า plasmids large plasmids จะทำหน้าที่ transfer และ copies ตัวเอง โดยวิธี conjugation และถ่ายทอดไปยังแบคทีเรียอื่น ๆ plasmids เหล่านี้เรียกว่า "R" factors ซึ่งต้านต่อยาปฏิชีวนะ บางครั้งอาจมากกว่า 1 ตัว⁽³⁵⁾ "R" factors นี้จะถ่ายทอดไปสู่แบคทีเรียตัวอื่น ๆ ทำให้แบคทีเรียมีความสามารถสร้าง specific enzymes ที่จะ modify และ inactivate antibiotics^(35,43)

นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงทางเคมี โดยเฉพาะที่ hydroxyl หรือ amide group ของยาทำให้เกิดการต้านยาได้ กล่าวคือ เอนไซม์จะอาศัย specific chemical site เป็น receptor ดังนั้นอาจมี resistance ต่อยาตัวเดียว หรือยาในกลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์ด้วยกัน หรือยาปฏิชีวนะอื่นบางตัวที่มี site คล้าย ๆ กัน⁽⁴⁸⁾ Davis และผู้ร่วมงาน, 1965⁽⁴⁸⁾ ยังได้ศึกษาถึงเอนไซม์ที่สร้างความจำเพาะต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการต้านยาโดย acetylate ที่ amino group หรือทำ adenylation ที่ hydroxyl groups ในเจนตามัยซิน หรือ tobramycin พบว่ามี transmit ระหว่าง "R" factor กริมลบ ฉะนั้นอาจเกิด cross resistance ขึ้นกับ site ที่ chemical group ของยากับเอนไซม์

3. การต้านยาที่เกิดจากยาหลุดออกจาก target site of action เช่น ผลของ divalent cations โดยไป antagonize และ reverse effect ของอะมิโนกรัยโคไซด์ต่อเชื้อ Pseudomonas aeruginosa, site of action จะอยู่ที่ outer envelope หรือ exterior to the inner envelope⁽¹⁴⁷⁾ ส่วน monovalent ions จะมีผลจำกัดต่อ bacilli กริมลบ⁽¹²¹⁾ นอกจากนี้อาจไปลดการสะสมของยาใน bacterium ทั้งนี้เพราะ ส่วนที่สำคัญของการขนส่งยาจะขึ้นกับพลังงานที่ได้จากการ oxidation อันนี้เป็น เหตุผลที่จะอธิบายว่าทำไมแบคทีเรียบางตัวจึงต้านต่อยากลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์บางตัว เมื่ออยู่ใน anaerobic condition

ดังนั้นจึงพอสรุปได้ว่า การที่เชื้อต้านต่อยาขึ้นกับหลาย ๆ เหตุผล ดังกล่าว ยังอาจขึ้นกับ sepsis factors ต่าง ๆ ที่ site of infection ซึ่ง เรามักจะไม่รู้และมักไม่พบจากการทดลองนอกสิ่งมีชีวิต

เภสัชวิทยาของยาในกลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์

การดูดซึม การขับถ่าย การกระจาย และเมตาโบลิสม

ยาปฏิชีวนะในกลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์มีลักษณะเป็น highly polar molecule ซึ่งไม่ละลายในไขมัน ดังนั้นจึงมีคุณสมบัติทั่ว ๆ ไป คือ

1. ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อยมาก
2. ซึมผ่าน blood brain และ blood ocular barriers ได้ไม่ดี
3. ถูกขับถ่ายผ่านไตเกือบทั้งหมด
4. hemodialyzable ได้ปานกลาง

การดูดซึม

ยาในกลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์ เมื่อฉีดทางกล้ามเนื้อจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว และถึงระดับสูงสุดในพลาสมาภายใน $\frac{1}{2}$ -1 ชั่วโมง (62,139) แต่เจนตามัยซินจะไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ดังนั้นการให้รับประทานนอกจากจะมีผลลด aerobic intestinal flora ที่มีอยู่ตามปกติในร่างกายแล้ว ยังอาจทำให้เกิดการต้านยาได้ นอกจากนี้ถ้าให้ทาง topical เช่น แผลไฟลวก ต้องระมัดระวังปริมาณของตัวยาให้พอเหมาะ

เจนตามัยซินประมาณร้อยละ 25 จะจับกับโปรตีนในพลาสมา และประมาณร้อยละ 1 จับกับเนื้อเยื่อ (ระดับสูงสุดในพลาสมาจะขึ้นกับขนาดของยา) (108)

การขับถ่าย

ยากลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์จะถูกขับออกโดยการกรองผ่านไต มี half-life ประมาณ 2-3 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และจะยาวนานในผู้ป่วยที่มี

การทำงานของไตไม่ปกติ ยาบางส่วนจะขับถ่ายทางน้ำดี อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคไตจะมีผลต่อการขับถ่ายยาบ้าง แต่น้อยมาก (62)

การกระจายตัว

ยาในกลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์ รวมทั้งเจนตามัยซิน เนื่องจากละลายได้น้อยในไขมัน จึงไม่สะสมในเนื้อเยื่อ adipose และอวัยวะอื่น ๆ เช่นสมอง นัยน์ตา แต่ตัวยาจะกระจายเข้าสู่ extracellular body fluids มี volume of distribution ประมาณร้อยละ 20-30 ของน้ำหนักตัว ไม่รวมไขมัน (ประมาณ 20 litre โดยเฉลี่ยในผู้ใหญ่) (66,70,128)

เนื่องจากเจนตามัยซินผ่าน blood ocular barrier ได้น้อย ดังนั้นในการรักษาโรค bacterial endophthalmitis จึงต้องฉีดเจนตามัยซินเข้าทาง periocular (64,65,101,143) นอกจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และรอบกระบอกตาแล้ว ยังสามารถให้ทาง intrathecal หรือ intraventricular เพื่อให้ยามีความเข้มข้นเพียงพอใน cerebrospinal fluid (84,130) ในทางตรงกันข้าม ระดับของยาใน synovial fluid และ placental tissue จะมีประมาณร้อยละ 25-50 ของยาในซีรัม (62,108,115,119)

ขนาดของยาที่ให้ในคนใช้ไตปกติ และไตผิดปกติ (Dosage in Patients With Normal and Impaired Renal Function)

การเลือกขนาดที่เหมาะสมของยาในกลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์นี้ค่อนข้างยุ่งยาก เนื่องจาก

1. ขนาดที่ทำให้เกิดอาการพิษ กับขนาดรักษาใกล้เคียงกัน (102)
2. มีความแตกต่างกันระหว่างแต่ละบุคคล ทั้งในด้านระดับสูงสุดในพลาสมาของยา และ half life ของยาเมื่อให้ยาไปขนาดหนึ่งที่กำหนด (32,85)

ดังนั้นจึงควรวัดปริมาณตัวยาในพลาสมาทุก 2-3 วัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ปกติ และเนื่องจากยาในกลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์จะกระจาย

ไปยังเนื้อเยื่อไขมันได้บ้าง ดังนั้นผู้ป่วยที่อ้วนควรมีการคำนวณขนาดของยาที่ใช้ตาม lean body weight หรือ ideal body weight⁽⁴⁹⁾

ในผู้ป่วยภาวะไตปกติ หรือมี Normal Renal Function ขนาดยาที่ควรใช้คือ 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อ 1 วัน ในวันแรก สำหรับการรักษา การติดเชื้อในระบบท่อปัสสาวะชนิดธรรมดา ควรลดขนาดของยาลง หรืออาจให้วันละ 1-2 ครั้ง ซึ่งกรณีนี้อาจให้ 0.5-0.75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 8-12 ชั่วโมง ซึ่งเหมาะกว่าที่จะให้ยาวันละครั้งเดียว และในผู้ป่วยอาการรุนแรงเนื่องจาก ติดเชื้อ อาจให้ได้ 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อ 1 วัน ในวันแรก และ วนต่อไปปรับขนาดของยาตามที่ได้ระดับ 4 $\mu\text{g/ml}$ ของยาในซีรัมตาม George Gee Jackson⁽⁶⁰⁾ ถ้าอาการรุนแรงมาก ๆ อาจเพิ่มอีก 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อ 1 วัน แล้วค่อยปรับความเข้มข้นของยาในซีรัมใหม่ จนเมื่อถึง 16 $\mu\text{g/ml}$ แล้วควรลดขนาดยาจากเดิมลง 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อ 1 วัน และ กรณีที่จำเป็นต้องใช้มากกว่านี้ อาจให้ยาขนาดสูงได้ถ้าไม่คำนึงถึงอาการเป็นพิษต่อ ประสาท

โดยทั่วไปแล้วมักใช้ยาในขนาด 60-80 มิลลิกรัมต่อวัน ในบางกรณีก็อาจ ให้ได้จนมีระดับยาในซีรัมมากกว่า 100 $\mu\text{g/ml}$ หรือน้อยกว่า 40 $\mu\text{g/ml}$ ก็ได้ตามความ เหมาะสม

สำหรับการติดเชื้อในสมอง และระบบประสาท ควรให้เจนนตามัยซิน 1-2 มิลลิกรัมต่อวันทาง intrathecal (cristernal or ventricular) เป็นเวลา 3 วัน

การใช้เจนนตามัยซินเมื่อมี Impaired Renal Function ขนาดของยาขึ้น กับความสามารถในการทำงานของไต โดยพิจารณาจากค่า Blood Urea Nitrogen, serum creatinine, urine output และ specific gravity หรือ creatinine clearance หรือ urine osmolality ที่เพิ่มขึ้นเพื่อหลีกเลี่ยงอาการพิษจาก ยา อย่างไรก็ตาม การให้ยาในวันแรก (3 dose) ในผู้ป่วยไตปกติ และไม่ปกติจะเหมือนกัน ดังนั้นก่อนจะให้ยาต่อไปควรปรับขนาดของยาในผู้ป่วยแต่ละคน

$t_{1/2}$ หาได้จากสูตร

$$1. \quad t_{1/2} \text{ (in hours)} = \frac{3.5 \times \text{body weight (kg)}}{\text{GFR (ml/min)}}$$

$$2. \quad t_{1/2} = 4 \times \text{serum creatinine}^{(44,98)}$$

$$3. \quad t_{1/2} = \frac{3.5 \times (\text{ideal body weight (kg)})}{\text{Cer (ml/min)}}^{(70)}$$

การคำนวณขนาดใช้ของยา

1. Half Dose Every Half-Life Serum Half Life คือช่วงเวลาที่ความเข้มข้นของยาในซีรัมลดลงร้อยละ 50 ถ้าให้ยาเป็นปริมาณครึ่งหนึ่งของ loading dose ทุก ๆ half life แล้ว serum level จะอยู่ระหว่างระดับสูงสุดและระดับต่ำสุด สำหรับเจนตามัยซิน half dose จะเป็น 0.8-1.0 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

โดย half life จะเป็น 3 หรือ 4 x serum creatinine^(44,98)

ค่า 3 เหมาะกับผู้ป่วย $S_{cr} < 6 \text{ mg/dl}$

ค่า 4 เหมาะกับผู้ป่วย $S_{cr} \geq 6 \text{ mg/dl}$

ตัวอย่างการคำนวณ ผู้ป่วยน้ำหนัก 60 กิโลกรัม ค่า S_{cr} concentration

4 mg/dl ขนาดยาที่ควรให้ควรเป็น:

$(0.8-1.0) \times 60$ ทุก 3 x 4 ชั่วโมง = 48-60 มิลลิกรัม

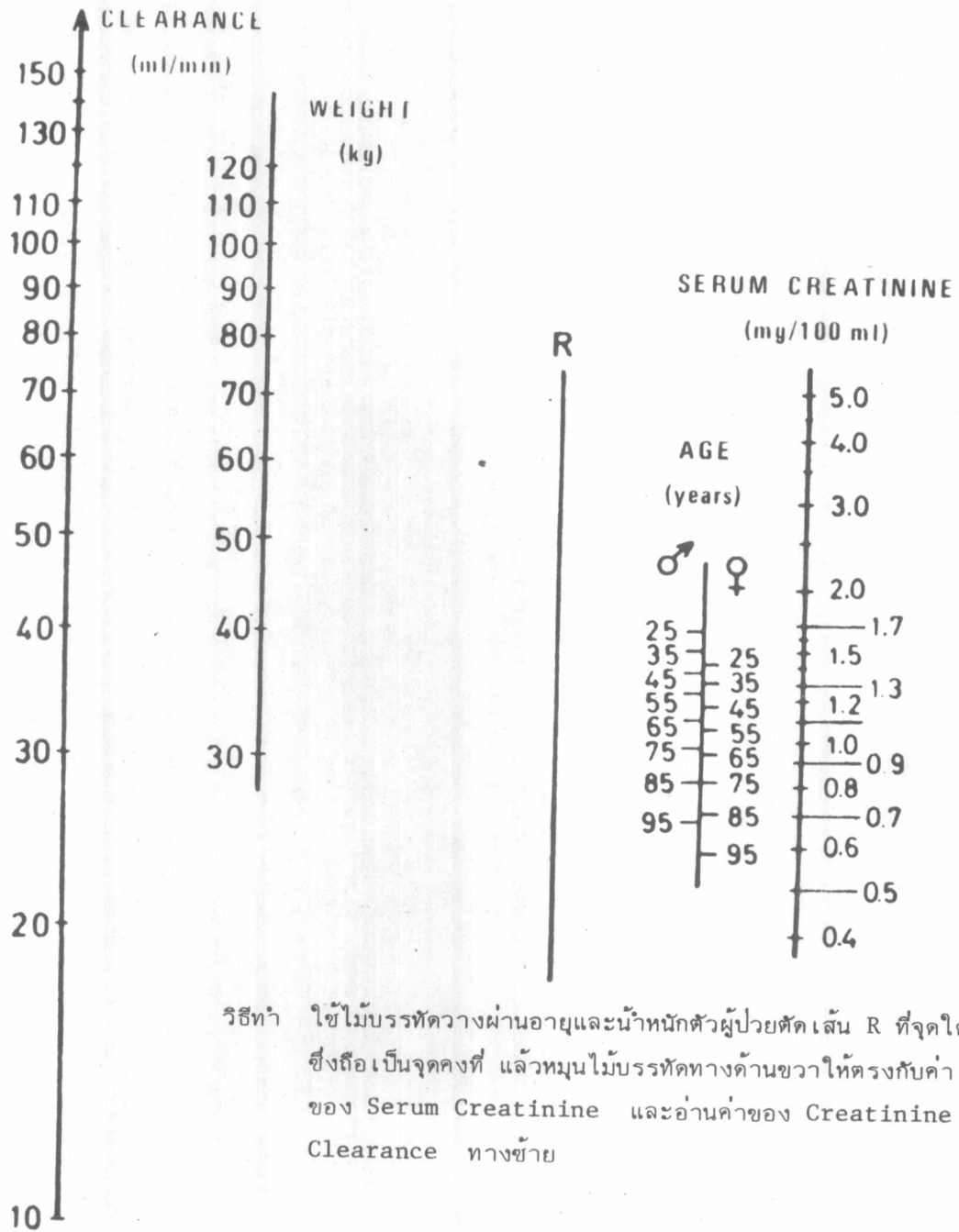
ทุก 12 ชั่วโมง

2. Full Dose Every Two-Three Half Lives ให้ยาเป็น 2 เท่า เพื่อให้ได้ total daily amount เหมือนเดิม ขนาดของยาเจนตามัยซินจะเป็น 1.5-2.0 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และให้ทุก 8 x serum creatinine (mg/dl) ชั่วโมง⁽¹²⁶⁾

ตัวอย่างการคำนวณ ผู้ป่วยน้ำหนัก 60 กิโลกรัม ค่า S_{cr} concentration
 4 mg/dl ขนาดยาที่ควรให้ควรเป็น:
 $(1.5-2.0) \times 60$ ทุก 8 x 4 ชั่วโมง = 90-120
 มิลลิกรัมทุก 32 ชั่วโมง

ทั้ง 2 วิธีดังกล่าว จะให้ peak level ของ antibiotic คล้ายคลึงกัน แต่นิยมใช้วิธีที่ 1 มากกว่า ถึงแม้วิธีที่ 2 จะเกิดอาการพิษน้อยกว่า แต่การดูแลการติดเชื้อควบคุมยากกว่า

ยังมีวิธีศึกษาขนาดของเจนตามัยซินโดยใช้ Nomogram (Sierback-Nelson) (126) ตามรูปที่ 3 หา clearance จาก serum creatinine แล้วปรับค่าตามอายุ เพศ และน้ำหนักตัว แล้วคำนวณหา half life ของเจนตามัยซิน วิธีนี้เชื่อว่าจะลดความผิดพลาดที่เกิดจากการเก็บตัวอย่างปัสสาวะ และดีกว่าวัดจาก serum creatinine concentration และ glomerular filtration rate.



(ดัดแปลงจาก) Lancet 1: 1133, 1971.

รูปที่ 3 กราฟช่วยหาระดับ Creatinine clearance อย่างง่าย ของ Sierback Nelson (126)

ส่วน Jelliff R.W., 1973⁽⁷⁷⁾ estimate creatinine clearance จากสมการ

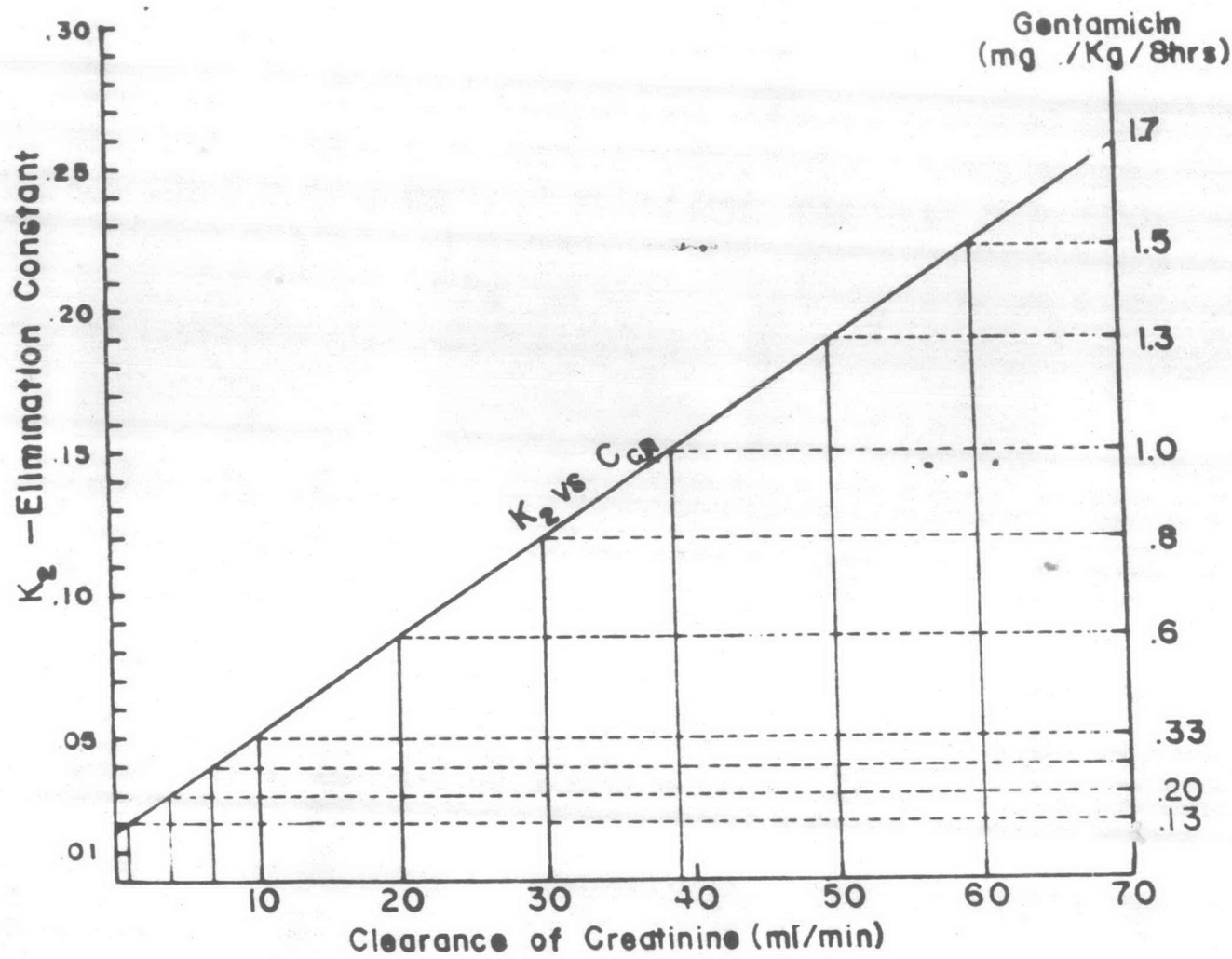
$$\begin{aligned} \text{ชาย} : \text{ Estimate creatinine clearance (ml/min)} \\ = \left\{ 98 [0.8 (\text{age}-20)] \right\} / S_{cr} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{หญิง} : \text{ Estimate creatinine clearance (ml/min)} \\ = 0.9 \times \text{estimate } C_{cr} \text{ in males} \end{aligned}$$

Age = อายุคิดเป็นปี

S_{cr} = Serum creatinine concentration (mg/dl)

วิธีของ Jelliff นี้ใช้ได้ดีกับผู้ป่วยภาวะไตปกติเท่านั้น เนื่องจากไม่ได้คำนึงถึงน้ำหนักของผู้ป่วย ส่วน Chan et al, 1972⁽³⁸⁾ ประมาณค่า creatinine clearance จาก Nomogram ตามรูปที่ 4 ซึ่งเป็นการคำนวณหาขนาดของยาของเจนตามัยซิน ทุก 8 ชั่วโมง เมื่อรู้ค่า C_{cr}



รูปที่ 4 ตารางการคำนวณหาขนาดของยาเจนตามัยซินทุก 8 ชั่วโมงเมื่อรู้ค่า Creatinine ของ Chan et al⁽³⁸⁾

วิธีคำนวณหา dose ในผู้ป่วยที่มี renal impairment ดังกล่าวมาแล้ว
ทั้งหมดใช้ในการประมาณค่า C_{cr} ในผู้ป่วยไตไม่สมบูรณ์ Ben J. Devine (49)
จึงใช้ทั้งวิธีของ Sierback-Neilson (126), Jelliffe and Jelliffe (77) และ
Mawer et al (95) มารวมกัน ได้สูตรซึ่งไม่ซับซ้อน แต่ต้องใช้เวลาคำนวณมาก
โดยอาศัยหลักที่ว่า ถ้าความเข้มข้นของยา หรือสารใดก็ตามในร่างกายคงที่ rate
of formation หรือ production จะเท่ากับ rate of elimination หรือ
excretion ถ้า production หรือ excretion มีการเปลี่ยนแปลง ความ
เข้มข้นของสาร หรือยา ย่อมมีการเปลี่ยนแปลงด้วย ปกติวัด C_{cr} ได้จากการเก็บ
ปัสสาวะเวลา 24 ชั่วโมง และหา creatinine ที่ถูก excrete ออกมาทั้งหมด
ได้จาก

$$\text{Cr production} = \frac{C_{cr} - \text{Urine creatinine (mg)} \times 100}{S_{cr} \text{ (mg/100 ml)} \times 1440 \text{ min}}$$

แต่การเก็บปัสสาวะเวลา 24 ชั่วโมงเป็นการยุ่งยาก และเสียเวลา อาจ
คำนวณหา creatinine production ในแต่ละวันโดยเฉลี่ยได้ ทำให้หาค่า
 C_{cr} ได้จาก

$$C_{cr} = \frac{[P_c - V (C_2 - C_1)] \times 100}{C_{AVG} \times 1440}$$

เมื่อ P_c = correct creatinine production/24 hours
 V = 0.4 x lean body weight in decilitres (dl)
or hectogram (hg)

C_2 = serum creatinine on day 2 in mg/dl

C_1 = serum creatinine on day 1 in mg/dl

$$C_{AVG} = \frac{C_1 + C_2}{2}$$

คำนวณค่า P_c ได้จาก:

$$P_c = P(1 - 0.03 \times C_{AVG})$$

$$\text{โดย } P \text{ (ชาย)} = [29.3 - 0.203 \times \text{age (yrs)}] \times \text{lean body weight (kg)}$$

$$P \text{ (หญิง)} = [25.3 - 0.175 \times \text{age (yrs)}] \times \text{lean body weight (kg)}$$

และคำนวณหาค่า lean body weight ได้จาก:

$$\text{ชาย} = 50 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg/each inch over 5 feet}$$

$$\text{หญิง} = 45.5 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg/each inch over 5 feet}$$

สูตรนี้ยังใช้กับ stable renal function ได้

$$\text{ถ้า renal function stable, } C_2 = C_1$$

$$V (C_2 - C_1) = 0$$

$$\text{ดังนั้น } C_{cr} = \frac{[P_c] \times 100}{S_{cr} \times 1440}$$

และเมื่อทราบ C_{cr} ยังอาจคำนวณหา $t_{1/2}$ ของยาโดยวิธีของ Mc Henry et al⁽⁹⁸⁾ ได้จาก :

$$\text{Ke\% (percent hourly loss of gentamicin)} = \frac{C_{cr}}{4}$$

$$\text{และ } \text{Ke\%} = 100 \text{ Ke}$$

$$\text{ถ้า } t_{1/2} = \frac{0.693}{\text{Ke}}$$

$$t_{1/2} = \frac{69.3}{\text{Ke\%}} = \frac{277}{C_{cr}}$$

George Gee Jackson⁽⁶⁰⁾ ได้ทำตารางขนาดใช้คร่าว ๆ ในผู้ป่วยที่มี
ภาวะไตต่าง ๆ กัน โดยอาศัยค่า Creatinine, Blood Urea Nitrogen,
Glomerular Filtration Rate ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 Estimated Dosage Schedule According to Kidney Function

| Renal Status | | | Maintenance Dose After The First Day of Treatment | | |
|------------------------------------|--------|----------------|--|----|---------------------------------|
| Plasma Creatinine (mg per cent) | BUN | Average GFR | Amount (mg/kg, 8-hourly) | OR | Interval (hours, 1 mg/kg) |
| < 1.0 | < 20 | 110-120 | 1-2 | | 8 |
| 1.0-1.5 | 20-30 | 40-90 | 0.7-1.5 | | 8-12 |
| 1.6-2.5 | 30-50 | 25-50 | 0.7 | | 12 |
| 2.6-5.0 | 50-100 | 10-20 | 0.3 | | 24-36 |
| > 5.0 | >100 | <5-10 | 0-0.2 | | 48 or more |

นอกจากนี้ควรระลึกไว้ว่า ผู้ป่วยสูงอายุ ค่า Serum creatinine concentration จะขึ้นกับอายุ และการทำงานของไตด้วย จึงควรลดขนาดของยาในขณะที่ยังรอผลการวัดปริมาณยาในซีรัม

การปรับขนาดใช้ของยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ในผู้ป่วยที่มี renal impairment ควรจะวัดระดับสูงสุด และความเข้มข้นของยาทุก 2-3 วัน เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยไม่ได้รับยาต่ำกว่าขนาด หรือสูงกว่าขนาด แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า ค่า S_{cr} concentration จะเปลี่ยนไปทุกวันในผู้ป่วยโรคไต ในกรณีนี้ ขนาดใช้ของยาซึ่งขึ้นกับ creatinine อาจผิดพลาด ควรจัด ระดับของยาหลังให้ยาไปแล้ว 1 ชั่วโมง ซึ่งหาได้โดยใช้วิธีทาง microbiology ทาง่าย ๆ ได้โดยวิธี dilution test⁽⁶⁰⁾ (เพาะเชื้อใน plate, เชื้อที่ใช้อาจเป็นตัวใดตัวหนึ่งที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ตัวอย่างเช่น Bacillus subtilis ทำเป็น standard โดยใช้ความเข้มข้นของยาต่าง ๆ กันไว้ใน plate รวมทั้ง test serum ในผู้ป่วยหลังจากให้ยาจนตามยซินไปแล้ว, plot standard curve ระหว่าง zone diameter กับความเข้มข้นของยาจนตามยซินที่รู้ค่า แล้ววัด zone ที่ได้จากซีรัมจาก standard curve ก็จะได้รู้ความเข้มข้นของยาในซีรัม ดังในรูปที่ 5⁽⁶⁰⁾)

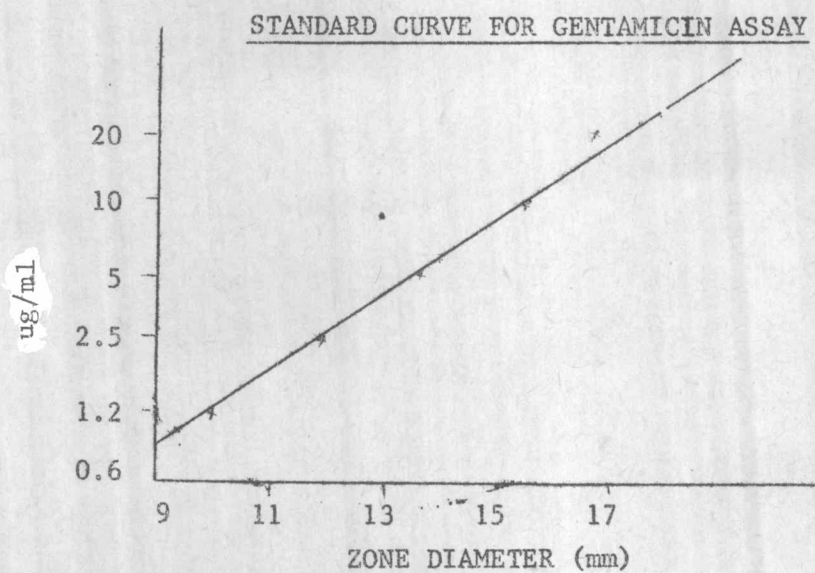
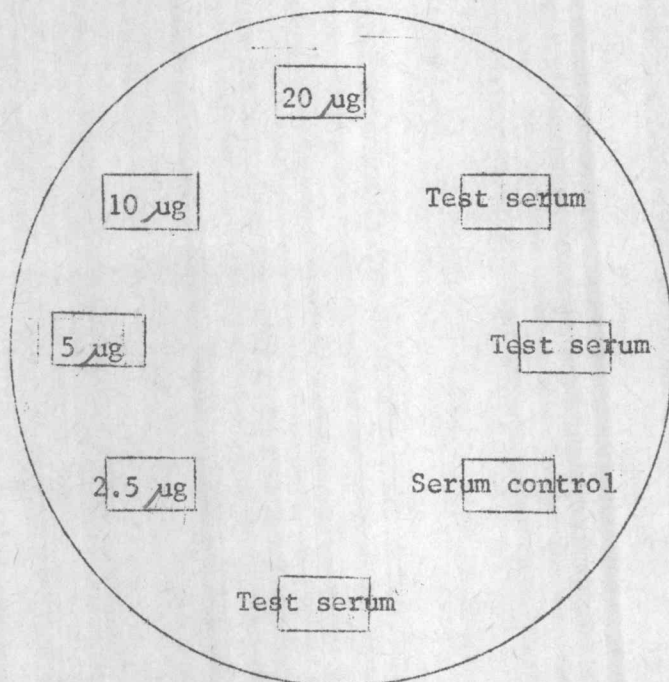


Fig 5 Assay of the serum level of gentamicin.

I16606875

เภสัชวิทยาของยา เจนตามัยซินในเด็ก

โดยทั่วไปการศึกษาระดับของยาในปัสสาวะ ซีรัม เนื้อเยื่อ และน้ำดี มักจะศึกษาในผู้ใหญ่ สำหรับในเด็กเมื่อให้เจนตามัยซิน 2.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในเด็กเล็ก ระดับของยาในซีรัมจะเป็น 3-5 $\mu\text{g/ml}$ ภายใน 30-90 นาที และยาจะออกฤทธิ์คงอยู่นาน 8-12 ชั่วโมง

เนื่องจากยาเจนตามัยซินจะถูกขับออกทาง glomerular ดังนั้นระดับของยาในปัสสาวะจึงสูง แต่ในเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 3 วัน จะมีเพียงร้อยละ 10 ของยาที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะในช่วง 12 ชั่วโมง และในเด็กเล็กอายุ 6-40 วัน ยาจะถูกขับออกมาร้อยละ 40 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับในเด็กโต และผู้ใหญ่ที่ภาวะของไตปกติ ยาจะถูกขับออกมาร้อยละ 35-40 ในช่วง 2-3 วันแรกที่ใช้เจนตามัยซิน และหลังจากนั้นยาจะถูกขับออกมาทางปัสสาวะเกือบทั้งหมด (116)

จากการศึกษาของ Garfunke1, (1971) (56) โดยให้เจนตามัยซินขนาด 4-5 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน และส่วนใหญ่ให้ 2.5 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง จะพบระดับของยาในซีรัม 1-3 $\mu\text{g/ml}$ ในช่วงแรก ซึ่งถ้าให้ยาขนาดต่ำ ระดับของยาเจนตามัยซินในซีรัมจะมีแนวโน้มต่ำด้วย

Howard, Donoso, Mimica และ Zilleruelo (1971) (69) ศึกษารักษาเด็กเชื้อจากเชื้อกรัมลบด้วยยาเจนตามัยซินในเด็กแรกเกิดที่น้ำหนักต่ำกว่าปกติ จำนวน 45 คน แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่น้ำหนักน้อยกว่า 2,000 กรัม และกลุ่มที่น้ำหนักมากกว่า 2,000 กรัม ให้ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน (1.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมง) และขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน (2.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมง) ผลจะได้ระดับยาในซีรัมโดยเฉลี่ย 3-5 $\mu\text{g/ml}$

และเช่นเดียวกับการศึกษาของ McCracken และ Jones (1970) (96) ศึกษาระดับของยาเจนตามัยซินในซีรัม และการขับออกทางปัสสาวะในเด็กเล็ก และเด็กแรกเกิด ในเด็กแรกเกิดที่ให้ยาขนาด 3-4.5 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโล-

กรัม ต่อ 1 วัน ทุก 8 หรือ 12 ชั่วโมง จะได้ระดับของยาในซีรัมระหว่าง 2.5-5 $\mu\text{g/ml}$ เปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่ ทุกระดับของยาที่สูงสุดใน ½-1 ชั่วโมง และระดับยาในซีรัมช่วง 8-12 ชั่วโมง

พบว่า ค่า serum half life ของเจนตามัยซินในเด็กคลอดก่อนกำหนด น้อยกว่า 1 สัปดาห์ จะนานกว่าเด็กที่คลอดตามกำหนดในช่วงอายุ 1 สัปดาห์แรก แต่หลังจากนั้นค่า half lives จะใกล้เคียงกัน และใกล้เคียงกับในผู้ใหญ่ และไม่มี การสะสมของยาในซีรัม แม้ว่าจะให้ขนาดยาเดิมอีก

ในเด็กแรกเกิดที่อายุต่ำกว่า 1 สัปดาห์ ร้อยละ 5-20 ของยาจะถูกขับออกมาภายใน 12 ชั่วโมง และในเด็กเล็กอายุระหว่าง 1-6 สัปดาห์ ร้อยละระหว่าง 15 และ 80 ของยาจะถูกขับออกมาในปัสสาวะ แสดงว่าในเด็กอายุนานกว่า 1 สัปดาห์จะมีค่า serum half life ของเจนตามัยซินสั้นกว่าเด็กอายุต่ำกว่า 1 สัปดาห์

จากการศึกษาของ Klein, Herschel, Therakan และ Ingall (1971)⁽⁸⁸⁾ ในเด็กแรกเกิดที่มีการติดเชื้อรุนแรงจากเชื้อกรัมลบจำนวน 25 คน แนะนำควรให้เจนตามัยซินขนาด 6 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อ 1 วัน 2 ครั้งแรก และต่อด้วยขนาด 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมง จึงจะได้ระดับยาในซีรัมเป็น 3 $\mu\text{g/ml}$ และถ้าให้ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมง ขนาดของยาจะไม่เพียงพอในการรักษา และพบระดับของยาที่ขับออกมาในปัสสาวะ 6-56 $\mu\text{g/ml}$ เมื่อให้ขนาดยา 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อ 1 วัน ในขณะที่เมื่อให้ 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อ 1 วัน พบระดับของยาที่ขับออกมาในปัสสาวะ 250 $\mu\text{g/ml}$

นอกจากนี้เขายังศึกษาระดับของยาที่แพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อจากผู้ป่วยเด็กที่ตายด้วยโรคติดเชื้อขณะใช้ยาเจนตามัยซินจำนวน 2 คน เมื่อให้เจนตามัยซินขนาด 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 2 ครั้ง พบความเข้มข้นของเจนตามัยซินในไต 21.8 $\mu\text{g/ml}$ และเมื่อตรวจดูกล้ามเนื้อหัวใจ, ตับอ่อน, ม้าม, ต่อมไทมัส

พบว่ายังออกฤทธิ์อยู่ และพบระดับยาในตับ, ปอด, สมอง และต่อมหมวกไตเพียง $0.1 \mu\text{g/ml}$

อาการพิษและปฏิกิริยาที่ไม่ต้องการของยาเจนตามัยซิน อาจจะแบ่งออกได้ดังนี้

1. พิษต่อระบบประสาทของหู (Ototoxicity)

อาการพิษทางหูที่มักพบในยากลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์ รวมทั้งเจนตามัยซิน อาจจะเป็นพิษได้ทั้ง vestibular และ auditory คือมีเสียงในหู มึนงง และในที่สุดอาจหูหนวก และควบคุมการทรงตัวไม่ได้ (67, 71, 75, 137, 142)

กลไกของความเป็นพิษอาจเป็นเพราะยาไปมีผลต่อ hair cells ของ labyrinth ซึ่งเป็น sensory tissues ซึ่งมีระดับความรุนแรงขนาดน้อย คือ อาการพิษหายไปเมื่อหยุดใช้ยาจนถึงขนาดมากขึ้นประสาทหูถูกทำลายอย่างถาวร ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ที่รับการบำบัดด้วยเจนตามัยซินจะเกิดหูหนวกอย่างถาวร (ตามตารางที่ 4) ซึ่งชนิดของการเป็นพิษต่อหูมีได้ต่างกัน แล้วแต่ชนิดของยา เช่น เจนตามัยซินทำให้เกิด primary vestibular toxicity ซึ่งสามารถปรับตัวได้จนถึงขั้นที่มีผลต่อการได้ยิน และรับความรู้สึก

มีองค์ประกอบบางประการที่ส่งเสริมความเป็นพิษของหูของยาเจนตามัยซิน (72) ได้แก่

1. renal impairment
2. ขนาดของยาที่ให้ต่อน้ำหนักผู้ป่วยในแต่ละวัน

เนื่องจากเจนตามัยซินถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ ส่วนใหญ่และเจนตามัยซินไม่ถูกทำลายในร่างกาย ฉะนั้นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติจะมีอาการรุนแรงขึ้นเมื่อได้รับเจนตามัยซิน และเมื่อเป็นเช่นนี้ เจนตามัยซินจะถูกขับออกน้อยลง ทำให้ความเป็นพิษต่อหูเกิดขึ้นได้มากขึ้น การใช้เจนตามัยซินในผู้ป่วยโรคไตจึงต้องใช้ความระมัดระวังมาก ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่อายุเกิน 60 ปี และไม่ควรรักษาใช้เกินวันละ 1 กรัม (78)

อย่างไรก็ดี ในคนที่มีการทำงานของไตปกติ ถ้ามีระดับยาในซีรัมสูง ก็เกิดพิษต่อหูได้เช่นกัน แต่ถ้าให้ยาไม่เกินที่กำหนด แม้จะให้เป็นเวลาานานในผู้ป่วย ไตปกติ จะไม่เกิดอาการข้างเคียงนี้ ความเป็นพิษจากยาเจนตามัยซินจะเกิดขึ้นหาก ระดับของเจนตามัยซินในกระแสโลหิตสูงกว่า $10 \mu\text{g/ml}$ (61) และอาการเป็นพิษ จะแสดงออกหลังได้รับยาประมาณ 1 สัปดาห์ และผู้ป่วยที่ได้รับเจนตามัยซินจะเกิดอันตรายต่อ vestibular apparatus ได้ประมาณร้อยละ 2.5 (40)

ในผู้ป่วยเด็ก มีรายงานการเกิดพิษต่อน้อยกว่าในผู้ใหญ่เมื่อใช้ยาเจนตามัยซิน เนื่องจากความเข้มข้นของยาในซีรัมมักจะต่ำเมื่อเทียบกับขนาดของยาต่อน้ำหนักผู้ป่วย และยังเป็นเพราะผู้ป่วยเด็กจะวิเคราะห้อาการได้ลำบากเนื่องจากยังไม่มีการสื่อสารที่ดีพอ แม้ว่าจะเกิดพิษต่อหูแล้วก็ตาม (137)

นอกจากนั้น ผู้ป่วยที่เคยได้รับ streptomycin มาก่อนเมื่อได้รับเจนตามัยซินอาจเกิดอันตรายอย่างรุนแรง เช่นหูพิการอย่างสนิทได้ นอกจากนี้ คนไข้ได้รับยาอื่น ๆ ที่เป็นพิษต่อหูเมื่อได้รับเจนตามัยซินอาจเกิดพิษอย่างรุนแรง ทำให้หูหนวกได้ (131) ยาขับปัสสาวะจำพวก Ethacrynic acid เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์ จะเสริมฤทธิ์ทำให้พิษต่อหูเพิ่มขึ้น (94) ยา Dimenhydrinate เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์จะบดบังอาการพิษต่อหูที่เกิดจากยากลุ่มอะมิโนกรัยโคไซด์ได้ (31)

ตารางที่ 5 แสดงลักษณะความเป็นพิษต่อหูที่อาจเกิดจากการใช้ยาเจนตามัยซิน (166)

| Symptom | No. of patients | Percentage of Total |
|------------------------------|-----------------|---------------------|
| Vestibular only | | |
| Transient | 11 | 25 |
| Indeterminate | 7 | 16 |
| Irreversible | 11 | 25 |
| Auditory plus vestibular | | |
| Transient | 3 | 7 |
| Indeterminate | 1 | 2 |
| Irreversible | 4 | 9 |
| Auditory only | | |
| Mild (decreased high range) | 4 | 9 |
| Moderate (decreased hearing) | 3 | 7 |
| TOTAL | 44 | 100 |

สรุปอันตรายต่อหูเกิดขึ้นได้ถ้า (10)

1. ผู้ป่วยได้รับอะมิโนกรัยโคไซด์ชนิดอื่นร่วมด้วยหรือได้รับมาก่อน
2. ผู้ป่วยได้รับยาอื่น ๆ ที่เป็นพิษต่อหูมาก่อน
3. ผู้ป่วยอายุเกิน 60 ปี
4. ผู้ป่วยได้รับยาเจนตามัยซินเกินวันละ 1 กรัม
5. ผู้ป่วยมีระดับของเจนตามัยซินในกระแสโลหิตเกิน 12 $\mu\text{g/ml}$

2. พิษต่อไต (Nephrotoxicity)

ยาเจนตามัยซินถูกขับออกทางไตด้วยขบวนการ Glomerular filtration การเป็นพิษต่อไตเกิดจากเจนตามัยซินไปทำอันตรายต่อ Proximal convoluted tubule ถ้าใช้เจนตามัยซินขนาด 20-40 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อ 1 วัน ทำให้สัตว์ทดลองมี renal tubular lesions (137) ในผู้ป่วยโรคไตเมื่อควบคุมขนาดของยาจะไม่ทำให้เกิดเป็นพิษมากขึ้น (144) แต่ถ้าใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยแล้ว เช่น Cephaloridine, Polymyxin อาจเสริมฤทธิ์ และเกิดเป็นพิษมากขึ้น (82) และมักดีขึ้นเมื่อหยุดใช้ยา (82)

นอกจากนี้เมื่อใช้ร่วมกับ Cephalothin ทำให้การเป็นพิษต่อไตรุนแรงขึ้น (33) ไม่ควรใช้ยานี้เกินขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยที่มีไตปกติ

ประโชติ เปล่งรทยา, 2520⁽¹²⁾ ได้กล่าวว่า วิธีที่เหมาะสมในปัจจุบันที่ใช้ปรับขนาดใช้ยา คือ การวัดสภาพการทำงานของไตด้วยค่า creatinine clearance โดยตรง หรือคร่าว ๆ จากค่า serum creatinine ซึ่งค่าทั้ง 2 ทำให้ทราบสภาวะการทำงานของไตผู้ป่วยดังในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 สภาพการทำงาน

| สภาพของไต | Renal impairment | Creatinine Clearance ml/min | Serum Creatinine mg/100 ml |
|---------------|------------------|-----------------------------|----------------------------|
| ปกติ | Normal | 80 or more | 1.4 or less |
| พิการเล็กน้อย | Mild | 50-79 | 1.5-1.9 |
| พิการพอควร | Moderate | 10-49 | 2.0-6.4 |
| พิการมาก | Severe | > 10 | > 6.4 |
| พิการสิ้นเชิง | Anuric | 0 | > 12 |

3. ภาวะโปตัสเซียมต่ำ (Hypokalemia)

เจนตามัยซินขนาดสูง ๆ (1.32-10.99 กรัมต่อวัน) ทำให้เกิดภาวะฮิออน Mg^{2+} , Ca^{2+} และ K^+ ต่ำในเลือด จนถึงขั้นทำให้เกิดกล้ามเนื้อกระตุกได้⁽⁶³⁾ ดังนั้นจึงควรมีการควบคุมระดับ Ca^{2+} , Mg^{2+} และ K^+ ในซีรัมเมื่อต้องใช้เจนตามัยซินขนาดสูง ๆ⁽¹²⁰⁾

4. ภาวะความดันในสมองสูง (Hypertension, intracranial)

เจนตามัยซินอาจทำให้ความดันภายในสมองเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ทำให้มีอาการปวดศีรษะ ตาพร่า แต่อาการจะหายไปเมื่อหยุดยา⁽¹¹²⁾

5. ภาวะเป็นพิษอื่น ๆ (Other toxic manifestations)

อาจทำให้เกิดหายใจขัดเมื่อใช้ curare ร่วมกับเจนตามัยซิน เนื่องจากไปเพิ่ม neuromuscular blockade⁽³⁴⁾ ในผู้ใหญ่ไม่ค่อยมีซิก แต่อาจมี hypersensitivity เปลี่ยน reticulocyte counts, granulocytopenia⁽⁷⁶⁾ อาจมี abnormal liver enzyme ในซีรัม โดย SGOT จะสูงขึ้น serum bilirubin concentration อาจสูงด้วย กล้ามเนื้อหมดแรงชั่วคราว⁽⁷⁹⁾ หายใจไม่สะดวก⁽¹³⁸⁾ เป็นต้น