

血液透析患者における Amikacin 点滴静注時の薬動学的研究

力武 修*・滝井昌英・児玉武利・乙成孝俊

福岡大学医学部第2内科

沢 江 義 郎

九州大学医療技術短大内科

(*現. 佐賀医科大学内科)

(昭和 57 年 6 月 28 日受付)

クレアチニン・クリアランスが平均 3.0 ml/min の 6 名の血液透析患者において、非透析時および 6 時間の血液透析時に Amikacin (AMK) 4 mg/kg および 2 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度を経時的に測定し、それぞれ薬動学的パラメーターを求めた。

AMK 4 mg/kg 投与時の非透析時および透析時の各パラメーターは、それぞれ $C_{max}=18.0, 17.7 \mu\text{g/ml}$, $V_d=0.284, 0.282 \text{ l/kg}$ と両者はよく一致していたが、 $T_{1/2}(\beta)=43.1, 5.5$ 時間、 $K_{el}=0.025, 0.24 \text{ hr}^{-1}$ で、透析時では K_{el} が大きく、また $T_{1/2}(\beta)$ は著明に短縮するもの、なお健康成人に比べて約 3 倍延長していた。

2 mg/kg 投与例の血中濃度は、4 mg/kg 投与時の約半量であり、明らかな dose response が認められた。

これらの成績をもとに、各透析終了時に AMK 4 mg/kg を点滴静注で、連続投与した際の最高血中濃度および最低血中濃度は、週 3 回透析で 21.2, 2.7 $\mu\text{g/ml}$ 、週 2 回透析で 19.8, 1.8 $\mu\text{g/ml}$ と予測され、安全かつ有効に使用できるものと考えられた。実際に 1 例で連続投与を行なったが、その血中濃度はほぼ予測値と一致していた。

Amikacin (AMK) は体内で代謝されず、腎より糸球体濾過により排泄されるため、腎障害の程度に応じてその生物学的半減時間が延長するが¹⁻³⁾、血液透析によりその半減時間は著明に短縮することが知られている⁴⁻⁶⁾ので、間欠的に血液透析を受けている患者の感染症に投与する場合は、血液透析時と非透析時の薬動力学を知り、その投与方法を工夫しなければならない。

また血液透析患者は、末期腎不全による凝血異常と、血液透析時のヘパリン化のため出血傾向を示すことが多く、薬剤の筋肉内投与はさけた方がよい。

さきにおかれわれ⁷⁾は健常者において、AMK の 1 時間点滴静注が同量の筋注とほぼ同じ血中濃度を示すことを報告したが、今回は末期腎不全のため血液透析を受けている患者 6 名で、AMK の 1 時間点滴静注による透析時および非透析時の薬動力学を検討し、それにもつぎ実際の投与方法を併せて検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 対象

対象とした患者は、慢性腎不全のため福岡大学病院腎センターで血液透析を受けていた 6 名である。そのうち

わけは Table 1 に示すように、男性 4 名、女性 2 名で、年齢は 38 より 64 歳で平均 52.3 歳、体重は 45.3 より 62.5 kg で平均 50.0 kg、残腎機能はクレアチニン・クリアランス (C_{cr}) で 0.8 より 5.4 ml/min で平均 3.0 ml/min であった。

2. 血液透析の方法

透析器は症例 1 より 4 では中空糸型、症例 5, 6 ではコイル型を用い、1 回 6 時間、週 3 回の維持透析を行なった。血液透析のクリアランスは Table 1 のように creatinine dialysance で 63.4 より 124.0 ml/min、平均 96.4 ml/min であった。

3. AMK の投与方法および検体採取時間

症例 1 より 5 では AMK 4 mg/kg、症例 6 では 2 mg/kg を生食水 200 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。

非透析時では、点滴開始前、点滴開始後 30 分、点滴終了時、終了後 30 分、1, 3, 6, 24 時間に採血し、点滴終了後 24 時間までの全尿を採取した。透析時では、点滴開始前、点滴開始後 15, 30, 45 分、点滴終了時、終了後 30 分、1, 2, 4, 5 時間に採血し、透析 6 時間の

Table 1 List of patients studied

Patient No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Ccr. (ml/min)	Serum creat. (mg dl)		Dialyzer	Creat. dialysance (ml/min)
					before IID	after IID		
1. M. Y.	47	M	50.0	4.1	7.2	3.3	HFAK*	102.0
2. F. K.	48	M	58.8	4.5	10.2	4.3	HFAK*	115.2
3. C. K.	60	F	45.3	0.8	12.2	4.4	HFAK*	70.0
4. C. N.	57	F	36.0	1.4	7.7	3.7	HFAK*	63.4
5. Y. H.	38	M	62.5	5.4	15.2	7.7	Coil	124.0
6. H. H.	64	M	47.2	2.0	9.3	3.3	Coil	103.5
Mean	52.3		50.0	3.0	10.3	4.5		96.4

*: Hollow fiber artificial kidney

Table 2 Interdialysis serum amikacin concentrations and urinary excretion after 1 hour continuous intravenous infusion

Patient No.	Dosis (mg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Urinary excretion (mg)		Total (%)
		Hour after initiation of infusion							Hour		
		0.5	1	1.5	2	4	7	25	0~7	7~25	
1.	200.0	15.9	22.6	19.7	19.0	16.0	13.8	10.5	NT*		
2.	232.0	13.4	17.0	16.5	15.7	14.3	13.4	9.1	10.1	28.0	16.4
3.	180.0	4.7	15.1	13.6	12.2	11.8	11.3	9.9	0.2	1.4	0.9
4.	144.0	6.9	12.7	11.0	9.5	9.2	8.6	7.7	0	5.9	4.1
5.	240.0	11.5	19.3	17.1	16.9	15.5	13.7	9.5	10.8	28.4	16.3
Mean	199.2	10.48	17.34	15.58	14.65	13.37	12.16	9.35			
S.D.		4.61	3.81	3.36	3.81	2.83	2.23	1.03			
6.	92.0	3.7	10.0	8.6	8.6	8.0	7.7	5.8	1.6	7.6	9.9

*: Not tested

全尿を採取した。

血液は血清分離後、尿は尿量測定し一部を濃度測定まで -20°C に保存した。

4. AMKの血中および尿中濃度測定

Bacillus subtilis ATCC 6633を検定菌とする薄層ディスク法により行なった。検体の希釈および標準曲線の作成には0.1Mリン酸緩衝液(pH 8.0)を用いた。なお薬剤干渉の疑われた症例1のみRadioimmunoassay法により、薬剤濃度を測定した。

得られた血中濃度をGauss-Marquardt法に従ってコンピューター解析し、各パラメーターを求めた。

II. 結果

1. 非透析時の血中濃度および尿中排泄

Table 2に示すように、4 mg/kg投与群の平均血中濃度は、点滴終了時に17.3 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示したのち、その経時的減衰は著明に延長し、点滴終了後30分で15.6、1時間で14.7、3時間で13.4、6時間で12.2

$\mu\text{g/ml}$ であり、24時間でもなお9.4 $\mu\text{g/ml}$ の残留を認めた。

2 mg/kg投与例では点滴終了時に10.0、6時間後で7.7、24時間後で5.8 $\mu\text{g/ml}$ と前者とはほぼ同一の動態を示し、dose responseが認められた。

尿中排泄は、点滴終了後24時間までの累積で、投与量のわずか0.9ないし16.4%が回収されたにすぎなかった。なお尿中排泄量は個々の残腎機能との相関傾向が認められた。

2. 透析時の血中濃度および尿中排泄

透析時の各濃度測定結果をTable 3に示す。最高血中濃度は点滴終了時にあり、4 mg/kg投与群の平均は16.8 $\mu\text{g/ml}$ と非透析時に比べやや低値で、その後は比較的速やかに減衰し、点滴終了後30分で13.7、1時間で11.5、2時間で9.3、4時間で6.8、透析終了時の5時間で6.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2 mg/kg投与例では、点滴終了時8.3、終了後5時間

Table 3 Serum amikacin concentrations and urinary excretion during dialysis after 1 hour continuous intravenous infusion

Patient No.	Dosis (mg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)										Urinary excretion (mg)	Total (%)
		Hour after initiation of infusion											
		0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	5	6	Hour 0~6		
1.	200.0	5.1	10.0	13.5	13.7	10.3	9.3	7.5	5.2	4.7	NT*		
2.	235.2	8.1	11.2	14.5	16.6	15.6	13.1	9.7	7.5	7.1	4.1	1.7	
3.	181.4	7.7	11.0	11.8	20.0	14.6	13.2	11.0	7.6	7.3	0.4	0.2	
4.	152.0	5.4	8.7	12.2	12.8	10.3	8.6	6.6	5.4	4.6	0	0	
5.	250.0	7.7	12.9	15.7	20.7	17.7	13.6	11.7	8.3	7.3	5.7	2.3	
Mean	203.7	6.80	10.75	13.54	16.76	13.70	11.55	9.30	6.80	6.21			
\pm S.D.		1.41	1.56	1.61	3.57	3.30	2.42	2.20	1.43	1.43			
6.	94.8	NT*	4.8	NT*	8.3	4.8	4.3	3.4	2.3	1.9	1.0	1.0	

N.T* : Not tested

Table 4 Pharmacokinetic parameters of amikacin on interdialysis period after 1 hour continuous intravenous infusion of 4 mg/kg

Patient No.	B ($\mu\text{g/ml}$)	beta (hr^{-1})	A ($\mu\text{g/ml}$)	alpha (hr^{-1})	$T_{1/2}$ (hr.)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	K_{e1} (hr^{-1})	K_{z1} (hr^{-1})	K_{12} (hr^{-1})	V_1 (l/kg)	V_2 (l/kg)	V_d (l/kg)	AUC ($\mu\text{g/ml}\times\text{hr.}$)
1.	16.3	0.02	14.5	1.29	37.5	24.3	0.035	0.69	0.58	0.130	0.109	0.239	893.2
2.	15.3	0.02	9.1	1.93	33.3	19.1	0.033	1.22	0.70	0.164	0.095	0.259	738.3
3.	11.7	0.01	2.8	0.58	100.5	13.8	0.009	0.47	0.11	0.276	0.064	0.340	1702.9
4.	9.2	0.01	7.5	1.63	100.5	12.8	0.013	0.90	0.72	0.241	0.193	0.434	1332.4
5.	16.5	0.02	8.6	2.09	29.7	19.9	0.035	1.38	0.70	0.159	0.080	0.239	712.9
Mean	13.79	0.015	8.50	1.51	60.29	18.0	0.025	0.93	0.56	0.194	0.108	0.302	1075.9
\pm S.D.	3.23	0.008	4.20	0.60	36.77	4.7	0.013	0.37	0.26	0.062	0.050	0.084	429.5
#	13.8	0.02	8.1	1.46	43.1	18.0	0.025	0.92	0.52	0.182	0.104	0.284	863.6

: Calculated by the mean serum concentrations

で 1.9 $\mu\text{g/ml}$ と非透析時と同じく dose response が認められた。

透析 6 時間での尿中排泄は、尿の採取できた症例で、投与量の 0.2 より 2.3% であった。

3. 薬動学的検討

非透析時 (Table 4) では、 C_{max} は 12.8 より 24.3 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}(\beta)$ は 29.7 より 100.5 時間、 K_{e1} は 0.009 より 0.035 hr^{-1} 、AUC は 712.9 より 1702.9 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr.}$ と症例間にばらつきがみられた。5 例の C_{e1} と K_{e1} 間には、 $K_{e1} = 0.00488 + 0.00621 \cdot C_{e1}$ ($r = 0.974$) という関係式が成立しており、各症例間のばらつきは個々の残腎機能を反映したものと考えられる。

実測値の平均より算出したパラメーターは、 $T_{1/2}(\beta)$ 43.1 時間、 C_{max} 18.0 $\mu\text{g/ml}$ 、 K_{e1} 0.025 hr^{-1} 、 V_d 0.284 l/kg、AUC 863.6 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr.}$ であった。

透析時 (Table 5) では、症例間に透析条件の違いがあったが、個々のパラメーターのばらつきは小さく、その平均は実測値の平均より算出したものとよく一致していた。実測値の平均より算出したパラメーターは、 $T_{1/2}(\beta)$ 5.5 時間、 C_{max} 17.7 $\mu\text{g/ml}$ 、 K_{e1} 0.237 hr^{-1} 、 V_d 0.282 l/kg、AUC 104.9 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr.}$ で $T_{1/2}(\beta)$ の減少と K_{e1} の増加が著明であった。

実測値の平均より得られた各パラメーターより、非透析時、透析時の血中濃度の減衰をシミュレートすると、Fig. 1 の曲線が得られ、両者とも実測値の平均とよく一致していた。

4. AMK の連続投与方法

以上得られた透析、非透析時のパラメーターより、週 2 回、または 3 回、1 回 6 時間の血液透析を受けている患者における AMK の投与方法をコンピューターを用い

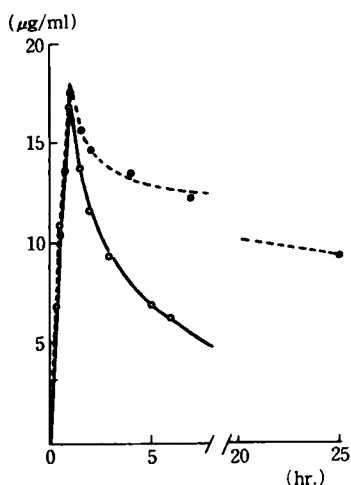
Table 5 Pharmacokinetic parameters of amikacin during hemodialysis after 1 hour continuous intravenous infusion of 4 mg/kg

Patient No.	B ($\mu\text{g/ml}$)	beta (hr^{-1})	A ($\mu\text{g/ml}$)	alpha (hr^{-1})	$T_{1/2}$ (hr.)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	K_{e1} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	K_{12} (hr^{-1})	V_1 (l/kg)	V_2 (l/kg)	V_d (l/kg)	AUC ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr.}$)
1.	10.5	0.15	17.3	2.82	4.7	15.6	0.36	1.16	1.44	0.144	0.179	0.323	77.0
2.	12.4	0.13	9.7	0.89	5.5	18.1	0.20	0.55	0.26	0.181	0.088	0.266	109.5
3.	16.3	0.16	16.8	4.36	4.4	19.0	0.30	2.23	1.98	0.121	0.107	0.228	108.8
4.	8.1	0.10	13.5	1.67	6.9	14.3	0.24	0.69	0.84	0.185	0.224	0.409	89.0
5.	14.9	0.13	13.3	1.32	5.4	21.3	0.23	0.76	0.47	0.142	0.087	0.229	125.0
Mean	12.5	0.13	14.1	2.21	5.4	17.7	0.27	1.08	1.00	0.154	0.137	0.291	101.9
\pm S.D.	3.3	0.02	3.1	1.40	1.0	2.8	0.06	0.68	0.71	0.028	0.062	0.076	18.9
#	12.2	0.13	12.6	1.63	5.5	17.7	0.24	0.87	0.65	0.161	0.121	0.282	104.9

: Calculated by the mean serum concentrations.

Fig.1 Serum regression curve of AMK on and off hemodialysis after 1-hour continuous intravenous infusion of 4 mg/kg

- On hemodialysis with mean serum concentrations
●...● Off hemodialysis with mean serum concentrations



て考案した。

週2回血液透析を受けている患者に、AMK 4 mg/kgを透析ごとに投与した場合の血中濃度の増減を、2週間までシミュレートしたものが Fig. 2である。上段(A)は透析開始直後より、下段(B)は透析終了1時間前より投与を開始した場合で、2週間までの最高血中濃度はともに10日目点滴終了時にあり、両者とも19.8 $\mu\text{g/ml}$ 、最低血中濃度は7日目点滴開始前にあり、Aで1.7、Bで1.8 $\mu\text{g/ml}$ と予測された。

Fig. 3 に週3回の血液透析の場合を示す。最高血中濃

Fig. 2 Computer-predicted serum AMK concentrations, when given at every hemodialysis sessions (twice a week)

- A : Given at the beginning of hemodialysis session
B : Given at the end of hemodialysis session

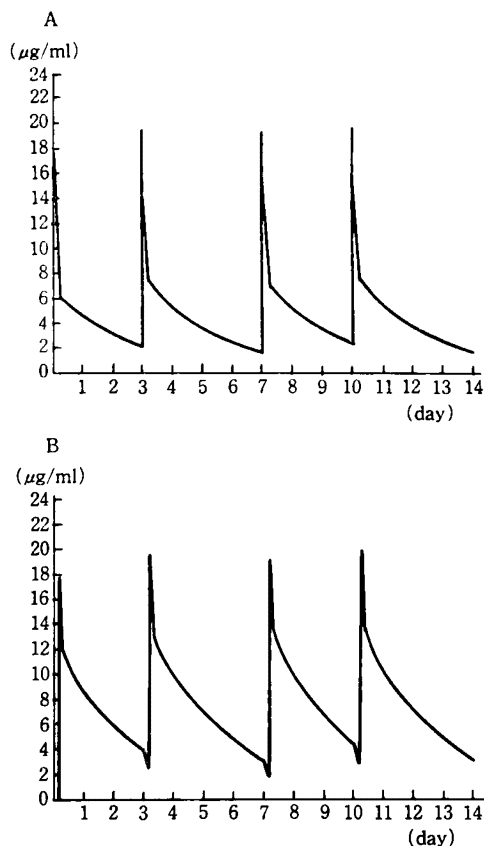
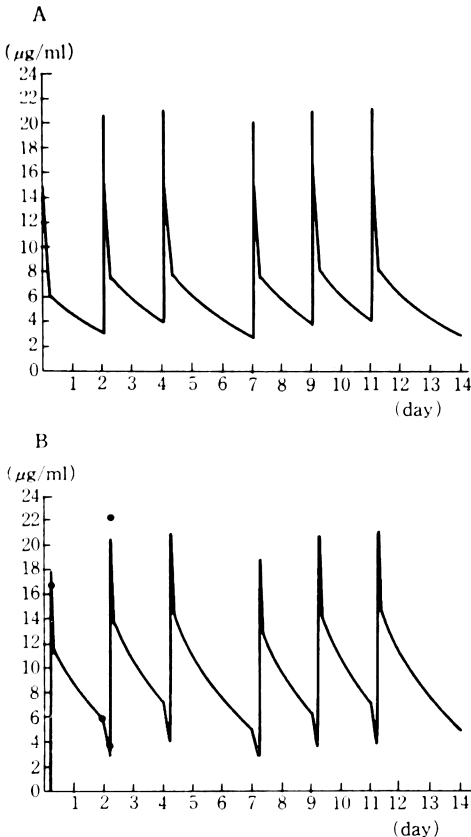


Fig. 3 Computer-predicted serum AMK concentrations, when given at every hemodialysis session (thrice a week).

Closed circles mean actual serum concentration.

A : Given at the beginning of hemodialysis sessions

B : Given at the end of hemodialysis sessions



度は 11 日目の投与直後にあり、ともに $21.2 \mu\text{g/ml}$ 、最低血中濃度は 7 日目の投与直前にあり、ともに $2.7 \mu\text{g/ml}$ となった。

さらに Fig. 3, B の方法に従って 1 名の患者に連続投与し、その血中濃度を測定した。

患者は 69 歳、男性、体重 46.9 kg 。慢性血液透析中 *Klebsiella pneumoniae* による尿路感染症を併発し、AMK 200 mg (4.3 mg/kg) を毎透析終了前に 1 週間投与された。その実測値は Table 6 および Fig. 3, B の黒丸で示すように、ほぼ予測値に一致していた。感染症状は軽快し、副作用は認めなかった。

III. 考 察

AMK の点滴静注に関するわれわれの報告⁷⁾とあい前後して、わが国でも多くの臨床投与例が報告されており⁸⁻¹¹⁾、本剤の点滴静注による投与法の安全性が確立されつつある。

今回われわれは、血液透析中の患者を対象として、cross over にて非透析時、透析時に AMK 4 mg/kg の 1 時間点滴静注後の薬動学的解析を行ない、その結果をもとに血液透析中の患者における投与法を併せて検討した。

C_{cr} 平均 3.0 ml/min の残腎機能を有する、腎不全患者 5 例における非透析時の薬動学的パラメーターのうち、 C_{max} は健常者とほぼ同じ値⁷⁾を示したが、 $T_{1/2}$ (β) は著明に延長し、 K_{el} は減少し、 V_d , AUC は増加していた。 $T_{1/2}$ (β) の 43.1 時間は MADHAVAN ら⁹⁾の 28 時間より延長し、REGEUR ら⁵⁾の 44.3 時間に近似していた。われわれの症例で C_{cr} と K_{el} 間に $r=0.974$ という高い正の相関が認められており、これらの差異は対象とした患者の残腎機能の差によるものと考えられる。また V_d は $0.2841/\text{kg}$ と健常者^{7,12)}より増加していたが、腎不全患者における報告⁵⁾とはよく一致していた。

6 時間の血液透析により、 C_{max} , V_d は変化しなかったが、 $T_{1/2}$ (β) は 5.5 時間と著明に短縮した。しかしこれは健常者に比べ約 3 倍延長しており、透析終了時になお平均 $6.2 \mu\text{g/ml}$ と比較的高濃度に薬剤の残留が認められた。

以上の成績より、AMK 4 mg/kg を点滴静注で毎透析ごとに投与した場合の血中濃度の推移は、週 2 回、週 3 回透析の場合とも危険域とされる $30 \mu\text{g/ml}$ ¹³⁾には達せず、安全性に問題はないと考えられた。しかし、透析開

Table 6 Actual serum amikacin concentrations following dosage regimen

Date of HD	Oct.7		A	Oct.9		Oct.12		
	B	C		B	C	A	B	C
Serum AMK conc. ($\mu\text{g/ml}$)	0	17.0	5.95	4.0	22.3	NT*	5.6	23.7

A : at the beginning of HD, B : at the beginning of infusion,

C : at the end of infusion,

NT* : Not tested

始直後より本剤を投与した場合には、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の血中濃度を呈する時間が1ないし1.5日続くと予想され、透析終了時投与の場合には、各種臨床分離菌に対する80% 発育阻止濃度と考えられる $6.25 \mu\text{g/ml}$ ¹⁴⁻¹⁶⁾をほぼ保っており、透析終了時投与が望ましいと考える。

MEYER¹⁷⁾は筋注投与の場合で、初回 7.5 mg/kg 、以後 3.5 ないし 5.0 mg/kg の毎透析後追加投与を推奨しているが、われわれの 4 mg/kg 点滴静注法では、最高血中濃度が $20 \mu\text{g/ml}$ 程度であり、 2 mg/kg 、 4 mg/kg 投与の成績より、dose response を仮定すれば、重症感染症には、初回量 6 mg/kg の投与も可能かもしれない。

文 献

- 1) LAVY, J. & J. KLASTERSKY: Correlation of serum creatinine concentration and amikacin half-life. *J. Clin. Pharmacol.* 15: 705~707, 1975
- 2) LEROY, A.; G. HUMBERT, G. OKSENHENDLER & P. FILLASTRE: Comparative pharmacokinetics of lividomycin, amikacin and sisomicin in normal subjects and in uremic patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2: 373~381, 1976
- 3) PLANTIER, J.; A. W. FORREY, M. A. O'NEIL, A. D. BLAIR, T. G. CHRISTOPHER & R. E. CUTLER: Pharmacokinetics of amikacin in patients with normal or impaired renal function: Radioenzymatic acetylation assay. *J. Infect. Dis.* 134 (Suppl.): s 323~s 330, 1976
- 4) MADHAVAN, T.; D. YAREMCHEK, N. LEVIN, D. POHLID, K. BURCH, E. FISHER, F. COX & E. L. QUINN: Effect of renal failure and dialysis on the serum concentration of the aminoglycoside amikacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 464~466, 1976
- 5) REGEUR, L.; H. COLDING, H. JENSEN & J. P. KAMPMANN: Pharmacokinetics of amikacin during hemodialysis and peritoneal dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 214~218, 1977
- 6) LANAQ, J. M.; A. DOMINGUEZ-GIL, J. M. TABER-NERO & J. A. SANCHEZ TOMERO: Pharmacokinetics of amikacin (BB-K 8) in patients undergoing hemodialysis. *Intern. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 17: 357~360, 1979
- 7) 沢江義郎, 滝井昌英: Amikacin 点滴静注による血中濃度の検討. *Japan. J. Antibiotics* 33: 539~548, 1980
- 8) 植田高彰, 田窪孝行, 長谷川義尚, 柴田弘俊, 中村博行, 正岡 徹, 吉武淳介: 血液疾患の感染症に対する硫酸アミカシンの静脈内投与の経験. *Japan. J. Antibiotics* 30: 1021~1025, 1977
- 9) 厚井文一, 頼 敏裕, 依光聖一, 北川中行, 時岡正明, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 吉沢圭子, 安井晃栄: 急性白血病の感染症に対する Amikacin (AMK) 大量点滴静注を中心とした併用療法の経験. *Japan. J. Antibiotics* 32: 649~654, 1979
- 10) 藤岡成徳, 浅井隆善, 伊藤国明, 杉浦ゆり, 王伯銘: 白血病など造血器腫瘍患者の重症感染症に対するアミノ配糖体点滴静注療法. *Japan. J. Antibiotics* 34: 7~15, 1981
- 11) 谷本普一, 立花昭生, 鈴木幹三, 中田敏一郎, 岡野 弘, 滝沢正子: 緑膿菌呼吸器感染症における Amikacin 点滴静注療法の検討. *Chemotherapy* 29: 132~139, 1981
- 12) LODE, H.; K. GRUNERT, P. KOEPPE & H. LANGMAARCK: Pharmacokinetic and clinical studies with amikacin. A new aminoglycoside antibiotic. *J. Infect. Dis.* 134 (Suppl.), s 316~s 322, 1976
- 13) KIRBY, W. M. M.; J. T. CLARKE, R. D. LIBKE & C. REGAMEY: Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin. *J. Infect. Dis.* 134 (Suppl.), s 312~s 315, 1976
- 14) 中沢昭三, 大槻雅子, 西野武志, 黒木裕男, 西島俊和, 渡辺悠子: 新しいアミノ配糖体抗生物質 Amikacin に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 23: 2063~2071, 1975
- 15) 小池聖淳, 永山在明, 飯田恭子, 宮崎祐輔: Amikacin (BB-K 8) と他の Kanamycin 系抗生物質との抗菌力の比較とその考察. *Chemotherapy* 23: 2190~2195, 1975
- 16) 小水井 望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Amikacin (BB-K 8) と他のアミノグリコシッド剤の抗菌力の比較. *Japan. J. Antibiotics* 28: 530~537, 1975
- 17) MEYER, R. D.; R. P. LEWIS & S. M. FINEGOLD: Amikacin therapy of serious Gram-negative bacillary infections in chronic hemodialysis patients. *Chemother.* 24: 172~178, 1978

PHARMACOKINETICS OF AMIKACIN AFTER 1-HOUR
CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION IN
PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

OSAMU RIKITAKE*, MASAHIDE TAKII, TAKETOSHI KODAMA and TAKATOSHI OTONARI
Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine

YOSHIRO SAWAE
Kyushu University School of Health Sciences

*(Present address) Department of Medicine, Saga Medical College

Pharmacokinetics of amikacin were examined in five patients undergoing hemodialysis whose mean creatinine clearance was 3.0 ml/min, after intravenous 1-hour continuous infusion of 4 mg/kg in the on-and off dialysis state.

In the off-dialysis state, individual pharmacokinetic parameters were widely distributed, reflecting the residual renal functions of patients, and significant linear relationships between K_{el} and C_{cr} were noted: $K_{el} = 0.00488 + 0.00621 \times C_{cr}$ ($r = 0.974$).

Pharmacokinetic parameters in the off-dialysis state, calculated by the mean serum concentrations were: $C_{max} = 18.0 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}(\beta) = 43.1 \text{ hr.}$, $K_{el} = 0.025 \text{ hr.}^{-1}$, $V_d = 0.284 \text{ l/kg}$.

During dialysis, these parameters were: $C_{max} = 17.7 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}(\beta) = 5.5 \text{ hr.}$, $K_{el} = 0.237 \text{ hr.}^{-1}$, $V_d = 0.282 \text{ l/kg}$.

$T_{1/2}(\beta)$ was markedly shortened by the 6-hour hemodialysis, whereas C_{max} and V_d remained unchanged.

Pharmacokinetic data were used to make dosage regimen recommendations for the treatment of patients undergoing hemodialysis.

The administration of amikacin at a 4 mg/kg dose at the end of every hemodialysis sessions may be effective and safe for the treatment of bacterial infections in these patients.