

아미노글리코사이드계 항생제의 투약간격에 따른 안전성 및 효과

이주은[△] · 김호순[△] · 신완균[△] · 조남춘[△]
서울대학교병원 약제부, [△]서울대학교 약학대학

Comparing the Efficacy and Safety on Intravenous Administration of Aminoglycosides Twice versus Thrice Daily

Ju Eun Lee, Ho Soon Kim, Wan Gyoon Shin^a, and Nam Chun Cho

The Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital

^aThe College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

Improved knowledge of the time course of antimicrobial activity should provide useful information for designing optimal dosage regimen. In contrast to β -lactam, aminoglycosides tend to induce a prolonged postantibiotic effect against aerobic or facultative gram negative rods and clinical outcome was significantly correlated with achieving peak serum concentrations. The objective of this study was to compare the efficacy, safety of the same total daily dose of amikacin and gentamicin given either twice or thrice daily in the treatment of patients. Consecutive patients over 20 years old with a suspected or confirmed infection for which an aminoglycosides was indicated were eligible. Exclusion criteria were known allergy to aminoglycosides, renal impairment, granulocytopenia and pregnancy. Patients were treated with intravenous amikacin 15 mg/kg/day or gentamicin 4.5 mg/kg/day either in two divided or in three divided. Seventy-four patients with infection were enrolled in this study of amikacin twice daily (A2, n=29), gentamicin twice daily (G2, n=8) vs amikacin thrice daily (A3, n=30), gentamicin thrice daily (G3, n=7). Baseline characteristics were comparable in G2 and G3. The clinical cure rate (including partial improve) were 89.0% and 86.0% in A2 group and A3 group respectively. The bacteriologic cure rate were 99.0% and 85.7% in A2 group and in A3 group respectively. The clinical and bacteriologic effects were difficult to compare G2 with G3, because of the small numbers of patients. The serum creatinin rose in 3.44% (1 in 29) of patients in the A2 group compared to 13.3% (4 in 30) in the A3 group. Although audiometry was not performed, there was no clinical evidence of ototoxicity in any of the patients. In our opinion, twice-daily regimen of aminoglycosides is more effective and less nephrotoxic than thrice-daily regimen. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(2): 83-88)

Keywords – Aminoglycosides, Postantibiotic effect, Efficacy, Safety, Dosage regimen

아미노글리코사이드계 항생제는 그람 음성균에 의한 중증 감염증의 치료에 많이 사용되고 있으나 신장 및 이독성이 높은 항균제로 약물 치료 모니터링이 요구되는 약물이다. 최근에는 축적된 임상경험들을 토대로 이들 항생제를 보다 안전하고 효과적으로 투여하기 위한 약물요법에 관심이 모아지고 있다. 서울대학교 병원을 비롯한 많은 의료기관에서의 아미노글리

코사이드계 항생제의 투약계획을 가능한 긴 시간동안 약물의 혈중농도를 MIC 이상으로 유지하기 위한 투여계획을 선택하고 있는데 이는 과거 베타-락탐계와 같이 연속적으로 MIC 이상의 혈중 농도를 유지하는 것이 임상효과가 크고 PAE (postantibiotic effect)가 거의 관찰되지 않는 항생제에 적용하던 것을 아미노글리코사이드계 항생제에도 적용한 것이다. 이러한 접근방법이 특정 감염 치료에서 성공적인 경우도 많지만 아미노글리코사이드계 항생제의 작용기전 및 동력학에 대한 많은 보고내용을 고려할 때 효과, 독성, 비

교신저자: 김 호 순

110-744 서울시 중로구 연건동 28번지
서울대학교병원 약제부
TEL. 02-760-3287

용등 모든 면에서 가장 바람직한 투여계획은 아닌 것으로 사료된다. 따라서 본 연구자들은 아미노글리코사이드계 항생제의 투약 계획이 상당부분 수정되어야 할 것으로 사료되어 하루 총 투여량을 1일 3회와 1일 2회로 약물을 투여하고 감염 치료효과 및 독성 발현의 정도를 비교하였다.

실험방법

대상 환자

1995년 8월 1일 부터 10월 30일까지 서울대학교병원 내과병동에서 아미노글리코사이드계 항생제를 투여받고 TDM 자문을 받은 환자를 대상으로 하였다. 아미노글리코사이드계 항생제는 거의 95% 이상이 신장으로 배설되므로 신장기능이 정상적이지 못한 경우 ($Scr > 3.4 \text{ mg/dl}$, $CLcr < 30 \text{ ml/min}$) 충분한 용량을 쓰지 못하는 경우가 많고 신장 기능 이상이 질병의 진행인지 약물로 인한 것이지를 구분하기 어려우므로 대상에서 제외하였다. 또한, 면역기능이 심각하게 저하된 경우(면역억제제의 투여, $WBC < 1.5 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)와 이독성이나 신장 독성의 위험이 큰 고용량의 이노제 및 항생제등의 약물을 병용한 경우, 약물에 과민 반응을 보이는 환자, 임신부 등은 제외하였다. 아미노글리코사이드계 항생제의 독성은 주로 축적에 의한 것이므로 2주 이내에 다른 아미노글리코사이드를 병용한 경우도 제외하였다.

환자의 치료

Amikacin은 10-15 mg/kg/day, gentamicin은 3-4.5 mg/kg/day의 동일한 용량을 3회 혹은 2회로 분할하여 20분간 정맥 점적 투여하였다. Amikacin을 2회 분할 투여한 군은 A2, 3회 분할 투여한 군은 A3, gentamicin 투여군의 경우도 2회 분할 투여군은 G2, 3회 분할 투여군은 G3로 구분하였다.

검체 수집 및 농도 측정

약물 농도 측정은 약의 용량을 투여한 후 적어도 72시간이 경과하여 혈중농도가 정상상태에 도달한 후에 실시하였다. 체혈은 투약 30분전과 정맥 점적 투여 종료후 30분에 실시하였고 서울대학교 병원 임상 병리과 약물검사실에서 면역 형광법을 이용하여 농도를 측정하였다. 이 농도와 투약시간, 체혈시간 등을 고려하여 약동학적 파라미터를 계산하고 적정 약물 요법을 위하여 용량 및 투약간격을 조절하였다.

Table 1. Evaluation of clinical efficacy

호전	
①	감염증의 증상이 없어지고 체온이 적어도 48시간동안 37.9C이하로 유지되는 경우
②	백혈구 수치의 정상화 혹은 15%이상의 감소 ESR/CRP의 정상화
③	방사선 검사상의 호전(예:폐렴의 경우 흉부 X선 촬영상의 호전)
부분적인 호전	
①	'호전'의 조건중 2가지를 만족하는 경우
실패	
①	고열의 지속등 감염의 증상이 계속되거나 악화되는 경우
②	주관적 증상은 호전되었으나 백혈구 검사 및 여러 검사물 소견이 없어지지 않는 경우
판정불가	
여러 이유로 평가가 불가능한 경우	

Table 2. Evaluation of bactericidal efficacy

호전	
①	미생물 배양 검사 결과가 음성
②	미생물 배양을 위한 검체를 더 이상 얻을 수 없는 경우
판정불가	
①	다른 항생제를 병용한 경우
실패	
①	계속하여 미생물 배양 검사 결과에서 양성
②	감염의 증거와 함께 새로운 균이 자랐을 때
③	해당 아미노글리코사이드에 대한 내성 발현

효과의 판정

효과의 판정은 증상의 호전과 살균(bactericidal) 효과 측면으로 구분하여 항생제 투여 3일후와 투여 종료시에 실시하였다(Table 1, 2). 타병원에서 항생제를 미리 투여받고 전원된 경우, 호전의 가망이 없어 퇴원하거나, 의료진의 권고에 반하여 퇴원한 경우등은 판정불가로 분류하였다. 또한, ① 원인균이 검출되지도 않고 임상적으로도 감염증을 의심하기 어려운 경우, ② 감수성결과 다른 항생제에 감수성이 있는 것으로 밝혀진 경우, ③ 균내성의 발현등의 이유로 72시간 이내에 약물의 투약을 중단한 경우는 평가대상에서 제외하였다.

독성의 평가

아미노글리코사이드계 항생제에 의한 독성은 약물 축적에 의한 경우가 많으므로 48시간 이상 투여한 환자에 대해서만 신장 독성에 관한 평가를 실시하였다. 2주 이내에 amphotericin B, vancomycin, 고용량의 furosemide (160 mg/day이상), 다른 아미노글리코사이드

드계 항생제를 투여한 환자는 평가대상에서 제외하였다. 일반화학 검사상의 혈중 크레아티닌 농도와 24시간 집뇨를 통한 신장 크레아티닌 클리어런스를 모니터링하여 치료기간 동안에 혈중 크레아티닌 농도가 0.4 mg/dl 이상 상승한 경우를 신독성의 발현으로 규정하였다.

통계처리

연속적인 변수인 경우 Student's t-test를 이용하였고 불연속적인 변수에 대한 통계처리는 χ^2 test를 실시하였다. 유의성의 판정기준은 신뢰도 95% 범위내에서 실시하였다.

결 과

미리 정한 판정 기준을 만족하는 환자 73명 중 amikacin을 투여받은 환자는 58명이었으며 이중 A2군은 28명, A3군은 30명씩이었다(Table 3). 각 환자군은 연령이나 고열의 정도에 있어 유의성있는 차이는 없었

으며 감염에 대한 기본적인 저항력의 지표로 환자의 급성, 만성 질환 정도를 알아보는 APACHE II score(평균 동맥압, 동맥 pH, 동맥 산소 분압은 제외)도 2회 분할군이 약간 높은 경향을 보이지만, 통계학적인 유의성은 없었다. Gentamicin 투여군은 G2군이 8명, G3군이 7명으로 평가를 내리기에 환자의 수가 너무 적었다(Table 4).

항생제의 평균 투여 일수는 A3군이 A2군보다 좀 더 긴 것으로 나타났고 축적용량에서는 A2군과 A3군 각각이 11.0±4.72 g과 12.0±9.92 g으로 A2군이 조금 적은 것으로 계산되었으나 통계학적인 차이는 없었다(Table 5). Gentamicin의 경우 사례가 적지만 비슷한 경향을 관찰할 수 있었다(Table 6). 약물 동력학적인 분석결과 A2군과 A3군의 분포용적과 반감기는 통계학적인 평균치(population parameter)와 거의 일치되는 값으로 비슷하게 나타났다(Table 7). 처음 채혈하여 얻어진 혈중농도는 A2군의 경우 평균 최고 혈중 농도가 21.3±3.98 µg/ml이며 A3군의 평균 최고 혈중 농도는 15.5±12.6 µg/ml로 A3군인 경우 일반적으로 추

Table 3. Baseline clinical characteristics in amikacin administrating group

	A2	A3	Difference
남/여(명수)	17/11	21/9	
나이(년)	58.2±11.4	56.2±12.6	N.S
최고 체온(℃)	38.5±0.89	38.3±0.83	N.S
APACHE II	10.3±4.66	9.00±3.83	N.S

Mean±SD, N.S: Not significant (P>0.05)

Table 4. Base-line clinical characteristics in gentamicin group

	G2	G3	Difference
남/여(명수)	4/4	6/1	
나이(년)	59.3±14.8	49.9±15.9	N.S
최고 체온(℃)	38.3±1.15	38.5±0.577	N.S
APACHE II	10.6±3.70	10.0±1.73	N.S

Mean±SD, N.S: Not significant (P>0.05)

Table 5. Treatment characteristics in amikacin administrating group

	A2	A3	Difference
체중(kg)	60.5±8.27	59.3±10.7	N.S
용량(mg/kg/day)	14.1±1.63	14.3±2.85	N.S
치료기간(days)	12.3±4.35	14.1±9.45	N.S
총 투여량(g)	11.0±4.72	12.0±9.92	N.S

Mean±SD, N.S: Not significant (P>0.05)

Table 6. Treatment characteristics in gentamicin administrating group

	G2	G3	Difference
체중(kg)	58.9±12.2	58.9±8.30	N.S
용량(mg/kg/day)	3.05±0.900	3.67±0.666	N.S
치료기간(days)	13.30±3.96	11.0±4.60	N.S
총 투여량(g)	2.29±0.872	2.52±0.950	N.S

Mean±SD, N.S: Not significant (P>0.05)

Table 7. Pharmacokinetic characteristics in amikacin administrating group

	A2	A3	Difference
Vd (L/kg)	0.319±0.048	0.288±0.044	N.S
Half-life (hrs)	2.43±0.68	2.25±0.89	N.S
Peak concentration (µg/ml)	21.3±3.98	15.5±3.73	
Trough concentration (µg/ml)	1.04±1.01	1.88±1.71	

Mean±SD, N.S: Not significant (P>0.05). S: Significant (P<0.05)

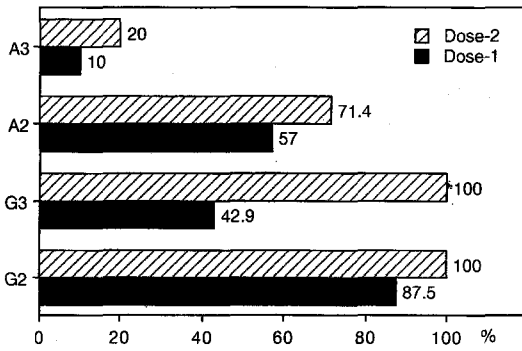


Fig. 1. The percentage of the case with in therapeutic peak level.

Dose-1: Commercial dose, Dose-2: Recommended dose

천되는 최고 혈중 농도(20~28 µg/ml)에 미치지 못하는 것으로 나타났다. Amikacin 투여군중 처음의 채혈에서 치료학적으로 유효한 최고 혈중 농도(20~28 µg/ml)를 얻은 환자의 수(%)를 Fig. 1에 표시하였다. 추천 용량(Dose 2)인 15 mg/kg/day의 용량을 준수한 경우

Table 8. Pharmacokinetic characteristics in gentamicin administrating group

	G2	G3
Vd(L/kg)	0.349±0.035	0.304±0.074
Half-life(hrs)	3.79±0.91	2.74±0.55
Peak(µg/ml)	4.74±1.04	4.17±1.44
Trough(µg/ml)	0.623±0.363	0.657±0.321

Mean±SD.

Table 9. Primary infection sites in patients evaluable for efficacy

Infection	A2 group	A3 group	G2 group	G3 group
담관염	10	7	1	1
폐렴	7	9	3	3
SBP	1	4	0	1
폐혈중 농양 형성	4	3	0	0
농양 형성	2	3	1	0
요도 감염	1	1	2	0
기타	3	2	0	3

Table 11. Evaluation of renal toxicity in amikacin administrating group

	A2	A3	Difference
Baseline Scr (mg/dl)	0.7929±0.2035	0.8433±0.196	N.S
Baseline CLcr (ml/min/1.73 m ³)	83.52±23.22	82.66±29.10	N.S
신독성 발현율(%)	1/29(3.6%)	4/30(13.3%)	

Mean±SD. N.S: Not significant (P>0.05).

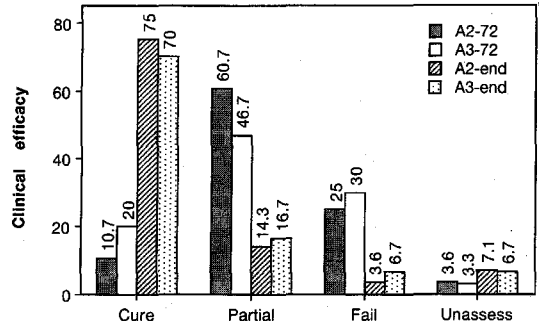


Fig. 2. Comparing of clinical efficacy of twice vs thrice daily administration.

A2군에서는 71.4%, A3군에서는 20.0%에 해당되는 환자가 적정 수준의 최고 혈중 농도를 얻은 것으로 조사되었다. 처음 채혈시의 평균 최저 혈중 농도는 A3군이 1.88±1.71 µg/ml로 A2군의 1.04±1.01 µg/ml보다 현저하게 높았다(Table 7). 전반적으로 담도계 감염이나 폐렴 등과 같이 국소적인 감염(Table 9)이 많아 72시간 이내에 모든 감염의 증후가 사라진 경우는 드물었고 대부분의 환자들이 부분적 호전군으로 분류되었다. 항생제 투여 종료시 조사한 임상적 평가 결과 A2군의 경우 75.0%, A3군의 경우 70.0%가 호전군으로 분류되었고 감염 조절에 실패한 경우는 A2군의 경우 3.60%, A3군의 경우 6.70%로 나타나 A3군에서 좀 더 높게 나타났으나 χ^2 test결과 통계학적인 유의성을 발견할 수는 없었다(P>0.05)(Fig. 2). 투여 종료시 조사한 세균학적인 평가 결과 호전군은 A2군의 경우 33.3%였고, A3군의 경우 42.9%였으며, 실패군에 속하는 경우는 A2군에서는 0.00%였고, A3군에서는 14.3%

Table 10. Comparing of clinical efficacy of twice vs thrice daily gentamicin administration

	Cure	Patial	Failure	Unassessment
G2 (post 72hr)	3	4	1	0
G2 (end)	6	0	0	2
G3 (post 72hr)	0	4	3	0
G3 (end)	3	0	0	4

Table 12. Evaluation of renal toxicity in gentamicin administrating group

	G2	G3	Difference
Baseline Scr (mg/dl)	0.800±0.151	0.786±0.069	N.S
Baseline CLcr (ml/min/1.73 m ³)	76.7±10.7	93.2±18.2	N.S
신독성 발현율(%)	0/8(0%)	0/7(0%)	

Mean±SD. N.S: Not signifiant (P>0.05)

로 A3군이 균박멸 실패율이 더 높게 나타났다(P>0.05). Gentamicin 투여군의 결과는 Table 10에 기록하였다.

A2군에서 신장독성이 나타난 환자는 총 28명중 1명(3.57%)이었고 A3군에서는 30명중 4명(13.3%)에서 신장 독성이 나타나 현저하게 높은 신독성 발현율을 관찰할 수 있었으나 통계학적인 차이는 없었다(P>0.05)(Table 10). Gentamicin 투여군중에서 신장 독성이 나타난 환자는 없었다(Table 12).

고 찰

많은 실험 보고, 동물실험 및 임상경험을 통하여 아미노글리코사이드계 항생제의 약물동태학 및 독성 발현기전의 이해에 많은 진전이 있어왔다. 아미노글리코사이드계 항생제는 생체 및 시험관 모두에서 농도의존적인 살균작용을 가지므로⁹⁻¹¹⁾ 효과적인 살균효과를 위해서는 더 높은 혈중농도를 얻어야한다는 것이 밝혀졌다. Ericsson 등은 개복술을 실시할 예정인 환자를 대상으로 한 연구에서 amikacin 7.5 mg/kg/day를 1일 2회 투여한 군과 amikacin 15 mg/kg/day를 1일 2회 투여한 군의 복강내 감염 예방율을 비교하였을 때 후자의 감염 발현 빈도가 현저히 낮았음을 보고하였고¹²⁾ 그 외 여러 임상시험^{4,5,13)}을 후향적으로 검토하였을 때 임상적인 치유를 최대화하기 위하여는 높은 최고 혈중농도가 요구됨을 알 수 있었다.

1940년대, Eagle and Musselman에 의하여 처음 소개된 PAE(Postantibiotic effects)는 항생제에 한번 노출되었던 균은 항생제가 제거된 후에도 성장억제가 장시간 지속된다는 개념으로 아미노글리코사이드계 항생제의 생체 및 시험관 연구 결과^{14,15)} MIC의 2-10 배의 농도에 노출된 그람 음성균은 1-8시간의 PAE를 나타냄을 볼 수 있었다. 이러한 효과는 노출된 항생제의 농도 및 노출시간, 숙주의 면역기능에 비례하여 증가하는 것으로 알려져 있고 이와 같은 PAE와 농도의존성 살균효과에 근거하여 분할 횟수를 줄이려는 시도들이 있어 왔다.

몇몇 시험관내의 연구에서는^{16,17)} 아미노글리코사이드계 항생제를 초회 투여한 후 후속의 아미노글리코사이드계 항생제의 살균효과는 현저히 감소하거나 나타나지 않았다고 보고하였으며 이를 adaptive resistance로 설명하였다. 방사선 동위원소로 표지한 약물을 이용한 연구에서 아미노글리코사이드계 항생제는 자체로 세포내로 들어가는 에너지 의존성 흡수과정을 억제하며 이 하향조절은 일정기간 약물에 노출되지 않으면 다시 회복되는 것으로 나타났다.¹⁸⁾ 만일 약물의 농도가 연속적으로 일정하게 유지된다면 즉, 아미노글리코사이드계 항생제를 연속적접하거나 자주 투여하게될 경우 adaptive resistance는 증가될 것이다.¹⁸⁾ 쥐를 이용한 실험³⁰⁾에서는 반감기는 15분으로 매우 짧았으나 adaptive resistance는 8시간까지 지속되었다. 사람의 약물동태학을 추정하기 위해 고안된 시험관 모델에서 *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 adaptive resistance는 최고 16시간이나 지속되고 일회 투여후 감수성을 완전히 회복되는데 40-44시간이나 소요되었다. 따라서 adaptive resistance가 회복될 시간을 줄으로써 다음 투약된 약물에 대한 최대효과를 기대하기 위해서는 현행의 투약간격 보다 더욱 길어져야할 것이다.

반면, 아미노글리코사이드계 항생제 사용에 있어 가장 큰 제한요인은 내이 및 신세뇨관에 약물이 축적됨으로써 나타나는 독성이다. 오랫동안 아미노글리코사이드계 항생제의 혈중 농도와 독성 발현사이의 상관관계를 규명하려는 시도가 있어 왔으며 몇몇 연구에서는 gentamicin과 tobramycin의 경우 최고 혈중 농도가 12 µg/ml이상 혹은 최저 혈중 농도 Cmin가 2 µg/ml이상으로 유지되는 경우 독성 발현의 빈도가 크다고 보고하였다.^{1-3,6-8)}

아미노글리코사이드계 항생제의 혈중 농도와 신독성발현의 관계는 비교적 잘 알려져 있으며,²²⁻²⁴⁾ 약물, 신수질에 축적된 약물의 양과 관련이 있으며 신수질에서 흡수되는 양에서도 개인차가 있는 것으로 알려져 있다. Giuliano et al.은 신장수질에서의 흡수 속도는 gentamicin 및 tobramycin의 혈중농도와 비선형적

인 관계에 있으며 그 과정이 포화될 가능성을 제시하였다.²⁶⁾ 이는 투여간격을 길게 하는 것이 신수질로의 흡수를 줄일 수 있음을 시사한다. 투약간격에 따른 신독성 발현 빈도비교에 관한 7건의 동물 실험중 6건의 연구에서 동일한 총량을 긴 투약간격으로 투여한 경우에서 독성빈도가 낮았음을 보고하였다. 아미노글리코사이드계 항생제는 내이에서 모세포(hair cell)의 기능을 방해하는 것으로 알려져 왔다.²⁷⁻³¹⁾ Tran Ba Huy et al.의 rat 실험에서 gentamicin의 내이로의 흡수는 용량의존적으로 매우 빨리 일어남을 관찰할 수 있었다. 또한 흡수는 치료초기에 포화되어 농도가 고평부를 이루었고 약물을 서서히 유리하였다. 이와 같은 연구들을 종합하여 볼 때 아미노글리코사이드계 항생제의 독성발현을 순간적인 높은 농도보다는 체외로의 배설이 충분히 일어나지 못하는 것보다 더 큰 관련성이 있는 것으로 추측된다.

본 연구 결과, 아미노글리코사이드계 항생제를 두 번 분할하여 투여한 군이 3번 분할하여 투여한 군보다 감염치유율이 우수하였으며 신장 독성 발현율도 낮은 것으로 조사되었다. 또한, 경제적인 측면에서도 주사 투여 횟수의 감소, 간호 인력 및 항생제 조제 약사인력의 절감등에서 잇점이 있으며 나아가 환자의 삶의 질도 향상시킬 수 있을 것으로 예상된다. 그러나 본 연구의 실시 기간이 짧았고, 사례가 많지 않아 통계학적인 유의성을 발견하지 못하였다. 더욱 잘 짜여지고 많은 환자를 대상으로 한 연구가 후속되어야 할 것으로 사료된다.

문 헌

- Moore R.D., Smith C.R., Lietman P.S. The association of plasma levels with therapeutic outcome in gram negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77: 657-62.
- Moore R.D., Smith C.R., Lietman P.S. The association of aminoglycosides plasma levels with mortality in patients with gram negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984; 149: 443-8.
- Neu H.C. Chemotherapy of infections. Braunwalde et al.(Eds) *Harrisons Principles internal medicine*. 11th Ed. New york: McGraw-Hill, 1987; 485-502.
- Burton M.E., Vasco M.R., Brater D.C. Comparison of Drug dosing Methods. *Clin Pharmacokinetics* 1985; 10: 1-37.
- Volgeman B.S., Craig W.A. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986; 108: 835-840.
- Dudley Mn, Zinner S.H. Single daily dosing of amikacin in an in-vitro model. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 Suppl.C: 15-19.
- Kapusnik J.E., Hackbarth C.J., 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.
- Erricson C.D., Fissur R.P., Powland B.J., et al. Prophylactic antibiotics in trauma: The hazards of underdosing. *J Trauma* 1989; 29: 1356-61.
- Mattie H, Craig W.A., Pechere PC. Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 281-93.
- Rescott D.L., Nix D.E., Holden P. et al. Comparison of two methods for determining in vitro postantibiotic effects of three antibiotics on *Escherichia coli*. *Antimicrob Agent Chemother* 1988; 32: 450-3.
- Volgeman B., Gudmundsson S., Turnidge K., et al. In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J Infect Dis* 1988; 157: 287-98.
- Blaser J. Efficacy of once-and thrice-daily dosing of aminoglycosides in in vitro models of infection. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 Suppl C: 21-28.
- Begg E.J., Peddie B.A., Chambers S.T., et al. Comparison of gentamicin dosing regimens using an in-vitro model. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 427-33.
- Daikos G.L., Jackson G.G., Lolans V.T., et al. Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure down-regulation. *J Infect Dis* 1990; 162: 414-20.
- Daikos G.L., Jackson G.G., Lolans V.T. First-exposure adaptive resistance to aminoglycosides in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agent Chemother* 1991; 35: 117-123.
- Barclay M.L., Begg E.J., Chambers S.T. Adaptive resistance following single doses of gentamicin in a dynamic in vitro model. *Antimicrob Agent Chemother* 1992; 36: 1951-7.
- Gilleland L.B., Gilleland H.E., Gibson J.A., et al. Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 1989; 29(1): 41-50.
- Zenner H.P., Zimmermann U., Schmitt U. Reversible contraction of isolated mammalian cochlear hair cells. *Hear Res* 1985; 18: 127-33.
- Dulon D., Hayashida T, Hiel H. et al. Uptake of gentamicin and modifications to function of the sensory cochlear hair cells in vitro and in vivo, In vitro methods of pharmacotoxicology, Paris 3-4 march 1988. *Cytotechnology* 1988; Suppl.(June) 39.