

每日單次投與aminoglycosides 之meta-analysis綜述

吳大圩¹ 葉明功² 王春玉¹

¹ 新光吳火獅紀念醫院藥劑科 ² 三軍總醫院臨床藥學部

前 言

在臨床醫學和藥學研究中，單獨的一個試驗結果是很難去解決所要研究的問題。要使研究的問題有確定性的結論和進展，必須根據大量的獨立試驗結果中作出結論。然而，傳統描述性的綜述由於易受主觀因素的影響，所得結論難免易出現偏差。因此，科學家期待有更客觀，更科學的文獻綜述方法來取代傳統描述性的做法，以便使研究的結果能更快付諸於臨床實用。Meta-analysis 正是解決這一需要的重要方法之一。像 aminoglycosides 類藥物的投與，以每日單次給藥或多次給藥比較何者較優一直未有定論，本文將以 meta-analysis 綜述 aminoglycosides 類藥不同給藥方式之優缺點。

一、關於 aminoglycosides

Aminoglycoside 對 G (-) 的細菌有很強的活性，常用來治療懷疑對 β lactam 抗生素產生抗藥性的感染症。一般這些藥在腎功能正常的病人身上一天給藥頻率為 2 到 4 個劑量。然而，使用卻受其毒性的限制，特別是耳毒性與腎毒性。

每日單次給藥法是在 1974 年 Labovitz 率先使用，而後在 1980 年代廣被臨床應用。據 Schumock[1] 在 1994 年的估計，美國 400 床以上的醫院已有超過 25 % 在常規的使用 aminoglycosides 每日單次給藥法。在國內每日單次給藥似乎仍不普及。有很多隨機試驗報告在比較住院病人 aminoglycosides 的每天單次給藥與多次給藥，大多數研究結果指出在兩者給藥法之間的效果與毒性的比較都沒有統計顯著性 [2]。究其原因不外於個別研究的樣本數少，考驗力低，因此雖然從動物實驗結果中發現單次給藥較好 [3-7]，卻尚未在臨床上被廣泛使用。其中支持每日單次給藥的理論研究證據包括：aminoglycosides 有依賴濃度的殺菌效果 [8]，後抗生素效應 (post-antibiotic effects) [4]，及首次劑量現象 (過早給予的下次劑量會導致殺菌效果減弱) [5]。降低腎毒性的機轉在因給藥間隔長，蓄積在腎小管的濃度低，而使腎小管上皮有能力排除掉藥物 [9]；至於耳毒性與給藥法之間的關係所知雖較少，然有報告指出 aminoglycosides 蓄積在耳蝸與前庭組織造成耳毒性的原因中，暴

露過久比暫時性濃度過高的關聯性更強 [10]。除此之外，每日單次給藥其他好處還包括了減少護士準備與給藥的時間、耗材減少、監測病人的需要也減少 [11]。然而及至目前臨床上仍未確切的證明單次劑量給法會比多次給藥法更好。

也曾有研究者將有關 aminoglycosides 兩種給藥法的各個獨立臨床試驗結果放在一起討論 [12]，但似乎仍無法有效而客觀分析出結果。作者將文獻中的資料予以整理，以感染種類別列出，至少有 17 個相關的研究報告。由文中所列研究來看療效，可看到只有 1 個結果是單次劑量給法比多次給藥法療效佳且達統計顯著性，其餘 16 個結果兩者的療效都相等。腎毒性方面則是有 9 個結果顯示是單次劑量給法會比多次給藥法腎毒性少，但只有 1 個有統計顯著性，5 個結果顯示兩者腎毒性相等，3 個結果顯示單次劑量給藥法會比多次給藥法腎毒性大，但都未達統計顯著性。耳毒性方面有 3 個結果未測耳毒性，10 個結果兩者相等，2 個結果顯示單次劑量給法會比多次給藥法耳毒性大，但均未達統計顯著性，2 個結果顯示單次劑量給法會比多次給藥法耳毒性少，但其中 1 個結果未達統計顯著性。根據以上所做出的結論為何呢？作者認為由此結果並不太容易評估而歸納出具體的結論。幾乎所有的研究報告都觀察到兩者的治療效果沒有差異，而腎毒性發生的機會，單次劑量給法比多次給藥法低，所以目前至少可以認為，aminoglycosides 每日一次與傳統的每日投藥數次方式，具有相同的臨床治療效果，且發生的腎毒性

較低。我們如果以少數服從多數的投票法來從表中所列的結果比較的話，結果似乎是這樣的。不過值得注意的問題是，1. 上述很多結果都是沒有統計顯著性的；2. 上述各研究結果是否已經評估過，否則可能會有將不同研究放在一起比較，而忽視每個研究重要性並不一樣的情況發生；3. 是否有其它更大更嚴謹的研究未納入比較呢？

由以上問題，我們不禁要問是否有更客觀的方法來作評估以達到更可靠的結論呢？及其他發表的臨床經驗、綜述性文章、參考書籍、調查或 meta-analysis 的結果又如何呢？

Meta-analysis 為由很多臨床研究來統計收集資料，使能找出在單一研究結果無法做出的結論。研究者透過科學訓練，表現出根據作者量化資料並經系列分析後所得之結論。其目的是：增加統計的可靠性；解決各獨立試驗的不確定性；提高臨床試驗結果估計的可靠性；回答新的問題；為決策者提供依據；試圖將臨床試驗結果儘快應用於實踐 [13]。相較於在傳統的文獻回顧中，作者可能在回顧或研讀一些有說服力文章之後，決定他們想要建立的事實，然後以其所找到的證據來捍衛自己的結論。這樣出現偏差的機率較大，且讀者易受此影響，因為他們無機會去檢查偏差的機率，也不知道是否將所有的資料都已考慮進去了。Meta-analysis 是一種相對而言比較客觀的分析方法，然其是否可給我們更多更正確的訊息呢？本文檢視了數篇針對此議題的 meta-analysis 文章，看看到底 meta-analysis 是否有相

同結論。

二、Aminoglycosides 每日單次與多次給藥法 meta-analysis 的比較結果

到底 aminoglycosides 的用法應該如何？因為大多數的研究中感染的病症、納入、排除的標準及療效的指標差異都很大，且又因為病人的數目少，導致統計的考驗力不夠而無法對比較兩者給藥法的臨床效果與毒性做出結論。還有就是併用抗生素也會干擾結果，至於 meta-analysis 研究只要有嚴格的選擇準則，仍不失為一有效的評估工具 [14]。有些持反對意見的人認為 meta-analysis 有太多的假設，並不能完全取代純粹的臨床試驗；然而不管怎樣，這種分析在最近幾年愈來愈多 [14]。大家因為關心的是風險-受益分析比 (risk-benefit ratios) 及是否有更新更好的新療法可取代舊療法。所以愈來愈多人應用 meta-analysis 來總合資料及快速決定治療是否真的對病人有效。

在此我們回顧了 7 篇有關 meta-analysis 的文章 [2,14-18,20]，列於表一。雖然只有 4 篇文章中提及所包含的病人數，但可看到 meta-analysis 的作法中納入的病人數目都很大，其可用以解決一般臨床研究，因樣本數小而不易達到比較時統計顯著性結果的問題。進行方法乃根據研究目的，對文獻做系統性搜集，並依準則決定是否納入研究。為的是要使納入研究中文獻具備同質性，進行研究的整合分析。表一文獻中 3、5、6、7 作出的結果是傾向每天單一劑量給藥方法較佳，且具有統計的顯著性差異，其他文獻雖未達統計顯著性差異，但亦傾向建議採

用每天單一劑量給藥方法。至於腎、耳毒性的比較兩者可能是一樣或較少，雖然也有些研究是未達到統計顯著性，但研究結果的趨勢是一致的。綜合以上結果顯示兩種給藥法的療效以每天單一劑量給藥方法較佔優勢。

三、以 meta-analysis 進行評估的可能限制

於 meta-analysis 研究中選擇準則與分析方法不同可能導致不同的結論。其原因包括：由不同研究中合併的病人群體的異質性；併用了其他的治療（如其他抗生素）；meta-analysis 研究時作者本身萃取與合併資料就存在問題。理想的狀況是病人群體有完整的同質性，像有同樣一種的感染症，如 G(-) pneumonia 及隨機、雙盲並以體溫、白血球計數、細菌培養為客觀的指標來比較兩種給藥法。再來，要達到有統計顯著性的病人數可能要經過多年才能得到。所以在納入及排除標準無法達到整體的同質性時，就要小心其結果與解釋。

另外是應用 meta-analysis 所衍生的問題了。要注意在甚麼情況下較適用何種分析方法。但若病人數夠多的話就比較不會有此問題了。要解決病人數過少的問題，可以用將研究依品質分級與加權重量來克服。總結來說，兩者給藥法何者較佳，若只用一種統計方法來檢定就做出結論的話，有時較容易產生偏差。當然每日單次劑量給藥可能的確是有正面意義。但對一些特殊病人群是否有幫助，及程度如何仍很難肯定。

Meta-analysis 有用嗎？勿須置

表一、Meta-analysis 文獻的比較

文 獻	採用 研究數	病人 數	搜尋文獻方法	納 入 標 準	結果測量標準	運用統計方法	Meta-analysis結果	結 論
1. Hatala R et al.[5]	13		MEDLINE (1966-1995.4) 關鍵字： aminoglycosides, drug administration schedule,adult. 綜述性文章，期刊	隨機控制研究 比較ODD與MDD 免疫正常的感染症病人 結果測量有細菌或臨床治癒、死亡率、腎、耳毒性 病人群中少於50%為下 泌尿道感染	細菌或臨床治癒、死亡率、腎、耳毒性	risk ratio 用chi-square test評估 異質性	藥效：細菌治癒 (pooled risk ratio: 1.02, CI: 0.99~1.05) 死亡率 (risk ratio 0.91, CI: 0.63~1.31) 腎毒性：(pooled risk ratio: 0.87, CI: 0.60~1.26) 耳毒性：(risk ratio: 0.67, CI: 0.35~1.28)	ODD 與 MDD 比較，效果相同但腎耳毒性低。
2. Galloe AM et al.[6]	16	>1200	Index Medicus及 參考文獻	任何將病人隨機分配至 ODD或MDD的發表文獻	藥效、腎、耳毒性	risk ratio	藥效：細菌治癒 (pooled risk ratio: 1.027, P=0.08) 腎毒性：(pooled risk ratio: 1.001, P=0.47) 耳毒性：(risk ratio: 1.001, P<0.94)	在事前腎功能無不佳的病人使用 ODD 與多次給藥效果相同，腎毒性較低，耳毒性也無較大，因為給藥方便、減少花費，所以 ODD 給藥是較好的模式。
3. Rafael FL. et al.[7]	18	2317	MEDLINE(1988.1-1995.10) 關鍵字： aminoglycosides, netilmicin, amikacin, gentamicin, tobramycin,once-daily,single daily dosing. 綜述性文章，期刊，參考文獻，摘要	非嗜中性白血球缺乏病人 有臨床或細菌感染症狀， 英文發表，比較臨床效果 與毒性。	臨床效果：解除感染症狀 及徵象，即恢復病人感 染前的健康狀況或除去 感染。 腎毒性：Scr至少上升30 μmol/L (0.3mg/dl) 耳毒性：單或雙耳聽力喪 失任何頻率至少15dB。	ODDs ratio, M-H法	藥效：(ODDs ratio: 1.47, CI: 1.13~1.94) 腎毒性：(0.60, CI: 0.40~0.86) 耳毒性：(ODDS ratio: 0.56, CI: 0.26~1.16)	用 ODD 的給藥效果超過 MDD，腎毒性較小，耳毒性類似。但此結果不適用在原先腎功能不佳與心內膜炎的病人。

文 獻	採用 研究數	病人 數	搜尋文獻方法	納 入 標 準	結果測量標準	運用統計方法	Meta-analysis結果	結 論
4. Wendy JM. et al.[8]	20	2881	MEDLINE(1996.1- ~1994.11) 關鍵字： once daily,single- daily,multiple- daily,aminogly- coside,各種amino- oglycoside藥名， 教科書，綜述性文 章，研討會報告	確定性的感染使用而非預 防性作比較效果及安全性 ，隨機分配治療，至少用 aminoglycoside 72小時 ，至少有下列一種如臨床 效果、殺菌效果、腎、耳 、前庭毒性作結果的報告	臨床效果：治癒、改善或 失敗。殺菌效果：清除 、仍存在或復發。 腎毒性：Scr至少上升50 %或35 μ mol/L(比基 準點)。 耳毒性：耳鳴、聽力喪失 、耳聾(聽力測量)。 前庭毒性：眩暈、步伐 不穩。	Dersimonian & Laird 隨機效應模型，對每一結 果作Mantel & Haenszel (1959) 的chi- square測試同質性。	臨床效果：ODD較優，(3.5%，95 % CI 0.5%~6.5%，P=0.027)。 殺菌效果、腎、耳、前庭毒性兩者 無明顯差異。	以 ODD 給藥效果 不會較差或毒性較 大，並可提供較大的 方便性與改善成 本-效益比。
5. Michael B. et al.[2]	21	3091	MEDLAR (1966.1 ~1995.1) 關鍵字： aminoglycoside,各 種aminooglycoside 藥名，參考文獻。	所有 ODD 與 MDD 給藥 總劑量類似的隨機研究。	臨床治療失敗、腎毒性、 耳毒性、死亡率。	pooled risk ratios (使 用M-H(Mantel-Haen- szel) 固定效應模型及 DerSimonian 及 Laird 隨機效應模型)	臨床效果：M-H固定效應模型： risk ratio:0.76 (95% CI 0.61 ~0.95) DerSimonian及Laird隨機效應 模型：risk ratio:0.83 (0.57~ 1.21) 腎毒性：M-H固定效應模型：risk ratio:0.74 (95% CI 0.54~1.0) DerSimonian及Laird隨機效應 模型：risk ratio:0.78 (0.57~ 1.07) 耳毒性：兩者用法無差異，資料亦 不全。 死亡率：兩者無差異，影響因素多 無法確實了解。	臨床治療失敗以 ODD 較少(無統計 顯著性)。腎毒性 較少、耳毒性、死 亡率無明顯差異。
6. Collin D.et al.[9]	15		MEDLINE(1966~), 臨床人類研究，評估療效 international pharmaceutical abstracts,1992~ 1995研討會的摘要。	及/或毒性,gentamicin, tobramycin,netilmycin 劑量至少4mg/kg/day, amikacin劑量至少15mg /kg/day，每種給藥法至 少有10個病人。	腎毒性：Scr 由基準線 增加 0.5mg/dl 或更多 ，或由基準線增加了 1.5 倍。 療效評估：體溫、細菌培 養、白血球、主客觀標 準。	1.M-H-P法，ORs。 2.Fisher's法 3.MMP法	臨床效果： 1.M-H-P法，OR:0.79,95% CI: 0.59~1.07,P=0.09 2.Fisher's法，P=39>0.05水平的 38.9(df=26) 3.MMP法，Z=1.66 P=0.049	ODD 可能效果是正 面的，或者在某些 病人群有助於療 效，但程度如何仍 很難說。

文獻	採用 研究數	病人 數	搜尋文獻方法	納入標準	結果測量標準	運用統計方法	Meta-analysis結果	結 論
							腎毒性： 1.M-H-P法，OR：0.70，95% CI ：0.51~0.94P=0.042 2.Fisher's法，P=53.2>36.4（df =24） 3.MMP法，Z=2.10，P=0.018	
7. Bailey TC. et al.[10]	22		MEDLINE(1966.1 ~1994.11) 縱述性文章的參考 文獻。 關鍵字： aminoglycosides, drug administrat- ion schedule, clinical trials	英文文獻、使用類似或相 同全天劑量來比較兩者用 法、有原始資料、有關於 臨床或殺菌效果的詳細資 料、隨機控制研究。	臨床效果、殺菌效果、腎 耳毒性。	DerSimonian 及 Laird 的隨機效應模型，以 risk defference 來測量 治療效果。Q 統計分析 殺菌失敗：risk defference 異質性。	臨床治療失敗： risk defference：-3.4%,95% CI -6.7~-0.2, P=0.039 殺菌失敗：risk defference：-1.7 %, 95% CI：-5.4~+2.1, P=0.38 腎毒性：risk defference：-0.6%, 95% CI：-2.4~+1.1,P=0.46 耳毒性：risk defference：+0.3%, 95% CI：-1.2%~+1.8%, P=0.71	臨床效果 EID 可能 較好，毒性一樣或 較少。

註：ODD: once daily dosing 每天單次劑量給藥，MDD: multiple daily dosing 每天多次劑量給藥。

疑，回答是肯定的。到目前為止，儘管 meta-analysis 仍有一些不足之處，但其優點還是顯而易見，因為它提供了我們一個有系統的科學方法來回顧文獻，不僅沒有更好的方法代替它，而且在方法研究上越來越被廣大研究者感興趣，在臨床應用研究方面，日益增長並越來越重要。但我們建議，若任何研究者要用 meta-analysis 來解決任何醫療問題時，除了要有完整的納入、排除準則並嚴格遵守外，小心選擇或多用幾種方法來分析資料，可避免錯誤的結果解釋。

四、Aminoglycosides 每日單次給藥法的使用與監測

以上討論了這麼多，到底臨床該如何應用與監測每日單次的使用 aminoglycosides 呢？目前並無確定的方法，但有些文獻提供了他們的經驗，這裡提出供大家參考。

1. Aminoglycosides 每日單次給藥法指南 [1]：

較不適合使用每日單次 aminoglycosides 給藥的病人群有：

- ①懷孕。
- ②嚴重燒傷（超過 20 % 的體表面積）。
- ③嚴重肝疾病（如腹水）。
- ④嚴重腎疾病（腎肌酸酐清除率（Ccr） $< 30\text{ml/min}$ ）。
- ⑤嗜中性白血球缺乏。
- ⑥有 enterococcal endocarditis。
- ⑦ G（+）感染（當 aminoglycosides 為協同用途時）。
- ⑧ Aminoglycosides 過敏史。
- ⑨病人有聽力喪失或前庭功能障礙的徵

象或病史。

2. 劑量的使用

Gentamicin、tobramycin：5 mg/kg。（由真實體重來計算，除非病人超過理想體重 20 %）。算出的劑量稀釋於生理食鹽水中，輸注要超過 1 小時。有的人劑量用到 7 mg/kg，但並沒有比使用劑量為 5 mg/kg 效果更好的證明。

Amikacin：20 mg/kg。

初始的給藥間隔由腎肌酸酐清除率（Ccr）來看

Ccr(ml/min)	> 60	40-59	30-39
給藥間隔	24 小時	36 小時	48 小時

單一劑量的給藥法其目的為達到高 aminoglycosides 峰（peak）濃度（超過最小抑菌濃度 10 倍），以達到最大的療效。以及讓無藥的間隔可達 3-5 小時來減低毒性，並讓接觸藥物後的耐受性得以恢復。

有的醫師認為當病人的腎肌酸酐清除率小於 40ml/min 時，aminoglycosides 會維持長時間的很高濃度（ $> 2\text{mg/L}$ ）而更加惡化腎功能。因此若為達到以上的第 2 個目的而使給藥間隔超過 48 小時，可能就要考慮其他的抗生素療法了。同樣的，在有高腎肌酸酐清除率的病人（如年輕人、燒傷病人、纖維囊腫病人）給藥間隔小於 24 小時可能會更適合。

3. 監測

在開始用 aminoglycosides 前要先

測得病人原先的血清肌酸酐 (Scr) 為基準。爾後至少每週監測一次。在病人腎功能不錯的情況 (腎肌酸酐清除率超過 60 mL/min) ， aminoglycosides 的谷 (trough) 濃度 (在給藥間隔最後 3-5 小時測得) 應該接近 0 (< 1 mg/L) 。若谷濃度如預期，則起始的給藥間隔可維持下去，並且只要腎肌酸酐清除率未改變就不是很需要再測藥物濃度。若谷濃度超過 1 ，考慮延長給藥間隔。要注意的是在腎肌酸酐清除率超過 60 mL/min 的病人身上使用 24 小時的給藥間隔方便性的考量可能超越藥物動力學的考量。另外在腎肌酸酐清除率超過 100 mL/min 的年輕人與 aminoglycosides 的非腎排除增加了 (如纖維囊腫的病人) 的時候，12 小時的給藥間隔可能較適合 [26] 。在這些病人身上使用 24 小時間隔的給藥法，aminoglycosides 濃度接近 0 的時間可能會超過後抗生素效應的期間。理論上峰濃度與最小抑菌濃度的比值應大於等於 10 ，實際上大多數病人也很容易達到。若病人有很大的分佈體積，可能需要較高的劑量來達到療效。

有些人認為只監測谷濃度對有些病人，如腎功能較差的病人可能會增加腎毒性的機會。其建議比較可行的方法是參考 24 小時濃度曲線下面積 (AUC) 來調整劑量 [12] 。24 小時 AUC 則可由兩點血中濃度算出，如此就不需要測谷濃度，並避免因將谷濃度維持在 1 或 2mg/L 而造成之腎毒性。Begg[21] 等人認為測峰濃度與谷濃度對監測每日單次給藥法都不適當，而建議 AUC 法及簡圖法，其

中簡圖法僅適用在腎功能正常的病人，而 AUC 法就可根據腎功能來使用 [21] 。

另外 Nicolau[22] 發展出一簡易的應用圖來估計給藥間隔起始劑量 7mg/kg ，只要將在 aminoglycosides 藥物輸注 6 到 14 小時後測得的血中濃度結果畫點入圖中，若濃度是在 Q24h ， Q36h ， Q48h 這三區內，就選擇濃度落在的區域做為給藥間隔，如落在 Q24h 區內，就以 24 小時為給藥間隔。若濃度點是落在線上，則選擇較長的給藥間隔。若濃度落在此三個區域之外，則要等濃度降到 2 μ g/mL 之後再監測血中濃度。當病人的腎功能不穩定時，就要更密切的監測。血中濃度建議每 4 天就要監測一次。

結 論

每日單次使用 aminoglycosides 是否可行呢？我們綜合 meta-analysis 的文獻結果後作出的結論是傾向每天單一劑量給藥方法較佳，至於腎、耳毒性的比較兩者可能是一樣或較少。

除了我們的回顧之外，Anaizi[1] 指出最近 5 年發表的超過 100 份有關此議題分佈在臨床試驗報告、實驗室研究、動物實驗、臨床經驗發表、meta-analysis、書刊、簡訊、調查、綜述性文章等的文獻，其結論傾向 aminoglycosides 每日單次給藥的優點有下面幾項：

1. 計算起始劑量較簡便、直接。
2. 因為有高的峰濃度，效果增強了。
3. 因為縮短了毒性作用暴露時間而較安全。
4. 對病人和護士都較方便。

5. 更能準時的用藥。
6. 較不需要作血中濃度監測而減少花費。
7. 若經由居家照顧給藥更方便而減少花費。

根據以上優點，所以我們認為每日單次使用 aminoglycosides 應該可作為一些特定病人群的另一種值得考慮的給藥法。但是因為以上都是國外的經驗，針對中國人的使用劑量與監測方法，可能還需要進一步的大規模臨床試驗來找出最適當的做法。

參考文獻

1. Anaizi N: Once-daily dosing of aminoglycosides a consensus document. *Int J Clin Pharm* 1997;35:223-6.
2. Michael B, John PA, Joseph CC, et al: Single or multiple daily dose of aminoglycosides : A meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338-45.
3. Bennett WM, Plamp CE, Glibert DN, et al: The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity: dissociation of peak serum levels from renal failure. *J Infect Dis* 1979;140:576-80.
4. Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, et al: Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis* 1981;3:28-37.
5. Daikos GL, Jackson GG, Lolans VT, et al: Adaptive resistance to aminoglycosides from first-exposure down-regulation. *J Infect Dis* 1990;162:414-20.
6. Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG: First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:117-23.
7. Barclay ML, Begg EJ, Chambers ST: Adaptive resistance following single dose of gentamicin in a dynamic in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1957-7.
8. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, et al: Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988;158:831-47.
9. Gilbert DN: Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;27(Suppl C):73-9.
10. Pechere JC, Craig WA, Munler F: Once daily dosing of aminoglycoside: one step forward. *J Antimicrob Chemother* 1991;2(suppl C):63-71.
11. Parker SE, Davey PG: Pharmacoeconomics of intravenous drug administration. *Pharmacoeconomics* 1990;2:1003-15.
12. Lue HM: Once-daily aminoglycoside therapy. *J Clin Pharm Assoc* 1995;4:9-15.
13. 葉明功：Meta-analysis 臨床研究的重要方法。 *Med Digest* 1997;25(1):40-6.
14. Hatala R, Dinh T, Cook DJ: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-25.
15. Galloe AM, Graudal N, Kampmann JP: Aminoglycosides: single or multiple daily dosing ? A meta-analysis on efficacy and safety. *Eur J Clin Pharm* 1995; 48:39-43.
16. Rafael FL, Manuel AA: Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: A meta-analysis. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:1141-50.
17. Wendy JM, Grayson ML, Turnidge JD: A meta-analysis of studies on safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *Brit Soc Antimicro Chemother* 1996;645-63.
18. Collin D, Andrew H: Mega-analysis of meta-analysis: An examination of meta analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. *Pharmacotherapy* 1996;16:1093-102.
19. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, et al: A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:786-95.
20. Wood PJ, Li ID, Li SC, et al: Minimization of aminoglycosides toxicity in patients with cystic fibrosis *Thorax* 1996;51:369-73.
21. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB: A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *Br J Pharm* 1995;39:605-9.
22. Nicolau D, Quintiliani R, Nightingale CH: Once-daily aminoglycosides. *Conn Med* 1992;56:561-3.