

การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาอีริโทรมัยซินขนาดต่ำทางปาก ในการรักษาภาวะรับนม
ทางหลอดอาหารไม่ได้ ในทารกเกิดก่อนกำหนด



นายประชา นันท์นฤมิต

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-7151-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY OF LOW DOSE ORAL ERYTHROMYCIN FOR TREATMENT OF FEEDING
INTOLERANCE IN PRETERM INFANTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL



Mr. Pracha Nuntnarumit

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Health Development

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

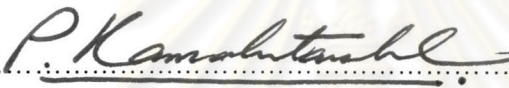
Academic Year 2004

ISBN 974-17-7151-7

Copyright of Chulalongkorn University

Thesis Title Efficacy of Low Dose Oral Erythromycin for Treatment of Feeding
 Intolerance in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial
By Pracha Nuntnarumit
Field of study Health Development
Thesis Advisor Associate Professor Sungkom Jongpiputavanich
Thesis Co-advisor Associate Professor Sumitr Sutra

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

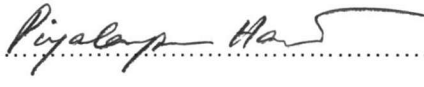

.....Dean of the Faculty of Medicine
(Professor Pirom Kamol-ratanakul, M.D., M.Sc.)

THESIS COMMITTEE


.....Chairman
(Associate Professor Oranuch Kyo-Kong, M.D., M.Sc.)


.....Thesis Advisor
(Associate Professor Sungkom Jongpiputavanich, M.D.)


.....Thesis Co-advisor
(Associate Professor Sumitr Sutra, M.D.)


.....Member
(Mrs.Piyalamporn Havanond, B.Sc., M.Sc.)

ประชา นันท์นฤมิตร: การศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาอีริโทรมัยซินขนาดต่ำทางปาก ในการรักษาภาวะรับนมทางหลอดอาหารไม่ได้ ในทารกเกิดก่อนกำหนด. (EFFICACY OF LOW DOSE ORAL ERYTHROMYCIN FOR TREATMENT OF FEEDING INTOLERANCE IN PRETERM INFANTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL) อาจารย์ที่ปรึกษา: รศ.นพ.สังคม จงพิพัฒน์วณิชย์, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : รศ.นพ.สุมิตร สุตรา; 40 หน้า. ISBN 974-17-7151-7.

บทนำ: ภาวะรับนมทางหลอดอาหารไม่ได้ในทารกเกิดก่อนกำหนดพบได้บ่อย และส่งผลให้ทารกได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดเป็นเวลานาน และเกิดผลแทรกซ้อนตามมามากขึ้น การศึกษาผลการให้ยาอีริโทรมัยซินขนาดต่ำในทารกที่รับนมไม่ได้ในรูปแบบ การศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่มตัวอย่างมีน้อยมาก

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการให้ยาอีริโทรมัยซินขนาดต่ำทางปากในทารกอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 สัปดาห์ ที่รับนมไม่ได้เทียบกับยาหลอก

รูปแบบการวิจัย: การศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม

สถานที่ทำการวิจัย: หอผู้ป่วยทารกแรกเกิด คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ระเบียบวิธีวิจัย: ทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 สัปดาห์ ที่มีอาการรับนมไม่ได้ตามเกณฑ์การคัดเลือก ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยยาอีริโทรมัยซินทางปากขนาดต่ำ หรือได้ยาหลอกเป็นเวลา 7 วัน โดยทารกทั้ง 2 กลุ่มมีแบบแผนการเพิ่มปริมาณนมตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ผลลัพธ์หลักที่ต้องการวัดคือ ระยะเวลาที่รับนมได้เต็มที่ (150 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อวัน) ภายหลังจากได้รับยา ผลลัพธ์รองได้แก่ จำนวนวันที่ต้องใช้สารอาหารทางหลอดเลือด ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้สายสวนหลอดเลือดและจากยา

ผลการวิจัย: ทารกแรกเกิดที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 46 ราย 23 รายได้รับยาอีริโทรมัยซินขนาดต่ำ 23 รายได้รับยาหลอก ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกระหว่าง 2 กลุ่มไม่มีความต่างกันทั้งในด้านอายุครรภ์ น้ำหนักตัวแรกเกิด Apgar score อายุที่เข้าการศึกษา ความรุนแรงของโรคปอด ปริมาณนมที่รับได้เมื่อเริ่มเข้าศึกษา พบว่ากลุ่มได้ยาอีริโทรมัยซินสามารถรับนมได้เต็มที่หลังได้รับยา โดยมีความมัธยฐานเท่ากับ 7 วัน (interquartile range; IQR 6, 9) ขณะที่กลุ่มได้ยาหลอกมีความมัธยฐานเท่ากับ 13 วัน (IQR; 9, 15) ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ p value < 0.001 กลุ่มได้ยาอีริโทรมัยซินมีระยะเวลาได้สารอาหารทางหลอดเลือดต่ำสั้นกว่ากลุ่มได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีความมัธยฐานเท่ากับ 13 วัน (IQR; 11, 15) และ 17 วัน (IQR; 13, 25) ในกลุ่มได้รับยาอีริโทรมัยซินและยาหลอกตามลำดับ p value = 0.03 ทารกที่ได้รับยามีจำนวนครั้งของการถูกงดนมหรือปริมาณนมที่เหลือค้างมากกว่าร้อยละ 50 น้อยกว่ากลุ่มได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างในอัตราการเกิดการติดเชื้อ อัตรการเกิดลำไส้เน่า (necrotizing enterocolitis, NEC) ไม่พบ hypertrophic pyloric stenosis

สรุปผล: ยาอีริโทรมัยซินขนาดต่ำทางปากมีประสิทธิผลดีในการช่วยให้ทารกเกิดก่อนกำหนดอายุ น้อยกว่า 35 สัปดาห์ที่รับนมไม่ได้สามารถรับนมได้ดีขึ้น โดยมีระยะเวลาการได้นมเต็มที่เร็วขึ้น ลดระยะเวลาการได้สารอาหารทางหลอดเลือด และ ลดจำนวนครั้งของการถูกงดนมหรือปริมาณนมที่เหลือค้างในระหว่างอาหารมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนร้ายแรงที่สัมพันธ์กับยา อย่างไรก็ตาม ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมที่มีขนาดตัวอย่างมากกว่านี้ เพื่อยืนยันประสิทธิผลและความปลอดภัย

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่อนิติ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

✓/1 กิตติพงษ์

.....

.....

4575427330 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEY WORD: ERYTHROMYCIN / PRETERM INFANT / FEEDING INTOLERANCE

PRACHA NUNTNARUMIT: EFFICACY OF LOW DOSE ORAL ERYTHROMYCIN FOR
TREATMENT OF FEEDING INTOLERANCE IN PRETERM INFANTS: A RANDOMIZED
CONTROLLED TRIAL. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. SUNGKOM
JONGPIPUTVANICH, THESIS COADVISOR : ASSOC. PROF. SUMITR SUTRA,
40 pp. ISBN 974-17-7151-7.

Objectives: To determine efficacy and safety of low dose oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants less than 35 weeks of gestation or birth weight less than 1800 g.

Study design: A randomized, double-blinded, placebo controlled trial

Setting: Ramathibodi Hospital, Srinagarind Hospital, and Chiang-Mai University Hospital

Research Methodology: Preterm infants with feeding intolerance were randomly allocated to treatment group or placebo group. The treatment group received erythromycin ethyl succinate for 7 days. Placebo group received manufactured placebo with similar appearance. The primary outcome was time to full enteral feeding after enrollment (150 ml/kg/day). Secondary outcomes included duration of parenteral nutrition, catheter related complications and side effects related to the medication in this study.

Results: Forty-six infants were enrolled; 23 in erythromycin group (EM) and 23 in placebo group. Baseline characteristics were similar between groups including gestational age , birth weight, Apgar scores, severity of respiratory status, feeding volume at enrollment, and age at enrollment. Time to full enteral feeding was significantly shorter in EM group with a median of 7 days (interquartile ranges; IQR of 6,9 days) than that of placebo with a median of 13 days (IQR,9,15days), $p < 0.001$. Duration of parenteral nutrition was also significantly shorter in EM group with a median of 13 days (IQR;11,15) as compared to 17 days (IQR;13,25) in placebo group, $p = 0.03$. Significant reduction in numbers of holding feeds or gastric residuals of more than 50 percent were observed in EM group. There were no significant differences in episodes of sepsis, necrotizing enterocolitis and cholestasis. One infant in treatment died of NEC stage III, but 11 days after discontinuing of erythromycin.

Conclusions: Low dose oral erythromycin is effective for treatment of feeding intolerance in preterm infants by shortening time to full feeding. It also reduced the duration of parenteral nutrition and decreased numbers of significant gastric residuals. However, routine or prophylaxis used of erythromycin is not recommended. The results of this study warrant further study in larger scale clinical trial to confirm its efficacy and safety.

Field of study Health Development

Academic Year 2004

Student's *P. Nuntnarumit*

Advisor's *S. Jongpiputvanich*

Co-advisor's *Sumit Sutra*

ACKNOWLEDGMENTS

I would like to thank the Thai CERTC consortium for giving me the opportunity to participate in this prestigious program. My special thanks are to all faculty and teachers for teaching me the explicit value of research and also guiding me to establish my research experience. My gratitude is to the Department of Pediatrics, Ramathibodi Hospital for allowing me to be a fellow in this program and for funding support during training. I wish to express my deep gratitude to Dr. Sarayut Supapannachart for his support during the period of my training.

My gratitude is extend to Dr. Sungkom Jongpiputvanich, my advisor, Dr. Sumitr Sutra and Assist Prof. Piyalamporn Havanond, my co-advisor for their invaluable comment and suggestion during my proporsal and thesis development.

I would like to acknowledge the following persons: Dr. Wacharee Tantiprapa, Dr. Pakaphun Kiatchoosakun, Dr. Supawat Boonkasidecha for their collaboration in the research, also to nursing staffs and neonatal fellows of the newborn units. My special thanks to all the families of the participate infants in this research.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
CHAPTER 1 BACKGROUND AND RATIONALE.....	1
CHAPTER 2 REVIEW OF RELATED LITERATURE.....	3
CHAPTER 3 RESEARCH DESIGN AND RESEARCH METHODOLOG.....	8
3.1 Research question.....	8
3.2 Research objectives.....	8
3.3 Hypothesis.....	8
3.4 Conceptual framework.....	9
3.5 Research design.....	10
3.6 Research methodology.....	10
3.7 Operative definitions.....	14
3.8 Outcome measurements.....	15
3.9 Sample size calculation.....	15
3.10 Data collection and analysis.....	16
3.11 Ethical consideration.....	17
CHAPTER 4 RESULTS OF THE STUDY.....	19
4.1 Characteristics of the study population.....	19
4.2 Time to full feeding after enrollment.....	20
4.3 Secondary outcomes.....	22
4.4 Complications of parenteral nutrition and side-effects related to the medication.....	23

CHAPTER 5 DISCUSSION.....	24
CHAPTER 6 CONCLUSION.....	28
REFERENCES.....	29
APPENDICES.....	34
Appendix A Patient information and consent form.....	35
Appendix B Data record form.....	37
Appendix C Feeding record form.....	39
VITAE.....	40



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST of TABLES

	Page
Table 1	Clinical trials of erythromycin for promoting enteral feeding (prophylaxis strategy) in preterm infants.....4
Table 2	Clinical trials of erythromycin for feeding intolerance (treatment strategy) in preterm infants.....7
Table 3	Baseline characteristics of study infants.....19
Table 4	Clinical outcomes between the two groups.....22
Table 5	Possible complications related to parenteral nutrition or erythromycin between the two groups.....23



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST of FIGURE

	Page
Figure 1	Conceptual frame work.....9
Figure 2	Feeding protocol.....13
Figure 3	Kaplan-Meier survival curve by group of treatment.....20
Figure 4	Kaplan-Meier survival curve by age strata and treatment group.....21



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย