

REFERENCES

- (1) Evans RA, Thureen P. Early feeding strategies in preterm and critically ill neonates. *Neonatal Netw* 2001;20(7):7-18.
- (2) Ramji S. Enteral feeding of low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2002;69(5): 401-4.
- (3) Premji SS, Wilson J, Paes B, Gray S. Cisapride: a review of the evidence supporting its use in premature infants with feeding intolerance. *Neonatal Netw* 1997;16(7):17-21.
- (4) Ward RM, Lemons JA, Molteni RA. Cisapride: a survey of the frequency of use and adverse events in premature newborns. *Pediatrics* 1999;103(2):469-72.
- (5) Barnett CP, Omari T, Davidson GP, Goodchild L, Lontis R, Dent J, et al. Effect of cisapride on gastric emptying in premature infants with feed intolerance. *J Paediatr Child Health* 2001;37(6):559-63.
- (6) Chhina S, Peverini RL, Deming DD, Hopper AO, Hashmi A, Vyhmeister NR. QTc interval in infants receiving cisapride. *J Perinatol* 2002;22(2):144-8.
- (7) Dubin A, Kikkert M, Mirmiran M, Ariagno R. Cisapride associated with QTc prolongation in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2001;107(6):1313-6.
- (8) Lewin M, Bryant R, Fenrich Aea. Cisapride induced prolonged QT interval. *J Pediatr* 1996;128:279-81.
- (9) Asai T. Erythromycin and motilin as gastrointestinal prokinetic agents. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14(1):3-6.
- (10) Bradley C. Erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent. *Intensive Crit Care Nurs* 2001;17(2):117-9.
- (11) Curry JI, Lander TD, Stringer MD. Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(5):595-603.
- (12) Orenstein SR. Erythromycin and gastroduodenal contractile activity. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4(3):227-8.
- (13) Jadcherla SR, Berseth CL. Effect of erythromycin on gastroduodenal contractile activity in developing neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(1):16-22.

- (14) Mathis C, Malbert CH. Changes in pyloric resistance induced by erythromycin. *Neurogastroenterol Motil* 1998;10(2):131-8.
- (15) Amarnath R, Berseth C, Malagelada J. Postnatal maturation of small intestinal motility in preterm infants and term infants. *J Gastrointestinal Motility* 1989;1:138-43.
- (16) Bisset WM, Walt JB, Rivers RP, Milla PJ. Ontology of fasting small intestine motor activity in the human infant. *Gut* 1988;29:483-8.
- (17) Vantrappen GR, Janssens J, Peeters T. Motilin and the interdigestive motor complex activity. *Dig Dis Sci* 1979;24:497-500.
- (18) Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity. *Am J Physiol* 1993;264:G1046-51.
- (19) Jadcherla SR, Klee G, Berseth CL. Regulation of migrating motor complexes by motilin and pancreatic polypeptide in human infants. *Pediatr Res* 1997;42(3):365-9.
- (20) Berseth CL. Gastrointestinal motility in the neonate. *Clin Perinatol* 1996;23(2):179-90.
- (21) Fraser RJ, Mittal RK. Erythromycin: the mechanism of its prokinetic action in the treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 1994;107(6):1904-5.
- (22) Weber FH, Jr., Richards RD, McCallum RW. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol* 1993;88(4):485-90.
- (23) Tomomasa T, Miyazaki M, Koizumi T, Kuroume T. Erythromycin increases gastric antral motility in human premature infants. *Biol Neonate* 1993;63(6):349-52.
- (24) Itoh Z, Suzuki T, Nakaya Mea. Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their effects on the canine gut. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:863-9.
- (25) Otterson M, Sarna S. Gastrointestinal motor effects of erythromycin. *Am J Physiol* 1990;247:G688-94.
- (26) Hill A, Walsh T, Hamilton D, Freyne P, O'Hare N, Byrne Pea. Erythromycin improves emptying of the denervated stomach after oesophagectomy. *Br J Surg* 1993;80:879-81.

- (27) Janssens J, Peeters T, Vantrappen G, Tack J, Urbain J, De Roo Mea. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Eng J Med* 1990;322:1028-31.
- (28) Simkiss DE, Adams IP, Myrdal U, Booth IW. Erythromycin in neonatal postoperative intestinal dysmotility. *Arch Dis Child* 1994;71(2):F128-9.
- (29) Ng E, Shah V. Erythromycin for feeding intolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD001815.
- (30) Costalos C, Gounaris A, Varhalama E, Kokori F, Alexiou N, Kolovou E. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(1):23-5.
- (31) Dellagrammaticas HD, Iacovidou N, Megaloyanni E, Papadimitriou M, Kapetanakis J. Effect of low-dose oral erythromycin on gastric aspirates in ventilated neonates less than 32 weeks of gestation. Preliminary results. *Biol Neonate* 2002;81(3):213-6.
- (32) Kubota M, Nakamura T, Motokura T, Mori S, Nishida A. Erythromycin improves gastrointestinal motility in extremely low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36(2):198-201.
- (33) Ng PC, So KW, Fung KS, Lee CH, Fok TF, Wong E, et al. Randomised controlled study of oral erythromycin for treatment of gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84(3):F177-82.
- (34) Nogami K, Nishikubo T, Minowa H, Uchida Y, Kamitsuji H, Takahashi Y. Intravenous low-dose erythromycin administration for infants with feeding intolerance. *Pediatr Int* 2001;43(6):605-10.
- (35) Oei J, Lui K. A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001;90(8):904-8.
- (36) Patole SK, Almonte R, Kadalraja R, Tuladhar R, Muller R, Whitehall JS. Can prophylactic oral erythromycin reduce time to full enteral feeds in preterm neonates? *Int J Clin Pract* 2000;54(8):504-8.
- (37) Su BH, Lin HC, Peng CT, Tsai CH. Effect of erythromycin on feeding intolerance in very low birth weight infants: a preliminary observation. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1998;39(5):324-6.

- (38) Stenson BJ, Middlemist L, Lyon AJ. Influence of erythromycin on establishment of feeding in preterm infants: observations from a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79(3):F212-4.
- (39) ElHennawy AA, Sparks JW, Armentrout D, Huseby V, Berseth CL. Erythromycin fails to improve feeding outcome in feeding-intolerant preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(3):281-6.
- (40) Ng SC, Gomez JM, Rajadurai VS, Saw SM, Quak SH. Establishing enteral feeding in preterm infants with feeding intolerance: a randomized controlled study of low-dose erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(5):554-8.
- (41) Costalos C, Gavrili V, Skouteri V, Gounaris A. The effect of low-dose erythromycin on whole gastrointestinal transit time of preterm infants. *Early Hum Dev* 2001;65(2):91-6.
- (42) Sekteera W, Nuntnarumit P, Supapannachart S. Oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants: a preliminary report. *J Med Asso Thai* 2002;85, supp 4:S1177-82.
- (43) Boo NY, Soon CC, Lye MS. Risk factors associated with feed intolerance in very low birthweight infants following initiation of enteral feeds during the first 72 hours of life. *J Trop Pediatr* 2000;46(5):272-7.
- (44) Fang CC, Wang HP, Lin JT. Erythromycin-induced acute pancreatitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34(1):93-5.
- (45) Gouyon JB, Benoit A, Betremieux P, Sandre D, Sgro C, Bavoux F, et al. Cardiac toxicity of intravenous erythromycin lactobionate in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(9):840-1.
- (46) Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr* 2001;139(3):380-4.
- (47) Sacristan JA, Soto J, de Cos MA. Erythromycin-induced hearing loss. *Lancet* 1990;336(8722):1080.
- (48) Sims PJ, Waites KB, Crouse DT. Erythromycin lactobionate toxicity in preterm neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(2):164-7.

- (49) George SL, Desu MM. Planning the size and duration of a clinical trial studying the time to some critical event. *J Chronic Dis* 1974;27(1):15-24.
- (50) Parkman HP, Harris AD, Krevsky B, Urbain JL, Maurer AH, Fisher RS. Gastroduodenal motility and dysmotility: an update on techniques available for evaluation. *Am J Gastroenterol* 1995;90(6):869-92.
- (51) Coulie B, Tack J, Peeters T, Janssens J. Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on the gastric antrum in humans. *Gut* 1998;43(3):395-400.
- (52) Tack J, Janssens J, Vantrappen G, Peeters T, Annese V, Depoortere I, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992;103(1):72-9.
- (53) Bisset WM, Watt J, Rivers RP, Milla PJ, Berseth CL, Weaver LT, et al. Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants. *Arch Dis Child* 1989;64(10 Spec No):1356-61.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



APPENDICES

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX A

PATIENT INFORMATION AND CONCENT FORM

เอกสารชี้แจงข้อมูล/คำแนะนำแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ
(Patient Information Sheet)

ชื่อโครงการ: ประสิทธิภาพของการใช้อีริโทรมัยซิน (erythromycin) ขนาดต่ำ ในการรักษาปัญหาการไม่สามารถรับนมได้ตามปกติ ในทารกเกิดก่อนกำหนด

สถานที่วิจัย: หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

ผู้สนับสนุนการวิจัย: หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

ความเป็นมาของโครงการ: ทารกคลอดก่อนกำหนดมักมีข้อจำกัดในตัวของการเกิดก่อนกำหนดเอง ทำให้การให้สารอาหารทางระบบทางเดินอาหารแก่ทารก ไม่เป็นไปตามที่ต้องการของแพทย์ผู้ดูแล ข้อจำกัดเกิดขึ้นสืบเนื่องจากความบกพร่องในการรับและการดูดซึมสารอาหารต่างๆ เช่น น้ำย่อยของลำไส้ รวมทั้งน้ำดีมีน้อย ทำให้ดูดซึมสารอาหารไม่เต็มที่ การเคลื่อนไหวของลำไส้มีน้อย ความสัมพันธ์ของกล้ามเนื้อในระบบทางเดินอาหารไม่พัฒนาเต็มที่ ได้มีการศึกษาโดยใช้ยาเพื่อช่วยทำให้ทารกเกิดก่อนกำหนดสามารถรับสารอาหารได้เต็มที่โดยเร็ว เช่น ยาซิสซาไพรด์ (cisapride) แต่พบว่ามีผลข้างเคียงที่อันตราย เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ จึงมีการศึกษาต่อมาโดยใช้ยาอีริโทรมัยซิน ซึ่งพบว่าได้ผลดีเช่นกัน โดยที่ผลข้างเคียงของยาน้อยกว่า การที่ทารกคลอดก่อนกำหนดสามารถรับสารอาหารทางระบบทางเดินอาหารได้เต็มที่โดยเร็ว จะเกิดผลดีตามมาคือสามารถเจริญเติบโต รวมทั้งมีการสะสมเกลือแร่ต่างๆ อยู่ในระดับเดียวกันกับการเจริญเติบโตของทารกที่ยังอยู่ในครรภ์มารดาของช่วงอายุเดียวกัน โดยกลไกเป็นไปตามธรรมชาติ ลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ เช่น ผลจากการใส่สายสวน เสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อ ผลแทรกซ้อนทางสมดุลเกลือแร่ และอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย ผลต่อดับ เกิดภาวะตัวเหลือง ราคาแพง เป็นต้น

วัตถุประสงค์: เพื่อดูประสิทธิภาพของยาอีริโทรมัยซิน โดยให้ทางปากว่าสามารถใช้ในการรักษาภาวะการรับสารอาหารทางปากล่าช้าในทารกคลอดก่อนกำหนด

รายละเอียดที่จะปฏิบัติต่อผู้เข้าร่วมโครงการ: ทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีปัญหาได้รับสารอาหารทางปากล่าช้า จะถูกสุ่มเลือกเข้ากลุ่มการศึกษาเป็นกลุ่มที่ได้รับยา และกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานการรักษาพยาบาลเท่าเทียมกัน

ประโยชน์และผลข้างเคียงที่จะเกิดแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ: ช่วยทำให้ทารกสามารถรับสารอาหารทางปากได้อย่างเต็มที่โดยเร็ว เพื่อให้มีการเจริญเติบโต รวมทั้งมีการสะสมเกลือแร่ต่างๆ อยู่ในระดับเดียวกันกับการเจริญเติบโตของทารก ที่ยังอยู่ในครรภ์มารดาของช่วงอายุเดียวกัน โดยเป็นไปตามธรรมชาติ และลดผลแทรกซ้อนที่เกิดจากภาวะการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ **ผลข้างเคียงที่อาจพบได้แก่** ถ่ายบ่อย, ท้องเสีย บางรายอาจพบมีการทำงานของตับผิดปกติ (พบเฉพาะในรูปยาชนิด) หรือน้ำตาลในเลือดต่ำหรือภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งพบเฉพาะในรายที่ได้ยาขนาดสูงเป็นเวลานาน ในระหว่างการศึกษามีการดูผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น หากพบมีผลข้างเคียงดังกล่าว แพทย์จะหยุดยาทันที และให้การรักษาจนผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะปกติ โดยทั่วไปเมื่อหยุดยา ผลข้างเคียงของยาจะหยุดไปทันที อาการจะเป็นอยู่ชั่วคราว โดยไม่มีผลกระทบในระยะยาวแต่ประการใด

การเก็บข้อมูลเป็นความลับ: ข้อมูลจะถูกเก็บเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่สรุปผลการวิจัยและจะเปิดเผยต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องเฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

**หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ
สำหรับผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัยที่ไม่สามารถแสดงความยินยอมได้ด้วยตนเอง**

ชื่อโครงการ ประสิทธิภาพของการใช้วิธีโรดมัยซินขนาดต่ำ ในการรักษาปัญหาการไม่สามารถรับนมได้ ตามปกติ ในทารกเกิดก่อนกำหนด

ชื่อผู้วิจัย นพ.ประชา นันท์นฤมิต
หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
02-201-1816, 01-947-5906

ชื่อผู้ถูกทำวิจัย

อายุ.....เลขที่เวชระเบียน.....

คำยินยอมของผู้มีอำนาจกระทำการแทนผู้ถูกทำวิจัย

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว ซึ่งเป็นผู้มีอำนาจกระทำการแทน นาย/นางสาว/ด.ช./ด.ญ. ในฐานะ ได้ทราบรายละเอียดของโครงการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ และข้อเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อผู้ถูกทำวิจัยแล้วอย่างชัดเจน ไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้นและยินยอมให้ทำการวิจัยในโครงการที่มีชื่อข้างต้น และข้าพเจ้ารู้ว่าถ้ามีปัญหาหรือข้อสงสัยเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าสามารถไม่ให้ผู้ถูกทำวิจัยเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาที่ผู้ถูกทำวิจัยได้รับ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวผู้ถูกทำวิจัยเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวผู้ถูกทำวิจัยต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ลงชื่อ (ผู้มีอำนาจกระทำการแทน)

..... (พยาน)

..... (พยาน)

วันที่

คำอธิบายของแพทย์หรือผู้ทำวิจัย

ข้าพเจ้าได้อธิบายรายละเอียดของโครงการ ตลอดจนประโยชน์ของการวิจัย รวมทั้งข้อเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นแก่ผู้ถูกทำวิจัยให้ผู้มีอำนาจกระทำการแทนทราบแล้วอย่างชัดเจนโดยไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้น

ลงชื่อ (แพทย์หรือผู้วิจัย)

วันที่

APPENDIX B

DATA RECORD FORM

1. Identification and general information

1. Study number[][][]
2. Subject's name.....
3. Hospital number.....[][][][][][][]
4. Date of collection data.....[][]-[][]-[][][]

2. Demographic data

5. Date of birth.....[][]-[][]-[][][]
6. Gestational age.....[][] week
7. Birth weight.....[][][][][] g
8. Gender.....[] 1.male [] 2.female
9. Type of delivery.....[] 1.normal [] 2. C-section
10. Maternal complication during pregnancy
 1.Chorioamnionitis 2. Pre-eclampsia 3. DM 4. Others.....
11. Antenatal steroid..... 1.No 2. yes,doses
12. Apgar score.....at 1 min. ..[][],
at 5 min. ..[][]
13. Umbilical arterial cath. 1. No 2. Yes.....days
14. Age at enrollment.....day (Date.../...../.....)

3. Clinical Outcomes

15. RDS 1.No, 2. Yes,
16. PDA 1.No, 2. Yes, but no indocid 3.yes, with indocid
17. NEC 1.No, 2. Yes, stage.....
18. Sepsis..... 1.No, 2. Yes, organism.....
19. IVH 1.No, 2. Yes, stage.....
20. BDP (O2 dependent at 36 weeks' corrected age)
 1.No, 2. Yes,
21. Hospital outcome 1. Discharge 2. Refer 3. Dead
20. Discharge date, totaldays

4. Outcome measurements

- At time of enrollment

1. Age at enrollment Day Date/...../.....

2. Weight at enrollmentgrams

3. Enteral feeding

TypeBreast milk (BM)
Premature infant Formula (specify.....)
Breast milk with HMF (human milk fortifier)
Mixed (BM and Infant formula)

Ordered volume of feedingml/feed every 3 hours (.....ml/kg/day)

Tolerated volume of feeding..... ml/feed every 3 hours (.....ml/kg/day)

(Actual volume of feeding)

- Primary outcome

1. Day at full feeding (150ml/kg/day for at least 3 days)day
 (date...../...../.....)

- Secondary outcomes

1. Number of day on TPN day (date Off TPN/...../.....)

2. EKG before enrollmentdone, On date...../...../.....

EKG after enrollmentdone, On date...../...../.....

3. Liver function test

Before enrollmentdone, On date...../...../.....

After enrollmentdone, On date...../...../.....

4. Sepsis or suspected sepsis after enrollment

Number of episode On date...../...../.....,/...../.....,/...../.....

Organism(s) specify.....

5. NEC after enrollmentNOYES on date/...../.....

6. Cholestatic jaundiceNOYES

7. DiarrheaNOYES

8. Discharge weight grams

APPENDIX C

Feeding Record Form

Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1.TPN (ml/day)																		
2.Enteral (ml/day)																		
3.Total fluid(ml/day)																		
4 Content (ml/day)																		
5.Balance(ml/day)*																		
6.Milk (B/F/BF)**																		
7.Weight (g)																		
8.No. of NPO																		
9.Film Abd. (y/n)																		
10.Glycerine (y/n)																		
11.Stool (frequency)																		
12.FiO ₂ (average)																		
13.Max. OI***																		
14.Aminoph. (y/n)																		

VITAE

NAME: Pracha Nuntnarumit, M.D.

BIRTHDATE: June 8, 1963

BIRTHPLACE: Bangkok, Thailand

EDUCATION:Graduate/Medical School:

Faculty of Medicine, Khonkaen University, Khonkaen, Thailand, May 1980-March 1986, M.D., March 1986

Internship:

Phayao Hospital, Phayao, Thailand, April 1986-March 1987

Residency:

Chulalongkorn Hospital, Department of Pediatrics, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, June 1989-May 1992

Honors:

Thai Red Cross Society Scholarship (The Distinguished Resident in Department of Pediatrics), April 1992

Postgraduate:

Fellowship in Neonatal-Perinatal Medicine, The University of Tennessee, Knoxville, TN July 1995-June 1996

Fellowship in Neonatal-Perinatal Medicine, The University of Tennessee, Memphis, TN, July 1996-June 1999

UNIVERSITY APPOINTMENT:

Faculty, Department of Pediatrics, Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailand, June 1993-June 1995

Faculty, Department of Pediatrics, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand. October 1999- present

HOSPITAL APPOINTMENTS:

Staff, Department of Pediatrics, Chiangkum Hospital, Phayao, Thailand, April 1987-March 1989

Staff, Department of Pediatrics, Thonburi General Hospital, Bangkok, Thailand, June 1992-May 1993