

การประยุกต์ วัสดุฉลาด
มาใช้ทำนาयरัดบยา เจนตาไมซินของผู้ป่วยไทย



นางสาวกนกวรรณ เสรีกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาหลักสูตรปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2533

ISBN 974-578-329-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

017682 117061509

APPLICATION OF PHARMACOKINETICS
TO
GENTAMICIN LEVEL PREDICTION OF THAI PATIENTS

MISS KANOGWAN SAEREKUL

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

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1990

ISBN 974-578-329-3

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

กนกวรรณ เสรีกุล : การประยุกต์เภสัชจลนศาสตร์มาใช้ทำนายระดับยา เจนตาไมซินของ
ผู้ป่วยไทย (APPLICATION OF PHARMACOKINETICS TO GENTAMICIN LEVEL
PREDICTION OF THAI PATIENTS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา
อ.ที่ปรึกษาร่วม รศ.พญ. พรรณพิศ สุวรรณกุล, 140 หน้า. ISBN 974-578-329-3

ได้ทำการศึกษาขนาดยาที่ใช้กับความเข้มข้นของยาในซีรัมที่ได้จากผู้ป่วยชาวไทยจำนวน 60 คน ซึ่งการกำหนดขนาดยาที่ใช้รักษา เป็นไปตามวิธีที่แพทย์ใช้อยู่ปกติ ปรากฏว่าผู้ป่วยจำนวน 23 คน (38.33%) มีระดับยาอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษา (คือมีระดับยาสูงสุดในช่วง 4 ถึง 8 ไมโครกรัมต่อ มิลลิลิตร และระดับยาต่ำสุดมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 ถึงน้อยกว่า 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ถ้าระดับ ยาสูงสุดของผู้ป่วยอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษา ผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะมีอาการดีขึ้นสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาสูง สุดต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา และจะไม่พบความสัมพันธ์ในลักษณะเดียวกันนี้ เมื่อสังเกตจากระดับยาต่ำ สุดของผู้ป่วย

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แปรเปลี่ยนไปในผู้ป่วยแต่ละคนจะถูกประมาณเพื่อนำมาใช้ คำนวณขนาดยาโดยวิธีของ Sawchuk-Zaske ซึ่งระบุว่าต้องการความเข้มข้นของยาในซีรัมอย่างน้อย 3 ความเข้มข้น (โดยปกติจะเป็นความเข้มข้นที่ระดับยาสูงสุด ระดับยาต่ำสุดและระดับยาหลังจากการให้ ยาแล้ว 2.5 ชม.) โดยค่าเหล่านี้จะถูกนำไปเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณ โดยอาศัยความเข้มข้นของยาในซีรัม 2 ความเข้มข้นที่มีการจับคู่ต่างกัน อาศัยความเข้มข้นของยาใน ซีรัม 1 ความเข้มข้น และอาศัยสมการ Hull-Sarubbi ซึ่งไม่ต้องใช้ข้อมูลความเข้มข้นของยาในซีรัม ปรากฏว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณได้โดยอาศัยความเข้มข้นของยาในซีรัม 2 ความเข้มข้น คือความเข้มข้นที่ระดับยาสูงสุดและระดับยาต่ำสุด มีความแตกต่างน้อยที่สุดจากค่าพารา มิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณจากความเข้มข้นของระดับยา 3 ความเข้มข้นตามวิธีของ Sawchuk-Zaske ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายนี้ และเมื่อนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจาก ข้อมูลความเข้มข้นของยาในซีรัม 2 ความเข้มข้นไปใช้คำนวณขนาดยาที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยแต่ละราย พบว่า จะคำนวณได้ขนาดยาเท่ากับ เมื่อใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณมาจากข้อมูลความเข้มข้น ของยาในซีรัม 3 ความเข้มข้น 56 รายจากทั้งหมด 58 รายที่ทำการศึกษา



ภาควิชาเภสัชกรรม.....

สาขาวิชาเภสัชกรรม.....แขนงเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีการศึกษา2533.....

และคลินิก

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

Amma *สิงห์*

Amma *สิงห์*

KANOGWAN SAEREKUL : APPLICATION OF PHARMACOKINETICS TO GENTAMICIN
LEVEL PREDICTION OF THAI PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF.
DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : ASSO.
PROF. PANPIT SUWANGGOOL, M.D. 140 PP. ISBN 974-578-329-3

Gentamicin dosage regimens and subsequent serum concentrations were studied in 60 Thai patients treated by conventional physician-determined methods. Twenty-three patients (38.33%) were in acceptable therapeutic range (Peak concentration : 4 to 8 $\mu\text{g/ml}$, Trough concentration : 0.5 to < 2 $\mu\text{g/ml}$). The percentage of improvement showed the tendency to be higher among patients whose peak serum gentamicin levels were within the therapeutic range as compared to those whose peak serum gentamicin levels were in the subtherapeutic range. The same relationship could not be observed with the trough serum gentamicin levels.

Pharmacokinetic parameters which estimated by the Sawchuk-Zaske method using three serum concentrations (Peak, Trough and Post) were compared with those obtained from different pairs of serum concentrations, using one serum concentration and without any serum concentration estimated from Hull-Sarubbi equation. The pharmacokinetic parameters estimated from two serum concentrations, the peak and the trough concentrations, were least difference from those obtained from three serum concentrations required by Sawchuk-Zaske method and when the pharmacokinetic parameters obtained from these two serum concentrations were used for dosage regimen calculation, the same dosage regimens as those determined by three serum concentrations were obtained in 56 cases of the total 58 cases studied.

ภาควิชาเภสัชกรรม.....
สาขาวิชาเภสัชกรรมแขนงเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ปีการศึกษา2533..... และคลินิก

ลายมือชื่อนิติต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่อคณาจารย์ที่ปรึกษา



ACKNOWLEDGMENT

A number of individuals contributed towards much of this work. I would like to take this opportunity to thank for their contribution.

I wish to express my sincere gratitude to my advisor, Asso. Prof., Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D. for her invaluable supervision and for her constant encourage and advice throughout the design and writing this thesis. I would like to thank my co-advisor Asso. Prof., Panpit Suwangool, M.D. for her help and support about patients in this study.

I also would like to thank Instructor Supeecha Wittayalertpunya and her laboratory staffs in Pharmacological Department, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for their advice and support in HPLC techniques.

Sincere thanks are expressed to Residents, Nurses and Staffs in Medical Department, Chulalongkorn Hospital for their help of all processes using with patients in this study. In addition to those specifically named, there are others too numerous to name. Nonetheless, I still own them a great debt.

Most of all I thank my parents, my brother and my friends for their steady understanding and confidence. Without their support this work would still remain unfinished.



CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
LIST OF TABLES	viii
LIST OF FIGURES	xi
ABBREVIATIONS	xiii
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II REVIEW OF LITERATURE	
GENTAMICIN	7
FPIA TECHNIQUE	18
III MATERIALS AND METHODS	
MATERIALS	24
METHODS	28
IV RESULTS AND DISCUSSION	41
V CONCLUSION	105
REFERENCES	109
APPENDICES	120
VITAE	140

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Characteristics of Patients	42
2	Dosage Regimen and Measured Serum Gentamicin Concentration	45
3	Percentage of Patients Whose Serum Gentamicin Levels Were within the Therapeutic Range. A : All patients were included	51
	B : Patients who received gentamicin without any concomitant drug only were considered	52
4	A : Predicted versus Measured Serum Gentamicin Peak and Trough Concentrations in Studied Patients....	58
	B : Comparison between Measured and Predicted Peak and Trough Concentrations.	61
	C : Level of Difference between Measured and Predicted Peak Concentrations	61
	D : Level of Difference between Measured and Predicted Trough Concentrations	61
5	Calculated Elimination Rate Constant Values Using Different Number and Sampling Time of Serum Gentamicin Samples	63

Table		Page
6	Half-life ($t_{1/2}$) Calculated from Elimination Rate Constants Which Obtained from Different Number and Sampling Time of Serum Gentamicin Samples	68
7	Volume of Distribution Values Estimated from Different Values of Elimination Rate Constants in Calculation	71
8	Summarized Different Pharmacokinetic Parameters Obtained in This Study	74
9	Comparison between Elimination Rate Constant (K_{el}) Values Estimated from Different Number and Sampling Time of Serum Gentamicin Samples	75
10	Comparison between Volume of Distribution (V_d) Values Estimated from Different Values of Elimination Rate Constants in Calculation.	82
11	Comparison between Half-life ($t_{1/2}$) Values Obtained from Elimination Rate Constant Which Estimated from Different Number and Sampling Time of Serum Gentamicin Samples.	83
12	Summarized Different Recommended Dosage Regimen Obtained from Different Pharmacokinetic Parameters	85
13	Comparison between Dosage Regimen Calculated from Different Elimination Rate Constants.	90

Table		Page
14	Characteristic of the Patients and their Creatinine Clearance Values Obtained from Different Methods of Estimation	92
15	A : Comparison between Creatinine Clearance Calculated from Different Methods	93
	B : Correlation of Calculated Creatinine Clearance to Measured Creatinine Clearance	93
16	Drug Concentration of Thirty Serum Samples Obtained by Two Different Analytical Methods, HPLC and TDx ^R Analyzer (TDx)	98
17	A : Comparison between Serum Drug Concentration Values Obtained from HPLC Method and TDx ^R Analyzer	103
	B : Correlation between Serum Drug Concentration Values Obtained from HPLC Method and TDx ^R Analyze	103
18	Typical Standard Curve Data of Gentamicin Concentrations in Pool Serum Estimated by Linear Regression	124

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Comparison between the Measured and the Predicted Peak Concentrations	55
2	Comparison between the Measured and the Predicted Trough Concentrations	56
3	Correlation between $K_{el(pe.t.po)}$ and $K_{el(Scr)}$	77
4	Correlation between $K_{el(pe.t.po)}$ and $K_{el(t)}$	78
5	Correlation between $K_{el(pe.t.po)}$ and $K_{el(po.t)}$	79
6	Correlation between $K_{el(pe.t.po)}$ and $K_{el(pe.po)}$	80
7	Correlation between $K_{el(pe.t.po)}$ and $K_{el(pe.t)}$	81
8	Correlation between $CrCl(Urine)$ and $CrCl$ Obtained from Cockcroft and Gault Method...	94
9	Correlation between $CrCl(Urine)$ and $CrCl$ Obtained from Bjornsson's Nomogram	95
10	Correlation between $CrCl$ Obtained from Cockcroft and Gault Method and $CrCl$ Obtained from Bjornsson's Nomogram	96
11	Correlation between Drug Concentration Obtained from Different Analytical Method TDx^R Analyzer and HPLC. (The Samples Were Analyzed by Both Methods in the Same Day).	99

Figure		Page
12	Correlation between Drug Concentration Obtained from Different Analytical Method TDx ^R Analyzer and HPLC. (The Samples Were Drawn and Were Analyzed by HPLC Method after Blood Samples Were Stored Approximately 1-21 Days)	100
13	Correlation between Drug Concentration Obtained from the Same Analytical Method at Different Analytical Time	101
14	Typical Standard Curve of Gentamicin Concentration in Human Serum	125
A	Bjornsson's Nomogram	130
B	The TDx ^R Analyzer System Uses Fluorescence Polarization Immunoassay Technology to Measure Therapeutic Drug and Hormone Levels.	131
C	The TDx ^R Analyzer	136
D	Therapeutic Drug or Hormone Batch Calibration Printout	137
E	Gentamicin Concentration Batch Sample Printout	138
F	Aminoglycoside Dosing Chart	139

ABBREVIATIONS

μg	=	microgram
ml	=	milliliter
mg	=	milligram
%	=	percent
$^{\circ}\text{C}$	=	degree Celsius
dl	=	deciliter
L	=	liter
g	=	gram
Kg	=	kilogram
hr	=	hour
min	=	minute
g	=	acceleration of gravity
w/v	=	weight by volume
μl	=	microliter
μ	=	micro, micron
cm	=	centimeter
mm	=	millimeter
id	=	inside diameter
M	=	mole/liter
Cl	=	total body clearance
Cr	=	Creatinine