

ระดับของยาในซีรัมและผลไม่พึงประสงค์ของยาคลอแรม เฟนิคอลในผู้ป่วยไทย



นางสาวนิสามณี สัตยابัน

005635

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกษีศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2525

(ISBN 974-561-502-1)

I15983924

SERUM LEVELS AND ADVERSE DRUG REACTION OF
CHLORAMPHENICOL IN THAI PATIENTS

MISS NISAMANÉE SATYAPAN

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

Department of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

1982

(ISBN 974-561-502-1)

Thesis Title Serum Levels and Adverse Drug Reaction of Chloramphenicol
 in Thai Patients

By Miss Nisamanee Satyapan

Department Pharmacology

Thesis Advisor Associate Professor Somsak Lolekha, M.D., Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

S. Bunnag
..... Dean of Graduate School
(Associate Professor Supradit Bunnag, Ph.D.)

Thesis Committee

Vilailug Im-Udom
..... Chairman
(Assistant Professor Vilailug Im-udom, Ph.D.)

Somsak Lolekha
..... Member
(Associate Professor Somsak Lolekha, M.D., Ph.D.)

Usana Hongvareewatana
..... Member
(Assistant Professor Usana Hongvareewatana, M.Sc. in Pharm)

Prakorn Chudapongse
..... Member
(Assistant Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ระดับยาในซีรัมและผลไม่พึงประสงค์ของยาคลอแรม เฟนิคอล ในผู้ป่วยไทย
ชื่อนิสิต	นางสาวนิสามณี สัตยาบัน
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สมศักดิ์ โล่ห์เลขา
ภาควิชา	เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา	2525

บทคัดย่อ



การศึกษาย้อนหลังกับผู้ป่วยในของร.พ. รามาธิบดี ปี 2523 ที่ใช้คลอแรม เฟนิคอล จำนวน 306 ราย พบว่าโอกาสเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาคลอแรม เฟนิคอล เป็นร้อยละ 11.1 โดยพบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ 41 แบบ ในผู้ป่วย 34 ราย ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ คลื่นไส้, อาเจียน (2.9%) และอาการข้างเคียงทางระบบโลหิต (2.6%) นอกจากนี้ยังพบอาการท้องเดิน (2.6%), หลอดเลือดดำอักเสบ (1.6%), การติดเชื้อซ้ำเติม (1.6%), ระดับไนโตรเจนของยูเรียในเลือดสูงกว่าปกติ (1.0%), ผื่น (0.7%) และไขจากยา (0.3%) แต่อาการเหล่านี้อาจจะ เป็นไปได้หรือสงสัยว่าจะสัมพันธ์กับยาปฏิชีวนะอื่นๆ ที่ให้ร่วมกัน หรืออาการของโรคที่เป็นอยู่แล้วมากกว่าที่จะเกิดจากยาคลอแรม เฟนิคอลโดยตรง อาการคลื่นไส้, อาเจียน มีแนวโน้มที่จะขึ้นกับการใช้ยาขนาดสูงๆ และวัยของผู้ป่วย แต่อาการทางระบบโลหิตมีแนวโน้มที่จะขึ้นกับอายุของผู้ป่วยและระยะเวลาในการให้ยามากกว่า

การศึกษาโดยการวางแผนล่วงหน้าในผู้ป่วยเด็กจำนวน 33 ราย แสดงให้เห็นว่าระดับยาสูงสุดในซีรัม เมื่อให้ยา คลอแรมฯ ชักซิเนท ฉีดเข้าหลอดเลือด, คลอแรมฯ กลัยซิเนท ฉีดเข้าหลอดเลือด, คลอแรมฯ กลัยซิเนท ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และคลอแรมฯ ที่ได้รับประทาน มีค่าเฉลี่ยเป็น 15.1 ± 6.6 , 18.2 ± 4.7 , 16.1 ± 4.3 และ 13.6 ± 5.5 ไมโครกรัม/มล. ตามลำดับ ส่วนระดับยาในปัสสาวะมีค่ามากกว่า 80 ไมโครกรัม/มล. เมื่อให้ยา 3 แบบต่างกัน และระดับยาในน้ำไขสันหลังมีค่าประมาณ 5 ไมโครกรัม/มล. เมื่อให้คลอแรมฯ ชักซิเนทเข้าหลอดเลือด โดยวัดที่เวลาต่างๆ กัน ระดับยาสูงสุดในซีรัม เมื่อให้ยาคลอแรมฯ ชักซิเนทเข้าหลอดเลือด กับยาคลอแรมฯ กลัยซิเนท ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับสูงสุดในซีรัมไม่มีความสัมพันธ์กับอายุ, เพศ, และระยะเวลาในการให้ยา โอกาสเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของยานี้เป็น 27.3% ซึ่งสูงกว่าที่พบในการศึกษาย้อนหลัง

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการทางระบบโลหิต ได้แก่ เม็ดเลือดขาวต่ำ (15.2%) และ นิวโทรฟิลต่ำ (3.03%) นอกจากนี้ยังพบการอักเสบของหลอดเลือดดำ (9.1%), การติดเชื้อซ้ำเติม (3.03%) แต่อาการดังกล่าวอาจเป็นไปได้ที่จะมีสาเหตุจาก ยาคลอแรมฯ หรือยาปฏิชีวนะตัวอื่นที่ให้ร่วมด้วยอย่างใดอย่างหนึ่ง ส่วนผลข้างเคียงทางระบบโลหิตเป็นไปได้ที่จะมีสาเหตุจากการใช้ยาเป็นเวลานานมากกว่าจะมีสาเหตุจากระดับยาในซีรัมสูงเกินไป

Thesis Title Serum Levels and Adverse Drug Reaction of
 Chloramphenicol in Thai Patients
Name Miss Nisamanee Satyapan
Thesis Advisor Associate Professor Somsak Lolekha, M.D., Ph.D.
Department Pharmacology
Academic Year 1982



ABSTRACT

A one-year retrospective study among hospitalized patients in Ramathibodi Hospital, 1980 demonstrated that the risk of adverse drug reaction (ADR) from chloramphenicol (CAP) was 11.1%. The total number of patients studied was 306. The total suspected ADR to CAP was 41 reactions in 34 patients. The common ADR found were nausea and vomiting (2.9%) and hematological side effect (2.6%). Others were diarrhea (2.6%), thrombophlebitis (1.6%), superinfection (1.6%), elevated BUN (1.0%), rash (0.7%) and drug fever (0.3%). The last three ADRs were possibly related to concomitant antibiotics or underlying diseases rather than to CAP itself. The incidence of nausea, vomiting seemed to be related to high dose of CAP and age of the patients, but hematological side effect seemed to depend on age of patients and duration of CAP therapy

Prospective study among 33 pediatric hospitalized patients, demonstrated that peak CAP concentration in serum of chloramphenicol succinate (IV), chloramphenicol glycinate (IV), chloramphenicol glycinate (IM), and chloramphenicol (oral) were 15.1 ± 6.6 , 18.2 ± 4.7 , 16.1 ± 4.3 and 13.6 ± 5.5 mcg/ml respectively. CAP concentrations in urine were

80 mcg/ml, when administered by different routes. CAP concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) were approximately 5 mcg/ml when monitored at different timing after chloramphenicol succinate (IV). There was no significant difference between peak serum levels of chloramphenicol succinate (IV) and chloramphenicol glycinate (IM), and no significant difference between age, sex, duration of CAP therapy to serum levels of chloramphenicol. The risk of ADR was 27.3% which was higher than in retrospective study. The common ADR found were hematological side effect. They were leukopenia (15.2%) and neutropenia (3.03%). Others were thrombophlebitis (9.1%) and superinfection (3.03%). The last two ADRs were possibly related to CAP and concomitant antibiotics. The incidence of hematological side effect was found to be related to duration of CAP therapy rather than to high serum concentration of CAP.

ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my sincere gratitude and thanks to my advisor, Associate Professor Dr. Somsak Lolekha, Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Pediatrics, Ramathibodi Hospital, for his supervision, keen interest, guidance and encouragement during the course of this study including criticism and reviewing this manuscript.

My deep appreciation and thanks are extended to my co-ordinator, Assistant Professor Siriporn Phungvidhaya, for her interest, guidance and encouragement.

I am greatly indebted to Assistant Professor Prasarn Dhama-upakorn, Ph.D. and Assistant Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D. of the Department of Pharmacology Chulalongkorn University, for their kind advices, cooperation and encouragement.

My sincere thanks are also due to all nurses, interns and residents in Pediatrics Wards, Ramathibodi Hospital, particularly Mrs. Somsong Polcharti, for their cooperation and suggestions during this study.

I also wish to express my grateful thanks to Miss Dusadee Charoenpipop and Miss Suwanna Boonrumrukthanorn, staffs of microbiological laboratory of Research Center, Ramathibodi Hospital, for their cooperation and guidance of laboratory technique.

My indescribable thanks are also directed to Dr. Piyaporn Bovornki-ratikajorn, for her helps and to Mrs. Patcharee Kajanasingh, Miss Nonthima Vardhanabhuti; graduate students of Mahidol University, and Miss Anusara

Poojeenapan, graduate student of Chulalongkorn University, for their co-operation during the study.

I wish to express my gratitude to Chulalongkorn University Graduate School for granting my partial financial support (six thousand bahts) to conduct this study.

Finally, I would like to express my thanks to all of those whose names have not been mentioned and to those who in one way or another helped to make this work a reality.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	vi
ACKNOWLEDGEMENTS	viii
CONTENTS	x
ABBREVIATIONS	xii
LIST OF TABLES	xiii
LIST OF FIGURES	xv
CHAPTER	
I INTRODUCTION	
Background and Rationale	1
Objective	3
Materials and Method	4
Significance of the Study	5
II REVIEW OF THE LITERATURES	
History of Chemotherapy	6
Physical Properties and Chemical Structure	9
Mode of Action	13
Antibacterial Activity and Therapeutic Use	14
Pharmacokinetics	16
Toxicity	22
Drug Interaction	29



III MATERIALS AND METHOD	
Retrospective Study	31
Prospective Study	33
1. Materials	33
2. Method	35
2.1 Detailed design for study	35
2.2 Microbioassay for CAP concentration	36
2.3 Monitoring of adverse effect	38
2.4 Analysis of data	39
IV RESULTS AND DATA	41
V DISCUSSION AND CONCLUSION	76
REFERENCES	85
APPENDIX	93
VITA	94

ABBREVIATIONS

ADR	= adverse drug reaction
APA	= aplastic anemia
ANOVA	= analysis of variance
BUN	= blood urea nitrogen
CAP	= chloramphenicol
d	= day
g	= gram
h	= hour
Hb	= hemoglobin
Hct	= hematocrit
kg	= kilogram
l	= litre
mcg	= microgram
mcl	= microlitre
mg	= milligram
ml	= millilitre
mm ³	= cubic millimetre
PMN	= polymorphonucleotide
S.E.	= standard error
SGOT	= serum glutamic-oxaloacetic transaminase
SGPT	= serum glutamic-pyruvic transaminase
TAP	= thiamphenicol
WBC	= white blood cell

IV	= intravenous
IM	= intramuscular
CAP-G	= chloramphenicol glycinate ester
CAP-S	= chloramphenicol succinate ester
CSF	= cerebrospinal fluid
UTI	= urinary tract infection

LIST OF TABLES

Table	Page
1. Number of patients who received CAP in 4 departments, classified by 5 - aged groups	51
2. Number of patients who received CAP in 4 departments, classified by 5 - periods of treatment	52
3. Number of patients who received CAP in 4 different doses (calculated in g/day and mg/kg/day)	53
4. Listing of diseases in systems leading to CAP treatment	54
5. Analysis of data from patients who was suspected to have ADR during CAP treatment	55-58
6. Incidences of ADR from CAP in 306 patients in Ramathibodi Hospital, 1980	59
7. Age, Duration and Dosage of CAP in 9 patients with nausea, vomiting and 8 patients with hematological side effect, with suspected ADR form CAP	60
8. Data analysis of 33 patients who received CAP in 3 different route of administration (Oct., 1981 to March, 1982) ...	66-70

Table	Page
9. Peak and trough serum levels of CAP in 4 different routes of administration	71
10. Peak and trough serum levels of CAP in different group of patients, classified by age and day of treatment ..	72
11. Chloramphenicol levels in urine and CSF in 6 patients	73
12. Incidence of ADR in 9 children out of 33 children studied	74
13. Data analysis of hematological side effect (leukopenia and neutropenia); from bone marrow suppression	75

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Distribution of age of patients who received CAP in Ramathibodi Hospital, 1980	46
2. Distribution of patients aged less than 15 years who received CAP in pediatric ward, Ramathibodi Hospital, 1980	47
3. Percentage of patients received CAP in 3 types of administration	48
4. Duration of treatment in various type of administration	49
5. Percentage of doses of CAP used in Ramathibodi Hospital, 1980	50