

การติดตามประสิทธิภาพ และพิษต่อไตของเงินค้ำยจีน โดยการให้วันละครั้ง  
เปรียบเทียบกับกรให้ทุก 8 ชั่วโมง ในผู้ป่วยชาวไทย โรงพยาบาลราชวิถี

เรือเอกหญิง สายสมร วงศ์จิ่งใจหาญ ร.น.



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2539

ISBN 974-633-337-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 14057691

**MONITORING EFFICACY AND NEPHROTOXICITY OF  
GENTAMICIN ONCE-DAILY TREATMENT COMPARED TO  
EVERY 8-HOUR TREATMENT FOR THAI PATIENTS  
IN RAJAVITHI HOSPITAL**

**Lt. Saisamorn Wongjongjaihan**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Sciences in Pharmacy  
Department of Pharmacy Graduate School  
Chulalongkorn University**

**1996**

**ISBN 974-633-337-2**

**Thesis Title** Monitoring Efficacy and Nephrotoxicity of Gentamicin Once-Daily Treatment Compared to Every 8-Hour Treatment for Thai Patients in Rajavithi Hospital.

**By** Lt. Saisamorn Wongjongjaihan

**Department** Pharmacy

**Thesis Advisor** Asso.Prof.Duangchit Panomvana Na Ayudhya,Ph.D.

**Thesis Co-Advisor** Prasert Thanakitcharu, M.D.

---

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

*Santi Thoongsuwan*

..... Dean of Graduate School

( Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D. )

**Thesis Committee**

*Prapapuck Silapachote* Chairman

( Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.S. )

*Duangchit Panomvana* Thesis Advisor

( Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D. )

*Prasert Thanakitcharu* Thesis Co-Advisor

( Prasert Thanakitcharu, M.D. )

*Sumalee Sangtherapitikul* Member

( Associate Professor Sumalee Sangtherapitikul, M.S. )



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

สาบสมร วงศ์จงใจหาญ ,ร.อ.หญิง : การติดตามประสิทธิภาพ และพิษต่อไตของเจนต้ามัซซิน  
 ซิน โดยการให้วันละครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ทุก 8 ชั่วโมง ในผู้ป่วยชาวไทย  
 โรงพยาบาลราชวิถี (Monitoring Efficacy and Nephrotoxicity of Gentamicin Once-Daily  
 Treatment Compared to Every 8-hour Treatment for Thai Patients in Rajavithi  
 Hospital ) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา อ.ที่ปรึกษาร่วม : น.พ.  
 ประเสริฐ ธนกิจจารุ, 178 หน้า. ISBN 974-633-337-2

การวิจัยครั้งนี้ มีจุดมุ่งหมายเพื่อติดตามประสิทธิภาพ และพิษต่อไต ของเจนต้ามัซซิน โดย  
 การให้วันละครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ทุก 8 ชั่วโมง ในผู้ป่วย 92 ราย ที่มีไข้ หรือโรคติดเชื้อ

ผลการวิจัยพบว่า เจนต้ามัซซินโดยการให้วันละครั้ง มีประสิทธิภาพการรักษาโรคสูงกว่าการ  
 ให้ทุก 8 ชั่วโมง ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 และยังพบว่าเจนต้ามัซซินโดยการให้วันละครั้ง มี  
 ประสิทธิภาพดีในการลดอุณหภูมิของร่างกายและจำนวนเม็ดเลือดขาว รวมถึงการรักษา urinary tract  
 infection, fever of undetermined origin, sepsis , febrile neutropenia และยังรักษาโรคติดเชื้อ  
*Pseudomonas aeruginosa* ได้ดี จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันแต่กลุ่มที่ได้  
 รับทุก 8 ชั่วโมงมีแนวโน้มที่จะเกิดพิษต่อไตได้มากกว่า เนื่องจากมี serum creatinine ที่สูงขึ้นและ  
 creatinine clearance ที่ลดลง มากกว่ากลุ่มที่ให้วันละครั้ง ถ้าระยะเวลาในการใช้ยานานขึ้นเจนต้ามัซซิน  
 โดยการให้ทุก 8 ชั่วโมงจะเกิดพิษต่อไตได้เร็วกว่า

ปริมาตรการกระจายยา, ค่าคงที่การขจัดยา และค่าครึ่งชีวิตของเจนต้ามัซซินในผู้ป่วยชาวไทย  
 และชาวต่างชาติไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ของทั้ง 2 กลุ่มมีค่าความเข้มข้นของยาค่ำสุดในซีรัมอยู่  
 ในช่วงที่ปลอดภัย แต่ผู้ป่วยที่มีค่าความเข้มข้นของยาค่ำสุดในซีรัมอยู่ในช่วงที่ก่อให้เกิดพิษในกลุ่มที่  
 ให้ทุก 8 ชั่วโมง มีจำนวนมากกว่าในกลุ่มที่ให้วันละครั้ง และยังพบว่าถ้าผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่  
 เหมาะสมตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา, การติดตามค่าความเข้มข้นของยาค่ำสุดในซีรัม, การปรับขนาดยา จะ  
 ทำให้การเกิดพิษต่อไตลดลง โดยค่าความเข้มข้นของยาค่ำสุดในซีรัมโดยการให้ทุก 8 ชั่วโมงไม่ควร  
 เกิน 2.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และไม่เกิน 1.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรสำหรับการให้วันละครั้ง  
 ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาโรค โดยการให้วันละครั้งน้อยกว่าการให้ทุก 8 ชั่วโมง ที่ระดับนัยสำคัญ  
 0.05 ดังนั้น การให้เจนต้ามัซซินวันละครั้ง สามารถลดระยะเวลา และค่าใช้จ่ายในการรักษาใน  
 โรงพยาบาลได้ดี

ภาควิชา .....เภสัชกรรม.....  
 สาขาวิชา .....เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....  
 ปีการศึกษา 2538 .....

ลายมือชื่อนิติบัตร .....Saisamoen Wongjongjaihan.....  
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....Dr. Duangjint Panomwan.....  
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....Kasorn Tharaketchan.....

## C775138 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD: GENTAMICIN / ONCE- DAILY TREATMENT / NEPHROTOXICITY

SAISAMORN WONGJONGJAIHAN , Lt :MONITORING EFFICACY AND NEPHROTOXICITY OF GENTAMICIN ONCE-DAILY TREATMENT COMPARED TO EVERY 8-HOUR TREATMENT FOR THAI PATIENTS IN RAJAVITHI HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : PRASERT THANAKITCHARU, M.D. 178 pp. ISBN 971-633-337-2

The purpose of this study was to investigate the efficacy and nephrotoxicity caused by gentamicin administrated as once daily dosage regimen compared to every 8-hour regimen. Ninety-two patients with febrile or infectious disease were enrolled in this study. Once daily treatment provided higher efficacy than every 8-hour treatment ( $p < 0.05$ ) and once-daily treatment has showed good efficacy on decrease of body temperature and white blood cell count as compared to every 8-hour treatment. For the disease, once-daily treatment has showed good efficacy on UTI, FUO, sepsis and febrile neutropenia. *Pseudomonas aeruginosa* was good response by once-daily treatment. There was no significant difference between the two groups of treatment in the number of patients with nephrotoxicity but the serum creatinine of the patients in the every 8-hour treatment group was increase higher than in the once-daily treatment group and the creatinine clearance of the patients in the every 8-hour treatment group was decrease lower than in the once-daily treatment group so there was tendency development of nephrotoxicity in the every 8-hour treatment group. For long term treatment of gentamicin, the every 8-hour treatment has development of nephrotoxicity faster than once-daily treatment.

There were no significant difference in the distribution volume, the elimination rate constance and the half-life of gentamicin between the foreign patients and Thai patients,  $p < 0.05$ . Most patients in the both groups of treatment have presented the trough serum gentamicin concentration in safety level but numbers of patient whose trough serum concentration in toxic level in the every 8-hour treatment group were higher than in the once-daily treatment group. The occurrence of nephrotoxicity may decrease if the patients are given the appropriate dose at first time. The incidence of nephrotoxicity may occur if the trough serum gentamicin concentration is higher than 2.0 mcg/ml for the every 8-hour treatment and 1.0 mcg/ml for the once-daily treatment. If the patients were closely monitored the trough serum gentamicin concentration and adjusted dosage regimen, the occurrence of nephrotoxicity will be decreased. The trough concentration correlated well with nephrotoxicity, for the every 8-hour treatment group, the trough concentration should not be higher than 2.0 mcg/ml while the trough concentration of the once-daily treatment group should not be higher than 1.0 mcg/ml. Once daily treatment required shorter duration of treatment than every 8-hour treatment ( $p < 0.05$ , by unpaired t-test). The results suggest that once daily treatment could reduce health care cost and hospitalization stay.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....

ปีการศึกษา.....2538.....

ลายมือชื่อนิสิต.....*Saisamorn Wongjongjaihan*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*Duangchit Panomvana*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....*Prasert Thanakitcharu*.....

## Acknowledgements

I would like to express my deepest appreciation and grateful thanks to my advisor, Associate Professor Dr. Duangchit Panomvana Na Ayudhya and my co-advisor, Prasert Thanakitcharu, M.D., nephrologist in Division of Nephrology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital, for their invaluable instruction, encouragement and guidance throughout the course of this thesis.

I also wish to express my sincere thanks to Ms. Thiemjun Leepungtham, B.Sc. ( Pharm ), M.S. ( Clinical Pharmacy ) Department of Pharmacy, Rajavithi Hospital for her helpful suggestion and providing facility throughout my research.

Sincere thanks are expressed to all the members in the department of Pharmacy, Chulalongkorn University, especially Associate professor Sumalee Sangtherapitikul for her useful suggestion and supporting new idea throughout my graduate study. The grateful acknowledgement also goes to Graduate School, Chulalongkorn University, for providing partly financial support in this research.

Finally, I am most grateful to my parents, through their love and support for many years. My sister and my close friends shall also receive a very special thanks for their help, care and understanding until I am graduated.

Lt. Saisamorn Wongjongjaihan

## Contents

	Page
Abstract ( Thai ) .....	iv
Abstract ( English ) .....	v
Acknowledgements .....	vi
Contents .....	vii
List of Tables .....	viii
List of Figures .....	ix
Abbreviations .....	xi
Chapters	
I    Introduction .....	1
II   Review of Literature .....	4
III  Materials and Methods .....	14
IV  Results and Discussion .....	19
V   Conclusion .....	79
References .....	81
Appendix .....	83
Vita .....	178

## LIST OF TABLES

Table	Page
2.1	Presentation of micro-organism which are sensitive by aminoglycosides.....4
2.2	Summary of risk factors associated with toxicity..... 11
3.1	Summary of drug interactions which may occur in gentamicin therapy..... 15
4.1	Characteristic of the patients receiving every 8-hour treatment and once-daily treatment..... 21
4.2	Clinical response of the patients receiving every 8-hour treatment and once-daily treatment..... 24
4.3	Comparison the efficacy between every 8-hour treatment and once-daily treatment..... 37
4.4	Comparison the efficacy classified by indication between every 8-hour treatment and once-daily treatment..... 41
4.5	The efficacy of gentamicin on micro-organism classified by every 8-hour treatment and once-daily treatment..... 41
4.6	Comparison of the duration of treatment between the every 8-hour treatment group and the once-daily treatment group..... 46
4.7	Comparison nephrotoxicity between every 8-hour treatment and once-daily treatment..... 52
4.8	Pharmacokinetic data of patients with every 8-hour treatment..... 62
4.9	Pharmacokinetic data of patients with once-daily treatment..... 64
4.10	Comparison distribution volume , elimination rate constant , half-life of gentamicin between foreign patients and Thai patients..... 66
4.11	Comparison of trough and peak serum gentamicin concentration between every 8-hour treatment and once-daily treatment..... 67
4.12	Classification of patients with every 8-hour treatment by trough serum gentamicin concentration..... 72
4.13	Classification of patients with once-daily treatment by trough serum gentamicin concentration..... 72
4.14	Pharmacokinetic parameters and the adjusted dose of the patient with every 8-hour treatment who have new regimen..... 73
4.15	Pharmacokinetic parameters and the adjusted dose of the patient with once-daily treatment who have new regimen..... 74
4.16	Creatinine clearance and appropriate dose of patients compared to prescribed dose..... 75



## LIST OF FIGURES

Figure	Page
3.1 The processes of this study.....	18
4.1 Number of male and female patients in the every 8-hour treatment group and the once-daily group.....	27
4.2 Comparison age between the every 8-hour treatment group and the once-daily group.....	28
4.3 Comparison body weight between the every 8-hour treatment group and the once-daily group.....	29
4.4 Comparison the prescribed of gentamicin between the every 8-hour treatment group and the once-daily treatment group.....	30
4.5 Summary of indication for gentamicin treatment.....	31
4.6 Comparison of the initial serum creatinine between the every 8-hour treatment group and the once-daily group.....	32
4.7 Comparison of the initial creatinine clearance between the every 8-hour treatment group and the once-daily group.....	33
4.8 Comparison the efficacy between the every 8-hour treatment group and the once-daily group by percentage of the patients with improved outcome....	40
4.9 Comparison of the efficacy classified by indication between the every 8-hour treatment and the once-daily .....	42
4.10 Comparison of the efficacy on body temperature between the every 8-hour treatment group and the once-daily group.....	43
4.11 Comparison of the efficacy on white blood cell count decrement between the every 8-hour treatment group and the once-daily group classified by good efficacy and no efficacy.....	44
4.12 Presentation the efficacy of gentamicin on micro-organism classified by every 8-hour treatment and once-daily.....	45
4.13 Comparison duration of treatment between the every 8-hour treatment group and the once-daily treatment group.....	49
4.14 Comparison nephrotoxicity between the every 8-hour treatment group and the once-daily group.....	54
4.15 Comparison the change in serum creatinine of the every 8-hour treatment group and the once-daily treatment group.....	55
4.16 Comparison creatinine clearance decrement of the every 8-hour treatment group and the once-daily treatment group.....	56

<b>Figure</b>		<b>Page</b>
4.17	<b>Comparison creatinine clearance decrement of the patients with appropriate dose in every 8-hour treatment group and once-daily treatment group.....</b>	<b>57</b>
4.18	<b>The peak and trough serum gentamicin concentration of the patients in the every 8-hour treatment group.....</b>	<b>70</b>
4.19	<b>The peak and trough serum gentamicin concentration of the patients in the once-daily treatment group.....</b>	<b>71</b>
4.20	<b>Over all clinical response of gentamicin treatment.....</b>	<b>78</b>

## Abbreviations

AF	=	Atrial Fibrillation
ALL	=	Acute Lymphatic Leukemia
AMM	=	Agranulogenic Myeloidmetaplasia
bid	=	twice a day
BUN	=	Blood Urea Nitrogen
CA	=	Cancer
CHF	=	Congestive Heart Failure
Cl <sup>-</sup>	=	Chloride ion
Cl <sub>cr</sub>	=	Creatinine Clearance
cm	=	centimetre
CML	=	Chronic Myelogenous Leukemia
COPD	=	Chronic Obstructive pulmonary Disease
Crs	=	Serum Creatinine ( mg/dl )
Cp	=	Peak Serum Concentratin ( mcg/ml )
Ct	=	Trough Serum Concentration ( mcg/ml )
Cpt	=	Predicted Trough Serum Concentration (mcg/ml )
Cdt	=	Determined Trough Serum Concentration (mcg/ml)
c/s	=	Culture and Sensitivity
CVA	=	Cerebrovascular Accident
dl	=	decilitre
D/C	=	Discharge
DM	=	Diabetes Mellitus
D <sub>x</sub>	=	Diagnosis
Adj.dose	=	Adjusted dose ( mg )
Cal.dose	=	Calculated dose ( mg )
P.dose	=	Prescribed dose ( mg )
F	=	Female
FUO	=	Fever of Undetermined Origin
GI	=	Gastrointestinal
IBW	=	Ideal Body Weight
IE	=	Infective Endocarditis
IHD	=	Ischemic Heart Disease

IV	=	Intravenous
K <sup>+</sup>	=	Potassium ion
Kd	=	Elimination rate constance ( per hour )
kg	=	kilogram
LBP	=	Low Back Pain
M	=	Male
mcg	=	microgram
MDS	=	Myelodysplastic Syndrome
mg	=	milligram
MI	=	Myocardial Infarction
MM	=	Multiple Myeloma
MS	=	Mitral Stenosis
MVR	=	Mitral Valve Replacement
N	=	No
No	=	Number
Na <sup>+</sup>	=	Sodium ion
NHL	=	Non Hodgkin's Leukemia
NIDDM	=	Non-independent diabetes mellitus
OD	=	Once Daily
PID	=	Pelvic Inflammatory Disease
RHF	=	Rheumatic Heart Disease
R/O	=	Rule Out
qid	=	four times daily
T <sub>1/2</sub>	=	Half life ( hour )
t	=	Time interval between the peak and trough concentrations (hour)
T	=	Time of dosing interval (hour)
tid	=	three times daily
U/C	=	Urine Culture
UGIB	=	Upper Gastrointestinal Bleeding
UTI	=	Urinary Tract Infection
Vd	=	Volume of distribution (Litre)
WBC	=	White Blood Cell
y	=	yes
yr.	=	year