

การใช้ยาเจเนดาไมซินวันละครั้งเปรียบเทียบกับ
วันละสองครั้งในทารกไทยแรกเกิด

นางสาวอัมพร ณรงค์สันติ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาระดับปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2541

ISBN 974 - 331 - 831 - 3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ONCE DAILY VERSUS TWICE DAILY DOSING
OF GENTAMICIN IN THAI NEONATES

MISS AMPORN NARONGSANTI

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

Department of Pharmacy

Graduate School

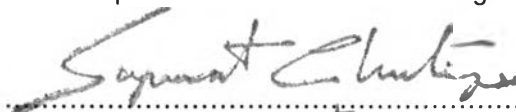
Chulalongkorn University

Academic Year 1998

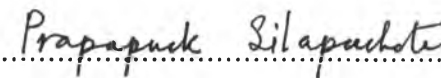
ISBN 974 – 331 – 831 – 3


Thesis Title Once daily versus twice daily dosing of gentamicin
 In Thai neonates
By Miss Amporn Narongsanti
Department Pharmacy
Thesis Advisor Associated Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.
Thesis Co-Advisor Uriwan Chotigeat, MD.


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



..... Dean of Graduate School
(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

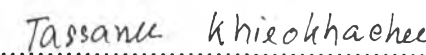
Thesis Committee


..... Chairman
(Associated Professor Prapapuck Silapachote, M.Sc. in Pharm)


..... Thesis Advisor
(Associated Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)


..... Thesis Co-Advisor
(Uriwan Chotigeat, MD.)


..... Member
(Sutathip Pichayapaiboon, M.Sc. in Pharm.)


..... Member
(Tassanee Khieokhachee, B.Sc. in Pharm.)

อัมพร ณรงค์สันติ : การใช้ยาเจนตาไมซินวันละครั้งเปรียบเทียบกับวันละสองครั้งในทารกไทยแรกเกิด (ONCE DAILY VERSUS TWICE DAILY DOSING OF GENTAMICIN IN THAI NEONATES)
อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ.อุไรวรรณ โชติเกียรติ ;
113 หน้า. ISBN 974-331-831-3

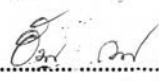
ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยทารกแรกเกิดอายุน้อยกว่า 7 วัน จำนวน 54 ราย ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาระดับเจนตาไมซินในซีรัม, ผลของยา และพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ในผู้ป่วยทารก 27 ราย ที่ได้รับยาเจนตาไมซิน 2.0 - 2.5 มก./กก.ทางเส้นโลหิตดำวันละสองครั้ง เปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยทารกไทย 27 ราย ที่ได้รับยาเจนตาไมซิน 4.0 - 5.0 มก./กก. วันละครั้ง

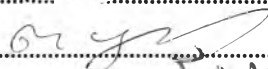
กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยวันละ 2 ครั้ง และวันละครั้ง มีระดับยาสูงสุดที่ภาวะคงที่เป็น 5.94 ± 1.57 มก./ล. และ 8.92 ± 1.59 มก./ล. ตามลำดับ ($p < 0.05$), ระดับยต่ำสุดที่ภาวะคงที่เป็น 1.44 ± 0.49 มก./ล. และ 0.90 ± 0.35 มก./ล. ตามลำดับ ($p < 0.05$) ทารก 3 ราย (11.11%) ในกลุ่มที่ได้รับยวันละสองครั้ง มีระดับยาสูงสุดและต่ำสุดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม ทารก 2 รายในจำนวนนี้มีระดับยต่ำสุดสูงเกินที่กำหนด (มากกว่า 2 มก./ล.) หนึ่งรายมีระดับยาสุงที่สุดต่ำกว่ากำหนด (น้อยกว่า 4 มก./ล.) ในกลุ่มที่ได้รับยวันละครั้ง มีทารกเพียง 1 ราย ซึ่งมีระดับยต่ำสุดมากเกิน 1.5 มก./ล. แต่ต่ำกว่า 2 มก./ล. ผู้ป่วยที่ได้รับยวันละสองครั้ง และวันละครั้ง มีค่าเฉลี่ยของค่าคงที่ของการขจัดเป็น 0.137 ± 0.031 มก./ล. และ 0.105 ± 0.020 ตามลำดับ ($p < 0.05$), ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดเป็น 5.30 ± 1.23 ชม. และ 6.85 ± 1.36 ชม. ตามลำดับ ($p < 0.05$), ปริมาตรการกระจายเป็น 0.48 ± 0.13 ล./กก. และ 0.54 ± 0.115 ล./กก. ตามลำดับ ($p > 0.05$) และค่าการขจัดของเจนตาไมซินเป็น 0.194 ± 0.068 ล./ชม. และ 0.167 ± 0.057 ล./ชม. ตามลำดับ ($p > 0.05$) ค่าการขจัดเจนตาไมซิน มีความสัมพันธ์สูงกับ อายุหลังคลอด, น้ำหนัก, ความเข้มข้นของซีรัมครีโอดินิน หรือค่าการขจัดครีโอดินิน ($r = 0.84$) แบบแผนการรักษาวันละครั้ง ไม่พบว่าก่อให้เกิดพิษต่อไตมากกว่าการรักษาแบบวันละ 2 ครั้ง และอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตน้อยกว่าการให้วันละ 2 ครั้ง เด็กทารกที่ได้รับการรักษาในทั้งสองแบบแผน มีอาการดีขึ้นหลังการรักษา ระยะเวลาในการรักษาจำแนกตามข้อบ่งชี้ยาในกลุ่มที่ให้ยวันละครั้ง ส่วนใหญ่มีแนวโน้มที่ใช้เวลาสั้นกว่าการให้แบบวันละสองครั้ง แบบแผนการให้ยวันละครั้ง น่าจะเป็นแบบแผนที่เหมาะสมสำหรับทารกที่คลอดครบกำหนด

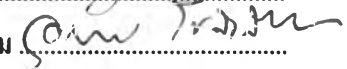
ภาควิชาเภสัชกรรม.....

สาขาวิชาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....

ปีการศึกษา2541.....

ลายมือชื่อนิติ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4076535133: MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY

KEY WORD GENTAMICIN / ONCE-DAILY DOSING / NEONATE

AMPORN NARONGSANTI : ONCE DAILY VERSUS TWICE DAILY DOSING OF GENTAMICIN IN THAI NEONATES. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : URIWAN CHOTIGEAT, M.D. 113 PP. ISBN 974-331-831-3

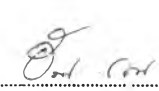
This study was conducted in fifty-four neonates under 7 days of age at the Queen Sirikit National Institute of Child Health to investigate the serum gentamicin level, pharmacological responses and pharmacokinetic parameters after twice daily intravenous dosing versus once daily intravenous dosing; 27 neonates were given 2.0 - 2.5 mg/kg of gentamicin twice daily while 27 neonates were given 4.0 - 5.0 mg/kg of gentamicin once daily.

The twice daily dosing group and the once daily dosing group had mean steady state gentamicin peak concentrations of 5.94 ± 1.57 mg/l and 8.92 ± 1.59 mg/l, respectively ($p < 0.05$) while their mean trough concentrations were 1.44 ± 0.49 mg/l and 0.90 ± 0.35 mg/l, respectively ($p < 0.05$). There were 3 neonates (11.11%) in the twice daily dosing group whose peak and trough level were not within desirable therapeutic range, two patients with too high trough level (> 2 mg/l) and one patient with subtherapeutic peak level (< 4 mg/l). Only one patient in the once daily group had undesirable trough level that was higher than 1.5 mg/l but less than 2 mg/l. The mean pharmacokinetic parameters of the twice daily dosing group and the once daily dosing group were determined as follow: the elimination rate constants were 0.137 ± 0.031 hr⁻¹ and 0.105 ± 0.020 hr⁻¹, respectively ($p < 0.05$), the elimination half-life were 5.30 ± 1.23 hrs and 6.85 ± 1.36 hrs, respectively ($p < 0.05$), the volume of distribution were 0.48 ± 0.13 l/kg and 0.54 ± 0.115 l/kg, respectively ($p > 0.05$) and the clearance of gentamicin were 0.194 ± 0.068 l/hr and 0.167 ± 0.057 l/hr, respectively ($p > 0.05$). Clearance of gentamicin had good correlation with postnatal age, weight, serum creatinine concentration or creatinine clearance ($r = 0.84$). Treatment with once daily dosing regimen did not present more nephrotoxicity than twice daily dosing regimen and even had the tendency to have less effect on renal function. Once daily dosage regimen can achieve at least equivalent efficacy compared to twice daily dosage regimen. All neonates in twice daily and once daily dosing groups showed improvement in clinical outcome. The duration in once daily group showed tendency to be shorter than the twice daily group in nearly all diseases of gentamicin indication. Therefore once daily dosing of gentamicin with 4.0 - 5.0 mg/kg could be an appropriate regimen in term neonates.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

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

ปีการศึกษา.....2541.....

ลายมือชื่อนิติศ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



ACKNOWLEDGMENTS

First of all, I would like to express my deepest appreciation and sincere gratitude to my advisor, Associated Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D., and my co-advisor, Uraiwan Chotigeat, M.D., for their inestimable advice, guidance, encouragement, understanding, and kindness throughout the course of this thesis.

Sincere thanks are expressed to the director of Queen Sirikit National Institute of Child Health, Vilai Ratisawadi, M.D., head of department of pharmacy, Tassanee Khieokhachee, the physicians, the nurses and all staff members at the institute for their facilities and helpful cooperation.

I would like to express my sincere thanks to Savitree Chalcryoo, M.D., and Preecha montakantikul Pharm.D., BCPS. for their helpful support and invaluable advice.

I would like to thank Mrs. Sugunya Phongviratchai and her staff in the Department of Endocrinology, Rajavithi Hospital for providing me the TDx apparatus and other helpful cooperation.

I wish to thank the Department of Pharmacy and the graduate school of Chulalongkorn University, for providing partly financial support in this research.

I am also obliged to the members of the thesis committee for their valuable scrutinizing and discussion.

Finally, I would like to express my indefinite gratitude to my parents, sister and friends for their encouragement, understanding and supporting throughout my study.

CONTENTS

	PAGE
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xi
ABBREVIATIONS.....	xiii
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF LITERATURE.....	4
III MATERIAL AND METHODS	
MATERIAL.....	36
METHODS.....	38
IV RESULT AND DISCUSSION.....	50
V CONCLUSION.....	90
REFERENCES.....	94
APPENDIX.....	101
VITAE	113

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
2.1 Microorganisms which are sensitive to gentamicin.....	6
2.2 Potential risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity.....	23
2.3 Risk factors for aminoglycoside ototoxicity.....	29
2.4 Drug interaction of aminoglycoside.....	31
2.5 Apgar score for evaluation of newborn infant.....	34
2.6 Severity of perinatal asphyxia by Apgar score.....	35
3.1 Serum creatinine level in infants.....	46
4.1 Characteristics of the patients receiving twice – daily dosing of gentamicin.....	53
4.2 Characteristics of the patients receiving once – daily dosing of gentamicin.....	54
4.3 Comparison of of the patients between the TDD and the ODD groups.....	55
4.4 Disease of the patients receiving twice – daily dosing of gentamicin.....	56
4.5 Disease of the patients receiving once – daily dosing of gentamicin.....	57

TABLE	PAGE
4.6 Dosage, measured serum gentamicin concentrations and pharmacokinetic parameters of the patients receiving TDD treatment.....	61
4.7 Dosage, measured serum gentamicin concentrations and pharmacokinetic parameters of the patients receiving ODD treatment.....	62
4.8 Peak level in different range of the patients in the TDD and the ODD groups.....	63
4.9 Number and percentage of the patients whose peak gentamicin serum concentration and/or trough gentamicin serum concentration was too high.....	63
4.10 Comparison of the pharmacokinetic parameters between the TDD and the ODD groups.....	64
4.11 Correlation between serum creatinine, creatinine clearance, and clearance of gentamicin.....	64
4.12 Correlation between postnatal age, weight, serum creatinine, creatinine clearance and clearance of gentamicin.....	65
4.13 Serum creatinine and creatinine clearance in the TDD group.....	72
4.14 Serum creatinine and creatinine clearance in the ODD group.....	73
4.15 Comparison of serum creatinine concentration at the first day	

TABLE	PAGE
Third day, and discontinuous day within the TDD group.....	74
4.16 Comparison of serum creatinine concentration at the first day Third day, and discontinuous day within the ODD group.....	76
4.17 Comparison of serum creatinine concentration at the first day, and discontinuous day between the TDD and the ODD groups.....	77
4.18 Serum creatinine concentration between the third day and discontinuous day in the TDD and the ODD groups.....	79
4.19 Drug interaction of gentamicin that may increase nephrotoxicity or autotoxicity of the patients in the TDD and the ODD groups.....	82
4.20 Indication, steady state gentamicin peak serum concentration, duration, and efficacy response of the patients in the TDD group.....	85
4.21 Indication, steady state gentamicin peak serum concentration, duration, and efficacy response of the patients in the ODD group	86
4.22 Steady state gentamicin peak serum concentration, duration and efficacy response in different indication of the patients in the TDD and ODD groups	87

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. The structure of gentamicin sulfate.....	4
2. Concept of one – compartment model.....	13
3. Theoretical conceptualization of potential benefit of aminoglycoside ODD.....	25
4. Linear relationship between serum creatinine (mg/dl) and clearance of gentamicin (l/hr).....	66
5. Linear relationship between creatinine clearance (ml/min/1.73m ²) and clearance of gentamicin (l/hr).....	67
6. Linear relationship between creatinine clearance (l/hr) and clearance of gentamicin (l/hr).....	68
7. Comparison of SCr at the first, third, and discontinuous day of the patients in the TDD group.....	75
8. Comparison of SCr at the first, third, and discontinuous day of the patients in the ODD group.....	76
9. Comparison of SCr at the first, third, and discontinuous day between the TDD and the ODD group.....	77
10. Linear relationship between the duration of gentamicin therapy and the changing of serum creatinine level of the patients in the TDD group	78

FIGURE	PAGE
11. Linear relationship between the duration of gentamicin therapy and the changing of serum creatinine level of the patients in the ODD group.....	78
12. Comparison of the mean of steady state peak level of gentamicin between the TDD and the ODD groups.....	88
13. Comparison of the mean of duration of gentamicin between the TDD and the ODD groups.....	89

ABBREVIATIONS

TD = twice – daily dosing

OD = once – daily dosing

μg = microgram

mL = milliliter

mg = milligram

g = gram

kg = kilogram

l = liter

min = minute

hr = hour

$^{\circ}\text{C}$ = degree Celsius

rpm = round per minute

% = percent

cm = centimeter

SCr = serum creatinine

K = elimination rate constant

$T_{1/2}$ = elimination half – life

V_d = volume of distribution

Cl = clearance

Cl_{cr} = creatinine clearance