

เวลาที่เหมาะสมในการเก็บตัวอย่างเลือดสำหรับการติดตามผลการรักษาของ
การให้ยาเจนด้ามัยซินแบบวันละครั้ง

นางสาวนันทกา สันติวิสุทธิ



สถาบันวิทยบริการ
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-638-238-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**OPTIMUM SERUM SAMPLING TIME FOR THERAPEUTIC MONITORING OF
ONCE-DAILY GENTAMICIN DOSAGE REGIMEN**



Miss Nantaka Suntivisut

**สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

**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

Academic Year 1997

ISBN 974-638-238-1

Thesis Title Optimum Serum Sampling Time for Therapeutic Monitoring of
Once-daily Gentamicin Dosage Regimen

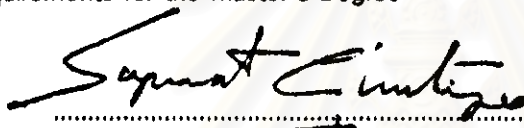
By Miss Nantaka Suntivisut

Department Pharmacy

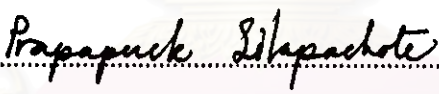
Thesis Advisor Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.

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


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

Thesis Committee


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


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


.....Thesis Co-Advisor
(Prasert Thanakitcharu, M.D.)


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

นันทกา สันติวิสุทธิ : เวลาที่เหมาะสมในการเก็บตัวอย่างเลือดสำหรับการติดตามผลการรักษาของ
การให้ยาเจนด้ามัยซินแบบวันละครั้ง(OPTIMUM SERUM SAMPLING TIME FOR THERAPEUTIC
MONITORING OF ONCE-DAILY GENTAMICIN DOSAGE REGIMEN) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ดวงจิต
พนมวัน ณ อุรุยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ.ประเสริฐ ธนกิจจารุ, 88 หน้า. ISBN 974-638-238-1

การวิจัยครั้งนี้ ได้ทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อวิเคราะห์ระดับยาที่เวลา 1 ชั่วโมง, 2 ชั่วโมง, 6
ชั่วโมง, 8 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมงหลังการเริ่มให้ยาฉีดทางหลอดเลือดดำแบบหยด ในผู้ป่วยชาวไทยจำนวน
50 ราย ที่มีการใช้ยาเจนด้ามัยซินแบบวันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน พร้อมทั้งติดตามผลการ
รักษา เพื่อศึกษาหาเวลาที่เหมาะสมในการเก็บตัวอย่างเลือดและระดับยาอ้างอิงของเวลาดังกล่าวสำหรับการติด
ตามผลการรักษา โดยประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อไตกับระดับยาที่เวลาต่าง ๆ และประเมิน
ความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพการรักษากับระดับยาที่เวลาต่าง ๆ

การเกิดพิษต่อไตพบในผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 8 ของผู้ป่วยทั้งหมด ระดับยาเจนด้ามัยซินที่เวลา
6 ชั่วโมง และ 8 ชั่วโมง หลังการเริ่มให้ยามีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ
ความเชื่อมั่น 0.001 ระดับยาที่ชั่วโมงที่ 6 มีค่าน้อยกว่า 3.0 มิลลิกรัมต่อลิตร หรือระดับยาที่ชั่วโมงที่ 8 มีค่า
น้อยกว่า 2.0 มิลลิกรัมต่อลิตร มีโอกาสเกิดพิษต่อไตน้อยกว่าเมื่อระดับยามีค่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
ที่ระดับความเชื่อมั่น 0.05 การประเมินประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรีย จำนวน 37 ราย
พบว่าประสิทธิภาพการรักษาคือที่น่าพอใจจำนวนร้อยละ 73 ระดับยาเจนด้ามัยซินที่เวลา 1 ชั่วโมงหลังการ
เริ่มให้ยามีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการรักษาย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 0.05 โดย
ระดับยาที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 11.0 มิลลิกรัมต่อลิตร มีโอกาสที่จะให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพเป็นที่
น่าพอใจมากกว่าเมื่อระดับยามีค่าน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 0.05

จากผลการศึกษาี้ เวลาที่เหมาะสมในการเก็บตัวอย่างเลือดสำหรับการติดตามผลการรักษาของ
การให้ยาเจนด้ามัยซินแบบวันละครั้ง คือ ที่เวลา 1 ชั่วโมงหลังการเริ่มให้ยา โดยระดับยาควรมีค่ามากกว่าหรือ
เท่ากับ 11.0 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อเพิ่มโอกาสในการเกิดประสิทธิภาพการรักษาคือที่น่าพอใจ และที่เวลา
6 ชั่วโมง หรือ 8 ชั่วโมงหลังการเริ่มให้ยา โดยระดับควรมีค่าน้อยกว่า 3.0 มิลลิกรัมต่อลิตร หรือ 2.0 มิลลิกรัม
ต่อลิตร ตามลำดับ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

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

ปีการศึกษา 2540

ลายมือชื่อผู้จัดทำ.....Nantika Sunthivisut.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....Duangchit Panomwan.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....Prasert Wanlitsaha.....

C876046

: MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: GENTAMICIN/ SERUM SAMPLING TIME/ THERAPEUTIC MONITORING/ ONCE-DAILY

NANTAKA SUNTVISUT : OPTIMUM SERUM SAMPLING TIME FOR THERAPEUTIC MONITORING OF

ONCE-DAILY GENTAMICIN DOSAGE REGIMEN. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. DUANGCHIT

PANOMVANA NA AYUDHYA , Ph.D. , THESIS CO-ADVISOR : PRASERT THANAKITCHARU, M.D.

88 pp. ISBN 974-638-238-1

This study was designed to investigate the serum drug levels at 1-hr , 2-hr , 6-hr , 8-hr and 24-hr after the beginning of intravenous infusion of once-daily gentamicin in fifty Thai patients who continued using gentamicin once-daily dosage regimen for at least 3 days along with the clinical responses , in order to determine the optimum serum sampling time and its relatively reference concentration for therapeutic monitoring. The associations between nephrotoxicity and serum drug levels at different time points and the associations between efficacy and serum drug levels at different time points were determined.

The nephrotoxicity was indicated in 8% of the patients. The 6-hr and 8-hr serum gentamicin levels were associated significantly with nephrotoxicity ($P = 0.001$, by unpaired t-test). The 6-hr serum gentamicin levels of less than 3.0 mg/L or the 8-hr serum gentamicin levels of less than 2.0 mg/L provided a significantly lesser chance of developing nephrotoxicity ($p < 0.05$, by Fisher's exact test). Thirty-seven bacterial infected patients were included in the evaluation of efficacy, favourable efficacy was recorded in 73% of these patients. The 1-hr serum gentamicin level was associated significantly with favourable efficacy ($P < 0.05$, by unpaired t-test). The 1-hr serum gentamicin levels of more than or equal to 11.0 mg/L provided a significantly greater chance of having a favourable efficacy ($P < 0.05$, by Fisher's exact test).

The results got here suggested that the optimum serum sampling time points for therapeutic monitoring of once-daily gentamicin dosage regimen were at 1 hour after starting intravenous infusion with relatively reference concentration of more than or equal to 11.0 mg/L to provide a greater chance of having favourable efficacy, and at 6 or 8 hours after starting the drug administration with relatively reference concentrations of less than 3.0 mg/L and 2.0 mg/L respectively to reduce the risk of nephrotoxicity.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

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

ปีการศึกษา 2540.....

ลายมือชื่อนิสิต.....*Nantaka Suntvisit.*.....

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

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



Acknowledgment

First of all, I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Duangchit Panomvana Na Ayudhya of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her valuable advice, continual guidance, suggestion and encouragement throughout the course of this study.

To my thesis co-advisor, Prasert Thanakitcharu, M.D., nephrologist in Division of Nephrology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital, I wish to express my deeply appreciation for the time he devoted to helpful discussion and suggestion of this study.

I also wish to express my gratitude to Dr. Roongped Sakulbumroongsin for her helpful suggestion, encouragement and support in providing SPSS computer program.

My thankfulness is also given to all staffs, residents and nurses of the general medicine service and the general of surgical service, Rajavithi Hospital for their helpfulness and kindness.

A special appreciation is extended to Ms. Sugunya Phongviratchai, Ms. Supa Anakul, Ms. Nattira Jansangtong and all staffs of Endocrine Laboratory, Department of Medicine, Rajavithi Hospital for their helpful co-operation and support in providing laboratory test.

Thanks are also due to Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this study, and to all staffs of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their encouragement.

I am indebted to Ms. Sukanya Avihingsanon, Ms. Massarin Thammasitboon, Ms. Thitima Kungsamrith, Ms. Thippawan Nunchai, Mr. Theerachai Yongchaitakoon, Mr. Vitoon Lairongruang and all of my friends for their helpfulness and consolation.

Finally, I am deeply grateful to my parents and my brothers for their understanding and support throughout my graduate study.

Contents

	Page
Thai Abstract.....	IV
English Abstract.....	V
Acknowledgment.....	VI
Contents.....	VII
List of Tables.....	VIII
List of Figures.....	X
Abbreviations.....	XI
Chapter	
I Introduction.....	1
II Review of Literature.....	6
III Materials and Methods	
Materials.....	14
Methods.....	15
IV Results.....	21
V Discussion.....	72
VI Conclusion.....	78
References.....	81
Appendices.....	87
Vita.....	88

List of Table

Table	Page
2.1 Nomogram I.....	12
2.2 Nomogram II.....	12
2.3 Nomogram III.....	13
4.1 Characteristics of all patients.....	24
4.2 Clinical status of patients.....	26
4.3 Indication and clinical responses of patients.....	28
4.4A Serum creatinine levels of the patients at different days.....	30
4.4B Serum potassium levels of the patients at different days.....	32
4.4C Serum magnesium levels of the patients at different days.....	34
4.5 Comparison of nephrotoxicity between patients not using doses in the nomogram with patients using doses in nomogram.....	36
4.6 Comparison of clinical efficacy between patients not using doses in the nomogram with patients using doses in nomogram.....	36
4.7A The serum gentamicin levels at different sampling times of nephrotoxic patients.....	39
4.7B The serum gentamicin levels at different sampling times of non-nephrotoxic patients.....	40
4.8 Comparison of the mean concentrations at different time point between nephrotoxic and non-nephrotoxic groups.....	43
4.9 Percentage of patients showing nephrotoxicity and not showing nephrotoxicity with different 2-hr serum gentamicin levels.....	49
4.10 Percentage of patients showing nephrotoxicity and not showing nephrotoxicity with different 6-hr serum gentamicin levels.....	49

Table	Page
4.11 Percentage of patients showing nephrotoxicity and not showing nephrotoxicity with different 8-hr serum gentamicin levels.....	50
4.12 Percentage of patients showing nephrotoxicity and not showing nephrotoxicity with different 24-hr serum gentamicin levels.....	50
4.13 Influence of various clinical factors on Nephrotoxicity.....	51
4.14 Site of infection.....	54
4.15 Causative microorganisms isolated from site of infection.....	54
4.16 Concurrent antimicrobial agents.....	55
4.17A The serum gentamicin levels at different sampling times of patients showing favourable efficacy	58
4.17B The serum gentamicin levels at different sampling times of patients showing unfavourable efficacy	59
4.18 Comparison of the mean concentrations at different time point between favourable and unfavourable efficacy groups.....	61
4.19 Percentage of patients showing favourable efficacy and showing unfavourable efficacy with different 1-hr serum gentamicin levels..	67
4.20 Percentage of patients showing favourable efficacy and showing unfavourable efficacy with different 2-hr serum gentamicin levels..	67
4.21 Univariate associations between efficacy in documented infection patients and host factors , site of infection, organism and concurrent administered antibiotic.....	68
4.22 Pharmacokinetic data of the patients.....	70

List of Figures

Figure	Page
4.1 Comparison of the mean concentrations at different time point between nephrotoxic and non-nephrotoxic groups.....	42
4.2 Percentage of nephrotoxicity in patients with different 1-hr serum gentamicin levels.....	44
4.3 Percentage of nephrotoxicity in patients with different 2-hr serum gentamicin levels.....	45
4.4 Percentage of nephrotoxicity in patients with different 6-hr serum gentamicin levels.....	46
4.5 Percentage of nephrotoxicity in patients with different 8-hr serum gentamicin levels.....	47
4.6 Percentage of nephrotoxicity in patients with different 24-hr serum gentamicin levels.....	48
4.7 Comparison of the mean concentrations at different time point between favourable efficacy and unfavourable efficacy groups.....	60
4.8 Percentage of favourable efficacy in patients with diferent 1-hr serum gentamicin levels.....	63
4.9 Percentage of favourable efficacy in patients with diferent 2-hr serum gentamicin levels.....	64
4.10 Percentage of favourable efficacy in patients with diferent 6-hr serum gentamicin levels.....	65
4.11 Percentage of favourable efficacy in patients with diferent 8-hr serum gentamicin levels.....	66
4.12 Percentage of favourable efficacy in patients with diferent 24-hr serum gentamicin levels.....	67

Abbreviations

Cl	=	clearance
DM	=	dibetes mellitus
hr	=	hour
kg	=	kilogram
L	=	liter
ml	=	milliliter
mg	=	milligram
SCr	=	serum creatinine
Vd	=	Volume of distribution
yr	=	year
%	=	percent

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย