

Thesis Title	Efficacy and Safety of the Administration of Gentamicin Adjusted Dose Base on Gestational Age in Thai Neonatal Patients at the Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital		
Author	Ms.Sujitra Juntarakana		
Degree	Master of Science (Pharmacology)		
Thesis Advisory Committee	Asst.Prof.Dr.Noppamas Rojanasthien		Chairperson
	Asst.Prof.Dr.Somporn Chotinaruemol		Member
	Asst.Prof.Dr.Watcharee Tantiprabha		Member
	Asst.Prof.Dr.Sukit Roongapinun		Member

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the efficacy, safety and pharmacokinetic parameters of new dosage regimen of gentamicin adjusted dose based on gestational age according to Neofax guideline in neonatal patients at the Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. All neonates had been diagnosed of suspected bacterial infection caused by gentamicin-sensitive Gram-negative bacteria. Neonates who had abnormal renal function were excluded. Neonates were divided into four groups according to gestational age. Gentamicin were administered 5 mg/kg every 48 hr, 4.5 mg/kg every 48 hr, 4 mg/kg every 36 hr and 4 mg/kg every 24 hr for neonates with gestational age \leq 29 weeks, 30-33 weeks, 34-37 weeks and \geq 38 weeks, respectively. Gentamicin was administered by slow intravenous infusion via syringe pump over 30 minutes. The peak and trough gentamicin concentrations were used to evaluate the efficacy and the safety of gentamicin.

Peak concentrations were drawn within 30 minutes after the end of intravenous infusion of the 1st, 3rd and 6th dose. Trough concentrations were drawn 30 minutes before the 3rd and 6th dose. The serum creatinine and BUN were measure to evaluate the effect of gentamicin on renal function. We found that the initial peak concentrations of 47 of 48 patients achieved therapeutic range of 4-12 ug/ml while only 1 patient with gestational age of ≤ 29 weeks had slightly higher peak concentration of 12.21 ug/ml. Similarly, the maintenance peak concentrations of 38/40 neonates who received the 3rd dose of gentamicin, were within the satisfactory therapeutic range, while 2 patients with gestational age of ≤ 29 weeks and 30-33 weeks had slightly higher peak concentration of 13.00 and 12.20 ug/ml, respectively. In addition, the maintenance peak concentrations after the 6th dose obtained from 15 neonates with gestational age of 34-37 weeks and ≥ 38 weeks were within the therapeutic range. Trough concentrations before the 3rd and 6th doses were $< 2\text{ug/ml}$, and were within safety range. Serum creatinine values of neonates with gestational age of ≤ 29 weeks and 30-33 weeks were higher than normal range and were slightly declined after the first 5 days of therapy. Similarly, serum creatinine of neonates with gestational age of 34-37 weeks and ≥ 38 weeks were higher than the normal range, however were declined to the normal range within 3 days. Regarding gentamicin pharmacokinetic parameters, increase in gestational age resulted in increase in gentamicin clearance, corresponded to a decrease its half-life. Apparent volume of distribution of neonates with gestational age of ≤ 29 weeks were not significant difference from neonates with gestational age of 30-33 weeks and 34-37 weeks. But neonates with gestational age of ≥ 38 weeks had significantly higher apparent volume of distribution than neonates with gestational age ≤ 29 weeks and 30-33 weeks. The gestational age, birth weight and body surface area had positive correlations with the elimination rate constant, clearance, apparent volume of distribution of gentamicin and a negative correlation with half-life. Because peak and trough concentrations of neonates who received the dose of gentamicin base on gestational age were within therapeutic range and safety range, we concluded that the new dosage regimen of Neofax guideline was appropriated for Thai neonatal patients.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวิธีการให้ยาเจนตามัชชินที่ปรับขนาดตามอายุครรภ์ของผู้ป่วยเด็กทารกแรกเกิดไทยในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่		
ผู้เขียน	นางสาว สุธจิตรา จันทรรคณา		
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)		
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ศส. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ	
	ศส. สมพร โชตินฤมล	กรรมการ	
	ศส. วังรี ตันติประภา	กรรมการ	
	ศส. สุกิจ รุ่งอภิรักษ์	กรรมการ	
บทคัดย่อ			

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวิธีการให้ยาเจนตามัชชินแบบใหม่ที่แบ่งตามกลุ่มอายุครรภ์ซึ่งได้อ้างอิงจากหนังสือนีโอแฟกซ์และเป็นวิธีการให้ยาที่กุมารแพทย์ได้นำมารักษาผู้ป่วยเด็กทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อีกทั้งเพื่อศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจนตามัชชินในเด็กทารกแรกเกิดไทยโดยศึกษาในผู้ป่วยเด็กทารกแรกเกิดไทยซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่ามีภาวะหรือสงสัยว่าติดเชื้อแบคทีเรีย ในที่นี้ไม่รวมผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มตามอายุครรภ์และผู้ป่วยจะได้รับยาเจนตามัชชินดังนี้ กลุ่มอายุครรภ์ ≤ 29 สัปดาห์ ได้รับยา 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 48 ชั่วโมง, กลุ่มอายุครรภ์ 30-33 สัปดาห์ ได้รับยา 4.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 48 ชั่วโมง, กลุ่มอายุครรภ์ 34-37 สัปดาห์ ได้รับยา 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 36 ชั่วโมง และ กลุ่มอายุครรภ์ ≥ 38 สัปดาห์ ได้รับยา 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง การให้ยาจะให้โดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำผ่านเครื่องไซริงค์ปั๊มภายใน 30 นาที การประเมินผลจะใช้ค่าระดับยาเจนตามัชชินในเลือด 2 ค่า คือ ค่าความเข้มข้นสูงสุดซึ่งวัด

หลังจากหยดยาเจนตามัยซินหมด 30 นาทีของการให้ยาครั้งที่ 1, 3 และ 6 และค่าความเข้มข้นต่ำสุด ซึ่งวัดก่อนหยดยาเจนตามัยซิน 30 นาทีของการให้ยาครั้งที่ 3 และ 6 อีกทั้งใช้ค่าซีรัมครีเอตินินและ ค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดเพื่อประเมินความปลอดภัยต่อไตจากการให้ยา ผลการศึกษาพบว่าเมื่อเริ่ม ให้ยาครั้งที่ 1 ผู้ป่วย 47 ใน 48 รายมีระดับยาเจนตามัยซินสูงสุดในเลือดอยู่ในระดับที่มีประสิทธิภาพคือ 4-12 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ขณะที่ผู้ป่วย 1 รายจากกลุ่มอายุครรภ์ ≤ 29 สัปดาห์มีระดับยาเจนตามัยซิน สูงสุดในเลือดสูงกว่าระดับที่กำหนด (12.21 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร), เมื่อให้ยาครั้งที่ 3 มีผู้ป่วย 38 ใน 40 รายมีระดับยาเจนตามัยซินสูงสุดในเลือดอยู่ในระดับที่มีประสิทธิภาพขณะที่ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มอายุ ครรภ์ ≤ 29 สัปดาห์มีระดับยาเจนตามัยซินสูงสุดในเลือดสูงกว่าระดับที่กำหนด (13.00 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร) และ 1 รายในกลุ่มอายุครรภ์ 30-33 สัปดาห์ มีระดับยาเจนตามัยซินสูงสุดในเลือดสูงกว่า ระดับที่กำหนด (12.20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร), สามารถศึกษาระดับยาสูงสุด ในเลือดเมื่อให้ยาครั้งที่ 6 ในกลุ่มอายุครรภ์ 34-37 สัปดาห์และอายุครรภ์ ≥ 38 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 15 รายมีระดับยาเจน ตามัยซินสูงสุดในเลือดอยู่ในระดับที่มีประสิทธิภาพในการรักษา สำหรับระดับยาเจนตามัยซินต่ำ สุดในเลือดวัดก่อนที่จะให้ยาเจนตามัยซินครั้งที่ 3 และ 6 พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับยาต่ำสุดใน เลือดอยู่ในระดับที่มีความปลอดภัยต่อไตและหู (< 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ในการใช้ค่าซีรัมครีเอติ นินประเมินความปลอดภัยของยาต่อไต พบว่าในเด็กกลุ่มอายุครรภ์ ≤ 29 สัปดาห์ และ 30-33 สัปดาห์ มีระดับซีรัมครีเอตินินสูงในวันแรกและลดลงเล็กน้อยในระยะ 5 วันหลังได้รับยาแต่ยังมีค่าที่สูงกว่า ระดับปกติเช่นเดียวกับเด็กกลุ่มอายุครรภ์ 34-37 สัปดาห์และ ≥ 38 สัปดาห์ระดับซีรัมครีเอตินินสูงใน วันแรกแต่จะลดลงจนอยู่ในระดับปกติประมาณวันที่ 3 ของการให้ยา สำหรับการศึกษาค่าทางเภสัช จลนศาสตร์ของยาเจนตามัยซินในเด็กไทยพบว่าเมื่ออายุครรภ์มากขึ้นการขจัดยาออกจากร่างกายจะ สูงขึ้นและค่าครึ่งชีวิตของยาจะลดลง ส่วนค่าการกระจายตัวปรากฏของยาในเด็กกลุ่มอายุครรภ์ ≤ 29 สัปดาห์, 30-33 สัปดาห์ และ 34-37 สัปดาห์มีค่าใกล้เคียงกัน แต่ในเด็กกลุ่มอายุครรภ์ ≥ 38 สัปดาห์ มีค่าสูงกว่าเด็กกลุ่มอายุครรภ์ ≤ 29 สัปดาห์ และ 30-33 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อนำข้อ มูลทั่วไปของผู้ป่วยมาศึกษาความสัมพันธ์กับค่าทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าอายุครรภ์, น้ำหนักตัว และพื้นที่ผิวร่างกายมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับค่าคงที่ของการขจัดยา, ค่าการขจัดยาออกจากร่างกาย และค่าการกระจายตัวปรากฏของยาและมีความสัมพันธ์เชิงลบกับค่าครึ่งชีวิตของยา เนื่องจากระดับ ยาเจนตามัยซินสูงสุดในเลือดและระดับยาเจนตามัยซินต่ำสุดในเลือดอยู่ในเกณฑ์ที่มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยจึงทำให้สรุปได้ว่าวิธีการให้ยาเจนตามัยซินตามแนวทางของนีโอแพกซ์มีความ เหมาะสมต่อผู้ป่วยเด็กทารกแรกเกิดไทย