



Computer Program for Designing Appropriate Dosage Regimen of Vancomycin in Post Operative Congenital Heart Disease Pediatric Patients

Wanapa Hinwiset¹, Yupaporn Preechagoon^{2*} and Seehapong Petcharat¹

บทคัดย่อ

Computer Program for Designing Appropriate Dosage Regimen of Vancomycin in Post Operative Congenital Heart Disease Pediatric Patients

วรรณภา หินวิเศษ¹, ยุพาพร ปรีชาภูล², สีหะพงษ์ เพชรรัตน์¹

ว. เกษ็ชศาสตร์วิทยา, มีนาคม 2558; 11(ฉบับพิเศษ) : 404-407

บทนำ: ปัญหาของการใช้ยาแวนโคมัยซินคือผู้ป่วยแต่ละคนมีความแปรปรวนทางด้านพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ยามีค่าดัชนีการรักษาควบ และยาเม็ดผลข้างเคียงในการรักษาเช่น พิษต่อไต ต่อหู และการเกิดเรดเมนซินโดรม (Red-man syndrome) ดังนั้นเพื่อให้การรักษาในผู้ป่วยแต่ละคนมีประสิทธิภาพสูงสุดและการเกิดผลข้างเคียงจากยาน้อยที่สุดจึงต้องมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน วัตถุประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้คือการพัฒนาโปรแกรมจากข้อมูลผู้ป่วย 99 คนเพื่อใช้ในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ แบบแผนการรักษา และคำนวณความเข้มข้นระดับยาในเลือดของผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยาแวนโคมัยซิน วิธีการดำเนินการวิจัย: โปรแกรมถูกพัฒนาโดยใช้โปรแกรม "ไมโครซอฟท์ วิชวลสตูดิโอ 2008 (Microsoft visual studio .NET 2008)" และเขียนด้วยภาษาซีชาร์ป (C#) และตรวจสอบความเที่ยงของโปรแกรมกับการศึกษาก่อนหน้าโดยใช้ค่ารากกำลังสองเฉลี่ย (RMSE) ผลการศึกษาวิจัย: การทดสอบความเที่ยงของโปรแกรม โดยมีผู้ป่วยเด็กจำนวน 13 รายที่นำมาทดสอบโดยคำนวณจากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และคำนวณความเข้มข้นของระดับยาในเลือด พบว่าค่ารากกำลังสองเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุดเป็น 3.21 มิลลิกรัมต่อลิตร และค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาเป็น 5.59 มิลลิกรัมต่อลิตรซึ่งน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Marqués-Miñana MR และคณะ ซึ่งมีค่า RMSE ของความเข้มข้นสูงสุดเป็น 7.17 มิลลิกรัมต่อลิตร และค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาเป็น 6.68 มิลลิกรัมต่อลิตร สรุปผลการวิจัย: โปรแกรมการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินนั้นในผู้ป่วยเด็กถูกพัฒนามาเพื่อออกแบบแบบแผนการให้ยา เพื่อให้การใช้งานมีสะดวกและรวดเร็วมากกว่าการคำนวณมือซึ่งเป็นประโยชน์ กับเภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ผู้เกี่ยวข้องกับการรักษาเพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

คำสำคัญ: แวนโคมัยซิน, โปรแกรมการคำนวณและประมาณค่าขนาดยาที่เหมาะสมของยาแวนโคมัยซิน, ผู้ป่วยเด็กหลังผ่าตัด โรคหัวใจ

Abstract

Computer Program for Designing Appropriate Dosage Regimen of Vancomycin in Post Operative Congenital Heart Disease Pediatric Patients

Wanapa Hinwiset¹, Yupaporn Preechagoon^{2*} and Seehapong Petcharat¹

IJPS, March 2015; 11(Supplement) : 404-407

Introduction: The problem when using vancomycin is large inter-patient and narrow therapeutic range and it has various side effects such as nephrotoxicity, ototoxicity and Red-man syndrome. Therefore, appropriate dosage regimen for individualized patient provided the most effective and less toxicity for pediatric patients. The objective of this study was to develop computer program for calculation of pharmacokinetic parameters, dosage regimen, and predicted concentrations of



vancomycin in pediatric patients. **Materials and Method:** The program was developed from the data of 99 post operative congenital heart disease pediatric patients using Microsoft visual studio .NET 2008 and writing with C# language and the program was validated in comparison with previous study using root mean square error (RMSE) for analyzing precision. **Results:** For program validation, the data of 13 pediatric patients were used to calculate pharmacokinetic parameters and concentrations. RMSE of peak and trough concentrations were 3.21 mg/L and 5.59 mg/L, respectively. The error from this study was lower than previous study by Marqués-Miñana MR et al. with the RMSE of peak and trough concentrations were 7.17 mg/L and 6.68 mg/L, respectively. **Conclusion:** Computer program of vancomycin was successfully developed for designing appropriate dosage regimen. In addition, the use of this program easier and faster calculation than manual method. Moreover, it is very useful for pharmacist and healthcare teams in management vancomycin therapy in such patients.

Keyword: Vancomycin, Computer program of vancomycin, Post operative congenital heart disease pediatric patients

¹Queen Sirikit Heart Center of Northeast, Khon Kaen, 40002, Thailand

²Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

*Corresponding Author. Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand Tel. +66 4320 2378 Fax. +66 43 202378 E-mail: yupre@kku.ac.th

INTRODUCTION

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic with bactericidal activity using for treatment *Staphylococcus aureus* that is produce enzymes penicillinase (Keyserling, 2003). The problem when using vancomycin is the variance of the treatment effect due to the variability of pharmacokinetic parameters and narrow therapeutic range and it has various side effects such as nephrotoxicity (Teng et al, 2012) and ototoxicity (Forouzesh et al, 2009). Therefore, appropriate dosage regimen for individualized patient provides the most effective and the less toxicity for pediatric patients. The objective of the study was to develop program for calculating pharmacokinetic parameters, dosage regimen, and predicted concentrations of vancomycin in pediatric patients.

MATERIALS AND METHODS

Referring to the calculation of pharmacokinetic parameters, it assumed that vancomycin had one-compartment model and at steady state. The program was developed from the data of 99 post operative

congenital heart disease pediatric patients using Microsoft visual studio .NET 2008 and writing with C# language by inputting necessary data for calculation. The validation of program was used 13 pediatric patients with cardiology disease who admit in Queen Sirikit Heart Center and compared the root mean squared error (RMSE), which is one of an estimator of many ways to quantify the difference between values implied by an estimator and the true values of the quantity being estimated. Interpretation of RMSE is if the value very low it was means the program is very accuracy. The study received ethical approval from Ethic Committee of Human Research, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, following the declaration of Helsinki on July 3rd, 2012 and continuing report on July 3rd, 2013.

RESULT

Part I Program development

The program was developed from the data of 99 post operative congenital heart disease pediatric patients using Microsoft visual studio .NET 2008 and writing with C# language. The collected data was in database server

which was very comfortable use for users. The program can be accessed and the data can be collected anywhere which could be connected to internet. The cover, main page and database of the program are shown in figure 1, 2, and 3, respectively. There are 4 blocks of A, B, C and D in main page (Figure 2). In block A, demographic data and serum creatinine are filled for creatinine clearance calculation. In block B, drug administration and sampling time are filled for pharmacokinetic parameters prediction. The results of actual pharmacokinetic parameters in the patient are shown in block C. Finally, the appropriate dose and interval are filled to calculate Cmax and Cmin for optimization dose.



Figure 1 The cover of program for designing appropriate dosage regimen of vancomycin in post operative pediatric patients

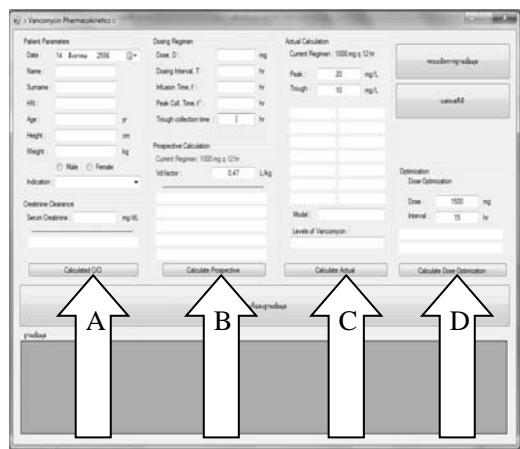


Figure 2 Main page of program for designing appropriate dosage regimen of vancomycin in post operative pediatric patients

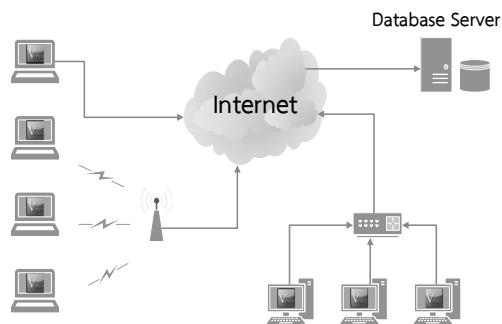


Figure 3 Database

Part II Program validation

There were thirteen patients (7 males and 6 females) enrolled in validation group. Patients of age, weight, height, Scr and CLcr (means \pm SD) were 4.43 ± 2.68 y, 14.57 ± 6.42 kg, 99.88 ± 16.75 cm, 0.36 ± 0.16 mg/dL, and 170.41 ± 60.51 mL/min, respectively (Table 1). The indications of vancomycin were post operative fever of 69.23%, sepsis of 23.08%, and infective endocarditis 7.69% respectively (Table 2).

Table 1 Demographic data and laboratory values of validate group

	Population ^a (N = 13)
Age	4.43 ± 2.68 y
Weight (kg)	14.57 ± 6.42
Gender	
Male (%)	53.85
Female (%)	46.15
CLcr (mL/min)	170.41 ± 60.51

RMSE of peak and trough concentration were 3.21 mg/L and 5.59 mg/L respectively. The program was compared with the Marqués-Miñana MR et al study and found that the error in this program was lower than previous study. The RMSE of peak and trough concentrations were 3.21 mg/L and 5.59 mg/L. Whereas the RMSE of peak and trough concentrations in Marqués-Miñana MR et al study were 6.68 mg/L and 7.17 mg/L, respectively. The comparison of RMSE is shown in table 4.

**Table 2** Indications of vancomycin of validation group

	Population ^a (N = 13)
Post operative fever (%)	69.23
Infective endocarditis (%)	7.69
Sepsis (%)	23.08

Table 3 Pharmacokinetic parameters of vancomycin

	Population ^a (N=13) (mean \pm SD)
V_d (L/kg)	0.31 \pm 0.12
CL (L/hr/kg)	0.06 \pm 0.02
k_e (hr $^{-1}$)	0.19 \pm 0.06
$t_{1/2}$ (hr)	4.22 \pm 2.57

Table 4 The comparison of RMSE

RMSE	C_{min} (mg/L)	C_{max} (mg/L)
This study	5.59	3.20
Marqués-Miñana MR et al study	6.68	7.17

DISCUSSION AND CONCLUSION

This computer program of vancomycin was firstly developed on database server which can access via internet. Program for calculating appropriate pharmacokinetic parameters and dosage regimen for patients was manipulated from Microsoft visual studio .NET 2008 and writing with C# language. It is not only successful designing appropriate regimen but also works easier and faster in calculation than manual method. The useful of this computer program could help pharmacists and healthcare teams such as physicians and nurses in management vancomycin therapy in the patients. The error of RMSE of peak and trough concentrations in this study were lower than previous study (3.20, 5.59 and 7.17, 6.68 mg/L, respectively). Actually, vancomycin is perfectly explain using multi-compartment model. The error may be from the assuming one compartment model which is practically

used in real situation. In conclusion the computer program is the useful tool for pharmacists and healthcare teams in vancomycin therapeutic management in post operative congenital heart disease pediatric patients.

REFERENCES

Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin Ototoxicity: a Reevaluation in an Era of Increasing Doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(2): 483-6.

Keyserling HL, Sinkowitz-Cochran RL, Harris JM II, et al. Vancomycin use in hospitalized pediatric patients. *Pediatrics.* 2003;112: e104-10.

Marqués-Miñana MR, Saadeddin A, Peris JE. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonate: A new proposal of initial dosage guideline. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(5): 713-20.

Preechagoon Y, Somsaard P. A Computer-based Pharmacokinetic Implementation for igoxin Therapeutic Monitoring in Pediatric Patients. *CMU J Nat Sci.* 2012; 11(1): 77-86.

Purwonugroho TA, Chulavatnatol S, Preechagoon Y, et al. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Thai Patients. *The Scien World J.* 2012; 1-8.

Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Critical Care* 2003, 7:119-20.

Shojania KG, Yokoe D, Platt R, et al. *J Am Med Inform Assoc.* 1998; 5: 554-62.

Teng CB, Rezai K, Itokazu GS, et al. Continuation of High-Dose Vancomycin despite Nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56(6): 3470-1.

Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int.* 2010; 77: 760-4.

Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One.* 2013; 8(10): 1-10.