

# โครงการนำร่องการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทีโอฟีลลินในทารกเกิดก่อนกำหนดไทย

นางสาววีรวดี จันทรนิภาพงศ์

ภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดพบได้บ่อย และมักพบร่วมกับอาการเขียว หรือ หัวใจเต้นช้า ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการตายหรือทุพพลภาพในประชากรกลุ่มนี้ การรักษาต้องแก้ไขปัญหาที่เป็นต้นเหตุ ถ้าไม่พบสาเหตุสามารถให้ยาในกลุ่ม Methylxanthines ได้แก่ theophylline และ aminophylline ยาดังกล่าวมีช่วงระดับการรักษาแคบ ระดับยามีความแปรปรวนสูง และมีการเกิดพิษจากยาที่รุนแรงโดยเฉพาะในทารกเกิดก่อนกำหนด ดังนั้นจึงมีการศึกษาเกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้เป็นจำนวนมาก เพื่อหาแนวทางในการปรับขนาดยาให้เหมาะสม

**วัตถุประสงค์:** ของการศึกษาค้นคว้าเพื่อประมาณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ( population pharmacokinetics) ของยา theophylline ในทารกเกิดก่อนกำหนดไทยโดยใช้วิธีทางคณิตศาสตร์และสถิติ (non-linear mixed effects modeling: NONMEM)

**วิธีการศึกษา:** โดยการจัดเก็บข้อมูลย้อนหลังของทารกเกิดก่อนกำหนดไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจในทารกแรกเกิดที่ไม่พบสาเหตุอื่นๆ (apnea of prematurity) จาก เวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่เดือนมกราคม 2549-สิงหาคม 2550 จำนวน 21 คน ระดับยา 112 ค่า

**ผลการศึกษา:** พบว่าค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเป็นดังนี้การกำจัดยา (ลิตรต่อชม.) =  $0.0167 \cdot (\text{น้ำหนักตัว(กก.)} / 1.12) \cdot (1 + 0.14 \cdot (\text{อายุหลังปฏิสนธิ (สัปดาห์)} - 29))$  ปริมาตรการกระจายของยา (ลิตร) = 0.948 ความผันแปรระหว่างบุคคลในการกำจัดยาและปริมาตรการกระจายมีค่าร้อยละ 14.5 และ ร้อยละ 34.5 ตามลำดับ และความผันแปรของระดับยาที่วัดได้จริงกับระดับยาที่ประมาณได้จากสมการมีค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรเท่ากับร้อยละ 6.88

ผลที่ได้จากการศึกษานี้จะนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดไทยที่มีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกับประชากรที่ศึกษา ทำให้สามารถประมาณค่าการกำจัดยาเบื้องต้นของผู้ป่วยแต่ละราย และพิจารณาเลือกขนาดยาที่เหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษา ลดโอกาสการเกิดพิษจากยา

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

## The preliminary project: Population pharmacokinetics study of theophylline in Thai premature infants

นางสาววีรวดี จันทรรณิภาพงษ์

**Background:** Neonatal apnea is common and often associated with hypoxia and bradycardia. It is considered a significant factor for morbidity and mortality in this patient population. Current approaches to management of neonatal apnea include appropriate treatment of predisposing conditions and administration of Methylxanthines such as theophylline and aminophylline. The relatively narrow therapeutic window of these drugs, unpredicted serum level and the serious side effects associated with elevated serum concentrations have prompted interest in designing dosing regimens to achieve optimal therapeutic serum concentrations.

**Objective:** To estimate the population pharmacokinetics of theophylline in very premature Thai infants using the non-linear mixed effects modeling.

**Method:** A total of 112 serum concentration measurements obtained from routine theophylline monitoring of 21 very premature Thai infants were collected.

**Results:** The final pharmacokinetic parameters were

$CL(L/h) = 0.0167 \cdot (\text{body weight (kg)} / 1.12) \cdot (1 + 0.14 \cdot (\text{postconceptional age (weeks)} - 29))$ ,  $Vd (L) = 0.948$  respectively. The inter-individual variabilities in clearance and apparent volume of distribution were 14.5% and 34.5% respectively and the residual variability was 6.88% as a coefficient of variation.

**Conclusion:** Application of the findings in this study to patient care may permit selection of an appropriate initial maintenance dosage to achieve target theophylline concentrations, thus enabling the clinician to achieve the desired therapeutic effect in very premature Thai infants.

**Key words:** apnea, NONMEM, population pharmacokinetics, premature infants, theophylline