

บทที่ 5 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

5.1 ผลการวิเคราะห์ลักษณะทั่วไปของประชากร

สถิติ : ค่ามัธยฐาน (MEDIAN) และ พิสัย (RANGE)

เพศ ชาย : หญิง	=	5	:	3	
น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย	=	1200 gm.		(900 - 1570 gm.)	
อายุครรภ์เฉลี่ย	=	29 สัปดาห์		(28 - 30 สัปดาห์)	
เวลาที่เริ่มหยุดหายใจ	=	1.5 วัน		(1 - 5 วัน)	
อัตราการหยุดหายใจ	=	1.8 ครั้ง/ชม.		(1.33-3.00 ครั้ง/ชม.)	

5.2 ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของจำนวนครั้งของการหยุดหายใจ กับ เวลาใน 72 ชั่วโมงแรกหลังให้ยา

ผลแสดงดังตารางที่ 6

สถิติ : WILCOXON MATCHED PAIRS TEST

เวลา หลังให้ยา	จำนวนครั้งของการหยุดหายใจ / 24 ชม. MEDIAN (RANGE)		p VALUE
	ก่อนให้ยา	หลังให้ยา	
24 ชั่วโมง	44 (32-72)	23 (16-97)	p = 0.207
48 ชั่วโมง	44 (32-72)	13 (2-67)	p = 0.049 *
72 ชั่วโมง	44 (32-72)	9 (2-36)	p = 0.017 *

* = มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 6 แสดงความแตกต่างของจำนวนครั้งของการหยุดหายใจ ก่อนและหลังให้ยา

5.3 ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของระดับยา theophylline ในเลือด ใน 72 ชั่วโมงแรกหลังให้ยา

ผลแสดงดังตารางที่ 7

สถิติ : PAIRED T- TEST

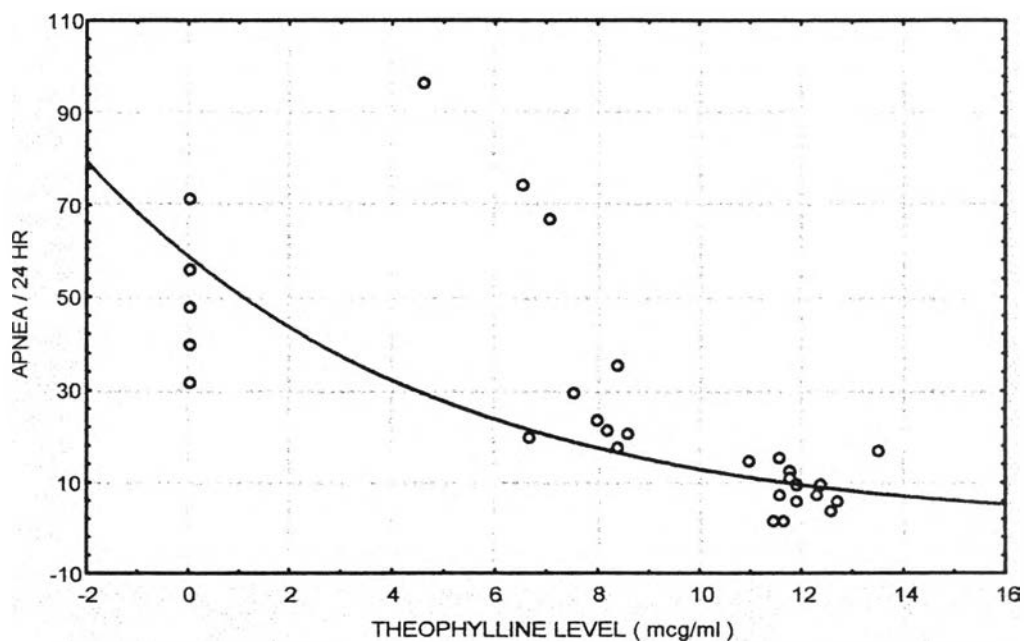
เวลาหลังให้ยา	ระดับยา Theophylline ในเลือด (mcg/mL) MEAN \pm SD	p VALUE
24 ต่อ 48 ชม.	(7.66 \pm 2.00) : (10.68 \pm 1.92)	p = 0.00170 *
24 ต่อ 72 ชม.	(7.66 \pm 2.00) : (11.81 \pm 1.54)	p = 0.00048 *
48 ต่อ 72 ชม.	(10.68 \pm 1.92) : (11.81 \pm 1.54)	p = 0.03800 *

* = มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 7 แสดงความแตกต่างของระดับยา theophylline ในเลือด ใน 72 ชม.แรกหลังให้ยา

5.4 ผลการวิเคราะห์แสดงระดับยา theophylline ในเลือด กับ จำนวนครั้งของการหยุดหายใจ

ผลแสดงดังแผนภูมิที่ 3



แผนภูมิที่ 3 แสดงผลการวิเคราะห์ ระดับยา theophylline ในเลือด กับจำนวนครั้งของการหยุดหายใจ

5.5 ผลการวิเคราะห์ผลข้างเคียงจากการใช้ยา theophylline ขนาดต่ำ

ในระหว่างทำการศึกษานี้ไม่พบว่ามีผลข้างเคียง เช่น หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ , น้ำตาลในเลือดสูง , อาการอาเจียน , อาการสั่นหรือชักเลย

5.6 อภิปรายผลการวิเคราะห์ข้อมูล

จากข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา พบว่า เป็นกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนด ที่มีอายุครรภ์ใกล้เคียงกัน และ น้ำหนักแรกเกิดใกล้เคียงกัน อัตราการหยุดหายใจในทารกกลุ่มนี้ได้จากการเก็บข้อมูลใน 3 ชั่วโมงก่อนให้ยา ซึ่งจะนำไปเปรียบเทียบกับจำนวนครั้งของการหยุดหายใจหลังการให้ยา โดยเก็บข้อมูลทุก 12 ชั่วโมง

ผลการศึกษาพบว่า จำนวนครั้งของการหยุดหายใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากให้ยาแล้ว 48 ชั่วโมง ($p = 0.049$) จากแผนภูมิที่ 1 พบว่าหลังให้การรักษาแล้ว 24 ชั่วโมง จำนวนครั้งของการหยุดหายใจเริ่มลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเมื่อพิจารณาระดับยา theophylline ในขณะนั้น (ตารางที่ 2) พบว่า ระดับยา theophylline ในเลือดยังค่อนข้างต่ำเช่นเดียวกัน ดังจะเห็นความสัมพันธ์ของสองตัวแปรนี้จากแผนภูมิที่ 3 จะเห็นได้ว่า ทารก 2 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษานั้น มีระดับยา theophylline ในเลือดต่ำกว่าทารกกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาในช่วงเวลาเดียวกันอย่างชัดเจน ความสัมพันธ์นี้แสดงให้เห็นว่า ภาวะของการหยุดหายใจที่จะดีขึ้นได้นั้น แปรตาม ระดับยา theophylline ในเลือด

เมื่อให้ยา theophylline ขนาดต่ำ ทั้งขนาดเริ่มและขนาดคงระดับยา ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ แล้วเปรียบเทียบระดับยาที่เวลา 24 , 48 และ 72 ชั่วโมง ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2 พบว่า ระดับยาทั้ง 3 เวลา แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 7) แสดงว่า ระดับยาค่อยๆเพิ่มสูงขึ้นตามระยะเวลาที่ให้ และระดับยาก่อน 72 ชั่วโมงนั้น ยังไม่เข้าสู่ภาวะคงที่ แต่อย่างไรก็ตาม จากแผนภูมิที่ 2 จะเห็นได้ชัดเจนว่า ณ เวลา 72 ชั่วโมงนั้น ระดับยาเริ่มเข้าสู่ plateau phase ถ้ามีการตรวจหาระดับยาที่ระยะเวลานานกว่า 72 ชั่วโมง เช่น 96 และ 120 ชั่วโมง จะนำมาเปรียบเทียบหาจุดเวลาที่ยาเข้าสู่ภาวะคงที่ได้

สาเหตุที่ยายังไม่เข้าสู่ภาวะคงที่จากการทดลองครั้งนี้ น่าจะเกิดจาก ปริมาณยาที่ใช้ในขนาดเริ่มต้น (loading dose) น้อยเกินไป จากการศึกษาของ Muttit²⁷ ในปี ค.ศ.1988 ทดลองให้ยา theophylline ทางหลอดเลือดดำ ในขนาดเริ่ม เท่ากับ 4 มก./กก. และขนาดคงระดับยา เท่ากับ 1-2.5 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง พบว่าระดับยา theophylline ในเลือด เท่ากับ 4.2 -15.3 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งมีผลในการลดภาวะหยุดหายใจที่ไม่ทราบสาเหตุในทารกเกิดก่อนกำหนดลงจาก 0.76 ครั้งต่อชั่วโมง เป็น 0.33 ครั้งต่อชั่วโมง เป็นผลสำเร็จถึง 17 รายใน 22 ราย

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าระดับยา theophylline ในเลือด จะยังไม่เข้าสู่ภาวะคงที่ ที่ 48 ชั่วโมง แต่กลับพบว่า จำนวนครั้งของการหยุดหายใจลดลงจากก่อนให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ระดับยาที่คงที่นั้น มิได้เป็นปัจจัยในการกำหนดผลการรักษา ที่จะทำให้จำนวนครั้งของการ

หยุดหายใจลดลง แต่ระดับยา theophylline ในเลือดที่สูงเพียงพอในต่างหาก จึงมีผลต่อการลดจำนวนครั้งของการหยุดหายใจ แม้ว่าระดับยาจะยังไม่เข้าสู่ภาวะคงที่ก็ตาม

จากการทดลองของ Milsap²⁵ and Mayers²⁰ ในปี 1980 ให้ยา theophylline ขนาดต่ำทางสายยางให้อาหาร ในการรักษาภาวะหยุดหายใจที่ไม่ทราบสาเหตุในทารกเกิดก่อนกำหนด พบว่า ระดับยา theophylline ในเลือดสูงเพียง 3-4 ไมโครกรัม/มล. แต่ให้ผลดีในการรักษา และไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยาเลย เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับผลการทดลองในครั้งนี้ พบว่าระดับยา theophylline ในเลือดที่มีผลในการรักษานั้น เริ่มหลังการให้ยา 48 ชั่วโมง ช่วงของระดับยาที่มีผลในการรักษา คือ 6.61-12.69 ไมโครกรัม/มล. และไม่พบผลข้างเคียงจากยาเลยเช่นกัน ระดับยา theophylline ในเลือดจากการทดลองครั้งนี้สูงกว่า เนื่องจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ ซึ่งเป็นการขจัดปัญหาซึ่งเกิดจากการดูดซึมจากทางเดินอาหาร ซึ่งอาจทำให้ระดับยาไม่แน่นอน ข้อแตกต่างจากการทดลองของ Milsap²⁵ and Mayers²⁰ คือ ทารกที่มีระดับยา theophylline 4 ไมโครกรัม/มล. ยังมีการหยุดหายใจบ่อยครั้ง แต่ไม่รุนแรงถึงขั้นต้องช่วยหายใจด้วย IPPB, CPAP หรือเครื่องช่วยหายใจ

ผลของการทดลองแสดงให้เห็นว่า ระดับยา theophylline ในเลือดที่มีผลต่อการรักษา โดยให้ยาขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำนั้น มีความปลอดภัยในการใช้ เนื่องจากไม่พบว่ามีผลข้างเคียง

หลังจากให้ยาครบ 72 ชั่วโมงแล้ว ผู้วิจัยได้หยุดใช้การบันทึกข้อมูลด้วยเครื่อง System VIVISTM Infant Monitor แต่ทารกกลุ่มนี้จะยังได้รับการติดตาม โดยใช้เครื่อง Pulse Oximeter แสดงถึงค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนและอัตราการเต้นของหัวใจของทารก จากการติดตามจนครบ 1 สัปดาห์นั้น ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงของยาเกิดขึ้นเลย ส่วนเรื่องการศึกษาหยุดยาหลังจากนั้นให้ขึ้นกับการวินิจฉัยของแพทย์ผู้ดูแลแต่ละท่าน

ในการศึกษานี้ พบว่ามีทารกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (ทารกลำดับที่ 2 , 0-72 ชั่วโมง ; ทารกลำดับที่ 5 , 0-24 ชั่วโมง) เนื่องจากจำนวนครั้งของการหยุดหายใจยังคงสูง ลักษณะทั่วไปของทารกกลุ่มนี้ไม่แตกต่างจากทารกที่ตอบสนองต่อการรักษา แต่พบว่าระดับยา theophylline ในเลือดของทารกกลุ่มนี้ค่อนข้างต่ำ ซึ่งน่าจะเกิดจากความแตกต่างในการบริหารยาของแต่ละคน อย่างไรก็ตามเนื่องจากการหยุดหายใจแต่ละครั้งของทารกกลุ่มนี้ไม่รุนแรง ไม่ต้องให้ IPPB ทารกหายใจดีขึ้นเอง จึงไม่ได้เปลี่ยนแปลงการรักษาในทารกกลุ่มนี้

ในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline ในทารกเกิดก่อนกำหนดของ Aranda¹² ในปี 1976 ได้ค่าสรุปของตัวแปร ดังนี้

- ระยะเวลาครึ่งชีวิตของยา (half life - $t_{1/2}$) เท่ากับ 30.2 ± 65 ชั่วโมง
- อัตราการกำจัดยา (Elimination rate) เท่ากับ 0.028 ± 0.006 ชั่วโมง⁻¹
- Volume of distribution (Vd) เท่ากับ 0.69 ± 0.095 ลิตร/กก.

ซึ่งสามารถนำมาคำนวณค่า Elimination rate constant (Ke) ได้จาก

$$Ke = 0.693 / t_{1/2} = 0.023 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$$

ค่า Ke มีประโยชน์ในการใช้คาดคะเนระดับยาในเลือด ซึ่งเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา ดังสมการ

$$Cp = (Cp_0)(e^{-ket}) \text{ เมื่อ } t \text{ คือเวลาที่ผ่านไป}$$

โดยจากการทดลองนี้ Cp_0 คำนวณได้จาก

$$Cp_0 = \text{loading dose} / \text{volume of distribution}$$

จากสมการทั้งหมด จะได้ค่าระดับยา theophylline ในเลือดจากการคำนวณ เปรียบเทียบกับระดับยาจากการวัดจริง ซึ่งพบว่า ระดับยา theophylline ในเลือดจากการวัดจริงของทารก 7 ใน 8 รายสูงกว่าค่าจากการคำนวณ แสดงถึงค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่นำมาใช้ในการคำนวณนั้นมีใช้ค่าที่เป็นจริงของทารกในกลุ่มนี้ จากค่าที่นำมาเปรียบเทียบกัน สรุปได้ว่า clearance ของยา theophylline ในกลุ่มทารกที่ศึกษา มีค่าน้อยกว่ากลุ่มอ้างอิงจากการทดลองของ Aranda¹² แสดงว่ามีการกำจัดยาน้อย และชี้บ่งว่า ระยะเวลาครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของยา theophylline ในทารกกลุ่มนี้ยาวกว่า 30.2 ชั่วโมง ค่าของตัวแปรซึ่งแตกต่างกันนี้ อาจเกิดจากความแตกต่างของเชื้อชาติ, อายุครรภ์ ซึ่งมีผลต่อการพัฒนาของอวัยวะในการกำจัดยา หรือจากความแตกต่างของทารกแต่ละคนนั่นเอง

ส่วนเรื่องระยะห่างในการให้ยาขนาดคงระดับยานั้น การให้ทุก 8 ชั่วโมงช่วยทำให้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับยามากนัก โดยไม่จำเป็นต้องให้ในช่วงเวลาทุก 1 ระยะเวลาครึ่งชีวิต มิฉะนั้นจะต้องเพิ่มยาขนาดเริ่มต้น (maintenance dose) มากกว่านี้ การให้ยาให้ถี่ขึ้นเป็นอีกวิธีหนึ่ง ที่จะควบคุมมิให้ระดับยาเปลี่ยนแปลงมาก แต่มีข้อเสียคือ เป็นการไม่สะดวกแก่ผู้ดูแล