

การปรับขนาดยาธีโอฟิลลีนให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กทารกคลอดก่อนกำหนด  
โดยอาศัยข้อมูลระดับยาในภาวะยังไม่คงที่

นางสาวอารีย์ ณ ลำปาง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาระดับปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2541

ISBN 974 – 639 – 560 – 2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

OPTIMIZATION OF THEOPHYLLINE DOSAGE REGIMEN IN PRETERM INFANTS  
BASED ON DRUG SERUM LEVEL DURING NON-STEADY STATE

MISS AREE NALAMPANG

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 1998

ISBN 974 – 639 –560 – 2

Thesis Title Optimization of theophylline dosage regimen in preterm infants based on drug serum level during non-steady state

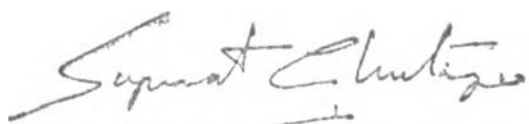
By Miss Aree Nalampang

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

Thesis Co-Advisor Uraiwan Chotigeat, MD.

---

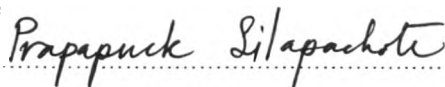
Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's degree



.....  
(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

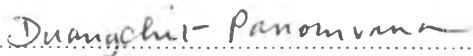
Dean of Graduate School

Thesis Committee



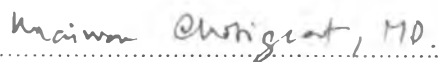
.....  
(Associated Professor Prapapuck Silapachote, M.Sc. in Pharm)

Chairman



.....  
(Associated Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)

Thesis Advisor



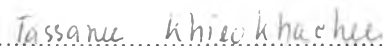
.....  
(Uraiwan Chotigeat, MD.)

Thesis Co-Advisor



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

Member



.....  
(Tassanee Khieokhachee, B.Sc. in Pharm.)

Member

อารีย์ ณ ลำปาง : การปรับขนาดยาธีโอฟิลลีนให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กทารกคลอดก่อนกำหนด โดยอาศัยข้อมูลระดับยาในภาวะยังไม่คงที่ (OPTIMIZATION OF THEOPHYLLINE DOSAGE REGIMEN IN PRETERM INFANTS BASED ON DRUG SERUM LEVEL DURING NON-STEADY STATE) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, อ. ที่ปรึกษาร่วม : พญ. อุไรวรรณ โชติเกียรติ ; 102 หน้า. ISBN 974 – 639 – 560 – 2

ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กทารกคลอดก่อนกำหนดจำนวน 33 ราย ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โดยมีจุดประสงค์เพื่อ ประเมินความเชื่อถือได้และความแม่นยำของการทำนายระดับยาในภาวะคงที่ โดยอาศัยข้อมูลระดับยาในภาวะยังไม่คงที่ ประเมินความเหมาะสมของขนาดยาที่ใช้เป็นขนาดยาเริ่มต้น และประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วย

รูปแบบและขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาเป็นรูปแบบการให้ยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับยาค่ากว่าระดับที่ให้ผลในการรักษาหลังจากที่ให้ยาในขนาดเริ่มต้นในขนาด  $5.63 \pm 0.86$  มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ไปแล้ว 6 ชั่วโมง จากการศึกษา ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำซึ่งอยู่ในรูปของอิมโนฟิลลีน ควรเป็น 6.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาในขณะที่มีอายุอยู่ในช่วงอาทิตย์แรกหลังคลอด หรือ 7.0 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาในขณะที่มีอายุอยู่ในช่วงอาทิตย์ที่สองหลังคลอด และขนาดยาที่ใช้เป็นขนาดต่อเนื่องสามารถคำนวณได้จากสมการ ขนาดยาต่อเนื่อง (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) =  $3.50 + (0.91 \times \text{อายุทารกในหน่วยสัปดาห์})$

ได้มีการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มาใช้ทำนายระดับยาในภาวะคงที่ในผู้ป่วย ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้จะคำนวณมาจากข้อมูลระดับยาในภาวะยังไม่คงที่ของตัวผู้ป่วยเองหรือใช้ค่าพารามิเตอร์ของประชากรที่มีรายงานไว้ จากการประเมินพบว่า ทุกวิธีมีความเชื่อถือได้ในการทำนายระดับยา แต่เมื่อพิจารณาถึงความแม่นยำในการทำนาย ไม่พบว่าวิธีใดสามารถทำนายระดับยาในภาวะคงที่ได้แม่นยำ ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 อย่างไรก็ตามวิธีการที่นำมาใช้คำนวณระดับยาในภาวะคงที่ได้ดีที่สุดคือ วิธีที่คำนวณระดับยาในภาวะคงที่โดยใช้ค่าคงที่ในการกำจัดยา (Ke) ซึ่งคำนวณมาจากข้อมูลระดับยาในภาวะยังไม่คงที่ ร่วมกับค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (Vd) ซึ่งเป็นค่าของประชากร (0.858 ลิตร/กิโลกรัม) และใช้สมการอย่างง่ายในการคำนวณระดับยาที่ภาวะคงที่ ในทางคลินิก วิธีนี้อาจจะเป็นวิธีที่เลือกใช้สำหรับคำนวณขนาดยาต่อเนื่องในผู้ป่วยเด็กทารกคลอดก่อนกำหนดก่อนที่ระดับยาจะถึงภาวะคงที่

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ประโยชน์จากการให้ยา เมื่อระดับยาอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา ได้มีการปรับขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วย 8 ราย ก่อนที่ระดับยาจะถึงภาวะคงที่ อาการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยส่วนใหญ่ดีขึ้นหลังจากที่มีการปรับขนาดยา ผู้ป่วยหลายรายได้รับการรักษาโดยวิธีอื่นร่วมด้วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับยาค่ากว่าระดับที่ให้ผลในการรักษา และในผู้ป่วยที่ระดับยาเกินระดับที่ให้ผลในการรักษา จะพบอุบัติการณ์ของการเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการให้ยาสูง อาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาที่พบในการศึกษานี้ คืออัตราการเต้นของหัวใจเร็วเกิน 180 ครั้งต่อนาที

ภาควิชา .....เภสัชกรรม.....  
สาขาวิชา .....เภสัชกรรม,โรงพยาบาลและคลินิก.....  
ปีการศึกษา .....2541.....

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 3972497833 : MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY

KEY WORD : THEOPHYLLINE / PRETERM / INFANT / NON-STEADY STATE

AREE NALAMPANG : OPTIMIZATION OF THEOPHYLLINE DOSAGE REGIMEN IN PRETERM INFANTS BASED ON DRUG SERUM LEVEL DURING NON-STEADY STATE. THESIS ADVISOR : ASS. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : URAIWAN CHOTIGEAT, M.D. 102 PP ISBN 974 - 639 - 560 - 2

The study was performed in thirty-three preterm infants admitted at Queen Sirikit National Institute of Child Health to evaluate the reliability and precision of the predicted steady state theophylline serum concentration based on the non-steady state serum concentration, the appropriateness of the loading dose and the correlation between the drug concentration and clinical response.

Theophylline dosage regimen used in this study was a present dosage regimen used at the institute. Theophylline serum concentrations of majority patients were less than therapeutic range at 6 hours after administered  $5.63 \pm 0.86$  mg/kg of loading dose. From this study, the suggested aminophylline loading dose should be 6.5 mg/kg for the patients used the drug during the first week of life and 7.0 mg/kg for the patients used the drug during the second weeks of life and the maintenance dose could be calculated by using the equation  $MD(mg/kg/day) = 3.50 + (0.91 \times PNA \text{ in wks})$ .

Pharmacokinetic parameters were used to predict the steady state serum concentration. These parameters were either calculated individually from the non-steady state theophylline serum concentration or obtained as the reported population values. All methods had reliability but lacked of precision in prediction of the steady state serum concentrations ( $\alpha = 0.05$ ). Among the different methods, the method which used the individual  $K_e$  calculated from the non-steady serum concentration and the population  $V_d$  (0.858L/kg) applied to the simplified equation resulted in best prediction of the steady state serum concentration. In clinical practice, this method might be a choice for calculation of the maintenance dose in preterm infants before the steady state serum concentration was reached.

Theophylline serum concentration was correlated to clinical response, most patients had benefit effect when the drug concentration was within therapeutic range. The traditional maintenance doses of eight patients were adjusted before the steady state serum concentration was reached. The clinical response was improved after adjustment of the maintenance dose in most of these patients. However, the benefit effect was often obtained when other treatments were used along with the drug, especially when the drug concentration was in subtherapeutic range. Higher incidence of adverse reaction was found when the drug concentration was higher than the therapeutic range. The only one type of adverse reaction found in this study was tachycardia with the heart rate higher than 180 beats per minute.

ภาควิชา..... เภสัชกรรม

สาขาวิชา..... เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก

ปีการศึกษา..... 2541

ลายมือชื่อนิสิต..... Aree Nalampang

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... Duangchit Panomvana

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... Uraivan Chotigeat, M.D.



## ACKNOWLEDGMENTS

I would like to express my profound gratitude and deeply appreciation to my Advisor, Associated Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D., and Co-Advisor, Uraivan Chotigeat, MD., for their valuable suggestions and encouragement throughout my study.

Sincere thanks are expressed to the director of Queen Sirikit National Institute of Child Health, Vilai Ratisawadi, MD., head of department of pharmacy, Tassanee Khieokhachee., the physicians, the nurses and all staff member at the institute for their facilities and helpful cooperation.

I would like to thank Assistant Professor Chintana Mokavech and her staff in the Department of Toxicology, Faculty of Medicine, Ramathibody Hospital for providing me the TDx apparatus and other helpful cooperation.

I also would like to thank all the member in the Department of Pharmacy, Chulalongkom University for their helpful during my study. And also sincere thanks to Graduate School, Chulalongkom University for providing partly financial support in this research

Finnally, I am most grateful to my parents, sister and friends for encouragement, understanding and supporting throughout my graduate study.

## CONTENTS

	PAGE
THAI ABSTRACT.....	IV
ENGLISH ABSTRACT.....	V
ACKNOWLEDGMENTS.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURE.....	XI
ABBREVIATIONS.....	XII
CHAPTER	
I    INTRODUCTION.....	1
II   REVIEW OF LITERATURE.....	4
III  MATERIAL AND METHODS	
MATERIAL.....	20
METHODS.....	22
IV   RESULT AND DISCUSSION.....	28
V    CONCLUSION.....	89
REFERENCES.....	92
APPENDIX.....	96
VITA.....	102

## LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Concomitant diseases that affected on theophylline clearance.....	11
2. Drugs frequency used in infants and affected on theophylline clearance.....	14
3. Patients demographic data.....	33
4. The data of theophylline serum concentrations in all patients.....	37
5. The patients whose aminophylline maintenance dose were adjusted before the steady state theophylline serum concentrations were obtained, the traditional and the recommended maintenance dose and their corresponding predicted and observed theophylline serum concentrations during steady state.....	44
6. Percentage of the patients whose trough theophylline serum concentrations after loading dose and during steady state were within subtherapeutic, therapeutic and overtherapeutic range.....	45
7. The baseline data, aminophylline maintenance dose recommended by each equations and their corresponding predicted steady state theophylline serum concentration.....	46
8. Percentage of the predicted steady state theophylline serum concentration corresponded to the maintenance dose recommended by different equations was within subtherapeutic, therapeutic and overtherapeutic range.....	49
9. Comparison between observed theophylline serum concentrations and predicted theophylline serum concentrations during steady state calculated by different methods...	55
10. Predictive performance for predicted through theophylline serum concentrations during steady state by different methods.....	59



11. Percentage of difference between the observed and the predicted steady state theophylline serum concentration by different methods.....	60
12. Number of theophylline serum concentrations in various range of difference between the observed and the predicted steady state theophylline serum concentrations.....	61
13. Comparison between the observed and the predicted theophylline clearances.....	64
14. Number of theophylline clearances in various range of difference between the predicted and the observed clearances.....	67
15. Correlation between the theophylline clearances and endogenous factors.....	68
16. Pharmacokinetic parameters obtained after loading dose and during steady state of the preterm infants.....	71
17. Steady state theophylline serum concentrations and the clinical response of the patients	77
18. Percentage of the patients who gained benefit effect and/or got adverse reaction when theophylline serum concentration was within subtherapeutic, therapeutic and overtherapeutic range.....	83
19. Percentage of the patients who showed benefit effect from using theophylline alone and in combination with other treatments.....	84
20. Percentage of the patients used theophylline for apnea who got benefit effect and adverse reaction when theophylline serum concentration was within subtherapeutic therapeutic and overtherapeutic range.....	85
21. Percentage of the patients who showed benefit effect from using theophylline alone or in combination with other treatments to manage apnea.....	86

22. Percentage of the patients used theophylline as an adjuvant to weaning who got benefit effect and/or got adverse reaction in correspondent with theophylline concentrations.....	88
23. The causes for not gaining benefit effect in the patients used theophylline as an adjuvant to weaning.....	88

## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. Theophylline biotransformation in humans.....	8
2. Scatterplot of calculated theophylline serum concentration versus aminophylline recommended dose for FDA, Hendeles, Bhatt-Mehta and new equations.....	50

## ABBREVIATIONS

mcg	=	microgram
ml	=	milliliter
Kg	=	kilogram
mg	=	milligram
L	=	liter
hrs	=	hours
°C	=	degree celsius
rpm	=	round per minute
μl	=	microliter
%	=	percent
AMP	=	adenosine monophosphate
CNS	=	central nervous system