

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ภาวะการหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด (Apnea of prematurity) เป็นภาวะที่พบได้บ่อย โดยพบได้ ประมาณร้อยละ 25 และ 30 ของทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 2500 และ 1000 กรัม ตามลำดับ<sup>1,2</sup> ในขณะที่เกิดภาวะหยุดหายใจ ทารกจะมีการเต้นของหัวใจช้าลง มีอาการตัวเขียว (cyanosis) และ ความดันโลหิตต่ำร่วมด้วย<sup>1,3,4</sup> ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทและสมองในอนาคต<sup>5</sup> เป็นการเพิ่มอัตราการเจ็บป่วย และอัตราการตายในทารกเกิดก่อนกำหนด

สาเหตุของการเกิดภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดนั้น ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาพบว่ามีความผิดปกติของเซลล์ประสาทบริเวณ pneumotoxic center ซึ่งอยู่บริเวณ nucleus parabrachialis ในส่วน dorsolateral rostral pons ซึ่งมีหน้าที่ปรับจังหวะการ กระตุ้นซึ่งกำเนิดจาก medullary center เพื่อส่งกระแสประสาทไปยังกล้ามเนื้อที่ควบคุมการหายใจ<sup>6</sup>

การแก้ไขภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดนั้น สามารถกระทำได้หลายประการ เช่นการใช้ tactile stimulation<sup>7</sup> proprioceptor stimulation<sup>8</sup> การควบคุมอุณหภูมิของสิ่งแวดล้อมให้อยู่ในอุณหภูมิที่เหมาะสม<sup>9</sup> หรือการใช้อุปกรณ์ช่วยเหลือเช่นการให้ Continuous positive airway pressure<sup>7</sup> การใช้เครื่องช่วยหายใจ และสิ่งสำคัญคือ กำจัดสาเหตุที่อาจทำให้เกิดภาวะหยุดหายใจ เช่น ภาวะการติดเชื้อ ภาวะเลือดออกในสมอง และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เป็นต้น

ในระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษาการรักษาด้วยยา methylxanthine (Caffeine, theophylline, doxapram) พบว่า ได้ผลดีในการรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยเริ่มจากการศึกษาของ Kuzemko และ Paala ในปี 1973 ซึ่งใช้ aminophylline ในการรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด<sup>10</sup> หลังจากนั้นได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา กลุ่มนี้กันอย่างกว้างขวาง Devi และคณะ<sup>11</sup> ศึกษาในปี 1978 พบว่า theophylline มีผลลดอุบัติการณ์ของภาวะหยุดหายใจ โดยเกี่ยวข้องกับ การเพิ่ม alveolar ventilation การเพิ่มความไวต่อก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ และจากผลของยาทำให้ทารกตอบสนองต่อระดับก๊าซ CO<sub>2</sub> ในเลือดได้เร็วขึ้น โดยไม่มีผลกระทบต่อ lung compliance<sup>11</sup> แต่กลไกการออกฤทธิ์ในระดับเซลล์ของยาในกลุ่ม methylxanthine นั้นซับซ้อน และยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีเพียงสมมติฐานว่าน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง Cyclic nucleotide phosphodiesterase และการเพิ่มระดับของ Cyclic AMP<sup>6</sup>

การศึกษารักษาด้วยยา theophylline ในการรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดนั้น มีการศึกษาหลายรูปแบบ แตกต่างกันทั้งขนาดและวิธีบริหารยา เช่น การให้ยาโดยการรับประทาน โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือเหน็บทางทวารหนัก และขนาดยาที่ใช้ก็แตกต่างกัน

เนื่องจากอายุครึ่งชีวิต (half life) ของยา theophylline ในทารกเกิดก่อนกำหนดค่อนข้างยาว โดยเฉลี่ยประมาณ 30 ชั่วโมง<sup>12</sup> และเวลาที่ต้องการใช้เพื่อให้ระดับยาในเลือดคงที่นั้น ต้องใช้เวลาถึง 5 เท่าของ half life ดังนั้นจึงต้องมีการให้ยาขนาดเริ่มต้น (loading dose) สูงเพื่อให้ยาถึงระดับที่เพียงพอแก่การรักษาอย่างรวดเร็ว แล้วจึงคงระดับยา โดยใช้ maintenance dose ต่อไป ขนาดของยาที่ใช้ในขนาดเริ่มต้นและขนาดคงระดับยาในแต่ละการศึกษาที่รายงานในวารสารการแพทย์ ก็มีความแตกต่างกัน โดยทั่วไปขนาดของยา theophylline ที่แนะนำให้ใช้เป็นขนาดเริ่มต้น คือ 5.5 ถึง 6.2 mg/kg และขนาดยาที่จะใช้คงระดับยาจะมีความแตกต่างกันได้ตั้งแต่ 1 mg/kg ทุก 8 ชั่วโมง ถึง 3.6 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง<sup>13</sup> โดยจะให้ระดับยา theophylline ในเลือด อยู่ระหว่าง 3 ถึง 20 mg/L แต่ระดับของยา theophylline ในเลือดที่สามารถลดภาวะการหยุดหายใจ และมีผลข้างเคียงน้อยนั้น ควรอยู่ระหว่าง 5-15 mg/L<sup>14</sup> โดย Shannon และคณะ พบผลข้างเคียงทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (อัตราการเต้นของหัวใจ มากกว่า 180 ครั้ง/นาที) จากระดับยา theophylline ในเลือด ระหว่าง 13.0 ถึง 32.0 mg/L<sup>15</sup> และมีรายงานการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจในทารกที่ได้รับการรักษาด้วยยา theophylline 16 mg/kg/day<sup>16,17</sup> Loughan และคณะ พบภาวะ paroxysmal supraventricular tachycardia ในทารกที่ได้รับยา theophylline 14 mg/kg/day<sup>18</sup> และมีรายงานผลข้างเคียงของยา โดยเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว และอาการกระตุก (jitteriness) ในทารกแรกเกิดที่มีระดับยา theophylline ในเลือดเพียง 9 mg/L โดยเป็นระดับยาที่ผ่านมาจากมารดา<sup>19</sup>

ดังนั้นการใช้ขนาดยา theophylline ให้น้อยที่สุด เพื่อลดภาวะการหยุดหายใจ โดยให้มีผลข้างเคียงน้อยที่สุดหรือไม่มีเลย จึงเป็นวิธีการรักษาที่ปลอดภัย Milsap และ Myers และคณะ ได้ศึกษาการใช้ยา theophylline ในการรักษาภาวะหยุดหายใจที่ไม่ทราบสาเหตุในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยใช้ขนาดต่ำ พบว่า ได้ผลการรักษาที่ดี แม้วาระดับยา theophylline ในเลือดจะเท่ากับ 3-4 mcg/mL ก็ตาม โดยกลไกการลดภาวะหยุดหายใจเชื่อว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงระยะการนอนหลับ (sleep stage) และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงจากยาเลย<sup>20</sup> แต่เป็นการศึกษา โดยให้ยาชนิดรับประทาน

เนื่องจากการให้ยา theophylline ทางหลอดเลือดดำ สามารถให้ยาได้ในขนาดที่ถูกต้อง ลดปัญหาเรื่องการดูดซึมยาจากลำไส้ในทารกเกิดก่อนกำหนดแต่ละราย และเพื่อให้การรักษาภาวะการหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดเป็นไปโดยปลอดภัยที่สุดและเหมาะสมกับการปฏิบัติในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงพิจารณาทำการศึกษ โดยการใช้ยา theophylline ในขนาดต่ำฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เพื่อศึกษาผลการรักษาและผลข้างเคียงจากยา เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาที่เหมาะสมของภาวะการหยุดหายใจที่ไม่ทราบสาเหตุในทารกเกิดก่อนกำหนดต่อไป

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก : ผลการรักษาภาวะหยุดหายใจที่ไม่ทราบสาเหตุในทารกเกิดก่อนกำหนดด้วยยา theophylline ขนาดต่ำฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นอย่างไร

คำถามรอง : ระดับของยา theophylline ในเลือด ในช่วงเวลา 72 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มการรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด เป็นอย่างไร

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาผลของการรักษาภาวะหยุดหายใจที่ไม่ทราบสาเหตุ ในทารกเกิดก่อนกำหนดโดยใช้ยา theophylline ขนาดต่ำฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

## 1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การใช้ยา theophylline ขนาดต่ำฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทำให้มีระดับของ theophylline ในเลือดซึ่งสามารถลดอัตราการเกิดภาวะหยุดหายใจที่ไม่ทราบสาเหตุในทารกเกิดก่อนกำหนด และมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

## 1.5 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. เครื่อง monitor ชัดข้อง หรือเกิดการผิดพลาดทางเทคนิค เช่น Probe หลุด , ไฟดับ ฯลฯ
2. ขนาดยาที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีปริมาณน้อย ทำให้เกิดความผิดพลาดเรื่องขนาดยาได้ง่าย

## 1.6 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

### 1. ภาวะหยุดหายใจ (Apnea)

หมายถึง ภาวะที่ไม่มีหายใจเกิดขึ้นนานกว่าหรือเท่ากับ 20 วินาที และหรือ การหยุดหายใจที่ทำให้หัวใจเต้นช้ากว่า 100 ครั้งต่อนาที และหรือมีอาการตัวเขียว (cyanosis) ร่วมด้วย

## 2. ทารกเกิดก่อนกำหนด ( Premature infant )

ทารกที่เกิดเมื่ออายุครรภ์ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 สัปดาห์ ที่คำนวณได้ตามประจำเดือนครั้งสุดท้ายของมารดาหรือตรวจได้จากคลื่นความถี่สูงในครรภ์ หรือจากการตรวจร่างกายโดยกุมารแพทย์ โดยทารกที่อยู่ในการศึกษานี้ต้องไม่ใช่เครื่องช่วยหายใจ หรือ CPAP (continuous positive airway pressure) และได้กำจัดสาเหตุอื่นของการหยุดหายใจออกแล้ว

## 3. theophylline ขนาดต่ำ

ยาขนาดเริ่ม (loading dose) ด้วย 2.5 mg/kg ทางหลอดเลือดดำ ขนาดคงระดับยา (maintenance dose) ด้วย 1 mg/kg ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง

## 4.. ตอบสนองต่อการรักษา ( Response )

ภาวะหยุดหายใจน้อยกว่า 32 ครั้ง ใน 24 ชั่วโมงติดต่อกันที่ทำการบันทึกผล และไม่ต้องการช่วยหายใจด้วย IPPB (intermittent positive pressure breathing)

## 5. ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ( Nonresponse )

ภาวะหยุดหายใจ มากกว่าหรือเท่ากับ 32 ครั้งใน 24 ชั่วโมงติดต่อกันที่ทำการบันทึกผล และการหยุดหายใจนั้นรุนแรงถึงขั้นต้องช่วยหายใจด้วย IPPB,CPAP หรือ เครื่องช่วยหายใจ

## 6. ผลข้างเคียงจากยา

- 6.1 ระบบหัวใจและหลอดเลือด : การเต้นของหัวใจ มากกว่าหรือเท่ากับ 160 ครั้ง ต่อนาที
- 6.2 ระบบประสาท : ชัก , Jitteriness
- 6.3 ระบบทางเดินอาหาร : อาเจียน
- 6.4 ระบบ Metabolic : น้ำตาลในเลือดสูง ในการทดลองนี้จะตัดสินที่ น้ำตาลในปัสสาวะมากกว่า 1\*

## 1.7 รูปแบบการวิจัย (Research design)

รูปแบบการวิจัยเป็น การศึกษาเชิงทดลอง (experimental study)

## 1.8 ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

1. การใช้ยา theophylline ในการรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดเพื่อให้มีประสิทธิภาพดี โดยใช้ยานานต่ำ จะช่วยลดผลข้างเคียง เพิ่มความสะดวกและประหยัด
2. ข้อมูลจากการวิจัยจะแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการลดภาวะหยุดหายใจ และระดับยา theophylline ในเลือด