

Theophylline

เฉลิมชัย บุญยะลีพรรณ, พ.บ.*

บทคัดย่อ Theophylline เป็นยาที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืด (asthma) มาเป็นเวลานานหลายสิบปีแล้ว และถึงแม้ว่าความนิยมในการใช้ยานี้จะลดลงไปบ้างก็ตาม theophylline ก็ยังคงเป็นยาที่มีการใช้ในโรคหอบหืดกันอย่างแพร่หลายทั่วโลก ในขณะที่ประโยชน์ของ theophylline ในการรักษาโรคหอบหืดเรื้อรังโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการตอนกลางคืนนั้นเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป แต่ประโยชน์ของ theophylline ในการรักษาผู้ป่วยหอบหืดแบบเฉียบพลันยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ กลไกในการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของ theophylline ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อกันว่า นอกจาก theophylline จะมีฤทธิ์ในการช่วยขยายหลอดลมแล้ว ยังมีฤทธิ์ anti - inflammation ด้วย เนื่องจากผลข้างเคียงที่รุนแรงของ theophylline พบไม่บ่อยนัก และสามารถหลีกเลี่ยงได้ถ้าใช้ยาด้วยความระมัดระวัง ตลอดจนแนวโน้มในการใช้ theophylline ในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดที่เคยมีการแนะนำในอดีต จึงทำให้ theophylline ยังคงเป็นยาที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดเรื้อรังอยู่

Abstract

Theophylline

Chalermchai Boonyaleepun, M.D.*

Theophylline has been used for several decades in the treatment of asthma, and despite a decline in its popularity, it remains the most commonly prescribed anti - asthma medication worldwide. Whereas its value in the treatment of chronic asthma, particularly nocturnal asthma, is well documented, its role in the treatment of acute asthma is still subject to debate. The mechanisms responsible for the therapeutic activity of theophylline remain unclear. Its bronchodilator effect is well known, but theophylline may also possess clinically significant anti - inflammatory activity. Serious adverse effects are uncommon and can be avoided by taking appropriate precautions. Also, there is a trend to use lower dosages than had been previously recommended. As such, theophylline should be considered a safe and effective for the treatment of chronic asthma.

(MJS 1995 ; 2 : 98 - 107)

Introduction

เป็นเวลาหลายสิบปีมาแล้วที่แพทย์ได้ใช้ theophylline ในการรักษาผู้ป่วย asthma โดยเฉพาะ

ในรายที่มีอาการอย่างเฉียบพลันและไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ epinephrine¹ ในการรักษาผู้ป่วย COPD (chronic obstructive pulmonary disease), idiopathic apnea² และ bradycardia. ในทางกลับกัน

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

ก่อนกำหนด³ ตลอดจนใช้ theophylline เป็นยาป้องกันหรือควบคุมอาการในผู้ป่วย chronic asthma⁴

Theophylline มีฤทธิ์ขยายหลอดลม (bronchodilator) เป็นหลัก นอกจากนั้นยังมี action อื่น ๆ อีกได้แก่ มีฤทธิ์เป็นยาขับปัสสาวะ เพิ่ม cardiac output, เพิ่ม mucociliary clearance, เพิ่ม ventilatory drive, เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อกระบังลม, ลด systemic และ pulmonary vascular resistance และยังมีฤทธิ์ anti - inflammation ด้วย^{5,6} ด้วยคุณสมบัติต่าง ๆ เหล่านี้จึงทำให้ theophylline มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย asthma⁶ ประกอบกับความรู้ใหม่ ๆ ในทางเภสัชวิทยาทำให้เราสามารถผลิต theophylline ในรูปแบบ slow release ที่เชื่อถือได้ในเรื่องของการดูดซึมและประสิทธิภาพของยา ตลอดจนสามารถตรวจหาระดับยาในเลือดได้ทำให้ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา theophylline มีเพิ่มมากขึ้น

History

เป็นเวลาเกือบ 700 ปีมาแล้วที่มีการใช้ methylxanthine ในรูปแบบของกาแฟ (coffee) และ สารสกัด (extracts) ในการรักษาผู้ป่วย asthma⁷ (theophylline เป็น dimethylated xanthine ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับสารที่ได้จากธรรมชาติ 2 ชนิด ได้แก่ caffeine และ theobromine อาหารและเครื่องดื่มที่มี Xanthine มากได้แก่ กาแฟ ซึ่งผลิตมาจากพืชที่เรียกว่า Coffea arabica และเครื่องดื่มสีดำที่เราคุ้นเคยกันดีในชื่อของโคล่า ซึ่งผลิตมาจากพืชที่เรียกว่า Cola acuminata⁶) William Withering ได้สรุปว่ากาแฟทำให้แข็งแรงและเป็นยาที่ใช้รักษา asthma ได้เมื่อ 200 ปีเศษมาแล้ว⁵ และเมื่อประมาณ 100 ปีเศษที่ผ่านมา Henry Hyde Salter ก็เป็นแพทย์แผนปัจจุบันท่านแรกที่ได้ทำการศึกษาดลองใช้กาแฟรักษาผู้ป่วย Asthma.⁶

ในช่วงต้นทศวรรษ 1920 Macht Ting ที่ John Hopkins University และ Hirsch ที่ Frankfurt เยอรมันนี ได้ตีพิมพ์การศึกษาเกี่ยวกับเรื่อง xanthines. Macht และ Ting ได้แสดงให้เห็นว่า xanthines มีฤทธิ์ขยายหลอดลมโดยใช้กล้ามเนื้อหลอดลมของหมู (pig bronchial muscle) เป็นตัวทดลอง นอกจากนั้นทั้ง

สองยังได้สรุปว่าฤทธิ์การขยายหลอดลมของ xanthine อาจเปลี่ยนแปลงไปได้ขึ้นอยู่กับความเป็นกรด - ด่าง และ state of contraction ของกล้ามเนื้อ Hirsch ค้นพบในห้องทดลองว่า theophylline สามารถยืดขยาย bovine bronchial smooth muscle ได้ และประสบความสำเร็จในการทดลองใช้ theophylline รักษาผู้ป่วย asthma 2 ราย หลังจากนั้น theophylline ก็เริ่มมีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาผู้ป่วย asthma เป็นต้นมา⁸

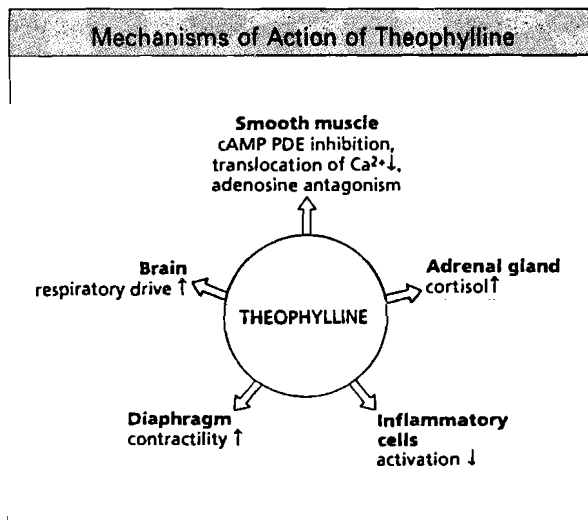
Chemistry

theophylline เป็น dimethylated xanthine (1,3 - dimethylxanthine) ซึ่งมีโครงสร้างพื้นฐานคล้ายคลึงกับ common dietary xanthines ได้แก่ caffeine (1,3,7 - trimethylxanthine) และ theobromine (3,7 - dimethylxanthine) นอกจากนั้นสารในกลุ่ม N - 7 substituted methylxanthine ซึ่งสังเคราะห์โดยการเปลี่ยนจาก methyl group ที่ตำแหน่ง N 7 เป็น H (hydrogen) หรือ side chain อื่น ๆ ก็พบว่ามีความสัมพันธ์เป็นยาขยายหลอดลมได้เช่นเดียวกัน¹

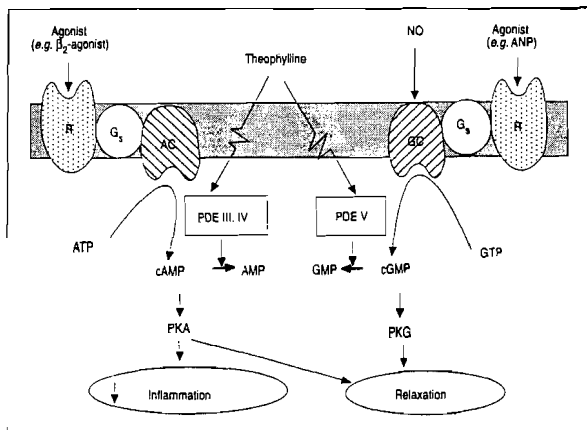
Pharmacology

กลไกการออกฤทธิ์ของ theophylline ในปัจจุบันยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด แต่พบว่ามีหลายกลไกด้วยกันที่น่าจะเป็นไปได้ (รูปที่ 1) ดังนี้

1. เกี่ยวข้องกับการเพิ่มของระดับ c AMP (3, 5 - cyclic adenosine monophosphate) และ c GMP (cyclic guanosine monophosphate) theophylline จัดเป็น non - specific PDE (phosphodiesterase) inhibitor (ในปัจจุบันพบว่า cyclic nucleotide PDE นั้นมีถึง 5 family ด้วยกัน)⁸ โดยเข้าใจว่ากลไกหลักได้แก่การเป็น c AMP - PDE inhibitor ซึ่งจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ c AMP - PDE ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา การสลายตัวของ c AMP ไปเป็น AMP ทำให้ปริมาณของ c AMP เพิ่มขึ้น ซึ่งตัว c AMP จะไปทำให้ bronchial smooth muscle ขยายตัวได้^{9, 10} (รูปที่ 2) นอกจากนั้น theophylline ยังเป็น c GMP - PDE ด้วย¹¹ ทำให้ปริมาณของ c GMP



รูปที่ 1 Proposed mechanisms of action of theophylline (from Church MK. *Drugs in Asthma Treatment*. In : Holgate ST, Church MK: Allergy. London : Gower Medical Publishing. 1993 : 15 . 3) death seizure brain damage cardiac arrhythmias hypokalaemia hypotension hyperglycaemia



รูปที่ 2 Action of theophylline as a phosphodiesterase (PDE) inhibitor AC : adenylyl cyclase ; ATP : adenosine triphosphate ; GTP : guanosine triphosphate ; R : receptor ; GC : guanylyl cyclase ; Gs : stimulatory G - protein ; PKA : protein kinase A ; PKG : protein kinase G ; ANP : atrial natriuretic peptide (from Barnes P.J, Pauwels R.A. : Theophylline in the management of asthma : time for reappraisal ? *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 580)

ภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น และเป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่า nitroprusside และ nitroglycerine ซึ่งเป็น potent smooth muscle relaxant ก็ออกฤทธิ์เป็น c GMP - PDE inhibitor ด้วย และ c GMP เองก็เป็น smooth

muscle relaxant ทำให้เชื่อกันว่าผลของ theophylline ในการขยาย bronchial smooth muscle น่าจะมีผลมาจาก c GMP - PDE inhibition ด้วย¹² แต่ก็ยังคงเป็นประเด็นที่มีการถกเถียงกันอยู่

2. มีผลทำให้แคลเซียมเข้าเซลล์ลดลง theophylline มีผลต่อ calcium mobilization ใน bronchial smooth muscle cell ทำให้เกิดการลดลงของ calcium ion influx โดยมีผลผ่านทาง receptor operate channels และไม่มีผลต่อการนำแคลเซียมเข้าเซลล์ผ่านทาง voltage - dependent channels¹³

3. Adenosine receptor antagonism theophylline เป็น potent inhibitor ของ Adenosine receptors (A1, A2, receptors) ณ ที่ระดับ therapeutic concentration¹⁴ และเนื่องมาจากมีรายงานว่า adenosine สามารถทำให้ bronchial smooth muscle ในผู้ป่วย asthma หดตัวได้ เมื่อให้โดยการสูดดม (inhalation)^{15, 16} ตลอดจน theophylline ณ ที่ระดับ therapeutic concentration สามารถป้องกันการหดตัวของ bronchial smooth muscle ในผู้ป่วย asthma ที่เกิดจาก adenosine ได้¹⁷ จึงอาจกล่าวได้ว่าผลในการรักษาผู้ป่วย asthma ด้วย theophylline ส่วนหนึ่งอาจจะมีผลมาจากการเป็น inhibitor ของ adenosine receptor นั้นเอง แต่ก็ยังคงเป็นประเด็นที่มีการถกเถียงกันอยู่เช่นเดียวกัน

4. ผลต่อ Adrenal gland theophylline เพิ่มการหลั่งของ adrenaline (Beta - adrenergic agonist ซึ่งสามารถ relax bronchial smooth muscle ได้) จาก adrenal medulla^{18, 19} แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ปริมาณของ adrenaline ที่ตรวจพบในกระแสเลือดมีไม่มากนัก และอาจจะมีผลต่อ bronchial smooth muscle ไม่มากนัก²⁰

5. Anti - inflammatory action theophylline สามารถยับยั้งการทำหน้าที่ของ inflammatory cell ทั้ง in vitro และ in vivo ได้หลายชนิดด้วยกัน ดังรายงานการศึกษาต่อไปนี้

5.1 Coskey และคณะ (1993) รายงานว่า theophylline สามารถยับยั้ง NK (natural killer) cell cytotoxicity ได้โดยผ่านทาง PDE inhibition ที่ระดับยาในเลือด 10 - 20 mcg/ml²¹

5.2 Ward และคณะ (1993) รายงานว่า mean trough serum concentration^{7, 8} mcg/ml ของ theophylline สามารถยับยั้ง late asthmatic reaction หลัง allergen challenge ได้ นอกจากนั้นยังตรวจพบ CD₄, CD₈ counts เพิ่มขึ้นใน peripheral blood หลังจากทำ challenge แล้ว 48 ชั่วโมง Ward และคณะจึงได้เสนอความคิดว่า theophylline มีผลทางด้าน immunomodulatory action ด้วย²²

5.3 Kidney และคณะ (1994) รายงานว่า ผู้ป่วย asthma ที่ on full therapy มีอาการแย่ลงเมื่อเลิกใช้ theophylline โดยมีผลทำให้ FEV₁ (force expiratory velocity at 1 second) ลดลงจาก 2.16 l/sec เป็น 1.77 l/sec และ bronchial biopsy พบว่าจำนวนของ CD₄ และ CD₈ เพิ่มขึ้นในชั้น submucosa โดยจำนวน CD₄ และ CD₈ ลดลงใน peripheral blood²³

5.4 Dent และคณะ (1994) รายงานว่า theophylline มีผลโดยตรงด้วยการยับยั้งการทำหน้าที่ของ human alveolar macrophage²⁴

5.5 Spatafora และคณะ (1994) รายงานว่า theophylline ยับยั้งการปล่อย TNF alpha (tumor necrosis factor alpha) จาก mononuclear phagocyte²⁵

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นอาจกล่าวได้ว่า theophylline แม้ในระดับยาที่ค่อนข้างต่ำก็สามารถที่จะยับยั้งการสร้างและหลั่ง cytokines, ยับยั้งการกระตุ้น inflammatory cell และ microvascular leakage ได้ และสามารถป้องกัน airway hyperresponsiveness ที่ถูกกระตุ้นโดย airway inflammation ได้

6. ผลต่อกล้ามเนื้อกระบังลม (diaphragm) ผลของ theophylline ต่อ respiratory muscle ยังไม่แน่ชัด มีรายงานว่า aminophylline ช่วยเพิ่มความสามารถในการหดตัวของกล้ามเนื้อกระบังลมที่อ่อนล้า (fatigue) ได้²⁶

7. ผลต่อสมอง (brain) theophylline มีผลกระตุ้นต่อสมอง ทำให้เพิ่ม respiratory drive ซึ่งส่งผลให้มีการเพิ่มของ tidal volume ในช่วงการหายใจของคนปกติ²

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

1. Absorption theophylline ในรูปแบบ rapid release formulations ไม่ว่าจะเป็นชนิดน้ำหรือชนิดเม็ดธรรมดา (plain uncoated tablets) จะถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและสม่ำเสมอ^{27, 28} ถึงแม้ว่าอาจจะถูกรบกวนจากอาหาร^{29,30} และยาบางอย่างเช่น antacid^{31, 32} บ้างก็ตาม แต่โดยทั่วไปแล้วถือว่าการดูดซึมของ theophylline เชื่อถือได้ดีในทางคลินิก

การให้ theophylline ในทางเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular, IM) ไม่แนะนำเนื่องจากจะเกิดการตกค้างของยาบริเวณที่ฉีดและการดูดซึมเชื่อถือว่าไม่ได้³³ ประกอบกับกับให้ยาทาง IM จะเจ็บปวดมากจึงไม่แนะนำการให้ยาด้วยวิธีนี้

ส่วนการให้ยาทาง rectum ถึงแม้ว่าจะมีการดูดซึมได้ดี แต่เมื่อให้ยาหลาย ๆ ครั้งจะทำให้การดูดซึมช้าลง ประกอบกับความไม่สะดวกในการให้ยาเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาทางปากซึ่งสะดวกกว่า และมีการดูดซึมที่เชื่อถือได้ ทำให้การให้ยาทาง rectum มีที่ใช้อยู่เฉพาะในรายที่ผู้ป่วยไม่สามารถกินยาได้ เช่น อาเจียน หรือต้องอดอาหารก่อนทำการผ่าตัด¹

ส่วน theophylline ในรูปแบบ slow release formulations พบว่ามีการดูดซึมแตกต่างกันในแต่ละ formulation และถึงแม้ในกลุ่มยาที่สามารถดูดซึมได้หมดก็มีอัตราการดูดซึมที่แตกต่างกันแต่อย่างไรก็ตาม ถ้าระยะเวลาระหว่าง dose ยาเหมาะสมก็สามารถทำให้ระดับยาในเลือดสม่ำเสมอได้ ระดับยาในเลือดขึ้นอยู่กับอัตราการดูดซึม (absorption rate) ซึ่งจะแตกต่างกันแล้วแต่ชนิดของยา, อัตราการกำจัดออก (elimination rate) ซึ่งจะแตกต่างกันแล้วแต่ตัวผู้ป่วย และระยะเวลาระหว่างมียา (dosing interval)¹ ดังนั้นการกำหนดระยะเวลาระหว่างมียาจึงต้องพิจารณาทั้งชนิดของยาและตัวผู้ป่วยเองด้วย

2. Distribution เมื่อ theophylline เข้าสู่กระแสเลือดจะจับตัวกับโปรตีน 40% และอยู่ในรูปอิสระอีก 60%³⁴ การกระจายของยาจากกระแสเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อค่อนข้างรวดเร็ว โดยระดับยาในเลือดจะเท่ากับระดับยาในเนื้อเยื่อภายใน 1 ชั่วโมงหลังการให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ³⁵ theophylline สามารถผ่านจากแม่ไปยังลูกได้โดยผ่านทางรก (placenta)³⁶

และทางน้ำนม (breast milk)³⁷ แต่มีรายงานเพียงเล็กน้อยเท่านั้นถึงผลที่เกิดขึ้นกับทารก theophylline ผ่าน blood brain ช้ากว่า caffeine แต่หลังจากที่มีการกระจายตัวเรียบร้อยแล้วพบว่ามีใน CSF (cerebrospinal fluid) มีระดับยาถึง 90% ของระดับยาในเลือดในทารกคลอดก่อนกำหนด³⁸ และ 50% ในเด็กปกติ³⁹

3. Metabolism theophylline ถูกกำจัดออกโดยการเปลี่ยนแปลงเป็น inactive metabolites ผ่านทางเอนไซม์ cytochrome P 450 ที่ตับประมาณ 85 - 90% ของยาทั้งหมด โดยผ่าน 2 pathways ได้แก่ N - demethylation และ 8 - hydroxylation แล้วขับออกทางปัสสาวะต่อไป^{40, 41} ส่วนการกำจัดยาโดยผ่านทางไตขึ้นอยู่กับ urine flow rate⁴² โดยมีน้อยกว่า 15% ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม ดังนั้นในผู้ป่วยที่การทำงานของไตไม่ปกติจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของยา theophylline⁴³ ยกเว้นในทารกคลอดก่อนกำหนด เนื่องจากยาที่กำจัดออกทางปัสสาวะมีถึง 50%

4. Elimination อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายจะมีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด โดยที่ระดับยาในเลือดสูง จะพบว่ามีอัตราการกำจัดยาในรูปที่มีการเปลี่ยนแปลงแล้วออกจากร่างกายต่ำ แต่การกำจัดยาในรูปเดิมทางปัสสาวะจะมีปริมาณสูง เนื่องจากยามีฤทธิ์ขับปัสสาวะและการกำจัดยาในรูปเดิมที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขึ้นอยู่กับปริมาณปัสสาวะในทำนองเดียวกันที่ระดับยาในเลือดต่ำ การกำจัดยาในรูปที่มีการเปลี่ยนแปลงแล้วจะสูง แต่การกำจัดยาในรูปเดิมจะต่ำ ดังนั้นจะเห็นได้ว่ากลไกการกำจัดยาทั้งสองจะทำงานตรงกันข้ามกัน เพื่อควบคุมระดับยา แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลานาน ๆ ผลของการขับปัสสาวะจะลดน้อยลง ทำให้การกำจัดยาในรูปที่เปลี่ยนแปลงแล้วเด่นขึ้น และเป็นปัจจัยสำคัญในการคิดคำนวณขนาดของยาและเนื่องจาก การกำจัด theophylline จะลดลงเมื่อระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น จึงทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มไม่ได้สัดส่วนกับขนาดของยาที่เพิ่มขึ้น¹

5. Efficacy

Chronic asthma มีการศึกษาพบว่า

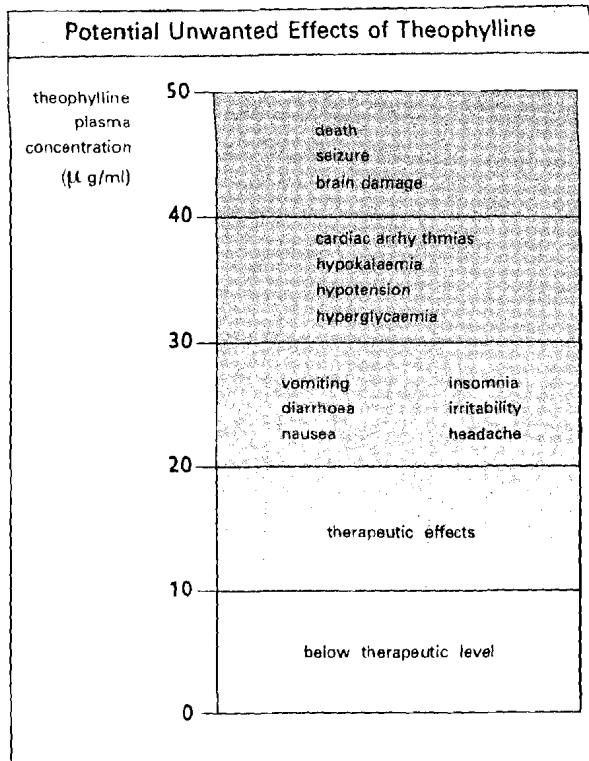
theophylline ช่วยลดอาการในผู้ป่วย chronic asthma และยังช่วยลดจำนวนครั้งของการรักษาเมื่อมีอาการกำเริบด้วย¹ เมื่อเปรียบเทียบกับ oral beta - 2 agonist และ slow - release terbutaline พบว่า theophylline มีผลดีกว่าในการช่วยควบคุม nocturnal asthma^{44, 45} และช่วยควบคุมอาการได้ดีกว่า inhaled beta - 2 agonist ด้วย ถึงแม้ว่า potency จะต่ำกว่าก็ตาม เนื่องจาก inhaled beta - 2 agonist จะได้ผลดีเฉพาะในกรณีที่มีอาการเฉียบพลัน (acute) และใช้ป้องกัน exercise induce asthma นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่ใช้ inhaled steroid และ inhaled beta - 2 agonist อยู่แล้วถ้าเลือกใช้ theophylline แทนที่จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง⁴⁶

Acute asthma ในขณะที่มีหลักฐานยืนยันชัดเจนถึงประโยชน์ของ theophylline ใน chronic asthma แต่ในกรณี acute asthma ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ การศึกษาส่วนใหญ่รายงานว่า theophylline ไม่ได้ช่วยทำให้อาการของผู้ป่วย acute asthma ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ beta - 2 agonist และ corticosteroid⁴⁷ แต่ก็มีบางการศึกษารายงานว่า การให้ theophylline ในห้องผู้ป่วยฉุกเฉินช่วยลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล⁴⁸ และช่วยทำให้ lung function ดีขึ้นเมื่อใช้เป็นยาร่วมรักษาในผู้ป่วยที่รับไว้รักษาตัวแล้ว⁴⁹

ส่วนประโยชน์ในทางคลินิกของ theophylline ที่มีต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเยื่อกระบังลมการเพิ่ม hypoxic ventilatory drive หรือการลด work of breathing ยังคงต้องการการศึกษาต่อไป

6. Side - effect, toxicity และ safety ผลข้างเคียง (side - effect) ของ theophylline จะเริ่มปรากฏให้เห็นเมื่อระดับยาในเลือดสูงกว่า 20 mcg/ml (ตารางที่ 1) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ปวดหัว คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และกระสับกระส่ายไม่สบายตัว นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการหลังกรดมากในกระเพาะอาหาร GF reflux และขับปัสสาวะ ในระดับยาที่ค่อนข้างสูงจะพบการเต้นของหัวใจผิดปกติ (cardiac arrhythmia) ชัก และอาจถึงตายได้⁷

มีบางรายงานกล่าวถึงผลของ theophylline ที่มีต่ออารมณ์ พฤติกรรม และความสามารถในการ



ตารางที่ 1 Dose - related therapeutic and toxic effects of theophylline (from Church MK. Drugs in Asthma Treatment. In : Holgate ST, Church MK : Allergy. London : Gower Medical Publishing. 1993 : 15. 4.)

เรียนรู้ของเด็ก แต่การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาชนิด unblinded study ยังไม่มีการศึกษาที่มีการออกแบบอย่างรัดกุมเพียงพอที่จะยืนยันผลของ theophylline ที่มีต่อเด็กในเรื่องดังกล่าวเลย⁵

ในเรื่องความปลอดภัย (safety) ในการใช้ยา theophylline ได้มีรายงานการศึกษาขนาดใหญ่ 2 รายงานถึงเรื่องดังกล่าว การศึกษาแรกทำในช่วงระยะเวลา 9 ปี ในผู้ป่วยจำนวน 35,000 ราย และได้รับใบสั่งยา 223,000 ใบ พบว่ามีเพียง 35 รายเท่านั้นที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากพิษ (toxicity) ของ theophylline และไม่มีผู้เสียชีวิตเลย⁵⁰ อีกการศึกษาหนึ่งทำในช่วงเวลา 2 ปี โดยเป็นการศึกษาผลการตรวจหาระดับยาในเลือดจำนวน 5557 ตัวอย่าง จากผู้ป่วยที่มารับการรักษาด้วย theophylline จำนวน 230,000 ครั้ง พบว่ามีเพียง 10% ที่มีระดับยาสูงกว่า 20 mcg/ml และ 2.8% (116 ราย) ที่มีระดับยาสูงกว่า 30 mcg/ml และมีผู้เสียชีวิต 7 ราย โดยในกลุ่มผู้ป่วย 116 รายนี้สาเหตุที่ทำให้ระดับยาในเลือด

สูงส่วนใหญ่แล้วเป็นสาเหตุที่ป้องกันได้ถ้าผู้ป่วย, แพทย์ และ เภสัชกรมีความระมัดระวังอย่างเพียงพอในการใช้ยา⁵¹

ดังนั้นจึงอาจจะกล่าวได้ว่าผลข้างเคียงของ theophylline ที่พบได้บ่อยนั้นไม่ค่อยจะรุนแรง และสามารถหลีกเลี่ยงได้ถ้าแพทย์ผู้รักษาสั่งยาให้ผู้ป่วยด้วยวิธีการเพิ่มยาอย่างช้า ๆ ด้วยความระมัดระวัง ตลอดจนผู้ป่วยเองปฏิบัติตามคำสั่งของการใช้ยาอย่างเคร่งครัดด้วยส่วนผลข้างเคียงในเด็กเรื่องอารมณ์, พฤติกรรม และการเรียนรู้ยังคงต้องรอผลการศึกษาที่ออกแบบอย่างรัดกุมต่อไป

Clinical use

Acute severe asthma

ถึงแม้ว่าจะได้มีการให้ aminophylline ทางเส้นเลือดดำเพื่อรักษาผู้ป่วย acute severe asthma มาเป็นเวลากว่า 50 ปี แล้วก็ตาม²¹ ในปัจจุบันนี้บทบาทของ aminophylline ในการรักษาผู้ป่วย acute severe asthma ก็ยังไม่ชัดเจนนัก ในผู้ป่วย acute asthma การให้ aminophylline ทางเส้นเลือดดำได้ผลน้อยกว่าการให้ nebulized beta - 2 agonist⁵² และพบว่าในผู้ป่วย severe asthma ที่มารับการรักษาที่ตึกฉุกเฉินนั้น การให้ aminophylline ทางเส้นเลือดดำรวมไปกับการให้ nebulized beta - c agonists ไม่ได้ทำให้การทำงานของปอดดีขึ้นกว่าการให้ nebulized beta - 2 agonists เพียงอย่างเดียว^{53,54} นอกจากนั้นยังมีรายงานที่กล่าวถึงการให้ aminophylline ทางเส้นเลือดดำในผู้ป่วย acute severe asthma ว่ามีประโยชน์ในการรักษาดังนี้

ในปี ค.ศ. 1993 Carter และคณะได้รายงานว่า theophylline ที่ระดับยา 10 - 20 mcg/ml ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยเรื่อง asthma และได้รับการรักษาด้วย nebulized albuterol รวมไปกับ methylprednisolone ทางเส้นเลือดดำ มีอาการที่ดีขึ้นแต่อย่างใด⁵⁵ Digulio และคณะได้รายงานการศึกษาในปีเดียวกันสรุปว่า ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยเรื่อง asthma นั้น การให้ theophylline ทางเส้นเลือดดำ

เพิ่มในผู้ป่วยที่ได้ inhaled albuterol และ corticosteroid ทางเส้นเลือดดำอยู่แล้วจะไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติม⁵⁶ และในปี ค.ศ. 1994 Strauss และคณะได้สรุปผลการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาดังในโรงพยาบาลด้วยเรื่อง asthma ว่าการให้ aminophylline ทางเส้นเลือดดำไม่ได้ให้ประโยชน์ในการรักษาแต่มีผลข้างเคียงจากการรักษาเพิ่มเติมด้วย⁵⁷

อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 1971 Pietson และคณะได้รายงานการศึกษาพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ FEV₁ ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาด้วย aminophylline ทางเส้นเลือดดำร่วมกับการให้ corticosteroid และ adrenergic agonist aerosol เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเฉพาะ corticosteroid และ adrenergic agonist aerosol เท่านั้น⁵⁸ ในปีค.ศ. 1991 Wrenn และคณะได้รายงานถึงประโยชน์ของการให้ aminophylline ในห้องฉุกเฉินแล้วทำให้ผู้ป่วย acute asthma ที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาดังในโรงพยาบาลลดลง⁴⁸

Chronic asthma

ถึงแม้ว่าจะเป็นที่ยกเถียงกันอยู่ว่า theophylline มีประโยชน์หรือไม่ในการรักษาผู้ป่วย acute asthma แต่ประโยชน์ของ theophylline ในการควบคุมอาการของผู้ป่วย chronic asthma นั้นเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวาง ดังจะเห็นได้จากรายงานการศึกษาต่อไปนี้ Nassit และคณะ (1981) ได้รายงานการศึกษาผู้ป่วยเด็ก 33 คนที่มีอาการ moderate severe asthma และต้องใช้ prednisone 30 mg วันเว้นวัน หรือ beclomethasone dipropionate 550 mcg/day เป็นยาที่ใช้ควบคุมอาการ เมื่อเพิ่ม theophylline เข้าไปในการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีอาการหอบตอนกลางคืนและไอลดลง นอกจากนั้นยังสามารถออกกำลังกายโดยมีอาการหอบลดน้อยลงด้วย⁵⁹ Joad และคณะได้รายงานการศึกษาผู้ป่วย 18 ราย ที่เป็น asthma ในจำนวนนี้ 9 รายไม่ได้ใช้ steroid พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ theophylline เป็น maintenance therapy มีอาการของ asthma น้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้ inhaled albuterol เป็น maintenance therapy⁶⁰ Brenner และคณะ (1988) ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วย chronic asthma ที่มีอาการรุนแรงและยากต่อการควบคุมอาการได้รับยา

theophylline โดยควบคุมระดับยาในเลือดไว้ที่ 12 - 16 mcg/ml, prednisone 10 - 30 mg วันเว้นวัน inhaled beclomethasone dipropionate 400 - 800 mcg/day, nebulized beta - 2 agonist, inhaled anticholinergics และ cromoglycate พบว่าเมื่อหยุดให้ theophylline โดยยังคงให้ยาอื่นเหมือนเดิม ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง และไม่สามารถจะควบคุมอาการได้แม้จะเพิ่มขนาดของ steroid แล้วก็ตาม แต่เมื่อให้ theophylline ใหม่อีกครั้ง สามารถควบคุมอาการของโรคได้⁴⁶ นอกจากนั้นยังมีรายงานการศึกษาถึงประโยชน์ของ slow - release theophylline เมื่อให้ก่อนนอนแล้วสามารถควบคุมอาการของ nocturnal asthma ได้ โดยมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่า slow - release theophylline มีประสิทธิภาพสูงกว่า slow - release oral beta - 2 agonists และ short - acting inhaled beta - 2 agonists ในการควบคุมอาการของ nocturnal asthma^{45, 61-63}

จากการศึกษาดังกล่าวพอจะสรุปได้ว่า theophylline เมื่อให้ร่วมกับ beta agonists และ/หรือ steroid จะเป็นยาที่มีประโยชน์อย่างมากในการควบคุมอาการของผู้ป่วย chronic asthma แต่เนื่องจาก theophylline มีฤทธิ์ bronchodilator น้อยกว่า beta - agonists ตลอดจนเมื่อเพิ่ม theophylline เข้าไปในผู้ป่วยที่ได้รับ beta - agonist ในขนาดที่เหมาะสมอยู่แล้วไม่ได้ทำให้หลอดลมขยายตัวมากขึ้น ดังนั้นประโยชน์ของ theophylline ในการใช้ร่วมกับยาตัวอื่นในการควบคุมอาการของ chronic asthma ไม่น่าจะมาจากฤทธิ์ในการขยายหลอดลมเพียงอย่างเดียว แต่น่าจะมาจากฤทธิ์ anti - inflammatory action ด้วย

Therapeutic range

ระดับยาของ theophylline ในการรักษา asthma แต่เดิมนั้นเชื่อกันว่าที่ระดับ 10 - 20 mcg/ml นั้น น่าจะเป็นระดับยาที่เหมาะสม แต่ในระยะหลังมีการศึกษาที่กล่าววาระดับยา 10 - 15 mcg/ml ก็น่าจะเพียงพอในการรักษา asthma⁶⁴ เนื่องจาก 50% ของฤทธิ์การขยายหลอดลมของ theophylline นั้นจะเกิดขึ้นที่ระดับยา 10 mcg/ml และเมื่อเพิ่มระดับยาเป็น 20 mcg/ml ฤทธิ์ในการขยายหลอดลมจะเพิ่มขึ้นอีก

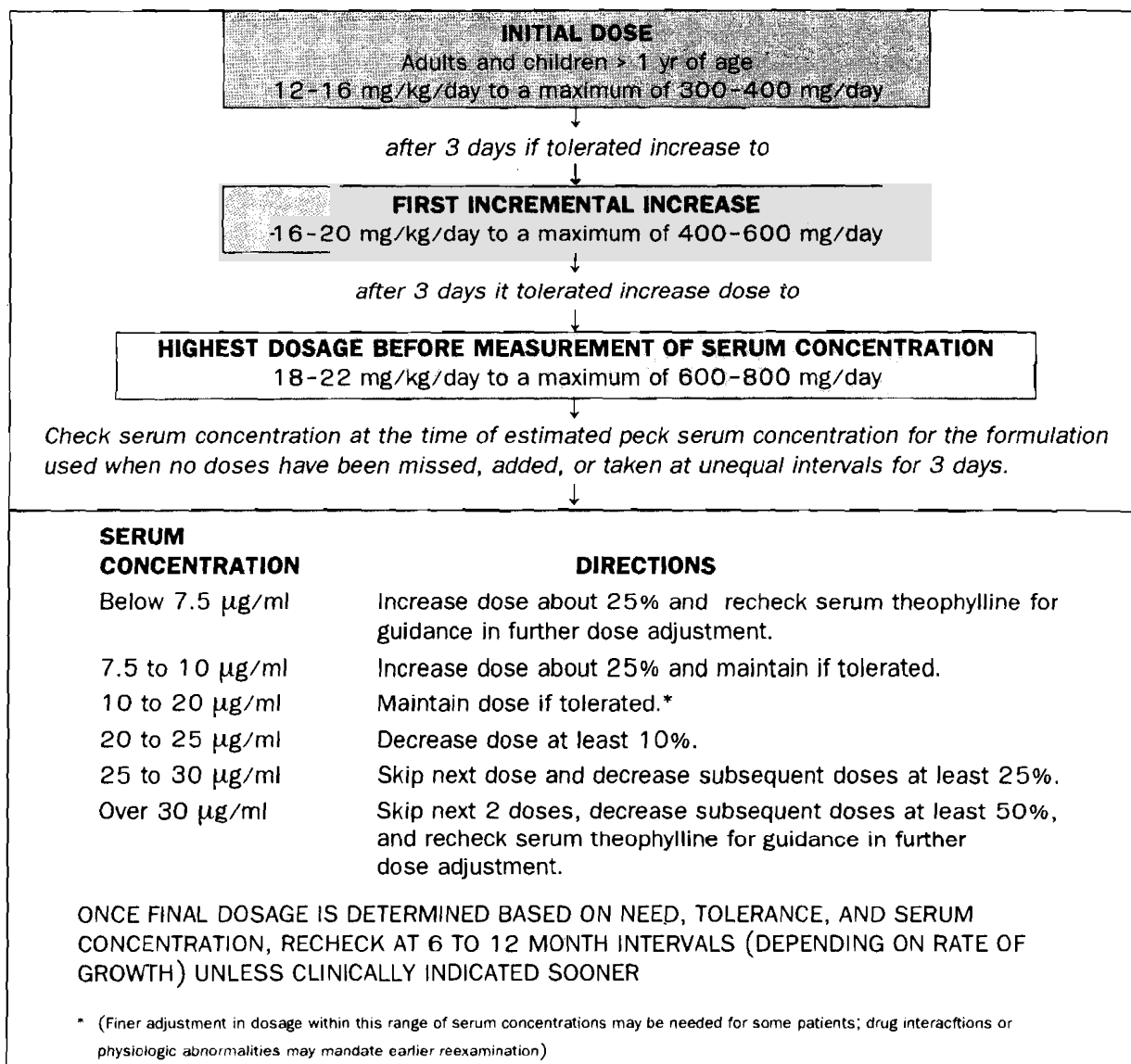
เพียง 17% เท่านั้น⁸⁵ ตลอดจนพบว่าการออกฤทธิ์เป็น anti - inflammation ของ theophylline สามารถจะพบได้ที่ระดับยา 5-15 mcg/ml ดังนั้นเพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของ theophylline ที่อาจพบได้เมื่อระดับยาใกล้เคียง 20 mcg/ml การใช้ระดับยา 5-15 mcg/ml เป็นเป้าหมาย น่าจะมีความเหมาะสมมากกว่าในปัจจุบันนี้²

ในการเริ่มให้ยา theophylline แก่ผู้ป่วย chronic asthma นั้น เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงอันอาจจะเกิดขึ้นได้ วิธีที่เหมาะสมได้แก่ การเริ่มยาด้วยขนาดค่อนข้างต่ำประมาณ 12 - 16 mg/kg/day

หรือสูงสุดไม่เกิน 300 - 400 mg/day หลังจากให้ยาขนาดดังกล่าวแล้ว 3 วัน ผู้ป่วยไม่มีผลข้างเคียงใด ๆ ก็เพิ่มยาขึ้นเป็นลำดับ (ดังตารางที่ 2) จนได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจจึงทำการเจาะหาระดับยาในเลือดเพื่อเป็นการยืนยันระดับยาที่เหมาะสมต่อไป หลังจากนั้นอาจทำการตรวจหาระดับยาในเลือดปีละครั้งต่อไป

Conclusin

Theophylline เป็นยาที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย asthma มาเป็นเวลานานแล้ว และยัง



ตารางที่ 2 Dosage schedule for treatment of chronic asthma (from Weinberger M, Hendeles L. Theophylline. In : Middleton Jr E, Read CE, Ellis Ef, et al. Allergy : Principles and Practice. St. Louis: CV Mosby. 4th ed 1993 ; 841.)

คงมีการใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันนี้ ถึงแม้ว่าจะได้มีการค้นพบยาใหม่ ๆ สำหรับการรักษาผู้ป่วย asthma เพิ่มมากขึ้นก็ตาม theophylline เป็น dimethylated xanthine ซึ่งมีสูตรโครงสร้างพื้นฐานคล้ายคลึงกับสารที่ได้จากธรรมชาติได้แก่ caffeine กลไกในการออกฤทธิ์ของ theophylline ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาโดยละเอียดพบว่ากลไกที่น่าจะเป็นไปได้ ได้แก่ การออกฤทธิ์ขยายหลอดลมโดยการทำให้เป็น PDE inhibitor และการออกฤทธิ์เป็น anti - inflammatory agent ซึ่งกลไกหลังนี้พบได้แม้ในระดับยาที่ไม่สูงนัก theophylline ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วโดยการรับประทานจึงนิยมให้ยาทางปากในผู้ป่วย chronic asthma ยาจะถูก metabolite ที่ตับแล้วขับออกทางไตในรูปเดิมประโยชน์ของ theophylline ในการรักษาผู้ป่วย acute asthma ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ แต่ประโยชน์ในผู้ป่วย chronic asthma นั้นมีหลักฐานที่สนับสนุนชัดเจน (ซึ่งพอจะสรุปได้ว่าเป็นผลมาจากกลไกในการทำงานของ theophylline หลายกลไกด้วยกัน แต่ที่มีบทบาทที่สำคัญได้แก่การขยายหลอดลมและการเป็น anti-inflammatory agent) ส่วนในเรื่องผลข้างเคียงที่รุนแรงพบไม่มากนักและสามารถหลีกเลี่ยงได้ถ้าใช้ยาอย่างระมัดระวังเพียงพอ นอกจากนี้ก็ยังไม่มีการศึกษาที่ออกแบบอย่างรัดกุมเพียงพอกล่าวถึงผลกระทบในเรื่องอารมณ์ พฤติกรรม และการเรียนรู้ในเด็ก อันเป็นผลมาจาก theophylline จึงอาจกล่าวได้ว่า theophylline ยังคงจัดเป็นยาที่มีความสำคัญในการช่วยควบคุมอาการในผู้ป่วย chronic asthma และ nocturnal asthma อยู่ โดยเฉพาะสำหรับประเทศไทยซึ่งปัญหาทางด้านเศรษฐกิจยังคงเป็นปัจจัยที่สำคัญมากสำหรับผู้ป่วยเรื้อรังที่จำเป็นต้องใช้ยาในระยะยาว

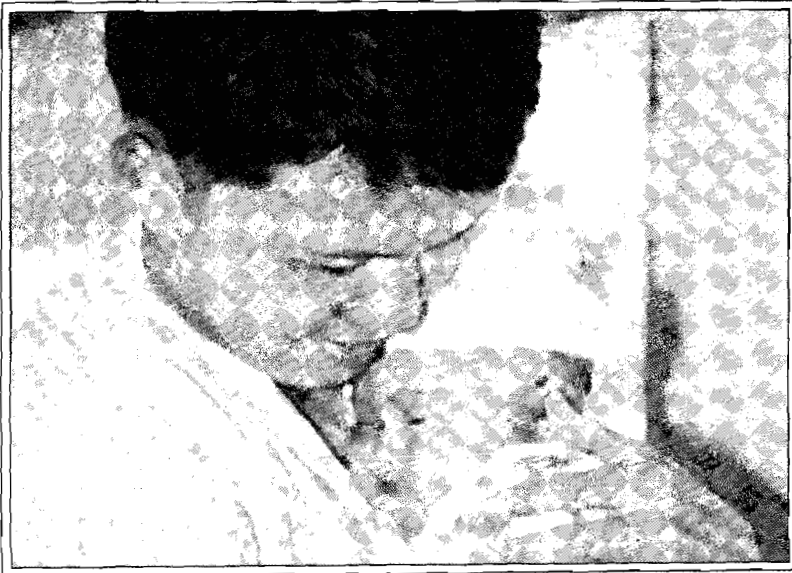
เอกสารอ้างอิง

- Weinberger M, Handeles L. Theophylline In : Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Allergy : Principles and Practice. St. Louis : CV Mosby 4 th ed 1993 ; 816 - 55.
- Jenne JW : Two New Roles for Theophylline in the Asthmatic? Journal of Asthma 1995 ; 32 (2) : 89 - 95.
- Benditt DG, Benson DW, Kreitt J, et al. Electrophysiologic effects of theophylline in young patients with recurrent symptomatic bradyarrhythmias. Am J Cardiol 1983 ; 52 : 1223.
- Weinberger M. Treatment of chronic asthma with theophylline, ISI Atlas Sci 1988 ; 297 : 1506.
- Milgrom H, Bender B. Current Issues in the Use of Theophylline. Am Rev Respir dis 1993 ; 147 : 533 - 9.
- Milgrom H : Theophylline. In: Bush RK (ed) Immunology and Allergy Clinics of North America Philadelphia : W.B. Saunders company 1993 : 819 - 38.
- Chrech MK : Drugs in Asthma Treatment. In: Holgate ST, Church MK : Allergy. London Gower Medical Publishing 1993 : 152 - 55.
- May CD : History of the introduction of Theophylline into the treatment of asthma. Clin Allergy 1974 ; 4 : 211.
- Svedmyr N. Xanthines. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC (eds) Asthma Basic Mechanism and Clinical Management. London : Academic Press 1988 : 607.
- Svedmyr N, Sjikimonsen BG. Drugs in the treatment of asthma. In : Widdicombe J (ed) Respiratory Pharmacology. Oxford : Pergamon press 1981 : 657.
- Murad F. Effects of phosphodiesterase inhibitors and the role of cyclic nucleotides in smooth - muscle relaxation In : Andersson KE, Persson CGA (eds). Anti - Asthma Xanthines and Adenosine. Amsterdam : Excerpta Medica 1985 : 10.
- Persson CGA. Experimental lung actions of xanthines. In : Andersson KE, Persson CGA (eds). Anti - Asthma Xanthines and Adenosine. Amsterdam : Excerpta Medica 1985 : 61.
- Barnes PJ, Pauwels RA : Theophylline in the management of asthma : time for reappraisal ? Eur Respir J 1994 ; 7 : 579 - 91.
- Fredholm BB, Persson CGA. Xanthine derivatives as adenosine receptor antagonists. Eur J Pharmacol 1982 ; 81 : 673 - 6.
- Cushley MJ, Tattersfield AE, Holgate ST. Adenosine induced bronchoconstriction in asthma : antagonism by inhaled theophylline. Am Rev Respir Dis 1984 ; 129 : 380 - 4.
- Bjork T, Gustafsson LE, Dahlen SE. Isolated bronchi from asthmatics are hyperresponsive to adenosine, which apparently acts indirectly by liberation of leukotrienes and histamine. Am Rev Respir Dis 1992 ; 145 : 1087 - 91.
- Mann JS, Holgate ST. Specific antagonism of adenosine induced Bronchoconstriction in asthma by oral theophylline. Brit J Clin Pharmacol 1985 ; 85 - 92.
- Higbee MD, Kumar M, Galant SP. Stimulation of endogenous catecholamine release by theophylline : a proposed additional mechanism of theophylline effects. J Allergy Clin Immunol 1982 ; 70 : 377 - 82.
- Ishizaki T, Minegishi A, Morishita A, et al. Plasma catecholamine concentration during a 72 hour aminophylline infusion in children with acute asthma. J Allergy Clin Immunol 1986 ; 92 : 146 - 54.
- Barnes PJ. Endogenous catecholamines and asthma. J Allergy Clin Immunol 1986 ; 77 : 791 - 5.
- Coskey LA, Bitting J, Roth MD : Inhibition of natural killer cell activity by therapeutic levels of theophylline. Am J Respir Cell Mol Biol 1993 ; 9 : 659 - 65.
- Ward AJM, McKenniff M, Evans JM, et al. Theophylline - An immunomodulatory role in asthma ? Am Rev Respir Dis 1993 ; 147 : 518 - 523.
- Kidney JC, Dominguez M, Taylor P, et al. Airway lymphocyte infiltration in asthma increase after withdrawing chronic theophylline treatment. Am J Respir Crit Care Med 1994 ; 149 : A 280.
- Dent G, Gienbycz MA, Rabe KF, et al. Theophylline suppresses

- human alveolar macrophage respiratory burst through phosphodiesterase inhibition *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 ; 10 : 565 - 72.
25. Spatafora MM, Chiappara G, Merendino AM, et al. Theophylline suppresses the release of tumor necrosis factor - alpha by blood monocytes and alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1994;7:223- 8.
26. Wanke T, Merkle M, Zifko U, et al. The effect of aminophylline on the force - length characteristics of the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 1545 - 9.
27. Hendeles L, Weingerger M, Bighley L. Absolute Bioavailability of oral theophylline *Am J Hosp Pharm* 1977 ; 34 : 525.
28. Upton RA, Sansom L, Guentert TW et al: Evaluation of the absorption from 15 commercial theophylline products indication deficiencies in currently applied bioavailability criteria. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1980 ; 8 : 229.
29. Heimann G, Murgescu J, Bergt U : Influence of food intake on bioavailability of theophylline in premature infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1982 ; 22 : 171.
30. Welling PG, Lyons LL, Craig WA, et al. Influence of diet and fluid on bioavailability of theophylline. *Clin pharmacol Ther* 1975;17:475.
31. Arnold La, Suprbeck GA, Shelver WH et al. Effect of antacid on gastrointestinal absorption of theophylline. *Am J Hosp Pharm* 1976 ; 36 : 1059.
32. Shargel L, Stevens JA, Fuchs JE et al. Effect of antacid on bioavailability of theophylline from rapid and time - release drug products. *J Pharm Sci* 1981 : 70 : 599.
33. Waxler SH, Schack Ja. Administration of aminophylline (theophylline ethylenediamine) *JAMA* 1950 ; 143 : 736.
34. Shaw LW, Fields L, Mayoc KR. Factors influencing theophylline serum protein binding *Clin Pharmacol ther* 1982 ; 32 : 490.
35. Levy G, Koysooko R : Pharmacokinetic analysis of the effect of theophylline on pulmonary function in asthmatic children. *J Pediatr* 1975 ; 86 : 789.
36. Arwood LL, Dasta JF, Friedman C. Placental transfer of theophylline : Two case reports. *Pediatrics* 1979 ; 63 : 844.
37. Stec GP, Greenberger P, Ruo TI, et al. Kinetics of theophylline transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1980 ; 28 : 404.
38. Somani SM, Khanna NN, Bada HS : Caffeine and theophylline : Serum/CSF correlation in premature infants. *J Pediatr* 1980;1091.
40. Tang - Liu DDS, Williams RL, Riegelman S : Non - linear theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1982 ; 31 : 358.
41. Lohmann SM, Miech RP. Theophylline metabolism by the rat liver microsomal system. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196: 213.
42. Levy G, Koysooko R. Renal clearance of theophylline in man. *J Clin Pharmacol* 1976 ; 16 : 329.
43. Bauer La, Bauer SP, Blouin RA. The effect of acute and chronic renal failure of theophylline clearance. *J Clin Pharmacol* 1982 ; 22 : 65.
44. Wilkens JH, Wilkens H, Heins M, et al. Treatment of nocturnal asthma : the role of sustained - release theophylline and oral beta - 2 - mimetics. *Chronobiol Int* 1987 ; 4 : 387.
45. Heins M, Kutin L, Oellerich M, et al. Nocturnal asthma : slow - release terbutaline versus slow - release theophylline therapy. *Eur Respir J* 1988 ; 1 : 306.
46. Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, et al. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988; 18:143.
47. Littenberg G. Aminophylline treatment in severe, acute asthma. *JAMA* 1988 ; 259 : 1678.
48. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Int Med* 1991 ; 115 : 241.
49. Vozeh S, Kewitz G, Perruchoud A, et al. Theophylline serum concentration and therapeutic effect in severe acute bronchial obstruction : the optimal use of intravenously administered aminophylline. *Am Rev Resp Dis* 1982 ; 125 : 181.
50. Derbu LE, Jick SS, Langlois JC, et al. Hospital admissions for xanthine toxicity. *Pharmacotherapy* 1990 ; 10 : 112.
51. Sessler CN. Theophylline toxicity : clinical features of 116 consecutive cases. *Am J Med* 1990 : 88 : 567.
52. Bowler SD, Mitchell CA, Armstrong JG. Nebulized fenoterol and IV aminophylline in acute severe asthma *Eur. J Resp Dis* 1987 ; 70 : 280 - 3.
53. Fanta C, Rossing T, Mc Fadden E. Treatment of acute asthma : is combination therapy with sympathomimetics and methyl-xanthines indicated ? *Am J Med* 1986 ; 80 : 5 - 10.
54. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg P. Aminophylline increase the toxicity but not efficacy of an inhaled beta - adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985 ; 132 : 283 - 6.
55. Carter E, Cruz M, Chesrown S, et al. Efficacy of intravenously administered theophylline in children hospitalized with severe asthma. *J Pediatr* 1993 ; 122 (3) : 470 - 6.
56. DiGiulio GA, Kerckmar CM, Krug SE, et al. Hospital treatment of asthma lack of benefit from theophylline given in addition to nebulized albuterol and intravenously administered corticosteroid. *J Pediatr* 1993 ; 122 (3) : 464 - 9.
57. Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, et al. Aminophylline therapy does not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 205 - 10.
58. Pierson WE, Bierman CW, Stamm SJ, VanArsdel PP. Double - blind trial of aminophylline in status asthmaticus *Pediatrics* 1971 ; 642 - 6.
59. Nassif EG, Weinberger M, Thomson R, et al. The value of maintenance theophylline in steroid - dependent asthma. *N Engl J Med* 1981 ; 71 : 304.
60. Joad JP, Ahrens RG, Lindgren SD, et al. Relative efficacy of maintenance therapy with theophylline, inhaled albuterol, and the combination for chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 79 : 79 - 85.
61. Barnes PJ, Greening AP, Neville L, et al. Single dose slow - release aminophylline at night prevent nocturnal asthma. *Lancet* 1982 ; 299 - 301.
62. Martin RJ, Pak J. Overnight theophylline concentrations and effects on sleep on lung function in chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 540 - 4.
63. Zwillich CW, Neagey SR, Cicutto, et al. Nocturnal asthma therapy : inhaled bitolterol versus sustained - release theophylline. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 470 - 4.
64. Fairshier RD, Busse WW : Theophylline - How much is enough ? *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 77 : 646.
65. Holford NHG, Sheiner LB. Understanding the dose - effect relationship : clinical application of pharmacokinetic - pharmacodynamic models. *Clinical pharmacokinetics* 1981 ; 6 : 429 - 453.

บันทึกเกียรติยศ

Hall of Frame



นายวรวิทย์ ดับดิวัฒนทรัพย์

นายแพทย์ 5

รักษาการในตำแหน่งผู้อำนวยการ
โรงพยาบาลอุ้มผาง

นายแพทย์วรวิทย์ ดับดิวัฒนทรัพย์ บัณฑิตแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ รุ่นที่ 1 ปฏิบัติงาน ณ โรงพยาบาลอุ้มผาง อำเภออุ้มผาง จังหวัดตาก ด้วยความอดทนและเสียสละ จนเป็นที่ประจักษ์ต่อสาธารณชน ได้รับรางวัลดีเด่นมากมาย นับเป็นความภูมิใจต่อคณะแพทย์ และมหาวิทยาลัย เป็นอย่างยิ่ง กองบรรณาธิการ ขอนำประวัติและผลงานบันทึกเป็นเกียรติไว้สืบไป.

สถานที่ปฏิบัติงาน : โรงพยาบาลอุ้มผาง อำเภออุ้มผาง จังหวัดตาก 63170 โทร.(055) 561016, 561121

ที่อยู่ปัจจุบัน : โรงพยาบาลอุ้มผาง

ประวัติส่วนตัว : เกิดวันที่ 12 สิงหาคม 2510 อายุ 28 ปี

สถานภาพสมรส : โสด

ประวัติการศึกษา : จบชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 3 ที่โรงเรียนหนองแหวนวิทยา อ.พนมสารคาม จ.ฉะเชิงเทรา
จบชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 6 ที่โรงเรียนเบญจมราชรังสฤษฎิ์ อ. เมือง จ. ฉะเชิงเทรา
จบชั้นปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ รุ่นที่ 1 เคยเป็นประธานสโมสรนิสิตคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ประวัติการทำงาน : เริ่มรับราชการเมื่อวันที่ 1 เมษายน 2534 ตำแหน่ง นายแพทย์ 4 ประจำโรงพยาบาลอุ้มผาง เมื่อวันที่ 19 พฤษภาคม 2535 รักษาการในตำแหน่งผู้อำนวยการโรงพยาบาลอุ้มผางจนถึงปัจจุบัน

- ได้เลื่อนเงินเดือน 2 ขั้น ปี 2536

- ได้รับรางวัลผู้อำนวยการโรงพยาบาลชุมชนดีเด่นของกระทรวงสาธารณสุข ปี 2537

- ได้รับรางวัลแพทย์ชนบทดีเด่น กองทุนนายแพทย์กนกศักดิ์ พลเกษร มูลนิธิแพทย์ชนบท ปี 2538