

## การใช้ยา theophylline ในเด็กทารก

ยุพาพร ปรีชากุล, ธีราพร สุภาพันธุ์

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## The use of theophylline in the infant

Yupaporn Preechagoon, Teeraporn Supabandhu

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University

### I. บทนำ

Theophylline ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์เพื่อรักษาโรคหอบหืดและโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังตั้งแต่ปี ค.ศ. 1927 สำหรับการใช้ในเด็กทารกเพิ่งมีการรายงานเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1973 โดยพบว่าสามารถช่วยลดความถี่ในการเกิดภาวะหยุดหายใจชั่วขณะ (apnea) ได้ ต่อมาได้มีการใช้ theophylline ในผู้ป่วยเด็กทารกมากขึ้นโดยใช้ในการรักษาภาวะหยุดหายใจชั่วขณะในทารกคลอดก่อนกำหนด ใช้ในผู้ป่วยเด็กที่ต้องการจะหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจและใช้เพื่อขยายหลอดลมในทารกที่มีภาวะผิดปกติในหลอดลมและปอด<sup>1,2,3</sup> แต่อย่างไรก็ตามการใช้ theophylline ในเด็กทารกควรใช้อย่างระมัดระวัง เนื่องจากข้อจำกัดสองประการ คือ ข้อจำกัดอันเนื่องมาจากตัวผู้ป่วยทารกและข้อจำกัดอันเนื่องมาจากคุณสมบัติของยา กล่าวคือ ข้อจำกัดด้านตัวผู้ป่วยทารกที่มีการเจริญเติบโตและมีพัฒนาการทางด้านสรีรวิทยาอย่างรวดเร็วส่งผลให้กระบวนการทางเภสัชจลนพลศาสตร์ในทารกมีความแตกต่างจากในผู้ใหญ่และทำนายได้ยาก นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อกระบวนการทางเภสัชจลนพลศาสตร์ในทารก ได้แก่ ภาวะของทารกที่คลอดก่อนกำหนด อายุหลังคลอด อัตราการเจริญเติบโตและสภาวะการเจ็บป่วยของทารกในขณะนั้น<sup>4</sup> สำหรับข้อจำกัดอันเนื่องมาจากคุณสมบัติของยา theophylline นั้น พบว่า theophylline มีช่วงห่างระหว่างระดับยาที่ให้ผลในการรักษาและระดับยาที่ทำให้เกิดพิษแคบ (narrow therapeutic index) รวมทั้งมีฤทธิ์ข้างเคียงมากเนื่องจากการที่ยามีฤทธิ์ต่อหลายระบบในร่างกายจึงเป็นเหตุผลสำคัญที่ต้องมีการใช้ด้วยความระมัดระวังโดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ในเด็กทารก<sup>5</sup>

### II. กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Theophylline มีกลไกที่ระดับเซลล์ คือ

1. ยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยน cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ไปเป็น 5-AMP ทำให้มีการสะสมของ cAMP ซึ่งมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบ
  2. ยับยั้งการหลั่ง SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis) รวมทั้ง histamine จาก mast cell
  3. การยับยั้ง adenosine receptors โดยเป็น competitive antagonist
  4. เปลี่ยนแปลงแคลเซียมภายในเซลล์ซึ่งจะเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย
  5. ฤทธิ์อื่นๆ เช่น การเป็น prostaglandin antagonist กระตุ้นการหลั่ง catecholamine จาก adrenal medulla
- แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการทดลองที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ theophylline พบว่ายาที่มีฤทธิ์ต่อหลายระบบในร่างกายดังต่อไปนี้

#### 1. ระบบประสาทส่วนกลาง

กระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจที่ medullary center และลด threshold ของศูนย์ควบคุมการหายใจในการตอบสนองต่อก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์<sup>6,9</sup>

#### 2. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

เพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบของหัวใจทำให้มีผลเพิ่มการสูบฉีดโลหิตของหัวใจ (cardiac output) และลดแรงต้านการไหลเวียนของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) โดยการคลายกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดทั่วร่างกาย แต่เพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (cere-

brovascular resistance) และลดการไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (cerebral blood flow) โดยยังไม่ทราบกลไกที่ยาทำให้หลอดเลือดในสมองหดตัว<sup>5,6</sup>

**3. ระบบขับถ่าย**

มีผลเพิ่มอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ทำให้ไตมีการผลิตปัสสาวะมากขึ้นและเร่งการขับถ่ายน้ำและเกลือแร่ซึ่งอาจทำให้ทารกเกิดภาวะขาดน้ำได้<sup>5,6</sup>

**4. ระบบทางเดินอาหาร**

ลดการเคลื่อนไหวนของทางเดินอาหาร เพิ่มการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารและน้ำย่อย pepsin โดยการยับยั้งฤทธิ์ของ adenosine ที่ parietal cell คลายกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหาร ท่อทางเดินน้ำดีและกล้ามเนื้อหูรูดของทางเดินอาหาร<sup>5</sup>

**5. ระบบทางเดินหายใจ**

มีผลทำให้การสร้าง surfactant เพิ่มขึ้น การขับออกของเสมหะดีขึ้น การหดตัวของกล้ามเนื้อกะบังลมดีขึ้น ช่วยให้กล้ามเนื้อของระบบทางเดินหายใจทนทานต่อการล้า ขยายหลอดลม ขยายเส้นเลือดแดง arteriole ที่ไปยังปอด (pulmonary arteriole) มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและลดการตอบสนองของหลอดลมต่อสิ่งแปลกปลอม (allergen)<sup>5</sup>

**6. ผลต่อการเผาผลาญคาร์โบไฮเดรตและไขมัน**

สามารถเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดในทารกคลอดก่อนกำหนดโดยเป็นผลมาจากการกระตุ้น hepatic glycogen phosphorylase โดย cAMP และ cAMP จะเปลี่ยน glycogen ไปเป็น glucose 1-phosphate และยับยั้ง glycogen synthetase และ theophylline อาจทำให้เกิดความบกพร่องต่อการสร้างไขมันในสมองของเด็กทารกที่ได้รับการรักษาภาวะหยุดหายใจชั่วคราวเนื่องจากมีการทดลองในหลอดแก้วที่ให้ theophylline แก่ glial cell ที่กำลังแบ่งตัว พบว่าเกิด uncoupling ของ DNA synthesis และ sterol synthesis แต่ก็ยังไม่ทราบถึงกลไกและความสำคัญที่ methyl xanthines มีต่อการสังเคราะห์ไขมันในทารกคลอดก่อนกำหนด เนื่องจากการศึกษาติดตามทางด้านระบบประสาทในทารกที่ได้รับ methyl xanthines ในการรักษาภาวะหยุดหายใจชั่วคราวยังมีอยู่อย่างจำกัด<sup>5</sup>

**II. เกสัชจลนพลศาสตร์**

**1. การดูดซึมยา**

การใช้ theophylline ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 1 ปีจะใช้ในรูปแบบที่เป็นยาน้ำที่ไม่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์<sup>10,11,13</sup> ซึ่งการดูดซึมของ theophylline ในทารกจะแตกต่างไปจากในผู้ใหญ่ กล่าวคือในทารกจะมีค่าชีวอนูเคราะห์ (bioavailability) ประมาณร้อยละ 80-100 ในขณะที่ผู้ใหญ่มีค่าประมาณร้อยละเปอร์เซ็นต์ เนื่องจากอิทธิพลของสภาวะร่างกายของเด็กที่มี

ผลต่อการดูดซึมยา เช่น ทารกแรกเกิดจะมีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารน้อยกว่าในผู้ใหญ่และจะค่อยๆ มีค่าใกล้เคียงกับค่าต่ำสุดในผู้ใหญ่เมื่อทารกอายุประมาณ 3 เดือน จากภาวะดังกล่าวอาจทำให้การดูดซึมและค่าชีวอนูเคราะห์ในทารกแรกเกิดเพิ่มขึ้นได้เนื่องจาก theophylline มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน แต่การที่ทารกมีเวลาที่ใช้ขับสารออกจากกระเพาะอาหาร (gastric emptying time) ยาวนานจึงทำให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารนานขึ้นและผ่านไปสู่ลำไส้เล็กช้าลง มีผลทำให้ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมและความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดลดลง สำหรับผลของอาหารต่อการดูดซึม พบว่าอาหารมีผลทำให้ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของ theophylline จะมีค่าสูงสุดในเลือดเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม<sup>5</sup> ดังนั้นเมื่อบริหารยาผ่านทางเดินอาหารและต้องการการออกฤทธิ์ของยาที่รวดเร็วจึงควรรับประทานยาตอนท้องว่าง

ในทางการรักษาไม่นิยมใช้ยาในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น (sustained-release) ในเด็กทารกถึงแม้ว่าจะมีข้อดีเมื่อใช้ในผู้ใหญ่โดยทำให้ระดับยาในเลือดคงที่มากกว่า แต่ทารกแรกเกิดมีระยะเวลาที่ยาอยู่ในลำไส้ (intestinal transit time) น้อยกว่า 8 ชม. จะทำให้การดูดซึมไม่สมบูรณ์และมีความแปรปรวนมากโดยพบว่ามีผลิตภัณฑ์ในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นถูกขับถ่ายทางอุจจาระก่อนที่จะถูกดูดซึม<sup>10,11</sup>

เมื่อต้องการให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงของการรักษาอย่างรวดเร็วจะนิยมให้ยาทางหลอดเลือดดำ ด้วยอัตราความเร็วคงที่ (intravenous infusion) โดยในการให้แบบขนาดเพิ่ม (loading dose) นิยมให้นาน 30 นาที ส่วนขนาดปกติ (maintenance dose) จะให้แบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็วคงที่ (continuous intravenous infusion) เพื่อให้ระดับยาที่สภาวะคงที่มีค่าสม่ำเสมอ และควรหลีกเลี่ยงการให้ยาอย่างรวดเร็วเนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ขึ้นได้และไม่ควรให้ยา theophylline โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากจะทำให้เกิดอาการปวดและระคายเคืองมาก โดยเฉพาะในทารกมีกล้ามเนื้อเล็ก มีการไหลเวียนโลหิตไปยังกล้ามเนื้อน้อยทำให้มีการดูดซึมที่ไม่สม่ำเสมอและมักให้ระดับยาในเลือดที่ต่ำกว่าระดับยาที่ให้ผลในการรักษา<sup>5</sup> สำหรับการให้ยาแบบสวนทวาร (rectal enema) จะมีการดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ทั้งในเด็กทารกและในผู้ใหญ่แต่ต้องใช้เวลาในการดูดซึมนานประมาณ 15-30 นาที ส่วนการให้ในรูปยาเหน็บ (rectal suppositories) จะมีการดูดซึมยาที่ช้าและไม่สม่ำเสมอ ให้ระดับยาที่ต่ำกว่าระดับที่ให้ผลในการรักษา ก่อให้เกิดความระคายเคืองและอาจเกิดอาการแพ้ที่ผิวหนังบริเวณที่ให้ยา (contact dermatitis) ในผู้ป่วยบางราย<sup>5,12</sup> ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาการให้ยาทาง

ผิวหนังซึ่งมีข้อดีคือ ยาไม่ถูกทำลายก่อนที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด มีผลข้างเคียงน้อย ให้ระดับยาที่คงที่และสามารถหยุดการให้ยาได้โดยการลอกออกจากผิวหนัง แต่การให้ยาริธีนี้ควรให้เป็น maintenance dose หลังจากให้ loading dose ทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามยังต้องมีการพัฒนาระบบการส่งผ่านยาทางผิวหนังอีกมาก และยังไม่มีการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบดังกล่าว<sup>13</sup>

**2. การกระจายตัวของยา**

Theophylline มีการกระจายไปสู่เนื้อเยื่อทั่วร่างกายหลังการดูดซึมได้อย่างรวดเร็วภายในเวลา 30 นาทีหลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำเสร็จสิ้น ซึ่งการกระจายตัวของ theophylline เป็นชนิด two-compartment model โดยมีซีรัมเป็น compartment แรก ส่วน bronchioles และ peripheral tissue อื่นๆ เป็น compartment ที่สอง เมื่อยาถูกดูดซึมยาส่วนใหญ่จะกระจายตัวไปทั่วของเหลวภายนอกเซลล์ (extracellular fluid) มีเพียงส่วนน้อยที่เข้าไปอยู่ในของเหลวภายในเซลล์ (intracellular fluid) และยาสามารถผ่าน blood-brain barrier ได้<sup>14,15</sup>

ปริมาตรการกระจายตัวของ theophylline ในเด็กแรกเกิดและเด็กทารกจะมีค่ามากกว่าในเด็กโตและในผู้ใหญ่ (ตารางที่ 1) ทั้งนี้อธิบายได้จากการที่ทารกมีปริมาตรของของเหลวภายนอกเซลล์ (extracellular volume) มากกว่าและมีการจับกับโปรตีนในเลือด (protein binding) ได้ต่ำกว่า<sup>6</sup> โดยพบว่าในทารกแรกเกิด theophylline จับกับโปรตีนในเลือดได้ต่ำกว่าในผู้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 36 และร้อยละ 40 ตามลำดับ<sup>5,16</sup>

**3. การแปรสภาพยา**

กระบวนการแปรสภาพยา theophylline ในทารกและในเด็กโตจะแตกต่างจากในผู้ใหญ่ กล่าวคือ ในทารกจะมีการแปรสภาพยาอย่างช้าๆ และจะเพิ่มขึ้นจนกระทั่งอายุ 1 ปี หลังจากนั้นในช่วงอายุระหว่าง 1-9 ปีจะมีการแปรสภาพยาเร็วกว่าผู้ใหญ่ กระบวนการดังกล่าวจะเกิดขึ้นในตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 mixed function oxidase enzyme

ซึ่งอยู่ที่ endoplasmic reticulum ของเซลล์ตับ โดยจะเกิดปฏิกิริยา demethylation เปลี่ยน theophylline ไปเป็น 3-methylxanthine และ 1-methylxanthine โดย CYP1A2 ขณะที่ CYP2E1 และ CYP3A3 จะเร่งปฏิกิริยา hydroxylation ให้ได้ 1,3-dimethyluric acid ในผู้ใหญ่จะมี theophylline ส่วนน้อยประมาณร้อยละ 5-15 ถูกขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง แต่ในเด็กทารกจะมีการขับออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงสูงถึงร้อยละ 50 เนื่องจากในทารกยังมีการทำงานของเอนไซม์ที่แปรสภาพยาไม่สมบูรณ์<sup>5,17,18</sup> ดังนั้นการใช้ยาในเด็กทารกจึงควรมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสม นอกจากนี้ในทารกแรกเกิดจะเกิดปฏิกิริยา N7-methylation ของ theophylline ไปเป็น caffeine ได้ ซึ่งพบได้เฉพาะในเด็กทารกเท่านั้น<sup>13</sup> การที่ theophylline ถูกแปรสภาพไปเป็น caffeine ที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานในทารกแรกเกิดอาจทำให้มีการสะสม caffeine จนถึงความเข้มข้นที่ให้ผลทางเภสัชวิทยา<sup>7</sup> ซึ่งอาจเกิดการเสริมฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือเกิดพิษจากยาได้เพราะ methyl xanthines ทั้งสองมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเช่นเดียวกัน สำหรับปฏิกิริยาการเปลี่ยน theophylline ไปเป็น caffeine นี้มีความสำคัญจนอายุประมาณ 4-6 เดือนเนื่องจากการกำจัดยามีการพัฒนาตามวัยของทารกทำให้การกำจัด caffeine จะเพิ่มขึ้นและไม่สะสมอยู่นาน<sup>5</sup>

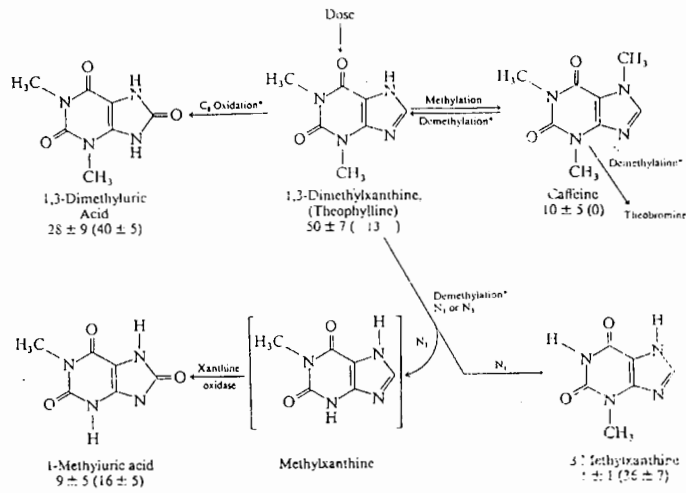
นอกจากนี้พบว่ายังมี metabolites อื่นๆ ที่ขับออกทางปัสสาวะเช่นเดียวกับกับ caffeine ได้แก่ 1,3-dimethyluric acid, 1-methyluric acid, 3-methylxanthine และ theophylline ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง สำหรับ 1-methyluric acid และ 3-methylxanthine นั้นพบในปัสสาวะในปริมาณเพียงเล็กน้อยเนื่องมาจากการเกิดปฏิกิริยา demethylation สำหรับ N1 และ N3 ยังพัฒนาไม่เต็มที่ นอกจากนี้ยังพบ theobromine ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของการ demethylation ของ caffeine ในทารกที่รักษาด้วย theophylline อีกด้วย<sup>19</sup> (รูปที่ 1)

**4. การขับถ่ายยา**

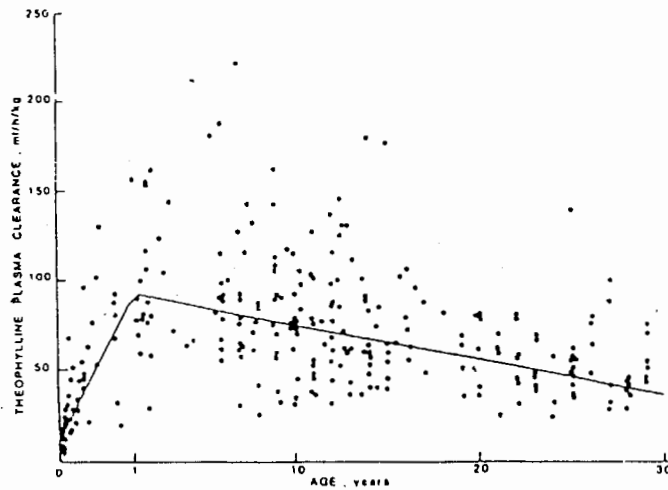
ค่าการกำจัดยา theophylline มีความสัมพันธ์กับอายุ (รูปที่ 2) โดยในทารกแรกเกิดจะมีการกำจัดหลักโดยการ

ตารางที่ 1 ปริมาตรการกระจายตัวของ theophylline และร้อยละของน้ำภายในร่างกายเด็กและผู้ใหญ่<sup>11,22</sup>

	Vd (l/kg)	Total body water (%)	Extracellular water (%)	Intracellular water (%)
Neonates	0.7-0.8	75	35-44	33
Infants	0.5-0.6	60	23	37
Children	0.45-0.5	-	26-30	-
Adults	0.47 ± 0.08	50-60	20	40



รูปที่ 1 รูปแบบการแปรสภาพยา theophylline ในทารกและในผู้ใหญ่ ตัวเลขด้านล่าง คือ ร้อยละของ theophylline และ metabolites ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะโดยค่าในวงเล็บเป็นของผู้ใหญ่<sup>5,10</sup>



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุและการกำจัดยา theophylline<sup>24</sup>

ตารางที่ 2 ค่าการกำจัดยาและค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของ theophylline ในประชากรกลุ่มต่าง ๆ<sup>10</sup>

Population (mean age)	Total body clearance (ml/hr/kg)	Half-life (hr)
Premature (7.5 days)	17.4	30 ± 6.3
Premature (41 days)	38.4	20 ± 5.3
Term infants < 6 m (18 weeks)	48.0	24
Term infants 6 -11 m (34 weeks)	120.0	0.8 - 8.6
1 - 4 years (2.5 years)	102.0	1.9 - 5.5
4 -12 years (9.4 years)	96.0	-
13 -15 years (14 years)	54.0	-
Adult (non-smoker)	40-51	8.1 ± 2.4

ขับออกทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงและเปลี่ยนไปเป็นการกำจัดทางตับโดยจะมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับในเด็กโต และในผู้ใหญ่เมื่อทารกอายุครบ 1 ปี<sup>16,20</sup> ในทารกแรกเกิดที่อายุน้อยกว่า 1 ปีมีการกำจัดยาน้อยกว่าในเด็กโตและในผู้ใหญ่ ดังนั้นขนาดยาที่ใช้ปกติจะทำให้ระดับยา theophylline และ caffeine ในเลือดเพิ่มขึ้นและอาจทำให้เกิดพิษได้<sup>5</sup> ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น

#### IV. การศึกษาทางเภสัชจลนพลศาสตร์เกี่ยวกับ การใช้ theophylline ในเด็กทารก

การศึกษาทางเภสัชจลนพลศาสตร์เกี่ยวกับการใช้ theophylline ในเด็กทารกโดยรวมพบว่ามีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ได้ผลไม่ค่อยตรงกันนัก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากจำนวนประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อย มีข้อจำกัดทางด้านการออกแบบการศึกษาที่ไม่สามารถกำหนดให้มีกลุ่มควบคุมได้รวมทั้งข้อจำกัดด้านจริยธรรม เช่น ไม่สามารถเจาะเลือดได้บ่อยทำให้ได้จำนวนตัวอย่างเลือดน้อยเกินไปหรือมีตัวอย่างเลือดเพียงตัวอย่างเดียวในขณะที่ทารกมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาไปอย่างรวดเร็ว ทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ได้ไม่เป็นไปตามสภาวะร่างกายของทารกในปัจจุบัน หรือตัวอย่างเลือดที่ได้ อาจไม่ใช่ความเข้มข้นของยาที่ระดับคงที่ อย่างไรก็ตามพบว่า theophylline ที่ให้ในเด็กทารกสามารถช่วยลดการเกิดภาวะหยุดหายใจชั่วคราวในทารกคลอดก่อนกำหนดได้ดี ซึ่งข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนพลศาสตร์ของ theophylline ในเด็กทารกได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

บางการศึกษาได้กล่าวถึงปัจจัยทางด้านการเจริญเติบโตที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย เช่น Giacchia และคณะพบว่าค่าครึ่งชีวิตของ theophylline ในเด็กมีค่ามากกว่าในผู้ใหญ่เนื่องจากเด็กทารกมีอัตราการกำจัดยาต่ำกว่าเพราะมีการทำงานของเอนไซม์ในตับที่ยังไม่สมบูรณ์ Gilman และคณะรายงานว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างค่าการกำจัดยากับอายุหลังคลอด (correlation coefficient ( $r$ ) = 0.23,  $p$ =0.002) ซึ่งเท่าๆ ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการกำจัดยากับอายุครรภ์รวมกับอายุหลังคลอด (postconceptional age) ( $r$  = 0.20,  $p$ =0.008) Dothey และคณะพบว่าตัวชี้วัดที่ดีที่สุดของค่าครึ่งชีวิต คืออายุหลังคลอด (postnatal age) ( $r$  = 0.98,  $p$ <0.001) และการศึกษาของ Lee และคณะที่ทำการศึกษากลุ่มเภสัชจลนพลศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) ในเด็กคลอดก่อนกำหนด พบว่าค่าการกำจัดยาขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัวและอายุหลังคลอด ส่วนปริมาตรการกระจายตัวจะขึ้นกับน้ำหนักตัวและค่าชีวอนูเคราะห้ได้เท่ากับ 0.918 เมื่อให้ยา

โดยการรับประทาน แต่ในบางการศึกษาพบว่าให้ผลตรงกันข้าม เช่น การศึกษาของ Neese และ Soyka ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์กับอายุในครรภ์หรืออายุหลังคลอดหรือระยะเวลาที่ใช้ theophylline ในการรักษา Latini และคณะ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างค่าครึ่งชีวิตกับอายุในครรภ์ในช่วง 25 วันแรกของชีวิต Jones และ Baillie พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างค่าการกำจัดยากับอายุในครรภ์หรืออายุหลังคลอด<sup>1,4,5,12,16,46</sup>

วิถีทางการให้ยาส่วนใหญ่จะบริหารยาโดยการให้ยาทางหลอดเลือดดำหรือการให้ยาโดยการรับประทาน สำหรับการศึกษากการให้ยาทางทวารหนักที่มีการรายงานว่าได้ผลทางการรักษาดี ได้แก่ การศึกษาทางคลินิกของ Kuzemko และ Paala ในปี ค.ศ. 1973 พบว่าการให้ยา theophylline ในเด็กทารกแรกเกิดสามารถลดความถี่ในการเกิด apneic spells ได้<sup>22,23</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Karlsson และคณะที่ศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ประชากรในเด็กคลอดก่อนกำหนดเมื่อให้ยาในรูปแบบยาเหน็บทวารพบว่า  $Cl/F$  (clearance/bioavailability) และ  $V/F$  (volume/bioavailability) ขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัว ได้เสนอว่าการให้ยาทาง rectal administration เป็นทางเลือกหนึ่งที่สามารถใช้ได้เนื่องจากให้ระดับยา theophylline อยู่ในช่วงการรักษา (5-12 มก./มล.) มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั้งหมด

#### V. ภาวะที่มีการรักษาด้วย theophylline ในเด็กทารก

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้ขึ้นทะเบียนตำรับยา theophylline สำหรับใช้เพื่อบรรเทาอาการและป้องกันการเกิดโรคหอบหืด และใช้รักษาภาวะหลอดลมตีบจากโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังและถุงลมโป่งพอง แต่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับการใช้ในเด็กทารก โดยระบุเป็นเพียงข้อบ่งใช้ที่ไม่มีในฉลากยา (unlabeled uses)<sup>1,2,3,44,48</sup> ซึ่งรายละเอียดของการใช้ theophylline ในเด็กทารกมีดังต่อไปนี้

##### 1. ภาวะหยุดหายใจชั่วคราว (Apnea)

ภาวะหยุดหายใจชั่วคราว คือ ภาวะการหยุดหายใจ ไม่มีอากาศผ่านรูจมูกเป็นระยะเวลายาวนานกว่า 20 วินาที หรือการที่ไม่มีอากาศผ่านรูจมูกในเวลาสั้นกว่า 20 วินาที แต่มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา ได้แก่ มีอาการเขียว อัตราการเต้นของหัวใจลดลงต่ำกว่า 100 ครั้งต่อนาที ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ทารกเสียชีวิต<sup>2,25,26,27</sup> ภาวะหยุดหายใจชั่วคราวมักจะเกิดขึ้นเมื่อทารกอายุครรภ์น้อยเนื่องจากมีการควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาทในก้านสมองส่วนศูนย์ควบคุมการหายใจที่ยังเจริญไม่เต็มที่ทำให้ความสามารถใน

ตารางที่ 3 สรุปข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนพลศาสตร์ของ theophylline ในเด็กทารก<sup>1,4,5,12,16,46</sup>

Authors of published study	Study group	Dose	Serum concentration (µg/ml) <sup>a</sup>	Serum half-life (hr) <sup>a</sup>	Other data <sup>b</sup>
Shannon et al	17 prematures (0.95-2.4 kg BW)	1.5-4 mg/kg/d PO q 6 hr	15 ± 7(SD) (7-32)		
Aranda et al	6 prematures (25-32 wk)	3.2-6 mg/kg/ IV q 8-12 hr	13-36 (range)	30 ± 7 (14-58)	V <sub>d</sub> 0.7 l/kg
Giacioia et al	8 prematures (26-32 wk)	0.5-2 mg/kg PO q 6 hr	11-18	20 (13-29)	V <sub>d</sub> = 0.9 l/kg (variable) Cl = 39 mg/hr/kg
Cottancin et al	6 prematures (32 wk)	2.5-3 mg/kg PO or rectally q 12 hr	5-7 (approx. mean range)	28 (22-23)	V <sub>d</sub> = 0.9 l/kg
Neese and Soyka et al	12 prematures (28-36 wk)	loading: 6.4 mg/kg rectally at 0 and 12 hr maintenance: 3.2 mg/kg rectally q 12 hr	11.8 (6-20)	30 (12-54)	V <sub>d</sub> = 0.3 l/kg
Peabody et al	10 prematures (27-34 wk)	loading: 6.2 mg/kg rectally at 0 and 12 hr maintenance: 3.2 mg/kg rectally q 12 hr	10-16	12-54	
Dietrich et al	9 neonates (26-32 wk)	loading: 5 mg/kg IV maintenance: 1.2 mg/kg IV q 8 hr	2.6 (0-12), trough levels		
Gabriel et al	6 premature (30-32 wk)	loading: 4.4 mg/kg IV maintenance: 0.9 mg/kg IV q 8 hr	11 ± 3.5 (5-15)	26 ± 7 (SD)	
Latini et al	27 prematures (29-33 wk)	Maintenance: 2.6-4.5 mg/kg IV	3-24 (approx.)	27 ± 7 (N=7)	V <sub>d</sub> = 0.4 l/kg (N=7) Cl = 13 ± 3 mg/hr/kg
Boutroy et al	27 prematures (31 ± 2 wk)	loading: 4 mg/kg + 3 mg/kg 6 hr later PO maintenance: 2 mg/kg PO q 6 hr	12 ± (4-43) (17-74)	32 ± 13	K <sub>el</sub> = 0.023
Gerhardt et al	14 premature (30 wk)	1.7 mg/kg IV q 6 hr	10.2 ± 0.7		
Brazier et al	33 prematures	3 mg/kg PO q 6-8 hr	13 -15 (mean)	30 ± 7	V <sub>d</sub> = 1.0 l/kg Cl = 24 ± 5 mg/kg/hr
Bada et al	8 prematures (<33 wk)	loading: 5 mg/kg IV maintenance: 1 mg/kg IV q 12 hr	< 30 wk: 3.6 ± 2.5 30-33wk: 2.5 ± 2.2		
Jones and Baillie	14 prematures (25-30 wk)	loading: 5-8 mg/kg IV maintenance constant IV infusion (4.4 mg/kg/ q 24 hr)		34 ± 8 (N=4)	V <sub>d</sub> = 0.7 l/kg Cl = 18.6 ± 4.8 ml/hr/kg (N= 11)
King et al	6 prematures (28-37 wk)	5 mg/kg PO * 1		35.5 (24-64)	
Milsap et al	11 prematures (27-32 wk)	loading : 2.5-3 mg/kg PO maintenance: 0.7mg/kg PO q 8hr	3.9 ± 0.2 (2.9-4.7)	28 (22-23)	
Myers et al	7 prematures (28-34 wk)	loading: 2.5 mg/kg PO maintenance: 0.7 mg/kg PO q 8 hr	3.3 ± 0.2 (2.8 ± 3.9)	30 (12-54)	

ตารางที่ 3 สรุปข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนพลศาสตร์ของ theophylline ในเด็กทารก<sup>1,4,5,12,16,46</sup> (ต่อ)

Authors of published study	Study group	Dose	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>	Serum half-life (hr) <sup>a</sup>	Other data <sup>b</sup>
Grygiel and Birkett	6 prematures (28-32 wk)	4.1 mg/kg q 24 hr	11.4-0.8		
Lagercrantz et al	6 prematures (28-31 wk)	loading: 10-11 mg/kg IV maintenance: 2-3 mg/kg IV q 12 hr	7-15		
Kelly and Shannon	22 full-term infants (4-47 days old)	7.5 mg/kg q 24 hr (6-12 mg/kg q 24 hr)	11 $\pm$ 4 (6-19)		
Botani et al	12 prematures (26-35 wk)	loading: 5.5 mg/kg IV maintenance: 1.1 mg/kg IV q 12 hr			Cl = 14.5 ml/hr/kg
Somani and Khanna	7 prematures (26-35 wk)	loading: 5 mg/kg + 3 mg/kg IV maintenance: 2 mg/kg IV q 12 hr	12.7 (CSF = 10.0) (saliva = 7.3)		
Gerhardt et al	14 premature (30 wk)	loading: 6 mg/kg IV maintenance: asphyxiated: 2.1 mg/kg IV q 24 hr normal: 3.9 mg/kg IV q 24 hr			asphyxiated: Cl = 10.8 $\pm$ ml/hr/kg normal: Cl = 20.1 $\pm$ 2.6 ml/hr/kg V <sub>d</sub> = 0.8 l/kg
Nahata et al	19 prematures (27-33 wk)	4-7 mg/kg/d	3.5-11.2		Cl = 16.8-30.6 ml/hr/kg
Rosen et al	13 neonates (postnatal age 4-8 months)	5 mg/kg/d		4.8 $\pm$ 1.5	Cl = 5.34 $\pm$ 1.86 ml/hr/kg
Dothey et al	9 prematures (25-30 wk)	loading: 5.5 mg/kg maintenance: 1.1 mg/kg/dose IV q 8 hr		29.2 $\pm$ 13.2	Cl = 1.39 $\pm$ 0.6 ml/hr/kg
Roberts et al	10 prematures (26-34 wk)	loading: 6 mg/kg PO maintenance: 2 mg/kg PO q 8 hr	9.8 (6.6-13)		
Baley et al	12 prematures (26-35 wk)	loading: 5 mg/kg PO maintenance: 1-2 mg/kg IV or PO q 24 hr	7.8 $\pm$ 0.4 (mean peak 11.8 $\pm$ 0.9)		
Lonnerholm et al	17 prematures (28-34 wk)	loading: 4.74 mg/kg PO maintenance: 2.41-2 mg/kg PO q 12 hr	10-15 $\mu\text{g/ml}$		6-11 days old: Cl = 16.8 $\pm$ 0.4 ml/hr/kg 35-38 days old: Cl = 22.9 $\pm$ 1.3 ml/hr/kg 64-69 days old: Cl = 30.9 $\pm$ 2.5 ml/hr/kg
Karlsson et al	35 neonates (postnatal ages 2-80 days)	loading: 10 mg/kg PO maintenance: 10 mg/kg/d in divided doses (rectal suppository)	3-20 mg/l	1.6 $\pm$ 0.7	Cl/F = 40 $\pm$ 2 ml/hr/kg V/F = 1.3 $\pm$ 0.2 l/kg
Lee TC et al	82 premature (postnatal age 2-50 days)	loading: 6 mg/kg PO maintenance: 3 mg/kg IV or PO q 12 hr			Cl (l/hr) = 0.0000123* BW (g) + 0.000377* postnatalage(days) Vd (l) = 0.000937* BW (g), F=0.918

<sup>a</sup>Values shown represent means  $\pm$  SE (average concentration reached after dosing that may or may not be under steady-state conditions) or ranges of peak values attend. Values in parentheses are ranges unless otherwise noted.

<sup>b</sup>Vd = volume of distribution (determined by a variety of techniques); Cl = plasma theophylline clearance; Kcl = elimination constant

การเพิ่มการหายใจเพื่อตอบสนองต่อ CO<sub>2</sub> ไม่ไวพอ อาการมักเริ่มเกิดเมื่ออายุ 1-2 วัน ถ้าอายุเกิน 7 วันแล้วยังไม่เกิดก็มักไม่เกิดอีก แต่ทารกที่เกิดภาวะหยุดหายใจชั่วขณะมีโอกาสดเกิดซ้ำๆ ได้อีกจนกว่ามีการพัฒนาของก้านสมองอย่างเต็มที่ นั่นคือมีอายุครรภ์รวมกับอายุหลังคลอดประมาณ 34-36 สัปดาห์ ภาวะนี้จะหยุดไปเอง<sup>28,29,30</sup> ระดับยาในเลือดเพื่อการรักษาภาวะหยุดหายใจชั่วขณะ คือ 5-10 มคก./มล.<sup>13,31</sup> กลไกการออกฤทธิ์ของ theophylline ในการรักษาภาวะหยุดหายใจชั่วขณะ<sup>5,30,32,33</sup> ได้แก่

1. กระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจทำให้ศูนย์ควบคุมการหายใจทำงานเพิ่มขึ้น
2. เพิ่มความไวของศูนย์ควบคุมการหายใจต่อ CO<sub>2</sub> และ/หรือ ลด threshold ต่อ CO<sub>2</sub>
3. ต้านฤทธิ์ adenosine ซึ่งเป็น neurotransmitter ที่กดการหายใจ
4. มีผลโดยตรงต่อกะบังลม ทำให้กะบังลมหดตัวดีขึ้นและเมื่อยาล้าช้าลง

**2. ภาวะผิดปกติในหลอดลมและปอด (Bronchopulmonary dysplasia, BPD)**

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) คือ ภาวะผิดปกติในหลอดลมและปอด ซึ่งเป็นโรคเรื้อรังของปอดที่พบในทารกและเด็กโต เชื่อว่าเกิดจากความไม่สมบูรณ์ของโครงสร้างของเนื้อปอดและผนังทรวงอก การขาดสารลดแรงตึงผิวซึ่งพบมากในทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อย<sup>26</sup> มีทารกที่เป็น BPD มากกว่า 7,000 รายในแต่ละปีในประเทศสหรัฐอเมริกาและร้อยละ 10-15 ของทารกที่เป็น BPD จะเสียชีวิต<sup>34</sup> สำหรับการรักษ BPD ได้มีการนำเอา theophylline มาใช้พบว่า สามารถกระตุ้นศูนย์หายใจ ทำให้หลอดลมขยาย เพิ่มความยืดหยุ่นของปอด (lung compliance) ลดแรงต้านทานของทางเดินอากาศหายใจ (pulmonary resistance) และทำให้กะบังลมหดตัวดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลในการเป็นยาขับปัสสาวะอย่างอ่อนจึงอาจช่วยลดน้ำที่อยู่ในช่องเซลล์ของปอด (interstitial lung fluid) อีกด้วย<sup>26,35</sup> ระดับในเลือดเพื่อการรักษา BPD คือ 5-15 มคก./มล.<sup>13,31</sup>

**3. การหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจ (Weaning from mechanical ventilation)**

เด็กที่ใช้เครื่องช่วยหายใจนานๆ จะเกิด diaphragmatic atrophy และ fatigue การใช้ theophylline จะช่วยทำให้กะบังลมหดตัวดีขึ้นและเมื่อยาล้าช้าลงส่งผลทำให้ผนังทรวงอกคงสภาพได้ดีและเพิ่มปริมาตรของก๊าซทั้งหมดที่เหลืออยู่ในปอดหลังจากหายใจออกตามปกติ (functional residual capacity) ซึ่งมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ต้องการเลิกใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยทารกที่จะออกจากเครื่องช่วยหายใจจะต้องมี

พยาธิสภาพของปอดดีขึ้นและต้องมีอัตราและความลึกของการหายใจด้วยตนเองปกติ อาจให้ theophylline ต่อประมาณ 5 วันหลังจากทารกออกจากเครื่องช่วยหายใจแล้ว<sup>26,36</sup>

**4. โรคหอบหืด (Asthma)**

โรคหอบหืดเป็นโรคที่พบได้บ่อยและปัญหาสำคัญในเด็ก สำหรับอุบัติการณ์การเกิดของโรคเป็นเรื่องยากที่จะบอกตัวเลขแน่นอน เนื่องจากแพทย์ส่วนใหญ่มักจะไม่ได้การวินิจฉัยว่าเป็นหอบหืด โดยเฉพาะในเด็กเล็กที่อายุต่ำกว่า 2 ปีแต่จะเลี้ยงไปวินิจฉัยว่าเป็น wheezing bronchitis แทน กลไกในการรักษาหอบหืดของ theophylline ได้แก่ การทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม ทำให้การรับเสมหะเพิ่มขึ้น เป็นผลทำให้เสมหะถูกขับออกได้ดีขึ้น<sup>37</sup>

**VI. ขนาดยาที่ใช้และวิธีการให้ยา**

ขนาดยา theophylline ที่ใช้ในเด็กทารกโดยเฉพาะอย่างยิ่งในทารกคลอดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิดยังไม่มีรูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมกับสภาวะร่างกายของผู้ป่วยเด็กทารกแต่ละราย จึงควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากผู้ป่วยเด็กทารกจะมีการกำจัดยาได้น้อยกว่าในเด็กโตและในผู้ใหญ่ ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในเด็กทารกได้แสดงไว้ในตารางที่ 4

วิธีการให้ยาในเด็กมีทั้งแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทางทวารหนักและโดยการรับประทาน theophylline ละลายน้ำได้ไม่ดี ซึ่งการละลายน้ำเป็นปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่มีผลต่อการดูดซึมของยาเมื่อให้โดยการรับประทาน สำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำจำเป็นต้องใช้สารละลายยาที่เจือจางมากๆ หรือเลือกใช้เกลือของ theophylline ที่ละลายน้ำได้ดีกว่า เช่น aminophylline anhydrous (theophylline ethylenediamine) ซึ่งมีค่าเทียบเท่ากับ theophylline anhydrous ร้อยละ 85<sup>44,49</sup> โดยปริมาณของ theophylline ที่มีอยู่ในเกลือชนิดต่างๆ ที่สังเคราะห์ขึ้นมาเพื่อให้มีการละลายน้ำที่ดีขึ้นจะมีความสำคัญในการคำนวณขนาดการใช้ยา เช่น ฉีด aminophylline ขนาด 1.25 มก./กก. เทียบเท่ากับ theophylline ประมาณ 1 มก./กก. สำหรับการให้โดยการรับประทานควรใช้ยาน้ำเชื่อมที่ไม่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ (non-alcoholic syrup) เพื่อต้องการหลีกเลี่ยงการใช้แอลกอฮอล์ในเด็กทารกเนื่องจากแอลกอฮอล์มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบต่างๆ ของร่างกายเช่น กดระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้หลอดเลือดขยาย ทำให้อุณหภูมิร่างกายลดต่ำลงและถ้าระดับแอลกอฮอล์ในซีรัมสูงจะกดศูนย์ควบคุมการหายใจ อาจทำให้ทารกเสียชีวิตได้<sup>50,51</sup> โดยการให้ยาจะใช้ syringe ในการตวงยาและถ้าให้ยาทาง feeding tube ต้อง flush ท่อด้วย



ตารางที่ 4 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาในเด็กทารก<sup>13,36,44</sup>

Theophylline Dosage Guidelines for infants			
Indication	Age	Initial maintenance dose	Therapeutic range
Neonatal apnea	Premature infants ≤ 24 days postnatal 24 days postnatal	loading dose : 5 mg/kg maintenance dose: 1 mg/kg q 12 hours 1.5 mg/kg q 12 hours	5-10 µg/ml
Bronchopulmonary dysplasia	Infants (Preterm to < 1 years)	7 mg/kg initially followed by 3 mg/kg/dose q 6 hr plus diuretics (chlorothiazide 20 mg/kg/dose and spironolactone 1.5 mg/kg/dose given twice daily orally)	5-15 µg/ml
Asthma	Infants (6 to 52 weeks)  under 6 months over 6 month Children 6-12 months Children 1-9 years Children 9-12 years Children 12-16 years	loading dose: mg/kg/hr = (0.008)(age in weeks)+0.21 maintenance: [(0.2 * age in weeks) + 5] * kg = 24 hr dose in mg Divide into q 8 h dosing Divide into q 6 h dosing 15-22 mg/kg/d 22 mg/kg/d 20 mg/kg/d 18 mg/kg/d	10-15 µg/ml
Ventilator weaning	Infants 2-6 months 6-12 months	loading dose : 5 mg/kg maintenance dose : 6-15 mg/kg/d : 15-22 mg/kg/d	10-15 µg/ml

นำตามด้วยทุกครั้ง

สำหรับผลิตภัณฑ์ theophylline ที่ใช้ในทารกที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในรูปแบบน้ำเชื่อมจะมี theophylline ความเข้มข้น 50 มก./ 5 มล. และมี glyceryl guaiacolate เป็นส่วนประกอบรวมในปริมาณ 90 มก. (ASIANBRON®, BRONCHIL®) และ 30 มก. (ASMA-DEC®)<sup>52</sup> นอกจากนี้ที่โรงพยาบาลต่างๆ มักมีการผลิตยา theophylline syrup ขึ้นใช้เอง เช่นที่ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นได้มีการผลิต theophylline syrup ในความเข้มข้น 5 มก./มล.<sup>52</sup>

กระบวนการแปรสภาพของ theophylline สามารถถูกยับยั้งได้ระหว่างที่มีภาวะ acute febrile illness และขณะที่ได้รับยาที่ยับยั้งการแปรสภาพยา theophylline ดังนั้นจึงควรลดขนาดยาลง เพื่อป้องกันการเกิดพิษจาก theophylline โดย American Academy of Pediatrics แนะนำให้ลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งในผู้ป่วยที่มีไข้ยาวนานกว่า 24 ชม. นอกจากนี้ควรมีการปรับขนาดยาตามระดับยา theophylline ในเลือด จนกว่าผู้ป่วยจะหายจากภาวะการเจ็บป่วยดังกล่าว และสามารถกลับมาใช้ theophylline ในขนาดปกติได้<sup>38</sup> จากตารางที่ 4 จะเห็นวาระดับยา theophylline ที่ใช้ในการรักษาจะมีความแตกต่างกันในแต่ละสภาวะโรค ซึ่งแต่ละสภาวะโรคก็จะพบในช่วงอายุที่

แตกต่างกัน เช่น ภาวะหยุดหายใจชั่วขณะจะเกิดในทารกคลอดก่อนกำหนดระดับยา theophylline ที่ใช้ในการรักษาคือ 5-10 มก./มล. ซึ่งต่ำกว่าระดับยาที่ใช้ในการรักษาหอบหืดที่มักพบในเด็กทารกที่โตขึ้นทั้งนี้เนื่องมาจากหลายปัจจัยที่ทำให้ต้องการระดับยาแตกต่างกัน ได้แก่

1. กลไกการออกฤทธิ์ที่ต้องการในแต่ละสภาวะโรคมียุทธศาสตร์ที่แตกต่างกัน เช่น ในภาวะหยุดหายใจชั่วขณะเราต้องการให้ theophylline กระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจและเพิ่มความไวต่อ CO<sub>2</sub> ซึ่ง theophylline ทำให้เกิดผลดังกล่าวได้ด้วยความเข้มข้นในเลือดต่ำ (5-10 มก./มล.) แต่ในโรคหอบหืดเราต้องการให้ theophylline ออกฤทธิ์เป็นยาขยายหลอดลมซึ่งผลดังกล่าวจะเกิดเมื่อความเข้มข้นของ theophylline ในเลือดมีค่าสูงกว่า (10-15 มก./มล.) ดังนั้นการทำให้เกิดกลไกที่ต้องการในการรักษาภาวะต่างๆ กัน จะใช้ความเข้มข้นของ theophylline ในเลือดต่างกัน

2. ทารกแรกเกิดจะมีสัดส่วนของยาในรูปอิสระ (free fraction) ของ theophylline มากกว่าดังนั้นจะมียาในส่วนที่ออกฤทธิ์สูงกว่าในผู้ใหญ่

3. พบว่ามี caffeine ในพลาสมาของทารกแรกเกิดที่ได้รับ theophylline ซึ่ง caffeine เป็น metabolite ที่มีฤทธิ์ ดังนั้นถึงแม้ว่าจะวัดระดับยา theophylline ได้ในระดับปกติ

แต่การมี caffeine ร่วมด้วยจะทำให้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเพิ่มขึ้นจนอาจเกิดพิษได้ถึง แม้จะมีการรายงานว่าการใช้ยา theophylline ในวัยทารกมีประสิทธิภาพดีและปลอดภัยแต่ก็มีข้อควรคำนึงถึงอีกมาก เช่น การเลือก maintenance dose ที่มีความหลากหลายให้มีความเหมาะสมในแต่ละช่วงอายุของวัยทารก (รูปที่ 3) ทั้งนี้เนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของทารกที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วโดยเฉพาะผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับซึ่งใช้เอนไซม์ซึ่งมีจำนวนจำกัดและยังทำงานได้อย่างไม่สมบูรณ์อันอาจก่อให้เกิดพิษได้ถ้าได้รับยาในขนาดสูงเกินไป จึงควรให้ความสำคัญกับการเลือกขนาดยาที่ใช้ในเด็กทารกเป็นพิเศษ ควรมีการติดตามวัดระดับยาในเลือดอย่างสม่ำเสมอและควรมีการศึกษาถึงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ให้มากขึ้นเนื่องจากเป็นปัจจัยสำคัญในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย<sup>17</sup>

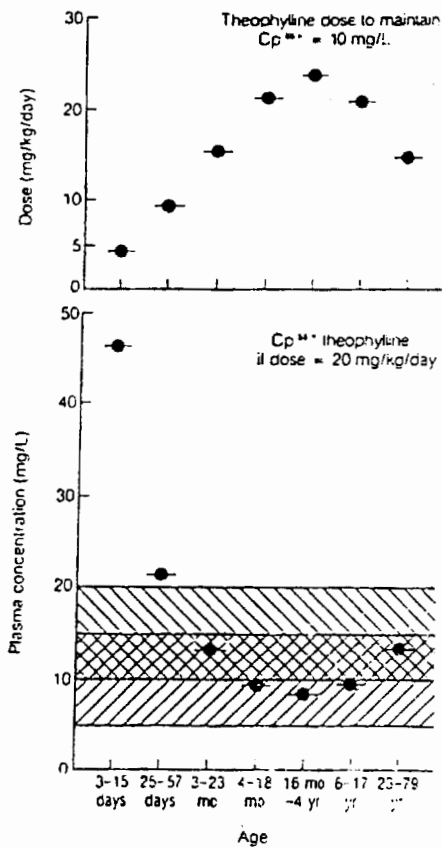
### VII. การปรับขนาดยาในผู้ป่วยเด็กที่มีไตและตับผิดปกติ

ทารกที่มีอายุมากกว่า 3 เดือนและในผู้ใหญ่ theophylline ถูกแปรสภาพที่ตับเป็นส่วนใหญ่ มีเพียงร้อยละ 10 เท่านั้นที่ถูกขับถ่ายในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางไต ซึ่งไม่พบว่ามีภาวะสะสมของ active metabolites แม้แต่ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย ดังนั้นในทารกที่มีอายุมากกว่า 3 เดือนจนถึงวัยผู้ใหญ่ที่มีความผิดปกติของไตจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาอย่างไรก็ตามในทารกแรกเกิดจะมี theophylline ที่ถูกขับออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางไตสูงถึงร้อยละ 50 แต่เนื่องจากยังไม่พบข้อมูลของการปรับขนาดยา theophylline ตามอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ดังนั้นทารกแรกเกิดที่มีความผิดปกติของไตจำเป็นต้องจะมีการติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิดและอาจลดขนาดยาตามการทำงานของไตผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยเด็กทารกและผู้ใหญ่ที่มีความผิดปกติของตับพบว่าจะมีการกำจัดยาลดลงถึงร้อยละ 50 ดังนั้นต้องคอยติดตามวัดระดับยาในเลือดและลดขนาดยาตามความเหมาะสม<sup>2</sup>

### VIII. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Theophylline มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อหลายระบบในร่างกาย จึงมีผลทำให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ต่อหลายระบบในร่างกายเช่นกัน พบว่าในผู้ใหญ่เมื่อระดับยา theophylline สูงเกิน 20 มก./มล. มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 75 ที่เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องนอนไม่หลับ กระสับกระส่าย สำหรับในทารกแรกเกิดอาจ

พบอาการดังกล่าวได้เมื่อระดับยา theophylline สูงเกิน 10 มก./มล. สำหรับอาการพิษที่ไม่รุนแรงที่มักพบในทารกแรกเกิด ได้แก่ น้ำหนักตัวไม่เพิ่มขึ้น นอนไม่หลับกระสับกระส่ายและหัวใจเต้นเร็ว ซึ่งเป็นสัญญาณให้ระวังการเกิดพิษที่พบได้ทั่วไปในผู้ใหญ่ เช่น สั่น ชักความดันโลหิตสูง และหัวใจเต้นผิดจังหวะ อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่พบในเด็กทารกที่ใช้ theophylline ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ชาคิ้ว รีเฟล็กซ์ไว อาการสั่น ชัก และอาจเสียชีวิตได้ ถึงแม้ว่า theophylline จะมีช่วงห่างระหว่างระดับยาที่ให้ผลในการรักษาและระดับยาที่ทำให้เกิดพิษแคบและสามารถทำให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้ในหลายระบบในร่างกาย แต่พบว่าการวัดระดับยา theophylline ในเลือดสามารถบอกถึงระดับยาที่ให้ผลในการรักษาหรือระดับยาที่สามารถทำให้เกิดพิษได้ ดังนั้นจึงสมควรอย่างยิ่งที่จะมีการติดตามวัดระดับยาใน



รูปที่ 3 ขนาดยา theophylline ที่ต้องการและความเข้มข้นของยาในพลาสมาในช่วงอายุต่าง ๆ (ภาพบน คือ ขนาดยา theophylline ที่ต้องการ (mg/kg/d) เพื่อให้ความเข้มข้นของยาที่สภาวะคงที่มีค่า 10 mg/L ภาพล่าง คือ ความเข้มข้นของ theophylline ในพลาสมาที่สภาวะคงที่เมื่อให้ยาในขนาด 20 mg/kg/d และบริเวณที่แรเงาคือระดับยาที่ให้ผลในการรักษา)<sup>47</sup>

เลือดเพื่อการรักษา (therapeutic drug monitoring) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กทารกที่มีความสามารถในการกำจัดยา ออกจากร่างกายได้น้อยกว่าในผู้ใหญ่เพราะตับและไตยังทำงานได้ไม่สมบูรณ์ การติดตามวัดระดับยาในเลือดจะช่วย ในการพิจารณาปรับขนาดยาให้มีความเหมาะสมในผู้ป่วย ทารกแต่ละรายเพื่อให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงของการ รักษาและป้องกันการเกิดพิษจากการใช้ยาโดยเฉพาะเมื่อมี การเพิ่มขนาดยาและมีอาการทางคลินิกที่บ่งชี้ว่าเกิดพิษจาก การใช้ยา theophylline<sup>39</sup>

## IX. การได้รับยาเกินขนาดในทารกแรกเกิด

ขนาดยาที่ทำให้ทารกเสียชีวิต (fatal dose) คือ 30 มก./ กก. และระดับยาในเลือดที่มากกว่า 50 มคก./มล. พบว่า ทำให้เกิดการชักและมีอัตราตายมากกว่าร้อยละ 50<sup>40</sup>

## X. การรักษาอาการพิษจาก theophylline

การรักษาผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษจาก theophylline หรือ ได้รับยาเกินขนาด ควรรับให้ยา syrup ipecac เพื่อให้อาเจียน ตามด้วย activated charcoal อย่างเดียวและถ้าระดับยา theophylline ในเลือดผู้ป่วยมากกว่า 60 มคก./มล. ต้องให้ charcoal hemoperfusion หรือ exchange transfusion ซึ่งสามารถ ลดระดับ theophylline ได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้อาจให้การ รักษาแบบประคับประคองตามอาการ เช่น ถ้ามี cardiac arrhythmia ก็ให้ยา lidocaine, verapamil หรือ digoxin และถ้ามี อาการชักพิจารณาให้ phenytoin หรือ phenobarbital แต่พบว่าในกรณีนี้ผู้ป่วยชักและการพยากรณ์โรคไม่ดี มักเสียชีวิต หรือสมองถูกทำลายโดยถาวร<sup>6,37,41,42,43</sup>

## XI. การเจริญเติบโตและการพัฒนาการของทารกแรกเกิดที่ได้รับ theophylline เป็นเวลานาน

ยังไม่มีการศึกษาในยา theophylline โดยตรงแต่โดย คุณสมบัติของ methylxanthines จะทำให้เกิด การหดตัวของ หลอดเลือดสมอง ลดการไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง มีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์ และยับยั้งการสังเคราะห์ cholesterol ซึ่งอาจมีผลต่อการเจริญเติบโตและการพัฒนาการ ของทารก<sup>6</sup>

## XII. ปฏิกริยาระหว่างยา

การให้ยา theophylline ต้องคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผล ต่อระดับยา (ตารางที่ 5) และควรหลีกเลี่ยงการใช้ theophylline ร่วมกับยาที่มีผลต่อการแปรสภาพยาของ theophylline

(ตารางที่ 6) แต่ในกรณีที่ต้องใช้ร่วมกัน ควรมีการ ติดตามวัดระดับยา theophylline ในเลือดและมีการปรับ ขนาดยาตามความเหมาะสม โดยตรวจระดับยา theophylline ภายในเวลา 24 ชม.หลังจากเริ่มใช้ยาอื่น<sup>38</sup>

## XIII. บทสรุปและวิจารณ์

Theophylline เป็นยาที่มีประโยชน์มากในการรักษาภาวะ หายใจในเด็กคลอดก่อนกำหนดโดยการกระตุ้นศูนย์ หายใจที่ medullary center ใช้ขยายหลอดลมในทารกที่มี ภาวะผิดปกติของหลอดลมและปอด โรคหอบหืดและใช้ใน ทารกที่ต้องการจะหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจแต่การใช้ theophylline ในทารกยังมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ ข้อจำกัดอัน เนื่องมาจากตัวยา theophylline ที่มีช่วงห่างระหว่างระดับยา ที่ให้ผล ในการรักษาและระดับยาที่ทำให้เกิดพิษแคบและ มีฤทธิ์ข้างเคียงมากจึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ ข้อจำกัด ด้านตัวผู้ป่วยเด็กทารกโดยพบว่ามีการพัฒนาทางด้าน สรีรวิทยาอย่างรวดเร็วตามวัยของทารกและอาจมีโรคหรือ ความไม่สมบูรณ์ของร่างกายโดยเฉพาะในทารกคลอดก่อน กำหนด ส่งผลให้กระบวนการเภสัชจลนพลศาสตร์มีความ แตกต่างจากผู้ใหญ่และทำนายได้ยาก เมื่อเปรียบเทียบกับ ผู้ใหญ่พบว่าทารกแรกเกิดโดยเฉพาะทารกคลอดก่อน กำหนดจะมีการกำจัดยาที่ต่ำกว่าและจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นอย่าง ช้าๆ จนอายุ 1 ปี ตามการพัฒนาของตับและไตที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ภาวะการเจ็บป่วยในทารกที่แตกต่างกันจะมีความ ต้องการระดับยาในเลือดเพื่อการรักษาที่แตกต่างกัน ดังนั้นการกำหนดขนาดยาและช่วงระยะห่างของการให้ยา จะต้องมีการปรับตามสภาวะโรคและสภาวะร่างกายของ ทารกที่มีการพัฒนาไปตลอดช่วงวัยทารกเพื่อให้ระดับยาที่ ได้ผลในการรักษา นอกจากนี้ยังพบว่าการเปลี่ยนแปลง สภาพยา theophylline ในทารกแรกเกิดมีรูปแบบที่เฉพาะคือ มีปฏิกิริยา methylation ของ theophylline ไปเป็น caffeine ซึ่ง ต้องระวังการเสริมฤทธิ์จากสารทั้งสองอันอาจก่อให้เกิดอาการ อันไม่พึงประสงค์ของ theophylline ในทารกอันได้แก่ น้ำหนัก ตัวไม่เพิ่ม นอนไม่หลับ ตึงเครียดหรือชักได้ จึงควรมีการ ติดตามวัดระดับยาในเลือดเพื่อใช้ในการพิจารณาปรับขนาด ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยทารกแต่ละราย

สำหรับการศึกษาด้านเภสัชจลนพลศาสตร์ของ theophylline ในเด็กทารกพบว่ามีปัญหาในการศึกษา เช่น การ ออกแบบการศึกษาที่ไม่สามารถกำหนดให้มีกลุ่มควบคุมได้ หรือปัญหาด้านจริยธรรมในเรื่องการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อ นำไปวิเคราะห์จึงเป็นการยากที่จะกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม ในการใช้ในผู้ป่วยทารก ดังนั้นยังคงมีความต้องการที่จะ

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา theophylline<sup>44,45</sup>

Factors increasing CL, thus decreasing theophylline concentration
Age (children have faster clearance)
Tars from smoking and charcoal broiling
High protein, low carbohydrate diet
Factors decreasing CL, thus increasing theophylline concentration
Age (neonate and elderly)
Heart disease (acute pulmonary edema, cor pulmonale, congestive heart failure)
Hepatic cirrhosis
Viral respiratory infections
Methylxanthine derivative (caffeine, theobromine)
High carbohydrate, low protein diet

ตารางที่ 6 ปฏิกริยาระหว่าง theophylline กับยาอื่น<sup>44,45</sup>

Agents that increase theophylline levels	
Macrolide antibiotics: erythromycin, troleandomycin, clarithromycin	
H <sub>2</sub> -receptor antagonists: cimetidine	
β-blocker: propranolol (non-selective)	
Quinolone antibiotics: ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, pefloxacin	
Calcium channel blockers: verapamil, diltiazem	
Others: Allopurinol	Oral contraceptives
Influenza virus vaccines	Corticosteroid
Interferon	Ephedrine
Mexiletine	Thiabendazole
Thyroid hormones <sup>4</sup>	Carbamazepine <sup>1</sup>
Isoniazid <sup>1</sup>	Loop diuretics <sup>1</sup>
Agents that decrease theophylline levels	
Antiepileptics: Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine <sup>1</sup>	
Antimicrobial: Rifampicin, Isoniazid <sup>1</sup> , Ketoconazole, Sulfonpyrasone	
β-agonist: Isoproterenol, Salbutamol, Terbutaline	
Others: Aminoglutethimide, Charcoal, Hydantoin <sup>2</sup> , Thioamines <sup>3</sup> , Loop diuretics <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> May increase or decrease theophylline levels, <sup>2</sup> Decreased hydantoin levels may also occur,

<sup>3</sup> Increased theophylline clearance in hyperthyroid patients, <sup>4</sup> Decreased theophylline clearance in hypothyroid patients

ทราบถึงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของ theophylline ในช่วงวัยทารกรวมทั้งปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา theophylline ในเลือดเพื่อใช้เป็นแนวทางในการหาขนาดยาที่เหมาะสมในแต่ละช่วงอายุของวัยทารก เพื่อให้เกิดประสิทธิผลในการรักษาและมีความปลอดภัยสูงสุดจากการใช้ theophylline ในวัยทารก

เอกสารอ้างอิง

1. Dothey CI, Tserng K-Y, Kaw S, King KC. Maturational changes of theophylline pharmacokinetics in preterm infants. Clin Pharmacol Ther 1989;45:461-8.
2. Hay WW, Groothuis JR, Hayward A R, Levin MJ, editors. Current pediatric diagnosis & treatment. 13<sup>th</sup> ed.

- Colorado: Prentice Hall International Inc., 1997:41-6,928,1119.
3. Shannon DC, Gotay F, Stein IM, Rogers MC, Todres D, Moylan FMB. Prevention of apnea and bradycardia in low-birth weight infants. *Pediatrics* 1975;55:589-94.
  4. Lee TC, Charles BG, Steer PA, Flenady VJ, Grant TC. Theophylline population pharmacokinetics from routine monitoring fatal in very premature infants with apnoea. *B J Clin Pharmacol* 1996;41:191-200.
  5. Roberts RJ. Drug therapy in infants : Pharmacologic principle and clinical experience. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1984:119-37.
  6. Raval DS, Yeh TF. Apnea. In: Yeh TF, ed. Drug therapy in the neonate and small infant. Chicago: Year book medical publishers. Inc., 1985:57-71.
  7. วิชา สุทธิศรี. Theophylline. *ตาสกสินเวชสาร* 2530;5: 102-7.
  8. Aranda JV, Grondin D, Sasyniuk BI. Pharmacologic considerations in the therapy of neonatal apnea. *Pediatr Clin N Amer* 1981;28:3-33.
  9. Tserng K-Y, Takeddine FN, King KC. Developmental aspects of theophylline metabolism in premature infants. *Clin Pharmacol* 1983; 33:522-8.
  10. Milsap RL, Hill MR, Szeffler SJ. Special pharmacokinetic considerations in children. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. Applied pharmacokinetics, principles of therapeutic drug monitoring, 3<sup>rd</sup> ed. Vancouver: Applied therapeutics, Inc., 1992:294-322.
  11. Nahata MC, Serafini D, Edwards R. Theophylline pharmacokinetics in patients with bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Pharm Ther* 1989;14:225-9.
  12. Karlsson MO, Thomson AH, McGovern EM, Chow P, Evans TJ, Kelman AW. Population pharmacokinetics of rectal theophylline in neonates. *Ther Drug Monit* 1991;13:195-200.
  13. Hendeles L, Ingrim N. Theophylline: Drugdex<sup>®</sup> System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado. (Edition expired [31/03/98]).
  14. Chrzanowski FA, Niebergall PJ, Mayock RL, Taubin JM, Sugita ET. Kinetics of intravenous theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:188-95.
  15. ธิดา นิงสานนท์, บก. ยาใหม่ในประเทศไทย เล่ม 2. กรุงเทพฯ : บ. อารดีพี จำกัด, 2528:141-6.
  16. Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD, Loughnan PM, Neims AH. Pharmacokinetic aspects of theophylline newborns. *N Engl Med* 1976;295:413-6.
  17. Hendeles L, Jenkins K, Temple R. Revised FDA labeling guideline for theophylline oral dosage forms. *Pharmacotherapy* 1995;15:409-27.
  18. สุเทพ จารุรัตนศิริกุล. เกสัชจลนศาสตร์คลินิก. กรุงเทพฯ: ไอเอพริ้นติ้ง เฮาส์, 2540:160.
  19. Bonati M, Latini R, Marra G, Assael BM, Parini R. Theophylline metabolism during the first month of life and development. *Pediatr Res* 1981;15:304-8.
  20. Kraus DM, et al. Pharmacokinetics and drug disposition: Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:345-59.
  21. Evans ME, Bhat R, Vidyasagar D. Factors Modulating drug Therapy and Pharmacokinetics. In: Yeh TF, ed. Drug therapy in the neonate and small infant. Chicago: Year book medical publishers. Inc., 1985:3-18.
  22. Neims AH, Manchester DK. Drug disposition in the developing human. In: Mirkin BL, ed. Clinical pharmacology and therapeutics: A pediatric perspective. London: Year book medical publishers, Inc., 1978:35-47.
  23. Sereni F, Assael BM, Lierde AV. Drug Testing in infants and children: An International problem. In: Mirkin BL, editor. Clinical Pharmacology and therapeutics: A pediatric Perspective. London: Year book Medical Publishers Inc., 1978:319-29.
  24. Mcleod HL, Evans WE. Pediatric pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Pediatric in review* 1992; 12:413-21.
  25. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates. *J Pediatr* 1992;121:943-60.
  26. เกียรติศักดิ์ จีระแพทย์. การดูแลระบบการหายใจในทารกแรกเกิด. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์, 2536: 225-89.
  27. ธราธิป ไคละทัต. Neonatal monitoring. ใน: เทวี วัฒนา, สมศักดิ์ โสฬ์เลขา, บรรณาธิการ. *กุมารเวชศาสตร์ก้าวหน้าทางคลินิก*. กรุงเทพฯ ฯ: หจก. เอน เอช การพิมพ์, 2532: 1-9.
  28. Darnell R, Kattwinkel J, Nattie C, Robinson M. Margin of safety for discharge after apnea in preterm infants. *Pediatrics* 1997;100:795-801.

29. Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics* 1997; 100:354-9.
30. สมชัย นิรุตติศาสตร์. วัฒนนาการทางสูติศาสตร์. ใน: สุชาติ เผ่าสวัสดิ์, ศุภวัฒน์ ชุตินวงศ์, ดำรง เจริญประยูร, สุทัศน์ กุลกิจโกวินท์, บรรณาธิการ. สูติศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ : โอ.เอส.พรีนติ้ง เฮ้าส์, 2538:48,259-62.
31. Nahata MC. *Pediatrics*. In: Dipiro JT, Talburt RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke GR, Posey LM.eds. *Pharmacology: A pathophysiologic approach*. 2<sup>nd</sup>ed. New York: Elsevier science publishing, 1992:52-61.
32. Aranda JV, Lopes JM, Blanchard P, Eyal F, Alpan G. editors. Treatment of neonatal apnoea. In: Rylance G, Harvey D, Aranda JV, eds. *Neonatal Clinical Pharmacology and therapeutics* London: Butterworth-Heinemann Ltd., 1991:95-115.
33. Uauy R, Shapiro DL, Smith B, Warshaw JB. Treatment of severe apnea in premature with orally administered theophylline. *Pediatrics* 1975;64:248-51.
34. Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997;100:979-93.
35. Rylance G. Pharmacological principle and kinetics. In : Rylance G, Harvey D, Aranda JV, eds. *Neonatal Clinical Pharmacology and therapeutics*. London: Butterworth-Heinemann Ltd,1991:1-25.
36. Sims ME, Rangasamy R, Lee S, Chung H, Cohen J, Walther FJ. Comparative evaluation of caffeine and theophylline for weaning premature infants from the ventilator. *Am J Perinatal* 1989;6:72-5.
37. มุกดา หวังวีระวงศ์. โรคหอบหืด. ใน: สุจิตรา นิมมานนิตย์, ประมวญ์ สุนากร, บรรณาธิการ. *ปัญหาโรคเด็กที่พบบ่อย* กรุงเทพฯ: บ.ดีไซร์ จำกัด, 2539:286-99.
38. American Academy of Pediatrics . Policy Reference Guide of the American academy of pediatrics : A comprehensive guide to American academy of pediatrics policy statements issued through December 1994, USA: American academy of pediatric publications department, 1995: 616-8.
39. Pesce AJ, Rashkin M, Kotagal U. Standards of laboratory practice: theophylline and caffeine monitoring. *Clinical chemistry* 1998;44:1124-8.
40. Wells DH, Ferlauto JJ. Survival after massive aminophylline overdose in a premature infant. *Pediatrics* 1979;64: 252-3.
41. Peterson RG. Management of poisoning . In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Pediatric pharmacology: Therapeutic principles in practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Pennsylvania: W.B. Saunders company, 1992:583-97.
42. Sintek C, Hendeles L, Weinberger M. Inhibition of theophylline absorption by activated charcoal. *J of Pediatric* 1979;94:314-6.
43. บุญเชียร ปานเสถียรกุล, ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช, วิบูลย์ กาญจนพัฒน์กุล, ไพศาล เลิศฤดีพร. *Pediatric today*. กรุงเทพฯ: สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ มหาราชนิ, 2541:12-3.
44. Sewester CS. *Drug Facts and Comparisons*. St.Louis: Wolters Kluwer, 1994:941-3.
45. Rodvold KA. Clinical pharmacokinetic of theophylline. เอกสารประกอบการประชุมเชิงปฏิบัติการเภสัชกรรมคลินิกครั้งที่ 23 (3/2539) เรื่อง การตรวจวัดและแปรผลระดับยาในเลือด (Therapeutic drug monitoring) มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2539:1-17.
46. Neese AL, Soyka LF. Development of a radioimmunoassay for theophylline : Application to studies in premature infants. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:633-41.
47. Yaffe SJ, Aranda JV. *Pediatric pharmacology: Therapeutic principles in practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Pennsylvania: W.B. Saunders company,1992:193-201,533.
48. Vassallo R, Lipsky JJ. Theophylline: Recent advances in the understanding of its modes of action and uses in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 1998;73:346-54.
49. เติตชัย สุนทรภาส. Therapeutic drug monitoring of theophylline. การประชุมเชิงปฏิบัติการเภสัชกรรมคลินิกเรื่อง Therapeutic drug monitoring (TDM). ขอนแก่น: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 2541:4.
50. Behrman RE, et al. editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 15<sup>th</sup> ed. Thailand: Harcourt Brace & Company Asia Pte Ltd, 1998:548.
51. Davies DM. editor. *Textbook of adverse drug reactions*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University press.1985: 100.
52. Loke E, Fun KW. editors. *MIMS Thailand*. Singapore: Medi-media international group, 1997:94-104.

