

การติดตามตรวจปรับระดับยาธีโอโพลินที่ให้ผลการรักษา
สำหรับผู้ป่วยที่โรงพยาบาลราชบุรี



นางสาวจรรณี เดิศสุโกชนิชย์

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974 - 631 - 289 - 8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

16198034

**THEOPHYLLINE THERAPEUTIC LEVEL MONITORING
FOR
PATIENTS AT RATCHABURI HOSPITAL**

MISS JARUNEE LERTSUPOCHAVANICH



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

1995

ISBN 974 - 631 - 289 - 8

Thesis Title Theophylline Therapeutic Level Monitoring For Patients At
Ratchaburi Hospital

By Miss Jarunee Lertsupochavanich

Department Pharmacy

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

Thesis Co-Advisor Vichai Panitsuk, M.D.



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

Santi Thoongsuwan
.....Dean of Graduate School
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

Prapapuck Silapachote
.....Chairman
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M. Sc. in Pharm.)

Duangchit Panomvana
.....Thesis Advisor
(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)

Vichai Panitsuk
.....Thesis Co - Advisor
(Vichai Panitsuk, M.D.)

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

Apichart Pengruangrojanachai
.....Member
(Apichart Pengruangrojanachai, B.Sc. in Pharm, MPA)

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิจัยวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว



จารุณี เลิศสุโภชวณิชย์ : การติดตามตรวจปรับระดับยาอีโอฟิลลีนที่ให้ผลการรักษาสำหรับ
ผู้ป่วยที่โรงพยาบาลราชบุรี (THEOPHYLLINE THERAPEUTIC LEVEL MONITORING FOR
PATIENTS AT RATCHABURI HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ
อยุธยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ.วิชัย พานิชสุข, 139 หน้า. ISBN 974-631-289-8

ได้ทำการศึกษาติดตามตรวจปรับระดับยาอีโอฟิลลีนที่ให้ผลการรักษาในผู้ป่วยชาวไทย 61 คน
ขนาดยาที่เริ่มใช้รักษาคือขนาดปกติที่แพทย์ใช้อยู่ ผู้ป่วย 18 คน (ร้อยละ 29.51) ได้รับการรักษาด้วย
อีโอฟิลลีนเพียงอย่างเดียวและผู้ป่วย 43 คน (ร้อยละ 70.49) ได้รับอีโอฟิลลีนร่วมกับยากุ่มอื่น
(beta-adrenergic agonists, corticosteroids และ anticholinergic drugs) ผู้ป่วย
ร้อยละ 45.76 มีความเข้มข้นของอีโอฟิลลีนในซีรัมต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา (น้อยกว่า 10 ไมโครกรัม
ต่อมิลลิลิตร) และผู้ป่วยร้อยละ 40.68 มีระดับยาอยู่ในช่วงให้ผลการรักษา (10-20 ไมโครกรัมต่อ
มิลลิลิตร) ไม่พบประสิทธิผลของยาในผู้ป่วยร้อยละ 10.17 ขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ของอีโอฟิลลีน
เกิดขึ้นในผู้ป่วยร้อยละ 25.42 อาการไม่พึงประสงค์ของอีโอฟิลลีนที่พบบ่อย คือ อัตราชีพจรมากกว่าหรือ
เท่ากับ 100 ครั้ง/นาที, ใจสั่น, กินไม่ได้, คลื่นไส้, และอาเจียน เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์
ของยาจะพบได้บ่อยขึ้นตามความสูงของระดับยาอีโอฟิลลีนในซีรัมของผู้ป่วย ผู้ป่วยจำนวน 18 คน (ร้อยละ
29.51) ได้รับการปรับขนาดยาอีโอฟิลลีนโดยใช้ทฤษฎีทางเภสัชจลนศาสตร์ ในจำนวนนี้ร้อยละ 94.44
(17 ใน 18 คน) มีอาการทางคลินิกดีขึ้น กล่าวคือ อาการไม่พึงประสงค์จากอีโอฟิลลีนลดลง (ร้อยละ
66.67), ยาให้ประสิทธิผลในการรักษาดีขึ้น (ร้อยละ 22.22) และความเป็นพิษของอีโอฟิลลีนลดลง
(ร้อยละ 5.56)

ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์ของความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของอีโอฟิลลีนในซีรัมที่ทำนาย
จากสมการทางเภสัชจลนศาสตร์และที่วัดได้จริงเมื่อผู้ป่วยได้รับอีโอฟิลลีนในรูปแบบยารับประทานชนิด
ออกฤทธิ์เนิ่นเท่ากับ 19.40 ± 15.21 และสัมประสิทธิ์แห่งการกระจายเท่ากับ 24.96% ค่าครึ่งชีวิตของ
อีโอฟิลลีนโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยชาวไทยที่มีอายุอยู่ในช่วง 20-59 ปี (อายุเฉลี่ยเท่ากับ 53.33 ปี) และ
อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี (อายุเฉลี่ยเท่ากับ 70.67 ปี) เท่ากับ 9.19 และ 10.54 ชั่วโมงตามลำดับ
พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้น, การเสื่อมหน้าที่ของตับ, ภาวะความผิดปกติของหัวใจตลอดจนการใช้ยาไซเมติดีน
ร่วมด้วยส่งผลให้การขจัดอีโอฟิลลีนออกจากร่างกายลดลง ขณะที่การสูบบุหรี่เพิ่มการขจัดอีโอฟิลลีน
ออกจากร่างกาย

ภาควิชาเภสัชกรรม.....
สาขาวิชาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....
ปีการศึกษา 2537.....

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม



##C675069 : MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: THEOPHYLLINE/ THERAPEUTIC LEVEL MONITORING

JARUNEE LERTSUPOCHAVANICH : THEOPHYLLINE THERAPEUTIC LEVEL MONITORING FOR PATIENTS AT RATCHABURI HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : VICHAI PANITSUK, M.D. 139 pp. ISBN 974-631-289-8

Theophylline therapeutic level monitoring was studied in 61 Thai patients initially treated with traditional physician determined dosage regimen. 18 patients (29.51%) were treated with theophylline alone while 43 patients (70.49%) were treated with theophylline together with other drugs (beta-adrenergic agonists, corticosteroids, and anticholinergic drugs). Of these patients, 45.76% had theophylline serum concentrations in the subtherapeutic range (<10 mcg/ml) and 40.68% had their theophylline serum concentrations within therapeutic range (10-20 mcg/ml). Beneficial effect of theophylline could not be observed in 10.17% of the patients while incidence of theophylline adverse reactions were shown in 25.42% of the patients. Adverse reactions of theophylline which occurred most often in the patients were pulse rate \geq 100/min, palpitation, and gastrointestinal effects. These adverse reactions occurred more often in patients with higher theophylline serum concentrations. Theophylline dosage regimen had been adjusted for 18 patients (29.51%) using pharmacokinetic theories. 17 patients (94.44%) showed improvement in clinical responses, ie. adverse reactions were decreased (66.67%), respiratory disorder was improved (22.22%) and theophylline toxicity was decreased (5.56%).

The mean percentage of difference between the measured and the predicted theophylline serum concentrations after administration of oral sustained release dosage form were 19.40 ± 15.21 and the coefficient of variation was 24.96%. The mean theophylline half-life in Thai patients in the aged range of 20-59 years (mean = 53.33 years) and the aged \geq 60 years (mean = 70.65 years) were 9.19 and 10.54 hours, respectively. Theophylline clearance was decreased corresponding with the increase in age of the patient. Liver dysfunction, cardiac disorder status and concurrently administration of cimetidine decreased theophylline clearance while smoking increased theophylline clearance.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....

ปีการศึกษา.....2537.....

ลายมือชื่อนิติคุณ.....คุณหญิง อรุณรัตน์.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....ดร. ชูเกียรติ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....ดร. อรุณรัตน์.....



ACKNOWLEDGMENTS

I would like to express my profound gratitude and deeply appreciation to my excellent advisor, Associate professor Duangchit Panomvana Na Auydhya, Ph.D. for her invaluable advises, guidance, and encourangment throughout this study.

My Sincere appreciation is given to my thesis coadvisor, Vichai Panitsuk, M.D. for his supervision, interest and valuable suggestions throughout the course of this thesis.

I also wish to express my gratitude to the director of Ratchaburi Hospital, Mongkol Jittawatanakorn, M.D. for favor in this research at Ratchaburi Hospital.

Sincere thanks are expressed to all physicians and nurses in the Department of Medical, all staffs in the Department of Clinical Pathology of Ratchaburi Hospital for good and helpful cooperation.

I also would like to thank Graduate School, Chulalongkorn University for providing financial support in this research, and Abbott Laboratories Ltd., BLH Trading Co.,Ltd. in partial favor for reagents.

I am most grateful to my parents brothers and sisters for encouragement, understanding and supporting throughout my graduate study.

Finally, I would like to express my thanks and gratitude to all of those whose name have not been mentioned for helping me in anyway. Thank you for all.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



CONTENTS

	PAGE
THAI ABSTRACT.....	IV
ENGLISH ABSTRACT.....	V
ACKNOWLEDGMENTS.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	XI
ABBREVIATIONS.....	XII
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF LITERATURE.....	4
III MATERIALS AND METHODS	
MATERIALS.....	20
METHODS.....	21
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	28
V CONCLUSION.....	99
REFERENCES.....	102
APPENDICES.....	106
VITA.....	139

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1 Effect of Food on the rate and extent of theophylline absorption from sustained release preparations.....	6
2 Characteristics of Patients Studied.....	30
3 Percentage of Patients with Different Types of Respiratory Disorder.....	36
4 Dosage Regimen, Measured Theophylline Serum Concentration, Clinical Responses and Factors Affecting Theophylline Elimination.....	37
5 Percentage of Patients Receiving Different Dosing Patterns.....	47
6 Percentage of Patients with Peak Theophylline Serum Concentrations within Therapeutic, Subtherapeutic and Overtherapeutic Ranges after Treatment with Traditional Dosage Regimen.....	50
7 Percentage of Patients with Trough Theophylline Serum Concentrations with Therapeutic Subtherapeutic and Overtherapeutic Ranges after Treatment with Traditional Dosage Regimen.....	51
8 Incidence of No Beneficial Effect and Adverse Reactions of Theophylline in Patients after Treatment with Traditional Dosage Regimen.....	52
9 Percentage of Patients Showed Beneficial Effects while Theophylline Serum Concentrations within Subtherapeutic Range.....	53
10 Percentage of Patients Showed Beneficial Effects while Trough Theophylline Serum Concentrations less than 5 mcg/ml.....	54
11 Incidence of Different Adverse Reactions, Minimal Peak Theophylline Serum Concentrations which Adverse Reaction Occured.....	61
12 Indicence of Adverse Reactions in Patients with Different Factors Affecting Theophylline Elimination.....	62

13 Theophylline Dosage Regimen Adjustment and Its Corresponding Clinical Response.....	63
14 Percentage of Patients Receiving Theophylline Serum Level Monitoring and Dosage Regimen Adjustment.....	68
15 Percentage of Patients with Improvement in clinical responses.....	69
16 Comparison between Measured and Predicted Theophylline Serum Concentrations in Patients Receiving Theophylline Oral Sustained Release Dosage Form.....	72
17 Comparison between Measured and Predicted Peak Theophylline Serum Concentrations in Patients who initially Received Theophylline by Intravenous Administration (IV infusion 15 minutes every 6 hours).....	78
18 Comparison between Measured and Predicted Trough Theophylline Serum Concentrations in Patients who initially Received Theophylline by Intravenous Administration (IV infusion 15 minutes every 6 hours).....	78
19 Percent Coefficient of Variation between Measured and Predicted Theophylline Serum Concentrations.....	79
20 Number of Serum Concentrations in Various Range of Difference between Measured and Predicted Value after Administration of Theophylline Sustained Release Dosage Form.....	79
21 Percentage of Difference between Measured and Predicted Values in Various Range of Theophylline Serum Concentrations after Administration of Sustained Release Dosage Form.....	80
22 Number of Serum Concentrations in Various Range of Difference between Measured and Predicted Peak Theophylline Serum Concentrations after Intravenous Administration.....	80

23	Number of Serum Concentrations in Various Range of Difference between Measured and predicted Trough Theophylline Serum Concentrations after Intravenous Administration.....	81
24	Pharmacokinetic Parameters of Patients not Requiring Theophylline Dosage Regimen Adjustment.....	83
25	Pharmacokinetic Parameters of Patients requiring Theophylline Dosage Regimen Adjustment.....	86
26	Clearance and Half - Life of Theophylline in Adult Patients without Factors Affecting Theophylline Elimination.....	91
27	Clearance and Half - Life of Theophylline in Elderly Patients without Factors Affecting Theophylline Elimination.....	92
28	Clearance and Half - Life of Theophylline in Smoking Adult Patients.....	94
29	Clearance and Half - Life of Theophylline in Smoking Elderly Patients.....	94
30	Clearance and Half - Life of Theophylline in Elderly Patients Receiving Cimetidine together with Theophylline.....	95
31	Clearance and Half - Life of Theophylline in Patients with Cardiac Disorder Status.....	95
32	Clearance and Half - Life of Theophylline in Patients with Liver Dysfunction Status.....	95
33	Comparison of Theophylline Clearance between Group of Patients.....	96
34	Theophylline Clearance Altering Effect in Patients with Factors Affecting Theophylline Elimination.....	98

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1 Pathways of theophylline elimination in adults and children.....	8
2 Scheme for Establishing Multistep Titration of Dosage of Theophylline.....	15
3 Algorithm for theophylline dosing in the adult patient with acute bronchospasm.....	16
4 Correlation between Percentage of Patients Showed Beneficial Effects Versus Peak and Trough Serum Concentrations Classified as Subtherapeutic, Therapeutic and Overtherapeutic Ranges in Patients Treated with Theophylline Given Traditional Dosage Regimen.....	55
5 Correlation of Peak and Trough Theophylline Serum Concentrations with Incidence of Adverse Reactions in Patients Treated with Theophylline Given Traditional Dosage Regimen.....	56
6 Percentage of Patients Showed Sign of Adverse Reactions after Patients Treated with Theophylline together with Other Drugs (beta - adrenergic corticosteroids and anticholinergic drugs) Given Traditonal Dosage Regimen.....	57
7 Percentage of Patients Showed Sign of Adverse Reactions after Patients Treated with Theophylline alone Given Traditonal Dosage Regimen.....	58
8 Relationship between Clearance and the Age of the Patients.....	93
9 Mean Theophylline Clearance in Patients with Various Clinical Situations	97

ABBREVIATIONS

mcg = microgram

ml = milliliter

L = liter

mg = milligram

% = percent

°C = degree celsius

kg = kilogram

cm = centimeter

hr = hour



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย