

# تئوفیلین

دکتر فرشاد روشن ضمیر ، دکتر بهزاد صادقی  
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## مقدمه

آسم را یک اختلال شایع دانسته‌اند. در آمریکا عامل ۱ تا ۳ درصد مراجعه به مطب پزشکان و سالیانه پانصد هزار مورد بستری شدن در بیمارستان آسم است ضمن آنکه گزارش شده که همه ساله بیش از ۵۰۰۰ کودک و بزرگسال بعلت بروز حملات آسم فوت می‌کنند (۱)

امروزه آسم را یک بیماری التهابی می‌دانند بنابراین برای درمان آن باید این فرآیندها را

مورد توجه قرار داد هر چند استفاده از داروهای برونکودیلاتور نیز همچنان مرسوم است، از این دسته داروها مشتقات متیل گزانتین (تئوفیلین ، کافئین و تئوبرومین) آلکالوئیدهای با ساختار شیمیایی مشترک هستند (شکل - ۱) که از میان آنها تئوفیلین بعنوان یک داروی برونکودیلاتور قدیمی هنوز تا حدودی مورد توجه قرار دارد. تئوفیلین را از برگهای گیاه *Camellia Sinensis* بدست آورده‌اند (۲)

\*\*\*

بیش از ۵۰ سال است که تتوفیلین در درمان آسم بکار می‌رود، تهیه اشکال دارویی آهسته رهش (SR) موجب افزایش استفاده از این دارو شده است. در کشورهای صنعتی عرضه داروهای جدیدتر ضد آسم خصوصاً استروئیدهای استنشاقی، تتوفیلین را در جایگاهی پائین‌تر قرار داده و آنرا بعنوان یک گشادکننده کمکی برونش دسته‌بندی کرده‌اند (۳) اما بنابر مطالعات اخیر توانائی این دارو در کنترل آسم بسیار گسترده‌تر از خاصیت اتساع برونش آن می‌باشد در واقع تتوفیلین دارای ویژگیهای تأثیر بر سامانه (سیستم) ایمنی، اثر ضد التهابی و خاصیت محافظت از برونشها می‌باشد که به دلیل همین ویژگیها می‌توان تتوفیلین را یک داروی پیشگیری کننده از آسم نیز به شمار آورد (۴)

### چگونگی اثر دارو

با وجود تاریخچه طولانی و مصرف گسترده تتوفیلین فرآیندهای ملکولی مسئول اثرات درمانی آن هنوز تعیین نشده است. در جدول (۱) چند مکانیسم محتمل برای اثر تتوفیلین ذکر شده که در ادامه مطلب به تفصیل مورد بحث قرار گرفته است.

الف: مهار آنزیم فسفودی استراز (PDE)

بیشتر محققان معتقدند که اثر گشادکنندگی برونش تتوفیلین ناشی از اثر مهارى آن روی آنزیم PDE است که مسئولیت تجزیه نوکلئوتیدهای حلقوی را به عهده دارد، با مهار این آنزیم غلظت cAMP و cGMP در داخل سلولهای عضله صاف بالا می‌رود (شکل - ۱).

البته در غلظتهای درمانی، تتوفیلین تنها ۵ تا ۲۰ درصد از فعالیت PDE موجود در مایع بدست آمده از ریه را کاهش می‌دهد اما همین مهار اندک ممکن است در حضور فعال کننده‌های درون زاد آدنیلیل سیکلاز بتواند غلظت نوکلئوتیدهای حلقوی درون سلولی را افزایش دهد. البته این احتمال نیز وجود دارد که مهار PDE بتواند اثر داروهای اگونیست گیرنده  $\beta_2$  را تقویت نماید.

انواع مختلف ایزو آنزیم‌های PDE در سلولهای مختلف حضور دارند، نقش این آنزیمها در تنظیم فعالیت سلولهای دخیل در بیماری آسم روز به روز آشکارتر می‌شود مثلاً روشن شده که PDE-II بیشتر در شل شدن عضله صاف مسیره‌های هوائی و PDE-IV در سلولهای التهابی چون ماست (mast)، ائوزینوفیلها و لنفوسیتها T تأثیر دارند. بهرحال مجموعه یافته‌های جدید نشان می‌دهد که احتمالاً اثر مهارى تتوفیلین روی PDE در مبتلایان به آسم بیشتر از افراد سالم است (تتوفیلین در افراد سالم باعث گشادای برونشها نمی‌شود) (۳).

ب: اثر آنفاگوننیستی روی گیرنده آدنوزین

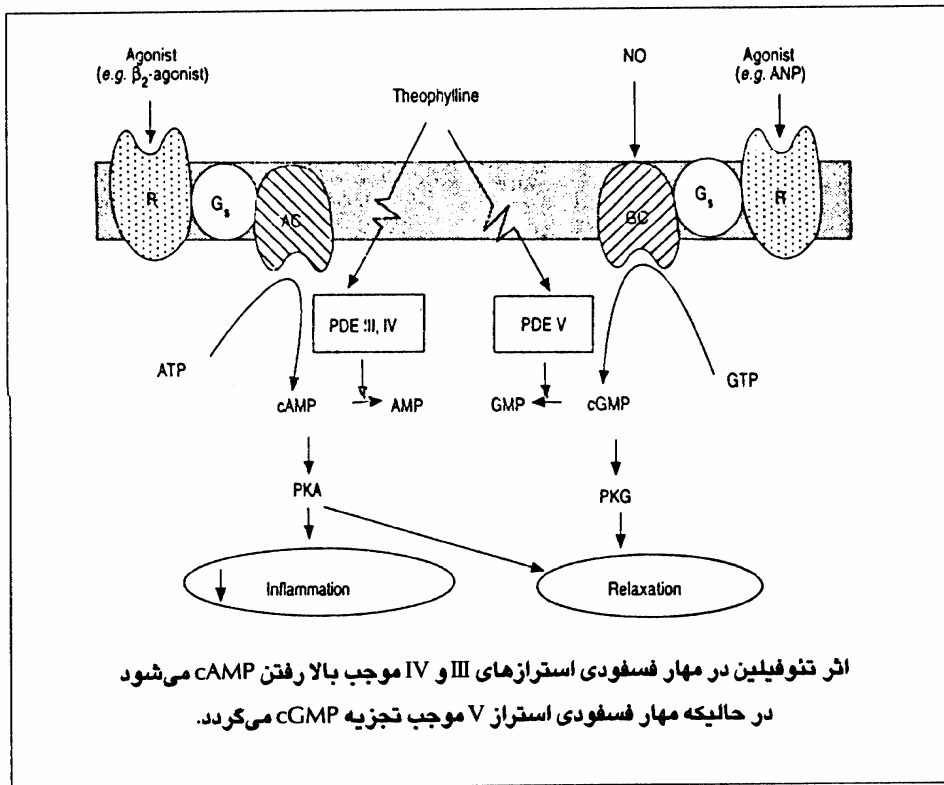
تتوفیلین در غلظتهای درمانی یک مهار کننده قدرتمند هر دو نوع گیرنده  $A_1$  و  $A_2$  آدنوزینی است که این فرایند می‌تواند مکانیسم اثر گشادکنندگی آن باشد. استنشاق آدنوزین در مبتلایان به آسم باعث ایجاد انقباض برونش می‌شود که مکانیسم این انقباض از طریق آزادسازی هیستامین و لکوتری‌ن‌ها از سلولهای ماست مسیره‌های هوائی انجام می‌شود. در غلظتهای درمانی تتوفیلین از اثرات

- الف - مهار فسفودی استراز (PDE)
- ب - آنتاگونیست گیرنده آدنوزین
- ج - افزایش میزان آدرنالین موجود در گردش خون
- د - آنتاگونیست واسطه‌های التهابی (TNF- $\alpha$ , PGs و ...)
- هـ - مهار جریان (flux) یون کلسیم
- و - مکانیسم‌های ناشناخته

جدول شماره (۱): مکانیسم‌های احتمالی اثر تنوفیلین

Drug	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Theophylline	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Caffeine	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Theobromine	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Enprofylline	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
Proxiphylline	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OH

شکل ۱ - ساختمان مشتقات کزاننتینی



فرآیندی است که می توان با آن اثر افزایش تهویه  
حین کاهش اکسیژن، کاهش خستگی عضله  
دیافراگم و کاهش آزادسازی واسطه های  
التهابی از سلولهای ماست تحت تاثیر آدنوزین  
را توجیه کرد. برخی عوارض جانبی تنوفیلین  
همانند افزایش فعالیت سایکوموتور، تاکیکاردی  
سینوسی، افزایش ترشح اسید معده و افزایش  
ادرار نیز در نتیجه مهار گیرنده های آدنوزینی  
روی می دهند (۴).

**ج: افزایش آزادسازی کاتکول آمین ها**  
تنوفیلین باعث می شود ترشح آدرنالین از  
بخش مرکزی غده فوق کلیه افزایش یابد، البته

انقباضی آدنوزین روی برونشها جلوگیری  
می کند اما نکته شگفت آنستکه این پروفیلین  
(Enprofylline) که اثر گشادکنندگی برونش آن از  
تنوفیلین نیز بیشتر است در غلظت درمانی  
تقریباً هیچ اثری روی گیرنده آدنوزینی ندارد، به  
نظر می رسد که یکی از دلایل این امر متعدد بودن  
گیرنده های آدنوزینی است که در بافت های  
مختلف مستقر می باشند (۲)، ضمناً ترکیب ۸-  
فنیل تنوفیلین علی رغم اینکه یک آنتاگونیست  
قوی گیرنده آدنوزینی و فاقد اثر مهاری روی  
PDE است به صورت *in vivo* عضله صاف  
برونشی را شل نمی کند (۴) اثر آنتاگونیستی غیر  
اختصاصی روی گیرنده های آدنوزینی

غلظت پلاسمائی آدرنالین از دیاد اندکی پیدا می‌کند بطوریکه نمی‌تواند مسئول ایجاد اثر قابل توجهی در برونش‌ها و اتساع آنها باشد ضمن آنکه این اثر تنها در صورت تزریق وریدی آمینوفیلین قابل مشاهده است (۳).

#### د: مهار واسطه‌ها

بصورت *in vitro* تثوفیلین اثر آنتاگونیستی روی عمل برخی پروستاگلاندین‌های موجود در عضله صاف عروقی دارد اما نمی‌توان گفت که این اثرات در غلظت درمانی نیز اعمال می‌شود یا در ارتباط با معابر هوایی است. تثوفیلین همچنین می‌تواند بر عملکرد سایتوکین التهابی  $TNF-\alpha$  اثر داشته باشد که در التهاب شدید آسمی دخالت دارد. در یک مطالعه روی مدل‌های حیوانی که پاسخ‌دهی اغراق‌آمیز (Hyperresponsiveness) در راه‌های هوایی آنها القا شده بود، تثوفیلین مانع بروز پاسخ‌دهی اغراق‌آمیز گردید و پنتوکسی‌فیلین نیز از آسیب ریوی ناشی از  $TNF-\alpha$  پیشگیری نمود (۳)، در جدول شماره ۲- آثار ضدالتهابی تثوفیلین ذکر گردیده است.

#### ماسک سلها

تثوفیلین مانع آزاد شدن هیستامین از سلولهای ماست و بازوفیل می‌شود البته چنین اثری در غلظتی یک تا دو برابر بیشتر از غلظت درمانی ایجاد می‌شود و در نتیجه در بدن موجود زنده و در درمان اهمیت زیادی ندارد، در غلظت درمانی تثوفیلین افزایش آزادسازی واسطه‌ها از سلولهای ماست، در نتیجه تماس با آدنوزین را مهار می‌کند به همین علت مسدود

کردن گیرنده آدنوزینی را به عنوان یک مکانیسم عمل تثوفیلین مطرح ساخته‌اند.

همچنین نشان داده شده است که تثوفیلین غشاء گرومی از سلولهای التهابی چون ماکروفاژها، پلاکتها نوتروفیل‌ها را پایدار (Stabilize) یا غیرفعال می‌کند و ممکن است این عمل را در غلظتهای درمانی نیز انجام دهد. (۳)

#### نوتروفیلها

Nielson و همکارانش به بررسی اثر تثوفیلین در تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن توسط لکوسیت‌های پلی‌مرفونوکلئر انسانی پرداختند. در غلظت درمانی این دارو فعالیت نوتروفیلی را مهار کرده، اثر مهاری ایزوپرنالین را تقویت می‌کند، گزارشات دیگری وجود دارد که ادعا می‌کنند غلظت درمانی تثوفیلین باعث افزایش تولید سوپر اکساید از نوتروفیل‌های انسانی می‌گردد، دلیل وجود این اختلاف آشکار نیست، ولی ممکن است در ارتباط با نحوه آماده کردن سلولها و قدرت مواد محرک باشد.

#### مونوسیت‌ها، ماکروفاژها

تثوفیلین از آزاد شدن مواد حاوی اکسیژن فعال (reactive) از مونوسیت‌های موجود در خون محیطی و ماکروفاژهای کیسه‌های هوایی جلوگیری می‌کند. ماکروفاژهای کیسه‌های هوایی که از بیماران دریافت کننده تثوفیلین بدست آمده‌اند فعالیت کمتری داشته نشان می‌دهند که در غلظتهای درمانی نیز تثوفیلین روی آنها اثر مهاری داشته است در مورد ماکروفاژهای کیسه‌های هوایی اثر مهاری تثوفیلین در ارتباط با مهار فسفودی استراز

(PDE) است و بوسیله یک مهار کننده تولید cAMP مهار می‌شود. تثوفیلین در غلظت  $10^{-5} M$  القای اینترلوکین ۱-بتا ( $IL-1\beta$ ) را در مونسیت‌های محیطی [که توسط اینترلوکین ۱-آلفا ( $IL-1\alpha$ ) صورت می‌گیرد] مهار می‌کند. بعلاوه مانع ساخت و آزادسازی  $TNF-\alpha$  از مونسیت‌های خون محیطی انسان نیز شود (۳).

### اثر تثوفیلین روی عملکرد سلولهای

اثر تثوفیلین روی عملکرد سلولهای ائوزینوفیل در محیط آزمایشگاهی (In Vitro) آشکار شده است چرا که مقالاتی بانتهای متناقض در این باره منتشر شده است، در غلظت درمانی، تثوفیلین مانع از دگر انولاسیون ائوزینوفیل و آزاد شدن پروتئینهای بازیک (basic) چون نروتوکسین مشتق از ائوزینوفیل می‌شود. سلولها توسط ایمونوگلوبولین (IgG) یا ایمونوگلوبولین سرمی A (SIgA) با پوشش سفاروسید (Sephrose beads) تحریک شدند، از سوی دیگر در مقاله‌ای گزارش شد که غلظت درمانی تثوفیلین تا ۲۶ درصد باعث افزایش آزاد شدن آنیون سوپر اکساید از ائوزینوفیلهای انسانی بدست آمده از سانتریفوژ خون بیماران دچار زیادی ائوزینوفیل گشته است، این سلولها در محیط آزمایشگاهی توسط یک محرک مناسب تحریک شدند. افزایش آزادسازی آنیون سوپر اکساید در نتیجه مسدود کردن (اثر آنتاگونیستی) گیرنده آدنوزینی می‌باشد و با استفاده از دیگر آنتاگونیست‌های آدنوزین تحریک و تقویت می‌شود در غلظتهای بالاتر تثوفیلین به علت مهار PDE اثر مهاری دارد،

مهار کننده‌های اختصاصی PDE IV در مهار آزادسازی آنیون سوپر اکساید از ائوزینوفیلهای فعال بسیار موثرند.

### لنفوسیت‌های T

این سلولها ممکن است در تنظیم فرآیند التهاب ائوزینوفیلی آسم نقش حیاتی داشته باشند، با استفاده از تثوفیلین پاسخ به میتوزنها کاهش می‌یابد این دارو همچنین یک اثر مهاری روی آزادسازی اینترلوکین ۲ ( $IL-2$ ) دارد، همچنین بیان گیرنده‌های  $IL-2$  را در کشت یک سری از لنفوسیت‌ها در نتیجه اینترفرون گاما مهار می‌کند. ممکن است علت ممانعت از مهاجرت سلولهای التهابی به دنبال استنشاق عامل حساسیت‌زا در مدل‌های حیوانی اثر مهاری تثوفیلین در آزادسازی سیتوکین در نتیجه اثر لنفوسیت T باشد (۳).

### مهار نشئت و ترشح پلاسما

یکی از علائم همیشگی التهاب مسیرهای هوایی ترشح و نشئت پلاسما (plasma exudation) است، این پلاسمای نابه جانانه تنها در مخاط و تحت مخاط بلکه حتی در درون مسیرهای هوایی نیز یافت می‌شود. در مبتلایان به رینیت آلرژیک، تثوفیلین توانسته است به دنبال مواجهه با عامل حساسیت‌زای موضعی، میزان ترشح از بینی را کاهش دهد در مورد اثر تثوفیلین بر میزان نشئت پلاسما به مسیرهای هوایی بیماران آسمی اطلاعاتی در دست نیست، لیکن برخی از اثرات تثوفیلین روی واکنش حساسیتی تاخیری را می‌توان از این طریق توجیه کرد مطالعات انجام شده روی مخاط تراکتوبرونشیال کوچک

هندی نشان داده است که تئوفیلین میزان نشت پلازما را در نتیجه تحریک التهاب در مسیرهای هوایی کاهش می‌دهد، این اثر وابسته به قدرت تحریک است.

#### مهار جابجائی یون کلسیم

طبق شواهد موجود گمان می‌رود که تئوفیلین در جابجایی کلسیم در سلولهای عضله صاف مسیرهای هوایی دخالت داشته باشد. این دارو بر ورود یون کلسیم از کانالهای وابسته به ولتاژ (VOC) اثری ندارد ولی ممکن است در ورود این یون از کانالهای کلسیم تحت کنترل گیرنده دخالت داشته یا بر آزاد شدن کلسیم از ذخائر درون سلولی (از مسیر PIP2) اثر نماید (۳)، بهرحال اثر مستقیم تئوفیلین بر میزان کلسیم درون سلولی از مسیرهای مستقیم و

غیرمستقیم از مکانیسمهای سلولی اثر مشتقات گزانتینی ذکر گردیده است (۱).

#### فارماکوکینتیک

تئوفیلین در اشکال خوراکی محلول یا قرصهای بدون روکش که سریعاً حل می‌شوند، جذب سریع، بی‌وقفه و کاملی دارد. پس از صرف غذا، جذب دارو اندکی دچار تاخیر می‌شود ولی میزان جذب آن تغییری نمی‌کند. جذب دارو شبها کندتر از صبحها صورت می‌گیرد. سرعت و گاهی اوقات میزان جذب دارو به مقادیر متفاوتی در اشکال دارویی آهسته رهش یا بارهش تاخیری، کاهش می‌یابد، به محض آنکه تئوفیلین جذب شد، در تمام مایعات خارج سلولی با حجم توزیعی معادل ۰/۵ L/Kg (هم کودکان و هم برای بزرگسالان) منتشر

الف: بصورت In Vitro	اثر
یاخته‌های ماست (mast cells)	کاهش واسطه‌های آزاد شده
یاخته‌های بیگانه خوار (macrophages)	کاهش رادیکال اکسیژن آزاد شده
مونوسیت‌ها (monocytes)	کاهش آزاد شدن سایتوکین
ائوزینوفیل‌ها (eosinophils)	کاهش آزاد شدن پروتئین‌های basic
لنفوسیت‌های T (T - lymphocytes)	کاهش تکثیر / کاهش آزاد شدن سایتوکین‌ها
نوتروفیل‌ها (neutrophils)	کاهش آزاد شدن رادیکال آزاد - راکتیو اکسیژن
ب: بصورت In Vivo	
در حیوانات آزمایشگاهی	کاهش پاسخ تأخیری آسم به آلرژن (در خوکچه هندی)
	کاهش پاسخ‌دهی معابر هوایی به آلرژن و PAF (در خوکچه هندی و گوسفند)
	کاهش التهاب معابر هوایی به آلرژن
در مبتلایان به آسم	مهار پاسخ تأخیری به آلرژن
	کاهش لنفوسیت‌های T - در معابر هوایی

جدول ۲ - آثار ضد التهابی تئوفیلین

می‌شود. تیوفیلین به آسانی از جفت عبور کرده به شیر نیز وارد می‌شود البته در نوزادان شیرخواری که مادرشان مصرف کننده این داروست، یا نوزادی که مادرش حین بارداری دارو را مصرف کرده است، تنها عوارض جانبی کوچکی مشاهده شده است. حدود ۴۰٪ دارو به پروتئینهای پلاسما اتصال می‌یابد. تیوفیلین عمدتاً تحت تاثیر آنزیم کبدی سیتوکروم P-۴۵۰ متابولیزه و حذف می‌شود. حذف متیل از روی ازت و ایجاد ۱- متیل گزانترین و ۲- متیل گزانترین از طریق سیتوکروم P-۴۵۰ ۱۸۲ و عمل ۸- هیدروکسیلاسیون و ایجاد ۱ و ۳ دی متیل اوریک اسید توسط P-۴۵۰-۲۸۳ و P-۴۵۰-۲۸۱ انجام می‌گیرد. عوامل ارثی و محیطی و داروهای دیگری که بر فعالیت این آنزیمها موثرند بر متابولیسم تیوفیلین اثر می‌گذارند (۴).

در نوزاد تازه به دنیا آمده نیمه عمر حذف دارو حدود ۲۴ ساعت است که مرتباً با افزایش سن نوزاد کاهش می‌یابد، تا در کودکان ۱ تا ۹ ساله به ۲ تا ۱۰ ساعت (میانگین تقریباً ۴ ساعت) برسد در بزرگسالان نیمه عمر حذف بین ۲ تا ۲۶ ساعت (میانگین تقریبی ۸ ساعت) است. در نتیجه در کودکان پس ز دوران نوزادی مقدار تیوفیلین بر حسب وزن تقریباً دو برابر بزرگسالان می‌شود. بنابراین محدوده مقادیر مصرفی در کودکان و بزرگسالان به اندازه ۴ برابر تفاوت می‌کند. با آن که تفاوت میان سرعت حذف تیوفیلین بین افراد مختلف زیاد است. تفاوت سرعت حذف آن در شرایط و حالات مختلف در هر یک از بیماران (به شرط عدم وجود عواملی چون تداخلات دارویی یا اختلالات عملکردی که بر حذف تیوفیلین اثر

می‌گذارند) نسبتاً کم است. ظرفیت محدود تغییر و متابولیسم تیوفیلین باعث می‌شود که این دارو دارای سرعت حذف وابسته به مقدار باشد در نتیجه تغییر در غلظت ثابت و پایدار سرمی (Steady state) در صورت مصرف دوزهای مکرر می‌تواند بسیار بیشتر از تغییری باشد که در مقدار داروی مصرفی ایجاد کرده‌اند (۴).

### داروشناسی بالینی

تجویز یک باره تیوفیلین به میزان ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم به افراد سالم باعث ایجاد تغییرات زیر می‌گردد:

- ۱- تحریک سامانه عصبی مرکزی
- ۲- افزایش فشارخون، بالا رفتن سرعت ضربان قلب و افزایش قدرت انقباض آن.
- ۳- افزایش در میزان ترشح اسید معده.
- ۴- شل شدن عضلات صاف و اتساع برونشها
- ۵- افزایش موقت ادرار (مدر موقتی)
- ۶- افزایش غلظت اسید چرب آزاد در پلاسما
- ۷- افزایش میزان آزادسازی کاتکول آمینها از بخش مرکزی غده فوق کلیوی. تیوفیلین عمدتاً به عنوان یک داروی شل کننده عضلات صاف برونش در درمان آسم بکار میرود و این اثر خود را به صورت وابسته به دوز اعمال می‌کند بعلاوه تیوفیلین از ایجاد انقباض برونشها ناشی از ورزش، آلرژن، هیستامین، و آدنوزین پیشگیری می‌نماید. درمان مداوم با تیوفیلین باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در علائم آسم مزمن شده، نیاز به داروهای گشادکننده برونش را کاهش می‌دهد و ضمناً از میزان استروئید مورد نیاز در آسمی‌های وابسته به استروئید می‌کاهد. سایر اثرات این دارو که



می‌توانند در درمان آسم یا دیگر بیماریهای ریوی موثر باشند، عبارتند از: اتساع ریوی، تحریک تصفیه (کلیرانس) مخاطی - مژه‌ای (mucociliary) و مهار آزادسازی واسطه‌ها از سلولهای ماست (mast cells) (۲).

Aubicr و همکارانش دریافتند که تئوفیلین پیش و پس از ایجاد خستگی دیافراگم در افراد سالم باعث بهبود وضعیت انقباضی دیافراگم می‌شود و بعد ثابت کردند که تئوفیلین مانع از ایجاد خستگی دیافراگم در مبتلایان به بیماری انسدادی شدید و مزمن راههای هوایی (COPD) می‌شود، همچنین تئوفیلین برون ده قلبی و نسبت خروج خون از بطن راست (Ejection Fraction) را در مبتلایان به COPD افزایش می‌دهد، این دارو باعث افزایش جریان خون کرونر و جریان خون در عروق محیطی می‌شود (از طریق اتساع این عروق)، اما در مغز باعث انقباض عروق شده، جریان خون مغزی را کاهش می‌دهد، تئوفیلین و دیگر متیل گزانترین‌ها روی مرکز تنفس در بصل النخاع اثر گذاشته، عمل تنفس و تهویه را در انسان کمی افزایش می‌دهند. این اثر عمدتاً از طریق افزایش حساسیت مرکز تنفسی به وضعیت کمبود اکسیژن ایجاد می‌شود تئوفیلین به میزان قابل توجهی باعث کاهش وقفه تنفسی (apneic) در نوزادان نارس شده، یا از آن پیشگیری می‌کند، این دارو همچنین ضعف (دپرسیون) تنفسی ناشی از اپیوئیدها را رفع کرده، باعث کاهش در اختلالات تنفسی choyne-stokes می‌شود، تئوفیلین با الگوی مشابه تیازیدها موجب دفع آب و الکترولیت‌ها شده، ادرار را افزایش می‌دهد. Enprofylline، آنالوگی از تئوفیلین است که

مستضاد آدنوزین نمی‌باشد، لیکن خواص گشادکنندگی برونش و برخی اثرات قلبی تئوفیلین را دارد. این دارو ظاهراً فاقد اثر تحریک‌کنندگی سامانه عصبی مرکزی، اثر مدری و اثر متابولیکی تئوفیلین می‌باشد.

در برابر اثرات تحریک‌کنندگی CNS، مدری و اثرات متابولیکی و قلبی تئوفیلین و کافئین به سرعت مقاومت ایجاد می‌شود، اما در برابر اثر شل‌کنندگی برونش توسط آنها مقاومت ایجاد نمی‌شود (۲).

### موارد استفاده

#### ۱ - آسم حاد و حملات حاد بیماری انسداد مزمن ریوی

در بیماران مبتلا به حملات آسمی که به اورژانس مراجعه کرده‌اند آمینوفیلین تزریقی ۱.۷ کمتر از محرکهای استنشاقی بتایا آدرنالین زیر پوستی باعث اتساع برونشها میگردد، در مطالعه‌ای روی ۱۰۲ بیمار بدحال (که به علت اسپاسم برونشها به اورژانس مراجعه کرده بودند) معلوم شد که آمینوفیلین تزریقی ۱.۷ مزینی بر تئوفیلین خوراکی ندارد در بیشتر موارد محرکهای بتا ( $\beta$ -agonists) داروهای قویتری برای اتساع برونشها هستند و انتخاب نخست برای رفع انقباض حاد برونشی می‌باشد درمان اولیه این حملات شامل استفاده از اکسیژن و محرکهای  $\beta$ -۲ افشانه‌ای (مثل سالبوتامول، تربوتالین یا فنوتروپول) می‌شود. اگر این درمان کافی نباشد، تئوفیلین وریدی به همراه هیدروکورتیزون تزریقی داده می‌شود دوزاژ مناسب تئوفیلین در بحث «نحوه استفاده» آورده شده است (۲).

## ۲- آسم مزمن

مصرف مرتب و دقیق تئوفیلین به مقداری که براساس ارزیابی غلظت پلاسما می‌تواند تعیین شده است، می‌تواند علائم آسم مزمن را کاهش دهد. درمان طولانی مدت با تئوفیلین علائم بیماری را در آسمی‌های وابسته به استروئید نیز کاهش می‌دهد. اشکال آهسته رهش دارو بواسطه سهولت مصرف و پذیرش بهتر از سوی بیماران ارجح هستند. در مطالعات کوتاه مدت (۴ هفته‌ای) تئوفیلین به اندازه کرومogliکات در پیشگیری از علائم و نشانه‌های آسم مزمن موثر بوده است، مصرف این دو دارو با هم نتایج بهتری را هم بدست می‌دهد.

برخلاف کرومogliکات، درمان با تئوفیلین در دراز مدت از پاسخ‌دهی اغراق‌آمیز برونشی نمی‌کاهد. مقدار مصرف تئوفیلین به گونه‌ای انتخاب می‌شود که حداکثر بهبود علائم و حداقل عوارض جانبی دیده شود، به طور کلی نباید غلظت پلاسما می‌بیش از ۲۰ mg/L شود. در صورت افزایش مقادیر مصرف، غلظت پلاسما می‌باید اندازه‌گیری شود چرا که غلظت پایدار (Steady State) تشکیل شده ممکن است با میزان افزایش دوز تناسبی نداشته باشد. بیشتر اشکال آهسته رهش را می‌توان به صورت هر ۱۲ ساعت برای بزرگسالان تجویز نمود ولی ممکن است لازم شود در برخی کودکان (که سرعت متابولیسم تئوفیلین در کبد آنها بالاست)، دارو هر ۸ ساعت داده شود، قرصهای آهسته رهش نباید جویده یا خرد شوند. این دارو حداقل برای یک سال کارآمد باقی می‌ماند (۲).

## ۳- بیماری انسداد ریوی مزمن

در بیماری انسداد ریوی مزمن (Chronic obstructive lung disorder) مسیرهای هوایی به میزان کمی باز می‌شوند و شاخصهای FEV1 یا FVC حدود ۱۵٪ بهبود می‌یابد. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که تئوفیلین می‌تواند به این ترتیب باعث اتساع برونشها شود، لیکن با وجود این بهبودها، علائم بیماری بصورت محسوس بهبود نیافته، همچنین توانایی بیمار برای انجام کار افزایش پیدا نکرده است. برخی محققان معتقدند که مبتلایان به COPD می‌توانند از اثرات قلبی-عروقی یا دیافراگمی تئوفیلین منتفع شوند، تئوفیلین اختلال تنفسی (dyspnoea) ناشی از ورزش را در بیماران مبتلا به انسداد برگشت ناپذیر متوسط تا شدید مسیرهای هوایی کاهش می‌دهد ولی در نتیجه آزمونهای ارزیابی عملکرد ریوی تاثیر نمی‌گذارد، توصیه می‌شود که در این بیماران (در بزرگسالان) از ۳۰۰-۴۰۰ mg در روز شروع کرده، برای غیرسیگاری‌ها به ۵۰۰ تا ۶۰۰ و برای سیگاریها به ۸۰۰-۹۰۰ mg در روز برسانند. تنظیم نهایی دوز باید با توجه به ارزیابی غلظت پلاسما می‌تئوفیلین دست کم پس از ۴۸ ساعت روی یک دوز انجام شود.

## ۴- وقفه تنفسی در نوزاد نارس

تئوفیلین باعث کاهش یا حذف کامل تنفس دوره‌ای یا آپنه در نوزادان نارس می‌شود این اثر به همراه افزایش تهویه (alveolar) آلوئولی، افزایش حساسیت به CO2 و جابجایی منحنی پاسخ - CO2 به سمت چپ می‌باشد ولی تغییری در مکانیسمهای ریوی ایجاد نمی‌شود این اثرات

با اثر تحریک کنندگی مرکز تنفسی در مغز انطباق دارند، مشابه همین اثرات از کافئین نیز دیده می‌شود اگر غلظت پلاسمایی کمتر از  $\text{mg/L}$  ۱۲ نگهداشته شود، شیوع عوارض جانبی کم خواهد بود. این عوارض عبارتند از تندی ضربان قلب (بیش از  $180$  ضربان در دقیقه)، استفراغ و کاهش غلظت سدیم خون به علت اثر اولیه مدری تئوفیلین. با بزرگ شدن نوزاد، توانائی او در متابولیزه کردن تئوفیلین افزایش می‌یابد و لازم است دوز دارو به میزان مورد نیاز تغییر یابد گاهی اوقات از تئوفیلین با همین دوز برای کمک به نوزاد مبتلا به اختلال تنفسی در ترک روش تهویه مکانیکی استفاده می‌کنند.

#### ۵- کاربردهای دیگر

یک مطالعه پیشنهاده می‌کند که تئوفیلین می‌تواند در نوزادان در معرض نشانگان مرگ ناگهانی (SIDS) مفید واقع شود، این نوزادان دچار حملات برگشت پذیر وقفه تنفسی (recurrent apnoea) و دوره‌های تنفس شدید می‌شوند. دیده شده است که پس از تزریق وریدی  $250$  میلی‌گرم آمینوفیلین دوره‌های تشدید تنفس محو شده، تهویه بهبود یافته، فشار  $\text{CO}_2$  شریانی پایین می‌آید (۲).

#### عوارض جانبی

##### ■ عوارض جانبی خطرناک

تاکنون چند مورد نادر مرگ ناشی از سمیت تئوفیلین گزارش شده است. اولین گزارشات درباره تزریقهای مداوم سریع  $1.7$  rapid infusions آمینوفیلین بوده است که احتمالاً به علت اثر سمی دارو بر قلب بوده است در بیشتر

مرگهای ناشی از مصرف زیاده از حد تعدمی یا ناشی از درمان، سمیت عصبی و تشنج وجود داشته است، درصد مرگ و میر ناشی از تشنج در مسمومیت با تئوفیلین بالا است. (طبق یک مطالعه مروری جدید، حدود  $29\%$ ) ظاهراً میان سن بیماران و میزان مرگ و میر ارتباطی وجود دارد، چرا که در سالمندان  $70$  سال به بالا، میزان مرگ و میر  $43\%$  در کودکان و بالغین  $25\%$  و در نوزادان  $11\%$  بوده است.

تشنج ایجاد شده در ابتدا به صورت focal (محدود) بوده، سپس بسرعت به نوع Tonic-Clonic تبدیل می‌شود. در سالمندان ممکن است عوارض سمیت تئوفیلین به اشتباه یک بیماری مغزی با علایم عدم هوشیاری و تشنج دوره‌ای شناسایی شود، نوار مغزی (الکتروانسفالوگرام) امواج تاخیری همانند امواج صرعی را نشان می‌دهد، مکانیسم ایجاد تشنج هنوز ناشناخته است ولی ممکن است از طریق کمبود اکسیژن منطقه‌ای (focal hypoxia) در نتیجه تنگی عروق مغزی ایجاد شده باشد افزایش گوانوزین مونوفسفات و مهار آدنوزین هر دو وضعیت را برای ایجاد امواج صرعی آماده می‌سازند. ارتباط دقیقی بین غلظت پلاسمایی تئوفیلین و ایجاد تشنج وجود ندارد با این وصف در غلظتهای پلاسمایی بالاتر از  $50$   $\text{mg/L}$  شیوع تشنج به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد ( $42\%$  در بیماران مسموم در مقابل  $10\%$  غلظتهای پلاسمایی کمتر از  $50$   $\text{mg/L}$ ). تشنج در محدوده وسیعی از غلظتهای پلاسمایی تئوفیلین ( $25$  تا  $180$   $\text{mg/L}$ ) گزارش شده است. عوامل مساعد کننده برای بروز تشنج عبارتند از بیماری شدید ریوی همراه با اسیدوز، کمبود

اکسیژن خون (hypercarbia hypoxemia)، کاهش سطح آلبومین سرم در بیماریهای کبدی یا کاهش اتصال پروتئینی (بیماران سالمند) نیز از دیگر عوامل مساعد کننده شرایط برای بروز تشنج می باشد.

تثوفیلین می تواند باعث ایجاد بی نظمی های خطرناک ضربان قلب نیز شود، انواع مختلفی از این بی نظمی ها ممکن است در نتیجه مسمومیت با فنی توئین ایجاد شوند، برای مثال ضربانات نابجای دهلیزی و بطنی، فیبریلاسیون دهلیزی و تاکی کاردی فوق بطنی و تاکی کاردی دهلیزی در چند ناحیه (۲).

#### ■ مسمومیت حاد

موارد مستندی از خودکشی یا مرگ ناشی از درمان با تثوفیلین وجود دارد، علایم اصلی مسمومیت عبارتند از: تهوع، استفراغ، خونریزی گوارشی، اسیدوز متابولیک، کاهش غلظت پتاسیم خون، لرزش عضلانی rhabdomyolysis، افت فشارخون، بی نظمی ضربان قلب و تشنج، این علایم اغلب به مرگ ختم می شوند.

چگونگی درمان مسمومیت با تثوفیلین بستگی به غلظت پلاسمایی آن دارد. راههای مرسوم مثل تجویز زغال فعال خوراکی و به دنبال آن شستشوی معده انجام می شود، تجویز مکرر زغال فعال خوراکی با یا بدون مسهل می تواند به میزان قابل توجهی از نیمه عمر پلاسمایی تثوفیلین کم نماید، زغال خوراکی مانع از انجام فرآیند جذب داروی خوراکی می شود، این امر بویژه در مورد اشکال دارویی آهسته رهش دارای اهمیت است. زغال فعال بصورت یک مخلوط مایع از یک لوله از بینی به معده

فرستاده می شود، هر ۲ تا ۴ ساعت ۲۰۰ تا ۴۰ گرم از این مخلوط به بیمار داده می شود. یک مسهل خوراکی مثل سولفات سدیم، سیترات منیزیم بمنظور پیشگیری از یبوست تجویز میگردد موثرترین روش پاکسازی خون عبور جریان خون (هموپرفیوژن) از میان ستونهای زغال است ولی این روش بسیار تخصصی است از همودیالیز و دیالیز صفاقی نیز استفاده شد اما معلوم شد که بی تاثیرند و لذا توصیه نمی شوند. برای ارزیابی روش پاکسازی خون لازم است به طور مرتب و در فواصل زمانی مناسب (مثلاً هر ۴ ساعت) غلظت پلاسمایی دارو اندازه گیری شود. بخش عمده ای از مبتلایان جوان که در اثر مصرف زیاده از حد تثوفیلین مسموم شده اند و غلظت پلاسمایی بین ۸۰ تا ۱۰۰ mg/L دارند، به مشکلات جدی دچار نمی شوند.

تشنج ایجاد شده به سختی درمان می شود ولی ممکن است به دیازپام، فنوباریتال یا هر دو دارو با هم به صورت تزریقی جواب دهد اما فنی توئین نمی تواند این تشنج را رفع نماید. تا کیکاردی فوق بطنی به وراپامیل داخل وریدی و تاکیکاردی بطنی و ضربانهای نابجا به پروپرانولول یا پروکائین آمید پاسخ می دهند، در چندین مورد گزارش شده که Lignocaine در کنترل ضربانهای نابجا بی اثر بوده است.

#### ■ عوارض جانبی شدید یا برگشتناپذیر

تثوفیلین می تواند شیوع بی نظمی ضربان قلب (آریتمی) را در مبتلایان به COPD یا کسانی که از قبل آریتمی داشته اند افزایش دهد، یکی از مسائلی که اخیراً بدان توجه شده است آن است که آیا در درمان دراز مدت تثوفیلین به همراه

محرکهای  $\beta_2$  احتمال وقوع مرگ ناگهانی افزایش می‌یابد؟ تصور می‌شود این مرگ ناگهانی ناشی از سمیت قلبی داروها باشد مطالعات انجام شده روی آسِم حاد، نتوانسته‌اند بصورت قانع‌کننده‌ای نشان دهند که ترکیب این دارو با هم باعث افزایش آریتمی می‌شود. البته نشان داده شده است که توام درمانی آن دو دارو دفعات بروز آریتمی را افزایش می‌دهند اما بر شدت آریتمی بی‌تاثیرند، در بیمارانی که از قبل بیماری قلبی نداشته‌اند، با مصرف تئوفیلین موارد ضربانهای نابجا (ectopic) افزایش نیافت بیمارانی قلبی که این داروها را نیز دریافت می‌دارند باید تحت مراقبتهای پزشکی قرار داشته باشند (۲).

#### ■ عوارض جانبی محسوس (علامت دار)

با بالاتر رفتن غلظت پلاسمایی تئوفیلین از حد ۱۵ mg/L برخی عوارض جانبی آن نیز با شیوع بیشتری روی می‌دهند شایعترین این عوارض تاکیکاردی سینوسی و بدنبال آن بی‌خوابی، تهوع و لرزش است، بیمارانی همچنین از وجود برخی علایم تحریکی CNS چون اضطراب، سردرد، عصبی بودن، تحریک پذیری، بی‌خوابی و فعالیت زیاد (بویژه در بچه‌های کوچک) شکایت می‌کنند، شواهدی در حال گردآوری است که نشان می‌دهد در بچه‌هایی که از قبل مشکل داشته‌اند کاهش توجه (حواس پرتی) بیشتر می‌شود. در چند مورد معدود نیز افسردگی گزارش شده است، واکنشهای حساسیتی به تئوفیلین بسیار نادر است لیکن ممکن است با اتیلین دی‌آمین (حلال تئوفیلین) روی دهد، در پیرمردانی که تا حدی انسداد

مجرای خارجی ادرار دارند، ممکن است احتباس ادرار روی دهد، تئوفیلین ترشح اسید معده را افزایش داده، فشار دریاچه پایین مری را کم می‌کند در نتیجه باعث تشدید عارضه gastroesophageal reflux می‌گردد، تئوفیلین می‌تواند علایم بیماری fibrocystic breast را در زنان تشدید نماید.

#### ■ اثرات دیگر

متیل‌گزانتین‌ها باعث افزایش گذرای سطح اسیدهای چرب آزاد می‌شوند، تئوفیلین کمی غلظت پتاسیم را پایین می‌آورد که تصور می‌شود به علت آزادسازی کاتکول آمینهای درون‌زا باشد، در حالت‌های مسمومیتی، زیادی قند خون و اسیدوز متابولیک نیز دیده می‌شود.

#### تداخلات دارویی

##### تداخلات خطرناک

**محرکهای سمپاتیک:** در بیمارانی که از قبل دچار اشکالات قلبی بوده‌اند خطر وقوع آریتمی با استفاده از محرکهای عمومی سمپاتیک افزایش می‌یابد.

**پانکرونیوم بروماید:** با مصرف همزمان آمینوفیلین و پانکرونیوم بروماید یک مورد تاکیکاردی سینوسی شدید گزارش شده است.

**داروهای بیهوشی:** خطر آریتمی قلبی با این داروها بویژه هالوتان بالا می‌رود.

**پروپرانولول:** مسددهای گیرنده بتا را نباید در آسِم، رینیت آلرژیک یا بیماری انسداد مزمن ریوی بکار برد، علاوه بر تداخل فارماکوکینتیکی بین پروپرانولول و تئوفیلین، پروپرانولول یک مهارکننده قوی برای

متابولیسم تتوفیلین است و میزان تصفیه کلی آن را در بدن تا ۶۰٪ کاهش می‌دهد اما متوپرولول تصفیه تتوفیلین را تغییری نمی‌دهد.

**سایمتیدین:** این دارو نیز باعث می‌شود متابولیسم تتوفیلین ۲۰ تا ۴۰٪ کاهش یابد، گزارش شده است که این تداخل به سمیت شدید با تتوفیلین انجامیده استفرآغ، تشنج و مرگ ایجاد کرده است. رانی تیدین اثری بر تصفیه تتوفیلین ندارد.

**پادزیست‌های (آنتی‌بیوتیک‌های) ماکرولیدی:** اریتروماکسین ۱۰ تا ۴۰ درصد از متابولیسم تتوفیلین را می‌کاهد این اثر وابسته به زمان است و در صورتی دیده می‌شود که مصرف اریتروماکسین برای بیش از ۵ روز ادامه پیدا کند این اثر هم در مورد خود اریتروماکسین و هم املاح اتیل سوکسینات و استئارات آن گزارش شده است. در شروع درمان با اریتروماکسین، دوز مصرفی تتوفیلین باید به اندازه ۲۵٪ کاهش یابد. تری استیل اولئاندر مایسین (Triacetyloleandomycine) پر قدرت تر از اریتروماکسین عمل کرده، لازم است دوز تتوفیلین تا ۵۰٪ کاهش یابد.

**ریفامپیسین:** متابولیسم تتوفیلین را القاء کرده تا ۸۰٪ باعث افزایش تصفیه آن می‌شود. با شروع مصرف ریفامپیسین مقدار تتوفیلین باید تا ۲۵٪ افزوده شود و با قطع مصرف ریفامپیسین به نصف کاهش یابد، لازم است غلظت پلاسمایی تتوفیلین مرتباً اندازه‌گیری شود.

**داروهای ضد تشنج:** فنوباریتون در دوز ضد تشنج خود (برای مثال ۹۰ mg روزانه برای ۲۸ روز) تا ۲۰٪ باعث افزایش تصفیه تتوفیلین

می‌شود، دوزهای کمتر فاقد اثر بوده، یا اثر بسیار کمی دارند، فنی توئین تصفیه تتوفیلین را تا ۷۰٪ افزایش می‌دهد و کار با مازپین نیز اثر مشابهی دارد. بیمارانی که این داروها را دریافت می‌دارند احتمالاً به دوزهای بیشتری از تتوفیلین نیاز دارند. در صورت تعویض داروی ضد تشنج غلظت پلاسمایی تتوفیلین باید اندازه‌گیری شود، معلوم نیست آیا غلظت درمانی تتوفیلین بر اثر ضد تشنجی این داروها اثر منفی دارد یا خیر؟

**سولفین پیرازون:** دوزهای معمول سولفین پیرازون تا ۲۵٪ باعث افزایش تصفیه تتوفیلین می‌شود (۲).

#### سایر تداخلات مهم

**واکسینه کردن:** در سه مطالعه روی مجموعاً ۸ بیمار یا داوطلب نشان داده شد که واکسن انفلوانزا به میزان ۵۰٪ تا ۲۰۰٪ باعث کاهش تصفیه تتوفیلین طی ۵ تا ۲۴ ساعت پس از انجام واکسیناسیون شده است، در ۶ مطالعه دیگر روی مجموعاً ۴۸ بیمار، واکسن انفلوانزا از ۱۲ ساعت تا ۲ هفته بعد از واکسیناسیون هیچ تغییری را در میزان تصفیه تتوفیلین ایجاد نکردند در ۱۹ بیمار واکسینه شده در خانه سالمندان که تتوفیلین نیز دریافت می‌کرده‌اند، میزان عوارض جانبی افزایش نداشت.

**آلوپورینول:** آلوپورینول در مقادیر ۳۰۰ میلی‌گرم در روز برای ۷ روز تأثیری بر تصفیه تتوفیلین نداشت اما در دوزهای بالاتر (۶۰۰ میلی‌گرم در روز برای ۱۴ روز) تا ۲۰٪ باعث کاهش در تصفیه آن شد.

**آنتاسیدها:** تجویز همزمان آنتاسیدها اثر قابل توجهی بر فراهمی زیستی یا جذب برخی

اشکال آهسته رهش و یا اشکال با آزادسازی سریع نداشته است اما سرعت جذب حداکثر، غلظت و میزان فراهمی زیستی اشکال SR (آهسته رهش) و پس از مصرف یک تک‌دوز با آنتاسید مشکل مهمی در درمان ایجاد نمی‌کند.

**افدرین:** درمان دراز مدت با افدرین و تئوفیلین میزان عوارض جانبی را افزایش می‌دهد اما کارآیی داروها زیاد نمی‌شود. فرآورده‌های حاوی اشکال مختلف تئوفیلین، باریتوراتها یا بدون سایر محرکهای غیرمستقیم سمپاتیک اثر تحریکی دارند و نباید با هم استفاده شوند.

**مسددهای کانال کلسیمی:** وراپامیل و دیلتیازم متابولیسم اکسیداتیو تئوفیلین را مهار کرده، به طور متوسط هر کدام به ترتیب ۱۸٪ و ۱۲٪ از تصفیه تئوفیلین می‌کاهند.

**پادزیست‌های کینولونی:** برخی از آنتی‌بیوتیکها یا پادزیست‌های خانواده quinolone با قدرتهای متفاوت تصفیه تئوفیلین را مهار می‌کنند مهمترین تداخل در نتیجه مصرف انوکسازین و پی‌پمیدیک اسید (Pipemidic) (۵۰٪ کاهش تصفیه)، سیپروفلوکسازین (۲۰ تا ۳۰٪ کاهش تصفیه) است. نورفلوکسازین و افلوکسازین کمتر از همه و تنها در حدود ۵ تا ۱۰٪ باعث کاهش میزان تصفیه تئوفیلین می‌شوند.

## غذا

برخی از اجزای رژیمهای غذایی می‌توانند باعث تغییر متابولیسم و تصفیه تئوفیلین شوند یک رژیم غذایی پرپروتئین ۳۰٪ بیش از رژیم غذایی حاوی کربوهیدرات یا چربی باعث

افزایش تصفیه تئوفیلین می‌شود، رژیم غذایی حاوی گوشت کباب شده تصفیه تئوفیلین را تا ۲۰٪ نسبت به رژیم غذایی شاهد بالا می‌برد این اثرات احتمالاً در درمان چندان قابل توجه نیستند مگر آن که بیمار تغییر ناگهانی و شدیدی در رژیم غذایی خود بدهد مصرف کافئین تأثیر چندان بر توزیع و تصفیه تئوفیلین ندارد. میزان جذب بیشتر اشکال سریع یا آهسته رهش تئوفیلین تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد اما در مورد برخی اشکال دارویی خاص، افزایش (با Theogrod 250) یا کاهش می‌یابد. ولی این کاهش معمولاً اهمیتی در درمان ندارد.

## سیگار کشیدن

کشیدن سیگار یا ماری‌جوانا میزان تصفیه کلی تئوفیلین را ۴۰ تا ۶۰ درصد افزایش داده، نیمه عمر آن را ۲۰ تا ۵۰٪ می‌کاهد این اثر در بیمارانی که روزانه کمتر از ۱۰ سیگار می‌کشند، کم است. به طور کلی ارتباط دقیقی بین تعداد سیگارهای کشیده شده در روز و تصفیه تئوفیلین وجود ندارد زمان لازم برای از بین رفتن اثر افزایش در تصفیه تئوفیلین مشخص نیست، این زمان می‌تواند بین ماهها تا سالها باشد به طور متوسط در افراد سیگاری دوز بالاتری از تئوفیلین به عنوان دوز نگهدارنده لازم است اما دوز سرشار کننده تغییری نمی‌کند (۲).

## برنامه‌های آتی

با آن که تئوفیلین یک داروی قدیمی است لازم است که هنوز چیزهای زیادی درباره مکانیسم عمل آن در آسم و موثرترین کاربردش در درمان آسم مزمن یاد بگیریم. روز به روز بر

صورت گرفته است که چندین مورد آن هنوز در مراحل تحقیقاتی قرار دارند این داروها از آنجایی که می‌توانند روی فعالیت سلولهای التهابی دخیل در آسم چون سلولهای ماست، ماکروفاژها، ائوزینوفیلها و لنفوسیت‌های T اثر مهاری داشته باشند بسیار مورد توجه هستند، البته هنوز معلوم نیست که این ترکیبات تا چه اندازه در کنترل بالینی آسم موثر هستند، ضمناً لازم است نقش تتوفیلین در درمان آسم مجدداً ارزیابی شده، مطالعات بالینی جهت کشف تواناییهای آن به عنوان یک داروی موثر بر مسیر بیماری طراحی شود. یک مزیت تتوفیلین، قیمت نسبتاً کمتر آن است و این مساله، مساله مهمی است چرا که آسم یک مشکل جهانی و فراگیر می‌باشد (۳).

#### زیر نویس:

\* TNF: Tumour necrosis factor

#### منابع:

1. Rall T.W.  
Drugs used in the treatment of asthma  
In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. (Hardman et.al)  
9th ed 1996 : 659
2. Dollery C. Therapeutic drugs . First ed  
Vol.2.London : churchill livingstone; 1991:T - T
3. Barnes P.T.; Pavwells R.A.  
Theophylline in the managment of asthma: time for reappraisal?  
Eur Respir J, 1994 7: 579 -591
4. Weinberger M; Hendeles L.  
Theophylline in asthma  
N Engl J Med. 1996; 334 : 1380 - 1386



شواهد موجود مبنی بر وجود اثرات دیگر تتوفیلین به جز گشادکنندگی برونشها افزوده می‌شود این اثرات عبارتند از اعمال ضدالتهابی و موثر بر ایمنی (immunomodulatory action) این اثرات ضدآسمی در غلظتهای پلاسمایی پایینتر از غلظتهای لازم برای بروز اثر گشادی برونشها روی می‌دهند بنابراین محدوده درمانی باید به جای ۱۰ تا ۲۰ mg/L به مثلاً ۵ تا ۱۰ mg/L کاهش یابد. این غلظت همچنین تا حد زیادی از بروز عوارض جانبی که عامل محدودکننده مصرف تتوفیلین بوده است می‌کاهد. اگر معلوم شود که تتوفیلین یک داروی موثر بر سامانه ایمنی است باید جایگاه فعلی آن در درمان آسم مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد و ممکن است از تتوفیلین در مراحل اولیه (به عنوان داروی انتخابی) به صورت یک داروی خوراکی پایه، به همراه مقادیر کم استروئیدهای استنشاقی استفاده شود. لازم است که مطالعاتی جهت کشف تداخلات احتمالی بین تتوفیلین و استروئیدها انجام شود، برای مثال لازم است بدانیم که اگر مقدار استروئیدهای استنشاقی به ۸۰۰ میکروگرم در روز رسید، باید همچنان از تتوفیلین استفاده کنیم یا پیش از آن که میزان استروئید استنشاقی در روز به ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ mcg برسد، لازم نیست که این کار را انجام دهیم. باید مطالعات مقایسه‌ای دقیق، با توجه به سنجش عوارض جانبی در این مورد انجام شود (۳).

هنوز معلوم نیست چه اندازه از اثر ضدآسمی تتوفیلین به خاطر مهار فعالیت PDE است، اما پیشرفت‌های شایان توجهی در دستیابی به مهارکننده‌های اختصاصی و قویتر PDE