

# اهمیت سنجش سطح پلاسمائی تئوفیلین در درمان

دکتر محمدسیاح - دکتر محمدحسین پورغلامی

## مقدمه:

تئوفیلین یک الکاوئید طبیعی است که در برگ‌های گیاه *Camellia Sinensis* (C.thea) یافت می‌شود. مهمترین مورد مصرف تئوفیلین بعنوان برونکودیلاتور در پیشگیری و درمان آسم بوده و یکی از داروهایی است که تلاش‌های زیادی در حال انجام است تا با استفاده از اطلاعات فارماکوکینتیکی و اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی آن در بیماران به اثر درمانی مطلوب برسند.

## مکانیسم اثر

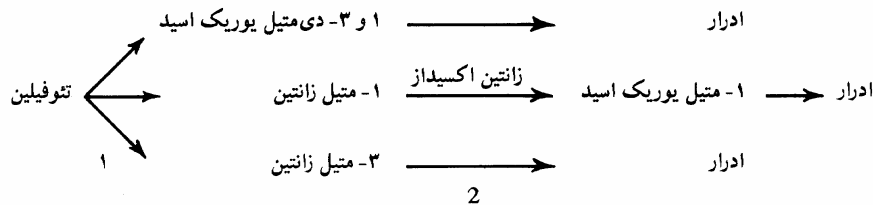
۱- مهار آنزیم فسفودی استراز و تغییر در انتقال داخل سلولی یون  $Ca^{2+}$  (غلظت مورد نیاز برای این عمل

بالاتر از میزانی است که در *in vivo* تولید اثرات فارماکولوژیک می‌کند)  
۲- آنتاگونیست رقابتی آدنوزین (آدنوزین از طریق گیرنده‌های خود باعث تنظیم فعالیت آدنیلات سیکلاز و انقباض عضلات صاف راههای هوایی می‌شود)  
۳- تئوفیلین در غلظت درمانی باعث آزادسازی کاتکل آمین‌های آندوژن می‌شود.  
علی‌رغم موارد فوق‌الذکر مکانیسم برونکودیلاتاسیون تئوفیلین هنوز هم دقیقاً مشخص نیست. اخیراً پیشنهاد شده که متیل‌زانتین‌ها باعث افزایش قدرت انقباضی عضله دیافراگم می‌شوند که اثر درمانی آن‌ها را در بیماری انسدادی به این عمل آن‌ها نسبت می‌دهند.

## متابولیزم:

است.

تئوفیلین عمدتاً توسط کبد متابولیزه شده و حدود ۱۰٪ آن نیز بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. ۵- بعلت تفاوت‌های فردی (سن، سیگار کشیدن، وزن، تغذیه، بیماری‌های مزمن و تداخلات دارویی) در



ظرفیت متابولیزم تئوفیلین، دفع این دارو از بدن ممکن است وابسته به دوز نباشد.

■ در مواردی که تئوفیلین بصورت خوراکی مصرف می‌شود، حداقل غلظت پلاسمائی دارو باید اندازه گیری شود.

۶- بدلیل وجود تفاوت‌های فردی در ظرفیت متابولیزم تئوفیلین و در نتیجه تغییر کلیرانس دارو از فردی به فرد دیگر، دوز درمانی این دارو ممکن است از شخصی به شخص دیگر متفاوت باشد.

۷- دفع تئوفیلین در نوزادان ناقص بوده و دوز دارو باید کاهش داده شود.

سرعت متابولیزم در بچه‌ها سریع‌تر از بزرگسالان می‌باشد و دوز دارو باید افزایش داده شود.

غلظت تئوفیلین در شیر مادر 70% غلظت دارو در پلاسما است و نوزاد شیرخوار حدود 10-15% دوز

■ بعلت تفاوت‌های فردی در ظرفیت متابولیزم تئوفیلین، دفع این دارو از بدن ممکن است وابسته به میزان مصرف نباشد.

واکنش‌های مرحله ۱ توسط سیستم سیتوکروم P-450 انجام می‌شود. هر ۳ مسیر واکنش‌های مرحله اول دارای ظرفیت محدودی هستند.

## نکات مهم فارما کویکتیکی تئوفیلین

۱- با افزایش دوز تئوفیلین، زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمائی افزایش می‌یابد.

۲- تقریباً تمام فرآورده‌های پیوسته رهش (sustained release) تئوفیلین در طی شب، سرعت جذب کمتری نسبت به روز دارند.

۳- فرآورده‌های پیوسته رهش و آهسته رهش تئوفیلین (Slow release) ساخت کارخانه‌های مختلف ممکن است از نظر برابری زیستی یکسان نباشند و بنابراین بیمارانی که با یک نوع فرآورده آهسته رهش مربوطه به یک کارخانه سازنده کنترل شده‌اند، نباید بدون تنظیم دقیق و مجدد دوز و سنجش دقیق سطح پلاسمائی تئوفیلین از فرآورده دیگر تئوفیلین (مربوطه به یک کارخانه سازنده دیگر) استفاده نمایند.

۴- در بچه‌ها و سالمندان در غلظت ثابت درمانی (Steady - state) فارما کویکتیک تئوفیلین غیرخطی

غلظت پلاسمایی (mg/Lit)	عوارض ناخواسته
۱۰	تهوع
۱۵/۸	بی‌خوابی - اسهال
۲۰	استفراغ مداوم، خونریزی دستگاه گوارش، حملات صرعی، آریتمی
۳۴/۲	آریتمی - تشنج

جدول ۱- ارتباط غلظت پلاسمایی تئوفیلین با بروز عوارض ناخواسته دارو

مصرفی توسط مادر را دریافت می‌کند.

در بیماری‌هایی مثل نارسایی احتقانی قلب، ادم ریوی، نارسایی کبدی و حالات هیپوکسی، کلیرانس تئوفیلین کاهش یافته و بنابراین باید مقدار مصرف دارو را به تناسب کاهش داد.

۸- متابولیت‌های تئوفیلین در پلاسما به اندازه خود تئوفیلین فعالیت فارماکولوژیک ندارند و بنابراین با سنجش سطح پلاسمایی تئوفیلین می‌توان رابطه غلظت پلاسمایی با اثرات درمانی و یا با عوارض سمی (جدول ۱) را بدست آورد.

۹- فاکتورهای افزایش دهنده غلظت پلاسمایی تئوفیلین عبارتند از:

■ **فرمولاسیون:** الگزیرها و فرمولاسیون‌های modified release

■ **سن:** نوزادان نارس (Premature babies)، نوزادان (neonates) و سالمندان

■ **وزن:** چاقی

■ **تغذیه:** کربوهیدرات زیاد، پروتئین کم و مصرف همزمان متیل‌زانتین‌ها

■ **بیماری‌ها:** انسداد مزمن راه‌های هوایی، پنومونی، سیروز کبدی و نارسایی قلبی

■ **سرعت متابولیسم تئوفیلین در بچه‌ها سریع‌تر از بزرگسالان می‌باشد و دوز دارو باید افزایش داده شود.**

■ **داروها:** آلپورینول، سایمتیدین، آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید مثل اریترومايسين، کنتراسپتیوهای خوراکی  
۱۰- فاکتورهای کاهش دهنده غلظت پلاسمایی تئوفیلین

■ **سن:** بچه‌ها (children)

■ **تغذیه:** کربوهیدرات کم، پروتئین زیاد، غذاهای کباب شده بوسیله ذغال

■ **داروها:** کاربامازپین، فنوباریتال، فنی‌توین، ریفمپایسین و سولفین پیرازون

■ **غلظت درمانی تئوفیلین 10-20 mg/Liter (پلاسما) می‌باشد.**

**دلایل ضرورت سنجش سطح پلاسمایی تئوفیلین**

۱- ضریب درمانی تئوفیلین باریک است و این

به بیمار (طی ۳۰ دقیقه) منجر به ایست قلبی گردید. بیمار سریعاً به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل و وضعیتش احیاء گردید. با اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی تئوفیلین ۳ ساعت بعد از قطع انفوزیون،

مسئله باعث افزایش احتمال بروز مسمومیت با این دارو می‌گردد. (جدول ۲)

۲- متابولیسم تئوفیلین بدلیل تغییرات فردی در افراد مختلف متفاوت بوده و این مسئله منجر به ایجاد

میزان شیوع سمیت	افزایش غلظت پلاسمایی (mg/lit)
٪۱۵	۱۵-۱۹
٪۶۲	۲۰-۲۹
٪۸۵	۳۰-۳۹

جدول ۲- ارتباط میزان شیوع سمیت با افزایش غلظت پلاسمایی تئوفیلین

غلظت پلاسمایی دارو ۴۴ mg/lit را نشان داد. بعداً مشخص شد که این مریض از تئوفیلین خوراکی به مدت

غلظت‌های پلاسمایی متفاوت در افراد مختلف می‌شود.

۳- بعضی از علائم کلینیکی مثل تاکی‌کاردی، آریتمی، توقف قلبی تنفسی (Cardio respiratory arrest) و حالات عصبی که در اثر مصرف دوز زیاد (over dose) تئوفیلین بروز می‌کنند در حملات شدید آسمی نیز مشاهده می‌شوند، در این‌گونه موارد نمی‌توان تشخیص داد که آیا بروز این علائم مربوط به مسمومیت با تئوفیلین می‌باشد یا بر اثر حمله آسمی و به همین علت باید سریعاً غلظت پلاسمایی دارو اندازه‌گیری شود.

■ در بیماریهائی مثل نارسائی احتقانی قلب، ادم ریوی، نارسائی کبدی و حالات هیپوکسی، کلیرانس تئوفیلین کاهش یافته و بنابراین باید مقدار مصرف دارو را به تناسب کاهش داد.

**گزارش بالینی:** یک زن ۱۹ ساله با حمله شدید آسمی به بیمارستان مراجعه می‌کند. هیچ اطلاعی از این که وی قبل از مراجعه دارو مصرف می‌کرده یا نه وجود نداشته و بیمار در شرایطی نبود که بتوان از وی اطلاعات کسب نمود. با تجویز سالبوتامول و ایپراتروپیوم وضعیت بیمار تغییری نکرد و روبه وخامت گذاشت. انفوزیون وریدی ۵۰۰ mg تئوفیلین

چندسال بطور روزمره استفاده می‌کرده و دو روز قبل از مراجعه به بیمارستان، خودش دوز مصرفی تئوفیلین را افزایش داده است و بخاطر مصرف بیش از حد تئوفیلین دچار حمله شده، نه بخاطر عدم مصرف تئوفیلین و بروز حمله آسمی.

بنابراین با اندازه‌گیری سطح پلاسمایی تئوفیلین، تشخیص مسمومیت با تئوفیلین از یک حمله آسمی بسیار آسان شده و می‌توان با تشخیص صحیح

اقدامات درمانی لازم را انجام داد.

۴- تمام نکاتی که در قسمت نکات مهم فارماکوکینتیکی تئوفیلین مطرح شد، ضرورت سنجش سطح پلاسمایی تئوفیلین را مورد تأکید قرار می‌دهند.

۵- با اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی تئوفیلین، در مواردی که تئوفیلین جهت پیشگیری از حملات آسم تجویز می‌شود، می‌توان اطمینان حاصل نمود که این دوز پیشگیری‌کننده کافی بوده و در محدوده درمانی قرار دارد و در صورت کافی نبودن می‌توان دوز را تنظیم نمود.

۶- افرادی که به بیماری مزمن انسداد راه‌های هوایی مبتلا و بطور مزمن تئوفیلین مصرف می‌کنند، در مواردی که انسداد کنترل نشده و نیاز به افزایش دوز دارند، اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی تئوفیلین به پزشک اجازه می‌دهد که بدون افزایش خطر عوارض سمی، دوز مورد نیاز بیمار را محاسبه و تجویز نماید.

۷- به دو دلیل در حمله حاد آسمی اطلاع از غلظت پلاسمایی تئوفیلین مفید می‌باشد:

الف- اگر حمله حاد آسمی به خاطر مصرف دوز زیاد تئوفیلین باشد، می‌توان خطر سمیت با تئوفیلین را کاهش داده و حمله آسمی را نیز مهار کرد.

ب- اگر حمله حاد آسمی بعلت کافی نبودن دوز م-ف تئوفیلین باشد، می‌توان دوز دارو را بدون افزایش خطر مسمومیت زیاد کرد و به حد درمانی رساند و از این طریق حمله آسمی را مهار نمود.

■ چه مواقعی سطح پلاسمایی تئوفیلین باید اندازه‌گیری شود و نحوه انجام آن چگونه است؟

۱- در طول انفوزیون وریدی دارو، اگر به مسمومیت با تئوفیلین مشکوک شدیم باید نمونه‌گیری از خون انجام شود و اگر عارضه جانبی بروز نکرد، ۴ تا ۶ ساعت بعد از شروع انفوزیون، یک نمونه گرفته

می‌شود. برای نمونه‌گیری باید ابتدا انفوزیون را به مدت ۱۵ دقیقه قطع کرده و بعد نمونه گرفت.

۲- در مواردی که تئوفیلین بصورت خوراکی مصرف می‌شود، حداقل غلظت پلاسمایی دارو (trough) باید اندازه‌گیری شود.

۳- حداکثر غلظت پلاسمایی تئوفیلین در مورد الکزیرها، ۱۵ دقیقه بعد از مصرف دارو، در مورد فرمولاسیون‌های معمولی ۲ ساعت بعد از مصرف دارو و در مورد فرمولاسیون‌های modified release ۴ تا ۶ ساعت بعد از مصرف دارو، بدست می‌آید. از طرف دیگر متابولیسم تئوفیلین ظاهراً تابع تغییرات شبانه‌روزی (circadian) می‌باشد، بدین معنا که مصرف تئوفیلین در طول روز، غلظت پلاسمایی بالاتری از مصرف تئوفیلین در شب ایجاد می‌کند. این دو نکته در اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی تئوفیلین باید مورد توجه قرار گیرد.

۴- در تعیین و مقایسه غلظت‌های (trough) زمان نمونه‌گیری‌ها باید یکسان باشد.

۵- جهت اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی، بیمار می‌بایست دارو را صبح اول وقت مصرف نموده و بعد از ظهر همان روز نمونه خونی از وی گرفته شود. در مورد فرمولاسیون‌های modified release دارو شب مصرف شده و صبح روز بعد نمونه‌گیری انجام و غلظت پلاسمایی اندازه‌گیری می‌شود.

مآخذ:

1- Aronson, J.N., Hardman, M & Reynolds, D.J.M.: *Theophylline*. *BMJ*, 305: 1355-1358, 1992.

2- Dollery, C.: *Therapeutic Drugs*. Churchill Livingstone, Vol.2: PP. T32-T41, 1991.