بررسی میزان کلیرانس تئوفیلین در بیماران مبتلا به آسم حاد یا بیماری انسدادی مزمن ریوی بستری در اورژانس داخلی بیمارستان افضلی پور کرمان درسال 1384

سید مجتبی سهروردی[1]، سید عبدالرحیم حبیبی خراسانی[2]، مهدی احمدی نژاد[3]، رضا مومنایی[4]
1- استادیار، داروسازی بالینی، مرکزتحقیقات علوم اعصاب و مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
2- استادیار، گروه بیماریهای داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
3- استادیار، گروه بیهوشی و مراقبت های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
4- متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

یافته / دوره یازدهم / شماره 1 / بهار 88 / مسلسل 39

چکیده

دریافت مقاله: 87/9/25، ***پذیرش مقاله***: 87/11/2

Ø **مقدمه:** تئوفیلین یکی از قدیمی ترین داروهایی است که در درمان آسم و بیماریهای مزمن انسدادی ریه به کار میرود. این دارو توسط آنزیم های کبدی متابولیزه شده و داروهای تغییر دهنده متابولیسم کبدی، کلیرانس آن را تغییر می دهند. عوارض دارو معمولا به غلظت پلاسمایی آن وابستگی داشته و در سطح سرمی بالای 20**mg/L** رخ می دهد. این مطالعه به منظور نحوه تجویز آمینوفیلین وریدی و بررسی کلیرانس و سطح سرمی دارو در بیماران بستری در اورژانس داخلی بیمارستان افضلی پور کرمان انجام شد.

Ø **مواد و روش ها:** این مطالعه مقطعی بر روی 21 بیمار مبتلا به **COPD** و آسماتیک در سال 1384 انجام شد. 2 نمونهء خونی از هر بیمار در فواصل 15 دقیقه و 24 ساعت پس از اتمام دوز بارگیری و شروع انفوزیون نگهدارنده آمینوفیلین گرفته شد. غلظت تئوفیلین سرم توسط دستگاه **HPLC** اندازه گیری شده و کلیرانس دارو توسط فرمول چو محاسبه و با کلیرانس حاصل از مطالعات فارماکوکینتیک جمعیتی تئوفیلین در افراد غیر ایرانی، مقایسه شد.

Ø **یافته ها:** میانگین سنی بیماران 18±57 سال بود. میانگین غلظت تئوفیلین در زمانهای ذکر شده به ترتیب عبارت از 4±9/1 و 3/3±5/1 **mg/L** بود. کلیرانس تئوفیلین با استفاده از فرمول "چو" در بیماران ما **L/hr** 2/21±4/2 به دست آمد که با کلیرانس حاصل از مطالعات جمعیتی (1±3/1) تفاوت معنی داری نداشت (**p**=0/075).

Ø **بحث و نتیجه گیری:** نحوه تجویز آمینوفیلین تزریقی در بیماران ما اصلا مناسب نبوده به طوریکه در 62% بیماران، سطح خونی تئوفیلین کمتر از **mg/L** 5 و زیر حداقل سطح درمانی بود. پیشنهاد می شود در بیمارانی که تئوفیلین و به خصوص فرم تزریقی آنرا دریافت می کنند برای اطمینان از قرار داشتن سطح سرمی در محدوده درمانی، اثر بخشی لازم و نیز جلوگیری از بروز عوارض ناخواسته دارویی، مانیتورینگ سطح سرمی انجام شود.

Ø **واژه های کلیدی:** تئوفیلین، آمینوفیلین، کلیرانس، مانیتورینگ سطح سرمی، بیماری انسدادی مزمن ریوی

آدرس مکاتبه: کرمان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده داروسازی، مرکزتحقیقات علوم اعصاب
پست الکترونیک: smsohrevardi@yahoo.com

مقدمه

بیش از 60 سال است که تئوفیلین در درمان آسم و بیماریهای مزمن انسدادی راههای هوایی (COPD) استفاده می شود. شیوع مصرف جهانی آن بیشتر به علت ارزان و در دسترس بودن آن است. امروزه در بسیاری از کشورها به عنوان یک داروی ردهء سوم در بیمارانی که آسم کنترل نشده دارند استفاده می شود (1). فراوانی عوارض ناخواسته و اثربخشی پایین آن منجر به کاهش استفاده از آن شده است و β2 آگونیستهای استنشاقی جای آن را گرفته اند. امروزه تلاش می شود مهارکننده های اختصاصی فسفودی استراز ساخته شده تا عوارض تئوفیلین را نداشته باشند(2). اکنون در بسیاری از مراکز درمانی، آمینوفیلین را برای درمان آسم شدیدی که به آگونیست های β2 پاسخ نداده اند استفاده می کنند(3). هرچند استفاده از آنتی کولینرژیک های استنشاقی و β2 آگونیست ها رایج تر است ولی کماکان تئوفیلین به عنوان یک برونکودیلاتور در بیماران COPD استفاده می شود(4). به نظر می رسد مزیت عمده تئوفیلین به صورت تجویز سیستمیک در این بیماران، تاثیر روی مجاری هوایی کوچک، کاهش التهاب و کاهش تنگ نفس است(5).

صرف نظر از اثربخشی تئوفیلین، مهم ترین عامل محدود کردن استفاده از آن، شیوع عوارض ناخواسته دارویی است(6). عوارض دارو معمولا وابسته به غلظت پلاسمایی بوده و در سطح سرمی بالای 20 mg/L بروز میکنند. تئوفیلین توسط آنزیم کبدی CYP1A2 متابولیزه می شود(7). بنابراین داروهایی از قبیل سایمتیدین، سیپروفلوکساسین، اریترومایسین، پروپرانولول و وراپامیل کلیرانس آن را کاهش می دهند. فنوباربیتال، فنی توئین و ریفامپین کلیرانس آن را افزایش داده و بیماریهایی از قبیل سیروز کبدی و نارسایی قلبی نیز متابولیسم آن را تحت تاثیر قرار می دهند(8). شایع ترین عوارض تئوفیلین عبارت است از سردرد، تهوع، استفراغ، دردهای شکمی، بی قراری، افزایش ترشح اسید معده، رفلاکس و دیورز. در غلظتهای بالاتر از سطح درمانی می تواند منجر به تشنج، آریتمی های قلبی و مرگ و میر شود (1). بر اساس مطالعات فارماکوکینتیک جمعیتی که بر روی تئوفیلین انجام شده، کلیرانس آن را 0/04 L/Kg/hrبرآورد کرده اند (9).

با توجه به اینکه هنوز آمینوفیلین وریدی به صورت روتین در اورژانسهای داخلی بیمارستانهای کشور جهت درمان آسم حاد، COPD و برونکواسپاسم تجویز می شود و با توجه به باریک بودو پنجره درمانی، تداخلات دارویی و تاثیر برخی بیماریها بر کلیرانس دارو، اهمیت اندازه گیری سطح سرمی دارو (TDM) جهت اطمینان از قرار داشتن آن در محدوده درمانی و جلوگیری از بروز عوارض ناخواسته دارویی و نیز جهت ارزیابی نحوه مصرف آمینوفیلین تزریقی تصمیم گرفتیم تا تحقیق حاضر را انجام دهیم.

مواد و روشها

با در نظر گرفتن خطای آلفابرابر 0,05 و بتا 10% و میانگین و انحراف معیار کلیرانس تئوفیلین برابر 1/5 (10) حجم نمونه 21 نفر محاسبه شد.این مطالعه مقطعی بر روی 21 بیمار مبتلا به آسم حاد یا COPD پذیرش شده به اورژانس داخلی بیمارستان افضلی پور کرمان در سال 1384 انجام شد. در این تحقیق بیمارانی وارد مطالعه شدند که سن بالای 18 سال داشته، سابقه بیماری جدی قلبی یا کبدی نداشته و نحوه تجویز آمینوفیلین به صورت دوز بارگیری اولیه[1] و سپس تجویز انفوزیون دارو[2] بود. در صورت تجویز داروهای تاثیر گذار در متابولیسم تئوفیلین، بیمار از مطالعه خارج می شد.

1. Loading dose
2. Maintenance dose

این تحقیق توسط کمیتهء اخلاق دانشگاه تایید شده بود. برای تمامی بیماران بر اساس دستور پزشک معالج، ابتدا دوز بارگیری و سپس انفوزیون آمینوفیلین تجویز می شد. از هر بیمار 2 نمونه خون در زمانهای 15 دقیقه و 24 ساعت پس از اتمام دوز بارگیری و شروع انفوزیون آمینوفیلین گرفته شده، نمونه ها با سرعت 3000 rpm به مدت 5 دقیقه سانتریفوژ شده و سرم جدا شده در دمای منفی 20 درجه سانتیگراد تا زمان آنالیز، نگهداری شد. غلظت سرمی تئوفیلین با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی مایع با فشار بالا (HPLC) ساخت شرکت Waters آمریکا در طول موج 280 نانومتر اندازه گیری شد. بهترین فاز متحرک برای آنالیز، متانول وبافر پتاسیم دی هیدروژن فسفات به نسبت 78 به 22 به دست آمد(11).

جهت محاسبهء کلیرانس دارو از فرمول Chiou به صورت زیر استفاده شد(12).

$$CL=2Ri.S/(C1+C2)+2Vd(C1-C2)/(C1+C2)(t2-t1)$$

S: ضریب مربوط به فرم نمک تئوفیلین (0/8)

CL: کلیرانس داروL/hr

Ri: سرعت انفوزیون دارو L/hr

Vd: حجم توزیع دارو(0.5 L/Kg)

C1,C2: غلظت دارو در زمانهای T1,T2

در نهایت کلیرانس واقعی بیماران، که با استفاده از فرمول فوق به دست آمده بود با کلیرانس دارو بر اساس مطالعات فارماکوکینتیک جمعیتی در سایر کشورها (CL=0/04 L/Kg/hr) مقایسه شد (9). تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار SPSS13 و آزمون آماری T test انجام شد. جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای فارماکوکینتیکی واقعی بیماران با همان متغیرها که از مطالعات ناشی از فارماکوکینتیک جمعیتی حاصل می شود از آنالیز همبستگی پیرسون استفاده شد. میزان p<0/05 به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

7 زن و 14 مرد با میانگین سنی 18±57 سال وارد مطالعه شدندو میانگین غلظت تئوفیلین در زمانهای 15 دقیقه و 24 ساعت پس از آغاز انفوزیون نگهدارنده و اتمام دوز بارگیری آمینوفیلین به ترتیب عبارت بود از4±9,1 و3,3 ±5,1 میلی گرم در لیتر.

با استفاده از فرمول Chiou کلیرانس تئوفیلین در بیماران ما L/hr 2,2±4,2 به دست آمد که با کلیرانس حاصل از مطالعات کینتیک جمعیتی در بیماران غیر ایرانی یعنی 1±3,1 تفاوت معنی داری نداشت (p=0/075).

در صورتی که غلظت حاصل از نمونه گیری دوم را سطح سرمی پایدار برای تئوفیلین فرض کنیم، غلظت تئوفیلین در 13 بیمار کمتر از 5، در 1 بیمار بیش از 10 و فقط در 7 بیمار بین 10-5 میلی گرم در لیتر (بهترین سطح درمانی) بود.

بحث و نتیجه گیری

بین اثر برونکودیلاتوری تئوفیلین ولگاریتم غلظت آن در محدوده 5-20mg/L رابطه ای مستقیم وجود دارد(13). غلظت سرمی لازم برای ایجاد اثر برونکودیلاتوری مطلوب در بین بیماران، متفاوت بوده و پزشک معالج برای افزایش دوز باید پاسخ بالینی را به غلظت سرمی ترجیح دهد ولی دوز را نباید بدون تعیین غلظت سرمی آن از دوز متعارف در همان گروه سنی افزایش داد. هنوز هم بهترین راه برای جلوگیری از سمیت دارو اندازه گیری سطح سرمی دارو می باشد(14). به نظر می رسد غلظت 10-5 mg/L از تئوفیلین در اغلب موارد پاسخ بالینی مطلوب را ایجاد کرده و ایمنی بیشتری از غلظتهای بالاتر داشته و احتمال بروز عوارض جانبی کمتری دارد (14). به همین علت این سطح خونی، مطلوب بوده وباید به عنوان سطح هدف در تعدیل و تنظیم دوز دارو استفاده شود.لازم به ذکر

است در مدت 8 ماه نمونه گیری، تعداد 68 بیمار، آمینوفیلین وریدی دریافت کردند که 23 نفر به علت بیماریهای زمینه ای، 7 نفر به علت مشکلات نمونه گیری و 17 نفر به علت عدم رضایت به شرکت درمطالعه، از بررسی حذف شده و تعداد 21 بیمار وارد مطالعه شدند.

با توجه به نتایج به دست آمده می توان دریافت که هر چند بیماران ما تفاوتی از لحاظ میزان متابولیسم و کلیرانس تئوفیلین با جمعیت خارجی نداشتند ولی نحوه تجویز دارو در بیماران ما مناسب نبوده است به طوریکه در 62% از این افراد، سطح پلاسمایی دارو کمتر از 5 mg/L بوده و دارو اصلا به غلظت درمانی لازم برای ایجاد اثر نمی رسیده است. در مطالعه دیگری نیز که در بخش مراقبتهای ویژه انجام شد در 38% از بیماران، سطح سرمی تئوفیلین کمتر از 5 mg/L بود(11). این مطالعات نشان می دهند پزشکان ما از تجویز آمینوفیلین تزریقی با دوز توصیه شده در منابع علمی (6 mg/kg دوز بارگیری و سپس انفوزیون نگهدارنده به میزان 0/5 mg/kg/hr از آمینوفیلین در افراد بالغ غیرسیگاری و بدون بیماریهای ارگانیک قلب و کبد) اجتناب می کنند. علت را می توان عدم اندازه گیری روتین سطح سرمی دارو و ترس از بروز عوارض ناشی از آن به ویژه آریتمی در شرایط اورژانس ذکر کرد.

باتوجه به وجود روشهای مناسب برای تعیین سطح خونی تئوفیلین، کوچک بودن دامنه بین اثربخشی وسمیت ناشی از دارو، مشخص بودن سطح درمانی و توکسیک و همچنین تفاوت های بین فردی قابل توجه در جذب، توزیع و متابولیسم تئوفیلین، پیشنهاد می شود در بیمارانی که بخصوص فرم تزریقی آن را دریافت می کنند مانیتورینگ سطح خونی دارو (TDM) انجام شود. در غیر این صورت و با وضعیت موجود اغلب بیماران پاسخی به درمان نمی دهند چون اصلا دارو به محدوده درمانی وارد نشده و یا ممکن است تجویز بیش از حد آن سبب بروز عوارض ذکر شده در متن گردد. به همین علت در اغلب کشورها تعیین سطح سرمی این قبیل از داروها الزامی است و در صورت عدم انجام آن پزشک یا داروساز مربوطه، مسئول شناخته می شود.

References

1. Barnes PJ. Theophylline new perspectives for an old drug. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 813-818
2. Giembycz MA. Phosphodiesterase 4 inhibitors and treatment of asthma. Drugs 2000; 59: 193-212
3. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta-2 agonists in adults with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD002742
4. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256-1276
5. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe COPD. BMJ 1988; 297:1506-1510
6. Barnes PJ. Current Therapies for asthma: Promise and limitation. Chest 1997; 111: 17s-22s
7. Zhang ZY, Kaminsky LS. Characterization of human cytochromes P450 involved in theophylline 8-hydroxylation. Biochem Pharmacol 1995;50: 205-211
8. Shomaker WC. Textbook of critical care, 4th ed. Philadelphia, Saunders company 2000: 987-990
9. Kohls PR, Townsend PL, Markowsky SJ. Pharmacokinetics and dosing of theophylline. In: Rippe JM, Irwin R. Intensive Care Medicine, Philadelphia, Little Brown Company, 1991, 2nd ed: 1784-1753
10. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Pharmacokinetics and dosing of theophylline. In: Townsend PL, Markowsky SJ. Applied Pharmacokinetics, Edward Brothersa,2005, 4th ed: 1748-1752
11. Sohrevardi SM, Mojtahedzadeh M, Sadray S. The value of aminophylline dosing based on pharmacokinetic variables in the critically ill patients.J Med Council IRI 2004; 22: 28-31
12. Self TH. Asthma IN: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA. Applied Therapeutics, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 8th ed: Chap 23: 22
13. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. N Eng J Med 1996; 334: 1380-1388
14. Weinberger M. Intravenous aminophylline dose. JAMA 1976; 235:2110
15. Renard S. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364: 791- 802