

Teofilin

Gül AYANOĞLU (*)

Özet: Teofilin, astım ve obstrüktif solunum yolu hastalıkları ile yeni doğanlarda görülen apnenin tedavisinde bugün en tercih edilen ilaçlardan biridir.

Tedavide hatırlanması gereken iki özelliği :

- 1) Eliminasyon hızının bireyler arasında çok fazla değişkenlik göstermesi, ve
- 2) Bazı hastalık hallerinin ilacın eliminasyonunu önemli şekilde değiştirmesidir.

Çocuklar ilacı yetişkinlere göre daha hızlı elimine etmektedirler (ortalama plazma yarı ömrü çocukta 3.7 sa. yetişkinde 5.8 sa), pre-matürelde ise eliminasyon belirgin şekilde daha yavaştır (ortalama plazma yarı ömrü 22 sa).

Teofilin terapötik indeksi oldukça dar bir ilaç olup bronkodilatör etki $5 \mu\text{g/ml}$ plazma seviyelerinden itibaren görülmeye başlamakla beraber, esas etkin kabul edilen seviyeler $10-20 \mu\text{g/ml}$ 'dir ve bunun üzerinde toksik etkiler görülmeye başlanır.

Acil hallerde intravenöz aminofilin verilerek tedavi yapılır, fakat kronik tedavi için oral yoldan verilen teofilin müstahzarları tercih edilmelidir. Yükleme dozu ile sağlanan etkin plazma seviyeleri 6-8 saatte bir verilen daha ufak ilaç dozları ile devam ettirilir. Daha sabit kararlı durum plazma seviyeleri sağlamaları, günde iki dozun yeterli olması ve hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştırması açısından bugün batı ülkelerinde uzun etki süreli teofilin müstahzarlarına olan ilgi giderek artmaktadır.

THEOPHYLLINE

Summary : Theophylline is one of the most widely used bronchodilator drugs which has therapeutic value in the treatment of asthma, obstructive respiratory diseases and in the neonatal apnea.

Two main characteristics of the drug that has to be kept in mind during therapy are that

1. The elimination kinetics of theophylline show wide interindividual variation, and

(*) H. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Bölümü Öğretim Üyesi, Hacettepe - Ankara.

2. In certain disease states the elimination kinetics of the drug change significantly.

Children eliminate the drug much faster than do the adults (mean plasma half-life is 3.7 hrs in children vs 5.8 hrs in the adult) and in premature infants the elimination of the drug is very slow (mean plasma half life 22 hrs).

The therapeutic index of theophylline is quite narrow. Although bronchodilator effect is observed over 5 µg/ml plasma concentrations, the generally accepted therapeutic plasma levels of the drug are in the range of 10 - 20 µg/ml. Toxic effects occur over 20 µg/ml.

Intravenous aminophylline is recommended for acute disease states but for chronic therapy oral theophylline preparations should be preferred. The effective therapeutic plasma levels of the drug obtained by a loading dose are maintained by administration of smaller oral doses every 6 to 8 hrs.

Recently there has been an increasing interest in sustained release theophylline preparations since they have the advantage of producing more stable therapeutic plasma levels and reduction of administration frequency (two doses per day is sufficient), thus improving the patient compliance.

Ksantin türevleri solunum yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Dr. Salta bundan 120 yıl kadar önce astım için en iyi ilacın iki fincan kahve olduğunu bildirmiş; bu asrınbaşlarında ise kafeinin bronkodilatör etkisi gösterilmiştir. Teofilinin astım tedavisinde kullanılması 1937'de Hermann ve arkadaşlarının çalışmalarından sonra rasyonel hale gelmiştir (1).

Teofilin bugün özellikle astım ve obstrüktif solunum yolu hastalıklarında ve yeni doğanların apnesinde kullanılmaktadır, sistik fibrozisteki yeri ise henüz kesin değildir.

Teofilinin prematürelerin apnesindeki etkinliği ilk defa 1973'de Kuzemko ve ark. (2) tarafından gösterilmiş ve takiben bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Yeni

doğan apnesi siyanoz ve bradikardiye neden olacak kadar şiddetliirse santral sinir sisteminde hasar yapabilir. Bu nedenle etkin biçimde tedavisi önemlidir. Teofilin apnenin şiddet ve sayısını azalttığı gibi, buna bağlı bradikardiyi de önlemektedir (3). Teofilin yetişkinde akciğerlerde alveoler hiperventilasyonu sağladığı halde bebeklerde muhtemelen solunum merkezini uyararak etkili olmaktadır. Santral sinir sisteminin artmış olan CO₂ basıncına duyarlılığını arttırdığı sanılmaktadır.

Burada esas itibariyle teofilinin kullanımı sırasında göz önüne alınması gereken bazı özellikleri ve tedavinin en etkin biçimde yapılabilmesi için önerilen doz rejimleri ile ilgili bilgiler derlenmeye çalışılmıştır. Bunun için de teofilinin kinetiği hakkında ön bilgi verilmesi uygun olacaktır.

Teofilinin total vücut klerensi, zahiri dağılım hacmi ve serum yarılanma ömrü ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Klinik kullanımı yönünden önemli özellikleri :

1. İlacın yarılanma ömrünün bireyler arasında çok fazla değişkenlik göstermesi ve,
2. Bazı hastalık hallerinde ilacın yarılanma ömrünün do-layısı ile vücut klerensinin belirgin şekilde değişmesidir.

Teofilin esas itibariyle karaciğerde yıkılır ve dozun ancak % 10 - 12'si idrarla değişmeden atılır (4).

Yetişkinlerde ortalama plazma yarı ömrü 5.8 saat olup 2.9 - 12.8 saat arasında değişkenlik göstermektedir (5, 6). Çocuklar ilacı yetişkinlere göre daha hızlı metabolize ettiklerinden ortalama yarı ömrü 3.7 saat (1.4 - 7.9 saat arasında) dir (7, 8). Çocuk büyüdükçe ilacın vücut klerensi de yavaşlar, fakat bunun derecesi de bireye göre değişmektedir. Özellikle 12 yaşın üzerinde bu yavaşlama % 50 ye varabilir. Prematürelde ise eliminasyon çok yavaş olup ortalama yarı ömrü 22 saat (13 - 29 saat arasındadır.) dir. (9, 10). Genellikle yaşamın ilk 6 haftasında eliminasyonun giderek hızlandığı ve normal bebekteki değerlere yaklaştığı bildirilmiştir (10).

Çeşitli faktörler teofilin kinetiğini değiştirebilir ve bunun pratikte önemi vardır.

Hastanın normal veya şişman olması dozun hesaplanması açısından önemlidir. İlaç yağ dokusunda dağıldığından teofilinin şişmanlarda zahiri dağılım hacmi anlamlı şekilde artmaktadır. İlaç ilk verildiğinde plazma seviyesini tayin eden faktör vücutta dağılıma nispeti olduğundan yükleme dozu total vü-

cut ağırlığına göre hesaplanır. İdame dozunun hesaplanmasında ise ideal vücut ağırlığı göz önüne alınmalıdır (11). Şişmanlarda ilacın klerensi de yavaşladığı için dozlaşmanın daha seyrek yapılması gerekebilir.

Konjestif kalb yetmezliği, siroz ve karaciğer yetmezliği, viral üst solunum yolu hastalıkları, akut pulmoner ödem, pnömoni ve ateşli hallerde ilacın yarı ömrü uzar; sigara içenlerde ise normalden daha kısadır (4, 12). Sirozlularda serum bilirubin seviyeleri ile teofilin vücut klerensi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (13).

Teofilin normalde % 53 - 65 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Yeni doğanlarda ve sirozluarda bağlanma oranı daha düşüktür (4).

Teofilin plazma seviyesiyle oranlı biçimde tükrükte de bulunmaktadır. Bu oran astımlı çocuklarda 1.73 ve 1.49 (14), normal yetişkinlerde ise 1.93 (15) olarak bulunmuştur. Kan yerine tükrük numunelerinde ilaç seviyelerinin tayininin pratik açıdan kolaylık sağlıyacağı düşünülmüştür. Ancak sonradan, özellikle yetişkinlerde tükrük seviyelerinin plazma seviyelerinin iyi bir göstergesi olmadığı, solunum yolu hastalıklarında tükrük salgısının değişebileceği bildirilmiştir (16, 17).

Teofilin plasentadan fetusa da geçer ve ilacı kullanan annelerin yeni doğanlarında bulunmaktadır (4). Sütte de geçer ve ortalama süt/serum oranı 0.7'dir. Emzirilen bebeğe annenin aldığı dozun % 10'undan daha az bir miktar geçecektir ki, bunun önemi yoktur (18).

Terapötik serum seviyeleri :

Teofilinin genel olarak kabul edilen terapötik serum seviyeleri

8-20 µg/ml olmakla beraber 5 µg/ml'den itibaren bronkodilatör etki görülmeye başlar (4, 19, 20). 20 µg/ml'nin üzerindeki seviyelerde ise toksisite insidansı artmaktadır. Terapötik serum seviyelerinin logaritması ile akciğer fonksiyonlarındaki düzelme arasında lineer bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (21, 22).

İlacın eliminasyon hızının yanında muhtemelen ilaca cevap da bireysel değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, özellikle ilaca duyarlılığı fazla olan çocuklarda dozun bireye göre ayarlanması gerekmektedir. Bunun için de en iyi metod ilacın plazma seviyelerinin ölçülmesidir. Mamafih bir kere istenen seviye sağlandıktan sonra bu doz rejimini genellikle değiştirmek gerekmemektedir (5, 19, 22).

Intravenöz Tedavi :

Intravenöz tedavi için teofilinin etilendiamin tuzu olan aminofilin tercih edilir. Aminofilin % 80 teofilin içermektedir ve akut ve ciddi obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Sempatometiklere rezistan krizlerde genellikle i.v. aminofiline cevap alınmaktadır (20). Doz ayarlaması için hastanın önceki 24 saat zarfında teofilin alıp almadığı ve aldysa dozu bilinmelidir. Emniyet açısından, tedaviye başlamadan önce serum teofilin seviyelerinin ölçülmesinde yarar vardır.

Kullanılacak aminofilin dozu ile ilgili görüşler çeşitlidir. Mitenko ve Ogilvie (23) 5.6 mg/kg yükleme dozunu takiben 0.9 mg/kg/sa hızda i.v. infüzyonla tedaviye devam edilmesini önermektedirler. Bu rejim bir saat zarfında 10 µg/ml plazma seviyesi sağlamaktadır ve bir çok klinisyen tarafından benimsenmiştir. Başka bir yazıda daha yüksek idame dozunun da emniyetle kulla-

nılabileceği, ancak 24 saatlik total dozun 2.5 g'ı aşmaması gerektiği bildirilmektedir (4).

Yükleme dozunun, istenmeyen etkileri önlemek üzere 20-30 dakika gibi bir sürede yavaş olarak verilmesi gerekir (20). Önceden teofilin almış hastalara yükleme dozu verilmez veya uygun biçimde azaltılır.

Sonradan yapılan çeşitli çalışmalar bu yükleme dozunun çok yüksek olduğunu ve yetişkinlerde genellikle 20 µg/ml'nin üzerinde plazma seviyeleri sağladığını göstermiş; daha düşük dozlar önerilmiştir (24). Ayrıca dozun yaşlılarda % 25, kalb yetmezliği olanlarda ise % 30 oranında azaltılması; karaciğer yetmezliğinde ise dozun serum bilirubin ve albumin seviyelerine göre hesaplanması ve genellikle % 50 oranında azaltılması uygun görülmektedir (4, 13).

Van Dellen (4) günlük total dozun 1 g'ı veya saatte 0.5 mg/kg'ı aşmamasını; bulantı, baş ağrısı gibi herhangi bir yan etki görüldüğü takdirde dozun azaltılmasını önermektedir. Toksikite göz önüne alınarak her zaman küçük dozlar büyük dozlara tercih edilmelidir.

Genel olarak çocuklar için önerilen doz günde 15-39.6 mg/kg'dır. Emniyet açısından tedaviye en düşük dozla başlamakta yarar vardır. Çocuklarda i.v. infüzyonla tedaviye başlandıktan ancak iki saat sonra etki görüleceğinden acil durumlarda hemen etki elde edilebilmesi için yükleme dozu verilmesi uygun olacaktır. Laughnan ve ark. (8) 1-4 yaş arasındaki çocuklarda 5.6 mg/kg yükleme dozunu takiben infüzyonla 1.25 mg/kg/sa dozda ilaç verilmesinin terapötik seviyeleri sağlayacağını bildirmişlerdir.

Jusko ve ark. (16, 25) teofilin dozunun hesaplanması için bir no-

moğram hazırlamış ve buna göre hesapladıkları dozları hastalarda denediklerinde elde ettikleri sonuçları ümit verici bulmuşlardır. Hastaların % 8.4'ünde 24 saat zarfında beklenenin % 20 sınırları içinde kararlı durum plazma seviyeleri elde edilmiştir. Bu nomoğram ile hastanın vücut ağırlığına ve önceden teofilin alınmışsa buna göre yükleme dozu; vücut ağırlığı, yaş, kalb ve karaciğer fonksiyonlarına göre de idame dozu hesaplanmaktadır.

Başta da belirtildiği gibi teofilinin eliminasyon hızı bireyler arasında çok fazla değişkenlik gösterdiğinden tüm hastalar için uygun olacak tek bir dozdan söz edilemez. Plazma ilaç seviyelerinin tayini de her zaman mümkün değildir. Nomoğramın ilacın plazma seviyesi tayinine olan gereksinimi azaltacağı ileri sürülmektedir.

Oral Tedavi :

İntravenöz tedavi için söylenenlerin çoğu oral tedavi için de geçerlidir; herşeyden önce doz bireye göre ayarlanmalıdır. Yetişkinlerde günde 400-600 mg dozla tedaviye başlanır, bazen 400 mg'in altındaki dozlar da etkili olabilir. 500 mg.lık yükleme dozunu takiben 6 saatte bir 300 mg dozla tedaviye devam edilir. Duruma göre doz 100 mg artırılabilir veya azaltılabilir (4, 5).

Hafif, arada görülen astım için yetişkinlere 100-200 mg teofilin verilmesi önerilmektedir. Şiddetli durumlarda ise ilacın devamlı kullanılması gerekir.

Çocuklarda günde 400 mg veya 16 mg/kg (hangisi daha azsa) dozla tedaviye başlanması önerilmiştir. Buna tahammül iyi ise doz üç günde bir % 25 oranında artırılarak o yaş grubu için önerilen doza ulaşılır (Tablo 1) (4). Yan etki görülürse doz azaltılır. En yüksek doza ulaşıldıktan 48 saat sonra ilacın serum seviyelerinin ölçülmesi ve buna göre gereğince doz ayarlaması yapılması uygun olacaktır.

Bu metodla uygun doz tespit edildikten sonra kronik tedavi görenler de yılda bir kez; çocuklarda ise iki kez serum ilaç seviyelerinin tayini yeterli bulunmuştur. Tedaviden yarar sağlanmazsa, toksik etkiler görülürse veya ilacın eliminasyon hızını değiştirebilecek hastalık halleri mevcutsa, bu gibi hallerde de serum ilaç seviyelerinin tayini gerekli olabilir.

Prematürelerde yapılan incelemede 6 saatte bir verilen 2 mg/kg dozun (p.o verilen sulu çözelti) yeterli plazma teofilin seviyelerini sağladığı bildirilmekle beraber (9), uzun süre kullanmada bu doz birikmeye neden olacağından 1.0-1.5

Tablo 1. Çocukların Yaş Grubuna Göre Önerilen En Yüksek Günlük Teofilin Dozu.

Yaş Grubu	Doz
9 yaştan küçük	24 mg/kg.
9 - 12 yaş	20 mg/kg.
12 - 16 yaş	18 mg/kg.
daha büyük	13 mg/kg. veya 900 mg/gün (hangisi daha azsa)

mg/kg lik bir doz yeterli olabilir. Prematürelde ilacın eliminasyonu çok yavaş olduğundan belli bir doz rejimi ile ancak 3-6 günde kararlı plazma seviyelerine ulaşılacağını da hatırla tutmak gerekir. İlk gün yüksek seviyeler isteniyorsa 5-6 mg/kg yükleme dozu ile tedaviye başlanmalıdır, idame dozu olarak ise 12 saatte bir 2 mg/kg verilmesi yeterlidir (10). Bebek büyüdükçe ilaç eliminasyonu da hızlanacağından doz her hafta 6-11 µg/ml plazma seviyesi sağlayacak şekilde yavaş yavaş artırılır. Veya, 48-72 saatte bir ilacın plazma seviyeleri tayin edilerek doz ayarlaması yapılır.

Acil durumlar hariç, teofilin oral yoldan kullanımı tercih edilen bir ilaçtır. Tablet veya kapsül şeklinde alındığında absorpsiyonunun düzensiz olduğu ileri sürülmüşse de, son yıllarda yapılan bir çok biyoyararlanım çalışması oral yoldan verilen teofilin müstahzarlarından absorpsiyonun tam ve çabuk olduğunu göstermiştir. Normal tabletlerden yararlanım % 95'ten fazladır ve alınmadan 2 saat sonra zirve plazma seviyelerine ulaşılmaktadır (20, 22).

Mide iritasyonunu azaltmak ve absorpsiyonu hızlandırmak amacı ile teofilin veya tuzlarının % 20 alkol içeren sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Muhtemelen teofilin müstahzarlarından absorpsiyonu geciktiren faktör çözünmenin yavaş olmasıdır, ayrıca çözünme hızı formülasyona göre de değişmektedir. Elikser halinde verildiğinde bu safha atlandığından absorpsiyon daha hızlı ve güvenilir olacaktır. Nitekim eliksirin verilmesinden 15-30 dakika sonra i.v. verilmeden sonra gözleneneye yakın plazma seviyeleri sağlanmıştır (26).

Upton ve arkadaşlarının A.B.D. de pazarlanmış oral teofilin müs-

tahzarlarını inceleyen çalışmaları enteresandır (27, 28). Burada sulu çözeltilerden yararlanım i.v. verilisle aynıdır. İncelenen 13 tablet müstahzarlardan yararlanım ise çözelti ile aynı, sadece ikisinde %95 den azdır. Tabletlerden 12 sinin sulu bir şurup olan çözeltiden daha hızlı absorplanmaları ilginçtir. Şurup dozunun artması absorpsiyon hızını yavaşlatmıştır, bu da muhtemelen şekerin mide boşalmasını geciktirici etkisinden ileri gelmektedir. Bu bulgulara göre bazı çözeltilerde de absorpsiyonu yavaşlatıcı özellikler bulunduğu söylenebilir.

Çeşitli teofilin tuzlarının müstahzarlarından biyoyararlanımı inceleyen birçok örnek vardır (27-32). Ancak bildiğim kadarı ile ülkemizdeki teofilin müstahzarlarından yararlanımı inceleyen bir çalışma yoktur ve bu konuda birşey söylemek mümkün değildir.

Teofilinin çözünürlüğünü artırmak üzere çeşitli tuzları ve bunların müstahzarları hazırlanmıştır. Ancak gene de kullanılması en uygun olanı, absorpsiyon problemi olmadığına da işaret edildiğine göre, saf teofilindir. Esas itibariyle aminofilin preparatları i.v. yoldan kullanılmakla beraber bu tuzdan da yararlanım iyidir (4, 26, 30, 33).

Oral müstahzarların kullanımı sırasında iki doz arasında plazma seviyelerindeki iniş çıkışlar bazen tedavi yönünden sakınca teşkil edebilir. Özellikle çocuklar ilacı çabuk elimine ettiklerinden kronik tedavi sırasında 6 saatte bir ilaç veriliyorsa dozdan 2 ve 6 saat sonraki plazma ilaç seviyeleri arasında 9 µg/ml. İlk bir fark gözlenebilir. Bu durumda 6 saat sonuna doğru ilaç etkisinin çok azalması gibi bir risk ortaya çıkabilir veya gece uyku sırasında plazma ilaç seviyeleri çok azalabilir. Bu hususlar göz önüne alınarak uzun etki süreli, yavaş salive-

ren teofilin müstahzarlarının hazırlanmasına olan ilgi artmıştır (34, 35). Burada amaç i.v. infüzyonda olduğu gibi birim zamanda belli miktar ilacın sürekli absorpsiyonudur. Bazı müstahzarların 6 saat yerine 12 saatte bir alınması da hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştırmaktadır.

Jenne ve arkadaşları (5) 200 ve 300 mg lık normal tabletlerle 300 mg'lık yavaş salıveren tabletlerin 6 saatte bir verilmesi ile elde edilen plazma seviyelerini karşılaştırmışlardır. Yavaş salıveren tabletler hastaların daha fazla bir kısmında 10-20 µg/ml arasında terapötik seviyeler sağlamış, zirve ilaç seviyeleri ile ortalama seviyeler arasında da daha az bir fark bulunmuştur. İki müstahzar arasındaki fark anlamlıdır.

Bugün Batı ülkelerinde mevcut çeşitli yavaş salıveren müstahzarlardan yararlanımın i.v. aminofiline yakın olduğu gösterilmiştir (34 - 39). Tablet kırılarak alındığında da yavaş salıverme özelliğini yitirmeyebilir (40).

Yavaş salıveren bir müstahzar (375 mg/12 sa) mikrokristalen bir teofilin müstahzarı (187.5 mg/6 sa) ile karşılaştırıldığında daha yüksek ortalama plazma ilaç seviyeleri sağlanmasına rağmen daha az yan etkiye neden olmuştur (37, 39). Kronik tedavi sırasında her iki müstahzarla da, tedaviye başlandıktan ancak 3 gün sonra kararlı plazma ilaç seviyelerine ulaşılmıştır.

Aminofilinin yavaş salıveren bir müstahzarı ile yapılan çalışma ilginçtir. İlaç 12 saatte bir 225 mg ve 450 mg dozlarda genç yetişkinlerde (20 - 34 yaş) denendiğinde yüksek dozla bazı hafif yan etkiler görülmüştür. Aynı müstahzar yaşlı solunum yolu hastalarına verildiğinde ise 7 misli değişme gösteren plazma

seviyeleri elde edilmiştir. Hastanın yaşı ilerledikçe aynı dozun sağladığı plazma ilaç seviyeleri artmış ve terapötik seviyelerde dahi toksik etkiler ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tedaviye günde 450 mg veya daha düşük dozlarda başlanması, gerekirse dozun artırılması önerilmektedir (35, 36).

Çocuklarda teofilin eliminasyonu daha hızlı olduğundan kronik tedavide dozun 4 saatte bir tekrarlanması gerekebilir. Bu nedenle yavaş salıveren müstahzarlar çocuklar açısından da çok yararlıdır (41). Ancak yetişkinlere 12 saatte bir verilen dozun çocuklara 8 saatte bir verilmesi gerekebilir. Mamafih 6-18 yaşlarındaki çocuklarda yapılan bir çalışma ilacın 12 saatte bir verildiğinde de istenen plazma seviyelerini sürdürdüğünü göstermektedir (36).

Teofilinin diğer yollardan kullanımı :

Teofilin suposituvarlarından absorpsiyon düzensizdir ve bunlara güvenilemez. Düzensiz absorpsiyon nedeni ile etki görülmeyen hallerde doz tekrarlanmış ve çocuklarda ciddi entoksikasyon ve ölümlere neden olmuştur. Bazı müstahzarlarda barbitürat bulunması da entoksikasyonu şiddetlendirmiştir.

Düzensiz absorpsiyon nedeniyle suposituvarların dozunun ayarlanması da zordur.

Aminofilinin rektal çözeltilerinin absorpsiyonu ise düzenli, hızlı ve tamdır. Etki verilmeden 15-30 dakika sonra görülür. Konsantre sulu çözeltilerin 6 saat kadar devam eden yeterli plazma seviyeleri sağladığı gösterilmiştir (19, 27, 42).

Rektal çözeltiler daha ziyade kriz sırasında tercih edilmeli, kriz

geçtikten sonra ilaç oral yoldan verilmelidir.

Teofilin aerosol şeklinde verildiğinde ise belirgin bir bronkodilatasyon yapmaz. Hatta ilaç partiküllerini solunum yollarını tahriş edeceğinden krizi şiddetlendirebilir (27).

Teofilinin Diğer İlaçlarla Kombinasyonu :

Teofilinin diğer ilaçlarla kombine müstahzarları yıllardır kullanılmıştır. Bunlar teofilin yanında efedrin ve bir barbitürat veya hidroksozin içermektedir. Son yıllarda bu kombinasyonların çocuklarda kullanımı tartışılmış, efedrinin teofiline terapötik bir üstünlüğü olmadığı, aksine yan etkileri artırdığı ileri sürülmüştür (19). Mamafih yetişkinlerde ufak dozlarda teofilinin efedrinle kombinasyonu halinde, her bir ilacın tek başına sağladığından daha fazla bronkodilatasyon yaptığı görüşünde olanlar da vardır (4, 27). Öte yandan gerek sedatiflerin, gerekse efedrinin teofilinle kombinasyonu halinde yan etki insidansının da artacağını hatırd tutmak gerekir.

Bugün selektif etkili beta adrenajik ilaçlar efedrinin yerini almaktadır. Teofilinin terapötik indeksi dar ve plazma seviyelerinin tayini de her zaman mümkün olmadığından yan etki insidansını azaltmak amacı ile ufak dozlarının beta - 2 reseptör uyarıcıları ile kombine halde kullanılması yararlı bir tedavi sağlayabilir. Özellikle yaşlı hastalar her iki ilacın da yan etkilerine daha hassas olduklarından kombinasyon tercih edilebilir (43, 44).

Oral ve parenteral teofilinin oral veya inhalasyonla verilen terbutalinle kombinasyonu astımlılarda incelenmiştir (43). Bulgulara göre oral teofilin veya i.v. aminofilin

(400 mg), oral veya inhalasyonla verilen terbutaline cevabı artırmıştır. Her iki ilaç da ufak dozda oral yoldan verilip buna inhalasyonla verilen terbutalin ilave edildiğinde solunum kapasitesi daha da artmaktadır. Bu tedavi şeklinde her iki ilaca ait yan etkiler de daha azdır. Çocuk ve gençlerde bu kombinasyon sırasında yavaş salıveren teofilin tabletleri normal tabletlere tercih edilebilir. Sonuç olarak da iki ilacın oral yoldan bir arada verilmelerinin iyi bir tedavi sağladığı söylenebilir.

Troleandomisin astım da yararlı olduğu iddia edilmiş ve teofilinle birlikte kullanılmıştır. Ancak muhtemelen troleandomisin teofilinin eliminasyonunu yavaşlatıp serum seviyelerini artırmak suretiyle etkili olmaktadır (4). Eritromisin de bir iki gün dahi kullanılsa teofilin eliminasyonunu yavaşlatır. Yani bu antimikrobiaj ajanlar astımda bizzat etkili değillerdir. -

İlaç etkileşmelerinden söz ederken bir hatırlatmada bulunmanın yararlı olacağı kanısındayım : aminofilin çözeltilerinin verilmeden önce diğer ilaçlarla karıştırılması geçimsizliklere yol açabilir (26). Aminofilin asidik çözeltilerde ve konsantre çözeltilerde çöker. Öte yandan adrenalin, isoproterenol, Penisilin G gibi alkaliye hassas ilaçlar aminofilin çözeltisine ilave edilmemelidir. Pratik açıdan herhalde aminofilin çözeltilerinin tek başına verilmesi en uygundur.

Teofilinin Yan Etkileri :

Son olarak teofilinin sık görülen bazı yan etkilerinden söz etmek yararlı olacaktır.

Teofilinin yan etkileri doza bağlıdır ve en sık görülenler bulantı, anoreksi ve bazen hemate-

mezle görülen kusma ve başağrısıdır. Bu yan etkiler 13 µg/ml altındaki plazma seviyelerinde çok nadir olup, özellikle 20 µg/ml'nin üzerindeki seviyelerde görülür. Gastrointestinal etkiler santral sinir sistemi kaynaklı olduğundan ilacın verilmiş yolundan bağımsız olarak görülür, ancak per oral verilmiş lokal tahrişe bağlı etkiler buna ilave olur (4, 19, 27).

Önemli bir toksik etki konvülsif nöbetlerdir ve ölümlerle sonuçlanabilir. Ancak bu genellikle çok yüksek plazma seviyelerinde görülen bir etki olup daha çok i.v. aminofilinden sonra ortaya çıkmaktadır.

Genellikle kalb hastalarında görülmekle beraber, i.v. aminofilin kalbde taşikardi ve aritmilere neden olabilir.

Aminofilin prematürelde belirgin diürez ve hiperglisemi yapabilir.

Teofilin entoksikasyonu tedavisinde hemodializin yararlı olduğu, rezin veya aktif karbon hemoperfüzyonunun kullanılabileceği gösterilmiştir (45). Peritoneal dializ suretiyle de teofilinin % 50'ye yakın oranda vücuttan uzaklaştırılabileceği gösterilmiştir ve bunun hemodialize göre daha pratik bir yol olduğu ileri sürülmüştür (46).

(Geliş Tarihi : 3.11.1981)

KAYNAKLAR

1. Hermann, G. ve Aynesworth, M.B., «Successful Treatment of Persistent Extreme Dyspnea: Status Asthmaticus, Use of Theophylline Ethylenediamine (Aminophylline, U.S.P.) Intravenously», *J. Lab. Clin Med.* 23, 135 - 148, 1937.
2. Kuzemko J.A. ve Paala, J., «Apnoeic Attacks in the Newborn Treated With Aminophylline», *Arch. Dis. Child.* 48; 404, 1973.
3. Shannon D.C. ve ark., «Prevention of Apnea and Bradycardia in Low - Birthweight Infants», *Pediatrics*, 55, 589 - 594, 1975.
4. Van Dellen, R.G., «Theophylline - Practical Application of New Knowledge», *Mayo. Clin. Proc.* 54; 733 - 745, 1979.
5. Jenne J.W., Wyze E., Rood, F.S., ve Mac Donald F.M., «Pharmacokinetics of Theophylline - Application to Adjustment of the Clinical Dose of Aminophylline», *Clin. Pharm. Ther.* 13, 349 - 360, 1972.
6. Pfafsky, K.M., Sitar, D.S., Rangno, R.E., ve Ogilvie R.I. «Theophylline kinetics in acute pulmonary edema» *Clin. Pharmacol. Ther.* 21, 310 - 316, 1977.
7. Ellis, E.F., Koysooko R., Levy G. «Pharmacokinetics of Theophylline in Children with Asthma», *Pediatrics*, 58, 542 - 547, 1976.
8. Loughnan P.M., Sitar, D.S., Ogilvie R.I., Eisen A., Fox, 2, ve Neims, A.H., «Pharmacokinetic Analysis of the Disposition of Intravenous Theophylline in Young Children», *J. Pediatr.* 88, 874 - 879, 1976.
9. Giacoia, G., Jusko, W.J., Menke, J., ve Koup J.R. «Theophylline Pharmacokinetics in Premature Infants With Apnea», *J. Pediatr.* 89, 829 - 832, 1976.
10. Hilligoss, D.M., Jusko, W.J., Koup, J.R., ve Giacoia, G., «Factors Affecting Theophylline Pharmacokinetics in Premature Infants With Apnea»,

- Dev. Pharmacol. Ther. 1, 6-15, 1980.
11. Gal, P., Jusko, W.J., Yurchak, A.M., ve Franklin, B.A., «Theophylline Disposition in Obesity», *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23, 438 - 44, 1978.
 12. Hunt, S.N., Jusko, W.J., ve Yurchak, A.M., «Effect of Smoking on Theophylline Disposition», *Clin. Pharmacol. Ther.* 19, 446 - 551, 1976.
 13. Mangione A., Imhoff, T.E., Lee, R.V., Shum, L.Y., ve Jusko, W.J. «Pharmacokinetics of Theophylline in Hepatic Disease», *Chest*, 73, 616 - 622, 1978.
 14. Levy G, Ellis, E.F. ve Koysoko, R., «Indirect Plasma Theophylline Monitoring in Asthmatic Children by Determination of Theophylline Concentration in Saliva», *Pediatrics*, 53, 873 - 876, 1974.
 15. Koysoko, R., Ellis ve Levy G., «Relationship Between Theophylline Concentration in Plasma and Saliva of Man», *Clin. Pharmacol. Ther.* 15, 454 - 460, 1974.
 16. Koup, J.R., Schentag, J.J., Vance, J.W., Kuritzky, P.M. Pyszczynski, D.R. ve Jusko, W. J., «System for Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Theophylline Therapy», *Amer. J. Hosp. Pharm.* 33, 949 - 956, 1976.
 17. Munch, E.P., Sondergaard I, ve Weeke, B., «Theophylline Concentrations in Serum and Saliva After Oral Microcrystalline and Sustained Release Preparations in Asthmatics», *Allergy*, 36, 89 - 98, 1981.
 18. Yurchak A.M., ve Jusko W.J., «Theophylline Secretion In- to Breast Milk», *Pediatrics*, 57, 518 - 520, 1976.
 19. Weinberger, M., Hendeks, L., ve Ahrens, R., «Clinical Pharmacology of Drugs Used for Asthma», *Pediatr. Clin. N. Amer.*, 28, 47 - 75, 1981.
 20. Nord, S., ve Skov, P.S., «The Pharmacological Basis of Drug Treatment in Bronchial Asthma», *Allergy*, 35, 549 - 556, 1980.
 21. Levy G, Koysoko R., «Pharmacokinetic Analysis of the Effect of Theophylline on Pulmonary Function in Asthmatic Children», *J. Pediatr.* 86, 789 - 793, 1975.
 22. Jacobs, M.H., Senior, R.M. ve Kessler, G., «Clinical Experience With Theophylline. Relationship Between Dosage, Serum Concentrations, and Toxicity», *J. AM. A.* 235, 1983 - 1986, 1976.
 23. Mitenko R.A., ve Ogilvie, R.I., «Rational Intravenous Doses of Theophylline», *New. Eng. J. Med.* 287, 600 - 603, 1973.
 24. Weinberger, M.W., Matthay, R.A., Ginchansky, E.J., Chidsey, C.A., ve Petty, T.L., «Intravenous Aminophylline Dosage. Use of Serum Theophylline Measurement for Guidance», *J. A.M.A.*, 235, 2110 - 2113, 1976.
 25. Jusko, W.J., Koup, J.R., Vance, J.W., Schentag, J.J., ve Kuritzky, P., «Intravenous Theophylline Therapy Nomogram Guidelines», *Ann. Intern. Med.* 86, 400 - 404, 1977.
 26. Tong, T.G. «Aminophylline - Review of Clinical Use», *Drug Intell. Clin Pharm.* 7, 156 - 167, 1973.
 27. Upton, R.A., Powell, J.R., Quentert, T.W., Thiercelin, J.F.,

- Sansom, L., Coates, P.E., ve Riegelmanns., «Evaluation of the Absorption From Some Commercial Enteric-Release Theophylline Products», **J. Pharmacokin. Biopharm.**, 8, 151-164, 1980.
28. Upton, R.A. Sansom, L., Guentert, T.W., Powell, J.R., Thiercelin J.F., Shah, V.A., Cuates, P.E., ve Riegelman, S., «Evaluation of the Absorption From 15 Commercial Theophylline Products Indicating Differences in Currently Applied Bioavailability Criteria», **J. Pharmacokin. Biopharm.**, 8, 229-242, 1980.
 29. Schluger J., Mc Ginn, J.T., Hennessy, D.J., «Comparative Theophylline Blood Levels Following the Oral Administration of Three Different Theophylline Preparations», **Amer. J. Med. Sci.** 233, 296-302, 1957.
 30. Loren M., Miklich, D.R., Chai, H., ve Barwise G., «Aminophylline Bioavailability and the Across-Time Stability of Plasma Theophylline Levels», **J. Pediatr.** 90, 473-476, 1972.
 31. Jackson, R.H., Mc Henry, J.I., Moreland, F.B., Raymer, W.J., Etter, R.L.: «Clinical Evaluation of Elixophylline With Correlation of Pulmonary Function Studies and Theophylline Serum Levels in Acute and Chronic Asthmatic Patient», **Dis. Chest.**, 45, 75-85, 1964.
 32. Aslaksen, A., Bakke, O.M., ve Vigander, T.C., «Comparative Pharmacokinetics of Theophylline in Man», **Brit. J. Clin. Pharmacol.**, 11, 269-273, 1981.
 33. Ginchansky, E. ve Weinberger, M., «Relationship of Theophylline Clearance to Oral Dosage in Children With Chronic Asthma», **J. Pediatr.** 91, 655-660, 1970.
 34. Mellstrand, T. ve Svedmyr, N., «Absorption of Theophylline From Conventional and Sustained Release Tablets», **Europ J. Respir. Dis.**, Suppl 109, 61, 54-60, 1980.
 35. Trembath, P.W. ve Boobis, S. W., «Plasma Theophylline Levels after Sustained Release Aminophylline», **Clin. Pharmacol. Ther.** 26, 654-659, 1979.
 36. Ramsay, L.E., Mackay, A., Eppel, M.L., ve Oliver, J.S., «Oral Sustained Release Aminophylline in Medical Patients: Factors Related to Toxicity and Plasma Theophylline Concentrations», **Brit. J. Clin. Pharmacol.** 10, 101-107, 1980.
 37. Russell C.J., Elwood R.K., Kinney C., ve Mc Devitt, D.G., «Plasma Theophylline Concentrations Following the Oral Administration of Microcrystalline Theophylline and a New Sustained Release Theophylline Preparation to Normal Subjects», **Europ J. Pharmacol.** 18, 351-354, 1980.
 38. Upton R.A., Thiercelin, J.F., Guentert T.W., Sansom, L., Powell, J.R., Coates P.E. ve Riegelman, S., «Evaluation of the Absorption From Some Commercial Sustained Release Theophylline Products», **J. Pharmacokin. Biopharm.**, 8, 131-150, 1980.
 39. Jones D.T., Sears, M.R., «Serum Theophylline Levels in Adult Asthmatics: Comparison of Oral Sustained-Release and Microcrystalline Preparations», **N.**

- Zealand. *Med. J.*, 667, 196 - 198, 1980.
40. Fagerström, R.O., «Pharmacokinetics of Whole and half Theodur Tablets», *Eur. J. Resp. Dis. Suppl.* 109, 61, 62 - 66, 1980.
41. Kelly, H.W., Murphy, S., «Efficacy of a 12-hour Sustained-Release Preparation in Maintaining Therapeutic Serum Theophylline Levels in Asthmatic Children», *Pediatrics*, 66, 97 - 102, 1980.
42. Bolme P., Edlund. P.O., Erikson M., Paalzow L., ve Winbladh, B., «Pharmacokinetics of Theophylline in Young Children With Asthma: Comparison of Rectal Enema and Suppositories», *Europ J. Clin. Pharmacol*, 16, 133 - 139, 1979.
43. Svedmyr, N. ve Svedmyr, K., «In vitro and In vivo Effects of Theophylline and β_2 -Adrenostimulants in Combination», *Europ. J. Resp. Dis. Suppl*, 109, 83 - 91, 1980.
44. Rosenhall, L., «Combined β -Stimulater and Theophylline Therapy». *Europ. J. Resp. Dis. Suppl.* 109, 92, 1980.
45. Weinberger, M. ve Hendeks, L., «Role of Dialysis in the Management and Prevention of Theophylline Toxicity», *Dev. Pharmacol. Ther.* 1, 26 - 30, (1980).
46. Miceli, J.N., Clay B., Fleischmann L.E., Sarnark, A.P., Aro-now R. ve Done A.K., «Pharmacokinetics of severe Theophylline Intoxication Managed by Peritoneal Dialysis», *Dev. Pharmacol. Ther.* J, 16 - 25. (1980).