



۳۵۷۲۲

۱۳۸۰ / ۴ / ۳۰



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع :

بررسی کارآیی و تدوین الگوی مصرف منطقی آمینوفیلین تزریقی بر
اساس شاخصهای فارماکوکینتیک تئوفیلین در بخشهای ریه، اورژانس و
مراقبتهای ویژه بیمارستان دکتر شریعتی

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر مجتبی مجتهدزاده

012523

استاد مشاور :

جناب آقای دکتر محمدرضا گنجی

۳۵۷۲۲

نگارش :

مریم رستمی

شماره پایان نامه : ۴۱۶۹

سال تحصیلی : ۸۰-۱۳۷۹

سپاس خداوند مهربان را که همهٔ موفقیت‌هایم را

مدیون الطاف بیکران‌ش هستم.

حاصل این تلاش را تقدیم می‌کنم به :

پدر و مادر عزیزم به پاس زحمتهایشان

خواهر و برادر عزیزم که وجودشان مایهٔ آرامش خاطر من است.

استاد خوبم جناب آقای دکتر مجتبی مجتهدزاده که شاگردی ایشان همواره

مایهٔ افتخارم خواهد بود.

دوستان خوبم فیروزه و فرحناز که در تمام مراحل تحصیل همراهم بوده‌اند.

و تمام دوستان در ورودی ۷۳

با تشکر و تقدیر از استاد گرانقدر جناب آقای دکتر محمدرضا گنجی که
در انجام این تحقیق همکاری نمودند.

با تشکر فراوان از استاد ارجمند جناب آقای دکتر سبزقبایی که انجام این
تحقیق بدون کمکهای ایشان مقدور نبود.

با تشکر از سرکار خانم دکتر بهراد و جناب آقای دکتر صالحی فر که هر
یک به نوعی در انجام این تحقیق مرا یاری نمودند.

با تشکر از کادر پرستاری و پرسنل آزمایشگاه و دستیاران داخلی
بیمارستان دکتر شریعتی که صمیمانه همکاری نمودند.

و با آرزوی سلامتی برای تمام بیماران، بخصوص بیمارانی که نمونه خونشان
در دستیابی به نتایج این پایان نامه بکار رفت.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول - مقدمه

- ۱-۱- انگیزه و هدف ۱
- ۲-۱- درمانهای برونکواسپاسم (۲) ۲
- ۱-۲-۱- بتا آگونیستها ۲
- ۲-۲-۱- آنتی کولینرژیکها ۲
- ۳-۲-۱- کورتیکواستروئیدها ۲
- ۳-۱- تتوفیلین ۳
- ۱-۳-۱- خواص ۳
- ۲-۳-۱- اثرات فارماکولوژیکی و مکانیسم اثر ۳
- ۳-۳-۱- فارماکوکینتیک دارو ۵
- ۴-۳-۱- طیف اثر و موارد مصرف ۱۳
- ۵-۳-۱- ارتباط بین غلظت سرمی و اثر دارو ۱۳
- ۶-۳-۱- راههای تجویز و نحوه تجویز دارو ۱۵
- ۷-۳-۱- عوارض جانبی و سمیت ۱۶
- ۸-۳-۱- رژیمهای درمانی آمینوفیلین تزریقی ۱۷
- ۹-۳-۱- رژیم درمانی تتوفیلین خوراکی ۲۱
- ۱۰-۳-۱- روشهای مانیتورینگ غلظت سرمی تتوفیلین ۲۲

۱-۳-۱۱- روشهای اندازه‌گیری غلظت سرمی..... ۲۴

فصل دوم - وسایل و روش کار

نوع مطالعه و روش انجام تحقیق..... ۲۹

(۱) روش تجویز..... ۲۹

(۲) جمع‌آوری نمونه‌های سرمی..... ۲۹

(۳) روش کار با دستگاه Eclair..... ۳۰

(۴) آنالیز داده‌ها..... ۳۰

فصل سوم - نتایج

نتایج فارماکوکینتیک..... ۳۱

نتایج بالینی..... ۳۱

فصل چهارم - بحث و نتیجه‌گیری

نتیجه‌گیری نهایی و پیشنهادات..... ۵۵

منابع..... ۵۶

چکیده

این مطالعه یک تحقیق Prospective randomised protocolly driven cohort study می باشد که جهت بررسی نحوه مصرف داروی آمینوفیلین تزریقی با توجه به مصرف وسیع و اندکس درمانی باریک دارو (۱۰-۲۰ mcg/ml) و خطراتی که دارو در دوز بالا بیمار را تهدید می کند و نظر به اینکه فاکتورهای زیادی (بیماریهای مختلف، داروهای مختلف در مصرف همزمان، رژیم غذایی و ...) کلیرانس دارو را تغییر می دهند در بخشهای اورژانس و ریه و مراقبتهای ویژه (ICU) انجام شد.

در این مطالعه ۲۲ بیمار بخشهای ریه و اورژانس و ICU (تنها یک بیمار) که بعلت مشکلات تنفسی تحت درمان با داروی آمینوفیلین تزریقی (مورد ۲۲ تئوفیلین خوراکی) مورد بررسی قرار گرفتند. دوز تجویزی توسط پزشک معالج برای بیمار تعیین می شد.

متوسط غلظت سرمی دارو ($10/9116 \pm 13/0182$) و متوسط کلیرانس ($0/033 \pm 0/018$) متوسط نیمه عمر حذف دارو ($13/25 \pm 6/6$)، ثابت سرعت حذف ($0/066 \pm 0/035$) بود.

مقایسه غظت واقعی و پیش بینی شده ارتباط معنی داری را نشان نمی دهد ($P = 0/307$) و ($r = 0/234$)، کلیرانس واقعی بیماران به کلیرانس جمعیتی نزدیک بوده و اختلاف قابل توجهی ندارد ($r = -0/455$ و $P = 0/038$) در حالیکه کلیرانس پیش بینی شده با مقدار واقعی و جمعیتی اختلاف قابل توجهی دارد ($P = 0/234$ و $r = 0/271$ و $P = 0/203$ و $r = 0/289$).

نیمه عمر واقعی نیز با نیمه عمر جمعیتی ارتباط معنی دار ندارد ($P = 0/075$) و ($r = -0/396$) در حالیکه ثابت سرعت حذف واقعی و جمعیتی ارتباط نسبتاً خوبی داشته و تفاوت چندانی را نشان نمی دهند ($P = 0/04$ و $r = -0/451$).

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق و تحقیقهای مشابه برای رسیدن به حداکثر اثرات مفید و حداقل اثرات سمی این دارو و سایر داروهای که محدوده درمانی باریک دارند، تعیین غلظت خونی و محاسبات دقیق فارماکوکینتیک دارو توسط یک داروساز ضروری است.

فصل اول:

مقدمه

۱-۱- انگیزه و هدف

تئوفیلین دارویی است که بطور گسترده، بعنوان برونکودیلاتور در بیماریهای انسدادی ریه بکار می‌رود. اثرات فارماکودینامیک تئوفیلین با غلظت سرمی دارو ارتباط دارد ولی فارماکوکینتیک دارو در افراد مختلف متفاوت بوده و غلظت سرمی حاصله نیز متفاوت خواهد بود. مشکل عمده با تئوفیلین محدودهٔ درمانی باریک (narrow therapeutic Index) دارو و تفاوت قابل توجه در متابولیسم آن بین افراد است و این موجب می‌گردد که با دوزاژ مشابه، غلظت سرمی دارو در برخی بیماران در محدوده زیر حد درمانی یا سمی قرار گیرد.

دست یافتن به حداکثر فواید درمانی با حداقل عوارض نیازمند رسیدن به غلظتهای مناسب تئوفیلین در سرم است و شواهد موجود دلالت دارد بر اینکه روشهای جاری تجویز این دارو از رسیدن به این هدف عاجز هستند با توجه به مصرف وسیع این دارو در این دسته از بیماران و عوارض بالقوه این دارو، ضروری است دوزاژ دارو بطور فردی (Individualized) تعیین شده و با بهره‌گیری از غلظت سرمی و پارامترهای فارماکوکینتیکی تنظیم و مونیتور گردد(۱).

۱-۲- درمانهای برونکواسپاسم^(۲)

۱-۲-۱- بتا آگونیستها

بعنوان اولین درمان انتخابی برونکواسپاسم بوده و علت آن قدرت اثر بیشتر و سرعت عمل آن نسبت به سایر برونکودیلاتورهاست. بتا آگونیستها بویژه در برگشت فاز اولیه حملات آسم مؤثر است.

۱-۲-۲- آنتی کولینرژیکها

بعنوان درمان کمکی آسم بکار می روند که برخلاف بتا آگونیستها و تثوفیلین اثر برونکودیلاتوریشان فقط در صورتی است که برونکواسپاسم در اثر عوامل کولینرژیک پدید آمده باشد (افزایش تون پاراسمپاتیک) در حالی که آنتی کولینرژیکها بعنوان درمان خط اول COPD کاربرد دارند زیرا سیستم عصبی پاراسمپاتیک (کولینرژیک) نقش اساسی در کنترل تون برونکوموتور در COPD دارد.

۱-۲-۳- کورتیکواستروئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها نقش اساسی در درمان موارد حاد آسم دارند. چندین مطالعه نشان می دهد که اثرات ضدالتهابی استروئیدها، پاسخ دهی به بتا آگونیستها را بهبود می بخشد البته بروز اثرات کورتیکواستروئیدها با تأخیر چند ساعته ظاهر می شود، بنابراین درمان با کورتیکواستروئیدها باید هرچه سریعتر شروع شود.

۱-۳- تئوفیلین

۱-۳-۱- خواص

تئوفیلین یا ۱ و ۳ دی متیل گزانترین از مشتقات گزانترین، اولین بار توسط Kassel در سال ۱۸۸۸ از برگ چای استخراج شده و در سال ۱۹۲۲ توسط Hirsch اثر اتساع برونش آن بیان شد. تئوفیلین در برخی گیاهان بویژه برگ چای به مقدار قابل توجهی وجود داشته و از طریق سنتز نیز تهیه می شود^(۳). تئوفیلین اسیدی ضعیف با PKa برابر ۸/۸ (در دمای ۲۳ °C) است. پودری کریستالی، سفید رنگ، بی بو، با طعم نسبتاً تلخ است که در دمای ۲۷۴-۲۷۰ درجه سانتی گراد ذوب می گردد. تئوفیلین دارای دو فرم هیدراته و بدون آب است که فرم بدون آب حلالیت بیشتری دارد. حلالیت آن در حلالهای مختلف بصورت زیر می باشد: یک گرم آن در ۱۲۰ ml آب، ۸۰ ml الکل و حدود ۱۱۰ ml کلروفرم محلول است و در اثر به سختی حل شده، در آب گرم، محلولهای قلیایی و آمونیاک محلول است. محلول اشباع آبی آن خنثی و نسبت به لیتموس کمی اسیدی است^(۴).

۱-۲-۳- اثرات فارماکولوژیکی و مکانیسم اثر

تئوفیلین نظیر متیل گزانترینهای دیگر (کافئین و تئوبرومین) موجب شل شدن عضلات مختلف بویژه عضلات صاف راههای هوایی نایژه‌ای شده و در نتیجه موجب کاهش اسپاسم نایژه و افزایش سرعت جریان هوا و ظرفیتهای حیاتی می گردد بنظر می رسد این اثر عمدتاً ناشی از انسداد گیرنده‌های آدنوزین باشد. تحریک گیرنده‌های آدنوزینی موجب انقباض عضلات صاف برونش و آزادسازی هیستامین از ماستوسیتها می شود.

تئوفیلین در غلظتهای درمانی قادر به مهار این اثرات می باشد.

مکانیسم پیشنهادی دیگر برای تئوفیلین بر روی عضلات صاف شامل افزایش آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) و گوانوزین منوفسفات حلقوی (cGMP) در نتیجه مهار آنزیم فسفودی استراز، تغییر غلظت یون کلسیم درون سلولی سلولهای عضلات صاف و مهار اثر پروستاگلاندینها بر روی عضلات صاف می باشد. تئوفیلین همچنین با اثرات تحریک مرکز تنفس

در بصل النخاع موجب افزایش حساسیت مرکز تنفسی به اثرات تحریکی CO_2 و تهویه آلوتولی شده، در نتیجه از شدت و دفعات قطع موقتی تنفسی می‌کاهد. تئوفیلین موجب کاهش مقاومت عروق محیطی، تحریک عضله قلب، افزایش جریان خون بیشتر ارگانها و ایجاد اثرات مدری می‌گردد (۵).

- نقش ضداسپاسم دارو - هدف از درمان بیماری آسم و بیماریهای وابسته به آن قبل از هر چیز جلوگیری از تنگ شدن متناوب مجاری هوایی هنگام بروز یک حمله حاد آسمی می‌باشد. جلوگیری از بروز حمله مجدد و بدنبال آن پیشگیری از پیشرفت انسداد راههای هوایی بصورت برگشت‌ناپذیر، نیز از موارد مهمی هستند که در ادامه درمان بیماری باید مورد توجه قرار گیرند. انسداد متناوب راههای هوایی نه تنها بدلیل انقباض ماهیچه‌های برونش بلکه در اثر ادم مخاط برونش و احتباس موکوس برونش هم بروز می‌کند (البته مورد آخر ممکن است ناشی از افزایش تولید موکوس، ایجاد موکوس خشک در اثر تهویه زیاد، یا نقص کلیرانس موکوسیلیاری توأم باشد) که همه آنها منجر به کاهش تهویه آلوتولی می‌شوند. در پاسخ هیپوکسی آلوتولی که به این ترتیب ایجاد می‌شود عروق ریوی منقبض شده و منجر به افزایش فشار ریوی و بزرگ شدن بطن راست قلب می‌شود. اما از آنجا که گسترش ادم مخاطی و احتباس موکوس وابسته به زمان می‌باشند، (بطوری که متناسب با طول مدت یک حمله آسمی، اهمیت آنها بیشتر می‌شود) چنانچه انقباض ماهیچه‌های برونشی فوراً رفع شود، از ادم و احتباس توبولی پیشگیری می‌شود. بنابراین داروهای ضداسپاسم اولین انتخاب برای درمان تمام حملات آسمی است که مهمترین آنها، مشتقات بتا آگونیستی، آنتی‌کولینرژیکها و گزانتین‌ها می‌باشند و از این میان تئوفیلین بیش از ۵۰ سال است که بعنوان یک داروی مفید و انتخابی در کنترل حمله آسمی مطرح شده است.

- اثرات تئوفیلین در سیستم تنفسی - تئوفیلین علاوه بر اثر بر (روی عضلات صاف راههای هوایی باعث کاهش فشار ریوی، تحریک کلیرانس موکوس، مهار آزادسازی واسطه‌های شیمیایی از ماست سلها و از بین بردن ادم ریه می‌شود. اثر مهم کلینیکی دیگر این دارو تقویت عمل عضلات تنفسی، بخصوص دیافراگم می‌باشد.

- اثرات خارج ریوی - اثرات دیگر تئوفیلین برخلاف اثراتی که روی دستگاه تنفسی دارد،

همیشه مفید نیستند در قلب اثر کرونوتروپیک مثبت و آریتموژنیک دارد که گاهی مصرف کلینیکی آنرا محدود می‌کند^(۶). انبساط عروق مغزی نیز از اثرات دیگر این داروست که مطلوب نیست. اثر مستقیم تئوفیلین در CNS باعث استفراغ، تهوع، بی‌خوابی، پریشانی، لرزش و حتی تشنج می‌شود که از اثرات سمی خطرناک دارو محسوب می‌شوند. تأثیر دارو بر سیستم کلیوی، گوارش و متابولیسم از اهمیت کمتری برخوردار است^(۸،۷).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تئوفیلین تحمل ماهیچه‌های ساعد را بقدر زیادی افزایش می‌دهد. این اثر احتمالاً از طریق تأخیر در شروع اسیدوز متابولیک درون سلولی اعمال می‌شود، نتایج این مطالعه افزایش ظرفیت اکسیداتیو ماهیچه را پیشنهاد می‌کند^(۹).

۱-۳-۳- فارماکوکینتیک دارو

۱-۳-۳-۱ الف - جذب - تئوفیلین بطور سریع و کامل از اشکال مایع خوراکی و قرصهای بدون روکش جذب شده و فراهمی زیستی مطلق آن تقریباً برابر یک می‌باشد. در حالت ناشتا، حداکثر غلظت سرمی در عرض ۲ ساعت ایجاد می‌شود. مصرف غذا، بالاخص غذاهای با چربی زیاد و یا پروتئین زیاد سرعت جذب تئوفیلین را کم کرده، ولی روی مقدار جذب آن تأثیری ندارند^(۱۱،۱۰). استراحت و خواب به میزان قابل توجهی سرعت و مقدار جذب تئوفیلین را کاهش می‌دهد^(۵).

۱-۳-۳-۱ ب - توزیع - متوسط حجم ظاهری توزیع 0.45 l/kg در بزرگسالان و بچه‌هاست، بعلت عدم توزیع تئوفیلین در بافت چربی، حجم توزیع در افراد چاق نسبت به افراد عادی کمتر است. استفاده از وزن ایده‌آل برای پیش‌بینی دوز سرشار مناسب در این افراد لازم است. البته استفاده از نسبت حجم توزیع به وزن ایده‌آل در پیش‌بینی غلظت خونی مناسب نیز گاهاً خطا داشته، زیرا تمام موارد اضافه وزن فقط ناشی از چربی نمی‌باشد. حجم توزیع با سن نیز مرتبط است، حجم توزیع نوزادان 0.85 l/kg لیتر بر کیلوگرم بوده، در ۵ سالگی به میزان $0.4 - 0.5 \text{ l/kg}$ ، حجم متوسطی برابر حجم توزیع بالغین کاهش می‌یابد.

تئوفیلین به سرعت در تمام بافت‌های بدن توزیع یافته به جفت و شیر نیز ترشح می‌شود. نسبت غلظت سرمی تئوفیلین به شیر حدود ۰/۸۷-۰/۶۳ گزارش شده است.

تئوفیلین به داخل CSF نیز توزیع می‌شود که توزیع در CSF برای درمان آپنه، کودکان نابالغ و بیماران را در دوز بالا مستعد سمیت CNS می‌کند. تئوفیلین در بزاق نیز ترشح شده و غلظت‌های بزاقی تقریباً معادل غلظت سرمی باند نشده می‌باشد. تقریباً ۴۰٪ تئوفیلین به پروتئین پلاسما، غالباً آلبومین، باند می‌شود.

تغییرات در اتصال پروتئینی در نوزادان گزارش شده است همچنین در بیماران بستری در ICU که تحت تهویه مکانیکی هستند، بیماران دارای اختلالات اسید-باز، هیپوکسمی، سیروز، سوء تغذیه از نظر کالری و پروتئین و زنان حامله ایجاد می‌شود. کاهش اتصال پروتئینی در نوزادان، سیروز، زنان حامله و افراد مسن بنظر می‌رسد که بطور ثانوی از کاهش آلبومین سرم نتیجه می‌شود. در اسیدوزیس تصحیح نشده به ازاء هر ۰/۱ واحد کاهش در pH، اتصال پروتئینی تئوفیلین در حدود ۴٪ کاهش می‌یابد و حجم ظاهری توزیع در حدود ۰/۲۱/kg افزایش می‌یابد. هیپوکسمی و یا افزایش CO₂ خون، حجم توزیع تئوفیلین را در خرگوش‌های هوشیار کاهش می‌دهد و افزایش اندکی در فراکسیون باند شده نشان می‌دهد که کاهش در توزیع بافتی و یا افزایش در فراکسیون باند نشده رخ می‌دهد (۱۳،۱۲).

۱-۳-۴-پ - حذف - تئوفیلین ابتدا در کبد متابولیزه می‌شود و کمتر از ۲۰٪ آن بصورت تغییر نیافته از ادرار دفع می‌شود. قسمت عمده تئوفیلین تحت تأثیر واکنش ۸- هیدروکسیلاسیون قرار گرفته و متابولیت ۱ و ۳ دی‌متیل یوریک اسید را ایجاد می‌کند. دمتیلاسیون نیز انجام می‌شود و ۱- متیل گزانتین را ایجاد می‌کند که تقریباً بطور کامل قبل از دفع شدن توسط آنزیم گزانتین اکسیداز به ۱- متیل یوریک اسید تبدیل می‌شود. محصول دیگر دمتیلاسیون تئوفیلین ۳- متیل گزانتین که در پلاسما تجمع یافته و مانند ۱- متیل گزانتین دفع می‌شود. اثر ۳ متیل گزانتین $\frac{1}{3}$ تا $\frac{1}{4}$ تئوفیلین است. سیتوکروم P450 مسؤل انجام این متابولیسم است و از آنجا که این سیستم تحت تأثیر عوامل بیولوژیک متعددی قرار می‌گیرد، متابولیسم تئوفیلین غالباً بین افراد مختلف متفاوت است.

عواملی که فارماکوکینتیک دارو را تحت تأثیر قرار می دهند در جدول (۱-۱) خلاصه شده است و باید هنگام تجویز دارو در نظر گرفته شوند (۱۲۵).

The interpatient variability of theophylline clearance is very large, and is due to differences in hepatic biotransformation which is influenced by several factors including smoking, age, concurrent disease states, diet, and drug interactions. (Refer to following)

Table 1-1

1. Smoking	
tobacco	↓ CL
marijuana	↓ CL
2. Diseases	
cystic fibrosis	↓ CL
CHF	↓ CL
liver disease	↓ CL
COPD (severe)	↓ CL
viral resp infections	↓ CL
3. Diet	
charbroiled foods	↓ CL
high protein diets	↓ CL
4. Drugs	
cimetidine	↓ CL
antibiotics	↓ CL
macrolides (erythromycin)	
quinolones (ciprofloxacin)	
phenytoin	↓ CL
phenobarbital	↓ CL
allopurinol	↓ CL
carbamazepine	↓ CL
rifampin	↓ CL
oral contraceptives	↓ CL
propranolol	↓ CL
isoproterenol	↓ CL

ضمناً راههای متابولیسم تتوفیلین اشباع پذیرند و تغییر در مقدار تجویز دارو می تواند تغییر نامناسبی را در غلظت سرمی دارو ایجاد کند. بدلیل عوامل محیطی و ژنتیکی، اختلافات بین فردی قابل توجهی در سرعت حذف دارو وجود دارد. نیمه عمر متوسط آن در کودکان حدود ۳/۵ ساعت است در حالیکه در سالمندان ۸/۹ ساعت می باشد.

در بیشتر بیماران در محدوده غلظت درمانی، کینتیک حذف دارو درجه یک است. در