

# KOAH'LI HASTALARDA YAVAŞ SALINIMLI TEOFİLİN DOZU VE SERUM TEOFİLİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ<sup>+</sup>

Hakan GÜNEN\*  
Özkan KIZKIN\*

*Bronşiyal astım ve KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan teofilinin hangi hasta grubunda ne dozda kullanılacağı ile ilgili tartışmalar ilacın farmakodinamik özellikleri, dar terapötik sınırı ve yüksek dozdaki toksik etkilerinden dolayı halen devam etmektedir.*

*Prospektif olarak planladığımız bu çalışmada, polikliniğimize ardışık olarak başvuran KOAH tanılı, sistemik ilaç kullanmayan, ilave hastalığı olmayan ve karaciğer enzimleri normal 41 hasta değerlendirildi. En az 10 gündür uzun etkili teofilini 400 mg/gün kullanan hastalar Grup 1 (n=20) ve 600 mg/gün kullananlar Grup 2 (n=21) olarak sınıflandırıldılar. Serum teofilin düzeylerine (STD) sabah dozundan 4 saat sonra bakıldı. Gruplar arasında, hastaların yaş ortalamaları ve vücut ağırlıkları açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). Grup 1'deki hastaların STD 7.07±2.61 µg/ml iken, Grup 2'deki hastalar için aynı değer 12.27±3.70 µg/ml olarak bulundu (p<0.001). Ayrıca terapötik STD 8-15 µg/ml olarak alındığında; Grup 1'deki 20 hastanın 14'ünde (%70) ilaç düzeylerinin subterapötik düzeyde kaldığı ancak hiç toksik düzeylere erişmediği, Grup 2'deki hastalardan ise yalnızca 2'sinin yan etki bulgusu vermeksizin 15 µg/ml üzerinde olduğu (18.8 µg/ml ve 16.09 µg/ml) ve sadece 3 (%14) hastada 8 µg/ml altında olduğu saptandı (p<0.001).*

*Sonuç olarak yetişkin, 45 kg üzerinde KOAH'lı hastalarda teofilinin 400 mg/gün dozunun kullanılmaması ve STD'nin belli aralıklar ile kontrol edilmesi gerektiği kanısına vardık.*

**Anahtar kelimeler:** Teofilin, Serum Konsantrasyonu, Doz

## **Relation Of Serum Theophylline Concentration And Slow Release Theophylline Dosage In Patients With COPD**

*Debates over the utilization of theophylline that has been commonly used in the treatment of bronchial asthma and COPD, in what dosage and in which group of patients, have still been continuing, because of the pharmacodynamic properties, narrow therapeutic range and toxic effects in high doses.*

*In this prospective study, 41 COPD patients not utilising any systemic drug, without any additional disease and with normal hepatic enzymes who consecutively applied to our clinic were evaluated. Patients using slow release theophylline for at least 10 days were divided into 2 groups; Group I (n=20) using 400 mg/day theophylline and Group II (n=21) using 600 mg/day theophylline. Serum theophylline concentrations were measured 4 hours after the morning dose. There was no difference between the groups regarding mean age and body weight (p>0.05). Mean serum theophylline concentration was 7.07±2.61 µg/ml for Group I and 12.27±3.70 µg/ml for Group II (p<0.001). Besides, if the therapeutic range is taken as 8-15µg/ml, 14 patients (70%),in Group I had sub-therapeutic serum theophylline concentrations but no patient had overdosage and only three patients (14%) in Group II had sub-therapeutic serum theophylline concentrations with two patients having overdosage (18.80 µg/ml and 16.09µg/ml) without any symptom (p<0.001).*

*In conclusion, we think that in COPD patients weighing more than 45 kg, theophylline dose of 400 mg/day should not be used and serum theophylline concentrations should be measured at certain intervals.*

**Key words:** Theophylline, Serum Concentration, Dosage

\*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, MALATYA

### **Yazışma Adresi:**

Yrd.Doç.Dr. Hakan GÜNEN  
İnönü Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Turgut Özal Tıp  
Merkezi Araştırma  
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı, MALATYA.

Tel: 422 341 0660  
Fax: 422 341 0728

\*Bu çalışma Toraks Derneğinin 9-13 Nisan 2000 tarihleri arasında Antalya-Belek'te düzenlenmiş olduğu Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Teofilin, KOAH ve bronşiyal astım tedavisinde uzun yıllardır kullanılan güvenilir ve etkili bir ilaçtır.<sup>1</sup> Nokturnal dispneyi azalttığı, hava yolu aşırı duyarlılığında azalma meydana getirdiği ve bronşiyal astımda inhale steroidlere ve  $\beta_2$  agonistlere ilave edildiğinde daha iyi semptom kontrolü sağladığı bilinmektedir.<sup>1-4</sup> Teofilinin bu özelliği; bronkodilatör etkisinin yanısıra son zamanlarda öne sürülen antiinflamatuvar etkisinden de kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>2,3,5,6</sup>

Teofilinin optimal serum düzeyi ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Teofilinin optimal serum düzeyi için önerilen seviye 5-20  $\mu\text{g/ml}$  olmakla birlikte hassas kişilerde 15  $\mu\text{g/ml}$  üzerinde ilacın toksik etkilerinin hızla ortaya çıktığı, 8  $\mu\text{g/ml}$  altındaki değerlerde ise bronkodilatör etkisinin azaldığı bilinmektedir.<sup>7-9</sup> Uzun etkili teofilin preparatlarının idame tedavisindeki kullanım dozu 15 mg/kg/gün olarak önerilmektedir.<sup>10,11</sup> Ülkemizde ise STD'ne sık olarak bakılmaması ve hastaların yeterince yakın takip edilememesi neticesinde, hekimler toksik dozlardan korunmak için genellikle düşük doz teofilini hastalarına önermektedirler.

Biz prospektif olarak planladığımız bu çalışmada kliniğimize ardışık olarak başvuran ve 400 ve 600 mg/gün uzun etkili teofilin kullanan hastaların STD'lerini karşılaştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve en az 10 gündür uzun etkili bir teofilin preparatı kullanan KOAH tanılı 41 hasta üzerinde Kasım-Aralık 1999 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya en az 20 gündür sistemik ilaç kullanmayan,

karaciğer enzimleri normal olan, ilave bir hastalığı olmayan, uzun etkili bir teofilin preparatından (Teokap SR 200 veya Teokap SR 300 kapsül®, Nobel) günde iki kez kullanan 45 kg üzerindeki hastalar dahil edildi.

STD, sabah dozundan 4 saat sonra merkezimiz biyokimya laboratuvarında antijen-substrat yöntemi ile ölçüldü. Hastalar günlük teofilin dozları dikkate alınarak günde 400 mg kullananlar; Grup 1 ve günde 600 mg kullananlar; Grup 2 olmak üzere sınıflandırıldı.

Çalışmanın istatistiki analizlerinde SPSS programından Mann Whitney-U ve Fischer testi kullanılarak grupların klinik özellikleri, ortalama STD düzeyleri ve sub-törpetik (5  $\mu\text{g/ml}$  ve 8  $\mu\text{g/ml}$ 'nin altı) düzeyde kalan hastaların sayıları karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Günde 400 mg/gün uzun etkili teofilin kullanan hastalar Grup 1'i (n=20), günde 600 mg/gün teofilin kullanan hastalar ise Grup 2'yi (n=21) oluşturdu. Çalışmaya katılan hastaların tamamı erkek olup, hastaların yaş ortalaması, vücut ağırlıkları ve STD'leri Tablo 1'de görülmektedir.

Optimal serum teofilin düzeyi, 8-15  $\mu\text{g/ml}$  olarak alındığında Grup 1'deki 14 (%70) hastada STD 8  $\mu\text{g/ml}$ 'nin altında iken, buna karşın Grup 2'de aynı durumda olan 3 (% 14) hasta vardı (p<0.001). STD; 5-15  $\mu\text{g/ml}$  olarak alındığında ise Grup 1'deki 20 hastanın 6'sında (%30) ilaç düzeylerinin subtörpetik düzeyde kaldığı ve hiç toksik düzeylere erişmediği, Grup 2'deki hastalardan ise yalnızca ikisinin semp-

**Tablo 1 .** Çalışmaya alınan olguların gruplara göre ortalama yaşları, vücut ağırlıkları ve Serum Teofilin Düzeyleri.

	Grup 1 (400 mg/gün)	Grup 2 (600 mg/gün)	P
Yaş ortalaması	60.85±7.72	58.04±9.90	>0.05
Vücut ağırlıkları	69.65±11.36	72.71±13.63	>0.05
STD*	7.07±2.61	12.27±3.70	<0.001
STD 8 $\mu\text{g/ml}$ altında olanlar	14	3	<0.001
STD 5 $\mu\text{g/ml}$ altında olanlar	6	-	<0.001

\*STD : Serum teofilin düzeyi.

## KOAH'lı Hastalarda Yavaş Salımlı Teofilin Dozu Ve Serum Teofilin Düzeyi İlişkisi

tom vermeksizin 15 µg/ml üzerinde olduğu (16.09 µg/ml ve 18.8 µg/ml) ancak hiçbirisinde STD'nin 5 µg/ml'nin altında olmadığı saptandı (p<0.001).

### TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda; KOAH'lı hastaların 400 mg/gün uzun etkili teofilin kullanması halinde STD'lerinin % 70 hastada 8 µg/ml'nin, %30 hastada 5 µg/ml altında olduğunu; 600 mg/gün kullanmaları halinde ise STD'lerin hiçbir hastada 5 µg/ml'nin altına düşmediği yalnızca %14 hastada 5-8 µg/ml arasında olduğunu saptadık.

Özellikle son 20 yılda uzun etkili oral teofilin preparatlarının ortaya çıkması ve teofilinin bronkodilatör etkisinin yanı sıra bir çok, immunomodülatör etki de dahil olmak üzere, başka semptom kontrolü sağlayıcı etkilerinin bulunması nedenleri ile kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.<sup>1-4</sup> Uzun etkili teofilin preparatlarının idame önerilen günlük dozları 15 mg/kg/gün olmakla birlikte, hekimler ilacın dar törpetik aralığı, STD'lere sık olarak bakılması nedenleriyle toksik serum düzeylerinden kaçınmak için hastalarına düşük doz ilaç kullanılmaktadır.<sup>10,11</sup> Halbuki STD ile bronkodilatör etki arasında doğrusal bir ilişki olduğu bilinmektedir.<sup>12</sup> Astımlı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada STD; 6.4 µg/ml'den 12.8 µg/ml'ye çıktığında FEV<sub>1</sub>'de önemli artış olduğu saptanmıştır.<sup>13</sup> KOAH'da teofilin, ipratriptium bromid ve β<sub>2</sub> agonistlerden sonra 3. sırada kullanılacak bir ilaçtır. Bununla birlikte ilaçtan optimal yanıtın alınabilmesi için STD'nin törpetik sınırlarda olması gerekmektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ardışık ve farklı hastalardan ölçülen 5557 serum teofilin konsantrasyonundan %10'u 20 µg/ml'den, %2.8'i (116 hasta) 30 µg/ml'den yüksek bulunmuştur.<sup>14</sup> Söz konusu çalışmada STD'si 30 µg/ml'nin üzerinde olan hastaların % 6'sının (7 hasta) ilaç toksisitesi nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 41 hastanın hiçbirisinde 20 µg/ml üzerinde değerler bulunmamıştır.

Sabit serum teofilin konsantrasyonlarına 3-4 günlük tedavilerden sonra ulaşılabilir ve uzun etkili teofilinin pik plazma konsantrasyonu ilaç alımından 4 saat sonra elde edilir.<sup>1-3</sup> En düşük konsantrasyonlar ise ilaç alımından 10-12 saat sonra ölçülmektedir.<sup>2,3</sup> Teofilinin törpetik indeksinin düşük olduğu ve eliminasyon hızının çeşitli faktörlerden etkilendiği dikkate alınarak preparat seçimi ve günlük doz ayarlaması iyi yapılmalıdır.<sup>1-4</sup> İdeal olarak tedavinin başlangıcında serum teofilin düzeylerinin kontrol edilmesi, dozun ayarlanması ve uzun süre ilaç alanlarda düzey ölçümünün en az 6 ayda bir tekrarlanması önerilmektedir.<sup>3,4</sup>

Bizim çalışmamızda; Grup 1'deki 14 (%70) hastanın STD'si 8 µg/ml'nin altında iken Grup 2'de aynı durumda olan 3 (% 14) hasta vardı (p<0.001). STD; 5-15 mcg/ml olarak alındığında ise Grup 1'deki 20 hastanın 6'sında (%30) ilaç düzeylerinin subtörpetik düzeyde kaldığı ancak hiç toksik düzeylere erişmediği, Grup 2'deki hastalarda ise subtörpetik STD görülmezken (p<0.001), yalnızca iki hastada STD'nin yan etki olmaksızın 15 µg/ml üzerinde olduğu (16.09 µg/ml ve 18.8 µg/ml) saptandı.

Sonuç olarak; vucut ağırlığı 45 kilogramın üzerinde, karaciğer enzimleri normal, serum teofilin düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olmayan KOAH'lı hastalarda uzun etkili teofilin kullanılması düşünüldüğünde en az 600 mg/gün dozunda teofilin kullanılması ve serum teofilin düzeylerinin toksik etkilerden kaçınmak amacıyla 6 ayda bir kontrol edilmesi gerektiğini düşünüyoruz

### KAYNAKLAR

1. Milgrom H, Bender B. Current issues in the use of theophylline. Am Rev Respir Dis 1993; 147:33-9
2. Markham A, Faulds D. Theophylline. A review of its potential steroid sparing effects in asthma. Drugs 1998; 56:1081-91.
3. Karaman Ö. Bir ilaç değerlendirmesi. Teofilin. İlaç ve Tedavi dergisi 1994; 7:55-62.
4. Stoloff SW. The changing role of theophylline in pediatric asthma. Am Family Physician 1994; 49:839-44.
5. Weinberger M, Hendeles L. Therapeutic effect and dosing strategies for theophylline in the treatment of chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 1986; 78:762-8.
6. Fairshier RD, Busse WW. Theophylline-how much is enough. J Allergy Clin Immunol 1986; 77:646-8.
7. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal ? Eur Respir J 1994; 7:579-91.

## Güven ve Kızkın

8. Genel Bildiri. Bilginizi yenileyin. Rasyonel teofilin kullanımı. İlaç ve tedavi dergisi 1992; 5:481-2.
9. Cheung D, Wever AMJ, de Goeij JA, de Graaff CS, et al. Effects of theophylline on tolerance to the bronchoprotective actions of salmeterol in asthmatics in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:792-6.
10. Weinberger M. The pharmacology and therapeutic use of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:525-40.
11. Guill M, Pruitt AW, Altman RE. Clinical and pharmacokinetic evaluation of sustained release liquid theophylline preparation. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:281-6.
12. Mitenko PA, Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med* 1973; 289:600-3.
13. Sheldon LS. Advantages and disadvantages of 24-hour theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:302-11.
14. Sessler CN. Theophylline toxicity: clinical features of 116 consecutive cases. *Am J Med* 1990; 88:567-76.