

OPINION IPCRG OPINION 2

TEOPHİLLİN

Genellikle oral olarak alınan Teofilin Astım ve KOAH yönetiminde kullanılabilen etkili bir bronkodilatördür. Yaygın olarak bulunur ve pek çok bronkodilatörden daha ucuzdur. Ancak teofilin güvenli kullanımı zor bir ilaçtır. Ciddi yan etkileri vardır. Terapötik aralığı dardır ve toksisite riskinden kaçınmak için plazma düzeylerinin sıkı bir şekilde gözlenmesi gerekir. Astım ve KOAH rehberlerinin her ikisi de oral teofilinin kontrolü zor olan hastalar için standart astım tedavisi yerine ya da inhale tedavileri kullanamayan ya da bu tedavilere erişimi olmayan hastalar için saklanması önermektedir. Subterapötik dozlar atopik astımda, havayolu inflamasyonunu azaltarak ve terapötik dozlardan daha az yan etkiyle klinik olarak yararlı olabilir (1). Teofilinin astımı önlemede yararlı antiinflamatuvar etkisi olabilir. Ancak koruyucu özellik inhale kortikosteroidlerin (IKS) etkisinden önemli oranda daha azdır.

ETKİ BİÇİMİ

Teofilinin tam etki biçimi net değildir. Bir metil ksantindir, kafeine benzer ve bronşial düz kas hücrelerinde gevşemeyi uyararak etki eder. Bu hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeylerinde artışla sonuçlanan selektif olmayan fosfodiesteraz inhibisyonuna bağlı olabilir. Teofilinin etkisi hemen ortaya çıkmaz. Sürekli etkiye sahip olması için sabit bir düzeyde kalması gereken kan akımında bu düzeye ulaşması zaman alır. İlacın alındığı zamana ve ne kadar alındığına bağlı olarak çok yakından izlenmesi gereken maddelerdir. Teofilinin kan düzeylerini etkileyen pek çok etmen vardır. Karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. Atılımı bireyler arasında önemli oranda değişir ve ilaç sayısınca (ör. Diltiazem, verapamil, frusemid, siprofloksasin, simetidin, allopurinol, azitromisin, karbamazepin, klaritromisin, eritromisin, diüretikler, lityum, oral kontraseptifler, fenitoin, prednizon) etkilenir.

Sigara içme teofilinin yarılanma ömrünü azaltır. Astım ve KOAH'ın her ikisinin yönetiminde odak nokta sigaranın bırakılmasının önerilmesidir. Hastalar tütün tüketimini azaltmada başarılı oldukça

teofilin dozlarının azaltılması gerekebilir. Alkolik hastalar ya da herhangi bir tip karaciğer hastalığı ya da karaciğer irritasyonu yeniden yakın izlem gerektirir ve kullanım için iyi adaylar olmayabilir.

YAN ETKİLER VE TOKSİSİTE

Teofilinin yan etkileri taşikardi, çarpıntı, bulantı ve diğer gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısı, SSS uyarısı, uykusuzluk, aritmiler ve konvülsiyondur (2). Toksikite bulguları şiddetli ve inatçı olabilen kusma, ajitasyon, huzursuzluk, pupillerde dilatasyon, sinüs taşikardisi ve hiperglisemidir. Daha ciddi etkiler hematemez, konvülsiyon, supraventriküler ve ventriküler aritmilerdir. Yüksek doz beta-2 agonistlerle birlikte kullanıldığında artabilen hipokalemi riski vardır (3).

Günde iki kez verilen preparatlar için teofilin dozunun önerilen titrasyonu	
I. Hafta	Bir hafta her 12 saatte bir 200 mg.
II. Hafta	Serum düzeyleri düşükse doz bir hafta her 12 saatte bir 300 mg.a çıkarılır.
III. Ve daha sonraki haftalar	Serum düzeyleri düşükse terapötik düzeylere erişilinceye kadar her hafta doz her 12 saatte bir 100 mg artırılır.

REÇETELEME VERİLERİ

Çoğu yavaş salınan preparatlar günde iki kez verilmelidir (Bazıları tek doz olabilir ve akşamları verilir). Yavaş salınan teofilin tabletleri ya da kapsülleri toksik etkilere neden olabilen tek kez de ilacın fazla salınması nedeni ile ağızda çiğnenmemelidir. Serum düzeylerinin düzenli gözden geçirilmesi ile "Yavaş başlayıp yavaş gitmek", verilen dozun kararlı bir şekilde serum düzeyleri 10-12 mg/L olacak şekilde yavaş titre edilmesi önerilir (4) (Kutu 1). Bazen 20 mg'ın üzeri tolere edilebilir (4). Serum düzeyleri ilaç almından 9-10 saat sonra ölçülmelidir. Yaşlı hastalarda farmakokinetikteki farklılıklar, eş zamanlı hastalık olasılığının yüksekliği ve başka ilaçların kullanılması nedeni ile teofilin kullanımında özel önlem alınması gerekir. İlaç etkileşimlerine dikkat edilmesi gerekir (bak. Etki biçimi).

Yazar: Rhonda Siddall Editör: Dr Hilary Pinnock
IPCRG Prof Jim Reid'e orijinal metin ve pek çok diğer kişiden ek girdi için teşekkür eder.
Bu broşürde ifade edilen görüşler IPCRG'ninkiler olmak zorunda değildir. © IPCRG.
Tüm hakları saklıdır. www.t.heipcr.org
IPCRG kayıtlı bir dernektir. (SC No 035056) ve kefilleri tarafından sınırlandırılmış bir kurumdur. (Kurum No 256268)



ASTIMDA ORAL TEOFİLİN

Çoğu uluslar arası rehberler gibi ICPRG’de erişkin astım yönetiminde basamaklı yaklaşımı önerir. (Kutu 2)(5).

ERİŞKİNLERDE ASTIM YÖNETİMİNDE BASAMAKLI YAKLAŞIM	
ADIM I: intermittan astım, haftada birden az septom	Hızlı etkili Beta 2 agonistler. 60 yaş üzerinde alternatif olarak antikolinerjikleri düşünün.
ADIM II: Hafif inatçı astım Semptomlar haftada birden fazla bulunur	Düşük doz inhale kortikosteroidler(İKS): 200- 400mcg beklametazon ya da eş değeri
Adım III. Orta inatçı astım	Orta doz İGKS ve uzun etkili Beta agonist (LABA) kombinasyonu. Alternatifler İKS + lökotrien reseptör natogonistleri (LRA) (aynı zamanda rinitte varsa tercih edilir) ya da yavaş salımlı teofilin (YST)
ADIM IV Ağır inatçı astım	Yüksek doz İKS + LA inhale BA günde iki kez + aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası YST, LRA, oral Beta 2 agonist ya da oral KS

KOAH’DA ORAL TEOFİLİN

Orta ve ağır KOAH’da teofilin kullanımı ile ilgili 20 randomize klinik çalışmanın gözden geçirilmesi birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) ve zorlu vital kapasite (FVC) üzerine orta derecede yararlı bir ilaç olarak bulunmuştur (4). Ayrıca arteriyel kan gazları gerilimini hafifçe iyileştirmiştir. Ancak bu orta derecede yararlar yan etki riskinden ve plazma düzeylerini izleme gereksiniminden daha fazla olmalıdır.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberi’ne göre ‘teofilin KOAH’da etkilidir ancak potansiyel toksisitesi nedeniyle varsa inhale bronkodilatörler tercih edilir (7). İngiltere National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) teofilinin kısa etkili bronkodilatörlerin ve uzun etkili bronkodilatörlerin denenmesinden sonra ya da inhale tedavi kullanamayan hastalarda

kullanılması gerektiğini önerir (8). KOAH için ICPRG rehberleri teofilinden söz etmezler.

GELİŞMEKTE OLAN ÜLKELERDE TEOFİLİN KULLANIMI - ASTIM

Uyarılarla teofilin kullanımı önerileri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde aynıdır. Yine de bazı ülkelerde bulunabilirlik ve fiyat düşünceleri semptomları yatıştırmak, akut atakları tedavi etmek ve hafif önleyici olarak ilk basamak tedavide teofilin kullanımını destekleyecektir.

Asya ve Afrika’da 24 ülkede 1997’de yapılan bir yüzeysel araştırmada teofilin 41 katılımcının 30’u tarafından genellikle ya da sıklıkla tedavide kullanıldığı bulunmuştur. İnhalasyon bronkodilatör kullandığını bildiren 12 katılımcı ve İKS kullandığını bildiren 2 katılımcı vardır.

Teofilin 41 ülkenin tümünde yerel olarak mevcutken İKS sadece 15 ülkede vardır. Bu çalışmanın yazarları gelişmekte olan ülkelerdeki pek çok astım hastasının kendi bölgelerinde gerekli ilaçların bulunmaması ya da engelleyici olarak pahalı olması nedeniyle uygun tedavi alamadığını ifade etmişlerdir. Ancak jenerik İKS’ler çok makul bir şekilde fiyatlandırılabilir hatta oral teofilinle karşılaştırılabilir ve astımda önemli oranda daha etkilidirler.

GELİŞMEKTE OLAN ÜLKELERDE TEOFİLİN KULLANIMI - KOAH

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gelişmekte olan ülkelerde KOAH tedavisi için basamaklı yaklaşımı yayınlamıştır (Kutu 3). Bu yaklaşım teofilinin sadece evre 3 hastalarda, semptomlar inhale ipratropium bromide ve inhaled salbutamol ile kontrol edilemediğinde düşük dozlarda kullanılmasını önerir.

KUTU 3

GELİŞMEKTE OLAN ÜLKELERDE KOAH İÇİN BASAMAKLI YAKLAŞIM TEDAVİSİ	
EVRE I: FEV1/FVC < %70 ve FEV1 öngörülenin %60-79'u ve değişken semptomlar	İnhale salbutamol 100 mcg gereklikçe
EVRE II: FEV1/FVC < %70 ve FEV1 öngörülenin %40-59'u ve sürekli semptomlar	İnhale ipratropium bromide günde her 6 saatte bir 2-6 puf ve İnhale salbutamol 100 mcg gereklikçe
EVRE II: FEV1/FVC < %70 ve FEV1 öngörülenin %40'ından az ve/veya evre II'deki tedaviye tatmin edici yanıt vermeyen sürekli semptomlar	İnhale ipratropium bromide günde her 6 saatte bir 2-6 puf ve İnhale salbutamol 100 mcg 2-4 puf günde 4 kez. Semptomlar kontrol edilemezse düşük dozda teofilin ekleyin.

IV TEOFİLİN

Ağır hastalarda ya da inhale beta 2 agonist tedaviye zayıf yanıt veren hastalarda bazen teofilin yavaş IV enjeksiyon şeklinde her en az 20 dakika aralarla kullanılır.

- 5 . van der Molen T, Østrem A, Stallberg B, Stubbe Østergaard M, Singh RB. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Management of Asthma. *Primary Care Respiratory Journal* 2006; 15: 35—47.
- 6 . Ram F, Jones P, Castro A, de Brito Jardim J, Atallah A, Lacasse Y, Mazzini R, Goldstein R, Cendon S. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD003902. DOI: 10.1002/14651858.CD003902.
- 7 . Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention*. July 2005. www.goldcopd.org Accessed March 2006.
- 8 . National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. *Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care*. Published Feb 2004. <http://www.nice.org.uk> Accessed Oct 2005.
- 9 . Watson JP, Lewis RA. Is asthma treatment affordable in developing countries? *Thorax* 1997; 52: 605–607.
- 10 . Nadia A, Enarson D, Bousquet J. Chronic respiratory diseases in developing countries: the burden and strategies for prevention and management. *Bulletin of the World Health Organization* 2001;79: (10) 971-979.



Kaynakça

- 1 . Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffrey P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343: 1512.
- 2 . *British National Formulary*. www.bnf.org. Accessed April 2006.
- 3 . McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993; 48: 227-32
- 4 . Holford N, Black P, Couch R, Kennedy J, Briant R. Theophylline target concentration in severe airways obstruction – 10 or 20 mg/L. A randomised concentration-controlled trial. *Clin Pharmacokinetics* 1993;25:495-505.