



## مطالعه رفتار فارماکوکینتیکی آمینوفیلین در پی تهویه مکانیکی با فشار مثبت انتهای بازدمی در آسیب‌های حاد ریوی

دکتر اتابک نجفی<sup>۱</sup>، دکتر رضا شریعت محرری<sup>۲</sup>، دکتر مجتبی مجتهدزاده<sup>۳</sup>، دکتر محمدرضا خواجه‌جوی<sup>۴</sup>، دکتر ناصر هداوند<sup>۵</sup>، دکتر سیما صدرای<sup>۶</sup>

Title: The effect of Positive End Expiratory Pressure on pharmacokinetic behavior of Aminophylline in patients with acute lung injury

Author(s): Najafi A., MD; Shariat Moharreri R., MD; Mojtahedzadeh M., MD; Khajavi M.R., MD; Hadavand N., MD; Sadray S., MD

### ABSTRACT

The effect of positive end expiratory pressure (PEEP) on the hepatic elimination of low to moderate extraction ratio drugs has not been clearly defined.

We prospectively investigated the effect of PEEP on pharmacokinetic behavior of aminophylline in 30 (20 males, 10 females) critically ill adult patients with acute lung injury / acute respiratory distress syndrome. Based on their ventilation and oxygenation profiles, patients were decided to either low PEEP (5-9cmH<sub>2</sub>O) or high PEEP (10-15 cmH<sub>2</sub>O), supervised by attending physicians. All patients received the ordered dose of aminophylline infusion (3mg/kg in over 30 minutes and then 15mg/h) after 2 hours of initiating PEEP. Blood samples were collected after loading dose, 2 and 6 hours into the aminophylline continuous infusion. Cirrhotic patients and those who received any drugs that could interacted with metabolism and clearance of aminophylline were not included. Vital signs were recorded before and after 2 hours of PEEP and each time of blood sampling.

Mean ( $\pm$ SD) of the pharmacokinetic key parameters of aminophylline in high (n=17) and low (n=13) PEEP groups were as followed: volume of distribution (Vd) = 0.42 ( $\pm$ 0.15) L/Kg & 0.54 ( $\pm$ 0.13) L/Kg and aminophylline clearance = 0.035 ( $\pm$ 0.024) L/Kg/h & 0.056 ( $\pm$ 0.025) L/Kg/h. Mean measured aminophylline concentration after 6 hours of loading dose were 6.24 ( $\pm$ 3.50) mg/L and 3.98 ( $\pm$ 1.04) mg/L. The calculated volume of distribution (p<0.03), clearance (p<0.05) and aminophylline serum concentration (p<0.05) in high versus low peep groups, were found to be significantly different. We also found that patients who had higher aminophylline serum concentration after 6 hours, had higher level of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> too (p=0.09). However this difference was not statistically significant, but clinically it was very important. And in patients with lower arterial pH, volume of distribution were greater however it was not significant either. (p=0.43). Because of significant difference in calculated volume of distribution and aminophylline clearance in high and low PEEP group, this study showed that positive ventilation tends to reduce Vd and clearance of aminophylline in critically ill patients. Therapeutic drug monitoring of aminophylline, must be applied to reduce the likely-hood of therapeutic failure among critically ill patients.

**Key word:** Acute Respiratory Distress Syndrome, Acute Lung Injury, Positive End Expiratory Pressure, Aminophylline, Pharmacokinetic.

۱ و ۴) استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا ۲) دستیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا ۳) دانشیار داروسازی بالینی - دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا ۵) بوردر تخصصی داروسازی بالینی بیمارستان سینا ۶) استادیار داروسازی صنعتی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

اثر تهویه مکانیکی با فشار مثبت بازدمی (PEEP)<sup>۱</sup> بر روی سرنوشت فارماکوکینتیکی داروهای با استخراج کبدی پایین و یا متوسط تاکنون به طور کامل بیان نشده است.

در این مطالعه آینده‌نگر اثر PEEP روی معیارهای فارماکوکینتیکی آمینوفیلین در ۳۰ بیمار (۲۰ مرد، ۱۰ زن) بزرگسال مبتلا به سندرم نارسایی حاد تنفسی یا آسیب حاد ریه<sup>۲</sup> که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری بودند، بررسی شد. بیماران بر اساس وضعیت تهویه و اکسیژناسیون به دو گروه تقسیم شدند: یک گروه تحت PEEP با فشار بالا (۱۵-۱۰ سانتی‌متر آب) و گروه دیگر تحت PEEP با فشار پایین (۹-۵ سانتی‌متر آب) قرار گرفتند. دو ساعت بعد از شروع PEEP برای همه بیماران آمینوفیلین با دوز اولیه ۳ میلی‌گرم / کیلوگرم طی مدت نیم ساعت و سپس ۱۵ میلی‌گرم در ساعت استفاده گردید. متعاقب دوز سرشار، ۳ ساعت و ۶ ساعت بعد از آن، طی انفوزیون دائم آمینوفیلین نمونه‌های سرمی به منظور تعیین غلظت دارو گرفته شد. بیماران سیروزی و بیمارانی که داروهای مصرف می‌کردند که با متابولیسم و کلیرانس کبدی آمینوفیلین تداخل ایجاد می‌کرد وارد مطالعه نشدند. علائم حیاتی بیماران قبل از شروع PEEP، دو ساعت بعد از آن و در هنگام هر نمونه‌گیری ثبت شد.

میانگین (± انحراف معیار) معیارهای فارماکوکینتیکی آمینوفیلین در گروه PEEP بالا (۱۷ نفر) و گروه PEEP پایین (۱۲ نفر) به ترتیب به صورت زیر بود: حجم توزیع (± ۰/۱۵) ۰/۴۲ لیتر / کیلوگرم و (± ۰/۱۳) ۰/۵۴ لیتر / کیلوگرم با (p < ۰/۰۲)، کلیرانس آمینوفیلین (± ۰/۰۲۴) ۰/۰۲۵ لیتر / ساعت / کیلوگرم و (± ۰/۰۲۵) ۰/۰۵۶ لیتر / ساعت / کیلوگرم با (p < ۰/۰۴)، میانگین غلظت آمینوفیلین در ششمین ساعت بعد از دوز سرشار (± ۲/۵۰) ۶/۲۴ میلی‌گرم / لیتر و (± ۱/۰۴) ۳/۹۸ میلی‌گرم / لیتر با (p < ۰/۰۳). هر سه معیار مزبور از لحاظ آماری کاملاً معنی‌دار و قابل توجه بودند.

در این مطالعه این مهم مشاهده شد که: بیمارانی که از سطح سرمی آمینوفیلین بالاتری بعد از ۶ ساعت برخوردار بودند، مقدار نسبت اکسیژن شریانی به درصد اکسیژن دریافتی<sup>۴</sup> بالاتری نیز داشتند. هر چند از لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار نبود ولی از نظر بالینی جالب توجه بود. (p = ۰/۳۹). همچنین در افرادی که اسیدیته خون شریانی پایین‌تری داشتند، حجم توزیع آمینوفیلین بیشتر بود، هر چند که این تفاوت نیز از لحاظ آماری قابل توجه نبود. (p = ۰/۴۲) با توجه به اختلاف معنی‌دار حجم توزیع و کلیرانس آمینوفیلین محاسبه شده در دو گروه PEEP بالا و پایین، چنین برمی‌آید که تهویه مکانیکی با فشار مثبت سبب کاهش توزیع و کلیرانس آمینوفیلین در بیماران تحت مراقبت ویژه می‌گردد. گل واژگان: سندرم نارسایی حاد تنفسی، صدمه حاد ریه، فشار مثبت انتهای بازدمی، آمینوفیلین، فارماکوکینتیک.

## مقدمه

سندرم نارسایی حاد تنفسی،<sup>۵</sup> فرم شدید و خطرناکی از صدمه حاد ریه<sup>۶</sup> است،<sup>(۱)</sup> که در ۳۰ تا ۶۰٪ موارد منجر به مرگ شده و به دوره‌های طولانی مدت تهویه مکانیکی، حمایت‌های تغذیه‌ای و مداخله‌های دارویی نیاز دارد.<sup>(۲)</sup> آمینوفیلین با مکانیسم‌های متعددی موجب بهبود در امر اکسیژن‌رسانی شده و می‌تواند در درمان ALI/ARDS مورد استفاده قرار گیرد. آمینوفیلین پنجره درمانی باریکی دارد و

آگاهی از رفتار فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی آن و اندازه‌گیری سطح سرمی دارو باعث می‌شود که آمینوفیلین با اثربخشی مناسب و ریسک قابل قبول سمیت مورد استفاده

- 1- Positive End Expiratory Pressure
- 2- All - ARDS
- 3- Loading dose
- 4- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>
- 5- Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- 6- Acute Lung Injury

بروز می‌کند و یا با پلورال افیوژن دیده می‌شود) و غیاب هر مدرک بالینی دال بر افزایش فشار دهلیز چپ. وقتی با بررسی همودینامیکی مشخص گردید که ادم ریوی هر بیمار به علت مشکلات قلبی نیست، چنانچه  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  کمتر از ۲۰۰ میلی‌متر جیوه یا مساوی آن بود در گروه ARDS. و اگر  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  کمتر از ۳۰۰ میلی‌متر جیوه بود در گروه ALI قرار گرفتند.<sup>(۱)</sup> بیمارانی که داروهای مصرف می‌کردند که با متابولیسم و کلیرانس آمینوفیلین تداخل ایجاد می‌کرد و یا تشخیص سیروز کبدی، نارسایی کلیوی نیازمند دیالیز، هموپرفیوژن و دیالیز صفاقی و نارسایی احتقانی قلبی در مورد آنان محرز بود از مطالعه حذف شدند.

بیماران ابتدا بر اساس وضعیت تهویه و اکسیژناسیون به دو گروه تقسیم شدند و تحت PEEP با فشار بالا (۱۵-۱۰ سانتی‌متر آب) و PEEP با فشار پایین (۵-۹ سانتی‌متر آب) قرار گرفتند. این امر بنا بر صلاحدید استادان ذی‌ربط صورت می‌گرفت. تمامی بیماران به ونتیلاتور دراگر اویتا ۴، متصل شدند. دو ساعت بعد از شروع PEEP، آمینوفیلین (آپول‌های ۲۵۰ میلی‌گرم / ۱۰۰ سی‌سی، تولید شرکت داروسازی ایران - رشت) به میزان ۳ میلی‌گرم / کیلوگرم طی مدت ۳۰ دقیقه به وسیله میکروست به تمامی بیماران داده شد (دوز سرشار). سپس پمپ (پمپ انفیوژن جی. ام. اس. ا. تی. ۶۰۱)، ۵ انفوزیون دائم آمینوفیلین با دوز ۱۵ میلی‌گرم / ساعت ادامه داده شد. مقادیر فوق، دوز متداول آمینوفیلین در این بیمارستان است. ۵ دقیقه بعد از خاتمه دوز سرشار و ۲ ساعت و ۶ ساعت بعد از آن از بیماران نمونه خون گرفته شد. علائم حیاتی و سایر معیارهای فیزیولوژیک قبل از شروع PEEP و دو ساعت بعد از شروع آن و در زمان هر نمونه‌گیری ثبت شد.

قرار گیرد. عوامل متعددی از جمله سن، تنباکو، اتانول، داروها و بعضی از بیماری‌ها می‌توانند متابولیسم کبدی و کلیرانس آمینوفیلین را تغییر دهند.<sup>(۳۸)</sup>

در بیماران دچار ALI/ARDS، تهویه مکانیکی با PEEP اکسیژناسیون را بهبود می‌بخشد. این مسأله اولین بار توسط اشباوف<sup>۱</sup> در این بیماران شرح داده شد<sup>(۹)</sup> و به عنوان قدم اصلی در درمان بیماران مورد بحث باقی ماند. از طرف دیگر ثابت شده است که PEEP، برون‌ده قلبی و برگشت وریدی را کاهش می‌دهد،<sup>(۱۰ و ۱۱)</sup> همچنین حجم پایان دیاستولی بطن چپ را تقلیل داده<sup>(۱۲)</sup> و باعث افت فشار متوسط شریانی و فشار ورید مرکزی می‌شود و جریان خون ناحیه‌ای را نیز تغییر می‌دهد.<sup>(۱۳)</sup> در عین حال جریان خون کلیه و کبد، فیلتراسیون گلوامرولی، برون‌ده ادراری و ترشح سدیم را کاهش می‌دهد.<sup>(۱۴)</sup>

هدف این مطالعه تعیین معیارهای فارماکوکینتیکی آمینوفیلین و بررسی اثربخشی این دارو در بیماران ALI/ARDS بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است که تحت تهویه مکانیکی با فشار مثبت قرار داشتند.

### روش کار

این بررسی یک مطالعه مقطعی<sup>۲</sup> آینده‌نگر است که در آن سرنوشت فارماکوکینتیکی آمینوفیلین در ۳۰ بیمار مبتلا به ALI-ARDS بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان سینا (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران) مورد بررسی قرار گرفت. تحقیق حاضر از نظر وجوه اخلاقی به تأیید کمیته اخلاقی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است. در این مطالعه تشخیص ALI-ARDS بر اساس دستورالعملی بود که پیش از این توسط اشباوف<sup>(۹)</sup> گزارش شده و کنفرانس اجماع آمریکایی - اروپایی<sup>۳</sup> نیز آنها را تأیید کرده بود؛ شروع حاد نارسایی تنفسی، کدورت‌های دو طرفه در عکس قفسه سینه (البته در بعضی موارد ARDS یک طرفه

1- Ashbaugh

2- Cross - Sectional

3- European - American Consensus Conference

4- Dräger Evita 4

5- Infusion pump JMS OT 601

مقایسه شدند. تمام یافته‌ها به نرم افزار آماری اس. پی. اس. اس. و رسیون ۷۱۱/۵ وارد شد و به وسیله آزمون آماری نان پیرد تی - تست<sup>۸</sup> مورد تحلیل قرار گرفت. درجه معنی داری (p value) معادل ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

از مجموع ۳۵ بیماری که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، ۵ نفر از آنها به علت زمان نادرست انفوزیون دارو و یا نمونه گیری از مطالعه خارج شدند. مشخصات دموگرافیک بیماران تحت مطالعه در جدول شماره یک نشان داده شده است.

کاهش در فشار متوسط شریانی، ۲ ساعت بعد از آغاز PEEP در هر دو گروه PEEP بالا و پایین دیده شد ولی این کاهش در گروه PEEP بالا مشخص تر بود (p=۰/۰۳).

غلظت سرمی، حجم توزیع و کلیرانس آمینوفیلین در دو گروه PEEP بالا و پایین تفاوت قابل توجهی با هم داشتند. این معیارهای فارماکوکینتیکی در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است. میانگین (± انحراف معیار) معیارهای فارماکوکینتیکی آمینوفیلین در گروه PEEP بالا (۱۷ نفر) و گروه PEEP پایین (۱۳ نفر) به ترتیب به صورت زیر بود: حجم توزیع (±۰/۱۵) ۰/۴۲ لیتر / کیلوگرم و (±۰/۱۳) ۰/۵۴ لیتر / کیلوگرم با (p<۰/۰۳)، کلیرانس آمینوفیلین (±۰/۰۲۴) ۰/۰۳۵ لیتر / ساعت / کیلوگرم و (±۰/۰۲۵) ۰/۰۵۶ لیتر / ساعت / کیلوگرم با (p<۰/۰۴)، میانگین غلظت آمینوفیلین در

معیارهای پاراکلینیکی از قبیل گازهای خون شریانی، الکترولیت‌های سرم، کراتینین، نیتروژن اوره خون، آلبومین، هموگلوبین، گلوکز و تعداد سلول‌های خون از نمونه‌هایی که قبل از شروع PEEP و ۶ ساعت بعد از دوز سرشار از بیماران گرفته شده بود، به دست آمد. برای تعیین غلظت سرمی آمینوفیلین، نمونه‌های خون ابتدا سانتریفوژ شد و در ۳۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان آنالیز نگهداری شدند. غلظت سرمی آمینوفیلین به وسیله اچ. پی. ال. سی<sup>۱</sup> (ساخت کمپانی واتر<sup>۲</sup>) آنالیز گردید. تنظیم دستگاه توسط تاجرزاده و صدراپی انجام گرفته بود.<sup>(۱۵)</sup> شدت و خامت فیزیولوژیک هر بیمار، قبل از شروع PEEP و ۸ ساعت بعد از آن، با استفاده از معیار آپاچی<sup>۳</sup> II تخمین زده شد.<sup>(۱۶)</sup>

بعد از اندازه‌گیری غلظت سرمی آمینوفیلین، حجم توزیع<sup>۴</sup> با فرمول دوز (میلی‌گرم) / غلظت سرم (میلی‌گرم / لیتر) و کلیرانس آمینوفیلین با روش چیو<sup>۵</sup> و در وضعیت ناپایدار<sup>۶</sup> محاسبه شد.<sup>(۳)</sup>

روش چیو:

$$Cl = \frac{2Ri.S}{C_1+C_2} + \frac{2Vd(C_1-C_2)}{(C_1+C_2)(T_2-T_1)}$$

S = ضریب مربوط به فرم نمک

Ri (میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت) = سرعت انفوزیون

Cl (لیتر / کیلوگرم / ساعت) = کلیرانس

C<sub>1</sub> = اولین غلظت سرمی اندازه‌گیری شده در زمان T<sub>1</sub> (درست بعد از دوز سرشار)

Vd (۰/۵ لیتر / کیلوگرم) = حجم توزیع

T<sub>1</sub> و T<sub>2</sub> = زمان‌هایی که نمونه‌ها گرفته شدند.

C<sub>2</sub> (میلی‌گرم / لیتر) = دومین غلظت سرمی اندازه‌گیری شده

در زمان T<sub>2</sub>

بین T<sub>1</sub> و T<sub>2</sub> حداقل باید یک نیمه عمر آمینوفیلین فاصله باشد.

نتایج به دست آمده در گروه‌های PEEP بالا و پایین با هم

- 1- High Performance Liquid Chromatography
- 2- Water
- 3- Acute Physiology & Chronic Health Evaluation
- 4- Volume of distribution
- 5- Chiou
- 6- Non steady state
- 7- SPSS 11.5
- 8- Non paired t - test

جدول شماره ۱: خصوصیات دموگرافیک بیماران تحت مطالعه

میانگین	انحراف معیار	حداکثر	حداقل	
سن (سال)	۵۶/۶۷	۱۷/۴۲	۷۶	۱۶
قد (سانتی‌متر)	۱۷۰/۲	۷/۳۶	۱۸۰	۱۵۰
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۸۳	۱۱/۲۴	۹۰	۵۰
وزن ایده‌آل (کیلوگرم)	۶۴/۹	۷/۹	۷۵/۲	۴۳/۷

جدول شماره ۲: توصیف آماری پارامترهای فارماکوکینتیک تئوفیلین در بیماران تحت مطالعه

p value	پیپ پایین میانگین ± انحراف معیار	پیپ بالا میانگین ± انحراف معیار	
p < ۰/۰۳	۰/۵۴ ± ۰/۱۳	۰/۴۲ ± ۰/۱۵	حجم توزیع (لیتر / کیلوگرم)
p < ۰/۰۴	۰/۰۵۶ ± ۰/۰۲۵	۰/۰۳۵ ± ۰/۰۲۴	کلیرانس آمینوفیلین (لیتر / کیلوگرم / ساعت)
p < ۰/۰۵	۵/۰۹ ± ۱/۳۰	۷/۰۸ ± ۳/۲۳	غلظت سرمی تئوفیلین - ۱ (میلی‌گرم / لیتر)
	۴/۳۵ ± ۱/۴۹	۶/۲۷ ± ۳/۴۸	غلظت سرمی تئوفیلین - ۲ (میلی‌گرم / لیتر)
p < ۰/۰۳	۳/۹۸ ± ۱/۰۴	۶/۲۴ ± ۳/۵۰	غلظت سرمی تئوفیلین - ۳ (میلی‌گرم / لیتر)

(۱) غلظت سرمی تئوفیلین بعد از دوز بارگیری

(۲) غلظت سرمی تئوفیلین دو ساعت بعد از دوز نگاه‌دارنده

(۳) غلظت سرمی تئوفیلین شش ساعت بعد از دوز نگاه‌دارنده

میلی‌متر جیوه داشتند  $4/79 \pm 2/29$  میلی‌گرم / لیتر، و در بیماران که  $PaO_2/FiO_2$  بیشتر از ۳۰۰ میلی‌متر جیوه داشتند  $6/21 \pm 3/71$  میلی‌گرم / لیتر بود. اگرچه این یافته به لحاظ کلینیکی حاوی ارزش بود، لیکن از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p = 0/39$ ).

همچنین در این بررسی مشاهده شد، بیمارانی که pH خون شریانی آنها در ششمین ساعت بعد از انفوزیون آمینوفیلین پایین‌تر بود حجم توزیع بیشتری داشتند (حجم توزیع =  $0/54 \pm 0/15$  لیتر / کیلوگرم، در بیماران با pH کمتر از  $7/35$  در برابر حجم توزیع =  $0/45 \pm 0/15$  لیتر / کیلوگرم، در

ششمین ساعت بعد از دوز سرشار ( $6/24 \pm 3/50$  میلی‌گرم / لیتر و  $3/98 \pm 1/04$  میلی‌گرم / لیتر با  $P < 0/03$ ). هر سه پارامتر فوق از لحاظ آماری کاملاً معنی‌دار و قابل توجه بودند. در این مطالعه بیمارانی که سطح سرمی آمینوفیلین آنها ۶ ساعت بعد از انفوزیون آمینوفیلین بالاتر بود، نسبت  $PaO_2/FiO_2$  بالاتری نیز داشتند، یعنی اصلاح اکسیژناسیون مطلوب‌تری پیدا کرده بودند به طوری که میانگین غلظت آمینوفیلین در افرادی که  $PaO_2/FiO_2$  کمتر (یا مساوی) ۲۰۰ میلی‌متر جیوه داشتند  $4/67 \pm 1/26$  میلی‌گرم / لیتر، در بیمارانی که  $PaO_2/FiO_2$  بین ۲۰۰ میلی‌متر جیوه تا ۳۰۰

یعنی غلظت سرمی آمینوفیلین در گروه PEEP بالا به طور معنی داری بیشتر از گروه PEEP پایین بود. حجم توزیع نیز به طور معنی داری در گروه PEEP بالا  $0/42 \pm 0/15$  لیتر / کیلوگرم) کمتر از گروه PEEP پایین  $0/54 \pm 0/13$  لیتر / کیلوگرم) بود ( $p < 0/03$ ). این تفاوت به علت اثرات خارج ریوی PEEP روی حجم خون در گردش است. کاهش اندکس قلبی، برون‌ده قلبی و بازگشت وریدی<sup>(۱۰ و ۱۱)</sup>، کاهش حجم پایان دیاستولی بطن چپ و راست،<sup>(۱۲)</sup> اُفت فشار متوسط شریانی و فشار ورید مرکزی، کاهش در جریان خون کلیه و تغییر در جریان خون ناحیه‌ای همانند جریان خون عضلات اسکلتی، مغز، روده باریک و بافت‌های با محتوای چربی پایین‌جملگی از اثرات اثبات شده تهویه مکانیکی متعاقب فشار مثبت انتهای بازدمی هستند.<sup>(۱۳)</sup> این اثرات خارج ریوی PEEP مستقیماً مرتبط با میزان PEEP است.

تئوفیلین در بافت‌های با محتوای چربی پایین و همچنین در آب بدن توزیع می‌شود و حجم توزیعی معادل  $0/35-0/7$  لیتر / کیلوگرم)  $0/5$  لیتر / کیلوگرم در بزرگسالان دارد. حجم توزیع به طور خطی با افزایش وزن زیاد می‌شود.  $40\%$  تئوفیلین به پروتئین‌های پلاسما به ویژه آلبومین متصل می‌شود. اتصال به پروتئین هنگامی که pH کاهش یابد یا حرارت افزایش یابد کم می‌شود.

هر  $0/1$  واحد کاهش در pH اتصال پروتئینی تئوفیلین را  $4\%$  کاهش، و حجم توزیع ظاهری آن را  $0/2$  لیتر / کیلوگرم افزایش می‌دهد.<sup>(۱۹)</sup> تغییر در اتصال پروتئینی تئوفیلین در بیماران بزرگسال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه که تحت تهویه مکانیکی بوده‌اند گزارش شده است، که این تغییر ممکن است بر اثر اختلالات اسید و باز، هیپوکسی، سیروز، سوء تغذیه و حاملگی باشد.<sup>(۲۰)</sup> افزایش نسبت غیر یونیزه دارو

بیماران با pH کمتر از یا مساوی  $7/35$ ،  $p=0/16$ )، هر چند که این تفاوت نیز از لحاظ آماری معنی دار نبود، ولی به لحاظ بالینی درخور گزارش بوده است.

### بحث

تئوفیلین، دارویی با استخراج کبدی پایین تا متوسط است که به طور اولیه در کبد متابولیزه می‌شود و عوامل متعددی از قبیل سن، جنس، رژیم غذایی، چاقی، مصرف سیگار، داروها و بیماری‌های خاص (سیروز، نارسایی احتقانی قلب، عفونت‌ها، بیماری‌های تیروئید، فیبروز سیستیک، سندرم داون، هیپوکسمی) می‌توانند متابولیسم کبدی، کلیرانس، حجم توزیع و غلظت سرمی دارو را تغییر دهند. ( $3$  و  $4$ ،  $20-23$ ) مطالعات متعددی اثر PEEP روی فارماکوکینتیک داروهای با استخراج کبدی بالا و همچنین داروهایی را که در ادرار ترشح می‌شوند نشان داده‌اند. در مطالعه‌ای، ریچارد سی<sup>۱</sup> و همکاران اثر PEEP را بر روی فارماکوکینتیک لیدوکائین به عنوان یک دارو با استخراج کبدی بالا بررسی کردند. در این مطالعه مشخص شد که PEEP غلظت ماکزیم پلاسمایی لیدوکائین و غلظت پلاسمایی آن در وضعیت پایدار<sup>۲</sup> را افزایش داده و اثر کاهش دهنده‌ای بر کلیرانس آن دارد. در این مطالعه حجم توزیع با PEEP تغییر چندانی نشان نداد.<sup>(۱۷)</sup>

در مطالعه دیگری که توسط هرماندز<sup>۳</sup> و لوگو<sup>۴</sup> انجام شد، ارتباط بین تغییرات همودینامیکی و رفتار فارماکوکینتیکی آمیکاسین در  $30$  بیمار سپتیک شدیداً بدحال بررسی شده است. آنها ارتباطی ضعیف ولی معنی دار را بین استفاده از PEEP و حجم توزیع ( $p=0/002$ ،  $r^2=0/29$ ) و کلیرانس آمیکاسین ( $p=0/001$ ،  $r^2=0/39$ ) یافتند.<sup>(۱۸)</sup>

در مطالعه ما میانگین غلظت سرمی آمینوفیلین بعد از دوز سرشار در گروه PEEP بالا و پایین به ترتیب  $7/08 \pm 3/23$  میلی‌گرم / لیتر و  $5/09 \pm 1/30$  میلی‌گرم / لیتر بود ( $p < 0/05$ ).

- 1- Richard C.
- 2- Steady state
- 3- Hernandes
- 4- Lugo

منوط به نتایج مطالعات و تحقیقات بالینی گسترده‌تری است؛ ولی از آنجا که آمینوفیلین نیز یک مهارکننده فسفودی استراز و مهارکنندگان فسفودی استراز باعث کاهش وابسته به دوز مدیاتورهای التهابی می‌شوند و با توجه به پاتوژنز التهابی ARDS، آمینوفیلین می‌تواند با افزایش نسبت  $PaO_2/FiO_2$  در مان ARDS مؤثر باشد.

در مطالعه‌ای که قبلاً روی سرنوشت فارماکوکینتیک توفیلین در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه یکی از بیمارستان‌های تهران انجام شده بود، و در آن بیماران دوزهای مشابه با مطالعه کنونی را دریافت کرده بودند، سطح سرمی توفیلین کمتر از مقادیر درمانی آن گزارش شده بود (۷/۵-۲/۵ میلی‌گرم / لیتر).<sup>(۲۱)</sup> در مطالعه ما نیز به استثناء سه بیمار در گروه پپ بالا که سطح توفیلین آنها در گستره درمانی بود (۱۰/۱-۱۲/۲-۱۴/۶ میلی‌گرم / لیتر) بقیه بیماران سطح سرمی دارویی کمتر از حد درمانی داشتند (۲/۲-۸/۳ میلی‌گرم / لیتر).

دوز سرشار توفیلین، ۶ میلی‌گرم / کیلوگرم و دوز نگه‌دارنده آن ۶۰-۳۰ میلی‌گرم / ساعت (۰/۶ میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت) است. از آنجا که تقریباً در تمامی بخش‌های مراقبت‌های ویژه کشور امکان اندازه‌گیری مرتب و روزانه سطح سرمی این دارو و سایر داروها با پنجره درمانی باریک وجود ندارد و نیز به منظور جلوگیری از بروز عوارض جانبی خطرناک قلبی و عروقی و عصبی این دارو، بیماران بیش از نیمی از دوز توصیه شده را دریافت نمی‌کنند.

اثرات خارج ریوی PEEP به ویژه افت فشار متوسط شریانی و جریان خون کبدی می‌تواند علت کاهش کلیرانس دارو باشد. جریان خون شریانی کبدی به طور انتخابی با PEEP کاهش می‌یابد و PEEP جریان ورید پورت را نیز کاهش داده و مقاومت وریدی کبد را افزایش می‌دهد.<sup>(۲۲)</sup>

در پی تغییر pH و نیز بالا رفتن غلظت آزاد دارو به واسطه کاهش آلبومین و همچنین تغییر در میزان اتصال توفیلین به بافت هدف در افزایش حجم ظاهری مؤثر هستند. در این مطالعه غلظت تام دارو را اندازه‌گیری کردیم.

در مطالعه ما بیمارانی که pH خون شریانی آنها شش ساعت بعد از انفوزیون آمینوفیلین پایین‌تر بود حجم توزیع بالاتری نسبت به بقیه داشتند (حجم توزیع =  $0/54 \pm 0/15$  لیتر / کیلوگرم، در بیماران با pH کمتر از ۷/۳۵ در برابر حجم توزیع =  $0/45 \pm 0/15$ ، در بیماران با pH کمتر از یا مساوی ۷/۳۵،  $p=0/16$ )، هرچند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ولی از لحاظ کلینیکی با اهمیت بود.

در این مطالعه بیمارانی که از نسبت  $PaO_2/FiO_2$  بالاتری در ششمین ساعت بعد از انفوزیون آمینوفیلین برخوردار بودند، غلظت سرمی دارویی آنها در همان زمان‌ها بیشتر بود؛ به طوری که با نسبت  $PaO_2/FiO_2$  کمتر از ۲۰۰، میانگین غلظت سرمی آمینوفیلین  $4/67 \pm 1/26$  میلی‌گرم / لیتر، با  $PaO_2/FiO_2$  بیشتر از یا مساوی ۲۰۰ و کمتر از یا مساوی با ۳۰۰ میلی‌متر جیوه، میانگین غلظت سرمی آمینوفیلین  $4/9 \pm 2/29$  میلی‌گرم / لیتر و در بیماران با  $PaO_2/FiO_2$  بیشتر از ۳۰۰ میانگین غلظت آمینوفیلین  $6/21 \pm 2/29$  میلی‌گرم / لیتر بود، هرچند که این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند ( $p=0/39$ ) ولی از بُعد کلینیکی حاوی ارزش بوده و امکان دارد که با افزایش حجم نمونه این تفاوت معنی‌دار شود. لازم به ذکر است که یافته‌های فوق مستقل از PEEP بوده و نمایانگر این واقعیت هستند که در غلظت‌های درمانی بالاتر، داروی مورد نظر، اکسیژناسیون مطلوب‌تری را ایجاد می‌کند. مونتراورس<sup>۱</sup> و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که پنتوکسیفیلین<sup>۲</sup> که یک مهارکننده فسفودی استراز است با مهار کموتاکسی و فعالیت نوتروفیل‌ها در درمان مدل‌های حیوانی سپسیس و ARDS مؤثر بوده و به نظر می‌رسد تجویز آن به بیماران مفید و بی‌خطر باشد؛<sup>(۲۰)</sup> هرچند که توصیه بالینی برای استفاده از آن

1- Montravers

2- Pentoxifylline

در این بررسی نتیجه گرفتیم که رفتار فارماکوکینتیکی آمینوفیلین که عمدتاً از طریق کبد حذف می‌شود در پی تهویه مکانیکی به همراه PEEP تحت تأثیر قرار می‌گیرد. همچنین با پایش دقیق و مرتب سطح سرمی آن، تدوین و طراحی رژیم درمانی دارو که از جمله وظایف متخصصان بیهوشی و مراقبت‌های ویژه است میسر شده، ضمن کاهش عوارض ناخواسته و جانبی، اثرات درمانی مناسب‌تری نیز برای بیماران در بر خواهد داشت.

در مطالعه حاضر گروه PEEP بالا به طور قابل توجهی کاهش بیشتری در فشار متوسط شریانی بعد از دو ساعت از شروع PEEP داشتند ( $p=0/03$ ) و به همین ترتیب میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) کلیرانس آمینوفیلین نیز در بیماران گروه PEEP بالا ( $0/035 \pm 0/025$  لیتر / کیلوگرم / ساعت) به مراتب کمتر از بیماران گروه PEEP پایین ( $0/056 \pm 0/025$  لیتر / کیلوگرم / ساعت) بود ( $p=0/05$ ). کلیرانس ثنوفیلین در بزرگسالان سالم ( $0/062 - 0/016$  لیتر / کیلوگرم / ساعت) است. (۲)

## References

1. Ware LB., Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000; 342: 1334-1349
2. Brower RD., Ware LB., Berthiaume Y. Treatment of ARDS. Chest. 2001; 120: 1247-1267
3. Edwards DJ., Zarwitz BJ., Slaughter RL. Theophylline. In: Evans WE., Schentag JJ. Applied Pharmacokinetics. 3<sup>rd</sup> Ed. USA: Edward Brothers; 1994: 13-37.
4. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (part I). Clin Pharmacokinetic. 1991; 20: 66-80
5. Jusko WJ. Factors affecting theophylline clearances. J Pharm Sci. 1979; 68: 1353-66
6. Reigelman S. Factors affecting the pharmacokinetics of theophylline. Eur J Respir Dis. 1980; 61: 67-82
7. Richer M. Hypoxia. Arterial pH and theophylline disposition. Clin Pharmacokinetic. 1993; 25: 283-99.
8. Casner PR., Reilly R. A randomized controlled trial of computerized pharmacokinetics theophylline dosing versus empiric physician dosing. Clin Pharmacol Ther. 1993; 53: 684-90
9. Ashbaugh DG., Bigelow DB., Petty TL. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967; 2: 319-323



10. Qvist J., Pontoppidan H., Wilson RS. Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP. *Anesthesiology*. 1975; 42-45-5
11. Jellinek H., Krenn H., Oczenski W. Influence of positive airway pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol*. 2000; 88: 926-932
12. Fewel JE., Abendschein DR., Carlson CJ. Continuous positive pressure ventilation decreases right and left ventricular end-diastolic volumes in the dog. *Circ Res*. 1980; 46: 125-132
13. Schuster HP. Hemodynamic effects of positive pressure breathing *Klin Wochenschr*. 1984; 12: 147-152
14. Steinboff HH., Samodelov LF., Trampisch HL. Cardiac afferents and the renal response to positive pressure ventilation in the dog. *Intensive Care Med*. 1986; 12: 147-152
15. Tajerzadeh H., Sadray S. High performance liquid chromatographic determination of theophylline in human serum. *Med J Islamic Republic of Iran*. 1999; 13: 191-194
16. Knaus WA., Draer EA., Wanger DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-829
17. Richard C., Bendeus A., Delian F. Effect of mechanical ventilation on hepatic drug pharmacokinetics. *Chest*. 1986; 90:837-841
18. Lugo G., Hernandez G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of Amikacin in critically ill patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1997; 25: 806-811
19. Resar R. Kinetics of theophylline, Variability and effect of arterial pH in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1979; 76: 11
20. Montravers P., Fagon JW., Gibert C. Pilot study of cardiopulmonary risk from pentoxifylline in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1993; 103: 1017-1022
21. Mojtahedzadeh M., Sadray S., Hadjibabaie M. Determination of theophylline clearance after cimetidine infusion in critically ill patients. *Journal of Infusion Nursing*. 2003; 26: 234-238
22. Brienza N., Revelly JP., Ayuse T. Effects of PEEP on liver arterial and venous blood flows. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152-504-510