

# Theophylline 治療監測

- 一、臨床用途與適應症
- 二、藥理作用機轉
- 三、藥物動力學參數及 TDM 資訊
- 四、用法與劑量
  - 4.1 起始劑量
  - 4.2 維持劑量
- 五、血中濃度監測
  - 5.1 理想治療濃度
  - 5.2 藥物濃度監控原因
  - 5.3 抽血時間
- 六、影響血中濃度的因素
  - 6.1 疾病-藥物
  - 6.2 藥物-藥物
  - 6.3 食物-藥物
- 七、副作用
  - 7.1 劑量
  - 7.2 特異體質
- 八、過量/毒性處理
- 九、病患須知
- 十、參考資料

## 一、臨床用途及適應症<sup>1,2</sup>

1. 支氣管擴張作用適用於氣喘、慢性支氣管炎及肺氣腫之患者
2. 用於新生兒之呼吸暫停及心博過慢

## 二、藥理作用機轉<sup>1,2</sup>

Theophylline 可以直接鬆弛支氣管及肺部血管之平滑肌，其藥理作用主要是抑制平滑肌內磷酸二脂(phosphodiesterase)而達到鬆弛平滑肌之作用。

Theophylline 會刺激內生性物質 catecholamine 之釋放而達到冠狀動脈之血管擴張作用。<sup>2</sup>

## 三、藥物動力學參數及 TDM 資訊<sup>3,4</sup>

參數	數值
排除相半衰期	6-12 小時 (成人)& 2-5 小時 (小孩)
全身清除率	0.7 ml/kg/min
分布體積	0.45 L/kg
血漿蛋白之結合率	40 %
治療濃度範圍	5-15 µg/ml
代謝	90 %是經由肝臟 CYP3A4 及 CYP1A2 只有 <10 %是以原形由腎臟排泄
到達穩定狀態之時間	在速效劑量後之 48-72 小時
起始劑量	5 mg/kg theophylline 6.5 mg/kg aminophylline
維持劑量	0.8 mg/kg/hr(1-9 歲兒童) 0.7 mg/kg/hr (9-12 歲兒童&成人抽菸者) 0.5 mg/kg/hr(12-16 歲青少年&老年抽菸者) 0.4 mg/kg/hr(沒有抽煙之成人) 0.3 mg/kg/hr(>65 歲沒有抽煙之老年人) 0.2 mg/kg/hr(鬱血性心衰竭、肝硬化)

#### 四、用法及劑量<sup>1</sup>

##### 4.1 起始劑量

(1) theophylline 靜脈注射治療急性支氣管收縮的劑量

起始劑量：Aminophylline 6 mg/kg IV over 20-30 minutes

病人的特性	Dosage for next 12 h	Dosage after 12 h
Infants 6 wk-6 mo	0.5 mg/kg/h	
Children 6 mon-1 y	0.6-0.7 mg/kg/h	
Children 1-9 y	1.2 mg/kg/h	1 mg/kg/h
Children 9-16 y and young adult smokers	1 mg/kg/h	0.8 mg/kg/h
健康之成人(未抽菸)	0.7 mg/kg/h	0.5 mg/kg/h
老年人	0.6 mg/kg/h	0.3 mg/kg/h
伴有 CHF 或肝衰竭之病人	0.5 mg/kg/h	0.1-0.2mg/kg/h

(2)口服 theophylline 治療慢性氣喘的劑量

年紀	開始的前三天	第二個三天
< 1 y	$0.2 \times (\text{age in weeks}) + 5^*$	
1-9 y	16* (max : 400 mg/day)	20*
9-12 y	16* (max : 400 mg/day)	16* (max : 600 mg/day)
12-16 y	16* (max : 400 mg/day)	16* (max : 600 mg/day)
成人	400 mg/day	600 mg/day

\* theophylline 的劑量單位 mg/kg/day

## 4.2 維持劑量

### (1) 急性病症的維持劑量<sup>1</sup>

病人的特性	Oral Theophylline (mg/kg/day)	I.V. Aminophylline (mg/kg/day)
Premature or newborn-6 wk	4	5
Infants 6 wk-6 mo	10	12
Children 6 mon-1 y	12-18	15
Children 1-9 y	20-24	1 mg/kg/h
Children 9-12 y and young adult smokers	16	0.9 mg/kg/h
Adolescents 12-16 y	13	0.7 mg/kg/h
健康之成人(未抽菸)	10 (not to exceed 900 mg/kg/day)	0.5mg/kg/h
伴有 CHF 或肝衰竭之病人	5 (not to exceed 400 mg/kg/day)	0.25mg/kg/h

### (2) 慢性氣喘的維持劑量<sup>1</sup>

年紀	穩定狀態之維持劑量
< 1 y	$0.3 \times (\text{age in weeks}) + 8^*$
1-9 y	22*
9-12 y	20* (max : 800 mg/day)
12-16 y	18* (max : 900 mg/day)
成人	900 mg/day

\* theophylline 的劑量單位 mg/kg/day

## 五、血中濃度監測<sup>1</sup>

### 5.1 理想治療濃度

成人：10~20 µg/ml

新生兒：6~13 µg/ml

懷孕婦女：3~12 µg/ml

### 5.2 藥物濃度監控原因

theophylline 之血中濃度太高會造成許多不良的反應

血中濃度 (µg/ml)	不良反應
15-25	胃腸不適、腹瀉、下腹部疼痛、頭痛、失眠、神經質、躁動、震顫
25-35	心博過速、偶而有陣發性心房收縮
>35	心室心博過速、陣發性心房收縮、癲癇

### 5.3 抽血時間<sup>5</sup>

Theophylline 的血中濃度		指導方針 (Guideline)
理想範圍	10-20 µg/ml	維持劑量，每半年再檢驗其血中濃度
濃度太高	20-25 µg/ml	減少約 10 % 劑量，3 天後再檢驗其血中濃度
	25-30 µg/ml	減少約 25 % 劑量，檢驗其血中濃度
	>30 µg/ml	減少約 50 % 劑量，檢驗其血中濃度
濃度太低	7.5-10 µg/ml	增加約 25 % 劑量，3 天後再檢驗其血中濃度
	5-7.5 µg/ml	再核對其血中濃度，依病人情況評估增加約 25 % 劑量

### 5.4 常用藥物動力學計算公式<sup>4</sup>

$$[(C_d - C_i)V]/FS$$

$C_d$ ：理想濃度， $C_i$ ：最初的濃度， $V$ ：平均分佈體積

$F$ ：生體可用率， $S$ ：鹽類之因子(例如：aminophylline 為 0.8)

## 六、影響血中濃度因素<sup>2,6</sup>

### 6.1 疾病-藥物

疾病	降低 theophylline 之血中濃度	增加 theophylline 之血中濃度
組織缺氧 CHF 肝硬化 抽煙		↓ 代謝
甲狀腺亢進 囊胞性纖維化	↑ 代謝	

### 6.2 食物-藥物

食物	影響情形
高蛋白質	會增加代謝進而降低 theophylline 之血中濃度
高碳水化合物	會降低代謝進而增加 theophylline 之血中濃度

### 6.3 藥物-藥物

藥物	降低 theophyllin 之血中濃度	增加 theophyllin 之血中濃度	處理方法
Cimetidine		↓ 代謝	改用 famotidine、ranitidine
Erythromycin, Clarithromycin		↓ 代謝	改用其他類之抗生素或降低其劑量
Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine	↑ 代謝		依濃度增加劑量
Ciprofloxacin, Enoxacin		↓ 代謝	改用其他類之抗生素或降低其劑量，若要使用 quinolone 之抗生素可以選用 levofloxacin
Rifampin	↑ 代謝		依濃度增加劑量
Ticlopidine		↓ 代謝	依濃度降低劑量

## 七、副作用<sup>1,2</sup>

### 7.1 劑量相關

心血管：心博過速

中樞神經系統：頭痛、失眠、神經質、強直性癲癇

胃腸方面：胃腸不適、噁心、嘔吐、腹瀉、下腹部疼痛

### 7.2 特異體質

若有以下疾病之患者禁用 theophylline：

控制不好的心律不整患者、甲狀腺亢進、胃潰瘍、控制不好的癲癇患

者、對於對於 xanthines 類會產生過敏者

## 八、過量及毒性處理<sup>1</sup>

發生毒性反應時，如果沒有癲癇之產生，可以使用吐根糖漿催吐。但若病人意識不清時則不能使用催吐劑。可以使用活性碳來增加 theophylline 全身性之清除率。如果嚴重的毒性症狀仍然持續或是病人 theophylline 之血中濃度超過 40 µg/ml 時，可以考慮使用活性碳血液灌流法。Phenobarbital 可以作為預防癲癇之使用。

## 九、病患須知<sup>1,2</sup>

- (1) 不要大量服用含有咖啡因、茶鹼類之飲料(可樂、咖啡、巧克力及茶)。
- (2) 緩慢釋放形之劑型(例如：Phyllocotin<sup>®</sup>、Xanthium<sup>®</sup>、Thoin<sup>®</sup>)不要咬碎吞服。
- (3) 若有發生失眠、不規則之心跳、心悸及震顫之情況時，必須盡快送醫。
- (4) 不要任意的增加或降低劑量。
- (5) 抽菸會降低 theophylline 之血中濃度，所以最好不要抽。

## 十、參考資料

1. Drug Information Handbook 9<sup>th</sup> ed., 1179-1184 (2001-2002).
2. Handbook of Clinical Drug Data 10<sup>th</sup> ed., 782-785. (2002).
3. Kelly, H. W. Asthma. In “Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach”. DiPiro, J. T.; Talbert, R. L.; Yee, G. C.; Matzke, G. R. Wells, B. G. and Posey, L. M. (Eds.). Appleton & Lange, USA, 3<sup>rd</sup> ed., 553 (1997).
4. Edwards, D. J.; Zarowitz, B. J. and Slaughter, R. L. Theophylline. In “Applied Pharmacokinetics: Principle of Therapeutic Drug Monitoring”. Evans, W. E.; Schentag, J. J.; Jusko, W. J and Relling, M. V. (Eds.). Applied Therapeutics, Inc., Vancouver, WA, USA, 3<sup>rd</sup> ed., 13-1 (1992).
5. Weinberger M and Hendeles L, “Practical Guide to Using Theophylline” *J Resp. Dis*, 2:12-27. (1981).
6. *Expert Panel Report 2 : guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Publication No. 97-4051. Bethesda, MD : National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program; U.S. Department of Health and Human Services. (1997)