

# ПРОБЛЕМА БЕЗПЕЧНОСТІ ТЕОФІЛІНІВ З ТОЧКИ ЗОРУ КАРДІОЛОГА

*О.О. Чернобривенко*

*Антигіпертензивний центр Дарницького району, Київ*

**Ключові слова:** теофілін, еуфілін, побічна дія, бронходилататори, токсичний вплив, серцево-судинна система, порушення ритму.

Теофілін є диметилксантиновим бронходилататорним засобом, який ще з 30-х років ХХ століття традиційно застосовують у пацієнтів з бронхолегневими захворюваннями, що супроводжуються обструкцією бронхів. Він має стимулювальну дію на центральну нервову систему (ЦНС), міокард та скелетні м'язи, зумовлює розслаблення непосмугованих м'язів, а також помірне збільшення діурезу, пов'язане зі збільшенням ниркового кровотоку та зменшенням реабсорбції натрію. Препарат збуджує дихальний та судинно-руховий центри, збільшує силу й частоту серцевих скорочень (ЧСС), викликає бронходилатацію, а також вазодилатацію коронарних, мозкових, ниркових та периферійних артерій, зменшує венозний тиск. Теофілін здатний стимулювати виділення адреналіну наднирковими залозами та сповільнювати виділення медіаторів анафілаксії із сенсibiliзованих клітин. Бронходилататорні властивості теофіліну зумовлені його впливом на непосмуговані м'язи бронхів і максимально виражені у разі вихідної обструкції [6, 14]. Інші теоретично корисні властивості, виявлені у теофіліні, не мають доведеного клінічного значення [14].

## *Механізм дії*

• Препарат пригнічує активність ферменту фосфодіестерази, внаслідок чого підвищується концентрація у тканинах циклічного 3,5-аденозинмонофосфату (цАМФ), який стимулює бета-адренорецептори непосмугованих м'язів бронхів. Тому бронходилататорний ефект теофіліну подібний до дії симпатоміметиків.

• Інші механізми дії препарату — блокування аденозинових (пуринових) рецепторів та підвищення концентрації внутрішньоклітинного рівня кальцію внаслідок впливу препарату на кальцієві канали. Ці ефекти вважають відповідальними також за більшість побічних явищ.

Аденозинові рецептори, які забезпечують більшість побічних ефектів, є в усіх органах та тканинах. Розрізняють два основні типи: А<sub>1</sub>- та А<sub>2</sub>-рецептори.

Стимулювання аденозинових рецепторів міокарда призводить до збільшення ЧСС та сили серцевих скорочень, а також до підвищення потреби міокарда в кисні.

Внаслідок взаємодії з аденозиновими рецепторами ЦНС збуджуються нейрони.

Взаємодія з аденозиновими рецепторами судин викликає переважно дилатацію периферійних артерій резистивного типу.

З'єднання теофіліну з етилендіаміном у співвідношенні 2:1 називається амінофіліном. Такий препарат має ліпшу розчинність й абсорбцію [6]. Оскільки етилендіамін є фармакодинамічно інертною речовиною, всі його терапевтичні та побічні ефекти зумовлені тільки дією теофіліну [10]. Більшість вітчизняних виробників випускають амінофілін у таблетованій та ін'єкційній формах під широко відомою в Україні назвою еуфілін, проте під такою самою назвою зустрічаються й препарати теофіліну [6], що може спричинити певну плутанину та помилки під час дозування, особливо коли хворий потребує швидкої та невідкладної допомоги.

Амінофіліну властива кумулятивна дія, тобто небезпека передозування значно збільшується у разі його регулярного прийому. Серед побічних ефектів препарату описано нудоту, блювання (зокрема із кров'ю), запаморочення, головний біль, безсоння, збудження, порушення свідомості, делірій, корчі, лихоманку, дихальний параліч, шок, улцерогенну дію, порушення зору, протеїнурію, різноманітні порушення ритму серця (передсердна тахікардія, фібриляція передсердь, фібриляція шлуночків) [4, 6, 10]. Токсичні побічні ефекти теофіліну розподіляють на неврологічні, метаболічні, шлунково-кишкові та серцево-судинні. Серед неврологічних вказують дратівливість, головний біль, тремор, запаморочення, безсоння, напади корчів [6, 10, 11, 23, 28, 30]. За умови постійного вживання препарату напади корчів можливі у діапазоні концентрацій препарату в плазмі крові від 35 до 70 мг/л, а в разі гострої інтоксикації — при рівнях 80—100 мг/л. Хворі з такими нападами не завжди піддаються лікуванню, що призводить до гіпертермії та рабдоміолізу [28]. До

побічних ефектів теофіліну з боку травної системи належать нудота, блювання, діарея, виникнення пептичних виразок шлунка та дванадцятипалої кишки [6, 10, 11, 23, 28, 30].

З огляду на такі побічні ефекти застосування теофілінів протипоказано:

- при епілепсії;
- гострому та нещодавно перенесеному інфаркту міокарда;
- вираженій артеріальній гіпертензії;
- тіреотоксикозі, гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії;
- тахіаритмії, тяжкому порушенні функцій печінки;
- підвищеній чутливості до теофіліну;
- пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки;
- у період вагітності та грудного вигодовування [6, 11].

Незважаючи на рідше використання препаратів теофіліну при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ) протягом останніх років, вони залишаються однією з найважливіших причин токсичних уражень зі значною смертністю [28, 29]. Головним чином токсичність зумовлена вузьким терапевтичним інтервалом доз, помилками дозування з боку як лікарів, так і пацієнтів, а також чинниками, що сповільнюють виведення препарату (взаємодія ліків, припинення куріння, застійна серцева недостатність, печінкова дисфункція, гіпоксемія) [1, 3, 11, 28]. Приблизно у 7% випадків передозування призводить до таких побічних дій, що безпосередньо загрожують життю пацієнтів [32]. Сповільнюють виведення теофіліну та збільшують його концентрацію у плазмі крові (а отже, й токсичні ефекти) амідарон, антагоністи кальцію, алопуринол, ізоніазид, кофеїн, лінкоміцин, макроліди, мексілетин, пероральні контрацептиви, пропранолол, протигрипозні вакцини, тіклопідин, фенобарбітал, циметидин, ципрофлоксацин та інші фторхінолони [3, 4, 6, 11]. Побічні ефекти препарату мають чіткий дозозалежний характер і можуть виникати вже в терапевтичному інтервалі дозування, а за його концентрації у плазмі крові > 25 мг/л спостерігається різко виражена інтоксикація, яка може бути наслідком як хронічного, так і одноразового застосування теофіліну. За тієї самої концентрації у плазмі крові хронічна інтоксикація теофіліном може спричинити тяжкі ускладнення внаслідок більшого загального вмісту препарату в організмі [28].

*Побічні ефекти теофіліну з боку серцево-судинної системи характеризуються такими особливостями:*

### *1. Висока ймовірність виникнення*

Одні з найчастіших, найнебезпечніших та багатофакторних побічних ефектів теофіліну стосуються серцево-судинної системи, що особливо актуально в умовах України, де до 40% дорослого населення має те або інше хронічне серцево-судинне захворювання (ССЗ), причому їхня поширеність, як і ХОЗЛ, зростає з віком. Оскільки терапевтичний та токсич-

ний ефекти теофіліну перекривають один одного, уже в разі терапевтичної концентрації у плазмі крові теофілін у осіб похилого віку може призвести до побічних реакцій, що загрожують життю.

### *2. Сприятливі передумови для виникнення*

При ХОЗЛ часто зустрічаються аритмії, пов'язані з самим перебігом захворювання.

Добре відомо, що у хворих на хронічний бронхіт та емфізему дуже часто виявляють порушення ритму серця: суправентрикулярні та шлуночкові одиночні й групові екстрасистоли, пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія, мультифокальна суправентрикулярна тахікардія, тріпотіння та фібриляція передсердь, стійка та нестійка шлуночкова тахікардія [17, 19, 22, 24, 29].

Метаболічні та електролітні порушення при ХОЗЛ і побічні ефекти теофіліну мають односпрямований негативний вплив на серцево-судинну систему, особливо на міокард, що призводить до порушень ритму й судинного тону.

ХОЗЛ уже сама по собі створює тло для виникнення аритмій за рахунок розвитку пневмосклерозу, емфіземи, структурних змін правих відділів серця та малого кола кровообігу, а також різних метаболічних порушень (гіпоксемія, гіперкапнія, респіраторний ацидоз, гіпокаліємія). Такі метаболічні побічні ефекти, як гіпокаліємія, гіпомангніємія, гіперглікемія, гіпофосфатемія, гіперкальціємія та респіраторний алкалоз є звичайними для теофіліну [10, 28]. Слід зауважити, що всі ці порушення метаболізму здатні призводити до електричної нестабільності міокарда та розвитку аритмій, зокрема й фатальних, особливо якщо є аритмогенний субстрат як вияв супутнього серцево-судинного захворювання. Тому різноманітні аритмогенні ефекти зустрічаються як у разі внутрішньовенного, так і орального застосування теофіліну в більшості пацієнтів з ХОЗЛ [16, 18, 27]. Теофілін при ХОЗЛ зменшує поріг фібриляції шлуночків. Тахіаритмії (як суправентрикулярні, так і шлуночкові) виникають за концентрації теофіліну в плазмі крові від 20 до 30 мг/л, проте при вираженій початковій гіпоксемії аритмогенний ефект може виявлятися ще раніше частіше він є найнебезпечнішим [2]. Серцево-судинний колапс може виникати при рівні > 50 мг/л [28].

### *3. Висока частота аритмій, доведена тривалим амбулаторним моніторингом ЕКГ*

В одному з досліджень із тривалим амбулаторним моніторингом електрокардіограми (ЕКГ) у пацієнтів з ХОЗЛ при концентрації теофіліну в плазмі крові > 20 мг/л у 80% осіб спостерігалися часті шлуночкові екстрасистоли, у 44% — групові екстрасистоли та у 25% — короточасні епізоди шлуночкової тахікардії. Звичайним явищем стала синусова тахікардія з ЧСС > 100/хв, у майже 50% пацієнтів були часті передсердні екстрасистоли, у 25% зареєстровано епізоди мультифокальної передсердної тахікардії, також спостерігалися окремі випадки фібриляції передсердь [31].

#### 4. Теофілін спричиняє феномен «обкрадання»

Відомо, що теофіліну притаманний так званий феномен обкрадання, коли швидко внутрішньовенне введення препарату завдяки перерозподілу коронарного кровотоку може призвести до розвитку гострого інфаркту міокарда або фатальної аритмії [7]. Оскільки теофілін зміцнює силу та частоту серцевих скорочень, його застосування також призводить до збільшення потреби міокарда в кисні, що може бути критичним у разі стенозу коронарних артерій. Крім того, зважаючи на доведену потужну зворотню кореляцію між ЧСС та тривалістю життя, саме по собі зростання ЧСС > 80—85/хв на тлі терапії теофіліном є незалежним від віку та супутнього серцево-судинного захворювання предиктором розвитку життєво небезпечних ускладнень і передчасної смерті [19].

Теофілін дедалі обмеженіше застосовують у стандартній терапії ХОЗЛ через його дуже помірну бронходилатаційну ефективність, причому зі значною варіацією впливу на симптоми та толерантність пацієнтів до фізичних навантажень [17, 26]. При цьому дія препарату є статистично значущою лише на верхній межі терапевтичного інтервалу доз. Терапевтичний ефект препаратів теофіліну для орального застосування розвивається дуже повільно. Російські автори рекомендують віддавати перевагу препаратам теофіліну тривалої дії, оскільки їхня фармакокінетика є більше передбачуваною. Проте терапевтичний інтервал доз теофіліну є дуже вузьким, тому в деяких пацієнтів побічні ефекти розвиваються раніше, ніж терапевтичні.

*5. Значна кількість поширених чинників може значно підвищувати й без того високий ризик виникнення побічних ефектів. Це зумовлює необхідність контролю за концентрацією теофіліну в крові*

Інфекції, гіпоксія, припинення куріння та одночасне використання інших ліків порушують кліренс теофіліну та дуже ускладнюють контроль за дозуванням, тому вважається, що обов'язково потрібно визначати рівень теофіліну у плазмі крові через 4—6 год після прийому препарату. Вказані проблеми обмежують цінність теофіліну для лікування ХОЗЛ. Співвідношення користі та ризику його застосування слід визначати індивідуально для кожного пацієнта. Загалом теофілін рекомендується використовувати тільки як препарат резерву в тих випадках, коли інше лікування не дозволяє ефективно спостерігати за симптомами ХОЗЛ [1, 2, 5, 7, 8, 9, 12, 17, 26].

Багато хто з практичних лікарів теофіліни пролонгованої дії (12—24 год) вважають безпечнішими та ефективнішими при ХОЗЛ, їх досить широко використовують як у вигляді монотерапії, так і додатково до симпатоміметиків [1, 8]. Застосування препаратів теофіліну пролонгованої дії також може супроводжуватися тяжкими ускладненнями, особливо у хворих похилого віку та при супутніх серцево-судинних захворюваннях. Якщо пацієнт

уже вживає теофілін пролонгованої дії, парентерально теофілін короткої дії вважають протипоказаним [1, 5, 8, 9, 17, 24, 29].

Спектр та частота побічних ефектів значно обмежують використання теофіліну. Деякі дослідники взагалі мають сумнів щодо раціональності застосування теофіліну.

Останніми роками доцільність призначення теофіліну в разі загострення ХОЗЛ все більше ставиться під сумнів, що пов'язано з його відносно слабким бронходилатаційним ефектом, нетривалим проміжком терапевтичної дії та вираженими побічними явищами. Так, за даними рандомізованого контрольованого дослідження N. Duffy та співавторів, призначення амінофіліну не супроводжувалося клінічно або функціонально значущими змінами у хворих із загостренням ХОЗЛ, які вже отримували інгаляційну терапію бронходилататорами [21]. Тому російські автори препарати теофіліну при загостренні ХОЗЛ сьогодні розглядають як засоби другої або третьої лінії, які слід використовувати лише у тих випадках, коли з тих чи інших причин неможливе інше лікування [1, 7, 8, 9, 12]. У разі постійного застосування теофілінів, особливо в осіб з високим ризиком розвитку ускладнень, рекомендовано проводити моніторинг рівня препарату в плазмі крові, що нереально для більшості українських клінік.

Інші дослідження також засвідчили, що комбінована терапія з використанням теофіліну тривалої дії не має додаткових переваг при ХОЗЛ. 6 із 7 проведених рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності внутрішньовенного введення амінофіліну при гострих нападах астми у дорослих взагалі не виявили жодного позитивного ефекту, проте в усіх спостерігалися різні побічні дії препарату. Тому дослідники в США ще у 1990 р. дійшли висновку, що амінофілін взагалі не потрібно використовувати для лікування хворих дорослих із гострими нападами астми [12, 23].

Але теофілін продовжують широко використовувати. Чому?

Попри все це практичні лікарі все ще доволі часто використовують теофілін: так, наприклад, у Москві, незважаючи на всі попередньо проведені програми з навчання сучасних методів лікування пацієнтів із бронхіальною астмою, у 2003 р. препарати теофіліну при вказаному захворюванні в окремих групах призначали в 25% випадків, причому 2/5 хворих приймали теофіліни короткої дії [13].

Але окрім невиправданого розширення показань до застосування теофіліну лікарями, є й об'єктивні причини, що змушують до використання теофіліну.

Нерідко зустрічаються хворі, у яких адекватного контролю симптомів бронхообструкції не вдається досягти за допомогою сучасних інгаляційних комбінованих препаратів та систем доставки. Доведено можливість повного контролю симптомів бронхіальної астми у 41% пацієнтів. Але такий результат доведено через рік застосування сальметеролу/флутиказону (дослідження GOAL) Хворі ж, у яких не вдалося досягти адекватного контролю

симптомів (або ще не досягнуто), потребують додаткових препаратів. Реальним розв'язанням проблеми в такому випадку з наявних нині в Україні препаратів є тільки теофілін. Але ж він має значну кількість побічних ефектів.

До певного часу ця проблема була актуальною і для розвинених країн. Пошуки нових препаратів не обмежувались інгаляційними  $\beta_2$ -адреноміметиками та глюкокортикостероїдами.

Протягом останніх 10—15 років у світі синтезовано низку нових препаратів з групи метилксантинів. Метою створення їх була потреба реалізувати бронходилатаційні можливості метилксантинової групи, але уникнути побічної дії. Найпоширенішим препаратом з нових ксантинів є доксофілін. Його призначають у багатьох європейських країнах. Нещодавно доксофілін зареєстровано в Україні. Він є похідним теофіліну та відрізняється від останнього значно меншою взаємодією з аденозиновими рецепторами та відсутністю впливу на кальцієві канали і вхід кальцію в клітини. Внаслідок цього доксофілін не чинить прямої стимулювальної дії на серцево-судинну систему, має значно менші хронотропні та аритмогенні ефекти порівняно з теофіліном [20]. У подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні порівняння ефективності та безпечності теофіліну та доксофіліну в пацієнтів з хронічною зворотною обструкцією дихальних шляхів, зумовленою бронхіальною астмою, за однакової вираженості бронходилатаційних ефектів обох препаратів частота припинення лікування через розвиток побічних ефектів у

групі доксофіліну виявилася у 5 разів меншою, аніж у групі теофіліну [19, 25]. Тому в разі потреби застосування метилксантинів доцільно замінити теофілін на доксофілін, зважаючи на його значно меншу кардіоваскулярну токсичність.

### ВИСНОВКИ

1. Використання препаратів теофіліну в дорослих з метою лікування ХОЗЛ та гострих нападів бронхіальної астми як препаратів вибору для монотерапії або комбінованої терапії з позицій доказової медицини є необґрунтованим та часто супроводжується розвитком побічних ефектів, у т. ч. таких, що можуть загрожувати життю пацієнта.

2. Одними з найчастіших та найнебезпечніших побічних ефектів теофіліну в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, що виникають уже в терапевтичному інтервалі дозування, є аритмогенна дія та посилення ішемізації міокарда, що може призводити до розвитку фатальних аритмій та гострих коронарних синдромів.

3. Потрібно по можливості уникати використання препаратів теофіліну в осіб із серцево-судинними захворюваннями та в похилому віці. Це стосується як амінофіліну (еуфіліну) для внутрішньовенного введення, так і препаратів теофіліну тривалої дії.

4. У клінічних ситуаціях, які вимагають призначення теофіліну, слід рекомендувати його заміну на доксофілін, що значно зменшує ризик вірогідних побічних ефектів, особливо з боку серцево-судинної системи.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Авдеев С.Н.* Ведение больных хронической обструктивной болезнью легких с острой дыхательной недостаточностью // *Consilium Medicum*.— 2006.— Т. 8, № 3.
2. *Авдеев С.Н.* Хроническая дыхательная недостаточность // *Consilium Medicum*.— 2004.— Т. 6, № 4.
3. *Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др.* Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии.— Харьков: Мегаполис, 2002.— 782 с.
4. *Кардиология в таблицах и схемах* / Под ред. М. Фрида, С. Грайнс: Пер. с англ.— М.: Практика, 1996.— 736 с.
5. *Княжеская Н.П.* Основные принципы диагностики, классификации и лечения бронхиальной астмы // *Consilium Medicum*.— 2006.— Т. 8, № 3.
6. *Компендиум. Лекарственные препараты* / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.— К.: Морион, 2005.— 1388 с.
7. *Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф.* Хроническая обструктивная болезнь легких у пожилых // *Consilium Medicum*.— 2004.— Т. 6, № 12.
8. *Ноников В.Е.* Хроническая обструктивная болезнь легких: терапия при стабильном течении // *Consilium Medicum*.— 2006.— Т. 8, № 3.
9. *Овчаренко С.И.* Долгосрочное применение бронхорасширяющих препаратов при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких // *Consilium Medicum*.— 2004.— Т. 6, № 12.
10. *Побочные действия лекарственных средств* / Под ред. М.Н. Дюкса Г.: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1983.— 560 с.
11. *Терапевтический справочник Вашингтонского университета* / Под ред. Кэри Ч., Ли Х., Вельте К.— 2-е рус. изд.— М.: Практика.— 2000.— 879 с.
12. *Цой А.Н., Архипов В.В.* Доказательная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких // *Consilium Medicum*.— 2002.— Т. 4, № 9.
13. *Цой А.Н., Архипов В.В.* Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков в Москве в 2003 г. // *Consilium Medicum*.— 2004.— Т. 6, № 4.
14. *Aubier M., Barnes P. J.*, Theophylline and phosphodiesterase inhibitors // *Eur. Resp. J.*— 1995.— Vol. 3, N 8.— P. 457—462.
15. *Barr R.G., Rowe B.H., Camargo C.A.* Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials // *BMJ*.— 2003.— Vol. 327.— P. 643—646.
16. *Bittar G., Friedman H.S.* Arrhythmogenicity of theophylline: a multivariate analysis of clinical determinants // *Chest*.— 1991.— Vol. 99.— P. 1415—1420.
17. *BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* // *Thorax*.— 1997.— Vol. 52.— P. 1—28.
18. *Chazan R., Karwat K., Tyminska K., Tadeusiak W.* Cardiac arrhythmias as a result of intravenous infusion of theophylline in patients with airway obstruction // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 1995.— Vol. 33.— P. 170—175.

19. *Dini F.L., Cogo R.* Doxofylline: A New Generation Xanthine Bronchodilator Devoid of Major Cardiovascular Adverse Effects // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2001.— Vol. 16 (4).— P. 258—268.
20. *Dini F.L.* Chronotropic and arrhythmogenic effects of two methylxanthine bronchodilators, doxofylline and theophylline, evaluated by Holter monitoring // *Curr. Ther. Res.*— 1991.— Vol. 49.— P. 978—984.
21. *Duffy N., Walker P., Diamantea F. et al.* Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial // *Thorax.*— 2005.— Vol. 60.— P. 713—717.
22. *Fabbri L.M., Hurd S.S.* Global strategy for the diagnosis and management and prevention of COPD. 2003 Update // *Eur. Respir. J.*— 2003.— Vol. 22.— P. 1—2.
23. *Hart S.P.* Should aminophylline be abandoned in the treatment of acute asthma in adults? // *Q. J. Med.*— 2000.— Vol. 93.— P. 761—765.
24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (NHLB/WHO Workshop Report) // National Institutes of Health.— 2001.— 100 p.
25. *Goldstein M.F., Chervinsky P.* Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible asthma — a double-blind randomized placebo-controlled multicentre clinical trial // *Med. Sci. Monitor.*— 2002.— Vol. 8 (4).— P. 297—304.
26. *Lipworth B.J.* Modern drug treatment of chronic asthma // *BMJ.*— 1999.— Vol. 318.— P. 380—384.
27. *Marchlinski F.E., Miller J.M.* Atrial arrhythmias exacerbated by theophylline // *Chest.*— 1985.— Vol. 88.— P. 931—934.
28. *Mokhlesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C.* Adult toxicology in critical care. Part II: Specific poisonings // *Chest.*— 2003.— Vol. 123.— P. 897—922.
29. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care // *Thorax.*— 2004.— Vol. 59 (suppl. 1).— P. 1—232.
30. *Shannon M.* Life-threatening events after theophylline overdose: a 10-year prospective analysis // *Arch. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 159.— P. 989—994.
31. *Sessler C.N., Cohen M.D.* Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study // *Chest.*— 1990.— Vol. 98.— P. 672—678.
32. *Sessler C.N.* Theophylline toxicity: clinical features of 116 consecutive cases // *Am. J. Med.*— 1990.— Vol. 88 (6).— P. 567—576.

## ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ ТЕОФИЛЛИНОВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КАРДИОЛОГА

О.О. Чернобрювенко

Рассмотрены механизмы побочного действия теофиллина. Детально описано его побочное действие на сердечно-сосудистую систему, которое проявляется нарушениями ритма, повышением потребности миокарда в кислороде. Также описано влияние на нервную систему и желудочно-кишечный тракт. Обобщены данные многочисленных исследований о токсическом влиянии теофиллина.

## AN ISSUE OF THEOPHYLLINES SAFETY FROM THE POINT OF VIEW OF CARDIOLOGIST

О.О. Chernobryvenko

In the article the mechanisms of theophylline side effects have been examined. The detailed description has been done for side effects on the cardiovascular system, manifesting in rhythm disturbances and increased myocardial oxygen consumption. Moreover the side effects on the nervous system and gastro-intestinal tract have been described. The extensive data of multiple studies of the toxic effect of theophylline have been summarized.