

Význam terapeutického monitorování teofylinu

Kristina Pechandová

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Strakonice, a. s.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Teofylin, celosvětově známý a dlouhodobě užívaný bronchodilatační lék v léčbě plicních onemocnění, má úzké terapeutické rozmezí. Značná interindividuální variabilita v jeho farmakokinetických parametrech, slabá korelace mezi dávkou a plazmatickou koncentrací, úzký vztah mezi plazmatickou koncentrací a klinickým efektem ho předurčují být vhodným kandidátem terapeutického monitorování léčiv. Teofylin se používá hlavně v léčbě plicních onemocnění, ale jeho očekávaný bronchodilatační efekt se uplatňuje až za dosažení vyšších plazmatických hladin. Během léčby je nutné jejich pravidelné stanovení k optimalizaci terapie. Vysoké hladiny jsou spojené se značným rizikem rozvoje závažných i fatálních nežádoucích účinků, které limitují klinické využití teofylinu. Při hodnocení plazmatických hladin je nutné zohlednit, zda se jedná o akutní intoxikaci, nebo dlouhodobé chronické předávkování, které je spojené s vyšším výskytem nepříznivých účinků již při nižších mnohdy ještě terapeutických hladinách. Pro správnou interpretaci musíme zvážit celou řadu proměnných daných charakteristikami pacienta, vlastnostmi molekuly teofylinu a další současně podávané medikace. Proto se doporučuje konzultovat s klinickým farmaceutem či farmakologem stanovení optimální dávky pro pacienta, vyhodnotit individuální farmakokinetické parametry, modelovat průběh koncentrací po zahájení léčby a sledovat následné plazmatické hladiny. V případě, že rizika převáží nad přínosy, by měl být lék včas vysazen.

Klíčová slova: teofylin, terapeutické monitorování léčiv, intoxikace, farmakokinetika.

The importance of therapeutic monitoring of theophylline

Theophylline, a worldwide known and long-used bronchodilators in the treatment of lung diseases, has a narrow therapeutic range. The considerable interindividual variability in its pharmacokinetic parameters, the weak correlation between dose and plasma concentration, and the close relationship between plasma concentration and clinical effect make it a suitable candidate for therapeutic drug monitoring. Theophylline is mainly used in the treatment of pulmonary diseases, but its expected bronchodilator effect is only exerted when higher plasma levels are reached. During treatment, their regular determination is necessary to optimize therapy. High levels are associated with a significant risk of the development of serious and fatal adverse effects, which limit the clinical use of theophylline. When assessing plasma levels, it is necessary to take into account whether acute intoxication or long-term chronic overdose is involved, which is associated with a higher incidence of adverse effects already at lower, often still therapeutic, levels. For a correct interpretation, we must consider a number of variables determined by patient characteristics, the properties of the theophylline molecule and other concomitant medications. It is therefore recommended to consult a clinical pharmacist or pharmacologist to determine the optimal dose for the patient, evaluate individual pharmacokinetic parameters, model the course of concentrations after initiation of treatment, and monitor subsequent plasma levels. If the risks outweigh the benefits, the drug should be discontinued in a timely manner.

Key words: theophylline, therapeutic drug monitoring, intoxication, pharmacokinetics.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Výzkumné práce na článku byly podpořeny také projektem NETPHARM/New Technologies in Translational Research in Pharmaceutical Sciences, reg. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, který je spolufinancován Evropskou unií.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):199-205

<https://doi.org/10.36290/far.2025.069>

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2025

Článek přijat k tisku: 5. 12. 2025

PharmDr. Kristina Pechandová, Ph.D.

pechandova@seznam.cz

Úvod

Teofylin je léčivo s bronchodilatačním a protizánětlivým účinkem užívané především v terapii astma, CHOPN (chronické obstrukční plicní nemoci) a emfyzému. Mnohdy není zcela jasná indikace nebo opora pro jeho použití v doporučeních odborných společností (1, 2), i přesto zůstává v reálné praxi široce používaným bronchodilatanciem. Teofylin má relativně slabý bronchodilatační efekt v terapeutických hladinách. V popředí zájmu je dnes i jeho protizánětlivý účinek a schopnost zvrátit rezistenci ke kortikosteroidům již při nízkých dávkách. Je tedy na místě zvážit rozšíření terapeutického rozmezí až na dolní hranici 5 mg/l, kdy se prokazuje, že má teofylin významný protizánětlivý, imunomodulační účinek a indukuje účinnost kortikosteroidů (3). Česká pneumologická společnost ponechává teofylinu okrajovou roli jako fenotypicky specifickou léčbu pro pacienty s překryvem CHOPN s bronchiálním astmatem (tzv. ACO) při selhání první a druhé volby léčby (4). V léčbě astmatu odborná společnost uvádí jako další léčebnou možnost podání teofylinu s prodlouženým účinkem ve zcela výjimečných případech (5). Jeho terapeutické rozmezí je úzké a vysoké hladiny nad 20 mg/l jsou spojené se značným rizikem rozvoje závažných až fatálních nežádoucích účinků, které limitují klinické využití teofylinu. Především u starších pacientů, kdy nastávají fyziologické změny ve stáří, je častá polypragmazie a jsou přítomny další významné komorbidity, se zvyšuje riziko expozice vysokým hladinám teofylinu a s tím narůstá nebezpečí nežádoucích účinků (Tab. 1).

Farmakokinetické parametry

Strukturně se jedná o dimethylxantin podobný kofeinu. Jeho malá molekula o velikosti 180,2 daltonu má výbornou absorpci po perorálním podání až 100 % ovšem malou distribucí do tělních tkání. Jeho distribuční objem (Vd) je pouze 0,45 l/kg (tedy je o něco menší než objem celkové tělesné vody). Teofylin se váže na albumin plazmy ze 40 až 60 %. Významné změny v poměru albuminu v plazmě (onemocnění, při kterých dochází k závažnému poklesu albuminu, jako je cirhóza jater, nefrotický syndrom) mohou mít významný vliv na zvýšení podílu volného aktivního léčiva

a vést tak k rozvoji závažných nežádoucích účinků. Chronické onemocnění ledvin může zvyšovat podíl volného teofylinu až o 50 % (7). Nevázaný teofylin se volně distribuuje do celotělové vody a jen omezeně do tuku.

Teofylin je extenzivně metabolizován v játrech rodinou enzymů cytochromu P450. 90 % parentní látky je metabolizováno enzymy CYP1A2 (majoritně), minoritně enzymy CYP2E1 a CYP3A4. Enzymy CYP1A2 a CYP3A4 mají významný interakční potenciál, mohou být snadno indukovány nebo naopak inhibovány ostatními léčivy. Enzym CYP1A2 je známý tím, že jeho aktivita je ovlivněna i současně probíhajícím onemocněním při zvýšené produkci některých cytokinů – jaterní léze či infekce s horečkou, očkování mohou významně snížit jeho aktivitu (8). Tento enzym, který je zastoupený v játrech z 10 % všech enzymů CYP450, hraje svou významnou roli v metabolismu xenobiotik a je pro něj známo, že je významně indukovaný tabákovým kouřem a polutanty. Činnost tohoto enzymu byla také prokázána u aktivace některých závažných karcinogenů (heterocyklické aminy) a je zvažována možná asociace s např. kolorektálním karcinomem (9). Ve variabilitě odpovědi na teofylin je zvažován i možný vliv genetického polymorfismu CYP1A2 (10).

Významné interakce mohou nastat při kombinaci s potravou (vysokoproteinová dieta, grilované maso – zvyšují clearance teofyli-

Tab. 1. Pravděpodobnost výskytu závažných nežádoucích účinků po intoxikaci teofylinem u chronického užívání v závislosti na věku. Převzato podle (6)

Věk (roky)	Pravděpodobnost (95% CI)
25	0,11 (0,04–0,28)
40	0,23 (0,12–0,41)
50	0,36 (0,23–0,51)
60	0,50 (0,38–0,63)
70	0,65 (0,52–0,76)
80	0,77 (0,63–0,87)
90	0,87 (0,73–0,94)

nu) či některými rostlinnými doplňky. Třezalka tečkovaná dokáže indukovat množství enzymu CYP1A2, naopak některé miříkovité rostliny, které jsou součástí grilovacích kořeních směsí nebo andělíka lékařská jako koření, ale i jako bylina se zkldňujícím účinkem, mohou metabolismus cestou CYP1A2 inhibovat (11). Významné interakce (zvýšení ustálené koncentrace nad 30 %) shrnuje tabulka 2.

Teofylin je převážně metabolizován 8-hydroxylací na kyselinu 1,3-dimethylmčovou (přibližně 60–80 % původního léčiva). Alternativními cestami N-demethylací vzniká 1-methylxanthin (8–24 %) a účinný metabolit 3-methylxanthin (5–15 %), který vzniká demethylací enzymem CYP1A2 a má asi 1/10 aktivity mateřské molekuly. U pacientů s terminálním nebo významným akutním selháním ledvin může dojít ke kumulaci tohoto metabolitu a přiblížit se tak účinku nemetabolizovaného teofylinu.

Tab. 2. Významné interakce s teofylinem. Upraveno podle (12, 13)

Léčivá látka	Typ interakce – vliv na teofylin	Vliv na plazmatické koncentrace teofylinu
Alkohol	1 jednotka tvrdého alkoholu – pokles clearance až na 24 h	Vzestup o 33 %
Ciprofloxacín	Inhibice CYP1A2	Vzestup o 40 %
Disulfiram	Podles clearance, inhibicí hydroxylace a demetylace	Vzestup o 50 %
Fenytoin	Indukce metabolických enzymů	Pokles o 40 % – fenytoin i teofylin
Fenobarbital	Indukce jaterních enzymů, vzestup clearance	Pokles o 25 % alespoň 2týdenní terapií fenobarbitalem
Fluvoxamin	Inhibice CYP1A2	Vzestup o 70 %
Interferon alfa	Pokles clearance	Vzestup o 100 %
Karbamazepin	Indukce CYP3A4	Pokles o 30 %
Pentoxifylin	Pokles clearance	Vzestup o 30 %
Propafenon	Pokles clearance + farmakologická interakce	Vzestup o 40 % + beta-2 blokáda snižuje účinek teofylinu
Propranolol	Inhibice CYP1A2	Vzestup o 100 % + beta-2 blokáda snižuje účinek teofylinu
Rifampicin	Indukce CYP1A2 a 3A4	Pokles o 20 a 40 %

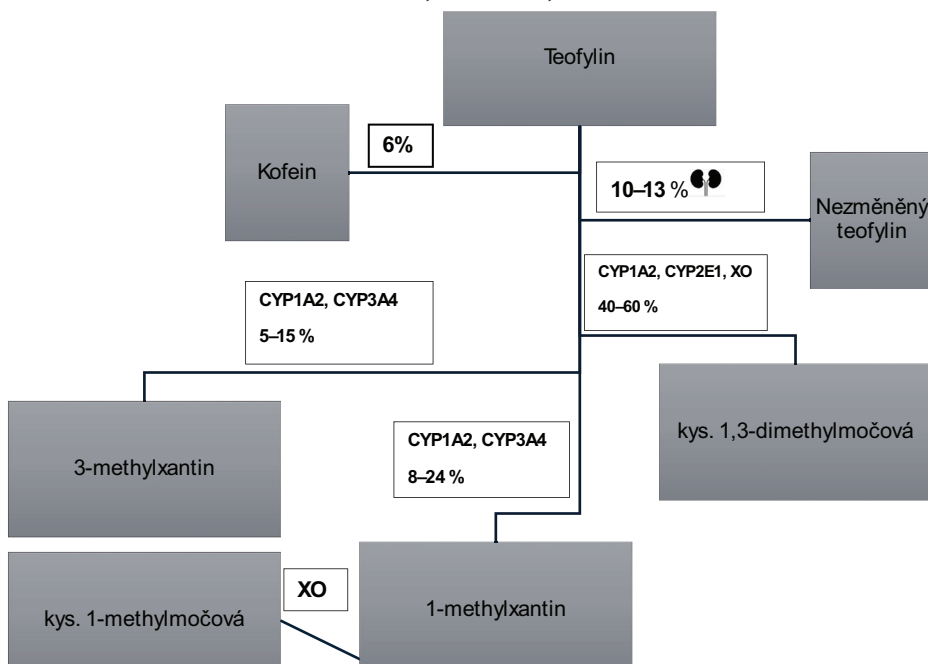
Teofylin se podílí na dramatickém vzestupu renální clearance lithia a je nutné navýšení dávky lithia až o 60 %. Dále snižuje dostupnost a clearance zafirlukastu, pokles hladin až o 40 %. Při současném užívání teofylinu mohou být nutné vyšší dávky benzodiazepinů (BDZ), neboť teofylin blokuje adenosinové receptory pro uvolnění adenosin působením BDZ

Malé množství, asi 6 % molekuly, je N7-methylováno na farmakologicky účinný metabolit kofein. Hydroxylací enzymy CYP2E1 a 3A4 vznikají neaktivní metabolity (14) (Obr. 1). U novorozenců není cesta demethylace a hydroxylace plně rozvinuta. Teofylin u předčasně narozených dětí konvertuje na kofein z 10 % až 30 %. Obě aktivní molekuly (nemetabolizovaný teofylin a kofein) se u novorozenců pomaleji eliminují, neboť mají významně delší poločas než u dospělých. Poločas teofylinu u novorozenců je pět až desetkrát delší (14–57 hodin), poločas eliminace kofeinu je delší až dvacetkrát (40–231 hodin) v porovnání s dospělými jedinci (3–5 hodin), při chronickém podávání může dojít ke kumulaci obou aktivních látek (15).

Kinetika prvního řádu při hodnotách nepatrně vyšších nad terapeutickým rozmezím se u dospělých mění na kinetiku nultého řádu (N-demethylace i hydroxylace jsou saturační reakce). Poté i velmi malá změna vede k významným výkyvům v plazmatických koncentracích teofylinu.

Biologický poločas ($T_{1/2}$) teofylinu je ovlivnitelný celou řadou známých faktorů. Jako zásadní se prokázal věk pacienta – jsou významné rozdíly u dětí a seniorů. Clearance je velmi nízká u novorozenců, následně od 6. měsíce dramaticky vzrůstá, vrcholí ve 4 letech a následně od 16 let postupně klesá na hodnoty dospělých (12). Další významnou proměnou jsou komorbidity pacienta. $T_{1/2}$ je prodloužen u chronických alkoholiků, u pacientů s poruchou funkcí jater či ledvin, s městnavou srdeční chorobou nebo přítomnou infekcí. U pacientů s chronickou obstrukční chorobou pulmonální, s cor pulmonale nebo bez, může být rychlost clearance o mnoho pomalejší. U těchto pacientů může poločas teofylinu překročit 24 hodin. Příkladem je kazuistika muže, 75 let, normálního habitu, který byl přijatý pro exacerbací CHOPN s dekompenzací levostranného srdečního selhání (NYHA III) a s tím související kardiorennální insuficiencí, pokles eGFR (odhadovaná glomerulární filtrace) na 25 ml/min. Při dávkování 200 mg teofylinu/den byly změřené plazmatické koncentrace 25,2 mg/l. Z kliniky se u pacienta projevovala tachykardie s úzkostí, které ale mohou být spojovány i s exacerbací plicního onemocnění. Proto

Obr. 1. Schematické znázornění metabolických drah teofylinu



CYP – cytochrom P450, XO – xantin oxidáza

Tab. 3. Faktory ovlivňující celkovou clearance (CLt, ml/min/kg) teofylinu. Upraveno podle (12)

Vzestup clearance	Pokles clearance
Děti 1–4 roky vzestup o 243 % (CLt 1,7)	Věk nad 60 let – pokles o 30 %, novorozenci
Kouření (tabák, marihuana) – vzestup o 50 % u mladých, o 80 % ve stáří, pasivní kouření o 50 %	Srdeční selhání – pokles o 50 %
CHOPN – pokles o 35–46 %	
Vysoko proteinová, nízká karbohydrátová dieta	Vysoko karbohydrátová dieta
Grilované maso	Pneumonie/virové infekce/horečka – alespoň 24 h nad 39 °C
Cystická fibróza 14–28 let (CLt 1,25)	Jaterní (pokles až o 50 % a více, akutní hepatitida CLt 0,35, cirhóza CLt 0,31) / renální insuficience
Hypertyreoidismus (CLt 0,8)	Hypotyreóza (CLt 0,38)
	Vakcíny (vakcíny proti chřipce)
	Týden abstinence kouření, přechod na elektronické cigarety – pokles o 40 %

zde bylo velmi významné změřit plazmatické hladiny léčiva při dekompenzací klinického stavu pacienta i při takto opatrném nízkém dávkování. Tento příklad značí významné prodloužení eliminace a kumulaci léčiva při kardiorennálním selhání u seniora.

Metabolismus a clearance teofylinu jsou vysoce variabilní, dále úzké terapeutické rozmezí, saturační kinetika a možný vzestup volné frakce teofylinu při poklesu albuminu mohou vést k intoxikaci. Pro správnou interpretaci plazmatických hladin a následnou úpravu dávkování je nutné dobře tyto proměnné znát. Významné rizikové faktory shrnuje tabulka 3. Navrženou modifikaci dávkování dle přidružených faktorů uvádí tabulka 4. Tabulka 5 přehledně sumarizuje základní farmakokinetické parametry léčiva.

Tab. 4. Modifikace dávkování teofylinu. Podle (16)

Přidružené onemocnění nebo rizikový faktor	Dávkovací koeficient
Nekuřák	1,0
Kuřák	1,6
Městnavé srdeční selhání	0,4
Pneumonie, závažná infekce	0,4
Cirhóza jater	0,4
Závažná obstrukce dýchacích cest	0,8

Co teofylin ovlivňuje?

Teofylin má dva odlišné účinky: relaxaci hladkého svalstva (tj. bronchodilataci) a potlačení reakce dýchacích cest na stimulaci zánětem (tj. nebronchodilatační profylaktické účinky). Bronchodilatace je zprostředkována nespecifickou inhibicí izoenzymů fosfodiesterázy (PDE, především PDE III a v menší míře PDE IV), zatímco účinky nesouvisející s bron-

chodilataci jsou zprostředkovány jinými molekulárními mechanismy. Teofylin zvyšuje sílu kontrakce bráničních svalů zvýšením absorpce vápníku přes adenosinem zprostředkované kanály (A), antagonismus na A_{2B} receptorech by mohl navozovat bronchodilatační efekt. Nicméně antagonismus receptoru A_1 vede k výskytu závažných nežádoucích účinků po podání teofylinu, jako jsou generalizované křeče, epileptické záchvaty a závažné srdeční arytmie. Předpokládané mechanismy účinku teofylinu uvádí tabulka 6.

Prudký jed nebo obyčejný čaj?

V roce 1895 byl z listů čajovníku izolován dimethylxantin nazvaný teofylin, který byl pacientům poprvé podán jako diuretikum. Jeho bronchodilatační efekt byl odhalen v roce 1922, široce se začal využívat až od 30. let 20. století. Úzké terapeutické okno a nespecifický mechanismus účinku tohoto alkaloidu přispívají k výskytu intoxikací.

Intoxikace dělíme na dvě skupiny – akutní a chronické. Akutní intoxikace (nevolnost, nechutenství, zvracení) se mohou projevit již při plazmatických hladinách 15 mg/l. Oproti tomu chronické nežádoucí účinky se projevují až po kumulaci léčiva, saturaci jeho metabolických drah a následnému poklesu clearance. Toxické účinky teofylinu vznikají především antagonismem adenosinových receptorů, neselektivní inhibicí PDE a nepřímou adrenergní aktivitou zvýšenými hladinami katecholaminů, stejně jako jeho hlavní žádoucí účinky. Při intoxikaci teofylinem adrenergní hyperstimulace způsobuje často pozorované metabolické odchylky – hypokalemii, hyperglykemii, metabolickou acidózu s poklesem bikarbonátu (v 79 % u akutní intoxikace versus 43 % u chronické). Hypokalemie je způsobena přesunem draslíku do buněk. S poklesem plazmatických hladin teofylinu dochází k rychlé úpravě stavu a je nutné redukovat suplementaci kaliem. Velmi závažné otravy jsou spojené s výskytem hyperkalcemie. Exces katecholaminů může také predisponovat pacienty k výskytu arytmií a hypotenzii zprostředkované beta-adrenergní vazodilatací.

Nejvyšší morbidita a mortalita byla u starších pacientů v souvislosti s chronickým předávkováním teofylinem (6, 17, 18). Projevy intoxikace jsou uvedeny v tabulce 7.

Tab. 5. Farmakokinetický profil teofylinu. Upraveno podle (10, 12, 16, 20)

Biologická dostupnost	96 % až 100 %
Vazba na bílkoviny	40–60 %
Clearance (16–60 let)	0,7 ml/min/kg
Extrakční hepatální koeficient	0,1
Distribuční objem	0,45 l/kg
Eliminační poločas	3–9 h, variabilní
Cesta eliminace – ledviny (nezměněno)	10 %
Metabolická (CYP1A2 (majoritně), CYP2E1 a CYP3A4)	90 %
Aktivní metabolit	3-methylxantin (1/10 aktivity parentní látky, někdy se udává 1/5)

Tab. 6. Mechanismy účinku teofylinu. Podle (11)

Neselektivní inhibice fosfodiesterázy (hlavně PDE III a IV)
Antagonismus receptorů adenosinu (A_1 , A_2A , A_2B)
↑ Aktivity histon deacetylázy 2 inhibicí fosfoinositid-3-kinázy-delta
↑ Sekrece IL-10
↑ Apoptózy zánětlivých buněk (neutrofilů, T buněk)
↓ Poly(ADP-ribose)polymerázy-1 (PARP-1)

Tab. 7. Projevy intoxikace teofylinem

Metabolické	Acidóza, hypokalemie, hypofosfatemie, hyperglykemie
Gastrointestinální	Bolest břicha, nevolnost (častěji chronická), nechutenství, zvracení (79–97 % u akutní intoxikace oproti 40–66 % u chronické), akutní vřed
Neurologické	Epileptické paroxysmy (často komplexní a generalizované, ale mohou se objevit i fokální a jednoduché záchvaty), křeče*, bolesti hlavy, agitovanost (akutní intoxikace)
Kardiovaskulární	Sinusová tachykardie, komorové arytmie (2–20 %), vznik fibrilace/flutter síní, hypotenze (častěji u akutní)
Muskuloskeletální	Třes, vzácně rhabdomyolýza 4–7 %
*vysoká mortalita až v 50 % (18, 19)	
*nejčastější příčina úmrtí při intoxikaci teofylinem	

Tab. 8. Shrnutí postupů při předávkování teofylinem. Upraveno podle (20, 21)

Plazmatické koncentrace (cp)	Akutní intoxikace (významné riziko křečí, status epileptikus, smrtelné arytmie při cp ≥ 80–100 mg/l)	Chronická intoxikace (významné riziko závažných arytmií a křečí (pod 6 měsíců a nad 60 let) při cp ≥ 30–40 mg/l)
20–30 mg/l	Jedna dávka aktivního uhlí a monitoring pacienta	
> 30–100 mg/l	Opakované podání aktivního uhlí, každé 2–4 hodiny Opakovaně měřit plazmatické koncentrace	
		Zvážit hemodialýzu (HD) při výskytu nekontrolovatelných záchvatů, při refrakterním šoku, u život ohrožující arytmie (od cp 50–60 mg/l) Zvážit antikonvulzivní terapii profylakticky
> 100 mg/l	Zvážit antikonvulzivní terapii profylakticky	
Kontrola ostatních symptomů intoxikace		
Zvracení	Vysoké dávky ondansetronu (8–12 mg) Ne metoklopramid v monoterapii (nízká účinnost)	
Nevolnost	Gastroprotektce – ranitidin 150 mg, inhibitory protonové pumpy	
Záchvaty	i. v.: Diazepam 0,1–0,3 mg/kg do 15 mg 2. linie – fenobarbital (20 mg/kg do 1000 mg) midazolam, propofol	

Jak postupovat při předávkování

Doporučený postup při intoxikaci teofylinem prakticky shrnuje tabulka 8.

Studie na zvířecích modelech a zdravých dobrovolnících potvrdily, že eliminace teofylinu i jeho i. v. formy – aminofylinu je zvýšena opakovaným podáním aktivního uhlí.

To potvrzuje teorii, že teofylin podléhá zpětné difuzi z krve do střevního lumen, proto se vždy doporučuje podat aktivní uhlí v dostatečné dávce, na které se dobře váže (1 g/kg, maximálně 50 g, lze podat i nasogastrickou sondou) a projímadlo, a to bez ohledu na čas ingesce. Zároveň je třeba zajistit dostateč-

nou hydrataci pacienta. Aktivní uhlí redukuje plazmatický poločas teofylinu i po i. v. podání aminofylinu, a to až o 50%. Tento mechanismus se nazývá „gastrointestinální dialýza“, podstatou je, že se reabsorbovaný teofylin, ale i ještě neabsorbovaný teofylin po p. o. podání ze střevního lumen nevratně vychytává na povrch aktivního uhlí (22, 23, 24). Projímadlo podporuje odchod navázaného komplexu teofylinu a aktivního uhlí.

Při výskytu křečí je lékem volby i. v. diazepam v dávce 0,1–0,3 mg/kg tělesné hmotnosti, až do celkové dávky 15 mg. Při změřených závažně vysokých plazmatických hladinách je nutné vždy zvážit podání profylaktické dávky, neboť rozvoj křečové aktivity může být pro pacienta fatální. Pokud záchvaty přetrvávají i po podání i. v. diazepam, je druhou linií volby i. v. midazolam nebo propofol. Není doporučovaný fenytoin, neboť se ukázal být neúčinný u obětí intoxikace teofylinem při indukovaných záchvatech.

Arytmii a vazodilataci navozenou teofylinem dobře ovlivňuje metoprolol i. v.

U pacientů s přetrvávajícím zvracením je významné zahájit agresivní antiemetickou terapii. Doporučují se vysoké dávky i. v. ondansetronu (počáteční dávka 0,15 mg/kg až do celkové dávky 16 mg), neměl by být použit metoclopramid v monoterapii, neboť byl málo efektivní. Protože teofylin zvyšuje sekreci kyselých žaludečních šťáv, je přínosné přidat gastroprotektu (21, 25).

Vzhledem k fyzikálním a farmakokinetickým vlastnostem molekuly je teofylin vhodným kandidátem na extrakorporální eliminaci léčiva. Hemodialýza (HD) je méně efektivní, proto jsou doporučovány účinnějšími modalitami (hemoperfuze s aktivním uhlím – kde je ovšem vyšší riziko závažných komplikací). Eliminační metoda se doporučuje až u velmi závažných záchvatů, šoku, život ohrožujících arytmií, při koncentracích vyšších než 100 mg/l (u akutní intoxikace) nebo vyšších než 50 mg/l a 60 mg/l (pod 6 měsíců věku nebo nad 60 let; nad 6 měsíců věku a pod 60 let, jednotlivě) u chronické intoxikace. Dále je možné ji zvážit u vzrůstajících plazmatických koncentrací i přes optimální péči při intoxikaci (měřeno po dvou hodinách) a u pacientů, u kterých není možné opakované podání aktivního uhlí. Při rozvinutí závažných nežádoucích účinků se

ovšem prokázalo, že je hemodialýza nedokáže účinně ukončit, proto není ve většině případů doporučena (26).

Terapeutické monitorování teofylinu

Pro teofylin není možné stanovit jeden dávkovací režim vhodný pro všechny pacienty. Farmakokinetika je intra i interindividuálně rozdílná a proměnná řadou faktorů. Hlavní z nich jsou: věk, stravování, přidružená onemocnění, habitus pacienta, kouření, lékové interakce.

Efektivní terapeutické rozmezí specifikované v SPC 8–20 mg/l je poměrně úzké (20). Bez stanovení plazmatických hladin teofylinu může být pro kliniku obtížné určit, zda se jedná o nespecifické příznaky exacerbace plicního onemocnění nebo jiných přidružených onemocnění (nervozita, tachykardie, arytmie, snížená chuť k jídlu a další), nebo zda jsou již projevy intoxikace teofylinem. Stejně tak není možné odhadnout efekt teofylinu podle změn FEV1 (objem vzduchu, který je vydechnutý při usilovném výdechu za první sekundu), neboť bronchokonstrikce je jen jeden z parametrů podílejících se na neprůchodnosti dýchacích cest při astma a CHOPN (podílí se i např. slizniční edém a ucpání hlenem). FEV1 odráží změny všech parametrů v dýchacích cestách a jeho zlepšení je u pacientů individuální.

Pro správnou interpretaci výsledku je potřeba získat další data o pacientovi: demografická data – především věk, váhu a výšku, abúzus – kouření, alkohol, další přidružená onemocnění, konkomitanti medikaci a další faktory, které mohou mít vliv na farmakokinetiku teofylinu. Dále je nutné znát dávkovací schéma a dávku teofylinu, datum a čas odběru krevního vzorku vzhledem k podání teofylinu.

I když SPC stále doporučuje horní mez terapeutického rozmezí 20 mg/l, odborné publikace se kloní k rozmezí pro dospělé mezi 5–15 mg/l (21, 27, 28). SPC teofylinu (aktualizované 13. 8. 2025) nově uvádí nižší doporučené terapeutické rozmezí u dětí (5–12 mg/l).

Terapeutické hladiny mezi 10–15 mg/l již mohou u pacientů navodit bronchodilatační efekt bez projevů závažné toxicity. U některých pacientů mohou být přínosné dokonce

nižší hladiny u mírného astma nebo u neonatální apnoe.

Příkladem nutnosti bezpečnějšího terapeutického rozmezí je kazuistika ženy, které byly změřeny hladiny ještě v terapeutickém rozmezí 17,7 mg/l, a přesto se rozvinuly již závažné nežádoucí účinky – nechutenství, dolní dyspeptický syndrom, hypokalemie, stav po záchvatu generalizovaných tonicko-klonických křečí s poruchou vědomí. Jednalo se o seniorku, 85 let, BMI 33, bez významné osobní anamnézy (nepřítomnost srdečního selhání, jaterní a renální parametry byly normální) a bez předchozí neurologické diagnózy. Stav nebyl hodnocený jako možná souvislost s teofylinem, který byl v chronické medikaci ponechán beze změny dávky. Neboť se jednalo o hodnotu změřenou na konci dávkovacího intervalu, dosažené vrcholové plazmatické hladiny léčiva tedy byly již pro seniorku významně toxické a mělo být na to reagováno v tomto případě již vysazením teofylinu jako značně rizikového léčiva u rozvinutí tonicko-klonických křečí.

Plazmatickou hladinu bychom měli monitorovat vždy při nasazení terapie, při každé změně dávky, při podezření na projev nežádoucích účinků spojených s užíváním teofylinu. Vždy při vzniku nového akutního onemocnění nebo zhoršení průběhu chronického onemocnění, při změně v chronické medikaci, která může interferovat s teofylinem, při zanechání/zahájení kouření nebo při přechodu na elektronické cigarety.

Mírné nežádoucí účinky jako nauzea, nespavost, nechutenství, bolest hlavy, palpitace se mohou vyskytnout již při koncentracích nad 10 mg/l především u rychlé úvodní titrace dávkování teofylinu. Excesivní sekrece žaludeční kyseliny může vyvolat klinické projevy u pacientů s aktivním peptickým vředem. Dilatace dolního jícnového svěrače teofylinem vyvolat/zhoršit gastroezofageální reflux. Závažné neakceptovatelné nežádoucí účinky se mohou projevit již při koncentracích 15 mg/l – nauzea, zvracení, průjem, bolesti žaludku, bolesti hlavy, iritabilita, nervozita, nespavost, sinusová tachykardie. Nad 35 mg/l již stav progreduje k obtížně ovlivnitelným křečovým záchvatům, krvácení z GIT, arytmiím, ventrikulární tachykardii a srdečnímu selhání. U křehkých seniorů se může projevit již při hladinách nad 20 mg/l.

Načasování odběru plazmatických hladin

Při perorálním podání za správný odběr vzorku považujeme odběry po dosažení ustálených plazmatických hladin tedy 30–65 hodin (alespoň 2, ideálně 3 dny, které odpovídají přibližně 5 poločasům po nasazení teofylinu nebo změně dávky) za předpokladu, že nebyly vynechány ani přidány žádné dávky a žádná nebyla užívána v nestejných intervalech. Ideální a nejméně variabilní se jeví odebrat údolní hladinu v tzv. „trough“ ($c_{\min}$), tedy před podáním další dávky. Farmakokinetický software na pracovišti umožňuje zohlednit nepravidelné dávkování i odchylky v časech odběrů vzorků (jiných než $c_{\min}$), následně provést predikci hladin léčiva a navrhnout úpravu dávkování. Účinnost a toxicita teofylinu jsou v úzkém vztahu s dosaženou maximální (vrcholovou) koncentrací ($c_{\max}$), tedy maximálně 3 hodiny (obvykle 1–2 hodiny u nerektařovaných forem) až maximálně 7 hodin po podání dávky retardovaného teofylinu v 12hodinovém dávkovacím intervalu. Dále je důležité během terapie zajistit co nejmenší fluktuaci mezi těmito dvěma vrcholy ($c_{\min}$ a $c_{\max}$). Stanovení maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) je komplikováno variabilitou času jejího dosažení ($T_{\max}$). Tato variabilita je ovlivněna jak lékovou formou přípravku, tak individuálními parametry pacienta, včetně distribučního objemu.

Při intravenózním podání by mělo být preferované kontinuální podání nebo prodloužené infuze, abychom předešli toxickým vrcholům, které ohrožují pacienta rozvojem tachykardie a vznikem křečové aktivity. Při kontinuálním i.v. podání je ideální odebrat vzorek po 4–6 hodinách a 15 min před oděrem zastavit infuzi. Pokud se jedná o intermitentní podání, doporučujeme odběr vzorku po 4. až 5. dávce, „peaková“ koncentrace se stanovuje 30 min po dokapání infuze (29).

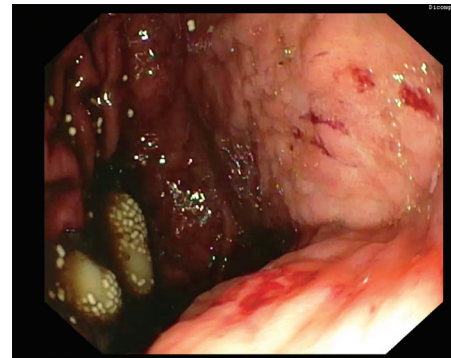
Zajímavým případem nutnosti terapeutického monitorování a kooperace několika odborností byla akutní intoxikace u ženy 59 let. Pacientka udávala, že užívala několik retardovaných kapslí s mikropelletami teofylinu při zhoršující se dušnosti spolu s kombinovaným přípravkem paracetamolu s tramadolem. Žena byla přijata na lůžko intenzivní péče pro významnou sinusovou tachykardii 204/min, hypotenzi

TK 90/60 a opakované intenzivní zvracení s příměsí krve. Pacientka byla významně excitovaná, pociťovala třes celého těla a palpitace. Chronicky užívala teofylin 300 mg 1-0-1. Ostatní chronická medikace byla nevýznamná, v osobní anamnéze dominovala paranoidní schizofrenie a abúzus tramadolu. Byla změřena hladina teofylinu, která byla alarmující přes 100 mg/l. Pro významnou tachykardii byl podán i.v. metoprolol spolu s magnezium sulfátem. Byla zahájena agresivní antiemetická terapie ondansetronem ve vysokých dávkách současně s i.v. pantoprazolem. Jako nespecifické antidotum bylo doporučeno pacientce podat aktivní uhlí s projímadlem, které ovšem pro profuzní zvracení nebylo možné podat ani přes nasogastričnou sondu. Pacientka byla velmi agitovaná, neklidná a nespokojená, proto bylo navrženo podat profylakticky i.m. diazepam 5 mg i jako prevence nekontrolovaných křečí, které mohly hrozit při takto vysokých plazmatických hladinách. Laboratorně dominovala hypokalemie s hyperglykemií. Kontrolní hladiny místo poklesu naznačovaly neustálou tendenci se zvyšovat. Proto bylo klinickým farmaceutem doporučeno provést gastroscopickou laváž pro podezření na tvorbu bezoárů z pozřených kapslí léčiv. Bylo extrahováno 5 objemných konvolutů mikropellet teofylinu a značné množství dalších jiných mikropellet, pravděpodobně tramadolu s paracetamolem, viz obrázek 2. Pod ložiskem bezoárů byly viditelné erytematózní pruhy žaludeční sliznice. Po gastroscopickém výkonu došlo k rychlému poklesu hladin, pacientka přestala zvracet a bylo možné podat suspenzi s aktivním uhlím a projímadlem, které usnadnily rychlý pokles toxických hladin.

Jak ideálně dávkovat teofylin

Terapie teofylinem měla být postupně titrována pro zajištění snášenlivosti a rozvinutí se tolerance na přechodné nežádoucí účinky. Doporučuje se léčbu zahájit poloviční dávkou udržovací terapie, přičemž postupné zvyšování dávky se řídí snášenlivostí pacienta po dobu nejméně jednoho týdne. Obvyklá zahajovací dávka při hmotnosti nad 25 kg je 200 mg po 12 h. Pokud nedojde k požadované odpovědi na léčbu při zahajovacím dávkování a neobjeví se žádné nežádoucí účinky, zahájí se postupná titrace dávek (po 3 dnech) až do uspokojivé klinické od-

Obr. 2. Extrahované bezoáry mikropellet (publikováno s dovolením prim. MUDr. Iva Horného)



povědi. Průměrná udržovací dávka dle SPC je 11–13 mg/kg (IBW – ideal body weight). U obézních pacientů není správné dávkovat teofylin podle celkové tělesné hmotnosti (teofylin se jen omezeně distribuuje do tuku). Při výpočtu dávky se vychází z tzv. ideální hmotnosti pacienta a dále se pokračuje podle plazmatických hladin. Pokud pacient netoleruje zvýšení dávky, snižuje se na poslední tolerovanou hodnotu (20). K dispozici jsou retardované kapsle obsahující mikropellety teofylinu a dále intravenózní přípravek aminofylin, molekulární komplex teofylinu s edaminem. Vlastní účinek zajišťuje po rozpadnutí komplexu samotný teofylin.

U dospělých starších 60 let se nedoporučuje překračovat celkovou denní dávku 400 mg, pokud plazmatické koncentrace neindikují možnost navýšení dávky pro dosažení optimálních hladin.

Můžeme očekávat, že po podání 1 mg/kg teofylinu orálně dojde k navýšení maximální plazmatické koncentrace o 2 mg/l. Obdobně pro i.v. aminofylin, neboť 1 mg aminofylinu je ekvivalentní 0,8 mg teofylinu, podání 1,2 mg/kg povede k nárůstu v plazmě o 2 mg/l (12). Při intravenózním podání je nutné vzít v úvahu předchozí užívání teofylinu a dávku podanou injekčně způsobit změřené plazmatické hladiny. Úvodní dávka je 6 mg/kg IBW (pokud nebyl předtím teofylin pacientem užíván), pomalou infuzí, další udržovací dávka aminofylinu musí být přizpůsobena rizikovým faktorům pacienta. Pro kontinuální infuzi je nutné podat nasycovací dávku (ND) 6 mg/kg, dále pokračovat kontinuální infuzí při udržení plazmatických hladin 10 mg/l. Pokud pacient již teofylin užíval, je nutné pro nasycovací dávku použít následující rovnici:

$ND = (\text{požadovaná plazmatická koncentrace} - \text{změřená koncentrace}) \times Vd (30).$

Edukace pacientů

Při zahájení terapie teofylinem je důležitá správná edukace pacienta:

- Upozornit pacienta na možné zvýšení hladin léčiva a na riziko projevu nežádoucích účinků při vzniku delších horečnatých stavů, infekce, zhoršení chronických onemocnění; na nutnost teofylin dočasně vysadit při déle trvající dyspepsii, zvracení a průjmu. Při dlouhodobé insomnii, rychlé srdeční akci, pocitu palpitací je nutné kontaktovat ošetřujícího lékaře.
- Zjistit historii kouření (zanechání kouření či zahájení kouření cigaret/marihuany, přechod na elektronické cigarety – stejný klinický význam jako týden bez kouření), upozornit pacienta na interakci s alkoholem.

- Při dušnosti si dávky samovolně nenavšovat, ani nezkracovat dávkovací interval. Nenahrazovat zapomenutou dávku léčiva.
- Při nákupu volně prodejných léků informovat, že pacient užívá teofylin, stejně tak ostatní lékařské odbornosti zapojené do jeho péče informovat o užívání teofylinu především při změně chronické medikace.
- Neměnit drasticky dietní návyky, užívat vždy stejně s jídlem nebo nalačno.

Závěr

Pacienti, kteří chronicky užívají teofylin, mají vyšší riziko vzniku závažných nežádoucích účinků již při nižších plazmatických koncentracích. Tedy plazmatické koncentrace nemají spolehlivou prediktivní hodnotu pro rozvoj toxicity a neměly by být hlavním faktorem při vyhodnocení nežádoucích účinků

a rozhodování se o intervenci během intoxikace. Naopak u akutní intoxikace jsou plazmatické koncentrace vhodným prediktorem pro možný rozvoj toxicity (31). Dávka by měla být vždy vysazena při toxických hladinách. V případech, kdy hodnoty dosahují horní hranice doporučeného terapeutického rozmezí, je nezbytná redukce dávky. Mělo by být současně přehodnoceno, zda s dalšími rizikovými faktory pacienta je stále přínosné lék v terapii ponechat. To znamená kvalifikovaně vyhodnotit, jestli stále jeho benefity převažují nad významnými riziky, které s sebou přináší.

Na intoxikaci teofylinem je potřeba myslet vždy, pokud se u pacienta vyskytnou křečové stavy až epileptické záchvaty, agitovanost, tachyarytmie, hypotenze, přetrvávající nevolnost, dyspepsie nebo zvracení, především za současně se vyskytující hypokalemie a hyperglykemie.

LITERATURA

1. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report. [online]. Dostupné na: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
2. 2024 GINA Main Report. [online]. Dostupné na: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
3. Ford PA, Durham AL, Russell RE, et al. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest*. 2010;137(6):1338-1344.
4. Doporučené postupy České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLSJEP pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN, aktualizace 2019. [online]. Available from: <https://www.plic-nilekarstvi.cz/guidelines>.
5. Doporučené postupy České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLSJEP pro diagnostiku a léčbu bronchiálního astmatu, aktualizace 2019. [online]. Dostupné na: <https://www.plicnilekarstvi.cz/guidelines>.
6. Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med*. 1993;119(12):1161-1167.
7. Leopold D, Webb D, Buss DC, et al. The ex vivo plasma protein binding of theophylline in renal disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19(6):823-825.
8. Renton KW, Knickle LC. Regulation of hepatic cytochrome P-450 during infectious disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 1990;68(6):777-781.
9. Lang NP, Butler MA, Massengill J, et al. Rapid metabolic phenotypes for acetyltransferase and cytochrome P4501A2 and putative exposure to food-borne heterocyclic amines increase the risk for colorectal cancer or polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(8):675-682.
10. Ma YJ, Jiang DQ, Meng JX, et al. Theophylline: a review of population pharmacokinetic analyses. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):594-601.
11. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):334-339; discussion 340-341.
12. Hendeles L, Jenkins J, Temple R. Revised FDA labeling guideline for theophylline oral dosage forms. *Pharmacotherapy*. 1995;15(4):409-427.
13. Inwood Laboratories. Theophylline extended-release capsules prescribing information. Inwood, NY; 2005 Mar.
14. Fuhr U, Doeber J, Battula N, et al. Biotransformation of methylxanthines in mammalian cell lines genetically engineered for expression of single cytochrome P450 isoforms. Allocation of metabolic pathways to isoforms and inhibitory effects of quinolones. *Toxicology*. 1993;82(1-3):169-189.
15. Bory C, Baltassat P, Porthault M, et al. Metabolism of theophylline to caffeine in premature newborn infants. *J Pediatr*. 1979;94(6):988-993.
16. Slugg PH, Pippenger CE. Theophylline and its interactions. *Cleve Clin Q*. 1985;52(3):417-424.
17. Shannon M. Hypokalemia, hyperglycemia and plasma catecholamine activity after severe theophylline intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32(1):41-47.
18. Shannon M. Life-threatening events after theophylline overdose: a 10-year prospective analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159(9):989-994.
19. Bahls FH, Ma KK, Bird TD. Theophylline-associated seizures with "therapeutic" or low toxic serum concentrations: risk factors for serious outcome in adults. *Neurology*. 1991;41(8):1309-1312.
20. SPC Euphyllin CR N 100mg, 200mg, 300 mg. [online]. Available from: <https://www.sukl.cz> [cited 2025-11].
21. Perry H. Theophylline poisoning, Uptodate, Literature review current through: Jun 2024 (navštíveno 06/2025).
22. Kulig KW, Bar-Or D, Rumack BH. Intravenous theophylline poisoning and multiple-dose charcoal in an animal model. *Ann Emerg Med*. 1987;16(8):842-846.
23. True RJ, Berman JM, Mahutte CK. Treatment of theophylline toxicity with oral activated charcoal. *Crit Care Med*. 1984;12(2):113-114.
24. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(6):731-751.
25. Ševčík P, Ševela K. Akutní intoxikace a léková poškození v intenzivní medicíně. Praha: Grada; 2011.
26. Shannon MW. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med*. 1997;4(7):674-678.
27. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):901-906.
28. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl):S94-138. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(6):1330.
29. Aronson JK, Hardman M, Reynolds DJ. ABC of monitoring drug therapy. Theophylline. *BMJ*. 1992;305(6865):1355-1358.
30. Aminophylline product label, Medically reviewed by Drugs.com. [online]. Last update on Oct 21, 2024. Dostupné na: <https://www.drugs.com/mtm/aminophylline.html>.
31. Aitken ML, Martin TR. Life-threatening theophylline toxicity is not predictable by serum levels. *Chest*. 1987;91(1):10-14.