

## 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

Strukturálně 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 známé, 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 zvažovaný 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 sklídnajícím 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-dimethylmochovou (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 %
Ciprofloxacin	Inhibice CYP1A2	<b>Vzestup o 40 %</b>
Disulfiram	Podles clearance, inhibicí hydroxylace a demethylace	<b>Vzestup o 50 %</b>
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	<b>Vzestup o 70 %</b>
Interferon alfa	Pokles clearance	<b>Vzestup o 100 %</b>
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	<b>Vzestup o 100 %</b> + 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*