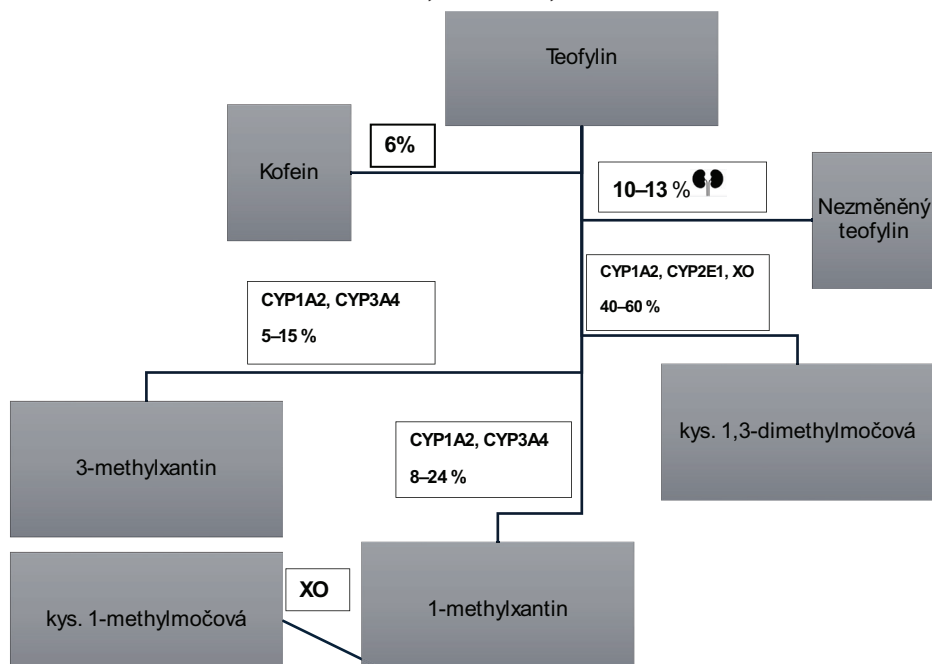


Malé množství, asi 6% molekuly, je N7-metylováno na farmakologicky účinný metabolit kofein. Hydroxylací enzymy CYP2E1 a 3A4 vznikají neaktivní metabolity (14) (Obr. 1). U novorozenců není cesta demethylace a hydroxylace plně rozvinuta. Teofylin u předčasně narozených dětí konvertuje na kofein z 10% až 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 exacerbaci CHOPN s dekompenzací levostranného srdečního selhání (NYHA III) a s tím související kardiorenální 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, nízko 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 dekompenzaci klinického stavu pacienta i při takto opatrném nízkém dávkování. Tento příklad značí významné prodloužení eliminace a kumulaci léčiva při kardiorenálním 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-