

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 neretardovaných 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 prodloužená 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 odběrem 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).

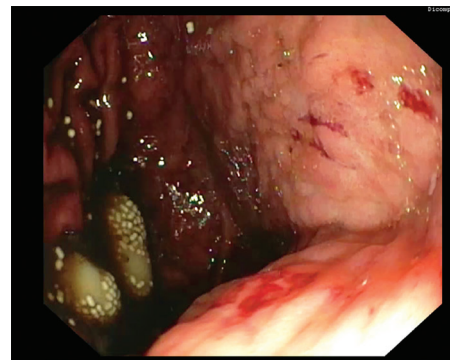
Zajímavým případem nutnosti terapeutického monitorování a kooperace několika odborností byla akutní intoxikace u ženy 59 let. Pacientka udávala, že užívala několik retardovaných kapek s mikropeletami teofylinu při zhoršující se dušnosti spolu s kombinovaným přípravkem paracetamolu s tramadolem. Žena 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 nespolupracující, 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 gastrokopickou laváž pro podezření na tvorbu bezoárů z pozřených kapslí léčiv. Bylo extrahováno 5 objemných konvolutů mikropelet teofylinu a značné množství dalších jiných mikropelet, pravděpodobně tramadolu s paracetamolem, viz obrázek 2. Pod ložiskem bezoárů byly viditelné erytematózní pruhy žaludeční sliznice. Po gastrokopickém 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 rozvínutí 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 mikropelet (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 mikropelety 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 hladině. 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:

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