

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NEŽA RUGELJ

VREDNOTENJE TERAPEVTSKEGA SPREMLJANJA PLAZEMSKIH
KONCENTRACIJ TEOFILINA PRI HOSPITALIZIRANIH BOLNIKI

EVALUATION OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF
THEOPHYLLINE IN HOSPITALIZED PATIENTS

Ljubljana, 2012

Diplomsko nalogo sem opravljala na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Pike Meško Brguljan, spec. med. biok.

Zahvala

Za strokovno vodenje pri izdelavi diplomske naloge se zahvaljujem mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. in somentorici doc. dr. Piki Meško Brguljan, spec. med. biok. Hvala delovni mentorici Katji Trobec, mag. farm. za usmerjanje in pomoč pri delu. Prof. Mitji Košniku, dr. med. se zahvaljujem za strokovne komentarje. Zahvaljujem se tudi Mitji Pišlarju, mag. farm. za izdelavo farmakokinetičnega modela in pomoč pri pisanju. Doc. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm. se zahvaljujem za pomoč pri statistični obdelavi podatkov. Na koncu bi se rada zahvalila tudi staršem in prijateljem, ki so mi stali ob strani in me podpirali.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Pike Meško Brguljan, spec. med. biok.

VSEBINA

POVZETEK	5
SEZNAM OKRAJŠAV	7
1 UVOD.....	9
1.1 TERAPEVTSKO SPREMLJANJE KONCENTRACIJ UČINKOVINE.....	9
1.2 KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN	12
1.2.1 Epidemiologija	12
1.2.2 Dejavniki tveganja.....	12
1.2.3 Etiopatogeneza.....	12
1.2.4 Patofiziologija.....	13
1.2.5 Zdravljenje.....	14
1.2.6 Klinični izidi pri KOPB.....	15
1.3 TEOFILIN	18
1.3.1 Mehanizem delovanja.....	18
1.3.2 Farmakokinetika	19
1.3.3 Terapevtsko spremljanje koncentracij teofilina.....	21
1.3.4 Neželeni učinki in toksičnost.....	21
1.3.5 Farmakokinetične interakcije	22
1.3.6 Bolezni in stanja, ki vplivajo na koncentracijo teofilina	23
1.4 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE, METAANALIZA IN METAREGRESIJA.....	24
1.5 POPULACIJSKA FARMAKOKINETIKA	26
2 NAMEN DELA	29
3 MATERIALI IN METODE	30
3.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE	30
3.2 METAANALIZA IN METAREGRESIJA.....	31
3.3 ZBIRANJE PODATKOV O BOLNIKI	36
3.4 FARMAKOKINETIČNO MODELIRANJE.....	37
3.5 VREDNOTENJE PROCESA TDM	38
3.5.1 Odločitev za TDM.....	38

3.5.2	Vzorčenje v stacionarnem stanju.....	39
3.5.3	Vzorčenje v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje serumske koncentracije teofilina	39
3.5.4	Ukrep.....	40
4	REZULTATI	44
4.1	SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE	44
4.2	METAANALIZA IN METAREGRESIJA.....	46
4.2.1	Metaanaliza.....	46
4.2.2	Metaregresija	47
4.3	PODATKI O BOLNIKI.....	49
4.4	FARMAKOKINETIČNI MODEL	51
4.5	VREDNOTENJE PROCESA TDM	53
4.5.1	Odločitev za TDM.....	53
4.5.2	Časovna pravilnost odvzema vzorca	53
4.5.3	Ukrep.....	54
5	RAZPRAVA.....	58
5.1	ANALIZA LITERATURNIH PODATKOV O TEOFILINU.....	58
5.1.1	Sistematični pregled literature.....	58
5.1.2	Metaanaliza.....	59
5.1.3	Metaregresija	60
5.2	TEOFILIN PRI HOSPITALIZIRANIH BOLNIKI NA KLINIKI GOLNIK KOPA.....	61
5.2.1	Podatki o bolnikih.....	61
5.2.2	Populacijski farmakokinetični model teofilina.....	62
5.2.3	Vrednotenje procesa TDM	63
6	ZAKLJUČKI	66
7	LITERATURA	69

POVZETEK

Terapevtsko spremljanje koncentracije učinkovine (TDM) je definirano kot laboratorijska meritev določenega parametra, ki z ustrezno interpretacijo neposredno vpliva na režim odmerjanja določenega zdravila. Namen TDM je individualiziran način odmerjanja, ki omogoča vzdrževanje serumskih, plazemskih ali krvnih koncentracij določene učinkovine znotraj želenega terapevtskega območja. TDM je smiselno izvajati le pri določenih učinkovinah. Ena izmed njih je teofilin, ki ima ozko terapevtsko območje, njegovi odmerki slabo korelirajo s serumskimi koncentracijami, njegova serumska koncentracija pa dobro korelira z njegovimi terapevtskimi in toksičnimi učinki. Zato je terapevtsko spremljanje koncentracije pri teofilinu ne le smiselno, ampak tudi nujno za doseg optimalne varnosti in učinkovitosti.

Kljub dolgoletni uporabi teofilina pri bolnikih s KOPB v literaturi še vedno najdemo različne podatke za njegovo terapevtsko območje pri tej bolezni, ki pa niso dovolj dobro podprti z rezultati kliničnih študij. Zato smo se odločili, da bomo v prvem delu diplomske naloge s pomočjo sistematičnega pregleda literature zbrali podatke iz do sedaj objavljenih kliničnih študij in poskušali ugotoviti, v katerem območju serumskih koncentracij teofilina so pri bolnikih s KOPB prisotni njegovi želeni in neželeni učinki. Zbrane podatke smo analizirali z metaanalizo in metaregresijo. Ugotovili smo, da je večino kliničnih študij preiskovalo učinkovitost teofilina pri koncentracijah od 28 $\mu\text{mol/L}$ do 83 $\mu\text{mol/L}$, zato o učinkovitosti teofilina v koncentracijskem območju od 83 $\mu\text{mol/L}$ do 110 $\mu\text{mol/L}$ ni na voljo dovolj podatkov. Z metaanalizo smo potrdili, da je peroralna aplikacija teofilina vsaj 7 dni pri bolnikih s stabilno KOPB statistično značilno izboljšala naslednje klinične izide: FEV1, FVC, pO_2 , pCO_2 in VO_2max , ni pa statistično značilno vplivala na PEF, stopnjo dispneje po VAS in prehojeno razdaljo. V koncentracijskem območju teofilina od 53 $\mu\text{mol/L}$ do 102 $\mu\text{mol/L}$ z merategresijo nismo potrdili linearne povezave med logaritmom koncentracije teofilina in njegovim učinkom (izboljšanjem FEV1 oziroma FVC). Na podlagi teh rezultatov ni mogoče opredeliti, katero terapevtsko območje je glede na učinkovitost teofilina bolj upravičeno. Za dokončno postavitev terapevtskega območja za

teofilin bi poleg podatkov o njegovi učinkovitosti potrebovali tudi podatke o njegovi varnosti, ki pa jih je bilo v našem izboru literature premalo.

V drugem delu diplomske naloge smo izvedli retrospektivno raziskavo, v kateri smo ovrednotili proces TDM na kliniki Golnik KOPA. V letu 2010 je bilo opravljenih 431 meritev koncentracij teofilina, ki so pripadale 355 različnim hospitalizacijam. Izmed teh smo jih z randomizacijo izbrali 100, 3 smo zaradi pomanjkljivih podatkov izključili. Ugotovili smo, da zdravniki vzrokov za TDM ne navajajo kljub temu, da bi ta podatek omogočil boljšo interpretacijo izmerjene serumske koncentracije teofilina. Le 36,2% vzorcev za TDM je bilo časovno pravilno odvzetih. Rezultate časovno nepravilno odvzetih vzorcev je brez farmakokinetičnega modela težko pravilno interpretirati. Iz ukrepanja zdravnikov je razvidno, da pri teofilinu veliko pozornost namenjajo varnosti. Previsokih koncentracij je bilo zelo malo, v vseh primerih pa je bil takoj izveden tudi ustrezen ukrep (zmanjšanje odmerka teofilina ali njegova ukinitve). Na laboratorijskem izvidu je kot terapevtsko območje teofilina navedeno območje od 55 $\mu\text{mol/L}$ do 110 $\mu\text{mol/L}$, vendar je iz ukrepov zdravnikov razvidno, da odmerke teofilina prilagajajo na ciljno terapevtsko območje od 28 $\mu\text{mol/L}$ do 83 $\mu\text{mol/L}$. Ukrepanje ob prenizkih koncentracijah teofilina ni vedno ustrezno.

Na podlagi podatkov o bolnikih smo razvili populacijski farmakokinetični model poteka serumskih koncentracij teofilina ter z njegovo pomočjo ponovno ovrednotili ukrepanje zdravnikov glede prilagajanja odmerkov teofilina po meritvi njegove serumske koncentracije. Pomanjkljivost našega modela je majhnost vzorca, na katerem je bil model postavljen (80 serumskih koncentracij pri 53 bolnikih). Z njim nismo mogli dokazati vpliva sočasnih spremenljivk, katerih vpliv je bil dokazan v drugih študijah, zaradi česar sklepamo, da ustreznost modela ni zadostna. Prav tako pri modeliranju nismo uspeli oceniti napak ocen parametrov, zaradi česar so vrednosti z modelom ocenjenih parametrov manj zanesljive. Se pa z modelom ocenjena konstanta eliminacije dobro ujema z literaturnimi podatki. Na podlagi vrednotenja ukrepov pri TDM z modelom smo prišli do podobnega zaključka kot brez modela. Večino bolnikov prejema premajhen odmerek teofilina, njihove povprečne serumske koncentracije teofilina pa so prenizke ali na spodnji meji terapevtskega območja. Ob upoštevanju širšega terapevtskega območja (28 – 110 $\mu\text{mol/L}$), bi morali bolniki za dosego optimalne povprečne koncentracije teofilina (69 $\mu\text{mol/L}$) v povprečju prejemati 170 mg višje dnevne odmerke.

SEZNAM OKRAJŠAV

AUC – površina pod krivuljo (ang. »area under curve«)

cAMP – ciklični adenzin - 3',5'-monofosfat

cGMP – ciklični gvanozin-3',5'-monofosfat

F – obseg absorpcije

FEV1 – forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi

FO – farmacevtska oblika

FRC – funkcionalna rezidualna kapaciteta

FVC – forsirana vitalna kapaciteta

GABA – gama-aminomaslena kislina

IL-8 – interlevkin 8

KOPA – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen

MVS – minutni volumen srca

MCID – minimalna klinično pomembna razlika

NONMEM – nelinearno modeliranje mešanih učinkov (ang. Nonlinear Mixed Effects Modeling)

pO₂(a) – parcialni tlak kisika v arterijski krvi

pCO₂(a) – parcialni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi

PEF – največji pretok zraka med izdihom

PDE – fosfodiesteraza

RV – rezidualni volumen

SCM – postopna gradnja modela sočasnih spremenljivk (ang. »stepwise covariate model building«)

SD – standardna deviacija

TDM – terapevtsko spremljanje koncentracij učinkovine

TI – indeks Tiffeneau

TO – terapevtsko območje

TNF- α – dejavnik tumorske nekroze α

VAS – vizualna analogna lestvica

VO₂max – maksimalna poraba kisika

6-MWT – šestminutni test hoje

12-MWT – dvanajstminutni test hoje

1 UVOD

1.1 TERAPEVTSKO SPREMLJANJE KONCENTRACIJ UČINKOVINE

Terapevtsko spremljanje koncentracije učinkovine (TDM) je na splošno definirano kot laboratorijska meritev določenega parametra, ki z ustrezno interpretacijo neposredno vpliva na režim odmerjanja določenega zdravila. Namen TDM je individualiziran način odmerjanja, ki omogoča vzdrževanje serumskih, plazemskih ali krvnih koncentracij določene učinkovine znotraj želenega terapevtskega območja (1).

TDM je smiselno uporabljati le pri določenih učinkovinah, ki spadajo vsaj v eno izmed naslednjih skupin:

- učinkovine, pri katerih ne moremo izmeriti njihove učinkovitosti oziroma nimamo na voljo dovolj občutljivih metod za merjenje njihove učinkovitosti (Primeri: litij za preprečevanje zagonov pri manični depresiji, fenitoin za preprečevanje krčev, ciklosporin za preprečevanje zavrnitve presajenega organa)
- učinkovine z ozkim terapevtskim območjem (Primeri: litij, ciklosporin, aminoglikozidni antibiotiki, digoksin, teofilin,...)
- učinkovine, za katere je značilna velika interindividualna variabilnost v farmakokinetiki
- učinkovine, pri katerih je farmakokinetika odvisna od koncentracije
- učinkovine, pri katerih težko ločimo med boleznijo in toksičnostjo učinkovine (Primeri: digoksin, aminoglikozidni antibiotiki)
- učinkovine, pri katerih je korelacija med serumsko, plazemsko ali krvno koncentracijo in učinkom boljša od korelacije med odmerkom in učinkom

Proces TDM je sestavljen iz šestih korakov:

1. Odločitev za merjenje plazemskih koncentracij

Za merjenje plazemske koncentracije se odločimo:

- ob uvedbi zdravila

- ob spremembi režima odmerjanja
- če želimo preveriti bolnikovo complianco
- kadar ni učinka in sumimo na subterapevtske koncentracije
- kadar sumimo na toksične koncentracije
- kadar se bolniku spremeni zdravstveno stanje
- ob uvedbi drugih zdravil zaradi možnih interakcij (1) (2)

2. *Biološki vzorec*

Pri vzorcu je zelo velikega pomena čas odvzema vzorca. Praviloma naj bi serumsko, plazemsko ali krvno koncentracijo neke učinkovine merili takrat, ko se je v telesu že vzpostavilo stacionarno stanje, to pomeni po približno petih razpolovnih dobah od pričetka določenega režima odmerjanja. Če gre za učinkovine z dolgim razpolovnim časom in je pri bolniku očistek učinkovine zmanjšán, pri uvedbi zdravila koncentracijo izmerimo še pred nastopom stacionarnega stanja. Enako ravnamo takrat, kadar sumimo, da je prišlo do toksičnih koncentracij.

V obdobju med eno in drugo aplikacijo zdravila koncentracija učinkovine ni konstantna, zato je pomembno, v kateri časovni točki tega intervala bomo odvzeli vzorec. Zaradi večje interindividualne variabilnosti pri absorpciji in distribuciji vzorec navadno jemljemo v fazi eliminacije, najpogosteje pred aplikacijo naslednjega odmerka. Pri antibiotikih nas poleg minimalne koncentracije v stacionarnem stanju zanima tudi maksimalna koncentracija v stacionarnem stanju. Koncentracija učinkovin z dolgim razpolovnim časom (24 ur ali več) se tekom dozirnega intervala ne spreminja pomembno, zato jo lahko izmerimo že po končani distribucijski fazi (npr. 6 do 8 ur po peroralni aplikaciji digoksina).

Poleg časa odvzema vzorca je zelo pomembna tudi pravilna izbira vzorca. Koncentracijo učinkovin najpogosteje merimo v venski krvi, serumu ali plazmi. Pri nekaterih učinkovinah je nujno meriti koncentracijo v polni krvi. Primer take učinkovine je ciklosporin, ki se razporeja med eritrocite in plazmo v odvisnosti od temperature. Pri dojenčkih za TDM uporabljajo kapilarno kri. Poleg krvnih vzorcev se za TDM lahko uporablja tudi slina (1) (2).

3. *Naročanje meritve*

Ob pošiljanju vzorca za merjenje koncentracije je potrebno zraven priložiti naslednje podatke o bolniku, ki bodo kasneje nujno potrebni za interpretacijo rezultata:

- čas odvzema vzorca
- čas aplikacije zadnjega odmerka
- režim odmerjanja (odmerek, dozirni interval, farmacevtska oblika)
- demografski podatki bolnika (spol, starost, rasa, sočasna obolenja)
- sočasna terapija
- vzrok za zahtevo meritve koncentracije
- želeno terapevtsko območje

4. *Meritev v laboratoriju*

Pri meritvah je zelo pomembno, da so izvedene znotraj klinično uporabnega časovnega okvirja. Idealno bi bilo, da bi bili rezultati meritev znani, še preden bolnik prejme naslednji odmerek. Hitro in stroškovno učinkovito merjenje danes omogočajo komercialni kompleti, ki temeljijo na imunokemijskih metodah (npr. FPIA, EMIT).

5. *Pošiljanje rezultatov iz laboratorija*

Laboratorij mora zagotoviti, da preverjene rezultate kar najhitreje pošlje naprej. Poročilo mora poleg rezultatov vsebovati tudi vse podatke naštete pod tretjo točko, ki so bili priloženi vzorcu za analizo.

6. *Klinična interpretacija rezultatov*

Pri interpretaciji rezultatov je zelo pomembno, da poleg izmerjene koncentracije upoštevamo tudi klinični odgovor, demografski in klinični status bolnika, režim odmerjanja in farmakokinetiko učinkovine. Za optimalno interpretacijo rezultatov je zato pomembno sodelovanje zdravnika, farmacevta in laboratorijskega specialista.

1.2 KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN

KOPB je definirana kot bolezensko stanje, za katerega je značilno zmanjšanje pretoka zraka med izdihom, ki je v veliki meri ireverzibilno in običajno progresivno, glavni vzrok zanj pa je nenormalen vnetni odziv pljuč na vdihane dražeče delce ali pline.

1.2.1 Epidemiologija

Med vzroki za smrt v razvitem svetu se KOPB uvršča na četrto mesto in se bo po napovedih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) do leta 2020 povzpela na tretje mesto. Rezultati populacijskih raziskav kažejo, da ima KOPB od 4% do 7% odraslih belcev in od 1% do 3% odraslih belk. Ocenjujejo, da ostane v Evropi bolezen neprepoznana pri 75% bolnikov. Za Slovenijo nimamo natančnih podatkov o številu bolnikov s KOPB, strokovnjaki pa ocenjujejo, da jih je vsaj 50 000 (3). V Sloveniji zaradi KOPB umre 500 do 600 ljudi letno (4).

1.2.2 Dejavniki tveganja

Najpomembnejši dejavnik tveganja za KOPB je vdihovanje dražečih plinov in delcev iz okolja, med katerimi prvo mesto zavzema cigaretni dim. Več kot 90% bolnikov s KOPB je kadilcev ali bivših kadilcev. Tudi pasivno kajenje lahko povzroča KOPB. Na nastanek KOPB verjetno vplivajo tudi različni genetski dejavniki; edini, ki so ga do sedaj uspeli dokazati, je prirojeno pomanjkanje α 1-antitripsina. Tveganje za razvoj KOPB povečujejo tudi zavrta rast pljuč in manjša največja dosežena pljučna funkcija zaradi škodljivih vplivov med nosečnostjo ali v otroštvu ter astma in bronhialna preodzivnost na nespecifične dražljaje (5).

1.2.3 Etiopatogeneza

Večino patoloških sprememb pri KOPB posredujejo vnetni mediatorji, ki nastajajo pri prekomernem vnetnem odzivu na vdihane delce ali pline. Kronično vnetje zajame dihalne poti, alveole in pljučne žile. V stabilnem obdobju bolezni je povečano predvsem število makrofagov, nevtrofilcev in limfocitov T CD8+, med zagoni pa poraste tudi število eozinofilcev. Aktivirani makrofagi sproščajo kemotaktični peptid za monocite in druge vnetne mediatorje, kot so TNF- α , IL-8, levkotrien B4 ter kemokine za limfocite T CD8+. Poleg vnetja so v patogenezi KOPB pomembni tudi povečano razmerje med proteazami in njihovimi inhibitorji, oksidativni stres ter apoptoza v pljučih (4) (5).

1.2.4 Patofiziologija

KOPB se kaže kot kronični bronhitis (hipersekretorni proces), bolezen malih dihalnih poti (obstruktivni proces) in emfizem (destruktivni proces) (6).

Pri kroničnem bronhitisu prihaja do nabiranja sluzi v dihalnih poteh, kar je posledica povečanja sluznih žlez, metaplazije dihalnega epitelija, povečanega izločanja sluzi ter okvare mukociliarnega sistema. Predvsem pri razvoju bronhitičnega tipa KOPB se te spremembe pojavijo prve in se v klinični sliki bolnika izražajo kot produktiven kašelj.

Bronhiolitis je vnetje v perifernih dihalnih poteh, ki imajo notranji premer manjši od 2 mm. Kronično vnetje povzroči nastanek fibroze in povečanje količine gladkomišičnih celic. Zaradi tega se zoži svetlina malih dihalnih poti, kar povzroča stalno bronhialno obstrukcijo. K dodatnemu oženju svetline prispeva tudi povečana produkcija sluzi.

Pljučni emfizem nastane zaradi destrukcije pljučnega parenhima, ki je posledica povečanega razmerja med proteazami in antiproteazami ter apoptoze celic perifernih bronhiolov in alveolov. Propad elastičnih vlaken poveča podajnost pljuč, zaradi česar se podaljša faza izdiha.

Najpomembnejši značilnosti KOPB sta zmanjšan pretok zraka med izdihom in posledično ujetje zraka. Pri bolnikih s prevladujočim emfizemom je pretok zraka med forsiranim izdihom zmanjšan predvsem zaradi povečane podajnosti pljuč, ki je posledica izgube elastičnega tkiva. Pri bolnikih s prevladujočim bronhitisom in bronhiolitisom pa je pretok zraka zmanjšan zaradi povečanega upora v dihalnih poteh. V začetnih stopnjah bolezni je povečan upor predvsem posledica nastanka fibroze v perifernih dihalnih poteh, v kasnejših stopnjah pa tudi nabiranja sluzi v centralnih dihalnih poteh.

Pri bolnikih s KOPB sta povečana rezidualni volumen (RV) in funkcionalna rezidualna kapaciteta (FRC). RV in FRC začneta naraščati zaradi zmanjšane elastičnosti pljuč ter prezgodnjega zapiranja dihalnih poti pri izdihu (3) (5) (6).

1.2.5 Zdravljenje

Osnovni namen zdravljenja pri KOPB je upočasniti napredovanje bolezni, lajšati simptome, izboljšati prenašanje naporov, izboljšati splošno zdravstveno stanje, preprečiti in zdraviti zaplete ter poslabšanja in zmanjšati umrljivost (5).

Pri bolnikih s KOPB, ki kadijo, je glavni ukrep zdravljenja opustitev kajenja. Takoj ko začne bolnik poročati o občasnem pojavljanju simptomov, kot so kašelj, dispneja in produkcija sputuma, mu je potrebno uvesti bronhodilatator. Najpogosteje se uporabljajo kratkodelujoči β -agonisti, dobro alternativo pa predstavljajo kratkodelujoči antiholinergiki. Ko postanejo simptomi pri bolniku pogostejši, bolj omejujoči za njegovo vsakdanje življenje in vplivajo na njegovo kvaliteto spanja, se pogosto uporabljajo kombinacije kratkodelujočih β -agonistov in kratkodelujočih antiholinergikov. Za dolgodelujoči bronhodilatator se navadno odločimo takrat, ko so simptomi pri bolniku stalno prisotni. Dolgodelujoči bronhodilatator je lahko β -agonist ali antiholinergik. Poleg dolgodelujočega bronhodilatatorja za redno vsakodnevno uporabo naj bi imel bolnik vedno tudi kratkodelujoči bronhodilatator, ki ga uporablja po potrebi. Kadar tudi to ne zadostuje, lahko terapiji dodamo še inhalacijske glukokortikoide, vendar ti koristijo le nekaterim bolnikom s KOPB (7). Pri zelo težki obliki KOPB v respiratorni insuficienci je potrebno poleg že omenjenih načinov zdravljenja dodatno uvesti tudi trajno zdravljenje s kisikom na domu (5). Teofilin se lahko doda v katerikoli stopnji bolezni kot alternativna terapija z bronhodilatatornimi in drugimi učinki (8).

Pri poslabšanju KOPB je potrebno razmisliti o dodatku teofilina v obliki aminofilina za intravensko aplikacijo. Aminofilin ima minimalen vpliv na pljučno funkcijo, vendar izboljša vzdržljivost dihalnih mišic. Poleg tega dodamo tudi glukokortikoide peroralno ali intravensko za obdobje 3 do 10 dni. Antibiotike predpišemo le bolnikom, ki med poslabšanjem več in bolj gnojno izkašljejejo (9).

Za bolnike s KOPB je priporočljivo cepljenje proti gripi. Cepljenje proti pnevmokoku se priporoča bolnikom, ki so stari 65 let ali več ter bolnikom mlajšim od 65 let, katerih FEV1 je manj kot 40% predvidenega FEV1 (3).

Poleg zdravljenja z zdravili je pomembno tudi izobraževanje bolnikov, telesne vaje in svetovanje o prehrani. Izobraževanje bolnika poveča sposobnost obvladovanja bolezni in izboljša kakovost življenja. Bolnik mora biti seznanjen z naravo bolezni: kaj jo povzroča,

kako napreduje, kako jo lahko preprečujemo, kako upočasnimo poslabševanje pljučne funkcije, kakšni so možni zapleti ter kakšne so možnosti zdravljenja (5). Namen telesne vadbe je zmanjšati telesno oslabelost (3). Svetovanje o prehrani je za bolnike s KOPB zelo pomembno, saj je kar 25% bolnikov premalo prehranjenih. Tako premajhna kot tudi prevelika prehranjenost vpliva na poslabšanje simptomov, splošno slabše počutje in prognozo bolezni. Zmanjšan indeks telesne mase je neodvisen dejavnik tveganja za povečano smrtnost (5).

1.2.6 Klinični izidi pri KOPB

Za ocenjevanje kliničnih izidov pri KOPB je zlati standard dolgo predstavljalo merjenje pljučne funkcije, še posebej FEV1. Čeprav je merjenje pljučne funkcije tudi danes zelo pomembno, se vedno bolj poudarja pomen drugih kliničnih izidov, kot so telesna zmogljivost, simptomi, frekvenca akutnih poslabšanj, kvaliteta življenja in umrljivost. Ti slabo korelirajo s FEV1 in zato predstavljajo pomembno dodatno informacijo o teži bolezni oziroma vplivu terapije na potek bolezni (7). Vpliv intervencije na bolezen pogosto težko ocenimo le na podlagi statistične značilnosti med placebom in intervencijo, saj lahko statistično značilna razlika predstavlja le malo praktične koristi za bolnika. Zato je pri oceni učinkov določenega zdravila koristno, da za posamezne klinične izide poznamo najmanjšo klinično pomembno razliko (MCID). Gre za najmanjšo razliko pri kliničnem izidu, ki jo bolnik zazna kot koristno in ki bi v odsotnosti neželenih učinkov in dodatnih stroškov narekovala uvedbo tega zdravila pri bolniku (10).

1.2.6.1 Pljučna funkcija

Pri ocenjevanju učinkovitosti teofilina se še danes najpogosteje uporablja merjenje pljučne funkcije in pljučnih volumnov. Večino meritev se izvaja v fazi forsiranega izdiha, saj je prav zmanjšan pretok zraka med forsiranim izdihom eden izmed glavnih omejujočih dejavnikov pri bolnikih s KOPB (7).

FEV1 je volumen zraka, ki ga preiskovanec izdiha v prvi sekundi forsiranega izdiha. Zaradi svoje natančnosti in dobre ponovljivosti je meritev FEV1 najpogostejša metoda za diagnosticiranje, spremljanje in določanje stopnje KOPB, uporabna pa je tudi pri ocenjevanju odgovora bolnika na terapijo. FEV1 je najprimernejši parameter za ugotavljanje bronhodilatatornega učinka zdravil, vendar pa je potrebno upoštevati, da odsotnost učinka na FEV1 ne pomeni hkrati tudi odsotnost koristi bronhodilatatorja za bolnika. Zmanjšana pljučna funkcija je sicer pomemben dejavnik tveganja za umrljivost,

vendar spremembe FEV1 slabo korelirajo z drugimi kliničnimi izidi pri KOPB, kot na primer pljučnimi volumni, telesno zmogljivostjo, stopnjo dispneje, frekvenco akutnih poslabšanj in kakovostjo življenja. MCID za FEV1 ni točno določena, znašala pa naj bi od 100 do 140 mL (7) (11) (12).

FVC ali forsirana vitalna kapaciteta je volumen zraka, ki ga preiskovanec izdihne iz pljuč po maksimalnem vdihu in forsiranem izdihu. Problem preiskave je v tem, da nekateri bolniki niso zmožni popolnega izdiha, zato prihaja pri meritvah FVC do napak in slabše ponovljivosti. Kot klinični izid je najpogosteje v uporabi razmerje med FEV1 in FVC, ki ga imenujemo Tiffneaujev indeks.

PEF je največji pretok zraka med izdihom. Pomembna prednost PEF je v tem, da je naprava za merjenje (peak-flow-meter) primerna za uporabo doma, zato si lahko bolniki PEF merijo večkrat na dan. Slabost je slaba ponovljivost in razlike v izmerjenem pretoku med različnimi napravami (11).

1.2.6.2 Dispneja

Kljub temu, da diagnoza in kategorizacija KOPB navadno temeljita na objektivnem merjenju obstrukcije, je za bolnika in zdravnika klinično najpomembnejši parameter dispneja. Dispneja je namreč najpogostejši razlog, zaradi katerega bolniki poiščejo zdravniško pomoč, hkrati pa je tudi simptom, ki bolnike najbolj ovira pri vsakdanjem življenju. Kljub temu, da je dispneja podobno kot FEV1, FVC in PEF merilo zmanjšanja pretoka zraka, slabo korelira s rezultati navedenih testov pljučne funkcije. Dispnejo lahko merimo na več različnih načinov (7) (11).

MRC (Medical Research Council) lestvica je petstopenjska lestvica, ki stopnjo dispneje ocenjuje glede na to, kako ta vpliva na vsakodnevne aktivnosti. Klinično je uporabna pri prvi opredelitvi teže simptoma in tudi kot kriterij za stopnjo telesne okvare, ni pa primerna za oceno odziva na zdravljenje ali za merjenje v času akutnih poslabšanj KOPB.

BDI (Baseline dyspnea index) služi kot ocena stopnje dispneje v določenem trenutku, TDI (Transition dyspnea index) pa kot ocena sprememb v dispneji tekom določenega časa. BDI in TDI v primerjavi z drugimi lestvicami za oceno dispneje najbolje korelirata s šestminutnim testom hoje, kakovostjo življenja, anksioznostjo, depresijo in pljučno funkcijo. Uporabna sta tudi kot ocena odziva na zdravljenje zato se pogosto uporabljata v kliničnih študijah.

Za oceno dispneje med naporom se uporabljata vizualna analogna lestvica (VAS) in Borgova lestvica. Vizualna analogna lestvica je 100 mm dolga vertikalna ali horizontalna črta, na kateri bolnik sam označi točko, ki ustreza stopnji dispneje pri njem. Borgova lestvica je zelo podobna, le da namesto številčnega traku uporablja opisne ocene za občutek dispneje (13) (11) (7). Minimalna klinično pomembna razlika pri posamezni lestvici je podana v tabeli (Preglednica I).

Preglednica I. MCID pri dispneji (11)

Lestvica za merjenje dispneje	Minimalna klinično pomembna razlika
TDI	1 enota
VAS	2 enoti
Borgova lestvica	10-20 mm

1.2.6.3 Telesna zmogljivost

6-minutni test hoje (6-MWT) je vzdržljivostni test, katerega rezultat je razdalja, ki jo preiskovanec prehodi v 6 minutah. Test je enostaven in poceni, saj za izvedbo ne potrebujemo nobenih tehničnih pripomočkov. Prednost testa je tudi v tem, da posnema dnevno aktivnost pri bolnikih. Prehojena razdalja v 6 minutah zelo dobro korelira z maksimalno porabo kisika ter je dober napovednik umrljivosti. Omejitev tega testa je predvsem slaba robustnost, saj lahko številni faktorji vplivajo na rezultate. Minimalna klinično pomembna razlika za 6-minutni test hoje znaša od 37 do 71 m (11) (12).

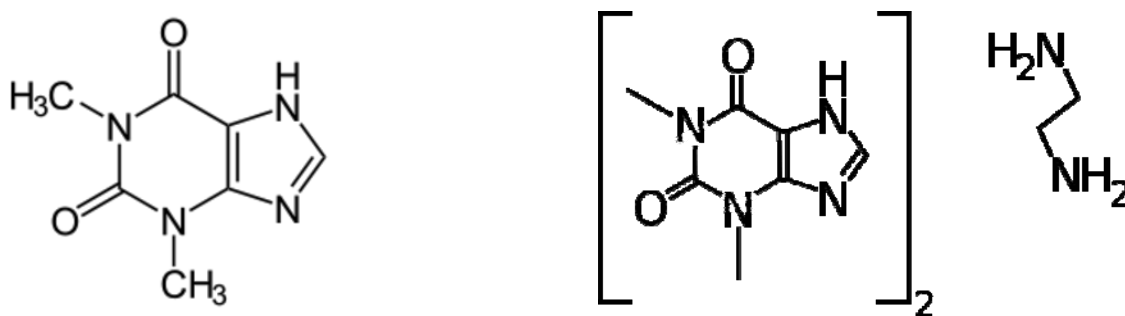
Maksimalno aerobno zmogljivost izmerimo tako, da pri preiskovancu postopoma povečujemo intenziteto aktivnosti do največje, ki jo še lahko prenese. V tej točki izmerimo največjo moč [W] in maksimalno porabo kisika [L/min]. Maksimalna poraba kisika (VO₂max) je največja količina kisika, ki jo lahko telo porabi med aktivnostjo. Je dober napovednik umrljivosti pri bolnikih s KOPB (12).

1.2.6.4 Plinska analiza arterijske krvi

Parcialna tlaka O₂ in CO₂ v arterijski krvi slabo korelirata z obstrukcijo, saj nanju poleg sprememb v pljučih v večji meri vplivajo tudi drugi faktorji, kot na primer minutna ventilacija, minutni volumen srca in poraba kisika. pO₂(a) se uporablja za napovedovanje umrljivosti pri hospitaliziranih bolnikih z akutnim poslabšanjem, uporaben pa je tudi za ocenjevanje odziva na zdravljenje pri hujših oblikah KOPB (11).

1.3 TEOFILIN

Teofilin (Slika 1) je ksantinski alkaloid, drugo ime zanj je tudi 1,3-dimetilksantin. Je šibko kisel in tvori soli z bazami. Teofilin se lahko vgrajuje v peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem, zaradi slabe topnosti v vodi pa ni primeren za tvorbo vodnih raztopin za intravensko aplikacijo. V raztopinah za injiciranje se zato uporablja aminofilin (Slika 1), ki je v vodi veliko bolje topen. Pri sobni temperaturi se aminofilin nahaja v obliki rumenkastih kristalov. Ti so sestavljeni iz teofilina in etilendiamina, torej gre za večkomponentne kristale. Aminofilin ima dve različni kristalinični obliki – hidratno in brezvodno. Hidratna oblika aminofilina tvori sol, brezvodni aminofilin pa se v 75% nahaja v obliki soli, v 25% pa v obliki kokristalov (14).



Slika 1. Strukturni formuli teofilina (levo) in aminofilina (desno)

1.3.1 Mehanizem delovanja

Teofilin deluje spazmolitično in protivnetno, ima pa tudi hemodinamske in ekstrapulmonalne učinke. Mehanizem njegovega delovanja v območju terapevtskih koncentracij še ni dokončno pojasnjen, je pa znano, da je inhibitor fosfodiesteraz in antagonist na adenzinskih in prostaglandinskih receptorjih (15).

Spazmolitično delovanje

Teofilin sprošča gladke mišice bronhov, koronarnih arterij, mišičnih in ledvičnih krvnih žil, mišice uretre, kardioezofagealnega sfinktra in žolčevodov (15). V terapiji najpogosteje uporabljajo njegovo bronhodilatatorno delovanje, do katerega pride zaradi neselektivne inhibicije družine fosfodiesteraz (PDE). V človeških dihalnih poteh so potrdili prisotnost PDE 1, 2, 3, 4 in 5 (16). PDE3 in PDE4 razgrajujeta ciklični adenzin monofosfat (cAMP), zato pride pri inhibiciji teh dveh encimov do povišanja koncentracije cAMP. cAMP in cGMP znižujeta intracelularno koncentracijo kalcijevih ionov in preko inhibicije lahke

verige miozin kinaze zmanjšujeta fosforilacijo miozina, zaradi česar pride do relaksacije gladkih dihalnih mišic.

Protivnetno delovanje

Ugotovili so, da se PDE4 izraža v večini vnetnih celic, zato je protivnetno delovanje teofilina verjetno posledica inhibicije PDE4. Že pri nižjih koncentracijah teofilin zmanjšuje infiltracijo eozinofilcev in CD4+ limfocitov v dihalnih poteh. Poleg tega inhibira proliferacijo limfocitov T ter inducira apoptozo eozinofilcev in nevtrofilcev. Študije so pokazale, da naj bi teofilin zmanjšal tudi produkcijo reaktivnih kisikovih zvrsti v makrofagih in sproščanje vnetnih mediatorjev iz epitelijskih celic. Pri terapevtskih koncentracijah teofilin zavira ekspresijo vnetnih genov tako, da aktivira histon deacetilazo (17) (18). Pri koncentracijah večjih od 110 $\mu\text{mol/L}$ teofilin dokazano zmanjšuje preko adenzina aktivirano sproščanje vnetnih mediatorjev iz mastocitov (19). Poleg tega teofilin pospešuje mukociliarni transport, ker pospešuje izločanje sluzi in surfaktanta ter spodbuja gibanje epitelijskih migetalk (15).

Hemodinamski učinki

Teofilin deluje na srčno mišico pozitivno inotropno in kronotropno, povečuje iztisni delež desnega prekata, povečuje minutni volumen srca (MVS) in zmanjšuje upor v pljučnem žilju (15).

Ekstrapulmonarni učinki

Ekstrapulmonarni učinki teofilina so vezani na delovanje teofilina izven dihalnih poti. Teofilin preko nespecifičnega antagonizma na adenzinskih receptorjih spodbuja respiratorni center v primeru hipoksije in povečuje kontraktilnost diafragme (19).

1.3.2 Farmakokinetika

1.3.2.1 Absorpcija

Teofilin se hitro in popolnoma absorbira, če ga apliciramo v obliki raztopine ali tablet s takojšnjim sproščanjem (19). Dokazali so tudi, da obseg absorpcije ni odvisen od dela gastrointestinalnega trakta, v katerem poteče absorpcija (20). Pri farmacevtskih oblikah (FO) s podaljšanim sproščanjem sta hitrost in obseg absorpcije odvisni od posamezne

formulacije (19) (21). Biološka uporabnost teofilina v kapsulah s podaljšanim sproščanjem znaša nekaj več kot 70% (22) (23). Absorpcijo teofilina iz FO s podaljšanim sproščanjem lahko upočasnijo hrana, še posebej, če gre za masten obrok (24). Študija, ki je preučevala absorpcijo teofilina iz farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem za enkrat dnevno aplikacijo, je pokazala, da hrana ni bistveno vplivala na absorpcijo pri odraslih, je pa aplikacija te FO na tešče pri nekaterih otrocih povzročila sprostitev celotnega odmerka naenkrat («dose-dumping») (25).

1.3.2.2 Distribucija

Teofilin se porazdeljuje predvsem v ekstracelularno tekočino. Navidezni volumen distribucije znaša po literaturnih podatkih od 0,3 L/kg do 0,7 L/kg (26) (27) (28) (23). Teofilin je v maščobi slabo topen in se v večji meri ne porazdeljuje v maščobno tkivo, zato je navidezni volumen distribucije pri debelih ljudeh manjši. Začetni odmerek teofilina pri debelih posledično bolj pravilno izračunamo iz idealne telesne teže kot iz dejanske (29). Vezava na plazemske proteine znaša od 40% do 60% (30) (31). Teofilin prehaja prek krvno-možganske pregrade in placente ter se izloča v materino mleko.

1.3.2.3 Metabolizem

90% teofilina se presnavlja v jetrih preko sistema citokromov P450. CYP-450 1A2 katalizira N-demetilacijo teofilina do 1-metilksantina in 3-metilksantina, ki je aktiven metabolit in deluje bronhodilatatorno. CYP-450 3A3 in CYP-450 2E1 pa katalizirata 8-hidroksilacijo teofilina do 1,3-dimetil sečne kisline. Približno 6% teofilina se N-metilira in nastane kofein, ki je tudi aktiven. Pri odraslih ga zaradi majhnih koncentracij navadno ne moremo zaznati, pri novorojenčkih pa se lahko akumulira in izraža farmakološko delovanje (32).

1.3.2.4 Eliminacija

90% teofilina se v metabolizira v jetrih, 10% pa se ga nespremenjenega izloči skozi ledvica (21). Hitrost eliminacije teofilina med posamezniki zelo variira, pri posameznem pacientu pa je dokaj konstantna, kadar ne prihaja do interakcij z drugimi zdravili ali do patofizioloških stanj (19). Za konstanto eliminacije najdemo v literaturi zelo različne vrednosti, in sicer od $0,062 \text{ h}^{-1}$ do $0,200 \text{ h}^{-1}$ (26) (33-38).

1.3.3 Terapevtsko spremljanje koncentracij teofilina

Teofilin je učinkovina z ozkim terapevtskim območjem. Včasih je terapevtsko območje teofilina znašalo od 55 $\mu\text{mol/L}$ do 110 $\mu\text{mol/L}$, saj naj bi v tem koncentracijskem območju teofilin izkazoval bronhodilatatorni učinek in imel hkrati minimalne možne neželene učinke. Danes nova spoznanja o delovanju teofilina narekujejo širitev njegova terapevtskega območja, in sicer od 28 $\mu\text{mol/L}$ do 110 $\mu\text{mol/L}$, saj naj bi teofilin že pri koncentracijah od 28 $\mu\text{mol/L}$ do 55 $\mu\text{mol/L}$ deloval protivnetno. Poleg širitve terapevtskega območja v literaturi pogosto zasledimo tudi pomik terapevtskega območja proti nižjim koncentracijam (od 28 do 83 $\mu\text{mol/L}$), pri katerih je tveganje za neželene učinke manjše.

Odmerki teofilina slabo korelirajo s serumskimi koncentracijami zaradi velike variabilnosti njegovega metabolizma, saj vstopa teofilin preko encima CYP-450 1A2 v številne interakcije z drugimi učinkovinami. Serumske koncentracije teofilina pa dobro korelirajo z njegovimi terapevtskimi in toksičnimi učinki. Vse to so razlogi, da je pri teofilinu smiselno terapevtsko spremljanje koncentracij (38) (39). Tako pri FO s takojšnjim sproščanjem kot tudi pri FO s podaljšanim sproščanjem je najbolj primeren čas za odvzem vzorca tik pred naslednjo aplikacijo. Poleg tega je pomembno, da koncentracijo merimo v stacionarnem stanju, kar pomeni vsaj 2 dni po začetku jemanja oziroma po spremembi režima odmerjanja (38) (40).

1.3.4 Neželeni učinki in toksičnost

Slaba stran uporabe teofilina so pogosti neželeni učinki. Najpogosteje se pojavijo kardiovaskularni zapleti, in sicer tahiaritmije in padeč krvnega tlaka. Poleg tega vodi predoziranje teofilina tudi do drugih sprememb, zaradi katerih lahko pride do ishemije ali srčnega infarkta (41). Mehanizem ni popolnoma pojasnjen, je pa kardiotoksičnost verjetno povezana tako z inhibicijo PDE3 kot z antagonizmom na adenozijskih receptorjih (41) (17) (32). Že v območju terapevtskih koncentracij so pogosti glavoboli, vznemirjenost, razdražljivost in vrtoglavica, pri previsokih koncentracijah pa pride do krčev, tremorja in delirija (42) (43). Do krčev lahko prihaja pri osebah, ki sicer nimajo epilepsije, pri tistih, ki jo imajo, pa se nevarnost krčev zaradi teofilina poveča (44). Glavobol je verjetno posledica inhibicije PDE, povečana psihomotorna aktivnost pa antagonizma na adenozijskih receptorjih (17). Že pri terapevtskih koncentracijah se pri teofilinu pojavljajo tudi

gastrointestinalne motnje, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska (43). Za slabost je odgovorna inhibicija PDE4 v centru za bruhanje (17). Drugi neželeni učinki teofilina so še povečana diureza in vročina, pojavijo pa se lahko tudi nekatere metabolne motnje in motnje v ravnovesju elektrolitov (hipokalemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiperurikemija) (45). Redek neželen učinek, ki se lahko pojavi pri teofilinu, je tudi jecljanje. Vzrok je verjetno povečano sproščanje dopamina zaradi antagonizma na adenzinskih in GABA receptorjih (46).

Pri manj resnih zastrupitvah s teofilinom je primerna aplikacija aktivnega oglja ali izpiranje želodca, pri hujših pa hemoperfuzija ali hemodializa (45). Zaradi obsežne vezave teofilina na proteine pa hemoperfuzija in hemodializa pri zelo visokih koncentracijah teofilina nista dovolj učinkoviti. V takih primerih lahko uporabimo sistem MARS (molecular adsorbent recirculating system) za dializo jeter, pri katerem vodimo kri skozi skoncentrirane prazne človeške albumine, ki nase vežejo teofilin (47).

1.3.5 Farmakokinetične interakcije

Večino interakcij med teofilinom in drugimi učinkovinami poteka na ravni metabolizma. Učinkovine, ki inhibirajo tiste encime CYP-450 v jetrih, preko katerih se presnavlja teofilin, zmanjšujejo njegov očistek. Koncentracija teofilina v telesu lahko ob sočasni uporabi teh zdravil naraste, ni pa nujno, saj so interindividualne razlike zelo velike. Zato je potrebno spremljati serumsko koncentracijo teofilina in iz rezultatov ugotoviti, ali je potrebno zmanjšanje odmerka teofilina ali ne (48). Učinkovine, pri katerih se očistek teofilina lahko zniža od 30% do 50%, so cimetidin (49), ciprofloksacin (50), enoksacin, eritromicin (51) (52), fluvoksamin (53) (54), propranolol (55), tiabendazol (56) in tiklopidin (57). Pri verapamilu je stopnja inhibicije CYP450 sorazmerna z njegovim odmerkom (58) (59). Pri sočasnem jemanju pentoksifilina (60) in kofeina prav tako lahko pride do povečane koncentracije teofilina. V tem primeru gre za komeptitivno inhibicijo encimov CYP-450, saj metabolizem vseh treh poteka preko teh encimov. Pri kofeinu je poleg tega pomembno še to, da se kofein v telesu metabolizira do teofilina in tudi na ta način povečuje njegovo koncentracijo (21) (32).

Učinkovine, ki inducirajo tiste encime CYP-450, preko katerih se presnavlja teofilin, povečujejo očistek teofilina in znižujejo njegovo serumsko koncentracijo. Maksimalni

učinek indukcije jetrnih encimov nastopi po 2 do 4 tednih (48). Primeri takih učinkovin so fenitoin (61) (62) (63), fenobarbital (64) (65), karbamazepin (66), moricizin (67), primidon, rifampin (68) (69) (70) in ritonavir. Induktorji CYP-450 1A2 se nahajajo tudi v cigaretnem dimu, zato je pri kadilci pogosto potreben večji odmerek teofilina (71).

1.3.6 Bolezni in stanja, ki vplivajo na koncentracijo teofilina

Očistek teofilina je pogosto zmanjšan pri srčnem popuščanju (72) (73) in t.i. »cor pulmonale« (74). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem srce ni zmožno zagotavljati zadostnega pretoka krvi skozi jetra, zato jetra niso dovolj dobro oskrbovana s kisikom. Tako zmanjšan pretok kot tudi pomanjkanje kisika naj bi vplivala na znižanje jetrnega očistka teofilina (75). Možen vzrok za zmanjšanje jetrnega očistka teofilina je tudi zastajanje venske krvi v jetrih, ki je prav tako posledica srčnega popuščanja. Zastoj krvi povzroča jetrno fibrozo in jetrno cirozo ter zmanjšuje jetrno funkcijo, zato sta metabolizem in eliminacija okrnjena (76).

Več kot 90% teofilina se presnavlja v jetrih, zato je pri jetrni cirozi, akutnem hepatitisu in holestazi očistek teofilina zmanjšan. Ugotovili so, da je presnova teofilina odvisna predvsem od funkcije jeter in manj od pretoka krvi skozi jetra (77) (78). Kljub temu rezultati večine funkcijskih testov jeter slabo korelirajo z očistkom teofilina (79) (80).

Hipoksemija naj bi zmanjšala sintezo encimov CYP-450 1A1 in CYP-450 1A2 ter na ta način upočasnila metabolizem teofilina. Tudi v času virusnih infekcij je metabolizem teofilina zmanjšan, vendar učinek hipoksemije in virusnih infekcij na očistek teofilina ni aditiven (81).

Bolniki s cistično fibrozo imajo povečano aktivnost encimov CYP-450 1A1, 3A3 in 2E1, zato je pri njih očistek teofilina povečan (82) (83) (84). Povečan očistek teofilina imajo tudi ljudje s povečanim delovanjem ščitnice (85).

1.4 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE, METAANALIZA IN METAREGRESIJA

Sistematični pregled literature je metoda pregleda literature, povzemanja in zbiranja kvalitativnih dokazov o nekem raziskovalnem problemu (86). Metaanaliza je statistična analiza, v kateri združujemo rezultate več med seboj primerljivih raziskav, ki jih predhodno zberemo s sistematičnim pregledom literature. V primerjavi s posameznimi raziskavami ima metaanaliza večjo statistično moč in večjo natančnost, saj se z združevanjem raziskav poveča vzorec. Poleg tega nam metaanaliza omogoča, da odgovorimo na širše zastavljena vprašanja, na katera ne moremo odgovoriti na podlagi rezultatov posameznih raziskav, ki so izvedene na ožji skupini preiskovancev. Največji pomen metaanalize pa je v tem, da lahko z njeno pomočjo kvantitativno opredelimo skupen učinek več raziskav, katerih učinki si med seboj na videz nasprotujejo (87). Raziskave, katerih ocene velikosti učinka so bolj natančne, imajo v metaanalizi večjo težo in tako prispevajo več h končnemu rezultatu metaanalize. Na natančnost raziskav vplivajo predvsem velikost in homogenost vzorca ter zasnova raziskave (88).

Statistični modeli v metaanalizi

V metaanalizi se najpogosteje uporabljata dva statistična modela, in sicer model stalnih učinkov (fixed-effect model) ter model slučajnih učinkov (random-effects model).

Pri modelu stalnih učinkov predpostavljamo, da obstaja le ena prava velikost učinka (true effect size), ki je enaka pri vseh raziskavah, oziroma, da so dejavniki, ki vplivajo na velikost učinka, pri vseh raziskavah isti. Iz tega sledi, da se opazovane velikosti učinka (observed effect sizes) med raziskavami razlikujejo samo zaradi naključne napake pri posamezni raziskavi (within-study error). Če bi bili vzorci pri raziskavah neskončno veliki in bi bila torej naključna napaka vzorčenja enaka nič, bi bila velikost učinka pri vseh raziskavah enaka pravi velikosti učinka. V praksi seveda nikoli nimamo neskončno velikega vzorca, zato je vedno prisotna naključna napaka vzorčenja, ki se okoli prave velikosti učinka razporeja po normalni distribuciji (88).

Pri modelu slučajnih učinkov pa predpostavljamo, da ne gre za eno vrednost pravega učinka, ampak so vrednosti pravega učinka med raziskavami normalno porazdeljene okoli

srednje vrednosti pravega učinka (mean effect size). Predpostavka, da gre za normalno porazdelitev, ni utemeljena, kar je pogosta kritika modela slučajnih učinkov. V tem primeru imamo torej dva vira variabilnosti, in sicer naključno napako znotraj raziskav (within-study error) ter variabilnost pravega učinka med raziskavami (between-studies variance). Če bi bili vzorci vseh vključenih raziskav neskončno veliki, bi bila naključna napaka enaka nič, zato bi se interval zaupanja velikosti učinka pri posameznih raziskavah približal nič. Ker pa s tem ne bi vplivali na variabilnost med raziskavami, se interval zaupanja skupnega učinka ne bi približal ničli. To bi se zgodilo le pri neskončno velikem številu raziskav (88) (87).

Variabilnost med študijami imenujemo statistična heterogenost ali samo heterogenost. Heterogenost med raziskavami je lahko posledica kliničnih ali metodoloških raznolikosti. Za katerikoli nabor raziskav, med katerimi je prisotna heterogenost, bo interval zaupanja za srednjo vrednost pravega učinka pri modelu slučajnih učinkov širši od intervala zaupanja za pravo velikost učinka pri modelu stalnih učinkov (87). Najbolj enostaven pokazatelj heterogenosti je slabo prekrivanje intervalov zaupanja na drevesnem diagramu. Statistični test heterogenosti se imenuje χ^2 test. Pri njegovi interpretaciji moramo biti previdni, saj ima test nizko statistično moč, kadar so vzorci raziskav majhni ali kadar je raziskav malo. V takih primerih na osnovi nesignifikantnega rezultata testa ne smemo sklepati o odsotnosti heterogenosti (87). Heterogenost lahko kvantitativno ocenimo na podlagi količine imenovane I^2 , ki opisuje, kolikšen delež celotne variabilnosti predstavlja heterogenost. Vrednosti I^2 so med 0% in 100%. Glavna prednost količin I^2 je njena relativnost, kar pomeni, da lahko primerjamo vrednost I^2 med metaanalizami, ki se med seboj razlikujejo v velikosti vzorca, zasnovi vključenih raziskav in merjenim učinkom. Druga kvantitativna količina za oceno heterogenosti, ki se uporablja v modelu mešanih učinkov, je τ^2 . τ^2 je definiran kot varianca vrednosti pravega učinka. τ je standardna deviacija vrednosti pravega učinka in ima enake merske enote kot učinek (88).

Metaregresija

Metaregresija je metoda, s katero ugotavljamo, ali obstaja povezava med določenimi karakteristikami raziskave in velikostjo učinka. Parameter, ki se nanaša na raziskavo, je torej neodvisna spremenljivka, velikost učinka raziskave pa odvisna spremenljivka. Neodvisno spremenljivko imenujemo tudi kovariata in je lahko zvezna ali kategorična. V sklopu iste metaregresije lahko proučujemo vpliv več kovariat hkrati, vendar le v primeru,

da je na voljo dovolj veliko število raziskav (vsaj 10 za eno kovariato). Metaregresija se od klasične regresije loči po tem, da imajo raziskave z večjo natančnostjo večji vpliv na rezultat in da vedno obstaja del variabilnosti med raziskavami, ki je ne moremo opisati z vplivom kovariate. Delež heterogenosti (variabilnosti med raziskavami), ki jo lahko pojasnimo z vplivom kovariate, kvantitativno opišemo s količino R^2 . Rezultat izvedene metaregresije sta smerni koeficient in odsek na ordinatni osi, ki določata enačbo premice. Smerni koeficient premice se imenuje regresijski koeficient. Če s statističnim testom dokažemo signifikantnost regresijskega koeficienta, to pomeni, da med preiskovano kovariato in učinkom raziskave obstaja linearna povezava (87) (89) (88).

1.5 POPULACIJSKA FARMAKOKINETIKA

Klasična farmakokinetika

Klasična farmakokinetika obravnava interindividualno farmakokinetično variabilnost kot neželeno, zato so klasične farmakokinetične študije zasnovane tako, da je preučevana populacij čim bolj homogena. To dosežejo s tem, da v študije vključujejo zdrave prostovoljce ali selektivno izbrane bolnike, ki so si med seboj čim bolj podobni, ter s kompleksno zasnovanimi študijami, ki potekajo pod strogo nadzorovanimi pogoji. Glavni cilj takega pristopa je pridobiti povprečni profil plazemske koncentracije učinkovine v odvisnosti od časa. Farmakokinetične parametre se izračuna za vsakega posameznika posebej, zato mora biti število meritev pri posamezniku dovolj veliko.

Alternativo klasični farmakokinetiki predstavlja populacijska farmakokinetika, ki ima številne prednosti:

- Farmakokinetične podatke pridobiva iz populacije bolnikov, ki so reprezentativni predstavniki ciljne skupine za določno zdravilo.
- Dopušča variabilnost farmakokinetičnih parametrov in poskuša identificirati vzroke zanjo.
- Kvantitativno vrednoti nepojasneni del variabilnosti v populaciji.
- Omogoča vključevanje pogosto in redko vzorčenih profilov, zaradi česar je omogočeno tudi preiskovanje v skupinah, pri katerih je odvzem večjega števila

vzorcev etično in medicinsko sporen (novorojenčki, starostniki, bolniki z AIDS-om, bolniki z rakom itd.).

- Vključevanje meritev, ki so narejene s sklopu rutinskih laboratorijskih preiskav, je stroškovno učinkovito.
- Omogoča kombiniranje heterogenih podatkov iz različnih virov, različnih ustanov in različnih vzorcev (90) (91).

Populacijska farmakokinetika

Populacijska farmakokinetika na ciljni populaciji za neko zdravilo preučuje farmakokinetično variabilnost, zaradi katere prihaja do tega, da kljub enakim odmerkom učinkovine njena koncentracija med posamezniki v populaciji variira. Dejavniki, ki vplivajo na farmakokinetično variabilnost, so lahko:

- demografski (spol, telesna masa, telesna površina, starost, rasa, ...)
- okoljski (kajenje, prehranjevalne navade, izpostavljenost onesnaževalcem, ...)
- genetski polimorfizem metaboličnih jetrnih encimov
- interakcije med učinkovinami
- fiziološki in patofiziološki dejavniki (nosečnost, okvare jeter in ledvic, ...)
- drugi: cirkadiani ritem, čas obrokov, telesna aktivnost, položaj telesa, ...

Populacijska farmakokinetika poskuša izmed naštetih opredeliti merljive dejavnike in kvantitativno ovrednotiti obseg njihovega vpliva na farmakokinetično variabilnost.

Pri vrednotenju populacijske farmakokinetike je pogosto v uporabi metoda nelinearnega modeliranja mešanih učinkov, pri čemer mešani učinki pomenijo kombinacijo stalnih in naključnih učinkov. Metoda je še posebej uporabna takrat, kadar imamo pri posameznem bolniku na voljo malo meritev. Če imamo za posameznika na voljo malo podatkov, ne moremo za vsakega posameznika posebej dovolj točno oceniti farmakokinetičnih parametrov. Zato metoda nelinearnega modeliranja mešanih učinkov naenkrat analizira podatke celotne populacije. Rezultat analize so srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov in njihova variabilnost. Del te variabilnosti lahko opišemo z znanimi in merljivimi značilnostmi posameznika, ki jih imenujemo kovariate. Srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov oziroma farmakokinetične parametre, ki so funkcija

določenih kovariat, imenujemo stalni učinki. Del variabilnosti, ki je ne moremo opisati s stalnimi učinki, kvantitativno ovrednotimo z naključnimi učinki. Naključni učinki vključujejo interindividualno variabilnost, med-situacijsko variabilnost, intraindividualno variabilnost in rezidualno variabilnost. (90) (91)

2 NAMEN DELA

Kljub dolgoletni uporabi teofilina pri bolnikih s KOPB v literaturi še vedno najdemo različne podatke za njegovo terapevtsko območje pri tej bolezni. Zato smo se odločili, da bomo s pomočjo sistematičnega pregleda literature poskušali ugotoviti, v katerem območju serumskih koncentracij teofilina so pri bolnikih s KOPB prisotni njegovi želeni in neželeni učinki, ter tako opredeliti njegovo optimalno terapevtsko območje.

Poleg tega je naš namen retrospektivno ovrednotiti proces TDM na Univerzitetni kliniki Golnik, razviti farmakokinetični model teofilina za bolnike s KOPB ter na podlagi farmakokinetičnega modela ponovno ovrednotiti ukrepanje zdravnikov glede prilagajanja odmerkov teofilina po meritvi njegove koncentracije.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE

Pri sistematičnem iskanju literature smo 13.1.2012 v podatkovni bazi PubMed uporabili naslednji iskalni niz:

(methylxanthine OR theophylline OR aminophylline) AND ((therapeutic window) OR (therapeutic range) OR concentration OR dose OR interval OR (area under curve) OR efficacy OR effectiveness OR effects) AND ((copd) OR (chronic obstructive pulmonary disease)) NOT interaction.

Pri iskanju smo se omejili na literaturo v angleščini in na raziskave narejene na ljudeh, nismo pa postavili nobenih časovnih omejitev. Dobili smo 407 zadetkov. Pri nadaljnjem izboru smo upoštevali naslednje vključitvene in izključitvene kriterije:

Vključitveni kriteriji:

- Klinična raziskave teofilina je bila kontrolirana s placebom.
- V raziskavi so obravnavali zdravljenje s teofilinom, ki je trajalo najmanj 2 dni.
- V raziskavi so obravnavali vsaj enega izmed naštetih učinkov zdravljenja s teofilinom: vpliv na pljučno funkcijo (FEV1, FVC, PEF), vpliv na simptome značilne za KOPB, vpliv na parcialni tlak O₂ in CO₂ v arterijski krvi, vpliv na fizično zmogljivost (prehojena razdalja v 6 ali 12 minutah, VO₂max).
- V raziskavo so vključeni bolniki s KOPB.

Izključitveni kriteriji:

- pregledni članki, meta-analize, poročila primerov
- in-vitro raziskave ter raziskave na živalih
- raziskave, ki vključujejo tudi bolnike z astmo in jih ne obravnavajo ločeno od bolnikov s KOPB
- raziskave, pri katerih v članku ni podane serumske ali plazemske koncentracije teofilina

Pri sistematičnem pregledu literature smo med 407 zadetki našli tudi na pregledni članek z metaanalizo (92), v katerem so primerjali učinkovitost teofilina s placebom pri bolnikih s KOPB in ob tem uporabili podobne vključitvene in izključitvene kriterije kot so navedeni zgoraj. Zato smo dodatno pregledali tudi raziskave, ki so bile vključene v njihovo metaanalizo, in na podlagi naših kriterijev izmed teh izbrali še štiri dodatne članke.

3.2 METAANALIZA IN METAREGRESIJA

Z metaanalizo smo neodvisno od koncentracije teofilina primerjali njegovo učinkovitost v primerjavi s placebom. Z metaregresijo pa smo želeli ugotoviti, ali obstaja povezava med povprečno izmerjeno serumsko ali plazemsko koncentracijo teofilina ter izboljšanju pljučne funkcije (FEV1 in FVC).

Za izvedbo metaanalize in metaregresije smo uporabili programa Review Manager 5.1 (RevMan) in Comprehensive Meta Analysis 2.0 (CMA). Izvedli smo 8 metaanaliz, v katerih smo primerjali učinkovitost teofilina v primerjavi s placebom. Kot parametre učinkovitosti smo obravnavali: izboljšanje FEV1, FVC in PEF, povišanje pO_2 v arterijski krvi, znižanje pCO_2 v arterijski krvi, povečanje prehojene razdalje pri 6-minutnem in 12-minutnem testu hoje, izboljšanje VO_2max in znižanje stopnje dispneje na vizualni analogni lestvici (VAS). Podatki, ki smo jih vnesli v programa RevMan in CMA so prikazani v tabelah (Preglednica II - Preglednica XI). Pri pO_2 , pCO_2 in VO_2max smo metaanalizo izvedli z RevMan. Pri FEV1, FVC, PEF, prehojeni razdalji in stopnji dispneje smo se odločili za CMA, saj nam ta za razliko od RevMan omogoča vključevanje raziskav, pri katerih imamo več izidov za isto skupino preiskovancev. Gre za odvisne izide, ki jih ne smemo obravnavati kot rezultate več ločenih raziskav, saj bi v tem primeru raziskave z več izidi imele večji vpliv na končni rezultat. Pri vseh parametrih smo podatke v program vnašali na enak način, in sicer smo vedno vnesli povprečno vrednost parametra pri teofilinu in placebo, standardno deviacijo za parameter pri teofilinu in placebo ter število preiskovancev v obeh skupinah. Kot učinek, ki ga je program vrednotil, smo izbrali razliko povprečnih vrednosti parametra (raw mean difference), le pri prehojeni razdalji smo zaradi združevanja rezultatov dveh različnih testov izbrali standardizirano razliko povprečnih vrednosti (standardized mean difference). Analizo smo izvedli v modelu stalnih učinkov. V našem primeru so vsi preučevani parametri učinkovitosti zvezni, zato program zanje

predpostavlja metodo inverzne variance. Pri tej metodi je vpliv rezultata posamezne raziskave obratno sorazmeren z varianco tega rezultata. Vse raziskave, ki smo jih vključili v metaanalize, so bile po svoji zasnovi navzkrižne, kar pomeni, da je ista skupina ljudi prejela teofilin in placebo. Tako je bila vsaka skupina kontrola sama sebi, kar pomeni, da sta vzorca za teofilin in placebo odvisna vzorca. Kljub temu smo pri analizi predpostavili, da sta skupini neodvisni, saj v člankih ni bilo navedenih podatkov za korelacijske koeficiente med njima.

Preglednica II. Podatki za vnos, FEV1

Ime raziskave	izid	teofilin			placebo		
		Povprečje [L]	SD [L]	N	Povprečje [L]	SD [L]	N
Alexander 1980		1,15	0,53	40	1,0	0,5	40
Anderson 1982		1,46	0,43	17	1,34	0,45	17
Brander 1991	1	0,45	0,22	7	0,46	0,21	7
	2	0,53	0,22	7	0,41	0,19	7
Chrystyn 1988	1	1,13	0,52	33	1,0	0,5	33
	2	1,0	0,53	33	1,0	0,5	33
	3	1,08	0,55	33	1,0	0,5	33
Culpitt 2002		1,42	0,5	25	1,36	0,5	25
Dullinger 1986		0,73	0,17	10	0,65	0,15	10
Fink 1994		1,1	0,37	22	1,05	0,35	22
Jenne 1984		1,12	0,6	13	0,98	0,29	13
Mahler 1985		0,11	0,17	12	-0,02	0,15	12
Marvin 1983		1,02	0,19	15	0,94	0,35	15
Newman 1994		1,13	0,48	12	1,0	0,35	12
Nishimura 1993	1	0,96	0,37	12	0,91	0,36	12
	2	1,0	0,38	12	0,9	0,31	12
Nishimura 1995		1,0	0,43	24	0,93	0,42	24
Thomas 1992		1,14	0,33	12	1,03	0,35	12

Preglednica III. Podatki za vnos, FVC

Ime raziskave	izid	teofilin			placebo		
		Povprečje [L]	SD [L]	N	Povprečje [L]	SD [L]	N
Alexander 1980		2,85	0,86	40	2,55	0,87	40
Anderson 1982		2,64	0,51	17	2,43	0,56	17
Chrystyn 1988	1	2,78	0,74	33	2,46	0,75	33
	2	2,53	0,74	33	2,46	0,75	33
	3	2,65	0,67	33	2,46	0,75	33
Dullinger 1986		2,78	0,39	10	2,63	0,39	10
Fink 1994		2,38	0,55	22	2,28	0,46	22
Jenne 1984		2,78	0,74	13	2,4	0,46	13
Mahler 1985		0,14	0,27	12	-0,04	0,36	12
Marvin 1983		2,44	0,74	15	2,26	0,46	15
Newman 1994		2,24	0,62	12	1,94	0,42	12
Nishimura 1993		2,56	0,77	12	2,4	0,7	12
Thomas 1992		2,33	0,59	12	2,1	0,58	12

Preglednica IV. Podatki za vnos, PEF

Ime raziskave	teofilin			placebo		
	Povprečje [L/min]	SD [L/min]	N	Povprečje [L/min]	SD [L/min]	N
Anderson 1982	304,1	78,3	17	290,6	70,9	17
Chrystyn 1988	160,0	70,7	33	142,0	73,0	33
	150,0	75,3	33	142,0	73,0	33
	157,0	75,3	33	142,0	73,0	33
Culpitt 2002	214,0	75,0	24	206,0	75,0	24
Newman 1994	235,0	94,0	12	236,0	125,0	12
	253,0	118,0	12	231,0	128,0	12
Nishimura 1993	262,0	135,0	12	252,0	135,0	12
Nishimura 1995	291,0	89,0	24	276,0	86,0	24

Preglednica V. Podatki za vnos, pO₂

Ime raziskave	teofilin			placebo		
	Povprečje [kPa]	SD [kPa]	N	Povprečje [kPa]	SD [kPa]	N
Alexander 1980	9,3	1,1	40	8,9	1,3	40
Fink 1994	8,9	0,8	22	8,6	0,8	22

Kirsten 1993	8,6	1,1	18	8,5	1,0	18
Mahler 1985	0,5	1,3	12	0,1	1,3	12
Mulloy 1993	10,5	1,5	10	9,3	1,5	10
Murciano 1989	8,8	1,5	60	8,1	1,6	60
Newman 1994	8,9	0,9	12	9,1	0,9	12

Preglednica VI. Podatki za vnos, pCO₂

Ime raziskave	teofilin			placebo		
	Povprečje [kPa]	SD [kPa]	N	Povprečje [kPa]	SD [kPa]	N
Alexander 1980	4,8	0,7	40	5,2	0,8	40
Fink 1994	5,4	0,4	22	5,6	0,4	22
Kirsten 1993	5,3	0,7	18	5,7	0,9	18
Mahler 1985	-0,1	0,7	12	0,2	0,6	12
Mulloy 1993	5,7	0,6	10	6,1	0,5	10
Murciano 1989	5,9	0,9	60	6,5	1,2	60
Newman 1994	4,9	0,5	12	5,2	0,9	12

Preglednica VII. Podatki za vnos, prehojena razdalja

Ime raziskave	teofilin			placebo		
	Povprečje [m]	SD [m]	N	Povprečje [m]	SD [m]	N
6-minutni test hoje						
Chrystyn 1988	346,0	153,4	33	290,0	146,5	33
	295,0	153,4	33	290,0	146,5	33
	316,0	152,8	33	290,0	146,5	33
Kirsten 1993	357,0	124,0	18	337,0	116,0	18
12-minutni test hoje						
Dullinger 1986	798,0	71,51	10	764,0	78,29	10
Mahler 1985	18,4	55,0	12	-5,5	51,8	12

Preglednica VIII. Podatki za vnos, VO₂max

Ime raziskave	teofilin			placebo		
	Povprečje [mL/min]	SD [mL/min]	N	Povprečje [mL/min]	SD [mL/min]	N
Fink 1994	1195,0	334,0	22	1066,0	242,0	22
Mahler 1985	70,0	127,0	12	-55,0	136,0	12
Newman 1994	1713,0	115,0	10	1498,0	99,0	10

Preglednica IX. Podatki za vnos, stopnja dispneje

Ime raziskave	izid	teofilin			placebo		
		Povprečje [mm]	SD [mm]	N	Povprečje [mm]	SD [mm]	N
Chrystyn 1988	1	57,3	22,2	10	50,5	19,7	22
	2	49,2	19,1	19	50,5	19,7	22
	3	54,6	22,2	12	50,5	19,7	22
Dullinger 1986		56,7	10,62	10	53,3	11,8	10
Mulloy 1993		28,6	20,3	10	30,1	12,8	10

Metaregresijo smo izvedli samo za FEV1 in FVC, saj smo le v teh dveh primerih imeli zadostno število raziskav (vsaj 10). RevMan ne omogoča izvedbe metaanalize, zato smo jo izvedli s CMA. Pri metaregresiji ne smemo vključevati odvisnih izidov, zato smo pri raziskavah z več izidi pri metaregresiji upoštevali samo po en izid iz vsake raziskave.

Preglednica X. Podatki za vnos, FEV1

Ime raziskave	teofilin			placebo			Koncentracija Teofilina [$\mu\text{mol/L}$]
	Povprečje [L]	SD [L]	N	Povprečje [L]	SD [L]	N	
Alexander 1980	1,15	0,53	40	1,0	0,5	40	83,8
Anderson 1982	1,46	0,43	17	1,34	0,45	17	77,2
Brander 1991	0,45	0,22	7	0,46	0,21	7	55,5
Chrystyn 1988	1,13	0,52	33	1,0	0,5	33	101,6
Culpitt 2002	1,42	0,5	25	1,36	0,5	25	52,7
Dullinger 1986	0,73	0,17	10	0,65	0,15	10	64,4
Fink 1994	1,1	0,37	22	1,05	0,35	22	68,3
Jenne 1984	1,12	0,6	13	0,98	0,29	13	68,3

Mahler 1985	0,11	0,17	12	-0,02	0,15	12	83,3
Marvin 1983	1,02	0,19	15	0,94	0,35	15	76,6
Newman 1994	1,13	0,48	12	1,0	0,35	12	52,7
Nishimura 1993	0,96	0,37	12	0,91	0,36	12	69,4
Nishimura 1995	1,0	0,43	24	0,93	0,42	24	83,3
Thomas 1992	1,14	0,33	12	1,03	0,35	12	71,6

Preglednica XI. Podatki za vnos, FVC

Ime raziskave	teofilin			placebo			Koncentracija Teofilina [$\mu\text{mol/L}$]
	Povprečje [L]	SD [L]	N	Povprečje [L]	SD [L]	N	
Alexander 1980	2,85	0,86	40	2,55	0,87	40	83,8
Anderson 1982	2,64	0,51	17	2,43	0,56	17	77,2
Chrystyn 1988	2,78	0,74	33	2,46	0,75	33	101,6
Dullinger 1986	2,78	0,39	10	2,63	0,39	10	64,4
Fink 1994	2,38	0,55	22	2,28	0,46	22	68,3
Jenne 1984	2,78	0,74	13	2,4	0,46	13	68,3
Mahler 1985	0,14	0,27	12	-0,04	0,36	12	83,3
Marvin 1983	2,44	0,74	15	2,26	0,46	15	76,6
Newman 1994	2,24	0,62	12	1,94	0,42	12	52,7
Nishimura 1993	2,56	0,77	12	2,4	0,7	12	69,4
Thomas 1992	2,33	0,59	12	2,1	0,58	12	71,6

Kot statistično značilno razliko med teofilinom in placebom smo upoštevali p vrednosti pod 0,05.

3.3 ZBIRANJE PODATKOV O BOLNIKI

S programom LABIS smo pridobili seznam vseh laboratorijskih meritev teofilina v letu 2010. Če je bila pri bolniku tekom iste hospitalizacije koncentracija teofilina izmerjena večkrat, smo te meritve združili pod isto obravnavo. Izmed teh smo z randomizacijo, ki smo jo izvedli s pomočjo programa Research Randomizer, izbrali 100 obravnjav. Iz arhiva klinike smo pridobili popise bolnikov, ki so bili izbrani po navedenem postopku. Popisi bolnikov vsebujejo anamnezo in epikrizo bolnika, terapevtsko listo, laboratorijske izvide, sprejemni list, negovalno listo, izvide preiskav itd. Poleg tega smo imeli tudi dostop do

informacijskega sistema Birpis, ki nam je omogočil dodaten vpogled v podatke o zdravstvenem stanju izbranih bolnikov.

Za vsakega bolnika smo iz navedenih virov zbrali naslednje podatke:

- demografski podatki o bolniku: spol, starost, telesna masa (podatek ni bil vedno na voljo), telesna višina (podatek ni bil vedno na voljo)
- kadilski status
- prisotnost katere od sledečih diagnoz: KOPB, srčno popuščanje, pljučnica, jetrna obolenja in nepravilnosti v delovanju ščitnice
- prisotnost induktorjev ali inhibitorjev CYP450, ki vplivajo na farmakokinetiko teofilina
- zdravljenje s teofilinom tekom hospitalizacije: farmacevtska oblika in način aplikacije, režim odmerjanja, čas zdravljenja
- terapevtsko spremljanje serumskih koncentracij teofilina: datum in ura odvzema vzorca, izmerjena koncentracija

3.4 FARMAKOKINETIČNO MODELIRANJE

V programskem okolju NONMEM (93) smo prvotno postavili osnovni populacijski farmakokinetični model teofilina ter ga nato dogradili s sočasnimi spremenljivkami. Podatki za postavitev modela so vsebovali 80 serumskih koncentracij teofilina pri 53 bolnikih. 13 bolnikov je pri tem prejelo tudi intravenski odmerek teofilina, kar nam je omogočalo določiti populacijski obseg absorpcije (F). Podatki so dodatno vsebovali naslednje sočasne spremenljivke bolnikov: težo, višino, starost, spol, kadilski status, prisotnost srčnega popuščanja, prisotnost pljučnice, prisotnost KOPB in ali je bolnik prejel induktorje oziroma inhibitorje encimov, preko katerih se presnavlja teofilin. V podatke smo vključili tudi izračunani indeks telesne mase, telesno površino in mišično maso telesa. Manjkajoče vrednosti sočasnih spremenljivk smo nadomestili s populacijskimi povprečji.

Tako v osnovnem kot v končnem modelu nismo ocenjevali vrednosti konstante absorpcije (k_a) in časovnega zamika absorpcije (t_{lag}), temveč smo ju predhodno določili z modeliranjem na osnovi povprečnih vrednostih serumskih koncentracij teofilina, pridobljenih v bioekvivalenčni študiji za zdravilo Teotard® kapsule s podaljšanim sproščanjem. Določeni vrednosti sta: $k_a = 0.102 \text{ h}^{-1}$ in $t_{lag} = 1,54 \text{ h}$. V osnovnem

enoprostornem modelu smo ocenjevali očistek (Cl), volumen porazdelitve (Vd) in obseg absorpcije (F). Dodatno smo v modelu ocenjevali interindividualno variabilnost (IIV) očistka in volumna ter rezidualno variabilnost, ki smo jo razdelili na aditivni (Wa) ter proporcionalni (Wp) del.

Izvedli smo t.i. postopno gradnjo modela sočasnih spremenljivk (ang. »stepwise covariate model building« – SCM) (94), kjer smo upoštevali 5 % stopnjo tveganja ($\alpha = 0.05$) pri sprejemu sočasne spremenljivke v model in 1 % stopnjo tveganja ($\alpha = 0.01$) za izločitev spremenljivke iz modela.

3.5 VREDNOTENJE PROCESA TDM

Pri procesu TDM smo vrednotili ustreznost odločitve za TDM, časovno pravilnost odvzema vzorca za merjenje koncentracije ter pravilnost ukrepanja zdravnikov po prejemu rezultata o serumski koncentraciji teofilina. Pri časovni pravilnosti odvzema vzorca smo vrednotili, ali je bil vzorec odvzet v stacionarnem stanju glede na teofilin in ali je bil odvzet v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje serumske koncentracije teofilina.

3.5.1 Odločitev za TDM

Pravilno bi bilo, da bi bil ob naročilu preiskave za merjenje koncentracije zraven podali tudi podatek o vzroku za zahtevo meritve. Na kliniki Golnik KOPA to še ni del običajnega postopka, zato smo o razlogih sklepali sami glede na podatke, ki so nam bili na voljo za posameznega bolnika. Pri vsakem TDM smo izbirali med naslednjimi razlogi za odločitev:

- uvedba ali ponovna uvedba teofilina
- sprememba režima odmerjanja teofilina (razen ukinitve teofilina)
- uvedba ali ukinitve zdravil, ki vplivajo na koncentracijo teofilina
- ob sprejemu na kliniko, preden je bolnik na kliniki prejel prvi odmerek teofilina (ne glede na to, ali je zabeleženo, da je doma prejemal teofilin)
- prva meritev tekom hospitalizacije, če bolnik v obdobju hospitalizacije prejema teofilin
- razlog ni poznan: kadar kot razlog za TDM nismo mogli opredeliti nobene od petih zgoraj naštetih možnosti

3.5.2 Vzorčenje v stacionarnem stanju

Stacionarno stanje se vzpostavi po približno 5 razpolovnih dobah od pričetka določenega režima odmerjanja. Razpolovni čas teofilina znaša približno 8 ur, zato smo pri vrednotenju upoštevali, da se pri teofilinu stacionarno stanje vzpostavi po 2 dneh ($t_{1/2}=8$ ur; $5 \times t_{1/2}=40$ ur).

Stacionarno stanje teofilina se spremeni, če je uveden ali ukinjen inhibitor ali induktor CYP450, ki vpliva na farmakokinetiko teofilina. Bolniki, ki so bili del naše študije, so sočasno s teofilinom sicer prejeli več različnih učinkovin, ki lahko vstopajo v farmakokinetične interakcije s teofilinom, vendar je do uvedbe oziroma ukinitve med hospitalizacijo prihajalo le v primeru ciprofloksacina. Ciprofloksacin je mešani kompetitivni inhibitor CYP 450 1A2. Ker je ciprofloksacin reverzibilni inhibitor, njegov učinek preneha, ko se eliminira iz telesa, to je po 5 razpolovnih dobah, kar znaša za ciprofloksacin približno en dan. Po prenehanju delovanja ciprofloksacina mora do vzpostavitve stacionarnega stanja za teofilin preteči še 5 razpolovnih dob teofilina, kar znaša približno 2 dni. Za merjenje serumske koncentracije teofilina je torej od ukinitve ciprofloksacina potrebno počakati 3 dni. Pri uvedbi ciprofloksacina inhibicija encimov nastopi takoj, novo stacionarno stanje pa se vzpostavi po 2 dneh. Serumski teofilin je torej smiselno meriti 2 dni po uvedbi ciprofloksacina. Pri vrednotenju smo kot pravilno upoštevali tiste vzorce, ki so bili odvzeti vsaj 2 dni po uvedbi ciprofloksacina oziroma vsaj 3 dni po njegovi ukinitvi.

3.5.3 Vzorčenje v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje serumske koncentracije teofilina

Pri teofilinu vzorec praviloma jemljemo v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje koncentracije, kar je tik pred naslednjim odmerkom. Kadar je odmerni interval znašal 12 ur, smo kot pravilno odvzete vzorce šteli tiste, ki so bili odvzeti od 10 do 14 ur po zadnjem odmerku teofilina, kadar je odmerni interval znašal 8 ur, pa tiste odvzete od 6 do 10 ur po zadnjem odmerku.

3.5.4 Ukrep

3.5.4.1 Vrednotenje ukrepa brez farmakokinetičnega modela

Ukrepanje zdravnikov smo najprej ovrednotili na podlagi tega, ali je bila bolnikova serumska koncentracija teofilina pod terapevtskim območjem, znotraj njega ali nad njim, ter na podlagi tega, kako je glede na to zdravnik spremenil bolnikov režim odmerjanja teofilina. Vrednotenje smo izvedli za vsako terapevtsko območje posebej, ovrednotili pa smo 120 meritev.

Ožje terapevtsko območje: 55-110 $\mu\text{mol/L}$

Kot ustrezne smo upoštevali naslednje ukrepe:

- subterapevtska koncentracija ($< 55 \mu\text{mol/L}$) \rightarrow povečanje dnevnega odmerka
- terapevtska koncentracija ($55 - 110 \mu\text{mol/L}$) \rightarrow nespremenjen dnevni odmerek
- toksična koncentracija ($>110 \mu\text{mol/L}$) \rightarrow znižanje dnevnega odmerka

Vse ostalo smo obravnavali kot napačen ukrep. Ukinitiv teofilina smo upoštevali enako kot znižanje odmerka.

Širše terapevtsko območje: 28-110 $\mu\text{mol/L}$

Kot ustrezne smo upoštevali naslednje ukrepe:

- subterapevtska koncentracija ($< 28 \mu\text{mol/L}$) \rightarrow povečanje dnevnega odmerka
- terapevtska koncentracija ($28 - 110 \mu\text{mol/L}$) \rightarrow nespremenjen dnevni odmerek
- toksična koncentracija ($>110 \mu\text{mol/L}$) \rightarrow znižanje dnevnega odmerka

Vse ostalo smo obravnavali kot napačen ukrep. Ukinitiv teofilina smo upoštevali enako kot znižanje odmerka.

Pri ukrepih smo upoštevali, kakšen je bil celokupni dnevni odmerek na dan po TDM-ju v primerjavi s tistim pred TDM-jem. V celokupni dnevni odmerek so bili všteti tako peroralni kot tudi intravenski odmerki.

3.5.4.2 Vrednotenje ukrepa s pomočjo farmakokinetičnega modela

Pravilnost ukrepanja zdravnikov po prejemu rezultatov o serumski koncentraciji teofilina smo s pomočjo farmakokinetičnega modela vrednotili pri 41 meritvah serumskih koncentracij teofilina. Vključili smo samo tiste bolnike, ki so teofilin prejeli peroralno dvakrat na dan in smo imeli zanje podatke o režimu odmerjanja za vsaj 12 ur pred meritvijo in 72 ur po meritvi. Izključili smo bolnike, ki so jim v 72 urah po meritvi ukinili teofilin, in enega bolnika, pri katerem so bili podatki o režimu odmerjanja in koncentraciji teofilina nezdržljivi s farmakokinetičnim modelom. Prav tako smo izključili bolnike, ki ob času merjenja koncentracij niso bili v stacionarnem stanju. Zaradi enostavnosti smo poleg tega izključili še bolnike, ki so prejeli aminofilin intravensko, saj se pri tovrstnem odmerjanju uporabljata 2 različna odmerna intervala, in sicer 8-urni in 12-urni. Ukrepanje smo vrednotili na dva načina.

3.5.4.2.1 Vrednotenje glede na dejanske in optimalne dnevne odmerke po meritvi koncentracije

Pri prvem načinu vrednotenja ustreznosti ukrepa smo primerjali dejanske dnevne odmerke, ki so jih bolniki prejeli v 24 urah po meritvi koncentracije, z optimalnimi dnevnimi odmerki. Enkratne optimalne odmerke smo izračunali po naslednji formuli (Enačba 1):

$$D(\text{optimalni}) = \frac{Css(\text{optimalna}) \times D(\text{dejanski}_{\text{pref}})}{Css(\text{dejanska}_{\text{pref}})}$$

Enačba 1

LEGENDA:

$D(\text{optimalni})$ – enkratni optimalni odmerek teofilina za bolnika

$Css(\text{optimalna})$ – optimalna povprečna koncentracija teofilina

D (dejanski_prej) – zadnji odmerek, ki ga je bolnik prejel pred odvzemom vzorca za TDM

C_{ss} (dejanska_prej) – dejanska povprečna koncentracija 12 ur pred odvzemom vzorca za TDM

Dejanske odmerke smo odčitali iz terapevtskih list bolnikov. Dejansko povprečno koncentracijo v stacionarnem stanju smo izračunali s pomočjo FK modela v programu NONMEM na podlagi ocenjene AUC v zadnjih 12 urah pred meritvijo. Za optimalno povprečno koncentracijo v stacionarnem stanju pa smo določili dve vrednosti: 83 $\mu\text{mol/L}$ za ožje terapevtsko območje (55 do 110 $\mu\text{mol/L}$) in 69 $\mu\text{mol/L}$ za širše terapevtsko območje (28 do 110 $\mu\text{mol/L}$). Enkratne optimalne odmerke smo pomnožili z dva in s tem dobili optimalne dnevne odmerke. Te smo zaokrožili tako, da bi jih bilo mogoče doseči s kombinacijo 200 mg in 350 mg kapsul, ki so na voljo na trgu in zato predstavljajo realno možnost odmerjanja teofilina. Optimalne dnevne odmerke smo nato primerjali z dejanskimi dnevnimi odmerki, ki so jih bolniki prejeli v 24 urah po merjenju koncentracije teofilina. Primerjavo med dejanskimi dnevnimi odmerki in optimalnimi dnevnimi odmerki smo za ožje in širše terapevtsko območje izvedli ločeno. Primerjavo smo naredili s parnim t-testom, ki smo ga izvedli s pomočjo SPSS-a.

3.5.4.2.2 Vrednotenje glede na odstotek časa, ko so bili bolniki znotraj terapevtskega območja

Pri drugem načinu vrednotenja ustreznosti ukrepa smo s FK programom simulirali dva serumska profila:

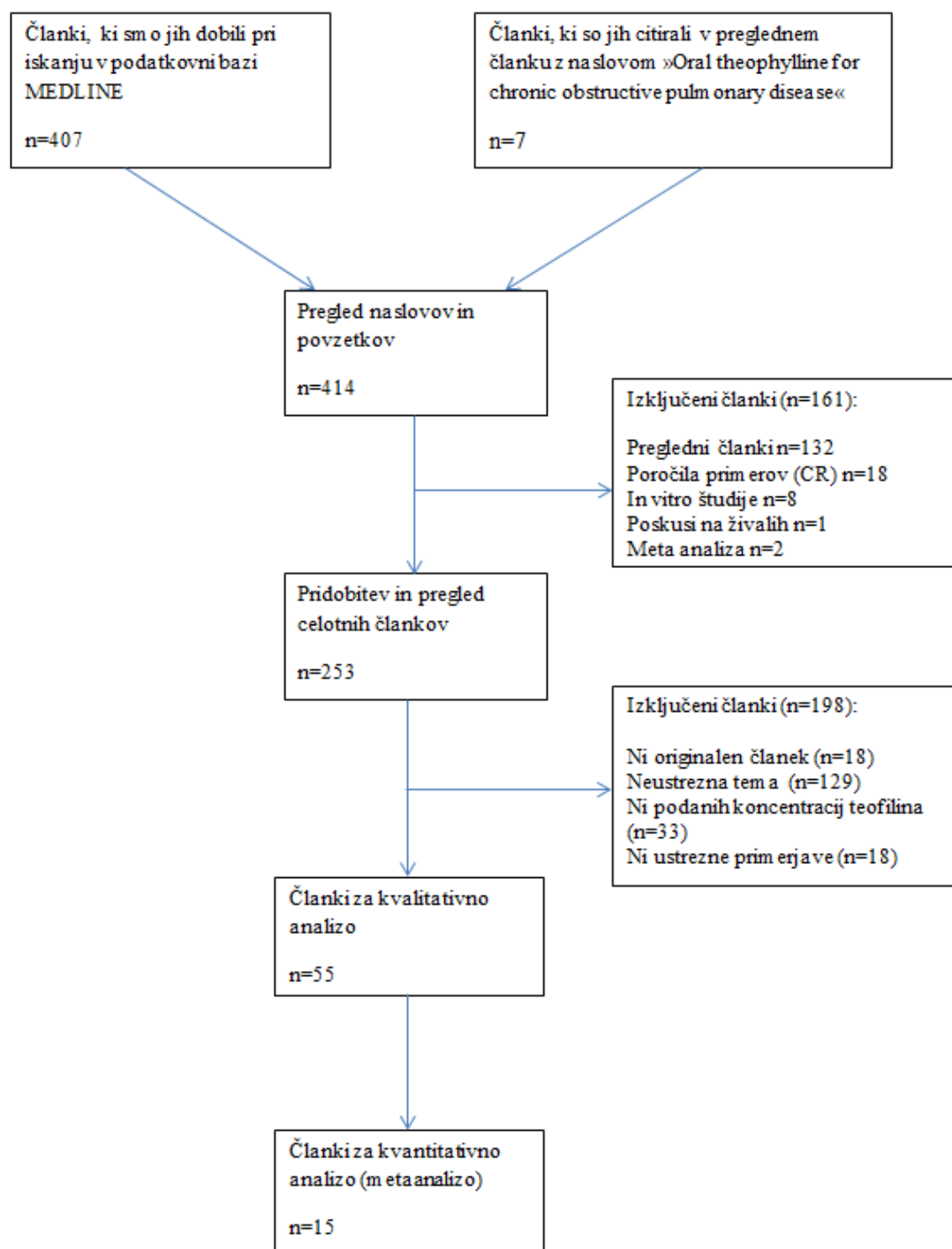
- serumski profil koncentracij teofilina pri dejanskem režimu odmerjanja teofilina v 72 urah po meritvi koncentracije in
- serumski profil koncentracij teofilina pri optimalnem režimu odmerjanja teofilina (ki smo ga določili z Enačbo 1) 72 ur po meritvi koncentracije.

Na podlagi dobljenih profilov za dejanski in optimalni režim odmerjanja v 72 urah smo ocenili in primerjali odstotek časa, ko je bila bolnikova koncentracija teofilina znotraj

terapevtskega območja. Primerjavo obeh odstotkov časa smo naredili s parnim t-testom, ki smo ga izvedli s pomočjo SPSS-a.

4 REZULTATI

4.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE



Slika 2. Diagram poteka pri vključevanju in izključevanju člankov iz sistematičnega pregleda literature

Diagram (Slika 2) prikazuje potek vključevanja in izključevanja člankov. Po upoštevanju vseh vključitvenih in izključitvenih kriterijev smo identificirali 15 člankov, primernih za metaanalizo. V vseh raziskavah so preiskovanci prejeli teofilin ali aminofilin peroralno, kot kontrola pa je bil vedno uporabljen placebo. Populacija preiskovancev v raziskavah zajema stabilne bolnike s katerokoli stopnjo KOPB, obeh spolov, vseh starosti in ne glede na etnično pripadnost, sočasno terapijo in komorbidnosti. Izključeni so bili le bolniki z astmatsko komponento bolezni. Čas trajanja terapije s teofilinom je pri vključenih raziskavah znašal od 1 tedna do 2 mesecev. Dobljene raziskave se med seboj razlikujejo glede na število vključenih oseb, metodo in čas odvzema vzorca za merjenje serumskih ali plazemskih koncentracij teofilina ter metode za določanje končnih izidov, zato so med seboj slabše primerljive. Značilnosti vseh 15 raziskav so navedene v Dodatku 1.

4.2 METAANALIZA IN METAREGRESIJA

4.2.1 Metaanaliza

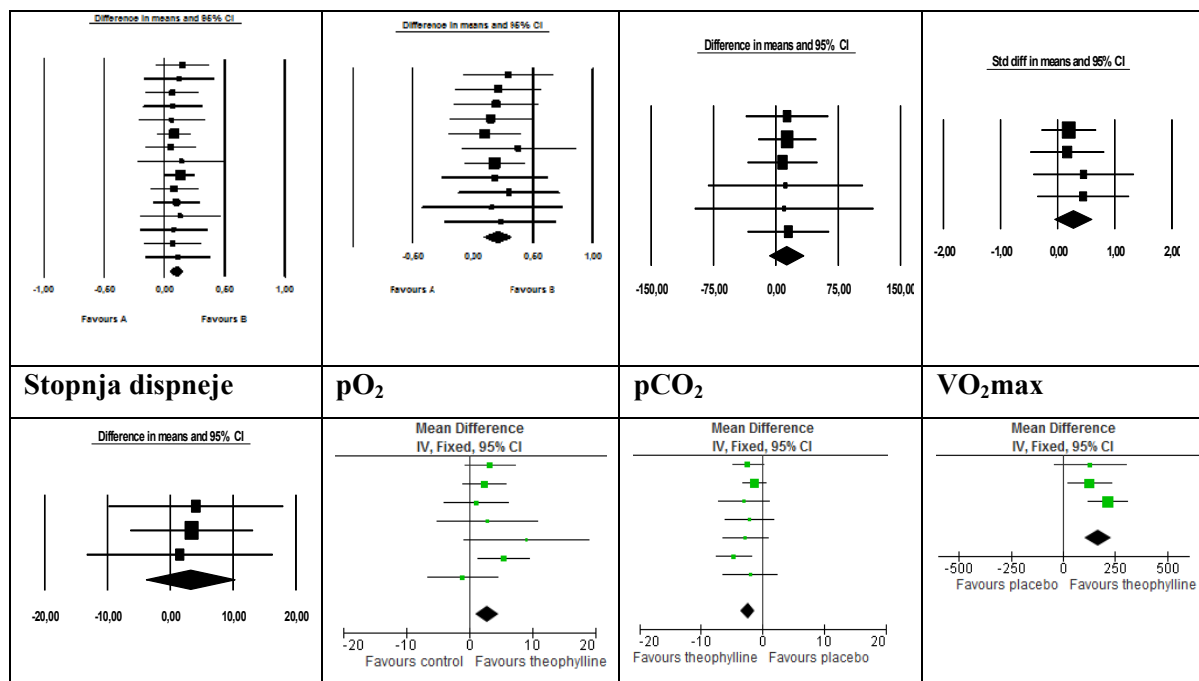
Pri vnosu podatkov za parametre FEV1, FVC, PEF, prehojena razdalja, stopnja dispneje, pO₂, pCO₂ in VO₂max, kot so navedeni v poglavju Materiali in metode, smo v programih CMA in RevMan v modelu stalnih učinkov kot rezultate metaanaliz dobili rezultate zbrane v preglednici (Preglednica XII).

Preglednica XII. Rezultati metaanaliz

Parametri učinkovitosti	FEV1	FVC	PEF	Prehojena razdalja	Stopnja dispneje	pO ₂	pCO ₂	VO ₂ max
Število vključenih študij	14	11	6	6	3	7	7	3
Razlika v povprečni vrednosti za teofilin in placebo	0,096 L	0,202 L	12,296 L/min	0,263	3,141 mm	0,39 kPa	-0,32 kPa	168,51 mL/min
95% interval zaupanja	(0,040; 0,151) L	(0,090; 0,313) L	(-8,302; 32,894) L/min	(-0,063; 0,589)	(-3,937; 10,218) mm	(0,15; 0,63) kPa	(-0,47; -0,17) kPa	(103,55; 233,48) mL/min
p	0,001	<0,001	0,242	0,114	0,384	0,002	<0,001	<0,001
Heterogenost								
P	1,000	0,999	1,000	0,910	0,967	0,48	0,69	0,41
I²	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Iz rezultatov (Preglednica XII) je razvidno, da so študije, ki smo jih vključili v metaanalizo, pri vseh parametrih med seboj homogene, saj je I² v vseh primerih 0%. Razlika med teofilinom in placebom je statistično značilna (p<0,05) pri naslednjih parametrih učinkovitosti: FEV1, FVC, pO₂, pCO₂ in VO₂max. Pri PEF, prehojeni razdalji in stopnji dispneje na vizualni analogni lestvici med placebom in teofilinom ni statistično značilne razlike (p>0,05). Grafično so rezultati predstavljeni na drevesnih diagramih (Slika 3).

FEV1	FVC	PEF	Prehojena razdalja
------	-----	-----	--------------------



Slika 3. Drevesni diagrami

4.2.2 Metaregresija

4.2.2.1 FEV1

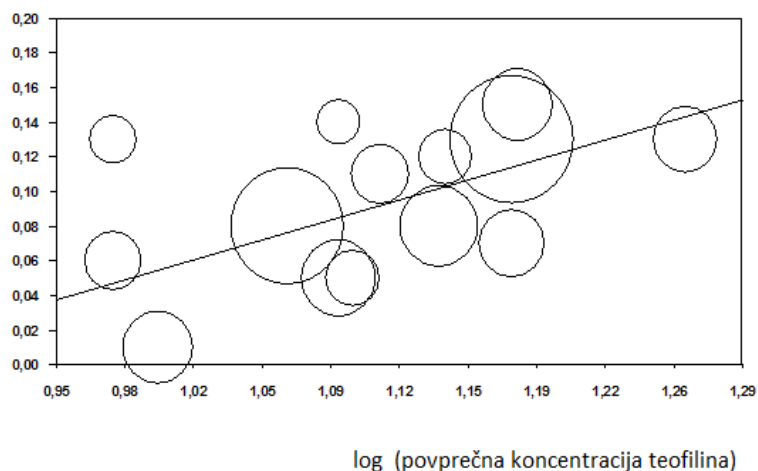
Pri metaregresiji smo kot neodvisno spremenljivko uporabili logaritem povprečne serumske ali plazemske koncentracije teofilina, kot odvisno spremenljivko pa razliko povprečnih vrednosti FEV1 pri teofilinu in FEV1 pri placebo. Vključili smo 14 študij. Rezultati metaregresije, ki smo jih v modelu stalnih učinkov dobili s programom CMA, so podani v preglednici (Preglednica XIII).

Preglednica XIII. Rezultati metaregresije za FEV1

naklon	Interval	p
0,33767	(-0,45825; 1,13360)	0,40568

Iz rezultata sledi, da med logaritmom povprečne serumske ali plazemske koncentracije teofilina in razliko povprečnih vrednosti FEV1 pri teofilinu in FEV1 pri placebo ni statistično značilne linearne povezave ($p > 0,05$). Grafično je rezultat predstavljen na grafu (Slika 4).

Razlika povprečnih vrednosti FEV1 (L)



Slika 4. Metaregresija, FEV1

4.2.2.2 FVC

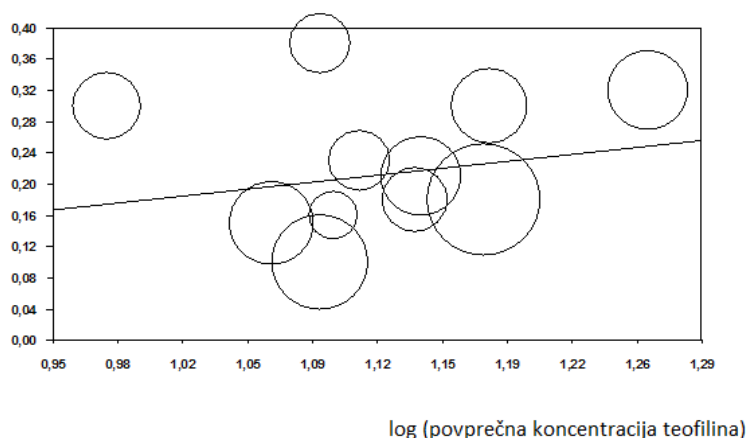
Pri metaregresiji smo kot neodvisno spremenljivko uporabili logaritem povprečne serumske ali plazemske koncentracije teofilina, kot odvisno spremenljivko pa razliko povprečnih vrednosti FVC pri teofilinu in FVC pri placebu. Vključili smo 11 študij. Rezultati metaregresije, ki smo jih v modelu stalnih učinkov dobili s programom CMA, so podani v preglednici (Preglednica XIV).

Preglednica XIV. Rezultati metaregresije za FVC

naklon	Interval	p
0,26008	(-1,35597; 1,87613)	0,75244

Iz rezultata sledi, da med logaritmom povprečne serumske ali plazemske koncentracije teofilina in razliko povprečnih vrednosti FVC pri teofilinu in FVC pri placebu ni statistično značilne linearne povezave ($p > 0,05$). Grafično je rezultat predstavljen na grafu (Slika 5).

Razlika povprečnih vrednosti FVC (L)



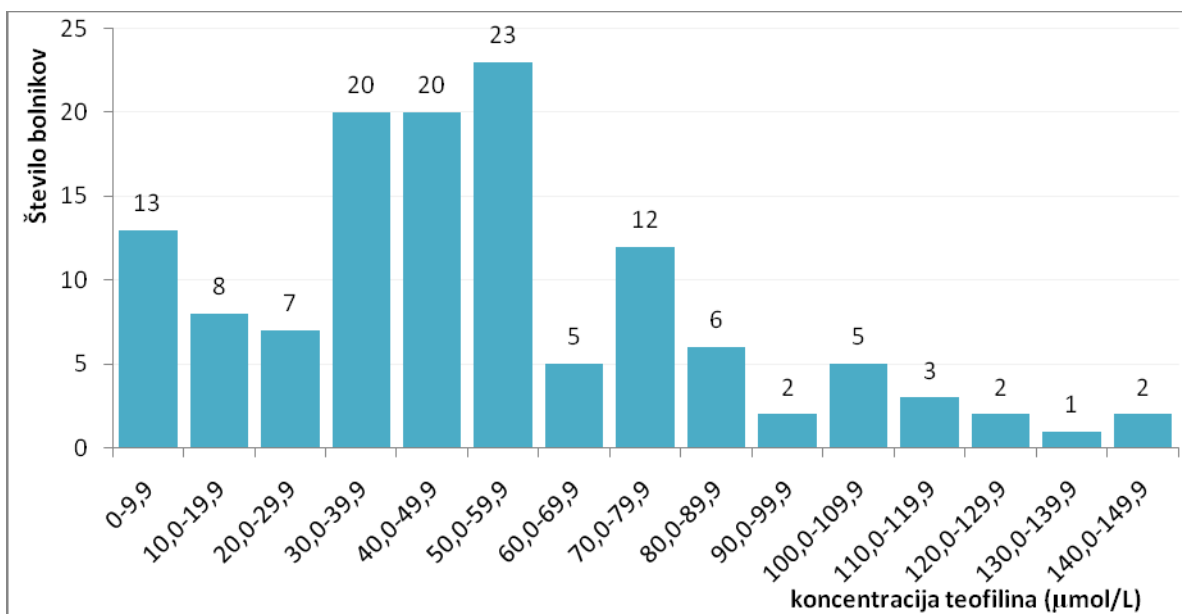
Slika 5. Metaregresija, FVC

4.3 PODATKI O BOLNIKIH

V letu 2010 je bilo zabeleženih 431 meritev koncentracij teofilina, ki so pripadale 355 različnim hospitalizacijam. Izmed 100 obravnav, ki smo jih izbrali po randomiziranem postopku, smo 3 izključili. Za eno od obravnav nismo imeli na voljo popisa bolnika, za dve obravnavi pa so bili podatki v popisih preveč pomanjkljivi. V študijo smo torej vključili 97 obravnav, v okviru katerih je bilo izvedenih 129 meritev koncentracij teofilina pri 90 bolnikih. Njihovi demografski podatki so zbrani v preglednici (Preglednica XV), porazdelitev izmerjenih koncentracij pri bolnikih pa je predstavljena na grafu (Slika 6). Prikazanih je le tistih 70 meritev, za katere so bili vzorci odvzeti v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje koncentracije.

Preglednica XV. Demografski podatki bolnikov

Spol M (%)	55 (61%)
Povprečna starost (razpon)	72,2 let (55 – 88)
Povprečna telesna masa ± SD	76,7 ± 19,8 kg
Povprečna telesna višina ± SD	164,3 ± 9,1 cm
Povprečen BMI ± SD	28,3 ± 6,9

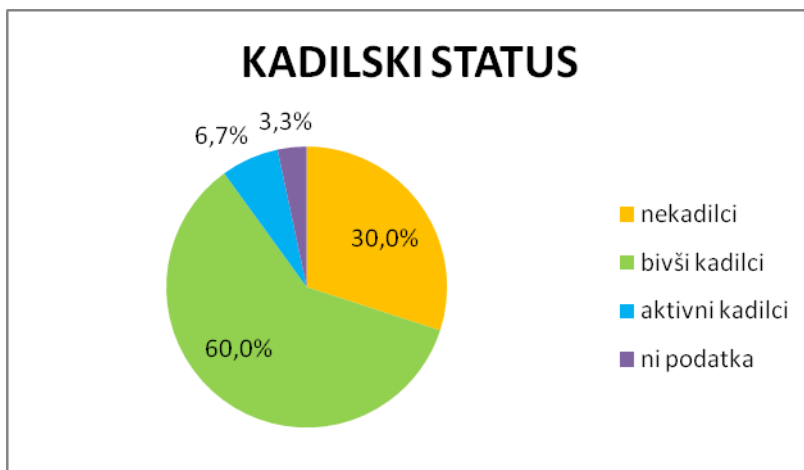


Slika 6. Porazdelitev izmerjenih koncentracij pri bolnikih

Od bolezenskih stanj, ki vplivajo na farmakokinetiko teofilina, je bila najpogostejša KOPB, ki je hkrati ena izmed najpomembnejših indikacij teofilina. KOPB (J44.0 – J44.9) je imelo šifriranih 67,7% bolnikov, ki smo jih vključili v retrospektivno študijo. V resnici je ta odstotek verjetno višji, saj je bila pri nekaterih bolnikih KOPB navedena v anamnezi ali epikrizi, ni pa bila ustrezno šifrirana med diagnozami. Prisotnost bolezenskih stanj, ki vplivajo na farmakokinetiko teofilina, je prikazana v preglednici (Preglednica XVI). Kadilski status bolnikov, ki tudi vpliva na farmakokinetiko teofilina, je prikazan na diagramu (Slika 7).

Preglednica XVI. Bolezenska stanja, ki vplivajo na farmakokinetiko teofilina

Diagnoza	Odstotek bolnikov
KOPB	67,7%
Srčno popuščanje	43,3%
Pljučnica	26,8%
Hipotiroidizem	6,7%
Jetrne bolezni	2,2%



Slika 7. Kadilski status bolnikov

Pri terapiji, ki so jo bolniki prejeli sočasno s teofilinom, smo bili pozorni predvsem na tiste učinkovine, ki stopajo v interakcijo s teofilinom. Bolnike, ki so bili hospitalizirani večkrat, smo obravnavali vsakič posebej (97 različnih obravnav), saj se je njihova terapija med posameznimi hospitalizacijami lahko razlikovala. Izmed inhibitorjev jetrnih encimov, preko katerih se presnavlja teofilin, so bolniki v 13 primerih (13.4%) prejeli ciprofloksacin, v 17 primerih (17.5%) inhibitorje kalcijevih kanalčkov, poleg tega pa so prejeli še izoniazid, haloperidol, sertralin, biklutamid, propafenon in alopurinol. Od induktorjev jetrnih encimov, ki znižujejo koncentracijo teofilina, sta bila prisotna karbamazepin in rifampicin.

4.4 FARMAKOKINETIČNI MODEL

Končni model vključuje dve sočasni spremenljivki, in sicer mišično telesno maso (LBW) ter KOPB, ki je modelirana dihotomno (1 – odsotnost KOPB, 0 – prisotnost KOPB). Obe sočasni spremenljivki sta v model vključeni tako, da pojasnujeta variabilnost očistka teofilina na naslednji način (Enačba 2):

$$CL = TVCL \cdot (1 + k_1 \cdot (LBW - 53,36 \text{ kg})) \cdot k_2^{KOPB}$$

Enačba 2. Vpliv sočasnih spremenljivk na očistek teofilina

Ocenjene vrednosti parametrov so podane v tabeli (Preglednica XVII. Ocenjene vrednosti parametrov modela). Model ni uspel oceniti napake ocen parametrov, zato standardne napake oziroma intervali zaupanja parametrov niso podani.

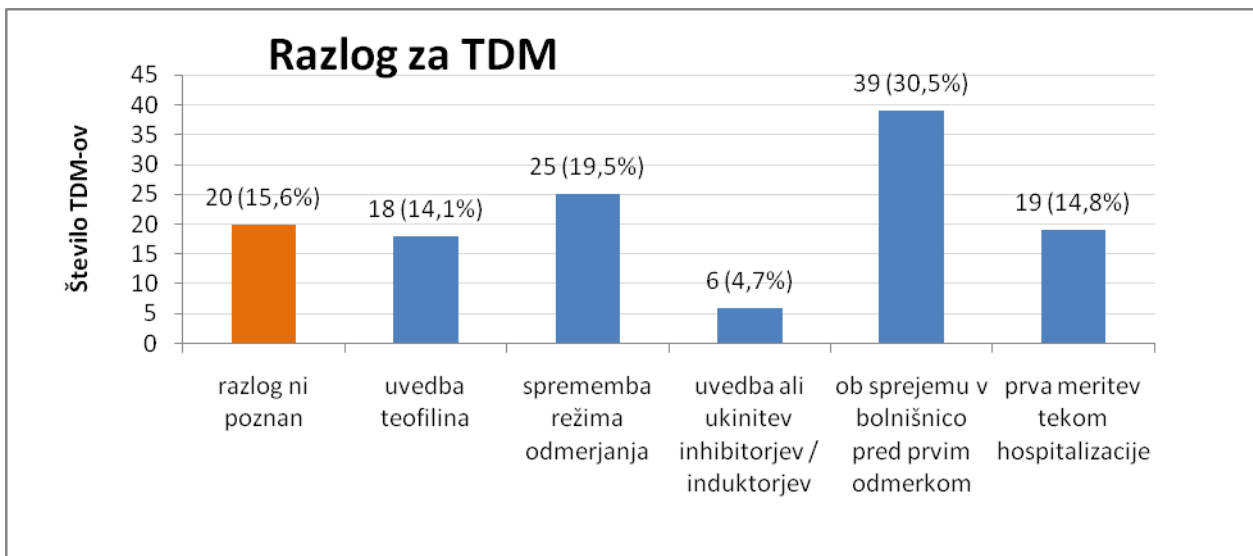
Preglednica XVII. Ocenjene vrednosti parametrov modela

Parameter	Ocena parametra	PIV (CV %)
TVCL (L/h)	1,66	31
Vd (L)	16,8	56
F (%)	68,6	
K ₁ (1/kg)	0,0187	
K ₂ (-)	0,628	
Rezidualna variabilnost		
Wa (µg/mL)	1,48	
Wp (%)	0,183	

TVCL - povprečni očistek populacije, Vd – volumen distribucije, F – obseg absorpcije, Wa – aditivni del rezidualne variabilnosti, Wp – proporcionalni del rezidualne variabilnosti

4.5 VREDNOTENJE PROCESA TDM

4.5.1 Odločitev za TDM



Slika 8. Razlogi za TDM, rezultati

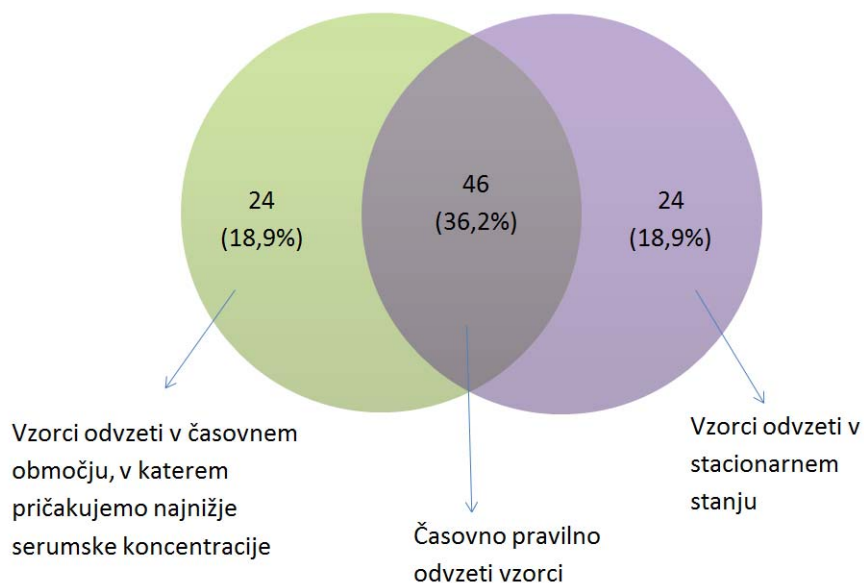
Pri vrednotenju razlogov za TDM smo na podlagi kriterijev opisanih v poglavju Materiali in metode dobili rezultate, ki so prikazani na grafu (**Napaka! Vira sklicevanja ni bilo mogoče najti.**).

4.5.2 Časovna pravilnost odvzema vzorca

Pri vrednotenju odvzema vzorca v stacionarnem stanju smo pregledali podatke za 127 meritev serumske koncentracije teofilina, ki so bile izvedene tekom 97 hospitalizacij. 70 (55,1%) vzorcev je bilo odvzetih v stacionarnem stanju, 57 (44,9%) pa ne.

Pri vrednotenju odvzema vzorca v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje serumske koncentracije, smo pregledali podatke za istih 127 meritev serumske koncentracije teofilina kot pri vrednotenju vzorčenja v stacionarnem stanju. 70 (55,1%) vzorcev je bilo odvzetih v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje serumske koncentracije, 57 (44,9%) pa ne.

Izmed 127 vzorcev za TDM, ki smo jih ovrednotili, jih je bilo 36,2% (46 vzorcev) časovno pravilno odvzetih, kar pomeni, da so bili odvzeti tako v stacionarnem stanju kot tudi v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje serumske koncentracije (Slika 9).



Slika 9. Časovna pravilnost odvzema vzorca

4.5.3 Ukrep

4.5.3.1 Vrednotenje ukrepa brez farmakokinetičnega modela

Vrednotenje smo izvedli tako, kot je opisano v poglavju Materiali in metode. V preglednicah so podani rezultati za ožje (Preglednica XVIII) in širše (Preglednica XIX) terapevtsko območje. Vijolično so obarvani pravilni ukrepi. Za ožje terapevtsko območje je bilo pravih ukrepov 38 od 120 (31,7%), za širše pa 76 od 120 (63,3%). Grafično so rezultati predstavljeni s tortnimi diagrami (Slika 10).

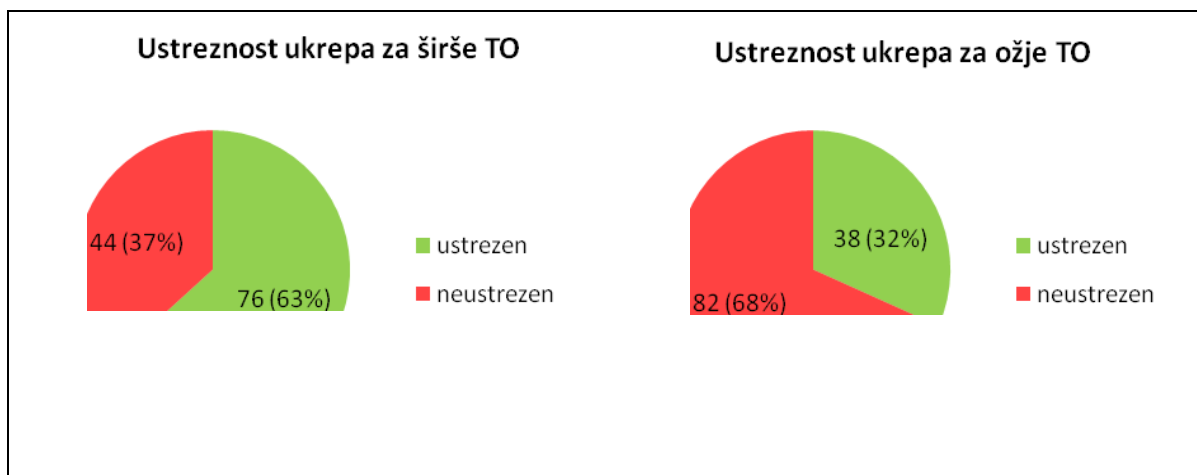
Preglednica XVIII. Ožje terapevtsko območje, vrednotenje ukrepa

	Povečanje odmerka	Ni spremembe odmerka	Zmanjšanje odmerka oz ukinitvev	Skupaj
SUBTERAPEVTSKA KONCENTRACIJA	13	59	8	80
TERAPEVTSKA KONCENTRACIJA	4	21	11	36
TOKSIČNA KONCENTRACIJA	0	0	4	4

Preglednica XIX. Širše terapevtsko območje, vrednotenje ukrepa

	Povečanje	Ni spremembe	Zmanjšanje	Skupaj
--	-----------	--------------	------------	--------

	odmerka	odmerka	odmerka oz ukinitev	
SUBTERAPEVTSKA KONCENTRACIJA	6	14	3	23
TERAPEVTSKA KONCENTRACIJA	11	66	16	93
TOKSIČNA KONCENTRACIJA	0	0	4	4



Slika 10. Ustreznost ukrepa za širše in ožje TO

4.5.3.2 Vrednotenje ukrepa s farmakokinetičnim modelom

4.5.3.2.1 Vrednotenje glede na dejanske in optimalne dnevne odmerke po meritvi koncentracije

Primerjavo med dejanskimi dnevnimi odmerki in optimalnimi dnevnimi odmerki smo naredili s parnim t-testom. Ločeno smo izvedli dva testa; enega za širše terapevtsko območje in drugega za ožje terapevtsko območje. Pri vnosu podatkov smo v programu SPSS dobili rezultate prikazane v tabelah (Preglednica XX, Preglednica XXI).

Preglednica XX. Rezultati parnega t-testa, širše TO

	Povprečna vrednost [mg]	N	SD	Parni t-test
Optimalni dnevni odmerki	731,7	41	163,5	

Dejanski dnevni odmerki	572,0	41	148,3	
Razlika med optimalnimi in dejanskimi dnevnimi odmerki	159,8		139,3	P<0,001

Preglednica XXI. Rezultati parnega t-testa, ožje TO

	Povprečna vrednost [mg]	N	SD	Parni t-test
Optimalni dnevni odmerki	875,6	41	207,4	
Dejanski dnevni odmerki	572,0	41	148,3	
Razlika med optimalnimi in dejanskimi dnevnimi odmerki	303,7		168,2	P<0,001

Iz rezultatov je razvidno, da se pri obeh terapevtskih območjih dejanski in optimalni dnevni odmerki med seboj statistično značilno razlikujejo, saj je p v obeh primerih manjši od 0,001.

4.5.3.2.2 Vrednotenje glede na odstotek časa, ko so bili bolniki znotraj terapevtskega območja

S pomočjo NONMEM-a smo ocenili odstotek časa, ko je bila serumska koncentracija teofilina znotraj terapevtskega območja, za dejanski in za optimalni režim odmerjanja 72 ur po meritvi koncentracije. Odstotka časa smo nato primerjali s parnim t-testom. Rezultati so za vsako terapevtsko območje posebej zbrani v tabelah (Preglednica XXII, Preglednica XXIII).

Preglednica XXII. Rezultati parnega t-testa, ožje TO

	Povprečna vrednost [%]	N	SD	Parni t-test
Odstotek časa znotraj TO pri optimalnem režimu odmerjanja	92,6	41	5,5	
Odstotek časa znotraj TO pri dejanskem režimu odmerjanja	36,6	41	44,2	
Razlika med odstotkoma znotraj TO med optimalnim in dejanskim režimom odmerjanja	56,0		41,0	p<0,001

Preglednica XXIII. Rezultati parnega t-testa, širše TO

	Povprečna vrednost [%]	N	SD	Parni t-test
Odstotek časa znotraj TO pri optimalnem režimu odmerjanja	99,6	41	1,5	
Odstotek časa znotraj TO pri dejanskem režimu odmerjanja	97,3	41	13,1	
Razlika med odstotkoma znotraj TO med optimalnim in dejanskim režimom odmerjanja	2,2		12,4	P=0,260

Iz rezultatov je razvidno, da se odstotek časa v ožjem terapevtskem območju med optimalnim in dejanskim režimom odmerjanja statistično značilno razlikuje ($p < 0,001$). Pri širšem terapevtskem območju med optimalnim in dejanskim režimom odmerjanja ni statistično značilne razlike ($p > 0,05$).

5 RAZPRAVA

5.1 ANALIZA LITERATURNIH PODATKOV O TEOFILINU

5.1.1 Sistematični pregled literature

Pri pregledu zadetkov, ki smo jih dobili s sistematičnim iskanjem, se je izkazalo, da se študije o učinkovitosti teofilina med sabo precej razlikujejo.

Z vključitvenimi in izključitvenimi kriteriji smo dosegli, da so si bile izbrane študije med seboj podobne v najbolj pomembnih vidikih, in sicer, da so vse obravnavale bolnike s stabilno KOPB brez astmatične komponente, da so preiskovanci v vseh primerih prejeli teofilin ali aminofilin peroralno, da so bile vse študije kontrolirane s placebom, da je čas terapije znašal vsaj 2 dni, kolikor je potrebno za vzpostavitev stacionarnega stanja pri teofilinu, in da je bila v članku navedena povprečna koncentracija teofilina pri preiskovancih.

Pri iskanju člankov nismo postavili nobene omejitve glede leta objave članka, saj smo želeli v pregledu zajeti čim več do sedaj objavljenih člankov.

Petnajst raziskav, ki smo jih vključili v metaanalizo, se je med seboj razlikovalo v številnih karakteristikah. Velikost vzorca je bila med študijami različna, pri vseh pa je bil vzorec majhen, in sicer je znašal od 7 do 40 ljudi. Majhnost vzorcev smo v določeni meri korigirali z uporabo metaanalize, kjer gre za združevanje študij, s čimer povečamo vzorec in posledično statistično moč. Tudi starostna in spolna sestava vzorcev med raziskavami ni bila enotna. V nekaterih raziskavah so sodelovali le moški, v drugih pa tako ženske kot moški. Podatkov o starosti posameznih preiskovancev nimamo. Nekatere raziskave podajajo povprečno starost in standardno deviacijo, druge povprečno starost in razpon, 2 raziskavi pa ne navajata podatkov o starosti preiskovancev, zato vzorce glede na starostno sestavo težko primerjamo med sabo. Preiskovanci so se med sabo razlikovali tudi v stopnji KOPB, saj so bili vključitveni kriteriji med raziskavami različni.

Čas trajanja terapije s teofilinom oziroma placebom med raziskavami ni bil enoten ter je znašal od 7 dni do 2 meseca. Ker obstaja možnost, da je izraženost nekaterih učinkov teofilina časovno odvisna, bi to lahko pomembno vplivalo na opazovane izide. Učinek teofilina so v vsaki raziskavi merili na podlagi različnih parametrov učinkovitosti. To nas pri nadaljnji obdelavi podatkov z metaanalizo ni oviralo, saj smo v posamezno metaanalizo vključili le enake ali podobne klinične izide.

Izbrali smo le raziskave, kjer so bolnikom med terapijo s teofilinom izmerili njihovo serumsko ali plazemsko koncentracijo teofilina ter jo v članku podali kot povprečno vrednost za celoten vzorec preiskovancev. Metode za merjenje koncentracije teofilina so se med študijami razlikovale, zato izmerjene koncentracije med sabo niso direktno primerljive. Poleg tega so vzorce za merjenje koncentracije v različnih raziskavah jemali ob različnih časih. Nekateri članki tako podajajo najvišje koncentracije, nekateri najnižje, nekateri pa celo koncentracije izmerjene ob naključnem času. Tudi to zmanjšuje primerljivost izmerjenih koncentracij med posameznimi študijami.

Sočasna terapija ni bila niti vključitveni niti izključitveni kriterij. Nekatero izmed vključenih študij so dopuščale sočasno rabo inhalacijskih bronhodilatatorjev, druge ne, ponekod pa sočasna raba drugih zdravil v člankih ni komentirana. Podobno so študije ne glede na sočasno terapijo vključili tudi v metaanalizo Cochrane Collaboration, katere rezultati so podani v preglednem članku (92). Vpliv sočasne terapije na učinke teofilina je deloma zmanjšan s tem, da so vse vključene študije po svoji zasnovi navzkrižne.

Kljub naštetim razlikam med študijami smo s testom homogenosti v metaanalizi pokazali, da so študije dejansko homogene ($I^2 = 0$).

5.1.2 Metaanaliza

Z metaanalizo smo z modelom stalnih učinkov dokazali, da vsaj sedemdnevna peroralna aplikacija teofilina v primerjavi s placebom pri bolnikih s stabilno KOPB statistično značilno izboljša naslednje klinične izide: FEV1 (+96 mL), FVC (+202 mL), pO₂ (+0,39 kPa), pCO₂ (-0,32 kPa) in VO₂max (+168,52 mL/min). Statistično značilno izboljšanje so pri navedenih kliničnih izidih z modelom stalnih učinkov dokazali tudi v preglednem članku z metaanalizo (92), v katerem so primerjali učinkovitost teofilina s placebom pri bolnikih s KOPB in ob tem uporabili podobne vključitvene in izključitvene kriterije kot mi. Povprečna razlika med teofilinom in placebom je za FEV1 znašala 96 mL (95% IZ: 40 mL

– 151 mL). Najmanjša klinično pomembna razlika (MCID) za FEV1 naj bi po literaturnih podatkih znašala od 100 mL do 140 mL (11), kar pomeni, da je teofilin v primerjavi s placebom klinično pomembno izboljšal FEV1. Za ostale štiri klinične izide v literaturi ni navedenih podatkov za najmanjše klinično pomembne razlike.

Statistično značilnega izboljšanja z metaanalizo nismo dokazali za naslednje klinične izide: PEF, prehojena razdalja in stopnja dispneje po VAS. V zgoraj omenjenem preglednem članku z metaanalizo (92) pri teh treh kliničnih izidih tudi niso dokazali statistično značilnega izboljšanja.

Možno je, da do klinično pomembnih razlik pri teofilinu ni prišlo zato, ker je bil čas trajanja študij prekratek. Ugotovili so, da bi glede na hitrost napredovanja KOPB in pogostost akutnih poslabšanj pri tej bolezni klinični poskusi na bolnikih s stabilno KOPB morali trajati najmanj 6 mesecev. Toliko časa naj bi trajalo, da se v celoti izrazijo klinični izidi oziroma odgovor na terapijo. (11)

5.1.3 Metaregresija

Metaregresijo smo lahko izvedli le pri dveh parametrih učinkovitosti, in sicer pri FEV1 in FVC, saj smo le v teh dveh primerih imeli dovolj študij (14 za FEV1 in 11 za FVC). V območju koncentracij teofilina od 53 $\mu\text{mol/L}$ do 102 $\mu\text{mol/L}$ s to metodo nismo mogli potrditi linearne povezave med logaritmom serumske oziroma plazemske koncentracije teofilina ter izboljšanjem FEV1 oziroma FVC, zato ne moremo trditi, da z višanjem serumske oziroma plazemske koncentracije teofilina dosežemo večje izboljšanje FEV1 in FVC. Prav tako ne moremo potrditi, da med logaritmom serumske oziroma plazemske koncentracije teofilina ter izboljšanjem FEV1 oziroma FVC ni linearne povezave.

Pri izvedbi metaregresije smo bili omejeni s kakovostjo študij, identificiranih pri sistematičnem pregledu literature. Za zgornje območje terapevtskega območja (med 83 in 110 $\mu\text{mol/L}$) smo imeli pomanjkljive podatke, saj je imela le ena vključena študija povprečno izmerjeno koncentracijo nad 83 $\mu\text{mol/L}$. Zaradi različnih metod merjenja koncentracij teofilina ter različnih časov odvzema vzorcev je primerljivost izmerjenih koncentracij med študijami slabša in tudi to lahko vpliva na odnos, ki smo ga preučevali z

metaregresijo. Potrebno je poudariti tudi, da lahko z metaregresijo preučujemo le linearen odnos.

5.2 TEOFILIN PRI HOSPITALIZIRANIH BOLNIKI NA KLINIKI GOLNIK KOPA

5.2.1 Podatki o bolnikih

Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 72 let, kar ustreza starejši populaciji bolnikov s KOPB. Med bolniki je bilo 60% bivših in skoraj 7% aktivnih kadilcev. Glede na to, da se teofilin večinoma uporablja za zdravljenje KOPB, je odstotek bolnikov, ki imajo pod diagnozami naveden KOPB, relativno nizek, saj znaša le 68%. Menimo, da je ta odstotek verjetno višji, saj je bila pri nekaterih bolnikih KOPB navedena v anamnezi ali epikrizi, ni pa bila ustrezno šifrirana med diagnozami. Od komorbidnosti se je med preiskovano populacijo največkrat pojavljalo srčno popuščanje, ki je bilo šifrirano pri 43,3%.

Iz grafa, ki prikazuje porazdelitev serumskih koncentracij teofilina pri bolnikih (Slika 6), je razvidno, da je imelo največ bolnikov koncentracijo teofilina v območju od 30 $\mu\text{mol/L}$ do 60 $\mu\text{mol/L}$, kar je zunaj ožjega terapevtskega območja (55-110 $\mu\text{mol/L}$) oziroma na njegovi spodnji meji. Vrednosti serumskih koncentracij teofilina pri naših bolnikih smo primerjali s koncentracijami pri bolnikih iz leta 2004, ki so bili vključeni v retrospektivno študijo v diplomski nalogi P. Peternelj (95). Iz tabele (Preglednica XXIV) je razvidno, da se je od leta 2004 do leta 2010 trend pomaknil k nižjim koncentracijam teofilina in da je imelo leta 2010 več bolnikov serumsko koncentracijo teofilina pod spodnjo mejo širšega terapevtskega območja (28-110 $\mu\text{mol/L}$).

<i>Serumska koncentracija teofilina</i>	<i>Odstotek bolnikov v določenem koncentracijskem območju</i>	
	<i>Bolniki leta 2004 (N=41)</i>	<i>Bolniki leta 2010 (N=120)</i>
< 28 $\mu\text{mol/L}$	5%	19%
28 – 55 $\mu\text{mol/L}$	41%	48%
55 – 110 $\mu\text{mol/L}$	49%	30%
> 110 $\mu\text{mol/L}$	5%	3%

Preglednica XXIV. Primerjava serumskih koncentracij teofilina leta 2004 in leta 2010

5.2.2 Populacijski farmakokinetični model teofilina

S končnim modelom smo ocenili, da je očistek teofilina pri osebi s prisotnostjo KOPB in 53,4 kg mišične telesne mase (mediana populacije) enak 1,66 L/h. Ob upoštevanju, da je ocena za volumen porazdelitve enaka 16,8 L, dobimo, da znaša konstanta eliminacije teofilina $0,0988 \text{ h}^{-1}$ oziroma da je razpolovna doba teofilina 7 h. Podobne vrednosti razpolovne dobe teofilina zasledimo tudi v SmPC zdravila Teotard (15), kljub temu, da pri modeliranju nismo uspeli oceniti napak ocen parametrov, kar predstavlja nezanesljivost samih vrednosti parametrov.

Z metodo SCM smo poskusili pojasniti interindividualno variabilnost očistka in volumna porazdelitve teofilina s pomočjo sočasnih spremenljivk. Izmed vseh sočasnih spremenljivk, tako izmerjenih kot dodatno izračunanih, sta variabilnost očistka statistično značilno pojasnjevala le LBW in prisotnost KOPB, in sicer za 1 kilogram povečan LBW bolnika poveča očistek za 1,9 %, bolniki brez KOPB pa imajo očistek znižan za 37 %. Interindividualne variabilnosti volumna porazdelitve teofilina statistično značilno nismo uspeli pojasniti z nobeno sočasno spremenljivko.

Vpliv sočasnih spremenljivk pri našem modelu se nekoliko razlikuje od literaturnih podatkov (36). Tanigawara je s sodelavci na Japonskem med drugim potrdil, da kajenje poveča očistek za 11 %, da se pri starejših ljudeh (> 65 let) očistek zniža za 13 % in da prisotnost KOPB zniža očistek. Njegov model temelji na podatkih s 2772 serumskimi koncentracijami teofilina pridobljenih iz 306 bolnikov in 131 zdravih ljudi.

Domnevamo, da se rezultati razlikujejo zaradi majhnega vzorca podatkov (80 serumskih koncentracij pri 53 bolnikih), in da zato ne moremo statistično značilno potrditi vpliva kajenja, prisotnost inhibitorjev ali induktorjev ter ostalih morebitnih značilnosti. Podatki vsebujejo le 14 bolnikov, ki nimajo KOPB, zato je večja verjetnost, da smo zgolj zaradi naključja ugotovili obraten vpliv KOPB na očistek teofilina. Problem pri vrednotenju vpliva KOPB je tudi v pomanjkljivem šifriranju diagnoze KOPB pri bolnikih. Vpliva starosti nismo opazili, saj smo imeli podatke le za starejšo populacijo; starost bolnikov je v povprečju bila 73 let s standardnim odklonom 8 let.

5.2.3 Vrednotenje procesa TDM

5.2.3.1 Odločitev za TDM

Pri vrednotenju odločitve za TDM smo imeli težave, saj vzrok za TDM nikoli ni bil izrecno naveden v bolnikovi dokumentaciji. Upoštevali smo kar največ možnih razlogov za merjenje koncentracije teofilina, na katere je bilo možno sklepati na podlagi dokumentacije. Kljub temu v slabih 16% primerov nismo mogli določiti razloga za merjenje koncentracije teofilina. Meritev koncentracije teofilina ni smiselna po ukinitvi teofilina. Prav tako merjenje ni smiselno po spremembi režima odmerjanja teofilina ali po uvedbi oz ukinitvi zdravil, ki interagirajo s teofilinom na nivoju farmakokinetike, dokler ni vzpostavljeno stacionarno stanje. V vsakem primeru je enkrat tekom hospitalizacije meritev teofilina smiselna, da preverimo, ali je koncentracija znotraj želenega terapevtskega območja. Obstaja namreč velika verjetnost, da je od zadnje meritve koncentracije teofilina pri bolniku prišlo do spremembe zdravstvenega stanja, kar lahko vpliva na farmakokinetiko teofilina in posledično na njegove serumske koncentracije. Druga meritev tekom hospitalizacije pa ni smiselna, kadar ni utemeljenega suma za to, da je stacionarno stanje teofilina porušeno.

Pravilno bi bilo, da bi bil ob pošiljanju vzorca za merjenje koncentracije zraven priložen tudi podatek o vzroku za zahtevo meritve, saj to kasneje omogoča boljšo interpretacijo rezultata.

5.2.3.2 Časovna pravilnost odvzema vzorca

Ugotovili smo, da je bilo le 55,1% vzorcev odvzetih v stacionarnem stanju. Teofilin ima kratek razpolovni čas, zato je odvzem vzorca pred vzpostavitvijo stacionarnega stanja upravičen le, kadar sumimo na toksičnost. Ker vzrokov za TDM nismo poznali, ne moremo vedeti, v koliko primerih je bilo vzorčenje pred vzpostavitvijo stacionarnega stanja posledica suma na toksičnost in torej upravičeno. Kadar vzorec ni odvzet v stacionarnem stanju, je rezultate takih meritev veliko težje interpretirati, težje pa je tudi pravilno prilagajati odmerke na podlagi takih rezultatov.

Prav tako je bilo le 55,1% vzorcev odvzetih v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje serumske koncentracije. Zaradi večje interindividualne variabilnosti pri absorpciji

in distribuciji je smiselno, da vzorce jemljemo v fazi eliminacije, najboljše pred aplikacijo naslednjega odmerka. Tako izmerjene koncentracije so med sabo bolj primerljive. Le 36,2% vzorcev je bilo časovno pravilno odvzetih. To je zagotovo premalo, saj je le časovno pravilno odvzete vzorce mogoče dobro interpretirati brez farmakokinetičnih programov.

5.2.3.3 Ukrep

5.2.3.3.1 Vrednotenje brez farmakokinetičnega modela

Vrednotenje ukrepanja zdravnikov smo izvedli na dva načina. Vrednotenje brez farmakokinetičnega modela, ki temelji le na primerjavi izmerjenih koncentracij s terapevtskim območjem, je deloma nekorektno, saj smo na ta način vrednotili vse rezultate, tudi tiste, pri katerih odvzem vzorca časovno ni bil pravilen. Če smo upoštevali ozko terapevtsko območje, je bilo pravih ukrepov (prilagoditev odmerkov) 32%, če smo upoštevali široko terapevtsko območje pa 63%. Vzrok je v tem, da je bilo kar 45% (57 od 127) izmerjenih koncentracij teofilina v območju od 28 $\mu\text{mol/L}$ do 55 $\mu\text{mol/L}$ in da v 79% teh primerov (45 od 57) odmerek ni bil spremenjen, kar je pravilno, če upoštevamo široko terapevtsko območje, in nepravilno, če upoštevamo ozko terapevtsko območje. Iz tega je razvidno, da zdravniki teofilin v večini primerov odmerjajo tako, da so koncentracije teofilina nižje od trenutno postavljenega terapevtskega območja. Izmed 120 bolnikov so imeli 4 previsoke serumske koncentracije teofilina ($>110 \mu\text{mol/L}$). V vseh 4 primerih je bil ukrep ustrezen, saj je zdravnik zmanjšal odmerek teofilina ali ga ukinil.

5.2.3.3.2 Vrednotenje s farmakokinetičnim modelom

Pri drugem načinu vrednotenja smo uporabili farmakokinetični model, ki je bil razvit na podatkih vključenih bolnikov. Slabost tega načina vrednotenja je v tem, da smo lahko ovrednotili le 41 od skupno 127 meritev (32,3%), saj pri tem načinu vrednotenja za posameznega bolnika potrebujemo več podatkov o režimu odmerjanja teofilina pred meritvijo koncentracije in po njej. Poleg tega smo pri tej metodi uporabili enačbo (Enačba 1), ki temelji na predpostavki, da so koncentracije teofilina izmerjene v stacionarnem stanju. Tako smo morali izključiti tudi vse meritve, ki niso bile izvedene v stacionarnem stanju.

Ko smo primerjali dejanske in optimalne dnevne odmerke po meritvi koncentracije teofilina, smo ugotovili, da se pri obeh terapevtskih območjih optimalni dnevni odmerki statistično značilno višji od dejanskih dnevnih odmerkov. Iz rezultatov je razvidno, da bi morali zdravniki za doseg optimalne povprečne koncentracije v sredini širokega terapevtskega območja ($69 \mu\text{mol/L}$) bolnikom v povprečju dajati 160 mg višje dnevne odmerke, za doseg sredine ozkega terapevtskega območja ($83 \mu\text{mol/L}$) pa kar 300 mg višje dnevne odmerke. Potreba po višjih odmerkih teofilina v starejši populaciji bolnikov s KOPB in drugimi komorbidnostmi najverjetneje izhaja iz slabše absorpcije teofilina iz prebavil. Na to nakazuje tudi iz modela dobljen faktor absorpcije ($F=0,7$), ki je nižji kot ga navaja povzetek glavnih značilnosti zdravila (navaja popolno absorpcijo).

Ko smo za dejanski in za optimalni režim odmerjanja 72 ur po meritvi koncentracije primerjali odstotek časa, ko je bila serumska koncentracija teofilina znotraj terapevtskega območja, smo ugotovili, da so se bolniki pri dejanskem režimu odmerjanja $97,3\%$ časa nahajali znotraj širokega terapevtskega območja (med 28 in $110 \mu\text{mol/L}$). Z optimizacijo odmerkov smo v tem primeru odstotek časa povečali le za dobra 2% . Pri ožjem terapevtskem območju (med 55 in $110 \mu\text{mol/L}$) pa je bila razlika med v odstotku časa znotraj terapevtskega območja med optimalnim in dejanskim režimom odmerjanja večja in statistično značilna. V tem primeru smo z optimizacijo odmerkov s pomočjo farmakokinetičnega modeliranja odstotek časa znotraj terapevtskega območja povečali iz $36,6\%$ na $92,6\%$. Kadar je terapevtsko območje široko definirano, lahko torej za večino bolnikov tudi brez farmakokinetičnega modela koncentracije dokaj dobro uravnavamo tako, da se te nahajajo znotraj terapevtskega območja. Če pa je želeno terapevtsko območje ožje, nam pri teofilinu farmakokinetični programi omogočajo, da z njihovo pomočjo veliko bolj natančno prilagajamo odmerke tako, da se koncentracija nahaja znotraj terapevtskega območja.

6 ZAKLJUČKI

V prvem delu diplomske naloge smo s sistematičnim pregledom literature iz do sedaj izvedenih in objavljenih kliničnih študij pridobili podatke o učinkovitosti peroralno apliciranega teofilina in aminofilina pri zdravljenju bolnikov s stabilno KOPB. Podatke smo analizirali s pomočjo metaanalize in metaregresije ter prišli do naslednjih zaključkov:

- Večino kliničnih študij je preiskovalo učinkovitost teofilina pri koncentracijah od 28 $\mu\text{mol/L}$ do 83 $\mu\text{mol/L}$, zato o učinkovitosti teofilina v koncentracijskem območju od 83 $\mu\text{mol/L}$ do 110 $\mu\text{mol/L}$ ni na voljo dovolj podatkov.
- Peroralna aplikacija teofilina vsaj 7 dni je pri bolnikih s stabilno KOPB statistično značilno izboljšala naslednje klinične izide: FEV1, FVC, pO_2 , pCO_2 in VO_2max . Pri FEV1 znaša razlika med teofilinom in placebom 96 mL, kar predstavlja klinično pomembno razliko.
- Peroralna aplikacija teofilina vsaj 7 dni pri bolnikih s stabilno KOPB ni statistično značilno izboljšala naslednjih kliničnih izidov: PEF, stopnja dispneje po VAS in prehojena razdalja.
- V koncentracijskem območju teofilina od 53 $\mu\text{mol/L}$ do 102 $\mu\text{mol/L}$ ne moremo potrditi linearne povezave med logaritmom koncentracije teofilina in izboljšanjem FEV1 oziroma FVC. Vendar pa tudi ne moremo potrditi, da linearna povezava med logaritmom koncentracije teofilina in izboljšanjem FEV1 oziroma FVC ne obstaja.
- Na podlagi rezultatov, ki smo jih dobili z metaanalizo in metaregresijo, ni mogoče opredeliti, katero terapevtsko območje je glede na učinkovitost teofilina bolj upravičeno, saj ne vemo, kako sta povezana logaritem koncentracije teofilina in njegov učinek. Poleg tega smo vpliv koncentracije teofilina preučevali le pri dveh izmed njegovih učinkov, in sicer izboljšanju FEV1 in FVC, katerih velikost slabo korelira z velikostjo ostalih učinkov teofilina.
- Za dokončno postavitev terapevtskega območja za teofilin bi poleg podatkov o njegovi učinkovitosti potrebovali tudi podatke o njegovi varnosti.

V drugem delu diplomske naloge smo izvedli retrospektivno raziskavo, v kateri smo ovrednotili proces TDM storitve na kliniki Golnik KOPA ter na podlagi podatkov o bolnikih razvili populacijski farmakokinetični model poteka serumskih koncentracij teofilina. Prišli smo do naslednjih ugotovitev:

- Vzrok za TDM v nobenem primeru ni bil izrecno naveden v bolnikovi dokumentaciji kljub temu, da bi ta podatek kasneje omogočil boljšo interpretacijo rezultata (serumske koncentracije teofilina).
- Le 36,2% vzorcev za TDM je bilo časovno pravilno odvzetih. Rezultate časovno nepravilno odvzetih vzorcev je brez farmakokinetičnega modela težko pravilno interpretirati.
- Na laboratorijskem izvidu je kot terapevtsko območje teofilina navedeno območje od 55 $\mu\text{mol/L}$ do 110 $\mu\text{mol/L}$. Iz ukrepov zdravnikov je razvidno, da odmerke teofilina prilagajajo na ciljno terapevtsko območje od 28 $\mu\text{mol/L}$ do 83 $\mu\text{mol/L}$.
- Koncentracija teofilina je presegala zgornjo mejo terapevtskega območja (110 $\mu\text{mol/L}$) le v 4 od 120 primerov. V vseh 4 primerih so zdravniki takoj ustrezno ukrepali.
- Večino bolnikov prejema premajhen odmerek teofilina. Ob upoštevanju širšega terapevtskega območja (28-110 $\mu\text{mol/L}$), bi morali bolniki za dosego optimalne povprečne koncentracije teofilina (69 $\mu\text{mol/L}$) v povprečju prejemati 170 mg višje dnevne odmerke.
- S populacijskim farmakokinetičnim modelom, ki je bil razvit na naših bolnikih, smo konstanto eliminacije (k_e) ocenili na 0,0988 h^{-1} (razpolovni čas 7 ur), kar se dobro ujema z literaturnimi podatki.
- Pri modeliranju nismo uspeli oceniti napak ocen parametrov, zaradi česar so vrednosti ocenjenih parametrov manj zanesljive.
- Glavna pomanjkljivost našega modela je majhnost vzorca, na katerem je bil model postavljen (80 serumskih koncentracij pri 53 bolnikih). Z nadaljnjim zbiranjem podatkov bi bilo mogoče vzorec povečati in tako izboljšati model, ki bi bil uporaben v klinični praksi za prilagajanje odmerkov teofilina.

Predlagani ukrepi:

- Za opredelitev na dokazih temelječega terapevtskega območja teofilina pri KOPB bi bilo potrebno izvesti dodatne, bolj obsežne klinične študije v širšem razponu serumskih koncentracij teofilina.
- Naročanje meritve serumske koncentracije teofilina bi morala potekati tako, da bi naročilo poleg do sedaj že uveljavljenih spremljali še nekateri podatki, ki so kasneje potrebni za interpretacijo rezultata: čas aplikacije zadnjega odmerka, režim odmerjanja (odmerek, dozirni interval, farmacevtska oblika), sočasna terapija, vzrok za zahtevo meritve koncentracije in želeno terapevtsko območje.
- Razen kadar gre za sum na toksičnost, naj se vzorec za TDM pri teofilinu odvzame v časovnem območju, v katerem pričakujemo najnižje serumske koncentracije (najbolje tik pred naslednjim odmerkom) in v stacionarnem stanju.
- Pri odmerjanju teofilina je smiselno ciljati sredino želenega terapevtskega območja. Na ta način povečamo verjetnost, da bo ob spremenjeni farmakokinetike teofilina (uvedba ali ukinitvev novih zdravil, sprememba sočasne terapije, prenehanje ali začetek kajenja) njegova serumska koncentracija ostala znotraj terapevtskega območja.
- Z nadaljnjim zbiranjem podatkov bi bilo mogoče izboljšati naš farmakokinetični model tako, da bi vključili dodatne kovariate, in ga nato uporabiti v klinični praksi za boljše prilagajanje odmerkov teofilina.
- Predlagamo pripravo standardiziranih interdisciplinarnih navodil za naročanje meritev koncentracije teofilina in vpeljavo populacijskega farmakokinetičnega programa za vrednotenje izmerjenih koncentracij v prakso.

7 LITERATURA

1. Kang JS, Lee MH: Overview of therapeutic drug monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2009, 24(1).
2. Gross AS: Best practice in therapeutic drug monitoring. Australia, Royal North Shore Hospital, Department of Clinical Pharmacology.
3. Sever M, Vidovič D: Kronična obstruktivna pljučna bolezen. *Medicinski mesečnik* 2007; 3: 75-82.
4. Bajrović F, Bresjanac M, Grubič Z, Marš T, Ribarič S, Sketelj J, Šuput D, Živin M: Seminarji iz patološke fiziologije, Ljubljana, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, 2008.
5. Debeljak A: Kronična obstruktivna pljučna bolezen. *Medicinski razgledi* 2003; 3: 257-276.
6. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: *Interna medicina*. Ljubljana, Littera picta, 2011.
7. Celli BR: *Pharmacotherapy in chronic obstructive pulmonary disease*, New York, CRC Press, 2003.
8. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, december 2011; www.goldcopd.com.
9. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, Šifrer F, Eržen D, Kern I, Marčun R, Osolnik K, Tomič V, Eržen R, Šorli J ml., Šorli J: Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo bolnika s KOPB. *Zdravniški vestnik* 2002; 71: 697-702.
10. Make B, Casaburi R, Leidy NK: Interpreting results from clinical trials: understanding minimal clinically important differences in COPD outcomes. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2005; 2(1): 1-5.
11. Cazzola M et al.: Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *European Respiratory Journal* 2008; 31(2): 416-68.
12. Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R: Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respiratory Research* 2010; 17: 79.
13. Fležar M: Dispneja – kako nam jo bolnik opiše in kako jo izmerimo. *Moravske toplice, Združenje pulmologov Slovenije*, 2008.

14. Childs SL, Stahly GP, Park A: The salt-cocystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. *Molecular Pharmacology* 2007; 4(3): 323-38.
15. Baza podatkov o zdravilih. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Teotard trde kapsule s pdaljšanim sproščanjem, 2009, www.zdravila.net.
16. Rabe KF, Tenor H, Dent G, Schudt C, Liebig S, Maqnussen H: Phosphodiesterase isozymes modulating inherent tone in human airways: identification and characterization. *American Journal of Physiology* 1993; 264(5): 458-464.
17. Barnes PJ: Theophylline - new perspectives for an old drug. *American Journal of respiratory and critical care medicine* 2003; 167(6): 813-818.
18. Banner KH, Page CP: Theophylline and selective phosphodiesterase inhibitors as anti-inflammatory drugs in the treatment of bronchial asthma. *European Respiratory Journal* 1995; 8: 996-1000.
19. Weinberger M, Hendeles L: Theophylline in astma. *The New England journal of medicine* 1996; 334: 1380-1385.
20. Staif AH, Loew D, Harder S, Graul EH, Pfaf R: Measurement of theophylline absorption from different regions of the gastro-intestinal tract using a remote controlled drug delivery device. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1986; 30(6): 691-697.
21. Hendeles L, Massanari M, Weinberger M: Update on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of Theophylline. *Chest* 1985; 88: 103-111.
22. Vergin H, Mahr G, Winterhalter B, Wigand R: Relative bioavailability and bioequivalence study of theophylline sustained release formulations. *Arzneimittelforschung* 2003; 53(9): 635-639.
23. Tanikawa K, Matsumoto Y, Matsuzaki T, Matsumoto M, Fukuoka M, Noquchi S, Goshima T: Population pharmacokinetic analysis of theophylline: relationship between serum concentrations and clinical effects in therapeutic drug monitoring. *Yakuqaku Zasshi* 1999; 119(11): 861-867.
24. Kumar SV, Rani S, Pais N: Food induced changes in theophylline absorption and metabolism from fast release and slow release theophylline dosage form. *Journal of Pharmacy Research* 2010; 1390-1393.
25. Steffensen G, Pedersen S: Food induced changes in theophylline absorption from a once-a-day theophylline product. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1986; 22(5): 571-577.
26. Nosaka H, Takaqi K, Haseqawa T, Ouura Y, Mizukami Y, Satake T: Pharmacokinetics of theophylline in beagle dogs and asthmatic patients after multiple oral

- doses of sustained-release theophylline tablet formulation. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1986; 24(10): 528-535.
27. Hunt SN, Jusko WJ, Yurchak AM: Effect of smoking on theophylline disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1976; 19: 546-551.
28. Torrent J, Izquierdo I, Barbano MJ, Obach R, Nomen M, Jane F: Theophylline pharmacokinetics following single and repeated administration of slow-release capsules. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 1988; 13(4): 225-230.
29. Rohrbaugh TM, Danish M, Ragni MC, Yaffe SJ: The effect of obesity on apparent volume of distribution of theophylline. *Pediatric Pharmacology* 1982; 2(1): 75-83.
30. Shaw LM, Fields L, Maxock R: Factors influencing theophylline serum protein binding. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1982; 32(4): 490-496.
31. Lesko JL, Tabor KJ, Johnson BF: Theophylline serum protein binding in obstructive airways disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1981; 29(6): 776-781.
32. <http://www.drugs.com/pro/aminophylline-injection.html> (dostopano: december 2011)
33. Morikawa T: A clinical trial of microcomputer software for calculation of aminophylline dosages. *Japanese Journal of Allergology* 1989; 38(9): 1093-1102.
34. Larsen GL, Barron RJ, Landay RA, Cotton EK, Gonzalez MA, Brooks JG: Intravenous aminophylline in patients with cystic fibrosis. Pharmacokinetics and effect on pulmonary function. *American Journal of Diseases of Children* 1980; 134(12): 1143-1148.
35. Milavetz G, Vaughan LM, Weinberger MM: Stability of theophylline elimination rate. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1987; 41(4): 388-391.
36. Tanigawara Y, Komada F, Shimizu T, Iwakawa S, Iwai T, Maekawa H, Hori R, Okumura K: Population pharmacokinetics of theophylline. III. Premarketing study for a once-daily administered preparation. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 1995; 18(11): 1590-1598.
37. Madsen BW, Tarala RA, Paterson JW: A hand-held calculator program for individualized dosage adjustment of intravenous theophylline in acute asthma. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1980; 17(5): 393-399.
38. Halloworth M, Watson I: Therapeutic drug monitoring and laboratory medicine, ACB Venture Publications, 2008.
39. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA: Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science* 2007; 27(1): 83-91.

40. Davis GA, Lewis DA: Clinical pharmacokinetics service & Anticoagulant guidelines, 32. izdaja, University of Kentucky College of Pharmacy, 2010.
41. Shannon M: Life-threatening events after theophylline overdose: a 10-year prospective analysis. *Archives of Internal Medicine* 1999; 159(9): 989-994.
42. Kumar TS, Moses PD: Acute respiratory infection with CNS excitation symptoms - consider theophylline over-dosage. *Indian Pediatrics* 2004; 41(10): 1066-1068.
43. Johnston IDA: Difficult drugs to use, few clinical indications. *British Medical Journal* 1990; 300.
44. Boison D: Methylxanthines, seizures, and excitotoxicity. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2011; (200): 251-266.
45. Ellis EF: Theophylline toxicity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1985; 76: 297-301.
46. Movsessian P: Neuropharmacology of theophylline induced stuttering: the role of dopamine, adenosine and GABA. *Medical Hypotheses* 2005; 64(2): 290-297.
47. Korsheed S, Selby NM, Fluck RJ. Treatment of severe theophylline poisoning with the molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22(3): 969-970.
48. Bauer LA: Applied clinical pharmacokinetics, McGraw-Hill, Seattle, 2001.
49. Redden RJ: Possible theophylline toxicity during anesthesia. *Anesthesia Progress* 1996; 43(2): 67-72.
50. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN: Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: a population-based study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 67: 521-526.
51. Pavesio D, Mora P, Leone L, Moresco V, Girardo G: Macrolide-theophylline interaction. *Experiences in pediatrics. Minerva Pediatrica* 1989, 41(6): 323-328.
52. Rieder MJ, Spino M: The theophylline-erythromycin interaction. *Journal of Asthma* 1988; 25(4): 195-204.
53. van den Brekel AM, Harrington L: Toxic effects of theophylline caused by flvoxamine. *Canadian Medical Association Journal* 1994; 151(9): 1289-1290.
54. Sperber AD: Toxic interaction between flvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug Safety Journal* 1991; 6(6): 460-462.

55. Miners JO, Wing LM, Lillywhite KJ, Robson RA: Selectivity and dose-dependency of the inhibitory effect of propranolol on theophylline metabolism in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1985; 20(3): 219-223.
56. Schneider D, Gannon R, Sweeney K, Shore E: Theophylline and antiparasitic drug interactions. A case report and study of the influence of thiabendazole and mebendazole on theophylline pharmacokinetics in adults. *Chest* 1990; 97(1): 84-87.
57. Colli A, Buccino G, Cocciolo M, Parravicini R, Elli GM, Scaltrini G: Ticlopidine-theophylline interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1987; (200): 358-362.
58. Stringer KA, Mallet J, Clarke M, Lindenfeld JA: The effect of three different oral doses of verapamil on the disposition of theophylline. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992, 43(1): 35-38.
59. Nielsen-Kudsk JE, Buhl JS, Johannessen AC: Verapamil-induced inhibition of theophylline elimination in healthy humans. *Journal of Pharmacology and Toxicology* 1990; 66(2): 101-103.
60. Ellison MJ, Horner RD, Willis SE, Cummings DM: Influence of pentoxifylline on steady-state theophylline serum concentrations from sustained-release formulations. *Pharmacotherapy* 1990; 10(6): 383-386.
61. Adebayo GI: Interaction between phenytoin and theophylline in healthy volunteers. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1988; 15(11): 883-887.
62. Sklar SJ, Wagner JC: Enhanced theophylline clearance secondary to phenytoin therapy. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 1985; 19(1): 34-36.
63. Miller M, Cosgriff J, Kwong T, Morken DA: Influence of phenytoin on theophylline clearance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1984; 35(5): 666-669.
64. Saccar CL, Danish M, Ragni MC, Rocci ML, Greene J, Yaffe SJ, Mansmann HC: The effect of phenobarbital on theophylline disposition in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1985; 75(6): 716-719.
65. Landay RA, Gonzalez MA, Taylor JC: Effect of phenobarbital on theophylline disposition. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1978; 62(1): 27-29.
66. Rosenberry KR, Defusco CJ, Mansmann HC, McGeady SJ: Reduced theophylline half-life induced by carbamazepine therapy. *Journal of pediatrics* 1983, 102(3): 472-474.
67. Pieniaszek HJ, Davidson AF, Benedek IH: Effect of moricizine on the pharmacokinetics of single-dose theophylline in healthy subjects. *Therapeutic drug monitoring*. 1993, *Zv.* 15(3), str. 199-203.
68. Boyce EG, Dukes GE, Rollins DE, Sudds TW: The effect of rifampin on theophyllinekinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1986; 26(8): 696-699.

69. Gillum JG, Sesler JM, Bruzzese VL, Israel DS, Polk RE: Induction of theophylline clearance by rifampin and rifabutin in healthy male volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996; 40(8): 1866-1869.
70. Straughn AB, Henderson RP, Lieberman PL, Self TH: Effect of rifampin on theophylline disposition. *Therapeutic Drug Monitoring* 1984; 6(2): 153-156.
71. Kroon LA: Drug interactions with smoking. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007; 64(18): 1917-1921.
72. Powell JR, Vozech S, Hopewell P, Costello J, Sheiner LB, Riegelman S: Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. The effect of smoking, heart failure, severe airway obstruction, and pneumonia. *American Review of Respiratory Disease* 1978; 118(2): 229-238.
73. Horai Y, Ishizaki T, Sasaki T, Watanabe M, Kabe J: Individualized aminophylline therapy in patients with obstructive airway disease: oral dosage prediction from an intravenous test dose. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1982; 23(2): 111-121.
74. Vicuna N, McNay JL, Ludden TM, Schwerner H: Impaired theophylline clearance in patients with cor pulmonale. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1979; 7(1): 33-37.
75. Ng CY, Angus PW, Ghabrial H, Chou ST, Arnold L, Morgan DJ, Smallwood RA: Right heart failure impairs hepatic oxygenation and theophylline clearance in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995; 273(3): 1332-1336.
76. Kuntz HD, Straub H and May B: Theophylline elimination in congestive heart failure. *Journal of Molecular Medicine* 1983; 61(21): 1105-1106.
77. Jenne JW: Effect of disease states on theophylline elimination. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1986; 78: 727-735.
78. Colli A, Buccino G, Cocciolo M, Parravicini R, Scaltrini G: Disposition of a flow-limited drug (lidocaine) and a metabolic capacity-limited drug (theophylline) in liver cirrhosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1988; 44(6): 642-649.
79. Kraan J, Jonkman JH, Koëter GH, Gips CH, de Jong PE, van der Mark TW, Ekman I, de Zeeuw RA: The pharmacokinetics of theophylline and enprofylline in patients with liver cirrhosis and in patients with chronic renal disease. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1988; 35(4): 357-362.
80. Amodio P, Lauro S, Rondana M, Crema G, Merkel C, Gatta A, Ruol A: Theophylline pharmacokinetics and liver function indexes in chronic liver disease. *Respiration* 1991; 58: 106-111.
81. Kurdi J, Maurice H, El-Kadi AOS, Ong H, Dalkara S, Belanger PM, du Suich P: Effect of hypoxia alone or combined with inflammation and 3-methylcholanthrene on hepatic

cytochrome P450 in conscious rabbits. *British Journal of Pharmacology* 1999; 128(2): 365-373.

82. Knoppert DC, Spino M, Beck R, Thiessen JJ, MacLeod SM: Cystic fibrosis: enhanced theophylline metabolism may be linked to the disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1988; 44(3): 254-264.

83. Isles A, Spino M, Tabachnik E, Levison H, Thiessen J, MacLeod S: Theophylline disposition in cystic fibrosis. *American Review of Respiratory Disease* 1983; 127(4): 417-421.

84. Kearns GL: Hepatic drug metabolism in cystic fibrosis: recent developments and future directions. *The Annals of Pharmacotherapy* 1993; 27(1): 74-79.

85. Vozeh S, Otten M, Staub JJ, Follath F: Influence of thyroid function on theophylline kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1984; 36(5): 634-640.

86. Kastrin A: Metaanaliza in njen pomen za psihološko metodologijo. *Psihološka obzorja* 2008, 17(3): 25-42.

87. Higgins JPT, Green S: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011, www.cochrane-handbook.org.

88. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR: *Introduction to meta-analysis*, John Wiley & Sons, West Sussex, 2009.

89. Thompson SG, Higgins JP: How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in Medicine* 2002; 21(11): 1559-1573.

90. Ette EI, Williams PJ: Population pharmacokinetics II: estimation methods. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; 1907-15.

91. Ette EI, Williams PJ: Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; 1702-6.

92. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, Mazzini R, Goldstein R, Cendon S: Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (4).

93. Beal SL et al.: *NONMEM User's Guides*. Icon Development Solutions, Ellicott City, 2011; 1989-2009.

94. Jonsson EN, Karlsson MO: Automated covariate model building within NONMEM. *Pharmaceutical research* 1998; 15(9): 1463-8.

95. Peternejl P: Analiza predpisovanja peroralno apliciranega teofilina pri hospitaliziranih bolnikih. *Diplomska naloga*. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljana, Ljubljana, 2005.

DODATEK

AVTOR, NASLOV IN VIR ČLANKA	<i>Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ., Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease., Am J Respir Crit Care Med. 2002 May 15;165(10):1371-6.</i>	<i>Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Sugiura N, Kawakatsu K, Izumi T., The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. Chest. 1995 Mar;107(3):718-23.</i>	<i>Newman D, Tamir J, Speedy L, Newman JP, Ben-Dov I., Physiological and neuropsychological effects of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease., Isr J Med Sci. 1994 Nov;30(11):811-6.</i>	<i>Fink G, Kaye C, Sulkes J, Gabbay U, Spitzer SA., Effect of theophylline on exercise performance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease., Thorax. 1994 Apr;49(4):332-4.</i>	<i>Mulloy E, McNicholas WT., Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease., Am Rev Respir Dis. 1993 Oct;148(4 Pt 1):1030-6.</i>
VKLJUČITVENI KRITERIJI	izboljšanje FEV1 za manj kot 15% predvidenega FEV1 po 2-tedenski terapiji s 30 mg prednizolona dnevno	TI <70%, FEV1 <80% predvidenega FEV1	FEV1 znaša od 25 do 60% predvidenega FEV1, pO2>55 mm Hg, pCO2<50 mm Hg	FEV1 <50% predvidenega FEV1	FEV1 <50% predvidenega FEV1, <15% izboljšanje FEV1 20 minut po inhalaciji 400 µg salbutamola
TIP RAZISKAVE	Randomizirana, cross over, dvojno slepa	Randomizirana, cross over, dvojno slepa	Randomizirana, cross over, dvojno slepa	Randomizirana, cross over, dvojno slepa	Randomizirana, cross over, dvojno slepa
ŠTEVILO VKLJUČENIH BOLNIKOV	25	32	12	22	12
ŠTEVILO BOLNIKOV, KI SO IZSTOPILI ALI SO JIH IZKLJUČILI	0	8	0	0	2
ŠTEVILO BOLNIKOV, KI JE KONČALO RAZISKAVO	25	24	12	22	10
STAROST BOLNIKOV	Ni podatka	65,3±4,7 (55 – 73) let	62,4 (52 – 69) let	68,5 ±3,3 let	64,2 (57 – 71) let
ČAS TRAJANJA TERAPIJE S TEOFILINOM/ PLACEBOM	4 tedne	4 tedne	4 tedne	1 mesec	2 tedna
NAČIN SPROŠČANJA TEOFILINA IZ FO	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje
METODA MERJENJA KONCENTRACIJE TEOFILINA	Ni navedena	FPIA	Ni navedena	Ni navedena	Enzyme immunoassay
KONCENTRACIJA TEOFILINA	9.5±1.5 mg/L	15.0±5.5 mg/L	9.5±3.5 mg/L	12.3±1.7 mg/L	11.8±1.9 mg/L

AVTOR, NASLOV IN VIR ČLANKA	<i>Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Izumi T., Is oral theophylline effective in combination with both inhaled anticholinergic agent and inhaled beta 2-agonist in the treatment of stable COPD?, Chest. 1993 Jul;104(1):179-84.</i>	<i>Thomas P, Pugsley JA, Stewart JH., Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease., Chest. 1992 Jan;101(1):160-5.</i>	<i>Brander PE, Salmi T., Nocturnal oxygen saturation and sleep quality in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease during treatment with moderate dose CR-theophylline., Eur J Clin Pharmacol. 1992;43(2):125-9.</i>	<i>Jenne JW, Stever JR, Druz WS, Solano JV, Cohen SM, Sharp JT., The effect of maintenance theophylline therapy on lung work in severe chronic obstructive pulmonary disease while standing and walking., Am Rev Respir Dis. 1984 Oct;130(4):600-5.</i>	<i>Marvin PM, Baker BJ, Dutt AK, Murphy ML, Bone RC., Physiologic effects of oral bronchodilators during rest and exercise in chronic obstructive pulmonary disease., Chest. 1983 Dec;84(6):684-9</i>
VKLJUČITVENI KRITERIJI	FEV1 <60% predvidenega FEV1, TI <70% po bronhodilatatorju	<15% izboljšanje FEV1 po inhalaciji 200 µg salbutamola, FEV1 <60% predvidenega FEV1, TI <70%	FEV1 <45% predvidenega FEV1, <15% izboljšanje FEV1 po inhalaciji 400 µg rimiterola	Niso definirani	po inhalaciji izoproterenola <10% izboljšanje FEV1, FEV1<50% predvidenega FEV1
TIP RAZISKAVE	Randomizirana, cross over, dvojno slepa	Randomizirana, cross over, dvojno slepa	Randomizirana, cross over, dvojno slepa	Randomizirana, cross over, dvojno slepa	Randomizirana, cross over, dvojno slepa
ŠTEVILO VKLJUČENIH BOLNIKOV	13	12	7	10	15
ŠTEVILO BOLNIKOV, KI SO IZSTOPILI ALI SO JIH IZKLJUČILI	1	0	0	0	0
ŠTEVILO BOLNIKOV, KI JE KONČALO RAZISKAVO	12	12	7	10	15
STAROST BOLNIKOV	64,6±5,9 let	63, 1±4,6 (56 -70) let	61 (51 – 67) let	58,4 let	(50 – 69) let
ČAS TRAJANJA TERAPIJE S TEOFILINOM/ PLACEBOM	2 tedna	2 tedna	1 teden	1 teden	10 dni
NAČIN SPROŠČANJA TEOFILINA IZ FO	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje (1x dnevna aplikacija)	Podaljšano sproščanje	Takojšnje sproščanje
METODA MERJENJA KONCENTRACIJE TEOFILINA	FPIA	HPLC	HPLC	EMIT	ni navedena
KONCENTRACIJA TEOFILINA	7.7±2.2 mg/L (D=400 mg), 12.5±3.0 mg/L (D=600 mg)	12.9±2.8 mg/L	10.0±1.9 mg/L	12.3±3.2 mg/L	13.84±3.52 mg/L

AVTOR, NASLOV IN VIR ČLANK	<i>Alexander MR, Dull WL, Kasik JE., Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with orally administered theophylline. A double-blind, controlled study., JAMA. 1980 Nov 21;244(20):2286-90.</i>	<i>Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE., Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction., Chest. 1986 Feb;89(2):171-3.</i>	<i>Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD, Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease., BMJ. 1988 Dec 10;297(6662):1506-10.</i>	<i>G. Anderson, E.T. Peel, T. Pardoe, R. Jones, Sustained-release theophylline in chronic bronchitis, Newport Chest Clinic, Newport, Gwent, UK Available online 19 May 2004.</i>	<i>Mahler DA, Matthay RA, Snyder PE, Wells CK, Loke J., Sustained-release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease., Am Rev Respir Dis. 1985 Jan;131(1):22-5.</i>
VKLJUČITVENI KRITERIJI	FEV1 <60% predvidenega FEV1	FEV1<1,5L, T1 <60%, Izboljšanje FEV1 za manj kot 25% po inhalaciji β-agonista	MRC kriteriji za kronični bronhitis, <15% izboljšanje FEV1 20 minut po inhalaciji 500 µg terbutalinijevega sulfata	MRC kriteriji za kronični bronhitis	FEV1 <65% predvidenega FEV1
TIP RAZISKAVE	Randomizirana, cross over, dvojno slepa	Randomizirana, dvojno slepa	Randomizirana, cross over, enojno slepa	Randomizirana, cross over, enojno slepa	Randomizirana, cross over, dvojno slepa
ŠTEVILO VKLJUČENIH BOLNIKOV	53	10	38	21	12
ŠTEVILO BOLNIKOV, KI SO IZSTOPILI ALI SO JIH IZKLJUČILI	13	0	5	4	0
ŠTEVILO BOLNIKOV, KI JE KONČALO RAZISKAVO	40	10	33	17	12
STAROST BOLNIKOV	ni navedena	61 (53 – 72) let	61,2 (53 – 73) let	58 (34-70) let	60±7 let
ČAS TRAJANJA TERAPIJE S TEOFILINOM/ PLACEBOM	4 tedne	1 teden	2 meseca	8 dni	4 tedne
NAČIN SPROŠČANJA TEOFILINA IZ FO	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje	Podaljšano sproščanje
METODA MERJENJA KONCENTRACIJE TEOFILINA	HPLC	Enzymme immunoassay	Ni navedena	HPLC	Ni navedena
KONCENTRACIJA TEOFILINA	15.1±4.2 mg/L	11,6±1,0 mg/L	1.) 6.3±2.1 mg/L, 2.) 12.1±1.9 mg/L, 3.) 18.3±3.0 mg/L	13,9 mg/L	15±5 mg/L