

Akútna intoxikácia teofylínom

Májek Milan¹, Volnárová Alena², Hollá Zuzana³, Lichvárová Ildikó², Valáška Pavol²

¹Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, NsP akad. L. Dérera, Bratislava

²Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, Nemocničná, a. s., Malacky

³Hemodialyzačné oddelenie, Nemocničná a. s., Malacky

Súhrn

Autori prezentujú prípad akútneho predávkovania teofylínom u psychicky retardovaného pacienta. Vzhľadom k poruche vedomia nebolo možné od pacienta, no ani od jeho rodiny, získať relevantné údaje, na základe ktorých by sa mohla predpokladať potenciálna možnosť otravy teofylínom. Až toxikologická analýza, urobená s cieľom vylúčiť, alebo potvrdiť možnú otravu metanolom alebo etylénglykolom, potvrdila ťažkú otravu teofylínom, ktorej zodpovedal klinický a biochemický obraz. Priebeh otravy sa komplikoval vznikom akútneho obličkového zlyhania a septickým priebehom pľúcnej infekcie vyžadujúcej umelú ventiláciu pľúc a akútnu hemodialyzačnú liečbu. Pacienta po 32 dňoch hospitalizácie preložili na interné oddelenie v dobrom klinickom stave. Autori analyzujú jednotlivé klinické znaky a biochemické nálezy prítomné u prijatého pacienta a uvádzajú ich patofyziologickú podstatu.

Kľúčové slová: teofylín – intoxikácia – klinický priebeh otravy – liečba intoxikácie teofylínom

Abstract

Acute theophylline intoxication – Case report

A case report of acute theophylline overdose in a mentally retarded patient is presented. Due to alterations of consciousness, no relevant data enabling a potential diagnosis of theophylline intoxication could be obtained either from the patient or from his family. Considering methanol and ethylenglycol intoxication, toxicologic analysis was realized, that finally revealed a severe theophylline intoxication, consistent with both clinical and biochemical status. Clinical symptoms and biochemical findings of the patient are then analysed from the pathophysiological point of view. Acute renal failure and septic pulmonary infection occurred as a complication, requiring artificial ventilation and urgent hemodialysis. Patient was transferred to internal department on day 32 in a good clinical condition.

Key words: theophylline – intoxication – clinical intoxication symptoms – theophylline intoxication therapy

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 4, s. 197–202

Úvod

Incidenca intoxikácií teofylínom sa v ostatných rokoch prudko znížila, jednak pretože v liečbe bronchiálnej astmy alebo chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby (CHOPCH) došlo k radikálnej zmene farmakologickej liečby z dôvodov častejšej aplikácie inhalačných beta-mimetík s kortikosteroidami, a jednak pretože pre veľmi úzke terapeutické rozpätie teofylínov sa rapídne znížila ich preskribcia [1]. Práve nízka incidencia ťažkých otráv teofylínom, ich klinický priebeh, najmä však laboratórne nálezy, ktoré imponujú ako možná dekompenzácia metabolických chorôb (diabetická ketoacidóza), alebo častejšie sa vyskytujúce otravy metanolom alebo etylénglykolom, robia diagnostiku predávkovania teofylínom, najmä pri nedostatku anamnestických údajov, niekedy problematickú. Pri diferenciálnej diagnostike biochemického nálezu zisteného u pacienta pri prijatí do nemocnice to bol práve predpoklad potenciálnej otravy metanolom alebo etylénglykolom, ktorý pomohol pri skríningovom toxikologickom vyšetrení moču

a krvi potvrdiť ťažkú otravu teofylínom a začať úspešnú a efektívnu eliminačnú liečbu. Napriek tomu došlo u pacienta k rozvoju komplikácií (bronchopneumónia, akútne oligoanurické obličkové zlyhanie, sepsa, syndróm dysfunkcie orgánových systémov), ktoré determinovali potrebu umelej ventilácie pľúc a akútnej hemodialyzačnej liečby (intermitentná veno-venózna hemodialýza pre intoxikáciu aj pre akútne renálne zlyhanie).

Nízka incidencia otráv teofylínom, výskyt vedľajších účinkov aj pri hladinách teofylínu, ktoré sú v terapeutickom rozsahu, a výskyt vážnych dôsledkov pri predávkovaní sú dôvodmi, prečo by sa na otravu teofylínom malo myslieť, napriek jeho klesajúcej preskribcii, oveľa častejšie.

Kazuistika

Na oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny okresnej nemocnice vo večerných hodinách prijali ľahko až stredne mentálne retardovaného 57-ročného pacienta, u ktorého sa vzhľadom k jedinému rele-

vantnému a získateľnému anamnestickému údaju o zvracaní 500–700 ml krvavého žalúdočného obsahu, určila pracovná diagnóza hypovolemického šoku. Po získaní prvých laboratórnych výsledkov sme však s touto diagnózou ďalej nepracovali.

Pri objektívnom vyšetrení bol pacient bledý, schvätený, dezorientovaný a somnolentný. Vedomie sa hodnotilo podľa Glasgow Coma Scale stupňom 10. Hodnoty krvného tlaku (TK) boli: 90/60 torr, pulz: 190/min. (supraventrikulárna tachykardia), frekvencia dýchania 28/min. (Kussmaulovo dýchanie). Orientačným vyšetrením centrálného nervového systému sa zistila reakcia na verbálne podnety, no komunikácia nebola možná a reakcie boli neadekvátne. Zrenice mal pacient izokorické, ľahko mydriatické so spomalenou odpoveďou na svetlo. Na jazyku a slizniciach v dutine ústnej boli prítomné pozostatky po zvratkoch, ktoré mali charakter „natrávanej krvi – kávových usadenín“.

Bezprostredne po prijatí sa pacientovi zabezpečil vnútrožilový prístup, zaviedli sa artériový katéter do *a. radialis*, nazogastrická sonda a močový katéter. Odoberal sa biologický materiál na laboratórne a toxikologické vyšetrenia; pri orientačnom vyšetrení moču labstixovou metódou (Penta Phan, Lachema Diagnostika) bol nález: glukóza: ++, bielkoviny: +, hemoglobín: +++, ketóny: +.

Analýza krvných plynov a acidobázickej rovnováhy metódou podľa Astrupa potvrdila prítomnosť ťažkej metabolickkej acidózy: pH = 7,175; pCO_2 : 1,43 kPa; pO_2 : 23,02 kPa; HCO_3^- : 3,8 mmol . l⁻¹; BE: -21,7 mmol . l⁻¹. Saturácia hemoglobínu kyslíkom sledovaná pulzovou oxymetriou bola 98%, pri spontánnom dýchaní a kyslíkovej liečbe maskou s FiO₂: 0,35. Pri vyšetrení krvného obrazu sme nezaznamenali výsledky, ktoré by mohli potvrdiť krvácanie do zažívacieho traktu; vzhľad žalúdočného obsahu, hoci pripomínal prímies krvi, nebol spôsobený krvácaním, pretože hodnota erytrocytov bola 4,5 . 10¹² . l⁻¹, hemoglobín: 146 g . l⁻¹, hematokrit bol 0,46 a trombocyty: 247 000. Ani realizovaná gastrofibroskopia neodhalila aktívne krvácanie z horných častí zažívacieho traktu (vybrané biochemické výsledky uvádza tabuľka 1).

Vzhľadom k podmienkam a špecifikám práce v malej nemocnici sme materiál na toxikologické vyšetrenie mohli odoslať až nasledujúci deň ráno a jeho výsledky sme získali približne 12 hodín po prijatí do

Tabuľka 1. Hodnoty vybraných laboratórnych parametrov pri prijatí

Parameter (krv)	Hodnota
Glykémia	23,8 mmol . l ⁻¹
Urea	16,6 mmol . l ⁻¹
Kreatinín	270 μmol . l ⁻¹
Sodík	130,5 mmol . l ⁻¹
Draslík	2,5 mmol . l ⁻¹
Chloridy	88,2 mmol . l ⁻¹
Osmolalita	329,0 mosm . kg ⁻¹
Hemoglobín	146 g . l ⁻¹
Erytrocyty	4,57 . 10 ¹² . l ⁻¹
Hematokrit	0,43
Laktát	11,52 mmol . l ⁻¹

nemocnice. U pacienta však v raňajších hodinách vznikli tonicko-klonické kŕče, ktoré sme riešili analgosedáciou, so zabezpečením dýchacích ciest orotracheálnou intubáciou a umelou ventiláciou pľúc. Vyšetrenia na metanol, etylénglykol a tricyklické antidepresíva boli negatívne. Toxikologické vyšetrenie však potvrdilo prítomnosť masívneho množstva teofylínu v moči a vysoké hladiny v krvi, 6-násobne presahujúce maximálnu terapeutickú hladinu. Koncentrácia teofylínu v krvi bola 119 μg . ml⁻¹.

Bezprostredne po získaní tejto informácie sa indikovala 3 hodiny trvajúca hemodialýza, po ktorej sa znížila hodnota teofylínu na 13,3 μg . ml⁻¹. V hemodialýze sme však museli pokračovať aj po normalizácii hladín teofylínu, a to pre rozvoj akútneho oligo-anurického obličkového zlyhania. Hemodialyzačná liečba sa aplikovala až do 23. dňa hospitalizácie. V umelej ventilácii pľúc sme museli pokračovať, pretože u pacienta došlo k vzniku zápalových pľúcnych komplikácií, ktoré v teréne chronickej pľúcnej choroby vyústili do septického priebehu a syndrómu dysfunkcie viacerých orgánových systémov. Vznik infekčných komplikácií potvrdzoval aj priebeh markerov bakteriálneho zápalu (CRP), ktorého vysokú hodnotu sme zaznamenali už druhý deň po prijatí pacienta na OAIM (tab. 2). Cieľenou antibiotickou liečbou sa pľúcne infekčné komplikácie zvládli a po skončení hemodialyzačnej liečby, na 23. deň hospitalizácie, sme začali pacienta odpájať z umelej ventilácie pľúc.

Pacienta sme po 32 dňoch hospitalizácie na OAIM preložili na interné oddelenie.

Tabuľka 2. Klinické a laboratórne znaky a príznaky pri akútnej otrave teofylínom

Cerebrálne	Bolesti hlavy nepokoj letargia somnia sopor bezvedomie fokálne alebo generalizované tonicko-klonické kŕče
Gastrointestinálne	nausea vracanie
Kardiálne	tachyarytmické poruchy srdcového rytmu komorové extrasystoly hypotenzia
Metabolické	metabolická laktátová acidóza hyperglykémia hypokaliémia hypofosfatémia hyperkalcémia

Diskusia

Pri intoxikácii teofylínom frekvencia výskytu a závažnosť cerebrálnych, kardiálnych, metabolických a gastrointestinálnych nálezov koreluje s jeho sérový-

Tabuľka 3. Priebeh hodnôt vybraných laboratórnych parametrov

Parameter	1. deň	2. deň	4. deň	6. deň	7. deň	9. deň	12. deň	16. deň
Kreatínkináza ($\mu\text{kat} \cdot \text{l}^{-1}$)	18,47	225,5	121,7	45,8	3,09	4,09	2,48	1,8
Myoglobín ($\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$)	> 3000	> 3000	> 3000	> 3000	1063	1194	818,3	278
Kreatinín ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	270	277	436	430	364	440	281	240
CRP ($\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$)	34,5	210	225	240	187,3	42,6	33,4	40,4
Diuréza/24 hod (ml)	2250	1660	195	300	1075	955	2650	2670

mi koncentraciami [2]. Väčšia časť klinickej symptomatológie a biochemických nálezov je dôsledkom inhibície fosfodiesterázových enzýmov (PDE), beta-adrenergnej stimulácie a priamej stimulácie centrálného nervového systému [3] – tabuľka 3.

Medzi gastrointestinálnymi príznakmi sa pravidelne vyskytuje nausea, vracanie a niekedy sa stav pre vzhľad žalúdočného obsahu považuje za hematemézu [4]. Práve údaj o vracaní 500–700 ml krvavého žalúdočného obsahu bol dôvodom privolania rýchlej lekárskej pomoci k pacientovi s jeho následným transportom do nemocnice a prijatím na OAIM.

Klinický obraz a laboratórne nálezy nie sú pri otrave teofylínom špecifické a bez anamnézy a bez toxikologického vyšetrenia robia diferenciálnu diagnostiku, najmä v podmienkach malej nemocnice, značne problematické. Vzhľadom k mentálnej retardácii pacienta a stavu jeho vedomia pri prijatí, ako aj k sociálnym podmienkam, sme nemohli nájsť žiadny relevantný údaj, ktorý by poukazoval na predávkovanie teofylínom. Aj informáciu o chronickej liečbe teofylínom z dôvodov chronického pľúcneho ochorenia sa nám podarilo získať až oveľa neskôr.

U pacienta sme zaznamenali ťažkú metabolickú acidózu, ktorá sa pri otrave teofylínom vyskytuje aj pri klinicky zdanlivo adekvátnej perfúzii tkanív, no aj pri chýbaní alebo len pri minimálnej generalizovanej krčovej aktivite. Predpoklad potenciálnej otravy metanolom alebo etylénglykolom, ktoré sme zvažovali na základe biochemických nálezov, pomohol pri skríningovom toxikologickom vyšetrení moču a krvi potvrdiť ťažkú otravu teofylínom. V prípade požitia alebo vypitia látok, pri ktorých z dôvodov ich chemického zloženia a metabolizmu v organizme (napr. metanol alebo etylénglykol) vzniká metabolická acidóza pravidelne, sa hľadanie jej príčin musí urobiť razantne, nielen z hľadiska eliminačnej liečby noxy a odstránenia jej vyvolávajúcej príčiny, ale aj z hľadiska riešenia metabolickej acidózy samotnej. U pacienta sme približne o 8 hodín po prijatí, pri nepoznanom výsledku toxikologického vyšetrenia zaznamenali výskyt tonicko-klonických generalizovaných krčov, ktoré sme riešili kontinuálnou analgosedáciou. Umelú ventiláciu pľúc sme indikovali aj pre výraznú hypokapniu pri hyperventilácii, potenciálne ohrozujúcu cerebrálnu perfúziu (PaCO_2 : 1,43 kPa = 10,8 torr).

Nebezpečenstvo potencovala aj prítomnosť kombinovanej poruchy acidobázickej rovnováhy, lebo PaCO_2 nezodpovedal kompenzáciu metabolickej acidózy. Pri výpočte vzťahu PaCO_2 k HCO_3^- (podľa Dzúrika) bol meraný PaCO_2 podstatne nižší, ako mal byť pri kompenzácii len metabolickej acidózy [5]. Dzúrik pre vý-

počet vzťahu PaCO_2 a HCO_3^- používa vzorec:

$$\Delta \text{PaCO}_2 = 0,16 \cdot \text{HCO}_3^- \pm 0,2.$$

Podľa tohto prístupu by u nášho pacienta zodpovedal kompenzovanému stavu metabolickej acidózy a zmeranej hodnote HCO_3^- výsledok PaCO_2 : 3,23 kPa, no v skutočnosti bola prítomná veľká nezhoda medzi vypočítaným a zmeraným PaCO_2 , ktorý bol 1,43 kPa. Porucha acidobázickej rovnováhy prítomná u nášho pacienta bola kombináciou metabolickej acidózy a respiračnej alkalózy. Respiračná alkalóza vznikla ako dôsledok stimulácie centrálného nervového systému teofylínom a ventilačnej stimulácie zvýšenými hladinami katecholamínov, ktoré sa pri otrave teofylínom zvyšujú [6].

Sme toho názoru, že krčová aktivita v prednemocničnom období mohla byť prítomná, no v literárnych zdrojoch opisovanú komplikáciu pri predávkovaní teofylínom – rabdomyolýzu – vylúčiť nemôžeme [7]. Nález postupne sa zvyšujúcich hodnôt kreatínkinázy podporuje tieto predpoklady a rabdomyolýza mohla tiež prispievať k vzniku metabolickej laktátovej acidózy. Akútne oligo-anurické obličkové zlyhanie bolo s veľmi vysokou pravdepodobnosťou kombinovanej genézy a vyvinulo sa následkom hemodynamickej depresie srdcovo-cievneho systému a mechanickej obštrukcie renálnych tubulov strómou myoglobínu. Vysoká hodnota myoglobínu viac ako 3000 $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$, ktorú sme zaznamenali až do 7. dňa po prijatí, mohla pri ťažkej rabdomyolýze pretrvávať a takto sa podieľať na vzniku akútneho obličkového zlyhania.

V diskusii o príčinách metabolickej acidózy pri otrave teofylínom sú v odbornej literatúre publikované rôzne názory [8, 9]. Často prevláda názor, že pokiaľ nie je predávkovanie sprevádzané hypoxémiou, šokom alebo prolongovanými krčmi, acidóza nebude klinicky významná alebo nesúvisí s pôsobením teofylínu. Hoci u pacienta bola prítomná hemodynamická kompromitácia, sme toho názoru, že vzhľadom k jej stupňu nebola samotná príčinou metabolickej laktátovej acidózy typu A. Na analýzu príčin metabolickej acidózy sa môže použiť známa Cohenova klasifikácia [9] zo 70. rokov 20. storočia, no teofylín, respektive jeho predávkovanie, sa medzi príčinami v skupine metabolických acidóz B₁ podľa Cohenovej klasifikácie neuvádza (tab. 4).

Sme toho názoru, že pri predávkovaní teofylínom má metabolická acidóza kombinovanú genézu typu A a typu B₂. Extrémna tachykardia zaznamenaná u pacienta pri prijatí (190 pulzov/min) však musela kompromitovať minútový objem srdca, pokles ktorého síce mohol byť kompenzovaný zvýšenými hodnotami adrenalínu a noradrenalínu, no za cenu prevažujúceho alfa-adrenergného stimulačného účinku s násled-

Tabuľka 4. Cohenova a Woodova klasifikácia metabolickej acidózy [14]

Typ A (klinicky zjavná hypoxia tkanív) • šok (kardiogenný, septický, hypovolemický...) • regionálna hypoperfúzia (napr. mezenterálna ischémia, ischémia končatín...) • ťažká hypoxémia • ťažká anémia • otrava oxidom uhoľnatým (CO)
Typ B (bez klinických prejavov hypoxie tkanív) • B1 (laktátová acidóza pri základnom ochorení) – diabetes mellitus – ochorenia pečene – sepsa – feochromocytóm – deficit thiamínu • B2 (laktátová acidóza pri liekoch a otravách) – biguanidy – etanol – metanol – etylénglykol – kyselina acetylsalicylová – fruktóza, sorbitol, xylitol – kyanidy – nitroprusid sodný – izoniazid • B3 (laktátová acidóza pri vrodených poruchách metabolizmu) – deficit glukóza-6-fosfatázy – deficit pyruvát dehydrogenázy – deficit pyruvát karboxylázy – iné príčiny

nou periférnou vazokonstrikciou, čím sa vytvorili podmienky pre vznik anaerobného metabolizmu. U pacienta sme nemali možnosť sledovať hemodynamické ukazovatele invazívnym prístupom, čo by prípadne mohlo odhaliť klinicky nepostrehnuteľný pokles perfúzie tkanív. Laktátová acidóza typu A však nemusí mať genézu len v hemodynamickej kompromitácii srdcovo-cievneho systému [9].

Pri analýze biochemických nálezov po prijatí a pri nedostatočných a nezískateľných anamnestických údajoch sme nemohli jednoznačne vylúčiť ani metabolickú príčinu acidózy vyskytujúcej sa pri dekompenzácii diabetes mellitus s rozvojom ketoacidózy [8], hoci minimálny nález ketolátok v moči zvädza k úvahe, že acidóza nemohla mať pri takomto náleze pôvod v ketoacidóze. Práve nízka hodnota ketolátok pri vyšetrovaní moča labstixovou metódou býva nálezom pri diabetickej ketoacidóze v štádiu, ktoré charakterizuje ťažký deficit intracelulárnej a extracelulárnej tekutiny a závažná hemodynamická kompromitácia a hypoperfúza periférnych tkanív s prevahou anaeróbného metabolizmu. Dostatok vodíkových iónov zo vznikajúcej kyseliny mliečnej je príčinou transformácie kyseliny acetoctovej (AcAc) na kyselinu beta-hydroxymaslovú (BOHB) a zvrátenia pomeru týchto dvoch zlúčenín v prospech kyseliny beta-hydroxymaslovej. Vyšetrenie moču labstixovou metódou na prítomnosť ketolátok je

založené na reakcii kyseliny acetoctovej s nitroprussidom sodným obsiahnutým v prúžku na zistenie prítomnosti ketolátok. Kyselina beta-hydroxymaslová s nitroprusidom sodným nereaguje, preto pri nízkom pomere AcAc/BOHB je nález ketolátok v moči relatívne nízky, čo môže zmeniť diagnostické úvahy pri nie celkom známych príčinách metabolickej acidózy, lebo aj hodnota kyseliny mliečnej bude v tomto štádiu závažnej dekompenzácie diabetes mellitus zvýšená.

Predpokladané zvýšené hodnoty katecholamínov samotných sa mohli tiež určitým stupňom podieľať na metabolickej acidóze rovnakým mechanizmom ako pri feochromocytóme [10] (B₁ – laktátová acidóza alebo po infúzii adrenalínu B₂ – typ laktátovej acidózy). Zvýšené hodnoty katecholamínov sa môžu na laktátovej metabolickej acidóze podieľať 4 faktormi:

1. Spôsobia vazokonstrikciu v periférnych tkanivách s následným znížením dodávky kyslíka, čo klinicky vôbec nemusí byť detekovateľné.
2. Môže dochádzať k určitému stupňu myokardiálnej dysfunkcie pre katecholamínami indukovanú ischémiu.
3. Zmeny metabolizmu glukózy následkom zvýšenia glukoneogenézy, ktorá je hlavným zdrojom pozorovanej hyperglykémie, môžu časť glukózy presmerovať do glykolytických metabolických ciest obchádzajúcich Krebsov cyklus.
4. Zmeny v perfúzii pečene pri hemodynamickej kompromitácii môžu byť príčinou zníženej klírens kyseliny mliečnej.

Beta-adrenergne sprostredkované účinky katecholamínov sa môžu potencovať teofylínom indukovanou inhibíciou fosfodiesteráz, čo môže byť pre vznik klinických prejavov pri intoxikácii rozhodujúce [12]. Sme toho názoru, že akútna teofylínová intoxikácia vyvoláva stav nekontrolovanej beta-adrenergnej stimulácie, ktorá prispieva aspoň z časti ku klinickým a toxickým prejavom vrátane porúch srdcového rytmu, hypotenzii, tremoru, kŕčom, agitovanosti a k metabolickým poruchám. Okrem toho zvýšené hladiny katecholamínov pri teofylínovej intoxikácii stimulujú glykogenolýzu v pečeni a vo svaloch na zabezpečenie dostatočného množstva energetického substrátu pre bunky a sú príčinou pozorovanej hyperglykémie [11].

Pri ťažkej akútnej intoxikácii teofylínom je hypokaliémia, napriek prítomnosti potentných stimulov (metabolická acidóza, pokles minútového objemu srdca a pokles diurézy) zvyšujúcich hladinu draslíka v extracelulárnej tekutine, takmer patognomickým nálezom. Rovnováhu draslíka vo fyziologickom rozsahu medzi intra- a extracelulárnou tekutinou reguluje v čase ohraničenom minútami, okrem iných (inzulín, koncentrácia bikarbonátu) aj koncentrácia a aktivita beta-adrenergnych agonistov. Beta-adrenergná stimulácia v stresovej situácii síce indukuje hyperkaliémiu spôsobenú masívnym presunom kália z intracelulárneho priestoru hepatálnych buniek do extracelulárneho prostredia, pri masívnej glykogenolýze prostredníctvom stimulácie beta-2-receptorov. Táto hyperkaliémia je však prechodná, často pri prijatí pacienta into-

xikovaného teofylínom už nedetekovateľná a vystriedaná prolongovanou hypokaliemiou. Stimulácia beta-2-receptorov aktivuje adenylcyklázu a sodík-draslík ATP-ázu, čo spolu s vysokou koncentráciou cAMP ako sekundárneho prenášača adrenergného signálu pri inhibícii PDE teofylínom spôsobuje výrazný presun kálie do intracelulárneho priestoru. Tieto mechanizmy znižujú koncentráciu kálie v ECT, čo pri intoxikáciach teofylínom prispieva k tachyarytmickým poruchám srdcového rytmu.

Pokles krvného tlaku spôsobený tachykardickými poruchami srdcového rytmu sa po spomalení srdcovej frekvencie obvykle upravuje. Ak sa však pri rozvoji hypotenzie uplatňujú aj iné faktory, spomalenie srdcovej frekvencie nemusí hypotenzii odstrániť. Hoci pri otrave teofylínom sa opakovane dokázala prítomnosť zvýšených hodnôt katecholamínov [6], pretrvávajúce hypotenzie aj po spomalení srdcovej frekvencie u nášho pacienta ukazuje, že príčinou hypotenzie bolo viac etiologických faktorov, s rozhodujúcou poruchou regulácie periférneho vazomotorického tonusu. Teofylín samotný má vazodilatačné vlastnosti a v patogeneze teofylínovej hypotenzie sa budú uplatňovať zvýšené koncentrácie cAMP. Zdá sa preto, že hypotenzný efekt teofylínu vznikajúci v dôsledku beta-adrenergnej hyperreaktivity je potencionovaný zvýšenou koncentráciou cAMP s následnou relaxáciou hladkého svalstva arteriálneho riečiska.

Uvedomujúc si tieto možné mechanizmy pri vzniku hypotenzie, nebude prekvapujúce, že liečba teofylínovej hypotenzie konvenčnými sympatikomimetickými katecholamínami nebude efektívna. Podanie preparátov s beta-mimetickými vlastnosťami môže dokonca exacerbovať alebo prehĺbiť prítomnú hypotenzii. Okrem toho tieto sympatikomimetické látky agravujú toxické účinky teofylínu vrátane tachykardických porúch srdcového rytmu. Nie je preto prekvapujúce, že podanie blokátorov beta-sympatikových receptorov môže mnohé príznaky teofylínom indukované odstrániť. Je však diskutabilné a problematické ich podanie u pacientov, ktorí majú astmu, no v prípadoch ťažkých intoxikácií s vysokými hladinami teofylínu a pri extrémne vyznačenej klinickej symptomatológii teofylínovej otravy s ťažkým narušením orgánových život ohrozujúcich funkcií, ich podanie možno považovať za indikované.

Teofylín sa v organizme eliminuje **biotrafoformáciou** v pečeni na zlúčeniny, ktoré sa vylúčia obličkami. Je súčasne dobre hemodialyzovateľný a rovnako účinná je aj hemoperfúzia [4]. V minulosti boli indikácie na extrakorporálnu eliminačnú liečbu nasledujúce:

1. koncentrácia teofylínu vyššia ako 80–100 µg . ml⁻¹ pri akútnej intoxikácii,
2. koncentrácia teofylínu viac ako 40–50 µg . ml⁻¹ pri chronickom predávkovaní,
3. opakované kŕče alebo arytmie bez ohľadu na koncentráciu teofylínu [13].

V období posledných 20 rokov sa na základe záverov klinických a výskumných štúdií pôvodný protokol zmenil s odporúčaním v taktike liečby použiť 4 významné zmeny:

1. Kritéria na hemodialýzu alebo hemoperfúziu sa vo vzťahu k veku pacienta zmenili tak, že sú indikované u pacientov starších ako 60–65 rokov bez ohľadu na koncentrácie teofylínu.
2. Hemodialýza sa považuje za rovnocennú eliminačnú metódu s hemoperfúziou.
3. Liekom voľby na zvládnutie kŕčových aktivít sú benzodiazepíny, ktoré sú vhodnejšie ako fenytoin.
4. Na liečbu supraventikulárných tachyarytmických porúch je indikované použiť adenoín [13].

Záver

Intoxikácia teofylínom môže v podmienkach malých nemocníc predstavovať zložitý diferenciálne diagnostický problém, najmä pri chýbaní akýchkoľvek anamnestických údajov. Klinický a biochemický obraz nie je špecifický, no hyperglykémia, hypokaliémia a najmä metabolická acidóza sú nálezy, ktoré majú iniciovať úvahy o možnej intoxikácii jedmi, ktoré pre svoje chemické zloženie a metabolizmus vyvolávajú v organizme metabolickú acidózu. Toxikologické vyšetrenie, ktoré je v týchto prípadoch jednoznačne indikované, obvykle odhalí príčinu, biochemických nálezov a klinického obrazu. Kľúčovými v liečbe teofylínovej intoxikácie sú zvládnutie a odstránenie generalizovaných kŕčov, v prípade potreby hlbokou analgosedáciou a umelou ventiláciou pľúc, postupy zamerané na odstránenie a prevenciu porúch srdcového rytmu a elimináciu jedu s takým skorým začiatkom, ako je to možné, hemodialýzou a/alebo hemoperfúziou.

Literatúra

1. Reilly, T. H., Holstege, C. P. Toxicity, Theophylline. August 2006. Dostupné na: www.emedicine.com/ped/topic2725.
2. Dawson, A. H., Whyte, I. M. The assessment and treatment of theophylline poisoning. *Med. J.*, 1989, 151, p. 689–693.
3. Shannon, M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, p. 1161–1167.
4. Anderson, W., Youl, B., Mackay, I. R. Acute theophylline intoxication. *Ann. Emerg. Med.*, 1991, 20, p. 1143–1145.
5. Dzúrik, R., Dzúriková, V., Fedelešová, V. *Poruchy vnútorného prostredia*. Osveta : Martin 1984, 253 s.
6. Shannon, M. Hypokaliemia, hyperglykemia and plasma catecholamine activity after severe theophylline intoxication. *Clin. Toxicol.*, 1994, 32, p. 41–47.
7. Teweleit, S., Hipplius, M., Pfeifer, R., Hoffmann, A. Rhabdomyolysis as a rare complication of theophylline poisoning. *Medizinische Klinik* (Munich, Germany), 2001, 96, p. 40–44.
8. Charyton, D., Jansen, K. Severe metabolic complications from theophylline intoxication. *Nephrology* (Carlton), 2003, 8, p. 239–242.
9. Bernard, S. Severe lactic acidosis following theophylline overdose. *Ann. Emerg. Med.*, 1991, 20, p. 1135–1137.
10. Madias, N. E., Goorno, W. E., Herson, S. Severe lactic acidosis as a presenting feature of pheochromocytoma. *Am. J. Kidney Dis.*, 1987, 102, p. 250–253.
11. Kearney, T. E., Ziegler, M. G. Theophylline toxicity and the beta-adrenergic system. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, p. 766–769.

12. **Moss, J., Glick, D.** *The autonomic nervous system*. In: **Miller, R. D.** *Miller's anesthesia*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005, p. 617–677. ISBN 9997629035.
13. **Shannon, M.** Life-threatening events after theophylline overdose. A 10-year prospective analysis. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, p. 989–994.

Došlo 20. 3. 2008.

Přijato 12. 6. 2008.

Adresa pre korešpondenciu:
Doc. MUDr. Milan Májek, CSc.
Klinika anesteziologie a intenzivnej medicíny
NsP akad. L. Dérera
Limbová 5
83305 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: majek@stonline.sk,
majek@rohoznisk.net

Vzdělávací akce IPVZ

201082107 Specializační odborná stáž – Celková a regionální anestezie

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Celková a regionální anestezie v základních a speciálních oborech.

Školitel: doc. MUDr. V. Černý, Ph.D., FCCM

Místo konání: Hradec Králové, Sokolská 581, FN, KAR
Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne cena 200,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.

201082108 Specializační odborná stáž – Anestezie v neurochirurgii

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Anesteziologické postupy v neurochirurgii.

Školitelé: MUDr. R. Kula, CSc., MUDr. J. Štigler

Místo konání: Ostrava-Poruba, 17. listopadu 1790, FN, KAR

Předpokládaná cena: 300,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.

201082109 Specializační odborná stáž – Anestezie v gynekologii a porodnictví

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Anesteziologické postupy v gynekologii a porodnictví, porodnická analgezie.

Školitelé: MUDr. R. Kula, CSc., MUDr. P. Beneš

Místo konání: Ostrava-Poruba, 17. listopadu 1790, FN, KAR

Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne cena 200,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.

201082110 Specializační odborná stáž – Anesteziologie a resuscitace

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Speciální anesteziologická problematika (všechny operační obory a diagnostické výkon), resuscitační péče (UPV, invazivní hemodynamika).

Školitel: doc. MUDr. E. Kasal, CSc.

Místo konání: Plzeň, Dr. E. Beneše 13, FN, KAR

Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne cena 200,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.

201082111 Specializační odborná stáž – Anesteziologie a resuscitace u dětí

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Metodiky znecitlivění u dětí, včetně ambulantní anestezie.

Školitel: MUDr. V. Mixa

Místo konání: Praha 5, V Úvalu 84, FN v Motole, KAR
Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne cena 200,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.

201082112 Specializační odborná stáž – Anestezie u výkonů v cévní, hrudní chirurgii a neurochirurgii

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Anestezie u výkonů v cévní a hrudní chirurgii, neurochirurgii, chirurgii hlavy a krku, intenzivní péče na lůžkovém oddělení.

Školitel: doc. MUDr. V. Šrámek, Ph.D.

Místo konání: Brno, Pekařská 53, FN u sv. Anny, KAR
Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne cena 200,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.

201082113 Specializační odborná stáž – Anesteziologie v hrudní chirurgii

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Anesteziologické postupy v hrudní chirurgii.

Školitel: MUDr. V. Bicek

Místo konání: Praha 5, V Úvalu 84, FN v Motole, KAR
Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne cena 200,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.

201082114 Specializační odborná stáž – Anesteziologie a resuscitace

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Anesteziologické postupy a neodkladná péče v základních operačních oborech.

Školitel: doc. MUDr. J. Špunda, CSc.

Místo konání: Praha 5, V Úvalu 84, FN v Motole, KAR
Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne cena 200,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.