

TEOFYLIN, BETAMIMETIKA, ANTIHISTAMINIKA

MUDr. Josef Gut

Dětské oddělení NsP, Česká Lípa

Další část cyklu je věnována lékům, které jsou v pediatrii hojně používané, i když procházejí fázemi preskripce různé intenzity. Teofylin a jeho deriváty mohou být příčinou velmi vážných intoxikací, podobně jako některá antihistaminika II. generace. Naproti tomu selektivní beta-2 mimetika po počátečních obavách se ukázala jako velmi bezpečná farmaka a i příznaky z předávkování jsou mírné a zpravidla spontánně odeznívající.

Teofylin

Teofylin (1,3-dimethylxantin) a jeho deriváty byly ještě před několika lety léky, které díky masovému používání patřily do okruhu nejčastějších intoxikací. V současné době s nástupem inhalačních betamimetik ustoupily do pozadí a tím se snížila frekvence výskytu náhodných i úmyslných otrav. Řada intoxikací byla způsobena i chybným dávkováním nebo záměnou tablet o různé síle. Teofylinové preparáty zůstávají ve spektru léků předepisovaných astmatikům, ale také novorozencům při prevenci apnoických pauz. Nyní intoxikace v sobě skrývá základnost v tom, že na trhu převládají preparáty s prodlouženou dobou vstřebávání (Afonilum SR, Spophyllin retard, Theotard, Euphyllong, Theodyl retard, Theophyllard, Theoplus, Uni-Dur).

Farmakokineticky je třeba mít na paměti velmi dobrou (téměř kompletní) a rychlou resorpci po perorálním požití. Vrcholu plazmatické hladiny je dosaženo za 2 hodiny, naproti tomu u preparátů s prodlouženým uvolňováním (slow release) za 4–8 hodin. Současné požití jídla může vrchol hladiny oddálit, v případě „slow release“ preparátů o řadu hodin (18–24 hodin). Teofylin po vazbě na plazmatické bílkoviny prochází jaterní metabolizací a je pak vylučován ledvinami. Poločas eliminace prochází změnami v průběhu dětství: v prvních měsících je prodloužen, zvláště u nedonošených a novorozenců, pak se významně zkracuje, aby se po 10. roce života znovu prodlužoval a ustálil postupně na hodnotách dospělých. Při předávkování je třeba mít na paměti, že se stoupající dávkou dochází k prodlužování eliminačního poločasu. Schopnost eliminace může být navíc významně snížena při chronických jaterních chorobách, virových onemocněních a současném podávání některých léků (erytromycin, allopurinol, H₂-blokátory). Na druhé straně kuřáci cigaret a marihuany mají indukovanou zvýšenou schopnost vylučování. Léčebný efekt teofylinu se pohybuje v relativně úzkém rozmezí plazmatické hladiny (5–20 µg/ml), které je dosahováno perorálními dávkami 6 mg/kg 4x denně (tedy 24 mg/kg/den) u dětí

do 10 let a u starších dávkou jako u dospělých 4 mg/kg (tedy 16 mg/kg/den). Potřebné dávky však mohou být u některých osob vyšší, například u kuřáků. Za potenciálně toxické je nutno považovat požití jednorázové dávky nad 10 mg/kg (3).

Toxické účinky teofylinu lze vnímat jako jeho akcentované farmakologické vlastnosti, jejich incidence a intenzita stoupá se vzrůstající plazmatickou hladinou. Lze je rozdělit do tří okruhů: gastrointestinální, neurologické a kardiovaskulární (tabulka 1).

Gastrointestinální příznaky, především nausea a zvracení, se objevují obvykle jako první a často už při mírném předávkování. Mohou být provázeny tachykardií, excitací a kožním flushem. Vzhledem ke krátkému eliminačnímu poločasu neretardovaných preparátů tyto příznaky mohou rychle spontánně odeznívát. Požití významných dávek teofylinu vede ale k vystupňování všech tří okruhů příznaků, zvláště neurologických a kardiovaskulárních. Vystupňovaná agitace může být provázena halucinacemi, může však také náhle přejít v poruchu vědomí a generalizované křeče. Objevení se těchto příznaků vykazuje výraznou individuální dispozici. Byly publikovány případy, kdy ke křečím došlo již při hladinách 25 µg/ml, a na druhé straně případy, u kterých byly hladiny nad 100 µg/ml provázeny pouze minimálními centrálními projevy. Teofylin má inotropní a chronotropní účinek, který je úvodně příčinou sinusové tachykardie, jež může být při hladinách nad 40 µg/ml komplikována vznikem supraventrikulární nebo ventrikulární tachykardie event. fibrilace komor. Doprovodnými projevy bývá hyperglykémie, hypokalémie a metabolická acidóza. Vzácnou, ale obávanou komplikací je rhabdomyolýza s rozvojem akut-

ního renálního selhání. Na vzniku toxických projevů se významně podílí skutečnost, zda se jedná o akutní požití u dosud neléčených pacientů, nebo o předávkování u pacienta dlouhodobě léčeného těmito preparáty. Tolerance vůči teofylinům u chronických pacientů je podstatně nižší. Při rozvaze nad pacienty se zvracením, hematemézou, excitací a tachykardií je třeba též zvážit možnost požití salicylátů, nesteroidních antirevmatik, anticholinergik a sympatomimetik. Ojedinele stav budí dojem rozvíjející se diabetické ketoacidózy (hyperglykémie, hypokalémie, metabolická acidóza).

Pacienti s podezřením na požití více než 10 mg/kg teofylinu by měli být monitorováni.

Postupujeme podle základních pravidel při intoxikacích. Výplach žaludku s opakovaným podáváním aktivního uhlí (léčebná doporučení uvádějí podávat perorálně aktivní uhlí v dávce 1 g/kg po 4–6 hodinách, někdy i v intervalech kratších, celkem pak po dobu 18–24 hodin) přináší dvojí pozitivní efekt: váže neresorbovanou část teofylinu, a navíc urychluje eliminaci ze střeva („gastrointestinální dialýza“).

V úvodních krocích vedle stanovení glykémie, natria, kália a stavu acidobazické rovnováhy je důležité stanovení hladiny teofylinu v krvi, které nám poskytne orientaci o závažnosti intoxikace. Hladina teofylinu by měla být pak pravidelně monitorována (zpočátku dle závažnosti po 2–4 hodinách), zvláště u retardovaných preparátů. Symptomatictí jedinci s hladinami nad 20 µg/ml by měli být observováni. Zjištění hladiny nad 40 µg/ml je indikací k umístění na jednotku intenzivní péče (1).

Další opatření jsou modifikována podle tíže intoxikace a příznaků. Jsou směřována především na udržení stability vnitřního prostředí (hladiny natria, kália, acidobazické rovnováhy)

Tabulka 1. Toxické příznaky teofylinu

gastrointestinální	neurologické	kardiovaskulární
nausea/zvracení	bolesti hlavy	tachykardie
hemateméza	agitace	tachyarytmie
průjem	halucinace	srdeční selhání
	bezvědomí/křeče	

K zapamatování:

rolišit: preparát s normálním uvolňováním a prodlouženým uvolňováním

jednorázová dávka nad 10 cmg/kg může být toxická

nejčastěji rozvoj příznaků: gastrointestinální ---- kardiiovaskulární a centrální

vyšetřit plazmatickou hladinu – symptomatictí nad 20 µg/ml – vhodná observace
 nad 40 µg/ml – umístění na intenzivní péči
 nad 80 µg/ml – zvážit včas hemoperfuzi

při současné monitoraci EKG křivky. Křeče jsou kontrolovatelné diazepamem a supraventrikulární tachykardie betablokátory. U předpokládané těžké intoxikace (úvodní hladina nad 80 µg/ml, u chronických pacientů nad 50 µg/ml) nebo u pacientů s refrakterními křečemi či tachyarytmií (navzdory léčbě betablokátory) je vhodné včas zvážit indikaci k hemoperfuzi, která jako jediná očišťovací metoda může velmi efektivně odstranit teofylin. I přes všechna tato opatření bylo opakovaně popsáno letální zakončení intoxikace.

Antiaistmatika

Selektivní beta-2 betamimetika (salbutamol, terbutalin, fenoterol), daleko v menší míře **neselektivní betamimetika** (efedrin, orciprenalín) radikálně nahradila u astmatických pacientů používání teofylinu. Většina pacientů používá inhalační aplikaci, ale v poslední době vzrůstá obliba perorálních forem (salbutamol, terbutalin, clenbuterol, procaterol). Navíc se objevila na trhu betamimetika s prodlouženou dobou účinku (salmeterol, clenbuterol, procaterol, formoterol, bambuterol). Původní obavy z možných vedlejších účinků z opakovaného podávání inhalačních forem se postupně rozptýlily a dnes mnohočetné dávky těchto léků patří do základních postupů léčby astmatu. Přesto se objevují ojedinělé popisy pacientů, u kterých byly vyprovokovány toxické projevy (tachykardie, neklid, hypokalémie), které rychle odeznívají bez nutnosti léčebné intervence. Poněkud jiná situace je však při požití velkých dávek perorálních forem betamimetik nebo při chybné iatrogenní aplikaci neadekvátně velkých dávek parenterální cestou (i. v. nebo s. c.). V těchto případech může dojít k vystup-

ňování uvedených příznaků: k neklidu a tachykardii se navíc připojuje nausea a zvracení. V laboratorním vyšetření lze zachytit hypokalémii (zpravidla nevyžadující léčebnou úpravu) a hyperglykémii. Tyto projevy během několika hodin spontánně odeznívají, dosud nebyly popsány závažnější případy intoxikací, i když opakovaně byly vedeny diskuze o vztahu mnohočetné aplikace betamimetik k případům náhlého úmrtí astmatiků při akutním záchvatu.

Lze na základě současných zkušeností konstatovat, že betamimetika patří k velmi dobře tolerovaným preparátům i při vysokém dávkování (3).

Antihistaminika

Antihistaminika I. generace (bisulepin, clemastin, cyproheptadin, dimetinden, diphenhydramin, medosulepin, promethazin) se vyznačují sedativním účinkem na CNS a anticholinergním efektem. Oba jsou také zdrojem dominantních projevů v případě intoxikace. Obvyklými příznaky jsou útlum, hypotenze, svalová slabost, někdy se však, zvláště u malých dětí, objevuje paradoxně excitace až agitace a generalizované křeče. Anticholinergní projevy (nausea, suchost sliznic, zvracení), i když jsou nepříjemné, nebývají zpravidla závažné a odeznívají. Antihistaminika I. generace mají také ale nevýrazný chinidinový efekt (blokád sodíkového kanálu) na myokard, který při

intoxikaci může být příčinou dysrytmií. Vedle standardních postupů při intoxikaci (výplach žaludku, aktivní uhlí) je většinou dostatečná observace a symptomatická léčba: infuze fyziologického roztoku k udržení normotenze, kontrola agitace a křečí. V případě poruchy rytmu je lékem volby aplikace NaHCO₃.

Antihistaminika II. generace (acrivastin, astemizol, cetirizin, ebastin, loratidin, mizolastin, terfenadin) byla uvedena do používání se snahou odstranit sedativní účinky I. generace. Brzy se však ukázalo i jiné úskalí některých z nich, zvláště při náhodném požití větších dávek. Terfenadin a astemizol vedou k prodloužení depolarizační fáze blokádou draslíkového kanálu a tak prodloužují QT interval s rizikem vzniku polymorfní formy ventrikulární tachyarytmie typu torsades de pointes s možností náhlé srdeční smrti. Tento efekt může být akcentován současnou léčbou nebo předávkováním dalších léků, které mají podobný účinek (blokátory Ca kanálů, makrolidy, chinolony, některá neuroleptika). To byl také důvod k současnému stažení těchto dvou preparátů z trhu. Tuto skutečnost je ale třeba mít na paměti, protože v některých domácích nemocnicích se mohou vyskytovat zásoby léků, které by se pak mohly stát předmětem náhodného nebo sebevražedného požití (4).

V případech požití „kardiotropních“ antihistaminik je nutná vedle standardních opatření pečlivá monitorace EKG křivky. Nejčastějším projevem je sinusová tachykardie nevyžadující intervenci. Při prodloužení QT intervalu je jako lék první volby doporučována aplikace MgSO₄, protože hypomagnezémie dále potencuje prodloužení depolarizační fáze. Rozvaha nad použitím antiarytmika není jednoduchá, lze uvažovat o flecainidu a propranololu, naopak je třeba se vyvarovat aplikace chinidinu, prokainamidu, sotalolu a amiodaronu (2).

Literatura

1. Hardwick W. Theophylline. In Reisdorff Pediatric Emergency Medicine, Saunders 1993: pp. 733–736.
2. Riordan M. Poisoning in children: General management. Arch. D. Child. 2002; 87: 392–395.
3. Riordan M. Poisoning in children: Common medicine. Arch. D. Child. 2002; 87: 400–401.
4. Roden SM. Drug-induced prolongation of the QT interval. NEJM 2004; 350: 1013–1020.