

Kazuistika č. 9

Theofylin - možná rizika a komplikace při jeho podávání

Autor: Mgr. Zuzana Vašířová

Pracoviště:

Nemocniční lékárna, Oblastní nemocnice Kladno a.s.

E-mail: vasirova@seznam.cz.

Souhrn:

Theofylin je velmi často používaným lékem v terapii chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a bronchiálního astmatu, ovšem rozhodně není lékem první volby, za který je stále ještě někdy mylně považován. V roce 2003 iniciativa Globální strategie diagnostiky, léčby a prevence CHOPN (GOLD) vydala novelizaci svého základního dokumentu, ve kterém zohlednila na základě medicíny založené na důkazech nové poznatky za poslední necelé tři roky. Přinesla nové rozdělení CHOPN do čtyř stádií (lehké, středně těžké, těžké a velmi těžké). Také nově určila v léčbě CHOPN jako léky první volby inhalační kortikosteroidy, inhalační β -mimetika s dlouhodobým účinkem a inhalační anticholinergikum tiotropium, které má 24hodinový efekt. Předložená kazuistika se zabývá úskalími při používání theofylinu.

Cíl:

Cílem kazuistiky je zamyslet se nad všemi možnými faktory ovlivňujícími hladinu theofylinu s přihlédnutím ke zdravotním komplikacím a další medikaci konkrétního pacienta.

Klíčová slova:

Chronická obstruktivní nemoc plic – gastritida – staří – xanthiny – analgetika – léky, interakce – nežádoucí účinky – nemocnice.

Charakteristika pacienta:

Muž, 87 let, 121 kg – nadváha.

Rodinná anamnéza:

Neznámá.

Osobní anamnéza:

V 1949 prodělal tuberkulózu (dále TBC), občas se mu špatně dýchá.

Na žádné obtíže si nestěžoval. K lékaři nedocházel.

V poslední době bolestivý nehojící se defekt na noze.

Rizikové faktory:

Kuřák (od mládí – 20 a více cigaret denně) – vysoký věk – ateroskleróza (ATS) – nadváha – non-compliance.

Pracovně - sociální anamnéza:

Muž v důchodovém věku, žije na venkově, většinu času sám, v poslední době se o něj stará syn. Sociální prostředí spíše horší. Pacient o sebe nepečuje („lesní muž“).

Alergická anamnéza:

Neguje.

Původní léková anamnéza:

Neužíval žádnou medikaci. Pouze si aplikoval blíže neurčenou mast od kožní lékařky na ránu na noze.

Nynější onemocnění:

Návštěva interního oddělení s celkovým zhoršením zdravotního stavu: dušnost, bolest na prsou, obtížné dýchání, bolestivý a nehojící se defekt na noze.

Pacientovi byla provedena vstupní laboratorní vyšetření s těmito výsledky: zvýšený C-reaktivní protein (CRP), hypokalémie, zvýšená hladina cukru v krvi, zvýšený interleukin 6 (cytokinový faktor zánětu) a N terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT pro BNP; nový laboratorní ukazatel kardiálního selhávání srdce či dysfunkce srdeční činnosti). Spektrum vyšetření bylo dále doplněno o: rentgen (RTG) srdce a plic, RTG dolní končetiny, vyšetření ultrazvukem (UZ) tepen dolní končetiny (DKK), UZ břicha, elektrokardiografie (EKG), echokardiografie (ECHO).

Na základě uskutečněných vyšetření byla diagnostikována řada nových onemocnění (polymorbidní pacient). Doposud nebyl kvůli žádnému z těchto onemocnění léčen, proto byla nasazena počáteční terapie.

Doplňná osobní anamnéza:

Diabetes mellitus II. typu (DM) – nově diagnostikovaný, glykémie zjištěná při vstupním laboratorním vyšetření 12,0 mmol/l – momentálně kompenzován pouze dietou.

Hraniční hypertenze – 140/75 mm Hg.

Stav po infarktu myokardu (IM).

Intermitentní fibrilace síní.

Rozsáhlá ateroskleróza, chronická ischemická choroba srdeční (ICHS), ischemická choroba dolních končetin (ICHDK).

Dysfunkce levé komory (LK) – ejekční frakce LK (25–30 %).

CHOPN.

Důvody k hospitalizaci:

Gangréna pravé nohy při ATS tepen DK.

Komplikace DM.

Exacerbace CHOPN.

Kardiální dekompenzace.

Léková anamnéza:

Verospiron 50 mg tbl. 2 – 2 – 2

Kalium Chloratum Infusia 500 mg tbl. 1 – 1 – 1

Po dosažení „normokalémie“ doporučeno oba léčivé přípravky vysadit.

Prestarium 4 mg tbl. ½ – 0 – 0

Euphyllin CR N 200 mg cps. 1 – 0 – 1

Atrovent 0,02 mg aer.dos. 2 – 2 – 2 – 2 vdechy

Atrovent N 0,02 mg inh. sol. 1 – 1 – 1 – 1 (mikronebulizace)

Syntophyllin 10 ml/240 mg inj. sol. 1 ampule v infuzi (1x denně)

Anopyrin 100 mg tbl. 0 – 1 – 0

Agapurin 5 ml/100 mg inj. 1 ampule v infuzi (1x denně)

Ofloxin 200 mg tbl. 1 – 0 – 1

Augmentin 1,2 g inj. 1,2 g po 8 hodinách (profylaxe před operací)

Vzhledem ke komplikacím při hospitalizaci byla provedena další laboratorní vyšetření: hladina theofylinu po 3 dnech – 97 $\mu\text{mol/l}$, stále zvýšené CRP, hypokalémie, hypokalcémie, hypofosfatémie, NT pro BNP nižší (přesto stále vysoce nadlimitní). Bylo přistoupeno k amputaci dolní končetiny ve stehně. Byla nasazena analgetika. Stav pacienta byl po operaci nevyhovující. Nekomunikoval, cítil se špatně, byl apatický, hodně spal, udával časté zvracení, nauzeu, nechutenství, trpěl velkými bolestmi.

Doplnění terapie:

Ibalgin 400 mg tbl.	1 – 1 – 1
Tramal 50 mg/1 ml inj.	podle potřeby
Novalgin 5 ml/2,5 mg inj.	podle potřeby

Diskutovaný problém:

Zajímá nás především farmakokinetika theofylinu, faktory ovlivňující hladinu theofylinu, projevy a terapeutický postup při předávkování theofylinem. I přestože byl theofylin nasazen při monitorování jeho hladin, začaly se u diskutovaného pacienta po operaci projevovat známky gastritidy. Na základě dalších vyšetření (vizuální gastrofibroskopie a další monitoring hladiny theofylinu – 138 $\mu\text{mol/l}$) byla diagnostikována chronická gastritida a zároveň potvrzena domněnka o možném předávkování theofylinem.

Jak mohlo dojít během několika dní k tak výraznému zvýšení hladiny theofylinu u pacienta? Vlivem zdravotních komplikací jako jsou amputace nohy ve stehně, nově zjištěným diabetem mellitem nebo změnou životního stylu, za kterou můžeme u tohoto pacienta považovat náhlé přerušování kouření, omezení pohybu, popř. nevyhovující duševní rozpoložení?

Otázka č. 1:

Definujte základní farmakokinetické vlastnosti theofylinu, možnosti monitorování jeho hladin a jejich dopad do klinické praxe. Shrňte doporučený postup při předávkování touto léčivou látkou.

Odpověď:

a. Farmakokinetika teofylinu

Theofylin, jako jeden ze dvou používaných metylxantinů, je určen k léčbě nemocí spojených s obstrukční ventilační poruchou, tedy hlavně astmatu a CHOPN. Jeho bronchodilatační účinek je však velmi slabý a přímo úměrný jeho sérové koncentraci. Při perorální aplikaci je rychle absorbován a až z 50 % se váže na bílkoviny krevní plazmy. Primárně je metabolizován v játrech. Jeho biologický poločas je ovlivněn řadou faktorů. Je prodloužen u chronických alkoholiků, pacientů s poruchou funkce jater a ledvin, městnavou srdeční slabostí. U pacientů s CHOPN a cor pulmonale může být rychlost clearance o mnoho pomalejší. U jmenovaných pacientů může poločas přesahovat až 24 hodin. Rychlost eliminace může být také snížena u dlouhodobých stavů s vysokými horečkami. Průměrný biologický poločas theofylinu je u kuřáků (20–40 cigaret denně) 4–5 hodin a je tak o mnoho kratší, než je u nekuřáků, u nichž se pohybuje okolo 7–9 hodin. Zvýšení clearance theofylinu způsobené kouřením je pravděpodobně výsledkem indukce enzymů metabolizujících léčivo, jejichž aktivita se po skončení kouření ihned nenormalizuje. Zdá se, že vliv kouření na farmakokinetiku theofylinu se normalizuje za dobu od třech měsíců až dvou let od ukončení kouření (11).

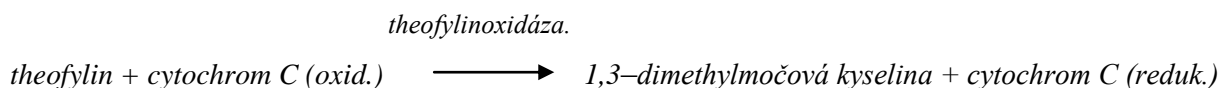
b. Monitorování hladin theofylinu

Pro theofylin je charakteristické úzké terapeutické okno, které by se dle názoru řady autorů mělo v optimálním případě pohybovat v rozmezí 5–15 mg/l na místo dříve preferovaných 10–20 mg/l (55,5–111 $\mu\text{mol/l}$). Nižší hladina theofylinu je neúčinná, naopak při koncentraci nad 20 mg/l se projeví toxicita léku vyjádřená následujícími klinickými příznaky - nauzea, zvracení, průjem, bolesti hlavy, pokles krevního tlaku. Při hladině nad 30 mg/l dochází k arytmiím, popř. k zástavě dechu a krevního oběhu. Proto je monitorování hladin theofylinu velmi důležité. Frekvence nežádoucích účinků je v mezích doporučených hladin velmi nízká (< 2 %).

Po perorálním podání nalačno dosahuje theofylin maximálních hladin v plazmě za 2 hodiny. Pokud se podává při jídle, je maxima v plazmě docíleno cca za 3–5 hodin. Při použití

preparátů retardovaných nebo forem s delším uvolňováním („slow release“) je vytvořen ustálený stav za období 5–7 dnů. V předkládaném případě pacient užíval methylxantiny p.o a i.v. současně, což je nesprávné. Tolerovat lze takový postup, kdy je léčba zahájena i.v. podávaným theofylinem s postupným přechodem na p.o. aplikaci. V klinické praxi by se nemělo objevit souběžné podávání obou aplikačních forem.

Theofylin může být stanoven UV spektrofotometrií, plynovou chromatografií, kapalinovou chromatografií s vysokým rozlišením nebo imunochemickými metodami, které zahrnují i enzymovou imunoanalýzu. Imunoanalýza je přímá enzymatická metoda, v níž je theofylin ve vzorku za přítomnosti cytochromu C štěpen theofylinoxidázou. Cytochrom C je pak redukován. Výsledkem reakce je pokles absorbance. Stanovení probíhá při vlnové délce 550 nm.



c. Postup při předávkování theofylinem

Pokud se objeví pouze lehké známky předávkování, mělo by být dávkování theofylinu sníženo nebo přerušeno. Zároveň by měl následovat odběr a stanovení hladiny v séru.

Pokud došlo k potenciálnímu předávkování a neobjevily se křeče:

- Vyvolat zvracení.
- Podat projímadlo. Aplikace projímadla je zvláště důležitá, jestliže byl užíván léčivý přípravek s prodlouženým uvolňováním.
- Podat aktivní uhlí.

Při výskytu křečí u pacienta:

- Uvolnit dýchací cesty.
- Podat kyslík.
- Ke kompenzaci křečí podat diazepam i.v. v dávce 0,1–0,3 mg/kg tělesné hmotnosti, (maximální dávka 15 mg). Někteří autoři doporučují u symptomatických pacientů i.v. aplikaci fenobarbitalu (10 mg/kg podanou v intervalu 30 minut).
- Monitorovat základní životní funkce, udržovat krevní tlak a zajistit adekvátní hydrataci.

Kóma po křečích:

- Zajistit dýchací cesty a podat kyslík.
- Pokud je stav výsledkem předávkování perorální cestou, řídit se podle shora uvedených doporučení, aby se zabránilo resorpci léku. Namísto vyvolání zvracení musí být zavedena

žaludeční sonda a provedena laváž. Projímadlo a aktivní uhlí musí být aplikovány pomocí žaludeční sondy o širokém průměru určené k výplachům.

- c) Během odbourávání léčiva je třeba dále pokračovat v plné podpůrné péči a zajištění adekvátní hydratace.
- d) V případě, že hladina v séru překročí 50 mg/ml, je indikována hemoperfúze s aktivním uhlím. Theofylin nelze eliminovat dialýzou.

Na základě zjištění zvýšené hladiny theofylinu u tohoto pacienta byla dávka užívaného Euphyllinu CR N 200 mg tbl. snížena (1 – 0 – 0) do doby, než hladina theofylinu v krvi poklesne a bude stabilizována.

Otázka č. 2:

Co mohlo být příčinou tak náhlého zvýšení hladiny theofylinu v krvi pacienta? Jaké rizikové faktory mohly k tomuto stavu zejména přispět?

Odpověď:

Hladina theofylinu je ovlivňována řadou onemocnění a dalšími souběžně užívanými léčivy. Na prvním místě je třeba zmínit srdeční nedostatečnost, při které se doporučuje dávku theofylinu snížit na ½ až ¼ uvažované dávky. Za jednu z možných příčin potencující zvýšení hladiny theofylinu lze považovat i náhlou změnu distribučního objemu jako důsledek provedené amputace končetiny.

Dalším významným faktorem je kouření v anamnéze. Diskutovaný pacient byl opravdu silným kuřákem, v době hospitalizace však vůbec nekouřil. Theofylin má u kuřáků vlivem indukce jaterních enzymů zrychlený metabolismus. Tzn., že indukce jaterních enzymů vyvolaná kouřením zvyšuje plazmatickou clearance theofylinu. Farmakokinetické parametry theofylinu se však pravděpodobně normalizují za dobu od třech měsíců až do dvou let po zanechání kouření.

Použití chinolonu naopak zpomaluje odbourávání theofylinu. Vzhledem k antibiotické prevenci u operativního výkonu však jiné antibiotikum nebylo doporučeno. Klinický dopad ibuprofenu jako léčivé látky, která ovlivňuje vazbu theofylinu na plazmatické bílkoviny, lze považovat za minimální.

Otázka č. 3:

Na jaké kontraindikace a další rizika je nutné při používání theofylinu pamatovat? Vyskytovaly se některé z nich u diskutovaného pacienta?

Odpověď:

Kontraindikací pro podávání theofylinu je přecitlivělost na léčivou látku nebo pomocné látky obsažené v příslušném léčivém přípravku. Zvýšená opatrnost se doporučuje u pacientů po IM, s nestabilní anginou pectoris, se sklonem k tachykardiím, s těžkou hypertenzí, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, hypertyreoidismem, epilepsií, těžkou dysfunkcí jater či ledvin a porfyrií. V sekundární prevenci IM se nachází námi diskutovaný pacient. Za rizikové pacienty je třeba dále uvažovat i pacienty s vředovou chorobou žaludku či duodena. Proto je vhodné pečlivěji sledovat i pacienty s gastritidou v anamnéze. Srdeční selhání snižuje plazmatické clearance theofylinu. Mechanismus je založen na snížení průtoku krve játry a z toho vyplývající nižší clearance.

Předložená kazuistika vyvolává další zajímavé otázky a to např.:

Otázka č. 4:

Jaká byla příčina nehojící se rány na noze?

Odpověď:

Nehojící se defekt na dolní končetině mohl být jednak ischemické etiologie, dále mohl souviset s mikro- a makrovaskulárními komplikacemi diabetu mellitu. Popřípadě se jednalo o kombinaci obojího. Na základě dostupných informací z anamnézy se pravděpodobně jednalo o ischemickou etiologii. Při UZ vyšetření tepen DDK byla zjištěna ucpaná artérie na bérce. Pokud by byla prokázána souvislost s nově diagnostikovaným diabetem (resp. se zvýšenou glykemií při přijetí), bylo by na místě ihned při přijetí pacienta nasadit inzulinoterapii. Dle dostupných informací byla ale situace řešena pouze dietním opatřením. Po konziliu s chirurgy bylo přistoupeno k amputaci dolní končetiny ve stehně, kdy hlavním důvodem byla progredující gangréna na této končetině.

Otázka č. 5:

Která onemocnění z anamnézy mohou být příčinou dechových obtíží pacienta? Jakými vyšetřeními je možné prokázat CHOPN či srdeční nedostatečnost?

Odpověď:

Příčinou obtíží u pacienta může být vedle CHOPN i kardiální selhávání. Diagnózu CHOPN je možné stanovit na základě funkčního vyšetření plic (spirometrie). Mezi další alternativní vyšetření patří RTG srdce a plic nebo CT (počítačová tomografie) plic, jak tomu bylo i u tohoto pacienta. K vyšetření kardiálního selhávání je mimo jiné důležitá hladina NT pro BNP (marker selhávání). U námi popisovaného pacienta zřejmě se jednalo o kombinaci obou faktorů.

Otázka č. 6:

Jaké faktory mohly vyvolávat obtíže jako nauzea, zvracení a nechutenství komplikující pooperační stav pacienta?

Odpověď:

Je nutné vzít v úvahu i iatrogenní příčiny (léčivý navozené). Podávání nesteroidních antirevmatik (NSA) je u gastritidy relativně kontraindikováno. U našeho pacienta se mohlo jednat o akutní exacerbaci chronické gastritidy s projevem nauzey, zvracení a nechutenství. Samozřejmě nelze opomenout souvislost s lokálním podrážděním NSA.

Shodnými klinickými projevy se však manifestuje i předávkování theofylinem, jehož vysoké hladiny byly následně také prokázány. Je možné zvažovat i psychické komplikace jako důsledek zcela nečekané ztráty končetiny.

Otázka č. 7:

Byla léčba analgetiky zvolena vhodně?

Odpověď:

Jedním z všeobecně akceptovaných vodítek k hodnocení účinku analgetik je NNT („number needed to treat“), který představuje počet pacientů, kterým je nutno podávat léčivo, než je dosaženo alespoň 50% úlevy bolesti. Je tedy zřejmé, že čím nižší je hodnota NNT, tím je dané léčivo analgeticky účinnější. Hodnota NNT neukazuje na sílu účinku, ale spíše vypovídá o pravděpodobnosti efektu konkrétní léčivé látky (tj. zohledňuje interindividuální variabilitu).

Vzhledem k původní anamnéze pacienta, kde chyběla zmínka o gastritidě, byla zvolena analgetická terapie poměrně přiměřeně. V poslední době je však více doporučována kombinace paracetamolu a tramadolu (kodeinu) podávaná ve vyšších dávkách, která díky jinému mechanismu působení nevyvolá taková rizika jako inhibitory syntézy prostaglandinů (NSA). Na základě klinického stavu pacienta a při potvrzení diagnózy chronické gastritidy byl nasazen Biston 200 mg tbl. v dávkování 1 – 0 – 1, který je s úspěchem používán k léčbě tzv. fantomové bolesti.

Ta je definována jako bolest vztažená k chirurgicky nebo traumaticky odstraněné části lidského těla, zpravidla již v jeho integritě neexistující. Tento pojem se daleko nejčastěji týká amputované končetiny, zejména dolní. Fantomová bolest je však popisována i po odstranění jiných tělesných partií jako např. po ablaci prsu, po amputaci jazyka, nosu, po enukleaci očního bulbu, ale i po chirurgickém odstranění viscerálních orgánů. Po amputaci pacient končetinu cítí, jako by stále existovala, a vnímá v ní i všechny pocity - teplo, chlad, dotek, polohu, objem, délku, pohyby i bolest. Fantomovou bolest, která je častým následkem těchto chirurgických zákroků, pociťuje po amputaci až 70 % pacientů nezávisle na části těla, věku a pohlaví. U tohoto typu neuropatické nenádorové bolesti jsou vedle I. generace antidepressiv (amitriptylin) s úspěchem používána i antiepileptika (karbamazepin, valproát, gabapentin).

Upravená medikace byla pacientem dobře snášena a může být vnímána jako úspěšná.

Závěr:

Vzhledem k okolnostem, které ovlivňovaly stav pacienta, se zdá být velmi pravděpodobnou příčinou jeho špatného stavu kombinace více faktorů. Cílem kazuistiky nebylo zjištění přesné příčiny, ale zamyšlení se nad složitostí farmakokinetiky theofylinu, snadným ovlivněním jeho plazmatické hladiny vnějšími vlivy a zejména definování rizik, které mohla ovlivnit hladinu theofylinu. Pro každodenní praxi v lékárně se zdají být užitečné zejména znalosti týkající se symptomů charakterizujících předávkování theofylinem. I za tárrou je možné cílenými dotazy identifikovat a případně i posoudit závažnost stavu pacienta léčeného theofylinem.

Literatura:

1. *Dod diagnostic, návod k použití*. Thermo Elektron [online], [cit. 2007-9-29]. Dostupné z <<http://web.telecom.cz/dotdiag/letaky/thermon/theoph.pdf>>.
2. Kašák, V. Novinky v léčbě CHOPN. *Medicína po promoci*, 2004, vol. 5, no. 2, s. 52 - 57.
3. Katzung, BG. *Základní a klinická farmakologie*. Nakladatelství a vydavatelství H & H, 1994, s. 294, 295, 969, 1010. ISBN 80-85787-35-0.
4. Kozák, J. a kol. *Neuropatická bolest z pohledu algeziologa*. Centrum pro výzkum a léčbu bolestivých stavů, Neurologická klinika FN Motol, Praha, [online], [cit. 2008-2-1]. Dostupné z <http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/NEU_05_02.pdf>.
5. Lejčko, J. *Fantomová bolest* [online]. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3, 2001. [cit. 2007-9-29]. Dostupné z <www.cls.cz/dokumenty2/os/r036.rtf>.
6. Lullmann, H. et al. *Farmakologie a toxikologie*. Grada Publishing 2002, s. 254, 395. ISBN 80-7169-976-4.
7. *Mikro-verze AISLP - ČR*. Verze 2008.1 pro MS Windows.
8. Rokyta, R. Fantomová bolest, role mozku při vnímání bolesti. *Vesmír*, 2000, vol. 79, s. 290.
9. *Souhrn údajů o přípravku Euphyllin CR N 100 mg, 200 mg, 400 mg tbl.* [online], [cit. 2007-10-10]. Dostupné z <<http://www.altanapharma.cz/vpois/euphyllin/spc.php?print=yes&sort=name>>.
10. Suchopár, J. a kol. *Vademecum Infopharm pro PC*. Verze 2007.1, Infopharm 2007.
11. Theophylline. Martindale – The Complete Drug Reference. *Micromedex[®] Healthcare Series*.

Kazuistika přijata dne:

15. ledna 2008.