

JAN MAGDALAN

Zatrucie teofiliną

Theophylline Poisoning

Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

W pracy przedstawiono współczesne poglądy na toksyczność teofiliny, obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie ostrego oraz przewlekłego zatrucia teofiliną. Teofilina jest metyloksantyną często stosowaną w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i astmy. Współczynnik terapeutyczny teofiliny jest niewielki i dlatego łatwo może nastąpić celowe lub przypadkowe przedawkowanie tego leku. Ostre zatrucie teofiliną jest zwykle wynikiem próby samobójczej, a zatrucie przewlekłe jest spowodowane zażywaniem zbyt dużych dawek przez dłuższy czas i/lub upośledzoną eliminacją teofiliny z ustroju z powodu interakcji lekowych lub chorób wątroby. Zatrucie teofiliną objawia się najczęściej: nudnościami, wymiotami, tachykardią zatokową, drżeniem mięśni, przyspieszeniem oddychania i alkalozą oddechową. Ciężkie zatrucie teofiliną jest stanem zagrażającym życiu i może prowadzić do poważnych zaburzeń rytmu serca, drgawek, wstrząsu i kwasicy metabolicznej. W takich przypadkach jest ważne wczesne rozpoznanie zatrucia i leczenie w warunkach oddziału intensywnej terapii medycznej. Najważniejszym sposobem eliminacji teofiliny z przewodu pokarmowego w przypadku ostrych i przewlekłych jest dekontaminacja za pomocą węgla aktywowanego, w szczególnych przypadkach może być wskazane płukanie jelit. W ciężkich zatruciach zaleca się wykonanie hemoperfuzji, która pozwala szybko zmniejszyć stężenie teofiliny we krwi. Znaczną ilość teofiliny można też usunąć z ustroju za pomocą hemodializy, co zaleca się, gdy nie można wykonać zabiegu hemoperfuzji. Wstępne doniesienia wskazują, że skuteczną alternatywą dla hemoperfuzji może być wysokoprzepływowa hemodializa z wykorzystaniem syntetycznych błon dializacyjnych o dużej powierzchni, a także ciągła żyłno-żylna hemofiltracja. Wciąż nie ma bezpiecznego i swoistego, nadającego się do klinicznego zastosowania antagonisty teofiliny (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1319–1326*).

Słowa kluczowe: teofilina, zatrucie, leczenie.

Abstract

This paper presents a review of current opinion on toxicity of theophylline, the clinical picture, diagnosis and treatment of acute and chronic theophylline poisoning. Theophylline, a methylxanthine, has been used for the management of pulmonary disorders such as chronic obstructive pulmonary disease and asthma but it has a very narrow therapeutic index, which makes toxicity a common problem. The acute theophylline overdose is usually a result of attempted suicide. Patient develop chronic theophylline toxicity as a result of accumulation secondary to inappropriate dosing over several days, liver disease, drug interactions, or other processes that inhibit the elimination of theophylline. The patient with theophylline overdose commonly presents: nausea, vomiting, sinus tachycardia, muscle tremor, tachypnoe and respiratory alkalosis. Severe theophylline intoxication can lead to severe cardiac arrhythmias, convulsions, cardiovascular collapse and metabolic acidosis. In cases of severe theophylline intoxications prompt diagnosis and symptomatic treatment in an intensive care unit are of primary importance. Activated charcoal for gastrointestinal decontamination is the mainstay for acute and chronic theophylline poisoning. Whole bowel irrigation may be considered under some circumstances. In patients with severe theophylline poisoning hemoperfusion is the recommended method for rapid reduction of serum theophylline levels. Hemodialysis removes significant amounts of theophylline and should be performed when hemoperfusion is not available. Preliminary study suggests that "high-flux" synthetic membrane hemodialysis with large-surface-area dialyzers or continuous venovenous hemofiltration are an effective alternative to charcoal hemoperfusion. It is still need of a safe and effective antidote of theophylline for routine medical use (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1319–1326*).

Key words: theophylline, intoxication, treatment.

Teofilina jest naturalną metyloksantyną wykonywaną od początku ubiegłego stulecia w leczeniu stanów skurczowych oskrzeli [1]. Dzisiaj nie należy już do tzw. leków pierwszego rzutu w terapii astmy oskrzelowej [2], lecz nadal jest bardzo często stosowana w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [3, 4]. Według danych ze źródeł amerykańskich liczba zatruc i śmiertelność związana z zatruciem teofiliną zwiększyły się istotnie od czasu wprowadzenia do leczenia postaci o przedłużonym działaniu. W USA rejestruje się rocznie około 2 tys. przypadków zatruc teofiliną, a śmiertelność sięga 10% [1]. W Polsce dokładna liczba zatruc teofiliną nie jest znana. W latach 1998–2004 na Oddziale Ostrego Zatrucia Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu leczono łącznie 44 osoby zatrute teofiliną, jedna osoba zmarła. Zatrucia teofiliną mają przede wszystkim charakter samobójczy, lecz zdarzają się także zatrucia jatrogenne [5, 6], ponieważ teofilina charakteryzuje się małym współczynnikiem terapeutycznym, a więc różnica między dawką terapeutyczną a toksyczną jest niewielka [7].

Właściwości farmakologiczne teofiliny

Teofilina, podobnie jak inne metyloksantyny, hamuje fosfodiesterazę, zwiększając wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP w mięśniach gładkich, przez co powoduje rozszerzenie oskrzeli oraz naczyń tętniczych i żylnych. Lek ten nie tylko rozszerza oskrzela, lecz także wykazuje w ich obrębie wyraźne działanie przeciwzapalne [8, 9]. Poza tym zwiększa filtrację kłębuszkową, działając moczopędnie, wywiera dodatni wpływ ino- i chronotropowy na serce, pobudza ośrodek oddechowy i kurczliwość przepony.

Teofilina wchłania się z przewodu pokarmowego bardzo dobrze, bo aż w 90–100%. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 1–3 godzinach, a w przypadku preparatów o powolnym uwalnianiu po 3–6 godz. Objętość dystrybucji wynosi 0,5 l/kg. Około 10% wchłoniętej teofiliny wydala się z moczem w postaci niezmienionej, pozostała część jest metabolizowana w wątrobie przez izoformy 1A2, 3A4 i 2E1 cytochromu P450 [1]. U dorosłych głównymi metabolitami są 1-metyloksantyna, 3-metyloksantyna, kofeina i kwas 1,3-dimetylomoczowy [7]. Biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) teofiliny jest bardzo zmienny osobniczo i wynosi u dorosłych 3–15 godz., a u dzieci 1–9 godz. Noworodki metabolizują teofilinę bardzo wolno, przede wszystkim do kofeiny na drodze N-metylacji [1], a $t_{1/2}$ teofiliny wynosi u nich aż 14–57 godz. [7]. Endogeny klirens teofiliny wynosi u dorosłych

0,65 ml/kg/min, u dzieci 1,45 ml/kg/min, a u noworodków 0,055–0,63 ml/kg/min [1]. U nałogowych palaczy tytoniu oraz u ludzi leczonych przewlekłe karbamazepiną, barbituranami lub ryfam-picyną eliminacja teofiliny jest przyspieszona, a $t_{1/2}$ wynosi 4–5 godz. Terapeutyczne stężenie teofiliny w surowicy to 5–15 mg/l [1]. Z uwagi na jej niewielki współczynnik terapeutyczny zaleca się, aby podczas leczenia teofiliną monitorować stężenie leku we krwi. W Polsce oprócz „czystej” teofiliny dostępne są także jej pochodne: aminofilina, czyli połączenie etylenodiaminy z teofiliną, która w ustroju rozpada się, oddając teofilinę oraz diprofilina, czyli dihydroksypropyloteofilina, która nie dysocjuje do teofiliny i działa 5–10 razy słabiej niż teofilina [7].

Zatrucie teofiliną może mieć charakter ostry lub przewlekły. Zatrucie ostre jest zwykle wynikiem próby samobójczej, a zatrucie przewlekłe dotyczy przede wszystkim osób leczonych z powodu chorób układu oddechowego i jest spowodowane zażywaniem zbyt dużych dawek teofiliny przez dłuższy czas i/lub upośledzoną eliminacją leku z organizmu. Zatrucie przewlekłe ma zatem często charakter jatrogeny i wynika z nieuwzględnienia przez lekarza czynników mogących mieć wpływ na zmniejszenie klirensu teofiliny. Najważniejsze czynniki zmniejszające endogeny klirens teofiliny podano w tabeli 1 [1, 7, 10–14].

Obraz kliniczny

Objawy zatrucia pojawiają się zazwyczaj po godzinie od jednorazowego przyjęcia dużej dawki teofiliny w postaci płynnej lub w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu, ostre zatrucie tabletkami o przedłużonym uwalnianiu powoduje natomiast pojawienie się objawów klinicznych dopiero po 2–4 godzinach [1].

Pierwszymi objawami zatrucia teofiliną są zazwyczaj bardzo silne nudności i obfite wymioty [1, 11, 15, 16], tachykardia zatokowa, pobudzenie psychiczne, „gonitwa myśli”, uczucie lęku, drżenie rąk, rozszerzenie źrenic i hiperwentylacja [1, 7, 17]. Niekiedy wymioty mogą być krwawe, zwłaszcza u dzieci [7], i może im towarzyszyć biegunka [18]. Patogeneza wymiotów w zatruciu teofiliną jest złożona; pod uwagę bierze się bezpośredni wpływ teofiliny na chemoreceptory ośrodka wymiotnego, zwiotczenie dolnego zwieracza przełyku oraz zwiększenie wydzielania soku żołądkowego [1, 19].

Przy zatruciu teofiliną zwiększa się stężenie katecholamin w surowicy, zwłaszcza adrenaliny [20, 21], co powoduje nie tylko pobudzenie pracy mięśnia sercowego, lecz jest także przyczyną hi-

Tabela 1. Czynniki zmniejszające endogenne klirens teofiliny**Table 1.** Factors decreasing endogenous theophylline clearance

Czynniki zmniejszające klirens teofiliny (Factors decreasing theophylline clearance)	Mechanizm działania (Mechanism of action)
Cymetydyna (Cimetidine)	zahamowanie aktywności wątrobowego cytochromu P450 (inhibition of the hepatic microsomal cytochrome P450)
Allopurinol	
Cyprofloksacyna, norfloksacyna, marbofloksacyna (Ciprofloxacin, norfloxacin, marbofloxacin)	
Erytromycyna, klarytromycyna (Erythromycin, clarithromycin)	
Tiklopidyna (Ticlopidine)	
Werapamil (Verapamil)	
Izoniazyd (Isoniazid)	
Fluwoksamina (Fluvoxamine)	
Ostra i przewlekła niewydolność krążenia (Acute and chronic heart failure)	biernie przekrwienie wątroby (liver congestion)
Ostre i przewlekłe choroby wątroby (Acute and chronic liver failure)	niedobór czynnego miąższu wą- trobowego (deficiency of liver parenchyma)

perglikemii i hipokaliemii na skutek przemieszczenia jonów potasu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej [1, 20]. W początkowym okresie zatrucia obserwuje się alkalozę oddechową wynikającą z pobudzenia ośrodków oddechowych, a w ciężkich przypadkach pojawia się kwasica metaboliczna powodowana wzmożonym pobudzeniem adrenergicznym i zwiększonym uwalnianiem do krwi wolnych kwasów tłuszczowych [22, 23]. Na uwagę zasługuje to, że w przewlekłych zatruciach teofiliną, w odróżnieniu od ostrego zatrucia, nie obserwuje się kwasicy metabolicznej ani hipokaliemii wywołanej zwiększonym stężeniem adrenalin [24].

Rzadkim objawem zatrucia jest hipofosfatemia i hipomagnezemia. Większość pacjentów zatrutych teofiliną jest odwodnionych, ponieważ obfitym wymiotom towarzyszy utrata wody z powodu przyspieszenia oddechu i zwiększenia diurezy [1].

Pobudzenie układu współczulnego z towarzyszącą hipokaliemią prowadzi często do zaburzeń rytmu serca. W patogenezie zaburzeń rytmu wywołanych teofiliną ważną rolę może odgrywać również blokowanie receptorów adenylinowych w mięśniu sercowym [25]. U wszystkich pacjentów zatrutych teofiliną stwierdza się tachykardię zatokową, a u 80% komorowe pobudzenia dodatkowe [26]. Z obserwacji Shanona wynika, że u osób zatrutych teofiliną trwały częstoskurcz nadkomorowy pojawił się w 6% przypadków, w 5%

wystąpiło migotanie lub trzepotanie przedsionków, a w 4% pojawił się częstoskurcz komorowy [27]. Opisano nawet elektrokardiograficzne zaburzenia okresu repolaryzacji komór w postaci ujemnych załamków T, które wystąpiły podczas zatrucia teofiliną u młodej kobiety bez organicznej choroby serca [28]. Osoby cierpiące na chorobę niedokrwinną serca i niewydolność krążenia są szczególnie narażone na kardi toksyczne działanie teofiliny objawiające się ciężkimi komorowymi zaburzeniami rytmu [26, 29]. U osób z zaawansowaną chorobą niedokrwinną serca zatrucie teofiliną może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego [27]. U pacjentów chorujących na przewlekły obturacyjny nieżyt oskrzeli zatrucie teofiliną nierzadko wywołuje wielokształtny częstoskurcz przedsionkowy [1].

Teofilina rozszerza naczynia żyłne i naczynia tętnicze mózgu, serca, nerek, płuc i skóry, powodując zmniejszenie oporu naczyniowego i obniżenie ciśnienia tętniczego [1]. W przypadku stosowania dawek terapeutycznych obniżenie wartości ciśnienia tętniczego po podaniu teofiliny jest niewielkie, ciężkie zatrucie teofiliną natomiast zazwyczaj objawia się znacznym spadkiem wartości ciśnienia tętniczego, a nawet wstrząsem [11, 27]. Dla łagodnych i umiarkowanych zatruc teofiliną jest natomiast charakterystyczne zwiększone ciśnienie tętna, czyli zwiększona amplituda skurczowo-rozkurczowa ciśnienia tętniczego. Dzieje się

tak dlatego, że obniżonemu oporowi naczyńniowemu towarzyszy pobudzenie pracy mięśnia sercowego i zwiększenie rzutu serca [1].

Teofilina wywiera wyraźny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (o.u.n.). Pobudzenie psychiczne i niepokój występujące w zatruciu teofiliną są najprawdopodobniej związane z podwyższonym stężeniem adrenaliny w surowicy [1]. Bardzo groźnym objawem ciężkiego zatrucia teofiliną są drgawki, a ich mechanizm jest prawdopodobnie złożony. Teofilina hamując fosfodiesterazę, zwiększa stężenie cAMP w tkance mózgowej, co obniża próg pobudliwości drgawkowej [11]. Rola receptorów adenozynowych w patogenezie drgawek wywołanych teofiliną jest kontrowersyjna. Według Shannona i Mahera zablokowanie receptorów adenozynowych przez teofilinę może powodować drgawki [30]. Wyniki badań Hornsfeldta i Larsona, przeprowadzonych na myszach, sugerują, że receptor adenozynowy nie uczestniczy w patogenezie drgawek wywołanych teofiliną, ponieważ podanie bezpośrednich (karbamazepiny, cykloheksyladenozyny) lub pośrednich (dipirydamol) agonistów receptora adenozynowego A₁ nie chroni przed drgawkami wywołanymi teofiliną [31]. Pojawienie się zaburzeń świadomości i drgawek może być także następstwem niedotlenienia o.u.n. wynikającego z upośledzonej perfuzji mózgowej w przebiegu wstrząsu i ciężkich zaburzeń rytmu wykłających zatrucie teofiliną. Szczególnie wrażliwe na neurotoksyczne działanie tej metyloksantyny są dzieci, u których próg pobudliwości drgawkowej jest niższy niż u dorosłych [32]. U dzieci zatrutych teofiliną obserwowano ataksję, halucynacje wzrokowe [11], u niemowląt nawracające skurcze mięśni [33], a nawet krwawienie śródczaszkowe [11].

Należy pamiętać, że w przypadku przewlekłego przedawkowania teofiliny drgawki mogą być pierwszym objawem zatrucia [11]. Wystąpienie drgawek znacznie pogarsza rokowanie, zwłaszcza jeśli zatrucie teofiliną dotyczy starszej osoby lub pacjenta z pierwotnym uszkodzeniem o.u.n., ciężką chorobą płuc, a także małym stężeniem albumin we krwi [11].

Drgawki, odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe w przebiegu zatrucia teofiliną mogą prowadzić do rabdomiolizy powikłanej ostrą niewydolnością nerek i zespołem ciasnoty śródpięziowej [34, 35]. Opisano także przypadek ciężkiego zatrucia teofiliną przebiegającego z tworzeniem się pęcherzy podnaskórkowych z eozynofilową martwicą gruczołów potowych, lecz bez martwicy naskórka i nacieków zapalnych [36].

Teofilina przenika bardzo dobrze przez barierę łożyska. Znany jest przypadek ciężkiego zatrucia teofiliną tą drogą; natychmiast po porodzie

u noworodka wystąpiła ostra niewydolność oddechowa, a stężenie teofiliny było takie samo jak stężenie we krwi jego matki i wynosiło 52 mg/l [37]. Na podstawie obserwacji 59 931 ciężarnych stwierdzono, że zażywanie terapeutycznych dawek teofiliny w ciąży nie stwarza ryzyka wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Pojawiły się jednak pojedyncze doniesienia, że stosowanie teofiliny w ciąży może zwiększać częstość występowania wrodzonych wad układu sercowo-naczyniowego u płodu [38]. Teoretycznie istnieje też możliwość zatrucia dziecka karmionego mlekiem kobiety zażywającej teofilinę, ponieważ teofilina wydala się z mlekiem karmiącej kobiety, a stosunek mleko : krew wynosi 0,67 [11].

Diagnostyka różnicowa zatrucia teofiliną

Zatrucie teofiliną należy różnicować z innymi zatruciami powodującymi: nudności, wymioty, tachykardię, alkalozę oddechową lub kwasicę metaboliczną. Przede wszystkim należy wziąć pod uwagę zatrucie żelazem, salicylanami i substancjami sympatykomimetycznymi. W zatruciu żelazem również obserwuje się nudności i obfite wymioty, zazwyczaj jednak wymioty w takich przypadkach są krwiste i często towarzyszy im krwista biegunka [40], a w zatruciu teofiliną takie objawy są bardzo rzadkie [1]. W początkowym okresie zatrucia salicylanami, podobnie jak w początkowym okresie zatrucia teofiliną, obserwuje się alkalozę oddechową. W zatruciu salicylanami charakterystycznym objawem jest szum uszny (*tinnitus auris*), czego nie obserwuje się w zatruciu teofiliną. Substancje sympatykomimetyczne, np. kokaina, również mogą powodować tachykardię, hipokaliemię i kwasicę metaboliczną, lecz w odróżnieniu od teofiliny kurczą naczynia i podwyższają ciśnienie tętnicze [1, 11].

Postępowanie z pacjentem zatrutym teofiliną

Określenie ciężkości zatrucia

Jako zatrucie łagodne klasyfikuje się przypadek przebiegający z: niewielkimi nudnościami, wymiotami, bólem brzucha, tachykardią i drżeniami mięśniowymi, a zatrucie umiarkowane rozpoznaje się, gdy objawy te są bardzo nasilone. Zatrucie ciężkie można rozpoznać, jeśli dodatkowo pojawiają się drgawki, ciężkie zaburzenia rytmu serca, obniżenie ciśnienia tętniczego lub wstrząs [27].

Oznaczenie stężenia teofiliny w surowicy ma

ogromne znaczenie diagnostyczne oraz rokownicze. Powinno być wykonane niezwłocznie u każdego pacjenta podejrzanego o zatrucie teofiliną, a następnie w miarę potrzeby ponawiane co 1–2 godz. [1]. Badania doświadczalne Shibaty et al. przeprowadzone na psach wskazywały, że istnieje ścisły związek między stężeniem teofiliny w surowicy a stopniem nasilenia objawów zatrucia [16]. W praktyce klinicznej nie zawsze stężenie teofiliny we krwi koreluje ściśle z nasileniem objawów zatrucia i dlatego zaleca się, aby w podejmowaniu decyzji terapeutycznych brać pod uwagę przede wszystkim stan kliniczny pacjenta, a nie tylko wartość stężenia teofiliny [18, 41]. U chorych przewlekłe zatrutych teofiliną poważne objawy kliniczne (drgawki, zaburzenia rytmu i niestabilność hemodynamiczna) pojawiają się zazwyczaj przy mniejszych stężeniach teofiliny w surowicy niż w przypadku chorych z ostrym zatruciem [27]. Według Dawsona et al. pacjenta zatrutego teofiliną należy przyjąć na oddział intensywnej opieki medycznej, gdy jest spełniony co najmniej jeden z następujących warunków [42]:

- 1) umiarkowane lub ciężkie objawy kliniczne,
- 2) stężenie teofiliny w surowicy > 50 mg/l w przypadku ostrego przedawkowania,
- 3) stężenie teofiliny w surowicy > 40 mg/l w przypadku przewlekłego przedawkowania,
- 4) stężenie teofiliny w surowicy > 40 mg/l u pacjentów do 6. miesiąca życia lub powyżej 60 lat,
- 5) stężenie teofiliny w surowicy > 40 mg/l u pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe.

U każdego pacjenta przyjętego do szpitala z powodu zatrucia teofiliną, oprócz oznaczenia stężenia teofiliny we krwi, należy monitorować ciśnienie tętnicze, EKG, bilans płynów, a także wykonać badanie gazometryczne, oznaczyć morfologię krwi i podstawowe badania biochemiczne [11].

Leczenie

Usuwanie teofiliny z przewodu pokarmowego

Jeżeli od zażycia toksycznej dawki teofiliny nie minęła godzina i jeśli nie ma jeszcze objawów zatrucia, zaleca się płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego w dawce 1 g/kg m.c. Według wspólnego stanowiska ekspertów Amerykańskiej Akademii Toksykologii Klinicznej oraz Europejskiego Stowarzyszenia Ośrodków Toksykologicznych i Toksykologów Klinicznych płukanie żołądka po czasie dłuższym niż godzina od zażycia leku jest zazwyczaj nieskuteczne [43]. Jeśli pacjent dobrze toleruje podawanie węgla aktywowanego, to zaleca się podawanie tej odtrutki w powtarza-

nych dawkach 0,25–1,0 g/kg m.c. co 1–6 godz. Badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że stosowanie powtarzanych dawek węgla aktywowanego nie tylko wiąże teofilinę w przewodzie pokarmowym, zmniejszając jej wchłanianie, lecz także obniża stężenia teofiliny we krwi. Dzieje się tak dlatego, że węgiel aktywowany wiążąc teofilinę w jelitach, przerywa krążenie wrotno-jelitowe tego leku, co bywa niekiedy nazywane „dializą jelitową” [1]. Niestety, uporczywe wymioty w przebiegu zatrucia teofiliną bardzo często uniemożliwiają zastosowanie powtarzanych dawek węgla aktywowanego [44]. Stosowanie węgla aktywowanego jest przeciwwskazane w przypadku krwawienia z przewodu pokarmowego lub jego niedrożności. Trzeba także pamiętać, że duże dawki węgla aktywowanego mogą przyczynić się do tworzenia kamieni jelitowych powodujących niedrożność przewodu pokarmowego [45]. W związku z tym zaleca się, aby razem z podawaniem węgla aktywowanego stosować jednocześnie środki przeczyszczające, np. sorbitol lub sole magnezu [1, 11].

Płukanie jelit za pomocą roztworu glikolu polietylenowego i elektrolitów jest metodą o nieudowodnionej skuteczności klinicznej, jednakże jej zastosowanie można rozważyć w przypadkach, gdy doszło do zatrucia teofiliną o przedłużonym działaniu [43] i/lub gdy, mimo stosowania węgla aktywowanego, stężenie teofiliny we krwi zatrute- go wzrasta [1].

Metody pozaustrojowej eliminacji teofiliny

Hemoperfuzja skutecznie zwiększa klirens teofiliny i w przypadku zatrucia tym lekiem jest pozaustrojową metodą eliminacji z wyboru [1, 11, 46, 47]. Wskazaniami do zastosowania hemoperfuzji są uporczywe drgawki trwające ponad 30 min, niedociśnienie tętnicze niepoddające się leczeniu farmakologicznemu oraz ciężkie zaburzenia rytmu. Hemoperfuzja powinna być także wykonana u osób z ostrym zatruciem, u których stężenie teofiliny we krwi wynosi powyżej 100 mg/l, nawet jeśli nie rozwinęły się jeszcze objawy ciężkiego zatrucia [48]. U pacjentów zatrutych przewlekłe wskazania do hemoperfuzji istnieją, gdy stężenie teofiliny we krwi przekracza 60 mg/l [11]. Należy pamiętać, że hemoperfuzja może być przyczyną powikłań związanych z krążeniem pozaustrojowym, takich jak: krwawienie, zakażenie, hemoliza, zatorowość, a także trombocytopenia i hipoglikemia [11].

Hemodializa jest metodą mniej skuteczną niż hemoperfuzja [49] i powinna być wykonywana tylko, gdy istnieją wskazania do pozaustrojowej eli-

minacji teofiliny, lecz nie ma możliwości przeprowadzenia zabiegu hemoperfuzji [11]. Wydaje się jednak, że w przypadku zatrucia u noworodków hemodializa, a nie hemoperfuzja, powinna być metodą z wyboru, ponieważ w tej grupie wiekowej hemodializa jest metodą znacznie bezpieczniejszą niż hemoperfuzja [50]. Istnieją również pojedyncze doniesienia o skutecznym leczeniu noworodków jatrogenie zatrutych teofiliną za pomocą wymienianej transfuzji krwi [11]. Wstępne badania wykazały, że tzw. hemodializa wysokoprzepływowa z zastosowaniem syntetycznych błon dializacyjnych (polisulfon PS600) o dużej powierzchni jest równie skuteczna jak hemoperfuzja [51].

Donoszono także o skutecznym zastosowaniu żylnego hemofiltracji jako metody eliminacyjnej w zatruciu teofiliną [52], wymuszona diureza, dializa otrzewnowa i plazmaferesa są natomiast całkowicie nieskuteczne, ponieważ nie usuwają istotnej ilości teofiliny z ustroju [11].

Klirens teofiliny przy wykorzystaniu różnych metod pozaustrojowej eliminacji przedstawiono w tabeli 2 [1].

Tabela 2. Klirens teofiliny z użyciem różnych metod eliminacji pozaustrojowej

Table 2. Theophylline clearance with extracorporeal techniques of elimination

Pozaustrojowa metoda eliminacji (Method of extracorporeal removal)	Klirens teofiliny (Theophylline clearance) ml/min
Powtarzane dawki węgla aktywowanego (Multiple-dose activated charcoal)	167
Hemoperfuzja (Hemoperfusion)	200
Dializa otrzewnowa (Peritoneal dialysis)	9,5
Dializa wysokoprzepływowa (High flux hemodialysis)	142

Leczenie objawowe

Aby opanować uporczywe wymioty, zaleca się dożylnie podawanie metoklopramidu w początkowej dawce 10 mg u dorosłych (u dzieci

0,1 mg/kg), a następnie w powtarzanych dawkach 1–2 mg/kg. Skuteczniejsze od metoklopramidu są nowsze leki przeciwwymiotne z grupy inhibitorów receptora 5-HT₃, takie jak ondansetron podawany *i.v.* w dawce 0,15 mg/kg lub granisetron podawany *i.v.* w dawce 0,1 mg/kg [1].

Drgawki wywołane zatruciem teofiliną mogą być długotrwałe, a nawet może pojawić się stan drgawkowy. Jako leki pierwszego rzutu należy zastosować benzodiazepiny, a w razie braku skuteczności barbiturany. Uważa się, że w przypadku drgawek wywołanych teofiliną barbiturany są skuteczniejszymi lekami niż pochodne benzodiazepiny, fenytoina natomiast jest całkowicie nieskuteczna [11]. Oporne drgawki lub stan drgawkowy są wskazaniem do dożylnego wlewu midazolamu, tiopentalu lub propofolu [1, 11].

W przypadku niestabilności hemodynamicznej wynikającej z tachykardii zatokowej lub częstoskurczu nadkomorowego skuteczne jest podawanie β -adrenolityków lub werapamilu, na co wskazują zarówno badania doświadczalne, jak i obserwacje kliniczne [11]. Należy pamiętać, że podanie nieselektywnego β -adrenolityku, np. propranololu, może wywołać skurcz oskrzeli u pacjenta chorującego na astmę [11]. Względnie bezpiecznym i skutecznym lekiem wydaje się esmolol, który wykazuje kardioselektywność i ma krótki czas działania [53]. W przypadku zaburzeń rytmu należy dążyć do skorygowania zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej [1]. Szczególnie ważne jest uzupełnienie niedoboru potasu i magnezu, co może przyczynić się do ustąpienia częstoskurczu komorowego wiktającego zatrucie teofiliną [29].

W przypadku obniżonego ciśnienia tętniczego zaleca się uzupełnianie łożyska naczyniowego za pomocą krystaloidów, a w przypadku braku skuteczności takiego postępowania podanie α -adrenolityku, np. noradrenaliny. Niewydolność oddechu jest wskazaniem do intubacji i terapii za pomocą respiratora [1].

Do tej pory nie ma swoistej odtrutki dla zatrucia teofiliną. Sugeruje się, że takim lekiem mogłaby być adenozyyna, nie ma na to jednak przekonujących dowodów klinicznych [11, 54].

Piśmiennictwo

- [1] **Stork CM, Howland MA:** Theophylline. In: Clinical Toxicology. Eds.: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, 1st ed. WB Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto 2001, 412–417.
- [2] **Xu YJ:** Development of theophylline in treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Chung-Kuo i Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao Acta Acad Med Sin 2004, 26, 319–322.
- [3] **Yamaguchi K:** Pharmacologic treatment of stable COPD. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2004, 42, 710–716.
- [4] **Rennard SI:** Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004, 364, 791–802.
- [5] **Tsai J, Chern TL, Lee CH, Wang RB, Deng JA:** The clinical implication of theophylline intoxication in the Emergency Department. Hum Exp Toxicol 1994, 13, 651–657.

- [6] Sessler CN: Theophylline toxicity: clinical features of 116 consecutive cases. *Am J Med* 1990, 88, 567–576.
- [7] Wójcicki J: Leki przeciwastmatyczne. Teofilina. W: *Terapia monitorowana*. Red. Adamska-Dyniewska H. Wyd. 1, Wydawnictwo Towarzystwa Terapii Monitorowanej, Łódź 1994, 157–167.
- [8] Kobayashi M, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Shibuya E, Tanino Y, Tanino M, Takamura K, Nagai K, Hosokawa T, Nishimura M: Effect of low-dose theophylline on airway inflammation in COPD. *Respirology* 2004, 9, 249–254.
- [9] Hensel TT, Tennant RC, Tan AJ, Higgins LA, Neighbour H, Erin EM, Barnes PJ: Theophylline: mechanism of action and use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs of Today* 2004, 40, 55–69.
- [10] Davies RJ, Hawkey CJ: Fatal theophylline toxicity precipitated by *in situ* pulmonary artery thrombosis. *Postgrad Med J* 1989, 65, 49–50.
- [11] Ellenhorn M: *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1997, 828–835.
- [12] Hirt RA, Teifalt M, Dederichs D, van den Hoven R: The effect of orally administered marbofloxacin on the pharmacokinetics of theophylline. *J Vet Med* 2003, 50, 246–250.
- [13] Karki SD, Bentley DW, Raghavan M: Seizure with ciprofloxacin and theophylline combined therapy. *DICP* 1990, 24, 595–596.
- [14] Spivey JM, Laughlin PH, Goss TF, Nix DE: Theophylline toxicity secondary to ciprofloxacin administration. *Ann Emerg Med* 1991, 20, 1131–1134.
- [15] Byrd RP Jr, Lopez P, Mercer P, Roy TM: Clinical theophylline toxicity: acute and chronic. *J Kentucky Med Associat* 1993, 91, 198–202.
- [16] Shibata M, Wachi M, Kagawa M, Kojima J, Onodera K: Acute and subacute toxicities of theophylline are directly reflected by its plasma concentration in dogs. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 2000, 22, 173–178.
- [17] Szajewski J, Feldman R, Glińska-Serwin M: Teofilina. W: *Leksykon ostrych zatruc*. Wyd. I, PZWL, Warszawa 2000, 374–375.
- [18] Aitken ML, Martin TR: Life-threatening theophylline toxicity is not predictable by serum levels. *Chest* 1987, 91, 10–14.
- [19] Howell RE, Muehsam WT, Kinnier WJ: Mechanism for the emetic side effect of xanthine bronchodilators. *Life Sci* 1990, 46, 563–568.
- [20] Shannon M: Hypokalemia, hyperglycemia and plasma catecholamine activity after severe theophylline intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994, 32, 41–47.
- [21] Kearney TE, Manoguerra AS, Curtis GP, Ziegler MG: Theophylline toxicity and beta-adrenergic system. *Ann Intern Med* 1985, 102, 766–769.
- [22] Bernard S: Severe lactic acidosis following theophylline overdose. *Ann Emerg Med* 1991, 20, 1135–1137.
- [23] Ryan T, Coughlan G, McGing P, Phelan D: Ketosis, a complication of theophylline toxicity. *J Intern Med* 1989, 226, 277–278.
- [24] Shannon MW, Lovejoy FH: Hypokalemia and theophylline intoxication: The effects of acute vs chronic poisoning. *Arch Intern Med* 1989, 149, 2725–2729.
- [25] Ujhelyi MR, Hulula G, Skau KA: Role of oxygenous adenosine as a modulator of theophylline toxicity. *Crit Care Med* 1994, 22, 1639–1646.
- [26] Sessler CN, Cohen MD: Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990, 98, 672–678.
- [27] Shannon MW: Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med* 1993, 119, 1161–1167.
- [28] Kolander SA, Nydegger CC, Porter RS: T wave inversion associated with severe theophylline toxicity. *Chest* 1989, 96, 429–431.
- [29] Chevalier B, le Heuzey JY, Colombel B, Lavergne T, Guize L, Rozensztajn L, Valtz J: Ventricular tachycardia during theophylline overdose. Apropos of a case of reduction by magnesium chloride. *Arch Malad Coeur Vaiss* 1990, 83, 569–573.
- [30] Shannon MW, Maher T: Anticonvulsant effect of intracerebroventricular Adenocard in theophylline induced seizures. *Ann Emerg Med* 1995, 26, 65–68.
- [31] Hornsfeldt CS, Larson AA: Adenosine receptors are not involved in theophylline-induced seizures. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994, 32, 257–265.
- [32] Visitsunthorn N, Udomittipong K, Punnanan L: Theophylline toxicity in Thai children. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2001, 19, 177–182.
- [33] Shields MD, Hicks EM, Macgregor DF, Richey S: Infantile spasms associated with theophylline toxicity. *Acta Paediatr* 1995, 84, 215–217.
- [34] Teweleit S, Hippus M, Pfeifer R, Hoffmann A: Rhabdomyolysis as a rare complication of theophylline poisoning. *Med Klinik* 2001, 96, 40–44.
- [35] Titley OG, Williams N: Theophylline toxicity causing rhabdomyolysis and acute compartment syndrome. *Inten Care Med* 1992, 18, 129–130.
- [36] Tsokos M, Spehake JP: Coma blisters in a case of fatal theophylline intoxication. *Am J Forensic Med Patol* 2002, 23, 292–294.
- [37] Nagahama H, Nagano K, Yamanaka I, Kasagawa J, Seki I, Suzuki Y: Severe theophylline toxicity in a pregnant asthmatic patient. *Masui – Jap J Anesthes* 1993, 42, 1076–1080.
- [38] Neff RK, Leviton A: Maternal theophylline consumption and the risk of stillbirth. *Chest* 1990, 97, 1266–1267.
- [40] Magdalan J: Ostre zatrucie żelazem. *Adv Clin Exp Med* 1999, 8, 1, 83–87.

- [41] **Powell EC, Reynolds SL, Rubenstein JS:** Theophylline toxicity in children: a retrospective review. *Pediatr Emerg Care* 1993, 9, 129–133.
- [42] **Dawson AH, Whyte IM:** The assessment and treatment of theophylline poisoning. *Med J Australia* 1989, 151, 689–693.
- [43] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. Position Statements: Gut Decontamination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, 35, 695–762.
- [44] **Sessler CN:** Poor tolerance of oral activated charcoal with theophylline overdose. *Am J Emerg Med* 1987, 5, 492–495.
- [45] **Brubacher JR, Levine B, Hoffman RS:** Intestinal pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) in theophylline overdose. *Vet Hum Toxicol* 1996, 38, 368–370.
- [46] **Burgess E, Sargious P:** Charcoal hemoperfusion for theophylline overdose: case report and proposal for predicting treatment time. *Pharmacother* 1995, 15, 621–624.
- [47] **Davies E, Perez A, McKay CA:** A novel self-contained hemoperfusion device for the treatment of theophylline overdose in a swine model. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003, 41, 695–696.
- [48] **Shannon MW, Woolf A:** Does extracorporeal removal alter the course of major toxicity after theophylline overdose? *Vet Hum Toxicol* 1992, 34, 320.
- [49] **Shannon MW:** Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med* 1997, 4, 674–678.
- [50] **Gitomer JJ, Khan AM, Ferris ME:** Treatment of severe theophylline toxicity with hemodialysis in a preterm neonate. *Pediatr Nephrol* 2001, 16, 784–786.
- [51] **Agnone F, Gorkin D, Curry S:** "High flux" hemodialysis for theophylline intoxication. *Vet Hum Toxicol* 1993, 35, 336.
- [52] **Henderson JH, McKenzie CA, Hilton PJ, Leach RM:** Continuous venovenous hemofiltration for the treatment of theophylline toxicity. *Thorax* 2001, 56, 242–243.
- [53] **Seneff M, Scott J, Friedman B, Smith M:** Acute theophylline toxicity and the use of esmolol to reverse cardiovascular instability. *Ann Emerg Med* 1990, 19, 671–673.
- [54] **Blery JC, Kauflin MJ, Mauro VF:** Adenosine in acute theophylline intoxication. *Ann Pharmacother* 1995, 29, 1285–1287.

Adres do korespondencji:

Jan Magdalan
Katedra i Zakład Farmakologii AM
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2
50-345 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.02.2005 r.
Po recenzji: 18.03.2005 r.
Zaakceptowano do druku: 29.03.2005 r.

Received: 4.02.2005
Revised: 18.03.2005
Accepted: 29.03.2005