

Teofylin – skrytá nebezpečí

PharmDr. Pavel Čermák¹, PharmDr. Josef Švéda², PharmDr. Jan Dvořák²

¹Nemocniční lékárna, Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Nemocniční lékárna, Pracoviště klinické farmacie, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Možnosti farmakoterapeutického mírnění dušnosti představují nejen v současné době velice důležité téma. Při volbě medikace je třeba zvážit velké množství faktorů s ohledem na zdravotní stav konkrétního pacienta. Jedním z dlouhodobě zavedených léčiv s bronchodilatačním efektem je purinový analog teofylin. Tato látka příbuzná kofeinu může kromě pozitivních terapeutických účinků (bronchodilatační, imunomodulační) vykazovat také některé charakteristické negativní efekty (tachykardie, hypokalemie, průjem, nespavost, konvulze atd.). V článku je popsána kazuistika kardiologického pacienta, u něhož byl pro kardiální dušnost provázející infarkt myokardu zaveden teofylin. Následná kaskáda jak akutních, tak chronických zdravotních projevů u pacienta poukazuje na důležitost provádění farmakoterapeutického úsudku nejen na základě empirických znalostí, ale zejména na základě důkladně zvládnutých hlavních farmakologických rysů používaných léčiv.

Klíčová slova: teofylin, arytmie, fibrilace síní, tachykardie, hypokalemie, průjem, terapeutické monitorování lékových hladin.

Theophylline – hidden risks

The possibilities of pharmacotherapeutic alleviation of dyspnoea represent an important topic. When choosing medication a great amount of factors need to be considered with respect to medical condition of a particular patient. One of the well-established bronchodilator drug is a purine analogue theophylline. It is important to remember that this caffeine-related substance may in addition to the positive therapeutic effects (bronchodilator, immunomodulatory) show also some characteristic negative ones such as tachycardia, hypokalaemia, diarrhea, insomnia, convulsions, etc. The article describes a case report of a cardiological patient to whom theophylline (600 mg per day) was introduced to improve symptoms of dyspnoea accompanying myocardial infarction. There was a cascade of both acute and chronic side effects that followed (tachycardia, atrial fibrillation, diarrhea, hypokalaemia, behavioral changes). For a long period of time theophylline toxicity was symptomatically treated without discovering the real cause. The case report highlights the importance of making pharmacotherapeutic judgment not only on the empirical basis, but especially on the basis of mastery of the main pharmacological features of the chosen drug and EBM principles.

Key words: theophylline, arrhythmia, atrial fibrillation, tachycardia, diarrhea, therapeutic drug monitoring.

Úvod

Teofylin je purinový alkaloid. Patří do skupiny xanthinů, strukturně je velmi příbuzný kofeinu (obrázek 1). Methylované deriváty xanthinů teofylin, teobromin a kofein se v přírodě vyskytují v semenech kávovníku, listech čajovníku a maté, kolovém semenu, guaraně a kakaovém semenu. Přestože lze látku z rostlinného materiálu izolovat, produkce pro farmaceutické účely probíhá synteticky. Popsaným mechanismem účinku teofylinu

je neselektivní inhibice fosfodiesteráz (PDE), vykazuje také antagonistický efekt na adenosinových receptorech. Mechanismus jeho celého spektra účinku není zcela znám (1, 2, 3, 4, 5).

Je indikován k léčbě astma bronchiale či CHOPN, přičemž dle českých doporučených postupů má být v těchto indikacích předepisován jako léčivo druhé volby (2, 3). Některé mezinárodní guidelines považují látku za léčivo až tzv. třetí volby (1). Ne vždy

je ovšem v klinické praxi na tato doporučení brán zřetel.

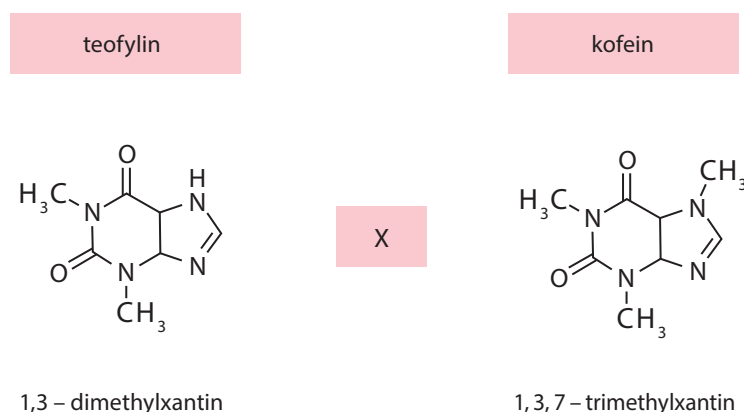
Terapeuticky je využíváno bronchodilatačního účinku, látka dále stimuluje dechové centrum, vykazuje protizánětlivý a imunomodulační efekt, zlepšuje mukociliární clearance. Je však třeba počítat i s jeho extrapulmonárními účinky – vazodilatační, pozitivně chronotropní a inotropní, diuretický, vliv na zvýšení sekrece kyseliny chlorovodíkové (1, 3).

Farmakokinetika teofylinu se vyznačuje značnou interindividuální variabilitou. Po perorálním podání dochází zpravidla k úplné absorpci, potrava neovlivňuje vstřebávání. Nedochází k distribuci do tukové tkáně, což znamená, že dávkování nemá být závislé na reálné hmotnosti pacienta, ale na jeho hypotetické ideální hmotnosti (3). Extenzivně se metabolizuje v játrech (asi 90 % látky), a to z velké části cestou izoformy cytochromu P450 CYP1A2 (3, 6). Exkrece metabolitů probíhá renálně. Teofylin vykazuje velkou variabilitu v parametrech clearance, eliminačního poločasu a koncentrace v séru (3). Terapeutický poločas je udáván v širokém rozmezí 3 až 9 hodin, v určitých případech až 24 hodin. Látka má úzký terapeutický index, údolní terapeutická hladina v séru má být u dospělých pacientů maximálně do 20 mg/l, optimálně spíše do 15 mg/l (1, 3) (tabulka 1).

Při nadlimitní koncentraci v plazmě se významně zvyšuje riziko nežádoucích až toxických projevů, mezi které patří nauzea, zvracení, průjem, neklid, nespavost, konvulze, elektrolytová dysbalance (hypokalemie, hyponatremie, hypofosfatemie, hypomagnezémie), v důsledku iritačního efektu na myokard dysrytmie (tachykardie), palpitace, srdeční selhání, dále metabolická acidóza, respirační alkalóza (1, 2, 3). Léková hladina, clearance a eliminační poločas závisí na mnoha faktorech, mezi něž patří funkční stav jater a ledvin, věk, městnavé srdeční selhávání, genetický polymorfismus, abnormality funkce štítné žlázy (snížení clearance při hypotyreóze), odvykání kouření, lékové interakce (1,3). U pacientů kuřáků je často pro dosažení terapeutického efektu nutné podání vyšších dávek teofylinu, a to kvůli enzymové indukci vyvolané kouřením (3) (tabulka 2).

Z lékových interakcí teofylinu je zajímavou, a v klinické praxi potenciálně rizikovou, v první řadě ta s ciprofloxacinem či dalšími zástupci chinolonových antibakteriálních chemoterapeutik. Ciprofloxacin je inhibitorem oxidázy CYP1A2, jejíž blokáda může zpomalit metabolismus teofylinu a může tedy dojít ke zvýšení jeho lékové hladiny. Navíc obě látky disponují prokonvulzivním potenciálem, kromě ostatních toxických pro-

Obr. 1. Chemická struktura teofylinu a kofeinu



Díky absenci methylové skupiny v poloze 7 hydrofilnější teofylin neprostupuje hematoencefalickou bariérou tolik jako kofein, má proto ve srovnání s ním méně vyjádřeny účinky na centrální nervovou soustavu a naopak více některé periferní efekty – bronchodilatace.

Tab. 1. Přehled farmakokinetických parametrů teofylinu

Farmakokinetika teofylinu	
Biologická dostupnost	prakticky 100 % po p. o. podání
Distribuční objem	0,5 l/kg, distribuce do všech kompartmentů kromě tukové tkáně
Metabolismus	extenzivně (90 % látky), v játrech, důležitá oxidáza CYP1A2, biologický poločas 3 až 9 hod., výjimečně až 24 hod.
Exkrece	renálně
Terapeutický index	úzký, terapeutická koncentrace optimálně 5 až 15 mg/l, maximálně do 20 mg/l

Tab. 2. Přehled účinků teofylinu

Přehled účinků teofylinu	
Terapeutické	bronchodilatační, imunomodulační
Extrapulmonární	vazodilatační, pozitivně chrono- a inotropní, diuretický
Nežádoucí	<ul style="list-style-type: none"> ■ gastrointestinální (nauzea, zvracení, průjem) ■ neurologické (neklid, nespavost, konvulze) ■ kardiální (tachykardie, palpitace, srdeční selhání) ■ metabolické (hypokalemie, hyponatremie, hypofosfatemie, hypomagnezémie)

jevů se tedy zejména riziko křečí či epileptického záchvatu může výrazně prohlubovat. Pokud je nezbytné obě látky podat společně, je nutné redukovat dávku teofylinu na maximálně 60 % původní doporučené dávky (3). Management této lékové interakce by měl být optimálně doplněn o monitoring klinického stavu pacienta a lékové hladiny teofylinu.

Současné podání teofylinu a inhibitorů xantinoxidázy (allopurinol, febuxostat) může vést ke zvýšení plochy pod křivkou teofylinu a jeho biologického poločasu, a to asi o jednu čtvrtinu (7). Podání diuretik, například furosemidu, vede k prohloubení hypokalemizujícího efektu (3). Logickou interakcí je kombinace s kofeinem, která může zvýraznit nežádoucí účinky obou látek.

Následující kazuistika odhaluje potenciální rizika léčby teofylinem zejména u kardiologických pacientů.

Vlastní kazuistika

Pacient, muž 66 let, 85 kg, je toho času léčen pouze s esenciální hypertenzí. Léková anamnéza zahrnuje metoprolol v monoterapii (Vasocardin 50 mg 2x denně), pacient je silný kuřák (20–40 cigaret denně). Náhle dochází k hospitalizaci pro infarkt myokardu (STEMI přední stěny). Je provedena perkutánní koronární intervence (PCI) a zaveden lékový stent (DES). Pro dušnost je pacientovi nasazen teofylin (600 mg/den). Následně se u pacienta projevuje síňová tachykardie. Je nasazen ivabradin (10 mg/den), který je následně zaměněn za bisoprolol. Další průběh hospitalizace je komplikován kardiální insuficiencí a rozvojem fibrilace síní (tepová frekvence 118/min.). Je provedena úspěšná verze amiodaronem, který je v medikaci nadále ponechán. Pacient, který je do té doby silný kuřák, po této příhodě na doporučení kardiologa údajně kouření zanechává.

Za osm měsíců od dimise je pacient hospitalizován pro bolest na hrudi a srdeční selhávání. Je zjištěna hypokalemie, stav je řešen nasazením spironolaktonu (Verospiron) a chloridu draselného (Kaldormin).

Po dvou měsících je pacient opět přijat pro celkovou slabost, nechutenství, nauzeu a chronický průjem. Je zaznamenána hypokalemie, hyposaturace a dle ASTRUP vyšetření krve mírná alkalóza. Provedená gastroskopie neodhaluje příčinu nechutenství a nauzey. Následná kolonoskopie popisuje přítomnost střevních polypů, což je považováno za příčinu průjmu.

Za další půlrok je pacient znovu přijat pro zmatenost, neadekvátní chování a poruchy psychomotorického tempa. Stěžuje si na chronický průjem. Laboratorně je detekována významná minerálová dysbalance (hyponatremie 114,3 mmol/l, hypokalemie 2,49 mmol/l, hypofosfatemie 0,46 mmol/l

a hypoosmolalita 247 mmol/kg) s mírnou alkalózou. Je indikována korekce mineralogramu a alkalózy (Plazmalyte, roztok 6,8 % KH_2PO_4 a roztok 7,45 % KCl), dále symptomatická medikamentózní léčba průjmu (Hidrasec, Hylak forte). Druhý den hospitalizace je na doporučení klinického farmaceuta stanovena ranní plazmatická hladina teofylinu (celkem 16 měsíců od nasazení teofylinu) a zjištěna toxická koncentrace 31,4 mg/l. Teofylin je vysazen a následně po úpravě stavu opět nasazen ve snížené dávce 400 mg/den. Při propuštění pacienta je hladina teofylinu v normě (11,0 mg/l) (tabulka 3 a 4).

O tři měsíce později je pacient opětovně hospitalizován pro kardiální dekompenzaci a kolapsový stav. Je stanovena hladina teofylinu s výsledkem 20,9 mg/l, opět s průvodní hypokalemií, hyponatremií a hypochloremií. Na základě tohoto zjištění je teofylin vysazen definitivně.

Diskuze

V popsané kazuistice lze zaznamenat několik důvodů proč se domnívat, že nasazení teofylinu pacientovi mohlo mít zásadní vliv na další vývoj jeho zdravotního stavu. Teofylin byl pacientovi poprvé podán pro dušnost provázející akutní koronární syndrom, a to v empiricky stanovené dávce 600 mg/den. Existuje časová souvztažnost mezi zavedením teofylinu, následnou tachykardií a eskalací stavu ve fibrilaci síní. V literatuře jsou popsány případy vyvolání fibrilace síní teofylinem (6, 8). Iontová dysbalance, kterou může teofylin způsobit (nejen) riziko arytmií dále prohlubuje. Amiodaron byl zaveden pro provedení farmakologické kardioverze fibrilace síní, na jejímž vyvolání se teofylin pravděpodobně podílel. Toto antiarytmikum je slabým inhibitorem

jaterní oxidázy CYP1A2, teoreticky může navíc hladinu teofylinu zvyšovat.

Cigaretový kouř je enzymový induktor, náhlé zanechání kouření může vést ke zpomalení biotransformace xantinů, a tedy také ke zvýšení koncentrace teofylinu.

Léková hladina teofylinu byla poprvé stanovena až po více než roce a čtvrt od jeho nasazení. Na základě zjištěné toxické koncentrace léčiva lze vyslovit domněnku, že byl pacient s vysokou pravděpodobností dlouhodobě teofylinem předávkován. V daném období byl celkem čtyřikrát hospitalizován a symptomaticky léčen pro projevy charakteristické pro předávkování teofylinem.

V literatuře popisované kontraindikace léčivých přípravků s obsahem teofylinu v České republice jsou infarkt myokardu v nedávné době, akutní arytmie s tachykardií, věk do 6 měsíců a hypersenzitivita (3). Nasazení a užívání teofylinu bylo pro pacienta v popsaném případě kontraindikováno.

Příčinou dušnosti pacienta je stav provázející infarkt myokardu. Po provedení PCI a zavedení stentu by v ideálním případě mělo postupně dojít k jejímu odeznění. Při přetrvávající dušnosti bez pulmonární etiologie lze při hospitalizaci dočasně využít oxygenoterapie. Je taktéž možné uvažovat o opatrné inhalaci aplikaci krátkodobě působícího β_2 -sympatomimetika, například salbutamolu (léčivý přípravek Ventolin či Ventolin Inhaler N), nicméně je nutné monitorovat stav pacienta kvůli případnému tachykardizujícímu efektu látky. Na rozdíl od teofylinu není podání salbutamolu v tomto případě kontraindikováno (9).

Přestože teofylin a jeho analoga mají v přehledu bronchodilatancií svou pevnou pozici, je důležité si uvědomit, že podání látky zejména kardiologicky nemocným pacientům s sebou nese mimo benefitů i svá charakteristická rizika, na která je třeba při volbě medicíny pamatovat.

Závěr

Je klíčové, aby nežádoucí účinky léčiv či lékové interakce měly v diferenciální diagnostice zdravotních potíží pacienta své stálé místo. V opačném případě mohou být mylně považovány za projevy jiného onemocnění. Následnou symptomatickou léčbou bez odhalení pravé příčiny dochází k preskripčním

Tab. 3. Laboratorní hodnoty

Laboratoř vstupně	
Na ⁺	114,3 mmol/l
Cl ⁻	72,0 mmol/l
K ⁺	2,49 mmol/l
PO ₄ ³⁻	0,46 mmol/l
Osmolalita	247 mmol/kg
Teofylin	31,4 mg/l
GGT	3,24 μ kat/l
Kreatinkináza	13,15 μ kat/l
Laktát	4,60 mmol/l
Kreatinin	66 μ mol/l
ASTRUP:	
pH	7,63
pCO ₂	3,0 kPa
pO ₂	5,2 kPa
Saturace	81,3 %
HCO ₃ ⁻	28,7 mmol/l
base excess	6,0 mmol/l

Tab. 4. Léková anamnéza

Léková anamnéza	
Concor (bisoprolol) 5mg tbl.	1-0-0
Cordaron (amiodaron) 200 mg tbl.	0-1-0
Euphyllin CR N (teofylin) 300 mg cps. ret.	1-0-1
Verospiron (spironolakton) 25 mg tbl.	1-1-1
Tritace (ramipril) 2,5 mg tbl.	STOP
Rosucard (rosuvastatin) 20 mg tbl.	0-0-2
Anopyrin (ASA) 100 mg tbl.	0-1-0
Erdomed (erdostein) 300 mg. cps.	1-1-0
Codein Slovafarma (kodein) 30 mg tbl.	0-0-0-1
Ambroxol AL roztok 7,5 mg/ml	4-4-4ml
Atrovent (ipratropium bromid) 0,25 mg/ml sol. neb.	Inhalačně při dušnosti
Ventolin (salbutamol) 5 mg/ml sol. neb.	Inhalačně při dušnosti
Clexane (enoxaparin) 0,4 ml inj.	1x denně 1 inj. (po 24 hod.)

kaskádám a polypragmázii. Zvyšuje se morbidita a hypoteticky i mortalita.

Při preskripci farmakoterapie je potřeba brát v úvahu nejen účinnost, ale i bezpečnost zvolené medikace. Zvážení poměru přínosu a rizika léčby a dobrá znalost nežádoucích účinků léků a jejich kontraindikací jsou ne-

pochybně jedním z klíčových bodů v celém procesu léčby.

Teofylin by neměl být rutinně podáván kardiologicky nemocným pacientům. Volba terapeutické dávky může být nevypytatelná kvůli interindividuální variabilitě farmakokinetických parametrů v populaci, dávkování

by proto mělo být individuální. Mezi nejdůležitější nežádoucí účinky látky patří dysrytmie (tachykardie), hypokalemie, projevy gastrointestinální toxicity a neurotoxicity. Zejména v lůžkové péči je důležité mít na paměti možnost terapeutického monitorování lékových hladin.

LITERATURA

1. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 15;167(6):813-8. doi: 10.1164/rccm.200210-1142PP. PMID: 12623857.
2. <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-CHOPN-2019.pdf>.
3. SPC LP Euphyllin CR N, databáze SÚKL dne 14. 11. 2021.
4. Fukuda M, Suzuki Y, Hino H, et al. Adenosine A1 receptor blockade mediates theophylline-associated seizures. *Epilepsia*. 2010 Mar;51(3):483-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02382.x. Epub 2009 Oct 20. PMID: 19845735.
5. Spilková J, et al, Farmakognozie, Univerzita Karlova v Praze, 2016, ISBN 978-80-246-3264-3.
6. Linhartová A. The risks of treatment with theophylline in patients with polypharmacotherapy. *Remedia* 2013;23:424-426.
7. Manfredi RL, Vesell ES. Inhibition of theophylline metabolism by long-term allopurinol administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Feb;29(2):224-9. doi: 10.1038/clpt.1981.36. PMID: 7460486.
8. Aggelopoulou E, Tzortzis S, Tsiourantani F, et al. Atrial Fibrillation and Shock: Unmasking Theophylline Toxicity. *Med Princ Pract*. 2018;27(4):387-391. doi: 10.1159/000490145. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29936503; PMCID: PMC6170900.
9. SPC LP Ventolin Inhaler N, databáze SÚKL dne 20. 1. 2022.