

Intoxikace kofeinem provázená rabdomyolýzou

MUDr. Jan Papež, MUDr. Jiří Štarha, Ph.D., MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

Kofein je celosvětově jednou z nejvíce užívaných psychostimulačních substancí. Při užívání přiměřeného množství se jedná o bezpečnou drogu, avšak při požití vysokých dávek se mohou objevit nebezpečné a v krajních případech až život ohrožující stavy. Komplikaci akutní intoxikace kofeinem může představovat rovněž rabdomyolýza s možnou progresí až do akutního renálního selhání. Autoři prezentují kazuistiku adolescenta, u kterého došlo k poškození svalových buněk následkem požití velkého množství kofeinových tablet.

Klíčová slova: kofein, intoxikace, děti.

Caffeine intoxication accompanied by rhabdomyolysis

Caffeine is one of the most commonly used psychoactive substances worldwide. With an adequate intake it is a safe drug, but there might appear dangerous and even life-threatening conditions related to high doses. Rhabdomyolysis might be also a complication resulting from the acute caffeine intoxication, with a possible progress to acute kidney injury. Authors present a case report of a teenager with muscle damage as a consequence of having indigested a large amount of caffeine pills.

Key words: caffeine, intoxication, children.

Úvod

Kofein je všeobecně považován za bezpečnou substanci s příznivým účinkem na centrální nervový a kardiovaskulární systém. Ve vysokých dávkách se však jedná o nebezpečnou látku s hrozbou pro lidský organismus. S rostoucí oblibou produktů obsahujících kofein jde ruku v ruce i jejich neustále se zvyšující nabídka na trhu. Díky své snadné dostupnosti tak představují potenciální riziko nejen mezi dospívající mládeží, která ráda experimentuje. Jednorázové intoxikace mohou totiž vyústit ve velmi nebezpečné stavy vyžadující hospitalizaci.

Popis případu

Chlapec aktuálně sedmnáctiletý s hmotností sedmdesátjedna kg se narodil z první fyziologické gravidity císařským řezem (pro hepatopatii matky) jako donošený a s normálními porodními mírami. Psychomotorický vývoj probíhal bez odchylek od normy a hmotnostní přírůstky byly adekvátní. Pro opakované tonsilitidy byla u chlapce ve věku 5 let provedena adenotomie a tonsilotomie. Není dis-

penzarizován ve specializované ambulanci a trvale neužívá žádnou farmakoterapii. K hospitalizaci na lůžkové oddělení byl přijat ve večerních hodinách pro požití 30 tablet doplňku stravy s názvem Coffi tabs 100 mg (1 tableta obsahuje 100 mg kofeinu). Anamnesticky bylo zjištěno, že intoxikace nastala ve škole dopoledne v rámci sázky s vrstevníky. Krátce po požití se u něj rozvinula nevolnost, zvracení a bolesti hlavy, proto byl odeslán během výuky domů. Zde se stav dále zhoršoval, přidal se třes končetin, bolest na hrudníku, pocení, bušení srdce a zrychlené dýchání. Po návratu matky domů (asi 6 hodin po požití) byl chlapci změřen krevní tlak s hodnotou 128/73 mmHg, puls měl 120/minutu, a proto jej matka nechala vyšetřit na ambulanci pracoviště dospělé medicíny (7 hodin po požití). Zde byla službu konajícím lékařem popsána oboustranná symetrická mydriáza, krevní tlak měl hodnotu 110/84 mmHg, srdeční frekvence 110/minutu, dechová frekvence byla 24/minutu, stav vědomí hodnocený podle Glasgow coma scale měl hodnotu 15, další somatický nález byl

bez odchylek od normy. Byl proveden výplach žaludku, aplikováno živočišné uhlí. Po EKG vyšetření, které odhalilo sinusovou tachykardii a inkompletní blok pravého Tawarova raménka, byl chlapec ve stabilním stavu spolu se svým vzorkem odebrané krve odeslán na pracoviště autorů sdělení, kam se dostal asi 9 hodin po požití tablet. Při vstupním klinickém vyšetření byla srdeční frekvence 105/min., krevní tlak 111/56 mmHg vsedě na PHK, dechová frekvence 22/min., ostatní nález byl ve shodě s předchozím. Ve vstupních odběrech dominovaly známky rabdomyolýzy (elevace kreatinkinázy a myoglobinu), dále hypokalemie, hypofosfatemie, hyperglykemie, hyperlaktacidemie, hodnoty acidobazické rovnováhy vykazovaly odchylku ve smyslu respirační alkalózy, v krevním obraze byla nápadná leukocytóza podmíněná neutrofilii. V chemickém semikvantitativním vyšetření moče byly prokázány ketony a glukóza, vždy za 2 arbitrární jednotky; vyšetření močového sedimentu bylo zcela bez patologického nálezu. Konkrétní hodnoty včetně jejich vývoje v čase uvádí Tabulka 1. Vstupní EKG

potvrdilo sinusovou tachykardii a nekompletní blokádu pravého Tawarova raménka, ultrazvukové vyšetření srdce bylo s nálezem normální anatomie a funkce srdce. Po přijetí na oddělení chlapec ještě několikrát zvracel, přibližně do dvou hodin se zcela normalizovala srdeční i dechová frekvence, rovněž šíře zornic se upravila. Při podávání infuzní léčby se postupně upravila iontová dysbalance i hodnoty acidobazické rovnováhy, poklesla glykemie i hladina laktátu.

Druhý den hospitalizace po přechodném zvýšení hodnot kreatininkinázy (klinicky provázené mírnou bolestivostí a slabostí svalů) se začala normalizovat i tato laboratorní hodnota, vyšetření moče bylo zcela bez patologického nálezu, hladina troponinu byla celou dobu hospitalizace v normálním rozmezí. V toxikologické laboratoři byla stanovena plazmatická koncentrace kofeinu 45,3 µg/ml (ze vzorku krve odebraného 7 hodin po intoxikaci). Chlapec byl propuštěn po psychologickém vyšetření čtvrtý den hospitalizace. Výstupní EKG bylo zcela s normálním nálezem.

Diskuze

Kofein (1,3,7-trimetyl xantinu) je přírodní alkaloid, který se řadí mezi deriváty xantinu. Mezi jeho přírodní zdroje patří semena kávovníku, kolová a kakaová semena, listy čajovníku a maté a guarana. Kofein je možné získat rovněž synteticky (z teobrominu, kyseliny močové či uracilu). Je celosvětově používán pro mírné psychostimulační účinky (tlumí pocit psychické únavy a zvyšuje bdělost), snižuje chuť k jídlu, stimuluje srdeční činnost a působí diureticky. Používá se k léčbě apnoických pauz u předčasně narozených dětí, je součástí léků určených k léčbě migrény či jiných silných bolestí. Cestou trávicího traktu je rychle a téměř kompletně vstřebán do krevního oběhu, přičemž maximální hladiny je dosaženo za 0,5 až 2 hodiny po požití. Na plazmatické proteiny se váže z 36 % a distribuční objem se pohybuje mezi 0,6–0,8 l/kg. Je metabolizován primárně v játrech enzymy cytochromu P450 na paraxantinu, teobromin a teofylin (1). Tyto metabolity se spolu s kofeinem antagonisticky vážou na adenosinové receptory v mozku a zvyšují uvolňování katecholaminů (2). Ve vyšších dávkách kofein inhibuje enzymatickou aktivitu fosfodiesterázy a zvyšuje tak intracelulární koncentraci cAMP, což má za následek relaxaci hladkých svalů a naopak excitaci kosterních svalů, srdečních myocytů a neuronů (3). Biologický poločas kolísá od 3 do 7 hodin, avšak při vysokých dávkách se výrazně

Tab. 1. Vybrané laboratorní hodnoty (sérové koncentrace)

	norma	doba od požití kofeinových tablet					
		9 hod.	12 hod.	20 hod.	26 hod.	44 hod.	68 hod.
urea [mmol/l]	2,8–8,1	3,6		2,7	2,4	3	4,6
kreatinin [µmol/l]	59–104	73		80	82	96	95
Na [mmol/l]	136–145	137	138	138	138	137	139
K [mmol/l]	3,5–5,1	3,1	3,2	3,3	3,5	3,9	4,3
Cl [mmol/l]	98–107	101	103	103	103	101	103
P [mmol/l]	0,87–1,45	0,5		1,09	0,88	0,94	1,44
albumin [g/l]	32–45	43,2					
ALT [µkat/l]	0,17–0,83	0,2		0,22		0,21	0,2
AST [µkat/l]	0,17–0,85	0,55		0,63		0,5	0,37
glukóza [mmol/l]*	4,1–5,6	9,7	7,8	6,9	6,5	6,3	5,2
LD [µkat/l]	2,25–3,75	2,72					
CK [µkat/l]	0,63–2,91	13,9		26,53	27,07	13,77	6,01
myoglobin [µg/l]	25–58	667		114		33,8	
troponin T [ng/l]	0–14	4		6		4	
laktát [mmol/l]	0,5–2,2	7	2,5				1,2
pH	7,35–7,45	7,62	7,54	7,48			
pCO ₂ [kPa]	4,6–6,0	2,2	3,7	4,6			
pO ₂ [kPa]	8,7–13,3	11,1	14,2	9,6			
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	22–26	17,4	23,6	25,1			
BE/BD [mmol/l]	0–3	–0,3	2,3	2,4			

pozn. Patologické hodnoty jsou zvýrazněny

* odběr nemusel být proveden na lačno

prodlužuje (4). Dalšími faktory ovlivňující délku biologického účinku jsou věk, pohlaví, užívání orálních kontraceptiv, těhotenství a kouření. Z těla je kofein spolu se svými metabolity vylučován ledvinami.

V současné době je káva spolu s čajem nejvýznamnějším zdrojem kofeinu určeným k přímé konzumaci. Dalšími jsou čokoláda, kakao, syčené kolové nápoje, kofeinové tablety a tzv. energetické nápoje (Tabulka 2 uvádí obsah kofeinu v některých zdrojích). Seifert et al. považují za bezpečnou denní dávku pro dospělé 400 mg kofeinu, pro děti od 12 do 18 let 100 mg a pro mladší 2,5 mg/kg (5). Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) považuje za bezpečnou denní dávku 3 mg/kg pro děti bez rozdílu věku, 400 mg pro dospělé a 200 mg kofeinu pro těhotné a kojící ženy (6). Toxická dávka je stanovena na 15 mg/kg pro děti a 30 mg/kg pro dospělé; toxická hladina kofeinu v plasmě je 50 µg/ml. I když v našem případě byla hladina kofeinu menší než udávaná toxická, je velmi pravděpodobné, že byla před přijetím překonána. Krev ke stanovení této hodnoty byla totiž odebrána až 7 hodin po požití, přičemž maximálních hladin je dosaženo již po 0,5 až 2 hodinách.

Typickým souborem příznaků kofeinové toxicity je tzv. sympatomimetický toxidrom (tachykardie, palpitace, hypertenze, bolest na hrudi, tachypnoe, mydriáza, hypertermie, pocení, hyperexcitabilita, úzkost, nevolnost, zvracení). Těžká otrava může vyústit

Tab. 2. Orientační obsah kofeinu ve vybraných potravinách a nápojích*

	obsah kofeinu
čaj (200 ml)	50 mg
káva filtrovaná (200 ml)	90 mg
espresso (60 ml)	80 mg
energetický nápoj (250 ml)	80 mg
kolové limonády (300 ml)	40 mg
hořká čokoláda (100 g)	10 mg
mléčná čokoláda (100 g)	3 mg
kakao (100 g)	13 mg

* závisí na typu konkrétní potraviny/nápoje a konkrétním výrobci

v život ohrožující komplikace, kterými jsou hypotenze následující po hypertenzi, rabdomyolýza, křeče, srdeční arytmie, fibrilace komor, srdeční a respirační selhání. Pacient vykazoval v době přijetí na naše pracoviště již pouze některé klinické známky otravy (tachykardie, tachypnoe, zvracení, mydriáza), ale byla přítomna řada typických laboratorních odchylek. Mezi iontové dysbalance při intoxikaci kofeinem patří hypokalemie, hypofosfatemie a hypomagnezemie (7). Nejčastější změnu v iontogramu představuje hypokalemie, která je výsledkem beta2-stimulace cirkulujících katecholaminů a následným přesunem draslíku do buněk, přičemž

celkové množství v těle zůstává nezměněno (8). Sympatomimetická stimulace vyvolává rovněž glykogenolýzu a lipolýzu, které vedou k hyperglykemii a sekundárně k elevaci pyruvátu. Pokud pyruvát nevstoupí do aerobní glykolýzy, dává vzniknout laktátu při mléčném kvašení. Dalšími možnými mechanismy vedoucí k hyperlaktacidemii jsou inhibice oxidace pyruvátu a/nebo inhibice pyruvátdehydrogenázy (9). Hladina laktátu roste při šokových stavech, křečích a hypoxii organismu. Bylo rovněž prokázáno, že hladina laktátu odráží i tíži intoxikace kofeinem a lze ji tak použít jako indikátor přijetí k hospitalizaci (vhodnější indikátorem by byla hladina kofeinu v krvi, ale její stanovení není většinou k dispozici ihned) (10). Otrava kofeinem je pravidelně provázena tachypnoí s následným rozvojem hypokapnie a respirační alkalózy, jako to bylo v případě našeho pacienta. U těžkých otrav je možno sledovat metabolickou acidózu, která je podmíněna přítomností laktátu. U intoxikovaných jedinců bývá v důsledku stresové reakce organismu přítomna leukocytóza s neutrofilii.

Intoxikace kofeinem je poměrně vzácnou příčinou rabdomyolýzy (R). I když přesná patogenese R není známa, jsou zmiňovány tři možné mechanismy jejího vzniku:

1. kofein v subterapeutické dávce vede ke zvýšení sérové hladiny vápníku, která aktivuje destruktivní enzymy uvnitř buňky vedoucí k jejich nekróze. K tomu přispívá také stimulace intracelulárních zásob vápníku, která vede k tetanickým křečím s následným poškozením myocytů (11).
2. je to svalová paralýza jako projev těžké hypokalemie (tzv. hypokalemická svalová paralýza) (12).
3. mechanismus vzniku R představuje přímý účinek kofeinu, který vede ke zvýšené svalové ak-

tivitě prostřednictvím záškubů, fascikulací a zvýšené dráždivosti (13). Akutní poškození ledvin (APL) je nejzávažnější komplikací R. Bylo prokázáno, že u 10–40 % pacientů s rozvinutou R dojde k APL a 5–10 % všech případů APL je přisuzované právě R (14). V našem případě k APL nedošlo, vyšetření moče byla po celou dobu bez nálezu myoglobinurie a divréza byla dostatečná.

V literatuře je popsáno poměrně velké množství případů úmrtí na otravu kofeinem, přičemž jasně převažují dospělí jedinci. Za letální dávku se považuje 150–200 mg/kg či požití více než 5–10 g (15); za letální hladinu plazmatickou hladinu se považuje 80 µg/ml (16). Nejčastější příčinou úmrtí při intoxikaci kofeinem představují srdeční arytmie, a to u dospělých i adolescentů (17).

Základem léčby při otravě kofeinem je hospitalizace na lůžku s kontinuálním monitorováním životních funkcí. Vzhledem k rychlému vstřebávání kofeinu z trávicího traktu se výplach žaludku a podání aktivního uhlí doporučuje do jedné hodiny od intoxikace. Je nutné zajistit klidné prostředí, které již samotné vede ke snížení aktivity sympatiku. Benzodiazepiny lze použít k farmakologickému snížení aktivity centrálního nervového systému. Při negativních účincích vysokých dávek kofeinu na kardiovaskulární systém se využívají zejména beta-blokátory nebo prokainamid. Je známo, že prokainamid je vhodný pro supraventrikulární i ventrikulární tachykardie, ale je nutné mít na mysli možný vznik hypertenze při jeho nitrožilním podávání (18). Beta-blokátory jsou antagonisté srdečních i periferních beta-receptorů, jejichž aktivace je zodpovědná za hypotenzi, hypokalemii a hyperglykemii. Navíc esmolol (vysoce selektivní beta-blokátor s rych-

lým nástupem účinku a krátkým poločasem působení) má také anxiolytický efekt a snižuje třes (19). Inkompletní blokáda Tawarova raménka v našem případě byla pouze přechodná a nezářídka bývá považována i za fyziologický nález. Jak již bylo zmíněno, nejčastější změnou v iontogramu je hypokalemie, avšak celkové množství draslíku v těle je nezměněno. To je nutné mít na mysli při snaze o její korekci, která by měla být velmi pozvolná. S ohledem na nízkou vazbu kofeinu na plazmatické proteiny a nízký distribuční objem je vhodnou modalitou při těžkých intoxikacích hemodialýza (20). Je publikován rovněž případ vážné intoxikace kofeinem úspěšně léčené kombinací hemoperfuze a hemodialýzy (21).

Vzhledem k tomu, že u našeho pacienta byly přítomny již pouze nezávažná příznaky otravy kofeinem, nebylo nutné výrazné léčebné intervenovat a byla podávána pouze infuzní léčba. Druhý den patrný vzestup sérové kreatininkázy nebyl doprovázen myoglobinurií a stav tedy neprogredoval do APL. Po výrazném poklesu laboratorních známek R mohl být pacient propuštěn.

Závěr

Kofein je legální droga s celosvětovým a celospolečenským významem. Velké množství volně dostupných produktů s vysokým obsahem kofeinu však v sobě nese potenciální riziko možných intoxikací nejen mezi mládeží, přičemž hrozbu představují zejména tzv. energetické nápoje a kofeinové tablety/kapsle. Je vhodné, aby rovněž pediatrická obec si byla vědoma nepříznivých účinků vysokých dávek kofeinu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr65269705).

LITERATURA

1. Abbott PJ. Caffeine: a toxicological overview. *Med J Aust*. 1986; 145: 518–521.
2. Alazami M, Lin SH, Cheng CJ, Davids MR, Halperin ML. Unusual causes of hypokalaemia and paralysis. *QJM*. 2006; 99: 181–192.
3. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*. 1999; 51(1): 83–133.
4. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Cotreau MM, Harmatz JS, Shader RI. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J Clin Pharmacol*. 1997; 37(8): 693–703.
5. Seifert SM, Schaechter JL, Hershorin ER, Lipshultz SE. Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults. *Pediatrics*. 2011; 127: 511–528.
6. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal* 2015; 13(5): 4102, 120 pp.
7. Bernard S. Severe lactic acidosis following theophylline overdose. *Ann Emerg Med*. 1991; 20(10): 1135–1137.
8. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med*. 1983; 309: 1414–1419.
9. Judge BS. Differentiating the causes of metabolic acidosis in the poisoned patient. *Clin Lab Med*. 2006; 26: 31–48.
10. Morita S, Yamagiwa T, Aoki H, Sakurai K, Inokuchi S. Plasma lactate concentration as an indicator of plasma caffeine concentration in acute caffeine poisoning. *Acute Med Surg*. 2014; 1(3): 159–162.
11. Phillips D, Russell M, Nanayakkara B. Caffeine-induced rhabdomyolysis at a near-toxic dose. *Medical Student Journal of Australia*. 2012; 4(1): 49–52.
12. Tajima Y. Coffee-induced hypokalaemia. *Clin Med Insights Case Rep* 2010; 3: 9–13.
13. Wrenn KD, Oschner I. Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. *Ann Emerg Med*. 1989; 18: 94–97.
14. Chen CY, Lin YR, Zhao LL, Yang WC, Chang YJ, Wu HP. Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in the ED. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 1062–1066.
15. Winek CL, Wahba WW, Winek CL Jr, Balzer TW. Drug and chemical blood level data 2001. *Forensic Sci. Int*. 2001; 122: 107–123.
16. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: A review of recent human research. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2006; 46: 101–123.
17. Babu KM, Church RJ, Lewander W. Energy drinks: the new eye-opener for adolescents. *Clin Pediatr Emerg Med* 2008; 9: 35–42.
18. Chopra A, Morrison L. Resolution of caffeine-induced complex dysrhythmia with procainamide therapy. *J Emerg Med*. 1995; 13: 113–117.
19. Price KR, Fligner DJ. Treatment of caffeine toxicity with esmolol. *Ann Emerg Med*. 1990; 19: 44–46.
20. Emohare O, Ratnam V. Multiple cardiac arrests following an overdose of caffeine complicated by penetrating trauma. *Anaesthesia*. 2006; 61: 54–56.
21. Ishigaki S, Fukasawa H, Kinoshita-Katahashi N, Yasuda H, Kumagai H, Furuya R. Caffeine intoxication successfully treated by hemoperfusion and hemodialysis. *Intern Med* 2014; 53: 2745–2747.