

chodilataci jsou zprostředkovány jinými molekulárními mechanismy. Teofylin zvyšuje sílu kontrakce bráničních svalů zvýšením absorpce vápníku přes adenosinem zprostředkované kanály (A), antagonismus na A<sub>2B</sub> receptorech by mohl navozovat bronchodilatační efekt. Nicméně antagonismus receptoru A<sub>1</sub> vede k výskytu závažných nežádoucích účinků po podání teofylinu, jako jsou generalizované křeče, epileptické záchvaty a závažné srdeční arytmie. Předpokládané mechanismy účinku teofylinu uvádí tabulka 6.

### Prudký jed nebo obyčejný čaj?

V roce 1895 byl z listů čajovníku izolován dimethylxantin nazvaný teofylin, který byl pacientům poprvé podán jako diuretikum. Jeho bronchodilatační efekt byl odhalen v roce 1922, široce se začal využívat až od 30. let 20. století. Úzké terapeutické okno a nespecifický mechanismus účinku tohoto alkaloidu přispívají k výskytu intoxikací.

Intoxikace dělíme na dvě skupiny – akutní a chronické. Akutní intoxikace (nevolnost, nechutenství, zvracení) se mohou projevit již při plazmatických hladinách 15 mg/l. Oproti tomu chronické nežádoucí účinky se projevují až po kumulaci léčiva, saturaci jeho metabolických drah a následnému poklesu clearance. Toxické účinky teofylinu vznikají především antagonismem adenosinových receptorů, neselektivní inhibicí PDE a nepřímou adrenergní aktivitou zvýšenými hladinami katecholaminů, stejně jako jeho hlavní žádoucí účinky. Při intoxikaci teofylinem adrenergní hyperstimulace způsobuje často pozorované metabolické odchylky – hypokalemii, hyperglykemii, metabolickou acidózu s poklesem bikarbonátu (v 79% u akutní intoxikace versus 43% u chronické). Hypokalemie je způsobena přesunem draslíku do buněk. S poklesem plazmatických hladin teofylinu dochází k rychlé úpravě stavu a je nutné redukovat suplementaci kaliem. Velmi závažné otravy jsou spojené s výskytem hyperkalcemie. Exces katecholaminů může také predisponovat pacienty k výskytu arytmií a hypotenzii zprostředkované beta-adrenergní vazodilatací.

Nejvyšší morbidita a mortalita byla u starších pacientů v souvislosti s chronickým předávkováním teofylinem (6, 17, 18). Projevy intoxikace jsou uvedeny v tabulce 7.

Tab. 5. Farmakokinetický profil teofylinu. Upraveno podle (10, 12, 16, 20)

Biologická dostupnost	96 % až 100 %
Vazba na bílkoviny	40–60 %
Clearance (16–60 let)	0,7 ml/min/kg
Extrakční hepatální koeficient	0,1
Distribuční objem	0,45 l/kg
Eliminační poločas	3–9 h, variabilní
Cesta eliminace – ledviny (nezměněno)	10 %
Metabolická (CYP1A2 (majoritně), CYP2E1 a CYP3A4)	90 %
Aktivní metabolit	3-methylxantin (1/10 aktivity parentní látky, někdy se udává 1/5)

Tab. 6. Mechanismy účinku teofylinu. Podle (11)

Neselektivní inhibice fosfodiesterázy (hlavně PDE III a IV)
Antagonismus receptorů adenosinu (A <sub>1</sub> , A <sub>2A</sub> , A <sub>2B</sub> )
↑ Aktivity histon deacetylázy 2 inhibicí fosfoinositid-3-kinázy-delta
↑ Sekrece IL-10
↑ Apoptózy zánětlivých buněk (neutrofilů, T buněk)
↓ Poly(ADP-ribose)polymerázy-1 (PARP-1)

Tab. 7. Projevy intoxikace teofylinem

<b>Metabolické</b>	Acidóza, hypokalemie, hypofosfatemie, hyperglykemie
<b>Gastrointestinální</b>	Bolest břicha, nevolnost (častěji chronická), nechutenství, zvracení (79–97 % u akutní intoxikace oproti 40–66 % u chronické), akutní vřed
<b>Neurologické</b>	Epileptické paroxysmy (často komplexní a generalizované, ale mohou se objevit i fokální a jednoduché záchvaty), křeče*, bolesti hlavy, agitovanost (akutní intoxikace)
<b>Kardiovaskulární</b>	Sinusová tachykardie, komorové arytmie (2–20 %)‡, vznik fibrilace/flutter síní, hypotenze (častěji u akutní)
<b>Muskuloskeletální</b>	Třes, vzácně rhabdomyolýza 4–7 %

\*vysoká mortalita až v 50 % (18, 19)  
‡nejčastější příčina úmrtí při intoxikaci teofylinem

Tab. 8. Shmutí postupů při předávkování teofylinem. Upraveno podle (20, 21)

Plazmatické koncentrace (cp)	Akutní intoxikace (významné riziko křečí, status epilepticus, smrtelné arytmie při cp ≥ 80–100 mg/l)	Chronická intoxikace (významné riziko závažných arytmií a křečí (pod 6 měsíců a nad 60 let) při cp ≥ 30–40 mg/l)
20–30 mg/l	Jedna dávka aktivního uhlí a monitoring pacienta	
> 30–100 mg/l	<b>Opakované podání aktivního uhlí, každé 2–4 hodiny</b> Opakovaně měřit plazmatické koncentrace	
		Zvážit hemodialýzu (HD) při výskytu nekontrolovatelných záchvatů, při refrakterním šoku, u život ohrožující arytmie (od cp 50–60 mg/l) <b>Zvážit antikonvulzivní terapii profylakticky</b>
> 100 mg/l	Zvážit antikonvulzivní terapii profylakticky	
<b>Kontrola ostatních symptomů intoxikace</b>		
Zvracení	Vysoké dávky ondansetronu (8–12 mg) Ne metoklopramid v monoterapii (nízká účinnost)	
Nevolnost	Gastroprotektce – ranitidin 150 mg, inhibitory protonové pumpy	
Záchvaty	i. v.: Diazepam 0,1–0,3 mg/kg do 15 mg 2. linie – fenobarbital (20 mg/kg do 1000 mg) midazolam, propofol	

### Jak postupovat při předávkování

Doporučený postup při intoxikaci teofylinem prakticky shrnuje tabulka 8.

Studie na zvířecích modelech a zdravých dobrovolnících potvrdily, že eliminace teofylinu i jeho i. v. formy – aminofylinu je zvýšena opakovaným podáním aktivního uhlí.

To potvrzuje teorii, že teofylin podléhá zpětné difuzi z krve do střevního lumen, proto se vždy doporučuje podat aktivní uhlí v dostatečné dávce, na které se dobře váže (1 g/kg, maximálně 50 g, lze podat i nasogastrickou sondou) a projímadlo, a to bez ohledu na čas ingesce. Zároveň je třeba zajistit dostateč-