

Akutní jaterní selhání po intoxikaci MDMA (extáze)

MUDr. Markéta Nowaková, MBA^{1,2}, MUDr. Bořek Trávníček, MBA^{1,2}, MUDr. Michal Frelich, Ph.D.³,
doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.^{1,2,4}

¹Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Extáze (methyldioxyamfetamin, MDMA) je po marihuaně v České republice druhou nejčastěji vyzkoušenou drogou. Její užívání je ilegální, hlavním akutním rizikem při intoxikaci nebo netoleranci je rozvoj serotoninového syndromu, hypertermie a vznik významných arytmií. Suicidální užití, dokumentované v uvedené kazuistice, je vzácné, ale možné. Při extrémních hladinách látky v krvi byl v uvedeném případě dominantním klinickým projevem serotoninový syndrom s diseminovanou intravaskulární koagulací a významné renální a hepatální selhání s nutností transplantace jater.

Klíčová slova: MDMA, extáze, suicidium, jaterní selhání.

Acute liver failure after MDMA (Ecstasy) intoxication

Ecstasy (methyldioxyamfetamine, MDMA) is the second most frequently used drug, following cannabis. Ecstasy is an illegal substance, and its acute intoxication risks being the development of serotonin syndrome, severe hyperthermia and malignant arrhythmias. Suicidal overdose with MDMA, which is described in this article, is rare but scarcely occurs. The authors presents a case report of ecstasy – induced serotonin syndrome and fulminant hepatic failure requiring liver transplantation following a suicidal attempt in a 16-year-old girl.

Key words: MDMA, ecstasy, suicide, liver failure.

Úvod

Chemicky 3,4-methyldioxyamfetamin (MDMA) je uměle připravená droga na bázi amfetaminů. Je známa po názvem extáze, často se jí říká „designerská nebo taneční droga“ pro své stimulační, psychedelické a halucinogenní účinky (1, 3). Poprvé byla syntetizována v roce 1912 firmou Merck při snaze o syntézu hemostatické látky a byla zvažována jako lék na hubnutí. Její psychotropní efekt a farmakokinetika byly poprvé popsány Shulginem (USA), jenž látku resyntetizoval v šedesátých letech dvacátého století (1). Před zařazením na seznam zakázaných látek byla MDMA v sedmdesátých letech studována jako potenciální lék k psychoterapii k odstranění

zábran a jako entaktogen (empatogen), látka prohlubující empatii, vyvolávající pocit odpuštění, lásky a důvěry (3).

Od osmdesátých let minulého století se MDMA rozšířila přes Velkou Británii do střední Evropy jako rekreační droga. Současná incidence užívání se v Evropě pohybuje kolem 1,9 % (0,2–8,5 %), predilekční věk je 16–25 let (4). V České republice (ČR) je MDMA po marihuaně nejužívanější návykovou látkou. V roce 2019 mělo v ČR zkušenost s MDMA 3,6 % studentů ve věku 15–16 let, toto představuje mírný nárůst od roku 2015 (4, 5). Droga v centrální nervové soustavě zvyšuje hladinu neurotransmiterů: serotoninu, dopaminu, noradrenalinu. Přes své „pozitivní vlivy“ má i řadu negativních

účinků, ve vysokých dávkách je MDMA neurotoxickou látkou. Intoxikace MDMA jsou ve většině případů náhodné, fatální může užití této drogy být pro jedince s nedostatečnou funkcí cytochromu P-450. Raritní je suicidální použití, je ale možné a v literatuře je dokumentováno (6, 7). Autoři představují kazuistiku adolescenta s úmyslnou intoxikací touto nelegální substancí v rámci suicidálního pokusu.

Kazuistika

Šestnáctiletá dívka bez pozoruhodností v rodinné anamnéze a v osobní anamnéze bez sledovaných organických onemocnění byla dlouhodobě vedena v péči psychologa pro úzkostné stavy, vzdorovitě chování

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.

Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava
jan.pavlicek@fno.cz

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(1):53–56

Článek přijat redakcí: 22. 12. 2022

Článek přijat k publikaci: 26. 12. 2022

a sebezpoškození. Dispenzarizace byla pouzita u psychologa, psychiatricky vedena nebyla. Po rozvodu rodičů byla dívka ve střídavé péči, při které dochází k akcentaci psychických potíží. K suicidálnímu pokusu užitím MDMA rozpuštěným v džusu došlo ve večerních hodinách doma. Suicidium bylo potvrzeno nalezením dvou dopisů na rozloučenou. Během dvou hodin po požití došlo u pacientky k poruše vědomí, přivolána rychlá lékařská pomoc (RLP) nachází pacientku v hlubokém bezvědomí, s bilaterální areaktivní mydriázou, hyperpyrexii, apnoickými pauzami. Saturace byla měřena 88 %, krevní tlak 88/44 mmHg, akce srdeční 150/minutu. Lékař zajistil na místě dýchací cesty orotracheální intubací, v úvodu výkonu byl použit ketamin, midazolam a mivacron. Na místě byl proveden primární výplach žaludku s aplikací carbo adsorbens. Na místě rychlá diagnostika ze slin potvrdila pozitivitu na metamfetamin. RLP následně dívku transportovala na Oddělení pediatrie a resuscitační péče (OPRIP) Fakultní nemocnice Ostrava (FNO), přijetí bylo do 75 minut po výzvě RLP.

Při příjmu pacientka vykazovala obraz serotoninového syndromu (heat stroke) s rhabdomyolýzou, hypovolemií, sinusovou tachykardií 140/min, hypotenzí 80/40 mmHg. Kožní teplota byla 40,3 °C, přetrvávala mydriáza, již s ale oboustranně výbavnou fotoreakcí. Na zápěstí byly patrné jizvy po řezných ranách staršího data. U dívky bylo pokračováno v umělé plicní ventilaci, kontinuální intravenózní analgesodaci sufentanylem a midazolamem. Zajištěn byl arteriální a centrální žilní katétr. Chlazení pacientky bylo zajištěno zevně Blanketolem (vysoce efektivní hyper-hypotermický vodní matracový systém ke kontrolovanému řízení teploty pacienta), vnitřní chlazení bylo prováděno chladnými infuzními roztoky a proplachy žaludku chladným fyziologickým roztokem, k podání byl připraven Dantrolen. Tělesná teplota dívky kulminovala na kožní maxima 41,1 °C, při uvedené léčbě pak teplota postupně během čtyř hodin klesala k normotermii, bez nutnosti použití Dantrolenu. K udržení normotenze byla nutná volumoresuscitace s podáváním noradrenalinu. Opakovaně bylo provedeno laboratorní vyšetření. Vybrané hodnoty a jejich vývoj v čase jsou uvede-

ny v Tabulce 1. Klinicky i laboratorně došlo u pacientky k rychlému rozvoji diseminované intravaskulární koagulace (DIK) s krvácením ze vpichů, masivně ze sliznice dutiny ústní a nosní, odsáváno bylo krvavé sputum z dýchacích cest. Indikovali jsme podávání krevních derivátů (erytrocyty 1x, trombocyty 3x, čerstvá mražená plazma 3x), se substitucí fibrinogenu, antitrombinu III a podáním Prothromplexu. Otorinolaryngolog zavedl tamponádu nosní. Během 12 hodin od přijetí potvrzuje toxikologický rozbor přítomnost MDMA v krvi i moči, jiné drogy (kanabinoidy, opiáty, barbituráty, kokain) nebyly prokázány. Hladina MDMA v krvi byla stanovena na 2 037 ng/ml. V kontrolních laboratorních vyšetřeních dochází k elevaci jaterních enzymů i renálních parametrů (Tab. 1). Vzhledem k elevaci troponinu bylo doplněno kardiologické vyšetření s nálezem normální anatomie a funkce srdce, mírně setřelou strukturou myokardu a hraniční šíří zadní stěny levé komory.

Na základě vývoje stavu dítěte a oligurie byla zahájena kontinuální eliminace (kontinuální veno-venózní hemodialýza, CVVHD) po zajištění dialyzačního katétru cestou vena femoralis l. sin. ve clone podání Novosevenu. V dalším průběhu dochází k útlumu krvácení ze sliznic, laboratorně však přetrvával obraz DIK jen s mírnou úpravou hodnot. I přes nastavenou terapii (CVVHD, albumin, korekce DIK) v dalších 12 hodinách progredoval obraz jaterního selhávání, hodnoty jaterních enzymů

a amoniaku skokově stouply (ALT 23 µkat/l, AST 36 µkat/l, bilirubin celkový 35 µmol/l, bilirubin přímý 22,8 µmol/l, amoniak 92 µmol/l). Pro vývoj hepatálního selhání s rizikem nutnosti akutní transplantace jater při MDMA intoxikaci byl kontaktován Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM) Praha a pacientka byla přeložena na toto pracoviště po 34 hodinách hospitalizace.

V IKEM bylo pokračováno v resuscitační péči, CVVHD a výměnách plazmy. Při normálním nálezu na CT mozku byla dívka zařazena na čekací transplantaci listinu v urgentním pořadí. Do 48 hodin podstoupila dívka auxiliární transplantaci jater (levý lalok, příjemce A/dárce 0, anastomóza žlučových cest end-to-end). Pooperační průběh byl uspokojivý, nálezy na vlastních játrech i štěpu (biopsie, ultrazvuk, laboratoř) na nastavené imunosupresivní terapii (mykofenolát, tacrolimus, prednison) vyhovující. V pooperačním průběhu byla přechodně vyžadována intermitentní hemodialýza. V pooperačním období byla zahájena psychologická a psychiatrická intervence s postupným zlepšováním psychického stavu. Dívka byla po péči na jednotce intenzivní péče a standardním oddělení propuštěna do domácího ošetřování.

Diskuze

MDMA je součástí skupiny amfetaminových derivátů známých jako MDA (3,4-methylenedioxyamfetamin). Je podobný svou strukturou mescalinu (halucino-

Tab. 1. Vývoj vybraných laboratorních hodnot

čas po přijetí	7 hodin	20 hodin	32 hodin
Erytrocyty (x10 ⁹)	4,9	4,1	3,8
Trombocyty (x10 ⁹)	69	133	85
Hemoglobin (g/L)	135	120	111
ALT (µkat/L)	2,15	4,25	23,52
AST (µkat/L)	6,98	12,31	36,99
GGT (µkat/L)	0,34	0,75	0,78
LDH (µkat/L)	21,7	28,49	49,31
Urea (mmol/L)	8,1	15,4	8,2
Kreatinin (µmol/L)	72	207	143
INR	3,03	2,33	2,3
APTT- R	4,73	3,53	1,92
Fibrinogen (g/L)	1,4	1,87	1,75
Antithrombin III (%)	64	69	82
Myoglobin (µg/L)	40 626	-	8 037
Troponin (ng/L)	3 294	-	-
Amoniak (µmol/L)	49	63	92

Tučně jsou vyznačeny patologické laboratorní hodnoty

gen) a amfetaminu (stimulant). Při použití dochází k presynaptickému uvolnění katecholaminů a masivnímu uvolnění serotoninu (5-hydroxytryptamin) spojeného s jeho sníženým zpětným vychytáváním. Hlavní cestou užití je perorální, popisovány jsou i nasální (šňupání) nebo intravenózní možnosti. Doba účinku MDMA se při perorálním podání pohybuje od 8 do 24 hod., poločas eliminace je dle čistoty požití látky mezi 12 a 34 hodinami. Přibližně 75 % MDMA je vylučováno ledvinami v nezměněné podobě, malá část, 15 %, je pak metabolizována játry. Právě genově podmíněná snížená aktivita či inaktivita jaterních enzymatických systémů je možnou příčinou neschopnosti některých jedinců MDMA metabolizovat a ti jsou náchylní k těžkým až život ohrožujícím komplikacím jeho užívání (8).

Tablety ve většině případů obsahují 50–100 mg MDMA. Efektivní dávka pro člověka se pohybuje v rozmezí 1–2 mg/kg. Nástup účinku se projevuje do zhruba 30–60 min s maximem po 90 minutách. Při frekventním používání se vyvíjí tolerance k psychoaktivním účinkům, se zvyšující dávkou narůstá incidence nežádoucích účinků s možností těžké hypertermie při dávce 4–5 mg/kg. Problémem je rovněž čistota MDMA, v rámci ilegální přípravy jsou do tablet přimíchávány i jiné zakázané substance – heroin, ketamin, kofein a další. Tyto kombinace pak ovlivňují finální obraz i nežádoucí účinky a projevy intoxikace MDMA (9). U naší pacientky bylo dokumentováno perorální požití, gramáž nebyla známa, preparát byl dle šetření Policie ČR přivezen ze zahraničí, další podrobnosti o složení nebo jeho kvalitě nejsou k dispozici.

Při užití MDMA dochází do 30 až 60 minut k sympatomimetickým projevům – neklid, hypertenze, tachykardie, parestzie, pocení, bruxismus, trismus, rozmazané vidění. Toto stadium je následováno stavem uvolnění, euforie, zvýšenou schopností empatie, touhou po komunikaci, zvýšeným taktilním citím. Efekt MDMA odeznívá většinou do 3 až 4 hodin. Opakované užití MDMA nevede k prolongaci psychoaktivních účinků, navyšují se projevy sympatomimetické – neklid, paranoia, nervozita – a riziko kardiovaskulárních komplikací (komorová fibrilace, asystolie, hypertenze) a vývoje

hypertermie. Během 24 až 48 hodin od požití může přetrvávat u jedince pocit letargie, útlumu, snížená chuť k jídlu, deprese. Popisovány jsou i sebevražedné tendence a pokusy („suicide Tuesday“) (10). U uvedené pacientky první projevy po požití nejsou známy, dokumentován je až těžký stav dvě hodiny po požití MDMA. V klinickém obraze dominovalo bezvědomí s areaktivní mydriázou, apnoemi a hypertermií. Významné arytmie nebyly identifikovány. Při podezření na intoxikaci je možno provést rychlou diagnostiku ze slin, v našem případě byl RLP potvrzen slot metamfetamin/extáze/pervitin. Po přijetí byla z toxikologického rozboru stanovena přesná hladina MDMA v krvi. Změřená hodnota byla 2 037 ng/ml, toto je toxikologickým centrem hodnoceno jako hladina extrémně toxická. Letální dávka se u MDMA pohybuje v rozmezí 100–1 200 ng/ml, „terapeutická“ dávka 100–400 ng/ml. Výhoda u popsaného případu byla primární znalost požití látky. Při nejasném bezvědomí a podezření na otravu je vždy indikováno toxikologické vyšetření, které je dostupné 24 hodin denně a z různých materiálů (krev, moč, žaludeční obsah, sliny, stolice, vlasy). V současnosti je možno prokázat více než 1 000 toxikologicky významných látek a jejich metabolitů. U MDMA platí, že v moči lze prokázat drogu i po 3 až 5 dnech.

Mezi akutní klinická rizika při užití MDMA patří kardiovaskulární účinky (arytmie typu komorové fibrilace nebo asystolie), hypertermie (potencována teplým nevětraným prostorem a pohybem) a rozvoj serotoninového syndromu (alterace vědomí, hypertermie, svalová rigidita, rabdomyolýza, selhání jater a ledvin, DIK) (11). U naší pacientky jsme se setkali, vyjma arytmií, se všemi těmito nežádoucími účinky. Hypertermie byla zvládnuta farmakologicky a chlazením, DIK byl ovlivněn pouze částečně s klinicky úspěšnou zástavou krvácení. Došlo ale k renálnímu a zejména jaternímu selhání. Renální selhání jsme řešili navedením na CVVHD. Jaterní selhání si finálně vyžádalo překlad pacientky na vyšší pracoviště, kde podstoupila úspěšnou transplantaci jater v urgentním režimu.

Mezi další významné klinické projevy intoxikace MDMA patří hyponatremie s křečemi a otokem mozku, rizikem je zvýšený

příjem vody u excesivní fyzické aktivity – například při tanci. Vzácné jsou neurologické komplikace typu intraparenchymatózního nebo subarachnoidálního krvácení (zejména u predisponovaných jedinců při hypertenzi). Možná je i asymptomatická hepatotoxicita (12). Zásadní iontový rozvrat nebo neurologické komplikace jsme v našem případě nezaznamenali.

Tato kazuistika popisuje případ akutní intoxikace, přesto je nutno připomenout, že i dlouhodobé užívání MDMA má své následky, a to dominantně neurologické a psychické. Popisována je porucha koncentrace a krátkodobé paměti, impulzivní chování, panické ataky, deprese, insomnie (13). Při dlouhodobém používání vyšších dávek je MDMA potencionálně neurotoxická. Velké riziko klinického poškození mají jedinci s insuficiencí cytochromu P-450 i po jediné dávce extáze (14, 15).

Klinickým doplněním je, že ač je MDMA vedená jako ilegální, je v současnosti oficiálně testována jako potencionální terapie pro posttraumatickou stresovou poruchu (PTSD) (16, 17). V tomto případě je však zajištěna její čistota, přesné dávkování a sezení probíhá za přítomnosti terapeuta, což je v ostrém kontrastu s náhodným či chronickým užíváním ilegálně vyrobených tablet během tanečních zábav.

Závěr

Extáze (MDMA) je po marihuaně v České republice druhou nejčastěji vyzkoušenou drogou. Její užívání je ilegální, rizika jsou hlavně příměs jiných látek a projev nežádoucích účinků. Hlavním akutním rizikem při intoxikaci nebo netoleranci je rozvoj serotoninového syndromu. Suicidální užití, dokumentované v uvedené kazuistice, je vzácné, ale možné. Při extrémních hladinách látky v krvi byl v našem případě dominantním klinickým projevem serotoninový syndrom s diseminovanou intravaskulární koagulací a významným renálním a hepatálním selháním s nutností transplantace jater.

Poděkování:

Autoři velmi děkují Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) za spolupráci a převzetí pacientky k provedení indikované transplantaci jater.

LITERATURA

1. Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs*. 1986;18(4):291-304.
2. Parrott AC, Milani RM, Parmar R, et al. Recreational Ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: psychiatric symptoms and psychobiological problems. *Psychopharmacology*. 2001;159(1):77-82.
3. Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs*. 1986;18(4):319-327.
4. Zpráva o nelegálních drogách v ČR 2021. Available from: <https://www.drogy-info.cz/zprava-o-zavislostech/nelegalni-drogy-2021/>.
5. Chomynová P, Grohmannová K, Mravčík V. Užívání nelegálních drog mezi dospívajícími v ČR: současné trendy ve vývoji situace. Illicit Drug Use Among Adolescents in the Czech Republic: Current Situation and Recent Trends. *Demografie*. 2019;61:211-221.
6. Walubo A, Seger D. Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, 'Ecstasy': case report and review of the literature. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18(2):119-125.
7. Fernando T, Gilbert JD, Carroll CM, et al. Ecstasy and suicide. *J Forensic Sci*. 2012;57(4):1137-1139.
8. Nadkarni GN, Hoskote SS, Piotrkowski J, et al. Serotonin Syndrome, Disseminated Intravascular Coagulation, and Hepatitis After a Single Ingestion of MDMA in an Asian Woman. *Am J Ther*. 2012;21(4):e117-119.
9. Páleníček T, Šustková M. Extáze – tajemný tanec. *Psychiatrie*. 2003;7(2):101-109.
10. Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, et al. Low-dose MDMA („ecstasy“) induces vasopressin secretion. *Lancet*. 1998;351(9118):1784.
11. Davies O, Batajoo-Shrestha B, Sosa-Popoteur J, Olibrice M. Full recovery after severe serotonin syndrome, severe rhabdomyolysis, multi-organ failure and disseminated intravascular coagulopathy from MDMA. *Heart Lung*. 2014;43(2):117-119.
12. Sharma NR, Sharma B, Lamichhane S, et al. A Case of Ecstasy-Induced Acute Hepatic Injury. *Cureus*. 2022;17(14):e30377.
13. Parrott AC. Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(4):289-307.
14. Schwab M, Seyringer E, Brauer RB, et al. Fatal MDMA intoxication. *The Lancet*. 1999;353(9152).
15. Hellinger A, Rauen U, de Groot H, Erhard J. Auxiliary liver transplantation for acute liver failure after intake of 3,4-ethylenedioxymethamphetamine („Ecstasy“). *Dtsch Med Wochenschr*. 1997;30;122(22):716-720.
16. Sessa B. MDMA and PTSD treatment: „PTSD: From novel pathophysiology to innovative therapeutics“. *Neurosci Lett*. 2017;649(10):176-180.
17. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med*. 2021;27(6):1025-1033.