

METADONOVÁ SUBSTITUCE - MOŽNÉ RIZIKO INTOXIKACE

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., MUDr. Dana Dostálková, MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.

II. dětská klinika LF MU a FN Brno

Problematika drog/drogové závislosti se stále více ocitá v centru pozornosti odborné pediatrické veřejnosti. A to především proto, že dochází k prvním kontaktům s drogou již u dětí na základních školách. Současně se tak zvyšuje riziko i závažně probíhajících otrav drogami vyvolanými. Na některé skutečnosti s touto problematikou související autoři formou kazuistiky upozorňují.

Úvod

Spektrum potencionálně toxických substancí, které v případě intoxikace mohou ohrožovat děti na životě, je značně široké, umocněno navíc tím, že každoročně přibývá nových chemických látek, které jsou součástí různých léčiv nebo prostředků běžně využívaných při údržbě domácnosti/zahrady/automobilu. Přibývá však dětí/adolescentů experimentujících s některou z návykových látek. Je proto třeba pamatovat i na otravy způsobené některými drogami, neboť průběh těchto intoxikací může být jednak fatální, jednak iniciovat opakované užívání drogy a tím rozvoj drogové závislosti. V nedávné době jsme se setkali se dvěma intoxikovanými pacienty, pro názornost uvádíme klinický průběh jednoho z nich.

Popis případu

V rodinné anamnéze 9,5letého chlapce byl zřetele hodný údaj pouze o tom, že jeho otec se jako drogově závislý léčí v Centru metadonové substituce. Osobní anamnéza chlapce byla bez pozoruhodností. Dítě bylo na naši kliniku přivezeno vozem rychlé lékařské pomoci den před víkendem v 19,00 hodin. Transportní služba byla volána matkou chlapce, protože dítě začalo být spavé, malátné, prodlouženě reagující na oslovení, a to asi po pěti hodinách od náhodného požití metadonu (v lahvičce bylo původně 10 ml, chlapec požil asi 3–5 ml). Vypití roztoku objektivně matka zaregistrovala, protože však chlapcovo následné chování bylo zpočátku zcela normální, odbornou pomoc nevyhledala a také doma neuskutečnili žádné eliminační opatření.

Stav při přijetí: dítě spavější, občasné s atakami nekli-
du (Glasgow coma scale 11–12), zornice oboustranně mi-
otické se zachovalou fotoreakcí. Spontánní dýchání pří-
tomno, povrchní (dechová, resp. srdeční frekvence 12–
14, resp. 140/min), tlak krve 115/66 torrů/10 cm/pravá
horní končetina/vleže. Turgor kožní normální, kůže ble-
dá, v obličejí difúzně subcyanóza. Ostatní somatický nále-
z byl fyziologický. Hmotnost 30 kg, tělesná teplota 37,6 °C.
Vstupní údaj na pulzním oximetru byl 78 %. Z abnormál-
ních hodnot provedených laboratorních vyšetření uvá-
díme (údaje v závorce jsou normální rozmezí naší laborato-

ře): pH 7,23 (7,35–7,45), pCO₂ 8,5 (4,6–6,0) kPa, pO₂ 6,4 (8,7–13,3) kPa, BE – 2,6 (0) mmol/l, st. bikarbonáty 26,3 (22,0–26,0) mmol/l, saturace HbO₂ 0,76 (0,92–0,99), gly-
kémie 7,2 (3,3–5,5) mmol/l, KO – HTK 0,34 (0,35–0,45),
Hb 112 (120,0–150,0) g/l, Le 30,9 × 10⁹/l (4,0–12,0 × 10⁹/
l) – v diferenciálním rozpočtu převažovaly neutrofilní leu-
kocyty (bez tzv. posunu doleva) a lymfocyty, trombocyty
372 × 10⁹/l (130,0–440,0 × 10⁹/l).

Vzhledem k anamnéze a klinickým příznakům otravy metadonem byla chlapci 1 × i. v. podána obvyklá dávka naloxonu, přechodně mu byl maskou aplikován kyslík a byly mo-
nitorovány jeho vitální funkce. V průběhu 10 hodin od příje-
tí došlo u dítěte postupně ke zlepšení jeho klinického stavu
a zcela se upravily uvedené laboratorní hodnoty. Po pětiden-
ní hospitalizaci byl chlapec po předchozí konzultaci s pří-
slušným sociálním odborem propuštěn domů zcela zdrav.

Diskuze

Metadon (Methadonum hydrochloridum, ME) je syn-
tetický opioid (Op) svými účinky nejvíce podobný hero-
inu. Podobně jako jiné Op je i ME silným analgetikem/
narkotikem a antitusikem, v klinické praxi se však těchto
jeho účinků běžně nevyužívá. Rozhodující indikací použi-
tí ME je detoxifikace (odvykací léčba) drogově závislých
na Op. K této terapii se ME podává jako perorální roztok
(1 ml roztoku obsahuje 5 mg ME). ME se poměrně rych-
le resorbuje (resorpce začíná již v dutině ústní) ze zažíva-
cího traktu (GIT) a po 30 min od ingesce ho lze již dete-
kovat v séru. Zde dosahuje nejvyšší koncentrace asi po čty-
řech hodinách po požití, přitom z více než 90 % je vázán
na sérové bílkoviny. Pokud je ME aplikován parenterálně,
je nejvyšší sérové koncentrace dosaženo již v průběhu 1–
2 hodin. Z krevního oběhu může ME široce pronikat do
řady tkání/orgánů: plíce, játra, ledviny, slezina, mozek aj.
Distribuční objem ME je přibližně 5 l/kg, biologický polo-
čas 15–40 hodin. ME je biotransformován zejména v ját-
rech; většina metabolitů, vč. malého množství nepozmě-
něného ME, se následně vylučuje žlučí a močí. Exkrece
v ledvinách se uskutečňuje především glomerulární filtra-
cí; je však možná i tubulární reabsorpce, která se snižuje
při poklesu pH moči.

Zejména pro pediatriy jsou zajímavé ještě následující údaje. Není přesně známo, zda aplikace ME v průběhu těhotenství zvyšuje riziko poškození plodu. Přesto se však doporučuje, že pokud těhotná užívá ME, je třeba, aby převažovala užitečnost tohoto postupu nad všemi riziky pro graviditu/plod. V těch zemích, kde byly ženy užívající ME během gravidity sledovány, 35% z narozených novorozenců mělo různý stupeň intrauterinní růstové retardace a u 70–90% těchto novorozenců došlo postnatálně k rozvoji abstinčního syndromu. Další skutečností je, že ME proniká do mateřského mléka, kde může dosahovat podobných koncentrací jako v séru. Pokud nelze situaci řešit jinak a klientem odvykací léčby je kojící žena, je kojení možné, přijímá-li ME méně než 20 mg/24 hodin. Současně se doporučuje, aby po vypití substituční dávky ME žena nekojila v následujících 3–4 hodinách.

Dynamika hodnoty sérové koncentrace ME je značně interindividuální – závisí na způsobu podání ME, na rychlosti jeho biodegradace v organismu, ale také na tom, zda příslušná osoba požíla/aplikovala si ME jednou, nebo je podávání ME opakované, jako v případě odvykací léčby. Proto stanovení sérové koncentrace ME nemá většího praktického významu, zejména pak u klientů v rámci detoxifikace. Z farmakologického hlediska je vhodné upozornit na to, že je známa řada léků, u nichž dochází k vzájemné interakci s ME (např. sedativa, axiolytika, tricyklická antidepresiva, některá anestetika, ale i alkohol). Podrobnější údaje o těchto aspektech přesahují rozsah našeho sdělení, je však třeba na ně v rámci např. léčby otravy ME/Op nebo u klientů detoxifikačního programu pamatovat (5, 10).

Nežádoucí – toxické účinky ME

Prakticky jsou identické s obdobnými účinky jiných Op. Minimální letální dávka ME u netolerujících dospělých je uváděna ≤ 50 mg, u dětí 10 – 20 mg. Toxická koncentrace ME v séru je 200 $\mu\text{g/dl}$, letální koncentrace pak > 400 $\mu\text{g/dl}$. Ve vztahu k jednotlivým orgánovým systémům se lze u akutní otravy setkat s řadou různě intenzivně vyjádřených symptomů (tabulka 1), obvykle přitom nechybí triáda: porucha vědomí, mióza, hypoventilace.

Léčba intoxikace ME

Stanovení aktuální koncentrace ME v séru se obvykle neprovádí, rozhodující pro léčbu je klinický stav pacienta. ME lze detekovat v moči (cca 7,5–56 hodin po podání). Eliminace zbytku ME ze žaludku vyvoláním zvracení nemá význam. Nezbytné je, podobně jako v případě otravy jinými Op, včasné podání antidota naloxonu: novorozencům se iniciálně podává 10–30 $\mu\text{g/kg}$, i. v.; u dětí s hmotností do 20 kg se aplikuje 0,1 mg/kg/dávku (nejlépe i. v., možno však i. m., s. c. nebo do tracheální kanyly), dávku lze opakovat podle klinické odezvy á 2–3 minuty. Dětem s hmotností > 20 kg se na úvod podávají jednorázově 2 mg, dávku lze opět opakovat. Při opakování dávek je možno se řídit tím, že maximální efekt podaného naloxonu se dostavuje v průběhu 10 minut. Pokud nedochází k odezvě po aplikaci 10 mg naloxonu, je diagnóza intoxikace sporná. Nalo-

Tabulka 1. Příznaky intoxikace opioidy

Orgán/systém	Příznaky
Oči	mióza (až špendlíkovitě úzké zornice); v případě rozvinuté acidózy/těžké hypoxie mohou být zornice mydriatické
Plíce	povrchní dýchání/apnoe, bronchospasmus, bulózní plicní léze, pneumonitis, plicní edém
Srdce	dysrytmie, systémová hypotenze, plicní hypertenze, cyanóza
Mozek	různé poruchy vědomí; u drogově závislých může docházet ke spongiformní encefalopatii/myelopatii, intrakraniálnímu krvácení/hypertenzi, příznakům podobným Parkinsonově nemoci
GIT	hypomotilita, ileus
Játra	toxická hepatopatie
Ledviny	akutní tubulární nekróza/akutní selhání ledvin (na podkladě rabdomyolýzy), těžší glomerulopatie
Kosterní svalovina	rabdomyolýza, svalové spazmy/rigidita
Endokrinní	inhibice sekrece ACTH, hypoglykémie
Narkotizovaný novorozenec (drogově závislá matka/podání opioidů v průběhu porodu)	příznaky nastupují během 12–72 hodin po narození: zvýšená dráždivost, nespavost, zívání, třes, kontinuální neklid a pláč, zvracení, průjem, dehydratace, příležitostně i horečka

xon je možno podat také formou i. v. infuze, tento postup bývá někdy preferován právě v případě intoxikace ME. Při tomto způsobu podání je iniciální dávka 0,005 mg/kg, následuje infuze s dávkou 0,0025 mg/kg/hod. Ojedinelé literární sdělení uvedlo terapeuticky úspěšnou aplikaci naloxonu přes nebulizátor (9). V případě perorální otravy ME je možné podávání naloxonu kombinovat s aktivním uhlím (1 g/kg u dětí < 1 rok, 25–50 g u dětí ve stáří 1–12 roků, u starších dětí/adolescentů se podává 60–100 g).

U intoxikovaných pacientů je nezbytné velice pečlivě monitorování zejména dechové funkce, neboť v některých případech se nevyhne intubaci a umělé plicní ventilaci. Dále je nutné dynamické hodnocení stavu vědomí, monitorace vnitřního prostředí, měření krevního tlaku, srdeční činnosti, diurézy, ale i sledování peristaltiky GIT. V případě křečí se podávají benzodiazepinové preparáty. Vzhledem k uvedenému poločasů ME se doporučuje, aby minimální délka hospitalizace v případě intoxikace byla 48 hodin.

Přinejmenším na základě zlepšené objektivní informovanosti jsou drogy a drogově závislí v ČR novodobým společenským fenoménem. Široké je spektrum zneužívaných návykových látek, alarmující jsou pak údaje dokládající tuto problematiku už mezi dětmi v základních školách. Společnost, a to nejen česká, prozatím marně hledá pevné bariéry, jak se této problematice v celé její šíři účinně bránit. Op bývají řazeny mezi tzv. tvrdé drogy. Přirozeně se tyto alkaloidy nacházejí v opiu, v našich podmínkách např. ve ztuhlých šťávě nezralých makovic. Op působí vazbou na specifické receptory v CNS a v jiných tkáních, receptorů je několik typů. Vazbou na příslušný receptor mohou Op působit excitačně nebo tlumivě. Farmakologické vlastnosti Op jsou podkladem jejich rozdělení na několik vzájemně nepříliš přesně ohraničených skupin – podle toho jsou blíže rozlišovány Op agonisté (např. morfin, pethidin, kodein), Op agonisté-antagonisté (např. pentazocin, butorpha-

nol) a Op antagonisté (např. naloxon). Dominující medicínskou indikací použití Op je léčba bolesti. Opakovaná aplikace Op navozuje jednak toleranci (= klesá účinnost každé další podané dávky), jednak závislost.

K experimentování/trvalému užívání se zneužívá zejména opium surové nebo kuřácké (u kuřáků opia je popisována vyšší frekvence karcinomu močového měchýře), v industrializovaných zemích spíše pak alkaloidy z opia izolované, tj. morfin, heroin, papaverin a kodein. Ty jsou součástí různých synteticky připravených léčiv, z nichž je nelegální výrobci drog dokáží řadou chemických postupů extrahovat a následně distribuovat drogově závislým. Způsoby vlastní aplikace drogy jsou různé – vdechování–šňupání, vdechování kouře, kouření (i obyčejné cigarety lze posypat heroinem), parenterální (i. v., i. m., s. c.). Jednou z detoxifikačních metod u drogově závislých na Op je podávání ME. Smyslem této aplikace je substituce příslušného Op, nejčastěji pak heroinu. ME ve srovnání s heroinem má jinou afinitu a aktivitu vůči Op receptorům, má také výrazně delší poločas a jeho prostřednictvím tak lze zabránit rozvoji akutního syndromu z odnětí heroinu. Substituce heroinu může být dlouhodobá, pak hovoříme o metadonové udržovací léčbě (Methadone maintenance program). Jejím cílem je snižování rizik, které provázejí jednu z nejproblémovějších skupin drogově závislých osob. I přes stále vedené diskuze je totiž zřejmé, že z hlediska společenského je méně rizikové podávat legálně uvedenou substituci, než zvyšovat všechna rizika provázející nelegální aplikaci návykové látky. V ČR v současné době existuje osm Center metadonové substituce. Také v těchto zařízeních podléhá manipulace s ME podobně jako s jinými Op velice přísné kontrole. Vydávání ME klientům se provádí tak, že svou denní dávku ME příslušná osoba vypije u výdejního pultu přímo v centru, a to pod kontrolou jeho pracovníků. V individuálních případech (klienti ve stabilizovaném stavu, víkendy) se ME vydává v lahvičce (v dávce maximálně na dva dny) a léčený si dávku bere s sebou. Současně klient svým podpisem stvrzuje, že si za svou dávku ME plně ručí (3, 4). Používané lahvičky jsou běžného typu, s jednoduchým uzávěrem.

Nabízí se tedy otázka, jak se mohou děti intoxikovat ME? Jednou z možností je, že jde o dítě drogově závislého rodiče, který je zařazen v metadonovém programu. Pokud si tato osoba ME přinese domů v lahvičce a dávku ponechá volně dostupnou, nemusí být pro dítě/adolescenta žádnou překážkou snadno uvolnit uzávěr lahvičky a ME

cíleně/náhodně vypít (1, 2, 6, 7). Tak tomu bylo i v případě demonstrováného pacienta, resp. také náš druhý intoxikovaný měl identický přístup k ME (šlo o adolescentku žijící ve společné domácnosti s klientem metadonového substitučního programu). Ocenitelná byla skutečnost, a to i přes počáteční bagatelizování, že matka chlapce při prvních příznacích jeho abnormálního chování zavolala rychlou lékařskou pomoc a údaj o požití ME uvedla. ME měl otec v lahvičce doma, protože před víkendovými dny mu byla vydána dávka mimo vlastní centrum. Další možností otravy ME je, že intoxikované děti mohou pocházet z okruhu drogově závislých osob, které nejsou ME léčeny, ale které tuto látku zneužívají (získávají ji pravděpodobně z černého trhu). Podle sdělení personálu některých metadonových center v ČR se občasné i zde vyskytnou osoby, které mají tendenci odměřenou dávku ME přímo v centru nevypít, ale různými machinacemi si alespoň částečné množství roztoku odnést mimo prostory centra.

Je tedy k zamyšlení, zda ME nevydávat v lahvičkách, jejichž uzávěr by byl komplikovanější a obtížně by šel otevřít zejména batolatům/dětem předškolního věku. A to i přesto, že prozatím v těchto věkových skupinách nebyla otrava ME v ČR uvedena. Děti školního věku/adolescenti by s vysokou pravděpodobností jistě dokázaly i složitě konstruované uzávěry lahviček otevřít. Pro tyto věkové kategorie tak zůstává nesmírně významnou preventivní činností, tj. jejich objektivní a přiměřené informování o všech rizicích drog/drogově závislosti. V tomto směru tak úloha zejména rodiny, dále pak školy i celé řady státních/soukromých institucí je nenahraditelná a prakticky trvalá.

Závěr

Popsaným případem jsme chtěli upozornit na potenciální možnost nové intoxikace v dětském věku, která pravděpodobně nebude příliš častá, svým průběhem však může ohrozit dítě na životě (8). Současně jsme považovali za nutné sdělit, že:

1. klienty metadonových center je nutno stále edukovat, aby roztok ME v domácích podmínkách úzkostlivě chránili před dětmi
2. pokud dojde u dítěte k požití ME, je třeba, aby rodina neměla strach z obvinění a neprodleně vyhledala odbornou lékařskou pomoc
3. ME má antidotum; jeho včasné podání může dítěti zachránit život.

Literatura

1. Binchy JM, Molyneux EM, Manning J. Accidental ingestion of methadone by children in Merseyside. *BMJ* 1994; 308: 1335.
2. Calman L, Finch E, Powis B, Strang J. Only half of patients store methadone in safe place. *BMJ* 1996; 313: 1481.
3. DROP-IN (Centrum metadonové substituce, Praha) – písemné sdělení.
4. Ferner RE, Daniels AM, Fiellin DA, O'Connor PG. Office-based treatment of opioid-dependent patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 81–82.
5. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>
6. Jacobs M, Moulton C, Gray A, Hodgkinson D. Accidental ingestion of methadone child resistant containers needed. *BMJ* 1994; 309: 53.

7. Laux C, Wolstein L, Hanssler L, Bonzel KE. Akzidentelle Methadonintoxikation eines 15 Monate alten Kleinkindes während einer Drogensubstitutionstherapie des Vaters. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148: 362–364.
8. Li L, Levine B, Smialek JE. Fatal methadone poisoning in children: Maryland 1992–1996. *Subst Use Misuse* 2000; 35: 1141–1148.
9. Mycyk MB, Szyszko AL, Aks SE. Nebulized naloxone gently and effectively reverses methadone intoxication. *J Emerg Med* 2003; 24: 185–187.
10. Wolff K. Characterization of methadone overdose: clinical consideration and the scientific evidence. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 457–470.