Těžká intoxikace metamfetaminem u batolete

MUDr. Jan Papež¹, MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.¹, MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.¹, MUDr. Andrea Brzobohatá, Ph.D.², prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.¹

¹Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

²Ústav soudního lékařství LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Náhodné požití různých látek představuje u nejmenších dětí poměrně častou příčinu návštěvy zdravotnického zařízení. Často jde o požití látek/substancí, které mají malou toxicitu, nebo látek toxických, ale požitých v nízkých dávkách, a proto pouze malá část dětí skutečně vyžaduje hospitalizaci. Ještě menší skupinu tvoří děti, které jsou ohrožené na životě. Sem patří zejména děti intoxikované nebezpečnými léky (např. léky působícími na kardiovaskulární systém, tricyklickými antidepresivy, perorálními antidiabetiky atd.), některými chemickými látkami, jedovatými rostlinami či houbami. V neposlední řadě se však můžeme setkat se závažnými náhodnými otravami dětí způsobenými návykovými látkami. Kazuistika prezentuje případ 14měsíčního batolete s těžkou otravou metamfetaminem, která byla komplikována rozvojem rabdomyolýzy.

Klíčová slova: intoxikace, metamfetamin, děti.

Severe methamphetamine intoxication in a toddler

Accidental ingestions of various substances represent a relatively common cause of healthcare facility visit among babies. Since most of the substances have low toxicity and those toxic are taken in nontoxic doses, only a small segment of the children needs to be admitted into a hospital. Even a smaller segment is in a real life-threatening situation. Especially children intoxicated by dangerous medicaments (e.g. cardiovascular agents, tricyclic antidepressants, oral antidiabetic medication etc.), some chemicals, poisonous plants or mushrooms belong to this group. Last but not least, severe accidental intoxication caused by addictive substances also do occur. We present a case report of a 14-month-old toddler with severe methamphetamine intoxication that was complicated by evolution of rhabdomyolysis.

Key words: intoxication, methamphetamine, children.

Úvod

Intoxikace návykovými látkami u dětí v kojeneckém a batolecím věku představují pouze malé procento všech otrav v tomto období života. Na druhé straně je však nutné každý takový případ považovat za velmi závažný a potenciálně život ohrožující. Pokud jsou k dispozici objektivní anamnestické údaje a při klinickém vyšetření nechybí typické příznaky pro požití určité látky, je stanovení diagnózy poměrně snadné. Následně je pak možné do jisté míry předpokládat další vývoj klinického stavu, možné komplikace, ale zejména správně terapeuticky zakročit. Komplikované však mohou být takové případy,

kdy rodiče či jiné pečující osoby při anamnéze neudají/vyloučí možnou intoxikaci dítěte návykovou látkou. Přesto i v těchto situacích je nutné na možnou otravu omamnou či psychotropní látkou v rámci diferenciální diagnostiky myslet, zejména pokud dítě vykazuje/vykazovalo odchylky ve stavu vědomí, chování, apod.

Popis případu

Čtrnáctiměsíční dívka s aktuální hmotností deset kilogramů, bez perinatálních rizik, s normálním psychomotorickým vývojem, bez trvalé farmakoterapie, v pravidelné péči praktického dětského lékaře byla přijata k hospitalizaci pro

asi 15 minut trvající paroxysmální stav poruchy vědomí s generalizovanými klonickými křečemi, který se objevil z plného zdraví při krmení. Cestou rychlé zdravotnické pomoci byl dítěti podán rektálně Diazepam v dávce 5 mg, po kterém křeče odezněly. Při přijetí k hospitalizaci dominovala klinickému nálezu výrazná dráždivost a silný psychomotorický neklid doprovázený neustálým okusováním prstů. Při snaze o přerušování sebepoškozování batole skřípalo zuby (bruxismus) a snažilo se dát zpět prsty do úst; snaha o zklidnění dítěte slovem byla zcela bez efektu, reakce na algické podněty byla zachována. Dítě mělo tachykardii s frekvencí 150/min, dechovou

frekvenci 38/min, krevní tlak 84/50 mm Hg/PHK/vleže a tělesná teplota byla 36,9 °C. Batole mělo zřetelnou symetrickou oboustrannou mydriázu s obleněnou fotoreakcí. Stav vědomí hodnocený podle Glasgow Coma Scale měl hodnotu 12. Ostatní fyzikální nálezy byly bez odchylek, na těle dítěte nebyly zřetelné známky fyzického týrání či zanedbávání. Při odebrání anamnézy matka udávala, že den před přijetím prováděla babička, která žije ve společné domácnosti, úklid ve svých lécích a připouštěla tak možnou intoxikaci antihypertenzivem Betaloc, antiemetikem Degan a antipyretikem Paramax. Jiné léky nebo možnou intoxikaci návykovou látkou matka zcela odmítala.

V tabulce 1 jsou uvedeny hodnoty laboratorních vyšetření a dynamika jejich změn, jednoznačně přitom dominují známky rabdomyolýzy. Hodnoty acidobazické rovnováhy byly v normálním rozmezí; chemické vyšetření moči prokázalo pouze stopové množství ketolátů, močový sediment byl bez odchylky. Při vyšetření očního pozadí byl nálezy hodnocen jako normální, podobně bez abnormit byl také záznam EEG, na EKG byla přítomna pouze sinusová tachykardie. Vzhledem k anamnestickým údajům a abnormálním laboratorním hodnotám bylo provedeno skríninkové vyšetření návykových látek v moči. To prokázalo přítomnost amfetaminů a benzodiazepinů. Tento pozitivní orientační test byl upřesněn toxikologickým vyšetřením krve, kde bylo prokázáno trojnásobné překročení toxické hladiny metamfetaminu pro dospělého jedince (viz tabulka 2).

V prvních hodinách po přijetí jsme se snažili farmakologicky dítě zklidnit (podávání léků Dithiaden 0,5 mg, Diazepam 5 mg, Dormicum 1 mg), ale efekt tohoto postupu byl vždy jen přechodný; v průběhu prvních 12 hodin hospitalizace dítě navíc opakovaně zvracelo. Během 36 hodin od přijetí mělo batole subfebrilie, trvalou sinusovou tachykardii (hodnoty 120–220/min), dechová frekvence byla v rozmezí 20–40/min, hodnoty krevního tlaku byly normální a diuréza byla dostatečná. Teprve ke konci druhého dne hospitalizace odezněl u dítěte výrazný psychomotorický neklid a došlo k návratu hodnot srdeční a dechové frekvence do normálního rozmezí pro jeho věk. V tomto období se u dítěte objevila makroskopická změna barvy moči, která byla červenohnědá a byl v ní prokázán myoglobin. Diuréza byla však stále dostatečná, dítě bylo

nadále intenzivně parenterálně hydratováno fyziologickým roztokem a k možnému rozvoji akutního selhání ledvin nedošlo. Pozměněný kolorit moči se upravil v průběhu 36 hodin od svého vzniku. Batole bylo po sedmidenní hospitalizaci propuštěno do domácí péče.

S přihlédnutím k závěru toxikologického vyšetření bylo v rodině provedeno policejní šetření, při kterém bylo zjištěno, že spolu s matkou a babičkou žije ve společné domácnosti i přítel matky (již v minulosti vyšetřován pro držení omamných látek), jenž mohl nechat v blízkosti dítěte tablety/kapsle s obsahem metamfetaminu.

Diskuze

Metamfetamin (metylamfetamin, pervitin, slangově též perník/piko/peří; MA) je syntetická droga se silným stimulačním účinkem na centrální nervový systém. Řadí se mezi deriváty amfetaminu a působí na organismus na několika úrovních – biologické, behaviorální a psychické. Zatímco v České republice není jako léčivo registrován, v USA se užívá k léčbě obezity a také poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), u které je používán u dětí starších šesti let. Je jednou z pěti nejčastěji zneužívaných drog v Severní Americe a Evropě (1). Je oblíbený mezi narkomany zejména pro nízké náklady spojené s výrobou (získává se extrakcí pseudoefedrinu z léčiv užívaných při chřipce) a pro svůj rychlý a dlouhotrvající účinek. Lipofilní molekula MA má velmi dobrý průnik přes hematoencefalickou bariéru. Výsledkem jeho působení v centrálním nervovém systému je uvolňování

dopaminu, noradrenalinu a serotoninu z presynaptických nervových zakončení a zároveň funguje jako inhibitor zpětného vychytávání monoaminů (2). MA je užíván převážně orální cestou, ale také nitrožilně, kouřením a šňupáním. Na rozdíl od jiných drog je biologický poločas MA velmi dlouhý, interval je 12–34 hodin (3), přičemž nižší hodnoty pH biologický poločas zkracují a vyšší hodnoty jej prodlužují. Tomu odpovídá i dlouhá doba účinku, která se udává v rozmezí 8–12 hodin (4), avšak při vyšší dávce se doba účinku prodlužuje i na více než 24 hodin. Obecně platí, že vyšší dávka je spojena s vyšším rizikem vzniku vedlejších příznaků a možných komplikací (5). MA se metabolizuje v játrech, a poté vylučuje ledvinami. Ve srovnání s jinými drogami nevede užívání MA k fyzické závislosti, riziko však představuje při opakovaném požití možný rozvoj závislosti psychické.

Klinická manifestace intoxikovaných dospělých jedinců je velmi dobře zdokumentována a zahrnuje při nízkých dávkách MA zvýšené psychomotorické tempo, bdělost, hovornost, prohlubuje se schopnost empatie a soustředění, naopak ustupuje pocit únavy, potřeba spánku a chuť k jídlu. Z typických příznaků dráždění sympatiku (tzv. sympatomimetický toxidrom) se manifestuje mydriáza, tachykardie, tachypnoe, zvýšená tělesná teplota, vzestup krevního tlaku, palpitace, nadměrné pocení a sucho v ústech. Při vyšších dávkách se mohou objevit psychiatrické příznaky např. paranoia, agitace, halucinace, agresivní chování. Vysoké dávky MA mohou být provázeny poměrně širokým spektrem závažných komplikací – serotoninový syndrom,

Tab. 1. Laboratorní vyšetření

	norma	1. den	2. den	3. den	5. den
urea [mmol/l]	1,8–6,4	3,3	0,9	1,9	3,9
kreatinin [umol/l]	15–31	25	24	29	26
Na [mmol/l]	132–145	138	140	135	140
K [mmol/l]	3,1–5,1	4,1	4,1	4,8	4,8
Cl [mmol/l]	96–111	106	109	107	105
alaninaminotransferáza [ukat/l]	0,25–0,6	0,26	0,41	0,4	0,38
aspartátamino-transferáza [ukat/l]	0,2–0,63	0,92	1,05	0,99	0,79
laktátdehydrogenáza [ukat/l]	2,0–5,0	7,41	5,92	5,64	5,03
kreatinkináza [ukat/l]	0,2–2,27	12,86	13,51	11,05	3,08
myoglobin [ug/l]	25–58		113		31,9
troponin T [ng/l]	0–4		8		

zvýrazněné jsou patologické hodnoty

Tab. 2. Hladina metamfetaminu

MA (mg/l)	hladina naměřená	hladina toxická
	0,494	0,15
Pozn.: toxická hladina je pro dospělé, u dětí tato hodnota není známa		

diseminovaná intravaskulární koagulace, srdeční arytmie, infarkt myokardu, kardiomyopatie, cévní mozkové příhody, rabdomyolýza, rozvrat vnitřního prostředí, hypertermie, křeče, edém mozku.

V literatuře chybí pro mladší děti dobře zdokumentované klinické projevy intoxikace MA. Poslední větší soubor hodnotící příznaky akutní intoxikace MA v dětském věku publikoval Kolečki (6). Tato skupina zahrnovala celkem 18 dětí mladších 13 let intoxikovaných pouze MA (dalších sedm dětí bylo vyřazeno pro smíšenou intoxikaci). Nejčastějšími příznaky byly: tachykardie (100 %), agitace (50 %), výrazná dráždivost (33 %), pláč (33 %), opakované zvracení (33 %). U menšího počtu pacientů se vyskytla zvýšená tělesná teplota (17 %), ataxie (11 %), křeče (6 %). U pěti dětí bylo provedeno CT vyšetření mozku s normálním nálezem, tři děti podstoupily lumbální punkci bez patologického nálezu v mozkomíšním moku. Žádné dítě nezemřelo, nejčastější komplikací byla rabdomyolýza, která se vyskytla u tří jedinců. Délka trvání symptomů intoxikace byla 8-24 hodin. Jedinou komplikací, která se manifestovala u našeho pacienta, byla rabdomyolýza s myoglobinurií. Tento stav však neprogredoval, nedošlo k poškození funkce ledvin a nález v moči se poměrně rychle upravil.

LITERATURA

1. UNODC. World Drug Report. 2012; 1–112.
2. Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction* 2009; 104: 1085–1099.
3. Minařík J. Stimulancia. In K. Kalina, J. Radimecký et al. (Eds.). *Drogy a drogové závislosti* (Vol. 1, 320 s). Praha: Úřad vlády České republiky. 2003.
4. Meredith CW, Jaffe C, Ang-Lee K, Saxon AJ. Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harv Rev Psychiatry* 2005; 13: 141–154.

Je nutné mít na paměti, že výsledek získaný imunochemickým testem pro skrínink drog v moči je pouze orientační a v případě potřeby potvrzení pozitivního výsledku je nutné zaslat biologický materiál do specializované toxikologické laboratoře. V našem případě se jednalo o velmi těžkou otravu MA, při které byla toxická hladina pro dospělé (pro děti není známa) překročena více než trojnásobně. Každé dítě intoxikované či s podezřením na otravu MA musí být přijato k hospitalizaci. Nezbytné je kontinuální sledování vitálních funkcí, přičemž základem léčby je také zklidnění dítěte a podávání benzodiazepinů (BZD). Podání carbo adsorbens významně nesnižuje vstřebávání a může mít efekt pouze do jedné hodiny od požití MA (7). Farmakologickou sedací dětí intoxikovaných MA se zabýval Ruha (8). Retrospektivně zjistil, že ze souboru 18 dětí, z nichž všechny během hospitalizace dostaly BZD a 12 z nich ještě haloperidol v běžných dávkách, se nedostavily vedlejší účinky a lze tedy tuto léčbu doporučit. Navíc tato medikace kromě kontroly agitace snižuje také svalovou aktivitu, jejímž důsledkem je zvýšení tělesné teploty. Jelikož ale haloperidol snižuje práh křečí, je nutná opatrnost při jeho podávání pacientům, kteří je mají. Navíc je nutné, při jeho použití u pacientů intoxikovaných MA, myslet také na možné riziko vzniku dystonických reakcí, dysrytmii a poruch termoregulace. Ke snížení febrilií lze kromě BZD a haloperidolu použít také ob-

vyklé fyzikální metody chlazení, doporučuje se i nitrožilní podávání krystaloidů, specifická farmakoterapie se nedoporučuje (9). Sinusová tachykardie nevyžaduje specifickou léčbu – na místě je kromě sedace také doplnění tělesného volumu a kontrola tělesné teploty.

Látky patřící mezi amfetaminy (kromě MA např. také extáze – 3,4-methylenedioxy-N-methamfetamin, zkráceně MDMA) mohou vyvolat maligní hypertermii. V případě intoxikace extází s rozvojem maligní hypertermie může být podán dantrolen, avšak jeho účinnost je kontroverzní (10). Ke korekci hypertenze při otravě MA se upřednostňují rychle působící vazodilatátory (nitroglycerin, nitroprusid sodný) před betablokatory.

Závěr

I v případech, kdy rodiče zcela vylučují možnost akutní intoxikace návykovou látkou, je nutné zejména po proběhlé poruše vědomí, nápadné změně chování nebo při manifestaci neobvyklých symptomů po takové intoxikaci cíleně pátrat. K podezření na intoxikaci návykovou látkou u našeho pacienta vedlo spektrum příznaků (psychomotorický neklid, mydriáza, sinusová tachykardie, subfebrilie) které se manifestovaly již po přijetí na oddělení. Vyšetření, indikovaná na základě anamnestických údajů, nevysvětlovala původ potíží. Následně následně provedené laboratorní testy prokázaly těžkou intoxikaci metamfetaminem.

Podpořeno MZ ČR-RVO (FNBr 65269705)

5. Hart CL, Gunderson EW, Perez A, Kirkpatrick MG, Thurmond A, Comer SD, Foltin RW. Acute Physiological and Behavioral Effects of Intranasal Methamphetamine in Humans. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(8): 1847–1855.
6. Kolečki P. Inadvertent methamphetamine poisoning in pediatric patients. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14(6): 385–387.
7. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper: single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43(2): 61–87.
8. Ruha AM, Yarema MC. Pharmacologic treatment of acu-

te pediatric methamphetamine toxicity. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 782–785.

9. Matsumoto RR, Seminario MJ, Turner RC, Robson MJ, Nguyen L, Miller DB, et al. Methamphetamine-induced toxicity: an updated review on issues related to hyperthermia. *Pharmacol Ther* 2014; 144: 28–40.

10. Grunau BE, Wiens MO, Brubacher JR. Dantrolene in the treatment of MDMA related hyperpyrexia: a systematic review. *CJEM* 2010; 12: 435–442.