

Akutna otrovanja metadonom (Heptanonom)

Metadon (kod nas Heptanon) je prvi put sintetiziran u Njemačkoj 1941. god. Nakon rata je ustanovljeno da postoji jako navikavanje na taj analgetik, koji je po tome čak nalik na morfij, iako su zapravo kemijska struktura metadona i morfija samo neznatno slične. O toksičnosti metadona malo je pisano: Bieter i Hirsh spominju šok, Ratcliffe kardijalnu i cerebralnu toksičnost, a Gardner edem pluća. Steinberg i Karliner također opisuju edem pluća što je danas već dobro poznata komplikacija otrovanja narkoticima, pa se i stalno nalazi kod obdukcija bolesnika koji su kao narkomani naglo umrli.

Plućni edem nakon predoziranja morfija prvi je put opisan 1910. god., a kasnija saopćenja su uvijek isticala odnos otrovanja morfijem i plućnog edema. U novije vrijeme, međutim, najviše slučajeva tog plućnog edema izazvanih nekim narkotikom nastajalo je zbog intravenske upotrebe heroína. Nedavno su Kjeldgaard, Hahn, Heckenlively i Genton opazili jedan slučaj nastao zbog peroralno uzetog metadona, pa ga objavljuju kao vrlo veliki raritet »budući da nisu u literaturi nikada prije našli opisan pa ni spomenut takav slučaj«. Upravo je nevjerojatno da su autori u istoj zemlji (SAD) pa i u istom časopisu objavili takvu rečenicu makar je tri mjeseca prije njih Fraser objavio dva takva slučaja navodeći i svu prethodnu, gore citiranu literaturu. Osim toga je, ističu ti autori u uvodnim napomenama o svrsi članka, vjerojatno od važnosti i činjenica što se metadon vrlo mnogo i sve više upotrebljava u SAD kao sredstvo za liječenje narkomana. Riječ je o 19-godišnjoj djevojci koja je kroz godinu i pol dana bila poznata kao heroinski narkoman. Dvije sedmice prije dolaska u bolnicu bila je otpuštena iz zatvora gdje je bila podvrgnuta odvikavanju od heroína. Nakon otpusta nije uzimala droge do na dan prije dolaska u bolnicu kada je uzela najednom 80 mg metadona u toku 5 sati. Zaspala je, a šest sati kasnije kada je opaženo da se ne može probuditi dovedena je u bolnicu u kojoj rade autori. Fizikalni nalazi kod dolaska otkrili su duboku komu s krvnim tlakom od 110/66 mm Hg, frekvencijom srčanog rada od 124/min i temperaturom od 38,4°C. U krvi su vrijednosti bile normalne, pH 7.14, PO₂ 30, PCO₂ 47 i višak baze od 15. Metadon u urinu iznosio je 7 mg/100 ml kod dolaska, a 200 gama/100 ml 48 sati kasnije. Drugih opijata, amfetamina, barbiturata ili propoksifena nije bilo u urinu. Liječenje se sastojalo od davanja 10 mg nalorfin hidroklorida u dvije intravenske doze, zatim natrijev hidrokarbonat, furosemid, 100 mg hidrokortizona i 1,2 milijuna j. vodene otopine penicilina G. Kroz 24 sata njezin je krvni tlak bio održavan metraminolom davanim intravenski. Iako je depresija disanja bila kupirana, bolesnica je ipak trebala endotrahealnu intubaciju pa je primijenjen respirator s fiksnim volumenom od 1000% kisika. Budući da je u fizikalnom nalazu nađeno da ima obostrano u plućima mnoštvo vlažnih hropaca i kako je rentgenogram pluća otkrio difuzne sjene, postavljena je dijagnoza edema pluća. Šest dana nakon dolaska u bolnicu otpuštena je bez ikakvih ostataka nalaza na plućima i s potpuno urednom plućnom funkcijom. Da morfij i njegov sintetski derivat heroin (diacetilmorfin) izazivlju identičnu toksičku sliku već je poznato. Nije, međutim, poznat mehanizam plućne kongestije, kažu Kjeldgaard i sur., kod morfija i njegovih derivata. Prikazani kazuistički primjer ukazuje da se slijed od kongestije do edema može naći i kod metadona, sintetskog analogona, koji samo daleko po strukturi naliči morfiju ili heroínu, i koji i u peroralnoj primjeni može dovesti do kongestije i edema.

Fraser opisuje slučaj 24-godišnjeg muškarca koji je primljen u bolnicu u komatoznom stanju i s plitkim disanjem. Večer prije uzeo je metadon hidroklorid po prvi put u dozi od 40 mg s pomoću intravenske injekcije, a nakon nekoliko sati je ponovio injekciju sada nepoznate količine metadona. Kod primitka tlak mu je bio normalan, puls 100, a disanje 20 u min. Temperatura je bila 39,4°C, a centralni venski tlak manji od 3 cm vode. Fizikalni pregled pluća otkrio je bilateralno vlažne hropce i fičukanje te bronhitičke šumove. Nakon davanja nalorfin hidroklorida i aminofilina, intubacije, sukcije traheje i ventilacije na pozitivni tlak sa 100% kisika, njegov je arterijski pH bio 7,27, PO₂ 184 mm Hg, a Pco₂ 39 mm Hg. Rentgenogram pluća pokazao je jaku infiltraciju obih donjih režanja te edem pluća. Ureja je tada iznosila 62 mg na 100 ml, kreatinin 3,9 mg na 100 ml. Kreatinin fosfokinaza iznosila je 6.750 i. j. na litru (normala je 40), dehidrogenaza mliječne kiseline 1.660 (normala ispod 400), SGOT 421 (manje od 40). U mokraći, koja je bila smeđe boje, postojala je hematurija s cilindrijom i pigmentiranim cilindrima; pigment je bio identificiran kao mioglobin. U elektrokardiogramu U valovi. U drugom slučaju riječ je o 25-godišnjem muškarcu dovezenu u komatoznom stanju, koji je također dan prije uzeo metadon intravenski u nepoznatoj količini, dok je uvečer istog dana uzeo o-ct intravenski 50 mg metadona. Kad je nađen bio je apnoičan pa mu je primijenjeno umjetno disanje metodom usta na usta kroz 90 minuta prije upućivanja u bolnicu. U bolnici mu je puls bio 80, temperatura 37,9°C, arterijalni pH 6,91, Po₂ 44 mm Hg, Pco₂ 103 mm Hg. Zbog kardijalnog arista bio je intubiran, dobio je ventilaciju s pozitivnim tlakom i sa 100% kisika, te nalorfin hidroklorid i metaraminol bitartarat. Iz endotrahealnog tubusa je izlazila pjenasta tekućina tingirana krvlju. Centralni venski tlak bio je 1 cm vode. Preko obih plućnih krila čuli su se bronhitički šumovi, rentgenski je nađen edem pluća. LDH je bila 1.600, SGOT 183. U mokraći velike količine hema. Vazopresori su mu davani kroz prvih 20 sati. Nakon 3-satne anurije dobio je diurezu od 40 ml/sat, a ureja mu je porasla na 132 mg/100 ml, te serumski kreatinin od 1,7 mg/100 ml u drugom danu boravka na 5,2 mg/100 ml u petom danu. Devetog dana dobio je ponovno kardijalni arrest kojeg unatoč pokušaja reanimacije nije preživio.

Duberstein i Kaufman opisuju pravu epidemiju predoziranja heroina koju su zabilježili kroz period od 17 mjeseci, a kojom je bilo pogođeno 149 bolesnika, pretežno mladih ljudi i to Crnaca ili doseljenika iz Puerto Rico-a. Glavne komplikacije bile su i kod njih plućni edem (48%), pneumonija (30%), srčane aritmije (4%), a jedan dio tih otrovanja (8,7%) je završio smrću. Ti autori smatraju da su hipoksija i srčane aritmije glavni uzrok plućnog edema.

Regine Aronow, Shashi i Woollei su nedavno opisali otrovanja metadonom kod djece mlađe od 7 godina. Ta su otrovanja zabilježena za vrijeme devet mjeseci na koje se ovaj rad odnosi. To vrijeme u kojem su se dogodila ta otrovanja, tih devet mjeseci, potpuno se poklapa s vremenom u kojemu je počelo prvo liječenje heroinskih narkomana metadonom. Od tada je, naime, metadon počeo biti lako dohvatljiv gotovo u svakoj kući u kojoj se netko od ukućana liječio od heroinske ili neke druge narkomanije koja se inače liječi uzimanjem ili bolje, nadomještanjem metadonom. Od tih 18 slučajeva autori detaljnije iznose tri slučaja. U prvom slučaju je riječ o 22-mjesečnom dječaku jedne crnačke obitelji, koji je doveden u stanicu za hitnu pomoć četiri sata nakon što je vjerojatno progutao 10 mg metadona i nakon što je postao vrlo pospan. Kod prijema je dijete bilo somnolentno s vrlo jakim depresijom disanja i vrlo uskim zjenicama koje su reagirale na svjetlo. Nakon ispiranja želuca dijete je dovedeno na odjel intenzivne skrbi. Dva sata nakon primitka u bolnicu respiracije djeteta već su bile plitke s frekvencijom od 20 na minuti, a dijete nije reagiralo na bolne podražaje. Njegove zjenice su još uvijek reagirale na svjetlo, ali su bile uske. Budući da je depresija respiratornog i centralnog živčanog sistema još uvijek postojala, primijenila se pokusna doza od 1,4 mg nalorfin hidroklorida intravenski. Nakon kratkog promatranja kod kojega se vidjelo da nema naročite reakcije ponovila se doza od 1 mg nalorfin hidroklorida intravenski. Kroz idućih nekoliko minuta dječak je počeo odgovarati na podražaje i plakati; respiracije su tada bile 44 na minutu, zjenice su se nešto proširile na 5-6 mm, a frekvencija srca je iznosila 130 na minutu. Za vrijeme idućih 10 minuta njegova frekvencija disanja je spala na 20 na minutu, ali je opet prestao reagirati na podražaje. Zbog toga su dane dvije ponovne injekcije

od 0,5 mg nalorfin hidroklorida kod idućih 30 minuta. Nakon tih injekcija, 30 minuta kasnije, respiracije su se poboljšale, dijete je reagiralo, a zjenice su također reagirale na svjetlo. Ubrzo je dijete moglo sjediti iako se lagana letargija još zadržala kroz idućih 24 sata. Drugog dana dijete je bilo posve normalno, pa je ubrzo bilo i otpušteno. U idućem prikazanom slučaju riječ je o 20-mjesečnoj djevojčici iz crnačke obitelji koja je primljena pet sati nakon što je vjerojatno uzela jednu tabletu metadon hidroklorida iz torbice svoje majke. Ona je bila u komi i nije odgovarala na podražaje, imala je nepravilno plitko disanje s periodima apneje i jako uske zjenice bez reakcija. Toj se djevojčici odmah intramuskularno dalo 0,2 mg nalorfin hidroklorida dva puta; dijete je dobilo još i niketamid (Coramin), 1,5 ml intramuskularno, zatim lobelina jednu ampulu intramuskularno, te Ringcrovu otopinu s laktatom intravenski. Za čitavo vrijeme je dijete dobivalo i kisik preko nosnog katetera. Koma je potrajala pa je dijete premješteno u drugu bolnicu. Tamo je izvršena intubacija s asistiranom ventilacijom, a primila je i 1,5 mg metaraminol bitartarata intravenski. Kod dolaska u jedinicu intenzivne skrbi djevojčica je ponovno bila u dubokoj komi, bez spontanijih respiracija, potpuno mlohava i s arefleksijom, ali je imala široke zjenice koje su bile fiksirane. Bila je lagano dehidrirana sa sistoličkim krvnim tlakom od 40 mm Hg i bilateralnim hropcima nad plućima. Kucaji srca su prestali ubrzo nakon primitka, ali su reagirali povoljno na mjere reanimacije. Autor zatim daje laboratorijske nalaze među kojima treba spomenuti hemoglobin od 3,6 g na 100 ml, broj leukocita od 22.700, pH 1,4, P_{CO_2} 24 mm Hg, P_{O_2} 30 mm.Hg, saturacija kisikom 40%, a sadržaj CO_2 8 mEq na litru. Rentgenogram pluća pokazuje bilateralne hilarne i peribronhalne konsolidacije sa ekstenzivnom konsolidacijom gornjeg režnja desnog pluća. To dijete je umrlo, ali je kod uzimanja daljnjih podataka od majke otkriveno da je pred tri mjeseca palo s visine od četiri stope i da je izgubilo svijest, a na autopsiji je nađen subduralni hematoma. U trećem slučaju je također djevojčica od dvije godine iz crnačke obitelji donesena u bolnicu nakon što je progutala 20 mg metadon hidroklorida koji je uzela iz taške djevojke koja ju je čuvala. To je dijete također bilo u komi s nepravilnim disanjem od 12 na minutu, te srčane frekvencije od 100 na minutu, sistoličkog tlaka od 100 mm Hg i uskih zjenica. Odmah kod dolaska djetetu je dano 1,5 mg nalorfin hidroklorida intravenski na što se dijete ubrzo poboljšalo s obzirom na respiraciju, a i zjenice su se za nekoliko minuta proširile. Izvršeno je ispiranje želuca sa 500 ml vodovodne vode. Nakon primitka u jedinicu intenzivne skrbi djevojčica je imala apneju pa je izvršena intubacija, a zatim joj je dano još 1,5 mg nalorfin hidroklorida intravenski. I na tu injekciju je dijete pokazalo promptno poboljšanje respiracije. Nakon dva sata respiracije su se ponovno pogoršale, pa je ponovno dan 1 mg nalorfin hidroklorida intravenski na što se bolesnica odmah poboljšala. Kroz idućih šest sati davao se šest puta 1 mg nalorfin hidroklorida intravenski, pa je svaki put došlo do sličnog poboljšanja. I za ovog malog bolesnika autori daju rezultate svih laboratorijskih pretraga. Dijete se oporavilo i kasnije je otpušteno kući kao zdravo. U općoj diskusiji autori raspravljaju o metadonu ističući da se taj spoj porazdjeljuje po čitavom tijelu; mala količina dolazi do mozga u 1–2 sati parenteralne primjene. Veže se na tkivne proteine, a manje od 10% se izlučuje u mokraći i žuči. Tonus mokraćnog mjehura i sfinktera ani se povećava što dovodi do retencije. Pad krvnog tlaka se može vidjeti i zbog perifernog i zbog centralnog djelovanja. Mioza je važna manifestacija iako se kod daljnje hipoksije mozga mogu zjenice i raširiti. Najteži toksični učinak metadona je respiratorna depresija koja može trajati i 48 sati. Ona uzrokuje smanjeni minutni volumen, zatim kontrakciju glatkog mišića brouha i deprimira kašalj. Kod velikih doza frekvencija respiracije se smanjuje, a tako se isto smanjuje i alveolarna ventilacija pa dolazi do retencije ugljičnog dioksida. Respiracija se zapravo nastavlja jedino preko hipoksičkog refleksnog pogona što ga potiču kemoreceptori iz karotida i aorte. Čim alveolarni P_{CO_2} poraste arterijalni P_{CO_2} također poraste što dovodi do povećanog opticaja krvi kroz mozak s podizanjem tlaka u cerebrospinalnom likvoru. Specifični antidot za respiratornu depresiju uzrokovanu metadonom isti je kao kod otrovanja morfijem tj. sintetski spoj N-alil derivat morfina, nalorfin. Mehanizam suzbijanja depresije disanja što ga uzrokuje taj spoj nije točno poznat iako se pretpostavlja da se zbiva preko kompeticije za centralne respiratorne receptore. Čini se da nalorfin povećava osjetljivost respiratornog centra za ugljični dioksid. Zanimljivo je, međutim, da nalorfin primijenjen osobi koja nije već pod utjecajem narkotika i sam uzrokuje

depresiju disanja koja se pak smanjuje ako se nalorfina daje u dodatnoj dozi. Što je jača depresija disanja uzrokovana nekim narkotikom to je dramatičniji antidepresivni učinak nalorfina kao antagonista. Čim dođe do poboljšanja disanja i nestanka depresije pa i samog ublaženja depresije dolazi ubrzo i do buđenja, smanjenja mioze i poboljšanja cirkulacije. Ti učinci se mogu zapaziti nakon samih 30 sekunda od početka davanja nalorfina, ali trajanje tog učinka obično ne iznosi više od 10 minuta do 2 sata. Doza za djecu je 0,1 mg na kg tjelesne težine intravenski. Ako nema časovita djelovanja može se ponoviti polovica do trećina doze dva do tri puta u razmacima od 10 minuta. Ako ni tada nema učinka treba nastaviti s umjetnim disanjem a s nalorfinom ponovno pokušati istom nakon 2 do 6 sati. Kod vrlo teških intoksikacija depresija disanja se može vrlo brzo opet pojaviti pa je katkada potrebno frakcionirane doze nalorfina davati kroz duže vrijeme.

Steinberg, A. D., Karliner, J. S.: The Clinical Spectrum of Heroin Pulmonary Edema, Arch. Intern. Med., 122 (1968) 123. - *Karliner, J. S., Steinberg, A. D., Williams, M. H.*: Lung Function After Pulmonary Edema Associated with Heroin Overdose, Arch. Intern. Med., 124 (1969) 351. - *Gardner, R.*: Methadone Misuse and Death by Overdose, Brit. J. Addict., 65 (1970) 113. - *Kjeldgaard, J. M., Hahn, G. W., Heckenlively, J. R., Centon, E.*: Methadone-Induced Pulmonary Edema, J. A. M. A., 218 (1971) 882. - *Fraser, D. W.*: Methadone Overdose, J. A. M. A., 217 (1971) 1387. - *Dubenstein, J. L., Kaufman, D. Y.*: Clinical Study of Epidemic of Heroin Intoxication and Heroin-Induced Pulmonary Edema, Amer. J. Med., 51 (1971) 704. - *Aronow, Regine, Paul, S. D., Woolley, P. U.*: Childhood Poisoning. An Unfortunate Consequence of Methadone Availability, J. A. M. A., 219 (1972) 321.

D. DIMOV, T. BERIĆ