

Mezi opioidy patří přirozené alkaloidy odvozené od molekuly morfinu, polosyntetické nebo syntetické látky. Mezi endogenní opioidy patří např. endorfiny, enkefaliny, endomorfiny. Opioidy se váží a aktivují **opioidní receptory**. Naopak jejich účinek může být potlačen působením antagonistů. Opioidní receptory se nachází na synaptických membránách neuronů. U lidí se popisují 3 třídy receptorů –  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ . Po navázání na receptor dochází k hyperpolarizaci membrány a aktivaci napěťově řízených kanálů pro  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{K}^+$ , současně s tím se zabrání influxu  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{K}^+$  iontů do buňky. Z pohledu farmakologie jsou asi nejdůležitější  $\mu$ -receptory.

**Naloxon** je specifickým antagonistou. Blokádou receptorů trvá zhruba 30 až 120 minut a je závislá na způsobu aplikace a dávce léčiva. Používá se nejen u pacientů po intoxikaci opioidy, ale také při probouzení z celkové anestezie, u novorozenců, kteří mají útlum dechového centra z důvodu opiátové medikace matky (2). Jistá opatrnost je třeba při užití naloxonu jako antidota při intoxikaci tramadolem. Při intoxikaci tramadolem může dojít ke vzniku křečí, zdali ale naloxon opravdu potlačuje jejich vznik, není z provedené metaanalýzy jednoznačné (7, 8, 9). Ve studiích je zmiňováno jeho podání u předávkování inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi), které v organismu inhibují degradaci endogenních opioidů. Naloxon je indikován zvláště u intoxikací, které se projeví těžkou hypotenzí, hyperkalemií nebo halucinacemi (3). Účinnost naloxonu může být nižší u intoxikace nalbufinem, jelikož se jedná o parciálního mí agonistu a kapa agonistu (10).

Ve zdravotnických zařízeních se aplikuje obvykle intravenózně, ale je možné jej podat také intramuskulárně, subkutánně nebo endotracheálně. Jeho účinek nastupuje během dvou minut a preparát lze aplikovat opakovaně až do plného návratu vědomí a sufficientního dýchání.

V terénu je naloxon k dispozici také ve formě nosního spreje. Je podáván do jedné nosní dírky a jeden sprej odpovídá jedné dávce (1,8 mg naloxonu) (4, 5).

**Methadon** (methadonum hydrochloridum, ME) je syntetický opioid užívaný v České republice výhradně v substitučním programu v léčbě opiátové závislosti. Podstatou této al-

ternativní léčby je náhrada nelegálního opiátu legálním preparátem. ME je užívatelům k dispozici v sirupové nebo tabletové formě. První oficiální léčebné centrum bylo v ČR otevřeno v roce 1997 v Praze. V současnosti funguje 13 center methadonové substituce. Léčba je bezplatná a je hrazena z dotačních prostředků. ME je lipofilní látka, která se v organismu metabolizuje v játrech. Distribuční objem ME je zhruba 5 l/kg. Jeho biologický poločas je 24 až 48 hodin. Vylučuje se žlučí a močí, exkrece v ledvinách je závislá převážně na glomerulární filtraci, při poklesu pH moče se zvyšuje tubulární reabsorpce. Je plným agonistou  $\mu$  receptorů. Patří mezi silná analgetika, ve vysokých dávkách tlumí dechové centrum, naopak ale nevyvolává euforii a změny nálad (2). Je stabilnější, a proto je jeho aplikace bezpečnější, hrozí menší riziko předávkování, současně se také snižuje riziko infekčních komplikací plynoucích z intravenózní aplikace drog a také omezuje negativní společenské dopady drogové závislosti.

Otrava ME může způsobit ireverzibilní poškození organismu až smrt. V dětské populaci k ní dochází nejčastěji neúmyslně, a to převážně u dětí v batolecím a předškolním věku (6).

### Popis případu

Téměř 4letý zdravý chlapec trvale neužíval žádné léky. Za zmínku stojí pouze sociální anamnéza, v třípokojovém bytě žilo šest dospělých a jedno dítě – náš pacient. Otčím chlapce podstupoval léčbu závislosti na heroinu v substitučním methadonovém programu. Dítě v pátek dopoledne vyšetřil jeho praktický pediatr pro lehký respirační infekce s rýmou a kašlem, matka na jeho doporučení dítěti podala 1 mg bisulepinu. Týž den kolem 13:20 hod. dítě vypilo asi 4 ml methadonové suspenze (5 mg/ml, odpovídá celkové dávce 20 mg), kterou měl uloženou v lednici otčím na víkend. Chlapec byl transportován vozem rychlé lékařské pomoci na dětské oddělení ve 13:50 hod. Při přijetí byl chlapec somnolentní (Glasgow Coma Scale 14), měl miotické zornice, propulzně zvracel. Dechová aktivita byla dostatečná s dechovou frekvencí 20 dechů/min a saturací kyslíkem 98%. Zaznamenaná byla jen mírná sinusová tachykardie kolem 120–130/min. Ostatní fyzikální nálezy byly v normě. Chlapec vážil 15 kg (10. pc) a měřil 98 cm (3.–10. pc). Přijímající lékař telefonicky kon-

zultoval Toxikologické informační středisko v Praze. Výplach žaludku vzhledem k tekuté formě indikován nebyl. Z důvodu požití již toxické dávky (celková dávka 20 mg, tj. asi 1,3 mg/kg, toxická dávka již od 1 mg/kg) bylo doporučeno podání antidota naloxonu v dávce 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Naloxon byl chlapci aplikován zhruba 30 min po požití methadonu, současně byla podávána kontinuálně infuze krystaloidů k podpoře diurézy. Doplnili jsme laboratorní vyšetření (krevní obraz – hemoglobin 113 g/l, leukocyty  $9,5 \times 10^9$ , trombocyty  $402 \times 10^9$ , biochemie – Na 138 mmol/l, K 4,2 mmol/l, Cl 97 mmol/l, urea 4,9 mmol/l, kreatinin 52  $\mu\text{mol}/\text{l}$ , ALT 0,43  $\mu\text{kat}/\text{l}$ , AST 0,58  $\mu\text{kat}/\text{l}$ , glukóza 6,6 mmol/l, moč chemicky negativní). Lehká hyperglykemie byla pravděpodobně způsobena stresem dítěte, odběr nebyl proveden přísně nalačno.

Pacient byl monitorován na intenzivním lůžku, několik hodin po přijetí byla pozorována ještě mírná roztřesenost, která postupně vymizela. Chlapec byl celou dobu při vědomí, chováním ve své normě, měl dostatečnou dechovou aktivitu, jedl a pil, močil dostatečně. Projevy intoxikace po požití jednorázové dávky methadonu přetrvávaly přibližně 25 hodin. Chlapec byl propuštěn po 36hodinové hospitalizaci. Matka poučena o nutnosti ukládání léků mimo dosah dětí.

### Diskuze a závěr

ME patří mezi syntetické silně působící opioidy. Při otravě vzniká nejčastěji porucha vědomí, hypoventilace, mióza. V substituční terapii se podává převážně jako sirup v ředění 5 mg/ml. Klientům je vydáván v lahvičkách s běžným „nebezpečnostním“ uzávěrem. Jeho vstřebávání začíná již v dutině ústní a v séru jsou jeho hladiny detekovatelné již za 30 minut od požití. Eliminace ze žaludku vyvoláním zvracení nebo provedením výplachu žaludku v nemocnici se proto v léčbě nepoužívá.

Sérové koncentrace ME jsou individuálně velmi odlišné. Toxická dávka pro děti je uváděna od 1 mg/kg. Minimální letální dávka ME u netolerujících dospělých je uváděna  $\leq 50$  mg, u dětí 10–20 mg.

V léčbě je zásadní časné podání antidota naloxonu. V terénu lze použít nazální aplikaci pomocí spreje. V nemocnici je nejčastěji naloxon podáván intravenózně formou bolusu. S výhodou (pro dlouhý biologický poločas ME)