

PRIKAZ SLUČAJA: RABDOMIOLIZA IZAZVANA METADONOM

Zoran Kovačević¹
Maja Đerić Jeremić²
Danijela Đerić³
Neda Ognjanović⁴
Maja Sazdanović⁵

- 1 Klinički centar Kragujevac
Kragujevac, Srbija
- 2 Klinika za psihijatrijske bolesti
"Dr Laza Lazarević"
Beograd, Srbija
- 3 Klinički centar Niš
Niš, Srbija
- 4 Institut za mentalno zdravlje
Beograd, Srbija
- 5 Fakultet medicinskih nauka
Kragujevac, Srbija

UDK: 612.820:611.84-003.42
doi: 10.5937/engrami2001083K

Kratak sadržaj

Metadon je najkorišćeniji opijatni medikament u terapiji zavisnosti, a novija istraživanja sve više govore o njegovoj nefrotoksičnosti. Metadon najverovatnije povećava potražnju mišića za kiseonikom, što izaziva da se mišić ponaša kao da je u ishemiji, te otpušta miogloblin čiji produkt razgradnje uništava tubule. Stvara se rabdomioliza, a posledično je moguća i akutna bubrežna insuficijencija. Takođe, metadon je potentniji u izazivanju rabdomiolize u kombinaciji sa benzodiazepinima.

U ovom radu prikazujemo slučaj 35-godišnjeg, dugogodišnjeg, opijatskog zavisnika na terapiji odvikavanja. Nakon zloupotrebe metadona uz konkomitantnu primenu benzodiazepina i alkohola kod pacijenta je došlo do razvoja

rabdomiolize i pojave epileptičnih napada. U prikazu bolesnika dalje razmatramo nefrotoksično delovanje metadona kao i terapijske opcije u slučaju rabdomiolize usled trovanja metadonom.

Metadon predstavlja standardnu terapiju opijatske zavisnosti. Ipak, on se ne može smatrati u potpunosti bezbednim lekom. Od ključne je važnosti da se među lekarima poveća svesnost od opasnosti od rabdomiolize, kod pacijenata na terapiji metadonom. Blagovremena dijagnostika i adekvatna terapijska reakcija mogu biti od vitalne važnosti za pacijenta

Ključne reči:

metadon, rabdomioliza, bolesti zavisnosti, akutna bubrežna insuficijencija

UVOD

Metadon je lek koji se najčešće koristi u terapiji opijatske zavisnosti. Ipak, u literaturi je sve više prijavljenih komplikacija i smrti usled toksičnosti metadona. Štaviše, tokom poslednje četiri decenije svedoci smo porasta prijave upravo smrtnih slučajeva kao posledica primene metadona. Kao najčešći uzroci smrti usled korišćenja metadona navode se povreda mozga, sistemska rabdomioliza, akutna nekroza globusa pallidusa, edem pluća, kao i respiratorna depresija, ventrikularne aritmije, respiratorna insuficijencija i akutna bubrežna insuficijencija^[1]. Rezultati prethodnih studija i kliničkih prikaza ukazuju na respiratornu insuficijenciju kao na jedan od glavnih uzroka smrti u slučajevima trovanja metadonom. Međutim, novija istraživanja ukazuju da je najčešća komplikacija, kao i uzrok smrti usled toksičnosti metadona upravo akutna bubrežna insuficijencija^[2]. Dodatna, savremena literatura sve se više bavi problemom nefrotoksičnosti pri upotrebi metadona^[3]. Danas se takodje zna da je u slučajevima predoziranja narkoticima jedno od potencijalno realnih kliničkih očekivanja i akutna rabdomioliza^[4].

Rabdomioliza je poremećaj uzrokovan otpuštanjem mioglobina i kreatinkinaze (CK) iz povređenog mišića u krvotok. Kao glavni uzroci rabdomioloze najčešće se navode alkoholizam, kraš sindrom, prenaprezanje, toplotni udar

ili predoziranje narkoticima^[5]. Kod predoziranja opijatima uobičajni uzrok radbomiolize je koma ili produžena imobilizacija. Ipak, kod trovanja metadonom, rabdomioliza se događa i u odsustvu imobilizacije ili poremećaja svesti^[6]. Dijagnoza se postavlja laboratorijski, scintigrafijom i magnetnom rezonancom (MR), a terapija podrazumeva ekspanziju volumena Ringerovim rastvorom i manitolom^[7]. U okviru aktuelnog rada dat je prikaz slučaja rabdomiolize kao posledice nefrotoksičnosti metadona.

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijent star 35 godina je primljen u Urgentni centar Kliničkog centra (KC) Kragujevac usled pojave respiratorne insuficijencije i izražene hipotenzije, nastalih kao posledica trovanja lekovima. Pacijent je u Urgentni centar Kliničkog centra Kragujevac sanitetskim kolima transportovan iz Kosovske Mitrovice, nakon što je predhodne noći pronađen bez svesti. Na osnovu autoanamnestički dobijenih podataka pacijent je uneo veću količinu psihotropnih lekova (benzodijazepini, antidepresivi, metadon). Takođe, od strane medicinskog osoblja u pratnji evidentiran je podatak da je pacijent konzumirao i veću količinu alkohola u toku poslednja 24h pred prijem u našu ustanovu. U anamnezi pacijenta evidentirana je ranija istorija zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, od perioda adolescencije, i to marihuane, heroina i

kokaina, zbog čega je kod pacijenta prethodno primenjivanja terapija buprenorfinom.

Pri prijemu u Urgentni centar KC Kragujevac obavljena je kompletna somatska eksploracija i evaluacija stanja pacijenta. Izmerena arterijska tenzija bila je 60/40 mmHg, a saturacija kiseonikom 82-88%. Srčana radnja bila je ritmična, tahikardična, a srčani tonovi su bili jasni. Pacijent je pri prijemu bio somnolentan i eupnoičan, a tokom dalje eksploracije uočeni su i znači dehidracije. Elektrokardiografskim (EKG) nalazom evidentiran je sinusni ritam srca, frekvencija 90 bpm, kao i blok desne grane. Prva primenjena terapija podrazumevala je primenu 0,9% NaCl (500ml) i dopamina (5 x 5ml). Nakon akutne sanacije somatskog stanja pacijenta, on je pregledan konzilijarno od strane nefrologa, interniste, kliničkog farmakologa, infektologa i psihijatra. Nakon odluke konzilijuma pacijent je prebačen na dalje hospitalno lečenje u Centar za nefrologiju i dijalizu Kliničkog centra Kragujevac, a zbog akutne bubrežne insuficijencije. Procenjeno je da je akutna bubrežna insuficijencija povezana sa rabdomiolizom uzrokovanom metadonom te je bila neophodna procena bubrežne funkcije i eventualne potrebe za hemodijalizom.

U daljem toku lečenja plasiran je centralni venski kateter. U terapiji su primenjeni: furosemid (10 x 2ml), 0,9% rastvor NaCl (500ml), injekcija nadro-

parin-kalcijuma (10 x 2850 I.J./0,3 ml), ciprofloksacin u ampularnoj formi (5 x 100mg/10ml), tramadol u ampularnoj formi (5 x 1ml), 5% rastvor glukoze (10 x 500ml), cefepim (1000mg). Usled odustva poboljšanja kliničke slike na primenu nadoknade tečnosti sprovedena je hemodijaliza, koja je dala pozitivne rezultate. Iz Centra za nefrologiju pacijent je na dalje lečenje prebačen na Kliniku za neurologiju, usled pojave serije epileptičnih napada.

DISKUSIJA

Patogeneza

Rabdomioliza je poremećaj uzrokovana otpuštanjem mioglobina i kreatinkinaze (CK) iz povređenog mišića u krvotok. Rabdomiolizu najčešće izazivaju kraš sindrom (posle povrede), alkoholizam, toplotni udar i predoziranje narkoticima. Kao farmakološke supstance koje najčešće uzrokuju rabdomiolizu često se navode kokain, amfetamin, statini i heroin. Dakle, osim statina, može se reći da se dominantno radi o psihostimulansima kao što su heroin i kokain često su povezani sa rabdomiolizom. Metadon je takodje vrsta opijata. Ovi narkotici izazivaju poremećaj svesti čak i do kome. Najčešće dolazi do mehaničke kompresije mišića što izaziva ishemiju mišića zbog čega dolazi do nedostatka kiseonika u mišićima. Ipak, način na koji metadon praktično dovodi do ishemije u mišićima je najverovatnije pove-

ćanjem potražnje mišića za kiseonikom, što uzrokuje da se mišić ponaša kao da je u ishemiji. Nadalje, kada se mioglobin i kreatinkinaza oslobode iz povređenog mišića u krvotok, oni dospevaju do bubrega. U bubrezima dolazi do tubularne opstrukcije što dovodi do akutne bubrežne insuficijencije^[5]. Mioglobin izaziva akutnu bubrežnu insuficijenciju preko svog produkta ferihemata koji uništava tubule. Smatra se da je jedan od patogenetskih mehanizama akutne bubrežne insuficijencije i urična nefropatija^[7]. U slučaju našeg pacijenta, može se reći da je sam metadon, a ne imobilizacija i povreda, uzrokovao pojavu rabdomiolize.

Klinička slika

Klinička slika uobičajenog pacijenta koji ima rabdomiolizu uzrokovanu metadonom podrazumeva sledeće simptome: smanjena budnost, nesvestica, slabost u mišićima, bolovi u mišićima, glavobolja, mučnina, povraćanje, hiperpireksija (preko 39°C). Nalazi koje očekujemo su hipotenzija, smanjena saturacija kiseonika, sniženi hemoglobin, povišeni leukociti, CK i C-reaktivni protein, hiper ili hipokalcemija, hiperfosfatemija i veliki anjonski zjap. Kod našeg pacijenta, respiratorna insuficijencija dala je sniženu saturaciju, a izražena je bila i hipotenzija. Neretko, ovi pacijenti pored istorije zavisnosti imaju udružene bolesti kao što su polno prenosive bolesti i duševna oboljenja (npr. shizofrenija)

^[5]. Naš pacijent je imao istoriju zavisnosti od opijata. Takođe se često javljaju i povišeni AST i serumska koncentracija mioglobina. Simptomi i znaci se obično pogoršavaju tokom 7 do 10 dana^[8]. Kod HIV-1 pozitivnih pacijenata na metadonskim programima značajno raste rizik za teško oštećenje bubrežne funkcije što je, prema istraživanjima, nešto izraženije kod žena. Ovo ukazuje na to da je neophodno češće pratiti bubrežnu funkciju kod pacijenata na metadonskom programu^[9]. Od potencijane važnosti može biti i činjenica da hemodijaliza sama po sebi nema uticaj na metabolizam metadona^[10]. Hemodijaliza se, nakon neuspešnosti nadoknade volumena, pokazala uspešnom u kontrolisanju stanja, a nije ni na koji način interferirala sa metabolizmom metadona, što bi značajno pogoršalo stanje.

Slučajevi rabdomiolize uzrokovane metadonom u literaturi

Studija preseka koja je uključila pacijente koji su se predozirali opijatima, a zahtevali intenzivnu negu ilustruje nefrotoksičnost opijata. U ovoj studiji sprovedenoj u Teheranu tokom 2014. godine, u celokopnom uzorku ispitanika bilo je 354 hospitalno tretirana pacijenta, a od toga 291 muškaraca i 63 žene. Rabdomioliza se javila kod 76 pacijenata ili 21.5%, od toga 69 (90.8%) muškaraca i 7 (9.2%) žena. Takođe, rabdomioliza je bila česta kod pacijenata starosne grupe

20-29 i 30-39 godina, pri čemu su opijum i metadon bili najčešće korišćene droge. Prijavljena prosečna vrednost uree je bila 3.8 ± 1.0 mg/dL, kalijuma 3.8 ± 0.3 mg/dL, a natrijuma 140.4 ± 4.0 mg/dL. Letalni ishod evidentiran je kod pet pacijenata (6.5%), a kao posledica teške akutne bubrežne insuficijencije. Svi nalazi ukazuju da opijatska rabdomioliza izaziva potencijalno letalni elektrolitni disbalans^[11]. U drugoj studiji, sprovedeno je petogodišnje retrospektivno istraživanje u koje su bili uključeni pacijenti primljeni u Loghman Hakim Poison Center zbog trovanja metadonom. Od ukupno 322 pacijenata, koliko ih je učestvovalo u ovom istraživanju, letalni ishod je bio prisutan kod 28 ispitanika (8.7%). Smrtnost uzrokovna metadonom bila je viša kod pacijenata koji su kontinuirano uzimali metadon nego kod onih koji su ga prvi put uzeli (13% prema 6%). Pokazano je da je najčešća komplikacija te uzrok smrti usled toksičnosti metadona bila upravo akutna bubrežna insuficijencija^[2]. Kod pacijenata koji simultano koriste i heroin i metadon, a kojih je puno, rabdomioliza ne samo da predstavlja realnu opasnost, nego se može desiti da se javlja i paralelno sa cerebrovaskularnim insultom. U radu Hsu i sar. iz 2009^[12] naveden je slučaj 33-godišnjeg pacijenta koji je tokom 6 meseci dnevno primao 150 mg metadona i koji je razvio rabdomiolizu i ishemični napad. Isti pacijent razvio je i akutnu bubrežnu i respiratornu insuficijenciju, afaziju, slabost leve

noge, a MR mozga je pokazala ishemični cerebrovaskularni insult. Takođe, značajno je napomenuti da udruženi unos benzodiazepina i metadona može dovesti do anoksije i oštećenja moždanih struktura^[1]. Kod našeg pacijenta imali bila je prisutna upravo konkomitantna upotreba bensedina i metadona, kao i alholola koji deluje na GABA receptore sinhrono sa benzodiazepinom. Ovo je posebno važno imajući u vidu da je pacijent iz našeg prikaza lečenje nastavio upravo na odeljenju neurologije, usled pojave serije epileptičnih napada.

ZAKLJUČAK

Metadon predstavlja standardnu terapiju opijatske zavisnosti. Ipak, on se ne može smatrati u potpunosti bezbednim lekom. Praktično, sve što mogu biti posledice drugih opijata, može se sresti i kod metadona, a sve se više govori i o njegovoj nefrotoksičnosti. Smatra se da metadon izaziva rabdomiolizu tako što povećava ishemiju mišića. Posledica ovog stanja može biti i akutna bubrežna insuficijencija, a neretko smrt. Postavljanje dijagnoze je dominantno kliničko, ali je značaj komplementarne dijagnostike u vidu MR i scintigrafije nepobitan. Treba imati u vidu i da terapija podrazumeva u prvom redu nadoknadu volumena. Od ključne je važnosti da se među lekarima poveća svest od opasnosti od rabdomiolize kod pacijenata na terapiji metadonom. Blagovremena dijagnosti-

ka i adekvatna terapijska reakcija mogu biti od vitalne važnosti za pacijenta.

IZJAVA O KONFLIKTU INTERESA

Ne postoji konflikt interesa.

CASE REPORT: METHADONE CAUSED RHABDOMYOLYSIS

Zoran Kovacevic¹
Maja Djeric Jeremic²
Danijela Djeric³
Neda Ognjanovic⁴
Maja Sazdanovic⁵

- 1 Clinical Center of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
- 2 Clinic for psychiatric disorders "Dr Laza Lazarevic", Belgrade, Serbia
- 3 Clinical Center of Nis, Nis, Serbia
- 4 Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia
- 5 Faculty of Medical Sciences Kragujevac, Serbia

UDK: 612.820:611.84-003.42
doi: 10.5937/engrami2001083K

Summary

Methadone is the most used opiate drug in opiate addiction therapy and there are recent indications of its nephrotoxicity. The most likely mechanism of action of methadone is increasing muscle demand for oxygen, which causes the muscle to act as if it is in ischemia, which consequently leads to myoglobin release and destruction of tubules by myoglobin products breakdown. Rhabdomyolysis occurs, and as a result acute renal failure is possible. In addition, methadone is also more potent in causing rhabdomyolysis if in concomitant use with benzodiazepines.

In this paper, we present a case of a 35-year-old opiate addict on withdrawal therapy. Following methadone and concomitant benzodiazepine abuse the patient developed rhabdomyolysis and epileptic seizures. We further discuss

the methadone nephrotoxicity as well as therapeutic options for rhabdomyolysis caused by methadone poisoning.

Methadone is the standard therapy for opiate addiction. However, it cannot be considered to be a completely safe drug. It is vital to raise awareness about the risks of rhabdomyolysis, among physicians, in patients undergoing methadone therapy. Timely diagnosis and an adequate therapeutic response can be vital for the patient.

Key words:

methadone, rhabdomyolysis, addiction disorders, acute renal failure

LITERATURA / LITERATURE

1. Corliss RF, Mandal R, Soriano BJ. Bilateral acute necrosis of the globipallidi and rhabdomyolysis due to combined methadone and benzodiazepine toxicity. *Am J Forensic Med Pathol* 2013;34(1):1-4.
2. Aghabiklooei A, Edalatparvar M, Zamani N, Mostafazadeh B. J Toxicol. Prognostic factors in acute methadone toxicity: a 5-year study. *J Toxicol* 2014; 2014:341826.
3. Alinejad S, Ghaemi K, Abdollahi M, Mehrpour O. Nephrotoxicity of methadone: a systematic review. *Springerplus* 2016 9;5(1):2087.
4. Weston MD, Hirsch NP, Jones JA. Narcotic overdose and acute rhabdomyolysis. *Anaesthesia* 1986;41(12):1269.
5. Valga-Amado F, Monzón-Vázquez TR, Hadad F, Torrente-Sierra J, Pérez-Flores I, Barrientos-Guzmán A. Rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to taking methadone. *Nefrologia* 2012;32(2):262-3.
6. Nanji AA, Filipenko JD. Rhabdomyolysis and acute myoglobinuric renal failure associated with methadone intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1983;20(4):353-60.
7. Chaikin HL. Rhabdomyolysis secondary to drug overdose and prolonged coma. *South Med J* 1980;73(8):990-4.
8. Blain PG, Lane RJ, Bateman DN, Rawlins MD. Opiate-induced rhabdomyolysis. *Hum Toxicol* 1985;4(1):71-4.
9. Matłosz B, Pietraszkiewicz E, Firląg-Burkacka E, Grycner E, Horban A, Kowalska JD. Risk factors for kidney disease among HIV-1 positive persons in the methadone program. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(3):342-8.
10. Opdal MS, Arnesen M, Müller LD, Hullstein I, Sayed K, Brørs O, Kringen M, Sagedal S, Gjesdal K, Krajci P.

Effects of Hemodialysis on Methadone Pharmacokinetics and QTc. *Clin Ther* 2015 1;37(7):1594-9.

11. Babak K, Mohammad A, Mazaher G, Samaneh A, Fatemeh T. Clinical and laboratory findings of rhabdomyolysis in opioid overdose patients in the intensive care unit of a poisoning center in 2014 in Iran. *Epidemiol Health* 2017 8;39:e2017050.
12. Hsu WY, Chiu NY, Liao YC. Rhabdomyolysis and brain ischemic stroke in a heroin-dependent male under methadone maintenance therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120(1):76-9.

Zoran Kovačević

Klinički centar Kragujevac,
Zmaj Jovina 30,
34000 Kragujevac
+381 62 8245343

zoki_med@ptt.rs