

Intoxikace léky (pediatrie)

Intoxikace léky jsou nejčastějším důvodem konzultací **Toxikologického informačního střediska** (TIS) u dětí i dospělých. Obvyklou příčinou lékových otrav dětí do 5 let jsou náhody a léčebné omyly (záměny léků, jejich nevhodné použití či nesprávné dávkování), vážný průběh otravy je výjimkou. U adolescentů jde především o **sebevražedné pokusy**, a to převážně u děvčat. V posledních letech ubylo závažných lékových otrav, a to především díky tomu, že řadu velmi nebezpečných farmaceutických přípravků nahradily modernější účinné látky s nižší toxicitou. Problémem současnosti jsou ale **přípravky s prodlouženým uvolňováním**, které obvykle obsahují větší množství účinné látky v jedné dávce a kde vzhledem k prodlouženému uvolňování bývá průběh otravy nepředvídatelný.^[1]

Nejdůležitější je osvěta a prevence (nenabízet léky pod záminkou, že jsou to pamlsky, uchovávat léky na nedostupných místech, nevyhazovat zbytky léků do odpadkových košů, hlídat děti při návštěvách,...).^[1]

Intoxikace podle stáří dítěte

Nejkritičtějším obdobím pro akutní intoxikaci je **druhý rok věku** dítěte, kdy dochází k rozvoji pohybových schopností, zručnosti a způsobu poznávání okolí prostřednictvím vkládání předmětů do úst. Závažnost intoxikace často závisí na prostředí, ve kterém dítě vyrůstá. V domácnosti mladých a zdravých rodičů dochází obvykle k intoxikacím farmaceutickými přípravky, které nemívají vážný charakter. Vyšší riziko je v domácnostech, kde žijí chronicky nemocní či starší jedinci s chronickými chorobami oběhového systému, psychiatrickými diagnózami, cukrovkou, obstrukčními chorobami plic nebo bolestivými stavy vyžadujícími opioidní analgetika. V mnoha případech dochází k vyprázdnění denního dávkovače léků batoletem. Často nebývá jasné, zda dítě léky snědlo, nebo pouze rozházelo po okolí, nicméně je nutné počítat s maximální možnou požitou dávkou, proto bývá nutná **observace** na dětském lůžkovém oddělení.^[1]

U novorozenců a kojenců dochází často k **záměně léků**, například Kanavitu (vitamin K1 – doporučován 1× týdně 1 kapka) a Vigantolu (vitamin D3 – doporučován 1× denně 1 kapka). Dále může dojít k **nesprávnému užití** léku (například perorálně namísto do nosu), **nesprávnému dávkování** (počet mililitrů místo počtu kapek) nebo **mnohonásobnému podání** téže dávky různými členy domácnosti.^[1]

Častá náhodná požití léků dětmi

Antikoncepční pilulky

- NÚ (několik kusů): nevolnost, eventuálně zvracení, někdy i za více hodin po požití;
- první pomoc: podání několika tablet (1–3–8) aktivního uhlí (např. *Carbosorb* nebo *Carbotox*), rozdrcených do oblíbeného nápoje nebo do ovocné dřeně, pyré či jogurtu.

Tablety s obsahem fluoridu sodného na prevenci kazivosti zubů (*Zymafluor, Natrium fluoratum*)

- účinná látka těchto přípravků je toxikologicky sice velmi závažná, ale v tabletách pro děti je obsažena v tak malém množství, že k intoxikaci nedojde ani po několika desítkách snědených kusů;
- první pomoc: podání mléka nebo jiného tekutého mléčného výrobku – obsažené kalcium reaguje s fluorem za vzniku fluoridu vápenatého, čímž se ochrání žaludeční sliznice před dráždivými účinky fluoridu sodného a zároveň se předejde stejné reakci s ionty kalcia v krvi, což by při požití velkých dávek léku zapříčinila vznik otravy s **tetanickými křečemi** a další změny, které by mohly ve vážných případech končit fatálně.

Expektorancia s obsahem ambroxolu (*Mucosolvan, Ambrobene*)

- ani vyprázdnění obsahu celé lahvičky sirupu pro děti (120 ml/360 mg ambroxolu) by nemělo způsobit nic závažnějšího než zažívací potíže a zvýšenou sekreci hlenů.^[1]

Nejnebezpečnější lékové intoxikace

- blokátory kalciového kanálu,
- betablokátory nebo digoxin,
- theofyllinové preparáty,
- tricyklická antidepresiva a karbamazepin,
- perorální antidiabetika,
- kolchicin nebo preparáty s obsahem železa,
- paracetamol a další^[1]

Klinické projevy

Útlum dýchání

opiáty, barbituráty, digoxin, benzodiazepiny, tricyklická antidepresiva.

Hypotenze

opiáty, barbituráty, tricyklická antidepresiva, blokátory kalciového kanálu.

Maligní dysrytmie

tricyklická antidepresiva, digoxin, antiarytmika, antihistaminika, (kokain).^[2]

Arytmie rychlá

tricyklická antidepresiva, kofein, teofylin (atropin, kokain, amfetaminy).

Arytmie pomalá

blokátory kalciového kanálu.

Útlum vědomí

benzodiazepiny, barbituráty, opiáty, tricyklická antidepresiva, antihistaminika, (amfetaminy, alkohol).

Psychóza

antihistaminika, (amfetaminy, kokain).

Agitovanost

kokain, alkohol.

Delirium

atropin.

Mydriáza

tricyklická antidepresiva, (atropin, skopolamin).

Mióza

opiáty, barbituráty, karbamazepin.

Jaterní selhání

paracetamol.^[3]

Upraveno a doplněno podle N. C. Singh, Manual of Pediatric Critical Care^[4]

Intoxikace paracetamolem

1. Nechutenství, nevolnost a zvracení, malátnost (někdy vede k dalšímu podání paracetamolu!);
2. ústup příznaků první fáze, může se objevit bolest nebo tlak v pravém podžebří, zvětšení jater, oligurie; zvýšený bilirubin a jaterní enzymy, prodloužený protrombinový čas;
3. 48–120 hodin po požití opět nechutenství, nevolnost, zvracení a malátnost, ale se známky jaterního selhání (žloutenka, hypoglykémie, koagulopatie a encefalopatie); někdy rozvoj renálního selhání a kardiomyopatie;

- antidotum: **N-acetylcystein** – dobrá účinnost prokázána při podání do 10–12 hodin od intoxikace;
- do 6–8 hodin po požití paracetamolu je účinné podání **aktivního uhlí**, ale snižuje účinek N-acetylcysteinu při perorálním podání;
- další opatření: klid, dieta, vitaminy, hepatoprotektiva a ursodeoxycholová kyselina u cholestatické formy, kortikoidy při těžkém jaterním poškození (nejistý účinek), jaterní transplantace při fulminantním jaterním selhání.^[3]

Intoxikace blokátory kalciových kanálů

- *Verapamil, nifedipin, amlodipin, felodipin, isradipin,...;*
- jedna z nejzákeřnějších a nejhůře léčitelných otrav léky;
- malá terapeutická šíře;
- bradykardie (zpomalení vedení vzruchu myokardiem, snížení kontrakility) až AV blok či asystolie;
- arteriální hypotenze na podkladě periferní vazodilatace;
- hyperglykémie způsobená potlačením uvolnění inzulínu z pankreatu;
- bezvědomí a křeče v důsledku mozkové hypoperfuze;
- první pomoc: **aktivní uhlí** (dobře absorbovatelné);
- nutnost monitorace EKG a krevního tlaku (nejlépe invazivní);
- léčba: **bolus krystaloidů, chlorid vápenatý** (snaha kompenzovat blokádu přenosu vápníku na buněčných membránách podáním preparátů obsahujících snadno dosažitelný vápník), **infuze adrenalinu nebo noradrenalinu** (k redukci periferní vazokonstrikce, zlepšení srdečního výdeje), **glukóza s inzulinem** (nutnost monitorace hladiny draslíku).^{[5][6]}

Intoxikace beta-blokátory

- kardio-selektivní (beta-1-receptory v myokardu, včetně převodního systému): *atonolol, metoprolol, acebutolol,...;*
- kardio-neselektivní (beta-2-receptory ve stěně cév, bronších a tukové tkáni): *metipranolol, bopindolol, propranolol,...;*
- alfa i beta-blokátory: *labetalol, carvedilol;*
- kompetence s katecholaminy na beta-adrenoregálních receptorech;
- malá terapeutická šíře a různá individuální vnímavost;
- bradykardie, snížená kontraktilita myokardu, prodloužený QRS a QT interval, různý stupeň AV blokády, arteriální hypotenze;
- bezvědomí a křeče (*metoprolol, propranolol, sotalol*);
- hypoglykémie, hyperkalémie, zvýšení kreatinínové clearance, trombocytopenie;
- první pomoc: **aktivní uhlí** (dobře absorbovatelné);
- nutnost monitorace EKG a krevního tlaku;
- léčba: **krystaloidy, infuze adrenalinu, atropin** (při významné bradykardii), **glukagon** (inotropní efekt nezávislý na betareceptorech), **glukóza s inzulinem, bikarbonát, vápník**.^{[5][6]}

Intoxikace tricyckými antidepresivy

- anticholinergní působení – zvýšený svalový tonus, suchost sliznic a příznaky oběhové (arteriální hypotenze);
- blokování tzv. rychlých, voltáž-dependentních sodíkových kanálů v CNS a v myokardu a draslíkových kanálů;
- zpomalené vedení vzruchu, což se projeví rozšířením QRS komplexů;
- arteriální hypotenze;
- první pomoc: **aktivní uhlí** (dobře absorbovatelná);
- léčba: **bikarbonát, noradrenalin** (dobutamin kontraindikován).^[5]

Intoxikace opiáty

- kodein, morfiové tablety s pomalým uvolňováním, *buprenorphin* (Subutex);
- stimulace specifických opiátových receptorů v CNS;
- nejprve euforie, poté útlum vědomí a deprese dechového centra s následnou hypoventilací (hypoxií s cyanózou) až apnoe;
- výrazně zúžené zornice; u závažné hypoxie mozku následuje mydriáza;
- bradykardie, hypotenze na podkladě periferní vazodilatace;
- antidotum: **naloxon** (rychlá aplikace může vyvolat vzestup hladin katecholaminů s riziky arytmie, plicního otoku – „heroinová plíce“, asystolie, křečí); působení naloxonu je ve srovnání s ostatními opiáty kratší (30–45 minut), a proto hrozí opakování útlumu dechového centra;
- adekvátní podpora dýchání, monitorace životních funkcí.^{[5][7]}

Vyšetření

U řady léků je možné stanovení plazmatické hladiny, u drog také zachycení v moči. Hodnota plazmatické hladiny a její dynamický vývoj je pro některé léky klíčová pro rozhodnutí o způsobu léčby (paracetamol, salicyláty, digoxin, teofylin, barbituráty, karbamazepin, fenytoin).^[2]

Léčba

Konzultace s TIS na telefonních linkách **224 919 293** a **224 915 402**.^[1]

Možnosti léčby: primární eliminace léku z organismu (před jeho vstřebáním), symptomatická péče, antidota a sekundární eliminační metody (po vstřebání léku do oběhu a tkání). K primární eliminaci z organismu slouží odstranění látky ze žaludku pomocí vyvolání zvracení, odsátím žaludečního obsahu nebo výplachem žaludku a podáním aktivního uhlí, popřípadě kombinace podávání aktivního uhlí a laxativa, tzv. gastrointestinální laváž. Tyto zákroky jsou nejúčinnější do hodiny po požití, u tekutin do 15 minut. Výjimkou je požití lékových forem s prodlouženým uvolňováním, léků s anticholinergními účinky a vážné otravy spojené s atonií žaludku a střev.^[1]

V rámci podpůrné léčby je nutná monitorace základních vitálních funkcí a parametrů vnitřního prostředí.^[2]

Vyvolání zvracení

- Riziko aspirace zvratků a poranění v dutině ústní – rizika většinou převažují nad možným přínosem;
- indikováno pouze v naprosto výjimečných situacích – po požití látek a dávek, které ohrožují dítě velmi vážnou až smrtelnou otravou, a to zejména když není možné zajistit rychlé podání aktivního uhlí, nebo když požitou látku aktivní uhlí neváže, či dítě aktivní uhlí nesnáší^[1]

Výplach žaludku

Indikován pouze po požití toxikologicky velmi závažných léků v dávkách, které pacienta významně ohrožují na zdraví či na životě.^[1] Účinnost výplachu žaludku a podání emetika při eliminaci škodliviny ze žaludku výrazně klesá po 1 hodině od požití toxické látky, přičemž většina nemocných přichází do nemocniční péče až po více než 3 hodinách od intoxikace.^[4] Na podkladě pokusů na zvířatech i na dobrovolnících byl jasně prokázán význam časového faktoru na efektivitu procedury. Při provedení do 5 minut od požití bylo odstraněno až 90 % látky, do 10 minut až 45 %, do 30 minut 25 % a do 60 minut cca 10 %.^[2]

Postup

- U pacienta při vědomí se provádí v poloze na levém boku, pokud možno s hlavou níže kvůli zamezení případné aspiraci zvratků, popřípadě v sedě; často je nutná imobilizace personálem; u pacienta v bezvědomí je nutná předchozí intubace;
- zavádí se sonda co největšího průměru (nejméně 9–11 mm), délka od kořene nosu k *processus xiphoideus* plus 10 cm;
- o správném umístění je možné se přesvědčit aspirací obsahu nebo při pochybnostech insuflací vzduchu se současným poslechem v oblasti žaludku;
- odsaje se obsah žaludku, poté se aplikuje vlažný fyziologický roztok (5–10 ml/kg) a znovu se odsaje – toto se opakuje až do získání čirého žaludečního obsahu; větší množství naráz instilované tekutiny může kontraproduktivně akcelarovat pasáž žaludečního obsahu do duodena;
- na závěr se aplikuje dávka aktivního uhlí (až 1 g/kg).^{[1][2]}

Vzácné komplikace: laryngospasmus, hypoxie, mechanické poranění hltanu, jícnu nebo žaludku, aspirační pneumonie, iontové a vodní dysbalance.^[2]

Kontraindikace výplachu: bezvědomí s areaktivitou nemocného, požití saponátů, louhů a kyselin nebo kerosenů – organické oleje, petrolej, nafta, benzin.^[4]


Podání aktivního uhlí

Jako nejúčinnější metoda eliminace vystupuje do popředí podání aktivního uhlí jako „univerzální antidotum“ (doporučená dávka se řídí množstvím požitého léku; dávky se různí od 0,5–2,5 g/kg pro dosí, lze neomezeně opakovat – opakování je vhodné, pokud požitý lék podléhá enterohepatální cirkulaci). Důležité je včasné podání. Lze podat i doma, podmínkou bezpečného podání je spolupráce dítěte (zejména u tlumivých léků). Kontraindikací je ileus a intestinální obstrukce.^[1]

Látky absorbovatelné a neabsorbovatelné na aktivní uhlí

- Dobrá absorpce: acetaminofen (paracetamol), amitriptylin, amfetamin, acetylosalicylová kyselina a její soli, chlorpromazin, kodein, diazepam, digoxin, imipramin, morfin, pentobarbital, strychnin;
- špatná absorpce: kyselina boritá, etylalkohol, metylalkohol, etylenglykol, Li, Fe, petrolej a jiné keroseny, silné kyseliny a zásady.^[4]

Podání antidota

Požitý lék	Indikace	Antidotum ^{[4][1]}	
opiáty	koma, útlum dýchání	naloxon*	intubace, umělá plicní ventilace, teprve pak naloxon 0,01 – 0,03 mg/kg i. v., opakovat po 15 min. než se vrátí vědomí, ne více než 1,2mg
acetaminofen – paracetamol	75 mg/kg a více	N-acetylcystein**	intravenózně v 21hodinovém protokolu nebo úvodní dávka 140 mg/kg per os, dále 70 mg/kg/4hod.
benzodiazepiny	koma, útlum dýchání	flumazenil**	0,01 – 0,05 mg/kg do celk. dávky 2 mg; kontraindikovaný u kombinovaných otrav léky, které v toxických dávkách způsobují křeče (zejm. v kombinaci s tricyklickými antidepresivy a karbamazepinem) – riziko status epilepticus
železité preparáty	nad 20 mg Fe/kg	deferoxamin 	
antimyastenika (reverzibilní inhibitory acetylcholinesterázy)	těžké muskarinové příznaky	atropin	
aminochinolony	methemoglobinemie	toluidinová modř	
atropin		fyzostigmin salicylát	
digoxin; digitalis		DigiFab (ovčí digoxin-specifické antigen vázající fragmenty imunoglobulinu)	

(*) Antidotum je třeba podat do 60 minut od požití toxické látky.

(**) Antidotum je třeba podat do 120 minut.

Gastrointestinální laváž

Při odstraňování na aktivní uhlí neabsorbovatelných škodlivin a depotních, retardovaných forem léků či obsahu malých baterií, jež dítě spolklo.

- přípravky s obsahem natrium fluoratum, vysoce ionizované soli v podobě železitých preparátů k léčbě anémie nebo antidepresiv s obsahem lithia, přípravky s boritany, s etanolem apod., nebo jde o požití tablet s řízeným uvolňováním.

Aplikace vodného roztoku makrogolu (např. Fortrans) žaludeční sondou v dávce 35 ml/kg/h, nebo dětem od 9 měsíců do 5 let 500 ml/h, do 12 let 1 000 ml/h.

V případě požití retardovaných tablet, jejichž účinná látka se váže na aktivní uhlí, je možné v intervalech 2–3 hodin podat zároveň i dávku aktivního uhlí 0,5–1 g/kg.

Masivní odchod stolice nastává za 1–2 hodiny po zahájení aplikace makrogolu. Jeho podávání se ukončí ve chvíli, kdy odchází čistý střevní obsah nebo obsah s přítomností aktivního uhlí.^[1]

Sekundární eliminace

Indikována po vstřebání léku do oběhu a tkání – metody: forsírovaná diuréza, peritoneální dialýza, extrakorporální metody jako hemodialýza a hemoperfuze. Forsírovaná diuréza má sporný efekt a poměrně vysoké riziko vzniku vodní a iontové dysbalance. Pro dialýzu jsou vhodné látky s nízkou molekulární hmotností, s malým distribučním prostorem a malou vazbou na bílkoviny plazmy (např. salicyláty, metanol, etylenglykol, litium, isopropanol). Hemoperfuze je vhodná pro látky s nízkou rozpustností ve vodě a vysokou afinitou k absorbentům a nízkou afinitou k plazmatickým bílkovinám (karbamazepin, barbituráty, teofylin). Hemofiltrace odstraňuje látky i s větší molekulární hmotností.^[2]

hemodialýza	hemoperfúze	forsírovaná diuréza
salicyláty	barbituráty	barbituráty
barbituráty	chlorpromazin	benzodiazepiny
sulfonamidy	cyklická antidepresiva	paracetamol
alkoholy	paracetamol	hydantoináty
(aceton, anilin, toluen)	teofylin	(těžké kovy)

Lipidové emulze

Indikovány při akutních otravách kardiotoxickými léky, kdy těžké kardiální příznaky nelze zvládnout jiným způsobem. Předpokladem je rozpustnost v tucích. Využívá se při terapii otrav některými beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu, ale i některými kardiotoxickými antidepresivy, antiepileptiky, antipsychotiky.

Postup

- Intravenózní podání 20% Intralipidu (1,5 ml/kg jako bolus, následně 0,25–0,5 ml/kg/min. po dobu 30–60 minut do úvodního maxima 500 ml; bolus lze 1–2× zopakovat; rychlost podání se titruje podle klinické odpovědi).^[1]

Laická první pomoc

Obecné zásady laické první pomoci:

- Zachovat klid;
- nikdy nevyvolávat zvracení;
- je-li dítě bez příznaků, může dostat napít vodu nebo čaj, ne mléko;
- zjistit, co dítě požílo, v jakém množství a kolik času od požití uplynulo;
- kontaktovat Toxikologické informační středisko (TIS) na telefonních linkách 224 91 92 93 nebo 224 91 54 02, případně dětského lékaře, pohotovostní službu nebo nemocnici;
- nejčastěji lékař TIS doporučí podání tablet aktivního („černého“ či „živočišného“) uhlí;
- v případě potřeby šetrná doprava do nemocnice (riziko poranění či aspirace zvratků), s sebou vzorek toho, co dítě požílo.^[8]

Odkazy

Reference

1. RAKOVCOVÁ, H. Dětské otravy léky. *Pediatric pro praxi* [online]. 2013, roč. 14, vol. 2, s. 126-129, dostupné také z <<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2013/02/14.pdf>>. ISSN 1803-5264.
2. GUT, J. Otravy v dětském věku. *Pediatric pro praxi* [online]. 2005, roč. 6, vol. 1, s. 26-28, dostupné také z <<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2005/01/07.pdf>>. ISSN 1803-5264.
3. HLADÍK, M, A OLOSOVÁ a I JOUROVÁ, et al. Akutní poškození jater paracetamolem. *Pediatric pro praxi* [online]. 2005, roč. 6, vol. 4, s. 212-214, dostupné také z <<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2005/04/12.pdf>>. ISSN 1803-5264.
4. NOVÁK, I. Intoxikace u dětí. *Pediatric pro praxi* [online]. 2001, roč. 2, vol. 6, s. 34-36, dostupné také z <<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2002/01/11.pdf>>. ISSN 1803-5264.
5. NOVÁK, I. Některé intoxikace z pohledu nových standardů pro KPR. *Pediatric pro praxi* [online]. 2003, roč. 4, vol. 1, s. 14-15, dostupné také z <<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2003/01/04.pdf>>. ISSN 1803-5264.
6. PAJEREK, J a J GUT. Otrava blokátory kalciových kanálů a betablokátory. *Pediatric pro praxi* [online]. 2005, roč. 6, vol. 3, s. 155-156, dostupné také z <<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2005/03/09.pdf>>. ISSN 1803-5264.
7. PAJEREK, J. Intoxikace opiáty. *Pediatric pro praxi* [online]. 2007, roč. 8, vol. 2, s. 110-111, dostupné také z <<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2007/02/10.pdf>>. ISSN 1803-5264.
8. RAKOVCOVÁ, H. Otravy dětí. *Pediatric pro praxi* [online]. 2013, roč. 14, vol. 1, s. 55-57, dostupné také z <<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2013/01/15.pdf>>. ISSN 1803-5264.