



Dextrometorfan – psychotropní látka v rukou dětí a adolescentů

MUDr. Gabriela Rábová¹, MUDr. Jiří Podlipný, Ph.D.¹, PharmDr. Eliška Lacinová², MUDr. Lucia Kovářová³, doc. MUDr. Jan Vevera, Ph.D.¹

¹Psychiatrická klinika FN Plzeň a LF UK v Plzni

²Klinika pracovního lékařství, Toxikologické informační středisko, 1. LF UK a VFN, Praha

³Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

V posledních letech byl zaznamenán významný nárůst počtu osob zneužívajících dextrometorfan (DXM) pro jeho psychotropní účinky. DXM je obsažen v antitusicích (např. preparát Stopex®), která byla v České republice volně prodejná bez lékařského předpisu. Proto bylo snadné DXM získat a zneužívat. Od 15. 8. 2017 z důvodu rizika zneužívání byl po dohodě s držiteli registrace monokomponentních léčivých přípravků s obsahem DXM v pevné lékové formě změněn způsob výdeje. V České republice (ČR) je jejich výdej nadále možný pouze na lékařský předpis. V prvním pololetí 2017 jsme zaznamenali 5 případů zneužívání DXM u dětí a adolescentů hospitalizovaných na Dětském oddělení Psychiatrické kliniky Fakultní nemocnice Plzeň. V článku prezentujeme kazuistiku, která popisuje závažnou zkratkovou intoxikaci jedenáctiletého dítěte směsí léků, ve které nejpodstatnější složku představoval DXM v toxické dávce. Diskutován je kvantitativní trend nárůstu počtu nezletilých osob, které DXM zneužívají.

Klíčová slova: dextrometorfan, psychotropní efekt, škodlivé užívání, pediatriká populace, intoxikace.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Podlipný, Ph.D., podlipny@fnplzen.cz
Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín

Převzato z: Pediatr. praxi. 2018; 19(6): 337–339
Článek přijat redakcí: 1. 9. 2018
Článek přijat k publikaci: 5. 10. 2018



Dextromethorphan – psychotropic drug in hands of children and adolescents

Dextromethorphan (DXM) is a substance with increasing potential of abuse. Ordinary antitussive medicaments containing DXM used to be available without medical prescription in Czech Republic. Therefore it was easy to obtain and abuse. Since 15th August 2018, the availability of monocomponent medicaments containing DXM in solid form changed due to a regulatory measure, which consists in the „only on medical prescription“ mode. It means that it cannot be sold over-the-counter anymore. We registered 5 cases of DXM abuse in pediatric patients hospitalized in Department of Psychiatry, University Hospital in Pilsen during the first 6 months of 2017. We present one case of a serious deliberate intoxication in a child 11 years old in this article. The intoxication was with a mixture of substances in this case and DXM in a toxic dose was the most important component. The increasing trend of DXM abuse in pediatric population is further discussed.

Key words: dextromethorphan, psychotropic effect, abuse, pediatric population, intoxication.

Úvod

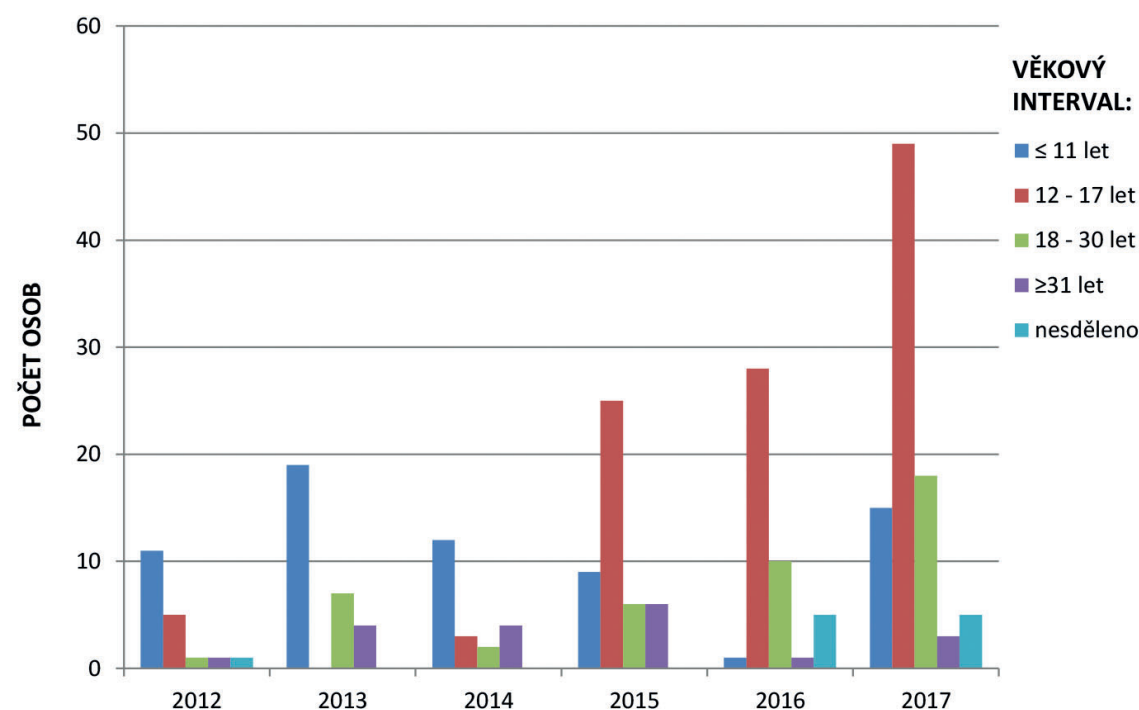
Dextrometorfan (DXM) je látka, která se vyskytuje v antitusicích, v České republice do 15. 8. 2017 volně prodejných (např. preparát Stopex®). Bývá používán a doporučován u dětské populace (1). V chemické struktuře DXM nacházíme kruh cyklohexanu s přiléhajícím alkyllovaným aminem. Podobnou strukturu nacházíme u fencyklidinu nebo ketaminu. Vedle antitusického účinku je již dlouho znám psychotropní efekt DXM (2). Ve významně vyšších dávkách (400–600 mg) působí DXM jako disociativum s účinky podobnými účinkům ketaminu nebo fencyklidinu. V organismu dochází k metabolizaci dextrometorfanu na dextrorfan. Vlastní látkou účinkující na mozkovou činnost je právě tento metabolit (3). DXM lze tedy považovat za prodrug. Maximální plasmatické koncentrace dosahuje dextrorfan zhruba 2 hodiny po požití prekursoru. DXM je metabolizován cytochromem CYP2D6. Psychotropní účinky vyšších dávek dextrofanu jsou zprostředkovány bloádou n-metyl-d-aspartátových (NMDA) receptorů, zatímco nižší

dávky blokují především σ (sigma) receptory, čímž je pravděpodobně zprostředkován antitusický efekt.

Dávky i účinky DXM jako rekreační drogy jsou popsány na internetových stránkách. Tím se dostává do rukou především adolescentům snadný návod k volně dostupné droze. Mezi psychotropními účinky DXM jsou popsány disociativní účinky závislé na dávce. Při nízkých dávkách je efekt většinou euforizující. Osoby, které mají zkušenost s užitím vyšších dávek DXM, referují o stavech „bytí mimo realitu“ (<http://www.infodrogy.estranky.cz/clanky/dextrometorfan--dxm-html>). Se zvyšující se dávkou se zvyšuje halucinogenní efekt DXM. Za velmi vysoké jsou považovány dávky nad 1 000 mg jednorázového užití. Psychotropní efekt DXM je rozlišován v takzvaných čtyřech fázích plató, které závisí na podané dávce (3). Prvé plató nastupuje při dávce zhruba 200 mg DXM a odpovídá účinkům psychostimulačních drog. Druhé plató má údajně podobný efekt jako kombinace intoxikace alkoholem a marihuanou a mělo by být navozeno dávkou do 400 mg DXM. Třetí plató by mělo mít efekt obdobný podání nízké dávky ketaminu (do 600 mg DXM) a čtvrté plató při



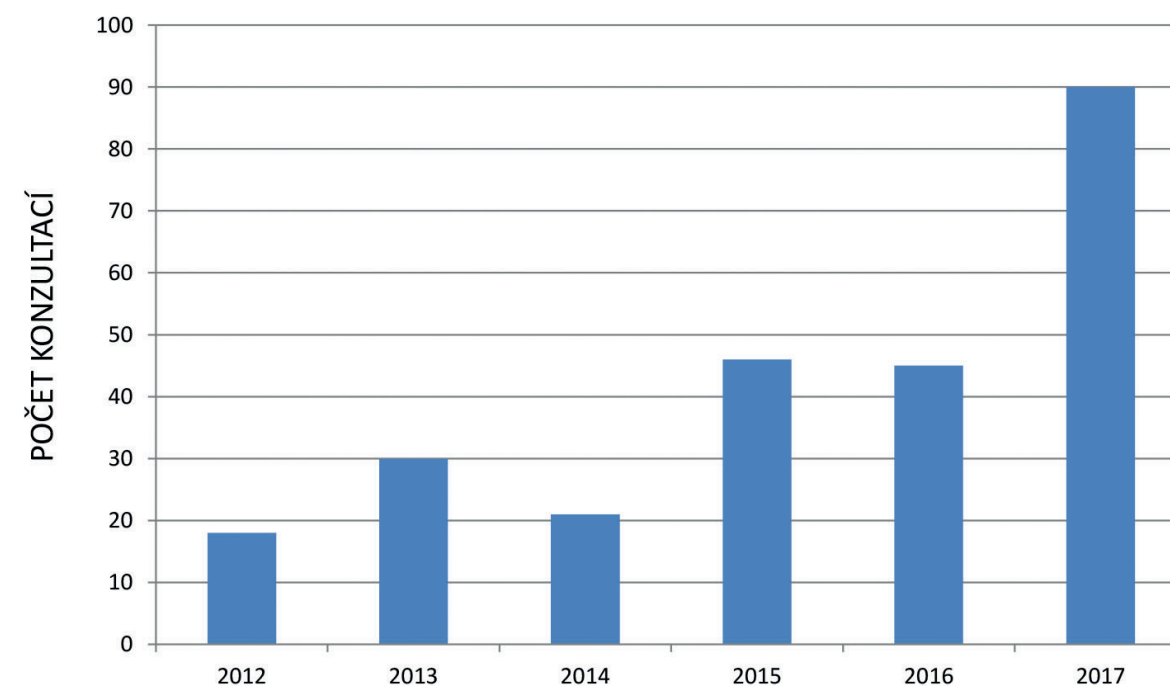
Graf 1. Počet hlášení intoxikací dextrometorfanem TIS v šesti po sobě následujících letech a rozdělení zneužívajících osob podle věku. Zdroj: TIS



dávkách nad 600 mg DXM bývá popisováno jako intenzivní disociativní stav při závažnější intoxikaci ketaminem.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) uvádí, že riziko zneužívání DXM k halucinogenním účelům bylo u věkové skupiny adolescentů a mladších dospělých potvrzeno při celoevropském hodnocení bezpečnosti v rámci jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro monokomponentní léčivé přípravky obsahující DXM. Toto hodnocení bylo ukončeno v červenci 2016 (PSUSA/0001009/201511) (4, 5). Na základě zmíněného hodnocení byla do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) do bodu 4.4, kde se uvádějí zvláštní upozornění a opatření při použití, doplněna upozornění týkající se možnosti zneužívání (6) a rovněž se zneužívání

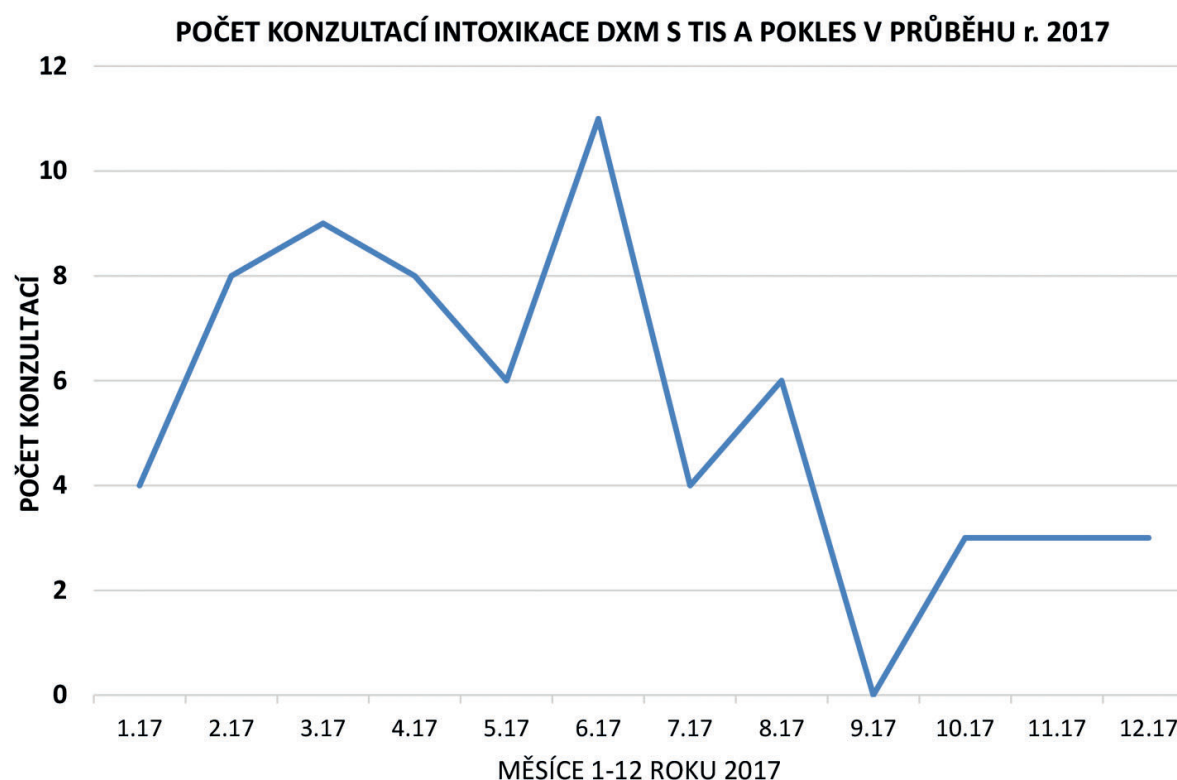
Graf 2. Nárůst počtu konzultací intoxikací dextrometorfanem v šesti po sobě následujících letech 2012–2017. Zdroj: TIS



potvrdilo jako identifikované riziko, které mají farmaceutické společnosti povinnost sledovat.

V průběhu roku 2016 jsme začali být v pedopsychiatrické klinické praxi ve FN Plzeň více pozorní k možnosti abúzu DXM u našich pacientů. Zároveň jsme začlenili do strukturovaného anamnestického dotazníku položku s otázkou na zneužívání DXM (např. preparát Stopex). Postupně jsme zaznamenali narůstající trend osob zneužívajících DXM a cílené dotazování na tuto problematiku nám vysvětlilo řadu symptomů, které jsme sledovali u některých našich pacientů. V prvním pololetí 2017 jsme identifikovali 5 případů u hospitalizovaných pacientů na dětském odd. psychiatrické kliniky. Zároveň jsme odkryli „sít“ mladistvých abuzérů DXM, těchto 5 případů jsme nahlásili SÚKL.

Graf 3. Průběh počtu konzultací s Toxikologickým informačním střediskem VFN v Praze (TIS) v jednotlivých měsících roku 2017



Kazuistika

Následující kazuistika ukazuje typické příznaky a průběh závažné intoxikace DXM. Jednalo se o jedenáctiletou dívku, která byla přijata k hospitalizaci po intoxikaci léky počátkem r. 2017. Jak se později ukázalo, jednalo se o zkratkovou reakci v důsledku psychologického stresu. Patientka byla přivezena do nemocničního zařízení sanitou pro poruchu vědomí. Dle výpovědi svědků pacientka okolo 8. hodiny ranní zkolabovala, upadla na zem, byla krátce v bezvědomí, pociťovala bolesti břicha a zvracela.

Dle údajů zdravotnické záchranné služby měla při zásahu krevní tlak 140/90 mmHg, tepovou frekvenci 120/min., saturaci kyslíkem 100%, GCS (Glasgow

Coma Scale) 14 (3-5-6), glykemií 7,1 mmol/l. Byla somnolentní, ventilačně a kardiálně kompenzovaná. Na EKG byl přítomný sinusový rytmus. Byla pozorována bilaterální mydriáza, u ústní dutiny přítomny zaschlé zvratky. Křeče nebyly zastiženy. Při přijetí do nemocničního zařízení pacientka ležela na vozíku, byla přítomna středně těžká porucha vědomí s GCS 11 (3-3-5), kdy nekonstantně odpovídala na dotazy s latencí, byla apatická. Dále u pacientky byla pozorována suspektně fascikulace pravé dolní končetiny, zarudnutí obličeje, výrazná mydriáza a anizokorie. Na pravém bérce měla několik čerstvých exkoriací. V kapsách oblečení byla u pacientky nalezena prázdná plata od následujících tablet: Stopex á 30 mg (dextrometorfan, 30 tbl.) a Paralen Grip (paracetamol 500 mg + dextrometorfan 15 mg + phenylefrin 5 mg, 8 tbl.).

Konzultace s Toxikologickým informačním střediskem (TIS) Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze proběhla v 9:14 hod., kdy bylo hlášeno ošetřujícím lékařem, že u pacientky je těžká porucha vědomí (GCS 8). Je tedy zřejmé, že se porucha vědomí prohlubovala. Užitá farmaka byla v dávkách: dextrometorfan 18,6 mg/kg, paracetamol 72,9 mg/kg, phenylefrin 0,73 mg/kg.

DXM byl v toxické dávce. Dle informace v příbalovém letáku preparátu Stopex je maximální denní dávka pro děti ve věku 6–12 let 60 mg (2 tbl. á 30 mg). V literatuře je uváděna letální dávka DXM na myších 39 mg/kg (7). Dávka vyšší než 10 mg/kg může způsobit depresi funkce CNS s rizikem zástavy dechu a všemi následky s kómatem a následnou smrtí (7). Ostatní léky v toxické dávce nebyly. V případě kómatu nebo respirační deprese bylo u tohoto případu doporučeno antidotum naloxon v intravenózní aplikaci. Toxikologické vyšetření moči u pacientky vyšlo pozitivní na opiáty, paracetamol, kodein, dextrometorfan a P-aminophenol. V akutní péči proběhla terapie podáním naloxonu, ibuprofenu a infuzemi krystaloidů. Po podání naloxonu se dívka v průběhu šesti hodin po přijetí k hospitalizaci probírala k plnému vědomí. Dívka uvedla,



že léky požila kvůli odmítnutí chlapcem, ze stejného důvodu se i pořezala žiletkou. Bylo monitorováno EKG, kde byl konstantně sinusový rytmus bez extrasystol, převodní časy byly v normě. Ostatní laboratorní parametry se pohybovaly v referenčních mezích. Po 1 týdnu hospitalizace na dětské klinice byla přeložena na lůžko pedopsychiatrické péče.

Diskuse

Mezi lety 2014–2015 zaznamenalo Toxikologické informační středisko (TIS) nárůst počtu konzultací excesivního požití přípravků obsahujících DXM zhruba na dvojnásobek (z 21 případů v r. 2014 na 46 v r. 2015). V roce 2016 počet hlášení stagnoval (45 případů), ovšem k dalšímu významnému nárůstu došlo v r. 2017 (celkem 90 případů). Stalo se tak také díky aktivní spolupráci TIS s psychiatry. Jak vyplývá z grafu č. 1, k nárůstu zneužívání DXM došlo hlavně ve věkové skupině 12–17 let, která tvořila v r. 2016 62 % případů (28 případů z celkových 45) a v r. 2017 53 % případů (48 případů z celkových 90). Pokud započteme ještě osoby mladší 11 let, které se intoxikovaly DXM, zjistíme, **že dětská a adolescentní populace v roce 2017 tvořila 71 % hlášených případů intoxikace DXM v ČR** (64 osob z celkových 90; graf č. 1). V grafu č. 2 je shrnutý celkový významný nárůst počtu konzultovaných případů intoxikací DXM s TIS VFN v Praze za 6 let z 18 případů v r. 2012 na 90 případů v r. 2017.

Při zneužívání DXM jsou „populární“ monokomponentní pevné lékové formy (tablety, pastilky). Do sirupů se přidává sladidlo, případně jiné pomocné látky, které ve větším množství působí jako laxativum. Vzhledem k nutnosti užití vysoké dávky DXM k dosažení halucinogenního či disociativního efektu by bylo nutné aplikovat značný objem sirupu i s vyššími dávkami sladidla nebo jiných pomocných látek s příslušným nežádoucím účinkem laxativním. Pacienti, kteří prošli naším oddělením a zneužívali

DXM v tabletové formě, uvedli, že látka v sirupu není praktická vzhledem k ostatním látkám obsaženým v této lékové formě. Zároveň uváděli důvody ekonomické, kdy vzhledem k nižšímu obsahu DXM v sirupu je nutno užít větší množství léku.

SÚKL na základě informací z databáze hlášení, literárních zdrojů a celoevropského hodnocení léčivé látky zjistil, že monokomponentní přípravky obsahující DXM v pevné lékové formě (tablety, pastilky) jsou zneužívány ve značné míře. Do 15. 8. 2017 SÚKL evidoval celkem 113 závažných případů zneužívání. V důsledku toho SÚKL rozhodl, že tyto přípravky již nebudou od 15. 8. 2017 vydávány bez lékařského předpisu. Další přípravky s obsahem DXM budou předmětem dalšího přehodnocení (8). Protože již máme data za celý rok 2017, můžeme předběžně konstatovat, že toto opatření je pravděpodobně účinné. TIS zaznamenalo v druhé polovině roku 2017 pokles počtu konzultací intoxikací DXM. Trend počtu konzultací s TIS Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze v průběhu roku 2017 je patrný z grafu č. 3.

Závěr

DXM představuje pro děti a adolescenty atraktivní psychotropní látku, kterou mají tendenci zneužívat jak pro experimentování, tak pro pokoutnou autosanaci subjektivně nepříznivých psychických prožitků. Na základě našich zkušeností je zásadní možné ovlivnění nálady, zkreslení reality, vliv na soustředění pozornosti a spánek. U některých našich pacientů jsme zaznamenali tendenci zvyšovat dávku i bažení po DXM, tudíž vykazují známky plíživého rozvoje vzniku syndromu závislosti. Při akutní intoxikaci DXM je nutné pacienta umístit na jednotku intenzivní péče a zvážíme podání naloxonu v závislosti na stupni intoxikace. Díky regulačnímu opatření SÚKL, který rozhodl o vydávání monokomponentních léčivých přípravků obsahujících DXM v pevné lékové



formě (tablety, pastilky) pouze na lékařský předpis, byl nastaven trend poklesu počtu intoxikací DXM v ČR.

LITERATURA

1. Wagner JB, Pine HS. Chronic cough in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(4): 951–967.
2. Boyer EW. Dextromethorphan abuse. *Pediatr Emerg Care.* 2004; 20(12): 858–863.
3. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil.* 2013; 4: 75–82.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/09/WC500213110.pdf
5. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/CMDh_Minutes_July_2016.pdf
6. <http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh-k-vysledkum-psusa-2016>
7. Pender ES, Parks BR. Toxicity with dextromethorphan-containing preparations: a literature review and report of two additional cases. *Pediatr Emerg Care.* 1991; 7(3): 163–165.
8. <http://www.sukl.cz/stopex-na-suchy-kasel-30-mg-tablety-a-meddex-vicks-pastilky>