

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Metadonas ir gydymo juo pavojai

Dagmara Reingardienė, Liucija Jodžiūnienė¹, Robertas Lažauskas²

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika, ¹Kauno apskrities ligoninės Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius, ²Kauno medicinos universiteto Fiziologijos katedra

Raktažodžiai: metadonas, opioidai, perdozavimas.

Santrauka. Metadonas – ilgo veikimo sintetinis opioidas su dideliu imlumu opioidiniams receptoriams, ypač μ (miu) receptoriams. Metadonas sėkmingai vartojamas priklausomybei nuo heroino gydyti bei ūminiam ar lėtiniam skausmui malšinti. Gydant priklausomybę nuo opioidų, metadonas pasirodė kaip veiksmingas vaistas, mažinantis tiek sergamumą, tiek mirštamumą nuo heroino. Tačiau dažnėja ir paties metadono perdozavimo reiškinių, nes vaistas tapo plačiai prieinamu. Be to, ligoniai gydomi metadonu gali tapti priklausomi nuo jo ir jiems gali pasireikšti nutraukimo sindromas. Šiame straipsnyje aptartos metadono farmakokinetinės bei farmakodinaminės savybės, jo perdozavimo klinika, dozavimo klausimai, metadono laboratorinis nustatymas, gydymas ir mirčių nuo metadono priežastys.

Metadonas (Methadone, Dolophine) – sintetinis miu (μ_1 ir μ_2 ar OP_3) opioidinių receptorių agonistas. Metadonas sintezuotas Vokietijoje II Pasaulinio karo metu, kai sutriko natūralių opioidų gamyba. Metadonas yra ir veiksmingas analgetinis vaistas, ir preparatas, kuris slopina kitų opioidų nutraukimo simptomus (1–4). Todėl literatūroje minimos metadono vartojimo indikacijos (3, 5–11).

Stipraus neuropatinio ir vėžinio skausmo malšinimas, kai analgetikai arba pirmos eilės opioidai (pvz., morfinas) neužtikrina adekvačios skausmo kontrolės (12–17). Lėtinis (ne onkologinės ligos sukiamas) skausmas blogina žmonių funkcinį pajėgumą ir gyvenimo kokybę (15). Tokiam skausmui malšinti metadonas vis plačiau vartojamas nuo 1990 m. (17), ypač per pastarąjį dešimtmetį (15). Metadono vartojimas JAV skausmui malšinti nuo 1998 iki 2006 m. išaugo beveik aštuonis kartus, t. y. nuo 531 000 atvejų iki 4,1 mln (17).

Priklausomybės nuo opioidų gydymas – tai yra pakeičiamasis palaikomasis ilgamečių aguonų ekstrakto (i/v) ir heroino vartotojų gydymas (11, 12, 17, 18). Ši gydymo metadonu programa (angl. *MMTP – Methadone Maintenance Treatment Program*) pasaulyje vykdoma nuo 1960 m. Daugiau nei prieš 10 metų ji įdiegta ir Lietuvoje. Nors Vokietijoje programa pradėta vėliau nei kaimyninėse šalyse, besigydančiųjų metadonu skaičius per pastaruosius penkerius metus

pasiekė per 70 000, t. y. gydomi trečdalis ar net pusė ligonių, turinčių priklausomybę opioidams (18). Pakaitiniu gydymu metadonu siekiama: laipsniškai gerinti sergančiųjų priklausomybe nuo opioidų somatinę ir psichinę būklę; geriau organizuoti užsikrėtimo ŽIV, hepatitų B, C prevenciją, veiksmingiau gydyti gretutines ligas ir komplikacijas; gerinti sergančiųjų socialinę adaptaciją ir integraciją į visuomenę; mažinti narkotikų vartotojų nusikalstamumą bei mirties riziką nuo atsitiktinio heroino perdozavimo.

Heroino vartotojams ankstyvos mirties rizika 6–20 kartų didesnė nei to paties amžiaus ir lyties žmonių, neturinčių priklausomybės. Vien Prancūzijoje metadono programa kasmetinį 500 mirčių nuo heroino skaičių sumažino iki 100 (1). Gydant metadonu, yra atsistatymo galimybė EEG normaliam smegenų aktyvumui temporalinėse srityse (5).

Farmakodinamika

Metadonas yra visų opioidinių receptorių agonistas, nors dažniau minimas tik jo agonistinis poveikis miu (μ) receptoriams (lentelė). Tikslus metadono poveikio opioidiniams receptoriams profilis dar nepakankamai ištirtas (3, 9, 12, 19, 20).

Farmakokinetika

Metadonas yra geriamas vaistas, gali būti švirkščiamas į raumenis arba į veną (intraveninis metadonas

Lentelė. Klinikiniai reiškiniai, susiję su opioidiniais receptoriais
(Nelson LS, 2006; Wolff K, 2002) (3, 9)

Opioidiniai receptoriai	Receptorių agonistų klinikiniai poveikiai
μ_1 (OP_{3a} ; MOP)	Supraspinalinė analgezija, periferinė analgezija, sedacija, euforija, prolaktino išsilaisvinimas, sumažėjęs kvėpavimo tūris, vyzdžių konstrikcija, šlapimo susilaikymas
μ_2 (OP_{3b})	Spinalinė analgezija, kvėpavimo slopinimas, fizinė priklausomybė, žarnyno motorikos sutrikimas (pykinimas, vėmimas, obstitacijos), niežulys, bradikardija, augimo hormono išsilaisvinimas
Kappa (κ , KOP), κ_1 (OP_{2a}), κ_2 (OP_{2b}), κ_3 (OP_{2b})	Spinalinė analgezija, miozė, diurezė Nuotaikos sutrikimas (disforija), psichotomimezė Supraspinalinė analgezija
Delta (δ , OP_1)	Spinalinė ir supraspinalinė analgezija, μ receptorių funkcijos moduliacija, dopamino išsiskyrimo slopinimas, kvėpavimo dažnio suretėjimas
Sigma (σ)	Kvėpavimo dažnio suretėjimas, delyras, nuotaikos sutrikimas, haliucinacijos
Nociceptino/orfanino FQ (OP_4 , NOP)	Analgezija, nerimo slopinimas

yra vartojamas Didžiojoje Britanijoje – *Physeptone*) (1, 3, 8, 9, 13, 19, 20). Metadono biologinis prieinamumas 70–90 proc. (gali būti 40–99 proc.). Maksimali metadono koncentracija kraujyje išgėrus vaisto susidaro po 4–6 val., sušvirkštus – po 1–2 val. Metadono pasiskirstymo tūris organizme – 3,59 l/kg. Vaisto 71–87 proc. jungiasi prie baltymų. Nepakitusio metadono per inkstus išsiskiria tik 5–10 proc. Vaistas daugiausia metabolizuojamas kepenyse per citochromo P450 fermentus CYP 3A4 ir CYP 2D6 (tačiau ir kiti fermentai gali jį metabolizuoti) į neaktyvų junginį E DDP (*2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine*). Nuolat vartojant metadoną, greitėja jo metabolizmas. Egzistuoja metadono farmakokinetikos skirtumai net atskiriems žmonėms. Vyksta ir enterohepatinis metadono išsiskyrimas. Veikimo trukmė, nepriklausomai nuo metadono vartojimo būdo – apie 24 val. Sušvirkšto į raumenis vaisto pusinės eliminacijos laikas 15–40 val., išgerto – 7–65 val. Metadonas patenka per placentą (21–23). Nėščiujų, pastoviai vartojusių metadoną, naujagimiams galimi abstinencijos simptomai ir kvėpavimo slopinimo reiškiniai (23). Aprašytas vienas kūdikis, kuriam gimus EKG pastebėtas QT intervalo pailgėjimas (21). Tokiems naujagimiams reikėtų įvertinti QT trukmę ir juos atidžiau stebėti dėl galimų aritmijų. Metadono nešumo metu vartoti nerekomenduojama, jo galima skirti tik įsitikinus, kad laukiama gydymo nauda didesnė už galimą riziką vaisiui.

Metadono patenka ir į motinos pieną (24–26). Nors vaisto koncentracija piene svyruoja (21–314 ng/ml)

priklausomai nuo suvartoto metadono (24), tačiau ji yra maža, todėl vartojanti metadoną mama gali maitinti kūdikį, bet metadono dozės turi būti kiek galima mažesnės, būtina stebėti kūdikį, siekiant išvengti sedacijos (24, 26). Jei maitinanti kūdikį motina vartoja dideles metadono dozes, rekomenduojama palapsniui nutraukti žindymą siekiant išvengti kūdikio abstinencijos sindromo. Jei kūdikis gimęs su opioidų nutraukimo sindromu, jo maitinimas tokiu pienu sindromo gydymo nekeičia, tik kiek švelnina jo išreikštumą (25).

Dozavimas

Metadono dozavimas, jo keitimas yra daug sudėtingesni nei kitų opioidų (3, 11, 17, 19, 20, 27). Vaisto absorbcija, metabolizmas, analgetinis poveikis svyruoja ne tik tarp ligonių, bet ir tam pačiam individui, ypač gydymo pradžioje bei laipsniškai derinant vaisto dozę (13, 17). Netoleruojančiam opioidų ligoniui metadono pusinės eliminacijos laikas gali prailgėti nuo 24 iki 55 val. ir greičiau sukelti perdozavimo požymius. Nuolat vartojant metadoną, jo gali susikaupti kepenyse ir lėtai išsiskirti iš jų – taip prailgindamas vaisto veikimo trukmę, nepaisant mažos jo koncentracijos plazmoje (13). Jei ligonis tris dienas iš eilės nevartojo metadono, jis gali prarasti toleranciją vaistui, po to išgerta įprastinė metadono dozė gali sukelti nepageidaujamus reiškinius. Labai svarbus ir tikslus vaisto skyrimo laikas. Net paros dozė išgerta vienos dienos vakare, o kitos dienos rytą gali sąlygoti perdo-

zavimo požymius. Skiriant metadono tirpalą, nereikėtų pamiršti galimos skirtingos vaisto koncentracijos jame (1 mg/ml ir 10 mg/ml) (3, 11, 13, 17). Vartojant metadoną nėštumo metu, paros vaisto dozę rekomenduojama išgerti per kelis kartus. Taip sumažinamas šalutinis metadono poveikis vaisiui ir naujagimiui (23).

Skausmui malšinti metadonas dažniau vartojamas į raumenis po 2,5–20 mg, kas 3–4–8 val. Metadono 10 mg dozė į raumenis ekvivalentiška 10 mg morfino dozei, sušvirkštai po oda. Pradinė paros vaisto dozė neturėtų viršyti 20 mg/d. (vyresnio amžiaus ligoniams – 10 mg/d.). Dozės didinamos ne dažniau kaip kas savaitę. Prieš dozės didinimą būtina įvertinti galimą nepageidaujamų reiškinių atsiradimą. Svarbu prisiminti, kad analgetinis vienos vaisto dozės veikimas (kaip ir morfino) yra 4–8 val., tačiau pusinės eliminacijos laikas daug ilgesnis (8–59 val.) nei morfino (1–5 val.). Tai sukelia gydymo metadonu sunkumų, galimi ir jo perdozavimo simptomai. Be to, reikiamas analgetinis metadono poveikis susidaro po 3–5 dienų vartojimo, todėl metadono dozės priderinimas turi būti daug lėtesnis nei kitų opioidų (3, 13, 17, 19, 20).

Pakeičiamajam – palaikomajam gydymui paprastai skiriama geriamojo 20–200 mg metadono per parą. Pradinė vaisto dozė – 2,5–10 mg per parą. Metadono dozė, vartojant ilgai, nedidinama. Kartais ją galima mažinti (3, 11, 17, 19, 20, 27).

Mirtina metadono dozė (9) suaugusiam žmogui yra individuali, dar nežinoma ir sunkiai nustatoma. Aprašyta minimali mirtina metadono dozė yra 50 mg. Maksimali vienkartinė toleruojama metadono dozė yra 30 mg, nors perdozavimo simptomų gali atsirasti ir po 10–15 mg metadono dozės. LD₅₀ pelėms yra 40 mg/kg, beždžionėms 10–20 mg/kg metadono dozė gali sukelti mirtį sustojus kvėpavimui. Vaikams ir 10 mg metadono dozė gali būti mirtina, o 5 mg vaisto gali sukelti kvėpavimo sustojimą ir komą.

Sąveika su kitais vaistais

ŽIV infekcijai gydyti vartojami priešvirusiniai vaistai slopina metadono poveikį, todėl ligoniams gali prireikti didesnių metadono dozių (28, 32). Nepalanku kartu su metadonu vartoti vaistus, ilginančius QT_c. Tuomet reikia stebėti EKG pokyčius (29). Vartojantiems metadoną ypač pavojingas alkoholis. Metadono programoje iki 57 proc. ligonių serga alkoholizmu. Be to, šioje programoje dalyvaujantys vyrai ypač linkę piktnaudžiauti alkoholiu. Šis derinys stiprina psichopatologinius simptomus ir didina mirties riziką, todėl dažnai reikia kartu gydyti ir priklausomybę nuo alkoholio (30, 31).

Reikia vengti metadoną vartoti su kitais narkoti-

kais, benzodazepiniais, sedaciniais vaistais. Dauguma jų metabolizuojami tuo pačiu keliu per kepenų citochromo P450 izofermentinę sistemą 3A 4, todėl yra didesnė nepageidaujamų reiškinių tikimybė (13, 33).

Nepageidaujamas metadono poveikis

Nepageidaujamus poveikius sąlygoja ne tik suicidinis ar atsitiktinis metadono perdozavimas, bet individuali tolerancija vaistui, idiosinkrazija ir padidėjęs jautrumas vaistui, farmakokinetinės ar farmakodinaminės metadono savybės. Nepageidaujamo poveikio riziką didina didelė pradinė metadono dozė ar greitas jos didinimas, kepenų parenchimos ligos (metadonas metabolizuojamas išskirtinai kepenyse). Metadono toleranciją blogina kartu vartojamos centrinę nervų sistemą slopinamosios medžiagos: alkoholis, benzodiazepinai. Jie sustiprina metadono slopinamąjį poveikį kvėpavimui. Turi įtakos galimas skirtingas opioidinių receptorių, jų potipių tankis organizme, jų imlumas bei aktyvumas metadone. Svarbūs ir genetiniai veiksniai. Aprašyti ligoniai, kurie skausmo kontrolei toleravo neįprastai dideles metadono dozes (1,2 g/d.). Ypač svarbu opiatų priklausomybę turintiems ligoniams nuo heroino į pakeičiamąjį gydymą metadonu pereiti lėtai, individualiai. Tokie ligoniai į metadoną gali sureaguoti neadekvačiai, jiems net po kelių dienų gali atsirasti metadono perdozavimo klinika. Tai yra todėl, kad, priklausantiems nuo heroino, metadono pusinės eliminacijos laikas gali būti ilgesnis, metadono klirensas – sumažėjęs.

Tik pradėjus gydymą metadonu mirties rizika yra septynis kartus didesnė nei tęsiant metadono programą. Teigiama, kad jei pirmoji metadono dozė sukelia pykinimą, vėmimą, tai gali būti požymis, kad vaistą ligoniai blogiau toleruos. Buvusi tolerancija heroinui neužtikrina tolerancijos metadonui, atvirkščiai – tuomet dar dažnesni nepageidaujami metadono reiškiniai. Riziką didina ir nuolat vartojant metadoną daromos dienos pertraukos (3, 4, 9, 19, 20, 34–37).

Klinikinė metadono perdozavimo triada: centrinės nervų sistemos slopinimas, kvėpavimo slopinimas ir taškiniai, lėtai į šviesą reaguojantys vyzdžiai (3, 9, 13, 19, 20).

Centrinės nervų sistemos slopinimas įvairuoja nuo mieguistumo, stuporo ir komos. Šis poveikis susijęs su acetilcholino blokada kylančiojoje smegenų retikulinėje sistemoje. Senyvo amžiaus ir proto negalią turintiems ligoniams šis nepageidaujamas metadono poveikis pasireiškia greičiau ir ryškiau. Be to, metadonas didina intrakranijinį spaudimą.

Kvėpavimo slopinimas pasireiškia tik apie 50 proc. ligonių su centrinės nervų sistemos slopinimu, tai yra

sunkaus metadono perdozavimo požymis ir trunka apie 24–48 val. (analgetinis metadono poveikis trunka 4–6 val., antidiuretinis – 11–12 val., miozė – iki 72 val.). Mirtis nuo kvėpavimo sustojimo reta. Mažos metadono koncentracijos kraujyje mažina tik kvėpavimo tūrį, bet kvėpavimo dažnio nekeičia. Dėl kvėpavimo tūrio sumažėjimo, sumažėjusio smegenų receptorių jautrumo hipoksijai, netgi esant normaliam kvėpavimo dažniui gali būti hipoksija ir hiperkapnija. Todėl kraujo dujas reikia tirti visuomet įtarus metadono perdozavimą. Pakeičiamojo – palaikomojo gydymo metadonu pradžioje (iki 2–8 mėn.) dėl minėtų priežasčių ligoniams galima hiperkapnija, vėliau jos nelieka. Didesnės metadono koncentracijos kraujyje mažina ir kvėpavimo tūrį, ir retina kvėpavimą.

Metadono perdozavimas gali sukelti ūminį plaučių pažeidimą, ūminį respiracinio distreso sindromą, plaučių edemą. Jos mechanizmas dvejopas: plaučių alveolių epitelio bei kapiliarų endotelio pralaidumo padidėjimas (dėl hipoksinio plaučių pažeidimo) ir pleištinio slėgio plaučių kapiliaruose padidėjimas (gilesnis įkvėpimas dėl užsidariusio balso plyšio sudaro didesnę neigiamą intratorakalinį slėgį; tuomet didėja kraujo pritekėjimas į dešiniąją širdį, kartu ir į plaučius).

Miozė ir sulėtėjusi vyzdžių reakcija dėl padidėjusios III galvinio nervo branduolio cholinerginės stimuliacijos. Miozė gerai koreliuoja su metadono koncentracija kraujyje. Jei metadonui jautriems ligoniams net nedidelės vaisto dozės gali sukelti pataloginį mieguistumą ar ilgą miegą, tai miozės jos nesukels. Nereikėtų pamiršti, kad miozės gali ir nebūti. Esant giliai komai, dėl hipoksinio smegenų pažeidimo vyzdžiai gali išsiplėsti. Vyzdžių reakcija labai varijuoja vaikams. Perdozavus metadono, 17 proc. vaikų vyzdžiai normaliai reaguoja, 11 proc. – jie būna įprasto dydžio.

Ilginantys QTc poveikis (9, 19, 29, 39, 40). Didesnės metadono dozės (>120 mg/d.), ypač kartu skiriami CYP 3A4 inhibitoriai, kiti vaistai, ilginantys QTc (IA, III klasių antiaritminiai vaistai, dalis antimikrobinių vaistų, tricikliai ir su jais susiję antidepresantai ir kt.), kartu esanti hipokalemija gali pailginti QTc (moterims >470 ms, vyrams >450 ms) ir sukelti verpstinę, polimorfinę skilvelių tachikardiją (*torsade de pointes*) (43–45). 1969–2002 m. aprašyti 59 tokie atvejai (29). Verpstinė skilvelių tachikardija gali progresuoti į skilvelių virpėjimą ir sąlygoti staigią mirtį (41, 44). QT ilgėja dėl specifinės kalio kanalų blokados, ypač dėl uždelstos „lyginimo“ kalio srovės greitai aktyvuojamo komponento selektyvios blokados (I_{kr}). QT pailgėjimas rastas net naujagimiui, kurio mama nėštumo metu vartojo metadoną (21). Todėl šiuo metu, pradėjus gydymą metadonu, reikėtų laikytis šių rekomen-

dacijų (42):

Gydytojas turi informuoti ligonį apie aritmijų riziką. Gydytojas turi išsiaiškinti, ar ligoniui yra struktūrinių širdies ligų, aritmijų, apalpimų. Registruoti EKG ir matuoti QTc intervalą prieš gydymą, po to 30 dienų laikotarpiu ir kartą per metus. Jei metadono paros dozė didesnė nei 100 mg/d. ar ligoniui yra nepaaiškinami alpimai, traukuliai, EKG registruojama dažniau. Jei QTc intervalas yra ilgesnis nei 450 ms, bet trumpesnis nei 500 ms, reikia įvertinti gydymo riziką bei naudą ir EKG registruoti dažniau. Jei QTc viršija 500 ms, gydymą metadonu nutraukti arba sumažinti jo dozes, arba skirti alternatyvų gydymą. Pašalinti kitas priežastis (pvz., hipokalemiją), ilginančias QT trukmę.

Gydamosios metadono dozės taip pat gali sukelti (3, 4, 9, 19, 20) perdozavimo simptomus: slopinimą, pykinimą, vėmimą, galvos skausmą, neaiškų matymą. Po poodinio metadono sušvirkštimo aprašyta uždegiminė odos reakcija, po epidurinio – šlapimo susilankymas, po rektalinio – proktitas. Kiti nepageidaujami simptomai: haliucinacijos, minčių susipainiojimas (*confusio*), galvos svaigimas, prakaitavimas, galvos skausmai, obstipacijos, niežulys. Jie dažnesni ligoniams, turėjusiems priklausomybę nuo heroino. Paprastai praeina po 6 mėn. Vartojant metadoną. Greitas metadono dozės didinimas gali sukelti choreoatetoidinius judesius (sustiprėja dopamino išsilaisvinimas iš smegenų dryžuotojo kūno – *striatum*) (3). vartojant metadoną nėštumo metu, padidėja priešlaikinio gimdymo tikimybė (24). Po ilgalaikio metadono vartojimo į veną aprašyta retinopatija (3).

Laboratorinė metadono vartojimo diagnostika

Metadonas ir jo pagrindinis metabolitas EDDP imuniniu metodu gali būti tiriami kraujyje, šlapime, plaukuose, tulžyje. Mirusiems nuo metadono perdozavimo (vaikams ir suaugusiems) vaisto koncentracija kraujyje buvo 0,4–1,8 mg/l. Nurodoma (1), kad metadono koncentracija kraujyje 500 ng/ml yra gydomoji (jau po 1–4 dienų metadono vartojimo kraujyje randama jo 300 ng/ml) (3), 500–1000 ng/ml – didelė, 1000–2000 ng/ml – toksišinė ir didesnė nei 2000 ng/ml – mirtina. Mirusiųjų metadono koncentracija kraujyje, ypač vėliau imant bandinį, bus didesnė dėl pasyvios vaisto difuzijos iš organų į kraują. Vartojant geriamąjį metadoną, jis ypač akumuliuoja plaučiuose, mažiau – kepenyse, inkstuose, smegenyse; švirkščiant metadono į veną, jis susikaupia inkstuose, kepenyse, smegenyse. Po mirties net iš skirtingų vietų paimtas kraujo bandinys gali rodyti skirtingus duomenis, nes metadonas plazmoje ir eritrocituose pasiskirstęs nevien-

dai, be to, po mirties dar vyksta hemolizė. Tulžyje metadono koncentracija būna didesnė nei kraujyje. Jei metadono randama ir distaliniame plauko segmente, tai rodo pakartotinį metadono vartojimą. Jei vartotas švirkščiamasis metadonas, skrandyje jo nebus (9).

Gydymas

Pasireiškus nesunkioms nepageidaujamoms reakcijoms, paprastai peržiūrimas metadono dozavimas, įvertinami, koreguojami visi kiti galimi poveikiai (kartu vartojami vaistai, gretutinės ligos ir t. t.). Perdozavimo atveju svarbiausia užtikrinti kuo skubiau kvėpavimo funkciją. Jei nėra savaiminio kvėpavimo ar kvėpavimas retas (<12 k/min.), pagal situaciją atliekamas dirbtinis kvėpavimas arba taikoma ventiliacija per veido kaukę, arba endotrachėjinė intubacija ir dirbtinė plaučių ventiliacija. To galima išvengti skubiai skiriant opioidų antidotą – naloksoną. Jo pradinė dozė – 0,05 mg/kg į veną, po to vaisto švirkštimas tęsiamas infuzija (2/3 boliusinės dozės (val.)). Naloksoną galima švirkšti ir į raumenis, po oda, endotrachealiai, intralingvaliai, į kaulus. Naloksono dozę galima modifikuoti pagal kvėpavimo būklę. Dėl ilgo metadono veikimo naloksono infuziją kartais reikia tęsti net 72 val. Nutraukus naloksono švirkštimą, ligonį būtina stebėti mažiausiai 4 val. Tai būtina, nes opioidų antagonisto trumpas pusinės eliminacijos laikas (1–3 val.) ir metadono toksiškumas gali grįžti (3, 4, 9, 19, 35, 46, 47).

Ilgai veikiantys opioidų antagonistai (pvz., naltreksonas, nalmefenas) dėl ilgo metadono veikimo teoriškai būtų tinkami, tačiau nevertotini. Sunku parinkti jų dozes, o svarbiausia – jie gali sukelti ilgesnį ūminį opioidų nutraukimo sindromą, nes dažniausiai metadonas vartojamas pakeičiamajam gydymui nuo heroino priklausantiems ligoniams (35, 46, 47). Ligonius, kurių nereikia gydyti naloksonu, reikėtų stebėti 6 val. (idealu būtų stebėti 72 val.). Verpstinės skilvelių tachikardijos gydymui vartojamas magnio sulfatas, amjodaronas į veną (3, 19, 20, 41).

Metadono nutraukimo sindromas

Ilgalaikis gydymas metadonu, kaip ir kiti opioidai, sukelia fizinę priklausomybę nuo jo (3, 20, 37). Nutraukus gydymą metadonu, nutraukimo sindromas dėl vaisto farmakokinetinių savybių prasideda praėjus 1–3 dienoms po paskutinės vaisto dozės ir gali tęstis net dvi savaites (dažniau 5–7 d.). Tuo tarpu nutraukus heroiną, simptomai prasideda per 6 val. po paskutinės dozės ir tęsiasi 4–5 dienas. Nutraukimo sindromo klinika kaip ir visų opioidų yra sudirginimas, hiper-

tenzija, tachikardija, tachipnėja (neretai pykinimas, vėmimas, viduriavimas, ašarojimas, žiovulys; psichika nepakinta). Jei šį sindromą sukels naloksono sušvirkštimas, tai jis truks trumpai (apie 40–60 min., t. y. tiek, kiek veikia naloksonas), jokio gydymo nereikia. Kitais atvejais vartojami benzodiazepinai, antiemetikai.

Naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo metadoną, nutraukimo sindromas gali pasireikšti ir po 10–14 dienų (dėl heroino nutraukimo jis prasidės per pirmąsias kelias dienas po gimimo). Klinika panaši į suaugusiųjų: be minėtų simptomų gali būti prakaitavimas, drebulys, raumenų hipertonusas, traukuliai, odos dilgėlinė ir odos lupimasis. Būklė nesudaro grėsmės, jei ji nesikomplikuoja aspiracija ar dehidracija.

Mirštamumas

Literatūros duomenimis, tiek metadono perdozavimo atvejų, tiek ir mirčių nuo to pasaulyje dažnėja (1–3, 9, 10, 17, 19, 20, 31, 34–36, 48–51) (tik pavieniai autoriai to nepatvirtina). Tam yra daug priežasčių: dažnėja metadono vartojimas, receptai vaistui kartais išrašomi keliuose gydymo įstaigose, didėja nelegalus metadono įsigijimas, kartu ir jo prieinamumas; apskritai, yra jautrių opioidams žmonių; gali būti netinkama, ypač gydymo pradžioje, metadono dozuotė; dažnai metadonas pavartojamas kartu su alkoholiu, morfinu, benzodiazepinais (visi jie skatina kvėpavimo depresiją). Mirtys nuo metadono užfiksuojamos savaitgaliais, nes tuomet daugiau piktnaudžiaujama viskuo. Mirštamumui įtakos turi tai, kad žmonės, dalyvaujantys metadono programoje, yra kiek vyresni, turintys ne tik ilgą opioidų vartojimo anamnezę, bet ir gretutinių ligų. Dažniau nuo metadono žūva vyrai (net 86 proc.), nes jie viskuo dažniau piktnaudžiauja (1, 9, 30, 31, 35, 51).

Niujorke 1990–1998 m. mirčių nuo vaistų perdozavimo grupėje mirtys nuo metadono sudarė 12,6–15,8 proc. (10).

Jungtinėje Karalystėje 1993–1998 m. metinis mirčių nuo opioidų perdozavimo skaičius išaugo nuo 378 iki 909. Iš 3961 atvejo (15–54 metų žmonės) metadonui teko 49 proc. (7 proc. atvejų metadonas vartotas kartu su heroinu/morfinu) (50). 2000 m. toje pačioje šalyje mirtinų, visų psichoaktyviųjų vaistų perdozavimo grupėje metadonui teko trečioji vieta (13 proc.) (49).

JAV mirčių skaičius nuo metadono perdozavimo nuo 1999 iki 2005 m. išaugo daugiau kaip penkis kartus, t. y. nuo 786 atvejų iki 4462 (17). Jis viršija mirčių skaičių nuo kitų išrašomų narkotikų (oksikodono, hidrokodeono, fentanilo) perdozavimo (17).

Išvados

Metadonas vis plačiau vartojamas vaistas, ypač pakeičiamajam – palaikomajam gydymui. Tai vienas pa-

grindinių priklausomybės nuo opioidų gydymo būdų. Tačiau gydymas metadonu nėra visiškai saugus, todėl apie šį vaistą, jo nepageidaujamą poveikį būtina žinoti.

Methadone treatment and its dangers

Dagmara Reingardienė, Liucija Jodžiūnienė¹, Robertas Lažauskas²

Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, ¹Department of Intensive Care, Kaunas District Hospital, ²Department of Physiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: methadone; opiates; overdose.

Summary. Methadone is a long-acting synthetic opioid with high affinity for various opioid receptors, especially for μ -opioid receptors. Methadone has been used as a successful pharmacologic intervention for the treatment of heroin dependence and acute and chronic pain. This treatment is effective for opiate addiction, reducing morbidity and mortality associated with heroin use. However, overdosing with methadone has become a growing phenomenon because of the increased availability of this drug. Patients enrolled in a methadone maintenance treatment program may become physically dependent and may experience methadone withdrawal symptoms. In this review article, there are discussed about pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methadone, clinical symptoms of its overdose, dosage problems, detection of methadone in biological samples, treatment, and causes of methadone overdose-related deaths.

Correspondence to D. Reingardienė, Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: minde@elen.ktu.lt

Literatūra

- Pirnay S, Borron SW, Giudicelli CP, Tourneau J, Baud FJ, Ricordel I. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 2004;99:978-88.
- Kintz P, Villain M, Dumestre-Toulet V, Capolaghi B, Cirimele V. Methadone as a chemical weapon. Two fatal cases involving babies. *Ther Drug Monit* 2005;27:741-3.
- Nelson LS. Opioids. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. New York: McGraw – Hill. Medical Publishing Division; 2006. p. 590-613.
- LoVecchio FDO, Pizon A, Riley B, Sami A, D'Incognito C. Onset of symptoms after methadone overdose. *Amer J Emerg Med* 2007;25:57-9.
- Fingelkurts AA, Kahkonen S, Fingelkurts AA, Kivisaari R, Borisov S, Puuskari V, et al. Composition of EEG oscillations and their temporal characteristics: methadone treatment. *Int J Psychophysiol* 2007;64:130-40.
- Axelrod DJ, Reville B. Using methadone to treat opioid-induced hyperalgesia and refractory pain. *J Opioid Manag* 2007;3:113-4.
- Terpening CM, Johnson WM. Methadone as an analgesic: a review of the risks and benefits. *W V Med J* 2007;103:14-8.
- Fredheim OMS, Borchgrevink PC, Klepstad P, Kaasa S, Dale O. Long-term methadone for chronic pain: a pilot study of pharmacokinetic aspects. *Eur J Pain* 2007;11:599-604.
- Wolff K. Characterization of methadone overdose: clinical consideration and the scientific evidence. *Ther Drug Monit* 2002;24:457-70.
- Bryant WK, Galea S, Tracy M, Markham Piper T, Tardiff KJ, Vlahov D. Overdose death attributed to methadone and heroin in New York City, 1990–1998. *Addiction* 2004;99:846-54.
- Schwartz RP, Brooner RK, Montoya ID, Currens M, Hayes M. A 12-year follow-up of a methadone medical maintenance program. *Amer J Addictions* 1999;8:293-9.
- Trafton JA, Ramani A. Methadone: a new old drug with promises and pitfalls. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:24-30.
- Cohen MR, Smetzer JL. Keeping patients safe from iatrogenic methadone overdoses. *Hospital Pharmacy* 2008;43:353-8.
- Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:632-41.
- Gallagher R. Methadone: an effective, safe drug of first choice for pain management in frail older adults. *Pain Med* 2009;10:287-8.
- Manchikanti L, Manchikanti KN, Pampati V, Cash KA. Prevalence of side effects of prolonged low or moderate dose opioid therapy with concomitant benzodiazepine and for antidepressant therapy in chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2009;12:259-67.
- Kennedy EM, Rockefeller JD. Methadone-associated overdose deaths. Factors contributing to increased deaths and efforts to prevent them. United States Government Accountability Office (GAO). 2009 March, p. 1-51. Available from: URL: <http://www.gao.gov/new.items/d09341.pdf>
- Michels II, Sander G, Stöver H. Practice, problems and perspectives of opioid substitution treatment (OST) in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheits-*

- schutz 2009;52:111-21.
19. Bouchard NC, Nelson LS. Opioids. In : Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Textbook of critical care. 5th ed. USA: Elsevier Saunders; 2005. p. 1703-10.
 20. Hahn IH, Nelson LS. Opioids. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW. Critical care toxicology. USA: Elsevier Mosby; 2005. p. 611-9.
 21. Hussain T, Ewer AK. Maternal methadone may cause arrhythmias in neonates. *Acta Paediatr* 2007;96:768-9.
 22. Vucinovic M, Roje D, Vucinovic Z, Capkun V, Bucat M, Banovic I. Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience. *Yonsei Med J* 2008;49:705-13.
 23. Jansson LM, Dipietro JA, Velez M, Elko A, Knauer H, Kivlighan KT. Maternal methadone dosing schedule and fetal neurobehaviour. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:29-35.
 24. Jansson LM, Choo RE, Harrow C, Velez M, Schroeder JR, Lowe R, et al. Concentrations of methadone in breast milk and plasma in the immediate perinatal period. *J Hum Lact* 2007;23:184-90.
 25. Liu AJW, Nahan R. Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics* 2008;121:869.
 26. Glatstein MM, Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Koren G. Methadone exposure during lactation. *Can Fam Physician* 2008;54:1689-90.
 27. DeBattista Ch, Schatzberg AF. The black book of psychotropic dosing and monitoring 2005. USA: MBL Communications, Inc.; 2005. p. 16-20, 44-5.
 28. Vlahov D, O'Driscoll P, Mehta SH, Ompad DS, Gern R, Galai N, et al. Risk factors for methadone outside treatment programs: implications for HIV treatment among injection drug users. *Addiction* 2007;102:771-7.
 29. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Amer Heart J* 2007;153:891-9.
 30. Teplin D, Raz B, Daiter J, Varenbut, Plater-Zyberk C. Screening for alcohol use patterns among methadone maintenance patients. *Amer J Drug Alcohol Abuse* 2007;33:179-83.
 31. Stenbacka M, Beck O, Leifman A, Romelsjo A, Helander A. Problem drinking in relation to treatment outcome among opiate addicts in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Rev* 2007;26:55-63.
 32. Prosser JM, Mills A, Rhim ES, Perrone J. Torsade de pointes caused by polypharmacy and substance abuse in a patient with human immunodeficiency virus. *Int J Emerg Med* 2008;1:217-20.
 33. Armstrong SC, Wynn GH, Sandson NB. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics. *Psychosomatics* 2009;50:169-76.
 34. Fugelstad A, Stenbacka M, Leifman A, Nylander M, Thiblin I. Methadone maintenance treatment: the balance between life-saving treatment and fatal poisoning. *Addiction* 2007;102:406-12.
 35. Atdjian S, Dhopes V, Yu E, Fudala PJ. Methadone overdose in an opiate-naive patient. *Amer J Addict* 1999;8:170-1.
 36. Kerr T, Fairbairn N, Tyndall M, Marsh D, Li K, Montaner J, et al. Predictors of non-fatal overdose among a cohort of polysubstance-using injection drug users. *Drug Alcohol Dependence* 2007;87:39-45.
 37. Burns L, Mattick RP, Lim K, Wallace C. Methadone in pregnancy: treatment retention and neonatal outcomes. *Addiction* 2007;102:264-70.
 38. Wang D, Teichtahl H, Goodman C, Drummer O, Grunstein RR, Kronborg I. Subjective daytime sleepiness and daytime function in patients on stable methadone maintenance treatment: possible mechanisms. *J Clin Sleep Med* 2008;4:557-62.
 39. Ehret GB, Desmeules JA, Broers B. Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacology. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:289-303.
 40. Routhier DD, Katz KD, Brooks DE. QTc prolongation and torsades de pointes associated with methadone therapy. *J Emerg Med* 2007;32:275-8.
 41. Stringer J, Welsh C, Tomasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:825-33.
 42. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MCP. QT_c interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* 2009;150:387-95.
 43. Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MCP. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007;167:2469-75.
 44. Krantz MJ. Heterogeneous impact of methadone on the QT_c interval: what are the practical implications? *J Addict Dis* 2008;27:1-4.
 45. Athanasos P, Farquharson AL, Compton P, Psaltis P, Hay J. Electrocardiogram characteristics of methadone and buprenorphine maintained subjects. *J Addict Dis* 2008;27:31-5.
 46. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/Naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs* 2009;69:577-607.
 47. Gibson AE, Degenhardt LJ. Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. *Drug Alcohol Rev* 2007;26:405-10.
 48. Shah N, Lathrop SL, Landen MG. Unintentional methadone-related overdose death in New Mexico (USA) and implications for surveillance, 1998–2002. *Addiction* 2004;100:176-88.
 49. Webb L, Oyefeso A, Schifano F, Cheeta S, Pollard M, Ghodse AH. Cause and manner of death in drug-related fatality: an analysis of drug-related deaths recorded by coroners in England and Wales in 2000. *Drug Alcohol Depend* 2003;72:67-74.
 50. Hickman M, Madden P, Henry J, Baker A, Wallace C, Wakefield J, et al. Trends in drug overdose deaths in England and Wales 1993-98: methadone does not kill more people than heroin. *Addiction* 2003;98:419-25.
 51. Oyefeso A, Ghodse H, Clancy C, Corkery J, Goldfinch R. Drug abuse-related mortality: a study of teenage addicts over a 20-year period. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:437-41.

*Straipsnis gautas 2007 10 01, priimtas 2009 05 05
Received 1 October 2007, accepted 5 May 2009*