

# 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.<sup>[1]</sup>

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,...).<sup>[1]</sup>

## 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.<sup>[1]</sup>

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.<sup>[1]</sup>

## 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 zapříčinilo 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.<sup>[1]</sup>

## 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<sup>[1]</sup>

## 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).<sup>[2]</sup>

### **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.<sup>[3]</sup>

Upraveno a doplněno podle N. C. Singh, Manual of Pediatric Critical Care<sup>[4]</sup>

## **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.<sup>[3]</sup>

## **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).<sup>[5][6]</sup>

## **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**.<sup>[5][6]</sup>

## 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).<sup>[5]</sup>

## 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.<sup>[5][7]</sup>

## 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).<sup>[2]</sup>

## Léčba

Konzultace s TIS na telefonních linkách **224 919 293** a **224 915 402**.<sup>[1]</sup>

**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.<sup>[1]</sup>

V rámci podpůrné léčby je nutná monitorace základních vitálních funkcí a parametrů vnitřního prostředí.<sup>[2]</sup>

## 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<sup>[1]</sup>

## Výplach žaludku

Indikován pouze po požití toxikologicky velmi závažných léků v dávkách, které pacienta významně ohrožují na zdraví či na životě.<sup>[1]</sup> 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.<sup>[4]</sup> 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 %.<sup>[2]</sup>

## 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).<sup>[1][2]</sup>

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

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


## 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 dosi, 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.<sup>[1]</sup>

## 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.<sup>[4]</sup>

## Podání antidota

Požitý lék	Indikace	Antidotum <sup>[4][1]</sup>	
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 střeční obsah nebo obsah s přítomností aktivního uhlí.<sup>[1]</sup>

## 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.<sup>[2]</sup>

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).<sup>[1]</sup>

## 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.<sup>[8]</sup>

## 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.