



Praca kazuistyczna
Case reports

Rafał Skowronek¹, Marek Krzystanek²

Nagły zgon w trakcie terapii zastępczej metadonem – opis przypadku i przegląd literatury*

Sudden death during methadone replacement therapy – case report and literature review*

1. Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Metadon to pochodna difenylopropylaminy, wiążąca się z receptorami opioidowymi, która znalazła zastosowanie w programach leczenia zespołu abstynencji u osób uzależnionych od opioidów oraz w programach substytucyjnych. Celem pracy jest opis przypadku nagłego zgonu osadzonego w trakcie terapii substytucyjnej metadonem z praktyki opiniodawczej autorów oraz przegląd literatury. 41-letni mężczyzna obciążony wieloletnim wywiadem nadużywania substancji psychoaktywnych, zwłaszcza heroiny, odbywający karę pozbawienia wolności, po konsultacji w poradni leczenia uzależnień rozpoczął terapię zastępczą metadonem. W kolejnych dniach przyjął dwie dawki leku (po 50 mg). W nocy podczas obchodu stwierdzono zgon osadzonego. Badania toksykologiczne krwi wykazały obecność metadonu w stężeniu terapeutycznym 816 ng/ml. Obecnie uważa się, że nawet terapeutyczne stężenie metadonu zwiększa ryzyko nagłej śmierci sercowej, zwłaszcza u osób predysponowanych (np. obciążonych patologią strukturalną mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu pracy serca, z hipokaliemią, niewydolnością wątroby).

Słowa kluczowe: uzależnienie od opiatów, terapia substytucyjna, interakcje lekowe

* Praca była prezentowana w formie posteru podczas XXXVI Konferencji Toksykologów Sądowych, Olsztyn, 6-8.05.2019 r.

* The work was presented in the form of a poster during the XXXVI Conference of Forensic Toxicologists, Olsztyn, May 6-8, 2019.

Abstract

Methadone is a diphenylpropylamine derivative that binds to opioid receptors and has been used in drug abstinence and substitution treatment programs. The aim of the study is to describe a case of sudden death of a prisoner during methadone substitution therapy from the authors' medico-legal consulting practice and to review the literature. A 41-year-old male with a long history of abuse of psychoactive substances, especially heroin, serving a prison sentence, after consultation in the addiction treatment clinic, started methadone substitution therapy. In the following days he took two doses of the drug (50 mg each). The prisoner was pronounced dead during the night. Blood toxicology tests showed the presence of methadone at the therapeutic concentration of 816 ng/ml. Currently, it is believed that even the therapeutic concentration of methadone increases the risk of sudden cardiac death, especially in predisposed patients (e.g. with structural pathologies of the myocardium, cardiac arrhythmias, hypokalemia, and liver failure).

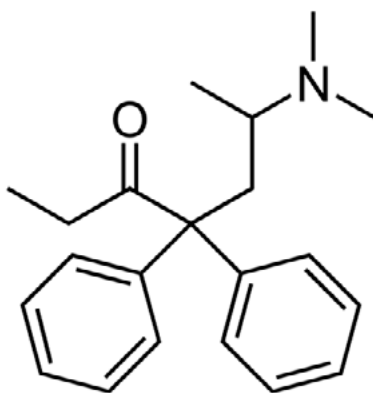
Key words: opiate addiction, substitution therapy, drug interactions

Wstęp

Metadon to pochodna difenylopropylaminy, wiążąca się z receptorami opioidowymi, o zróżnicowanej, osobniczo zmiennej farmakokinetyce (Ryc. 1). Jest silnym i długo działającym lekiem, stosowanym w premedykacji, analgezji pooperacyjnej, a także w leczeniu bólu nowotworowego [1].

Introduction

Methadone is a diphenylpropylamine derivative that binds to opioid receptors of diversified and individually variable pharmacokinetics (Fig. 1). It is a strong, long-acting drug applied in premedication, postoperative analgesia, and also in cancer pain treatment [1].



Rycina 1. Struktura chemiczna metadonu
Figure 1. Chemical structure of methadone

Długi czas działania ($T_{1/2}$ od 15 do 50 godzin, średnio ok. 22 godzin) po doustnej podaży, pozwalający na podawanie leku tylko raz na dobę, wykorzystano również w programach leczenia zespołu abstynencji u osób uzależnionych od opioidów oraz w ramach programu leczenia substytucyjnego, którego ramy określa Ustawa o Przeciwdziałaniu Nar-

A long duration of drug action time ($T_{1/2}$ from 15 to 50 hours, averaging about 22 hours) after oral intake, allowing drug administration only once every 24 hours, was also used in drug abstinence treatment programs for opioid addicted persons, and in substitution treatment programs, the framework of which is stipulated by the Act of Counter-

komanii (Dz.U. 2020 poz. 2050, ze zmianami w Dz.U. 2022 poz. 764). Na świecie początki tzw. programów metadonowych sięgają wczesnych lat 60-tych XX wieku a w Polsce – roku 1993 [1, 2].

Działanie przeciwbólowe tego leku jest zbliżone, ale kilkukrotnie silniejsze od klasycznego leku, jakim jest morfina [3]. Droga podania wyraźnie wpływa na siłę działania analgetycznego. Pojawia się ono po 10–20 minutach od podania parenteralnego (pozajelitowego) oraz po 30–60 minutach od podania doustnego. Metadon charakteryzuje się zróżnicowaną farmakokinetyką. Mierzalne wartości stężenia metadonu we krwi stwierdzone są po 10 min od podania podskórnego, a po 30 min od podania doustnego. Maksymalne stężenie we krwi uzyskuje po 1,5–3 h od podania doustnego. Czas półtrwania metadonu w osoczu jest osobniczo zróżnicowany wynosi od 15 do 50 godzin, średnio ok. 22 godzin. Metadon w 88% wiąże się z białkami osocza, w 44% z albuminami, w 17% z γ -globulinami, 5% z α - i β -globulinami. Znaczna część przyjętego metadonu ulega zdeponowaniu w tkankach w postaci niezmienionej, skąd uwalniana jest stopniowo do krwioobiegu [1].

Głównym szlakiem metabolicznym jest N-demetylacja w wątrobie, prowadząca do powstania metabolitu EDDP w wyniku spontanicznej cyklizacji. Nieczynne farmakologicznie metabolity metadonu są wydalane z żółcią i z moczem. Jedynie 10% przyjętej dawki wydalą się w postaci niezmienionej. Wpływ sedatywny metadonu jest słabszy od morfiny. Metadon łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Przenika także przez łożysko oraz do mleka [4].

Celem pracy jest opis przypadku nagłego zgonu osadzonego w trakcie terapii substytucyjnej metadonem z praktyki opiniodawczej (aktowej) autorów oraz przegląd literatury. Sprawa została do nas skierowana w związku z podejrzeniem zaistnienia tzw. błędu medycznego w leczeniu pacjenta.

Według wiedzy autorów, w polskich zakładach medycyny sądowej odnotowano wiele przypadków nagłej śmierci osób odbywających terapię substytucyjną, u których stwierdzono metadon i inne leki. Poniższy przypadek wyróżnia się jednak tym, że pacjent krótko przed śmiercią przebywał w warunkach „kontrolowanych” tj. w zakładzie karnym a oznaczo-

acting Drug Addiction (Journal of Laws of 2020, item 2050, as amended in Journal of Laws of 2022, item 764). The origins of the so called methadone programs worldwide can be traced as early as in the 1960s, whereas in Poland – in 1993 [1, 2].

Analgesic effect of this drug is approximately equivalent but multiple times stronger than the classic drug which is morphine [3]. The means of drug administration clearly influences the strength of analgesic effect. It appears 10–20 minutes as of parenteral (extraintestinal) administration, and 30–60 minutes as of oral administration. Methadone is characterized by diversified pharmacokinetics. Measurable values of methadone concentration in blood are noted 10 minutes as of subcutaneous administration, and 30 minutes as of oral administration. Maximum concentration in blood is obtained 1.5–3 h as of oral administration. Half-life of methadone in plasma is individually variable from 15 to 50 hours, with an average of about 22 hours. Methadone binds in 88% to plasma proteins, in 44% to albumins, in 17% to γ -globulins, in 5% to α - and β -globulins. Significant part of ingested methadone is deposited in tissues in an unchanged form, from where it is gradually released into the bloodstream [1].

The main metabolic pathway is N-demethylation in the liver leading to the generation of methadone metabolite (EDDP) as a result of spontaneous cyclization. Pharmacologically inactive methadone metabolites are eliminated with bile and urine. Only 10% of dosage taken is eliminated in an unchanged form. The sedative influence of methadone is weaker than that of morphine. Methadone is easily absorbed from the digestive tract. It also permeates the placenta and into the milk [4].

The aim of the study is to describe a case of sudden death of a prisoner during methadone substitution therapy from the authors' medico-legal consulting practice and to review the literature. The case has been referred to the present authors in connection with the suspicion of occurrence of the so called medical error in the patient treatment.

According to the authors' knowledge, in Polish institutes of forensic medicine, numerous cases have been noted of sudden death of persons during substitution therapy, in whom the presence of methadone and other drugs has been confirmed. The distinguishing feature of the case described below is,

ne stężenie metadonu mieściło się w zakresie stężeń uznawanych za terapeutyczne.

Opis przypadku

Okoliczności śmierci

41-letni mężczyzna obciążony wieloletnim wywiadem nadużywania substancji psychoaktywnych, z przewagą heroiny, odbywający karę pozbawienia wolności, po konsultacji w poradni leczenia uzależnień rozpoczął terapię zastępczą metadonem. W kolejnych dniach przyjął dwie dawki leku (po 50 mg). W związku z objawami niepokoju i pobudzenia psychoruchowego był konsultowany przez zakładowego lekarza psychiatrę, który przepisał mu dodatkowo: chlorproteksen, hydroksyzynę i ketoprofen, oraz zalecił umieszczenie w celi monitorowanej. Według zeznań współosadzonego i personelu więziennego oraz zapisów monitoringu więziennego, mężczyzna zachowywał się normalnie. W nocy podczas obchodu stwierdzono brak funkcji życiowych i mimo podjętej akcji resuscytacyjnej zgon osadzonego (Ryc. 2).

however, the fact that the patient shortly prior to his death was staying in “controlled” conditions, i.e. in prison, and the indicated methadone concentration was within the range of concentrations considered as therapeutic.

Case report

Circumstances of death

A 41-year-old male with a long history of abuse of psychoactive substances, with heroin predominating, serving a prison sentence, after consultation in the addiction treatment clinic, started methadone substitution therapy. In the following days he took two doses of the drug (50 mg each). Due to symptoms of anxiety and psychomotor agitation, the patient was referred to the prison psychiatrist who additionally prescribed chlorprothixene, hydroxyzine and ketoprofen and recommended placing the patient in a monitored cell. According to the evidence given by the fellow inmate and prison staff and based on prison surveillance records, the patient behaved in a normal fashion. During the night round, the patient showed no vital functions and despite the undertaken resuscitation procedures, the patient was pronounced dead (Fig. 2).



Rycina 2. Miejsce ujawnienia zwłok osadzonego

Figure 2. The place where the body of the prisoner was disclosed

Badanie pośmiertne zwłok

Ogłędziny i sekcja zwłok nie pozwoliły na ustalenie przyczyny zgonu. Wykazały jedynie cechy śmierci nagłej z wykładnikami ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej – przekrwieniem narządów wewnętrznych i obrzękiem płuc, niewielkie zrosty w lewej jamie opłucnowej, obecność treści żołądkowej w drogach oddechowych bez cech głębokiej aspiracji, oraz ślady po prowadzonych działaniach ratowniczych (ślady po wkłuciach dożylnych, złamanie mostka i kilku żeber).

Zlecone badania histopatologiczne wykazały: w sercu – fragmentację, segmentację i ogniskową falistość włókien mięśniowych, włóknienie okołonaczyniowe o niewielkim nasileniu (w barwieniu AZAN), obrzęk podścieliska i zastój żylny, w płucach – obrzęk i zastój krwi żylny, w nerkach – zastój krwi żylny, w wątrobie – przewlekłe zapalenie dróg żółciowych i wokół nich, zastój krwi żylny, w trzustce – autolizę, w żołądku – przewlekłe zapalenie błony śluzowej o małym nasileniu, przekrwienie bierne, w mózdzku – obrzęk i zastój krwi żylny, w mózgu – obrzęk i zastój krwi żylny.

Badania dodatkowe

We krwi zmarłego metodą chromatografii gazowej, techniką *headspace* nie stwierdzono obecności alkoholu etylowego. Poszerzone badania toksykologiczne krwi metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC-MS/MS) wykazały natomiast obecność kilku ksenobiotyków. Wyniki zebrano w Tabeli I.

Post-mortem examination

External and internal post-mortem examination failed to establish the cause of death. What was only demonstrated were features of sudden death with exponents of acute cardiopulmonary failure – congestion of internal organs and pulmonary edema, minor adhesions in the left pleural cavity, the presence of gastric contents in the airway without features of deep aspiration, and traces of rescue procedures conducted (traces of intravenous injections, a fracture of the sternum and several ribs).

The ordered histopathological examinations demonstrated the following: in the heart – fragmentation, segmentation and focal waviness of muscle fibers, perivascular fibrosis of minor severity (in AZAN staining), stromal edema and venous stasis; in the lungs – edema and venous blood stasis; in the kidneys – venous blood stasis; in the liver – chronic inflammation in and around the bile ducts, venous blood stasis; in the pancreas – autolysis, in the stomach – chronic mucositis of low intensity, passive congestion; in the cerebellum – edema and venous blood stasis; in the brain – edema and venous blood stasis.

Additional examinations.

No ethanol was detected in the deceased's blood by gas chromatography using the headspace technique. However, extended toxicological examination of the blood by liquid chromatography coupled with mass spectrometry (LC-MS/MS) revealed the presence of several xenobiotics. The results are summarized in Table I.

Tabela I. Wyniki badań toksykologicznych krwi i moczu metodą LC-MS/MS. Stężenia podano w ng/ml. W nawiasach kwadratowych podano stężenia terapeutyczne (dla diazepam, hydroksyzyny i metadonu) oraz subterapeutyczne (dla chlorprotiksenu, karbamazepiny i ketoprofenu)

Table I. Results of toxicological examination of blood and urine by LC-MS/MS. Concentrations are given in ng/ml. Therapeutic (for diazepam, hydroxyzine and methadone) and subtherapeutic (for chlorprothixene, carbamazepine and ketoprofen) concentrations are given in square brackets

	Diazepam Diazepam	Chlorprotiksen Chlorprothixene	Karbamazepina Carbamazepine	Ketoprofen Ketoprofen	Hydroksyzyna Hydroxyzine	Metadon Methadone
Krew / Blood	20 [20-2000]	11 [<30]	600 [<4000]	100 [<1000]	100 [7-100]	816 [75-1100]
Mocz / Urine						1100

We krwi nie stwierdzono obecności metabolitu metadonu – EDDP, który stwierdzono w moczu w stężeniu 3000 ng/ml. Nie odnotowano obecności głównego metabolitu hydroksyzyny – cetyryzyny, który wykazuje aktywność biologiczną.

Ostatecznie przyjęto, że przyczyną śmierci mężczyzna była ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa bez uchwytnego podłoża morfologicznego – nagły zgon czynnościowy w przebiegu działania kilku leków psychotropowych, z wiodącą rolą metadonu. Nie wykluczono, że mogła wystąpić trudna do wcześniejszego przewidzenia interakcja leków.

W postępowaniu personelu medycznego, w tym lekarza psychiatry zlecającego terapię osadzonemu, nie dopatrzone się nieprawidłowości lub zaniedbań, które skutkowałyby narażeniem pacjenta na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu.

Dyskusja

Metadon proponuje się narkomanom o długiej historii uzależnienia od opiatów, u których zawiodły inne metody leczenia. Lek ten od innych narkotyków różni się tym, że przy stosowaniu doustnym praktycznie nie daje efektu odurzenia, nie upośledza zdolności motorycznych, nie ogranicza zdolności intelektualnych. Osoba będąca pod jego działaniem może normalnie funkcjonować [2].

W trakcie leczenia początkowo wymagane jest codzienne zgłaszanie się po metadon i przyjmowanie go w formie rozpuszczonej obecności personelu. Wraz z postępem terapii następuje wydawanie leku do domu. Liberalizacja programu leczenia metadonem spowodowała zmniejszenie kontroli nad jego dystrybucją, pojawił się on na „czarnym rynku”. Zaczęto odnotowywać przypadki zatruc, w tym śmiertelnych [5, 6]. Dotyczyły one przede wszystkim narkomanów uzależnionych od opiatów, nie uczestniczących w leczeniu substytucyjnym. Odnotowano także zgony narkomanów łamiących zasady abstynencji obowiązującej w programach metadonowych [2].

Opisane w literaturze stężenia metadonu zawierają się w przedziałach: terapeutyczne 0,075–1,1 µg/ml; toksyczne – 0,2–2,0 µg/ml a śmiertelne – 0,4–1,8 µg/ml [7-9]. Stężenie odnotowane w naszym przypadku mieściło się w zakresie stężeń terapeutycznych.

The methadone metabolite EDDP, which was found in urine at a concentration of 3000 ng/ml, was not detected in blood. The presence of the main metabolite of hydroxyzine – cetirizine, which demonstrates biological activity, failed to be noted.

It was ultimately assumed that the cause of the man's death was acute cardiopulmonary failure with no discernible morphological basis – a sudden functional death in the course of activity of several psychotropic drugs, with methadone playing a leading role. It was not ruled out that there may have been a drug interaction that was difficult to predict in advance.

There were no irregularities or omissions in the conduct of the medical staff, including the psychiatrist ordering therapy for the inmate, which would have resulted in the patient's exposure to imminent danger of loss of life or serious injury to health.

Discussion

Methadone is offered to drug addicts with a long history of opiate addiction in whom other treatments have failed. This drug differs from other drugs in that, when used orally, it has virtually no intoxicating effect, does not impair motor skills, and does not limit intellectual ability. A person under its influence can function normally [2].

Initially, in the course of treatment, daily reporting for methadone is required and it is taken in a dissolved form in the presence of staff. As treatment progresses, home dispensing of the drug occurs. The liberalization of the methadone treatment program has resulted in less control over its distribution; it has appeared on the “black market.”

Cases of poisoning, including fatalities, started to be reported [5, 6]. They primarily concerned opiate-dependent drug addicts who did not participate in substitution treatment. Deaths of drug addicts violating the abstinence rules of methadone programs were also reported [2].

Methadone concentrations described in the literature are in the following ranges: therapeutic 0.075–1.1 µg/ml; toxic – 0.2–2.0 µg/ml and lethal – 0.4–1.8 µg/ml [7-9]. The concentration recorded in the present case was within the range of therapeutic concentrations. According to the available current medical literature, methadone, like virtually all medicinal

Według dostępnej, aktualnej literatury medycznej metadon, podobnie jak praktycznie wszystkie stosowane w medycynie preparaty lecznicze, może wchodzić w interakcje z innymi lekami, czy też szerzej – ksenobiotykami, na co w analizowanym przypadku zwrócił uwagę obducent [1, 10].

W Tabeli II przedstawiono najważniejsze, potencjalne interakcje metadonu z innymi stwierdzonymi substancjami.

preparations used in medicine, can interact with other drugs or, more broadly, xenobiotics, as the forensic physician pointed out in this case [1, 10].

Table II shows the most important potential interactions of methadone with other substances found.

Tabela II. Najważniejsze, potencjalne interakcje metadonu z innymi stwierdzonymi substancjami. W ocenie interakcji wykorzystano m.in. takie gotowe narzędzia jak Drug Interactions Checker (https://www.drugs.com/drug_interactions.html), <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm> oraz <http://bil.aptek.pl/servlet/interakcje/calc?>

Table II. The most important potential interactions of methadone with other substances found. For the assessment of interactions the following ready-made tools have been used, among others, Drug Interactions Checker (https://www.drugs.com/drug_interactions.html), <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm> and <http://bil.aptek.pl/servlet/interakcje/calc?>

	Diazepam Diazepam	Chlorprotiksen Chlorprothixene	Karbamazepina Carbamazepine	Ketoprofen Ketoprofen	Hydroksyzyna Hydroxyzine
Metadon	Interakcje głównie o charakterze farmakodynamicznym. Nasilenie sedacji, ryzyko hipotensji, śpiączki, depresji oddechowej a nawet śmierci.	Interakcje głównie o charakterze farmakodynamicznym. Nasilenie sedacji, ryzyko hipotensji, śpiączki, depresji oddechowej a nawet śmierci.	Interakcje głównie o charakterze farmakokinetycznym. Indukcja CYP450 przez karbamazepinę może skutkować obniżeniem stężenia metadonu i osłabieniem jego działania. Ryzyko rozwoju objawów odstawiennych.	Brak istotnych interakcji	Interakcje głównie o charakterze farmakodynamicznym. Nasilenie senności i sedacji, ryzyko hipotensji i arytmii, śpiączki, depresji oddechowej a nawet śmierci.
Methadone	Interactions mainly of pharmacodynamic nature. Increased sedation, risk of hypotension, coma, respiratory depression and even death.	Interactions mainly of pharmacodynamic nature. Increased sedation, risk of hypotension, coma, respiratory depression and even death.	Interactions mainly of pharmacodynamic nature. Induction of CYP450 by carbamazepine may result in decreased methadone concentration and attenuation of its effect. Risk of developing withdrawal symptoms.	No significant interactions	Interactions mainly of pharmacodynamic nature. Increased drowsiness and sedation, risk of hypotension and arrhythmia, coma, respiratory depression and even death.

Metadon jest metabolizowany przede wszystkim przy udziale izoenzymów cytochromu P450 [10, 11]. Główna rola przypada enzymowi CYP2B6, z istotną rolą enzymu CYP3A4 i mniejszą CYP2D6. Powoduje to istotne interakcje metadonu z innymi lekami, które hamują lub zwiększają aktywność wymienionych izoenzymów, a zwłaszcza CYP3A4 i CYP2B6. Interakcje te mogą być przyczyną wystąpienia bradykardii, zaburzeń nastroju oraz depresji ośrodka oddechowego.

Methadone is metabolized primarily by cytochrome P450 isoenzymes [10, 11]. The major role being that of the CYP2B6 enzyme, with an important role of the CYP3A4 enzyme and a smaller one of CYP2D6. This results in significant interactions of methadone with other drugs that inhibit or increase the activity of the aforementioned isoenzymes, especially that of CYP3A4 and CYP2B6. These interactions may cause bradycardia, mood disorders and respiratory center depression.

Podsumowując najważniejsze interakcje, metadonu nie należy podawać z pochodnymi benzodiazepiny ze względu na zwiększenie jego toksyczności w mechanizmie farmakodynamicznym (bradykardia, zaburzenia snu, depresja, zastój moczu, depresja ośrodka oddechowego i kaszlowego). Należy również ostrożnie kojarzyć metadon z trójpięścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, ponieważ metadon, wpływając na farmakokinetykę poprzez hamowanie aktywności CYP2D6, zaburza ich metabolizm. Barbiturany wprawdzie redukują stężenie metadonu we krwi, ale jednocześnie wchodzi w silną interakcję synergistyczną (toksyczną) w zakresie depresyjnego działania na OUN. W przypadku fenytoiny czy karbamazepiny występują inne niekorzystne symptomy interakcji, m.in. silny zespół odstawienia. Metadon może hamować także metabolizm leków beta-adrenolitycznych, neuroleptyków oraz słabych opioidów (kodeina, dihydrokodeina, tramadol), zwiększając ryzyko występowania działań niepożądanych [10, 11].

Lekarz klinicysta nigdy nie jest w stanie przewidzieć w 100% indywidualnej reakcji pacjenta na zlecony przez siebie lek. Jedynym sposobem weryfikacji wrażliwości, tolerancji i skuteczności leku jest jego zaordynowanie i obserwacja stanu klinicznego chorego. Dotyczy to również osób uzależnionych od narkotyków, których enzymy metabolizujące leki podlegają przez wiele lat zróżnicowanym wpływom o charakterze indukcji (stymulacji) i inhibicji (hamowaniu) poprzez przyjmowane ksenobiotyki.

Dawka metadonu optymalna dla pacjenta jest bardzo zróżnicowana, dlatego też dobiera się ją indywidualnie [1, 8, 9]. Wynosi ona średnio około 80 mg/dobę, ale obserwuje się duże różnice osobnicze w tym zakresie. U niektórych pacjentów wystarczającą dawką jest 20 mg/dobę, natomiast część osób szybko metabolizujących metadon musi otrzymywać dawki dobowe liczone nawet w setkach miligramów.

Dodatkową trudnością w interpretacji stężeń leków w materiale biologicznym pobranym podczas sekcji zwłok pacjenta jest wpływ procesów tanatobiochemicznych zachodzących w organizmie po śmierci, zwłaszcza procesów tzw. redystrybucji pośmiertnej, czyli przemieszczania się leku między tzw. kompartmentami (przedziałami) ustroju wraz z upływem czasu [12]. Skutkuje to m.in. tym, że

Summarizing the most important interactions, methadone should not be administered with benzodiazepine derivatives due to an increase in its toxicity within pharmacodynamic mechanism (bradycardia, sleep disorders, depression, urinary stasis, respiratory and coughing center depression). Methadone should also be cautiously coupled with tricyclic antidepressants, since methadone by affecting pharmacokinetics through inhibiting CYP2D6 activity, interferes with its metabolism. Although barbiturates reduce methadone blood concentrations, they also have a strong synergistic (toxic) interaction in terms of depressant effect on the CNS. In the case of phenytoin or carbamazepine, there are other adverse interaction symptoms, among others, a severe withdrawal syndrome. Methadone may also inhibit the metabolism of beta-blockers, neuroleptics and weak opioids (codeine, dihydrocodeine, tramadol), increasing the risk of side effects [10, 11].

A clinician can by no means ever fully predict a patient's individual response to a drug that they have prescribed. The only way to verify the sensitivity, tolerance and efficacy of a drug is to prescribe it and observe the patient's clinical condition. This also applies to drug addicts, whose drug-metabolizing enzymes are subject to varying influences of induction (stimulation) and inhibition over many years through ingested xenobiotics.

The optimal dose of methadone for a patient varies greatly, therefore it is selected individually [1, 8, 9]. On average, it is about 80 mg/day, but significant individual differences in this regard are observed. Some patients find 20 mg/day to be a sufficient dose, while a number of individuals who metabolize methadone rapidly must receive daily doses amounting to hundreds of milligrams.

An additional difficulty in interpreting drug concentrations in biological material collected during the patient autopsy is the influence of thanatobiochemical processes taking place in the body after death, especially the processes of the so called post-mortem redistribution, i.e. movement of the drug between the so called compartments of the body with the passage of time [12]. Among other things, this results in the fact that the concentration of a drug in a post-mortem (from the corpse) blood sample, as determined by toxicological examination, may differ significantly from the actual concentra-

określone badaniem toksykologicznym stężenie leku w pobranej pośmiertnie (ze zwłok) próbce krwi może istotnie różnić się od rzeczywistego stężenia leku za życia pacjenta, tzn. może być wyższe, może być niższe lub może być do niego zbliżone – istnieją w tym obszarze duże różnice pomiędzy różnymi lekami. Niezwykle ważny jest także rodzaj pobranego do badań materiału biologicznego i okolica ciała, z której go pobrano (do badań toksykologicznych materiału sekcyjnego preferowane jest pobranie próbki krwi z żyły udowej jeszcze przed otwarciem jam ciała).

Metadon to lek o dość dużej objętości dystrybucji (3,6–5 l/kg), co czyni go podatnym na możliwość istotnych zmian stężenia w krwi i tkankach po śmierci (tendencja do pośmiertnej redystrybucji z kompartmentu tkankowego do krwi centralnej) [13]. W przypadku metadonu wskaźnik serce/krew obwodowa, informujący o skłonności leku do redystrybucji pośmiertnej, szacuje się na 1,1–1,8 a zatem istnieje realna możliwość, że stężenie leku w krwi pobranej po śmierci może być zawyżone.

Obecnie uważa się, że nawet terapeutyczne stężenie metadonu zwiększa ryzyko nagłej śmierci sercowej, zwłaszcza u osób predysponowanych (np. obciążonych patologią strukturalną mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu pracy serca, z hipokaliemią, niewydolnością wątroby) [14–17]. Wynika to z faktu, iż lek ten powoduje wydłużenie odstępu QT, co sprzyja wystąpieniu komorowych zaburzeń rytmu, w tym wielokształtnemu częstoskurczowi komorowemu (z franc. *torsade de pointes*) pomimo prawidłowego stosowania metadonu [18]. Należy o tym pamiętać zarówno w praktyce klinicznej, jak i opiniodawczej.

Wnioski

Nagłe zgony sercowe w mechanizmie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca osób w trakcie prowadzonej terapii substytucyjnej metadonem są rzadkie, ale spotykane w praktyce medyczno-sądowej.

Nawet terapeutyczne stężenie metadonu zwiększa ryzyko nagłej śmierci sercowej, co należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej przyczyn nagłych zgonów osób w trakcie terapii substytucyjnej tym lekiem.

tion of the drug during the patient's life, i.e. it may be higher, lower, or approximated – there are major differences between various drugs in this respect. What is also of utmost importance is the type of biological material taken for examination and the body area from which it was taken (for toxicological examination of post-mortem material, it is preferable to obtain a blood sample from the femoral vein even before opening the body cavities).

Methadone is a drug with a fairly large volume of distribution (3.6–5 l/kg), which makes it susceptible to the possibility of significant changes in blood and tissue concentrations after death (tendency towards postmortem redistribution from the tissue compartment to the central blood) [13]. In the case of methadone, the heart/peripheral blood ratio, indicating the propensity of the drug for post-mortem redistribution, is estimated at 1.1–1.8 and hence there is a real possibility that the drug concentration in the blood collected after death may be overestimated.

Currently, even therapeutic levels of methadone are considered to increase the risk of sudden cardiac death, especially in predisposed individuals (e.g. with structural pathologies of the myocardium, cardiac arrhythmias, hypokalemia, and liver failure) [14–17]. This is due to the fact that the drug causes prolongation of the QT interval, which promotes the occurrence of ventricular arrhythmias, including multiform ventricular tachycardia (French for *torsade de pointes*) regardless of the proper use of methadone [18]. This should be kept in mind both in clinical and consulting practice.

Conclusions

Sudden cardiac deaths in the mechanism of fatal cardiac arrhythmias of individuals undergoing methadone substitution therapy are rare, but encountered in medico-legal practice.

Even therapeutic methadone levels increase the risk of sudden cardiac death, which should be taken into account in the differential diagnosis of the causes of sudden deaths of individuals under substitution therapy with this drug.

Nagły zgon w trakcie terapii substytucyjnej metadonem, przy jego terapeutycznym stężeniu we krwi, należy traktować jako możliwe powikłanie prawidłowo prowadzonej terapii, a nie jako błąd medyczny.

Sudden death during methadone substitution therapy, with its therapeutic blood concentration, should be treated as a possible complication of properly administered therapy, and not as a medical error.

Piśmiennictwo / References

1. Methadone Hydrochloride Molteni. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: 04.09.2022.
2. Grzegorzak G. Metadon w uzależnieniu od opiatów. *Wiadomości Psychiatryczne* 2002; 1.
3. Leppert W. Rola metadonu w leczeniu bólu u chorych na nowotwory. *Medycyna Paliatywna* 2012; 1: 1–12.
4. Kulikowska J, Celiński R, Nowicka J, Albert M, Kobek M, Drożdżiak K. Methadone intoxication in a 3-week old infant – a case presentation. *Problems of Forensic Sciences* 2008; LXXV: 308–313.
5. Vignali C, Stramesi C, Morini L, Pozzi F, Groppi A. Methadone-related deaths. A ten year overview. *Forensic Sci Int.* 2015; 257: 172–176.
6. Akhgari M, Amini-Shirazi N, Iravani FS. Forensic Toxicology Perspectives of Methadone-associated Deaths in Tehran, Iran, a 7-year Overview. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018; 122(4): 436–441.
7. Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics, *Pharmazie* 2003; 58, 447–474.
8. Caplehorn JR, Drummer OH. Methadone dose and post-mortem blood concentration. *Drug Alcohol Rev.* 2002; 21(4): 329–33.
9. Jones AW, Holmgren A, Ahlner J. Blood methadone concentrations in living and deceased persons: variations over time, subject demographics, and relevance of coingested drugs. *J Anal Toxicol.* 2012; 36(1): 12–8.
10. Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res.* 2004; 50(6): 551–9.
11. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2005; 19(4): 13–24.
12. Yarema MC, Becker CE. Key concepts in postmortem drug redistribution. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(4): 235–41.
13. Brockbals L, Staeheli SN, Gascho D, Ebert LC, Kraemer T, Steuer AE. Time-Dependent Postmortem Redistribution of Opioids in Blood and Alternative Matrices. *J Anal Toxicol.* 2018; 42(6): 365–374.
14. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J.* 2015 ;14: 577–600.
15. Chugh SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, Jui J, Gunson K. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *Am J Med.* 2008; 121(1): 66–71.
16. Lusetti M, Licata M, Silingardi E, Reggiani Bonetti L, Palmiere C. Therapeutic and recreational methadone cardiotoxicity. *J Forensic Leg Med.* 2016; 39: 80–4.
17. Kim HK, Manini A. Methadone-associated sudden cardiac death? *Am J Med.* 2008; 121(9): e11, author reply e13.
18. 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(3): 289–303.

ORCID

Rafał Skowronek – 0000-0002-1445-3807
Marek Krzysztanek – 0000-0002-1665-7344

CORRESPONDING AUTHOR

Rafał Skowronek, MD, PhD
Department of Forensic Medicine and Forensic Toxicology
Faculty of Medical Sciences in Katowice
Medical University of Silesia
18 Medyków Street, 40-752 Katowice, Poland
e-mail: rafal-skowronek@wp.pl

