

تأثیر نالوکسان بر طول مدت بستری ناشی از مسمومیت ترامادول: یک مطالعه‌ی مقطعی آینده‌نگر

علی قادری‌منش^{۱*}، حوروش فرج دانا^۲، محمدرضا مقصودی^۳، مریم فدایی دشتی^۴، اکرم السادات رضوی‌زاده^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه به بررسی تأثیر نالوکسان بر طول مدت بستری ناشی از مسمومیت ترامادول پرداخت.**روش‌ها:** جامعه‌ی مورد بررسی شامل کلیه‌ی بیماران دچار مسمومیت دارویی ترامادول بستری شده در بیمارستان کوثر کرج طی سال ۱۴۰۱ بود. حجم نمونه ۱۰۰ نفر بود. داده‌های پژوهش به کمک پرسش‌نامه‌ی محقق ساخته برای جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات بستری بیماران جمع‌آوری و مورد بررسی و مطالعه‌ی آماری قرار گرفتند.**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران $26/84 \pm 6/81$ سال بود. ۵۰ درصد از موارد پذیرش شده در مطالعه با قصد خودکشی دچار مسمومیت ترامادول شده بودند. میانگین دوز نالوکسان تجویز شده برای بیماران از مقدار ۰/۴ تا ۲ برابر با $0/3855 \pm 0/552$ میلی‌گرم بود. در بررسی تظاهرات بالینی بیماران، در میان بیماران بستری شده ۸ درصد با علائم بروز تشنج و ۹ درصد با علائم دیرسیون تنفسی پذیرش شدند. میانگین مدت زمان بستری بیماران $36/31 \pm 16/99$ ساعت بود. بین بروز دیرسیون تنفسی و دوز نالوکسان، ارتباط معنی‌داری وجود داشت و با افزایش دوز تزریقی احتمال بروز دیرسیون کاهش می‌یافت ($P = 0/001$). در ارتباط با متغیر مدت زمان بستری نیز نتایج نشان داد که با وجود اختلاف معنی‌دار با دوز نالوکسان، دوزهای بالاتر نیاز به مدت زمان بستری بیشتری داشته‌اند ($P = 0/001$).**نتیجه‌گیری:** مدت زمان بستری در بیمارستان و همچنین دیرسیون تنفسی حاصل از مسمومیت با ترامادول را می‌توان به طور مؤثری با استفاده از نالوکسان به حداقل رساند. بیشتر مسمومیت‌ها در جوانان و با هدف خودکشی صورت گرفته بود، به نظر می‌رسد آگاهی‌بخشی به آنان در مورد مصرف ترامادول ضروریست.**واژگان کلیدی:** نالوکسان؛ مسمومیت؛ ترامادول؛ طول مدت بستری**ارجاع:** قادری‌منش علی، فرج دانا حوروش، مقصودی محمدرضا، فدایی دشتی مریم، رضوی‌زاده اکرم‌السادات. تأثیر نالوکسان بر طول مدت بستری ناشی از مسمومیت ترامادول: یک مطالعه‌ی مقطعی آینده‌نگر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۵۹): ۱۶۸-۱۷۵

مقدمه

مسمومیت، یکی از شایع‌ترین فوریت‌های پزشکی است که تشخیص زودهنگام و مدیریت مناسب آن می‌تواند حیاتی باشد (۱). هر ساله افراد زیادی با طیف‌های مختلف علائم مسمومیت به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه می‌کنند که بار روانی-اقتصادی هنگفتی را بر جامعه، فرد و خانواده تحمیل می‌کند (۲). ترامادول، یکی از رایج‌ترین مسکن‌های سیستم عصبی ست که برای درمان دردهای متوسط تا شدید تجویز می‌شود (۳). طی سال‌های اخیر، مصرف ترامادول به طور تصاعدی افزایش یافت و منجر به زیاد شدن مسمومیت‌ها و

مرگ و میر ناشی از آن شده است (۴). ترامادول از سال ۲۰۰۲ وارد بازار دارویی ایران شد (۵) و سالانه میزان مصرف آن رو به افزایش بود. به طوری‌که به علت آمار بالای سوء مصرف در بین نوجوانان، در آوریل ۲۰۰۷ به عنوان یک داروی تحت کنترل در ایران طبقه‌بندی شد (۶). این در حالیکه فروش بدون نسخه‌ی آن رایج بوده و داده‌های دقیقی در خصوص میزان استفاده‌ی واقعی از آن در دست نیست (۷). در گذشته تصور می‌شد که احتمال مصرف بیش از حد و وابستگی به دنبال استفاده از ترامادول نسبت به سایر اپیوئیدها کمتر است (۸)، اما طی سال‌های اخیر ارتباط بین مصرف ترامادول و مسمومیت کشنده‌ی

۱- پزشک عمومی، بخش اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۲- متخصص پزشک قانونی و فلوشیپ سم‌شناسی بالینی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی البرز مرکز توکسیکولوژی کوثر، البرز، کرج، ایران

۳- هیأت علمی طب اورژانس و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۴- استادیار، متخصص طب اورژانس، واحد توسعه تحقیقات بالینی رجایی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۵- متخصص طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مریم فدایی دشتی؛ استادیار، متخصص طب اورژانس، واحد توسعه تحقیقات بالینی رجایی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

Email: dr.maryamfadaie@gmail.com

حاصل از آن در بسیاری از مطالعات به اثبات رسیده است (۹). مسمومیت‌های گزارش شده‌ی شدید همچون اختلال هوشیاری، تشنج، بی‌قراری و دپرسیون تنفسی (۱۰) و همچنین افزایش بروز مصرف بیش از حد و مرگ و میر ناشی از ترامادول طی دهه‌ی گذشته سبب شده است که در بسیاری از کشورها با احتیاط فراوان تجویز گردد (۱۱).

یکی از مهم‌ترین عوارض نامطلوب استفاده از داروهای ضد درد اوپیویدی، دپرسیون تنفسی می‌باشد که احتمالاً با تأثیر بر گیرنده‌های μ اوپیویدی ایجاد می‌شود (۱۲). به نظر می‌رسد که اثرات ضد دردی ترامادول نیز از طریق اثر بر گیرنده‌های μ اوپیویدی و همچنین مهار بازجذب مونوآمین‌ها و یا تحریک آزادسازی آن‌ها انجام می‌شود (۱۳) که سبب دپرسیون تنفسی می‌گردد. این در حالیست که شواهدی مبنی بر اینکه ترامادول مستقیماً ریه‌ها را هدف قرار می‌دهد، وجود ندارد (۱۴). برخی از مطالعات نیز نشان داده‌اند که ترامادول در دوزهای درمانی سبب دپرسیون تنفسی نخواهد شد (۱۵) و این عارضه زمانی محتمل است که ترامادول به همراه الکل یا سایر داروهای تضعیف سیستم عصبی مصرف گردد (۱۱) که می‌توان با تجویز نالوکسان به طور چشمگیری احتمال آن را کاهش داد به عبارتی نالوکسان قادر به خنثی کردن کامل اثر ترامادول نیست و اصطلاحاً گفته می‌شود که سبب ریسورس نسبی آن می‌شود (Partially reverse) (۱۱). نالوکسان، یک انتاگونیست رقابتی گیرنده‌ی اوپیویدیست که سبب مهار علائم مسمومیت با مواد افیونی می‌گردد و به عبارتی در مواقع مصرف بیش از حد مواد مخدر به عنوان پادزهر عمل می‌کند (۱۶).

دستگاه عصبی مرکزی (Central nervous system) CNS نیز می‌تواند تحت تأثیر سوء مصرف ترامادول قرار گیرد (۱۷). مسمومیت با ترامادول باعث ایجاد برخی اختلالات خفیف تا شدید در دستگاه عصبی مرکزی می‌شود که از نظر بالینی به صورت سرگیجه، تهوع، استفراغ، بی‌حسی صورت، بی‌قراری، سردرد، آتاکسی، تشنج، اختلال هوشیاری و کما ظاهر می‌شود (۸). حدود ۱۰ درصد از بیماران نیز به علت اختلال هوشیاری در بیمارستان بستری شده و به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل می‌شوند (۱۸). محققین نشان داده‌اند که تظاهرات سیستم عصبی مرکزی در مواقع مسمومیت با ترامادول بیشتر به علت اثرات بازدارنده ترامادول بر بازجذب کاتکول آمین‌ها و سروتونین است (۱۹). تشنج، یکی از جدی‌ترین اختلالات عصبی است که نسبت به سایر اوپیوئیدها در مسمومیت‌های حاصل از ترامادول شایع‌تر می‌باشد (۱۷) و احتمال بروز آن در افراد با سابقه‌ی اعتیاد به مواد مخدر، الکل و یا مبتلایان به صرع و بیماری‌های متابولیکی بیشتر است (۲۰). این تشنجه‌ها معمولاً به صورت خود به خود محدود شونده ژنرالیزه تونیک-کلونیک در عرض ۴ تا ۶ ساعت

پس از سوء مصرف ترامادول رخ می‌دهد (۲۱). آمارها نشان می‌دهد که حدود ۸ درصد از تشنجهای ناشی از مواد مخدر که به مراکز کنترل مسمومیت در ایالات متحده گزارش می‌شود، ناشی از ترامادول است (۲۲). هرچند بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که تشنجهای حاصل از ترامادول وابسته به دوز بوده و در مواقع سوء مصرف و استفاده‌ی بیش از حد رخ می‌دهد، اما در دوزهای درمانی نیز دیده شده است (۲۳).

در مورد تأثیر نالوکسان در تشنجهای مرتبط با ترامادول اختلاف نظر وجود دارد (۲۴). به طوری‌که برخی از مطالعات نشان داده‌اند، نالوکسان، اثرات پیشگیرانه‌ای نداشته و حتی در مواقعی که دوزهای بالای ترامادول مصرف شده است، مصرف نالوکسان وقوع تشنج را تسریع می‌کند (۲۵). این در حالی است که مطالعات متاآنالیز اخیر نشان داده‌اند که تجویز نالوکسان با وقوع تشنج ارتباطی ندارد و سیستم عصبی به دنبال مواجهه با دوزهای بالای ترامادول با مهار بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین و همچنین مهار قوی گیرنده‌های GABA-A سبب کاهش استانه تشنج می‌شود (۲۶). برخی از مطالعات حیوانی نیز نشان داده‌اند که تجویز نالوکسان وقوع تشنج به دنبال مواد مخدر از جمله ترامادول را کاهش می‌دهد (۱۷).

از آن‌جا که طی سال‌های اخیر و در جوامع کنونی، مصرف ترامادول به علت تبلیغات نادرست در خصوص اثرات آن به عنوان مسکن و تقویت‌کننده‌ی جنسی رواج یافته است، گاهی برخی افراد سهواً و یا عمدتاً و یا حتی با هدف خودکشی اقدام به مصرف بیش از حد آن می‌کنند و دچار مسمومیت‌های شدید می‌شوند. در ایران نیز بیشترین موارد مسمومیت‌های دارویی به ترامادول اختصاص دارد که در پاره‌ای از موارد از نالوکسان برای کاهش اثر سمیت ناشی از آن استفاده می‌شود. لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف شناسایی نتایج تأثیر نالوکسان بر طول مدت بستری ناشی از مسمومیت ترامادول انجام گرفت.

روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی مقطعی بود که با استفاده از داده‌های مربوط به بیماران بستری شده در اورژانس بیمارستان کوثر شهر کرج در سال ۱۴۰۱ انجام شد. داده‌ها از طریق پرسش‌نامه و به صورت آینده‌نگر از طریق بررسی پرونده و فرم‌های مخصوص مربوط به بیماران مبتلا به مسمومیت در بخش بایگانی این مرکز که به طور کامل داده‌های مرتبط با این مطالعه را دارا بودند، جمع‌آوری شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن توان آماری ۹۵ درصدی و در فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصدی در حداکثر خطای قابل قبول و با در نظر گرفتن شیوع تشنج ۳/۲۸ و ۲/۱۱ درصدی در افرادی که نالوکسان دریافت کرده و نکرده‌اند برابر با ۱۰۰ نفر برآورد گردید (۲۷).

تشنج، بروز دپرسیون تنفسی، دوز نالوکسان تجویز شده، سیر بهبودی و مدت بستری و یادداشت توضیحات مربوطه طی روند درمان، اطلاعات نسبتاً جامعی برای بررسی مقطعی نمونه‌ها فراهم شد.

داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. ابتدا فراوانی مطلق و نسبی، شاخص‌های آماری مرکزی از جمله میانگین و شاخص‌های پراکندگی از جمله انحراف معیار داده‌ها تعیین گردید. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از Chi-square و برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی از Student's t-test استفاده شد. از آزمون Kolmogorov-Smirnov برای بررسی میزان توزیع نرمال متغیرها و برای گزارش متغیرهایی که توزیع نرمال داشتند از میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهایی که توزیع نرمال نداشتند از میانه و دامنه میان چارکی استفاده شد. P معنی‌دار در نظر گرفته شد ($P < 0/05$).

یافته‌ها

میانگین سن در گروه مورد مطالعه، ۲۶/۸۴ (۶/۸۰۱) سال بود. میانگین سنی مردان ۶/۱۹۴ ± ۲۶/۸۴ و میانگین سنی زنان در محدوده‌ی ۶/۸۱۹ ± ۲۶/۸۴ بود (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع مشخصه‌های دموگرافیک بیماران با مسمومیت ترامادول مراجعه‌کننده به اورژانس بیمارستان کوثر

متغیر	تعداد (۱۰۰)	درصد
جنسیت		
مذکر	۶۳	۶۳
مونث	۳۷	۳۷
وضعیت تأهل		
متاهل	۳۵	۳۵
مجرد	۶۵	۶۵
شغل		
آزاد	۵۴	۵۴
بیکار	۴۰	۴۰
دانشجو	۱	۱
کارگر	۴	۴
کارمند	۱	۱
سطح تحصیلات		
سیکل	۱۸	۱۸
دیپلم	۸۱	۸۱
لیسانس	۱	۱

۵۰ درصد از افراد علت مصرف ترامادول را خودکشی و ۱۹ درصد بر اثر اعتیاد به این ماده دچار مسمومیت شده بودند و ۳۱ درصد سایر عوامل ذکر کرده‌اند. ۳۰ درصد، سابقه‌ی مصرف ترامادول را از قبل گزارش نموده و ۸ درصد نمونه‌ها سابقه‌ی خودکشی را در قبل بیان داشتند. ۱۸ درصد نیز سابقه‌ی سوء مصرف مواد را ذکر کردند.

تمام بیماران که با ویزیت پزشک متخصص مسمومیت در اورژانس بستری شده بودند و به صورت همزمان داروهای دیگر مانند بنزودیازپین‌ها و الکل استفاده نکرده بودند، به شرط نداشتن سابقه‌ی اپیلپسی کنترل نشده، سابقه‌ی ضربه به سر، سابقه‌ی اعتیاد به سایر مواد مخدر به غیر از ترامادول در زمان بستری و سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های نورولوژیکی وارد مطالعه حاضر شدند. در صورتی که هر کدام از بیماران به علت‌هایی همچون اختلال الکترولیتی، بالا بودن قند خون، اوره و کراتینین تشنج کرده بودند، یا پس از ویزیت اولیه به صورت سرپایی و یا با رضایت شخصی مرخص شده بودند و یا به بیماری‌هایی همچون نارسایی مادرزادی یا اکتسابی کلیوی، بیماری کلیوی مرحله‌ی نهایی، هپاتیت و سایر بیماری‌های کبدی مبتلا بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

تمامی بیمارانی که با بروز مسمومیت ترامادول به اورژانس بیمارستان کوثر مراجعه کردند، مداخلات درمانی یکسانی را دریافت نمودند. در ابتدا تست ادراری تجسس مواد جهت خروج موارد مسمومیت به جز ترامادول خالص انجام گرفت. همچنین کلیه‌ی اقدامات شستشوی معده و تجویز شارکول بر اساس اندیکاسیون در بیمار انجام شد. سپس در میان این بیماران، بیمارانی که در اثر ترامادول دچار کاهش هوشیاری شده و اینتوبه شدند و از جهت ریسک تشنج، دپرسیون تنفسی و مدت بستری مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند. جهت انجام پژوهش، در ابتدا پژوهشگر با در دست داشتن معرفی‌نامه‌ی کتبی از دانشگاه علوم پزشکی البرز به اورژانس بیمارستان کوثر مراجعه کرده و پس از شرح روند و اهداف تحقیق همکاری مسئولین را جلب کرد. پس از کسب رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از بیماران و یا قیم قانونی ایشان، اطلاعات دموگرافیک همه‌ی نمونه‌ها در فرم مربوطه ثبت و محقق به صورت مشاهده‌ای از اطلاعات پرونده‌ی بیماران استفاده کرد. در طول مدت بستری، تمامی اقدامات درمانی در همه‌ی بیماران ورود یافته به مطالعه به طور مشابه و بر اساس یک دستورالعمل واحد انجام گرفت و تمام اطلاعات بیماران در طول مطالعه و بعد از آن محرمانه ماند.

روش و ابزار جمع‌آوری داده‌ها: فرم محقق ساخته شامل سه بخش مجزا بود. بخش اول شامل اطلاعات دموگرافیک از جمله سن، جنس، وضعیت تأهل، سطح تحصیلات و شغل بود. بخش دوم مربوط به شرایط ایجاد مسمومیت و اطلاعات تکمیلی و تأثیرگذار در پژوهش شامل علت مصرف، زمان مصرف، سابقه‌ی مصرف ترامادول، مقدار ترامادول مصرفی، سابقه‌ی خودکشی قبلی و سابقه‌ی سوء مصرف مواد بود. در نهایت، با تکمیل بخش سوم و ثبت علائم بالینی همچون میزان نبض، فشارخون سیستولی و دیاستولی، تعداد تنفس و درجه حرارت بدن، شرح حال دقیق، مصرف داروی همراه، بروز

نالوکسان فاقد ارتباط معنی‌دار با بروز تشنج خواهد بود. محاسبات آماری تأثیر دوز نالوکسان بر تشنج ($P = 0/318$) نشان‌دهنده عدم ارتباط و همبستگی این دو مقدار است، لذا هر میزان دوز نالوکسان فاقد ارتباط معنی‌دار با بروز تشنج خواهد بود. ضریب توافق در جدول بالا نیز با مقدار $0/237$ نشان‌دهنده همبستگی پایین بین دوز نالوکسان تجویز شده و بروز تشنج است.

با مقایسه‌ی بروز دپرسیون تنفسی و دوز نالوکسان، نتایج آماری نشان داد ارتباط معنی‌داری میان این دو متغیر وجود داشته و با افزایش دوز تزریقی احتمال بروز دپرسیون کاهش خواهد یافت ($P = 0/001$). ضریب توافق نیز با مقدار $0/417$ نشان‌دهنده همبستگی نسبتاً بالاتری بین دوز نالوکسان تجویز شده و بروز دپرسیون تنفسی نسبت به تشنج است. در نهایت با اثبات ارتباط معنی‌دار بین مقادیر دوز نالوکسان تجویز شده برای بیماران و بروز دپرسیون تنفسی، می‌توان به این نتیجه رسید که با افزایش دوز تزریقی نالوکسان، احتمال بروز دپرسیون تنفسی کاهش معنی‌داری خواهد داشت. در ارتباط با متغیر مدت زمان بستری نیز نتایج محاسبات آماری نشان داد که با وجود اختلاف معنی‌دار با دوز نالوکسان، دوزهای بالاتر نیاز به مدت زمان بستری بیشتری داشته‌اند ($P = 0/001$) (جدول ۳).

آزمون Independent sample T-test بر روی داده‌ها صورت گرفت. با مقایسه‌ی میانگین مدت بستری، ثابت می‌شود که اختلاف معنی‌داری میان دوز نالوکسان تجویز شده و مدت بستری بیمار وجود دارد. لذا در دوزهای بالاتر نالوکسان، مدت بستری به مراتب بالاتر بوده که این نیز به طبع لزوم نگهداری و مراقبت بیشتر از بیمار می‌باشد. میانگین آماری مدت زمان بستری بیماران $16/991 \pm 36/31$ بود که با توجه به توزیع سنی بیماران، با افزایش سن بیمار، مدت زمان بستری نیز افزایش داشته است.

همچنین مدت بستری در بیماران با بروز تشنج $21/274 \pm 54/00$ ساعت و در بیماران با بروز دپرسیون تنفسی $21/724 \pm 65/33$ بوده که در هر دو مورد بالاتر از میانگین و روند افزایشی داشته است.

بیماران بین ۲ تا ۱۱ ساعت قبل از مراجعه به اورژانس دارو را مصرف کرده و به طور میانگین از زمان مصرف تا پذیرش در اورژانس $5/82 (2/06)$ ساعت زمان گذشته بود.

بررسی آمار مربوط به شرح حال بیماران بستری شده نیز با مطالعه‌ی نبض $14/317 \pm 80/83$ در محدوده‌ی ۵۴ تا ۱۵۰، فشارخون سیستولی $11/997 \pm 115/10$ در محدوده‌ی ۹۰ تا ۱۶۵، فشارخون دیاستولی $11/158 \pm 74/95$ در محدوده‌ی ۴۵ تا ۱۰۰، نرخ تنفس $19/73 \pm 17/37$ در محدوده‌ی ۱۴ تا ۲۲ و درجه حرارت بدن بیمار $36/864 \pm 0/5283$ در محدوده‌ی ۳۶ تا ۳۸ گزارش شد.

در بررسی تظاهرات بالینی بیماران به سه پیامد بروز تشنج و دپرسیون تنفسی و مدت زمان بستری پرداخته شد. در میان بیماران بستری شده ۸ درصد با علایم بروز تشنج با میانگین سنی $7/402 \pm 29/75$ و ۹ درصد با علایم دپرسیون تنفسی با میانگین سنی $8/243 \pm 26/22$ پذیرش شدند.

میانگین دوز نالوکسان تجویز شده برای بیماران از مقدار $0/4$ تا ۲ برابر با $0/3855 \pm 0/552$ میلی گرم بود که حدود ۸۰ درصد از بیماران دارای تزریق دوز کمتر از میزان میانگین بوده‌اند. (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع مقادیر دوز نالوکسان تجویز شده در گروه‌های با بروز و عدم وقوع تشنج در بیماران با مسمومیت ترامادول مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان کوثر

دوز نالوکسان	بروز تشنج	
	دارد	ندارد
۰/۴	۷	۷۷
۰/۸	۰	۱
۱/۲	۰	۸
۱/۴	۰	۱
۱/۶	۱	۱
۲	۰	۳

محاسبات آماری تأثیر دوز نالوکسان بر تشنج ($P = 0/318$) نشان‌دهنده عدم ارتباط این دو مقدار است، لذا هر میزان دوز

جدول ۳. توزیع آماری دوز نالوکسان تجویز شده در گروه‌های با مدت بستری کمتر و بیشتر از مقدار میانگین در بیماران با مسمومیت ترامادول مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان کوثر

مدت بستری	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای میانگین
≥ 36	۳۶	۰/۶۶۷	۰/۴۳۲۸	۰/۰۷۳۰
< 36	۶۳	۰/۴۸۶	۰/۳۳۸۳	۰/۰۴۲۶

بحث

یافته‌های ما نشان داد که مسمومیت‌های ناشی از ترامادول در بازه‌ی سنی ۱۴ تا ۶۴ سال (میانگین ۲۶ سال) و در مردان بیشتر از زنان بوده است. نتایج سایر مطالعاتی که در خصوص تأثیرات نالوکسان بر مسمومیت‌های ناشی از ترامادول در ایران انجام شد، از نظر محدوده‌ی سنی و جنسیت بیماران با مطالعه‌ی حاضر هم‌راستا بود (۲۳، ۲۸). بالاتر بودن میزان مسمومیت با ترامادول در مردان ممکن است به این دلیل باشد که مردان بیش از زنان به انجام رفتارهای پرخطر تمایل دارند. بنابراین احتمال سوء مصرف مواد مخدر مانند ترامادول در آنان بیشتر است (۲۹). این در حالی است که در برخی مطالعات انجام شده در ایالات متحده، شیوع مسمومیت با ترامادول در زنان بیشتر بود (۱۵) که ممکن است به علت تفاوت‌های فرهنگی و تمایل بیشتر زنان آمریکایی به مصرف مواد مخدر باشد (۳۰).

در مطالعه‌ی حاضر، شیوع مسمومیت با ترامادول در افراد مجرد بالاتر بود که با نتایج مطالعه‌ی مجیدی و همکاران همخوانی داشت (۳۱). شیوع کمتر مسمومیت در افراد متأهل ممکن است به دلیل توجه بیشتر آن‌ها به سلامتی به دلیل مسئولیت‌پذیری در قبال خانواده باشد (۳۲).

همچنین نتایج حاکی از آن بود که بیشتر موارد مسمومیت با ترامادول عمدی بوده و به علت‌هایی همچون خودکشی رخ می‌دهد. حدود ۳۱ درصد از شرکت‌کنندگان برای مصرف ترامادول علت‌هایی غیر از خودکشی و یا اعتیاد به آن را ذکر کرده بودند. مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که برخی از افراد به خصوص در محدوده‌ی سنی ۴۰ تا ۵۰ سال به علت غلبه بر دردهای فیزیکی و جسمی از ترامادول استفاده می‌کنند (۳۳).

نتایج ما نشان داد که افزایش دوز نالوکسان تجویزی در مواقع مسمومیت با ترامادول می‌تواند سبب کاهش بروز دپرسیون تنفسی گردد که با نتایج مطالعه‌ی Lagard و همکاران که بر روی موش‌های صحرایی انجام گرفت، مطابقت داشت (۲۵).

مطالعه‌ی حیوانی Teppema و همکاران نیز نشان داد که اثرات تضعیف‌کننده‌ی تنفسی ترامادول را می‌توان به طور کامل توسط نالوکسان معکوس کرد (۳۴) که با نتایج بررسی Raffa و همکاران در تضاد بود. آنها نشان دادند، در انسان تنها یک سوم اثرات ضد دردی ترامادول که احتمالاً ترکیب اصلی آن است، می‌تواند توسط نالوکسان خنثی گردد (۳۵).

همچنین یافته‌ها نشان داد که تجویز دوزهای بالای نالوکسان می‌تواند مدت زمان بستری بیماران را در بیمارستان افزایش دهد. ارتباط بین تجویز نالوکسان و بروز تشنج نیز معنی‌داری نبود. به طور کلی نتایج سایر مطالعات نیز در این زمینه بحث‌برانگیز است. مطالعات مشاهده‌ای گذشته‌نگر نشان دادند که تجویز نالوکسان سبب افزایش (۳۶)،

کاهش (۱۷) و یا متوقف کردن (۳۷) تشنج به دنبال استفاده از ترامادول می‌شود. یک مطالعه‌ی مداخله‌ای تصادفی شده نشان داد که در صورت تجویز ۰/۸ میلی گرم نالوکسان داخل وریدی در مصرف‌کنندگان ترامادول با دوز بالا، خطر بروز تشنج افزایش می‌یابد و به عبارتی نالوکسان اثر تشنج‌زایی خواهد داشت (۳۸). در مقابل Saidi و همکاران، ایمنی و کارایی تجویز ۰/۰۵ میلی گرم نالوکسان داخل وریدی را نشان دادند (۳۹). همچنین مطالعات حیوانی بسیاری نیز در خصوص بررسی اثربخشی نالوکسان بر سمیت سیستم عصبی به دنبال مصرف ترامادول با دوز بالا انجام شده است. بررسی موش‌های صحرایی نشان داد که نالوکسان پادزهر مناسبی برای معکوس کردن احتمال سمیت عصبی و حتی تنفسی به دنبال مصرف ترامادول در مقادیر زیاد نبوده است و ترکیب دیازپام/ نالوکسان کارآمدترین ترکیب دارویی برای کاهش سمیت سیستم عصبی است (۲۵). به طوری‌که Lagard و همکاران در مطالعه‌ی خود بر روی موش‌های صحرایی نشان دادند که نالوکسان بعضاً می‌تواند سبب افزایش بروز تشنج‌ها و یا طولانی کردن زمان وقوع آن‌ها گردد (۲۵). البته برخی نیز معتقدند تأثیر نالوکسان بر تشنج‌های حاصل از مواد مخدر بسته به مدل حیوانی و شرایط تجربی آزمایشگاهی متفاوت است (۴۰). به طوری‌که برخی محققان نشان دادند که در موش‌های صحرایی نالوکسان هیچ گونه اثر محافظتی و یا حتی تشدید کننده‌ای در خصوص وقوع تشنج‌ها نخواهد داشت (۴۱).

برای بررسی اثرات نالوکسان بر مسمومیت‌های حاصل از ترامادول، پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده به صورت مداخله‌ای به همراه گروه شاهد و روش نمونه‌گیری تصادفی طراحی گردد و یا حداقل چنین مطالعاتی بصورت مقطعی و با گروه مقایسه صورت پذیرد. به طوری‌که یکی از گروه‌ها به عنوان پروتکل درمانی نالوکسان دریافت کرده باشند و برای گروه دیگر تجویز نشده باشد و از مقایسه‌ی بین گروه‌ها بتوان اثرات حاصل از نالوکسان را به طور قابل اطمینان‌تری استخراج نمود.

نتیجه‌گیری

مصرف بیش از حد و نادرست ترامادول می‌تواند منجر به مسمومیت‌های سیستم عصبی مرکزی و حتی مرگ گردد. مدت زمان بستری در بیمارستان و همچنین دپرسیون تنفسی حاصل از مسمومیت با ترامادول را می‌توان به طور مؤثری با استفاده از نالوکسان به حداقل رساند. میانگین سنی مسمومیت با ترامادول ۲۶ سال بود که اغلب با هدف خودکشی مورد استفاده قرار گرفته بود. به نظر می‌رسد که آگاهی‌بخشی به جوانان در مورد مصرف ترامادول باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر این، روش‌هایی برای جلوگیری از خودکشی و

تشکر و قدردانی

با تشکر از واحد توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان شهید رجایی کرج که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند.

محدود کردن دسترسی افراد به این دارو به ویژه در سنن پائین اتخاذ گردد. همچنین افزایش آگاهی عمومی و آموزش مبتنی بر مهارت، برای پزشکان و شاغلانی که مسئول ارائه‌ی ترامادول و مراقبت از بیماران مسموم با این دارو هستند، ضروری است.

References

1. Caupp S, Steffan J, Shi J, Wheeler KK, Spiller HA, Casavant MJ, et al. Opioid drug poisonings in Ohio adolescents and young adults, 2002-2014. *Clin Toxicol (Phila)* 2018; 56(8): 765-72.
2. Masoumi G, Eizadi-Mood N, Akabri M, Sohrabi A, Khalili Y. Pattern of poisoning in Isfahan in Persian]. *J Isfahan Med School* 2012; 29(163): 2003-10.
3. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 2015; 18(4): 395-400.
4. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Wells C, Kapur N, Gunnell D. Six-year follow-up of impact of co-proxamol withdrawal in England and Wales on prescribing and deaths: time-series study. *PLoS Med* 2012; 9(5): e1001213.
5. Gholami K, Shalviri G, Zarbakhsh A, Daryabari N, Yousefian S. New guideline for tramadol usage following adverse drug reactions reported to the Iranian Pharmacovigilance Center. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(2): 229-37.
6. International Narcotics Control Board. List of narcotic drugs under control. [Online]. [cited 2004 Dec]; Available from: URL: https://www.indiapost.gov.in/MBE/DOP_PDFFiles/List_of_Narcotic_Drugs.pdf.
7. Soleymani F, Shalviri G, Abdollahi M. Pattern of use and adverse drug reactions of tramadol; a review of 336, 610, 664 insured prescriptions during 5 years. *Intern J Pharmacol* 2011; 7(7): 757-60.
8. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg* 2017; 124(1): 44-51.
9. Haukka J, Kriikku P, Mariottini C, Partonen T, Ojanperä I. Non-medical use of psychoactive prescription drugs is associated with fatal poisoning. *Addiction* 2018; 113(3): 464-72.
10. Lagard C, Chevillard L, Malissin I, Risède P, Callebert J, Labat L, et al. Mechanisms of tramadol-related neurotoxicity in the rat: does diazepam/tramadol combination play a worsening role in overdose? *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 310: 108-19.
11. Randall C, Crane J. Tramadol deaths in Northern Ireland: a review of cases from 1996 to 2012. *J Forensic Leg Med* 2014; 23: 32-6.
12. Dahan A, Sarton E, Teppema L, Olivier C, Nieuwenhuijs D, Matthes HW, et al. Anesthetic potency and influence of morphine and sevoflurane on respiration in μ -opioid receptor knockout mice. *Anesthesiology* 2001; 94(5): 824-32.
13. Raffa R, Nayak R, Liao S, Minn F. The mechanism (s) of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 485-97.
14. Gioia S, Lancia M, Bacci M, Suadoni F. Two fatal intoxications due to tramadol alone: autopsy case reports and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2017; 38(4): 345-8.
15. Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother* 2005; 39(6): 1039-44.
16. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 146-55.
17. Eizadi-Mood N, Ozcan D, Sabzghabae AM, Mirmoghtadaee P, Hedayati M. Does naloxone prevent seizure in tramadol intoxicated patients? *Intern J Preventive Med* 2014; 5(3): 302-7.
18. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2018; 43: 1-6.
19. Ahmed AI, El-Dawy K, Fawzy MM, Abdallah HA, Elsaid H, Elmesslamy WO. Retrospective review of tramadol abuse. *Slov Vet Res* 2018; 55(Suppl 20): 471-83.
20. Källén B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. *Reproduct Toxicol* 2015; 58: 246-51.
21. Jovanović-Čupić V, Martinović Ž, Nešić N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44(2): 143-6.
22. Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. *J Med Toxicol* 2007; 3(1): 15-9.
23. Taghaddosinejad F, Mehrpour O, Afshari R, Seghatoleslami A, Abdollahi M, Dart RC. Factors related to seizure in tramadol poisoning and its blood concentration. *J Med Toxicol* 2011; 7: 183-8.
24. Ryan NM, Isbister GK. Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53(6): 545-50.
25. Lagard C, Malissin I, Indja W, Risède P, Chevillard L, Mégarbane B. Is naloxone the best antidote to reverse tramadol-induced neuro-respiratory toxicity in overdose? An experimental investigation in the rat. *Clin Toxicol (Phila)* 2018; 56(8): 737-43.
26. Nakhaee S, Amirabadizadeh A, Brent J, Miri-Moghaddam E, Foadoddini M, Farrokhfall K, et al. Tramadol and the occurrence of seizures: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Toxicol* 2019; 49(8): 710-23.
27. Eizadi-Mood N, Ghandehari M, Mansourian M, Sabzghabae AM, Samasamshariat S, Sadeghi E.

- Risk of seizure after naloxone therapy in acute tramadol poisoning: a systematic review with meta-analysis. *Intern J Pre Med* 2019; 10: 183.
28. Goodarzi F, Mehrpour O, Eizadi-Mood N. A study to evaluate factors associated with seizure in Tramadol poisoning in Iran. *Indian J Forensic Med Toxicol* 2011; 5(2): 66-9.
 29. Akhavan R, Soroosh D, Habibzadeh SR, Maleki F, Dost ER, Teimouri A, et al. Tramadol poisoning: A systematic review of studies in Iran. *International J Med Toxicol Forensic Med* 2021; 11(3): 30181.
 30. Abbasi B, Hafezimoghadam P, Nejad NA, Sarvari M, Ramim T. Assessment of time interval between tramadol intake and seizure and second drug-induced attack. *Tehran Uni Med J* 2015; 73(8): 592-9.
 31. Majidi M, Nekouei S, Delirrad M. Demographic findings of tramadol poisoned women admitted to Ayatollah Taleghani Hospital, Urmia, Iran from Jan 2012 to Jan 2013 [in Persian]. *Nurs Midwif J* 2014; 12(8): 761-6.
 32. Delirrad M, Ebrahimi E, Majidi M. Evaluation of demographic characteristics and renal function indices in acute tramadol intoxicated patients in Ayatollah Taleghani Hospital, Urmia, Iran [in Persian]. *Studies Med Sci* 2015; 25(12): 1060-6.
 33. Lassen D, Damkier P, Brøsen K. The pharmacogenetics of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(8): 825-36.
 34. Teppema LJ, Nieuwenhuijs D, Olievier CN, Dahan A. Respiratory depression by tramadol in the cat: involvement of opioid receptors. *Anesthesiology* 2003; 98(2): 420-7.
 35. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(1): 275-85.
 36. Shadnia S, Brent J, Mousavi-Fatemi K, Hafezi P, Soltaninejad K. Recurrent seizures in tramadol intoxication: implications for therapy based on 100 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111(2): 133-6.
 37. Tashakori A, Afshari R. Tramadol overdose as a cause of serotonin syndrome: a case series. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48(4): 337-41.
 38. Farzaneh E, Mostafazadeh B, Mehrpour O. Seizurogenic effects of low-dose naloxone in tramadol overdose. *Iranian J Pharmacol Therapeutics* 2012; 11(1): 6-0.
 39. Saidi H, Ghadiri M, Abbasi S, Ahmadi SF. Efficacy and safety of naloxone in the management of postseizure complaints of tramadol intoxicated patients: a self-controlled study. *Emerg Med J* 2010; 27(12): 928-30.
 40. Gilbert PE, Martin WR. Antagonism of the convulsant effects of heroin, d-propoxyphene, meperidine, normeperidine and thebaine by naloxone in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 192(3): 538-41.
 41. Omrani A, Ghadami MR, Fathi N, Tahmasian M, Fathollahi Y, Touhidi A. Naloxone improves impairment of spatial performance induced by pentylenetetrazol kindling in rats. *Neuroscience* 2007; 145(3): 824-31.

The Effect of Naloxone on the Duration of Hospitalization Caused by Tramadol Poisoning: A Retrospective Cross-Sectional Study

Ali Ghaderimanesh¹, Hoorvash Farajidana², Mohammad Reza Maghsoudi³,
Maryam Fadaie Dashti⁴, Akram Sadat Razavizadeh⁵

Original Article

Abstract

Background: This study examined the effect of naloxone on the duration of hospitalization caused by tramadol poisoning.

Methods: The studied population included all patients with tramadol drug poisoning admitted to Kowsar Karaj Hospital in 2022. The sample size was 100 people. The research data were collected with the help of a questionnaire made by the researcher to collect demographic information and hospitalization information of the patients and were analyzed and studied statistically.

Findings: The average age of patients was 26.84 ± 6.801 years. 50% of the cases admitted to the study with suicidal intent were poisoned by tramadol. The average dose of naloxone prescribed for the patients was 0.552 ± 0.3855 mg. In the examination of the clinical manifestations of the patients, among the hospitalized patients, 8% were admitted with symptoms of seizures and 9% with symptoms of respiratory depression. The average duration of hospitalization of patients was 36.31 ± 16.991 hours. There was a significant relationship between the occurrence of respiratory depression and the dose of naloxone, and with the increase of the injection dose, the probability of occurrence of depression decreased. ($P = 0.001$). Concerning the length of hospitalization variable, the results showed that despite the significant difference in the dose of naloxone, higher doses required. They had a longer hospital stay ($P = 0.001$).

Conclusion: The duration of hospital stays, as well as the respiratory depression caused by tramadol poisoning, can be effectively minimized by using naloxone. Most of the poisonings were done in young people to commit suicide. It seems that it is necessary to inform them about the use of tramadol.

Keywords: Naloxone; Tramadol; Poisoning; Duration of hospitalization

Citation: Ghaderimanesh A, Farajidana H, Maghsoudi MR, Fadaie Dashti M, Razavizadeh AS. **The Effect of Naloxone on the Duration of Hospitalization Caused by Tramadol Poisoning: A Retrospective Cross-Sectional Study.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(759): 168-75.

1- General Practitioner, Department of Emergency, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

2- Association Professor, Clinical Toxicology Fellowship, Department of Clinical Toxicology, Kosar Hospital Poison Center, Emergency Department Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

3- Faculty of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine and Toxicology, Emergency Department Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

4- Association Professor, Department of Emergency Medicine and Toxicology, Rajaee Hospital Emergency Department, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

5- Faculty of Emergency Medicine, Department of Emergency, School of Medicine and Toxicology, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

Corresponding Author: Maryam Fadaie Dashti, Faculty of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine and Toxicology, Rajaee Hospital Emergency Department, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran; Email: dr.maryamfadaie@gmail.com