

## معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

پروکل تشخیص و درمان

مسمومیت حاد ناشی از اپونیدها

تابستان ۱۴۰۰

**تنظیم و تدوین:**

**دکتر شاهین شادنیا**

فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، رئیس مجموعه مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، استاد گروه سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**دکتر کامبیز سلطانی نژاد**

متخصص سم شناسی، دانشیار مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور

**دکتر طاهره برغمندی**

دستیار فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، مجموعه مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، گروه سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**دکتر میترا رحیمی**

فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، مجموعه مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، دانشیار و مدیر گروه سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**دکتر نسیم زمانی**

فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، معاون پژوهشی مجموعه مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، استادیار گروه سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**دکتر پیمان عرفان طلب**

فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، معاون آموزشی مجموعه مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، استادیار گروه سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**با همکاری:**

**مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها**

**تحت نظارت فنی:**

**گروه استاندارده سازی و تدوین راهنماهای سلامت**

**دفتر ارزیابی فن آوری، استاندارده سازی و تعرفه سلامت**

**دکتر مهدی یوسفی ، دکتر مریم خیری**

تشخیص مسمومیت با ترکیبات اپیوئید براساس شرح حال و یا  
علائم و نشانه های مسمومیت

RR<10/minutes or SpO2<92%

خیر

بله

۱- در موارد مسمومیت با اپیوئیدهای کوتاه اثر: بیمار به مدت ۲ ساعت از نظر تعداد تنفس (RR)، وضعیت هوشیاری (GCS) و SpO2 تحت نظر گرفته شود.  
۲- در موارد مسمومیت با اپیوئیدهای طولانی اثر: بیمار به مدت حداقل ۸-۱۲ ساعت از نظر تعداد تنفس (RR)، وضعیت هوشیاری (GCS) و SpO2 تحت نظر گرفته شود.

تغییر و دگرگونی وضعیت بیمار

۱- مدیریت راه هوایی، تهویه مکانیکی و اکسیژناسیون موثر و بدنبال آن اطمینان از وضعیت همودینامیک مناسب  
۲- در بیمارانی که هیپونتیلیاسیون یا هیپوکسی دارند، ابتدا تهویه با استفاده از ماسک های کیسه ای دریچه دار (Bag-Valve-Masks) به همراه تجویز اکسیژن ۱۰۰٪

IV. Line مناسب دارد

بله

خیر

ثبات وضعیت

ترخیص بیمار

۱- در بیماران غیر وابسته به اپیوئیدها: نالوکسان با دوز اولیه 0.4 mg بصورت داخل وریدی با افزایش تدریجی 0.4 mg هر ۳-۱ دقیقه تا دوز توتال 2 mg در حالی که بیمار تحت ونتیلیاسیون و اکسیژناسیون مناسب می باشد، تجویز شود.  
۲- در بیماران وابسته (معتاد) به اپیوئیدها: نالوکسان با دوز اولیه 0.04 mg بصورت داخل وریدی با افزایش تدریجی 0.04 mg هر ۳-۱ دقیقه تا دوز توتال 0.12 mg در حالی که بیمار تحت ونتیلیاسیون و اکسیژناسیون مناسب می باشد، تجویز شود. در افرادی که به درمان فوق پاسخ نمی دهند، دوز 0.2 mg یا 0.4 mg هر ۳-۱ دقیقه تا دوز توتال 2 mg تجویز شود.  
۳- تجویز دوزهای بیش از 2 mg برای بیمارانی که دارای علائم و نشانه های مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی هستند، اغلب با تجویز دوزهای تکرار شونده 2 mg هر ۳-۱ دقیقه تا حداکثر دوز 10 mg پیشنهاد می شود.

نالوکسان با دوز 0.8 mg بصورت زیر جلدی یا 0.4 mg بصورت داخل عضلانی تجویز شود. در صورت تجویز دارو از راه لوله تراشه، دوز تجویزی ۲/۵-۲ برابر دوز مناسب و تعیین شده از راه تزریق وریدی در نظر گرفته شود.

بعد از برقراری IV. Line مناسب

در صورت مسمومیت با اپیوئیدهای کوتاه اثر

۱- در دوزهای کمتر از ۲ میلی گرم: بیمار به مدت ۲ ساعت از نظر تعداد تنفس (RR)، وضعیت هوشیاری (GCS) و SpO2 تحت نظر گرفته شود.  
۲- در دوزهای بیشتر از ۲ میلی گرم نالوکسان: بیمار به مدت ۶ ساعت از نظر تعداد تنفس (RR)، وضعیت هوشیاری (GCS) و SpO2 تحت نظر گرفته شود.

در موارد مسمومیت با اپیوئیدهای طولانی اثر

بستری در بخش مراقبت های ویژه

اگر دوز بولوس نالوکسان موثر واقع گردید، دو سوم دوز اولیه را هر ساعت به صورت انفوزیون وریدی تجویز و در عین حال وضعیت تنفسی بیمار را مرتب ارزیابی نمایید (برای مطالعه بیشتر به پیوست ۱ راهنمای بالینی مراجعه نمایید).

بعد از قطع نالوکسان

بیمار حداقل به مدت ۲۴ ساعت بعد از قطع نالوکسان از نظر تعداد تنفس (RR)، وضعیت هوشیاری (GCS) و SpO2 تحت نظر گرفته شود.

عود علائم

خیر

ترخیص

بله

## ۱- مقدمه

اپیوئیدها از قدیمی ترین داروها و مواد مورد سوء مصرف شناخته شده توسط بشر می باشند. اپیوئیدها از دیرباز به عنوان داروهای ضددرد جهت تسکین دردهای حاد و مزمن مورد استفاده قرار می گرفتند. اپیوم (Opium) یا تریاک از واژه یونانی *Opus* به معنای شیرابه گرفته شده است. تریاک یک فرآورده طبیعی است و در واقع همان شیرابه (لاتکس) حاصل از تیغ زدن کپسول های نارس گیاه خشخاش با نام علمی *Papaver Somniferum L.* می باشد. این شیرابه در ابتدا به رنگ شیری بوده و در اثر مجاورت هوا، به یک ماده قهوه ای رنگ و صمغی شکل تبدیل می شود. تریاک حاوی ۲۵ تا ۳۰ آلکالوئید از جمله: مرفین، کدئین، تبائین، پاپاورین، نوسکاپین، کودامین، نارسئین و تعداد دیگری از آلکالوئیدهای موسوم به آلکالوئیدهای تریاک می باشد. حدود ۱۰ درصد تریاک، حاوی مرفین است.

ایپات ها (Opiates) به آلکالوئیدهای طبیعی مشتق شده از تریاک (مانند: مرفین، کدئین، تبائین و نوسکاپین) اطلاق می شوند.

اپیوئیدها (Opioids) به تمامی ترکیبات اعم از ترکیبات طبیعی، نیمه صناعی و صناعی که از طریق اتصال به گیرنده های اپیوئیدی در بدن باعث ایجاد اثراتی مشابه مرفین می شوند، اطلاق می گردد.

اپیوئیدهای نیمه صناعی (Semisynthetic opioids) آن دسته از اپیوئیدهایی که متعاقب تغییر در ساختار شیمیایی یک ایپات ایجاد می شوند (مانند: هروئین، اکسی مرفون و اکسی کدون).

اپیوئیدهای صناعی (Synthetic opioids) به آن دسته از مواد شیمیایی اطلاق می گردند که از مشتقات طبیعی (ایپات ها) تهیه نشده اند، ولی در اثر اتصال به گیرنده های اپیوئیدی در بدن قادر به ایجاد اثرات بالینی مشابه اپیوئیدها می باشند (مانند: متادون، دیفنوکسیلات، فنتانیل).

واژه نارکوتیک (Narcotic) از کلمه یونانی *Narcosis* به معنای خواب گرفته شده است. برای سال های متمادی این واژه به مسکن های مشابه مرفین اطلاق می شد، ولی امروزه نارکوتیک ها در جامعه به کلیه مواد روانگردان غیرقانونی از جمله مواد مخدر و محرک که به منظور سوء مصرف استفاده می شوند، اطلاق می شود.

در این راهنما از واژه (اپیوئید) برای نامگذاری کلیه داروها و مواد مخدر از منشا طبیعی، نیمه صناعی و صناعی استفاده می شود.

## ۲- طبقه بندی اپیوئیدها

### ۲-۱- طبقه بندی بر اساس منشاء

از نظر منشاء، ترکیبات اپیوئیدی را به دو دسته اصلی اپیوئیدهای درون زا (اندوژن) و برون زا (اگزوژن) تقسیم می نمایند. اپیوئیدهای اندوژن، ترکیبات پتیدی هستند که به طور طبیعی در بدن تولید و ترشح می شوند و به عنوان لیگاندهای داخلی گیرنده های اپیوئیدی محسوب می گردند. اولین دسته از این لیگاندهای داخلی در سال ۱۹۷۵ با شناسایی انکفالین ها (Enkephalins) شامل متیونین انکفالین و لوسین انکفالین معرفی شدند و به تدریج سایر این دسته از ترکیبات شامل بتا- اندروفین ( $\beta$ -Endorphin) و دینورفین (Dynorphin) نیز کشف و شناسایی شدند. به کلیه این لیگاندهای آندوژن اصطلاحاً، اندروفین ها یا مرفین های داخلی (Endogenous morphine) اطلاق می شود.

این ترکیبات از نظر ساختار شیمیایی، از پنج اسید آمینه تشکیل شده اند (پنتاپپتید) و از شکست پروتئین های با وزن مولکولی بالا به عنوان پیش ساز مشتق می شوند. مهم ترین این پیش سازها، پروانکفالین (Proenkephalin)، پرواپیوملانوکورتین (Proopiomelanocortin) و پرودینورفین (Prodynorphin) می باشند، که به ترتیب به عنوان پیش ساز انکفالین ها، اندروفین و دینورفین محسوب می شوند. این ترکیبات طبیعی و درون زا، در جایگاه های متنوع و در مقادیر متفاوت در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی یافت می شوند و تداخلات پیچیده ای با گیرنده های اپیوئیدی داشته و منجر به ایجاد و تعدیل در طیف وسیعی از پاسخ های فیزیولوژیک و فارماکولوژیک در بدن می گردند.

دسته ای دیگر از اپیوئیدهای آندوژن و لیگاندهای داخلی که جدید تر شناخته شده اند شامل ارفانین (Orphanin FQ) و نوسیسپتین (Nociceptin) می باشند، که گیرنده های آنها در سال ۱۹۹۴ شناسایی شدند و دارای تشابه بسیاری از نظر ژنی، الگوی پراکندگی در بافت مغزی و مکانیسم های پیام رسانی با سایر گیرنده های اپیوئیدی می باشند.

اپیوئیدهای اگزوژن نیز شامل دسته وسیعی از زنوبیوتیک ها (طبیعی، نیمه صناعی و صناعی) هستند که اثرات خود را بعد از ورود به بدن از طریق تاثیر بر روی گیرنده های اپیوئیدی اعمال می نمایند (مانند: مرفین، متادون، فنتانیل، اکسی کدون).

### ۲-۲- طبقه بندی بر اساس ساختار شیمیایی

ترکیبات اپیوئیدی اگزوژن را از نظر ساختار شیمیایی به پنج دسته اصلی تقسیم می نمایند (جدول ۱):

- فنانترن ها (Phenanthrenes)

- دی فنیل هپتیل آمین ها (Diphenylheptylamines)

- فنیل پی پریدین ها (Phenylpiperidines)

- بنزومرفان ها (Benzomorphans)

- مرفینان ها (Morphinans)

ترکیبات موجود در هر گروه شباهت های ساختمانی به یکدیگر دارند ولی از نظر استخلاف های شیمیایی در جایگاه های مشخص با هم متفاوتند. در شکل ۱، ساختار شیمیایی برخی از اپیوئیدهای شایع نشان داده شده است.

مرفین، کدئین و تبائین از مهم ترین آلکالوئیدهای تریک با ساختار فنانترنی محسوب می شوند. این آلکالوئیدها از تریاک استحصال می شوند. کدئین (۳-متیل مرفین) در واقع مشتق متیل دار مرفین است. هروئین (۳،۶-دی استیل مرفین) یک اپیوئید نیمه صناعی است که از استیلایسون مرفین تهیه می شود. از تبائین نیز به عنوان پیش ساز برای سنتز بسیاری از ترکیبات اپیوئیدی مانند اکسی کدون، بوپرنورفین و نالوکسان استفاده می شود. هیدرومرفون، اکسی مرفون، هیدروکدون و اکسی کدون از تغییر در ساختار مولکول مرفین ایجاد می شوند.

اپیوئیدهای اندوژن نیز همانگونه که قبلاً ذکر شد دارای ساختار پپتیدی می باشند.

## ۲-۳- طبقه بندی بر اساس تمایل به گیرنده های اپیوئیدی

اپیوئیدها را بر اساس تمایل و اثرات آنها بر روی گیرنده های اپیوئیدی به چهار دسته آگونیست، آنتاگونیست، آگونیست-آنتاگونیست و آگونیست نسبی (Partial agonist) تقسیم می نمایند (جدول ۲).

## ۳- گیرنده های اپیوئیدی

### ۳-۱- طبقه بندی و نامگذاری

تاکنون انواع مختلفی از گیرنده ها برای اپیوئیدهای اندوژن و آگروژن شناسایی شده اند. این گیرنده ها بر اساس توزیع بافتی، تفاوت در تمایل و نحوه اتصال لیگاندها و اثرات بالینی ایجاد شده با هم متفاوتند. برای نامگذاری این گیرنده ها در ابتدا از حروف الفبای یونانی استفاده شد، از سال ۱۹۹۶ به بعد، کارگروه نامگذاری گیرنده ها (Committee of

(International Union of receptor nomenclature) وابسته به اتحادیه بین المللی داروشناسی (Pharmacology=IUPHAR) با هدف ارتباط و هماهنگی بیشتر بین نام گیرنده ها با سیستم های پیام رسانی عصبی، در دو نوبت اقدام به تغییر در نامگذاری این گیرنده ها نمود. در نامگذاری جدید، از اختصار OP به مفهوم Opioid Peptide برای نامگذاری گیرنده ها استفاده شده است و به هریک از انواع گیرنده ها، شماره ای تعلق می گیرد. در این راهنما سعی شده است به همراه نامگذاری اولیه و مرسوم گیرنده های اپیوئیدی، به نام های جدید این گیرنده ها بر اساس نامگذاری IUPHAR نیز اشاره شود.

گیرنده های اپیوئیدی به چهار گروه اصلی شامل گیرنده های مو ( $\mu$ ) (نام های جدید: MOP و  $OP_3$ )، کاپا ( $\kappa$ ) (نام های جدید:  $OP_2$ ، KOP)، دلتا ( $\delta$ ) (نام های جدید:  $OP_1$ ، KOP) و گیرنده های Nociceptin/Orphanin FQ (سایر نام ها:  $ORL_1$ ،  $OP_4$ ، NOR) تقسیم می شوند. برخی از این گیرنده ها دارای زیرانواع (Subtype) مختلف هستند.

### ۳-۲- زیر گروه های گیرنده های اپیوئیدی

گیرنده های مو یکی از مهم ترین انواع گیرنده های اپیوئیدی محسوب می شوند. اگرچه مرفین به عنوان اولین لیگاند برای این گیرنده شناخته شده است، اما امروزه ثابت شده که بسیاری از اپیوئیدهای آگروژن اثرات ضد درد در سطح فوق نخاعی را از طریق اتصال به این گیرنده اعمال می نمایند و تمامی اپیوئیدهای اندوژن دارای تمایل به اتصال به این گیرنده می باشند.

گیرنده های  $\mu$  در سیستم عصبی مرکزی در اطراف ماده خاکستری Periaqueductal، هسته رافه، لوکوس سرولئوس و تالاموس میانی، بصل النخاع و سیستم لیمبیک یافت شده اند و تقریباً تمامی اثرات ضد درد اپیوئیدها در سطح مغزی ناشی از تاثیر این عوامل بر گیرنده های مذکور می باشد. گیرنده های مو به زیر انواع  $\mu_1$  و  $\mu_2$  تقسیم می شوند.

گیرنده های  $\mu_1$  تمایل زیادی به مرفین داشته و تصور می شود تحریک آنها سبب بروز اثرات ضد درد در سطح فوق نخاعی (مغزی)، ضد درد محیطی، آرام بخشی، سرخوشی و افزایش آزادسازی هورمون پرولاکتین می شود.

گیرنده های  $\mu_2$  در مقایسه با گیرنده های  $\mu_1$  تمایل کمتری نسبت به اپیوئیدها دارند. تحریک گیرنده های  $\mu_2$  سبب بروز بی دردی (در سطح نخاعی) و افزایش ترشح هورمون رشد و ایجاد بسیاری از عوارض جانبی اپیوئیدها نظیر دپرسیون

تنفسی، کاهش حرکات دستگاه گوارش (که منجر تهوع و بیوست می گردد)، خارش، برادیکاردی و وابستگی فیزیکی می شوند.

تحریک گیرنده کاپا بسته به نوع زیرواحدهای آن باعث ایجاد اثرات ضد دردی در سطوح فوق نخاعی و نخاعی می شوند ولی پدیده تحمل در آنها دیده نمی شود. گیرنده کاپا دارای سه زیرواحد به نام های  $K_1$ ،  $K_2$  و  $K_3$  می باشد. گیرنده های  $K_1$  بیشتر در ناحیه نخاعی تجمع یافته اند، با این وجود گیرنده کاپا در ناحیه فوق نخاعی (مانند نواحی از مغز که درگیر ادراک درد هستند) و جسم سیاه (Substantia nigra) نیز وجود دارند.

تحریک گیرنده های  $K_1$  سبب بروز بی دردی نخاعی (این اثر با آنتاگونیست های اختصاصی گیرنده مو معکوس نمی شود)، میوز و دیورز (از طریق مهار آزادسازی هورمون ضدادراری یا ADH) می شود. تحریک گیرنده های  $K_2$  سبب بروز دیسفوری و اثرات سایکومیمتیک می شود. گیرنده های  $K_3$  بیشتر در مغز یافت شده و تحریک آنها منجر به ایجاد اثرات بی دردی در سطح فوق نخاعی می شود. تحریک گیرنده های کاپا نقش معنی داری را در ایجاد دپرسیون تنفسی و بیوست ندارند. آگونیست این گیرنده ها، پنتازوسین است. دو داروی نالبوفین (Nalbuphine) و نالورفین (Nalorphine) به عنوان عوامل آگونیست - آنتاگونیست محسوب شده و دارای اثرات آگونیستی بر روی گیرنده های کاپا و اثرات آنتاگونیستی بر روی گیرنده های مو می باشند.

در خصوص گیرنده های دلتا اطلاعات کمی در دسترس می باشد. انکفالین ها و بتادینورفین ها به عنوان لیگاند های اندوژن این گیرنده ها شناخته شده اند. تحریک گیرنده های دلتا باعث ایجاد اثرات ضد دردی در سطوح نخاعی و فوق نخاعی، سرکوب سرفه، تعدیل عملکرد گیرنده های مو و مهار آزادسازی دوپامین (از طریق مسیر نیکرواستریاتال) می شوند. گیرنده های دلتا دارای توزیع در ناحیه کورتکس مغز هستند و ممکن است تداخل اساسی با گیرنده های مو در این ناحیه داشته باشند.

گیرنده های Nociceptin/Orphanin FQ با نام های NOR (یا  $ORL_1$  و  $OP_4$ )، در سال ۱۹۹۴ شناسایی شدند. تحریک این گیرنده ها با احتمال بروز اثرات ضددردی و ضد اضطرابی (Anxiolytic) همراه است. اثرات ناشی از تحریک این گیرنده ها توسط نالوکسان آنتاگونیست نمی شوند.



#### ۴- فارماکوکینتیک

ترکیبات اپیوئیدی در اشکال مختلف دارویی معمولاً قابل تجویز از راه خوراکی، رکتال و یا تزریقی (داخل وریدی، داخل عضلانی، زیرپوستی، داخل نخاعی، اپیدورال) می باشند. جذب از طریق بینی، حفره دهانی و یا تنفسی (هروئین و فنتانیل) و جذب پوستی (فنتانیل) در مورد ترکیبات اپیوئیدی با حلالیت بالا در چربی به سهولت صورت می گیرد. در انواع ترکیبات اپیوئیدی کاهش متغیری در فراهم زیستی آنها وجود دارد که این امر ناشی از اثرات متابولیسم عبور اول بعد از جذب از طریق دستگاه گوارش است. به عنوان مثال فراهمی زیستی مرفین بعد از تجویز از راه خوراکی تنها ۲۵ درصد است و در مورد کدئین این میزان به ۶۰ درصد می رسد. بوپرنورفین نیز دارای متابولیسم اولیه بالا در مصرف دهانی بوده و با تجویز از راه زیرزبانی، میزان فراهمی زیستی آن به ۵۰ درصد می رسد.

سرعت جذب بسته به عواملی مانند ساختار شیمیایی و میزان چربی دوستی مولکول، راه تجویز و دوز آن دارد. حداکثر جذب در مصرف خوراکی، ۲-۳ ساعت بعد از مصرف است. جذب متعاقب مصرف از راه بینی و استنشاقی در برخی از اپیوئیدها مانند تزریقی وریدی به سرعت صورت می گیرد.

اتصال پروتئینی اپیوئیدها در خون بسیار متغیر بوده و بسته به نوع آنها متفاوت است. این میزان برای کدئین کمتر از ۷ درصد و برای متادون و بوپرنورفین بیشتر از ۹۰ درصد است. در مورد اپیوئیدهایی با تمایل بالا به اتصال پروتئینی، کاهش میزان پروتئین های خون (مانند آلبومین، آلفا و گاما گلوبولین ها) در اثر بیماری، سوء تغذیه و ... می تواند با کاهش میزان اتصال پروتئینی و افزایش درصد آزاد دارو سبب افزایش سمیت گردد. تغییر در pH سرم (برای مثال در نارسایی کلیوی) می تواند در اتصال پروتئینی اپیوئیدها تاثیر گذار باشد.

بعد از جذب، ترکیبات اپیوئیدی به سرعت از خون پاک سازی می شوند و بیشتر در بافت های کبد، کلیه، مغز، ریه، طحال، عضلات اسکلتی و جفت تجمع می یابند. حجم توزیع بسیاری از اپیوئیدها (مانند متادون، بوپرنورفین و فنتانیل) بالا (بیش از ۳-۵ لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) می باشد.

متابولیسم ترکیبات اپیوئیدی متفاوت بوده، با این وجود معمولاً دارای متابولیسم کبدی می باشند و به یکی از روش های کونژوگاسیون، هیدرولیز، اکسیداسیون و دآلکیلاسیون متابولیزه می شوند. سیستم آنزیمی سیتوکروم P-450 نقش بسیار مهمی را در متابولیسم اپیوئیدها بر عهده دارد. برخی از متابولیت های حاصل در بروز اثرات و یا عوارض جانبی سمی

ترکیبات اپیوئیدی نقش دارند. برای مثال کدئین در فرآیند متابولیسم خود به مرفین و سپس مرفین به فرم فعال مرفین -۶- گلوکوکورونید تبدیل می شود، و یا مپریدین به متابولیت نوروتوکسیک نورمپریدین و پروپوکسی فن به متابولیت کاردیوتوکسیک نورپروپوکسی فن تبدیل می شود. مولکول مرفین نیز در طی متابولیسم کبدی توسط آنزیم سیتوکروم P-450 3A4 به متابولیت های نورمرفین (متابولیت غیرفعال)، مرفین -۳- گلوکوکورونید (متابولیت غیرفعال) و مرفین -۶- گلوکوکورونید (متابولیت فعال) متابولیزه می شود.

هروئین توسط استرازاها موجود درخون مانند آنزیم کولین استراز و یا توسط آنزیم های کربوکسی استراز در کبد، داستیل شده و به صورت ۶- منو استیل مرفین (6-MAM) (متابولیت فعال و بیوماکر مصرف هروئین موجود در خون و ادرار) و مرفین تبدیل می شود.

اختلال عملکرد کبدی ممکن است نقش مهمی در بروز سمیت ناشی از ترکیبات اپیوئیدی داشته باشد. سیروز و یا سایر اختلالات همراه با نارسایی کبدی می تواند منجر به تاخیر در متابولیسم کبدی ترکیبات اپیوئیدی مشخص (مپریدین، پنتازوسین و پروپوکسی فن) شود، که این امر منجر به تجمع دارو و بروز دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی و تنفسی می شود. وجود تفاوت های ژنتیکی و وجود پلی مرفیسم در ژن های آنزیم های سیتوکروم P-450 دخیل در متابولیسم اپیوئیدها، می تواند با بروز سمیت متعاقب مصرف دوز های درمانی به ویژه در ترکیباتی که دارای متابولت های فعال می باشند، همراه باشد. به عنوان مثال در افرادی که دارای آلل هایی از ژن ایزوآنزیم سیتوکروم P-450 2D6 با فنوتیپ Ultrarapid metabolizer می باشند، سبب می شود که فرد متعاقب مصرف دوزهای درمانی کدئین، با متابولیسم سریع آن و تبدیل به متابولیت فعال مرفین، دچار مسمومیت با مرفین شود.

دفع اپیوئیدها بیشتر از راه کلیوی صورت می گیرد. حدود ۹۰٪ متابولیت های اپیوئیدی از طریق فیلتراسیون گلومرولی به داخل ادرار ترشح می شوند. مقدار ناچیزی ممکن است از طریق چرخه کبدی- روده ای و از طریق دستگاه گوارش دفع شوند (مانند مرفین). نارسایی کلیوی منجر به تجمع دارو یا متابولیت های فعال و بروز اثرات سمی می گردد. نیمه عمر دفع اپیوئیدها متغیر بوده و از ۲-۳ ساعت برای فتانیل و مشتقات آن تا حدود ۱۵-۳۰ ساعت برای متادون متغیر است. نیمه عمر هروئین در بدن کوتاه و در حدود ۳۰ دقیقه می باشد.

تداخلات دارویی در جایگاه های متنوع ممکن است وجود داشته باشند که پدیده جذب، متابولیسم (مانند القا آنزیم های کبدی) و دفع اپیوئیدها (رقابت برای ترشح کلیوی) را دستخوش تغییر می نمایند و در نتیجه در تقویت یا کاهش اثرات آنها نقش دارند.

مقایسه کارآیی نسبی، نیمه عمر حذف و مدت دوام اثرات اپیوئیدهای شایع در جدول ۳ ارائه شده است.

## ۵- اثرات بالینی ناشی از مصرف اپیوئیدها

### ۵-۱- بی دردی

همانگونه که پیشتر اشاره شد، اثرات فیزیولوژیک ترکیبات اپیوئیدی در واقع در اثر تداخل بین مولکول اپیوئید با گیرنده های اپیوئیدی ایجاد می شود. این تداخلات، اثرات اولیه خود را بر روی سیستم اعصاب مرکزی، سیستم تنفسی، قلبی-عروقی و دستگاه گوارش اعمال می نمایند. اثرات سیستم اعصاب مرکزی عبارتند از: بی دردی (از طریق تغییر در تحمل درد)، آرام بخشی، سرخوشی و دیسفوری.

ایجاد بی دردی در اثر مصرف اپیوئیدها در اثر تاثیر این مواد در سطوح مغزی، نخاعی و محیطی می باشد. بیشترین اثرات بی دردی ناشی از اپیوئیدها در اثر تحریک گیرنده های مو موجود در مغز ایجاد می شود و علت آن تراکم بالای گیرنده های مو در نواحی از مغز مانند: Periaqueductal، لوکوس سرلئوس، تالاموس میانی و هسته بزرگ رافه می باشد. افزایش تون مهاری نواحی فوق نخاعی بر روی هسته های حسی در ریشه های پشتی نخاع، سبب ایجاد بی دردی می گردد. از طرفی تجویز داخل نخاعی اپیوئیدهایی که دارای خاصیت آگونیستی گیرنده های دلتا می باشند، سبب ایجاد اثرات ضددردی مشابه مرفین می شود.

### ۵-۲- اثرات ضدسرفه (Antitusive effects)

کدئین و دکسترومتورفان دو اپیوئیدی هستند که دارای اثرات ضدسرفه می باشند. اثرات ضدسرفه اپیوئیدها در آن دسته از این ترکیبات که دارای خاصیت آگونیستی بر روی گیرنده های  $\mu_2$  و  $\kappa$  و یا دارای خاصیت آنتاگونیستی بر روی گیرنده های دلتا و یا N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) می باشند، ایجاد می شود.

## ۶- اثرات غیردرمانی و جانبی اپیوئیدها

### ۶-۱- سوء مصرف و اعتیاد (Abuse and Addiction)

اعتیاد (Addiction) به نوعی از الگوی اختلال تطابقی (Maladaptive pattern) در مصرف مواد اطلاق می شود که منجر به ایجاد ناتوانی و یا بیماری با اهمیت بالینی می گردد. امروزه اصطلاح اختلال مصرف اپیوئیدها (Opioid use disorder= OUD) تا حدودی جایگزین وابستگی به اپیوئیدها (Opioid Dependence) شده است. اعتیاد و OUD با بروز پدیده های تحمل (Tolerance)، سندرم محرومیت (Withdrawal) و مخاطرات اجتماعی متعاقب مصرف مواد همراه می باشند.

ایجاد سرخوشی (Euphoria) در اثر مصرف اپیوئیدها به علت آزاد سازی دوپامین در سیستم عصبی مرکزی به ویژه در ناحیه مزولیمبیک در اثر تحریک گیرنده های اپیوئیدی مو و دلنا در ناحیه تکمنتال شکمی (Ventral tegmental area) یکی از مهم ترین علل ادامه مصرف و در نهایت بروز اعتیاد می باشد. میزان ایجاد اثرات سرخوشی در اپیوئیدها با هم متفاوت است. به عنوان مثال آن دسته از اپیوئیدهایی که دارای خاصیت چربی دوستی بیشتری هستند (مانند هروئین و فنتانیل) موجب ایجاد حالت سرخوشی بیشتری نسبت به مرفین می باشند. با این وجود برخی از اپیوئیدها مانند پنتازوسین که دارای اثرات آنتاگونیستی بر روی گیرنده های مو و آگونیستی بر روی گیرنده های کاپا و دلنا می باشند؛ موجب بروز حالت ناخوشی و خماری (Dysphoria) می شوند.

### ۶-۲- افزایش درد (Hyperalgesia)

مصرف مزمن داروهای ضد درد اپیوئیدی در برخی افراد با بروز پدیده افزایش حس درد یا هیپرآلژزیا یا افزایش حساسیت به درد همراه است. این پدیده در بیمارانی که تحت درمان با متادون برای درمان جایگزین مواد مخدر می باشند، گزارش شده است. از نظر بالینی این پدیده با افزایش نیاز بیمار به افزایش دوز داروهای ضد درد مخدر مشخص می شود و ممکن است با پدیده تحمل اشتباه گردد. مکانیسم دقیق این پدیده هنوز شناخته نشده است. درمان آن پدیده با قطع موقت ناروهای ضد درد مخدر و درمان های ضد درد جایگزین می باشد.

### ۶-۳- میوز

تحریک پاراسمپاتومیمتیک نرون های تنگ کننده مردمک (Pupilloconstrictor neurons) در هسته ادینگر- وستفال (Edinger-Westphal) در عصب حرکتی چشم، موجب بروز میوز می گردد. از طرفی مرفین باعث افزایش حساسیت نرون های تنگ کننده مردمک به نور و در نهایت افزایش حساسیت مردمک ها به واکنش به نور می شود. این امر منجر به تنگی شدید مردمک ها در اثر مصرف اپیوئیدها موسوم به مردمک های نوک سنجاقی (Pinpoint pupil) می گردد. البته در همه افرادی که از اپیوئیدها مصرف می کنند، میوز اتفاق نمی افتند. مصرف مپریدین، پروپوکسی فن و پنتازوسین با بروز میوز همراه نیست. میدریاز در افراد دچار مسمومیت های شدید با اپیوئیدها که دچار هیپوکسی مغزی و اسیدوز متابولیک شدید هستند بروز می کند. مصرف و مسمومیت همزمان با سایر داروها و یا مواد تقلیب کننده موجود در مواد مخدر مانند آتروپین (به همراه دیفنوکسیلات در قرص هایی با نام تجاری <sup>®</sup>Lomotil)، هیوسین و یا کوکائین (به همراه هروئین در فرآورده خیابانی به نام Speedball) سبب بروز میدریاز در بیمار می گردد.

### ۶-۴- عوارض گوارشی

تهوع و استفراغ ثانویه به تحریک Chemoreceptor Trigger Zone=CTZ در بصل النخاع اتفاق می افتد. افزایش تون سگمنتال و کاهش انقباضات پرستالتیک طولی در روده باریک و کولون به همراه افزایش تون اسفنکتر آنال، منجر به بروز عارضه شایع بیوست می شود. این اثر بیشتر به علت تحریک گیرنده های اپیوئید M2 موجود در عضلات صاف دیواره روده ها می باشد. افزایش تون عضلانی در ناحیه آنتر معده و ناحیه پروکسیمال دئودنوم، منجر به تخلیه محتویات معده می شود. این امر ممکن است در بروز تهوع و استفراغ نقش داشته باشد (همراه با اثرات مرکزی اولیه). کاهش ترشح اسید معده در اثر مصرف اپیوئیدها ایجاد می شود. در ضمن، اسپاسم اسفنکتر Oddi می تواند در بروز علائم مشخصه کولیک صفراوی نقش داشته باشد.

### ۶-۵- تضعیف تنفس

تضعیف تنفسی ناشی از تحریک مستقیم مرکز تنفس در بصل النخاع است. کاهش حساسیت این ناحیه، منجر به افزایش فشار سهمی دی اکسید کربن و به تبع آن اتساع عروق مغزی، افزایش جریان خون مغزی و افزایش فشار سهمی داخل جمجمه می شود.

## ۶-۶- اثرات قلبی - عروقی

اثرات قلبی - عروقی در دوزهای درمانی خفیف است، اما می تواند باعث برادیکاردی، اتساع عروق محیطی و بروز هیپوتانسیون وضعیتی شود. آزادسازی هیستامین نقش مهمی در ایجاد تغییرات همودینامیک اعمال می نماید.

## ۶-۷- اختلالات حرکتی

در برخی از بیماران و به صورت ناشایع، در هنگام تزریق داخل وریدی فنتانیل و مشتقات آن، دچار سفتی عضلانی حاد می شوند. این عارضه بیشتر در حین القای بیهوشی در نوزادان مشاهده می شود. سفتی عضلات بیشتر در ناحیه تنه ایجاد شده و موجب اختلال در حرکات دیواره قفسه سینه و تشدید هیپونتیلیاسیون می گردد. مکانیسم بروز این عارضه به صورت دقیق شناسایی نشده است، با این وجود انسداد گیرنده های دوپامین در گانگلیون های بازال، آنتاگونیسم گیرنده های گابا و آگونیسم گیرنده های NMDA را در رابطه با این عارضه موثر می دانند.

افزایش سریع دوز متادون نیز می تواند منجر به بروز حرکات کره آنتوئید در بیماران گردد.

## ۶-۸- اختلالات اندوکراین

مصرف مزمن اپیوئیدها با تحریک گیرنده های اپیوئیدی با کاهش فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد، سبب کاهش ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین می گردد. این امر می تواند از نظر بالینی با کاهش میل جنسی، اختلالات نعوظ، فلاشینگ، افسردگی، کم خونی، ریزش مو، استئوپنی همراه باشد. در هر دو جنس، نازایی نیز اتفاق می افتد. در ضمن در مصرف مزمن اپیوئیدها، کاهش آزادسازی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین از هیپوتالاموس و متعاقب آن کاهش آزادسازی هورمون آدرنوکورتیکوتروپین از هیپوفیز قدامی، سبب کاهش آزدا سازی کورتیکواستروئیدها از آدرنال و نارسایی آدرنال می گردد. به علاوه، افزایش ترشح پرولاکتین در مصرف مزمن اپیوئیدها، سبب بروز ژنیکوماستی می گردد.

## ۶-۹- از دست دادن شنوایی

این عارضه هر چند نادر است، اما در برخی از مصرف کنندگان مقادیر زیاد مواد مخدر (شامل متادون، اکسی کدون و هیدروکدون) به صورت پیشرونده و ناگهانی گزارش شده است. علت بروز عارضه از دست دادن شنوایی مشخص نیست

ولی عوامل ژنتیکی، ایسکمی، ازدیاد حساسیت و سمیت مستقیم قسمت حلزونی را در بروز آن دخیل می دانند. بسیاری از بیماران دار عارضه با قطع مصرف بهبود می یابند. هر چند در برخی نیاز به کاشت حلزون وجود دارد.

## ۷- تظاهرات بالینی در مسمومیت حاد با اپیوئیدها

در صورتی که اپیوئیدها با دوز های درمانی مناسب استفاده شوند، در بسیاری از موارد، ایمن و موثر هستند. با این وجود، مصرف بیش از حد (چه از نظر دوز و یا افزایش دوره مصرف)، می تواند به پیامدهای ناخواسته و یا مسمومیت منجر شود. اغلب اثرات سمی مانند: دپرسیون تنفسی براساس فارماکودینامیک اپیوئیدها قابل پیش بینی می باشند. تعیین اینکه بیمار دچار مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی شده است، از تعیین نوع اپیوئید مهمتر است. در بسیاری از بیماران دچار مسمومیت حاد با اپیوئیدها، دسته ای از علائم و نشانه های بالینی قابل پیش بینی، تحت عنوان سندرم سمی (توکسیدروم) اپیوئید ایجاد می شوند. مهم ترین علائم و نشانه های بالینی در مسمومیت حاد اپیوئیدها عبارتند از: کاهش سطح هوشیاری، دپرسیون تنفسی و هیپوونتیلاسیون، میوز، کاهش حرکات دودی روده ها، ایلئوس و یبوست.

انواع مسمومیت های حاد شامل مسمومیت های تصادفی است که بیشتر در کودکان مشاهده می شود و یا مسمومیت های عمدی است که در یک فرد بالغ به عنوان یک عمل تمارض گونه و یا اقدام به خودکشی اتفاق می افتد. در حاملین بسته ها (Body-Packers) ممکن است به علت نشت اپیوئیدها از داخل بسته های بلع شده و یا جاسازی شده در حفرات بدن، تظاهرات مسمومیت بروز نماید.

مسمومیت حاد در افراد معتاد معمولاً دارای دو سناریوی متداول می باشد. در حالت اول، فرد معتاد از اپیوئیدهای بالقوه قوی تر و یا با درصد خلوص بیشتر (به علت تغییر منشاء و یا روند تولید اپیوئیدهای غیرقانونی) استفاده می نماید و حالت دوم، مصرف مجدد عوامل اپیوئیدی با دوز قبل از دوره درمان اعتیاد در فردی است که تحت درمان های اعتیاد قرار داشته است و یا بعد از سپری شدن دوره محکومیت در زندان، آزاد شده است. در این شرایط، افزایش اثرات ترکیبات اپیوئیدی، ممکن است منجر به دپرسیون تنفسی گردد. بیمار معمولاً در وضعیت کاهش سطح هوشیاری همراه با درجاتی از دپرسیون تنفسی ارجاع داده می شود. مشاهده میوز و Track Marks (اسکار ناشی از تجویز وریدی قبلی) و یا شواهد Skin Popping (اسکار ناشی از تجویز زیرجلدی قبلی) به تشخیص کمک نموده و پاسخ مثبت به تجویز آنتاگونیست معمولاً تشخیص را تایید می نماید.

تعیین دوز سمی ترکیبات اپیوئیدی مشکل است، زیرا مواردی نظیر پدیده تحمل، وجود بیماری های زمینه ای و مصرف همزمان سایر مواد، همگی در بروز اثرات جانبی سمی نقش دارند. بیماران دچار مسمومیت خفیف معمولاً با افت خفیف وضعیت هوشیاری، میوز و درگیری خفیف/ و یا عدم درگیری تنفسی مراجعه می نمایند.

## ۷-۱- دپرسیون تنفسی

گیرنده های  $\mu_2$  نقش مهمی را در بروز دپرسیون تنفسی با اپیوئیدها ایفا می کنند. آگونیست های اپیوئیدی با کاهش حساسیت کمورسپتورهای بصل النخاع به هیپرکاپنه باعث کاهش ونتیلاسیون می شوند. علاوه بر از دست رفتن حساسیت هیپرکاپنیک، اپیوئیدها باعث کاهش پاسخ تهویه ای به هیپوکسی هم می شوند. این دو اثر سبب ایجاد آپنه در مسمومیت حاد با اپیوئیدها می شوند.

دوزهای معادل آگونیست های اپیوئیدی، تقریباً به یک اندازه باعث دپرسیون تنفسی می شوند. بیمارانی که بطور مزمن با آگونیست های اپیوئیدی مواجهه دارند، مانند کسانی که تحت درمان نگهدارنده با متادون هستند، هیپوونتیلیاسیون مزمن را تجربه می کنند و طی چند ماه تحمل ایجاد می شود. با این وجود، این بیماران هرگز بطور کامل نسبت به از دست رفتن تحریک هیپوکسیک، تحمل پیدا نمی کنند.

برخی از اپیوئیدها بویژه از دسته آگونیست-آنتاگونیست ها و پارشیال آگونیست ها، یک سقف اثر (Ceiling effect) در ایجاد دپرسیون تنفسی را نشان می دهند. اپیوئیدهایی که دارای خاصیت آگونیست-آنتاگونیست هستند، بطور غالب روی گیرنده های کاپا، اثر آگونیستی دارند و روی گیرنده های  $\mu$  اثر پارشیال آگونیستی و حتی آنتاگونیستی دارند. پارشیال آگونیست ها تنها دارای اثرات محدود آگونیستی روی رسپتور اپیوئید  $\mu$  می باشند.

دپرسیون تنفسی در اثر کاهش تعداد تنفس و یا کاهش حجم جاری ریوی ایجاد می شود. بنابراین اندازه گیری تعداد تنفس به تنهایی، یک شاخص ایده آل برای بررسی دپرسیون ریوی نمی باشد. در واقع دپرسیون تنفسی القایی با اپیوئیدها، به میزان زیادی با تغییر در حجم جاری ریوی در ارتباط می باشد. دوزهای بالای اپیوئیدها می توانند علاوه بر حجم جاری ریوی، منجر به کاهش تعداد تنفس نیز گردند. دپرسیون تنفسی مهم ترین علت فوت در مسمومیت حاد با اپیوئیدها می باشد.



## ۷-۲- سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS=Acute Respiratory Distress Syndrome)

سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) و یا آسیب حاد ریوی (Acute Lung Injury) و یا ادم ریوی با منشا غیر قلبی (Non Cardiogenic Pulmonary Edema=NCPE)، در مسمومیت حاد با اپیوئیدها و بطور تیبیک بعد از یک دوره دپرسیون تنفسی شدید و به طور خودبه خود و یا بعد از تجویز آنتاگونیست ها در بیمار و شروع مجدد تهویه طبیعی، ایجاد می شود. پس از گذشت چند دقیقه تا چند ساعت از بروز آن، علائم تاکی پنه، تاکیکاردی، هیپوکسی و هیپوکسمی مشاهده می شود و رال های ریوی و کراکل در ریه ها سمع می گردد. معمولاً خلط کف آلود صورتی رنگ در راه های هوایی بیمار یا لوله تراشه در فرد انتوبه شده، ظاهر می شود. فشار گوه ای در مویرگ های ریوی معمولاً طبیعی است. اختلالات آزمایشگاهی عبارتند از: اسیدوز تنفسی، انفیلتراسیون پراکنده دو طرفه در گرافی ریه. پیامدهای عارضه، به وجود بیماری های همراه و میزان تاخیر در انجام مراقبت های درمانی و مناسب در بیمار، بستگی دارد.

مکانیسم دقیق ایجاد ARDS در مسمومیت حاد با اپیوئیدها شناخته نشده است. اگرچه القای ناگهانی سندرم محرومیت بوسیله نالوکسان در ایجاد ARDS نقش دارد، اما تنها علت آن نمی باشد. در یافته های پس از مرگ در بیماران ناشی از بیش مصرفی هروئین که بسیاری از آنان قبل از رسیدن به بیمارستان فوت شده بودند و قطعاً با نالوکسان درمان نشده بودند، پرشدگی آلئوئولی در ۵۰ تا ۹۰ درصد از موارد گزارش شده است.

اگرچه نالوکسان در صورتی که بصورت صحیح تجویز شود بیشتر در افراد غیر وابسته به اپیوئید، ایمن است، با این وجود، سندرم محرومیت حاد القایی با نالوکسان، اغلب با ARDS همراه می باشد. در این شرایط، به محض اینکه در بیماران با ادم ریه نوروژنیک، تخلیه حجیم سمپاتیک از CNS اتفاق می افتد، ادم ریه کاردیوژنیک ناشی از اثرات حاد کاتکولامین ها روی میوکارد نیز روی می دهد.

## ۷-۳- تظاهرات قلبی - عروقی

گشاد شدن شریان ها و وریدها در اثر مصرف اپیوئیدها، منجر به افت خفیف فشار خون می شود. اگرچه افت فشار قابل توجهی در حالت درازکش اتفاق نمی افتد، اما بطور معمول تغییرات ارتواستاتیک در فشار خون و ضربان قلب رخ می دهد. به دنبال کاهش تحریک CNS، کاهش ضربان قلب اتفاق می افتد اما برادی کاردی شایع نمی باشد. هیپوتانسیون

ناشی از اپیوئیدها به دلیل آزاد شدن هیستامین می باشد، هرچند آزاد شدن هیستامین باعث واکنش با گیرنده های اپیوئیدی نمی شود.

این پدیده با توانایی غیراختصاصی برخی از اپیوئیدهای خاص برای فعال کردن پروتئین G در ماست سل ها (Mast cells) و القای دگرانولاسیون و زیکول های حاوی هیستامین در این سلول ها، ارتباط دارد. به همین دلیل همه اپیوئیدها، قدرت آزادسازی هیستامین یکسانی ندارند. به عنوان مثال، مپریدین بیشترین هیپوتانسیون و افزایش غلظت سرمی هیستامین را ایجاد می نماید و فنتانیل کمترین اثر را دارا می باشد. ترکیبی از آنتاگونیست های  $H_1$  و  $H_2$  در کاهش اثرات همودینامیک اپیوئیدها موثر می باشند.

ناخالصی ها و سایر مواد همراه در فرم های خیابانی اپیوئیدها، باعث ایجاد مسمومیت قابل توجهی می شوند. مثلا افزودن کینین به هروئین باعث دیس ریتمی می شود. افزودن کوکائین به هروئین (Speed ball) باعث انفارکتوس حاد میوکارد و یا ایسکمی می شود. به نظر می رسد تجویز نالوکسان در این موارد، باعث معکوس شدن اثرات هروئین و آشکار شدن مسمومیت با کوکائین می شود.

اپیوئیدهایی مانند متادون در غلظت درمانی با رپلاریزاسیون طبیعی قلبی تداخل داشته و باعث طولانی شدن QT interval می شود، که فرد را مستعد بروز Torsade de points می کند. اغلب بیمارانی که متادون دریافت می کنند، افزایش خفیف QT interval را تجربه می کنند، اما درصد کمی از آنها دچار افزایش شدید QT interval تا بیش از 500 ms می شوند.

#### ۷-۴- تشنج

تشنج جزء عوارض نادر مصرف درمانی اپیوئیدها می باشد. در موارد مسمومیت حاد، تشنج اغلب ناشی از هیپوکسی می باشد. در انسان، تشنج القایی با مرفین در نوزادان گزارش شده که این اثر با نالوکسان برطرف می شود.

تشنجات در بیماران دچار مسمومیت حاد با مپریدین و ترامادول قابل انتظار است. رژیدیته و میوکلونوس همراه با فنتانیل باعث اشتباه در تشخیص و تفسیر تشنج می شود.

برای آشنایی بیشتر با برخی از علائم و نشانه های اختصاصی در اثر مصرف و یا مسمومیت حاد با اپیوئیدهای اختصاصی به بخش ۱۲ مراجعه نمایید.

## ۸- تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص مسمومیت حاد با اپیوئیدها با توجه به وجود نشانگان سمی (Toxic syndrome)، و براساس تاریخچه، شرح حال و تظاهرات بالینی صورت می گیرد.

یافته های آزمایشگاهی در بررسی سایر مواردی که می توانند در بروز علائم و نشانه های بیمار تأثیرگذار باشند، مفیدند. این مسأله بویژه در افراد سوء مصرف کننده وریدی که دارای بیماری ها و عوارض زمینه ای می باشند، مصداق پیدا می کند.

انجام آزمایش های متداول مانند شمارش کامل خون (CBC)، اندازه گیری الکتrolیت های سرم، نیتروژن اوره خون (BUN)، کراتی نین، کراتین فسفوکیناز، آنالیز ادرار، اندازه گیری گازهای خون شریانی (ABG)، پونکسیون لومبار، رادیوگرافی قفسه صدری و شکمی و سایر روش های تصویربرداری پزشکی، بر حسب ضرورت بالینی، انجام می شوند. انجام آزمایش های تشخیصی میکروب شناسی به ویژه در بیماران مصرف کننده وریدی مواد مخدر (برای تشخیص اندوکاردیت، آسپرژیلوزیس، مننژیت باکتریایی، آبسه های پوستی، آنورسم قارچی، آبسه های مغزی و اپیدورال، میلیت، هپاتیت های ویروسی، کزاز، استئومیلیت و AIDS) ضروری است.

آزمون های غربال گری داروها در ادرار یک روش ارزیابی کیفی برای شناسایی بسیاری از اپیوئیدها از جمله مرفین، کدئین، متادون، پروپوکسی فن و مپریدین می باشند. ارزیابی کمی اپیوئیدها در سرم، در درمان مسمومیت کمک کننده نمی باشد. غربال گری سرم از نظر سایر داروها (مانند استامینوفن)، ممکن است در شناسایی عواملی بجز اپیوئیدها که می توانند باعث سایر مداخلات درمانی علاوه بر درمان مسمومیت حاد با اپیوئیدها شوند، کمک کننده باشد.

آزمون های غربال گری اپیوئیدها براساس ایمنوآسی سریع و تک مرحله ای در ادرار، در بسیاری از موارد قادر به تشخیص نوع خاص اپیوئید مصرف شده توسط بیمار نیست. به عنوان مثال برخی از مشتقات نیمه صناعی و صناعی اپیوئیدها مانند فنتانیل و مشتقات آن به صورت متداول در روش های ایمنوآسی سریع در ادرار شناسایی نمی شوند.

با توجه به وجود شباهت های ساختار شیمیایی بسیاری از اپیوئیدها با بسیاری از داورها و مواد اندوژن، احتمال بروز واکنش های تداخلی (Cross reactions) در آزمون های غربال گری مبتنی بر ایمنوآسی وجود دارد. با توجه به احتمال بروز واکنش های متقاطع با سایر داروها و مواد غیراپیوئیدی، پاسخ های مثبت در آزمون های غربال گری براساس

ایمنوآسی، باید با سایر روش های آزمایشگاهی (بر پایه کروماتوگرافی و یا طیف سنجی) تایید شوند. به عنوان مثال بروز واکنش های متقاطع بین دکسترومتورفان و فن سیکلیدین و یا مرفین با هیدروکدون در روش های بر پایه ایمنوآسی گزارش شده است.

در افرادی که کدئین را به عنوان دارو مصرف می کنند، از آنجا که کدئین در کبد بر اثر دمتیلاسیون، تبدیل به مرفین می شود، نمونه ادرار در آزمون های غربال گری به روش ایمنوآسی از نظر مرفین نیز مثبت خواهد شد.

## ۹- تشخیص افتراقی

در تشخیص افتراقی مسمومیت حاد با اپیوئیدها باید سایر مسمومیت های دارویی و شیمیایی مانند مسمومیت حاد با داروهای آگونیست گیرنده های آلفا-۲ آدرنرژیک مرکزی (مانند کلونیدین)، داروهای سداتیو - هیپنوتیک، اتانول، فنوتیازین ها و الانزاپین، فن سیکلیدین، مسمومیت حاد با سموم ارگانوفسفره، کاربامات ها، مونواکسید کربن و نیز علل غیر دارویی مانند عفونت و یا ترومای سیستم اعصاب مرکزی، آنسفالوپاتی، خون ریزی های پونز، هیپرکلسمی، هیپوگلیسمی، هیپوکسی و هیپوترمی را مد نظر قرار داد.

## ۱۰- درمان

### ۱۰-۱- تثبیت بیمار (Stabilization)

ارزیابی و اقدامات درمانی اولیه در مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی عمدتاً بر تثبیت وضعیت بیمار متمرکز است. ابتدایی ترین کار شامل مدیریت راه هوایی، تهویه مکانیکی و اکسیژناسیون موثر و بدنبال آن اطمینان از وضعیت همودینامیک مناسب است.

در بیماران دچار دپرسیون تنفسی یا هیپوکسی، تهویه مکانیکی یا تجویز آنتی دوت باید مد نظر قرار گیرد. در بیمارانی که هیپونتیلیاسیون یا هیپوکسی دارند، ابتدا تهویه با استفاده از ماسک های کیسه ای دریچه دار (Bag-Valve-Masks) به همراه تجویز اکسیژن ۱۰۰٪، مناسب ترین اقدام می باشد.

برقراری راه هوایی مناسب از راه دهان و یا بینی کمک کننده است، که در این موارد اقدامات مراقبتی لازم باید صورت گیرد چرا که خطر بالقوه استفراغ و بروز آسپیراسیون وجود دارد. در این حالت باید دستگاه ساکشن در بالین بیمار حاضر باشد.

تصمیم گیری درخصوص لوله گذاری داخل تراشه به شرایط بالینی بیمار و میزان پاسخدهی به ونتیلاسیون به روش های کم تهاجمی تر بستگی دارد. لوله گذاری داخل تراشه در بیماران شدیداً بدحال که در آنها خطر آسپیراسیون وجود دارد، انجام می شود. از دیگر اندیکاسیون های لوله گذاری داخل تراشه، بیمارانی هستند که پاسخ رضایت بخشی به تجویز آنتاگونیست های ترکیبات اپیوئیدی نمی دهند. درمان عارضه NCPE عبارت است از تجویز اکسیژن ۱۰۰٪ همراه با استفاده از فشار مثبت انتهای بازدمی (Positive End Expiratory Pressure=PEEP) به منظور برگشت و اصلاح هیپوکسی، که در این حالت نیز ابتدا نیاز به لوله گذاری داخل تراشه می باشد

#### **۱۰-۲- درمان با آنتی دوت (نالوکسان)**

بیمارانی که تهویه ناکافی دارند، (تعداد تنفس و یا حجم جاری ناکافی)، ممکن است از تجویز آنتاگونیست های ترکیبات اپیوئیدی بهره مند شوند.

دوز اولیه آنتاگونیست ها به دوز اپیوئید مصرف شده، مقدار دارویی که به مغز می رسد و میل اتصال نسبی آگونیست و آنتاگونیست به گیرنده های اپیوئیدی بستگی دارد. طول مدت اثر آنتاگونیست ها نیز به بسیاری از متغیرها از جمله خصوصیات ترکیب اپیوئیدی و شرایط بیمار بستگی دارد.

نالوکسان داروی انتخابی در درمان موارد مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی است، زیرا دارای نیمه عمر کوتاه بوده و در نتیجه امکان ارزیابی اثرات بالینی آن به آسانی مقدور می باشد. در حال حاضر، نالوکسان به عنوان آنتی دوت انتخابی جهت درمان مسمومیت حاد با اپیوئیدها در فهرست دارویی کشور موجود می باشد. این دارو، آنتاگونیست رقابتی اپیوئیدها برای تمام گیرنده های اپیوئیدی است ولی میل ترکیبی بیشتری نسبت به گیرنده  $\mu$ ۱ در مقایسه با سایر گیرنده های اپیوئیدی از نوع کاپا یا دلتا دارد. در مسمومیت حاد با بعضی از ترکیبات اپیوئیدی مانند بوپرنورفین، به دوزهای بیشتری از آنتاگونیست نیاز می باشد تا اثرات آن را در گیرنده مو از بین ببرند.

### ۱۰-۲-۱- راه های تجویز

نالوکسان را می توان از طرق مختلف مانند داخل وریدی، داخل عضلانی، زیرجلدی، داخل لوله تراشه، زیر زبانی و داخل استخوانی (مخصوص اطفال در مواقع خاص) بجز روش خوراکی تجویز نمود. با توجه به اثر عبور اول و متابولیسم بالای نالوکسان در کبد متعاقب مصرف خوراکی، تجویز نالوکسان از راه خوراکی در مسمومیت های حاد فاقد فراهمی زیستی و کارآیی مناسب می باشد.

اخیراً اسپری های نالوکسان برای تجویز از راه داخل بینی (Intranasal) به ویژه جهت درمان مسمومیت های حاد اپیوئیدها در موارد اورژانس های پیش بیمارستانی در جهان عرضه شده است که در حال حاضر این فرمولاسیون در کشور در دسترس نمی باشد.

### ۱۰-۲-۲- دوز اولیه نالوکسان در بزرگسالان

قبل از تجویز نالوکسان، باید جهت بیمار تهویه کافی صورت گیرد تا از عدم وجود هایپرکاپنی اطمینان حاصل شود. هدف از درمان با نالوکسان برقراری تهویه خود به خود و به میزان کافی و بدون ایجاد ریسک بروز سندرم محرومیت است.

**در بیماران غیر وابسته به اپیوئیدها،** تجویز نالوکسان با دوز اولیه 0.4 mg بصورت داخل وریدی با افزایش تدریجی 0.4 mg هر ۳-۱ دقیقه تا دوز توتال 2 mg در حالی که بیمار تحت ونتیلاسیون و اکسیژناسیون مناسب می باشد، توصیه می شود. این دوز سبب برطرف شدن دپرسیون تنفسی ناشی از اثر اکثر ترکیبات اپیوئیدی می گردد. با این حال، این دوز در بیماران وابسته به ترکیبات اپیوئیدی (معتادان)، معمولاً باعث بروز علائم سندرم محرومیت می شود، لذا در صورت امکان، نالوکسان باید بگونه ای تجویز گردد که از ایجاد سندرم محرومیت جلوگیری شود.

**در بیماران وابسته (معتاد) به اپیوئیدها،** تجویز نالوکسان با دوز اولیه 0.04 mg بصورت داخل وریدی با افزایش تدریجی 0.04 mg هر ۳-۱ دقیقه تا دوز توتال 0.12 mg در حالی که بیمار تحت ونتیلاسیون و اکسیژناسیون مناسب می باشد، توصیه می شود. در افرادی که به درمان فوق پاسخ نمی دهند، تجویز دوز 0.2 mg یا 0.4 mg هر ۳-۱ دقیقه تا دوز توتال 2 mg ضروری می باشد.

**تذکره:** برای تهیه دوز مورد نظر، می توان یک میلی لیتر از آمپول های حاوی 0.4 mg/mL نالوکسان را با 9 mL از محلول تزریقی کلرید سدیم 0.9% مخلوط نمود. در این صورت، محلولی به حجم ۱۰ میلی لیتر و با غلظت 0.04 mg/mL از نالوکسان ایجاد می شود.

#### ۱۰-۲-۳- حد اکثر دوز اولیه

تجویز دوزهای بیش از 2 mg برای بیمارانی که دارای علائم و نشانه های مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی (Opioid Toxicity) هستند، اغلب با تجویز دوزهای تکرار شونده 2 mg هر ۳-۱ دقیقه تا حداکثر دوز 10 mg پیشنهاد می شود.

عدم پاسخ بیمار به دوز نهایی 8-10 mg نالوکسان نشان می دهد که ترکیب اپیوئیدی مسئول بروز دپرسیون تنفسی و کاهش سطح هوشیاری بیمار نیست. در این شرایط، سایر دلایل مانند: مسمومیت حاد با سایر عوامل مهار کننده سیستم اعصاب مرکزی و یا انسفالوپاتی هیپوکسیک جزء تشخیص های افتراقی باید مورد توجه باشند. در اینگونه موارد، بررسی اتساع مردمک چشم ممکن است در ارزیابی کمک کننده باشد.

#### ۱۰-۲-۴- دوز نالوکسان در کودکان

دوز تجویزی نالوکسان در کودکان زیر ۵ سال یا وزن کمتر از 20 Kg و بدون سابقه وابستگی (اعتیاد) به اپیوئیدها، اساساً مشابه دوز تجویزی در بزرگسالان است (0.1 mg/Kg تا دوز 2 mg). در کودکان دچار سابقه وابستگی (اعتیاد) به اپیوئیدها، برگشت ملایم تر علائم مسمومیت حاد با دوز 0.04 mg و افزایش با مقادیر 0.04 mg همراه با مراقبت های حمایتی همزمان، توصیه می شود.

#### ۱۰-۲-۵- ارزیابی و پایش بیمار

تجویز 1 mg نالوکسان بصورت داخل وریدی، از اثر 25 mg هرئین داخل وریدی به مدت یک ساعت جلوگیری می کند، لذا ارزیابی بیمار از نظر عود مجدد علائم و نشانه های مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی، بویژه از نظر دپرسیون تنفسی و یا کاهش سطح هوشیاری پس از تجویز نالوکسان، نیاز به نظارت و پایش مداوم دارد. این امر بیشتر پس از مسمومیت حاد با اپیوئیدهای طولانی اثر و یا ترکیبات اپیوئیدی خاص مانند: پنتازوسین، کدئین، پروپوکسی فن، متادون و دیفنوکسیلات و یا در موارد بلع بسته (های) مواد مخدر، توصیه می شود. پایش بیمار شامل ارزیابی مستقیم و دوره ای سطح

هوشیاری، تعداد تنفس، میزان تهویه و همچنین پالس اکسی متری مداوم از میزان اشباع اکسیژن خون است. در حالت مطلوب، باید از کاپنومتري مداوم استفاده شود.

ارزیابی علائم و نشانه های بیمار از نظر بروز علائم و نشانه های سندرم محرومیت نیز باید مد نظر باشد.

#### ۱۰-۲-۶- تجویز دوزهای نگهدارنده نالوکسان

بروز مجدد علائم مسمومیت حاد، باید با تجویز دوزهای تکرار شونده نالوکسان به روش فوق الذکر و یا با تجویز بولوس نالوکسان و به دنبال آن انفوزیون وریدی مداوم نالوکسان درمان شود (برای مطالعه جزئیات به پیوست ۱ مراجعه شود). به طور کلی، دوسوم دوز بولوس نالوکسانی که منجر به برطرف شدن علائم و نشانه های مسمومیت حاد با اپیوئیدها شده است، باید به صورت انفوزیون داخل وریدی تجویز شود. دوز انفوزیون داخل وریدی به راحتی قابل افزایش یا کاهش می باشد تا در عین حال که تهویه و اکسیژناسیون کافی حفظ می شود، از بروز سندرم محرومیت نیز جلوگیری گردد.

**نکته مهم:** تزریق مداوم نالوکسان جایگزین ارزیابی و پایش مستمر بیمار نمی باشد.

اغلب بیماران براساس نوع، روش و دوز مصرفی ترکیب اپیوئیدی، برای یک دوره ۱۲ تا ۲۴ ساعته تحت نظر و مراقبت قرار می گیرند.

#### ۱۰-۲-۷- مصرف در بارداری

نالوکسان جزء داروهای گروه C از نظر مصرف در بارداری است. اثربخشی و خطر تجویز نالوکسان در زنان باردار دچار مسمومیت حاد با مواد اپیوئیدی به ویژه کسانی که به این مواد وابسته هستند، باید ارزیابی شود، در موارد مسمومیت حاد ناشی از ترکیبات اپیوئیدی در زنان باردار وابسته به این ترکیبات، تجویز نالوکسان به منظور برطرف نمودن علائم مسمومیت حاد ممکن است منجر به انقباضات رحمی و القا زایمان گردد که در این گونه موارد، به منظور کاهش این عارضه، تجویز نالوکسان به صورت تیترا شده توصیه می شود. القای سندرم محرومیت در مادر، احتمالاً باعث ایجاد سندرم محرومیت در جنین می شود و باید از آن اجتناب شود.

برای آشنایی هرچه بیشتر با فارماکولوژی بالینی نالوکسان به پیوست ۲ مراجعه فرمایید.



### ۱۰-۳- آلودگی زدایی

در مسمومیت های حاد خوراکی با اپیوئیدها، آلودگی زدایی گوارشی باید مد نظر باشد. اپیوئیدها باعث اسپاسم پیلور و کاهش سرعت تخلیه محتویات معده می شوند. این کاهش در فعالیت دستگاه گوارش موجب می شود که بیمار حتی تا چندین ساعت بعد از بروز مسمومیت حاد خوراکی از اقدامات آلودگی زدایی دستگاه گوارش بهره برد.

تخلیه محتویات معده بوسیله تجویز اپیکا توصیه نمی شود، زیرا خطر بالقوه کاهش سریع سطح هوشیاری به دنبال مسمومیت حاد و خطر بروز آسپیراسیون وجود دارد.

در بیماران دچار کاهش سطح هوشیاری، قبل از گذاشتن لوله دهانی - معدی (Oro-Gastric Tube) یا بینی - معدی (Naso-Gastric Tube)، باید بیمار را به منظور جلوگیری از آسپیراسیون انتوبه نمود. اگر تجویز ترکیبات آنتاگونیست باعث بهبود سطح هوشیاری شود، استفاده از Oro-Gastric Tube یا Naso-Gastric Tube بدون لوله گذاری داخل تراشه امکان پذیر است به شرط این که بیمار تحت نظارت دقیق قرار داشته باشد.

بعد از تخلیه محتویات معده، در صورت وجود صداهای روده ای، زغال فعال شده و مسهل (سیترات منیزیم ۶٪ با دوز 4 mL/Kg یا سوربیتول 1-2 gram/Kg) باید تجویز شود. دوز اولیه زغال فعال شده 1 gram/Kg به صورت خوراکی است. دوزهای تکراری زغال فعال شده ممکن است در موارد مسمومیت با مقادیر زیاد و Body-Packers مفید واقع شود. شستشوی کامل دستگاه گوارش (Whole-Bowel Irrigation) در موارد Body-Packers، باعث تسریع در دفع بسته ها از دستگاه گوارش می شود.

### ۱۰-۴- روش های حذف خارج بدنی

دیورز فورسه، دیالیز صفاقی و همودیالیز هیچ نقش در درمان مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی ندارند.

### ۱۰-۵- درمان های علامتی - حمایتی

افت فشار خون ممکن است با تجویز نالوکسان بهبود یابد، اما ممکن است نیاز به تجویز به مایعات و وازوپرسور باشد. باتوجه به خطر بروز ادم ریوی، باید از تجویز بیش از حد مایعات پرهیز گردد. تجویز سدیم بیکربنات می تواند در درمان طولانی شدن کمپلکس QRS (QRS width  $\geq$  100 msec.) و یا افت فشار خون و یا دیس ریتمی های ناشی از مسمومیت حاد با پروپوکسی فن موثر باشد. سدیم بیکربنات به میزان 1-2 mEq/Kg بصورت داخل وریدی در عرض ۱-۲ دقیقه

تجویز می شود. دوز ذکر شده هر ۳-۵ دقیقه تا زمان نرمال شدن کمپلکس QRS، اصلاح هیپوتانسیون و برطرف شدن دیس ریتمی باید ادامه یابد، یا تا زمانی که pH خون به بیش از 7.55 افزایش یابد.

تشنج ناشی از ترکیبات اپیوئیدی را می توان با تجویز بنزودیازپین ها یا باریتورات ها همزمان با تجویز نالوکسان درمان نمود. نالوکسان اثرات ضد تشنجی بنزودیازپین ها و باریتورات ها را تقویت می کند. نالوکسان در درمان تشنج ناشی از مسمومیت حاد با مپریدین (پتیدین) و ترامادول جایگاهی ندارد و نباید تجویز شود. تشنج ناشی از مپریدین و یا ترامادول ممکن است بوسیله تجویز نالوکسان تشدید شود. بنزودیازپین ها در این موارد، داروهای بی خطری هستند هر چند بطور بالقوه باعث سرکوب و دپرسیون تنفسی می شوند.

در صورت بروز حاد ریوی، باید از تجویز نالوکسان خودداری نمود و درمان طبق پروتکل های استاندارد باید انجام شود.

## ۱۱- معیارهای بستری نمودن و ترخیص بیمار

### ۱۱-۱- مواردی که منجر به بستری نمودن و تحت نظر گرفتن بیمار به مدت طولانی می شوند

- تاخیر در زمان بروز علائم و نشانه های مسمومیت تا ۶ ساعت بعد از بلع اپیوئیدها که معمولاً بدنبال مسمومیت حاد با متادون و یا دیفنوکسیلات مشاهده می شود.
- بلع مقادیر زیاد از اپیوئیدها
- عدم وجود سابقه قبلی مصرف و تحمل نسبت به اپیوئیدها (در مقایسه با افراد معتاد)
- وجود ناپایداری همودینامیک یا تنفسی و یا اختلالات همراه
- بیمارانی که دچار هیپوونتیلاسیون یا هیپوکسی شده و در معرض خطر بروز ARDS یا انسفالوپاتی پس از هیپوکسی قرار دارند (توصیه می شود که این بیماران حداقل به مدت ۲۴ ساعت تحت نظر قرار گیرند).

### ۱۱-۲- معیارهای پذیرش بیمار در بخش مراقبت های ویژه

- نیاز بیمار به تهویه مکانیکی
- مسمومیت های علامت دار با ترکیبات اپیوئیدی طولانی اثر مانند متادون، بوپرنورفین

- نیاز به تجویز نالوکسان بصورت انفوزیون داخل وریدی
- بلع بسته مواد مخدر (Body packers/Body stuffers)
- آسیب حاد ریوی (Acute Lung Injury)
- تظاهرات قلبی- عروقی مانند هیپوتانسیون، برادیکاردی، طولانی شدن کمپلکس QRS یا QT نیازمند به درمان
- سندرم محرومیت نوزادان
- عوارض بالقوه ناشی از کوما طولانی مدت، آسیب مغزی، سندرم کومپارتمان، رابدومیولیز شدید همراه با خطر و یا شواهد نارسایی کلیه

### ۱۱-۳- معیارهای ترخیص بیمار از بخش مراقبت های ویژه

- بهبود دپرسیون تنفسی
- بهبود آسیب حاد ریوی یا سایر صدمات هیپوکسیک
- قطع انفوزیون نالوکسان
- بهبود هیپوتانسیون و یا برادیکاردی
- بهبود سندرم محرومیت نوزادان

### ۱۱-۴- معیارهای ترخیص بیمار

تصمیم گیری برای ترخیص بیماری که پس از تجویز نالوکسان به طور کامل بیدار و هوشیار شده است، براساس ملاحظات بالینی است و به فاکتورهای متعددی بستگی دارد که عبارتند از: نوع و دوز اپیوئید و یا سایر داروهایی که همزمان بلع شده اند، وجود و یا عدم وجود تحمل بیمار نسبت به ترکیبات اپیوئیدی، تظاهرات بالینی، اختلالات زمینه ای همراه و توانایی کادر درمانی در آلودگی زدایی موثر مواد بلع شده.

بر اساس فارماکوکینتیک نالوکسان، در بیماران دچار مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی کوتاه اثر که بعد از تزریق داخل وریدی نالوکسان در دوزهای کمتر از ۲ میلی گرم بدون علامت باقی می ماندند، تحت نظر گرفتن بیمار به مدت ۲ ساعت برای تعیین اینکه آیا کاهش سطح هوشیاری و یا سرکوب تنفسی با کاهش اثر نالوکسان و بازگشت اثرات اولیه ترکیبات اپیوئیدی برمی گردد، کافی است. پس از این زمان در صورت توانایی بیمار برای تحرک بصورت مستقل، اشباع خون

شریانی بالای ۹۲٪ در هوای اتاق، تعداد تنفس بیش از ۱۰ عدد در دقیقه، ضربان قلب بیش از ۵۰ ضربان در دقیقه، درجه حرارت نرمال بدن و سطح هوشیاری نرمال، ترخیص بیمار قابل انجام است.

بیماران دچار مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی کوتاه اثر که با دوزهای بیشتر از ۲ میلی گرم نالوکسان بدون علامت باقی می ماند، باید به مدت طولانی تر تحت مراقبت قرار گیرند، اگرچه تحت نظر گرفتن این بیماران به مدت ۶ ساعت بعد از آخرین دوز نالوکسان تجویزی در بیشتر موارد کافی می باشد.

بیمارانی که انفوزیون نالوکسان به مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت دریافت می کنند، باید به مدت ۴ تا ۶ ساعت بعد از قطع تزریق نالوکسان تحت نظر قرار گیرند.

**تذکره:** قابل ذکر است هرچند که در مراجع علمی معتبر در خصوص طول مدت تحت نظر قرار گرفتن و زمان ترخیص بیماران دچار مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی با نیمه عمر طولانی مانند: متادون، بوپرنورفین، دیفنوکسیلات، پروپوکسی فن، اظهار نظر صریحی وجود ندارد، با این وجود بر اساس تجارب بالینی نویسندگان این پروتکل، موارد زیر توصیه می شوند:

الف- در صورتی که علائم و نشانه های اولیه بیمار بگونه ای باشد که نیاز به تجویز نالوکسان نباشد، بیمار باید به مدت حداقل ۸-۱۲ ساعت تحت نظر قرار گیرد.

ب- در صورت نیاز به تجویز نالوکسان در بیمار مسموم، بیمار باید حداقل ۲۴ ساعت بعد از قطع نالوکسان تحت نظر قرار گیرد.

## ۱۲- اپیوئیدهای خاص

### ۱۲-۱- متادون

متادون یک آگونیست صناعی طولانی اثرگیرنده های اپیوئیدی مو است که به عنوان ضد درد (به ویژه در مدیریت دردهای مزمن) و درمان جایگزین در بیماران وابسته به اپیوئیدها استفاده می شود. از نظر ساختار شیمیایی، متادون از مشتقات فنیل هپتیل آمین و دارای اتم کربن نامتقارن (کایرال) می باشد و بنابراین دارای دو ایزومر نوری از نوع R و S می باشد. از نظر فارماکولوژی، ایزومر R به نسبت ایزومر S، دارای تمایل بیشتری به اتصال به گیرنده های اپیوئیدی مو می باشد (بیش از ۸

تا ۱۲ برابر). با این وجود فرآورده های دارویی متادون از نوع مخلوط های راسمیک (Racemic mixture) (مخلوط هایی دارای نسبت های مساوی از هر کدام از ایزومرهای نوری R و S) می باشند.

متعاقب مصرف خوراکی، متادون جذب گوارشی مناسبی دارد. فراهمی زیستی آن متغیر و به طور متوسط برابر ۷۵ درصد است (در محدوده ۱۰۰-۳۶ درصد). حداکثر غلظت پلاسمایی متادون بعد از مصرف خوراکی بین ۲-۴ ساعت ایجاد می شود و اثرات ضددردی در مصرف خوراکی، بین ۱-۰/۵ ساعت بعد از مصرف ظاهر و حداکثر اثرات بعد از ۲ ساعت از تجویز رخ می دهد. دارو دارای نیمه عمر طولانی بوده و به طور متوسط ۲۵ ساعت (از ۸-۵۹ ساعت در بزرگسالان) است. نیمه عمر دارو در دوزهای متعدد و مصرف طولانی مدت (مانند درمان نگهدارنده اپیوئیدها)، طولانی تر (تا ۵۲ ساعت) نیز افزایش می یابد. متادون دارای اتصال پروتئینی بالا (به طور متوسط ۸۵ درصد و با محدوده ۹۰-۷۱ درصد) در پلاسما است و به طور عمده به  $\alpha_1$ -اسید گلیکوپروتئین در پلاسما متصل می شود. حجم توزیع دارو، بالا و بین ۸-۱ لیتر بر کیلوگرم می باشد. دارو به طور عمده در کبد و تحت تاثیر انواع مختلفی از ایزوآنزیم های سیتوکروم P-450 (مانند ایزوآنزیم های 3A4، 2B6، 2C19، 2D6 و 2C8) متابولیزه می شود. بر اثر N-دمتیلاسیون و سپس سیکلاسیون و دهیدراتاسیون تبدیل به متابولیت های غیر فعال به نام های (2-ethyl-1,5-dimethyl-3,3-EDDP (diphenylpyrrolinium) و (2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline) EMDP می شود. دارو از طریق کلیوی و بیشتر به صورت متابولیت های آن دفع می شود. کمتر از ۱۰ درصد دارو به صورت تغییر نیافته از ادرار یافت می شود.

اگرچه در صورت تجویز متادون در دوزهای درمانی، متادون دارویی ایمن می باشد، با این وجود، افزایش سریع دوز دارو به ویژه در درمان نگهدارنده، می تواند با بروز اختلالات حرکتی به صورت کره آنتوز و دپرسیون تنفسی همراه باشد. در افراد بزرگسال بدون سابقه قبلی مصرف و تحمل (Non-tolerant)، دوزهای ۴۰-۵۰ میلی گرم از متادون، می تواند با بروز دپرسیون تنفسی، کوما و مرگ همراه باشد. دوزهای کشنده برای کودکان ۱۵-۱۰ میلی گرم گزارش شده است. متاسفانه مسمومیت های تصادفی و غیرعمدی در اثر مصرف متادون در کودکانی که دارای والدین معتاد تحت درمان نگهدارنده با متادون بوده و فرمولاسیون های دارویی متادون مانند شربت متادون را در بسته بندی های غیر دارویی و نامناسب مانند بطری های آب معدنی نگهداری می نمایند، به فراوانی گزارش شده است.

در مسمومیت با متادون، علاوه بر علائم و نشانه های بالینی مسمومیت با اپیوئیدها، سمیت قلبی به علت طولانی شدن QT (QT<sub>c</sub> Prolongation) در نوار قلبی و بروز دیس ریتمی بطنی (Torsades de points) به ویژه در بیمارانی با دارا بودن عوامل خطر مانند: سابقه بیماری های قلبی-عروقی، درمان با دوزهای بالای متادون، عوامل ژنتیکی دخیل در متابولیسم دارو (پلی مرفیسم در ژن ایزوآنزیم P-450 2B6) و یا اختلالات زمینه های (مانند هیپوکالمی) وجود دارد.

بررسی سابقه و شرح حال بیمار از نظر وجود بیماری های قلبی و دیس ریتمی قبل از شروع درمان و انجام نوار قلبی (ECG) در ابتدای درمان و تکرار آن ماهانه و سالانه توصیه می شود. در بیمارانی که تحت درمان با دوزهای بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم در روز از متادون می باشند، پایش بیمار از طریق نوار قلبی با فاصله زمانی کمتر و به خصوص در زمان افزایش دوز و یا ابتلا به بیماری های جدید همراه، توصیه می شود.

در صورتی که قبل از شروع درمان بیمار QT > 450-499 میلی ثانیه داشته باشد باید مزایا و معایب دارو از نظر شروع درمان ارزیابی شود و در صورت امکان، عوامل زمینه ای بروز طولانی شدن QT اصلاح شوند. در صورت QT ≥ 500 میلی ثانیه قبل از درمان، باید از درمان های جایگزین استفاده نمود و در حین درمان در صورت ایجاد این عارضه، کاهش فوری دوز دارو و تصحیح اختلالات زمینه ای و تعویض با درمان های جایگزین مورد توجه قرار گیرد.

این عارضه متادون از طریق انسداد کانال های موسوم (human ether-a-gogo related gene) hERG در قلب انسان صورت می گیرد که این امر منجر به عدم خروج پتاسیم از درون میوسیت های قلبی و طولانی شدن رپولاریزاسیون منجر به افزایش QT interval، سنکوپ، بروز دیس ریتمی های قلبی از نوع Torsades de points و مرگ ناگهانی می گردد.

## ۱۲-۲- بوپرنورفین

بوپرنورفین یک اپیوئید نیمه صنعتی، بسیار چربی دوست با خاصیت آگونیست نسبی (Partial agonist) با تمایل بالا به گیرنده های اپیوئید مو و اثرات ضعیف آنتاگونیستی بر روی گیرنده های کاپا بوده و خاصیت ضد درد آن ۵۰-۲۵ برابر مرفین می باشد.

به علت وجود اثر عبور اولیه و متابولیسم کبدی بالا، دارو بیشتر به صورت زیربانی تجویز می شود. در صورت تجویز زیربانی، دارو جذب خوبی داشته و فراهمی زیستی آن ۷۰-۶۰ درصد است. دارو توزیع بالایی در بافت ها از جمله بافت

چربی دارد و حجم توزیع دارو ۹۷-۱۸۷ لیتر بر کیلوگرم می باشد. اتصال پروتئینی دارو، بالا (در حدود ۹۶ درصد) بوده و بیشتر به آلفا و بتا گلوبولین های پلاسما متصل می شود. غلظت دارو در مایع مغزی- نخاعی در حدود ۱۵-۲۵ درصد غلظت های پلاسمایی آن است. دارو در کبد از طریق واکنش های N- دآلکیلاسیون و با واسطه آنزیم P450 3A4، تبدیل به متابولیت فعال نورپرنورفین می شود. در ادامه با گونزوگه شدن با اسید گلوکوکورونیک، تبدیل به متابولیت های غیرفعال می شود. دارو به طور عمده از طریق مدفوع (۷۰ درصد) و ادرار (۳۰-۲۷ درصد) دفع می شود.

با توجه به اثرات آگونیست نسبی دارو بر روی گیرنده های مو، دارو دارای سقف اثر (Ceiling effect) و یک اثر کفه ای (Plateau) وابسته به دوز بر دستگاه تنفسی می باشد. بوپرنورفین دارای تمایل بالا به گیرنده مو بوده و به کندی از گیرنده ها جدا می شود و از اینرو اثرات طولانی مدت دارد. این امر باعث می شود که دارو دارای ایمنی بیشتری در درمان و خاصیت کمتر بروز وابستگی و علائم خفیف سندرم محرومیت در قطع ناگهانی باشد. از طرفی به علت عدم ایجاد QT prolongation بوپرنورفین نسبت به متادون داروی ایمن تری برای درمان نگهدارنده محسوب می گردد.

هر چند اثرات تضعیف تنفسی بوپرنورفین با نالوکسان معکوس می شود، ولی باید توجه داشت که پاسخ به نالوکسان sharp نمی باشد و برای برگشت اثرات دپرسیون تنفسی در مسمومیت ناشی از بوپرنورفین، نیاز به دوزهای بالای نالوکسان (تا ۱۰-۵ میلی گرم) مورد نیاز است. مطالعات نشان می دهند که دوزهای متداول نالوکسان (۰/۲-۰/۴ میلی گرم) در بسیاری از موارد مسمومیت با بوپرنورفین، قادر به رفع علائم دپرسیون تنفسی نمی باشند. در تجویز نالوکسان، در مسمومیت با بوپرنورفین، برگشت اثرات تضعیف تنفسی به آهستگی صورت می گیرد. بنابراین توصیه می شود که دوز اولیه نالوکسان در مسمومیت با بوپرنورفین بالاتر از دوزهای متداول نالوکسان نسبت به سایر اپیوئیدها انتخاب شود (به عنوان مثال: 0.02 mg/Kg یا ۱ میلی گرم از نالوکسان در افراد بالغ). کلیه بیماران در حین تجویز وادامه درمان با آنتی دوت باید به صورت دقیق پایش شوند.

برای جلوگیری از سوء مصرف فرمولاسیون های خوراکی به صورت تزریقی، فرمولاسیون های زیربانی بوپرنورفین را به همراه نالوکسان با نام های تجاری مختلفی مانند Suboxone® عرضه می نمایند.

## ۱۲-۳- ترامادول

ترامادول یک داروی مسکن صنعتی از مشتقات سیکلو هگزانول می باشد که از نظر ساختاری شباهت بسیار کمی با اپیوئیدها دارد، با این وجود بخشی از اثرات ضد درد خود را از طریق تاثیر بر گیرنده های اپیوئیدی اعمال می نماید. ترامادول در اثر متابولیسم تبدیل به متابولیت فعال خود یعنی O- دزمتیل ترامادول (موسوم به متابولیت  $M_1$ ) می شود. این متابولیت، آگونیست گیرنده های اپیوئیدی مو می باشد. با این وجود، مکانیسم اصلی بروز اثرات ضد درد ترامادول از طریق مهار باز جذب نوراپی نفرین و سروتونین می باشد. دارو در درمان دردهای متوسط تا شدید استفاده می شود. دارو جذب گوارشی خوبی داشته، اتصال پروتئینی آن در حدود ۲۰ درصد است. حجم توزیع آن ۲/۶ لیتر بر کیلوگرم است. دارو به طور وسیعی در کبد و تحت اثر آنزیم های سیتوکروم P-450 (بیشتر ایزوآنزیم های 3A4 و 2D6) و از طریق دمتیلاسیون، متابولیزه و تبدیل به متابولیت فعال  $M_1$  و سایر متابولیت ها می شود. در نهایت بر اثر کونژگاسیون با گلوکورونیک اسید و سولفاتاسیون دفع می شوند. دفع دارو از طریق ادرار بوده و حدود ۳۰ درصد آن بدون تغییر از ادرار دفع می شود.

یکی از مهم ترین عوارض جانبی ترامادول، تشنج است که با احتمال بروز آن با افزایش دوز مصرف از دیاد می یابد. با این وجود حتی در دوزهای درمانی نیز بروز تشنج ناشی از مصرف ترامادول به ویژه در روز اول مصرف گزارش شده است. در مسمومیت با این دارو، تشنج یکی از تظاهرات مسمومیت است. قابل ذکر است تشنج ناشی از ترامادول به نالوکسان پاسخ نداده و باید برای درمان از دوز های استاندارد بنزودیازپین ها استفاده نمود. بروز دپرسیون تنفسی و عوارض قلبی و عروقی در دوزهای درمانی ترامادول شایع نیست.

در افراد تحت درمان با ترامادول، در صورت مصرف همزمان با داروهای ضد افسردگی از دسته مهارکننده های منوآمین اکسیداز (MAOIs)، مهارکننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRIs) و آمفتامین ها احتمال بروز سندرم سروتونین وجود دارد.

ترامادول پتانسیل بروز سوء مصرف دارد و معمولاً افراد سوء مصرف کننده از دوزهای بالای این دارو (تا شش برابر دوزهای درمانی) استفاده می نمایند. مسمومیت با دوزهای بالا ترامادول می تواند سبب بروز دپرسیون تنفسی شود و این



عارضه به تجویز نالوکسان پاسخ می دهد. با این وجود، میوز در مسمومیت با ترامادول شایع نیست. خطر مرگ در مسمومیت با ترامادول در افراد دارای مصرف همزمان با سایر داروها، افزایش می یابد.

#### ۱۲-۴- دیفنو کسيلات

دیفنو کسيلات از نظر ساختار شیمیایی مشابه پیریدین (پتیدین) است. با این وجود، به علت حلالیت بسیار کم آن، این دارو جذب گوارشی ناچیزی داشته و بیشتر به عنوان یک داروی اپیوئیدی موضعی به صورت خوراکی از طریق اثر بر گیرنده های اپیوئیدی موجود در روده ها، به عنوان یک داروی ضداسهال مورد استفاده قرار می گیرد. با این وجود، جذب سیستمیک این دارو در کودکان قابل توجه بود و مصرف فرآورده های دارویی بزرگسالان با بروز مسمومیت در کودکان همراه است. برای جلوگیری از سوء مصرف، قرص های این دارو، حاوی دیفنو کسيلات با دوز ۲/۵ میلی گرم به همراه مقادیر کم آتروپین سولفات (۰/۰۲۵ میلی گرم) می باشند. مسمومیت با این نوع قرص ها، دارای علائم دو مرحله ای است. در ابتدا علائم مسمومیت با بروز تظاهرات سندرم آنتی کولینرژیک (مانند: میدریاز، خشکی دهان، تاکی کاردی، احتباس ادراری، ایلتوس، بیقراری، فلاشینگ) همراه است و بعد از آن یا همزمان علائم مسمومیت با اپیوئیدها بروز می نماید. به علت خاصیت توام آنتی کولینرژیک و اپیوئیدی، تخلیه دستگاه گوارش به تاخیر افتاده و در صورت ارجاع بیمار مسموم با مصرف تعداد زیاد قرص و داشتن اندیکاسیون، تا ۲۷ ساعت بعد از مصرف می توان از شستشوی معده به عنوان روش آلودگی زدایی دستگاه گوارش استفاده نمود. دیفنو کسيلات در کبد به متابولیت فعال خود یعنی دیفنو کسین متابولیزه می شود که دارای نیمه عمر پلاسمایی بیشتری از دیفنو کسيلات است. علائم بالینی در مسمومیت با دیفنو کسيلات می تواند با تاخیر (۸ ساعت یا بیشتر) ظاهر شود. استفاده از نالوکسان در درمان مسمومیت با دیفنو کسيلات کاربرد داشته با این وجود بروز دپرسیون تنفسی و عصبی به صورت راجعه گزارش شده است. از اینرو، کلیه بیماران با مصرف دوزهای بالای دیفنو کسيلات باید در بیمارستان بستری و مورد پایش قرار گیرند.

#### ۱۲-۵- لوپرامید

لوپرامید یکی دیگر از آنالوگ های پتیدین است که مانند دیفنو کسيلات به علت حلالیت کم، به عنوان یک داروی بدون نسخه در درمان اسهال استفاده می شود. در دوزهای درمانی این دارو از طریق تحریک گیرنده های اپیوئیدی در روده ها و مهار کانال های کلسیمی و کالمودولین سبب کاهش حرکات دودی روده و کاهش نفوذپذیری سلولی در روده بزرگ می

شود. در دوزهای درمانی، دارو به علت وجود مکانیسم های فعال (P glycoprotein) وارد سیستم عصبی مرکزی نمی شود. با این وجود افزایش دوز مصرف می تواند با غلبه بر مکانیسم مذکور سبب شود که دارو وارد سیستم عصبی مرکزی گردد. بروز دپرسیون تنفسی و عصبی در کودکان متعاقب دوزهای درمانی نیز گزارش شده است. مسمومیت های منجر به فوت با لوپرامید نادر است با این وجود، مرگ در اثر مصرف دوزهای بالا (۴۰۰-۷۰ میلی گرم) با بروز دپرسیون تنفسی و سمیت قلبی منجر به فوت شده است. لوپرامید در دوزهای بالا سبب انسداد کانال های سدیمی در قلب و مهار خروج پتاسیم و در نهایت طولانی شدن QT interval شده و در نهایت سبب بروز دیس ریتمی های بطنی پلی مورفیک و کشنده می شود. مهار کانال های کلسیمی نیز در قلب در دوزهای بالا گزارش شده است. هرچند در بیماران دچار دیس ریتمی های قلبی و QT prolongation استفاده از شوک قلبی (Electrical cardioversion) و تجویز دوزهای استاندارد بیکربنات سدیم و سولفات منیزیم توصیه شده است، با این وجود شواهد استفاده از این روش های درمانی برای درمان سمیت قلبی لوپرامید محدود می باشند.

#### ۱۲-۶- مپریدین (پتیدین)

مپریدین (پتیدین) یک اپیوئید صناعی از مشتقات فنیل پی پیریدین می باشد. این داور در درمان دردهای حاد و مزمن مورد استفاده می باشد. دارو در فرم تزریقی فعالیت بیشتری نسبت به مصرف از راه خوراکی دارد. ۶۵-۷۵ درصد دارو در خون به پروتئین های پلاسمایی (آلفا-۱-اسید گلیکوپروتئین) متصل می شود. دارو در کبد از طریق واکنش N-دمتیلاسیون تبدیل به فرم فعال نورمپریدین (با اثری معادل نیمی از اثرات ضددردی و سرخوشی زایی مپریدین) تبدیل می شود. با این وجود، این متابولیت دارای اثرات سمیت عصبی بیشتری از مولکول اولیه می باشد. دارو از طریق کلیه دفع می شود (۵ درصد به صورت تغییر نیافته و بقیه به صورت متابولیت ها). نیمه عمر حذف دارو در بزرگسالان بین ۴-۲/۵ ساعت است. در بیماران دچار نارسایی کلیوی احتمال تجمع دارو و متابولیت آن وجود دارد. نیمه عمر نورمپریدین در بیماران کلیوی بین ۱۴-۲۴ ساعت می باشد. سمیت عصبی نورمپریدین به صورت دلیریوم، لرزش، میوکلونوس و تشنج بروز می نماید. تشنج ناشی از نورمپریدین بیشتر در بیماران دچار نارسایی کلیوی، یا مسمومیت با مقادیر بیش از حد دارو و یا در سوء مصرف کنندگان مزمن دارو شایع است. تشنجات به درمان با نالوکسان پاسخ نمی دهند.

میریدین باعث مهار بازجذب پیش سیناپسی سروتونین می شود و مصرف همزمان آن با داروهای ضد افسردگی از دسته MAOIs می تواند منجر به بروز سندرم سروتونین (با بروز علایمی مانند سفتی عضلانی، بیقراری، میوکلونوس، هایپرترمی، تغییر سطح هوشیاری) گردد.

## ۱۲-۷- فتانیل

فتانیل یک اپیوئید صناعی کوتاه اثر با قدرت ۱۰۰-۵۰ برابر مرفین است. این دارو علاوه بر فرم تزریقی و فرمولاسیون های مخاطی از راه بینی، به شکل فرمولاسیون های پچ پوستی (Transdermal patches)، از راه پوستی نیز تجویز می شود. در شکل تزریقی، دارو شروع اثر سریعی دارد. فتانیل چربی دوست است و در بافت های عضلانی و چربی بدن ذخیره می شود. حجم توزیع آن ۳۰۰-۶۰ لیتر بر کیلوگرم است. دارو در کبد متابولیزه می شود و از طریق N-دآلکیلاسیون به نورفتانیل و در نهایت از طریق اکسیداسیون به متابولیت های غیرفعال تبدیل می گردد. دارو به طور عمدی از ادرار (۷۵ درصد) و مقدار کمی از طریق مدفوع (۹ درصد) دفع می شود. دارو به عنوان القای بیهوشی به شکل تزریقی مصرف می شود. تزریق سریع داخل وریدی فتانیل با بروز سفتی حاد عضلانی به ویژه در عضلات ناحیه تنه همراه است و می تواند سبب بدتر شدن هیپوونتیلاسیون بیمار به علت درگیری عضلات جدار قفسه صدری گردد.

امروزه در برخی از کشورها از این دارو به جای هروئین، سوء مصرف می شود. استفاده از تعداد زیاد پچ های پوستی، گرم کردن پچ ها، ناحیه تماس با پچ و وجود تفاوت های بین فردی در ساختار و ضخامت پوست می تواند سبب بروز مسمومیت با فتانیل در بیمارانی که از پچ های پوستی برای درمان دردهای مزمن استفاده می کنند، شود. مسمومیت در اثر سوء مصرف پچ های پوستی حاوی فتانیل، استنشاق و یا تزریق محتویات آن، استفاده همزمان از تعداد زیاد پچ های پوستی و یا بلع پچ ها نیز گزارش شده است.

مرگ در اثر مصرف فتانیل به جای هروئین (به صورت عمدی و یا به عنوان ناخالصی هروئین) گزارش شده است. اگر چه قدرت اثر فتانیل نسبت به مرفین بیشتر است ولی با توجه به مشابهت تمایل اتصال فتانیل به گیرنده های مو مانند مرفین و نالوکسان، دوزهای درمانی نالوکسان برای درمان مسمومیت با فتانیل مانند مرفین است.

## ۱۲-۸- دکسترومتورفان

دکسترومتورفان یک آنالوگ صنعتی کدئین و ایزومر نوری لورفانول است. در دوزهای درمانی دکسترومتورفان فاقد اثرات ضددردی، سرخوشی زایی و ایجاد وابستگی می باشد. این دارو بیشتر در فرمولاسیون های بدون نسخه برای درمان سرماخوردگی به تنهایی (به صورت ملح هیدروبروماید) و یا به صورت ترکیبی با عوامل ضداحتقان و ضد حساسیت، به عنوان ضدسرفه مورد استفاده قرار می گیرد (مانند کدئین).

دکسترومتورفان به خوبی از راه دستگاه گوارش جذب و حداکثر غلظت اثرات آن ۶-۲/۵ ساعت بعد از مصرف خوراکی ایجاد می شود. دارو در کبد در اثر آنزیم های P-450 تبدیل به متابولیت فعال خود یعنی دکستروفان می شود. این تبدیل بیشتر در اثر فعالیت ایزوآنزیم 2D6 ایجاد می شود. با توجه به وجود پلی مرفیسم در ایزوآنزیم 2D6، وجود تفاوت های ژنتیکی می تواند سبب بروز تفاوت در میزان متابولیسم دارو و سمیت ناشی از آن شود. اثر ضد سرفه ای آن بیشتر به علت متابولیت فعال آن (دکستروفان) است.

سوء مصرف دارو به علت سهولت دسترسی به آن شایع است. بروز لثارژی، آتاکسی و راه رفتن در خواب در هفته های اول سوء مصرف، از علل محدود کننده مصرف آن می باشد. مصرف دکسترومتورفان بیشتر با بروز وابستگی روحی همراه است تا وابستگی جسمی. بروز اختلالات روانی مانند: افزایش آگاهی به اطراف، تغییر در ادراک زمان، سرخوشی، توهمات بینایی در سوء مصرف کنندگان شایع است. دکسترومتورفان از طریق تداخل با گیرنده اپیوئیدی دلتا سبب بروز دیسفوری می شود. حرکات کره آنتوز نیز در برخی موارد گزارش شده است. سوء مصرف طولانی مدت دکسترومتورفان با بروز سمیت ناشی از برم همراه است.

دکسترومتورفان باعث مهار بازجذب پیش سیناپسی سروتونین شده و در صورت مصرف همزمان با داروهای MAOIs با خطر بروز سندرم سروتونین همراه است.

در دوزهای بالا، دکسترومتورفان می تواند سبب بروز میوز، دپرسیون تنفسی و CNS شود. این اثرات به صورت نسبی به تجویز نالوکسان پاسخ می دهند. به علت انسداد گیرنده NMDA، این دارو می تواند سبب بروز اثرات آرام بخشی (Sedation) گردد. در صورت مصرف فرمولاسیون های حاوی دکسترومتورفان و بروز مسمومیت، توجه به سمیت همزمان با سایر داروها مانند استامینوفن و آنتی هیستامین ها لازم است.

## References:

1. Lucyk S., Nelson LS. Opioids In: Brent J., et al (Eds), Critical Care Toxicology, Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Springer International Publishing AG, Switzerland, 2<sup>nd</sup> ed., 2017: pp. 1237-1249.
2. Albertson TE. Opiates and Opioids In: Olson KR., et al (Eds), Poisoning and Drug Overdose. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 7<sup>th</sup> ed., 2017: pp. 350-352.
3. Nelson LS. Opioids In: Goldfrank LR., et al (Eds), Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Co., New York, 11<sup>th</sup> ed., 2019: pp. 519-537.
4. Yip L. Opioids In: Haddad LM, et al (Eds.), Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. WB Saunders Co., Philadelphia, 4<sup>rd</sup> ed., 2007: pp. 635-658.
5. Opioid overdose: Preventing and reducing opioid overdose mortality. Discussion paper UNODC/WHO, 2013.
6. BMJ Best Practice: Opioid Overdose, 2019.
7. Donica CL, Awwad HO, Thakker DR, Standifer KM. Cellular mechanisms of nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) peptide (NOP) receptor regulation and heterologous regulation by N/OFQ. *Mol Pharmacol*, 2013; 83:907-918.
8. Drug Monograph: Naloxone (Evzio; Narcan) - EBM Consult. Available from: <https://www.ebmconsult.com/articles/monograph-naloxone-evzio-narcan.13/1/2021>
9. Naloxone. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/naloxone.html>, Accessed: 12/1/2021
10. Volpe DA, Xu Y, Sahajwalla CG, Youni IR, Patel V. Methadone metabolism and drug-drug interactions: In vitro and in vivo literature review. *J Pharm Sci*, 2018; 107(12): 2983-2991.
12. Methadone. Available from: <https://www.drugs.com/ppa/methadone.html>, Accessed: 16/1/2021.

جدول ۱ - طبقه بندی اپیوئیدها بر اساس ساختار شیمیایی

<p><b>Phenanthrenes</b></p> <p><i>Morphine</i></p> <p><i>Heroin</i></p> <p><i>Codeine</i></p> <p><i>Hydrocodone</i></p> <p><i>Hydromorphone</i></p> <p><i>Oxycodone</i></p> <p><i>Nalorphine</i></p> <p><i>Naloxone</i></p> <p><i>Naltrexone</i></p> <p><i>Nalbuphine</i></p> <p><i>Buprenorphine</i></p> <p><b>Benzomorphans</b></p> <p><i>Pentazocine</i></p>	<p><b>Diphenylheptanes</b></p> <p><i>Methadone</i></p> <p><i>L-α-Acetylmethadol (LAAM)</i></p> <p><i>Propoxyphene</i></p> <p><b>Morphinan</b></p> <p><i>Butorphanol</i></p> <p><i>Levorphanol</i></p> <p><b>Phenylpiperidines</b></p> <p><i>Meperidine</i></p> <p><i>Diphenoxylate</i></p> <p><i>Fentanyl</i></p> <p><i>Sufentanil</i></p> <p><i>Alfentanil</i></p> <p><i>Loperamide</i></p>
---	--

جدول ۲- طبقه بندی اپیوئیدهای اگزوزن براساس تاثیر بر روی گیرنده های اپیوئیدی

<b>Agonists</b>	<b>Class</b>
<i>Codeine</i>	<i>Natural</i>
<i>Morphine</i>	<i>Natural</i>
<i>Dextromethorphan</i>	<i>Semisynthetic</i>
<i>Hydromorphone</i>	<i>Semisynthetic</i>
<i>Oxycodone</i>	<i>Semisynthetic</i>
<i>Fentanyl</i>	<i>Synthetic</i>
<i>Meperidine</i>	<i>Synthetic</i>
<i>Methadone</i>	<i>Synthetic</i>
<i>Propoxyphene</i>	<i>Synthetic</i>
<i>Tramadol</i>	<i>Synthetic</i>
<b>Antagonists</b>	-----
<i>Naloxone</i>	<i>Semisynthetic</i>
<i>Nalmephe</i>	<i>Semisynthetic</i>
<i>Naltrexone</i>	<i>Semisynthetic</i>
<b>Mixed Agonists-Antagonists</b>	-----
<i>Pentazocine</i>	<i>Semisynthetic</i>
<i>Butorphanol</i>	<i>Semisynthetic</i>
<i>Nalbuphine</i>	<i>Semisynthetic</i>
<b>Partial Agonist</b>	-----
<i>Buprenorphine</i>	<i>Semisynthetic</i>

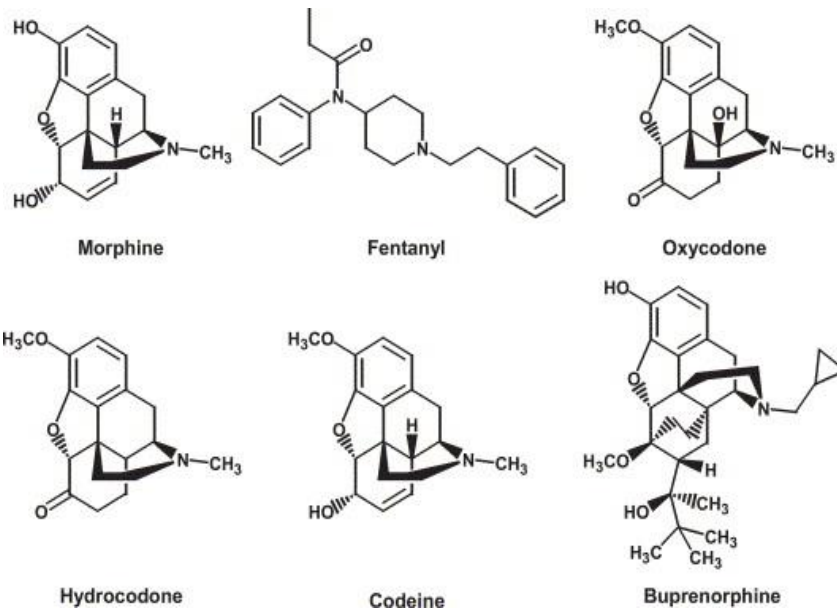
جدول ۳- مقایسه دوز ضددردی، نیمه عمر دفعی و مدت دوام اثرات ترکیبات اپیوئیدی

نام دارو	دوز ضددرد معادل ۱۰ میلی گرم مورفین زیرپوستی	نیمه عمر حذف (ساعت)	مدت دوام اثر ضددرد (ساعت)
مرفین	۱۰ میلی گرم (تزریق زیرپوستی یا داخل عضلانی)	۲-۴	۳-۶
کدئین	۶۰ میلی گرم (خوراکی)	۲-۴	۴-۶
هروئین	۵ میلی گرم (تزریق زیرپوستی)	۰/۱-۰/۵	۳-۴
اکسی کدون	۵ میلی گرم (خوراکی)	۲-۵	۴-۶
اکسی مرفون	۱ میلی گرم (تزریق زیرپوستی)	۷-۱۱	۳-۶
هیدروکدون	۱ میلی گرم (عضلانی یا خوراکی)	۳-۴	۴-۸
متادون	۱۰ میلی گرم (تزریق عضلانی)	۲۰-۳۰	۴-۸
بوپرنورفین	۰/۳ میلی گرم (تزریق عضلانی)	۲۰-۷۰	۲۴-۴۸
مپریدین (پتیدین)	۷۵ میلی گرم (تزریق عضلانی یا زیرپوستی)	۲-۵	۲-۴
پنتازوسین*	۵۰ میلی گرم (تزریق زیر پوستی)	۲-۳	۲-۳
نالبوفین	۱۰ میلی گرم (تزریق عضلانی)	۵	۳-۶
بوتورفانول	۲ میلی گرم (تزریق عضلانی)	۵-۶	۳-۴
فتانیل	۰/۷۵ میلی گرم (تزریق عضلانی)	۱-۵	۰/۵-۲
ترامادول	۵۰-۱۰۰ میلی گرم (خوراکی)	۵-۷	۴-۶
تاپنتادول	۵۰ میلی گرم (خوراکی)	۴	۴-۶
لوپرامید	۲ میلی گرم (خوراکی) (فاقد اثر ضددردی)	۹-۱۴	-

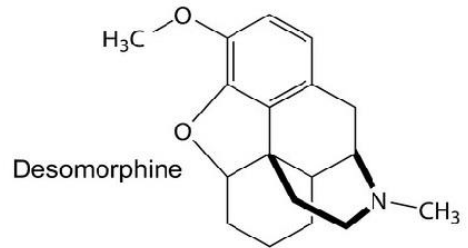
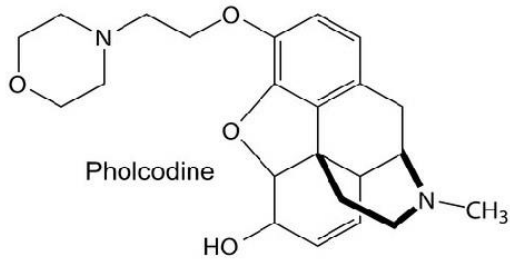
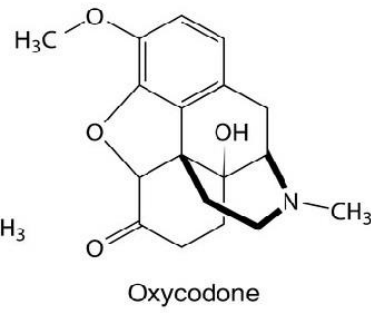
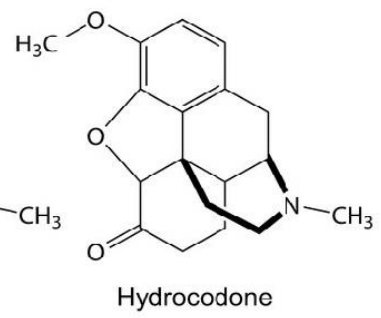
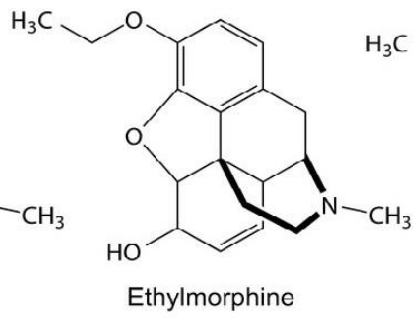
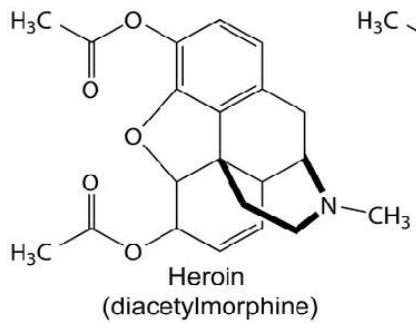
\* نام تجاری و متداول پنتازوسین در ایران، تالوین (Talwin) است.



شکل ۱- ساختار شیمیایی برخی از اپیوئیدها



## Semi-synthetic opiates (opioids)



## پیوست ۱- نحوه تجویز دوزهای نگهدارنده نالوکسان در بیمار دچار مسمومیت حاد با ترکیبات اپیوئیدی

- ۱- اگر دوز بولوس نالوکسان موثر واقع گردید، دو سوم دوز اولیه را هر ساعت به صورت انفوزیون وریدی تجویز نمائید و در عین حال وضعیت تنفسی بیمار را مرتب ارزیابی نمائید.
- ۲- اگر **دپرسیون تنفسی** بیمار متعاقب تجویز دوز بولوس نالوکسان **برطرف نگردید**، می توانید نسبت به انتوباسیون بیمار در صورت وجود اندیکاسیون بالینی اقدام نمائید و یا تجویز دوز بولوس نالوکسان را تا ماکزیمم 10 mg ادامه دهید. در صورت عدم پاسخ بیمار به دوز مذکور، انفوزیون نالوکسان اندیکاسیونی ندارد.
- ۳- اگر متعاقب تجویز **دوز بولوس** نالوکسان بیمار دچار **سندرم محرومیت گردید**، باید تا برطرف شدن علائم سندرم محرومیت، تجویز نالوکسان را **متوقف نمود**. اگر در این مدت زمان، دپرسیون تنفسی بیمار مجدداً ایجاد گردید، نالوکسان را با نصف دوز بولوس اولیه تجویز نمائید و سپس انفوزیون وریدی را طبق بند ۱، ادامه دهید.
- ۴- اگر بیمار در حین **انفوزیون** نالوکسان دچار **علائم و نشانه های سندرم محرومیت گردید**، انفوزیون نالوکسان را تا برطرف شدن کامل علائم سندرم محرومیت **قطع نمائید** و سپس تجویز نالوکسان را با نصف سرعت انفوزیون قبلی ادامه دهید و در عین حال وضعیت تنفسی بیمار را مرتب ارزیابی نمائید.
- ۵- اگر بیمار در حین **انفوزیون** نالوکسان دچار **دپرسیون تنفسی گردید**، نصف دوز بولوس اولیه را تجویز نمائید و این کار را تا برطرف شدن کامل دپرسیون تنفسی بیمار تکرار نمائید و سپس سرعت انفوزیون نالوکسان را به میزان ۵۰٪ سرعت انفوزیون قبلی افزایش دهید و وضعیت تنفسی بیمار را مرتب ارزیابی نمائید.

## پیوست ۲- فارماکولوژی بالینی نالوکسان

• نام ژنریک دارو: نالوکسان (Naloxone)

• دسته دارویی: آنتاگونیست اپیوئیدها

• موارد استفاده:

- به عنوان پادزهر (آنتی دوت) در درمان مسمومیت حاد (Overdose) اپیوئیدها

- برگشت دپرسیون تنفسی در اثر مصرف داروهای اپیوئیدی

- درمان خارش ناشی از مصرف اپیوئیدها

• دوزاژ مصرف

نکات عمومی

- دارو را به جز از راه خوراکی، می توان به صورت تزریق داخل وریدی (IV)، داخل عضلانی (IM)،

زیر پوستی (SC) و تجویز داخل استخوانی (IO)، داخل بینی (Intranasal) و یا از راه لوله تراشه

(Endotracheal tube) تجویز نمود.

- در صورت تجویز دارو از راه لوله تراشه، باید دوز مورد نظر را  $2/5 - 2$  برابر دوز مناسب و تعیین شده

از راه تزریق وریدی در نظر گرفت.

### مسمومیت ناشی از مصرف بیش از حد (Overdose) اپیوئیدها:

برای آگاهی از دوز ونحوه تجویز دارو در این شرایط، به متن پروتکل (بخش ۱۰-۲- درمان با آنتی دوت) مراجعه

بفرمائید.

### برگشت دپرسیون تنفسی در اثر تجویز دوزهای استاندارد اپیوئیدها:

در بالغین، 0.04 mg تا 0.4 mg (بصورت IV, IM, SC) در طی ۳۰ تا ۶۰ ثانیه تا بهبود تعداد تنفس و ونتیلاسیون.

در صورت عدم پاسخ بالینی مناسب تا رسیدن به دوز نهایی 0.8 mg، باید سایر تشخیص ها را در نظر گرفت.

در کودکان، با دوز 0.005-0.01 mg/Kg بصورت داخل وریدی در طی ۳۰-۶۰ ثانیه تا بهبود تعداد تنفس و

ونتیلاسیون

## درمان خارش ناشی از مصرف اپیوئیدها:

0.25 میکروگرم بر کیلوگرم در ساعت به صورت انفوزیون وریدی

### • موارد عدم مصرف (Contraindication)

- در حساسیت شناخته شده به نالوکسان یا هریک از اجزای فرمولاسیون
- ادم حاد ریه
- تغییرات نواری جدید به نفع ایسکمی قلب
- بروز سندرم محرومیت

### • هشدارها

- باتوجه به نیمه عمر داروی نالوکسان، بیمار باید در طی تجویز دارو تحت نظر بوده و دوزهای تکراری دارو در صورت نیاز، به همراه تعبیه اقدامات درمانی اورژانس، تجویز شوند.
- پاسخ درمانی به تجویز نالوکسان در مصرف داروهای با خاصیت آگونیستی نسبی (مانند بوپرنورفین) و آگونیست - آنتاگونیست (مانند پنتازوسین) کامل نیست.
- تجویز نالوکسان در بیماران دچار سابقه وابستگی به اپیوئیدها، با خطر بروز سندرم محرومیت همراه است.
- در بیماران با سابقه بیماری های قلبی یا بیمارانی که همزمان تحت درمان با داروهای با عارضه قلبی هستند، درمان باید در یک مرکز مجهز و مناسب صورت گیرد.
- در نوزادان، بروز سندرم محرومیت در صورت عدم تشخیص و درمان مناسب با خطر مرگ همراه است.

### • عوارض جانبی

در افراد سالم و بدون سابقه مصرف و اعتیاد به اپیوئیدها، حتی دوزهای بالای نالوکسان نیز به خوبی تحمل شده و فاقد عارضه جانبی می باشد. با این وجود تجویز نالوکسان در بیماران با سابقه مصرف و یا اعتیاد به اپیوئیدها با بروز سندرم محرومیت با علائم و نشانه هایی مانند: تهوع، استفراغ، خمیازه، آبریزش از بینی، اشک ریزش، اسهال، دردهای شکمی، درد عضلانی، سیخ شدن موها، میدریاز، تعریق، افزایش ضربان قلب، افزایش فشار خون، تاکی پنه، بی خوابی، تب، لرزش و بی قراری همراه است.

در نوزادانی که از مادران معتاد به دنیا آمده اند، تجویز نالوکسان می تواند سبب بروز سندرم محرومیت در نوزادان با علائمی مانند گریه بیش از حد و بی قراری، افزایش رفلکس و تشنج همراه باشد.

افزایش آزادسازی کاتکول آمین ها در اثر تجویز نالوکسان می تواند سبب بروز تاکی کاردی، هیپرونتیلیسیون، افزایش فشار خون و در برخی موارد دیس ریتمی گردد. موارد نادری از بروز ایسکمی میوکارد، دیس ریتمی قلبی، هیپرتانسیون، نارسایی قلبی و کاردیومیوپاتی در اثر استرس گزارش شده است.

در بیماران وابسته به اپیوئیدها، تجویز نالوکسان می تواند منجر به بی قراری، دلیریوم و تشنج در اثر سندرم محرومیت شود.

در برخی از موارد، تجویز نالوکسان با بروز سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) همراه است. البته رابطه و جایگاه نالوکسان در ایجاد این عارضه در بیماران مسموم با مواد مخدر هنوز به درستی شناخته نشده است.

بروز سندرم محرومیت در اثر تجویز نالوکسان می تواند در صورت عدم حمایت راه های هوایی بیمار سبب آسپیراسیون ریوی شده و منجر به پنومونی آسپیراسیون شود.

#### • مکانیسم اثر و فارماکودینامیک

نالوکسان، آنتاگونیست خالص و رقابتی اپیوئیدها در اتصال به کلیه گیرنده های اپیوئیدی از انواع مو، کاپا و دلتا می باشد. این دارو تمامی اثرات اپیوئیدهای اندوژن و اگزوژن که با واسطه گیرنده های اپیوئیدی ایجاد می شود (مانند: بی دردی، سرخوشی، میوز، کاهش حرکات دستگاه گوارش، خماری، توهم، آرام بخشی، دپرسیون تنفسی) را معکوس می نماید. با این وجود تاثیری بر اثراتی که از طریق سایر گیرنده ها ایجاد می شوند مانند آزادسازی هیستامین و یا انسداد کانال های پتاسیمی در قلب توسط متادون را خنثی نمی کند. عارضه سفتی حاد عضلات قفسه صدی در اثر انفوزیون سریع فنتانیل در اثر نالوکسان معکوس می شود. در ضمن هر چند تشنج ناشی از پروپوکسی فن در اثر نالوکسان برطرف می شود، ولی نالوکسان قادر به مهار تشنج در اثر مصرف مپریدین و ترامادول نمی باشد.

#### • فارماکوکینتیک

##### - جذب

نالوکسان در دوزهای استاندارد متعاقب تجویز از راه خوراکی بی اثر می شود. فراهمی زیستی نالوکسان در مصرف خوراکی به علت متابولسیم اولیه کبدی، بسیار پایین و در حدود ۲٪ است. در مصرف رکتال، فراهمی زیستی ۱۵٪ و در تجویز از راه زیرزبانی در حدود ۱۰٪ است. در تجویز از راه بینی این میزان به ۴۴٪ می رسد.

زمان بروز اثرات بسته به راه تجویز متغیر بوده و در تجویز از راه وریدی، ۲-۱ دقیقه، تزریق داخل زبانی، ۳۰ ثانیه، داخل لوله تراشه، ۱ دقیقه، داخل بینی، ۳/۴ دقیقه، تنفسی (به صورت نبولایزر)، ۵ دقیقه، تزریق زیرپوستی، ۵/۵ دقیقه و تزریق عضلانی، ۶ دقیقه است.

## - توزیع

نیمه عمر توزیع دارو در حدود ۵ دقیقه است و به علت خاصیت چربی دوستی بالا، توزیع پذیری سریعی دارد. اتصال پروتئینی دارو کم است. حجم توزیع دارو بین  $0/8-2/7$  لیتر بر کیلوگرم است. نیمه عمر دارو بسته به دوز و راه تجویز بین ۲۰ تا ۹۰ دقیقه می باشد. تجویز دوز ۱ میلی گرمی دارو در فرد غیر وابسته به اپیوئیدها و با وزن تقریبی ۸۰ کیلوگرم، می تواند در حدود ۵۰٪ گیرنده های اپیوئیدی را اشغال نماید. نیمه عمر دارو در نوزادان، در حدود ۳ ساعت است.

## - متابولیسم

نالوکسان در کبد متابولیزه می شود و به چندین متابولیت غیرفعال تبدیل و به صورت کونژوکه با گلوکوکورونیک اسید از بدن دفع می شود. نالوکسان بعد از دآلکیلاسیون و احیای گروه عاملی کتودر موقعیت شماره ۶، با گلوکوکورونیک اسید کونژوکه می شود.

## - حذف

بعد از یک دوز وریدی، ۴۰-۲۵٪ از دارو در طی ۶ ساعت و ۷۰-۶۰٪ آن در طی ۷۲ ساعت به صورت متابولیت (بیشتر به صورت نالوکسان-۳- گلوکوکورونید) از ادرار دفع می شود.

## • تداخلات دارویی

- مصرف همزمان دارو با سایر داروهایی با عوارض قلبی ودارای سمیت قلبی می تواند با بروز عوارض شدید قلبی- عروقی مانند: تاکیکاردی بطنی، فیبریلاسیون، ادم ریوی، ایست قلبی سبب کوما، انسفالوپاتی و مرگ شود. حتی الامکان از تجویز همزمان با این داروها خودداری شود و در صورت لزوم تجویز همزمان، بیمار را نظر بروز تاکیکاردی بطنی، فیبریلاسیون، ادم ریوی و افت فشار خون بررسی نمایید.

- نالوکسان اثرات ضددردی و سایر اثرات ناشی از تجویز داروهای آگونیست، آگونیست نسبی و آگونیست- آنتاگونیست گیرنده های اپیوئیدی را برطرف می سازد. تجویز دارو در بیماران دارای سابقه سوء مصرف و وابستگی به ترامادول و آنالوگ آن (تاپنتادول)، می تواند منجر به بروز نشانه های سندرم محرومیت در بیماران شود.

- مصرف همزمان با متوهگزیتال، زمان بروز اثرات سندرم محرومیت در حین تجویز نالوکسان در بیماران معتاد به اپیوئیدها را به تاخیر می اندازد.

- **مصرف در بارداری و شیردهی**

از نظر رده بندی دارو در دوران بارداری در رده C می باشد. دارو از جفت عبور می کند. در هنگام تجویز در زنان باردار باید مزایا و معایب تجویز به خصوص در زنان معتاد و یا دارای تحمل به مواد مخدر ارزیابی شود. تجویز دارو می تواند سبب بروز سندرم محرومیت در مادر و جنین گردد. میزان ترشح دارو در شیر مادر مشخص نیست و با این وجود باید با احتیاط در زنان شیرده تجویز شود.

- **تنظیم دوز در بیماری های کبدی و کلیوی**

نیازی به تنظیم دوز دارو در بیماری های کبدی و کلیوی نمی باشد. با این وجود، تجویز آن در نارسایی کبدی و کلیوی باید با احتیاط صورت پذیرد.

- **سازگاری با محلول های تزریقی**

برای اطلاع از سازگاری فرمولاسیون های دارویی از نالوکسان برای رقیق نمودن با استفاده از محلول های تزریقی، باید به بروشور کارخانه سازنده مراجعه نمود. با این وجود بسیاری از فرمولاسیون های موجود با فرآورده های تزریقی نرمال سالین 0.9% و دکستروز 5% در آب سازگار می باشند.

- **شکل دارویی موجود در کشور**

آمپول 0.4 mg/mL

- **نام تجاری**

Narcan®