

راهنمای کشوری درمان مسمومیت با مخدرها

-مقدمه

اپیوم (Opium) از لغت یونانی Opus به معنای شیرابه گرفته شده است. وجه تسمیه آن این است که تریاک شیرابه و عصاره حاصل از تیغ زدن کپسول رسیده گیاه خشخاش با نام علمی *PapaverSomniferum L* می باشد. عصاره حاصله از گیاه خشخاش حاوی مرفین، کدئین و تعداد بسیاری از آلکالوئیدهای وابسته است.

واژه Opiate اولین بار به آلکالوئیدهای طبیعی حاصل از تریاک اطلاق گردید. تولید مشتقات صنعتی متعدد نیاز به ترمینولوژی اختصاصی تری را ضروری نمود. اپیوئید (Opioid) به تمامی ترکیبات اعم از ترکیبات طبیعی، نیمه صنعتی و صنعتی با اثرات مشابه مرفین و یا با اثراتی که از طریق اتصال به گیرنده های اپیوئیدی در بدن اعمال می نمایند، اطلاق می شود. واژه نارکوتیک (Narcotic) از کلمه یونانی Narcosis به معنای خواب گرفته شده است و به هر دارویی که باعث القا خواب شود، اطلاق می گردد. برای سال های متمادی این کلمه به مسکن های مشابه مرفین اطلاق می شد ولی امروزه جهت ترکیبات شبه مرفین که مصرف غیرقانونی دارند نیز اطلاق می گردد.

۲- اپیوئیدهای آندوژن و اگزوژن

اپیوئیدهای آندوژن ترکیبات پپتیدی با اثرات متفاوت هستند. اگرچه دستجات مختلفی از اپیوئیدهای آندوژن وجود دارد، می توان آنها را در سه گروه عمده تقسیم نمود: ۱- آنکفالین ها ۲- بتا آندروفین ها ۳- دینورفین ها این ترکیبات در جایگاه های متنوع و در مقادیر متفاوت در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی یافت می شوند. تداخلات پیچیده این ترکیبات با گیرنده های اپیوئیدی متعدد منجر به تعدیل پاسخ به تحریکات دردناک می گردد.

اپیوئیدهای اگزوژن را بر اساس تمایل و اثرات آنها بر روی گیرنده های اپیوئیدی به ۴ دسته آگونیست، آنتاگونیست، آگونیست-آنتاگونیست، آگونیست نسبی تقسیم می نمایند.

ترامادول یک داروی ضد درد با اثرات مرکزی است که از نظر ساختار شیمیایی ارتباطی با اپیوئیدها ندارد، اما روی گیرنده های μ اثر می کند. مکانیسم اصلی آن به عنوان یک داروی ضد درد مهار باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین می باشد.

۳- گیرنده های اپیوئیدی

گیرنده های متعددی شناسایی شده اند که عبارتند از: گیرنده های مو (μ) ، کاپا (K) و دلتا (δ) (که هر کدام از آنها دارای ساب تایپ های مختلف هستند)، همراه با گیرنده های سیگما (Σ) و اپسیلون (ϵ) و آخرین گیرنده معرفی شده گیرنده های NOP (nociceptive یا orphaninFQ) می باشند که اثرات بالینی ثابت شده ای ندارند ولی پیش بینی می شود اثرات بی دردی و ضد اضطرابی داشته باشند.

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 خصوصیات ضد دردی فوق نخاعی داشته باشند. گیرنده های $\mu 1$ در اطراف ماده خاکستری aqueduct ، هسته رافه، لوکوس سرولئوس یافت شده اند و تقریباً تمامی اثرات ضد دردی اپیوئیدها ناشی از تاثیر این عوامل برگیرنده های مذکور می باشد. تحریک گیرنده های $\mu 1$ تقریباً باعث بروز هیچیک از اثرات ناخواسته جانبی ترکیبات اپیوئیدی نمی گردد. گیرنده های $\mu 2$ در مقایسه با گیرنده های $\mu 1$ تمایل کمتری نسبت به اپیوئیدها دارند. بسیاری از عوارض جانبی ناخواسته عوامل اپیوئیدی را می توان به تحریک گیرنده های $\mu 2$ مر تبط دانست. این عوارض شامل دپرسیون تنفسی، کاهش حرکات دستگاه گوارش (که منجر به تهوع، استفراغ و یبوست می گردد) ، احتباس ادراری، برادیکاردی، میوز و افوری و وابستگی فیزیکی می باشند.

آگونیست های گیرنده کاپا باعث ایجاد اثرات ضد دردی می شوند ولی پدیده تحمل در آنها دیده نمی شود، ضمناً تحت تاثیر آنتاگونیست های گیرنده مو قرار نمیگیرند. گیرنده های K1 به نظر در ناحیه نخاع شوکی تجمع یافته اند، گرچه گیرنده های K3 عمدتاً در ناحیه فوق نخاعی تجمع یافته اند. آگونیست این گیرنده ها پنتازوسین است. عوارض ناخواسته تحریک گیرنده های کاپا عبارتند از: دپرسیون تنفسی (کمتر از گیرنده μ است)، میوز، دیسفوری و اثرات سایکومیمتیک. گیرنده های دلتا در بروز اثرات ضد دردی نخاعی نقش دارند. آنکفالین ها و دینورفین ها به این گروه از گیرنده ها متصل 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. عوارض جانبی ناشی از تحریک این گیرنده ها عبارتند از: دپرسیون تنفسی از طریق کاهش تعداد تنفس.

گیرنده های سیگما، نقشی در بروز اثرات ضد دردی ندارند. تحریک این گیرنده ها می تواند در بروز اثرات جانبی اعتیاد ناشی از ترکیبات اپیوئیدی نقش داشته باشد. عوارض جانبی ناخواسته عبارتند از: دیسفوری و توهمات و اثرات مفید آنها عبارتند از: تحریک تنفسی. ترکیبات آگونیست آنها شامل پنتازوسین و هروئین می باشد.

گیرنده اپسیلون به خوبی شناخته نشده است. میل ترکیب بالایی به بتاآندروفین ها دارد و فاقد میل ترکیبی به آنکفالین ها بوده و دارای اثرات ضد دردی خفیفی می باشد.

۴- فارماکوکینتیک

ترکیبات اپیوئیدی معمولاً بعد از تجویز خوراکی، رکتال و یا تزریقی به خوبی جذب می شوند. 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.

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. 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. 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- گلوکورونید تبدیل می شوند، و یا مپریدین به متابولیت نوروتوکسیک نورمپریدین و پروپوکسی فن به متابولیت کاردیوتوکسیک نورپروپوکسی فن تبدیل می شوند.

اتصال پروتئینی اپیوئیدها از حداقل ۷٪ برای کدئین تا بیش از ۹۰٪ برای متادون متغیر است. کاهش میزان آلبومین و سایر پروتئین های سرم منجر به کاهش میزان اتصال پروتئینی و افزایش سطوح ترکیبات اپیوئیدی آزاد میشود که این امر با افزایش احتمال مسمومیت همراه می باشد. تغییر در PH سرم (برای مثال در نارسایی کلیوی) میتواند در اتصال پروتئینی اپیوئیدها تاثیر گذار باشد.

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.

دفع اپیوئیدها بیشتر از راه کلیوی صورت می گیرد. حدود ۹۰٪ متابولیت های اپیوئیدی از طریق فیلتراسیون گلوبولری 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.

تداخلات دارویی در جایگاه های متنوع ممکن است وجود داشته باشند که پدیده جذب، متابولیسم (مانند القای 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.

کارایی نسبی و نیمه عمر هر ترکیب اپیوئیدی، عوامل کلیدی در درمان بیماران دچار مسمومیت با اپیوئیدها محسوب می شوند.

۵- تظاهرات بالینی ناشی از مصرف ترکیبات اپیوئیدی

همان گونه که پیشتر اشاره شد، اثرات فیزیولوژیک ترکیبات اپیوئیدی در واقع ناشی از تداخل بین ماده و گیرنده های مورد نظر است. 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 و آرام بخشی، سرخوشی و دیسفوری.

تهوع و استفراغ ثانویه به تحریک (CTZ) Chemo Trigger Zone در بصل النخاع اتفاق می افتد. 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.

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

اثرات گوارشی شامل کاهش فعالیت دستگاه گوارش است. این امر ممکن است در بروز تهوع و استفراغ نقش داشته باشد (همراه با اثرات مرکزی اولیه)

افزایش تون سگمنتال و کاهش انقباضات پریستالتیک طولی در روده باریک و کولون منجر به بروز عارضه شایع یبوست می شود. اسپاسم اسفنکتر Oddi می تواند در بروز علائم مشخصه کولیک صفراوی نقش داشته باشد.

۶- تظاهرات بالینی در مسمومیت حاد

دلایل شایع بروز مسمومیت حاد عبارتند از: مصرف وریدی هروئین در یک فرد معتاد، مسمومیت تصادفی در کودکان، و یا مسمومیت عمدی در یک فرد بالغ به عنوان یک تمارض گونه و یا اقدام به خودکشی.

در موارد نادری در افراد Body-Packers ممکن است به علت نشت ترکیبات اپیوئیدی از داخل بسته ها به فضای دستگاه گوارش، علایم مسمومیت مشاهده شود.

مسمومیت در افراد معتاد معمولاً دارای دو سناریو می باشد. در حالت اول، فرد معتاد از اپیوئیدهای بالقوه قویتر استفاده می نماید و حالت دوم شامل مصرف مجدد عوامل اپیوئیدی با دوز قبل از دوره درمان اعتیاد در فردی است که تحت درمان های ترک اعتیاد قرار

داشته است. در هر دو این حالات، افزایش اثرات ترکیبات اپیوئیدی مشاهده می شود و ممکن است منجر به تضعیف تنفسی گردد. بیمار معمولاً در وضعیت کاهش سطح هوشیاری همراه با درجاتی از تضعیف تنفسی ارجاع داده می شود. معمولاً مشاهده میوز و **Track Marks** (اسکار ناشی از تجویز وریدی قبلی) و یا شواهدی از **Skin Popping** (اسکار ناشی از تجویز زیرجلدی قبلی) به تشخیص کمک نموده و پاسخ مثبت به تجویز آنتاگونیست معمولاً تشخیص را مسجل می نماید.

تعیین دوز سمی ترکیبات اپیوئیدی مشکل است، زیرا مواردی نظیر پدیده تحمل، بیماری 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.

مسمومیت های شدید منجر به بروز تریاد دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی (تا حدکوما)، میوز و دپرسیون تنفسی می شوند. اثر بر روی سیستم تنفسی معمولاً با کاهش تعداد و عمق تنفس مشاهده می شود، و در مسمومیت های شدید، ایست تنفسی اتفاق می افتد.

هیپوکسی ناشی از دپرسیون تنفسی علت اصلی و عمده مرگ و میرهای ناشی از اپیوئیدها است.

ترکیبات اپیوئیدی خاص، بویژه هروئین می توانند منجر به ادم ریوی برق آسا (**Fulminant**) شده که سریعاً برگشت پذیر است. ادم ریوی با منشا غیر قلبی (**Non Cardiogenic Pulmonary Edema**) یکی از شایع ترین عوارض مسمومیت با هروئین است که در یک مطالعه در ۴۸ درصد از بیماران مشاهده شده است.

اتیولوژی ادم ریوی با منشا غیر قلبی (**NCPE**) در مسمومیت اپیوئیدها نامعلوم باقی مانده است، اما می تواند ناشی از یک واکنش ازدیاد حساسیتی، انقباض مویرگ های ریوی و هیپوکسی حاد و افزایش فشار هیدروستاتیک و یا ناشی از آسیب مویرگی ثانویه به دارو یا ناخالصی های موجود در آن باشد. آسیب ناشی از هیپوکسمی به نظر اصلی ترین نظریه در بروز عارضه فوق الذکر است.

ادم ریوی با منشا غیر قلبی با علائم تاکی پنه، تاکید کاردی، هیپوکسی، سمع رال های ریوی مشخص می شود. فشار گوه ای در مویرگ های ریوی معمولاً طبیعی است. اختلالات آزمایشگاهی عبارتند از: اسیدوز تنفسی و انفیلتراسیون پراکنده دو طرفه در گرافی ریه. بروز این عارضه ممکن است از چند دقیقه تا چندین ساعت بعد از مصرف هروئین مشاهده شود. متادون و سایر ترکیبات اپیوئیدی نیز می توانند باعث بروز این عارضه گردند، گرچه بروز آن ناشایع است. پنومونی عارضه بعدی مسمومیت با هروئین است.

عارضه دیگر ناشی از مسمومیت حاد با عوامل اپیوئیدی عبارت است از بروز تشنج. مکانیسم تشنج ناشی از اپیوئیدها به طور کامل شناخته

نشده است و می تواند ثانویه به هایپوکسمی رخ دهد. از این عارضه به صورت متغیری با استفاده از نالوکسان می توان جلوگیری کرد و در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که تشنج ناشی از مپریدین به نالوکسان پاسخ نمی دهد و حتی باعث تشدید تشنج نیز می شود (احتمالا علت تشنج ناشی از متابولیت سمی آن بنام نورمپریدین می باشد) و نیز تشنج ناشی از ترامادول و پروپوکسی فن به نالوکسان پاسخ نمی دهد.

اختلالات حرکتی نیز به صورت سفتی عضلانی ناشی از تزریق سریع وریدی بیشتر مخدرها خصوصا فنتانیل گزارش شده است که اگرچه مکانیسم آن ناشناخته است لیکن ممکن است وابسته به بلوک گیرنده های دوپامینی در گانگلیون بازال باشد.

اختلالات هدایتی قلب نیز گزارش شده است و عمدتا ناشی از پروپوکسی فن و متابولیت های آن است. تظاهرات سمیت قلبی عبارتند از: طولانی شدن کمپلکس QRS، تحریک پذیری بطنی و اختلالات موج T و قطعه ST. این تغییرات به درمان با آنتاگونیست ها جواب نمی دهند.

۷- تشخیص

تشخیص مسمومیت با اپیوئیدها بیشتر باید بر اساس شرح حال و تظاهرات بالینی صورت گیرد. یافته های آزمایشگاهی در بررسی سایر مواردی که می توانند در بروز علائم و نشانه های بیمار تاثیر گذار باشند، مفید هستند.

آزمون های غربالگری داروها در ادرار یک روش ارزیابی کیفی برای شناسایی بسیاری از اپیوئیدها از جمله پروپوکسی فن، کدئین، متادون، مپریدین و مرفین می باشد. غربال گری برای فنتانیل و مشتقات آن متداول نیست. ارزیابی کمی اپیوئیدها در سرم، در درمان مسمومیت کمک کننده نمی باشد. غربال گری سرم از نظر سایر داروها ممکن است در شناسایی عواملی بجز اپیوئیدها که می توانند باعث تغییر در درمان شوند (مانند استامینوفن)، کمک کننده باشد.

۸- تشخیص افتراقی

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

۹- درمان

۹-۱- تثبیت بیمار (stabilization)

ارزیابی و اقدامات درمانی اولیه در مسمومیت با ترکیبات اپیوئیدی عمدتاً بر تثبیت وضعیت بیمار متمرکز است. ابتدایی ترین کار شامل برقراری راه هوایی و تثبیت ونیتلاسیون و اکسیژناسون موثر و به دنبال آن اطمینان از وضعیت همودینامیک مناسب است. و با توجه به خطر بالقوه استفراغ و بروز آسپیراسیون محتویات معده بایستی در برقراری راه هوایی، لوله گذاری داخل تراشه را مد نظر داشت و نیز در موارد وجود آسیب ریوی حاد و ادم ریوی غیر کاردیوژنیک (NCPE) لوله گذاری داخل تراشه جهت ایجاد فشار مثبت انتهای بازدمی (PEEP) ضروری می باشد.

۹-۲- درمان با آنتی دوت

اگر چه حمایت اولیه تنفسی و اکسیژناسیون اغلب برای درمان کافی می باشد، با استفاده محتاطانه از آنتاگونیست های ترکیبات اپیوئیدی می توان از استفاده طولانی مدت از تهویه با ماسک و لوله گذاری تراشه اجتناب کرد.

آنتاگونیست های ترکیبات اپیوئیدی عبارتند از : نالوکسان، و داروهای طولانی اثر مثل نالتروکسان و نالمفن. این ترکیبات آنتاگونیستی خاص با میل ترکیبی بالا به گیرنده های μ متصل می شوند و دوز تجویزی آنها باید بر اساس شرایط بیمار تنظیم شود.

نالوکسان داروی انتخابی در درمان مسمومیت حاد است. زیرا دارای نیمه عمر کوتاه بوده و در نتیجه امکان بررسی اثرات آن مقدور می باشد. نالوکسان را می توان به صورت داخل وریدی، داخل عضلانی زیرجلدی، داخل لوله تراشه، داخل زبانی و استنشاقی تجویز نمود. دوز اثر مورد نیاز نالوکسان بستگی به وضعیت بالینی بیمار متفاوت بوده و در منابع مختلف نیز رژیم های درمانی مختلفی توصیه شده است و در کل با استفاده از منابع مختلف و تجربیات ایجاد شده پروتکل های درمانی ذیل پیشنهاد می شود:

در مواردی که بیمار با تابلوی کاهش سطح هوشیاری و عدم کفایت تنفسی و شک به مسمومیت با اپیوئیدها مراجعه نماید و کنتراندیکا سیونهای استفاده از نالوکسان را نداشته باشد، ابتدا دوز ۰/۰۴ میلی گرم نالوکسان وریدی توصیه می شود که در صورت عدم پاسخ ۲ تا ۳ دقیقه بعد دوز ۰/۱ میلی گرم تزریق می شود و هر ۲ تا ۳ دقیقه دوز تجویزی دو برابر می شود تا پاسخ مناسب (کفایت تنفسی) ایجاد شود و در صورتی که دوزهای بالاتر از 10mg نیز در برطرف کردن علائم مسمومیت با مخدر موثر نباشد احتمال مسمومیت با اپیوئیدها به تنهایی کم بوده و دوزهای بالاتر توصیه نمی شود.

در مواردی که بیمار دچار ایست تنفسی (قطع تنفس به مدت ۱۰ ثانیه یا بیشتر) شده باشد. نالوکسان از ابتدا با دوز 2mg داخل وریدی تجویز می شود و بایستی حمایت تهویه ایبیمار نیز نیز برقرار گردد و در صورت عدم بهبود وضعیت تنفسی دوزهای تکراری 2mg هر ۲ تا ۳ دقیقه تا 10mg تجویز می شود، البته در موارد مسمومیت با

اپیوئیدهای صناعی مانند پروپوکسی فن، فنتانیل (در دوزهای بالا) ، بوپرنورفین، پنتازوسین و دکسترومتورفان و یا مسمومیت های ناشی از نشت مخدرها از بسته های حاوی مخدر داخل دستگاه گوارش (body packing) نیاز به دوزهای بالاتر نالوکسان نیز می باشد.

در موارد مسمومیت با ترکیبات اپیوئیدی با اثرات طولانی مدت مثل متادون، پروپوکسی فن و دیفنوکسیلات و نیز در مواردی که بلع بسته مواد مخدر محتمل است نیز نیاز به تکرار یا تجویز مداوم ترکیبات آنتاگونیست و بستری بیمار در بخش مراقبت های ویژه است.

و در این موارد اگرچه دوزهای بولوس تکراری می تواند موثر باشد لیکن نیاز به مراقبت سخت داشته و احتمال بروز خطا زیاد است و رژیم در مانی دیگری که جهت انفوزیون مداوم نالوکسان بوسیله Goldfrake و همکاران توصیه شده است، به شرح ذیل می باشد.

الف- تعیین دوز لازم برای حفظ عملکرد تنفسی بدون ایجاد علائم و نشانه های سندروم محرومیت بر اساس مجموع دوزهای تزریقی قبلی برای رسیدن به نتیجه مناسب.

ب- تجویز ۲/۳ دوز فوق بصورت انفوزیون در هر ساعت و ارزیابی مکرر بیمار .

ج- در صورت بروز علائم سندروم محرومیت در طی انفوزیون مداوم، انفوزیون قطع شده تا علائم سندرم محرومیت (withdrawal syndrome) برطرف گردد و بعد از آن انفوزیون با نصف دوز قبلی ادامه می یابد و وضعیت تنفسی بیمار بطور مداوم ارزیابی می شود.

د- در صورت بروز علائم دپرسیون تنفسی در طی انفوزیون مداوم، نصف دوز تعیین شده ابتدائی، بصورت متوالی به بیمار تزریق می شود تا دپرسیون تنفسی برطرف گردد و به انفوزیون مداوم نیز نصف دوز ابتدائی اضافه می شود و شرایط تنفسی بیمار بطور مداوم ارزیابی می شود.

البته منابع مختلف روش خاصی را جهت قطع انفوزیون نالوکسان توصیه نکرده اند لیکن پیشنهاد می شود بر اساس نوع اپیوئید مصرف شده و شرایط بالینی بیمار (کفایت تنفسی و هوشیاری کامل)، ۱۲-۲۴ ساعت پس از شروع انفوزیون هر ۴-۶ ساعت بین ۳۰٪ الی ۵۰٪ از سرعت انفوزیون کم شود و پس از قطع انفوزیون حداقل ۴-۸ ساعت بیمار تحت نظر قرار گرفته شود.

علی رغم در دسترس بودن آنتاگونیست های طولانی اثر خوراکی (نالتروکسان) با نیمه عمر حذفی ۱۳-۱۰ ساعت به صورت تئوری اجازه به درمان مسمومیت با اپیوئید های طولانی اثر مثل متادون را به صورت تک دوز می دهد لیکن ریسک ایجاد یک محرومیت شدید، استفاده از آن را در برگشت ابتدائی اثر اپیوئیدها محدود می کند و در مواردی که استفاده از آن مورد نظر باشد بایستی ابتدا با تزریق دوزهای

0/2mg و سپس 0/6mg و در نهایت 1/2mg نالوکسان به صورت وریدی از عدم وابستگی بیمار به اپیوئیدها اطمینان حاصل کرد.

دوز ابتدایی تزریق نالوکسان در اطفال غیر وابسته به مواد مخدر 0/1mg/kg می باشد ولی در بیمارانی که احتمال وابستگی به اپیوئیدها وجود دارد، دوزهای کمتر در حدود 0/01mg/kg توصیه می شود که می تواند تا رسیدن به نتیجه مورد نظر تکرار گردد.

مصرف نالوکسان در حاملگی در گروه C طبقه بندی می شود و بایستی مزایا و معایب آن را در استفاده از این دارو در بیماران حامله و خصوصاً در بیماران وابسته به اپیوئیدها و نیز نوزادان آنها مورد ارزیابی قرار گیرد (ایجاد سندرم محرومیت در مادر حامله باعث ایجاد سندرم محرومیت در جنین نیز می شود)

کنتراندیکاسیون قطعی استفاده از نالوکسان حساسیت شناخته شده به این دارو می باشد و نیز استفاده از این دارو در نوزادان متولد شده از مادران وابسته به اپیوئیدها به علت احتمال ایجاد علائم محرومیت و تشنج منع مصرف دارد، همچنین در بیماران با بیماری های قلبی-عروقی و تشنجی نیز بایستی با احتیاط تجویز گردد.

۱۰- آلودگی زدایی

معمولاً در موارد مسمومیت های خوراکی با ترکیبات اپیوئیدی در نظر گرفته می شود. 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 پس از بروز مسمومیت خوراکی از اقدامات آلودگی زدایی دستگاه گوارش بهره ببرد.

در بیماران دچار کاهش سطح هوشیاری، قبل از گذاشتن لوله دهانی - معده ای (Oro-Gastric tube) یا بینی - معده ای (Naso- Gastric tube) باید بیمار را به منظور حفظ بیمار در برابر خطر آسپیراسیون از لوله گذاری تراشه استفاده نمود. اگر تجویز آنتاگونیست در ابتدا با نتایج خوبی همراه باشد، استفاده از OG Tube یا NG Tube بدون لوله گذاری 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 نیز میتوان تجویز نمود. دوز اولیه زغال فعال شده 1g/kg به صورت خوراکی است. دوزهای تکراری زغال فعال شده ممکن است در موارد مسمومیت با مقادیر زیاد لوموتیل و Body-Packers مفید واقع شود.

در خصوص انجام شستشوی کامل دستگاه گوارش (Whole-Bowel Irrigation) نظرات متفاوتی وجود دارد. اگر چه در موارد Body - Packers و بلع Patch های فنتانیل توصیه شده است.

همودیالیز و دیالیز صفاقی کمکی به پاکسازی سریعتر اپیوئیدها نمی کنند.

۱۱- درمان حمایتی:

بیماران با اختلالات تنفسی بایستی با اکسیژن و حمایت های تنفسی درمان شوند، حمایت همودینامیک معمولا با انفوزیون کریستالوئیدها ایجاد می شوند و تشنج ناشی از اپیوئیدها معمولا با برطرف کردن هایپوکسی و اصلاح هیپوگلیسمی یا تزریق بنزودیازپین ها برطرف می شود.

همچنین نالوکسان در برطرف کردن تشنج مخدرها به جز میریدین، پروپوکسی فن و ترامادول موثر می باشد و با توجه به احتمال بلوک کانال های سدیمی میوکارد توسط پروپوکسی فن در موارد طولانی شدن کمپلکس QRS یا افت فشار خون همراه با مسمومیت با این دارو، استفاده از بیکربنات سدیم می تواند موثر باشد.

۱۲- ترخیص

بیماران مسموم با هروئین که به تجویز نالوکسان پاسخ دهند، ۲-۱ ساعت پس از تجویز نالوکسان در صورت داشتن شرایط ذیل قابل ترخیص می باشند:

الف- $SPO_2 > 92\%$ در تنفس با هوای اتاق

ب- سرعت تنفس بیش از ۱۰ تنفس در دقیقه

ج- ضربان قلبی بالاتر از ۵۰ ضربه در دقیقه

د- درجه حرارت طبیعی

ه- GCS=15

لیکن بایستی احتمال مصرف داروهای همراه و سایر داروهائی که ممکن است جهت افزایش اثرات خوشایند هروئین به آن اضافه می شود را مد نظر داشت که ممکن است باعث طولانی تر شدن اثرات سمی هروئین شود.

در مصرف کنندگان سایر اپیوئیدها به غیر از هروئین که بدون علامت باشند بر اساس طول اثر داروی مصرف شده و شرایط بالینی بیمار حداقل ۶-۸ ساعت تحت نظر گرفته می شوند و در مواردی که بیمار دچار علائم شدید مسمومیت با اپیوئیدها به صورت کاهش هوشیاری و یا دپرسیون تنفسی شده باشد بایستی ۲۴ ساعت تحت نظر گرفته شود لیکن در صورت بروز علائم خفیف تر بیمار پس از ۶-۸ ساعت قابل ترخیص است البته در موارد مواد طولانی اثر مانند متادون یا دی فنوکسیلات به زمانهای بیشتری نیاز داریم.

References:

1. Hahn I.H., Nelson L.S. Opioids In: Brent J., et al (Eds), *Critical Care Toxicology, Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Elsevier Mosby Inc, Philadelphia, 2005: pp. 611-619.
2. Seifert S.A. Opioid Medications In: Dart R.C., et al (Eds), *Medical Toxicology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd ed., 2004: pp. 756-782.
3. Albertson T.E. Opiates and Opioids In: Olson K.R., et al (Eds), *Poisoning and Drug Overdose*. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 4th ed., 2004: pp. 286-291.
4. Nelson L.S. Opioids In: Goldfrank L.R., et al (Eds), *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. McGraw-Hill Co., New York, 10th ed, 2015: PDF Format .pp.606-622.
- 5- True B.L., Dreisbach R.H. *HandBook of Poisoning, Prevention, Diagnosis and Treatment*. CRC Press Co., London, 13th ed., 2002: pp.397-401.
6. Kleinschmidt, K.C., Wainscott, M., Ford, M.D. Opioids In: Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., Erickson T. (Eds), *Clinical Toxicology*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2001: pp. 627-639.
- 7- Schonwald S. *Medical Toxicology, A Synopsis and Study Guide*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: pp. 201-230
8. Schwartz M. Opiates and Narcotics In: Haddad, L.M., Shannon, M.W., Winchester J.F. (Eds), *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 3rd ed., 1998: pp. 505-521.
- 9- Hung O.L. Opioids In: Viccellio P., et al (Eds), *Emergency Toxicology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 2nd ed., 1998: pp. 855-862.
- 10-Ellenhorn,s M.J. *Ellenhorn,s Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997: pp. 405-447.
- 11-Guillermo Burillo-Putze.Opioids in:Judith E. Tintinalli,J Stephan Stapezynski.*Emergency medicine A comprehensive studyGuide*.MacGrew hill. New York.8TH Edition,2016. PDF Format .pp1251-1255

12-Mark A. Kostic. poisoning in: Robert M. Kliegman ,et al. Nelson Text Book of Pediatrics. Elsevier, Philadelphia. 20th Edition, 2016. PDF Format. pp 458-459

13-A. Uchtenhagen, T. Ladjovic, J. Rehm. WHO Guidelines for psychosocially assisted pharmacological treatment of persons dependent on opioids. Zurich University Centre for Addiction and Mental Health . Toronto. 2007

14-Opioid Reversal Agents: Naloxone. Available at: <http://www.medscape.com>. Accessed on 31th March, 2016.