

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای حرفه ای

موضوع

مقایسه فراوانی بروز تشنج در بیماران مبتلا به مسمومیت با ترامادول در دو گروه درمان شده با نالوکسان و بدون دریافت آن

استاد راهنما:

دکتر اسماعیل فرزانه

استاد مشاور:

دکتر شهرام حبیب زاده

نگارش:

اعظم سربندی فراهانی

شماره پایان نامه:

۰۳۸۰

آبان ۹۰

تقدیم به پیشگاه خدایی که لیاقت خدمت به بشریت را به باغشید و در سایه ی توجهات جتیش دستان ما را شناختش دل
در دمنان و بیماران قرار داد.

تقدیم به دو باغبان زندگی ام، پدر و مادر مهربانم

تقدیم به آن دو که وجودشان برایم از هر مددکنی والاتر و بالاتر است

آنان که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان برایم همه مهر

آنان که راست قامتی ام در سنگستی قاتشان تجلی یافت

توانشان رفت تا به توانایی برسم، مویشان سپید گشت تا رو سپید بانم

آنان که فروغ نگهبانان، گرمی کلامشان و روشنی رویشان سرمایه های جادو دانی زندگی من است

در برابر وجود گرمی شان زانوی ادب بر زمین می زخم و بادلی ملو از عشق و خضوع دستان پر مهرشان رامی بوسم.

تقدیم به خواهران عزیزتر از جانم،

به اکرم و آرزو، به دکتری محظات تنهایی و همیار محظات سخت زندگی ام، تقدیم به آن ها به پاس قلب با
صفایشان.

تقدیم به برادران عزیزم

محمدروح الله عزیز که در طی این مراحل پرفراز و نشیب محبتشان را از من دریغ نکردند.

تقدیم به دوستان عزیزم،

سرکار خانم دکتر مهدیه اکبری فرد، خانم دکتر شیرین رضائی، خانم دکتر زهرا حسینی و خانم دکتر آسی نور
سرسنگ زاده که وجودشان تکل رنج سالهای غربت را بر من آسان نمود.

تقدیم به استاد برجسته و بزرگوارم جناب آقای دکتر اسماعیل فرزانه که مانند قطره‌ی ناچیزی در مقابل اقیانوس
بیکران علم و دانش ایشان بودم و راه‌نمایی‌های بی‌دریغشان به‌مواره‌سائل حال من بود.

تقدیم به استاد گرامی جناب آقای دکتر شهرام حبیب‌زاده که مرا از علم و کمال خویش،

بهره‌مند ساختند

و

تقدیم به همه‌ی بیماریانی که طب را بر بالینشان آموختم، باشد که التیام بخش جزئی از
آلامشان باشم.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: کلیات	
۱-۱- مقدمه	۲
۲-۱- تعریف واژه های کلیدی.....	۵
۳-۱- اهداف	۶
۱-۳-۱- هدف کلی	۶
۲-۳-۱- اهداف اختصاصی	۶
۳-۳-۱- اهداف کاربردی	۷
۴-۱- فرضیات	۷
۵-۱- ضد دردهای اپیوئیدی و انتاگونیست های آنها	۷
۱-۵-۱- فارماکولوژی پایه ضد دردهای اپیوئیدی	۸
۱-۱-۵-۱- منبع	۸
۲-۱-۵-۱- گروه بندی و ساختمان شیمیایی.....	۸
۳-۱-۵-۱- فارماکوکیتیک	۹
۱-۳-۱-۵-۱- جذب.....	۹
۲-۳-۱-۵-۱- توزیع	۱۰
۳-۳-۱-۵-۱- متابولیسم	۱۰
۴-۳-۱-۵-۱- دفع	۱۱
۴-۱-۵-۱- فارماکودینامیک	۱۲

- ۱-۵-۱-۴-۱-مکانیسم عمل..... ۱۲
- ۱-۵-۱-۴-۱-انواع گیرنده..... ۱۲
- ۱-۵-۱-۴-۱-گیرنده اپیوئیدی مو..... ۱۲
- ۱-۵-۱-۴-۲-گیرنده اپیوئیدی کاپا (K)..... ۱۳
- ۱-۵-۱-۴-۳-گیرنده اپیوئیدی دلتا (δ)..... ۱۴
- ۱-۵-۱-۴-۲-اعمال سلولی..... ۱۴
- ۱-۵-۱-۴-۳-توزیع گیرنده ها و مکانیسم عصبی بی دردی..... ۱۴
- ۱-۵-۱-۴-۴-تحمل و وابستگی فیزیولوژیک..... ۱۵
- ۱-۵-۱-۴-۲-آثار مرفین و داروهای مشابه بر اعضای مختلف..... ۱۶
- ۱-۵-۱-۴-۱-اثرات روی دستگاه عصبی مرکزی شامل..... ۱۶
- ۱-۵-۱-۴-۲-اثرات محیطی شامل..... ۱۶
- ۱-۵-۲-فارماکولوژی بالینی ضد دردهای اپیوئیدی..... ۱۷
- ۱-۵-۳-ترامادول..... ۱۷
- ۱-۵-۳-۱-موارد استفاده دارو..... ۱۹
- ۱-۵-۳-۲-طریقه مصرف دارو..... ۱۹
- ۱-۵-۳-۳-موارد منع مصرف دارو..... ۲۰
- ۱-۵-۳-۴-عوارض جانبی ترامادول..... ۲۱
- ۱-۵-۳-۱-متابولیسم..... ۲۲
- ۱-۵-۳-۶-وابستگی فیزیکی و سندرم ترک دارو..... ۲۳
- ۱-۵-۳-۷-تشخیص در مایع های سرولوژیک..... ۲۳

- ۲۴ ۱-۵-۳-۸- مکانیسم عمل
- ۲۶ ۱-۵-۴- نالوکسان
- ۲۶ ۱-۵-۴-۱- فارماکودینامیک دارو
- ۲۷ ۱-۵-۴-۲- ساختار شیمیایی
- ۲۷ ۱-۵-۴-۳- طریقه تجویز دارو
- ۲۸ ۱-۵-۴-۴- موارد مصرف دارو
- ۲۹ ۱-۵-۴-۵- عوارض جانبی ناشی از مصرف نالوکسان

فصل دوم: بررسی متون

فصل سوم: مواد و روش ها

- ۳۹ ۳-۱- نوع مطالعه
- ۳۹ ۳-۲- جامعه آماری و حجم نمونه
- ۳۹ ۳-۳- ابزار و روش گردآوری اطلاعات
- ۴۰ ۳-۴- روش آنالیز و تحلیل داده ها
- ۴۱ پرسشنامه

فصل چهارم: نتایج

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

- ۶۶ نتیجه گیری
- ۶۶ پیشنهادات
- ۶۶ محدودیت ها

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۴-۱) شاخص اماری \pm توصیفی سنی بیماران مورد مطالعه.....	۴۷
جدول ۴-۲) توزیع جنسی بیماران مورد مطالعه.....	۴۷
جدول ۴-۳) توزیع وضعیت تأهل بیماران مورد مطالعه.....	۴۷
جدول ۴-۴) توزیع سابقه اعتیاد به مواد مخدر غیر از ترامادول بیماران مورد مطالعه.....	۴۸
جدول (۴-۵) توزیع سابقه اعتیاد به ترامادول بیماران مورد مطالعه.....	۴۸
جدول ۴-۶- توزیع سابقه مشکلات CNS در بیماران مورد مطالعه.....	۴۹
جدول ۴-۷) توزیع سابقه مصرف الکل بیماران مورد مطالعه.....	۴۹
جدول ۴-۸) توزیع مسمومیت قبلی با ترامادول بیماران مورد مطالعه.....	۵۰
جدول ۴-۹) توزیع تشنج در مسمومیت قبلی با ترامادول بیماران مورد مطالعه.....	۵۰
جدول ۴-۱۰) شاخص اماری \pm توصیفی فاصله زمانی مصرف قرص و زمان مراجعه به بیمارستان در بیماران مورد مطالعه بر حسب واحد زمانی ساعت.....	۵۱
جدول ۴-۱۱) توزیع کلی فراوانی تشنج در افراد مورد مطالعه.....	۵۱
جدول ۴-۱۲) توزیع فراوانی تشنج در افراد بدون سابقه اعتیاد به ترامادول در بیماران مورد مطالعه.....	۵۲
جدول ۴-۱۳) توزیع فراوانی تشنج در افراد با سابقه اعتیاد به ترامادول در بیماران مورد مطالعه.....	۵۲
جدول ۴-۱۴) توزیع فراوانی تشنج در افراد بدون سابقه اعتیاد به مواد مخدر غیر از ترامادول در بیماران مورد مطالعه.....	۵۳
جدول ۴-۱۵) توزیع فراوانی تشنج در افراد با سابقه اعتیاد به مواد مخدر غیر از ترامادول در بیماران مورد مطالعه.....	۵۳

- جدول ۴-۱۶- شاخص آماری- توصیفی میزان قرص ترامادول خورده شده بر حسب mg ۵۴
- جدول ۴-۱۷- شاخص آماری- توصیفی میزان قرص ترامادول خورده شده در افراد با تشنج در مطالعه بر حسب mg ۵۴
- جدول ۴-۱۸- شاخص آماری- توصیفی میزان قرص ترامادول خورده شده در افراد بدون تشنج در مطالعه بر حسب mg ۵۴
- جدول ۴-۱۹- شاخص آماری- توصیفی سن بیماران مورد مطالعه با تشنج ۵۵
- جدول ۴-۲۰- شاخص آماری- توصیفی سن در افراد بدون تشنج در مطالعه ۵۵
- جدول ۴-۲۱- توزیع فراوانی تشنج در زن های تحت مصرف ترامادول ۵۶
- جدول ۴-۲۲- توزیع فراوانی تشنج در افراد مرد تحت مصرف ترامادول ۵۶
- جدول ۴-۲۳- توزیع فراوانی دریافت نالوکسان در بیماران مورد مطالعه ۵۷
- جدول ۴-۲۴- توزیع فراوانی تشنج در افرادی که نالوکسان دریافت کرده اند ۵۷
- جدول ۴-۲۵- توزیع فراوانی تشنج قبل از دریافت نالوکسان در افرادی که نالوکسان دریافت کرده اند ۵۸
- جدول ۴-۲۶- توزیع فراوانی تشنج طی یک و نیم ساعت بعد از تزریق نالوکسان در افرادی که نالوکسان دریافت کرده اند ۵۸
- جدول ۴-۲۷- توزیع فراوانی تشنج بعد از ۱/۵ ساعت از تزریق نالوکسان در افرادی که نالوکسان دریافت کرده اند ۵۸
- جدول ۴-۲۸- توزیع فراوانی تشنج در افرادی که نالوکسان دریافت نکرده اند ۵۹
- جدول ۴-۲۹- توزیع فراوانی وضعیت نهائی بیماران مورد مطالعه ۵۹

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۲۴.....	شکل (۱-۱) ساختار ترامادول

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

(نمودار (۱-۱) نمودار مرتبط با اپیوئید ۱۸

اختصارات

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

TCA: TriCyclic Antidepressant

MAOI: mono amino inhibitor~

ULTRAM ER: Extended- Release tramadol

NMDA: N- Methyl DiAspartate

GABA: Gama AminoButric Acid

PTZ PentyleneTetraZol

مقایسه فراوانی بروز تشنج در بیماران مبتلا به مسمومیت با ترامادول در دو گروه درمان شده با نالوکسان و بدون دریافت آن

چکیده

مقدمه و هدف: با توجه به اینکه بیشترین میزان مسمومیت دارویی در تهران و کشور ما مسمومیت با ترامادول می‌باشد. از آنجایی که ترامادول یک مخدر صناعی می‌باشد، جهت درمان علائم ناشی از مسمومیت با ترامادول مانند سایر اپیوئیدها، نالوکسان در مراکز درمانی استفاده می‌شود. براساس آنچه در کتب مرجع آمده، تشنج از عوارض خطرناک و جدی ترامادول می‌باشد که در حیوانات درمان شده با نالوکسان، ریسک تشنج ناشی از ترامادول، افزایش پیدا کرده است. هدف این مطالعه، تعیین میزان شیوع تشنج در افرادی که به علت مسمومیت با ترامادول به بیمارستان امام خمینی اردبیل مراجعه و نالوکسان دریافت کرده‌اند در مقایسه با افرادی که نالوکسان دریافت نکرده‌اند می‌باشد.

روش کار: این مطالعه به صورت مقطعی - توصیفی می‌باشد که اطلاعات مربوط به، بیماران مراجعه کننده به دنبال مسمومیت با ترامادول وارد پرسشنامه‌ای که از قبل تعیین شده، گردیده و داده‌ها جمع‌آوری و تحت آنالیز قرار گرفتند.

نتایج: این مطالعه از اول سال ۱۳۸۶ تا آخر ۱۳۸۹، بر روی ۱۲۲ نفر، بیمار مراجعه‌کننده با مسمومیت با ترامادول به اورژانس بیمارستان امام خمینی در اردبیل انجام شد. که ۱۰۹ نفر (۸۹/۳٪) از افراد مورد مطالعه مرد و میانگین سنی بیماران $7/2 \pm 27$ سال و میانگین دوز مصرفی $1173 \pm$ $2210/7$ بوده است. که از این میان ۲۱ نفر (۱۷/۲٪) تشنج داشته‌اند که تشنج در میان $17/4$ ٪ از افراد با جنس مرد و 20 ٪ از افراد با جنس زن رخ داده است. اختلاف معنی داری بین جنس و سن و سابقه اعتیاد به ترامادول و مواد مخدر غیر از ترامادول با تشنج یافت نشد. در این مطالعه، ۶۰ نفر از افراد نالوکسان دریافت کرده بودند که میزان شیوع تشنج در آنها (۲۸/۳٪) بود. و میزان شیوع تشنج در گروهی که نالوکسان دریافت نکرده بودند، $11/2$ ٪ بود. بیشترین میزان شیوع تشنج ناشی از نالوکسان در $1/5$ ساعت بعد از تزریق می‌باشد. کمترین دوز مرتبط با تشنج در این مطالعه $1000 mg$ می‌باشد.

نتیجه گیری: تشنج ناشی از ترامادول با سن و جنس و دوز دارو و سابقه اعتیاد به ترامادول و مواد مخدر دیگر ارتباطی ندارد. تشنج در دوزهای درمانی نادر است. نالوکسان در درمان مسمومیت با

فصل اول

کلیات

۱-۱- مقدمه

در حال حاضر شایعترین مسمومیت از لحاظ ترکیبی، مسمومیت دارویی است که سالانه حدود « ۳۰ هزار نفر» در تهران به علت مصرف دارو و مواد شیمیایی مسموم می شوند. ۱۲ هزار نفر از این بیماران بستری می شوند و ۱۲۰۰ نفر به بخش « ICU » منتقل می شوند و حداقل « ۱۲۰ » نفر می میرند. بیشترین موارد مسمومیت دارویی در تهران و در کشور مسمومیت با ترامادول است. این دارو جز خانواده مخدرهای صناعی است اما یک آرام بخش است که آثار شبیه به مواد مخدر دارد. بیشتر موارد مسمومیت با ترامادول، عمدی می باشد و به علت دوز بالای مصرف بوجود می آید.

مکانیسم اثر ترامادول: ترامادول یک ساختاری شبیه مورفین دارد که از طریق دو مکانیسم اپیوئیدی و غیراپیوئیدی عمل می کند که یک اثر ضد دردی دارو در مسیر اپیوئیدی به دلیل تمایل در حد متوسط برای گیرنده های اپیوئیدی (μ) است. البته متابولیت « o-demethyl » از ترامادول تمایل زیادی برای گیرنده (μ) از خود نشان می دهد. در دوزهای درمانی، ترامادول، اثرات ساپرس سیستم تنفسی یا قلبی و عروقی ندارد. بیشترین اثرات ضد دردی دارو مربوط به قسمت غیراپیوئیدی دارو است، که در این مسیر اثرات ضد دردی خود را، بوسیله بلوک در باز جذب آمین های بیولوژیک (نوراپی نفرین \pm سروتونین) در سیناپس عصبی ایجاد می کند که مانع از انتقال درد در مسیر عصبی می شود. سندرم سروتونین ممکن است در بیماران که ترامادول را همراه با داروهای مهار کننده باز جذب سروتونین « SSRI^۱ » اتفاق بیافتد. تشنج هم ممکن است در دوزهای درمانی دارو اتفاق بیفتد (۱).

نالوکسان به صورت ناقص اثرات ضددردی را در انسان و حیوانات از بین می برد که این نشان دهنده وجود با یک مکانیسم غیراپیوئیدی غیروابسته، در اثرات ضد دردی، ترامادول می باشد. که این

۱. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor