تشخیص و درمان مسمومیت با ترکیبات اپیوئیدی

دکتر پیمان عرفان طلب
فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمویتها
استادیار علوم پزشکی شهید بهشتی

تریاک و مشتقات آن

- اولین دست نوشته بشر که در آن به اپیوم اشاره شده در 1500 سال قبل از میلاد مسیح بوده است.
- Opium از واژه ی یونانی opiuse به معنای شیرابه یا عصاره گرفته شده و در حقیقت این ماده شیرابه یا عصاره گیاه خشخاش papaver somiferum می باشد. که حاوی بیش از بیست نوع آلکالوئید مختلف میباشد .
- مورفین بیشترین آلکالوئید این ماده است و حدود 10 درصد آن را تشکیل میدهد. در سال 1804 میلادی مورفین از opium جداسازی شد . موفین از کلمه morphuse به معنای الهه خواب در اساطیر یونانی گرفته شده و اشاره به حالت تخدیری و مخدری این ماده دارد.

نحوه بدست آوردن تریاک

aparat.com/jamarannews

aparat.com/dsof

تریاک فناوری شده

هروئین

در سال 1874 میلادی دریافتند که با جوشاندن صمغ جمع آوری شده از خشخاشها و جوشاندن آن در سرکه انگور و اضافه کردن آهک به آن هروئین بوجود می آید. در واقع آهک (کربنات کلسیم) با یون کلسیم خود به عنوان کاتالیزور دو عدد استات از استیک اسید جدا کرده و به موفین تریاک میچسباند و ماده حاصله دی استومورفین بدست می آید که بصورت دوغ آبی کرم رنگ است . این دوغ آب را روی پارچه هایی شیب دار در مقابل نور خورشید می ریزند تا خشک شود و از آن پودر سفید کرم رنگی بدست آید .

سوخته و شیره تریاک

گیرنده های اپیوئیدی در بدن

- گیرنده های اپیوئیدی مثل گیرنده های میو1 ، میو2 ، کاپا 1 ، کاپا2 ، کپا3 ، دلتا و.. در بدن انسان برای اپیوئید های اندوژن داخلی ساخته شده اند .
- این اپیوئید های داخلی اندورفین ، دینورفین و انکفالینها (لوسین و متیونین) نام دارند و با اشغال گیرنده های فوق اثر تسکینی و آرام بخشی خود را ایفا میکنند .
- تعداد این گیرنده ها در افراد مختلف متفاوت است و معمولا در کسانی که گیرنده های بیشتری دارند نیاز به مخدر درونی بیشتری نیز دارند و استعداد به اعتیاد بالاتری نیز نسبت به افرادی که گیرنده کمتر دارند پیدا میکنند .
- بیشترین عملکرد اپیوئید ها توسط دو گیرنده میو 1 و میو2 انجام میشوند .

اثرات درمانی

اثرات درمانی اپیوئید ها عبارتنداز:

- اثر ضد دردی و احساس سرخوشی و اثر ضد سرفه ای(بخصوص در کدئین و دکترومتورفان) در ضمن از بسیاری از اپیوئید ها در بی هوشی نیز استفاده میشوند .
- همه اپیوئیدها (potency) قدرت عمل یکسانی ندارند بعضی ها مثل فنتانیل 100 برابر مورفین قدرت دارند که در بیهوشی استفاده میشوند .
- بعضی مثل هروئین peak بلند تر و مدت عمل کمتری دارند و بعضی مثل متادون مدت عمل بیشتری دارند ولی peak بلندی ندارند .
- اپیوئید هایی که مدت عمل کوتاه و peak بلندی دارند یوفوریا بالاتری دارند و ترک آنها سخت تر است و withdrawal شدید تر ولی کوتاه تری هنگام ترک دارند ، ولی اپیوئید هایی که مدت عمل طولانی دارند و peak کمتر یوفوریای کمتری دارند و withdrawal ملایم تر ولی طولانی تر دارند پس در ترک استفاده میشوند.

اثرات غیر درمانی و عوارض جانبی اپیوئید ها :

میوزیس:

- در طول زمان نسبت به اپیوئیدها تولرنسی پیدا نمیکند اما بعضی از داروهای مخدر مانند مپریدین (پتیدین)، پروپوکسی فن و پنتازوسین (تالوین) میوز ایجاد نمیکند
- در ضمن بیمارانی که از داروهای ترکیبی استفاده می کنند مانند کسانی که از لوموتیل lomotil که ترکیبی از دیفنوکسیلات و آتروپین است استفاده می کنند ممکن است مردمک های میوتیک نداشته باشند.
- در ضمن استفاده اپیوئیدها با سمپاتومیمتیک ها مثل شیشه ،کوکائین، اکستازی ، آمفتامین و..... می‌توانند مردمک های غیر میوتیک بدهند
- مثلاً مصرف اپیوئیدها با داروهایی که اثرات آنتی کولینرژیکی دارند مثل مصرف اپیوئیدها با TCA ها و آنتی هیستامین ها میتوانند مردمک های غیر میوتیک بدهند.

اثر اپیوئید ها بر دستگاه گوارش :

- اپیوئیدها در دستگاه گوارش باعث کاهش حرکات دستگاه گوارش و ایلئوس می‌شوند
- در ضمن اپیوئیدها باعث افزایش تن اسفنگتر آنال در مقعد و افزایش فشار داخل مجاری صفراوی به واسطه افزایش انقباض اسفنکتر اودی می شوند.
- اپیوئیدها باعث کاهش ترشح اسید معده می گردند
- در عین حال مورفین و متابولیت آن آپومورفین باعث ایجاد تهوع و استفراغ شدید می گردد.

اختلال حرکتی و غضلانی :

- اختلالات حرکتی در بسیاری از اپیوئید ها بخصوص اپیوئیدهای high potency مثل فنتانیل دیده میشود که سفتی عضلات و سفتی جدار قفسه سینه می دهند . این عارضه گاهی اینتوبیشن بیمار را با مشکل مواجه میکند. این rigidity به خاطر بلوک گیرنده های دوپامینی در هسته های قاعده ای مغز رخ می دهد.
- در ضمن افزایش ناگهانی دوز متادون نیز ممکن است در بعضی افراد ایجاد choreoathetoid movement کند.

مشکلات اندوکرین در اپیوئید ها :

- مصرف مزمن اپیوئید ها با کاهش عملکرد محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – گنادال باعث کاهش لیبیدو (تمایلات جنسی) میشود. در ضمن مشکلات نعوظ در آقایان نیز ایجاد میکند .
- گرگرفتگی، آنمی ، ریزش موهای بدن و سر و استئوپنی نیز در مصرف مداوم اپیوئید ها دیده میشوند .
- در نهایت هم در خانمها هم در آقایان میتواند نازایی ایجاد می کند.

با کاهش کورتیکوتروپینهای هیپوتالاموس باعث کاهش آدرنوکوتیکوتوپین های هیپوفیز شده و با کاهش ACTH باعث کاهش عملکرد آدرنال و نارسایی آن میشود .

- در ضمن افزایش پرولاکتین باعث ژنیکوماستی در آقایان و ترشح شیر از پستانها در خانمها میشود.
- در مصرف طلانی مدت اپیوئیدها مثل متادون اکسی کدون و هیدروکدون ممکن است کاهش شنوایی حسی عصبی مشاهده گردد.

عوارض تهدید کننده حیات اپیوئید ها:

- اپیوئیدها با اثر روی گیرنده های میو ۲ دپرسیون تنفسی خود را اعمال می کنند
- با کاهش حساسیت کموریسپتورهای حساس به افزایش CO_2 در بصل النخاع و کاهش پاسخ مغز به هایپوکسی باعث می شوند که بیمار دچار برادی پنه ، تنفس های کم عمق و نهایتاً آپنه شود . یعنی اپیوئیدها هم عمق تنفس ها را کم می‌کنند Tidal Volume و هم تعداد تنفس ها را کاهش می دهند respiratory rate
- گاهی اوقات مصرف همزمان اپیوئیدها با داروهای دیگر مثل بنزودیازپین ها دپرسیون تنفسی اپیوئیدها را تشدید می کنند.
- بسیاری از اپیوئیدها بخصوص هروئین می‌توانند با اثر مستقیم بر روی بافت ریه و آلوئول ها ARDSبدهند.
- گاهی اوقات نیز دادن آنتاگونیست هایی مانند نالوکسان در افرادی که وابسته به اپیوئیدها هستند میتوانند ARDSایجاد کند.

کاردیو وسکولار:

- اپیوئیدها با گشاد کردن شریانها و ورید ها باعث افت فشار خون می شوند
- و با کاهش تحریک مغز باعث برادی کاردی می گردند .
- افت فشار ناشی از اپیوئیدها به خاطر ترشح هیستامین آنها می باشد اپیوئیدها با اثر بر روی مست سل ها باعث ترشح هیستامین از آلوئل های آنها می شوند. که هیستامین آزاد شده باعث وازودیلیشن و افت فشارخون می گردد .
- درمیان اپیوئیدها میپردین بیشترین ترشح هیستامین و فنتانیل کمترین ترشح هیستامین را دارند تجویز همزمان آنتاگونیستهای H1 و H2 میتواند این اثر یعنی ترشح هیستامین را کمتر کند.
- متادون حتی در دوزهای درمانی نیز می تواند QT را طولانی کند و بیمار را مستعد torsade de pointes کند.

تشنج:

- بیشتر تشنج‌های ناشی از اپیوئید ها به خاطر ایجاد هایپوکسی می باشد،
- در بعضی از افراد به خصوص نوزادان مورفین می تواند باعث تشنج شود این تشنج با دادن نالوکسان برطرف میشود.
- در عین حال withdrawalنیز در نوزادان ایجاد تشنج میکند. و در نوزاد متولد شده از مادر معتاد یکی از علل تشنج می تواند مربوط به withdrawal باشد.
- مپریدین یا پتیدین می‌تواند در بدن تبدیل به نور مپردین شود و ایجاده تشنج کند
- ترامادول نیز با مکانیزم ناشناخته‌ای تشنج می دهد.
- هر دوی این تشنج ها یعنی تشنج ایجاد شده با مپردین و ترامادول با نالوکسان سرکوب نمی شوند.
- تشنج با فنتانیل بسیار ناشایع است گاهی ریجیدیتی و میوکلوس ناشی از فنتانیل ممکن است به غلط با تشنج اشتباه گرفته شود.

تقسیم بندی اپیوئیدها

- کلیه اپیوئیدها را می توان به سه دسته تقسیم کرد :
- اپیوئید هایی که روی گیرنده ها اثر آگونیستی دارند مانند مورفین ،کدئین ، دیفنوکسیلات ، فنتانیل هروئین، اکسی کدون، مپردین ، متادون و ترامادول.
- اپیوئید هایی که بر روی گیرنده ها اثر آنتاگونیستی دارند مثل نالترکسون ، متیل نالترکسون و نالوکسان و
- اپیوئید هایی که بر روی گیرنده ها اثر پارشیال آگونیستی یا آگونیستی آنتاگونیستی دارند مانند بوپرنورفین که یک پارشیال آگونیست است و پنتازوسین یا تالوین که یک آگونیست آنتاگونیست است.

درمان مسمومیت با مخدر ها

- نالوکسان به عنوان یک آنتاگونیست بر تمام گیرنده های اپیوئیدی اثر کرده و اثر درمانی و توکسیک اپیوئیدها را از بین میبرد.
- درمسمومیت با اپیوئد ها بعد از مدیریت راه هوایی و تهویه مناسب و پایدار کردن بیمار باید با تزریق نالوکسان به عنوان آنتی دوت اثر اپیوئیدها را از بین برد برای این کار باید نالوکسان را به صورت تیتره به بیمار تزریق کرد

اگر بیمار با اطمینان از شرح حال معتاد نباشد

اگر بیمار (با اطمینان از شرح حال درست) معتاد نباشد ۰,۴ میلی گرم نالوکسان را هر سه دقیقه به بیمار تزریق می کنند تا ۵ آمپول (یعنی ۲ میلی گرم) سپس ۲ میلی گرم ۲ میلی گرم به بیمار تزریق می کنیم تا حداکثر دوز ۱۰ میلی گرم هر کجا که اثرات مسمومیت از بین رفت دو سوم دوز توتال را برای بیمار در ساعت به عنوان دوز نگهدارنده یا میتننس می گذاریم.

در بیمارانی که معتاد هستند یا شرح حال دقیق در مورد اعتیاد آنها در دست نیست

دو راه وجود دارد:

- یک راه این است که نالوکسان را با دوز کمتر یعنی ۰/۰۴ mg به بیمار میزنیم تا ۱/۲ mg سپس با دوز ۰/۴ mg میزنیم تا ۲ mg بعد با دوز ۲ mg ادامه میدهیم تا ۱۰ mg هر کجا که بیمار به نالوکسان پاسخ داد ۲/۳ دوز زده شده را که wakeup dose نام دارد را برای بیمار در ساعت انفوزیون میگذاریم.
- راه دوم این است که بیمار را اینتوبه کرده و بعد از اطمینان از راه هوایی A و ونتیلاسیون مناسب B اجازه میدهیم خود بدن بیمار مخدر را به مرور سم زدایی کند . چرا که در اکثر مواقع مشخص نیست که آیا بیمار اعتیاد دارد یا خیر و آیا به همراه ماده مخدر سدیتیو دیگری مصرف کرده یا خیر یا آیا بیمار کنتراندیکاسیون تزریق نالوکسان مثل مشکلات قلبی را دارد یا خیر .

برای دوز نگه دارنده ۲/۳ دوز اولیه
wakeup dose را برای بیمار به عنوان دوز نگهدارنده در ساعت می گذاریم

- در صورتی که در حین تزریق دوز های اولیه بیمار دچار علائم withdrawal شد باید تزریق نالوکسان بلافاصله قطع شود تا withdrawal برطرف گردد.
- در صورت دپرسیون تنفسی مجدد و یا آپنه ، نالوکسان به میزان نصف دوز بلوس اولیه برای بیمار زده میشود و بعد نالوکسان به میزان ۲/۳ این دوز جدید برای بیمار به عنوان دوز نگهدارنده بصورت اینفیوژن در ساعت گذاشته میشود.
- اگر بیمار در حین دریافت دوز مینتننس یا نگهدارنده دچار علائم withdrawalشود باید دوز نگهدارنده قطع شود و بعد از برطرف شدن علائم withdrawalدوز نگهدارنده جدید به میزان نصف دوز نگهدارنده اولیه تجویز شود.

- اگر بیمار حین دریافت دوز نگهدارنده دچار پرسیون تنفسی شد به میزان نصف دوز بلوس اولیه به صورت بلوس به بیمار میزنیم و تکرار می کنیم تا تنفس برگردد .
- سپس نصف دوز نگهدارنده قبلی را به دوز نگهدارنده خود اضافه می کنیم.

مثلا اگر بیمار ۰,۴ میلی گرم در ساعت نالوکسان می گیرد اینبار برای وی ۰,۶ نالوکسان می‌گذاریم.

- در صورت تکرار این مسئله باید به فکر جذب مداوم در روده (مثل بادی پکر ها) و یا مصرف مجدد مواد توسط بیمار باشیم .

- بیمارانی که اپیوئید های کوتاه اثر مصرف کرده‌اند و دوز نالوکسان کمی دریافت کرده‌اند (کمتر از ۲ میلی گرم) را می‌توان بعد از قطع نالوکسان در صورت نرمال بودن علائم حیاتی و ظاهر نشدن علائم مسمومیت با اپیوئیدها بعد از ۲ تا ۴ ساعت مرخص کرد.
- بیمارانی که فرآورده های کوتاه اثر مصرف کرده اند ولی دوز نالوکسان بالاتری دریافت کرده اند (بیش از ۲ میلی گرم) بعد از قطع نالوکسان در صورت نرمال بودن علائم حیاتی و ظاهر نشدن علائم مسمومیت با اپیوئیدها باید ۸ تا ۱۲ ساعت تحت نظر باشد و پس از آن می توان آن ها را مرخص کرد.
- در بیمارانی که اپیوئید های طولانی اثر مانند متادون مصرف کرده اند بعد از پایان نیمه عمر دارو و یا ظاهر شدن علائم withdrawal، بهتر است نالوکسان نگهدارنده تیپر taper شود و قطع ناگهانی نالوکسان توصیه نمی شود .
- بیماران بعد از تیپر کردن و قطع نالوکسان در صورت نرمال بودن علائم حیاتی وضعیت تنفس بیمار و بازنگشتن علائم مسمومیت با اپیوئیدها میتوان بیمار را بعد از ۲۴ ساعت از قطع نالوکسان مرخص کرد.

خسته نباشید