

مسمومیت با متادون در کودکان مراجعه کننده به بیمارستان لقمان حکیم در نیمه

دوم سال ۱۳۸۸

دکتر فریبا فرنقی^{۱*}، دکتر نرجس جعفری^۲، دکتر فاطمه فرشته مهرگان^۱

۱- متخصص کودکان، استادیار بیماری‌های کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم

۲- دستیار بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم

چکیده

سابقه و هدف: مسمومیت با ترکیبات اپیوئیدی از مسمومیت‌های خطرناک و متاسفانه شایع کودکان کشورمان است. با توجه به تغییر تابلوی مسمومیت با مواد مخدر در طی سالهای اخیر و افزایش چشمگیر مسمومیت با متادون و با توجه به جدید بودن این مسمومیت در اطفال این تحقیق طراحی گردید.

مواد و روشها: در این مطالعه توصیفی مقطعی کلیه کودکان کمتر از ۱۲ سال مسموم با متادون که در بیمارستان لقمان حکیم در نیمه دوم سال ۸۸ بستری شده بودند، از نظر علائم بالینی، یافته‌های پاراکلینیک و روند درمانی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در طی مدت تحقیق ۱۶ پسر و ۱۵ دختر مسموم با متادون مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۵۵ ماه بود (حداقل ۴ ماه و حداکثر ۱۲ سال). کلیه بیماران به صورت تصادفی یا در اثر اشتباه والدین مسموم شده بودند. میانگین فاصله شروع علائم از زمان مصرف ۱/۵۳ ساعت بود که بیانگر زمان نسبتاً طولانی از زمان مصرف تا شروع علائم است. علائم بالینی به ترتیب عبارت بودند از: خواب آلودگی ۷۵ درصد، مردمک میوتیک ۶۸ درصد، استفراغ ۶۱ درصد، تنفس سطحی و کند ۵۷ درصد و آپنه ۴۰ درصد. در بررسی پاراکلینیکی، شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی اسیدوز تنفسی بود (۶۹ درصد) و سپس لکوسیتوز در ۵۵/۲ درصد بیماران و هیپوناترمی در ۱۷ درصد مشاهده گردید و مهمترین یافته ECG افزایش فاصله QT بود (۲۳/۸ درصد). از نظر درمانی میانگین مدت درمان با انفوزیون نالوکسان ۵۱ ساعت بود و در ۳ درصد بیماران برگشت علائم بعد از اتمام دوره درمان و پس از قطع نالوکسان رخ داد. در گروه دچار آپنه دوره درمان طولانی‌تری نیاز بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود ($p < 0/007$). همچنین در ۱۷ درصد بیماران دچار آپنه، پنومونی آسپیراسیون رخ داده بود که از لحاظ آماری معنادار است ($p < 0/022$). متاسفانه برای بیش از نیمی از کودکانی که قبل از مراجعه به این مرکز به مراکز درمانی دیگر مراجعه کرده بودند هیچ گونه اقدام درمانی موثری انجام نشده بود که نیاز به اطلاع‌رسانی و آموزش در این زمینه را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری: مسمومیت با ترکیبات مواد مخدر از جمله متادون از مسمومیت‌های شدید و تهدیدکننده حیات در کودکانست. در درمان این مسمومیت باید مدت زمان طولانی درمان با نارکان و احتمال برگشت علائم بعد از قطع نالوکسان مدنظر باشد.

واژگان کلیدی: مسمومیت، متادون، اپیوم، کودکان.

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Farnaghi F, Jafari N, Mehregan FF. Methadone Poisoning among Children Referred to Loghman-Hakim Hospital in 2009. *Pejouhandeh* 2012; 16(6):299-303.

مقدمه

مسمومیت با تریاک و مشتقات آن از مسمومیت‌های خطرناک و کشنده محسوب می‌گردد که می‌تواند منجر به کاهش سطح

هوشیاری و کوما، آپنه، سایش تنفسی و نهایتاً مرگ گردد و همواره از علل مرگ و میر ناشی از مسمومیت‌ها در اطفال نیز می‌باشد و متاسفانه یکی از مسمومیت‌های شایع کودکان کشورمان نیز می‌باشد به طوری که سالانه حدود ۱۰٪ موارد بستری ناشی از مسمومیت‌های کودکان مراجعه کننده به بیمارستان لقمان حکیم که تنها مرکز آموزشی درمانی مسمومیت‌های کودکان در تهران می‌باشد را تشکیل می‌دهد

*نویسنده مسؤول مکاتبات: تهران، کارگر جنوبی، خیابان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم؛ تلفن: ۰۲۱-۵۵۴۱۹۰۰۵، ۰۲۱-۵۵۴۱۴۰۶۳، فاکس: ۰۲۱-۵۵۴۱۶۱۷۰-۰۲۱ پست الکترونیک: faribafarnaghi@yahoo.com

مواد و روشها

این مطالعه برگرفته از پایان نامه تحقیقاتی است که به صورت توصیفی - مقطعی بر روی کودکان مسموم با متادون که در نیمه دوم سال ۱۳۸۸ به بیمارستان لقمان حکیم مراجعه و بستری شده بودند انجام پذیرفت. موارد مشکوک یا مواردی که همراه مسمومیت‌های دیگر بودند از مطالعه حذف گردیدند. اطلاعات دموگرافیک، علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و پاراکلینیک، روند درمانی و سیر بیماری توسط مجریان تحقیق در فرمهای اطلاعاتی ثبت و نهایتاً تحت آنالیز آماری با استفاده از تست‌های تی و مجذور کای قرار گرفت.

یافته‌ها

در طی مدت بررسی ۳۱ کودک مسموم با متادون مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سنی بیماران ۵۵ ماه بود. تنها ۱۹٪ بیماران زیر ۱ سال بودند و کم سن‌ترین بیمار کودکی ۴ ماهه بود که مادر اشتباهاً از متادون ریخته شده در شیشه شربت دیفن هیدرامین به طفل خورانده بود. تعداد بیماران دختر و پسر تقریباً مشابه بود (۱۶ پسر و ۱۵ دختر). علت مصرف در کلیه بیماران تصادفی یا اشتباهی و از طریق خوراکی بود که کودک اشتباهاً متادون ریخته شده در شیشه آب، نوشابه، شربت یا ... را مصرف کرده بود و یا والدین اشتباهاً به وی داده بودند. مقدار مصرف متادون در ۲۰ بیمار مسموم قابل بررسی بود که از این بیماران ۱۲ نفر شربت متادون دریافت کرده بود که حداقل میزان شربت متادون مصرف شده ۲ میلی‌گرم و حداکثر ۱۲۵ میلی‌گرم بود و به طور میانگین ۳۳ میلی‌گرم بود اما در ۸ بیماری که قرص متادون مصرف کرده بودند حداقل میزان مصرف شده ۲/۵ میلی‌گرم و حداکثر ۲۵ میلی‌گرم بود و میانگین مصرف در آنها ۲۱ میلی‌گرم بود (میزان متادون مصرف شده در فرم شربت بیشتر از فرم قرص بود). میانگین فاصله شروع علائم از زمان مصرف ۱/۵۳ ساعت و میانگین زمان شروع علائم تا مراجعه پزشکی ۲/۴ ساعت بود که بیانگر زمان نسبتاً طولانی از زمان مصرف تا شروع علائم است. در اکثریت موارد (۹۷ درصد) ابتدا والدین متوجه خواب‌آلودگی شده بودند و در مراحل بعدی تضعیف تنفس اتفاق افتاده بود که یکی از خطرات مهم مسمومیت با ترکیبات اپیوم از جمله متادون است که ممکن است در صورت عدم تشخیص و درمان در همین مرحله خواب منجر به آپنه و حتی مرگ شود. شایعترین علامت خواب‌آلودگی و لتارژی بود. تریاد کلاسیک مسمومیت با اپیوم شامل کاهش سطح هوشیاری، تضعیف تنفسی و مردمک میوتیک در ۶۲ درصد بیماران مشاهده

(۱ و ۲). موارد مسمومیت با تریاک در کودکان مراجعه کننده به بیمارستان لقمان حکیم طی سالهای ۷۳-۱۳۷۰ تنها بیست و پنج مورد بوده و در سال ۱۳۷۷ چهل و نه مورد و در سال ۱۳۸۶ به شصت مورد رسیده است که نشان دهنده سیر صعودی این مسمومیت خطرناک می‌باشد (۳). تابلوی مصرف مواد مخدر و در نتیجه تابلوی مسمومیت با این مواد خطرناک در جامعه دائماً در حال تغییر است و هر روز با ترکیبات جدیدتر، ناشناخته و خطرناکتری مواجه می‌شویم (۲). از جمله این مواد می‌توان به موارد رو به تزایدی از مسمومیت با متادون در اطفال در سال‌های اخیر اشاره نمود. متادون (Dolophine) اویپوئیدی سنتتیک با خاصیت آگونیست خالص و با نیمه عمر طولانی و با اثر ضددردی بسیار قوی است. نیمه عمر این ماده از ۲۵ تا بیشتر از ۵۲ ساعت ذکر شده است (۲) و مصرف آن طی سالهای اخیر برای تسکین دردهای شدید و ترک اعتیاد به صورت شربت و قرص در ایران نیز رایج شده است. در هر میلی‌لیتر شربت متادون ۵ میلی‌گرم متادون وجود دارد که دوز ۱ mg/kg در طفل می‌تواند مسمومیت خطرناک، آپنه و حتی مرگ بدهد. نگهداری غیرایمن این ماده مخصوصاً در فرم شربت در شیشه نوشابه، آب، شیشه داروهای دیگر و ... و رنگ و ظاهر که با آب اشتباه می‌شود و عوارض بالقوه آن باعث مرگ و میر بالای این مسمومیت در کودکان می‌گردد (۱). به دنبال مصرف متادون کودک دچار تهوع، بیحالی و خواب‌آلودگی شده و به خواب می‌رود و متأسفانه در صورت عدم درمان در خواب دچار آپنه و مرگ می‌گردند. از دیگر عوارض متادون در مقایسه با سایر ترکیبات اویپوئید عوارض قلبی و تغییرات ECG به صورت افزایش فاصله QT می‌باشد.

اولین مورد مراجعه به بیمارستان لقمان حکیم به علت مسمومیت با متادون در کودکان در آبان‌ماه سال ۱۳۸۶ بود و پس از آن کم‌کم موارد آن افزایش یافت به طوری که در سال ۱۳۸۷ به ۳۸ مورد در سال رسید (۳). اطلاعات موجود در مورد علائم و نشانه‌ها و نحوه درمان و ... در مورد مسمومیت با متادون بیشتر در بالغین و افراد مصرف‌کننده مزمن و معتاد است. لذا با توجه به جدید بودن این مسمومیت در اطفال و عدم وجود مطالعات کافی در این زمینه در کودکان کشورمان و افزایش موارد مصرف و لذا مسمومیت آن و خطرات قابل توجه این مسمومیت انجام این تحقیق با هدف تعیین علائم بالینی، آزمایشگاهی و روند درمانی این مسمومیت خطرناک در کودکان طراحی گردیده است.

جدول ۱: توزیع کودکان با مسمومیت متادون براساس علائم بالینی در بیمارستان لقمان حکیم در سال ۱۳۸۸

| علائم بالینی | درصد بیماران | علائم بالینی | درصد بیماران |
|---------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| لتارژی | ۷۵ | نیاز به احیا | ۶/۲ |
| سیانوز | ۱۶/۶ | دلیریوم | ۳/۱ |
| تنفس غیر موثر | ۳۱/۲ | عفونت تنفسی | ۳/۲ |
| آپنه | ۴۰ | درجه حرارت | افزایش: ۰ کاهش: ۰ |
| استفراغ | ۶۱/۳ | افت فشار خون | ۱۷/۲ |
| سایز مردمک | میوز ۶۸/۸ ته سنجاقی ۲۵ | تعداد تنفس | افزایش ۰ کاهش ۵۳ |
| خارش | ۱۵/۶ | تعداد ضربان قلب | افزایش ۱۲/۵ کاهش ۶/۲ |
| آناکسی | ۶/۱ | تشنج | ۶/۲ |

گردید. استفراغ نیز یافته شایعی در این تحقیق بود. علائم بالینی بیماران در جدول ۱ نمایش داده شده است. آپنه به عنوان یک یافته خطرناک و شایع رابطه معنی‌داری با میزان مصرف متادون داشت، همچنین مردمک میوتیک، تشنج و عفونت تنفسی در بیماران آپنه به طور معنی‌داری بیشتر بود. تمام موارد پنومونی اسپیراسیون و عفونت تنفسی در بیماران دچار آپنه رخ داده بود که در ۱۷ درصد بیماران دچار آپنه پنومونی اسپیراسیون رخ داده بود که از لحاظ آماری معنادار است ($P < 0.022$).

میانگین مدت درمان با انفوزیون نالوکسان ۵۱ ساعت بود و ۳ درصد بیماران برگشت علائم بعد از اتمام دوره درمان و پس از قطع نالوکسان رخ داد. در گروه دچار آپنه دوره درمان طولانی‌تری نیاز بود (۵۸/۵ ساعت در مقابل ۴۲ ساعت) که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود ($P < 0.007$).

بحث

متادون اوبیوئیدی سنتتیک و طولانی اثر است که متاسفانه در سالهای اخیر هم مصرف، هم مراجعات اورژانس و هم مرگ‌های مرتبط با آن در جهان در حال افزایش است به طوری که مثلاً مراجعات به اورژانس مرتبط با متادون طی سالهای ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۴ در فلوریدا ۶۱۲٪ افزایش یافته است. به دنبال رواج درمان جایگزینی با متادون در ایران که از سال ۱۳۸۲ شروع و به تدریج گسترش یافت به طوری که امروزه بیش از ۱۵۰۰ مرکز MMT در کشور فعال است (۴)، این ماده خطرناک به صورت غیرایمن وارد خانواده‌ها شد لذا در معرض تماس اتفاقی کودکان قرار گرفته و موارد مسمومیت و مرگ و میر آن افزایش یافت. افزایش مصرف متادون از یکسو و عدم انجام اقدامات لازم برای پیشگیری از مسمومیت با این ماده

از نظر درمانی میزان نالوکسان stat مورد نیاز ۱/۹ آمپول (۰/۷۶ میلی گرم) بود و میزان انفوزیون نالوکسان مورد نیاز در متادون ۵۸ آمپول (۲۳ میلی گرم) بود که احتمالاً ناشی از نیاز به درمان طولانی‌تر در متادون به علت نیمه عمر طولانی‌تر آن است.

خطرناک در جامعه از سویی دیگر باعث شده است که این مسمومیت به تهدیدی جدی برای کودکان تبدیل گردد. به عنوان نمونه در کشور کانادا علیرغم توزیع دارو در ظرف‌هایی که کودکان قادر به باز کردن آن نباشند، چسباندن برچسب‌های هشداردهنده بر روی ظروف دارو، توضیح داروساز در مورد دور بودن دارو از دسترس کودکان، باز هم موارد مسمومیت وحتى مرگ با متادون وجود داشته (۵)، لذا در ایران که متأسفانه این اقدامات مورد توجه قرار نمی‌گیرد خطر جدی‌تر است. آمار موجود در بایگانی بیمارستان لقمان حکیم نیز شاهد این مدعا در کودکان کشورمان است (۳).

در این تحقیق میانگین سنی بیماران مسموم با متادون ۵۵ ماه بود که با نتایج سایر مطالعات از جمله مطالعه فلاح (۶) و M J Binchy که در مورد مسمومیت با تریاک بود (۷) بالاتر است که این تفاوت احتمالاً به این دلیل است که در یکسری از موارد مسمومیت با اپیوم این ماده توسط والدین به جهت رفع بی‌قراری یا اسهال یا خواب کردن یا کودک آزاری به کودک کم سن خورنده شده بود یا در بعضی موارد نیز کودک در سنین پایین در منزل تکه‌ای از مواد اپیوئید را پیدا کرده و به دهان برده بود اما بیشتر موارد مسمومیت با متادون ناشی از مصرف اتفاقی ماده توسط خود کودک معمولاً اشتباهاً به جای آب بود. هر چند بعضی موارد هم اشتباهاً توسط والدین بجای دارو داده شده بود (چون معمولاً متادون شیشه مشخصی ندارد و معتادان دریافت کننده آنرا در شیشه خالی آب، نوشابه یا دارو ها می ریزند)، یا قرص آن به عنوان مسکن قلمداد شده و به کودک داده شده بود لذا کودک با سن بیشتر به جای آب یا نوشابه به اشتباه مسموم شده بود.

در بررسی ما علایم غالب به صورت کاهش سطح هوشیاری و تضعیف تنفسی و آپنه و تشنج و میوز بود که با مقالات قبلی از جمله مطالعه فلاح بر روی ۲۱۷ کودک مسموم با تریاک که شایع‌ترین علامت‌ها کاهش سطح هوشیاری (۹۷٪) سپس مردمک میوتیک (۷۷٪) و ساپرنش تنفسی ۴۶٪ بود، مطابقت داشت (۱، ۲، ۶). تریاد کلاسیک مسمومیت با متادون در این تحقیق در ۶۲٪ موارد مشاهده گردید که در مطالعه zamani در مورد مسمومیت اپیوم ۲۵٪ بود لذا امکان یافتن تریاد کلاسیک در متادون بیشتر است (۸).

از نظر جنسی در این تحقیق مسمومیت با متادون در دو جنس مشابه بود که در سایر مطالعات نیز ارجحیت جنسی ذکر نشده است (۳ و ۸). مدت زمان شروع اولین علایم در این تحقیق ۱/۵۳ ساعت و میانگین مدت درمان در بررسی ما ۵۱ ساعت بود، Lovecchio و همکاران در ۴۴ مورد مسمومیت با

متادون در افراد بالای ۱۸ سال متوسط شروع علائم را ۳/۲ ساعت و حداکثر تا ۹ ساعت و مدت درمان را ۲۴ ساعت ذکر نمودند (۹). در مطالعات دیگر این زمان از ۶ ساعت تا ۴۸ ساعت ذکر شده بود شاید علت کمتر بودن مدت درمان در این مطالعات این باشد که در بزرگسالان به علت احتمال بیشتر اعتیاد و لذا ایجاد علائم محرومیت زودتر تصمیم به قطع نالوکسان گرفته شود، یعنی اینکه متادون دوره طولانی‌تری از درمان را نیاز دارد. در این تحقیق درصد بروز تشنج ۶ درصد بود و تمام موارد تشنج قبل از دریافت نالوکسان رخ داده بود اما در مطالعه فلاح میزان تشنج ۱۶ درصد بود که شاید علت شیوع بیشتر تشنج در زمینه درمان ناکامل یا هیپوکسی همراه بوده است. تغییرات قلبی به صورت برادیکاردی در مطالعات مختلف ذکر شده بودند اما افزایش فاصله QT بیشتر مربوط به بالغین درمان شده با متادون بود (۶ و ۱۰). در بیماران ما علایم ناشیایی همچون دلیریوم و خارش رخ داد که در مقالات قبلی یافت نگردید، هر چند مقالات قبلی نیز از عوارض جدید و نادری همچون آتاکسی، سربلیت و کاهش شنوایی (۱۱) و chest wall rigidity (۱۲) به صورت موردی نام برده شده بود. در این تحقیق میانگین زمان شروع علایم تا مراجعه پزشکی ۲/۴ ساعت بود که این علت تاخیر در مراجعه ممکن است ناشی از تصور غلط والدین مبنی بر کم خطر بودن متادون و یا ترس از انگ اجتماعی باشد. خوشبختانه در زمان انجام این تحقیق موردی از مرگ نداشتیم هر چند در محدوده زمانی خارج از این بررسی در همین مرکز و یا سایر گزارشات متادون در کودکان منجر به فوت شده است (۵، ۹ و ۱۳). از جمله در سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۸ از ۳۰۰۰۰ مورد تماس با متادون گزارش شده به مرکز کنترل مسمومیتهای آمریکا ۶۸۴ مورد مرگ گزارش شده است که از این میزان ۲۱۸۶ مورد مسمومیت در سن کمتر از ۶ سال بوده است و ۲۰ مورد مرگ در این گروه سنی اتفاق افتاد که ۱۹ مورد آن نیز قبل از رساندن کودک به اورژانس بوده است (۱۴). لذا رساندن سریع و به موقع به بیمارستان توسط والدین می‌تواند در کاهش مرگ و میر موثر باشد.

نتیجه گیری

با رواج مصرف متادون در جامعه ضروری است که خانواده‌ها، پزشکان و پرسنل بهداشتی درمانی کشور آگاهی کافی از عوارض خطرناک متادون داشته باشند. متادون ماده‌ای سنتتیک از مشتقات اوپیوئیدیست که مانند سایر ترکیبات اوپیوم می‌تواند عوارض خطرناک و تهدیدکننده حیات در

کودکان باید به والدین آموزش داده شود و دادن توضیحات کافی به مصرف‌کنندگان متادون از سوی پزشکان بسیار مفید است.

کودکان ایجاد کند که نیازمند درمان صحیح و به موقع است. نکته مهم و قابل توجه در مورد مسمومیت با متادون شروع تاخیری علائم و نیاز به درمان طولانی مدت است. نگهداری صحیح و دور نگاه داشتن این ماده خطرناک از دسترس

REFERENCES

- 1- Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N. Toxicologic Emergencies. 7th ed. McGraw-Hill 2002; 590-607.
- 2-Haddad M, Shannon W, Winchester F. Clinical management of poisoning and drug overdose 3rd ed. Philadelphia, WB saunders 2007.p:640-647.
- ۳- واحد بایگانی بیمارستان لقمان حکیم.
- ۴- صفاتیان س. روابط عمومی ستاد مبارزه با مواد مخدر، ۲۷ مرداد ۱۳۸۸.
- 5- Jennifer C, Gibson A. Accidental methadone poisoning in children: A call for Canadian research action. Child Abuse & Neglect 2010; 34(8):553-554.
- ۶- فلاح آ. بررسی ۲۱۷ مورد مسمومیت با اپیوم در اطفال در بیمارستان لقمان حکیم. بیست و پنجمین کنگره بزرگداشت دکتر محمد قریب. ۱۳۸۳ تهران.
- 7- J M Binchy, Molyneux E, Manning J. Accidental ingestion of methadone by children in Merseyside. BMJ 1994;308:1335.
- 8- Zamani N, Sanaei-Zadeh H, Mostafazadeh B. Hallmarks of opium poisoning in infants and toddlers. Trop Doct 2010;40(4):220-2.
- 9- LoVecchio F, Pizon A, Riley B, Sami A, D'Incognito C. Onset of symptoms after methadone overdose. Am J Emerg Med 2007;25(1):57-9.
- 10-Thanavaro KL, Thanavaro JL. Methadone-induced torsades de pointes: a twist of fate. Heart Lung 2011;40(5):448-53.
- 11- Gaalen FA, Compier EA, Fogteloo AJ. Sudden hearing loss after a methadone overdose. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266(5):773-4.
- 12- Lynch RE, Hack RA. Methadone-induced rigid-chest syndrome after substantial overdose. Pediatrics. 2010; 126(1):232-4.
- 13- Sidlo J, Valuch J, Ocko P, Bauerová J. Fatal methadone intoxication in a 11-month-old male infant. J Bauerová Soud Lek 2009; 54(2):23-5
- 14- Steven M. Accidental death from take home methadone maintenance doses: A report of a case and suggestions for prevention. Child Abuse & Neglect 2011;35(1):1-2.