

بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت غیر عمدی با متادون

احمد یراقی^۱، عادل‌السادات طلایی زواره^۲، مرجان منصوریان^۳، نسترن ایزدی‌مود^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: امروزه، مسمومیت با متادون نه فقط در کسانی که قصد ترک مواد مخدر را دارند؛ بلکه حتی در کسانی که این دارو را به صورت اتفاقی و ناخواسته مصرف می‌کنند، رو به افزایش است. همچنین، عوارض و مرگ و میر ناشی از مسمومیت نیز افزایش یافته است. در درمان مسمومیت با متادون، نالوکسان به صورت تزریقی استفاده می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر نالتروکسان (آنتی‌دوت به صورت خوراکی) در مسمومیت غیر عمدی با متادون بود.

روش‌ها: این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر بود که بر روی ۶۴ بیمار مسموم غیر عمدی با متادون (در دو گروه مورد و شاهد) که دارای علائم بالینی مسمومیت بودند و به بخش مسمومین بیمارستان نور و حضرت علی اصغر (ع) اصفهان از مهرماه سال ۱۳۹۲ تا مهر ماه ۱۳۹۳ مراجعه کرده بودند، انجام شد. پس از انجام اقدامات اولیه، هر دو گروه به دلیل کاهش سطح هوشیاری با یا بدون دپرسیون تنفسی، نالوکسان ۰/۴ میلی‌گرم وریدی دریافت کردند تا هوشیاری به صورت کامل برگشت کرد. افراد گروه مورد، به محض بازگشت هوشیاری و توانایی بلع، یک عدد کپسول نالتروکسان ۲۵ میلی‌گرم دریافت کردند. علائم حیاتی و سطح هوشیاری در هر دو گروه مورد مطالعه از بدو ورود تا زمان ترخیص مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه، از آزمون‌های t، ANOVA، χ^2 و Mann-Whitney استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سن افراد در گروه مورد برابر با $9/21 \pm 29/58$ سال و در گروه شاهد برابر با $9/25 \pm 30/33$ سال بود. سطح هوشیاری بدو ورود در گروه مورد شامل $53/5$ درصد گیج، $37/2$ درصد لتارژیک، $7/0$ درصد کنفیوژن و $2/3$ درصد (۱ نفر) کما بود. سطح هوشیاری بدو ورود در گروه شاهد شامل $42/9$ درصد گیج، $52/4$ درصد لتارژیک و $4/8$ درصد استیوپور (Stupor) بودند. تعداد ضربان قلب در بدو ورود در گروه مورد $8/35 \pm 77/13$ و در گروه شاهد $11/69 \pm 83/90$ بود. تعداد ضربان قلب چهار ساعت پس از دریافت دارو در گروه مورد $5/93 \pm 81/37$ و در گروه شاهد برابر با $4/92 \pm 86/71$ بود ($P = 0/032$). با حذف زمان به عنوان عامل مخدوشگر، تعداد تنفس بین دو گروه معنی‌دار شد؛ به گونه‌ای که در بدو ورود تعداد تنفس در گروه مورد $2/87 \pm 15/46$ و در گروه شاهد $2/59 \pm 15/71$ بود و چهار ساعت پس از دریافت نالتروکسان در گروه مورد برابر با $1/10 \pm 17/66$ و در گروه شاهد برابر با $1/98 \pm 17/42$ بود. تعداد تنفس در گروه شاهد کمتر از گروه مورد بود؛ با توجه به این نکته که در بدو ورود تعداد تنفس در گروه شاهد بالاتر بود ($P = 0/005$). تمامی بیماران در دو گروه، بهبودی کامل بدون عارضه داشتند.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بیماران دچار مسمومیت با متادون و دریافت‌کننده‌ی نالتروکسان، کمتر دچار دپرسیون تنفسی و تاکی‌کاردی می‌شوند که از جمله خطرناک‌ترین عوارض ناشی از مسمومیت با متادون می‌باشند.

واژگان کلیدی: نالتروکسان، نالوکسان، متادون، مصرف بیش از حد، مسمومیت

ارجاع: یراقی احمد، طلایی زواره عادل‌السادات، منصوریان مرجان، ایزدی‌مود نسترن. بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت غیر عمدی با متادون. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۴): ۵۸۸-۵۸۰

مقدمه

درمان نگهدارنده در افراد وابسته به اپیوئید در ترک اعتیاد به روش MMT (Maintenance methadone therapy) استفاده می‌شود (۱-۳). موارد مصرف دیگر متادون در دردهای شدید و مزمن و سرفه‌ی مقاوم به درمان در سرطان‌های پیشرفته‌ی ریه می‌باشد (۳). به

متادون از مشتقات دی‌فنیل‌هپتان و آگونیسست گیرنده‌های μ مواد مخدر می‌باشد. متادون، جهت جلوگیری از علائم محرومیت از مواد مخدر در سم‌زدایی کوتاه مدت، سم‌زدایی طولانی مدت و به عنوان

۱- استاد، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه سم‌شناسی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: izadi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: نسترن ایزدی‌مود

طور هم‌زمان متادون و هروئین مصرف می‌کردند، در معرض افزایش خطر رابدومیولیز و ایسکمی مغزی قرار داشته‌اند (۱۳).

متادون، از طریق یک سری مکانیسم‌های اصلی سبب مرگ می‌شود که شامل دپرسیون تنفسی، پنومونی آسپیراسیون، ادم ریوی و مشکلات قلبی می‌باشد (۱۴). در مطالعه‌ای که در نروژ انجام شد، ۸۵ درصد مرگ و میر افرادی که پس از مصرف متادون فوت کرده بودند، ناشی از متادون گزارش شد که اغلب همراه با داروهای دیگر مصرف شده بود (۱۵).

نالوکسان و نالتروکسان، آنتاگونیست‌های مواد مخدر می‌باشند. نالوکسان، با شروع اثر سریع در درمان اورژانسی مسمومیت با مواد مخدر مورد استفاده قرار می‌گیرد. Sullivan و Coffin، در مطالعه‌ای استفاده از نالوکسان را جهت کاهش مرگ و میر ناشی از مسمومیت در مصرف کنندگان هروئین مقرون به صرفه اعلام می‌کند (۱۶). همچنین، نالتروکسان که یک آنتاگونیست اویپوئیدی است، جهت سم‌زدایی و ترک در معتادان به اویپوئیدها استفاده می‌شود (۱۷-۱۹). ترکیبات آهسته رهش نالتروکسان، در برنامه‌ی ترک معتادان بسیار مؤثر بوده است و در پیش‌گیری از عود و ادامه‌ی ترک توصیه می‌شود (۲۰-۲۱).

در موارد ساپرس (سرکوب) تنفسی، از نالوکسان آنتاگونیست مخدرها (با شروع اثر ۳-۱ دقیقه و نیمه عمر سرمی متوسط ۸۱-۳۰ دقیقه) استفاده می‌شود (۲۲). نالتروکسان، یک آنتاگونیست اویپوئیدی با پیک اثر ۱ ساعت بعد (شروع اثر دیرتر نسبت به نالوکسان) اما طول اثر بیشتر (نیمه عمر سرمی ۴ ساعت) می‌باشد (۲۳). از این رو، نالتروکسان در موارد اورژانسی و دپرسیون تنفسی در مسمومیت با مواد مخدر انتخاب اول درمانی نیست، اما به دلیل طول اثر طولانی به عنوان داروی نگهدارنده ممکن است مفید باشد. در مطالعه‌ی پایلوت انجام شده، مشخص شد تنفس در بیمارانی که با مسمومیت غیر عمدی با متادون با کاهش سطح هوشیاری با یا بدون دپرسیون تنفسی مراجعه می‌نمایند، پس از دریافت نالوکسان بهبود یافته و هوشیاری بیمار بهتر شده است.

یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور مورد-شاهدی در خصوص بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت با متادون انجام گرفت که در معیار ورود، روش مطالعه و مداخله با مطالعه‌ی حاضر تفاوت‌هایی دارد.

از آن جایی که مداخله‌ی بالینی در خصوص مسمومیت غیر عمدی با متادون انجام نشده بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر نالتروکسان به عنوان داروی نگه دارنده در پایداری علائم حیاتی، وضعیت تنفسی و تغییرات سطح هوشیاری بیمارانی در بیمارانی با مسمومیت غیر عمدی با متادون انجام شد.

طور معمول، شرکت‌های داروسازی به منظور MMT، متادون را به صورت محلولی با طعم میوه می‌سازند. طعم خوب متادون موجب جذابیت آن برای کودکان می‌شود (۴).

امروزه، متادون بسیار مورد سوء استفاده قرار می‌گیرد؛ به طوری که روزانه حداقل چند بیمار مسموم با متادون (معتادان در حال ترک به روش MMT) به روش غیر عمدی به دلیل عدم آگاهی از فارماکوکینتیک این دارو اقدام به مصرف خودسرانه‌ی آن بیشتر از حد توصیه شده توسط پزشک می‌نمایند در حالی که اثر ضد دردی این دارو کوتاه و ۶-۴ ساعت و نیمه عمر دفعی آن بین ۴۸-۲۴ ساعت است. از طرفی، به دلیل در دسترس بودن متادون در خانواده‌ها، به صورت غیر عمدی توسط بچه‌ها و یا سایر اعضای خانواده نیز مصرف می‌شود و باعث بروز عوارض می‌شود؛ به طوری که روزانه تعداد زیادی از بیمارانی مسموم با متادون به صورت غیر عمدی به بخش مسمومین مراجعه می‌کنند.

به تازگی، مصرف متادون نه تنها در کسانی که مواد مخدر را ترک می‌کنند و باید درمان نگهدارنده را انجام دهند؛ بلکه حتی در کسانی که دارو را به صورت اتفاقی مصرف می‌کنند و همچنین، معتادان رو به افزایش است (۷-۵). مسمومیت با مواد مخدر، می‌تواند به طور اتفاقی (ناشی از مصرف بیش از حد در اثر سوء مصرف یا به طور اتفاقی توسط اطفال یا افراد مسن)، یا این که به طور عمدی و به منظور خودکشی یا دیگرکشی واقع شود (۸-۷).

متادون، یک آگونیست گیرنده‌های اویپوئیدی می‌باشد که اثرات متعددی بر روی سیستم عصبی مرکزی (CNS) یا Central nervous system و عضلات صاف دارد. مسمومیت با متادون، تأثیرات تهدید کننده‌ی حیات دارد. تریاد کلاسیک علائم این مسمومیت شامل دپرسیون تنفسی و سیستم عصبی مرکزی و مردمک‌های میوتیک است که به دلیل اثرات طولانی مدت مسمومیت با متادون ممکن است چندین روز ادامه داشته باشد. مسمومیت با متادون، امکان دارد موجب کمای با تأخیر شود که به تزریق نالوکسان نیاز دارد (۹). به طور کلی، آثار سوء مصرف اویپوئیدها شامل هیپوونتیلاسیون، کاهش عملکرد ذهن، هیپوکسی و به ندرت ادم ریوی می‌باشد (۱۰). علائم CNS depression در اثر مسمومیت با متادون از خواب‌آلودگی تا کما متغیر است. دپرسیون تنفسی نماد مسمومیت جدی با متادون است و در ۵۰ درصد بیمارانی با دپرسیون سیستم عصبی مرکزی دیده می‌شود (۱۱). مسمومیت با متادون، می‌تواند به طور نادر علائم دیگری نیز داشته باشد؛ برای مثال، Christenson و Marjala، از دست دادن ناگهانی حس شنوایی در دو بیمار مسموم با متادون را گزارش داده است که البته طی ۲۴ ساعت به طور کامل شنوایی این دو بیمار بهبود یافته است (۱۲). همچنین، افرادی که به

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی آینده‌نگر بود. جامعه‌ی مورد مطالعه، کلیه‌ی بیماران مسموم با متادون را که به بخش مسمومین بیمارستان نور و حضرت علی اصغر (ع) اصفهان از مهرماه سال ۱۳۹۲ تا مهرماه سال ۱۳۹۳ مراجعه کرده بودند، شامل می‌شد. جهت مقایسه‌ی میانگین صفت مورد نظر در دو گروه مورد مقایسه و با فرض برابری واریانس‌ها در دو گروه که بر اساس مقالات منتشر شده برابر مقدار یک اختیار گردید، در سطح خطای ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و با اختیار میزان اندازه‌ی اثر (d) ۰/۷ در هر گروه، حجم نمونه‌ای معادل ۴۰ نفر بر اساس فرمول مربوط در نظر گرفته شد؛ یعنی در مجموع ۸۰ نمونه وارد مطالعه شدند.

معیار ورود شامل بیماران ۶۰-۱۸ سال مسموم غیر عمدی با متادون بود که با کاهش سطح هوشیاری یا با بدون دپرسیون تنفسی مراجعه کرده، سابقه‌ی اعتیاد نداشتند و تحت درمان MMT نبودند. بیمارانی که به دنبال دریافت نالوکسان دچار علائم محرومیت از مواد مخدر (Withdrawal) شدند، از مطالعه خارج گردیدند.

بیماران با مسمومیت توأم متادون و سایر داروهای آرام‌بخش هیپنوتیک، بیمارانی که با رضایت شخصی ترخیص می‌شدند، بیمارانی که پس از دریافت نالوکسان بار دیگر دچار دپرسیون تنفسی، آپنه و یا علائم Withdrawal شده بودند و یا نیاز به نالوکسان داشتند، از مطالعه خارج شدند.

کلیه‌ی بیماران مسموم غیر عمدی با متادون که دارای علائم بالینی مسمومیت از قبیل کاهش سطح هوشیاری و مردمک میوتیک (Pin point)، یا با بدون دپرسیون تنفسی (تنفس کمتر از ۱۲) و یا آپنه بودند، پس از انجام اقدامات حمایتی اولیه تحت درمان لازم توسط پزشک مربوط قرار گرفتند. در بدو ورود، تعداد تنفس، سطح هوشیاری و اشباع اکسیژن خون شریانی بیماران اندازه‌گیری شد. بیماران در دو گروه قرار گرفتند و به پالس‌اکسی‌متری متصل شدند. گروه اول (مورد) به دلیل کاهش سطح هوشیاری یا با بدون دپرسیون تنفسی نالوکسان ۰/۴ میلی‌گرم وریدی دریافت کردند و به محض بازگشت هوشیاری و توانایی بلع، یک عدد کپسول نالوکسان ۲۵ میلی‌گرم (داروسازی ایران دارو) حل شده در یک لیوان آب‌میوه به طور خوراکی و آهسته دریافت کردند. نیم ساعت بعد، کپسول ۲۵ میلی‌گرمی دوم را نیز دریافت نمودند.

گروه دوم (شاهد)، به دلیل کاهش سطح هوشیاری یا بدون دپرسیون تنفسی، نالوکسان ۰/۴ میلی‌گرم وریدی دریافت کردند و پس از هوشیاری، تحت نظر قرار گرفتند. هر دو گروه پس از تجویز نالوکسان و بازگشت سطح هوشیاری، جهت بررسی برگشت علائم، تحت نظر قرار گرفتند. تمامی بیماران، تحت پالس‌اکسی‌متری بودند و

اکسیژن با ماسک ۱۰-۵ لیتر در دقیقه دریافت می‌کردند. زمان بازگشت هوشیاری و بیدار شدن پس از دریافت نالوکسان و زمان بازگشت علائم مسمومیت (کاهش سطح هوشیاری) و دپرسیون تنفسی ثبت می‌گردید. در صورتی که بیماران در هر دو گروه، دوباره دچار دپرسیون تنفسی، آپنه و هر گونه علائم Withdrawal می‌شدند یا نیاز به نالوکسان پیدا می‌کردند، از مطالعه خارج می‌شدند و توسط پزشک معالج نالوکسان دریافت می‌نمودند.

کلیه‌ی اطلاعات بیماران شامل عوامل دموگرافیک، علائم بالینی، علائم حیاتی و تغییرات آن‌ها در طی ساعات بستری، ثبت گردید و در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) وارد شد.

آنالیزهای آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی ارائه گردید. در بخش توصیفی، میانگین و انحراف معیار مدت زمان بازگشت علائم مسمومیت با متادون، به عنوان متغیر اصلی در گروه‌های مختلف ارائه گردید و تمامی خواص دموگرافیک و بالینی بیماران نیز بر اساس معیارهای توصیفی گزارش شد. در بخش تحلیلی، بنا بر برقراری پیش‌فرض‌های آماری، از آزمون‌های متناسب پارامتری و ناپارامتری استفاده شد.

برای آنالیز یافته‌های کیفی از آزمون χ^2 و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی، از آزمون Independent t استفاده شد. جهت بررسی تفاوت بین گروه‌های مورد مطالعه بر اساس رویکردهای مطالعه، با در نظر گرفتن روند زمانی تغییر متغیرها در دو گروه، از آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری استفاده گردید. در صورت برقرار نبودن مفروضات اولیه همانند طبیعی بودن از آزمون Mann-Whitney استفاده شد. تمامی آزمون‌ها در سطح خطای ۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

از بین ۸۰ نفر بیمار که وارد مطالعه شدند، ۱۶ نفر به دلیل برخورداری از معیارهای خروج بررسی نشدند. از میان ۶۴ نفر باقی‌مانده، تعداد ۳۰ نفر (۴۶/۹ درصد) مرد و ۳۴ نفر (۵۳/۱ درصد) زن بودند. میانگین سن افراد در گروه دریافت‌کننده‌ی نالوکسان برابر با $29/58 \pm 9/21$ سال و در گروه بدون دریافت نالوکسان، برابر با $30/33 \pm 9/25$ سال بود ($P = 0/761$).

نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر در خصوص بررسی متغیرهای دموگرافیک و متغیرهای کیفی بین دو گروه، نشان داد که تنها جنسیت و نوع مصرف متادون بین دو گروه معنی‌دار بود؛ به گونه‌ای که فراوانی زنان در گروه مورد ۷۹/۴ درصد و در گروه شاهد ۲۰/۶ درصد بود (جدول ۱).

جدول ۱. فراوانی متغیرهای دموگرافیک و مورد مطالعه در بیماران دو گروه

متغیر	گروه	مورد	شاهد	مقدار P
جنسیت	مرد	۱۶ (۵۳/۳)	۱۴ (۴۶/۷)	۰/۰۳۵
	زن	۲۷ (۷۹/۴)	۷ (۲۰/۶)	
انجام شستشوی معده	دارد	۳۰ (۶۹/۸)	۱۳ (۳۰/۲)	۰/۵۷۸
	ندارد	۱۳ (۶۱/۹)	۸ (۳۸/۱)	
تجویز شارکول	دارد	۳۰ (۶۹/۸)	۱۳ (۳۰/۲)	۰/۵۷۸
	ندارد	۱۳ (۶۱/۹)	۸ (۳۸/۱)	
سابقه‌ی خودکشی	دارد	۳ (۶۰/۰)	۲ (۴۰/۰)	> ۰/۹۹۹
	ندارد	۴۰ (۶۷/۸)	۱۹ (۳۲/۲)	
سابقه‌ی مشکلات روانی	دارد	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰/۵۵۲
	ندارد	۴۱ (۶۶/۱)	۲۱ (۳۳/۹)	
سطح هوشیاری بدو ورود	گیج	۲۳ (۷۱/۹)	۹ (۲۸/۱)	۰/۲۵۱
	لنارژیک (خواب‌آلود)	۱۶ (۵۹/۳)	۱۱ (۴۰/۷)	
	کانفیوژن (عدم آگاهی و Orientation)	۳ (۱۰۰)	۰ (۰)	
	استیوپور (Stupor)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	
شکل متادون	کما	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰/۵۰۷
	شریت	۳۶ (۶۹/۲)	۱۶ (۳۰/۸)	
	قرص	۷ (۵۸/۳)	۵ (۴۱/۷)	
مردمک	میوز	۲۲ (۶۶/۷)	۱۱ (۳۳/۳)	> ۰/۹۹۹
	طبیعی	۲۱ (۶۷/۷)	۱۰ (۳۲/۳)	

و تاکی‌کاردی شده بودند.

با انجام آنالیز Repeated measures ANOVA. تنها متغیر ضربان قلب میان دو گروه معنی‌دار بود ($P = ۰/۰۰۱$). با حذف عوامل مخدوشگر از جمله سن و جنس، مشخص شد که متغیرهایی نظیر درجه‌ی حرارت، تعداد تنفس و فشار خون سیستول و دیاستول از لحاظ آماری باز هم تفاوت معنی‌داری نداشتند، اما تعداد ضربان قلب بین دو گروه معنی‌دار بود؛ به گونه‌ای که در گروه شاهد، بالاتر از گروه مورد بود ($P = ۰/۰۰۲$).

با حذف زمان به عنوان عامل مخدوشگر، مشخص شد که تمام متغیرهای مورد نظر مانند درجه‌ی حرارت، تعداد ضربان قلب و فشار خون سیستول و دیاستول از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری میان دو گروه نداشته اما تعداد تنفس بین دو گروه معنی‌دار شد؛ به گونه‌ای که در گروه شاهد کمتر از گروه مورد بود. با توجه به این نکته که در بدو ورود تعداد تنفس در گروه شاهد بالاتر بود ($P = ۰/۰۰۵$). متغیرهای مورد بررسی در بدو ورود و ساعات بعد در جدول‌های ۱ و ۲ آمده است. تمامی بیماران در دو گروه بهبودی کامل بدون عارضه داشتند و نیاز به بستری در Intensive care unit (ICU) پیدا نکردند.

در زمینه‌ی بررسی متغیرهای کمی و علائم حیاتی در بدو ورود بیماران، مشخص شد که فشار خون سیستولیک و تعداد ضربان قلب میان دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت؛ به گونه‌ای که فشار خون سیستولیک در بیماران گروه مورد برابر با ۱۰۹/۴۱ میلی‌متر جیوه در گروه شاهد برابر با ۱۱۶/۵۷ میلی‌متر جیوه بود ($P = ۰/۰۲۸$). همچنین، تعداد ضربان قلب در گروه مورد برابر با ۷۷/۱۳ و در گروه شاهد برابر با ۸۳/۹ بود ($P = ۰/۰۱۰$).

در بررسی متغیرهای همودینامیک در بیماران هر دو گروه در طی ساعات اولیه پس از دریافت دارو مشخص شد که تنها متغیری که میان دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار شد، تعداد ضربان قلب چهار ساعت پس از دریافت دارو بود؛ به گونه‌ای که در گروه مورد برابر با ۸۱/۳۷ و در گروه شاهد برابر با ۸۶/۷۱ بود ($P = ۰/۰۳۲$) (جدول ۲).

مقایسه‌ی میانگین \pm انحراف معیار علائم حیاتی بیماران در طی ساعات بین دو گروه و در هر گروه در طی زمان‌های مختلف در جدول‌های ۳ و ۴ آمده است. بیماران دچار مسمومیت با متادون و دریافت‌کننده‌ی نالتروکسان (گروه مورد) کمتر دچار دپرسیون تنفسی

جدول ۲. متغیرهای کمی و علائم حیاتی در بدو ورود در بیماران دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P بین گروهی
مدت بستری (ساعت)	نالتروکسان	۴۳	$14/13 \pm 7/23$	۰/۳۵۲
	شاهد	۲۱	$21/80 \pm 17/57$	
سن (سال)	نالتروکسان	۴۳	$29/58 \pm 9/21$	۰/۷۶۱
	شاهد	۲۱	$30/33 \pm 9/25$	
درجه‌ی حرارت بدو ورود (سانتی‌گراد)	نالتروکسان	۴۳	$36/85 \pm 0/27$	۰/۱۳۷
	شاهد	۲۱	$36/95 \pm 0/15$	
تعداد نبض بدو ورود (در دقیقه)	نالتروکسان	۴۳	$77/13 \pm 8/35$	۰/۰۱۰
	شاهد	۲۱	$83/90 \pm 11/69$	
تعداد تنفس بدو ورود (در دقیقه)	نالتروکسان	۴۳	$15/46 \pm 2/87$	۰/۷۲۹
	شاهد	۲۱	$15/71 \pm 2/59$	
فشار خون سیستول بدو ورود (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۴۳	$109/41 \pm 10/07$	۰/۰۲۸
	شاهد	۲۱	$116/57 \pm 12/46$	
فشار خون دیاستول بدو ورود (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۳۷	$71/45 \pm 7/20$	۰/۷۷۶
	شاهد	۲۰	$72/05 \pm 7/54$	
اشباع اکسیژن بدو ورود (درصد)	نالتروکسان	۴۲	$90/33 \pm 17/21$	۰/۲۸۷
	شاهد	۲۱	$93/47 \pm 5/60$	
مدت زمان برگشت کامل سطح هوشیاری (دقیقه)	نالتروکسان	۴۲	$192/14 \pm 159/28$	۰/۰۸۳
	شاهد	۱۹	$263/68 \pm 218/99$	
مدت زمان برگشت مجدد کاهش سطح هوشیاری (دقیقه)	نالتروکسان	۴۲	$64/80 \pm 10/00$	۰/۳۲۳
	شاهد	۱۹	-	

کلاسیک علائم این مسمومیت، شامل دپرسیون تنفسی و سیستم عصبی مرکزی و میوز مردمک‌ها می‌باشد که به دلیل اثرات طولانی مدت مسمومیت با متادون، ممکن است چندین روز ادامه داشته باشد. مسمومیت با متادون، امکان دارد موجب کمای با تأخیر شود که به تزریق نالوکسان نیاز دارد (۹). دپرسیون تنفسی، از جمله مهم‌ترین عوارض این دارو است و برادی‌پنه، مهم‌ترین عامل پیش‌گویی کننده برای این عارضه می‌باشد (۲۶). زمانی که برای بیماران مسموم با این ماده‌ی مخدر، دپرسیون تنفسی احتمال داده شود، تمرکز تیم پزشکی برای این بیماران، بر روی راه‌های هوایی می‌باشد که برادی‌پنه و افزایش Partial pressure of carbon dioxide (PCO₂) در Arterial blood gas (ABG) از جمله عوامل مهم و قابل اعتماد برای نشان دادن هایپووتیلیاسیون در بیماران است.

مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت غیر عمدی با متادون انجام گرفت. از میان ۶۴ نفر از مراجعین مرکز آموزشی-درمانی نور و حضرت علی اصغر (ع) اصفهان که وارد این مطالعه شدند، تعداد ۳۰ نفر (۴۶/۹ درصد) مرد و ۳۴ نفر (۵۳/۱ درصد) زن بودند. میانگین سن افراد در گروه مورد $29/58 \pm 9/21$ سال و در گروه شاهد $30/33 \pm 9/25$ سال بود.

بحث

متادون، اپیوئیدی سنتتیک و طولانی اثر است که برای درمان اعتیاد و دردهای مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرد. بررسی داده‌های دپارتمان الزام حقوق در فلوریدا نشان می‌دهد مرگ و میر ناشی از متادون در سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۰۱ رو به افزایش بوده است (۲۴). درمان جایگزینی با متادون در ایران در سال ۱۳۸۲ شروع شد و به تدریج گسترش یافت؛ به طوری که امروزه بیش از ۱۵۰۰ مرکز MMT در کشور فعال است. به دنبال رواج این روش درمانی، متادون به صورت غیر ایمن وارد خانواده‌ها شد و در معرض سوء استفاده و در معرض تماس اتفاقی کودکان قرار گرفت و موارد مسمومیت و مرگ و میر ناشی از آن افزایش یافت. افزایش مصرف متادون از یک سو و عدم انجام اقدامات لازم برای پیش‌گیری از مسمومیت با این ماده‌ی خطرناک در جامعه، از سویی دیگر باعث شده است که این مسمومیت به تهدیدی جدی برای خانواده‌ها به خصوص کودکان تبدیل گردد (۲۵).

متادون، یک آگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی می‌باشد که اثرات متعددی بر روی سیستم عصبی مرکزی و عضلات صاف دارد. عملکرد متادون، از نظر کیفیت و کمیت، شبیه مورفین است. مسمومیت با متادون، تأثیرات تهدید کننده‌ی حیات دارد. تریاد

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین (خطای استاندارد) علائم حیاتی بیماران در طی ساعات بین دو گروه

متغیر	گروه	ساعت اول	مقدار P بین گروهی	ساعت دوم	مقدار P بین گروهی	ساعت سوم	مقدار P بین گروهی	ساعت چهارم	مقدار P بین گروهی
تعداد نبض (در دقیقه)	نالتروکسان	۸۰/۶۰ ± ۱۱/۱۶	۰/۱۰۷	۷۸/۹۷ ± ۶/۶۲	۰/۰۵۶	۸۰/۹۳ ± ۸/۹۲	۰/۴۰۵	۸۱/۳۷ ± ۵/۹۳	۰/۰۳۶
	شاهد	۸۵/۷۷ ± ۱۱/۴۷		۸۳/۰۵ ± ۸/۴۸		۸۳/۷۰ ± ۹/۶۲		۸۶/۷۱ ± ۴/۹۲	
تعداد تنفس (در دقیقه)	نالتروکسان	۱۷/۳۷ ± ۱/۳۶	۰/۵۸۶	۱۷/۵۵ ± ۱/۲۵	۰/۸۵۳	۱۷/۹۰ ± ۱/۷۷	۰/۱۴۳	۱۷/۶۶ ± ۱/۱۰	۰/۶۷۳
	شاهد	۱۷/۶۱ ± ۱/۹۴		۱۷/۴۷ ± ۱/۹۰		۱۷/۰۰ ± ۱/۳۳		۱۷/۴۲ ± ۱/۹۸	
درجه‌ی حرارت (سانتی‌گراد)	نالتروکسان	۳۶/۸۴ ± ۰/۱۷	۰/۴۶۶	۳۶/۹۱	۰/۱۱۵	۳۶/۹۲	۰/۹۹۵	۳۶/۸۹	۰/۳۹۵
	شاهد	۳۶/۸۸ ± ۰/۱۵		۳۶/۷۹		۳۶/۹۲		۳۶/۸۲	
فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۱۰۹/۷۰ ± ۱۱/۳۲	۰/۷۵۵	۱۱۳/۱۸ ± ۱۸/۷۲	۰/۱۵۰	۱۰۹/۹۱ ± ۱۱/۹۶	۰/۶۶۸	۱۰۴/۰۰ ± ۲۱/۷۸	۰/۸۸۵
	شاهد	۱۱۰/۶۷ ± ۱۰/۲۰		۱۰۵/۸۸ ± ۱۰/۷۱		۱۰۸/۰۰ ± ۱۰/۷۷		۱۰۵/۳۳ ± ۸/۲۸	
فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۶۸/۴۲ ± ۱۰/۶۵	۰/۷۸۱	۷۳/۲۱ ± ۱۶/۵۵	۰/۵۵۷	۶۹/۰۰ ± ۹/۶۳	۰/۳۹۳	۶۴/۰۵ ± ۱۰/۹۲	۰/۵۸۴
	شاهد	۶۷/۵۰ ± ۶/۲۱		۶۹/۵۰ ± ۹/۰۵		۷۴/۰۰ ± ۵/۲۹		۶۸/۰۰ ± ۲۰/۴۶	

جدول ۴. میانگین ± خطای استاندارد علائم حیاتی بیماران گروه‌های مورد و شاهد در طی ساعات اولیه‌ی بستری

متغیر	گروه	بدو ورود	ساعت اول	ساعت دوم	ساعت سوم	ساعت چهارم	مقدار P درون گروهی
تعداد نبض (در دقیقه)	نالتروکسان	۷۷/۱۳ ± ۸/۳۵	۸۰/۶۰ ± ۱۱/۱۶	۷۸/۹۷ ± ۶/۶۲	۸۰/۹۳ ± ۸/۹۲	۸۱/۳۷ ± ۵/۹۳	۰/۵۷۰
	شاهد	۸۳/۹۰ ± ۱۱/۶۹	۸۵/۷۷ ± ۱۱/۴۷	۸۳/۰۵ ± ۸/۴۸	۸۳/۷۰ ± ۹/۶۲	۸۶/۷۱ ± ۴/۹۲	۰/۶۳۰
تعداد تنفس (در دقیقه)	نالتروکسان	۱۵/۴۶ ± ۲/۸۷	۱۷/۳۷ ± ۱/۳۶	۱۷/۵۵ ± ۱/۲۵	۱۷/۹۰ ± ۱/۷۷	۱۷/۶۶ ± ۱/۱۰	۰/۹۶۰
	شاهد	۱۵/۷۱ ± ۲/۸۷	۱۷/۶۱ ± ۱/۹۴	۱۷/۴۷ ± ۱/۹۰	۱۷/۰۰ ± ۱/۳۳	۱۷/۴۲ ± ۱/۹۸	۰/۰۳۶
درجه‌ی حرارت (سانتی‌گراد)	نالتروکسان	۳۶/۸۵ ± ۰/۲۷	۳۶/۸۴ ± ۰/۱۷	۳۶/۹۱ ± ۰/۲۱	۳۶/۹۲ ± ۰/۱۵	۳۶/۸۹ ± ۰/۱۷	۰/۹۰۰
	شاهد	۳۶/۹۵ ± ۰/۱۵	۳۶/۸۸ ± ۰/۱۵	۳۶/۷۹ ± ۰/۳۴	۳۶/۹۲ ± ۰/۱۳	۳۶/۸۲ ± ۰/۲۰	۰/۵۳۰
فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۱۰۹/۴۱ ± ۱۰/۰۷	۱۰۹/۶۹ ± ۱۱/۳۲	۱۱۳/۱۷ ± ۱۸/۷۲	۱۰۹/۹۰ ± ۱۱/۹۶	۱۰۴/۰۰ ± ۲۱/۷۸	۰/۸۳۰
	شاهد	۱۱۶/۵۷ ± ۱۲/۴۶	۱۱۰/۶۶ ± ۱۰/۲۰	۱۰۵/۸۷ ± ۱۰/۷۱	۱۰۸/۰۰ ± ۱۰/۷۷	۱۰۵/۳۳ ± ۸/۲۸	۰/۹۶۰
فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۷۱/۴۵ ± ۷/۲۰	۶۸/۴۱ ± ۱۰/۶۵	۷۳/۲۱ ± ۱۶/۵۵	۶۹/۰۰ ± ۹/۶۳	۶۴/۰۵ ± ۱۰/۹۲	۰/۲۹۰
	شاهد	۷۲/۰۵ ± ۷/۵۴	۶۷/۵۰ ± ۶/۲۱	۶۹/۵۰ ± ۹/۰۵	۷۴/۰۰ ± ۵/۲۹	۶۸/۰۰ ± ۲۰/۴۶	۰/۹۹۰

تفاوت مطالعه‌های پیش‌گفته و مطالعه‌ی حاضر در روش اجرا و معیار خروج می‌باشد.

نالوکسان، درمان انتخابی برای دپرسیون تنفسی ایجاد شده‌ی ناشی از مواد مخدر می‌باشد (۳۰) که به علت طولانی اثر بودن مسمومیت با متادون، دزهای بالای نالوکسان به همراه تکرار آن حتی پس از بهبود دپرسیون تنفسی در بیماران مسموم لازم است (۳۱-۳۴). از این رو، نالتروکسان به عنوان درمان برتر در اختیار قرار دارد که در مطالعه‌ی حاضر نیز دریافت تنها یک دز برای بیماران کافی بود. برخی از مقالات چاپ شده اعتقاد بر این دارند که بیماران دچار مسمومیت با متادون، باید ۸ ساعت تحت نظر باشند و پس از سپری شدن این زمان در صورتی که ۶ ساعت از دریافت نالوکسان گذشته باشد و شواهدی از دپرسیون تنفسی و هوشیاری وجود نداشته باشد، ترخیص گردند.

در مطالعه‌ای با موضوع مشابه، بر خلاف مطالعه‌ی حاضر رابطه‌ی معنی‌داری در مدت زمان بستری میان بیماران گروه مورد و گروه شاهد یافت شد (۲۷) و این در حالی است که در مطالعه‌ی حاضر رابطه‌ی معنی‌داری در مدت زمان بستری میان دو گروه یافت نشد. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو با نظریه‌ی Howland و Nelson می‌باشد؛ آنان بیان کردند که مسمومیت با متادون و یا هر ماده‌ی آگونیست اپیوئید μ طولانی اثر، می‌تواند به وسیله‌ی تجویز نالتروکسان کنترل شود (۳۵).

در پایان، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بیماران دچار مسمومیت با متادون و دریافت کننده‌ی نالتروکسان، کمتر دچار دپرسیون تنفسی و تاکی‌کاردی می‌شوند که از جمله خطرناک‌ترین عوارض ناشی از مسمومیت با متادون می‌باشند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی طرح تحقیقاتی ۳۹۲۲۸۹ بوده و با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام یافته است. بدین وسیله، از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور مورد-شاهدی در خصوص بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت با متادون توسط آقاییک‌لویی و همکاران انجام گرفت؛ به این صورت که تعداد ۵۴ نفر از بالغین (بالای ۱۴ سال) غیر معتاد به اپیوئید که با مسمومیت حاد با متادون به بیمارستان لقمان حکیم تهران مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. معیار ورود بیماران و مقدار دز اولیه‌ی نالتروکسان در این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر تفاوت داشت. در مطالعه‌ی تهران، بیماران کیسول ۵۰ میلی‌گرمی نالتروکسان دریافت کردند. ۱۳ نفر از تعداد کل ۵۴ نفر مورد مطالعه‌ی آن‌ها نیاز به تزریق مداوم نالوکسان داشتند که ۱۲ بیمار در گروه شاهد بودند و تنها یک بیمار در گروه مورد، نیازمند تجویز دز بلوس ویریدی ۰/۴ میلی‌گرم نالوکسان شد (۲۷).

در مطالعه‌ی Camarasa و همکاران مشاهده شد که نالتروکسان، سبب بهبود زودرس بیماران می‌شود؛ به گونه‌ای که در پایان روز دوم، تمام بیماران بهبود کامل داشتند و این در حالی است که متادون، دارویی طولانی اثر است و مسمومیت آن با استفاده از درمان‌هایی که هم اکنون انجام می‌شود، تا یک هفته طول می‌کشد (۲۸).

Sullivan و Urban مطالعه‌ی Chart-review ۱۲ ماهه‌ای بر روی ۵ بیمار بستری (۳ مرد و ۲ زن) وابسته به متادون در یک مرکز اعتیاد در بیمارستان دانشگاهی در Morgantown, West Virginia انجام دادند. این بیماران، مصرف روزانه‌ی ۱۳۰-۷۰ میلی‌گرم متادون داشتند. ابتدا قرص کلونیدین ۰/۲ میلی‌گرم به بیماران داده شد و پس از آموزش علائم Withdrawal به آن‌ها، دز شروع ۲۵ میلی‌گرمی نالتروکسان برای آن‌ها تجویز گردید. سپس، دز ۶-۴ میلی‌گرمی نالوکسان-بوپره نورفین داده شد. علائم Withdrawal (شروع به صورت تهوع، استفراغ، اسهال، رینوره، درد عضلانی، بی‌قراری و کرامپ‌های شکمی) به طور متوسط ۴۵ دقیقه بعد از مصرف نالتروکسان رخ داد. در ۲۴ ساعت اول درمان نالوکسان-بوپره نورفین، دز نگهدارنده برای بدون علامت بودن بیمار به دست آمد. سپس، این دز به تدریج بر اساس علائم بالینی هر بیمار کاهش یافت و در نهایت قطع گردید. نتایج این مطالعه، کاهش دز متادون ۳-۵ میلی‌گرم در هفته را تأیید کرد و ممکن است تحریک علائم Withdrawal با نالتروکسان و سپس دریافت نالوکسان-بوپره نورفین مؤثر و مفید باشد که نیازمند انجام کارآزمایی بالینی کنترل شده می‌باشد (۲۹).

References

1. Layson-Wolf C, Goode JV, Small RE. Clinical use of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002; 16(1): 29-59.
2. Eizadi-Mood N, Yaraghi A, Sharifian Z, Feizi A, Hedayati M, Sabzghabae AM. Clinical presentation and the outcome of therapy in a cohort of patients with methadone toxicity in Iran. *Mater Sociomed* 2015; 27(4): 276-9.
3. Taheri F, Yaraghi A, Sabzghabae AM, Moudi M, Eizadi-Mood N, Gheshlaghi F, et al. Methadone toxicity in a poisoning referral center. *J Res Pharm Pract* 2013; 2(3): 130-4.
4. Roland EH, Lockitch G, Dunn HG, Peacock D, Pirie GE. Methadone poisoning due to accidental

- contamination of prescribed medication. *Can Med Assoc J* 1984; 131(11): 1357-8.
5. Peles E, Schreiber S, Adelson M. 15-Year survival and retention of patients in a general hospital-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center in Israel. *Drug Alcohol Depend* 2010; 107(2-3): 141-8.
 6. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94(1-3): 151-7.
 7. Goldman AL, Enquist RW. Methadone pulmonary edema. *Chest* 1973; 63(2): 275-6.
 8. Schwartz M. Opiates and Narcotics. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, editors. *Clinical Management Of Poisoning And Drug Overdose*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1998. p. 505-19.
 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. Daugherty LE. Extracorporeal membrane oxygenation as rescue therapy for methadone-induced pulmonary edema. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27(7): 633-4.
 11. Wolff K. Characterization of methadone overdose: clinical considerations and the scientific evidence. *Ther Drug Monit* 2002; 24(4): 457-70.
 12. Christenson BJ, Marjala AR. Two cases of sudden sensorineural hearing loss after methadone overdose. *Ann Pharmacother* 2010; 44(1): 207-10.
 13. Hsu WY, Chiu NY, Liao YC. Rhabdomyolysis and brain ischemic stroke in a heroin-dependent male under methadone maintenance therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120(1): 76-9.
 14. Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19(8): 565-76.
 15. Bernard JP, Havnes I, Slordal L, Waal H, Morland J, Khiabani HZ. Methadone-related deaths in Norway. *Forensic Sci Int* 2013; 224(1-3): 111-6.
 16. Coffin PO, Sullivan SD. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann Intern Med* 2013; 158(1): 1-9.
 17. Reece AS. Favorable mortality profile of naltrexone implants for opiate addiction. *J Addict Dis* 2010; 29(1): 30-50.
 18. Kjome KL, Moeller FG. Long-acting injectable naltrexone for the management of patients with opioid dependence. *Subst Abuse* 2011; 5: 1-9.
 19. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* 2011; 377(9776): 1506-13.
 20. Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Gorelick DA, Wu LT, Gottheil E. Very low dose naltrexone addition in opioid detoxification: a randomized, controlled trial. *Addict Biol* 2009; 14(2): 204-13.
 21. Stotts AL, Dodrill CL, Kosten TR. Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(11): 1727-40.
 22. Straus MM, Ghitza UE, Tai B. Preventing deaths from rising opioid overdose in the US - the promise of naloxone antidote in community-based naloxone take-home programs. *Subst Abuse Rehabil* 2013; 2013(4).
 23. Crabtree BL. Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist. *Clin Pharm* 1984; 3(3): 273-80.
 24. Graham NA, Merlo LJ, Goldberger BA, Gold MS. Methadone- and heroin-related deaths in Florida. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34(3): 347-53.
 25. Gibson JC, Vulliamy A. Accidental methadone poisoning in children: a call for Canadian research action. *Child Abuse Negl* 2010; 34(8): 553-4.
 26. Hoffman JR, Schriger DL, Luo JS. The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 1991; 20(3): 246-52.
 27. Aghabiklooei A, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Shadnia S, Mashayekhian M, Rahimi M, et al. Effectiveness of naltrexone in the prevention of delayed respiratory arrest in opioid-naive methadone-intoxicated patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 903172.
 28. Camarasa X, Khazaal Y, Besson J, Zullino DF. Naltrexone-assisted rapid methadone discontinuation: a pilot study. *Eur Addict Res* 2007; 13(1): 20-4.
 29. Urban V, Sullivan R. Buprenorphine rescue from naltrexone-induced opioid withdrawal during relatively rapid detoxification from high-dose methadone: a novel approach. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5(4): 56-8.
 30. Goldfrank L, Weisman RS, Errick JK, Lo MW. A dosing nomogram for continuous infusion intravenous naloxone. *Ann Emerg Med* 1986; 15(5): 566-70.
 31. Osterwalder JJ. Naloxone--for intoxications with intravenous heroin and heroin mixtures--harmless or hazardous? A prospective clinical study. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34(4): 409-16.
 32. Dowling J, Isbister GK, Kirkpatrick CM, Naidoo D, Graudins A. Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers. *Ther Drug Monit* 2008; 30(4): 490-6.
 33. Gill JR, Graham SM. Ten years of "body packers" in New York City: 50 deaths. *J Forensic Sci* 2002; 47(4): 843-6.
 34. Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS. Body packing--the internal concealment of illicit drugs. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2519-26.
 35. Howland MA, Nelson L. Opioid antagonists. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011. p. 579-85.

Naltrexone in Unintentional Methadone Poisoning

Ahmad Yaraghi¹, Adeleh Sadat Talaei-Zavareh², Marjan Mansourian³, Nastaran Eizadi-Mood⁴

Original Article

Abstract

Background: Methadone toxicity is rising not only in those who are under maintenance methadone therapy (MMT) treatment but also in those who face accidentally to drugs, which result in increased morbidity and mortality. Naloxone is used for the treatment of methadone poisoning. The aim of this study was to evaluate the effect of oral naltrexone on treatment of unintentional methadone poisoning.

Methods: The study was a prospective clinical trial, included 64 patients with clinical signs of methadone intoxication who were referred to Noor and Ali-Asghar Hospital Poison Center between October 2013 and October 2014 in Isfahan, Iran. Patients were randomly divided into two groups: case and control. Both groups received naloxone 0.4 mg IV due to loss of consciousness with or without respiratory depression however the case group also received naltrexone 25 mg capsule after awaking. The vital signs in both groups were studied during hospitalization. The variables were compared using t test, ANOVA, chi-square and Mann-Whitney tests.

Findings: The mean \pm SD age of patients in the group receiving naltrexone was 29.58 ± 9.21 years and in control group was 30.33 ± 9.25 years. Heart rate four hours after taking naloxone in the group receiving naltrexone and control group was 81.37 ± 5.93 and 86.71 ± 4.92 , respectively ($P = 0.032$). By eliminating time as confounding factor, respiratory rate was significantly different between the two groups, that in the control group was lower than case ($P = 0.005$). All patients survived without complications.

Conclusion: This study showed that patients receiving naltrexone due to methadone poisoning had less respiratory depression and tachycardia.

Keywords: Naltrexone, Naloxone, Methadone, Overdose, Toxicity, Poisoning

Citation: Yaraghi A, Talaei-Zavareh AS, Mansourian M, Eizadi-Mood N. **Naltrexone in Unintentional Methadone Poisoning.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(384): 580-8.

1- Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Isfahan n University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Clinical Toxicology, School of Medicine, Isfahan n University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Nastaran Eizadi-Mood, Email: izadi@med.mui.ac.ir