

## بررسی فاصله زمانی مصرف ترامادول و بروز تشنج و حمله ثانویه ناشی از مصرف دارو

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۱/۰۸ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۵/۱۲ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۷/۱۶

بهاره عباسی<sup>۱</sup>

پیمان حافظی مقدم<sup>۲</sup>

نقیسه انصاری نژاد<sup>۳</sup>

مریم سروری<sup>۲</sup>، طیب رمیم<sup>۴\*</sup>

**زمینه و هدف:** احتمال بروز تشنج در بیمارانی که دچار مسمومیت یا سوء مصرف ترامادول شده‌اند، تصمیم‌گیری برای مدت زمان تحت نظر گرفتن این بیماران را مشکل می‌نماید. هدف از مطالعه تعیین فراوانی موارد بروز تشنج و زمان آن پس از مصرف ترامادول در مراکز درمانی و پس از ترخیص بیماران بود.

**روش بررسی:** مطالعه به صورت مقطعی و آینده‌نگر در بیمارستان حضرت رسول (ص) و لقمان شهر تهران از فروردین ۱۳۹۱ تا فروردین ۱۳۹۲ در بیمارانی که سابقه اپی‌لپسی کنترل نشده و ضربه به سر نداشتند، انجام گردید. بیماران حداقل مدت ۱۲ ساعت در اورژانس تحت‌نظر بوده و در صورت وخامت وضعیت بالینی، به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شدند. پیگیری تلفنی یک هفته پس از ترخیص انجام شد. فاصله زمانی مصرف دارو تا زمان مراجعه و زمان بروز اولین و دومین حمله سنجیده شد.

**یافته‌ها:** ۱۵۰ بیمار (۱۴۱ مرد/۹ زن) با میانگین سنی  $23/23 \pm 5/94$  سال وارد مطالعه شدند. ۱۰۴ نفر (۶۹/۳٪) دچار تشنج شدند که هشت نفر از آنها (۷/۶٪) دو نوبت تشنج و بیشتر داشتند. میانگین زمانی مصرف دارو تا بروز اولین و دومین تشنج در بیمارانی با بیش از یک نوبت حمله تشنج به ترتیب  $0/93 \pm 0/17$  و  $2/5 \pm 0/75$  ساعت بود. مردان و افراد دارای سابقه مثبت تشنج دارای بیشترین فراوانی بروز تشنج بودند.  $99/3\%$  بیماران از بیمارستان مرخص شدند. تنها یک مورد فوت مشاهده گردید که علت آن مسمومیت شدید با ترامادول بود.

**نتیجه‌گیری:** در چهار ساعت اول پس از مصرف ترامادول بیشترین احتمال بروز تشنج در افراد مصرف‌کننده این دارو وجود دارد. همچنین در افراد مستعد نوبت دوم تشنج نیز با فاصله زمانی کمی از نوبت اول رخ داده بود. زمان مناسب تحت‌نظر گرفتن بیماران حدود چهار ساعت بوده و پس از آن می‌توان بیماران را با علائم هشدار ترخیص نمود.

**کلمات کلیدی:** تشنج، ترامادول، سوء مصرف ترامادول، مسمومیت دارویی، زمان تحت‌نظر گرفتن، مطالعات مقطعی.

۱- گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران.  
۲- گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.  
۳- گروه هماتولوژی-انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.  
۴- پژوهشگر، مرکز تحقیقات تروما و جراحی سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان امام خمینی، میدان حسن‌آباد، بیمارستان سینا، مرکز تحقیقات تروما و جراحی سینا.

تلفن: ۰۲۱-۶۶۷۵۷۰۰۱

E-mail: tayebramim@yahoo.com

### مقدمه

سال ۱۹۹۵ مورد تایید سازمان غذا و دارو قرار گرفته و وارد بازار دارویی آمریکا شد.<sup>۵</sup>

ترامادول آنالوگ ۴-فنیل پیریدین کدئین می‌باشد و با اثر بر گیرنده  $\mu$  و سیستم نور آدرنژیک و سروتونرژیک عمل می‌کند.<sup>۶</sup> موارد مصرف دارو در تسکین دردهای متوسط و شدید، تسکین دردهای مزمن مانند کمر درد، دردهای عصبی، درد مفاصل و استخوان و دردهای سرطانی است. دوز دارویی مورد استفاده به‌عنوان ضد درد

ترامادول یک داروی مخدر سنتتیک با اثرات مرکزی است که جهت درمان دردهای متوسط تا شدید استفاده می‌شود<sup>۱،۲</sup> و از پر مصرف‌ترین مخدرهایی است که در سراسر دنیا تجویز می‌شوند.<sup>۳</sup> ترامادول برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ در کشور آلمان جهت تسکین دردهای پس از جراحی و کنترل دردهای مزمن پیشنهاد گردید<sup>۴</sup> و در

قرص در سال ۱۳۸۴ و ۳۵۰ میلیون قرص در سال ۱۳۸۵ رسیده است که نشان‌دهنده رشد ۱۴/۶٪ این دارو تنها در عرض دو سال می‌باشد.<sup>۱۳-۱۵</sup>

آمار بخش مسمومین بیمارستان لقمان نیز نشان‌دهنده افزایش قابل ملاحظه مسمومیت و عوارض دارویی ترامادول است، به نحوی که ۲۳۹۶ بیمار در سال ۱۳۸۵ به علت سوء مصرف این دارو در مجموعه مسمومین بیمارستان لقمان بستری گردیده‌اند، که ۱۵٪ کل موارد بستری مسمومین را به خود اختصاص داده است.<sup>۱۵</sup>

افزایش شیوع مصرف این دارو در جامعه کنونی و همچنین افزایش موارد مراجعه به مراکز درمانی و مراکز تخصصی مسمومیت، این مراکز را با ازدحام زیادی از بیماران مصرف‌کننده ترامادول مواجه کرده است.<sup>۱۵،۱۴</sup>

احتمال بروز تشنج در بیمارانی که دچار مسمومیت یا سوء مصرف ترامادول شده‌اند، تصمیم‌گیری برای مدت زمان تحت نظر گرفتن این بیماران در مرکز درمانی را مشکل نموده است. هدف از انجام این مطالعه تعیین فراوانی موارد بروز تشنج و زمان آن پس از مصرف ترامادول در مراکز درمانی و پس از ترخیص بیماران بود تا بتوان میانگین زمانی بروز تشنج در این بیماران را مورد ارزیابی قرار داد.

## روش بررسی

مطالعه به صورت مقطعی و آینده‌نگر انجام گردید. نمونه مورد نیاز برای مطالعه از افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان لقمان و رسول اکرم (ص) در شهر تهران از فروردین ۱۳۹۱ تا فروردین ۱۳۹۲ انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مصرف داروی ترامادول، عدم مصرف همزمان داروهای دیگر مانند بنزودیازپین‌ها، عدم مصرف همزمان الکل، عدم سابقه اپی‌لپسی کنترل نشده و عدم سابقه ضربه به سر بود. محدودیت سنی و جنسیتی برای بیماران وجود نداشت. پس از ثبت داده‌های فردی و دموگرافیک بیماران، شرح حال دقیق آنها در مورد مصرف داروی ترامادول و سابقه مصرف این دارو دریافت و در چک لیست تهیه شده به این منظور وارد گردید. همه بیماران بر حسب وضعیت بالینی، حداقل به مدت ۱۲ ساعت در اورژانس تحت

خوراکی ۵۰-۱۰۰ mg (درمان دردهای متوسط مقدار ۵۰ mg در دردهای متوسط تا شدید مقدار ۱۰۰ mg) هر شش ساعت تا زمان ایجاد اثر تسکینی می‌باشد.<sup>۷</sup> ترامادول تقریباً به‌طور کامل از راه خوراکی جذب می‌گردد و غذا روی میزان جذب آن تأثیری ندارد. مقدار ۳۰٪ بدون تغییر و مقدار ۶۰٪ آن متابولیزه و از طریق ادرار دفع می‌گردد، نیمه عمر پلاسمای آن هفت ساعت و شروع اثر آن یک ساعت می‌باشد.<sup>۸</sup>

از نظر عوارض جانبی، مشابه دیگر داروهای شبه‌تریاک (تهوع، سرگیجه، خواب‌آلودگی، خشکی دهان، دیرانزالی، یبوست، افت فشار خون، تعریق، خارش) در ترامادول هم دیده می‌شود، اما احتمال بروز دپرسیون تنفسی که کشنده‌ترین عارضه این گروه داروهاست، با ترامادول خوراکی نسبت به مرفین کمتر است.<sup>۱۰،۹</sup> مصرف بیشتر از ۴۰۰ mg ترامادول برای افراد عادی که سوء مصرف مواد مخدر ندارند می‌تواند خطرناک باشد. مصرف ترامادول به‌علت افزایش سطح سروتونین، بیشتر از دیگر مواد اپیوئیدی ایجاد حالت تهوع کرده و باعث بی‌خوابی می‌شود. از عوارض نادر ترامادول (چهار تا پنج ساعت پس از مصرف) افزایش فشارخون به همراه سردرد شدید می‌باشد.<sup>۱۱</sup>

یکی دیگر از عوارض نادر ولی خطرناک مصرف ترامادول تشنج است. تشنج بیشتر در اثر مصرف زیاد این دارو یا مصرف دارو در بیماران صرعی یا بیمارانی که دچار آسیب مغزی شده‌اند با بیمارانی که مشکلات کبدی- کلیوی (دفع دارو دچار اختلال گشته و افزایش مقدار دارو در خون) دارند و یا معتادان به الکل ایجاد می‌شود. در دوزهای بالینی، ترامادول اثراتی در سرکوب شدت تشنج دارد، اما در دوزهای بالاتر به‌طور معکوس موجب ایجاد تشنج می‌شود. در بررسی انجام شده نقش مسیر مهاری گابا در ایجاد اثرات پیش تشنجی مورد توجه قرار گرفته است. ریسک تشنج در تجویز همزمان ترامادول با برخی از داروها از جمله ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، بنزودیازپین‌ها و سایر داروهایی که از طریق سیستم عصبی اثر می‌کنند و همچنین در افراد دارای سابقه تشنج، افزایش می‌یابد.<sup>۱۱-۱۳</sup>

از نظر سوء مصرف دارو در چند سال اخیر روند مصرف مواد مخدر تفاوت چشمگیری با گذشته پیدا کرده است. بر اساس گزارش‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، میزان فروش داروی ترامادول از ۲۴ میلیون قرص در سال ۱۳۸۳ به ۱۶۲ میلیون

شرکت‌کننده در مطالعه خودکشی بود (۳۷/۳٪). پس از آن مصرف جهت خواب (۳۶٪)، اعتیاد به ترامادول (۱۴٪) و در نهایت مصرف درمانی (۱۲/۷٪) قرار داشت. در مواردی که مصرف درمانی بیان گردید مصرف ترامادول با تجویز پزشک معالج صورت گرفته بود. داده‌های به‌دست آمده نشان داد که ۵۱/۳٪ از بیماران ۱۰۰ mg، ۴۳/۳٪ ۲۰۰ mg، ۴/۷٪ ۳۰۰ mg و ۰/۷٪ از افراد، ۴۰۰ mg ترامادول مصرف نموده بودند. بر اساس یافته‌های مطالعه ۱۰۴ نفر از ۱۵۰ بیمار (۶۹/۳٪) مورد مطالعه دچار تشنج شدند که هشت نفر از آنها (۷/۶٪) دو نوبت تشنج و بیشتر داشتند.

میانگین فاصله زمانی مصرف دارو تا بروز اولین و دومین حمله تشنجی بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ بیان شده است. اختلاف آماری معناداری در بروز تشنج میان زنان و مردان و همچنین سابقه مصرف پیشین ترامادول وجود داشت (به ترتیب  $P=0/000$  و  $P=0/004$ ) به‌گونه‌ای که مردان و افراد دارای سابقه مثبت مصرف ترامادول از فراوانی و فراوانی نسبی بیشتری در بروز تشنج برخوردار بودند (جدول ۲).

بیماران از نظر پیامدهای درمانی به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول دچار تشنج نشده بودند (۴۶ مورد، ۳۰/۷٪)، گروه دوم افرادی بودند که پس از مصرف ترامادول دچار تشنج شده بودند و پس از بستری در بیمارستان و انجام اقدامات درمانی لازم با علائم هشدار ترخیص شدند (۱۰۳ مورد، ۶۸/۶٪). گروه سوم بیمارانی بودند که به علت عوارض ناشی از داروی ترامادول فوت نمودند (یک مورد، ۰/۷٪). ۹۹/۳٪ بیماران با حال عمومی خوب از بیمارستان مرخص شدند. تنها یک مورد فوت مشاهده گردید که علت آن مسمومیت شدید دارویی بود (شکل ۱).

نظر قرار گرفته و در صورت وخیم‌تر شدن وضعیت بالینی، بیماران به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شدند. بیماران پس از ترخیص، به صورت تلفنی یک هفته پس از ترخیص پیگیری شدند تا در صورت بروز تشنج موارد و تعداد آن ثبت گردد. متغیرهای زمانی لحاظ شده در این مطالعه شامل فاصله زمانی مصرف دارو تا زمان مراجعه و زمان بروز اولین و دومین حمله تشنجی بود.

داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 21 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) آنالیز شدند. برای داده‌ها فراوانی مطلق و نسبی، شاخص‌های آماری مرکزی از جمله میانگین و شاخص‌های پراکنندگی از جمله انحراف معیار تعیین شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از Chi-square test و برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی از Student's t-test استفاده گردید،  $P<0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در مدت زمان تعیین شده برای مطالعه تعداد ۱۵۰ بیمار که دارای معیارهای مورد نظر بودند وارد مطالعه شدند (شکل ۱). در تمام بیماران دوزهای مختلف ترامادول خوراکی مصرف شده بود و در هیچ موردی بیماران از ترامادول تزریقی استفاده نکرده بودند. بیماران شرکت‌کننده در مطالعه هیچگونه سابقه پیشین تشنج نداشتند. میانگین سنی بیماران  $23/23 \pm 5/94$  سال بود. کمترین سن بیماران ۱۷ سال و بیشترین سن بیماران ۵۲ سال بود. از مجموع ۱۵۰ بیمار شرکت‌کننده در مطالعه ۸۸ نفر (۵۸/۷٪) دارای سابقه مثبت از نظر مصرف ترامادول بودند. در حالی که ۶۲ بیمار (۴۱/۳٪) مصرف ترامادول را برای اولین بار تجربه نموده بودند. بیشترین علت مصرف ترامادول در بیماران

جدول ۱: توزیع میانگین زمانی مصرف دارو تا رسیدن بیمار به بیمارستان و بروز تشنج

زمان (ساعت)	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر
زمان مصرف دارو تا رسیدن به بیمارستان <sup>‡</sup>	۵/۲۷	۷/۴۵	۱	۷۲
زمان مصرف دارو تا رسیدن به بیمارستان <sup>*</sup>	۵/۱۴	۵/۴۹	۱	۴۸
زمان مصرف دارو تا بروز اولین تشنج <sup>*</sup>	۳/۲۸	۳/۸۰	۰/۵	۲۴
زمان مصرف دارو تا بروز اولین تشنج <sup>‡</sup>	۰/۹۳	۰/۱۷	۰/۵	۱
زمان مصرف دارو تا بروز دومین تشنج <sup>‡</sup>	۲/۵	۰/۷۵	۱	۳

<sup>‡</sup> کل بیماران (۱۵۰ نفر)، <sup>\*</sup> بیماران دچار تشنج (۱۰۴ نفر)، <sup>‡</sup> بیمارانی که بیش از یک نوبت تشنج داشتند (هشت نفر)

جدول ۲: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی متغیرهای مورد نظر بر حسب بروز تشنج در بیماران

P*	تشنج			متغیرهای مورد بررسی	
	مجموع (n=۱۵۰)	منفی (n=۴۶) (درصد)	مثبت (n=۱۰۴) (درصد)		
۰/۵۸۵	۲۲/۸۳±۶/۷۵	۲۲/۸۳±۶/۷۵	۲۳/۴۰±۵/۵۸	سن (M±SD)	
۰/۰۰۰	۱۴۱	۳۸(۲۷)	۱۰۳(۷۳)	مرد	جنس
	۹	۸(۸۸/۹)	۱(۱۱/۱)	زن	
۰/۰۰۴	۸۸	۲۹(۲۱/۶)	۶۹(۷۸/۴)	مثبت	سابقه مصرف ترامادول
	۶۲	۲۷(۴۳/۵)	۳۵(۵۶/۵)	منفی	
۰/۱۲۳	۱۹	۱(۵/۳)	۱۸(۹۴/۷)	درمانی	علت مصرف ترامادول
	۵۶	۲۲(۳۹/۳)	۳۴(۶۰/۷)	خودکشی	
	۵۴	۱۹(۳۵/۲)	۳۵(۶۴/۸)	خواب	
	۲۱	۴(۱۹)	۱۷(۸۱)	اعتیاد	
۰/۲۹۱	۷۷	۲۵(۳۲/۵)	۵۲(۶۷/۵)	۱۰۰ mg	دوز ترامادول
	۶۵	۲۱(۳۲/۳)	۴۴(۶۷/۷)	۲۰۰ mg	
	۷	۰(۰)	۷(۱۰۰)	۳۰۰ mg	
	۱	۰(۰)	۱(۱۰۰)	۴۰۰ mg	

\*آزمون آماری: Chi-square test, Student's t-test. P&lt;۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

## بحث

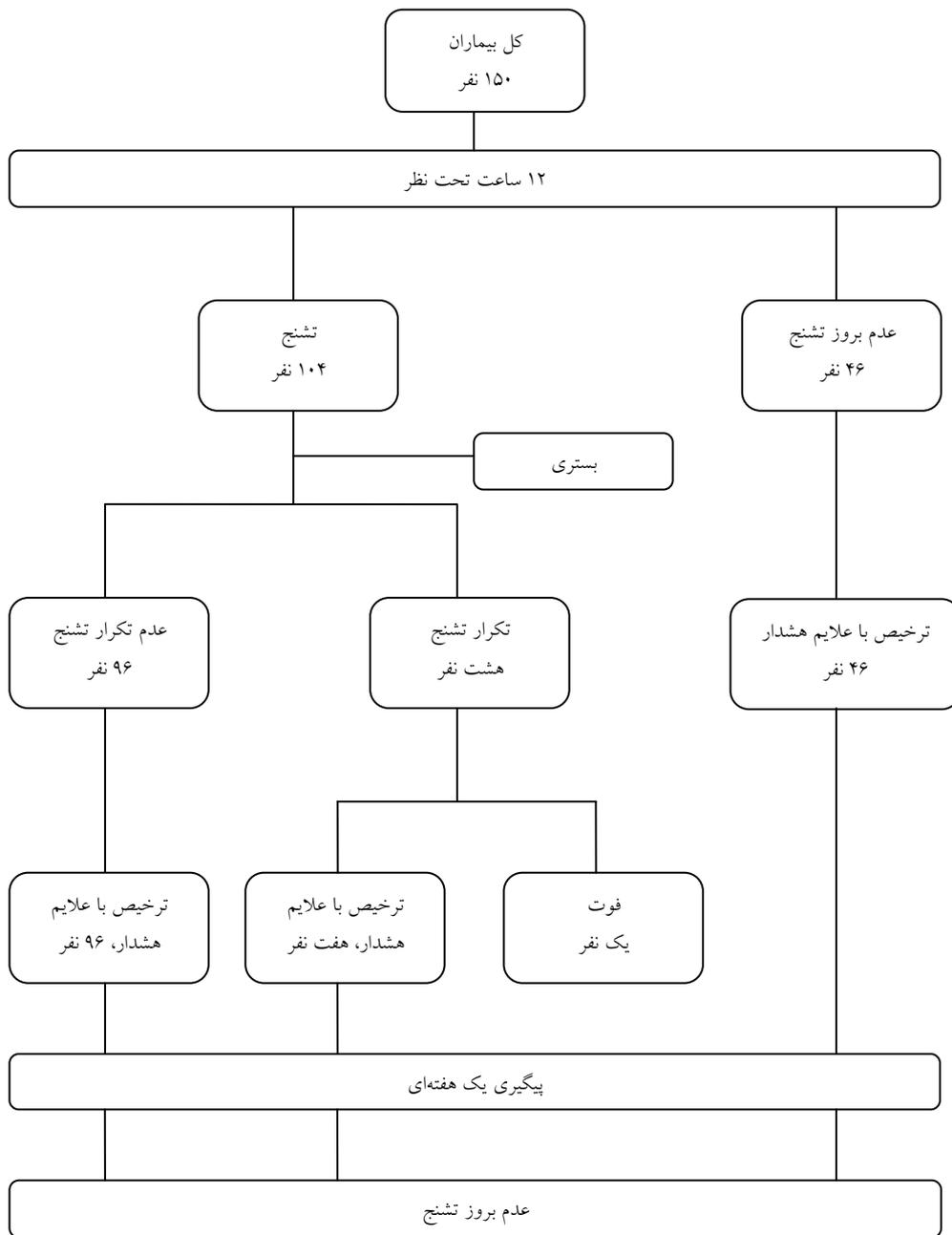
سابقه پیشین مصرف دارو و تشنج، هدف از مصرف دارو، فاصله زمانی مراجعه پس از مصرف دارو، زمان بروز حملات تشنجی از زمان مصرف دارو تا یک هفته پس از آن بررسی شد. داده‌های به‌دست آمده از مطالعه نشان داد که بیشتر بیماران مراجعه‌کننده جوان بودند به‌گونه‌ای که ۵۰٪ بیماران سن کمتر از ۲۰ سال و ۸۸٪ سن کمتر از ۳۰ سال داشتند.

این امر می‌تواند نشان‌دهنده جوان بودن گروه سنی در معرض خطر مصرف و سوء مصرف ترامادول باشد. ۹۴٪ بیماران مورد بررسی را مردان تشکیل می‌دادند. در مطالعه Talaie نیز بیشتر بیمارانی که دچار تشنج پس از مصرف ترامادول شدند مرد بودند (۸۳/۶٪) که با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی داشت.<sup>۱۱</sup>

مردان در اغلب مطالعات انجام شده بیشترین موارد مصرف ترامادول را داشتند. در مطالعه Jovanović-Cupić-۳۱ بیمار (۵۴/۴٪) دچار تشنج نوع تونیک و کلونیک شدند که ۲۶ نفر مرد و پنج نفر زن بودند.<sup>۱۲</sup>

هدف کلی از انجام این مطالعه تعیین میانگین زمانی نیاز به تحت‌نظر گرفتن بیماران مصرف‌کننده ترامادول از لحاظ بروز تشنج بود. در حال حاضر بیمارانی که با شکایت مصرف ترامادول مراجعه می‌کنند با توجه به شرح حال بالینی بیمار و مصرف همزمان داروهای دیگر چند ساعت در اورژانس تحت نظر قرار گرفته و سپس در صورت عدم بروز تشنج و پایدار بودن وضعیت بالینی، بیمار ترخیص می‌گردد.

یکی از چالش‌های پیش رو عدم وجود پروتکل مشخص برای تحت‌نظر گرفتن بیمار پس از مصرف ترامادول در مرکز درمانی می‌باشد. در مطالعه حاضر فاکتورهای زمینه‌ای دخیل در بروز تشنج در بیماران مصرف‌کننده ترامادول بررسی گردید و دفعات بروز تشنج در بیماران و زمانبندی آن در اورژانس، بخش و یک هفته پس از مصرف دارو پیگیری گردید. سن، جنس، دوز داروی مصرف شده،



شکل ۱: نمای کلی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه و روند پیگیری آنها

از این دارو در حال حاضر در کشور ما شده است. این امر تا حدود زیادی اهمیت آموزش خطرات و عوارض مصرف خودسرانه داروهای اعتیادآور را در سطح جامعه و به‌خصوص جوانان مشخص می‌نماید.<sup>۱۷،۱۶</sup>

مردان جوان به علت تمایل بیشتر به داشتن رفتارهای پرخطر بیشتر در معرض سوء مصرف داروهایی مانند ترامادول قرار دارند. در دسترس بودن دارو، عدم آگاهی از عوارض ترامادول و توصیه اطرافیان به مصرف ترامادول به عنوان یک مسکن معمولی باعث گسترش استفاده

ساعته به اورژانس منتقل شده بود که به علت مسمومیت دارویی تشنج و کاهش سطح هوشیاری در بخش مراقبت‌های ویژه بستری گردید و روز پس از آن فوت نمود. یافته‌های مطالعه نشان داد که اغلب افراد مصرف کننده ترامادول در صورت تشنج به مرکز درمانی مراجعه نموده بودند. نکته جالب در بیماران مورد مطالعه بروز حمله تشنجی پیش از مراجعه به بیمارستان بود. به عبارت دیگر بیمارانی که پس از مصرف داروی ترامادول و پیش از مراجعه به مرکز درمانی دچار حمله تشنجی نشده بود پس از مراجعه حمله تشنجی را تجربه نکردند.

زمان بروز تشنج به عنوان متغیر اصلی در این مطالعه مورد بررسی دقیق‌تر قرار گرفت. میانگین زمانی بروز تشنج کمتر از میانگین زمان مراجعه بود. این امر نشان‌دهنده این است که حداقل اولین نوبت تشنج بیمار پیش از مراجعه صورت گرفته بود و بیماران پس از بروز تشنج به مرکز درمانی مراجعه نموده بودند. به منظور بررسی بهتر، بیماران از نظر بروز دفعات تشنج به دو دسته تقسیم شدند: بیماران با یک نوبت تشنج و بیماران با دو نوبت تشنج و بیشتر. در بیماران گروه اول فاصله زمانی مصرف دارو تا بروز تشنج حدود سه و نیم ساعت بود. در حالی که در بیمارانی که دو نوبت و بیشتر دچار تشنج شده بودند زمان بروز اولین نوبت تشنج کمتر از یک ساعت و نوبت دوم کمتر از سه ساعت بود. به عبارت دیگر احتمال بروز تشنج نوبت دوم بسیار کم و در فاصله کمتر از دو ساعت با تشنج بود که با یافته‌های مطالعه Goodarzi و همکاران همخوانی داشت.<sup>۱۶</sup> در این مطالعه نیز اغلب موارد بروز تشنج ۲-۰/۵ ساعت پس از مصرف اتفاق افتاده بود. در ۵۰٪ از بیماران یک مورد تشنج و در ۳۵٪ بیماران دو مورد تشنج رخ داده بود.

در مطالعه Jovanović-Cupić<sup>۱۸</sup> ۸۴٪ تشنج‌ها در ۲۴ ساعت اول پس از مصرف و ۱۶٪ تشنج‌ها پس از آن رخ داده بود.<sup>۱۲</sup> در مطالعه Petramfar و همکاران در تمام بیماران بروز تشنج ۱۲ ساعت پس از مصرف ترامادول رخ داده بود.<sup>۱۹</sup> در مطالعه حاضر حدود ۹۳٪ بیماران یک نوبت تشنج را کمتر از ۳/۵ ساعت و بقیه افراد نیز در کمتر از ۲/۵ ساعت نوبت دوم تشنج را پس از مصرف دارو تجربه کرده بودند بنابراین به نظر می‌رسد تحت نظر گرفتن بیماران دچار تشنج حداکثر تا چهار ساعت پس از مصرف دارو کفایت داشته باشد. در برخی مواردی بروز تشنج در بیش از ۲۴ ساعت پس از مصرف دارو رخ

در مطالعه حاضر مشخص گردید که حدود نیمی از افراد شرکت کننده در این مطالعه سابقه مصرف داروی ترامادول را داشتند. این امر نشان‌دهنده سوء مصرف این دارو توسط جوانان می‌باشد. فراوانی بالای مصرف ترامادول جهت خودکشی در این مطالعه قابل توجه می‌باشد. حدود ۴۰٪ افراد مراجعه‌کننده با شکایت مصرف ترامادول را کسانی تشکیل می‌دادند که از این دارو به عنوان داروی خودکشی استفاده کرده بودند.

سهولت دسترسی و تهیه عامل خودکشی از جنبه‌های مهم در این زمینه می‌باشد که باید به آن توجه گردد.<sup>۱۸، ۱۹</sup> در مجموع ۸۷/۳٪ از این افراد بدون تجویز پزشک معالج و به صورت خودسرانه اقدام به مصرف ترامادول نموده بودند.

اغلب افراد شرکت‌کننده در مطالعه (۵۱/۳٪) از دوز ۱۰۰ mg و ۴۳/۳٪ از دوز ۲۰۰ mg ترامادول استفاده کرده بودند. دوز داروی مصرف شده در بیماران دچار تشنج و سایر بیماران اختلاف آماری معناداری نداشت. در مطالعه Talaie و همکاران نیز اغلب بیماران از دوزهای ۵۰۰-۱۰۰۰ mg ترامادول استفاده کرده بودند.<sup>۱۰</sup> هرچند که مصرف دوزهای کمتر (۵۰۰-۱۰۰ mg) و یا بیشتر (۴۰۰۰-۳۵۰۰ mg) با مقدار وقوع کمتری از ترامادول همراه بودند ولی در نهایت پژوهشگران نتیجه گرفتند که میانگین مصرف ترامادول در بیمارانی که دچار تشنج شده بود با بیماران بدون وقوع تشنج اختلاف آماری معناداری نداشت که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت.

بر اساس داده‌های به دست آمده از مطالعه مشخص گردید که مردان و افراد دارای سابقه مصرف ترامادول در معرض خطر بیشتری برای بروز تشنج پس از مصرف ترامادول می‌باشند. در بررسی انجام شده از متغیرهای سن، علت مصرف ترامادول و دوز ترامادول مصرف شده اختلاف آماری معناداری در بروز تشنج وجود نداشت.

حدود ۷۰٪ بیماران دچار تشنج شده بودند که از مطالعات مشابه در ایران بیشتر بود. در مطالعه Talaie<sup>۲</sup> ۴۶٪ و در مطالعه Farzaneh<sup>۲۰</sup> ۱۷٪ از بیماران مصرف‌کننده ترامادول دچار تشنج شده بودند.<sup>۲۰</sup> این امر می‌تواند به دلیل ارجاع موارد بروز تشنج با شک به مسمومیت ترامادول به مرکز درمانی لقمان باشد.

غیر از یک مورد فوت بقیه بیماران با حال عمومی خوب از بیمارستان ترخیص شدند. بیمار فوت شده خانم ۲۲ ساله‌ای بود که پس از مصرف ۴۰۰ mg ترامادول به قصد خودکشی و با تاخیر ۱۸

وجود دارد. همچنین در افراد مستعد نوبت دوم تشنج نیز با فاصله زمانی کمی از نوبت اول رخ داده بود. در نهایت می‌توان بیان نمود زمان مناسب تحت نظر گرفتن بیماران حدود چهار ساعت بوده و پس از آن می‌توان بیماران را با علائم هشدار ترخیص نمود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "تعیین میانگین مدت زمان نیاز به تحت نظر گرفتن بیماران مصرف‌کننده ترامادول از لحاظ بروز تشنج پس از مصرف دارو" در مقطع دکتری تخصصی طب اورژانس در سال ۱۳۹۳ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران اجرا شده است.

داده بود که درصد کمی از بیماران را شامل می‌گردید. به‌منظور احتیاط می‌توان بیماران یاد شده را با علائم هشدار از مرکز درمانی ترخیص نمود.

با توجه به اینکه بیماران شرکت‌کننده در مطالعه افراد بدون زمینه پیشین تشنج و یا سوء مصرف همزمان چندین دارو بودند، تعیین زمان تحت نظر گرفتن چنین بیمارانی از نظر بروز تشنج نیازمند انجام مطالعات دیگری با گروه‌های هدف متفاوت می‌باشد.

یافته‌های مطالعه نشان داد که در چهار ساعت اول پس از مصرف ترامادول بیشترین احتمال بروز تشنج در افراد مصرف‌کننده این دارو

## References

- Tjäderborn M, Jönsson AK, Hägg S, Ahlner J. Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995-2005. *Forensic Sci Int* 2007;173(2-3):107-11.
- Burch F, Fishman R, Messina N, Corsier B, Radulescu F, Sarbu A, et al. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(3):328-38.
- Loram LC, Mitchell D, Skosana M, Fick LG. Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. *Pharmacol Res* 2007;56(1):80-5.
- Keeley PW, Foster G, Whitelaw L. Hear my song: auditory hallucinations with tramadol hydrochloride. *BMJ* 2000;321(7276):1608.
- Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother* 2005;39(6):1039-44.
- Michaud K, Augsburger M, Romain N, Giroud C, Mangin P. Fatal overdose of tramadol and alprazolam. *Forensic Sci Int* 1999;105(3):185-9.
- Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM, et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(4):361-4.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):879-923.
- Clarot F, Goullé JP, Vaz E, Proust B. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Sci Int* 2003;134(1):57-61.
- Talaie H, Panahandeh R, Fayaznouri M, Asadi Z, Abdollahi M. Dose-independent occurrence of seizure with tramadol. *J Med Toxicol* 2009;5(2):63-7.
- Rahimi HR, Soltaninejad K, Shadnia S. Acute tramadol poisoning and its clinical and laboratory findings. *J Res Med Sci* 2014;19(9):855-9.
- Jovanović-Cupić V, Martinović Z, Nesić N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44(2):143-6.
- Taghaddosinejad F, Mehrpour O, Afshari R, Seghatoleslami A, Abdollahi M, Dart RC. Factors related to seizure in tramadol poisoning and its blood concentration. *J Med Toxicol* 2011;7(3):183-8.
- Shadnia S, Esmaily H, Sasanian G, Pajoumand A, Hassanian-Moghaddam H, Abdollahi M. Pattern of acute poisoning in Tehran-Iran in 2003. *Hum Exp Toxicol* 2007;26(9):753-6.
- Hassanian Moghaddam H, Pajoumand A. A one-year epidemiological study of acute poisoning among adults and adolescents admitted to loghman hospital, tehran between 2005 and 2006. *Pajoohandeh J* 2007;12(3):169-76.
- Goodarzi F, Mehrpour O, Eizadi-Mood N. A study to evaluate factors associated with seizure in tramadol poisoning in Iran. *Indian J Forensic Med Toxicol* 2011;5(2):66-9.
- Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, Sasanian G, Abdollahi M. Tramadol intoxication: a review of 114 cases. *Hum Exp Toxicol* 2008;27(3):201-5.
- Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000;20(12):1423-31.
- Petramfar P, Borhani Haghighi A. Tramadol induced seizure: Report of 106 patients. *IRCMJ* 2010;12(1):49-51.
- Farzaneh E, Samadzadeh M, Shahbazzadegan B, Sayadrezai I, Mostafazadeh B, Farahani AS, Habibzadeh S. Comparing the frequency of seizure in patients intoxicated with tramadol treated with or without naloxone. *J Isfahan Med School* 2012;30(197):1012-8.

## Assessment of time interval between tramadol intake and seizure and second drug-induced attack

### Abstract

Received: 28 Mar. 2015 Accepted: 03 Aug. 2015 Available online: 08 Oct. 2015

Bahareh Abbasi M.D.<sup>1</sup>  
Peyman Hafezimoghadam  
M.D.<sup>2</sup>  
Naffiseh Ansari Nejad M.D.<sup>3</sup>  
Maryam Sarvari M.D.<sup>2</sup>  
Tayeb Ramim M.D.<sup>4\*</sup>

1- Department of Medical Genetic,  
Medical Biotechnology Ins.,  
National Institute of Genetic  
Engineering and Biotechnology  
(NIGEB), Tehran, Iran.

2- Department of Emergency  
Medicine, Iran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Hematology-  
Oncology of adult, Iran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Researcher, Sina Trauma and  
Surgery Research Center, Tehran  
University Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Sina Trauma and  
Surgery Research Center, Sina Hospital,  
Imam Khomeni St., Hasan Abad Sq.,  
Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 66757001  
E-mail: tayebmramim@yahoo.com

**Background:** Tramadol is a synthetic drug which is prescribed in moderate and severe pain. Tramadol overdose can induce severe complications such as consciousness impairment and convulsions. This study was done to determine the convulsions incidence after tramadol use until one week after hospital discharge.

**Methods:** This prospective study was done in tramadol overdose patients without uncontrolled epilepsy and head injury history. All cases admitted in Loghman and Rasol Akram Hospitals, Tehran, Iran from 1, April 2011 to 1, April 2012 were included and observed for at least 12 hours. Time interval between tramadol intake and first seizure were record. Then, patients with second drug-induced seizure were recognized and log time between the first and second seizure was analyzed. The patients were transferred to the intensive care unit (ICU) if clinical worsening status observed. One week after hospital discharge, telephone follow-up was conducted.

**Results:** A total of 150 patients with a history of tramadol induced seizures (141 men, 9 women, age:  $23.23 \pm 5.94$  years) were enrolled in this study. Convulsion was seen in 104 patients (69.3%). In 8 out of 104 patients (7.6%) two or more convulsion was seen. Time interval between tramadol use and the onset of the first and second seizure were  $0.93 \pm 0.17$  and  $2.5 \pm 0.75$  hours, respectively. Tramadol induced seizures are more likely to occur in males and patients with a history of drug abuse. Finally, one hundred forty nine patients (99.3%) were discharged with good condition and the only one patient died from tramadol overdose.

**Conclusion:** The results of the study showed tramadol induced seizure most frequently occurred within the first 4 hours of tramadol intake. The chance of experiencing a second seizure exists in the susceptible population. Thus, 4 hours after drug intake is the best time for patients to be hospital discharged.

**Keywords:** cross-sectional studies, drug monitoring, drug toxicities, seizures, tramadol abuse, tramadol.