

## سندرم محرومیت ترامادول در نوزاد: گزارش موردی

### چکیده

حاجیه برنا<sup>\*۱</sup>

صدیقه برنا<sup>۲</sup>

۱- گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

۲- گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ایلیا، بیمارستان شهید مصطفی خمینی  
تلفن: ۰۲۱-۸۹۶۶۱۳۰-۱  
E-mail: hbborna@yahoo.com

### مقدمه

ترامادول (Tramadol) از داروهای ضد درد با اثر مرکزی است که تمایل کمی به گیرنده‌های مو ( $\mu$ ) اویپویدی دارد و در درمان دردهای متوسط و شدید استفاده می‌شود. با توجه به خاصیت اویپویدی ضعیف مصرف این دارو در اغلب کشورها تحت کنترل نبوده و در موارد مزمن به وابستگی روحی روانی و جسمی منجر می‌شود. در افرادی که هم‌زمان با این دارو از سایر داروهای ضد درد و یا الکل استفاده می‌کنند این وابستگی سریع‌تر اتفاق می‌افتد. گزارشات کمی در ارتباط با ترامادول و عوارض تراتوژن آن وجود دارد. در مطالعات آزمایشگاهی عوارض تراتوژن جنینی و نوزادی ترامادول در حیوانات تایید شده است. سطوح سمی ترامادول در حیوانات منجر به کاهش وزن، اختلال در تکامل استخوان، دنده فرعی و اختلال رفتاری و

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۲/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۳/۲۸

**زمینه:** ترامادول آنالوگ صناعتی ۴ فنیل‌بی‌پیردین است که آثار اویپویدی ضعیف داشته و در کنترل دردهای متوسط تا شدید به کار می‌رود و در گروه C تقسیم‌بندی دارویی FDA می‌باشد. ترامادول باعث آزاد شدن سروتونین و مهار بازجذب نوراپی‌نفرین می‌شود مصرف مزمن آن در حاملگی موجب سندرم محرومیت دارو در نوزاد خواهد شد.

**معرفی بیمار:** نوزاد ۳۸/۵ هفته با آپگار نرمال، وزن ۲۹۵۰ گرم در بیمارستان شهید مصطفی خمینی در تهران در سال ۱۳۹۰ متولد شد. ۲۴ ساعت بعد از تولد نوزاد دچار تهوع، استفراغ، ترمور، بی‌قراری، شیر نخوردن، هیپرتونیسیت و تشنج چند کانونی میوکلونیک و کلونیک شد با توجه به سابقه طولانی مدت مصرف ترامادول توسط مادر، بیمار با تشخیص سندرم قطع دارو تحت درمان با فنوباریتال قرار گرفت.

**نتیجه‌گیری:** سندرم محرومیت دارو متعاقب مصرف ترامادول باید مورد توجه قرارگیرد و درمان طولانی‌مدت آن در حاملگی باید به موارد خاص محدود شود.

**کلمات کلیدی:** ترامادول، سندرم قطع دارو، نوزاد.

تکاملی می‌شود. قطع ناگهانی اویپویدها باعث تهوع، استفراغ، اسهال، ترمور، توهم، اختلال خواب و مشکلات تنفسی در بالغین می‌شود و مصرف مزمن آن در حاملگی باعث زایمان زودرس و سندرم محرومیت دارو در نوزاد می‌شود. علائم سندرم شامل لرزش، تحریک‌پذیری، بی‌قراری، تشنج، هیپرتونیسیت، اختلال تنفسی، اسهال، تهوع، استفراغ، شیر نخوردن و غیره می‌باشد.<sup>۱،۲</sup> بر خلاف مطالعات گسترده در مورد اویپویدها، مطالعات محدودی در زمینه عوارض و قطع ترامادول در نوزادان انجام شده و مقاله زیر به موردی از سندرم محرومیت ترامادول در نوزاد می‌پردازیم.

### معرفی بیمار

نوزاد دختر ترم ۳۸/۵ هفته، حاصل زایمان سزارین که با آپگار

۹۶-۸۳٪ و در شیر مادر کم‌تر از ۱٪ سطح خونی است. به دلیل سهولت عبور دارو از جفت دوزهای معمولی ترامادول می‌تواند منجر به وابستگی فیزیکی و سندرم قطع دارو در نوزاد شود مصرف هم‌زمان آن با داروهای تضعیف‌کننده سیستم اعصاب مرکزی باعث تشدید اثر این داروها می‌گردد.<sup>۱-۳</sup> در گزارش ما نیز علی‌رغم مصرف ترامادول با دوز درمانی علائم محرومیت در نوزاد به وقوع پیوست.

Willaschec موردی از سندرم محرومیت ترامادول را در سال ۲۰۰۸ گزارش کرد. متعاقب مصرف طولانی مدت ترامادول در حاملگی، ۳۵ ساعت بعد از تولد نوزاد دچار بی‌خوابی، گریه‌های شدید با فرکانس بالا و لرزش شده بود که تحت درمان با اوبیوید رقیق شده قرارگرفت. بعد از ۱۳ روز علائم کامل برطرف شد. وی با بررسی سطح سرمی ترامادول و متابولیت‌های آن نشان داد به دلیل کاهش فیلتراسیون گلوبومولی و کنژوگاسیون کبدی ناقص در دوره نوزادی نیمه عمر ترامادول و متابولیت فعال آن O دمیتیل ترامادول نسبت به بالغین طولانی‌تر است.

در ترامادول (۴۲۰ دقیقه) و متابولیت فعال آن O دمیتیل ترامادول هیدروکلرید (MI) ۵۰۹۷ دقیقه است. سطح سرمی متابولیت MI در تشدید علائم تاثیر بیش‌تری دارد. لذا سطوح بالای ترامادول و متابولیت MI در نوزاد می‌تواند به وابستگی شدید فیزیکی منجر شده و بعد از قطع دارو علائم محرومیت را ایجاد کند.<sup>۴</sup>

طیف علائم سندروم محرومیت ترامادول در نوزادان متغیر بوده و تحت تاثیر سن حاملگی، مدت زمان مصرف دارو، دوز دارو و پلی‌مورفیسم سیتوکروم 450cypD2، تکامل کنژوگاسیون کبدی و عملکرد کلیوی مادر و نوزاد می‌باشد.<sup>۵-۶</sup> از علائم محرومیت دارو در گزارش Meyer تاکی‌کاردی (۲۰۰ در دقیقه)، تاکی‌پنه (۸۸ در دقیقه)، تشنج و هیپرتونیسیته در نوزاد بود.<sup>۷</sup> در بیمار معرفی شده توسط Omara و Hartenstein از علائم مهم این سندرم، لرزش، تحریک‌پذیری، تشنج میوکلونیک بود که مشابه علائم نوزاد در این مطالعه است.<sup>۸،۹</sup> به دلیل ترشح بسیار کم ترامادول در شیر مادر ریسک وابستگی شیرخوار بسیار کم است. حتی در برخی گزارشات تغذیه با شیر مادر تاثیر مثبت در بهبود علائم محرومیت دارو داشته است. در بیمار ما تغذیه با شیر مادر ادامه یافته و علائم بعد از پنج روز کاملاً برطرف شده بود که نسبت به گزارش Meyer این دوره کوتاه‌تر است و در گزارش Meyer نوزاد با شیرخشک تغذیه شده بود.<sup>۷</sup> در گزارش

نرمال در دقیقه یک و پنج با وزن ۲۹۵۰ گرم متولد شد. ۲۴ ساعت بعد از تولد دچار تهوع، استفراغ و از روز سوم به دلیل خوب شیر نخوردن، تحریک‌پذیری، بی‌قراری و لرزش شدید در NICU بستری شد. بعد بیمار دچار حرکات تشنجی به صورت حرکات پدالی پاها و کلونیک اندام‌ها شد. علائم حیاتی نرمال بود در بررسی یافته‌های پاراکلینیک CBC لکوسیت ۸۰۰۰ میلی‌متر مکعب با نوتروفیل ۵۹٪، پلاکت ۵۰۲۰۰۰ در میلی‌متر مکعب، هموگلوبین ۱۴ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر، (کراتینین ۰/۸ اوره ۴۰، قند خون ۱۶۶، کلسیم ۹/۱ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر)، پتاسیم ۴/۸ و سدیم ۱۴۶ میلی‌اکی‌والان در ۱۰۰ میلی‌لیتر، سدیمان ۴mm در ساعت، CRP منفی، بیوشیمی مایع نخاع (پروتئین ۸۳ میلی‌گرم، قند ۶۳ میلی‌گرم، لکوسیت ۱۰ عدد در ۱۰۰ میلی‌لیتر) کشت خون، ادرار، مایع نخاع منفی و سونوگرافی مغز نرمال بود. در سابقه مادر نوزاد به علت دیسک کمر از اوایل حاملگی به طور مکرر از ترامادول تزریقی و خوراکی سه بار در هفته با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز استفاده کرده بود.

بیمار با تشخیص سندرم قطع دارو تحت درمان با فنوباریتال قرارگرفت. تشنج نوزاد با فنوباریتال تزریقی قطع و سایر علائم بعد از پنج روز برطرف شد. ۲۴ ساعت بعد از کنترل تشنج تغذیه با شیر مادر شروع شد و ۱۰ روز بعد بیمار با حال عمومی خوب مرخص گردید.

## بحث

ترامادول هیدروکلراید آنالوگ صنایع ۴- فنیل بی‌پریدین کدین است که بر اساس تقسیم‌بندی FDA در داروهای گروه C قرار می‌گیرد. مکانیسم اثر آن دقیقاً شناخته شده نیست. به نظر می‌رسد این دارو با اثر مرکزی به گیرنده‌های مو ( $\mu$ ) اوبیوید متصل شده و از باز جذب مجدد نوراپی‌نفرین و سروتونین جلوگیری می‌کند و اثر آنتاگونیستی روی ۵ هیدروکسی تریپتوفان -5 (HTP-5) دارد. مهم‌ترین متابولیت فعال آن O دمیتیل ترامادول هیدروکلرید MI نام دارد که تمایل آن جهت اتصال به گیرنده‌های مو ( $\mu$ ) اوبیوید ۲۰۰ بار بیش‌تر از ترامادول و اثر ضد دردی آن نیز شش برابر بیش‌تر از ترامادول است. ترامادول و متابولیت MI به دلیل وزن مولکولی پایین به راحتی از جفت عبور می‌کند. نسبت سطح ترامادول بندناف به سطح سرمی مادر

همراه با اویپیوید رقیق شده در درمان نوزادان مبتلا استفاده شود.<sup>۸</sup> در گزارشات دیگر جهت کنترل علائم از کلرال هیدرات، اویپیوید رقیق شده و بنزودیازپین‌ها، متادون استفاده شده بود.<sup>۹،۱۰</sup> به نظر می‌رسد برخی از داروها مانند کلونیدین با تاثیر بر گیرنده‌های (5HT) در کنترل علائم و عوارض غیر اویپیویدی ترامادول (سروتونرژیک) موثر باشند که لازم است در این زمینه بررسی بیش‌تری صورت گیرد. مصرف ترامادول در حاملگی با عوارض سوء نوزادی همراه بوده و جهت کنترل درد داروهای کم‌عارضه‌تر مانند ایبوپروفن و استامینوفن ارجح می‌باشد. در صورت مصرف ترامادول در حاملگی نوزاد بایستی از جهت علائم قطع دارو تحت نظر قرار گیرد و تغذیه با شیر ادامه یابد و از طرفی تنوع روش‌های درمانی موجود مطالعات گسترده‌تری را در ارتباط با درمان سندرم قطع ترامادول در نوزادان می‌طلبد.

Abdel-Latif و Hartenstein بر اساس معیار درجه‌بندی سندرم محرومیت دارویی (Score Finnegan)<sup>۱۱</sup> تداوم تغذیه با شیر مادر در کاهش مدت زمان و شدت علائم محرومیت دارو موثر بود که مشابه این مطالعه است.<sup>۱۱</sup> مصرف هم‌زمان ترامادول با اویپیویدها و داروهای آرام‌بخش باعث تشدید علائم قطع دارو می‌شود. در مطالعه Kesavan علائم قطع ترامادول به علت مصرف هم‌زمان با فلوکسیتین شدیدتر بود.<sup>۱۲</sup>

استراتژی‌های مختلفی در درمان سندرم محرومیت به‌کار گرفته شده است. در بیمار ما تزریق فنوباریتال در توقف تشنج و کنترل علائم موثر بود که مشابه گزارش Hartenstein است.<sup>۹</sup> در مطالعه دیگر کلونیدین خوراکی نسبت به سایر داروها در کنترل علائم و کاهش طول مدت بستری موثر و توصیه شده بود از این دارو به تنهایی یا

## References

- Gennaro AR, editor. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000; p. 1454.
- Claahsen-van der Grinten HL, Verbruggen I, van den Berg PP, Sporken JM, Kollée LA. Different pharmacokinetics of tramadol in mothers treated for labour pain and in their neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(7):523-9.
- Johnson TN. Different pharmacokinetics of tramadol in mothers treated for labour pain and in their neonates. Towards an increased knowledge of paediatric clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(12):929-30.
- Willaschek C, Wolter E, Buchhorn R. Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(4):429-30.
- Barsotti CE, Mycyk MB, Reyes J. Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride. *Am J Emerg Med* 2003;21(1):87-8.
- Allegaert K, Ilett KF, Koren G. Tramadol withdrawal in a neonate: only one of the clinical presentations to be anticipated. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(6):643-4; author reply 645.
- Meyer FP, Rimasch H, Blaha B, Banditt P. Tramadol withdrawal in a neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53(2):159-60.
- O'Mara K, Gal P, Davanzo C. Treatment of neonatal withdrawal with clonidine after long-term, high-dose maternal use of tramadol. *Ann Pharmacother* 2010;44(7-8):1342-4.
- Hartenstein S, Proquitté H, Bauer S, Bamberg C, Roehr CC. Neonatal abstinence syndrome (NAS) after intrauterine exposure to tramadol. *J Perinat Med* 2010;38(6):695-6.
- Abdel-Latif ME, Pinner J, Clews S, Cooke F, Lui K, Oei J. Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug-dependent mothers. *Pediatrics* 2006;117(6):e1163-9.
- Bandstra ES, Accornero VH. Infants of substance abusing mothers. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006. p. 750.
- Kesavan S, Sobala GM. Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. *J R Soc Med* 1999;92(9):474-5.

## Tramadole withdrawal in a neonate: a case report

Hajieh Borna M.D.<sup>1\*</sup>  
Sedigheh Borna M.D.<sup>2</sup>

1- Department of Pediatric, Shahed University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Obstetrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

Received: April 21, 2012 Accepted: June 17, 2012

**Background:** Tramadol is a synthetic 4-phenyl-piperidine analogue of codeine used for treating moderate to severe pain. Tramadol is a FDA pregnancy category C medication which induces release of serotonin and inhibits the reuptake of norepinephrine. Chronic use of this drug during pregnancy may lead to physical dependency and withdrawal syndrome in the neonate.

**Case presentation:** We report the newborn of a woman admitted in the delivery ward of Mostafa Khomeini Hospital in Tehran, Iran in 2011. The mother suffered from chronic low back pain and headache and frequently took tramadol during pregnancy. The infant had a gestational age of 38.5 w, a birth weight of 2950 gr and an Apgar score of 9/10 at 1 and 5 minutes after birth.

The first signs of withdrawal syndrome occurred after 24 h with nausea, vomiting, poor feeding, and tremor. Later, agitation, tremor, hyperreflexia, and repeated multifocal myoclonus, and generalized tonic-clonic seizures developed. Clinical signs of withdrawal syndrome waned under phenobarbital therapy.

**Conclusion:** Drug withdrawal syndrome should be considered in the neonates of pregnant mothers who chronically take tramadol. Tramadol administration during pregnancy should be restricted to carefully selected cases.

**Keywords:** neonate, tramadol, withdrawal syndrome.

\* Corresponding author:  
Mostafakhomeini Hospital, Italia Ave.,  
Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 88966130-9  
E-mail: hbborna@yahoo.com