

## بررسی افزودن ترکیب کلروپرومازین، پرومتازین، و میدازولام به پمپ مرفین PCA بر درد بعد از عمل بیماران معتاد

دکتر فرناد ایمانی

دانشیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بخش بیهوشی و درد

دکتر سعیدرضا انتظاری

استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

دکتر علیرضا خلدبرین

استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان فیروزگر

دکتر حسن محمدی

فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

دکتر مریم ظفرقندی

دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

### Evaluation of adding chlorpromazine, promethazine and midazolam to morphine in patient-controlled analgesia (PCA) on postoperative pain in addicted patient

#### ABSTRACT

**Background:** Acute postoperative pain management is challenging in patients with preoperative narcotic dependency. Opioids are cornerstone drugs for this purpose, but even large doses of opioids to these patients does not always provide adequate postoperative analgesia. Therefore, some adjuvant drugs were administered to provide sufficient analgesia. This prospective randomized study was designed to assess analgesic effect of added chlorpromazine, promethazine and midazolam as adjuncts to IV patient-controlled analgesia (PCA) morphine for postoperative pain management in opioid tolerant patients.

**Materials and methods:** Eighty opioid tolerant patients candidated for postoperative pain management by PCA were divided in two groups (M and P groups). The patients were started on PCA with a 5 ml/h basal infusion and the daily drug administration in M group was morphine 40 mg, and in P group was chlorpromazine 50 mg, promethazine 50 mg, and midazolam 10 mg added to morphine 20 mg. Visual analogue pain scale (VAS), sedation score, average morphine administered, and side effects were evaluated for 72 hours. Statistic analysis were done by Friedmann, Chi-square, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney *U* tests.

**Results:** Demographic data were not differences between two groups. The pain score in M group was more than P group ( $3.2 \pm 1.8$  vs  $2.4 \pm 1.2$ ) ( $p < 0.05$ ). Furthermore, sedation score was lower in group M than P group ( $1.2 \pm 0.3$  vs  $2.3 \pm 0.4$ ) that the difference was significant ( $p < 0.05$ ). Although, the average additional morphine consumption was not different between two groups ( $21 \pm 8.5$  vs  $20.5 \pm 6.5$  mg), the total morphine administered was significantly higher in M than P group ( $140 \pm 15.9$  vs  $81.2 \pm 12.6$  mg) ( $p < 0.01$ ). There were not observed any considerable side effects in both groups.

**Conclusion:** In opioid tolerant patients, combination of chlorpromazine, promethazine and midazolam added to PCA morphine caused better postoperative analgesia and lower analgesics requirement.

**Keywords:** Chlorpromazine, Promethazine, Midazolam, Morphine, PCA, Addiction.

**زمینه و هدف:** یکی از چالش‌های کنترل درد حاد بعد از عمل در بیمارانی است که قبل از عمل مبتلاء به سوءمصرف دارو بوده‌اند. تجویز مخدرها یکی از روش‌های اصلی در این موارد است، اما حتی تجویز مقادیر بالا از مخدرها در این بیماران همیشه باعث ایجاد عدم درد کافی بعد از عمل نمی‌شود. به همین دلیل، برخی از داروهای کمکی برای ایجاد عدم درد کافی در این بیماران تجویز شده است. هدف از انجام این مطالعه آینده‌نگر تصادفی، بررسی اثرات بی‌دردی افزودن پروتکل ترکیبی شامل کلرپرومازین، پرومتازین و میدازولام به مرفین در پمپ وریدی کنترل درد PCA<sup>1</sup> در بیماران معتاد است.

**مواد و روش‌ها:** هشتاد بیمار مبتلاء به سوءمصرف دارو که کاندید جراحی بودند برای کنترل درد بعد از عمل توسط پمپ کنترل درد PCA در دو گروه قرار گرفتند (گروه M و P). شروع پمپ PCA در هر دو گروه با سرعت تزریق ۵ میلی‌لیتر در ساعت بود و میزان تجویز روزانه مرفین در گروه شاهد (M) ۴۰ میلی‌گرم به تنهایی، و در گروه پروتکل (P) مرفین ۲۰ میلی‌گرم همراه با کلرپرومازین ۵۰ میلی‌گرم، پرومتازین ۵۰ میلی‌گرم و میدازولام ۱۰ میلی‌گرم بود. نمره درد معیار بصری سنجش درد<sup>۲</sup>، نمره آرام‌بخشی، میانگین مرفین مصرفی و عوارض به مدت ۷۲ ساعت بعد از عمل بررسی گردید. بررسی آماری در این مطالعه با استفاده از آزمون‌های فریدمن، کای اسکوار، کروسکال والیس و آزمون‌های نان پارامتریک مان-ویتنی انجام شد.

**یافته‌ها:** اطلاعات دموگرافیک در بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. میانگین نمره درد در گروه شاهد بالاتر از گروه پروتکل بود ( $3/2 \pm 1/8$  در مقابل  $2/4 \pm 1/2$ ). ( $P < 0/05$ ). همچنین نمره آرام‌بخشی در گروه شاهد کمتر از گروه پروتکل بود ( $1/2 \pm 0/3$  در مقابل  $2/3 \pm 0/4$ ), که بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت. ( $P < 0/05$ ) اگرچه میزان مصرف مرفین اضافی در بین دو گروه تفاوتی نداشت ( $21 \pm 8/5$  در مقابل  $20/5 \pm 6/5$  میلی‌گرم) ولی میزان کل مصرف مرفین در گروه اول به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه پروتکل ( $140 \pm 15/9$  در مقابل  $81/2 \pm 12/6$  میلی‌گرم) بود. ( $P < 0/01$ ). عارضه قابل توجهی در گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نگردید.

**نتیجه‌گیری:** افزودن ترکیب کلرپرومازین، پرومتازین و میدازولام به مرفین در پمپ PCA باعث ایجاد آرام‌بخشی و بی‌دردی بیشتر و کاهش میزان مصرف مرفین پس از عمل در بیماران معتاد می‌گردد.

**کل واژگان:** کلرپرومازین، پرومتازین، میدازولام، مرفین، پمپ کنترل درد، اعتیاد.

<sup>1</sup> . Patient Controlled Analgesia (= PCA)

<sup>2</sup> . Visual Analogue Scale (= VAS)

استفاده از پمپ PCA در کنترل درد بعد از عمل بیماران معتاد داشته باشند. (۵،۶) به علاوه، داروهای بنزودیازپین و نیز آنتی‌هیستامین در کنترل علائم محرومیت از مخدرها در این بیماران مورد استفاده قرار گرفته است. (۸،۷) هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات افزودن ترکیب کلرپرومازین ۵۰ میلی‌گرم، پرومتازین ۵۰ میلی‌گرم و میدازولام ۱۰ میلی‌گرم به ۲۰ میلی‌گرم مرفین در مقایسه با ۴۰ میلی‌گرم مرفین به تنهایی در پمپ PCA است.

### مواد و روش‌ها

هشتاد بیمار مبتلا به سوءمصرف داروهای مخدر که کاندید جراحی شده بودند پس از آگاهی از شرایط مطالعه و کسب رضایت از آنان در این مطالعه آینده‌نگر، تصادفی، و دوسویه کور قرار گرفتند. روش کنترل درد بعد از عمل، استفاده از پمپ وریدی کنترل درد PCA توسط پمپ‌های اتوفیوزر با تزریق دائمی با حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر و سرعت تزریق ۵ میلی‌لیتر در ساعت بود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: (۱) سوءمصرف داروهای مخدر بیش از یک سال، (۲) سن بین ۲۰ تا ۵۰ سال، (۳) انجام جراحی در شکم و اندام تحتانی با بیهوشی عمومی؛ و معیارهای خروج از مطالعه شامل این موارد می‌شد: (۱) هرگونه ممنوعیت کاربرد داروهای مصرفی در مطالعه، (۲) استفاده از سایر روش‌های بی‌دردی، و (۳) عدم رضایت بیماران.

پس از پایان عمل و هوشیاری کامل بیماران، پمپ PCA برای کنترل درد بعد از عمل بیماران قرار داده شد. بیماران بعد از انتخاب جهت انجام مطالعه به‌طور اتفاقی بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه اول یا شاهد (گروه M) و گروه دوم یا پروتکل ترکیبی (گروه P) به‌طور مساوی تقسیم شدند. محلول روزانه در پمپ PCA در گروه شاهد حاوی فقط ۴۰ میلی‌گرم مرفین، و در گروه پروتکل مرفین شامل ۲۰ میلی‌گرم، کلرپرومازین

امروزه کنترل درد حاد بعد از اعمال جراحی یکی از موضوعات مورد توجه متخصصان بیهوشی است که راه‌کارهای گوناگونی برای آن ارائه شده است. روزانه بیماران متفاوتی تحت انواع اعمال جراحی قرار می‌گیرند که پاسخ‌های متفاوتی به روش‌های درمانی می‌دهند. یکی از رایج‌ترین داروهای که به منظور کنترل درد پس از عمل در پمپ‌های PCA استفاده می‌گردد، داروهای مخدر است که می‌توانند در کنترل درد بیماران نقش مؤثری داشته باشند. اما این موضوع در بیماران مبتلا به سوءمصرف داروهای مخدر که در تماس طولانی با آنها بوده‌اند موضوع بحث‌برانگیزی بوده و دچار چالش‌هایی است که از جمله آنها می‌توان به عدم تجویز داروی کافی به بیماران به دلیل نگرانی از عوارض داروها، ناتوانی در تخمین صحیح میزان درد بیمار، پیچیده بودن افتراق رفتارهایی مانند طلب دارو<sup>۱</sup>، وابستگی<sup>۲</sup>، تحمل<sup>۳</sup> و اعتیاد<sup>۴</sup> و عدم توجه به سایر جوانب بیمار از جمله مسایل روحی روانی اشاره کرد. (۱) این مسایل می‌توانند سبب کنترل ناکافی درد در این افراد شده و باعث بروز مشکلاتی برای بیمار و سیستم درمانی گردند. به همین دلیل، دستیابی به روش‌های کنترل مناسب درد در این بیماران از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در برخی از مطالعات توجه بیشتری به تجویز میزان مخدر کافی و بالابردن میزان مخدر به‌منظور کنترل درد معطوف شده است. (۲،۳) از سوی دیگر، بسیاری از پزشکان برای کنترل درد این بیماران از روش‌ها و داروهای متعددی استفاده می‌کنند. (۴) داروهای آرام‌بخش از گروه آنتی‌سایکوتیک‌ها مانند فنوتیازین‌ها دارای اثرات قوی در کنترل رفتارهای بیماران روحی روانی بوده و ممکن است نقش مفیدی به عنوان داروی کمکی همراه با مخدرها با

1. drug seeking behavior  
2. dependency  
3. tolerance  
4. addiction

## یافته‌ها

در این مطالعه هشتاد بیمار مرد مبتلا به سوء‌مصرف داروهای مخدر در دو گروه مساوی مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک (شامل سن، وزن، نوع عمل، داروی مخدر مصرفی و روش مصرف) در دو گروه مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. (جدول ۱) میانگین سن و وزن بیماران در گروه شاهد  $43/6 \pm 11/2$  سال و  $72 \pm 12$  کیلوگرم و در گروه پروتکل  $46/2 \pm 12/9$  سال و  $68 \pm 11$  کیلوگرم بود. داروی مخدر مصرفی بیماران در گروه شاهد  $82\%$  تریاک و  $18\%$  سایر مواد، و در گروه پروتکل  $78\%$  تریاک و  $22\%$  سایر مواد بود. همچنین، در دو گروه، روش مصرف استنشاقی به ترتیب  $57/5\%$  و  $65\%$ ، خوراکی  $30\%$  و  $25\%$ ، تزریقی  $12/5\%$  و  $10\%$  بود. شیوع اعمال جراحی در گروه اول شامل  $62/5\%$  ارتوپدی و  $37/5\%$  جراحی عمومی، و در گروه پروتکل  $70\%$  ارتوپدی و  $30\%$  جراحی عمومی بود.

یافته‌های اصلی مطالعه در هر دو گروه شامل نمره درد، میزان آرام‌بخشی، مقدار مرفین مصرفی و رضایت‌مندی در جدول شماره ۲ آمده است. با استفاده از آزمون فریدمن، تغییرات نمره درد VAS در طول مدت مطالعه در هر یک از گروه‌ها رو به کاهش رفته که دارای اختلاف معنی‌داری بوده است. ( $p < 0/01$ ) به دلیل نرمال نبودن توزیع متغیرهای نمره درد در طول مدت مطالعه در بین دو گروه از آزمون نان پارامتریک مان ویتنی یو استفاده گردید و نشان داده شد که علی‌رغم نمره درد پایین‌تر در گروه پروتکل در طول سه روز مطالعه، فقط در روز سوم تفاوت معنی‌داری پیدا شد. ( $p < 0/01$ ) به علاوه، میانگین مجموع نمرات درد در گروه پروتکل نیز به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. ( $p < 0/05$ )

۵۰ میلی‌گرم، پرومتازین ۵۰ میلی‌گرم و میدازولام ۱۰ میلی‌گرم بود، که از قبل توسط همکار دیگری بدون اطلاع از روش درمانی، به وسیله نرمال سالین رقیق شده و حجم کلی پمپ به ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده می‌شد. سپس، هر ۱۲ ساعت (روزی ۲ بار) به مدت ۷۲ ساعت، نمره درد بر اساس مقیاس بصری سنجش درد، و نمره آرام‌بخشی<sup>۱</sup>، رضایت‌مندی بیماران (جدول ۱ الی ۳) و میزان مرفین اضافی در فرم پرسشنامه ثبت می‌گردید. در صورت عدم کنترل مناسب درد بیمار (معیار بصری سنجش درد بالاتر از ۳) ۵ میلی‌گرم بولوس وریدی مرفین به بیماران تزریق می‌شد. در صورت بروز عوارضی مانند تهوع، استفراغ، مشکلات تنفسی و نمره آرام‌بخشی بالای ۲ پمپ PCA بیمار به مدت ۱۲ ساعت قطع می‌گردید. بررسی آماری در این مطالعه با استفاده از آزمون‌های فریدمن، کای اسکوار، کروسکال والیس و آزمون‌های نان پارامتریک مان - ویتنی انجام شد.

### جدول شماره ۱:

#### مقیاس معیار بصری سنجش درد

عبارت از نمره درد از صفر تا ۱۰: صفر = بدون درد، ۱۰ = بیشترین درد (درد خارج از حد تحمل)

### جدول شماره ۲:

#### نمره آرام‌بخشی

شامل نمره: صفر = بی‌قرار، ۱ = آرام، ۲ = خواب آلود، ۳ = گیج ولی با پاسخ به دستورات کلامی، ۴ = بدون پاسخ به دستورات کلامی، ۵ = بدون پاسخ به تحریکات دردناک

### جدول شماره ۳:

#### نمره رضایت‌مندی:

شامل: ۱ = عالی، ۲ = خوب، ۳ = متوسط، و ۴ = ناراضی

<sup>1</sup> . sedation score

جدول شماره ۱: یافته‌های دموگرافیک در هر دو گروه

گروه پروتکل (P)	گروه مرفین ۴۰ (M)	
۴۰	۴۰	تعداد بیماران <sup>†</sup>
۴۰	۴۰	جنس (مرد) <sup>†</sup>
۴۶/۲ ± ۱۲/۹	۴۳/۶ ± ۱۱/۲	سن (سال) <sup>†</sup>
۱۷۱ ± ۱۲	۱۶۷ ± ۹	قد (سانتیمتر) <sup>†</sup>
۶۸ ± ۱۱	۷۲ ± ۱۲	وزن (کیلوگرم) <sup>†</sup>
		نوع عمل (درصد) <sup>†</sup>
۲۰	۲۵	لاپاراتومی
۱۰	۱۲/۵	کوله سیستکتومی
۳۲/۵	۳۰	شکستگی فمور
۳۷/۵	۳۲/۵	شکستگی تیبیا
۳/۵ ± ۰/۲	۳/۸ ± ۰/۶	طول مدت جراحی (ساعت) <sup>†</sup>
		مخدر مصرفی (درصد) <sup>†</sup>
۷۸	۸۲	تریاک
۲۲	۱۸	سایر
		روش مصرف مخدر (درصد) <sup>†</sup>
۶۵	۵۷/۵	استنشاقی
۲۵	۳۰	خوراکی
۱۰	۱۲/۵	تزریقی

<sup>†</sup>: اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

جدول شماره ۲: یافته‌های مطالعه در هر دو گروه (نمره درد، آرامبخشی، مرفین مصرفی و رضایتمندی)

میزان p	گروه پروتکل (P)	گروه مرفین ۴۰ (M)	
۰/۱۲	۳/۱ ± ۱/۵	۳/۵ ± ۱/۹	نمره درد VAS روز اول <sup>†</sup>
۰/۰۹	۲/۵ ± ۰/۹	۳/۲ ± ۱/۲	نمره درد VAS روز دوم <sup>†</sup>
<۰/۰۱	۱/۹ ± ۰/۴۵	۲/۸ ± ۰/۸۵	نمره درد VAS روز سوم*
<۰/۰۵	۲/۴ ± ۱/۲	۳/۲ ± ۱/۸	میانگین نمره درد VAS*
۰/۱۸	۱/۱ ± ۰/۲	۱/۰ ± ۰/۳	نمره آرامبخشی روز اول <sup>†</sup>
<۰/۰۱	۱/۶ ± ۰/۳۵	۱/۰ ± ۰/۲	نمره آرامبخشی روز دوم*
<۰/۰۱	۱/۹ ± ۰/۴۲	۰/۹ ± ۰/۲۵	نمره آرامبخشی روز سوم*
<۰/۰۵	۲/۳ ± ۰/۴	۱/۲ ± ۰/۳	میانگین نمره آرامبخشی*
۰/۴۵	۲۰/۵ ± ۶/۵	۲۱ ± ۸/۵	میزان مصرف مرفین اضافی (میلی گرم) <sup>†</sup>
<۰/۰۱	۸۱/۲ ± ۱۲/۶	۱۴۰ ± ۱۵/۹	میزان کل مرفین مصرفی (میلی گرم)*
<۰/۰۵	٪۶۰	٪۴۵	رضایتمندی عالی*

<sup>†</sup>: اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

\*: اختلاف معنی دار است

بخش درد حاد در مراکز درمانی است. مخدرها از مهم‌ترین داروهایی هستند که برای ایجاد بی‌دردی پس از عمل به‌کار می‌روند، ولی متأسفانه به‌دلیل بروز واکنش تحمل به اثرات بی‌دردی مخدرها باید مقدار تجویز آنها را در این بیماران افزایش داد. از سوی دیگر، بالا بردن مقدار مخدر در این بیماران همیشه موجب دستیابی به بی‌دردی کافی نمی‌شود. به علاوه، بالا بردن مقدار مخدرها می‌تواند باعث افزایش عوارض جانبی گردد. همچنین رضایت مندی بیماران را نمی‌توان به تنهایی با افزایش مقدار مخدرها به‌دست آورد. از سوی دیگر، ترکیبات غیر مخدری دیگری که معمولاً این بیماران همراه با داروهای مخدر مصرف می‌کنند باعث عدم پاسخ مناسب به تجویز مخدرها به تنهایی می‌گردد. لذا در کنترل درد این افراد باید متوجه سایر نیازهای آنان هم بود. با توجه به شواهد موجود، احساس درک درد شامل روند پیچیده‌ای است که مسیرهای گوناگون عصبی درگیر آن بوده و این راه‌های عصبی با همدیگر دارای تداخلاتی هستند. همچنین یکی از چالش‌های مهم در درمان درد بیماران معتاد، وجود مشکلات دیگری از جمله مسایل روحی اجتماعی است که همراه با این گروه از بیماران است. (۹) به همین دلیل، تاکنون داروهایی به صورت کمکی در کنترل درد بیماران معتاد به کار رفته است. (۱۰) یکی از این داروها، بی‌حس‌کننده‌های موضعی است که علی‌رغم بروز برخی از عوارض می‌توانند سبب کاهش نیاز بیماران به مخدر اضافی گردند. (۱۱) همین‌طور کتامین بدین منظور مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو با بلوک کردن گیرنده‌های خاصی در شاخ خلفی نخاع باعث افزایش اثر داروهای مخدر شده است. (۱۲، ۱۳)

هدف اصلی از این مطالعه افزودن ترکیبی از داروهای غیرمخدر به مرفین در پمپ کنترل درد PCA بود تا علاوه بر ایجاد بی‌دردی مناسب بعد از عمل بیماران معتاد بتوان میزان مصرف مخدر را کاهش داد. این پروتکل دارویی در مطالعه فوق

نمره آرام‌بخشی در روز اول در تمام بیماران مشابه بود ولی با استفاده از آزمون کای اسکوار، نمره آرام‌بخشی در روزهای دوم و سوم در گروه پروتکل به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه اول بود. ( $p < 0/01$ ) و میانگین نمره آرام‌بخشی در گروه شاهد کمتر از گروه پروتکل به دست آمد. ( $p < 0/05$ ) با استفاده از آزمون کروسکال والیس نشان داده شد که نمره آرام‌بخشی با نمره درد ارتباط معنی‌داری در این بیماران داشته است. ( $p < 0/01$ )

از سوی دیگر، میزان مصرف مرفین اضافی در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/45$ )، ولی میزان کلی مرفین مصرفی (میانگین مجموع مرفین داخل پمپ و تجویز مرفین اضافی) در گروه شاهد به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه پروتکل بود. ( $p < 0/01$ )

همچنین، به‌کارگیری آزمون مان ویتنی نشان داد که نوع عمل با نمره درد در روز اول ارتباط معنی‌داری نداشته است ( $p=0/85$ ) و نیز ارتباط معنی‌داری بین نوع مخدر مصرفی و روش مصرف آن با میزان مرفین اضافی دیده نشد. ( $P=0/42$ ) و ( $p=0/28$ )

به‌علاوه، ارتباطی بین نوع مخدر مصرفی با نمره درد نیز مشاهده نگردید ( $p=0/12$ ). رضایت‌مندی بیماران در گروه پروتکل به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه اول بود. ( $p < 0/05$ )

## بحث

در این مطالعه نشان داده شد که ایجاد بی‌دردی بعد از عمل به‌وسیله پمپ PCA با ترکیب مرفین ۲۰ میلی‌گرم، کلرپرومازین ۵۰ میلی‌گرم، پرومتازین ۵۰ میلی‌گرم و میدازولام ۱۰ میلی‌گرم می‌تواند بی‌دردی مناسبی در مقایسه با مقادیر بالاتری از مرفین (۴۰ میلی‌گرم) در بیماران مبتلاء به سوء مصرف داروهای مخدر به‌وجود آورد. کنترل درد بعد از عمل در بیماران مبتلاء به سوء مصرف داروهای مخدر یکی از چالش‌های

استفاده از پمپ PCA در کنترل درد بعد از عمل در این بیماران همانند سایر بیماران جراحی دارای مزایای زیر است: (۱) حفظ غلظت خونی مناسب از دارو در محدوده پنجره درمانی، (۲) ایجاد بی‌دردی مناسب‌تر، (۳) پیشگیری از عوارض نوسان غلظت دارو در خارج از پنجره درمانی، و (۴) کاهش داروی مصرفی و مقرون به صرفه بودن. به همین دلیل، ترکیب داروهای فوق به‌منظور کنترل درد پس از عمل با استفاده از پمپ PCA به بیماران تجویز گردید. این مطالعه نشان داده است که اگرچه نیاز به مسکن اضافی در بین دو گروه تفاوت چندانی نداشته ولی میزان کلی مصرف مسکن (مرفین داخل پمپ و میزان تجویز اضافی) با استفاده از پروتکل فوق کاهش پیدا کرده است. از سوی دیگر، استفاده از ترکیب فوق همراه با مرفین در این دسته از بیماران به‌علت ایجاد میزان بالاتری از آرام‌بخشی در روزهای دوم و سوم باعث کاهش درد در روز سوم و رضایت‌مندی بیشتری در بیماران گردید. بدین‌گونه که نمره آرام‌بخشی بیماران با گذشت زمان و تأثیر ترکیب دارویی به دنبال انفوزیون آن در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داده، و نمره آرام‌بخشی با نمره درد ارتباط معنی‌داری داشته است، که این موضوع نشان‌دهنده تأثیر مسایل روحی روانی و اهمیت آن در کنترل درد این بیماران است. در پایان، این مطالعه نشان داده است که افزودن ترکیب کلرپرومازین، پرومتازین، میدازولام به مرفین باعث کاهش مصرف کلی مخدر، کنترل مناسب درد بعد از عمل، و افزایش رضایت‌مندی، بدون بروز عوارض جانبی در بیماران مبتلاء به سوءمصرف داروهای مخدر شده است.

شامل کلرپرومازین، پرومتازین، میدازولام به همراه مرفین بود. مرفین که یک مخدر طولانی اثر و آگونیست قوی گیرنده مو است معمولاً به عنوان داروی اصلی در کنترل درد بیماران معتاد به‌کار می‌رود. کلرپرومازین، یک داروی آنتی‌سایکوتیک فنوتیازینی است که علاوه بر کاربرد آن در اختلالات سایکوتیک دارای خاصیت ضد تهوع بوده و در سکسکه غیر قابل کنترل و سردرد حاد میگرنی نیز استفاده شده است. (۱۶-۱۴) به علاوه، این دارو در درمان بیماران معتاد به‌هرویین به‌عنوان داروی کمکی مورد بررسی قرار گرفته است. (۱۷) در یکی از مطالعات انجام شده، کلرپرومازین با مهار گیرنده‌های پس‌سیناپسی مزولیمبیک دوپامینر-ژیک دارای نقش مهمی در کاهش اشتیاق به مصرف داروهای مخدر بوده، (۱۸) بنابراین، این دارو شاید بتواند اثرات مفیدی در کنترل درد حاد بعد از عمل بیماران معتاد داشته باشد. از سوی دیگر، اثرات داروهای آنتی‌هیستامین در کنترل علایم محرومیت از مخدرها در برخی از مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. (۸،۱۹) پرومتازین یک داروی آنتی‌هیستامین است که در درمان تهوع و استفراغ و بیماری حرکت نیز تجویز می‌شود، و در کنترل حملات دردهای مزمن از آن استفاده شده است. (۲۰) میدازولام از گروه بنزودیازپین‌ها است که دارای اثر کوتاه مدتی است. در بعضی از مطالعات نشان داده شده است که این دارو با مهار گیرنده‌های گلوتامات نخاع دارای اثرات بی‌دردی با مکانیسم مرکزی بوده است. (۲۱) همچنین در مطالعات انجام شده روی حیوانات، تأثیر آن در پیشگیری از بروز تحمل به اثرات بی‌دردی مرفین و وابستگی ناشی از آن دیده شده است. (۲۲)

REFERENCES

1. *Sim MG, Hulse GK, Khong E. Acute pain and opioid seeking behaviour.* Aust Fam Physician. 2004;33:1009-12
2. *Shir Y, Rosen G, Zeldin A, Davidson EM. Methadone is safe for treating hospitalized patients with severe pain.* Can J Anaesth. 2001;48(11):1109-13.
3. *Waver MF, Schnoll SH. Opioid treatment of chronic pain in patient with addiction.* J Pain Palliat Care Pharmacother 2002;16:5-26
4. *Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain?* Drugs 1999;58:793-797
5. *Schubert DS, Patterson MB, Long C. Phenthiazine analgesia in a patient with psychotic symptoms.* Psychosomatics. 1983;24(6):599-600.
6. *Richter PA, Burk MP. The potentiation of narcotic analgesics with phenothiazines.* J Foot Surg. 1992;31(4):378-80. Review.
7. *Lichtigfeld FJ, Gillman MA. Combination therapy with carbamazepine/benzodiazepine for polydrug analgesic/depressant withdrawal.* J Subst Abuse Treat. 1991;8(4):293-5.
8. *Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P. Effects of antihistaminics on naloxone-induced withdrawal in morphine-dependent mice.* Psychopharmacology (Berl). 1990;102(1):106-11.
9. *Goulary DL, Heit HA. Pain and addiction: managing risk through comprehensive care.* J Addict Dis 2008;27:23- 30
10. *Mendelson J, Flower K, Pletcher MJ, Galloway GP. Addiction to prescription opioids characteristics of the emerging epidemic and treatment with bupernorphine.* Exp Clin Psychopharmacol 2008;16:435-41
11. *Scheutz F. Drug addicts and local anesthesia – effectivity and general side effects.* Scand J Dent Res 1982;90:299- 305
12. *Haller G, Waeber JL, Infante NK, Clergue F. Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict.* Anesthesiology 2002;96:1265- 6
13. *Akin Takmaz S, Inan N, Günal S, Kaymak C, Sakalli M, Dikmen B. Ketamine combined with morphine for the management of cancer pain in a patient with meperidine tolerance and addiction.* Agri. 2005;17:44-7.
14. *Mystakidou K, Befon S, Liossi C, Vlachos L. Comparison of tropisetron and chlorpromazine combinations in the control of nausea and vomiting of patients with advanced cancer.* J Pain Symptom Manage. 1998;15(3):176-84.
15. *Marinella MA. Diagnosis and management of hiccups in the patient with advanced cancer.* J Support Oncol. 2009;7(4):122-7, 130. Review.
16. *Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S. Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine.* J Accid Emerg Med. 1997;14(4):209-11.
17. *Koyuncuoğlu H, Saydam B. The treatment of heroin addicts with dextromethorphan: a double-blind comparison of dextromethorphan with chlorpromazine.* Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1990;28(4):147-52.
18. *Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin – dopamin hypothesis.* Prog Brain Res 2008;172:199-212
19. *Steen RR, Meeks CM, McGowen JE, Sutton HL, Healy RJ, Cryan JP. Narcotic addiction; preliminary report on the effects of dimenhydrinate (dramamine) on withdrawal symptoms.* N Y State J Med. 1954;15;54(2):267-8.
20. *Mehl-Madrone LE. Comparison of ketorolac-chlorpromazine with meperidine-promethazine for treatment of exacerbations of chronic pain.* J Am Board Fam Pract. 1999;12(3):188-94.
21. *Nishiyama T, Gyermek L, Lee C, Kawasaki-Yatsugi S, Yamaguchi T. Analgesic interaction between intrathecal midazolam and glutamate receptor antagonists on thermal-induced pain in rats.* Anesthesiology. 1999;91(2):531-7.
22. *Tejwani GA, Rattan AK, Sribanditmongkol P, Sheu MJ, Zuniga J, McDonald JS. Inhibition of morphine-induced tolerance and dependence by a benzodiazepine receptor agonist midazolam in the rat.* Anesth Analg. 1993;76(5):1052-60.