

بررسی اثر دوز نانومولار مپریدین در پیشگیری از عارضه خارش ناشی از مپریدین اینتراتکال

علی موافق^۱، امید نبویان^۲، مسعود یونسیان^۳، بیژن جهانگیری^۴

^۱ دانشیار گروه بیهوشی بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ دستیار گروه بیهوشی بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ دانشیار آمار و اپیدمیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴ استاد گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نشانی نویسنده مسؤول: تهران، بیمارستان دکتر شریعتی، دکتر امید نبویان

E-mail: omidnab@hotmail.com

وصول: ۸۷/۷/۲۷، اصلاح: ۸۷/۱۰/۲۵، پذیرش: ۸۷/۱۲/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: به منظور افزایش بی‌دردی (بی‌حسی نورآکسیال)، به داروهای بی‌حس‌کننده مواد مخدر اضافه می‌شود که گاه باعث بروز عوارض شدیدی از قبیل خارش می‌شوند. در این مطالعه، اثر مقادیر نانومپریدین بر خارش به دنبال تجویز اپیونید (در حد و دوز میلی‌گرم) در بی‌حسی ناحیه‌ای بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی انجام شد و ۵۴ بیمار در دو گروه ۲۷ نفری بررسی شدند. بیماران افراد بستری در بخش‌های ارتوپدی - جراحی و مامایی (به منظور انجام عمل سزارین) بودند. هر دو دسته داروی بی‌حسی و مخدر (مپریدین با دوز میلی‌گرم) دریافت کردند. دسته اول به عنوان گروه شاهد، حجم معین سرم فیزیولوژی و دسته دوم به عنوان گروه تجربی، همین حجم سرم فیزیولوژی + مقادیر نانو مپریدین (IV) دریافت نمودند. خارش طبق درجه‌بندی متعارف در ساعت‌های ۰ و ۶ و ۱۲ و ۲۴ بعد از عمل اندازه‌گیری شد. در تحلیل آماری از آزمون‌های من ویتنی، فیشر و مجذور کای استفاده شد.

یافته‌ها: در گروه تجربی (گروه ۲) بروز خارش و نمره شدت آن (در صورت بروز)، به طور معناداری از گروه شاهد کمتر بود (نمره شدت یک).

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های این مطالعه نانو مپریدین در پیشگیری از خارش ناشی از مپریدین مؤثر است. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۵/شماره ۴/ صص ۲۲۵-۲۳۰).

واژه‌های کلیدی: خارش؛ بی‌حسی ناحیه‌ای؛ اپیونیدها؛ مقادیر نانو.

مقدمه

(۱). مخدرها عوارض جانبی ناخوشایندی (۴-۲) دارند

که یکی از آن‌ها خارش (موضعی و عمومی) می‌باشد (۵).

(۱). بروز خارش بین ۳۰ تا ۱۰۰ درصد موارد بوده و

برای افزایش بی‌دردی بی‌حسی ناحیه‌ای به

داروهای بی‌حسی موضعی، داروی مخدر اضافه می‌گردد

۱۹ نفر از داروی اول و ۸ نفر از داروی دوم استفاده کردند. این ارقام در گروه نانو به ترتیب ۱۴ و ۱۳ بود. در هر دو گروه، مقدار ۱۰ میلی گرم مپریدین به داروی بی-حس کننده اضافه شد. در موارد بروز اُفت فشارخون از اقدرین استفاده می شد که شامل ۵ مورد در گروه کنترل و ۹ مورد در گروه نانو بود.

عموماً بیمارانی که ASA ۱ و ۲ بودند، برای این مطالعه انتخاب شده و وارد طرح شدند. به علاوه، بیمارانی انتخاب می شدند که کاندید عمل جراحی باشند و اندیکاسیون اسپینال داشته باشند که به طور کلی بیماران سالم وارد این طرح شدند.

بیماران دارای شرایط زیر از مطالعه حذف می شدند: ابتلای به دیابت، اعتیاد به سیگار یا مواد مخدر، مصرف طولانی مدت داروهایی از قبیل آنتی هیستامین ها، کورتن و غیره.

در هنگام ورود به اتاق عمل برای بیماران یک کانول IV در ورید پشت دست گذاشته می شد. همگی بیماران 5 ml/kg رینگرلاکتات دریافت می کردند. بیماران به طور روتین مونیتور می شدند که شامل اکسی متری، ECG و اندازه گیری فشار خون بود. سپس بیماران به طور تصادفی به دسته کنترل یا نانو وارد می شدند. به دسته کنترل 10 ml سرم فیزیولوژی و به دسته نانو همین حجم سرم فیزیولوژی به همراه 1/5 ng/kg مپریدین در طول مدت یک دقیقه تزریق می شد. پانزده دقیقه بعد از تزریقات فوق، به بیماران بی حسی ناحیه ای با استفاده از بوپروکائین دوز واحد 12/5 mg یا لیدوکائین 75 mg به همراه مپریدین 10 mg دوز واحد داده می شد.

از بیماران خواسته می شد که در صورت احساس خارش آن را بیان کنند که در چهار درجه قابل بیان بود: درجه صفر یعنی عدم خارش؛ درجه خفیف (درجه یک) که محدود به یک منطقه بود مانند صورت یا دست و بیمار را آزار نداده و به هر حال گذرا بوده است؛ درجه متوسط (درجه ۲) منطقه وسیع تری مانند صورت و دست

شدت آن متغیر و در موارد متعددی شدید می باشد. از طرفی درمان های پیشنهادی اثرات ثابت و قوی نداشته اند. این درمان ها عبارت بوده اند از تجویز آنتی هیستامین ها، متضادهای اوپوئیدی (5,6)، متضادهای گیرنده 5-HT₃ (9-7)، پروپوفول - دروپریدول (10)، SAID ها (11,12) و وقفه دهنده های COX (13).

در بحث تناسب اثر دارو با مقدار مصرف آن، رسم متعارف این است که مقادیر تقریبی مختلفی از دارو مصرف می شود. سپس مقداری که در 50 درصد حیوانات اثر دارد، تعیین شده و مقادیر کمتر و بیشتر از این مقدار تعیین می شوند. در مورد مقادیر کمتر، معمولاً تا آنجا پیش می رویم که دیگر اصلاً اثری مشاهده نشود که معمولاً اثر دوزهای 0/1 و 0/01 این مقدار را نیز بررسی می کنند. از سال 1990، گروهی از پژوهشگران به روش فوق اکتفا نکرده و مقادیر کمتر و کمتر را بررسی کردند. با مقادیر نمای 4 و 5 و 6 و ... تا 15- اثری مشاهده نشد اما از 16- اثر جدیدی دیده شد که عکس اثر مقادیر معمولی بود. این اثر با 7- و 18- تشدید شد و سپس در 19- و 20- از بین رفت. از آن پس، مقادیر در حد 10⁻¹⁵ × 1 و کمتر از آن را به نام مقادیر بی-نهایت کم (ULTRA-LOW-DOSE) یا ULD نام نهادند (14). اصطلاحات متعدد دیگری برای این مقادیر وضع شده که نمونه دیگر آن (نانو - دوز) (15,16) می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور انجام گرفت. از ابتدای سال 1385، 54 بیمار که واجد شرایط شرکت در مطالعه بودند، در این تحقیق وارد شدند. بیماران پس از اخذ رضایت آگاهانه به دو گروه 27 نفره تقسیم شدند. گروه اول گروه کنترل یا پلاسبو و گروه دوم دریافت کننده نانو-دوز نام گذاری شدند.

داروی بی حس کننده مورد مصرف بوپروکائین 0/5 درصد و یا لیدوکائین 5 درصد بود. در گروه کنترل،

حین عمل در گروه کنترل بین ۱۰۰۰ تا ۳۰۰۰ میلی لیتر با میانگین ۲۰۸۵ میلی لیتر و در گروه نانو بین ۷۰۰ تا ۳۰۰۰ میلی لیتر با میانگین ۱۸۴۸ میلی لیتر بوده است. مقدار مایع دریافتی در ۲۴ ساعت اول پس از عمل در گروه کنترل، ۱۰۰۰ تا ۳۰۰۰ میلی لیتر با میانگین ۲۴۸۱ میلی لیتر و در گروه نانو بین ۱۲۰۰ تا ۳۰۰۰ میلی لیتر با میانگین ۲۲۴۰ میلی لیتر بوده است.

دو گروه از نظر سن، جنس، اعمال جراحی، وزن بیماران، مقدار مایع دریافتی قبل، حین و ۲۴ ساعت پس از عمل، داروهای دریافتی و تغییرات فشارخون تفاوت معناداری با هم نداشتند. با توجه به یافته‌های مطالعه در ساعت صفر در گروه کنترل، ۲ نفر (۷ درصد) خارش داشتند در حالی که در گروه نانو هیچ بیماری خارش نداشته است (جدول ۲).

در ساعت شش، در گروه کنترل ۱۴ نفر خارش داشتند که هشت بیمار (۲۹/۶ درصد) دارای خارش خفیف (درجه یک) و شش بیمار (۲۲ درصد) دارای خارش متوسط (درجه دو) بوده‌اند و بقیه خارش نداشتند. در همین زمان (ساعت شش) و در گروه نانو فقط یک بیمار (۳ درصد) خارش خفیف (درجه یک) داشته است. تفاوت دو گروه در ساعت ۶ معنادار بوده است (جدول ۲). در ساعت دوازده، در گروه کنترل ۱۰ نفر خارش داشتند که ۹ بیمار (۳۳ درصد) دارای خارش خفیف (درجه یک) و یک بیمار (۳ درصد) دارای خارش متوسط (درجه دو) بوده است. در همین زمان در گروه نانو هیچ

گروه	حداقل	حداکثر	میانگین
کنترل	سن	۲۰	۳۱/۹۲
	وزن	۵۶	۷۴/۷۷
	ASA 1	۲۴	-
	ASA 2	۳	-
نانو	سن	۲۰	۲۹/۵۵
	وزن	۵۰	۶۹/۰۷
	ASA 1	۲۶	-
	ASA 2	۱	-

یا صورت و جلوی قفسه سینه را در بر گرفته اما بیمار را آزار نداده و لزوم درمان خاص احساس نمی‌شود؛ درجه شدید (درجه ۳) که گسترده و عمومی بود و غالباً بیمار را آزار می‌داد تا حدی که نیاز به درمان خاص پیدا می‌کرد. خارش تماماً توسط یک فرد واحد ارزیابی و پرسیده می‌شد و همزمان با آن وجود درد و تهوع و یا استفراغ نیز سؤال می‌شد. درد با استاندارد ۱۰۰ میلی متری و روش (Visual Analogue Scale) اندازه‌گیری می‌شد. همان‌طور که قبلاً هم ذکر شد مجموع علائم بالا در ساعات صفر و ۶ و ۱۲ و ۲۴ بررسی و ثبت می‌شد.

مشخصات دموگرافیک شامل سن، وزن و جنس، نوع بیماری که به علت آن بیمار بستری شده است و داروهای مصرف شده (داروهای بی‌حسی و داروهای دیگر از قبیل آتروپین و افدرین) در دو گروه بررسی شد. در تمام موارد هنگامی که عدد P کمتر از ۰/۰۵ بود، تفاوت‌ها معنادار تلقی می‌شد. در تجزیه و تحلیل آماری از آزمون‌های من ویتنی، فیشر و مجذور کای استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۲۷ نفر گروه نانو، ۶ نفر مرد و بقیه زن و در گروه کنترل نیز از ۲۷ نفر ۱۰ نفر مرد بودند. میانگین سنی در گروه نانو ۲۹/۵ سال و در گروه کنترل ۳۱/۹ سال بود (جدول ۱). بیماران از سه بخش جراحی زنان و مامایی (به منظور عمل سزارین)، ارتوپدی و جراحی عمومی انتخاب شده بودند. در گروه کنترل، ۱۷ مورد سزارین، ۴ مورد اعمال ارتوپدی و ۶ مورد اعمال جراحی دیگر حضور داشتند. در گروه نانو این ارقام، به ترتیب ۱۲، ۶ و ۹ بوده است. وزن بیماران در گروه کنترل، ۵۶ تا ۹۰ کیلوگرم با میانگین ۷۴/۷ و در گروه نانو، ۵۰ تا ۹۰ کیلوگرم با میانگین ۶۹ کیلوگرم بوده است.

مقدار مایع دریافتی قبل از عمل در گروه کنترل بین ۳۰۰ تا ۷۰۰ میلی لیتر با میانگین ۴۴۴ میلی لیتر و در گروه نانو همین مقدار بوده است. مقدار مایع دریافتی

جدول ۲: نتایج بررسی خارش در ساعات صفر، ۶، ۱۲ و ۲۴ بعد از عمل جراحی

گروه	شدت خارش	ساعات		صفر		شش		دوازده		بیست و چهار	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کنترل	صفر	۲۵	۹۲/۶	۱۳	۴۸/۱	۱۷	۶۳	۲۶	۹۶/۳	-	-
	خفیف	۱	۳/۷	۸	۲۹/۶	۹	۳۳/۳	۱	۳/۷	-	-
	متوسط	۱	۳/۷	۶	۲۲/۲	۱	۳/۷	-	-	-	-
	کامل	۲۷	۱۰۰	۲۷	۱۰۰	۲۷	۱۰۰	۲۷	۱۰۰	۲۷	۱۰۰
نانو	صفر	۲۷	۱۰۰	۲۶	۹۶/۳	۲۷	۱۰۰	۲۷	۱۰۰	-	-
	خفیف	-	-	۱	۳/۷	-	-	-	-	-	-
	متوسط	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	کامل	-	-	۲۷	۱۰۰	-	-	-	-	-	-

بیماری خارش نداشته است. تفاوت دو گروه در ساعت ۱۲ نیز معنادار بوده است. در ساعت بیست و چهار، در گروه کنترل تنها یک بیمار (۳ درصد) خارش خفیف داشته است. در این ساعت هیچ بیماری از گروه نانو خارش نداشته است. از نظر آماری تفاوت معنادار بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۲).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز مقادیر نانومولار مپریدین دارای اثر ضد خارش می‌باشد. این اثر ارتباطی با عوامل دیگر مورد بررسی از قبیل سن، جنس، وزن بیمار، نوع عمل جراحی و داروی بی‌حسی و فشار نداشته و جلوگیری از خارش منحصراً به علت تجویز مپریدین نانومولار بوده است. قبل از بحث در موضوع چگونگی احتمالی این اثر چند نکته قابل ذکر می‌باشد. انتخاب دوز ۱/۵ نانو به دنبال یک مطالعه مقدماتی (پایلوت) بوده است. در آن مطالعه، سه دوز مختلف ۰/۵ و ۱/۵ و ۴/۵ نانومولار مصرف شد و حداکثر اثر با دوز ۱/۵ نانومولار دیده شد. با این وصف، این احتمال که مقادیر کمی بیشتر یا کمتر مپریدین هم اثری مشابه داشته باشند، نیز باید مد نظر قرار گیرد. مطالعات بعدی موضوع دوز دقیق مپریدین و محدوده دوز آن را مشخص‌تر خواهد کرد. نکته دوم این‌که در میان عوارض متعدد اپیوئیدها عارضه خارش به طور کاملاً معنادار به دنبال مصرف

نانومولار مپریدین کاهش یافت ولی در سایر عوارض تغییر چندان زیادی مشاهده نشد که در این مورد توجه علمی خاصی وجود ندارد. نکته سوم این‌که اثر پیشگیری کننده خارش در ساعت شش حداکثر بوده و تا ساعت ۱۲ هم در حد معنی‌دار ادامه داشته است. در نتیجه بدون پیش بینی اثر احتمالی نانومولار مپریدین در ساعت ۲۴، می‌توان اظهار داشت که در محدوده ساعت ۶ و ۱۲ بسیار مؤثر بوده است. با توجه به بروز نادر خارش در گروه نانومولار می‌توان این روش را نسبت به سایر روش‌ها مؤثرتر دانست. ضمن این‌که سایر روش‌ها به درمان اختصاص دارند اما این روش موجب جلوگیری از خارش نیز می‌شود.

در مورد مکانیسم اثر تجویز مقادیر نانومولار (ULD) اپیوئیدها تجربیات چندی انجام شده است. در درجه اول مشاهده کرده‌اند که مقادیر فوق در بعضی موارد اثراتی کاملاً برعکس اثرات اصلی و شناخته شده دارو دارند (۱۶-۱۴). اولین سؤال این بوده است که اگر غالب اثرات مرفین را از طریق تحریک گیرنده میو (μ) بدانیم، آیا مقادیر نانومولار هم از همین طریق یعنی از طریق گیرنده میو اثر می‌کنند که پاسخ مثبت است. با به کار بردن داروهای متضاد گیرنده میو دیده شده است که جلوی اثرات نانومولار دارو گرفته می‌شود (۱۷). تجربه جالب دیگر این است که تجویز مقادیر نانومولار (ULD) آنتاگونیست‌های میو به جای این‌که جلوی اثر ضد درد

توان نتیجه گرفت این است که محل اثر نانو، گیرنده میو و نوع اثر احتمالاً مکمل مکانیسم‌های ملکولی دوز معمولی (میلی گرمی) می‌باشد. در تجربیات حاضر، اثر محسوسی که دارای ارزش آماری باشد در مورد درد بیماران مشاهده نکرده‌ایم و نتایج مثبت، فقط در مورد عارضه خارش قابل توجه بوده است.

تشکر و قدردانی

از اساتید و همکاران ارجمند بیمارستان شریعتی تهران و همکاری بیمارانی که وارد این طرح شده‌اند، بی‌نهایت سپاسگزاریم.

مرفین را بگیرد، اثر ضد درد آن را افزایش می‌دهد (اثری کاملاً برخلاف آن چه که مورد انتظار است). سؤال دیگر این بوده است که مقادیر بسیار کم دارو (ULD) با چه مکانیسم ملکولی عمل می‌نماید. در این مورد نظر عده‌ای بر آن بوده است که مرفین پس از تحریک گیرنده‌های میو باعث فعال شدن پروتئین‌های G_i (G وقفه‌ای) گیرنده میو و در نتیجه کاهش و وقفه فعالیت عصبی (از جمله احساس درد) می‌شود. تجربیات *In vitro* نشان داده است که مقادیر (ULD) مرفین باعث فعال شدن پروتئین‌های G_s (تحریکی) و نیز کاهش فعال شدن پروتئین‌های G_i می‌گردد. (۱۸، ۱۹) علاوه بر تجربیات فوق، مشاهده شده است که مقادیر ULD مرفین ممکن است از طریق تغییر ترشح انکفالین‌ها هم اثر نمایند. به طور کلی، آن چه می-

References

1. Wu CL. Acute postoperative pain in: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Pennsylvania; 2005. pp. 2739-2741
2. Tzeng JI, Wang JJ, Ho ST, Tang CS, Liu YC, Lee SC. Dexamethasone for prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for post-Caesarean section analgesia: comparison of droperidol and saline. *Br J Anaesth.* 2000; 85(6): 865-8,
3. Wang JJ, Ho ST, Liu YH, Ho CM, Liu K, Chia YY. Dexamethasone decreases epidural morphine-related nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1999; 89(1): 117-20.
4. Tzeng JI, Hsing CH, Chu CC, Chen YH, Wang JJ. Low-dose dexamethasone reduces nausea and vomiting after epidural morphine: A comparison of Metoclopramide with saline. *J Clin Anesth.* 2002; 14(1): 19-23.
5. Szarvas S, Harmon H, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: A review. *J Clin Anesth.* 2003; 15(3): 234-9.
6. Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, Archer JH, Mignano LR. Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. *Anesth Analg.* 1992; 75(5): 747-52.
7. Kyriakides K, Hussain SK, Hobbs GJ. Management of opioid induced pruritus: a role for 5 HT3 antagonists? *Br J Anaesth.* 1999; 82(3): 439-41.
8. Yeh HM, Chen LK, Lin CJ, Chan WH, Chen YP, Lin CS, et al. rophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2000; 91(1): 172-5.
9. Szarvas S, Chellapuri RS, Harmon DC, Owens J, Murphy D, Shorten GD. A comparison of dexamethasone, ondansetron, and dexamethasone plus ondansetron as prophylactic antiemetic and antipruritic therapy in patients receiving intrathecal morphine for major orthopedic surgery. *Anesth Analg.* 2003; 97(1): 259-63.
10. Horta ML, Ramos L, Goncalves ZR. The inhibition of epidural morphine-induced pruritus by epidural droperidol. *Anesth Analg.* 2000; 90(3): 638-41.
11. Colbert S, O'Hanlon DM, Chambers F, Moriarty DC. The effect of intravenous tenoxicam on pruritus in patients receiving epidural fentanyl. *Anaesthesia.* 1999; 54(1): 76-80.

12. Colbert S, O'Hanlon DM, Galvin S, Chambers F, Moriarty DC. The effect of rectal diclofenac on pruritus in patients receiving intrathecal morphine. *Anaesthesia*. 1999; 54(10): 948-52.
13. Lee LY, Irwin MG, Lim J, Wong CK. The effect of celecoxib on intrathecal morphine-induced pruritis in patients undergoing Cesarean section. *Anaesthesia*, 2004; 59(9): 876-80.
14. Crain SM, Shen KF. Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(23): 10540-4.
15. Crain SM, Shen KF. Acute thermal hyperalgesia elicited by low dose morphine in normal mice is blocked by ultra-low-dose naltrexone, unmasking potent opioid analgesia. *Brain Res*. 2001; 888(1): 75-82.
16. Jonas W, Jin Y, Tortella F. Neuroprotection from glutamate toxicity with ultra-low-dose glutamate. *Neuroreport*. 2001; 12(2): 335-9.
17. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, Jhamandas K. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance and reward in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300(2): 588-96.
18. Tayebi Meybodi K, Vakili Zarch A, Zarrindast MR, Djahanguiri B. Effects of ultra- low doses of morphine, naloxone and ethanol on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Behav Pharmacol*. 2005; 16(3): 139-45.
19. Khalilzadeh A, Tayebi Meybodi K, Vakili Zarch A, Zarrindast MR, Djahanguiri B. Discrepancy between effects of milligram and nanogram doses of a COX-2 inhibitor (celecoxib) on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Brain Res Bull*. 2005; 67(6): 443-7.