

بررسی اثر دوز پایین نالوکسان بر روی شدت درد و عوارض جانبی اویپوئیدها در بیماران تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک

کرم اله طولابی*^۱، علی معظمی پور^۲، کسری کروندیان^۳، احمدرضا دهپور^۴

۱- دانشیار، بخش جراحی عمومی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

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

۳- دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- استاد ممتاز، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

یافته / دوره بیستم / شماره ۱ / بهار ۹۷ / مسلسل ۷۵

چکیده

دریافت مقاله: ۹۶/۱۰/۱۰ پذیرش مقاله: ۹۶/۱۱/۱۱

*** مقدمه:** مطالعات قبلی اثر نالوکسان بر روی شدت درد و عوارض جانبی اویپوئیدها بعد از جراحی را بررسی کرده‌اند با این حال نتایج مطالعات متناقض است. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر تجویز دوز پایین نالوکسان بر روی شدت درد، میزان تهوع، استفراغ، خارش و احتباس ادراری در بیماران تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک طراحی گردید.

*** مواد و روش‌ها:** در مطالعه حاضر ۶۶ بیمار نیازمند به عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک شرکت نمودند و بعد از جراحی به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه نالوکسان (۲۵/۰ میکروگرم بر کیلوگرم در هر ساعت نالوکسان به علاوه ۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم در هر ساعت مورفین) و گروه دارونما (سرعت ۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم در هر ساعت مورفین). بیماران ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از ورود به ریکاوری ارزیابی شدند و شدت درد و بروز عوارض جانبی شامل تهوع، استفراغ، خارش و احتباس ادراری توسط یک پرستار ثبت شد.

*** یافته‌ها:** شیوع تهوع، استفراغ، خارش و احتباس ادراری ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از جراحی به طور معنی‌داری در گروه نالوکسان کمتر از گروه دارونما بود. شدت درد بعد از جراحی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

*** بحث و نتیجه‌گیری:** یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز همزمان نالوکسان و مورفین در بیماران تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک به طور معنی‌داری عوارض ناشی از اویپوئیدها شامل تهوع، استفراغ، خارش و احتباس ادراری را در مقایسه با مورفین به تنهایی کاهش داد ولی تأثیری بر شدت درد بعد از جراحی نداشت.

*** واژه‌های کلیدی:** نالوکسان، مورفین، کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک، درد، استفراغ.

۳*درس مکاتبه: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، بخش جراحی ۱ و ۵

پست الکترونیک: tolabika@tums.ac.ir

مقدمه

کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک یکی از رایج ترین جراحی های شکمی و درمان استاندارد سنگ کیسه صفرا و التهاب کیسه صفرا است. درد یکی از پیامدهای جراحی است و شدت آن به آستانه تحمل فرد بستگی دارد. عموماً درد بعد از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک کمتر از کوله سیستکتومی باز است با این حال، درد در ناحیه شانه و شکم منجر به نارضایتی و ناراحتی قابل ملاحظه بیماران می شود. بیماران اغلب از درد شکمی در هنگام سرفه کردن، نفس کشیدن و حرکت رنج می برند (۱). عوامل مختلفی شامل تحریک اعصاب فرنیک در نتیجه ورود گاز دی اکسید کربن (CO₂) به حفره پریتون، اسیدوز ناشی از ورود CO₂، کشیده شدن جدار شکم، افزایش آزاد شدن واسطه های التهابی، برش محل پورت، ترومای مربوط به خروج کیسه صفرا و عوامل فردی در بروز درد بعد از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک دخیل می باشند (۲،۳). عدم کنترل درد بعد از جراحی باعث تأخیر در شروع حرکت بیمار، افزایش طول مدت بستری یا بستری مجدد در بیمارستان، بهبودی ناقص، کاهش کیفیت زندگی و نارضایتی بیمار می گردد (۲،۴) لذا استفاده از روش های صحیح بیهوشی و کاهش درد در بیماران تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک می تواند در کاهش هزینه های سلامتی و افزایش رضایتمندی بیماران مؤثر باشد (۴).

استراتژی های مختلفی برای کاهش درد بعد از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک به کار می روند مانند تجویز داروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی (NSAIDs)، اپیوئیدها و بیهوشی موضعی با این وجود درد در عده ای از بیماران تسکین نمی یابد (۵). اپیوئیدها یا مخدرها اولین انتخاب درمانی برای تسکین دردهای متوسط تا شدید بعد از جراحی هستند. با این حال عوارض جانبی بدی چون خارش، تهوع، استفراغ، گیجی، بی خوابی، مشکلات تنفسی، احتباس ادراری و یبوست دارند که روی

کیفیت زندگی بیماران اثر دارند و باعث محدودیت استفاده از این داروها در بالین می شوند. از طرف دیگر منجر به استفاده از درمان های علامتی مثل داروهای ضد تهوع - استفراغ و آنتی هیستامین ها جهت کاهش این عوارض می شوند (۶،۷). مطالعات نشان داده اند که تجویز همزمان دوز پایین آنتاگونیست گیرنده اپیوئید با اپیوئیدها می تواند بروز عوارض جانبی را کاهش دهد (۸). نالوکسان یک آنتاگونیست گیرنده اپیوئید است که برای درمان اوردوز اپیوئیدها، مشکلات تنفسی و یبوست ناشی از اپیوئیدها استفاده می شود (۷). اخیراً برخی مطالعات گزارش کرده اند که ترکیب نالوکسان با اپیوئیدها ممکن است عوارض جانبی اپیوئیدها را کاهش دهد با این وجود برخی مطالعات این اثر را تأیید نمی کنند. در یک مطالعه روی ۹۰ نفر بیمار تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک، ژنگ و همکاران اثر تجویز همزمان نالوکسان و فنتانیل را در مقایسه با تجویز فنتانیل به تنهایی روی شدت درد، تهوع و استفراغ بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که دوز پایین نالوکسان می تواند اثر ضد درد فنتانیل که یک آگونیست گیرنده فنتانیل است را افزایش دهد و در مقابل میزان تهوع و استفراغ را کاهش دهد (۸). کافین و همکاران در پژوهش دیگری بیان کردند که نالوکسان می تواند عوارض جانبی اپیوئیدها را کاهش دهد (۹). در یک بررسی سپدا و همکاران گزارش کردند که دوز پایین نالوکسان به همراه مورفین باعث افزایش نیاز به اپیوئیدها برای تسکین درد شده و هیچ گونه اثری روی عوارض جانبی نداشت (۱۰). در مطالعه بیجور و همکاران نیز همین نتیجه به دست آمد (۱۱). مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر تجویز همزمان نالوکسان و مورفین روی شدت درد و میزان تهوع، استفراغ، خارش و احتباس ادراری در بیماران تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر در قالب یک کارآزمایی بالینی تصادفی بین سال‌های ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۲ انجام گرفت. کلیه بیماران نیازمند به عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک که به بیمارستان امام خمینی تهران، عرفان تهران و توحید خرم‌آباد مراجعه کرده بودند و معیارهای ورود و خروج از مطالعه را دارا بودند، در پژوهش حاضر شرکت کردند. تمام بیماران توسط یک جراح با روش لاپاروسکوپیک تحت عمل جراحی کوله سیستکتومی قرار گرفتند. پروتکل این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران تأیید شد و رضایت‌نامه کتبی از کلیه بیماران گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: موافقت بیمار، رضایت والدین (در مواقع لزوم)، وضعیت جسمی نرمال بیمار و محدوده سنی ۸۰-۱۰ سال. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: زنان باردار، بیماری‌هایی که شرایط دریافت دارو را نداشتند (مثل بیماران دارای معلولیت جسمی یا روانی یا بیماری‌هایی با کنتراندیکاسیون‌های دریافت مورفین یا نالوکسان)، بیماران دارای سابقه اختلال روانپزشکی، ناتوانی در برقراری ارتباط شفاهی، بیماری‌هایی که نیاز به داروهای ضد تهوع و استفراغ و یا آنتی‌هیستامین قبل یا بعد از جراحی دارند، بیماری‌هایی که به مخدرها یا نالوکسان آلرژی دارند. علاوه بر این افرادی که از یک ماه قبل از مطالعه و در مدت مطالعه تحت درمان دارویی بودند یا از ۷ روز قبل از مطالعه مخدر دریافت کرده‌اند از مطالعه خارج شدند.

حجم نمونه مورد مطالعه بر اساس تفاوت بیشتر از ۳۰ درصد بین دو گروه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد، ۳۳ نفر در هر گروه برآورد گردید. بیماران با استفاده از کامپیوتر به طور تصادفی به دو گروه نالوکسان و دارونما تقسیم شدند.

در ابتدای مطالعه اطلاعات دموگرافیک، اطلاعات پزشکی و سابقه جراحی‌های قبلی با استفاده از پرسشنامه به دست آمد. آماده‌سازی بیماران قبل از عمل جراحی با استفاده از میدازولام و سوفنتانیل انجام شد. بعد از ورود به اتاق عمل پروپوفول تزریقی برای القای بیهوشی و آتراکوریوم بسیلات برای شل شدن عضلات تجویز شد. سپس بیمار اینتوبه شد و گاز CO₂ با استفاده از تروکار وارد حفره شکم شد. جراحی به شکل لاپاروسکوپیک با استفاده از چهار پورت انجام گرفت. برای حفظ بیهوشی ایزوفلوران، پروپوفول و رمی‌فنتانیل استفاده شد. در پایان جراحی ایزوفلوران، پروپوفول و رمی‌فنتانیل قطع شد و نئوستیگمین و آتروپین برای برگشت بیمار تجویز شد، بیمار اکتوبه و به ریکاوری منتقل شد.

بیماران بعد از ورود به بخش PACU (Post Acute Care Unit) به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه نالوکسان، ترکیب مورفین (۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم در هر ساعت) و نالوکسان (۰/۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم در هر ساعت) و در گروه دارونما تنها مورفین (سرعت ۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم در هر ساعت) تجویز شد. محلول‌ها توسط پمپ انفوزیون مداوم به کاتتر بیماران وارد و طی ۲۴ ساعت تزریق شد. هر دو محلول توسط دکتر داروساز آماده شد و برای تولید حجم‌های مشابه در محلول نرمال سالین رقیق گردید. مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بود و کلیه بیماران و افرادی که اطلاعات را جمع‌آوری می‌کردند نسبت به نوع مداخله آگاهی نداشتند. بیماران ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از ورود به ریکاوری ارزیابی شدند و شدت درد و بروز عوارض جانبی توسط یک پرستار ثبت شد. برای ثبت درد از سیستم نمره دهی ۰ تا ۱۰ (۰= بدون درد، ۱-۳= خفیف، ۴-۷= متوسط و ۸-۱۰= شدید) استفاده شد. علاوه بر این، از بیماران خواسته شد حالت تهوع خود را از ۰-۲ (۰= هیچ، ۱= حاضر ولی قابل تحمل و ۲= شدید و غیرقابل تحمل) و

میزان خارش، استفراغ و احتباس ادراری خود را با ۰ یا ۱ (= ندارد و ۱= دارد) نمره دهند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ انجام شد. تفاوت بین متغیرهای کمی و کیفی در دو گروه به ترتیب توسط آزمون‌های t-test و کای اسکوئر مقایسه شد. مقادیر $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۶ بیمار تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی قرار گرفتند و تا ۱۶ ساعت بعد از جراحی پیگیری شدند. میانگین سن بیماران در گروه نالوکسان $43/6 \pm 12/3$ سال و در گروه دارونما $42/1 \pm 10/8$ سال بود. به ترتیب ۶۶/۷ درصد و ۶۹/۷ درصد بیماران در گروه نالوکسان و دارونما زن بودند.

شیوع تهوع ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از ورود به ریکاوری در جدول ۱ نشان داده شده است. شیوع تهوع ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از جراحی به طور معنی‌داری در گروه نالوکسان کمتر از گروه دارونما بود. در جدول ۲ شیوع استفراغ و خارش ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی گزارش شده است. شیوع استفراغ ۲ ساعت بعد از ورود به ریکاوری در گروه

نالوکسان به طور معنی‌داری کمتر از گروه دارونما بود. با گذشت زمان شیوع استفراغ در هر دو گروه کاهش یافت ولی همچنان در گروه نالوکسان کمتر از گروه دارونما بود. شیوع خارش ۲ ساعت بعد از جراحی در گروه دارونما بالاتر از نالوکسان بود ($P=0/01$). بعد از گذشت ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی موردی از خارش در گروه نالوکسان گزارش نشد ولی شیوع خارش در گروه دارونما تغییری نکرد. شیوع احتباس ادراری ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از ورود به ریکاوری در جدول ۲ نشان داده شده است. بیماران از ابتدای عمل سوند فولی داشتند و در زمان ورود به ریکاوری و ۲ ساعت بعد از آن احتباس ادراری قابل اندازه‌گیری نبود. موردی از احتباس ادراری ۴ و ۸ ساعت بعد از عمل در گروه نالوکسان دیده نشد که به طور معنی‌داری با گروه دارونما تفاوت داشت. بعد از ۸ ساعت اگر بیماران احتباس ادراری داشتند به دلیل ملاحظات اخلاقی برای آنان سوند فولی تعبیه شد.

شدت درد ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از ورود به ریکاوری در جدول ۳ نشان داده شده است. نتایج نشان دادند پس از گذشت ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از جراحی شدت درد بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

جدول ۱. شیوع تهوع ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی در دو گروه نالوکسان و دارونما

تهوع	نالوکسان			دارونما		
	نداشتند	داشتند	غیر قابل تحمل	نداشتند	قابل تحمل	غیر قابل تحمل
۲ ساعت	۲۴ (۷۲/۷)	۶ (۱۸/۲)	۳ (۹/۱)	۱۲ (۳۶/۴)	۱۷ (۵۱/۵)	۴ (۱۲/۱)
۴ ساعت	۲۷ (۸۱/۸)	۶ (۱۸/۲)	۰ (۰/۰)	۱۸ (۵۴/۵)	۱۵ (۴۵/۰)	۰ (۰/۰)
۸ ساعت	۳۲ (۹۷/۰)	۱ (۳/۰)	۰ (۰/۰)	۲۴ (۷۲/۷)	۹ (۲۷/۳)	۰ (۰/۰)
۱۶ ساعت	۳۳ (۱۰۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۲۵ (۷۵/۸)	۸ (۲۴/۲)	۰ (۰/۰)

* اختلاف معنی‌دار از نظر آماری ($P < 0.05$)

جدول ۲. شیوع استفراغ، خارش و احتباس ادراری ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی در دو گروه نالوکسان و دارونما

P value	دارونما		نالوکسان		
	داشتند	نداشتند	داشتند	نداشتند	
*۰/۰۳۲	۶ (۰/۱۸/۲)	۲۷ (۰/۸۱/۸)	۱۴ (۰/۴۲/۴)	۱۹ (۰/۵۷/۶)	استفراغ ۲ ساعت
*۰/۰۱۴	۱۵ (۰/۴۵/۵)	۱۸ (۰/۵۴/۵)	۵ (۰/۱۵/۳)	۲۸ (۰/۸۴/۸)	۴ ساعت
*۰/۰۰۵	۱۱ (۰/۳۳/۳)	۲۲ (۰/۶۶/۷)	۲ (۰/۶/۱)	۳۱ (۰/۹۳/۹)	۸ ساعت
*۰/۰۰۵	۷ (۰/۲۱/۲)	۲۶ (۰/۷۸/۸)	۰ (۰/۰/۰)	۳۳ (۰/۱۰۰)	۱۶ ساعت
					خارش
*۰/۰۱۰	۸ (۰/۲۴/۲)	۲۵ (۰/۷۵/۸)	۱ (۰/۳/۰)	۳۲ (۰/۹۷/۰)	۲ ساعت
*۰/۰۰۳	۸ (۰/۲۴/۲)	۲۵ (۰/۷۵/۸)	۰ (۰/۰/۰)	۳۳ (۰/۱۰۰)	۴ ساعت
*۰/۰۰۱	۹ (۰/۲۷/۳)	۲۴ (۰/۷۲/۷)	۰ (۰/۰/۰)	۳۳ (۰/۱۰۰)	۸ ساعت
*۰/۰۰۵	۸ (۰/۲۴/۲)	۲۵ (۰/۷۵/۸)	۰ (۰/۰/۰)	۳۳ (۰/۱۰۰)	۱۶ ساعت
					احتباس ادراری
*۰/۰۱	۶ (۰/۱۸/۲)	۲۷ (۰/۸۱/۸)	۰ (۰/۰/۰)	۳۳ (۰/۱۰۰)	۴ ساعت
*۰/۰۲	۶ (۰/۱۸/۲)	۲۷ (۰/۸۱/۸)	۰ (۰/۰/۰)	۳۳ (۰/۱۰۰)	۸ ساعت

* اختلاف معنی دار از نظر آماری (P<۰/۰۵)

جدول ۳. شدت درد ۲، ۴، ۸ و ۱۶ ساعت بعد از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی در دو گروه نالوکسان و دارونما

P value	دارونما				نالوکسان				درد
	شدید	متوسط	خفیف	بدون درد	شدید	متوسط	خفیف	بدون درد	
۰/۲۷	۴ (۰/۱۲/۱)	۱۱ (۰/۳۳/۳)	۹ (۰/۲۷/۳)	۹ (۰/۲۷/۳)	۵ (۰/۱۵/۲)	۵ (۰/۱۵/۲)	۱۵ (۰/۴۵/۵)	۸ (۰/۲۴/۲)	۲ ساعت
۰/۲۴	۸ (۰/۲۴/۲)	۱۴ (۰/۴۲/۴)	۸ (۰/۲۴/۲)	۳ (۰/۹/۱)	۳ (۰/۹/۱)	۱۳ (۰/۳۹/۴)	۱۰ (۰/۳۰/۳)	۷ (۰/۲۱/۲)	۴ ساعت
۰/۴۰	۳ (۰/۹/۱)	۹ (۰/۲۷/۳)	۱۲ (۰/۳۶/۴)	۹ (۰/۲۷/۳)	۲ (۰/۶/۱)	۴ (۰/۱۲/۱)	۱۶ (۰/۴۸/۵)	۱۱ (۰/۳۳/۳)	۸ ساعت
۰/۶۰	۰ (۰/۰/۰)	۴ (۰/۱۲/۱)	۱۸ (۰/۵۴/۵)	۱۱ (۰/۳۳/۳)	۰ (۰/۰/۰)	۲ (۰/۶/۱)	۱۵ (۰/۴۵/۵)	۱۱ (۰/۳۳/۳)	۱۶ ساعت

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان دادند که تجویز همزمان نالوکسان و مورفین در بیماران تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی می تواند بروز عوارض جانبی اویپوئیدها شامل تهوع، استفراغ، خارش و احتباس ادراری را به طور معنی داری در مقایسه با بیماران که تنها از مورفین استفاده کرده بودند، کاهش دهد. با این حال، تأثیری روی کاهش و شدت درد بعد از جراحی ندارد.

کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی یک روش استاندارد برای اختلالات کیسه صفرا است با این وجود درد بعد از این جراحی بسیار شایع است (تا ۸۰ درصد) که باعث طولانی تر شدن مدت بستری و نارضایتی بیمار می شود. یکی از بهترین ضد دردها که در تمام سنین کاربرد دارد مخدرها هستند که علیرغم عوارض آزار دهنده ای چون

تهوع و استفراغ به طور گسترده استفاده می شوند. اثرات ضد درد و عوارض جانبی اویپوئیدها وابسته به دوز است. حدود ۷۵ درصد بیماران بعد از جراحی درد متوسط تا شدید دارند که نیاز به اویپوئیدها را افزایش می دهد ولی ممکن است باعث تهوع و استفراغ بیشتری شود (۱۲). لذا با توجه به لزوم استفاده از اویپوئیدها برای کاهش درد در بیماران جراحی شده، استفاده از روش دیگری جهت کاهش عوارض جانبی اویپوئیدها لازم و ضروری است. یکی از این روش ها استفاده از آنتاگونیست های اویپوئیدی است. یکی از این آنتاگونیست ها نالوکسان است که نیمه عمر کوتاهی دارد و در صورت بروز عوارض ناخواسته به راحتی قابل کنترل است.

در مطالعه حاضر نالوکسان باعث کاهش معنی دار تهوع، استفراغ و خارش بعد از جراحی شد که این نتایج

همسو با نتایج مطالعات قبلی بود. در یک مطالعه جیا و همکاران نشان دادند که نالوکسان در سه دوز ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲ و میکروگرم به ازای کیلوگرم در ساعت همراه با ترامادول (۰/۳ میلی گرم به ازای کیلوگرم در ساعت) به طور معنی داری میزان تهوع و استفراغ بعد از جراحی مهره‌های گردن را در مقایسه با گروه کنترل که تنها ترامادول دریافت کرده بودند کاهش داد (۱۳). در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور میزان تهوع و خارش در گروه دریافت کننده ترکیب دوز بسیار پایین نالوکسان (۰/۲۵ میکروگرم به ازای کیلوگرم در ساعت) به علاوه مورفین در مقایسه با گروه دریافت کننده مورفین تنها به طور معنی داری در بیماران تحت جراحی دیسک کمر کمتر بود (۱۴). در یک مطالعه تصادفی کنترل شده تأثیر نالوکسان (۰/۱ میلی گرم)، دروپریدول (۲ میلی گرم)، دگزامتازون (۸ میلی گرم) و ترکیب آنها روی تهوع و استفراغ بعد از جراحی مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج این پژوهش نشان داد که ترکیب نالوکسان، درپریدول و دگزامتازون به طور معنی داری تهوع و استفراغ و نیاز به متوکلوپرامید بعد از جراحی را کاهش می‌دهد (۱۵). تهوع، استفراغ و خارش یکی از عوارض اوپیوئیدها است که در اثر اتصال اوپیوئیدها به G-پروتئین تحریکی (Gs) و تشکیل کمپلکس با گیرنده اوپیوئیدی μ اتفاق می‌افتد. نالوکسان از جفت شدن کمپلکس Gs و گیرنده اوپیوئیدی μ جلوگیری می‌کند و باعث کاهش تهوع، استفراغ و خارش ناشی از اوپیوئیدها می‌شود (۱۲). همچنین بیان شده است که خارش به دلیل آزاد شدن هیستامین از ماست سل‌ها و سیستم‌های سرتونرژیک رخ می‌دهد و این احتمال وجود دارد که نالوکسان با مهار آزاد شدن هیستامین از بروز خارش جلوگیری می‌کند (۱۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که احتباس ادراری در بیماران دریافت کننده نالوکسان وجود نداشت در حالی که تقریباً ۲۰ درصد بیماران در گروه دارونما از احتباس

ادراری رنج می‌بردند. مطالعات کمی اثر نالوکسان روی عملکرد مثانه را بررسی کرده‌اند و یافته‌های ما در تأیید نتایج این مطالعات بود. در یک کارآزمایی بالینی گالو و همکاران نشان دادند که دوز پایین نالوکسان در بیماران تحت جراحی ارتوپدی باعث تخلیه مکرر ادرار و کاهش باقیمانده ادرار در مثانه نسبت به گروه کنترل شد (۱۶). در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور دیگر روسو و همکاران بیان کردند که نالوکسان (۰/۱ میکروگرم به ازای کیلوگرم) می‌تواند احتباس ادراری ناشی از رمی فنانتیل را اصلاح کند (۱۷). مکانیسم احتباس ادراری ناشی از اوپیوئیدها به درستی شناخته نشده است. به نظر می‌رسد اوپیوئیدها و آگونیست‌های آن مانند مورفین با اتصال به گیرنده اوپیوئیدی μ ، روی عضلات صاف مثانه و تون اسفنکترها تأثیر می‌گذارند و منجر به عوارض بدی چون احتباس ادراری می‌شوند در حالی که نالوکسان که یک آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدی μ است، می‌تواند این اثر را خنثی کند (۱۷).

پژوهش حاضر نشان داد که نالوکسان تأثیری در کاهش درد بعد از کوله سیستم‌کتومی ندارد. این یافته در راستای نتایج برخی از مطالعات قبلی بود. در یک مطالعه موافق و همکاران اثر نالوکسان روی درد بعد از هیسترکتومی را بررسی کردند. این محققان نشان دادند که دوز پایین نالوکسان (۰/۲۵ میکروگرم به ازای کیلوگرم در ساعت) تأثیری روی شدت درد بعد از جراحی ندارد (۱۸). در پژوهش دیگری توسط جیا و همکاران اثر دوز پایین نالوکسان روی عوارض ترامادول بررسی شد. این مطالعه روی ۸۰ بیمار تحت جراحی مهره‌های گردن انجام گرفت و نالوکسان در دوزهای ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ میکروگرم به ازای کیلوگرم در ساعت همراه با ترامادول (۰/۳ میلی گرم به ازای کیلوگرم در ساعت) داده شد و شدت درد ارزیابی شد. در مقایسه با گروه کنترل آرام‌بخشی به طور معنی داری در گروه‌های دریافت کننده نالوکسان

یافته‌های مطالعه سپدا و همکاران با مطالعه حاضر و سایر مطالعات قبلی احتمالاً به دلیل بالاتر بودن دوز دریافتی نالوکسان در این مطالعه نسبت به سایر مطالعات می‌باشد. بر خلاف مطالعات مذکور، اخیراً در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور فیروزیان و همکاران اثر دوز بسیار پایین نالوکسان (۰/۲۵ میکروگرم به ازای کیلوگرم در ساعت) به همراه مورفین در مقایسه با مورفین به تنهایی را روی شدت درد در بیماران تحت جراحی دیسک کمر بررسی کردند و نشان دادند که تجویز نالوکسان باعث کاهش معنی‌دار شدت درد و نیاز به مورفین شد (۱۴).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز همزمان نالوکسان و مورفین در بیماران تحت کوله سیستمیک لاپاروسکوپی به طور معنی‌داری عوارض ناشی از اوپیوئیدها شامل تهوع، استفراغ، خارش و احتباس ادراری را در مقایسه با مورفین به تنهایی کاهش می‌دهد ولی تأثیری بر شدت درد بعد از جراحی ندارد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از تمامی کسانی که به نحوی ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

کمتر بود ولی شدت درد بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۳). نتایج یک مطالعه بالینی کنترل شده نشان داد که مصرف دوز پایین نالوکسان به همراه رمی‌فنتانیل تأثیری روی شدت درد بعد از جراحی تیروئید ندارد (۱۹). نتایج مشابهی در مطالعات بیجور و همکاران (۱۱) و بلاک و همکاران (۲۰) که از دوز پایین نالوکسان به همراه مورفین برای کاهش درد استفاده کرده بودند به دست آمد. با این حال، سپدا و همکاران در یک مطالعه روی ۱۶۶ بیمار (۶۵-۱۸ ساله) جراحی شده نشان دادند که گروه دریافت کننده ترکیب نالوکسان (۰/۵۷ میکروگرم به ازای کیلوگرم در ساعت) و مورفین شدت درد بیشتر و نیاز بالاتری به اوپیوئیدها برای تسکین درد در مقایسه با گروه دریافت کننده مورفین داشتند (۱۰). اوپیوئیدها با اتصال به کمپلکس G-پروتئین مهارری (Gi/o) و گیرنده اوپیوئیدی μ از آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی از نورون‌های گیرنده درد جلوگیری می‌کنند و باعث تسکین درد می‌شوند. بررسی‌ها نشان داده‌اند که اثر نالوکسان روی درد وابسته به دوز است به این صورت که دوز بالای نالوکسان اثر ضد درد اوپیوئیدها را کاهش می‌دهد و باعث افزایش درد می‌شود، در حالی که دوز پایین نالوکسان نیاز به اوپیوئیدها را افزایش نمی‌دهد (۲۱، ۲۲). عدم همخوانی

References

1. Das NT, Deshpande C. Effects of Intraperitoneal Local Anaesthetics Bupivacaine and Ropivacaine versus Placebo on Postoperative Pain after Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomised Double Blind Study. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(7): UC08-UC12.
2. Karaca O, Pinar HU, Turk E, Dogan R, Ahiskalioglu A, Solak SK. Effects of Single-Dose Preemptive Pregabalin and Intravenous Ibuprofen on Postoperative Opioid Consumption and Acute Pain after Laparoscopic Cholecystectomy. *J Invest Surg.* 2017; 8(3): 1-7.
3. Chung JW, Kang KS, Park SH, Kim CS, Chung JH, Yoo SH, et al. Effect of intraperitoneal CO2 concentration on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg Treat Res.* 2017; 93(4): 181-185.
4. Faiz SHR, Seyed Siamdoust SA, Rahimzadeh P, Houshmand L. An investigation into the effect of depth of anesthesia on postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy surgery: a double-blind clinical trial. *J Pain Res.* 2017; 10: 2311-2317.
5. Zhu J, Xie H, Zhang L, Chang L, Chen P. Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2018; 49: 1-9.
6. Wang L, Dong Y, Zhang J, Tan H. The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and postoperative nausea and vomiting following laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(37): e8007.
7. He F, Jiang Y, Li L. The effect of naloxone treatment on opioid-induced side effects: A meta-analysis of randomized and controlled trails. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(37): e4729.
8. Zheng J, Han W, Han XD, Ma XY, Zhang P. Effect of naloxone on intravenous fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(48): e5074.
9. Coffin PO, Behar E, Rowe C, Santos GM, Coffa D, Bald M, et al. Nonrandomized Intervention Study of Naloxone Coprescription for Primary Care Patients Receiving Long-Term Opioid Therapy for Pain. *Ann Intern Med.* 2016; 165(4): 245-252.
10. Cepeda MS, Africano JM, Manrique AM, Fragoso W, Carr DB. The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the postoperative period. *Pain.* 2002; 96(1-2): 73-79.
11. Bijur PE, Schechter C, Esses D, Chang AK, Gallagher EJ. Intravenous bolus of ultra-low-dose naloxone added to morphine does not enhance analgesia in emergency department patients. *J Pain.* 2006; 7(2): 75-81.
12. Barrons RW, Woods JA. Low-Dose Naloxone for Prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2017; 37(5): 546-554.

13. Jia DL, Ni C, Xu T, Zhang LP, Guo XY. A small-dose naloxone infusion alleviates nausea and sedation without impacting analgesia via intravenous tramadol. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123(13): 1695-1698.
14. Firouzian A, Gholipour Baradari A, Alipour A, Emami Zeydi A, Zamani Kiasari A, Emadi SA, et al. Ultra-low-dose Naloxone as an Adjuvant to Patient Controlled Analgesia (PCA) With Morphine for Postoperative Pain Relief Following Lumbar Discectomy: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2018; 30(1): 26-31.
15. Kasagi Y, Hayashida M, Sugawara Y, Kikuchi I, Yamaguchi K, Okutani R, et al. Antiemetic effect of naloxone in combination with dexamethasone and droperidol in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. *J Anesth*. 2013; 27(6): 879-884.
16. Gallo S, DuRand J, Pshon N. A study of naloxone effect on urinary retention in the patient receiving morphine patient-controlled analgesia. *Orthop Nurs*. 2008; 27(2): 111-115.
17. Rosow CE, Gomery P, Chen TY, Stefanovich P, Stambler N, Israel R. Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82(1): 48-53.
18. Movafegh A, Shoeibi G, Ansari M, Sadeghi M, Azimaraghi O, Aghajani Y. Naloxone infusion and post-hysterectomy morphine consumption: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012; 56(10): 1241-1249.
19. Koo CH, Yoon S, Kim BR, Cho YJ, Kim TK, Jeon Y, et al. Intraoperative naloxone reduces remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia but not pain: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2017; 119(6): 1161-1168.
20. Block L, Lundborg C, Bjersing J, Dahm P, Hansson E, Biber B. Ultralow Dose of Naloxone as an Adjuvant to Intrathecal Morphine Infusion Improves Perceived Quality of Sleep but Fails to Alter Persistent Pain: A Randomized, Double-blind, Controlled Study. *Clin J Pain*. 2015; 31(11): 968-975.
21. Sposito JA, Habib AS. Low-dose naloxone infusion for the treatment of intractable nausea and vomiting after intrathecal morphine in a parturient. *Int J Obstet Anesth*. 2010; 19(1): 119-121.
22. Springborg AD, Jensen EK, Taylor BK, Werner MU. Effects of target-controlled infusion of high-dose naloxone on pain and hyperalgesia in a human thermal injury model: a study protocol: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with an enriched design. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(46): e5336.

Effect of Low-Dose Naloxone on Pain Severity and Side Effects of Opioids on Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy

Toolabi K^{*1}, Moazamipur A², Karvandian K³, Dehpour AR⁴

1. Assistance Professor, Department of Surgery, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, tolabika@tums.ac.ir.

2. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Assistance Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4. Full Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 10 Jun 2018 **Accepted:** 3 March 2018

Abstract

Background : Previous studies have assessed the effect of naloxone on pain severity and its side effects of opioids however, their results are inconsistent. The study was designed to determine effect of low-dose naloxone on pain, nausea, vomiting, pruritus and urine retention on the patients who are undergoing laparoscopic cholecystectomy.

Materials and Methods: In this study 60 patients who needed laparoscopic cholecystectomy participated and were divided into two groups: naloxone (0.25 mg/kg/h naloxone plus 20 mg/kg/h morphine) and placebo (20 mg/kg/h morphine). Patients were evaluated 2, 4, 8, and 16 hours after surgery and the severity of pain and its side effects including nausea, vomiting, pruritus and urine retention were recorded by a nurse.

Results: Prevalence of nausea, vomiting, pruritus and urine retention in naloxone group was significantly lower than placebo 2, 4, 8, and 16 hours after surgery. There was no significant difference on pain severity between the two groups.

Conclusion: Our results indicated that naloxone administration significantly decreased the side effects of opioid including nausea, vomiting, pruritus and urine retention with no effect on pain severity.

Keywords: Naloxone, Morphine, Laparoscopic cholecystectomy, Pain, Vomiting.

***Citation:** Toolabi K, Moazamipur A, Karvandian K, Dehpour AR. Effect of Low-Dose Naloxone on Pain Severity and Side Effects of Opioids on Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Yafte*. 2018; 20(1):123-132.