

بررسی تاثیر پروفیلاکتیک تزریق عضلانی پرومتازین بر خارش ناشی از مورفین اینتراتکال در جراحی‌های سزارین

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۶/۲۵ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۷/۰۲ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۹/۲۵ آنلاین: ۱۳۹۷/۱۰/۰۵

آرمان طاهری^۱

محمد حسینی^{۱*}

حسین چایچی نخبجیر^۲

۱- گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه پزشکی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- گروه پرستاری و مامایی، بیمارستان بهمن، تهران، ایران.

زمینه و هدف: بر اساس مطالعات انجام گرفته، استفاده از مورفین اینتراتکال جهت عمل سزارین، روش استاندارد طلایی جهت القای بی‌دردی مناسب معرفی گردیده است. باین وجود، این شیوه عوارض جانبی مختلفی مانند تهوع و استفراغ، احتباس ادراری، دپرسیون تنفسی و به‌ویژه خارش را به‌ذنبال دارد. در این مطالعه برآنیم تا تاثیر پروفیلاکتیک پرومتازین عضلانی را بر عوارض ناشی از مورفین اینتراتکال، به‌ویژه خارش را مورد بررسی قرار دهیم. **روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی گذشته‌نگر، داده‌های پرونده‌های پزشکی ۲۰۰۰ زن باردار کاندید سزارین در بیمارستان بهمن تهران، بین سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۲ در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. گروه اول زنانی بودند که جهت سزارین، با استفاده از مورفین اینتراتکال بدون دریافت پرومتازین تحت بی‌حسی اسپینال قرار گرفته بودند (گروه کنترل)، و گروه دیگر زنان بارداری که افزون‌بر دریافت مورفین اینتراتکال، ۲۵ mg پرومتازین عضلانی پس از بی‌حسی اسپینال دریافت داشته‌اند (گروه پرومتازین). در پی آن، داده‌های گردآوری شده وارد SPSS software, version 22 IBM (SPSS, Armonk, NY, USA) شده و از نظر بروز و شدت خارش، درد و همچنین بروز تهوع و استفراغ در این دو گروه و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: بروز تهوع ($P=0/025$) و استفراغ ($P=0/046$) اختلاف معناداری بین دو گروه مورد مطالعه داشته است. میانگین شدت درد براساس معیار Numeric rating scale (NRS) در دو گروه برابر بود. بروز عارضه‌ی خارش از نظر آماری در دو گروه برابر بوده است ($P=0/302$)، اما شدت خارش تفاوت آماری آشکاری بین دو گروه داشت ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، استفاده‌ی پروفیلاکتیک از داروی پرومتازین عضلانی به‌میزان ۲۵ mg تاثیری در بروز خارش ندارد، اما می‌تواند بر عوارض ناخواسته مورفین اینتراتکال از جمله کاهش بروز تهوع و استفراغ و نیز کاهش محسوس شدت خارش و همچنین عدم تداخل با فعالیت بی‌دردی مورفین اینتراتکال سودمند باشد.

کلمات کلیدی: جراحی سزارین، مورفین، پرومتازین، خارش، تزریق اسپینال.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی (ره)، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه پزشکی.
تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۵۷۶
E-mail: mohammad0.0hosseini@yahoo.com

مقدمه

و درد نیز می‌تواند در شیردهی تداخل ایجاد نماید.^۱ تزریق مورفین اینتراتکال جهت القای بی‌دردی طولانی پس از عمل سزارین کاربرد شایعی دارد،^{۲-۴} باین وجود این روش دارای عوارض جانبی از جمله تهوع، استفراغ، خارش، احتباس ادراری^۵ و در موارد نادری دپرسیون تنفسی^۶ می‌باشد.

القای بی‌دردی مناسب پس از زایمان بسیار با اهمیت است، چراکه تاثیر بسزایی بر روی تحرک و شیردهی مادر پس از زایمان دارد. افزون‌براین پوزیشن ضد درد و اختلالات هورمونی ناشی از استرس

مورفین اینتراتکال برای بهبود اثرات بی‌دردی آن و همچنین جلوگیری و رفع عوارض جانبی مورفین اینتراتکال و به‌ویژه خارش ناشی از آن باشد. در این مطالعه برآنیم تا با بررسی میزان اثربخشی تزریق پروپولاکسی عضلانی پرومتازین جهت جلوگیری یا کاهش شدت عارضه خارش در پی دریافت مورفین اینتراتکال جهت بی‌دردی پی برده و بدین‌وسیله سطح رضایت بیماران از درمان و بی‌دردی را افزایش و مدت بستری و نیاز به دارو را برای آن‌ها کاهش دهیم.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی بین سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۲ با بررسی پرونده زنانی که جهت سزارین الکتیو به بیمارستان بهمن تهران مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. تمامی داده‌های مورد نیاز این پژوهش توسط یک نفر پژوهش‌گر و با کسب اجازه از متخصص بیهوشی و از پایگاه داده بدون نام بیماران گردآوری شد و در تمامی مراحل اصول اخلاقی و رازداری مدنظر بوده است.

بیماران در دو گروه ۱۰۰۰ نفری مورد بررسی قرار گرفتند. دسته اول بیمارانی بودند که بین سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۰ مراجعه نموده و با روش Intrathecal anesthesia با مورفین تحت بی‌حسی اسپینال قرار گرفته و داروی پرومتازین عضلانی دریافت نکردند و دسته دوم بیمارانی که بین سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۲ مراجعه نموده و به‌همراه Intrathecal anesthesia، پرومتازین عضلانی دریافت داشته‌اند.

معیارهای ورود به پژوهش به‌طورکلی شامل تمامی بیماران بارداری که تحت عمل جراحی سزارین قرار گرفته و Society of Anesthesiologists (ASA) I-II داشته‌اند و بیماری شناخته شده‌ی کلیوی، کبدی، اتوایمیون، نورولوژیک، سایکولوژیک، دیابت (غیرحاملگی) یا جلدی نداشته و کورتون یا داروهای ضد حساسیت دریافت نمی‌کردند. بیمارانی که داده‌های پرونده‌ی آن‌ها ناقص یا مخدوش بود یا در ادامه‌ی بستری به هر دلیل تحت بیهوشی رژیونال یا عمومی و جراحی مجدد قرار گرفتند، همچنین در طول بستری دچار عوارض کلیوی یا کبدی شده یا به داروها، چسب‌ها یا مواد ضدعفونی‌کننده واکنش جلدی داده باشند، از مطالعه حذف شدند. تمامی بیماران گروه اول، پس از ورود به اتاق عمل توسط متخصص بیهوشی ویزیت شده و پس از توضیح کامل درباره‌ی انواع

خارش یکی از شایع‌ترین عوارض ناخواسته استفاده از تزریق مورفین اینتراتکال با شیوعی بین ۳۰ تا ۱۰۰٪ است.^۶ همچنین خارش تنها عارضه‌ای است که وابسته به دوز مورفین مورد استفاده می‌باشد.^۱ خارش بیماران به‌صورت احساس ناخوشایند و نیاز به خراشیدن بدن بیشتر در نواحی اطراف چشم‌ها، بینی، گونه‌ها، پلک‌ها، گردن و نواحی فوقانی قفسه‌سینه و بازوها تظاهر می‌یابد.^۸

مکانیسم دقیق ایجاد خارش به‌دنبال دریافت مورفین اینتراتکال ناشناخته است و گمان می‌رود عواملی از جمله تداخل بین استروژن‌ها و گیرنده‌های اپیویدی، عامل شیوع بالای عارضه خارش ناشی از تزریق مورفین اینتراتکال در زنان باردار باشد.^۹ روش‌های بسیاری جهت جلوگیری یا بهبود شدت خارش بیماران پیشنهاد و آزمایش گردیده، از جمله استفاده از اوندانسترون که اغلب تاثیر بسزایی نداشته است^{۱۰،۱۱} و این عارضه همچنان به‌عنوان یکی از عوامل کاهش رضایت بیماران پس از دریافت مورفین اینتراتکال مطرح می‌باشد.^۱ پرومتازین دارویی از مشتقات فنوتیازین است که دارای اثرات آنتی‌هیستامینیک، سلداتیو، ضد تهوع و استفراغ و آنتی‌کولینرژیک می‌باشد. اثرات کلینیکی پرومتازین، کمابیش پس از ۲۰ دقیقه از تزریق داخل عضلانی نمایان شده و بین چهار تا شش ساعت ادامه می‌یابد که ممکن است تا ۱۲ ساعت هم ادامه داشته و نیمه عمر آن در تزریق عضلانی $9/8 \pm 3/4$ ساعت گزارش شده، در کبد متابولیزه و متابولیت‌های آن از طریق ادرار دفع می‌شود. به‌عنوان درمان همراه برای ضددردها، برای کنترل درد پس از عمل، تسکین قبل و در حین زایمان و پس از عمل خانم‌های باردار، به‌همراه داروهای بیهوشی و ضددرد جهت کاهش نیاز به داروی مخدر، بیشتر جهت کنترل درد کاربرد دارد.^{۱۲} تزریق پرومتازین در مواردی مانند کودکان زیر دو سال به‌علت ریسک دپرسیون تنفسی، بیماران در وضعیت کوما، تزریق داخل شریانی به‌علت خطر صدمات بافتی و ایجاد گانگرن، تزریق زیرجلدی و در موارد حساسیت پیشین به پرومتازین یا سایر داروهای فنوتیازین‌ها منع مصرف دارد.^{۱۳}

از جمله مکانیسم اثر مشتقات فنوتیازین، رقابت با هیستامین برای رسپتورهای H1 و اثر بلاک موسکارتینی است که مسبب احتمالی فعالیت ضد تهوع و استفراغ می‌گردد.^{۱۳} با توجه به اثرات پرومتازین از جمله ایجاد سدیشن، ضد تهوع و استفراغ و تاثیر رقابتی آن بر روی رسپتورهای H1، گمان می‌رود که این دارو همراه مناسبی جهت

زنان شرکت‌کننده در این مطالعه میسر نگردید. در تمام مدت زمان عمل و پس از آن در بخش ریکاوری، بیمار تحت پالس‌اکسی‌متری و بررسی اشباع اکسیژن خونی و مراقبت کامل از نظر ایجاد دپرسیون تنفسی، قرار داشتند. پس از انتقال افراد از اتاق عمل به بخش ریکاوری و پس از انجام اقدامات اولیه و Stable بودن آنان (به‌طور متوسط کمتر از یک‌ساعت پس از عمل) بیمار تحت بررسی اولیه جهت بروز و شدت درد، خارش، تهوع و استفراغ قرار گرفت و این فرآیند در ساعت‌های ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از عمل تکرار گردید و داده‌های کلی بیمار پس از پایان کار و ترخیص وی، در پرونده‌ی آنان در بیمارستان ثبت گردید.

در صورت خارش شدید و نیاز به درمان، به بیماران آمپول کلرفنیرامین ۱ mg به‌صورت زیرجلدی و در صورت عدم پاسخ، نالوکسان به‌صورت Incremental dose تجویز گردید. در صورت بروز تهوع و یا استفراغ شدید نیازمند مداخله درمانی، آمپول اوندانسترون ۴ mg داخل وریدی تجویز گردید و در صورت بروز درد شدید ادامه‌دار و نیازمند درمان، آمپول آپوتل ۱ g تجویز گردید. بیشتر بیماران پس از ۲۴ ساعت از سزارین از بیمارستان ترخیص گردیدند و در صورتی که بودن به‌دلیل هرگونه عارضه عمل جراحی یا نیاز به جراحی مجدد یا وجود بیماری قابل توجه در بیمارستان ادامه یافت، از مطالعه حذف گردید. داده‌های گردآوری‌شده وارد SPSS (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) software, version 22 شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

پس از گردآوری داده‌ها و بررسی‌های تکمیلی، ۲۰۰۰ زن باردار در دو گروه ۱۰۰۰ نفره‌ی کنترل و گروه دریافت‌کننده‌ی پرومتازین عضلانی شرکت داده شدند. اهداف اصلی این مطالعه بررسی وضعیت بروز عارضه خارش و نیز شدت آن در طی ۲۴ ساعت پس از سزارین در بین دو گروه مورد مطالعه و تعیین وضعیت اثربخشی تزریق پروفیلاکتیک پرومتازین عضلانی بر جلوگیری از بروز و یا کاهش شدت عارضه خارش ناشی از تزریق مورفین اینتراتکال جهت بی‌دردی در زنان کاندید سزارین بوده است. بروز خارش به‌صورت ایجاد این عارضه در طول ۲۴ ساعت پس

روش‌های بیهوشی و بی‌دردی برای انجام سزارین و مزایا و عوارض هریک از روش‌ها، به‌طور آگاهانه نوع روش بیهوشی را انتخاب نموده‌اند. تمامی زنان ۵۰۰ ml نرمال‌سالین به‌عنوان Pre-hydration و ۱ g سفازولین وریدی به‌عنوان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی دریافت کردند.

پس از انتخاب روش بلوک نوروآکسیال (اسپینال)، برای آن‌ها در حالت نشسته پرپ و درپ انجام گرفت و با سوزن اسپینال شماره ۲۶ (Dr. Japan Co., Tokyo, Japan) از محل L4/L5 یا L5/S1 با یک بار انجام (Try)، توسط یک متخصص بیهوشی، اسپینال آنستزی انجام گردید. داروی تزریق شده ۲/۷ ml از مخلوط دارویی (زایلوکابین ۰/۵٪ و مارکابین ۰/۵٪ و مورفین سولفات ۰/۵٪ به‌میزان ۰/۴ ml معادل تقریبی ۱۵۰ µg (Daru Pakhsh Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) بوده است. پس از تزریق، بیمار بلافاصله به‌حالت سوپاین قرار گرفته و متوکلوپرامید (Caspian Tamin Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) داخل وریدی ۱۰ mg تزریق گردیده است.

در زنان گروه دوم، افزون‌بر تمامی مراحل انجام‌شده در گروه اول، ۲۵ mg پرومتازین (Caspian Tamin Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) داخل عضلانی (عضله‌ی دلتوئید) تجویز شد. بیماران در هر دو گروه جهت پیشگیری از تهوع و استفراغ، متوکلوپرامید داخل وریدی دریافت داشته‌اند و هیچ داروی ضد استفراغ یا پروکتیک دیگری مصرف نشده است. همه بیماران در دو گروه تحت مانیتورینگ ECG، پالس‌اکسیمتری، درجه هوشیاری، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و فشار خون، هر دو دقیقه قرار گرفته و پس از خروج جنین که کمابیش کمتر از ۱۰ دقیقه انجام می‌شد، اکسی‌توسین ۰/۴٪ وریدی انفوزیون گردید. جهت بررسی وضعیت درد بیمار پس از عمل، از معیار استاندارد Numeric rating scale (NRS) استفاده گردید که با پرسش از بیمار و مشاهده نمودار تصویری، به‌شدت درد خود از صفر (بدون درد) تا ۱۰ شدیدترین درد ممکن، امتیاز می‌داد.

شدت خارش با پرسش از بیمار به‌صورت نداشتن خارش، خارش خفیف، خارش متوسط، خارش شدید (نیازمند درمان ضد خارش) بررسی گردید. در مورد وضعیت احساس تهوع و استفراغ، با پرسش از بیماران، بود یا نبود این موارد بررسی گردید. همچنین به‌دلیل گذاشتن کاتتر ادراری فولی برای تمامی زنانی که تحت سزارین در این مرکز قرار گرفتند، بررسی وضعیت احتباس ادراری در

بر این اساس داده‌های حاصل از بررسی دو گروه طی ۲۴ ساعت، در گروه کنترل ۹۰۵ از ۱۰۰۰ زن بروز خارش را تجربه کردند (۹۰/۵٪)، و در مقابل ۹۵ (۹/۵٪) افراد شکایتی از هیچ‌گونه خارش طی ۲۴ ساعت نداشته‌اند. از سوی دیگر در گروه پرومتازین ۸۹۰ نفر از ۱۰۰۰ نفر مورد مطالعه در این گروه طی ۲۴ ساعت درجاتی از خارش را تجربه نموده‌اند (۸۹٪)، و ۱۱۰ از ۱۰۰۰ نفر (۱۱٪) هیچ‌گونه خارش را طی ۲۴ ساعت پس از جراحی سزارین تجربه نکرده‌اند (P=۰/۳۰۲). همچنین به‌طور کلی از مجموع ۲۰۰۰ نفر، ۱۷۹۵ زن (۸۹/۷۵٪) بدون در نظر گرفتن دریافت یا عدم دریافت دارو جهت جلوگیری از خارش، درجاتی از بروز خارش را تجربه نمودند (جدول ۲).

از سزارین گزارش گردیده است. شدت خارش به‌صورت شدیدترین شدت خارش، که هر شخص حداقل یک نوبت طی ۲۴ ساعت تجربه نموده، گزارش گردیده است. شدت خارش به‌صورت وضعیت خارش خفیف (Mild)، خارش متوسط (Moderate) و خارش شدید (Severe) بر اساس پرسش از بیمار و وضعیت بالینی وی، گزارش گردیده است. میانگین سن زنان باردار، هفته‌ی بارداری (Gestational week)، میانگین طول زمان ورود بیمار به اتاق عمل تا پایان اقامت در ریکاوری (Duration of surgery) و میانگین Body mass index (BMI) زنان باردار در دو گروه کنترل و دریافت‌کننده‌ی پرومتازین تفاوت چندانی نداشت (جدول ۱).

جدول ۱: میانگین سن بارداری، هفته بارداری، طول زمان ورود به اتاق عمل تا پایان ریکاوری (مدت عمل) و میانگین BMI در دو گروه کنترل و دریافت‌کننده‌ی پرومتازین

P	گروه کنترل (انحراف معیار ± میانگین)	گروه پرومتازین (انحراف معیار ± میانگین)	
۰/۱۱	۳۰/۰۱۱ ± ۴/۵۲۰۳	۳۰/۳۳۷ ± ۴/۳۹۱۰	سن (سال)
۰/۳۴	۸۳/۵۷۵ ± ۱۶/۱۰۴۵	۸۴/۲۴۰ ± ۱۶/۱۹۲۱	مدت عمل (دقیقه)
<۰/۳۸	۲۶/۰۷۱ ± ۱/۰۹۶۴	۲۶/۱۱۴ ± ۱/۱۳۰۵	توده‌ی بدنی (kg/m ²)
<۰/۴۹	۳۸/۶۴۲ ± ۰/۵۸۳۲	۳۸/۶۲۵ ± ۰/۵۷۸۵	هفته‌ی بارداری

P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: بررسی بروز خارش در دو گروه کنترل و دریافت‌کننده‌ی پرومتازین

P	کل جمعیت	گروه کنترل (تعداد (درصد))	گروه پرومتازین (تعداد (درصد))	بروز خارش
<۰/۰۰۱	۱۷۹۵	۹۰۵ (۹۰/۵)	۸۹۰ (۸۹)	داشتن خارش
	۲۰۵	۹۵ (۹/۵)	۱۱۰ (۱۱)	نداشتن خارش

P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: بررسی شدت خارش در دو گروه کنترل و دریافت‌کننده‌ی پرومتازین

P	گروه کنترل (تعداد (درصد))	گروه پرومتازین (تعداد (درصد))	شدت خارش
<۰/۰۰۱	۷۲ (۰/۸)	۶۵۶ (۷۳/۷)	خفیف
	۳۶۲ (۴۰)	۱۹۵ (۲۱/۹)	متوسط
	۴۷۱ (۵۲)	۳۹ (۴/۴)	شدید
	۹۰۵	۸۹۰	کل جمعیت

P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

بحث

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد، تفاوت معناداری بین گروه کنترل و پرومتازین در وضعیت بروز خارش پس از دریافت مورفین ایتراکتال جهت عمل سزارین، وجود ندارد. همچنین به‌طور کلی از مجموع ۲۰۰۰ زن وارد شده در این مطالعه ۱۷۹۵ (۸۹/۷۵٪) بدون در نظر گرفتن دریافت یا عدم دریافت دارو جهت جلوگیری از خارش، درجاتی از عارضه خارش را در پی سزارین با بی‌دردی از طریق تزریق مورفین ایتراکتال، تجربه نموده‌اند که این امر در مطالعه کنونی نیز گستردگی بروز این عارضه و نیاز به توجه به آن را پررنگ‌تر می‌سازد. به‌طور کلی در بررسی‌هایی که توسط مطالعات مختلف انجام گردیده، بروز خارش در زنانی که جهت القای بی‌دردی برای عمل سزارین از مورفین ایتراکتال با دوزهای متفاوت استفاده نموده‌اند، بین ۳۰ تا ۱۰۰٪ گزارش گردیده است.^{۱۵ و ۱۴}

از نظر بروز خارش، نتایج مطالعه کنونی با بسیاری از مطالعات پیشین صورت گرفته همخوانی دارد، از جمله در مطالعه‌ای که توسط Luthman و همکاران در دو گروه انجام گردید، نتایج نشان داد که بروز این عارضه در گروه کنترل به نتایج مطالعه ما بسیار نزدیک است.^{۱۶} در مطالعه Lee و همکاران، ۶۰ زن باردار که جهت سزارین ۱۵۰ mg مورفین ایتراکتال دریافت کردند، ۹۵٪ افراد در هر دو گروه درجاتی از بروز خارش را تجربه نموده‌اند که نزدیکی بسیاری به نتایج مطالعه ما دارد.^{۱۷} در نهایت تصور می‌شود، بروز خارش در بیشتر مطالعات صورت گرفته با مطالعه ما همخوانی دارد. با این وجود، از آن‌جا که خارش عارضه‌ای است که وابسته به دوز مورفین مورد استفاده می‌باشد^۱ و در برخی مطالعات از دوز کمتری از مورفین نسبت به مطالعه ما استفاده شده، بروز کمتر این عارضه در برخی مطالعات وابسته به این عامل باشد.

از نظر تاثیر پرومتازین بر خارش ناشی از مورفین مطالعات اندکی انجام گرفته است. در پژوهشی که توسط Horta و همکاران با عنوان بررسی اثر پیشگیرانه دوپروتیدول، آیزاپید، پروپوفول و پرومتازین بر خارش ناشی از مورفین ایتراکتال انجام پذیرفت، نتایج نشان داد که تزریق پرومتازین تاثیر چندانی در پیشگیری از بروز خارش ندارد که نتایج با مطالعه ما همخوانی دارد.^{۱۸}

در مطالعه‌ای دیگر که توسط Eldor و همکاران جهت بررسی اثر

در مورد شدت خارش در بررسی صورت گرفته نتایج زیر حاصل گردید: در گروه کنترل، در بین ۹۰۵ نفر که خارش را تجربه نموده‌اند، ۷۲ نفر (۸٪) خارش خفیف، ۳۶۲ نفر (۴۰٪) خارش متوسط و ۴۷۱ نفر (۵۲٪) خارش شدید را تجربه نمودند. از سوی دیگر در گروه پرومتازین، در بین ۸۹۰ نفر که خارش را تجربه نموده‌اند، ۶۵۶ نفر (۷۳/۷٪) افراد خارش خفیف، ۱۹۵ نفر (۲۱/۹٪) خارش متوسط و ۳۹ نفر (۴/۴٪) خارش شدید را تجربه نمودند (جدول ۳). (P=۰/۰۰۱)

در بررسی صورت گرفته در باب وضعیت بروز تهوع در زنان باردار که جهت بی‌حسی سزارین از مورفین ایتراکتال استفاده نموده‌اند، نتایج به‌صورت بروز تهوع، حداقل یک نوبت در طول ۲۴ ساعت گزارش گردیده است. بدین ترتیب که در گروه کنترل در طول ۲۴ ساعت، ۱۵۰ از ۱۰۰۰ نفر (۱۵٪) حداقل یک‌بار بروز تهوع را تجربه کرده‌اند. در این میان ۸۵۰ از ۱۰۰۰ نفر (۸۵٪) شکایتی از تهوع نداشتند. در گروه دریافت‌کننده پرومتازین عضلانی طی ۲۴ ساعت، ۱۱۵ از ۱۰۰۰ نفر (۱۱/۵٪) حداقل یک نوبت، دچار عارضه تهوع گردیده‌اند و در مقابل ۸۸۵ از ۱۰۰۰ نفر (۸۸/۵٪) شکایتی از بروز تهوع در طی ۲۴ ساعت نداشته‌اند (P=۰/۰۲۵).

در مورد بروز استفراغ، نتایج به‌صورت بروز آن حداقل یک نوبت، در طول ۲۴ ساعت مطالعه گزارش گردیده است. بدین ترتیب که در گروه کنترل در طول ۲۴ ساعت ۲۹ نفر از ۱۰۰۰ زن مورد مطالعه در این گروه (۲/۹٪) حداقل یک‌بار استفراغ را تجربه کرده‌اند. در این میان ۹۷۱ از ۱۰۰۰ مورد (۹۷/۱٪) شکایتی از استفراغ نداشتند. در گروه دریافت‌کننده پرومتازین عضلانی، طی ۲۴ ساعت، ۱۵ از ۱۰۰۰ مورد (۱/۵٪) حداقل یک نوبت، دچار عارضه استفراغ گردیدند و در مقابل ۹۸۵ از ۱۰۰۰ نفر (۹۸/۵٪) شکایتی از بروز استفراغ در طی ۲۴ ساعت نداشته‌اند (P=۰/۰۴۶).

شدت درد بصورت میانگین درد افراد، بین صفر تا ۱۰، در طول ۲۴ ساعت گزارش گردیده است. بدین ترتیب مشخص گردید که میانگین شدت درد در گروه کنترل ۲/۱۲۵ و در گروه پرومتازین ۲/۱۴۳ از ۱۰ بوده است (P=۰/۰۴۶) که نشان می‌دهد تفاوت آماری معنادار در این دو گروه وجود ندارد. در پایان، هیچ موردی از دپرسیون تنفسی در گروه‌های مورد بررسی در طول ۲۴ ساعت گزارش نگردید.

پرومتازین عضلانی در پیشگیری از خارش ناشی از مورفین اسپاینال انجام گرفته، نتایج نشان داد، هیچ‌یک از بیماران در گروه دریافت‌کننده‌ی پرومتازین عضلانی طی ۲۴ ساعت دچار خارش نگردیده‌اند و در مقابل هفت بیمار در گروه کنترل دچار خارش شدید نیازمند درمان گردیده‌اند ($P=0/047$). در نهایت این مطالعه تزریق ۲۵ mg پرومتازین عضلانی را روش تاثیرگذاری جهت جلوگیری از بروز خارش ناشی از دریافت مورفین اپیدورال دانسته است.^{۱۹} قابل مشاهده است که تفاوت آشکاری بین نتایج این مطالعه و پژوهش ما وجود دارد، هرچند جمعیت بسیار کم مورد بررسی در این مطالعه می‌تواند در این نتیجه‌گیری موثر بوده باشد.

در مطالعه Slappendel و همکاران که نتیجه درمان استاندارد با پرومتازین پس از تزریق مورفین ایتراکتال با دوزهای مختلف در چهار گروه پس از جراحی‌های هیپ بر خارش را ارزیابی کردند، نتایج نشان داد، بروز خارش همچنان پس از تزریق حتی دوزهای پایین مورفین ایتراکتال اتفاق می‌افتد، اما پس از مصرف پرومتازین ۲۵ mg به صورت عضلانی، ناپدید می‌گردد که نتایج از نظر بروز خارش با مطالعه ما همخوانی ندارد.^{۲۰}

سایر مطالعات به تاثیر داروهای دیگر بر اثر بروز و شدت خارش ناشی از تزریق مورفین ایتراکتال پرداخته‌اند. در مطالعه‌ای که توسط Sarvela و همکاران، برای مقایسه اثر اوندانسترون و تروپيسترون بر خارش ناشی از مورفین ایتراکتال انجام گرفت، نشان داده شد که ۷۶٪ بیماران در گروه پلاسبو، ۸۷٪ در گروه اوندانسترون و ۷۹٪ بیماران گروه تروپيسترون خارش داشته‌اند. در نهایت این پژوهش عنوان می‌دارد که اوندانسترون و تروپيسترون، تاثیری بر جلوگیری از بروز خارش ناشی از مورفین ایتراکتال ندارند، که این نتایج بروز کلی پایین‌تری را نسبت به عارضه خارش در مطالعه ما نشان می‌دهند.^{۲۱}

در مطالعه‌ای که توسط Koju و همکاران جهت بررسی اثر پروفیلاکتیک اوندانسترون بر عوارض ناشی از تزریق مورفین ایتراکتال در زنان کاندید سزارین الکتیو انجام شد، نتایج نشان می‌دهد که شیوع، شدت و نیاز به درمان جهت خارش در گروه تحت درمان کاهش معناداری نسبت به گروه دارونما دارد (بروز خارش بین گروه دریافت‌کننده دارو و دارونما ۸۸٪ در مقابل ۱۶٪)، به طوری که در مورد بروز خارش ($P<0/001$) و در مورد شدت خارش نیز مطالعه‌ی Horta و همکاران، جهت بررسی اثر پروفیلاکتیک دروپریدول، آلیزاپراید، پروپوفول و پرومتازین بر خارش ناشی از مورفین اسپاینال در زنان کاندید سزارین، وجود و شدت خارش با پرسش از بیماران و به چهار شکل "نبود خارش، خفیف، متوسط و شدید، خارش گسترده و نیازمند دریافت درمان" در نهایت نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که در گروه‌های دروپریدول، پروپوفول و آلیزاپراید به‌طور آشکار بروز خارش کمتر از گروه‌های پرومتازین و کنترل بوده است، همچنین میزان بروز خارش در گروه‌های پرومتازین و کنترل تفاوتی ندارد. از نظر شدت خارش نیز داروهای دروپریدول، پروپوفول و آلیزاپراید بیشترین تاثیر را در کاهش بروز خارش متوسط و شدید داشته‌اند. در نهایت این مطالعه داروهای دروپریدول، پروپوفول و آلیزاپراید را به ترتیب، داروهای مناسبی جهت کاهش بروز خارش ناشی از دریافت ۰/۲ mg مورفین سولفات اسپاینال دانسته و پرومتازین را بی‌اثر می‌داند،^{۱۸} که نتایج این مطالعه با پژوهش ما و Eldor و همکاران همخوانی ندارد.

در مورد بروز تهوع در زنان باردار، تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از مطالعه هر گروه و مقایسه بین دو گروه کنترل و پرومتازین

در مطالعه‌ی Horta و همکاران، جهت بررسی تاثیر نالوفین وریدی بر عوارض ناشی از تزریق مورفین ایتراکتال، از جمله خارش، در عمل سزارین الکتیو پرداخته و نتیجه گرفته است که تفاوت معناداری در کاهش بروز و شدت خارش در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی نالوفین نسبت به پلاسبو وجود دارد، هرچند که میزان اثربخشی پرومتازین عضلانی در بررسی ما در کاهش شدت خارش بیشتر از نالوفین وریدی بوده است، اما بر اساس نتایج آن مطالعه، نالوفین وریدی این مزیت را داشته که میزان بروز عارضه‌ی خارش را نیز کاهش داده است.^{۲۲}

باین‌وجود در مطالعه پیشین توسط Yeh و همکاران، کاهش معناداری در بروز و شدت خارش در گروه دریافت‌کننده‌ی نالوفین مشاهده نشده است که این نتیجه همچنان جهت تصمیم‌گیری در مورد برگزیدن داروی مناسب جهت جلوگیری از رفع عارضه‌ی خارش ناشی از مورفین ایتراکتال ایجاد ابهام می‌نماید.^{۲۳}

در مطالعه‌ی Horta و همکاران، جهت بررسی اثر پروفیلاکتیک اوندانسترون بر عوارض ناشی از تزریق مورفین ایتراکتال در زنان کاندید سزارین الکتیو انجام شد، نتایج نشان می‌دهد که شیوع، شدت و نیاز به درمان جهت خارش در گروه تحت درمان کاهش معناداری نسبت به گروه دارونما دارد (بروز خارش بین گروه دریافت‌کننده دارو و دارونما ۸۸٪ در مقابل ۱۶٪)، به طوری که در مورد بروز خارش ($P<0/001$) و در مورد شدت خارش نیز

می‌باشد، که البته از لحاظ آماری تفاوت خاصی بین دو گروه آن مطالعه وجود نداشت،^{۳۳} پس می‌توان نتیجه گرفت که تاثیر تجویز ۲۵ mg پرومتازین عضلانی به صورت پروفیلاکتیک بر کاهش عارضه‌ی استفراغ نسبت به نالbufin به میزان ۱۰ mg/ml، قابل توجه می‌باشد. همچنین Abdel-Aleem و همکاران، میزان بروز عارضه‌ی استفراغ در گروه‌های دارونما و دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون را به ترتیب ۵۳/۳ و ۲۶/۷٪ گزارش کردند که در هر دو گروه بسیار بالاتر از مطالعه ما بوده است.^۳ باین وجود Wu و همکاران، میزان بروز استفراغ در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده‌ی بوتورفانول را به ترتیب ۲/۲ و ۰٪ اعلام داشتند که پایین‌تر از مطالعه‌ی ما بود که البته تفاوت معناداری از نظر عارضه‌ی استفراغ بین دو گروه وجود نداشته است.^۷ در اینجا نیز ممکن است پایین‌تر بودن بروز استفراغ در بررسی ما نسبت به سایر پژوهش‌ها به دلیل مصرف پلازیل بوده باشد.

در پایان می‌توان نتیجه گرفت، از سویی با توجه گسترش استفاده از مورفین اسپینال جهت القای بی‌دردی در اعمال جراحی، به‌ویژه سزارین و از سوی دیگر عوارض جانبی این شیوه از جمله تهوع، استفراغ و بیشترین عارضه‌ی آن یعنی خارش و با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه در مورد تاثیر پروفیلاکتیک پرومتازین عضلانی بر عوارض ناخواسته‌ی مورفین اینتراتکال از جمله کاهش بروز تهوع و استفراغ و نیز کاهش محسوس شدت خارش و همچنین عدم تداخل با فعالیت بی‌دردی مورفین اینتراتکال و نیز عوارض جانبی کم، استفاده از داروی پرومتازین عضلانی به میزان ۲۵ mg می‌تواند سودمند بوده و نیز رضایت زنان باردار تحت سزارین را افزایش دهد. از نقاط ضعف مطالعه کنونی می‌توان به گذشته‌نگر بودن و عدم همزمانی انجام مطالعه در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده‌ی دارو اشاره کرد که پیشنهاد می‌گردد، مطالعات مشابه به صورت آینده‌نگر با مقایسه‌ی پرومتازین با سایر داروهای مشابه و مرسوم در این زمینه انجام گیرد و عوارض ناشی از تجویز پرومتازین نیز مدنظر قرار گیرد.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی تاثیر پروفیلاکتیک تزریق عضلانی پرومتازین بر خارش ناشی از مورفین اینتراتکال در جراحی‌های سزارین در بیمارستان بهمن بین سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۲" در مقطع دکتری پزشکی عمومی سال ۱۳۹۴ با کد ۲۲۳۱۲ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

نشان‌دهنده‌ی تفاوت آماری معنادار بین میزان بروز عارضه‌ی تهوع در پی مصرف مورفین اینتراتکال بین این دو گروه است ($P < 0/05$). بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت که تجویز ۲۵ mg پرومتازین عضلانی به صورت پروفیلاکتیک، می‌تواند در کاهش بروز عارضه‌ی تهوع در پی عمل سزارین با بی‌دردی از طریق تزریق مورفین اینتراتکال تاثیرگذار باشد و این دارو از این جهت می‌تواند استفاده مناسبی داشته باشد. نتایج حاصل از میزان بروز عارضه‌ی تهوع در مطالعه کنونی به‌طور چشمگیری میزان بروز کمتری را نسبت به برخی از مطالعات نشان می‌دهد، از جمله در مطالعه‌ی که توسط Yeh و همکاران جهت بررسی اثر نالbufin تزریقی بر عوارض مورفین اینتراتکال بر روی ۱۶۹ زن باردار صورت گرفت، میزان بروز تهوع در گروه‌های دارونما و کنترل به ترتیب ۶۵ و ۴۱/۷٪ بوده است که در هر دو گروه بسیار بالاتر از مطالعه‌ی ما می‌باشد،^{۳۳} همچنین می‌توان نتیجه گرفت که تاثیر تجویز ۲۵ mg پرومتازین عضلانی به صورت پروفیلاکتیک بر کاهش عارضه‌ی تهوع، بیش از نالbufin به میزان ۱۰ g/ml می‌باشد.

همچنین در مطالعه Abdel-Aleem و همکاران جهت بررسی تاثیر دگزامتازون عضلانی بر عوارض مورفین اینتراتکال، میزان بروز عارضه‌ی تهوع در گروه‌های دارونما و دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون به ترتیب ۸۰ و ۴۱٪ گزارش گردیده است، که در این مطالعه نیز در هر دو گروه بسیار بالاتر از مطالعه ما بوده است.^۳ باین وجود Wu و همکاران در بررسی تاثیر بوتورفانول وریدی بر خارش ناشی از مورفین اینتراتکال، میزان بروز تهوع در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده‌ی دارو را به ترتیب ۶/۷ و ۱۰/۹٪ اعلام کردند که پایین‌تر از مطالعه ما بوده است، که البته تفاوت معناداری بین دو گروه در میزان بروز عارضه‌ی تهوع وجود نداشته است.^۷ ممکن است پایین‌تر بودن بروز تهوع در مطالعه کنونی نسبت به برخی مطالعات به علت تجویز پلازیل در هر دو گروه در این مطالعه بوده باشد.

در مورد بروز استفراغ، بررسی داده‌ها نشان از کاهش بروز عارضه‌ی استفراغ در پی مصرف مورفین اینتراتکال در بین دو گروه بود ($P < 0/05$). نتایج حاصل از میزان بروز عارضه‌ی استفراغ در مطالعه‌ی کنونی، همانند تهوع، به‌طور چشمگیری کمتر از برخی مطالعات بود. Yeh و همکاران با بررسی اثر نالbufin تزریقی بر عوارض مورفین اینتراتکال، میزان بروز استفراغ در گروه‌های دارونما و کنترل را به ترتیب ۴۱ و ۳۰٪ اعلام کردند که در هر دو گروه بسیار بالاتر از مطالعه ما

References

- Carvalho FA, Tenório SB. Comparative study between doses of intrathecal morphine for analgesia after caesarean. *Braz J Anesthesiol* 2013;63(6):492-9.
- Mikuni I, Hirai H, Toyama Y, Takahata O, Iwasaki H. Efficacy of intrathecal morphine with epidural ropivacaine infusion for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth* 2010;22(4):268-73.
- Abdel-Alem M, Osman A, Morsy K. Effect of coadministration of dexamethasone with intrathecal morphine on postoperative outcomes after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116(2):158-61.
- Girgin NK, Gurbet A, Turker G, Aksu H, Gulhan N. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. *J Clin Anesth* 2008;20(3):180-5.
- Carvalho FA, Tenório SB. Comparative study between doses of intrathecal morphine for analgesia after caesarean. *Braz J Anesthesiol* 2013;63(6):492-9.
- Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2009;102(2):156-67.
- Wu Z, Kong M, Wang N, Finlayson RJ, Tran QH. Intravenous butorphanol administration reduces intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Anesth* 2012;26(5):752-7.
- Tamdee D, Charuluxananan S, Punjasawadwong Y, Tawichasri C, Patumanond J, Sriprajittichai P. A randomized controlled trial of pentazocine versus ondansetron for the treatment of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg* 2009;109(5):1606-11.
- Koju RB, Gurung BS, Dongol Y. Prophylactic administration of ondansetron in prevention of intrathecal morphine-induced pruritus and post-operative nausea and vomiting in patients undergoing caesarean section. *BMC Anesthesiol* 2015;15:18.
- Korhonen AM, Valanne JV, Jokela RM, Ravaska P, Korttila K. Ondansetron does not prevent pruritus induced by low-dose intrathecal fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(10):1292-7.
- Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebari S, Haddad F, Hayek G. Prophylactic ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after cesarean delivery with intrathecal sufentanil-morphine. *J Clin Anesth* 2002;14(3):183-6.
- Drugs.com. Promethazine [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2018 Oct 15]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/promethazine.html>
- Husband A, Worsley A. Nausea and vomiting-pharmacological management. *Hosp Pharm* 2007;14:189-92.
- Du BX, Song ZM, Wang K, Zhang H, Xu FY, Zou Z, et al. Butorphanol prevents morphine-induced pruritus without increasing pain and other side effects: a systematic review of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2013;60(9):907-17.
- Tan T, Ojo R, Immani S, Choroszczak P, Carey M. Reduction of severity of pruritus after elective caesarean section under spinal anaesthesia with subarachnoid morphine: a randomised comparison of prophylactic granisetron and ondansetron. *Int J Obstet Anesth* 2010;19(1):56-60.
- Luthman JA, Kay NH, White JB. Intrathecal morphine for post caesarean section analgesia: does naloxone reduce the incidence of pruritus? *Int J Obstet Anesth* 1992;1(4):191-4.
- Lee LH, Irwin MG, Lim J, Wong CK. The effect of celecoxib on intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing Caesarean section. *Anaesthesia* 2004;59(9):876-80.
- Horta ML, Morejon LC, da Cruz AW, Dos Santos GR, Welling LC, et al. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth* 2006;96(6):796-800.
- Eldor J, Fischelev V, Levine S, Guedj P, Dudakova I. Prevention of epidural morphine pruritus by intramuscular promethazine in parturients. *Reg Anesth* 1994;19(6):433-4.
- Slappendel R, Weber EW, Benraad B, van Limbeek J, Dirksen R. Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17(10):616-21.
- Sarvela PJ, Halonen PM, Soikkeli AI, Kainu JP, Korttila KT. Ondansetron and tropisetron do not prevent intraspinal morphine- and fentanyl-induced pruritus in elective cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(2):239-44.
- Chen MK, Chau SW, Shen YC, Sun YN, Tseng KY, Long CY, et al. Dose-dependent attenuation of intravenous nalbuphine on epidural morphine-induced pruritus and analgesia after cesarean delivery. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30(5):248-53.
- Yeh YC, Lin TF, Chang HC, Chan WS, Wang YP, Lin CJ, et al. Combination of low-dose nalbuphine and morphine in patient-controlled analgesia decreases incidence of opioid-related side effects. *J Formos Med Assoc* 2009;108(7):548-53.

The effect of promethazine on intrathecal morphine-induced pruritus in caesarean section patients

Arman Taheri M.D.¹
Mohammad Hosseini M.D.^{1*}
Hossein Chaychi Nakhjir B.Sc.²

1- Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Nursing and Midwifery, Bahman Hospital, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 66581576
E-mail: mohammad0.hosseini@yahoo.com

Abstract

Received: 16 Sep. 2018 Revised: 24 Sep. 2018 Accepted: 16 Dec. 2018 Available online: 26 Dec. 2018

Background: Adding morphine as adjuvant intrathecal drug for cesarean section is a gold standard for post-operative analgesia according to literature, but because of frequent incidence of nausea, vomiting and pruritus, it has limited popularity. Various mechanisms have been demonstrated for the opioid-induced pruritus, with a variety of medications with different mechanisms of actions for prevention and treatment. The aim of this study was to determine the effect of intramuscular promethazine on intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery.

Methods: In a retrospective descriptive-analytical study, recorded data of two thousand American Society of Anesthesiologists (ASA) I or II women undergoing elective cesarean delivery at the Bahman Hospital of Tehran, Iran, during the period of 2008 to 2013 were reviewed. Participants were divided into two groups of one thousand for each theme; the initial group underwent spinal anesthesia by employing intrathecal morphine as part of a standard anaesthetic regimen without prophylactic administration of promethazine, the subsequent group received 25 mg intramuscular promethazine after intrathecal drug administration. The incidence and severity of pruritus (absent, mild, moderate or severe) and intensity of pain using numeric rating scale (NRS) and also the incidence of nausea and vomiting were examined as main variables. All data were analyzed using SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) and P values of less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results: The incidence of nausea ($P=0.025$) and vomiting ($P=0.046$) was different in two groups; with statistical significance. The mean score of pain according to numeric rating scale (NRS) was similar in both groups ($P=0.46$). The frequency of pruritus was statistically similar in both groups, ($P=0.302$); but the severity of itching showed statistically significant difference between two groups ($P<0.001$).

Conclusion: The severity of pruritus was significantly reduced by intramuscular administration of 25 mg promethazine, shortly after spinal morphine administration but it was shown to be ineffective to reduce the incidence of pruritus. Also, the incidence of post-operative nausea and vomiting (PONV) was less by intramuscular promethazine application.

Keywords: cesarean section, morphine, promethazine, pruritus, spinal injections.