

تأثیر نانومولار سلکوکسیب در کاهش میزان بروز خارش ناشی از تجویز میریدین داخل نخاعی

مصطفی صادقی^۱، علیرضا سلیمی نیا^۲، علی موافق^۳

^۱ دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نشانی نویسنده مسؤول: تهران، خیابان جلال آل احمد، بیمارستان دکتر علی شریعتی، گروه بیهوشی، دکتر علی موافق

Email: Movafegh@Sina.tums.ac.ir

وصول: ۸۹/۱/۲۱، اصلاح: ۸۹/۲/۳۰، پذیرش: ۸۹/۳/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از مخدرهای داخل نخاعی باعث افزایش عمق بلوک بی‌حس‌کننده‌ها و مدت اثر بی‌دردی می‌گردد. مخدرهای داخل نخاعی با عوارض جانبی همچون خارش، تهوع و استفراغ همراه هستند. از طرفی، استفاده از داروهای NSAID با کاهش بروز خارش ناشی از تجویز مخدرهای داخل نخاعی همراه بوده است. هدف از این پژوهش تعیین و مقایسه اثرات نانوگرم سلکوکسیب (Celecoxib) در کاهش میزان بروز و شدت خارش ناشی از تجویز میریدین داخل نخاعی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بر روی ۹۰ بیمار کاندید عمل جراحی سزارین انتخابی انجام شد. نمونه‌ها به صورت تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل قرار گرفتند. گروه مداخله به میزان ۲۵ ng/kg یا ۱۰۰ ng/kg سلکوکسیب و گروه کنترل دارونمای خوراکی دریافت کردند. به بیماران تحت بی‌حسی اسپینال، مقدار ۱۰ mg میریدین به همراه ۱۲/۵ mg داروی 0.5% Bupivacaine به طریقه داخل نخاعی تجویز شد. سپس عوارض خارش، در فواصل صفر، ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی ارزیابی و طبق معیارهای Scoring امتیاز هر یک ثبت شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه، مجذور کای و تست دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند؛ مقادیر کمتر از ۵ درصد معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تفاوت گروه‌های مداخله و گروه کنترل از لحاظ میانگین سن، وزن و مایعات دریافتی معنادار نبود. در گروه مداخله ۲۵ ng/kg و ۱۰۰ ng/kg بروز خارش در ساعات صفر و ۲ به ترتیب با P برابر با ۰/۰۴۹، ۰/۰۰۱ و شدت خارش در ساعت ۲ با P برابر با ۰/۰۰۱ به طور معناداری پایین‌تر از گروه کنترل بود.

نتیجه‌گیری: دوزهای نانوگرم سلکوکسیب در کاهش میزان بروز و شدت خارش ناشی از تجویز میریدین داخل نخاعی مؤثر و به‌عنوان یک داروی ضد خارش قابل استفاده است. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۷/ شماره ۱ / صص ۲۰-۱۳).

واژه‌های کلیدی: تهوع؛ استفراغ؛ خارش؛ داخل نخاعی؛ سزارین؛ میریدین؛ نانومولار سلکوکسیب.

مقدمه

استفاده از مخدرهای اینتراتکال سبب افزایش عمق و مدت بلوک حسی و حرکتی ناشی از تزریق اینتراتکال بی حس کننده‌های موضعی شده و کیفیت آن را افزایش می‌دهد. همچنین در صورت کاربرد مخدرهای طولانی‌اثر، همانند پیریدین، مدت زمان بی‌دردی پس از عمل جراحی نیز افزایش می‌یابد (۱،۲). اثرات ضد درد و عوارض جانبی مخدرهای داخل نخاعی هر دو وابسته به دوز بوده و افزایش دوز سبب افزایش عمق و زمان بی‌دردی پس از عمل جراحی می‌شود اما از سوی دیگر، سبب افزایش بروز و شدت عوارض جانبی نظیر خارش، تهوع و استفراغ و احتباس ادراری نیز می‌گردد (۳-۱).

خارش یکی از شایع‌ترین عوارض جانبی تجویز مخدرهای داخل نخاعی می‌باشد که مکانیسم ایجاد آن مشخص نیست. این پدیده در حاملگی به صورت شایع-تری بروز می‌کند (۱۰-۴)، به طوری که میزان بروز این پدیده در حاملگی تا ۸۰ درصد هم گزارش شده است (۴). در مطالعات صورت گرفته تاکنون داروهای ضد خارش متعددی نظیر آنتی هیستامین‌ها، NSAIDs، آنتاگونیست‌های اپیوئید، سروتونین و دوپامین جهت کاهش بروز و شدت خارش و داروهای ضد استفراغ نظیر متوکلوپرامید، دیمن هیدرینات، دکزامتازون و اندانسترون جهت کاهش بروز و شدت تهوع و استفراغ مورد استفاده قرار گرفته‌اند که تاکنون هیچ‌یک از روش‌ها در کاهش میزان بروز عوارض، چندان موفق نبوده‌اند (۱۹-۱۱ و ۴-۳). چنانچه بتوان میزان بروز و شدت این عوارض را کاست، می‌توان ضمن استفاده از مقادیر بالاتر و مناسب‌تر مخدرهای داخل نخاعی و افزایش عمق بی‌دردی حین عمل و زمان بی‌دردی پس از عمل جراحی، از بروز عوارض پیشگیری کرد.

استفاده از داروهای NSAID با کاهش بروز خارش ناشی از تجویز مخدرهای داخل نخاعی همراه بوده (۵)، موجب کاهش مصرف مورفین در بی‌دردی

تحت کنترل بیمار (patient control analgesia) پس از انجام سزارین با بی‌حسی اسپینال گردیده (۶) و زمان اولین درخواست به مخدرها را طولانی کرده است (۷).

سلوکوکسیب یک مهارکننده اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲ می‌باشد که و همانند NSAID های متداول در درمان دردهای ناشی از استئوآرتریت و روماتوئید آرتریت مؤثر است اما به خاطر اختصاصی بودنش عوارض جانبی کمتری دارد (۸). هنوز مشخص نشده است که اثر ضد خارش NSAID ها مربوط به مهار ایزوآنزیم سیکلواکسیژناز ۱ است یا مهار سیکلواکسیژناز ۲ (۹). در مطالعه لی و همکاران استفاده از مقادیر در حد میلی‌گرم سلوکوکسیب، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در نمره خارش بین دو گروه مداخله و پلاسبو ایجاد نکرد (۹). در مطالعات اولیه نشان داده شده است که استفاده از مقادیر نانوی مواد و داروهای مختلف می‌تواند اثرات متفاوتی داشته باشد. در یک مطالعه، وضعیت حافظه موش‌های معتاد به مورفین قبل و بعد از دریافت مورفین بررسی و مشخص شد، به گونه‌ای که حافظه موش‌های معتاد، پس از دریافت مورفین بهبود یافته و تجویز دوز نانومولار مورفین به موش‌های معتاد مانع اثربخشی مورفین در جهت بهبود حافظه شده است (۲۰). در مطالعه نیویان و همکاران پیش مداوا با دوز نانومولار پیریدین وریدی باعث کاهش میزان بروز و شدت خارش ناشی از تجویز پیریدین داخل نخاعی گردید (۲۲).

با توجه به عدم تأثیرگذاری مقادیر در حد میلی-گرم، ممکن است مقادیر در حد نانوگرم سلوکوکسیب بر کاهش خارش، تهوع و استفراغ بین دو گروه مداخله و کنترل تأثیرگذار باشد. هدف اصلی این مطالعه بررسی اثر مقادیر بسیار اندک (نانوگرم) سلوکوکسیب خوراکی بر میزان بروز خارش ناشی از تجویز پیریدین اینتراتکال است. اثر این مقادیر بر میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل به‌عنوان هدف ثانویه در نظر گرفته شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور انجام شد. بعد از تأیید کمیته اخلاق و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و پس از توضیح کامل مطالعه برای بیماران و کسب رضایت کتبی از آنان و رعایت اصول اخلاقی، ۹۰ بیمار کاندید عمل جراحی سزارین انتخابی ۲۰ تا ۴۰ ساله کلاس ASA I, II غیر سیگاری زایمان اول که دارای معیارهای ورود (عدم اعتیاد به مواد مخدر و عدم ابتلا به بیماری قلبی و انسدادی کبد و ایکنتر، BMI کمتر از ۳۰، عدم سابقه تهوع و استفراغ یا خارش بعد از عمل جراحی قبلی یا بیماری حرکت و عدم وجود یا سابقه مشکلات معده و گوارش و عدم وجود نشانه‌های منع بیهوشی اسپینال) بودند، انتخاب شدند. بیماران به صورت تصادفی با استفاده از نرم‌افزار کامپیوتری به دو گروه مداخله ($n=30$, 100ng/kg سلوکسیب)، ($n=30$, 25ng/kg سلوکسیب) و یک گروه پلاسبو (P group, $n=30$) تقسیم شدند.

در ریکآوری از بیمار با کاتتر شماره ۱۸ G رگ محیطی تعبیه و به میزان 7cc/kg رینگ لاکتات تجویز شد. سپس در اتاق عمل اکسیژن ۴ لیتر در دقیقه از طریق ماسک ونچوری تجویز شد و بیماران با استفاده از پالس اکسیمتر، فشار خون خودکار غیر تهاجمی و ECG مانیتور شدند. پانزده دقیقه پیش از تزریق اینتراتکال به بیماران گروه پلاسبو 50cc پلاسبو (سالین نرمال) و به بیماران گروه‌های مداخله میزان 25ng/kg یا 100ng/kg به صورت خوراکی تجویز شد که با سالین نرمال به حجم 50cc رسیده بود. جهت تهیه دوزهای سلوکسیب نانومولار، یک عدد کپسول 100 میلی‌گرمی سلوکسیب در 100 سی‌سی نرمال سالین حل شد و سپس یک سی‌سی از آن در 100 سی‌سی نرمال سالین حل و مجدداً این کار تکرار گردید. یک سی‌سی از محلول نهایی حاوی 100 نانوگرم بود. پس از شستشوی ناحیه کمری و ضد عفونی کردن آن، با استفاده از سوزن اسپینال ۲۵ G اسپروت در فضای

L3-L4 یا L4-L5 و در وضعیت نشسته پانکچر نخاع انجام شد. پس از خروج CSF میزان $12/5\text{mg}$ بویواکائین $0/5$ درصد و 10mg مپریدین به طور توأم تزریق گردید (توسط دستیار بیهوشی که از نوع داروی خوراکی بی-اطلاع بود). سپس بیمار در وضعیت سوپاین قرار گرفت و سطح بی‌حسی تا درماتوم T4-6 ایجاد شد. در حین زمان، بی‌حسی علائم حیاتی بیمار شامل PR و O2sat و BP مونیتر و هر ۵ دقیقه ثبت گردید. علائم مربوط به عوارض جانبی (خارش، تهوع و استفراغ) در زمان‌های صفر، ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از جراحی توسط پژوهشگر غیر مطلع (Blind investigator) از بیمار سؤال و در فرم مخصوص ثبت شد. فردی که محلول‌ها را آماده می‌کرد و فردی که اطلاعات بیماران را ثبت می‌کردند از گروه‌بندی بیماران ناآگاه بودند. شدت خارش، تهوع و استفراغ به ترتیب زیر نمره‌گذاری (۲۱) شد: خارش (صفر بدون خارش، عدد ۱ خارش گهگاهی، ۲ خارش ژنرالیزه که به درمان ضد خارش پاسخ می‌دهد و ۳ خارش ژنرالیزه، مقاوم به درمان)؛ تهوع و استفراغ (صفر بدون علامت، عدد ۱ اندک، ۲ متوسط بدون استفراغ و ۳ شدید همراه با استفراغ).

جهت نشان دادن ۳۰ درصد اختلاف در میزان بروز خارش ناشی از تجویز داخل نخاعی مپریدین، در گروه‌های مداخله و پلاسبو با قدرت ۸۰ درصد و سطح خطای نوع اول، ۵ درصد حجم نمونه لازم به ازای هر گروه ۲۸ نفر برآورد گردید. با توجه به احتمال ریزش و خروج بیماران از مطالعه، حجم نمونه به ۳۰ نفر در هر گروه افزایش یافت.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS17 استفاده شد. داده‌ها از لحاظ نرمال بودن بررسی شده و با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه، مجذور کای و تست دقیق فیشر استفاده شد. مقادیر P کمتر یا مساوی $0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۹۰ بیمار زن کاندید سزارین انتخابی شرکت داشتند. هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد و میانگین و انحراف معیار سن گروه‌های مداخله، (100 ng و 25 ng) به ترتیب $27/7 \pm 4/6$ سال، $29/9 \pm 4/6$ سال و $28,3 \pm 4/4$ سال بود و میانگین و انحراف معیار وزن گروه‌های مداخله، (100 ng) و (25 ng) به ترتیب $81/7 \pm 10/6$ کیلوگرم، $84/4 \pm 9/8$ کیلوگرم و $79/7 \pm 8/9$ کیلوگرم بود (جدول ۱). تفاوت معناداری بین گروه‌های سه‌گانه از نظر متغیرهای دموگرافیک، سن و کلاس ASA و وزن و میزان هیدریشن حول و حوش عمل مشاهده نشد.

میزان بروز خارش در گروه‌های دارونما، 100 ng و 25 ng در ساعت صفر به ترتیب تعداد و درصد (۱۴، ۶/۷ درصد) و (۷، ۲۳/۳ درصد) و (۶، ۲۰ درصد) در ساعت ۲ به ترتیب تعداد و درصد (۱۶ و ۵۳/۳ درصد) و (۳ و ۱۰ درصد) و (۴ و ۱۳/۳ درصد) بود؛ در ساعت ۶ (۴ و ۱۳/۳ درصد) و (۰، ۰) و (۲ و ۶/۷ درصد) و در ساعت ۱۲ (۲ و ۶/۷ درصد) و (۰، ۰) و (۱ و ۳/۳ درصد) بوده است.

میزان بروز خارش در گروه 25 ng/kg و 100 ng/kg در ساعت‌های صفر و ۲ ساعت بعد از عمل به صورت معناداری کمتر از گروه شاهد بود (۰/۰۰۱ و $p=0/049$) (جدول ۲)، ولی این شاخص تفاوت معناداری بین سه گروه در ساعت‌های ۱۲، ۶ و ۲۴ بعد از عمل نشان نداد.

میزان شدت خارش در گروه‌های سه‌گانه دارونما،

100 ng/kg و 25 ng/kg در ساعت صفر با تابلوی بالینی خارش گهگاهی به ترتیب تعداد و درصد (۱۲، ۴۰ درصد) و (۷، ۲۳/۳ درصد) و (۶، ۲۰ درصد) و با تابلوی بالینی خارش ژنرالیزه به ترتیب تعداد و درصد (۲، ۶/۷ درصد) و (۰، ۰) و (۰، ۰) بود. در ساعت ۲ با تابلوی بالینی خارش گهگاهی به ترتیب تعداد و درصد (۱۴، ۴۶/۷ درصد) و (۳، ۱۰ درصد) و (۳، ۱۰ درصد) و با تابلوی بالینی خارش ژنرالیزه به ترتیب تعداد و درصد (۱، ۳/۳ درصد) و (۰، ۰) و (۱، ۳/۳ درصد) می‌باشد. در ساعت ۶ با تابلوی بالینی خارش گهگاهی به ترتیب تعداد و درصد (۴، ۱۳/۳ درصد) و (۰، ۰) و (۲، ۶/۷ درصد) می‌باشد و در ساعت ۱۲ با تابلوی بالینی خارش گهگاهی به ترتیب تعداد و درصد (۲، ۶/۷ درصد) و (۰، ۰) و (۰، ۰) می‌باشد. شدت خارش در گروه 25 ng/kg و 100 ng/kg در دو ساعت بعد از عمل به صورت معناداری کمتر از گروه شاهد بود ($p=0/001$)، ولی این شاخص تفاوت معناداری بین سه گروه در ساعت‌های صفر، ۱۲، ۶ و ۲۴ بعد از عمل نشان نداد (جدول ۳).

میزان بروز تهوع و استفراغ در گروه‌های سه‌گانه دارونما، 100 ng/kg، 25 ng/kg به ترتیب تعداد و درصد در ساعت صفر (۱۰، ۳۳/۳ درصد) و (۹، ۳۰ درصد) و (۸، ۲۶/۷ درصد) و در ساعت ۲ به ترتیب تعداد و درصد (۳، ۱۰ درصد) و (۲، ۶/۷ درصد) و (۰، ۰) و در ساعت ۶ به ترتیب تعداد و درصد (۳، ۱۰ درصد) و (۰، ۰) و (۰، ۰) بوده است. میزان بروز تهوع و استفراغ در هیچ یک از زمان‌های اندازه‌گیری شده در بین گروه‌های سه‌گانه تفاوت معناداری نداشت (جدول ۴).

جدول ۱: مشخصات بیماران و میزان مایع تجویز حول و حوش عمل

متغیر	گروه دارونما (n=30)	گروه 100 ng/kg (n=30)	گروه 25 ng/kg (n=30)
سن**	$27/7 \pm 4/6$	$29/9 \pm 4/6$	$28,3 \pm 4/4$
کلاس ASA (I/II)	۲۰/۱۰	۲۱/۹	۱۹/۱۱
وزن**	$81/7 \pm 10/6$	$84/4 \pm 9/8$	$79/7 \pm 8/9$
مایعات حول و حوش عمل (میلی لیتر)**	3000 ± 350	3140 ± 320	3110 ± 310

جدول ۲: میزان بروز خارش در سه گروه

P	۲۵ ng/kg (n=30)		۱۰۰ ng/kg (n=30)		دارونما (n=30)		گروه	زمان
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۰۴۹	۸۰	۲۴	۷۶/۶	۲۳	۵۳/۳	۱۶	بروزخارش	صفر
	۲۰	۶	۲۳/۳	۷	۴۶/۷	۱۴		خارش دارد
۰/۰۰۱	۸۶/۷	۲۶	۹۰	۲۷	۴۶/۷	۱۴	بروزخارش	۲ ساعت
	۱۳/۳	۴	۱۰	۳	۵۳/۳	۱۶		خارش دارد
۰/۱۵۹	۹۳/۳	۲۸	۱۰۰	۳۰	۸۶/۷	۲۶	بروزخارش	۶ ساعت
	۶/۷	۲	۰	۰	۱۳/۳	۴		خارش دارد
۰/۷۷۰	۹۶/۷	۲۹	۱۰۰	۳۰	۹۳/۳	۲۸	بروزخارش	۱۲ ساعت
	۳/۳	۱	۰	۰	۶/۷	۲		خارش دارد

خارش ساعت ۲۴ در هیچ گروهی وجود نداشت

جدول ۳: میزان شدت خارش در سه گروه

P	۲۵ ng/kg (n=30)		۱۰۰ ng/kg (n=30)		دارونما (n=30)		گروه	زمان
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۰۸۵	۸۰	۲۴	۷۶/۷	۲۳	۵۳/۳	۱۶	بروزخارش	بدون خارش
	۲۰	۶	۲۳/۳	۷	۴۰	۱۲		خارش گهگاهی
	۰	۰	۰	۰	۶/۷	۲		خارش ژنرالیزه
۰/۰۰۱	۸۶/۷	۲۶	۹۰	۲۷	۵۰	۱۵	بروزخارش	بدون خارش
	۱۰	۳	۱۰	۳	۴۶/۷	۱۴		خارش گهگاهی
	۳/۳	۱	۰	۰	۳/۳	۱		خارش ژنرالیزه
۰/۱۵۹	۹۳/۳	۲۸	۱۰۰	۳۰	۸۶/۷	۲۶	بروزخارش	بدون خارش
	۶/۷	۲	۰	۰	۱۳/۳	۴		خارش گهگاهی
۰/۳۲۶	۰	۰	۳۴/۱	۱۰	۹۳/۳	۲۸	بروزخارش	بدون خارش
	۰	۰	۰	۰	۶/۷	۲		خارش گهگاهی

خارش ساعت ۲۴ در هیچ گروهی وجود نداشت.

جدول ۴: میزان بروز تهوع و استفراغ در سه گروه

P	۲۵ ng/kg (n=30)		۱۰۰ ng/kg (n=30)		دارونما (n=30)		گروه	زمان
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۸۵۳	۷۳/۳	۲۲	۷۰	۲۱	۶۶/۷	۲۰	تهوع و استفراغ	صفر
	۲۶/۷	۸	۳۰	۹	۳۳/۳	۱۰		دارد
۰/۳۶۳	۱۰۰	۳۰	۹۳/۳	۲۸	۹۰	۲۷	تهوع و استفراغ	۲ ساعت
	۰	۰	۶/۷	۲	۱۰	۳		دارد
۰/۱۰۴	۱۰۰	۳۰	۱۰۰	۳۰	۹۰	۲۷	تهوع و استفراغ	۶ ساعت
	۰	۰	۰	۰	۱۰	۳		دارد

بروز تهوع در ساعت‌های ۱۲ و ۲۴ وجود نداشت.

بحث

شود. میزان کاهش خارش در دوز ۲۵ نانوگرم طول اثری برابر با دوز ۱۰۰ نانوگرم داشته است. میزان بروز تهوع و استفراغ در اثر تجویز مقادیر نانو مولار سلکوکسیب تفاوتی نداشت.

در این مطالعه مشخص شد که مقادیر نانومولار سلکوکسیب موجب کاهش میزان بروز و شدت خارش پس از عمل ناشی از تجویز مپریدین داخل نخاعی می-

گیرنده‌های مهارى کنترل درد، موجب کاهش عوارض جانبى و بهبود کنترل درد شود (۲۰،۲۱).

با توجه به این که مقادیر ULD مخدرها در جهت عکس مقادیر معمول آن‌ها اثر کرده است (۲۰)، این احتمال وجود دارد که مواد و داروها در مقادیر بسیار اندک خود اثرات متفاوتی بروز دهند. به نظر می‌رسد سلکوکسیب در مقادیر ULD خود با اثر بر پروتئین G مانع عوارض جانبى مپریدین داخل نخاعى می‌شود. این که این اثر از طریق تحریک‌گیرنده Gs صورت می‌گیرد یا خیر هنوز مشخص نیست چرا که میزان این پروتئین در مطالعه حاضر اندازه‌گیری نشده است.

مطالعه حاضر نتوانست اثرات ضد تهوع و استفراغ مقادیر نانوى سلکوکسیب را نشان دهد. با توجه به این که هدف اصلی این مطالعه تأثیر آن بر کاهش میزان بروز خارش بود و حجم نمونه بر این اساس محاسبه شده بود، احتمال این که این حجم نمونه برای نشان دادن وجود تفاوت در تهوع و استفراغ بعد از عمل کافی نباشد، وجود دارد. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعه دیگری برای شفاف‌سازی این موضوع طراحی شود. محدودیت دیگر این مطالعه استفاده از دو دوز نانو سلکوکسیب بود. با توجه به این که افزایش دوز نانو از ۲۵ ng/kg به ۱۰۰ ng/kg افزایش طول اثر ضد خارش را نداشته است، پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری با دوزهای بالاتر از ۱۰۰ نانو مولار انجام شود.

به‌طور کلی، دوزهای نانوگرم سلکوکسیب در کاهش میزان بروز و شدت خارش ناشی از تجویز مپریدین داخل نخاعى مؤثر و به عنوان یک داروى ضد خارش قابل استفاده است. در این زمینه دوز ۱۰۰ ng/kg نسبت به دوز ۲۵ ng/kg دارای مدت اثر مشابه است. دوزهای نانومولار سلکوکسیب باعث کاهش بروز تهوع و استفراغ ناشی از مپریدین داخل نخاعى در هیچ یک از زمان‌های اندازه‌گیری شده نگردید. مطالعات بیشتر و بررسی‌های گسترده‌تر در این خصوص لازم است.

از مخدرها به‌عنوان داروى کمکی برای افزایش عمق و زمان بی‌دردى بی‌حسى نخاعى و اپیدورال استفاده می‌شود که علاوه بر افزایش زمان اثر، دارای عوارض جانبى مخصوص به خود چون خارش هستند. مخدرها اثرات خود را از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی و به ویژه μ و پروتئین Gi مهارى اعمال می‌کنند (۱). مورفین در سطح گیرنده μ با اثر بر پروتئین Gi آن را فعال نموده و فعالیت عصبى را مهار می‌کند. در دوزهای بسیار پایین‌تر مورفین، اثر تحریکى نیز دیده می‌شود (۲۱،۲۲). پیشنهاد شده است که مورفین داخل نخاعى از طریق تحریک گیرنده‌های μ باعث ایجاد خارش می‌گردد. نالبوفن و بوترفانول نیز که دارای خاصیت آنتاگونیستى نسبی گیرنده μ و آگونیستى k هستند، دارای اثرات بی‌دردى و ضد خارش هستند (۱).

چن و همکاران نشان دادند که غلظت‌های Ultra-Low-Dose (ULD) اپیوئیدها مدت زمان پتانسیل عمل را افزایش می‌دهند (۲۳)، حال آن که غلظت‌های میکرومولار آن‌ها اثرى مخالف دارند (۲۰). تجویز غلظت‌های نانومولار مورفین موجب افزایش رهاسازى انکفالین در ناحیه پالیدوس می‌شود ولی غلظت‌های میلی مولار آن سبب کاهش تولید این ماده می‌شود (۲۳).

با آن که مورفین دارای اثر مهارى می‌باشد ولی در دوزهای ULD سبب تحریک اعصاب حسی (هیپرالژزی) می‌شود و دوزهای نانومولار نالوکسان، این اثرات تحریکى را خنثى می‌کند بدون آن که بر اثرات مهارى مورفین اثرى داشته باشد (۲۰،۲۱).

همچنین کرین و شن بیان داشته‌اند که مخدرها در دوزهای بسیار اندک (نانو یا پیکو) به گیرنده‌های تحریکى Gs متصل می‌شوند و تحریک همین گیرنده‌ها عامل هیپرالژزی مخدرها و مانع بروز عوارض همراه (خارش، تهوع استفراغ) مخدرها است (۲۲).

همچنین در مطالعات قبلى نشان داده شده است که اتصال مقادیر بسیار اندک آنتاگونیست‌های مخدر می‌تواند با مهار گیرنده‌های تحریکى و خالى گذاشتن

References

1. Hurley RW, Wu, CL. Acute postoperative pain in: Miller RD (ed), Anesthesia. Philadelphia: Pennsylvania; 2010.
2. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*. 1979; 50: 149-51.
3. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: A review. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2003; 15: 234-9.
4. Colbert S, O'Hanlon DM, Chambers F, Moriarty DC. The effect of intravenous tenoxicam on pruritus in patients receiving epidural fentanyl. *Anesthesia*. 1999; 54:76-80.
5. Cardoso MM, Carvalho JC, Amaro AR, Prado AA, Cappelli EL. Small doses of intrathecal morphine combine with systemic diclofenac for post operative pain control after cesarian section. *Anesthesia and Analgesia*. 1998; 86:538-41.
6. Luthman j, Kay NH, White JB. The morphine sparing effect of diclofenac sodium following cesarean section under spinal anesthesia. *International journal of obstetrics anesthesiology*. 1994;3:82-6
7. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker Ho, Torebjork HE. Specific c-receptor for itch in human skin. *Journal of neuroscience*. 1997; 17: 8003-8.
8. Davis NM, Mc Lachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamics of Celecoxib:a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clinical pharmacokinetics*. 2000; 38: 225-42
9. Lee LH, Irwin MG, Lim J, Wong CK. The effect of Celecoxib on intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean section. *Anesthesia*. 2004; 59: 876-80.
10. Kyriakides K, Hussain SK, Hobbs GJ. Management of opioid induced pruritus: a role for 5 HT3 antagonists? *Br J Anaesth*. 1999; 82: 439-410.
11. Yeh HM, Chen LK, Lin CJ, Chan WH, Chen YP, Lin CS, et al. Prophylactic intravenous ondansetron reduced the incidence of intrathecal morphine – induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2000; 91: 172-5.
12. Horta ML, Ramos L, Gonclaves ZR. The inhibition of epidural morphine-induced pruritus by epidural droperidol. *Anesth Analg*. 2000; 90: 638-41.
13. 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: 948-52.
14. 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: 747-52.
15. Larijani GE, Goldberg ME, Rogers KH. Treatment of opioid induced pruritus with ondansetron: report of four patients. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 958-60.
16. Szarvas S, Chellapuri RS, Harmon DC, Owens J, Murphy D, Shorten GD. A comparison of Dexamethasone, Ondansetron, and dexamethason plus ondansetron as prophylactic antiemetic and antipruritic therapy in patients receiving intrathecal morphine for major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 259-63.
17. 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. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2002; 14: 19-23.
18. Wang JJ, Ho ST, Liu YH, Ho CM, Liu K, Chia YY. Dexamethasone decreases epidural morphine-related nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1999; 89: 117-20.
19. 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 dropridol and saline. *Br J Anaesthesia* 2000; 85 (6): 865-8.
20. 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.

21. 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: 10540-4.
22. 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: 75-82.
23. 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: 443-7.