

# متادون اپوئید انتخابی و تسکین دهنده درد بعد از

## عمل جراحی

دکتر عوض حیدرپور، استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه...  
دکتر اکبر بردبار، استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

### واژه‌های کلیدی:

شناخت درد، دروازه درد، اندوروفین‌ها، تسکین درد، نارسایی تنفسی، حداقل غلظت مؤثر ضد دردی، گیرنده‌های اپوئید دوز بارگیری PRN

### روش تحقیق:

با هدف ارائه راه کاری جدید در تسکین دردهای بعد از عمل جراحی طرح مطالعاتی متادون را تهیه و به اجرا در آوردیم. در این طرح ابتدا ۵۰ بیمار سزارین را مورد آزمایش بالینی قرار دادیم. ۵۰ بیمار به دو دسته ۲۵ نفری تقسیم شدند. در ابتدا کلیه بیماران و همراهان آنها نسبت به روش اجرای طرح توجیه می‌شدند. به این صورت که همراهان بیمار برای ارزیابی روش PRN همکاری می‌کردند و فاصله زمانی احساس درد تا رسیدن پرستار و تزریق دارو را برای ما گزارش می‌کردند.

بیماران مورد بررسی هم در پاسخ سوالات اینگونه جواب می‌گفتند: که اگر درد داشته‌اند می‌گفته‌اند: درد داشتم (خفیف بود (+)، ناراحت کننده بود (++)، خیلی شدید بود (+++) و اگر درد نداشته‌اند می‌گفته‌اند: بد نبودم (+)، راضی بودم یا خوب بودم (++)، خیلی خوب بودم (+++).

در ۲۵ نفر اول که روش PRN تجربه می‌گردید نتایج حاصله به قرار زیر است:

در فاصله ۴ تا ۶ ساعت عمده بیماران پیدایش درد را اعلام کرده‌اند و تنها دو مورد یعنی بین ۷ تا ۸ ساعت بعد از تزریق اول درد نداشته‌اند.

زمان مراجعه پرستار برای تزریق مسکن بین ۲۰ دقیقه تا یک ساعت و ۳۵ دقیقه متغیر بوده و بطور متوسط ۴۰ دقیقه حساب شده است.

در هر حال پس از اعلام درد توسط بیمار تزریق دوم متادون عضلانی به مقدار ۵ میلی‌گرم انجام می‌گردید.

در ۲۵ نفر بعدی تزریق دوم در فاصله ۵ ساعت از تزریق اول بدون اینکه بیمار اعلام درد کند و یا بلافاصله با اعلام درد بیمار انجام شد.

نتایج حاصله در هر دو دسته بسیار مطلوب بود به این صورت که:

۶٪ از بیماران اعلام کردند خیلی خوب بودم (+++)

۸۲٪ از بیماران اعلام کردند راضی بودم (++)

۷٪ از بیماران اعلام کردند بد نبودم (+)

۵٪ از بیماران اعلام کردند درد خفیف داشتم (+)

اگر مرز بررسی را اعلام راضی بودم یا خوب بودم به حساب بیاوریم بطور تقریب بین ۷۵ تا ۸۰ درصد بیماران مورد مطالعه رضایت و در واقع بی دردی پس از عمل خود را با مصرف متادون عضلانی به روش فوق‌الذکر اعلام کرده‌اند.

پس از کسب نتایج فوق الذکر و تقاطع آنها با نتایج مطالعاتی که قبل از این انجام شده بود تصمیم به مصرفی جدید از متادون به شرح زیر را گرفتیم.

#### شناخت درد

عامل ایجاد کننده درد (**Stimulus**) با تحریک گیرنده های (**Pain receptors**) محیطی و عمقی (احشائی). امواج دردناکی (**Pain impulses**) را بوجود می آورد که در مسیر رشته های عصبی (**Nerve Fibers**) وارد شاخ خلفی نخاع می گردد. فیبرهای عصبی که بدو صورت بدون میلین C و میلین دار A (آلفا -  $a_B$  - بتا -  $A_B$  - دلتا و A زیگما...) شناخته شده انتقال امواج دردناک را بطریقه زیر انتقال می دهند. انواع بدون میلین C - (C - non myelinated) و با میلین  $A_B$  دلتا. که فیبرهای نازک می باشند امواج دردناک آزار دهنده شدید را آهسته و انواع  $A_a$  آلفا و  $A_B$  بتا ضخیم بطور سریع باعث انتقال امواج بشاخ خلفی نخاع می گردیدند در شاخ خلفی نخاع لایه هائی (**lamina**) وجود دارند که چون سلولهای لایه II و III دارای ماده ژلاتینی می باشند بنام ماده ژلاتینی و دروازه درد نامیده شده بطوریکه عمده امواج دردناک وارد لایه ژلاتینی می شوند. در ماده ژلاتینی امواج با لایه **lamina V** که سلولهای آن بنام سلولهای ارتباطی (T) نام گذاری شده ارتباط برقرار کرده و از آن جا بوسیله طناب نخاعی (**Spinal Cord**) به مراکز عالی مغز و تالاموس جهت درک درد می روند.

مجموعه ماده ژلاتینی (لایه II و III) و لایه V توری دروازه درد **The gate theory of pain** را بوجود آورده که جایگاه خاص عبور و تشدید یا تسکین درد می باشد بطوریکه می توانیم چگونگی تسکین درد الکتریکی بنام TENS یا طب سوزنی (**Acupuncture**) را با نحوه عمل دروازه درد توجیه نماییم. در دروازه درد وجود ماده های واسطه و میانجی درد بنام ماده (P) یا مقابله با درد با ماده شبیه مرفین بنام **Endorphine** (از نوع **Enkephaline**) اهمیت خاصی را دارا می باشند. بطوریکه تسکین درد ناشی از طب سوزنی را ترشح ماده انکفالین در دروازه درد می دانند که خاصیت ضد دردی ۱۰ - ۲۰ برابر مرفین آن تأیید شده است.

مرکز درد در تالاموس که در ارتباط با مراکز دیگری بخصوص

مرکزیت دستگاه اعضاء خودکار می باشد. پرکاری دستگاه سمپاتیک را بصورت تاکی کاردی و افزایش فشار خون و عرق در نتیجه تحریکات دردناک جراحی یا بعد از عمل بخاطر پابرجا بودن درد می توانیم شاهد باشیم.

بنابر آنچه گفتیم تسکین درد را بعنوان امری الزام آور دانسته که اهمیت خاصی را در بیماران قلبی دارا می باشد لذا در زیر باختصار نقطه نظرهای اساسی آنرا شرح می دهیم.

تسکین درد را می توانیم با مهار گیرنده های محیطی یا وقفه در انتقال امواج دردناک در طناب نخاعی یا از طریق مرکزی آن کنترل نماییم. در این مقاله مسائل مربوط به کنترل درد مرکزی را مورد بررسی قرار می دهیم.

گرچه کنترل درد و مهار آن از طریق نخاع را با رعایت تمام احتیاطات لازم و بویژه در اعمال نیمه تحتانی بدن یکی از بهترین راهها می دانیم ولی چون نمی تواند در تمام موارد مورد استفاده قرار گیرد داروهای نارکوتیک را که امروزه نام اپوئید بر آنها گذاشته اند بکار می بندیم. در این زمینه بر این اعتقاد هستیم که نارکوتیک متادون با توجه به آگاهی های فارکولوژی می تواند بعنوان تسکین دهنده انتخابی درد از راه عمومی **systemic** بعد از اعمال جراحی باشد که در زیر بشرح آن می پردازیم.

#### انگیزه مطالعه

آنچه در این مقاله انگیزه معرفی داروی ضد درد صنعتی متادون بعنوان ضد درد انتخابی بعد از اعمال جراحی گردیده آگاهی هایی است که در زمینه خواص فارماکوکنتیک **pharmacokinetic** و فارماکودینامیک **pharmacodynamic** اپوئیدها بدست آورده ایم.

با بررسی های همه جانبه که بعمل آمده باین حقیقت رسیده ایم که چون نیمه عمر متادون با زمان ۷۲ - ۴۸ ساعت طولانی ترین زمان اثر بین اپوئیدها می باشد به شرطی که در این زمان غلظت دارو را در حد غلظت ضد دردی تعیین گردد می تواند با حداقل دفعات تزریق طولانی ترین زمان بی دردی را برای بیمار فراهم نماید.

از طرفی چون بی دردی کامل و صد در صد را با مصرف عمومی (**Systemic**) اپوئیدها غیر ممکن می دانیم و غلظت های بالای اپوئیدها عارضه خطرناک نارسائی تنفس

پس از کسب نتایج فوق‌الذکر و تقاطع آنها با نتایج مطالعاتی که قبل از این انجام شده بود تصمیم به مصرفی جدید از متادون به شرح زیر را گرفتیم.

### شناخت درد

عامل ایجاد کننده درد (**Stimulus**) با تحریک گیرنده‌های (**Pain receptors**) محیطی و عمقی (احشائی). امواج دردناکی (**Pain impulses**) را بوجود می‌آورد که در مسیر رشته‌های عصبی (**Nerve Fibers**) وارد شاخ خلفی نخاع می‌گردد. فیبرهای عصبی که بدو صورت بدون میلین C و میلین دار (**Aa** - **آلفا** - **a<sub>B</sub>** - **بتا** - **A<sub>B</sub>** - **دلتا** و **A** زیگما...) شناخته شده انتقال امواج دردناک را بطریقه زیر انتقال می‌دهند. انواع بدون میلین C - (**C - non myelinated**) و با میلین **A<sub>B</sub>** دلتا. که فیبرهای نازک می‌باشند امواج دردناک آزار دهنده شدید را آهسته و انواع **A<sub>a</sub>** آلفا و **A<sub>B</sub>** بتا ضخیم بطور سریع باعث انتقال امواج بشاخ خلفی نخاع می‌گردیدند در شاخ خلفی نخاع لایه‌هائی (**lamina**) وجود دارند که چون سلولهای لایه II و III دارای ماده ژلاتینی می‌باشند بنام ماده ژلاتینی و دروازه درد نامیده شده بطوریکه عمده امواج دردناک وارد لایه ژلاتینی می‌شوند. در ماده ژلاتینی امواج بالایه **lamina V** که سلولهای آن بنام سلولهای ارتباطی (**T**) نام‌گذاری شده ارتباط برقرار کرده و از آن جا بوسیله طناب نخاعی (**Spinal Cord**) به مراکز عالی مغز و تالاموس جهت درک درد می‌روند.

مجموعه ماده ژلاتینی (لایه II و III) و لایه V تئوری دروازه درد **The gate theory of pain** را بوجود آورده که جایگاه خاص عبور و تشدید یا تسکین درد می‌باشد بطوریکه می‌توانیم چگونگی تسکین درد الکتریکی بنام **TENS** یا طب سوزنی (**Acupuncture**) را با نحوه عمل دروازه درد توجیه نمائیم. در دروازه درد وجود ماده‌های واسطه و میانجی درد بنام ماده (P) یا مقابله با درد با ماده شبیه مرفین بنام **Endorphine** (از نوع **Enkephaline**) اهمیت خاصی را دارا می‌باشند. بطوریکه تسکین درد ناشی از طب سوزنی را ترشح ماده انکفالین در دروازه درد می‌دانند که خاصیت ضد دردی ۱۰ - ۲۰ برابر مرفین آن تأیید شده است.

مرکز درد در تالاموس که در ارتباط با مراکز دیگری بخصوص

مرکزیت دستگاه اعضاء خودکار می‌باشد پرکاری دستگاه سمپاتیک را بصورت تاکی کاردی و افزایش فشار خون و عرق در نتیجه تحریکات دردناک جراحی یا بعد از عمل بخاطر پابرجا بودن درد می‌توانیم شاهد باشیم.

بنابر آنچه گفتیم تسکین درد را بعنوان امری الزام آور دانسته که اهمیت خاصی را در بیماران قلبی دارا می‌باشد لذا در زیر باختصار نقطه نظرهای اساسی آنرا شرح می‌دهیم.

تسکین درد را می‌توانیم با مهار گیرنده‌های محیطی یا وقفه در انتقال امواج دردناک در طناب نخاعی یا از طریق مرکزی آن کنترل نمائیم. در این مقاله مسائل مربوط به کنترل درد مرکزی را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

گرچه کنترل درد و مهار آن از طریق نخاع را با رعایت تمام احتیاطات لازم و بویژه در اعمال نیمه تحتانی بدن یکی از بهترین راه‌ها می‌دانیم ولی چون نمی‌تواند در تمام موارد مورد استفاده قرار گیرد داروهای نارکوتیک را که امروزه نام اپوئید بر آنها گذاشته‌اند بکار می‌بندیم. در این زمینه بر این اعتقاد هستیم که نارکوتیک متادون با توجه به آگاهی‌های فارکولوژی می‌تواند بعنوان تسکین دهنده انتخابی درد از راه عمومی **systemic** بعد از اعمال جراحی باشد که در زیر بشرح آن می‌پردازیم.

### انگیزه مطالعه

آنچه در این مقاله انگیزه معرفی داروی ضد درد صنعتی متادون بعنوان ضد درد انتخابی بعد از اعمال جراحی گردیده آگاهی‌هایی است که در زمینه خواص فارماکوکنتیک **pharmacokinetic** و فارماکودینامیک **pharmacodynamic** اپوئیدها بدست آورده‌ایم.

با بررسی‌های همه جانبه که بعمل آمده باین حقیقت رسیده‌ایم که چون نیمه عمر متادون با زمان ۷۲ - ۴۸ ساعت طولانی‌ترین زمان اثر بین اپوئیدها می‌باشد به شرطی که در این زمان غلظت دارو را در حد غلظت ضد دردی تعیین گردد می‌تواند با حداقل دفعات تزریق طولانی‌ترین زمان بی‌دردی را برای بیمار فراهم نماید.

از طرفی چون بی‌دردی کامل و صد در صد را با مصرف عمومی (**Systemic**) اپوئیدها غیر ممکن می‌دانیم و غلظت‌های بالای اپوئیدها عارضه خطرناک نارسائی تنفس

را در پی خواهد داشت. بنابر این غلظتی از دارو مورد نیاز خواهد بود که بتواند ضمن بی‌دردی حداقل نارسائی تنفس را برای بیمار بوجود آورد. شکی نیست که چنین غلظتی نمی‌تواند بطور صد در صد باعث تسکین درد گردد ما چنین غلظتی را که می‌تواند در ۷۵ درصد بیماران بی‌دردی مطلوب و قابل‌پذیرشی را بدون ایجاد نارسائی تنفس برای بیماران فراهم نماید بنام حداقل غلظت مؤثر ضد‌دردی دارو Minimum Effective Concentration (MEC) نامیده‌ایم.

عملاً باروش استفاده اولیه مقدار بارگیری (Loading dose) با ۱۰ میلی‌گرم عضلانی ۴ - ۶ ساعت بعد ۵ میلی‌گرم متادون توانسته‌ایم بعد از عمل جراحی سزارین انتخابی که بیماران در هنگام عمل فقط ۵۰ میکروگرم یا یک میلی‌لیتر فنتانیل (Fentanyl) دریافت کرده‌اند. در ۷۵ - ۷۸ درصد موارد ضد‌دردی قابل‌قبولی را برای بیماران خود فراهم نمائیم.

واژه فارماکوکینتیک Pharmacokinetic اعمالی را که ارگانسیم بدن بعد از ورود به دستگاه گردش خون تا دفع آن می‌دهند بنام اثرات فارماکوکینتیک دارو نامیده می‌شود.

داروهای اپوئید از دسته داروهائی می‌باشد که با مطالعه فارماکوکینتیک آن‌ها توانسته‌اند. انواع متعددی را معرفی نمایند که نمونه آن را فنتانیل (Fentanyl) تشکیل می‌دهد که از نظر مقایسه با مرفین سریعتر اثر کرده (Onset) و صد برابر قوی‌تر می‌باشد.

از طرفی چون با شناخت درد مکان احساس آنرا تالاموس و واکنش‌های آن را بیشتر فعال شدن دستگاه سمپاتیک می‌دانند. نهایتاً داروهای ضد درد اپوئید که بطور عمومی مصرف می‌شود با تأثیر بر دستگاه اعصاب مرکزی به مقابله درد خواهد رفت. با مطالعات بدست آمده در دستگاه اعصاب مرکزی گیرنده‌هایی وجود دارد بنام گیرنده‌های اپوئید (Opioid Receptors) که اپوئیدها با اتصال به چنین گیرنده‌هایی اثرات ضد‌دردی خود را بروز می‌دهند.

حال داروئی بنام اپوئید وارد دستگاه گردش خون گردیده بطرف بافت‌ها بخصوص دستگاه اعصاب مرکزی انتشار می‌یابد و طی مراحلی که از آن نام خواهیم برد. بعد از متابولیسم کبدی بیشتر از کلیه دفع خواهد شد.

بنابراین نحوه انتشار Distribution و دفع Elimination از نکاتی هستند که تعیین‌کننده سرنوشت اپوئیدها بخصوص از نظر سرعت و طول موج و قدرت از آنها ارزیابی می‌شود.

لذا نکات یاد شده فوق را با دیدی بیشتر مطالعه کرده تا بتوانیم ضد درد مطلوب را برای بیماران که بسته به سن و حالت عمومی و نوع عمل و شدت دستکاری متفاوت می‌باشند انتخاب نمائیم.

### انتشار Distribution

اتصال پروتئین Protein Binding و درجه پونیزاسیون Lonisation و حلالیت در چربی Lipid Solubility را در زمینه انتشار

اپوئیدها مطالعه کرده که همراه با اتصال به گیرنده‌های ضد درد و دفع کلیوی آن‌ها به خواص فارکوکینتیک داروهای ضد درد دسترسی پیدا خواهیم کرد.

حال اگر اپوئیدی به پروتئین‌ها کمتر اتصال پیدا نماید و حلالیت بیشتری در چربی داشته باشد سریعتر به گیرنده‌ها رسیده لذا شروع اثر (Onset) آن کوتاهتر خواهد بود.

نمونه بارز را در این زمینه فنتانیل (Fentanyl) و الفانتیل (Alfentanil) می‌دانیم در حالیکه مرفین با اتصال پروتئین بیشتر از فنتانیل و حلالیت در چربی کمتر شروع اثر طولانی‌تر از فنتانیل خواهد داشت. اطفال بخصوص نوزادان که حداقل اتصال پروتئین را دارا می‌باشد و دارو بعلاً نارسائی سد خونی مغزی B.BB سریعتر از حد معمول به گیرنده‌های ضد درد اتصال پیدا می‌نماید شروع اثرات ضد‌دردی و قدرت اپوئیدی با رعایت مقدار با مقایسه بالغین سریعتر و بیشتر می‌باشد لذا گویند اطفال بویژه نوزادان به اپوئیدها حساس می‌باشند.

در مورد مقایسه متابولیسم اپوئیدها که بیشتر جایگاه آن تا زمان حال کبد می‌باشد ذکر این نکته ضروری است که هر قدر داروئی بعد از ورود به کبد زودتر از آن پاک شود (Clearance) طول اثر آن کوتاهتر خواهد بود شکی نیست در نوزادان و سالمندان که جریان خون کبد کمتری را نسبت به بالغین دارا می‌باشند یا مصرف سایمتدین Cimetidine که جریان خون کبد را کاهش می‌دهد، منجر باین خواهد شد که اثر اپوئیدها طولانی‌تر گردد در این زمینه کاهش شرب نسجی ناشی از هیپوکسی (Hypoxia) را در زمینه پاک‌شدن دارو از کبد ارزیابی می‌نمایند.

با توجه به جدول شماره (۱) و پاک شدن اپوئیدها (Clearace) اگر مقایسه از دو اپوئید مرفین و ضد درد صنعتی متادون Methadon بعمل آوریم ملاحظه می شود که متادون حدود ۱۰ برابر آهسته تر و دیرتر از مرفین از کبد پاک می شود. که خود نشانه بزرگی برای طولانی تر بودن نیمه عمر نهائی Terminal Half - Life متادون بمدت ۴۵ - ۲۵ ساعت خواهد بود که در مقایسه با نیمه عمر حدود سه ساعته مرفین اهمیت مطلب بهتر روشن خواهد شد.

از طرفی اگر بخواهیم دخالت سن و نحوه گردش خون کبدی و کار کلیه ها را در زمینه مطالعه خواص فارماکوکنتیک اپوئیدها روشن نمائیم. اطفال و سالمندان با مقایسه افراد عادی گردش خون گلوبولینی کمتری را دارا می باشند لذا طول عمر و زمان دارو در بدن که از آن بعنوان نیمه عمر Half - Life نام می برند متفاوت از افراد عادی می باشد. لذا نمی توانیم نیمه عمرهای ارائه شده در منابع کلاسیک را درباره اطفال بخصوص دوران نوزادی و ماههای اولیه زندگی و سالمندان صادق بدانیم. حال که در زمینه انتشار به زمان پاک شدن دارو از کبد و دفع کلیوی آن اهمیت بیشتری قائل شدیم. فرد سالمندی را در نظر بگیرید که بعلتی دچار هیپوکسی ناشی از Hypovolemia و کاهش شرب نسجی (Hypoperfusoin) گردیده باشد. شکی نیست که هنگام استفاده از نارکوتیکها احتیاط بیشتری را در مقایسه با بالغین بایستی رعایت نمائیم و در صورت نیاز به آنها توصیه ما بر این است که استفاده از نارکوتیکهای با نیمه عمر کوتاه را ارجح

بدانیم خلاصه کلام اگر قرار باشد تسکین درد بعد از عمل جراحی را مورد بررسی و مطالعه قرار دهیم بایستی توجه داشته باشیم که وضعیت غلظت موجود نارکوتیک مصرف شده هنگام عمل چگونه می باشد. حتی در مواردی که ضروری باشد بعد از عمل جراحی بیمار را بعلت تحت تأثیر بودن نارکوتیکها مورد مراقبت جدی قرار دهیم.

نکته قابل ذکر دیگر که ویژگی خاص به نارکوتیکها می دهد نحوه تأثیر و اتصال آنها به گیرنده هایشان در دستگاه اعصاب مرکزی می باشد. شکی نیست داروئی که هنوز غلظت بالائی را در دستگاه گردش خون دارا می باشد و بمدت طولانی هم چنین غلظتی بالا خواهد بود (مانند متادون) اتصال پایدارتری را به گیرنده ها داشته و لذا زمان بی دردی آنها طولانی تر از بقیه اپوئیدها خواهد بود.

بطوریکه می دانیم سه نوع گیرنده اپوئیدی Opioid Receptors برای مصرف عمومی (Systmic) اپوئیدها بنامهای مو (mu) و کاپا (kappa) و سیگما (Sigma) شناسائی شده که ویژگی و اثرات داروئی آنها در دو تابلو ۲ و ۳ نشان داده شده است. با توجه به تابلوی شماره ۳ ملاحظه خواهد شد که چرا پنتوزوسین (Pentazocin) با مقایسه مرفین و مشابهین آن و بعلت تأثیر بر گیرنده های زیگما (Sigma) تأثیر عمده را بر دستگاه گردش خون داشته و داروی مناسبی برای بیماران قلبی و فشار خونی و روانی نمی باشد.

نسبت قدرت و رسیدی (د)	درصد پرتزاسیون در PH=۷/۲	درصد اتصال به پروتئین در PH=۷/۲	نیمه عمر معمول سریع (دقیقه)	نیمه عمر معمول کند (ساعت)	متوسط کلیرانس در بدن (لیتر/دقیقه)	حجم پخش دارو در شرایط اولیه (لیتر)	حجم غلظت برای اثر آنالژیک (ng/ml)
۲۹۲	۹۱	۸۳	۲/۳	۲-۵ (ه)	۰/۸-۱/۲	۳۷۵	۴۰-۸۰ (و)
۷۳	۱۱	۹۱	۳	۱/۳-۲/۳	۰/۲۹	۲۶	۹-۱۵ (و)
۲/۵۲۱	۸۰	۹۲	۱	۲/۵	۰/۷۳	۹۸	۷-۱۰ (و)
۰/۵۲	۹۵	۶۵	۲/۲-۱۱/۴	۳-۷	۰/۵-۱/۸	۲۵۰	۴۰-۸۰ (و)
۱	۷۶ (ج)	۳۵	۲۵	۱/۴-۲	۰/۹-۱/۵	۲۰۰	۱۵-۳۰ (و)
۱	۹۹	۸۵	۱۰	۲۵-۳۵	۰/۱-۰/۲	۴۲۰	۵۰-۱۰۰ (و)
۳۳	۹۱ (ج)	۹۶	۳	۲-۴/۵ (ب)	۱/۱-۱/۵	۱۸۰	۱۲-۱۸ (و)

ما موردی از بیماری را شناسائی کرده ایم که دچار افسردگی بوده و از داروهای ضد افسردگی مصرف می کرده هنگام استفاده از



ضد درد پنتوزوسین آنچنان دچار Disphoria شده که اگر اقدام اساسی بعمل نیامده بود امکان خودکشی برای بیمار وجود داشته در هر حال فتانیل و مشابهین آن سریعتر به گیرنده‌های (mu) اتصال پیدا کرده و گیرنده‌های بیشتری را اشغال می‌نماید. لذا با شروع اثر (Onset) سریع و ضد دردی صد برابر قوی‌تر از مرفین شناسایی شده است.

مرفین و مشابهین آن مانند متادون از نمونه‌هایی است که شروع اثر آهسته‌تر از فتانیل داشته و بعضی منابع عقیده دارند که قدرت ضد دردی متادون ۴ برابر قوی‌تر از مرفین می‌باشد مطالعات ما ضمن اینکه قویتر بودن آن را نسبت به مرفین تأیید می‌نماید ولی ۴ برابر قویتر بودن آنرا مورد سؤال می‌دانیم مگر اینکه بپذیریم که بیشتر برگیرنده‌های  $\mu_1$  تأثیر می‌نماید چون ما آثاری از بروز نارسائی تنفس را با مصرف مقدار بارگیری (Loading Dose) ۱۰ میلی‌گرم در مطالعه ۲۰۰ مورد ایجاد ضد دردی بعد از عمل جراحی سزارین مشاهده نکرده‌ایم.

بنابر آنچه شرح داده شد و با آگاهی‌های اولیه از مفاهیم اپوئیدها بر این اعتقاد هستیم که اپوئیدی می‌تواند بعنوان ضد درد انتخابی بعد از عمل جراحی مطرح باشد که بتواند با غلظتی که نارسایی تنفس ایجاد نماید بی دردی در حد پذیرش بیماران را فراهم نماید مرفین و مشابهین آنرا بعلت مدت اثر طولانی‌شان داروهای انتخابی در این زمینه می‌دانیم و چون متادون نیمه عمر طولانی‌تری را از بقیه اپوئیدها دارا می‌باشد انگیزه ما برای مطالعه بی دردی بعد از عمل جراحی شده که با نتیجه مطلوبی روبرو شده‌ایم. تا حدودی تعیین کننده شرایط مصرف دارو می‌باشد ولی جهت جلوگیری از هر نوع حادثه و اتفاقی شرایط مصرف متادون را شرح داده تا بدینوسیله از امکان بروز نارسائی تنفس جلوگیری کرده و به نتیجه مطلوب و مورد نظر برسیم.

نکته قابل ذکر درباره آمار بدست آمده بی دردی ۷۵ - ۷۸ درصد بیماران مورد مطالعه بدین قرار می‌باشد که اگر قرار باشد که داروی اپوئیدی از نظر دیدگاه مصرف عمومی بی دردی صد در صد ایجاد نماید بطور یقین با مواردی از نارسائی تنفس هم روبرو خواهیم شد. ما در مطالعات خود با آمار جالبی از مصرف مرفین بدون محافظت کننده داخل نخاعی به مقدار ۰/۱ - ۰/۲ میلی‌گرم برخوردار کردیم که بی دردی مطلوب را در ۸۵ درصد بدست آورده

بودند. لذا ما رقم ۷۵ - ۷۸ درصد را بی دردی مطلوب با مصرف اولیه ۱۰ میلی‌گرم عضلانی متادون تحت عنوان مقدار بارگیری (Loading Dose) و ۴ - ۶ ساعت بعد دومین و آخرین تزریق را ۵ میلی‌گرم ارقام قابل قبولی می‌دانیم که حتی توانسته است در ۲۵ درصد بقیه هم درد قابل قبول تحمیلی را فراهم نماید. شرایط مصرف متادون به عنوان نارکوتیک انتخابی ضد درد بعد از عمل جراحی با آگاهی‌هایی که از خواص فارماکوکنتیک Pharmacokinetic آن بدست آوردیم. بعلت قدرت بی دردی بیشتر و طولانی‌تر بودن عمل مؤثر آن نسبت به مرفین در صورتی که بیمار شرایط مصرف آن را داشته باشد آنرا به عنوان ضد درد انتخابی بعد از اعمال جراحی توصیه می‌نمائیم.

۱ - در اطاق بعد از عمل موارد ممنوعه مصرف متادون یا هر نارکوتیک دیگر مانند موارد زیر رعایت گردد.

الف - وجود هر گونه نارسائی تنفس ناشی از مصرف شل کننده‌های عضلانی و نارکوتیک‌ها هنگام عمل

ب - هیپوکسی Hypoxemia و کاهش شرب نسجی Hypo perfurion به هر علتی

ج - اختلال در هوشیاری

د - الیگوری یا آنوری

ه - نوزادان تا ۶ ماهگی حتی تا وزن ۲۰ کیلوگرم را شرایط و عدم مصرف نارکوتیک‌ها می‌دانیم. گر چه از نظر کلاسیک توصیه به مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی که بهترین نوع ضد درد آنرا Ketorolac و در ایران با شناخت ایندومتاسین  $\frac{1}{4}$  یا  $\frac{1}{3}$  درصد آنرا به عنوان ضد درد اطفال توصیه می‌نمائیم. بی حسی‌های موضعی برای فتق - ختنه و انفیتراسیون جدار شکم با مارگائین  $\frac{1}{4}$  درصد روش‌های توصیه شده و مؤثر ضد درد در اطفال و پایان عمل می‌باشد. بیشتر در مورد اطفال خودداری از مصرف نارکوتیک‌ها بخصوص تا سنین کمتر از یک سالگی را توصیه می‌کنیم. سایمتدین که قطعاً منجر بکندی جریان خون در کبد و کلیه می‌گردد اگر بخواهیم از مرفین و متادون استفاده نمائیم بایستی ضمن رعایت احتیاط و کنترل بیمار بحداقل مقدار دارو اکتفا کنیم.

نحوه مصرف متادون

متادون به صورت آمپول‌های ۵ میلی‌گرمی ارائه شده است که

ضد درد پنتوزوسین آنچنان دچار Disphoria شده که اگر اقدام اساسی بعمل نیامده بود امکان خودکشی برای بیمار وجود داشته در هر حال فتانیل و مشابهین آن سریعتر به گیرنده‌های (mu) اتصال پیدا کرده و گیرنده‌های بیشتری را اشغال می‌نماید. لذا با شروع اثر (Onset) سریع و ضد دردی صد برابر قوی‌تر از مرفین شناسایی شده است.

مرفین و مشابهین آن مانند متادون از نمونه‌هایی است که شروع اثر آهسته‌تر از فتانیل داشته و بعضی منابع عقیده دارند که قدرت ضد دردی متادون ۴ برابر قوی‌تر از مرفین می‌باشد مطالعات ما ضمن اینکه قویتر بودن آن را نسبت به مرفین تأیید می‌نماید ولی ۴ برابر قویتر بودن آنرا مورد سؤال می‌دانیم مگر اینکه بپذیریم که بیشتر برگیرنده‌های  $\mu_1$  تأثیر می‌نماید چون ما آثاری از بروز نارسائی تنفس را با مصرف مقدار بارگیری (Loadng Dose) ۱۰ میلی‌گرم در مطالعه ۲۰۰ مورد ایجاد ضد دردی بعد از عمل جراحی سزارین مشاهده نکرده‌ایم.

بنابر آنچه شرح داده شد و با آگاهی‌های اولیه از مفاهیم اپوئیدها بر این اعتقاد هستیم که اپوئیدی می‌تواند بعنوان ضد درد انتخابی بعد از عمل جراحی مطرح باشد که بتواند با غلظتی که نارسایی تنفس ایجاد نماید بی دردی در حد پذیرش بیماران را فراهم نماید مرفین و مشابهین آنرا بعلت مدت اثر طولانی‌شان داروهای انتخابی در این زمینه می‌دانیم و چون متادون نیمه عمر طولانی‌تری را از بقیه اپوئیدها دارا می‌باشد انگیزه ما برای مطالعه بی دردی بعد از عمل جراحی شده که با نتیجه مطلوبی روبرو شده‌ایم. تا حدودی تعیین کننده شرایط مصرف دارو می‌باشد ولی جهت جلوگیری از هر نوع حادثه و اتفاقی شرایط مصرف متادون را شرح داده تا بدینوسیله از امکان بروز نارسائی تنفس جلوگیری کرده و به نتیجه مطلوب و مورد نظر برسیم.

نکته قابل ذکر دربارهٔ آمار بدست آمده بی دردی ۷۵ - ۷۸ درصد بیماران مورد مطالعه بدین قرار می‌باشد که اگر قرار باشد که داروی اپوئیدی از نظر دیدگاه مصرف عمومی بی دردی صد در صد ایجاد نماید بطور یقین با مواردی از نارسائی تنفس هم روبرو خواهیم شد. ما در مطالعات خود با آمار جالبی از مصرف مرفین بدون محافظت کننده داخل نخاعی به مقدار ۰/۱ - ۰/۲ میلی‌گرم برخوردار کردیم که بی دردی مطلوب را در ۸۵ درصد بدست آورده

بودند. لذا ما رقم ۷۵ - ۷۸ درصد را بی دردی مطلوب با مصرف اولیه ۱۰ میلی‌گرم عضلانی متادون تحت عنوان مقدار بارگیری (Loading Dose) و ۴ - ۶ ساعت بعد دومین و آخرین تزریق را ۵ میلی‌گرم ارقام قابل قبولی می‌دانیم که حتی توانسته است در ۲۵ درصد بقیه هم درد قابل قبول تحمیلی را فراهم نماید. شرایط مصرف متادون به عنوان نارکوتیک انتخابی ضد درد بعد از عمل جراحی با آگاهی‌هایی که از خواص فارماکوکنتیک Pharmacokinetic آن بدست آوردیم. بعلت قدرت بی دردی بیشتر و طولانی‌تر بودن عمل مؤثر آن نسبت به مرفین در صورتی که بیمار شرایط مصرف آن را داشته باشد آنرا به عنوان ضد درد انتخابی بعد از اعمال جراحی توصیه می‌نمائیم.

۱ - در اطاق بعد از عمل موارد ممنوعه مصرف متادون یا هر نارکوتیک دیگر مانند موارد زیر رعایت گردد.

الف - وجود هر گونه نارسائی تنفس ناشی از مصرف شل کننده‌های عضلانی و نارکوتیک‌ها هنگام عمل

ب - هیپووکسی Hypoxemia و کاهش شرب نسجی Hypo perfurion به هر علتی

ج - اختلال در هوشیاری

د - الیگوری یا آنوری

ه - نوزادان تا ۶ ماهگی حتی تا وزن ۲۰ کیلوگرم را شرایط و عدم مصرف نارکوتیک‌ها می‌دانیم. گر چه از نظر کلاسیک توصیه به مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی که بهترین نوع ضد درد آنرا Ketorolac و در ایران با شناخت ایندومتاسین  $\frac{1}{3}$  یا  $\frac{1}{4}$  درصد آنرا به عنوان ضد درد اطفال توصیه می‌نمائیم. بی حسی‌های موضعی برای فتق - ختنه و انفیتراسیون جدار شکم با مارگائین  $\frac{1}{4}$  درصد روش‌های توصیه شده و مؤثر ضد درد در اطفال و پایان عمل می‌باشد. بیشتر در مورد اطفال خودداری از مصرف نارکوتیک‌ها بخصوص تا سنین کمتر از یک سالگی را توصیه می‌کنیم. سایمتدین که قطعاً منجر بکندی جریان خون در کبد و کلیه می‌گردد اگر بخواهیم از مرفین و متادون استفاده نمائیم بایستی ضمن رعایت احتیاط و کنترل بیمار بحداقل مقدار دارو اکتفا کنیم.

نحوه مصرف متادون

متادون به صورت آمپول‌های ۵ میلی‌گرمی ارائه شده است که



قطعاً قویتر از مرفین بودن آن را ارزیابی می نمایند (منابع کلاسیک ۴ برابر) روش ایجاد بی دردی مطلوب را بعد از عمل سزارین بشرطی دانستیم که به حداقل غلظت دارو (Mec) دسترسی پیدا نمائیم. چنین غلظتی را که مبنای مطالعات بالینی بدست آورده ایم. بصورت مقدار بارگیری (Loading Dose) اولیه ۱۰ میلی گرم عضلانی و ۴-۶ ساعت بعد نیم آن یعنی ۵ میلی گرم حتی اگر بیمار درد نداشته باشد می دانیم.

زمان شروع تزریق اولیه زمان شروع هوشیاری و نبودن موارد ممنوعه آن می باشد.

زمان شروع بی دردی حدود ۵ یا ۱۵ دقیقه بعد از تزریق شروع شده و تدریجاً در حدود ۲۰-۳۰ دقیقه به حداکثر خود می رسد که احتمالاً زمان Pick Up دارو می باشد.

ما بیماران مورد مطالعه خود را که سزارین انتخابی بوده و تنها یک میلی لیتر از فنتانیل هنگام عمل مصرف کرده اند تا یک ساعت در اطاق بعد از عمل نگهداشته و در ۲۰۰ مورد هیچگونه آثاری از نازسائی تنفس مشاهده نکرده ایم. تذکر با توجه به ۴ برابر قویتر بودن متادون نسبت به مرفین بایستی قبول نمائیم که تزریق ۱۰ میلی گرم متادون عضلانی با مقایسه با مرفین گوئی ۴۰ میلی گرم مصرف کرده ایم که قطعاً مقدار بالا و تضعیف کننده تنفس خواهد بود. بنابراین با قبول نبودن هیچگونه نارسائی تنفس در بیماران خود بر این اعتقاد هستیم که متادون بیشتر گیرنده های  $\mu_1$  که تنها در ارتباط با بی دردی Analgesia می باشند اتصال پیدا می نماید چون اتصال به گیرنده های  $\mu_2$  را حاصل نارسائی تنفس می داند گرچه گیرنده های  $\mu_3$  هم در تنفس منتهی به مقدار کمتر از  $\mu_1$  دخالت دارند. زمان انتقال به بخش را عملاً یک ساعت بعد از تزریق انجام داده و با آگاهی از نبودن اختلال در هوشیاری و کاهش دفعات تنفس کمتر از ۱۰ دقیقه بیماران تحویل پرستاران آموزش دیده در بخش می گردند وجود درد که عملاً جزئی می باشد را در مواردی شاهد بوده ایم که عملاً در حدی نبوده که تزریق مجددی انجام گیرد در بخش به مدت ۴-۵ ساعت مراقبت دقیق از نظر چگونگی درد - هوشیاری و تنفس به عمل آمده و در برگ مخصوص ثبت گردیده است. اما در مطالعات اولیه خود چون شروع درد را در حدود ۴۵-۴۰ درصد موارد ۴-۶ ساعت بعد از تزریق اول گزارش کرده اند در مراحل بعدی روش p.r.n را کنار

گذاشته و قبل از شروع درد دومین و آخرین تزریق را انجام داده ایم. در ۲۵-۲۲ درصد موارد که بیماران با سؤال آنهم از در شکایت داشته اند در حدی نبوده که تزریق سومی انجام گیرد. در اینگونه موارد از شیاف ایندومتاسین برای بیماران استفاده شده که نتیجه مطلوب خارج انتظاری را برای ما بوجود آورده است.

#### تذکر

چنانچه بیماری در بخش به هر علتی دچار کاهش دفعات تنفس گردد یا اختلالی در هوشیاری پیدا نماید. ضمن رسانیدن اکسیژن بایستی متخصصین بیهوشی بر بالین بیمار حضور بهم رسانند بایستی از دومین تزریق خودداری گردد.

#### هیپوکسی و کاهش شرب نسجی به هر علتی

بیماران دچار شوک خونریزی را از موارد ممنوعه مصرف نارکوتیک ها در بخش دانسته و عملاً نیازی هم به مصرف آنها نمی باشد. بیماری که به مقدار اولیه بارگیری از نارکوتیک ها مصرف کرده با غلظت مؤثری که از دارو در بدن دارد به علت کاهش شرب نسجی تأخیر بیشتر در درمان پاک شدن کبدی و دفع کلیوی داشته و قطعاً دومین تزریق مشکلاتی را از نظر هوشیاری و نارسائی تنفس برای بیمار به وجود خواهد آورد.

با آنچه شرح آن داده شد بی دردی طولانی تر از مرفین و بدون نیاز به سومین تزریق برای بیمار فراهم خواهد شد. بیمارانی که به هر علتی با آنچه گفتیم از درد که قطعاً شدید نخواهد بود شکایت دارند. با توجه به اینکه عامل درد بعد از عمل جراحی را شیمیائی و ناشی از پروستا گلندین ها - سروتونین و هیستامین و برادی کین ... می دانند. کاربرد داروهای ضد پروستا گلندین مانند ایندومتاسین به صورت شیاف باعث کنترل درد مختصر بیماران گردیده و توجیه می شود که از سومین تزریق متادون بنابر دستورالعمل که داده شد جداً خودداری شود.

#### خلاصه:

امواج دردناک توسط فیبرهای بدون میلین (C) و میلین دار (A) از گیرنده های درد محیطی و احشایی به شاخه خلفی نخاع وارد شده و پس از عبور دروازه درد به مراکز عالی مغز و تالاموس می رسند. دروازه درد جایگاه خاص عبور و تشدید یا تسکین درد می باشد و از ترکیب لایه های دوم و سوم و پنجم شاخ خلفی ساخته شده است. ماده انکفالین موجود در دروازه درد قدرت تسکینی ۱۰

4. Eichelbaum M: Defective oxidation of drug's: pharmacokinetic and therapeutic implications. Clin pharmacokinet 7: 1 - 22, 1982.
5. Lemmens HJM, Burm AGL, Hennis PJ, Gladines MPPR: Influence of age on the pharmacokinetics of alfentanil: Gender dependence, Clin Pharmacokinetic 19: 416 - 422, 1990.
6. Matire PO, Ausems ME: Evaluating of accuracy of using population pharmacokinetic data to predict plasma concentration of alfentanil, Anesthesiology 68: 59 - 67, 1988.
7. Matire PO, Voseh S: Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose plasma concentration relationship and individual variability in patients. Anesthesiology 66:3-12,1987.
8. Reilly CS, Wood AJJ: Variability of fentanyl Pharmacokinetics in man. Anesthesia 40: 837 - 843, 1984.
9. Reilly CS, Wood AJJ: The effect of halutane on drug disposition: Contribution of changes in intrinsic drug metabolizing capacity and hepatic drug flow: Anesthesiology 63: 70 - 76, 1985.
10. Wood M: Variability of human drug response. Anesthesiology 71: 631 - 634, 1989.
11. Gennuri R, et al: Calcitonin and Somatostatin induced analgesia in pain form cancer. Gyn Endcr Supple: 3, P38, 1987.
12. PAJ, P.P; Practical Managment of Pain, and Edition, Mosby, 1992, America. chapter 32.
13. Green CP: "The evaluation of pain in man" Frontiers of Pain P: 1 - 3, 1990.

تا ۲۰ برابر مرفین دارد. تسکین درد را با اثراتی که روی دستگاه سمپاتیک دارد امری الزام آور دانسته و کنترل مرکزی درد مورد مطالعه ما بوده است. متادون داروی ضد درد صنعتی تولید داخل است که با نیمه عمر ۴۸ تا ۷۲ ساعت طولانی ترین زمان اثر بین اپوئیدها را دارا می باشد. از آنجا که بی دردی کامل و صد در صد با مصرف عمومی اپوئیدها سبب نارسائی مرکز تنفس گردیده و غیر ممکن است به غلظتی از دارو که در ۷۵٪ از بیماران بی دردی مطلوب ایجاد نموده است رسیده که آنرا حداقل غلظت مؤثر ضد دردی متادون نامیده ایم (۳۰ تا ۷۰ نانو گرم در هر میلی لیتر خون). قدرت اثر متادون دوزهای معادل قطعاً بیش از مرفین است و مطالعه ما نشان داده است قدرت اثر متادون چهار برابر قدرت اثر مرفین می باشد. از آنجا که اثرات ضد دردی اپوئیدها بیشتر مربوط به تحریک گیرنده های مویک ( $\mu_1$ ) است و دپرسیون تنفسی ناشی از تأثیر مخدرها بر گیرنده های ( $\mu_2$ ) می باشد مطالعه ما ثابت می کند که بیشترین اثر متادون روی گیرنده های مویک ( $\mu_1$ ) می باشد. چرا که در دوزهای مصرفی ما با وجود اثر بسیار خوب ضد بی دردی دپرسیون تنفسی مشاهده نشده است. با مصرف متادون تثبیت بسیار عالی دستگاه گردش خون را داریم که ناشی از عدم ترشح هیستامین در کاربرد آن می باشد. ادامه مطالعات ما روی ۳۰۰ بیمار در اعمال مختلف جراحی دیگر نیز آثار قبلی مشاهده شده از متادون را تأیید نمود.

#### منابع:

1. Auram MJ, Krejcie TC, Henthorn TK; The Relationship of age to the pharmacokinetics of early drug distribution the concurrent disposition of thiopented and indocyanine green. Anesthesiology 72: 403 - 411, 1990.
2. Bartowski RR, Goldberg ME, Larijani GE, Boerner T; Inhibition of alfentanil metabolism by erythromycin clin phamacol ther 46: 99 - 102, 1989.
3. Brosenk: Recent developments in hepatic drug oxidation: Implications for clinical pharmacokinetics. clin pharmacokinet 18 : 220 - 239,