

بررسی تأثیر مصرف خوراکی دو دوز داروی دوکسپین قبل از عمل بر شدت درد بعد از جراحی ارتوپدی اندام تحتانی و مقایسه آن با گروه شاهد

دکتر حمید سریزدی^۱، دکتر سعید عباسی^۱، مهیار یوسفی^۲

چکیده

مقدمه: یکی از عوارض اعمال جراحی، درد بعد از آن می‌باشد. این عارضه می‌تواند مشکلاتی مثل افزایش فشارخون، افزایش مصرف اکسیژن، افزایش خطر انفارکتوس میوکارد و مشکلات دیگری را باعث شود. اعمال جراحی ارتوپدی نیز مانند سایر اعمال جراحی دارای درد و عوارض حاصل از آن هستند. به تازگی دوکسپین به عنوان یک داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای (Tricyclic antidepressant یا TCA) جهت کاهش درد به کار رفته است. در این تحقیق، تأثیر دوکسپین روی درد و عوارض آن بعد از اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی را بررسی کردیم.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی دوسو کور، ۱۰۲ بیمار تحت اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی، در ۳ گروه ۳۴ تایی تحت بررسی قرار گرفتند. یک گروه ۵۰ میلی گرم دوکسپین، گروه دیگر ۱۰۰ میلی گرم دوکسپین و گروه سوم دارونما دریافت کردند. قبل از دادن دارو، از بیماران رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ شد. یافته‌ها از طریق پرسش‌نامه جمع‌آوری و توسط نرم‌افزار SPSS آنالیز شد.

یافته‌ها: اختلاف شدت درد در بین گروه‌های معرفی شده در طول زمان‌های مورد بررسی قبل و بعد از جراحی از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۵۸$) و تنها در ۲۴ ساعت بعد از عمل این تفاوت بین گروه‌های A و C معنی‌دار شد. همچنین تفاوت متغیرهای دموگرافیک (سن، جنس) و نیز وزن در بین گروه‌های مورد بررسی معنی‌دار نبود. در این بررسی میزان مخدر (مورفین) مصرفی در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل نیز سنجیده شد که این متغیر هم تفاوت معنی‌داری در ۳ گروه نداشت ($P = ۰/۲۵$). همچنین در این مطالعه فراوانی عوارضی مانند تهوع، استفراغ، خارش، خواب‌آلودگی، احتباس ادرار، سرگیجه و آتاکسی در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل در گروه‌های مورد بررسی، تحت مطالعه قرار گرفت که هیچ یک تفاوت معنی‌داری نداشتند.

نتیجه‌گیری: طبق مطالعه‌ی به عمل آمده، داروی دوکسپین با دوزهای خوراکی ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم در مقایسه‌ی با دارونما تأثیر بیشتری روی کنترل درد بعد از عمل و میزان مخدر مصرفی در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل نداشت.

واژگان کلیدی: دوکسپین، شدت درد، اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی

مقدمه

کورتیکواستروئیدها (۲)، ضد تشنج‌ها (۲)، ضد افسردگی‌ها (۳) نیز جهت کنترل درد بعد از عمل توصیه شده‌اند. به تازگی دوکسپین به عنوان یک داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای (Tricyclic antidepressant یا TCA) جهت کاهش درد حاد و مزمن به کار رفته است. دوکسپین دارای اثر آنتی‌موسکارینی متوسط و اثرات سداتیو قابل توجه می‌باشد.

کنترل درد بعد از عمل از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. داروهای مختلفی جهت تسکین درد بعد از عمل توصیه شده است. مخدرها، ضد التهاب‌های استروئیدی، کتامین و ترامادول از جمله داروهایی هستند که به طور وسیع در این زمینه مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۱). علاوه بر داروهای فوق، داروهای دیگری مانند

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ استادیار گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مهیار یوسفی

یا در صورت نیاز به تغییر در روش بیهوشی بیمار از مطالعه خارج شدند.

بعد از کسب رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیماران، کلیه‌ی بیماران به صورت تصادفی به سه گروه A (۵۰ میلی گرم)، B (۱۰۰ میلی گرم) و C (دارونما) تقسیم شدند. داروها یک ساعت قبل از عمل با شکل یکسان (کپسول خوراکی) برای بیماران تجویز شد.

با توجه به شکل دارویی دوکسپین که کپسول‌های آن ۲۵ میلی گرمی است و ما قصد تجویز حداکثر ۱۰۰ میلی گرم را برای بیماران داشتیم و نیز از آن جایی که این مطالعه دوسو کور بود، یک کپسول برای هر بیمار در نظر گرفته شد. کپسول‌های پژوهش به صورت دست ساز از ترکیب کپسول‌های ۲۵ میلی گرم تهیه شد؛ به این صورت که یک کپسول ۵۰ میلی گرمی برای گروه A، یک کپسول ۱۰۰ میلی گرمی برای گروه B و یک کپسول دارونما (حاوی شکر) برای گروه C داده شد. سپس داروها توسط استاد راهنما و بدون حضور اینترن کدگذاری گردید و به وسیله‌ی اینترن برای بیماران تجویز شد.

آن گاه، شدت درد بر اساس معیار VAS (Visual analogue scale) در زمان‌های درست قبل از تجویز دارو، زمان ورود و ترخیص از ریکاوری، موارد بروز تهوع، استفراغ، خارش، خواب آلودگی، احتباس ادرار، سرگیجه و آتاکسی، سطح هوشیاری ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل، میزان دریافت مرفین در ۲۴ ساعت اول، زمان دریافت اولین دوز مرفین، تعداد ضربان قلب، میزان فشار خون در ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از شروع عمل و در نهایت میزان رضایتمندی بیماران توسط مجری طرح در پرسش‌نامه ثبت گردید.

مکانیسم این دارو مشابه سایر داروهای گروه TCA است. جذب دارو به راحتی از دستگاه گوارش صورت می‌گیرد، از سد خونی- مغزی و جفت عبور می‌کند و از طریق ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی حذفی آن ۸-۲۴ ساعت تخمین زده شده است. مطالعات زیادی جهت بررسی تأثیر دوکسپین روی درد انجام شده است که کاهش درد را با استفاده از این دارو در بیماری‌های مختلف نشان داده است (۴-۶).

با توجه به مطالب فوق و با عنایت به عدم وجود مطالعه در زمینه‌ی تأثیر دوکسپین خوراکی بر درد حاد بعد از عمل ارتوپدی اندام تحتانی و همچنین تأثیر مثبت آن در کنترل اضطراب (۷)، تهوع و استفراغ (۸) و خارش (۹)، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر دو دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم از داروی خوراکی دوکسپین بر شدت درد بعد از عمل و مقایسه‌ی آن با دارونما طراحی گردید.

روش‌ها

پژوهش حاضر، یک کارآزمایی بالینی شاهددار و دوسو کور بود که در اصفهان و بیمارستان الزهرای (س) اصفهان انجام گردید. در این مطالعه که در نیمه‌ی اول و دوم سال ۱۳۹۰ انجام شد، ۱۰۲ بیمار حضور داشتند. بیمارانی که بین ۶۵-۱۸ سال داشتند، کاندید عمل جراحی الکتیو اندام تحتانی تحت بیهوشی عمومی بودند، عمل جراحی آن‌ها ۱-۲ ساعت طول می‌کشید، ASA (American society of anesthesiology classification) یک و دو بودند، داروهای ضد درد و مخدر مصرف نمی‌کردند و منع مصرف دوکسپین نداشتند، وارد مطالعه شدند. در صورت بروز خون‌ریزی که نیاز به انفوزیون داشت و

میانگین مرفین مصرفی در ۱۰۲ بیمار تحت مطالعه در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل $۸/۴ \pm ۶۷/۲$ میلی گرم بود. در جدول ۳، میانگین مرفین مصرفی بیماران در گروه‌های تحت مطالعه با استفاده از آزمون Oneway ANOVA مقایسه شده است که بر این اساس، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها از این نظر وجود نداشت ($P = ۰/۲۵$).

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین مرفین مصرفی در ۲۴ ساعت اول بعد از

عمل بین گروه‌های تحت مطالعه بر حسب میلی‌گرم	
میانگین	مقدار P
گروه A (۵۰ میلی‌گرم)	$۱۲/۹ \pm ۷/۶$
گروه B (۱۰۰ میلی‌گرم)	$۱۰/۹ \pm ۱/۴$
گروه C (دارونما)	$۱۱ \pm ۳/۸$
جمع	$۱۱/۷ \pm ۵/۴$

در جدول ۴ توزیع فراوانی نسبی بروز تهوع، استفراغ، خارش، خواب‌آلودگی، احتباس ادرار، سرگیجه و آتاکسی در ۲۴ ساعت اول در گروه‌های درمانی تحت مطالعه نشان داده شده است. برای مقایسه‌ی فراوانی عارضه‌های ایجاد شده در بین گروه‌ها از آزمون χ^2 استفاده شد. بر اساس نتایج این آزمون، فراوانی هیچ یک از عارضه‌های ایجاد شده بین گروه‌ها معنی‌دار نبود.

برای آنالیز داده‌ها و میانه‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL)، از آزمون‌های Kruskal-Wallis و Repeated measure ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها

جدول ۱ میانگین سنی و فراوانی جنسی بیماران مورد مطالعه را به تفکیک گروه‌ها نشان می‌دهد.

جدول ۱. متغیرهای اولیه‌ی افراد مورد مطالعه در ۳ گروه				
گروه	تعداد	میانگین وزن (کیلوگرم)	زن/مرد (تعداد)	میانگین سن (سال)
A	۳۴	۶۷/۳	۲۸/۶	۳۲
B	۳۴	۶۶/۱	۲۵/۹	۳۴/۴
C	۳۴	۶۸/۳	۲۵/۹	۳۵/۳

در جدول ۲، نتایج بررسی میزان درد در بیماران تحت مطالعه در زمان‌های مورد بررسی به عنوان متغیر اصلی این مطالعه ارائه شده است. جهت تعیین وجود تفاوت آماری در میزان درد در طول زمان‌های اندازه‌گیری شده بین گروه‌های درمانی تحت مطالعه از آزمون Repeated measure ANOVA استفاده شد و بر این اساس، اختلاف میزان درد در بین گروه‌ها در طول زمان از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۵۸$).

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین درد در ۱۰۲ بیمار تحت مطالعه در طول زمان‌های بررسی شده بین گروه‌های درمانی

گروه	زمان				ترخیص ریکاوری	ورود ریکاوری	قبل
	ساعت ۲۴	ساعت ۱۲	ساعت ۶	ساعت ۲			
گروه A	$۳ \pm ۱/۲$	$۴/۵ \pm ۱/۸$	$۵/۶ \pm ۱/۷$	$۴/۲ \pm ۱/۷$	$۲/۴ \pm ۱$	$۴ \pm ۱/۵$	$۷/۱ \pm ۱/۷$
	$۳\{۲-۴\}$	$۴\{۳-۶\}$	$۶\{۴-۷\}$	$۴\{۳/۷-۵\}$	$۲\{۲-۳\}$	$۴\{۳-۵\}$	$۷\{۶-۸/۲\}$
گروه B	$۳/۴ \pm ۱/۴$	$۴/۶ \pm ۱/۹$	$۵/۴ \pm ۲/۳$	$۳/۷ \pm ۱/۸$	$۲ \pm ۱/۱$	$۲/۹ \pm ۱/۶$	$۵/۶ \pm ۲/۷$
	$۳\{۲-۴\}$	$۴\{۳-۶\}$	$۶\{۳/۷-۷\}$	$۳\{۲-۵\}$	$۲\{۱-۳\}$	$۳\{۱-۴\}$	$۶\{۳-۸\}$
گروه C	$۳/۹ \pm ۱/۲$	$۵/۵ \pm ۱/۶$	$۵/۶ \pm ۱/۶$	$۳/۹ \pm ۱/۷$	$۲/۱ \pm ۱$	$۳/۶ \pm ۱/۷$	$۶/۷ \pm ۲/۲$
	$۳\{۳-۵\}$	$۶\{۴-۶/۲\}$	$۶\{۴-۷\}$	$۴\{۲-۵\}$	$۲\{۱-۳\}$	$۳\{۳-۵\}$	$۵\{۵-۸/۲\}$

نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار و میانه {IQR} گزارش شده‌اند.

جدول ۴. مقایسه‌ی فراوانی نسبی بروز عارضه در ۲۴ ساعت اول پس از عمل جراحی در گروه‌های درمانی تحت مطالعه

نوع عارضه	گروه A (درصد) تعداد	گروه B (درصد) تعداد	گروه C (درصد) تعداد	مقدار P
تهوع	۱۲ (۳۵/۳)	۱۰ (۲۹/۴)	۱۵ (۴۴/۱)	۰/۴۵
استفراغ	۷ (۲۰/۶)	۷ (۲۰/۶)	۱۱ (۳۲/۴)	۰/۴۳
خارش	۹ (۲۶/۵)	۵ (۱۴/۷)	۸ (۲۳/۵)	۰/۴۷
خواب‌آلودگی	۱۹ (۵۵/۹)	۱۸ (۵۲/۹)	۲۰ (۵۸/۸)	۰/۸۹
احتباس ادرار	۶ (۱۷/۵)	۸ (۲۳/۵)	۸ (۲۳/۵)	۰/۷۹
سرگیجه	۱۰ (۲۹/۴)	۲۷ (۶۲/۸)	۲۵ (۶۴/۱)	۰/۸۷
آتاکی	۵ (۱۴/۷)	۱۱ (۳۲/۴)	۱۲ (۳۵/۳)	۰/۷۷

بحث

کنترل درد بعد از عمل از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. داروهای مختلفی جهت تسکین درد بعد از عمل توصیه شده است. به تازگی دوکسپین به عنوان یک داروی ضد افسردگی TCA جهت کاهش درد حاد و مزمن به کار رفته است.

مطالعات زیادی جهت بررسی تأثیر دوکسپین روی درد انجام شده است. در یک مطالعه که در کشور کانادا بر روی بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان با رادیوتراپی سر و گردن انجام گردید، شستشوی دهان با محلول دوکسپین سبب کاهش شدت درد ناشی از موکوسیت‌های دهان شد (۴).

در مطالعه‌ی دیگری اثرات درمانی چند دارویی (خوراکی) همراه با TCAها نظیر دوکسپین و مهارکننده‌های سیکل اکسیژناز در بیماران سیستیت اینترستیشیال مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، ۳۷ بیمار مبتلا به سیستیت اینترستیشیال شرکت داده شدند که هر کدام ۷۵ میلی‌گرم دوکسپین و ۴۰ میلی‌گرم پیروکسیکام به صورت روزانه دریافت کردند. میزان تأثیرات این داروها ۸ هفته بعد از عمل و ۴ هفته بعد از پایان دریافت داروها بررسی شد. نتایج این

مطالعه نشان داد که ترکیب دارویی می‌تواند موجب تخفیف درد ناشی از سیستیت اینترستیشیال شود (۵). همچنین در تحقیق دیگر، اثرات کرم توپیکال دوکسپین هیدروکلاید ۳/۳ درصد و کاپسایسین ۰/۲۵ درصد و همچنین ترکیب این دو دارو را روی افرادی که از درد مزمن ناشی از نوروپاتی رنج می‌بردند، بررسی کردند. در این بررسی ۲۰۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که تعدادی دارونما، دوکسپین، کاپسایسین و بقیه نیز ترکیب این دو دارو را دریافت کردند. نتایج بعد از ۴ هفته نشان داد که دوکسپین و کاپسایسین و ترکیب آن‌ها، هر سه سبب کاهش درد مزمن ناشی از نوروپاتی می‌گردد (۶).

در این تحقیق، تأثیر خوراکی دوکسپین روی درد حاد بررسی شد. البته با این تفاوت که شکل خوراکی (کپسول) دارو استفاده گردید و به صورت تک دارویی و بدون ترکیب با سایر داروهای ضد درد مصرف شد. در این بررسی مشاهده گردید که دوکسپین با دوزهای مختلف تأثیری بر کنترل درد پس از عمل نداشت. به نظر می‌رسد که دوکسپین با توجه به مکانیزم اثر آن به طور عمده بر دردهای مزمن تأثیرگذار است و تأثیری بر کنترل دردهای حاد ندارد.

نتیجه‌گیری

با وجود تأثیری که دوکسپین در مطالعات قبلی بر کنترل درد ناشی از موکوسیت‌های دهانی، سرطان‌های سر و گردن، سیستیت ایتزستیشیال و درد مزمن ناشی از نوروپاتی داشت، در این مطالعه، دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی آن در مقایسه با دارونما، تأثیری بر کنترل درد پس از عمل و میزان مخدر مصرفی در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل و نیز عوارض ناشی از آن نداشت.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی در مقطع پزشکی عمومی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بود. بدین‌وسیله تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی، گروه بیهوشی و استادان محترم این گروه که در تهیه‌ی این مقاله ما را راهنمایی و مساعدت نمودند، اعلام می‌داریم.

References

- Hurley RW, Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller R, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Editors. Miller's anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 2757-803.
- Elhakim M, Ali NM, Rashed I, Riad MK, Refat M. Dexamethasone reduces postoperative vomiting and pain after pediatric tonsillectomy. *Can J Anaesth* 2003; 50(4): 392-7.
- Levine JD, Gordon NC, Smith R, McBryde R. Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain* 1986; 27(1): 45-9.
- Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy. *Spec Care Dentist* 2008; 28(2): 73-7.
- Wammack R, Remzi M, Seitz C, Djavan B, Marberger M. Efficacy of oral doxepin and piroxicam treatment for interstitial cystitis. *Eur Urol* 2002; 41(6): 596-600.
- McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(6): 574-9.
- Hekimian LJ, Weise CC, Friedhoff AJ. Onset of action of amoxapine and doxepin in outpatients with "mixed anxiety/depression". *J Clin Psychiatry* 1983; 44(7): 248-52.
- Prakash C, Lustman PJ, Freedland KE, Clouse RE. Tricyclic antidepressants for functional nausea and vomiting: clinical outcome in 37 patients. *Dig Dis Sci* 1998; 43(9): 1951-6.
- Pour-Reza-Gholi F, Nasrollahi A, Firouzan A, Nasli EE, Farrokhi F. Low-dose doxepin for treatment of pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2007; 1(1): 34-7.

The Effects of Two Different Oral Doses of Doxepin on Postoperative Pain in Lower Limb Orthopedic Surgery Patients Compared to A Control Group

Hamid Saryazdi MD¹, Saied Abbasi MD¹, Mahyar Yousefi²

Abstract

Background: Postoperative pain is a usual phenomenon that can cause some problems such as increased blood pressure, increased oxygen use, an increased risk of myocardial infarction (MI). Like any other medical procedure, orthopedic surgery is associated with pain and complications. Recently, doxepin has been used as a tricyclic anti depressant (TCA) to decrease pain. Therefore, we designed this study to evaluate the effects of doxepin on the postoperative pain following lower limb orthopedic surgery.

Methods: This randomized double blind placebo controlled trial was performed on 102 lower limb orthopedic patients in three groups of 34. The first two group received 50 and 100 mg doxepin while the last group received placebo. Patients aged between 18 and 65 years. Data was collected by a standard questionnaire and analyzed by analysis of variance (ANOVA) and chi-square test in SPSS.

Findings: No significant differences were observed between the three groups in terms of pain intensity before or after surgery ($P = 0.58$). The only significant difference was seen between the first (50 mg doxepin) and placebo groups during the first 24 hours after surgery ($P = 0.25$). The groups were not different in demographic characteristics (age, gender, or education), either. In addition, received doses of morphine, and the frequency of nausea, vomiting, itchiness, and other side effects were not significantly different between groups.

Conclusion: According to our results, doxepin was not effective on pain reduction after lower limb orthopedic surgery. We therefore hypothesize doxepin to have more effects on chronic pains than acute pains.

Keywords: Doxepin, Visual analogue scale, Lower limb orthopedic surgery

* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Assistant Professor, Department of Anesthesia, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mahyar Yousefi, Email: mahyar83@yahoo.com