

## Comparing the Effects of Sublingual Buprenorphine and Intravenous Morphine on Acute Renal Colic Pain

Seyed Mohammad Hosseinejad<sup>1</sup>,  
Abolhasan Khaje Samakoush<sup>2</sup>,  
Seyed Hosein Montazer<sup>3</sup>,  
Iraj Goli Khatir<sup>3</sup>,  
Fatemeh Jahanian<sup>3</sup>,  
Hamed Amini Ahidashti<sup>3</sup>,  
Farzad Bozorgi<sup>3</sup>,  
Jamshid Yazdani Charati<sup>4</sup>,  
Hossein Asgarirad<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Resident in Emergency Medicine, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>5</sup> Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 24, 2016 ; Accepted November 13, 2016)

### Abstract

**Background and purpose:** IV opioids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are commonly used to control pain in renal colic. Buprenorphine is a drug that is recently introduced for such cases. The aim of this study was to compare the effect of sublingual buprenorphine and intravenous morphine to control pain in acute renal colic.

**Materials and methods:** A randomized double-blind, placebo controlled clinical trial was performed in 203 patients with acute renal colic. The samples were divided into two groups to receive either 2 mg sublingual buprenorphine and 5cc IV distilled water (experimental group) or intravenous morphine 0.1 mg/kg and a sublingual placebo (control group). Pain reduction and drug side effects were compared between the two groups. Data analysis was conducted in SPSS ver.22 using repeated measures, Chi-square, and t-test.

**Results:** The participants included 79 (38.9%) females and the mean age of the patients in experimental and control groups were  $40.50 \pm 13.50$  and  $39.85 \pm 13.66$ , respectively ( $P=0.73$ ). The mean time required for pain improvement after drug administration was  $30.97 \pm 19.92$  min in experimental group and  $34.87 \pm 18.59$  min in controls ( $P= 0.19$ ). Significant decrease in pain severity was observed in both groups ( $P < 0.001$ ) but the type of drug had no significant effect in reducing pain ( $P= 0.25$ ). Side effects were similar in two groups except for itching that was significantly higher in patients receiving buprenorphine ( $P= 0.007$ ).

**Conclusion:** The efficacy of buprenorphine in treatment of renal colic was found to be similar to that of intravenous morphine. Side effects were also similar in two groups except itching that was significantly more prevalent in experimental group.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT2015082023696N1)

**Keywords:** acute renal colic, pain relief, sublingual buprenorphine, intravenous morphine

## بررسی تاثیر بوپرنورفین زیر زبانی بر شدت درد ناشی از کولیک حاد کلیوی در مقایسه با مورفین وریدی

سید محمد حسینی نژاد<sup>۱</sup>  
ابوالحسن خواجه سماکوش<sup>۲</sup>  
سید حسین منتظر<sup>۳</sup>  
ایرج گلی خطیر<sup>۳</sup>  
فاطمه جهانیان<sup>۳</sup>  
حامد امینی آهیدشتی<sup>۳</sup>  
فرزاد بزرگی<sup>۳</sup>  
جمشید یزدانی چراتی<sup>۴</sup>  
حسین عسگری راد<sup>۵</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** داروهای مخدر و ضد التهاب غیر استروئیدی وریدی، به طور رایج جهت کنترل درد کولیک حاد کلیوی مورد استفاده قرار می گیرند. از جمله داروهایی که به تازگی معرفی شده است، بوپرنورفین می باشد. این مطالعه با هدف مقایسه اثر بوپرنورفین زیرزبانی با مورفین وریدی در کنترل درد کولیک کلیوی انجام شده است.

**مواد و روش ها:** این پژوهش، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور کنترل شده است که بر روی ۲۰۳ بیمار با حمله حاد کولیک کلیوی انجام گرفت. بیماران در دو گروه مورد قرص بوپرنورفین زیرزبانی ۲ میلی گرم همراه با ۵ سی سی آب مقطر وریدی و گروه شاهد ۰/۱ میلی گرم بر حسب وزن مورفین تزریقی به همراه یک قرص پلاسبوی زیر زبانی قرار گرفتند. میزان کاهش درد و عوارض جانبی داروها در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفته است. از نرم افزار SPSS 22 و آزمون های اندازه گیری تکراری، مجذور مربعات و t استفاده گردید.

**یافته ها:** ۷۹ نفر (۳۸/۹ درصد) از بیماران زن و میانگین سنی بیماران در گروه مورفین  $39/85 \pm 13/66$  سال و در گروه بوپرنورفین  $40/50 \pm 13/50$  سال بود ( $p = 0/73$ ). میانگین زمان مورد نیاز تا بهبود درد پس از تجویز دارو به تفکیک در گروه مورفین و بوپرنورفین به ترتیب  $34/87 \pm 18/59$  و  $30/97 \pm 19/92$  دقیقه بوده است ( $p = 0/19$ ). شدت درد در هر دو گروه به طور معنی داری کاهش داشته است ( $p < 0/001$ )، اما نوع داروی دریافتی در میزان کاهش تاثیر معنی داری نداشته است ( $p = 0/25$ ). عوارض جانبی در دو گروه مشابه بود، بجز در مورد خارش که به طور معنی داری در بیماران دریافت کننده بوپرنورفین بیش تر دیده شد ( $p = 0/007$ ).

**استنتاج:** میزان اثربخشی بوپرنورفین در کنترل درد بیماران کولیک کلیوی به اندازه مورفین وریدی که درمان رایج است، موثر بوده است. از نظر عوارض جانبی نیز بجز بروز خارش، مشابه با مورفین بوده است.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT۲۰۱۵۰۸۲۰۲۳۶۹۶۸۱

**واژه های کلیدی:** کولیک کلیوی، بوپرنورفین، درد، زیر زبانی، مورفین وریدی

### مقدمه

کولیک کلیوی یکی از فوریت های شایع ارولوژی می باشد که به خاطر درد طاقت فرسا برای بیمار بسیار رنج آور است و مستلزم تشخیص و درمان صحیح و سریع می باشد (۱-۳). اولین قدم در حمایت این بیماران

E-mail: samaab107@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** ابوالحسن خواجه سماکوش - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

۱. استادیار، گروه طب اورژانس، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۲. دستیار طب اورژانس، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۳. استادیار، گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۴. دانشیار، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۵. دانشیار، گروه دانشکده داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۳/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۸/۲۳

در بخش اورژانس طبق توصیه اکثر مولفین، تسکین درد تا زمان ترخیص و یا تحت جراحی قرار گرفتن می‌باشد (۲). تسکین درد یکی از بهترین روش‌های درمانی در مرحله حاد است، چرا که اغلب سنگ‌های ادراری با درمان انتظاری بهبود می‌یابند (۴). لذا با توجه به درد شدید کولیک کلیوی حاد، تحقیقات روزافزونی به منظور پیدا نمودن دارو و یا ترکیب دارویی مناسب برای درمان سریع‌تر، عارضه جانبی کم‌تر و روش تجویز آسان‌تر در دنیا در حال انجام است (۵). داروهای مختلفی جهت تسکین درد بیماران دچار کولیک حاد کلیوی استفاده می‌شود که شامل داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، داروهای آنتی‌اسپاسمودیک و اپیوئیدها می‌باشد. اما تاکنون دارویی که بتواند به صورت کامل و سریع درد ناشی از این وضعیت را کاهش دهد، مشخص نگردیده است (۶). اگر چه استفاده از داروهای مخدر و ضد التهاب غیر استروئیدی به صورت وریدی که به‌طور رایج جهت کنترل درد این بیماران در بخش اورژانس مورد استفاده قرار می‌گیرند، در تسکین درد موثرند، اما علاوه بر بروز عوارض بالقوه ناشی از فرم تزریقی این داروها از جمله دپرسیون تنفسی، بی‌حالی و خواب آلودگی و تشدید تهوع و استفراغ، زمان مورد نیاز جهت تزریق وریدی این داروها و همچنین نیاز به بررسی‌های مکرر بیماران پس از تجویز وریدی از نظر بروز عوارض احتمالی و درمان این عوارض، زمان زیادی از وقت پرسنل درمانی را به خود اختصاص می‌دهد که در بخش‌های اورژانس، خصوصاً اورژانس‌های با بیماران متعدد و شلوغ، مطلوب نمی‌باشد. از طرفی، زمان دسترسی به تسکین (time to analgesia) که شاخص مهمی جهت بررسی کیفیت خدمات بخش اورژانس می‌باشد نیز در صورت استفاده از روش داخل وریدی بالاتر است، که مطلوب نمی‌باشد (۷). از طرف دیگر، استفاده از فرم تزریقی داروهای مخدر به دلیل عدم دسترسی به آن‌ها در همه مراکز درمانی، با مشکلاتی مواجه است (۸،۲). داروی مسکن ایده‌آل، دارویی با اثرات درمانی مناسب،

کم‌ترین عوارض و هم‌چنین راه تجویز آسان می‌باشد. از جمله داروهایی که به تازگی در مورد کنترل درد حاد ناشی از رنال کولیک مورد استفاده قرار گرفته است، می‌توان به بوپرنورفین اشاره نمود (۹). بوپرنورفین، دارویی از دسته اپیوئیدهاست که هم‌خاصیت آگونیستی و هم‌خاصیت آنتاگونیستی روی گیرنده‌های مو و کاپا اعمال می‌نماید. از آن‌جا که این دارو، "اثر عبور اول" بالایی دارد، اگر به صورت خوراکی مصرف شود، اثر بخشی چندانی نخواهد داشت، چون بخش قابل توجهی از آن در کبد متابولیزه می‌شود و مقدار بسیار کمی از آن وارد خون می‌گردد. این دارو که در حال حاضر به‌طور گسترده‌ای در سطح جهان مورد استفاده قرار می‌گیرد، دارای اشکال تزریقی و زیرزبانی است (۱۰). از مزایای تجویز زیر زبانی اپیوئیدها می‌توان به شروع اثر سریع آن‌ها و هم‌چنین اجتناب از "اثر عبور اول" اشاره نمود (۱۱). در مطالعات صورت گرفته در مورد اثرات مسکن‌های اپیوئیدی، نشان داده شده است که جذب زیرزبانی بوپرنورفین نیز نسبتاً بالاست (۱۲). مطالعات انجام شده در مورد استفاده از بوپرنورفین زیرزبانی در کنترل درد حاد پس از جراحی و صدمات ارتوپدی (شکستگی حاد استخوان) در بخش اورژانس، بیان داشته‌اند که بوپرنورفین زیرزبانی در کنترل درد این بیماران، دارویی مؤثر و کم‌عارضه است و با توجه به روش راحت‌تر تجویز آن، توصیه به استفاده از آن در کنترل درد در این موارد شده است (۱۳، ۱۴). در مطالعه صورت گرفته توسط عزیزی و همکاران نیز نشان داده شده است که بوپرنورفین زیر زبانی اثرات ضد دردی بیش‌تری از پتیدین تزریقی در کنترل درد پس از جراحی‌های کولورکتال داشته است (۱۵). در مطالعه‌ای هم که توسط درودی و علیجانپور و همکاران و با هدف مقایسه اثرات ضد دردی بوپرنورفین زیرزبانی با مورفین وریدی پس از جراحی هرنیورافی صورت گرفت، نتایج نشان داد که بوپرنورفین زیرزبانی دارویی مؤثر نسبت به مورفین وریدی در کنترل درد پس از جراحی است (۱۶).

در مورد اثرات بوپرنورفین در کنترل درد ناشی از کولیک حاد کلیوی مطالعات اندکی صورت گرفته است؛ به طوری که در بررسی‌های صورت گرفته در بانک‌های اطلاعاتی، تنها دو مطالعه کارآزمایی بالینی در این مورد (یک مورد استفاده از بوپرنورفین عضلانی و یک مورد استفاده از بوپرنورفین زیرزبانی) انجام گردیده است که نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار شدت درد بیماران در گروه دریافت‌کننده بوپرنورفین نسبت به گروه دریافت‌کننده مورفین و پتدین داخل وریدی بوده است (۱۷،۹)، البته در هیچ کدام مقایسه بین بوپرنورفین زیرزبانی و مورفین وریدی صورت نگرفته است. با توجه به گسترش روزافزون پزشکی مبتنی بر شواهد در جوامع علمی و عدم وجود شواهد کافی در این زمینه و مطالعات بسیار اندک صورت گرفته و هم‌چنین با توجه به میزان نسبتاً بالای مراجعین به بخش‌های اورژانس به دلیل کولیک حاد کلیوی و لزوم استفاده از روش‌ها و داروهایی با عملکرد مناسب، عوارض کم‌تر و روش تجویز آسان‌تر، این مطالعه با هدف تعیین تاثیر بوپرنورفین زیرزبانی بر شدت درد ناشی از کولیک حاد کلیوی در بیماران مراجعه‌کننده به بخش اورژانس بیمارستان امام خمینی (ره) ساری انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور کنترل شده است که با هدف تعیین تاثیر بوپرنورفین زیر زبانی بر شدت درد ناشی از کولیک کلیوی در بیماران با حمله حاد کولیک کلیوی مراجعه‌کننده به بخش اورژانس مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ساری انجام گرفت. حجم نمونه بر اساس مطالعه جلیلی و همکاران (۲۲)، ۲۰۳ نفر در نظر گرفته شد. پس از کسب مجوزهای لازم و پس از گرفتن رضایت نامه و توضیح پیرامون تحقیق به بیماران، ۲۰۳ بیمار با حمله حاد کولیک کلیوی مراجعه‌کننده به اورژانس بیمارستان امام خمینی (ره) ساری به صورت

در دسترس انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل تمایل بیمار جهت شرکت در مطالعه، وجود علائم بالینی کولیک کلیوی به همراه حداقل یکی از سه مورد: ۱-هماچوری در آزمایش تجزیه کامل ادرار، ۲-دیدن سنگ در رادیوگرافی (Kidney Ureter Bladder=KUB) و یا ۳-سونوگرافی از مجاری ادراری، عدم حساسیت به بوپرنورفین بوده است. معیارهای خروج شامل عدم تمایل بیمار در هر زمان مبنی بر ادامه شرکت در مطالعه، سابقه تشنج قلبی، سابقه بیماری قلبی، کبدی و کلیوی (بجز سنگ کلیوی)، اعتیاد به مواد مخدر، سابقه مراجعه مکرر (بیش از ۳ بار در سال) به دلیل کولیک حاد کلیوی به بخش اورژانس، بارداری، بیماران تب دار (درجه حرارت بیش از ۳۸ درجه سانتی‌گراد)، سابقه حساسیت به اپیوئیدها، بیماران با علائم همودینامیک unstable (فشارخون سیستولیک کم‌تر از ۹۰ میلی‌متر جیوه) و دریافت داروی مسکن در ۶ ساعت قبل از مراجعه به بخش اورژانس بوده است. بیمارانی که دارای شرایط ورود به مطالعه بوده‌اند، با استفاده از روش تخصیص تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. برای بیماران گروه مورد قرص بوپرنورفین زیرزبانی ساخت شرکت فاران شیمی به میزان ۲ میلی‌گرم به صورت زیرزبانی همراه با آب مقطر داخل وریدی به میزان ۵ میلی‌لیتر به عنوان پلاسبو تجویز گردید. برای گروه شاهد نیز مورفین به میزان ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و یک عدد قرص پلاسبوی زیرزبانی هم شکل و هم رنگ با داروی تجویزی در گروه مورد (ساخته شده در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران) تجویز شد. میزان درد و تهوع و استفراغ بیماران قبل از مداخله و در فواصل ۲۰ و ۴۰ دقیقه پس از مداخله، ارزیابی و ثبت گردید. جهت تعیین شدت درد و تهوع بیماران از معیار (VAS) (Visual Analog Scale)، استفاده شد. وجود (تعداد دفعات استفراغ) و یا عدم وجود استفراغ نیز ارزیابی و ثبت شد. در صورتی که تا ۴۰ دقیقه پس از

شروع مداخله، درد بیماران کنترل نشد، جهت کنترل درد بیماران در هر دو گروه، مورفین به میزان ۰/۰۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای آن‌ها تزریق شده و در برگه پرسشنامه ثبت شد. در ضمن از بیماران خواسته شد که به محض بهبود درد بعد از شروع درمان، زمان را یادداشت نمایند. لازم به ذکر می باشد که قرص بوپرنورفین و پلاسبوی آن از لحاظ شکل ظاهری شبیه هم می باشند و فقط با برچسب A و B که فقط همکار طرح از گروه آن‌ها مطلع بود و سایر افراد از جمله پزشک معالج از آن بی اطلاع بودند، آماده می شده است.

اطلاعات بیماران مانند سن، جنس، سطح تحصیلات، محل سکونت، سابقه بیماری سنگ کلیوی و سابقه سنگ شکنی، کلیه درگیر (راست یا چپ یا هر دو، بر اساس نتایج سونوگرافی)، وجود و یا عدم وجود هیدرونفروز در سونوگرافی، میزان و نوع داروهای مسکن قبل از مراجعه به بخش اورژانس در صورت مصرف دارو قبل از مراجعه به بخش اورژانس و میزان مخدر مصرفی بیمار در فرم اطلاعاتی هر بیمار ثبت گردید.

پس از جمع آوری و طبقه بندی اطلاعات، داده ها در نرم افزار آماری SPSS 22.0 ثبت گردید. تحلیل های آماری داده ها با آزمون های T-test، Chi-square و آزمون تحلیل واریانس با اندازه های تکراری صورت گرفت. برای توصیف داده ها و برای متغیرهای کمی از میانگین  $\pm$  انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی از جدول فراوانی استفاده شد. p-value کم تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار آماری در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، ۲۰۳ بیمار مبتلا به کولیک کلیوی حاد در دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۰۲ بیمار در گروه درمانی مورفین و ۱۰۱ بیمار در گروه درمانی بوپرنورفین وارد مطالعه شدند.

میانگین سنی بیماران در گروه درمانی مورفین ۳۹/۸۵  $\pm$  ۱۳/۶۶ سال و در گروه درمانی بوپرنورفین ۴۰/۵۰  $\pm$  ۱۳/۵۰ سال بوده که تفاوت معنی داری وجود نداشته و همسان سازی مناسبی صورت گرفته است ( $p=0/73$ ).

در مجموع بیماران، ۷۹ زن (۳۸/۹ درصد) (۴۷ نفر) در گروه مورفین و ۳۲ نفر در گروه بوپرنورفین) و ۱۲۴ مرد (۶۱/۱ درصد) (۵۵ نفر در گروه مورفین و ۶۰ نفر در گروه بوپرنورفین) وارد مطالعه شدند که تفاوت معنی داری در دو گروه وجود نداشت ( $p=0/61$ ) و همسان سازی مناسبی صورت گرفت.

از نظر سطح تحصیلات، کم ترین تعداد در گروه های فوق دیپلم (۲۲ نفر، ۱۰/۸ درصد) و لیسانس و بالاتر (۲۲ نفر، ۱۰/۸ درصد) و بیش ترین تعداد در گروه زیر دیپلم (۶۷ نفر، ۳۳ درصد) قرار داشتند که در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشت ( $p=0/35$ ). هم چنین از نظر محل زندگی، ۱۱۲ نفر (۵۵/۲ درصد) ساکن شهر و ۹۱ نفر (۴۴/۸ درصد) ساکن روستا بوده اند که باز هم در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی دار نبوده است ( $p=0/09$ ).

۴۱/۲ درصد بیماران (۴۲ نفر) در گروه مورفین و ۵۰/۵ درصد (۵۱ نفر) بیماران در گروه بوپرنورفین، سابقه سنگ کلیه داشتند ( $p=0/2$ ). هم چنین ۲۲/۵ درصد بیماران (۲۳ نفر) در گروه مورفین و ۱۹/۸ درصد بیماران (۴۳ نفر) در گروه بوپرنورفین، سابقه درمان قبلی داشتند ( $p=0/73$ ). در مجموع تفاوت در این دو متغیر معنی دار نبوده است.

بر اساس نتایج سونوگرافی، کلیه راست در ۴۳/۸ درصد بیماران درگیر بود. کلیه چپ در ۴۷/۸ درصد بیماران و هر دو کلیه در ۷/۴ درصد بیماران درگیر بود. توزیع درگیری کلیه در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است ( $p=0/1$ ).

میزان بروز هماچوری در این مطالعه ۳۸/۹ درصد بود که به تفکیک در گروه درمانی مورفین و بوپرنورفین به ترتیب ۴۱/۲ درصد و ۳۶/۴ درصد ( $p=0/3$ ) بود. میزان

میزان بروز هماچوری در این مطالعه ۳۸/۹ درصد بود که به تفکیک در گروه درمانی مورفین و بوپرنورفین به ترتیب ۴۱/۲ درصد و ۳۶/۴ درصد ( $p=0/3$ ) بود. میزان

میزان بروز هماچوری در این مطالعه ۳۸/۹ درصد بود که به تفکیک در گروه درمانی مورفین و بوپرنورفین به ترتیب ۴۱/۲ درصد و ۳۶/۴ درصد ( $p=0/3$ ) بود. میزان

میزان بروز هماچوری در این مطالعه ۳۸/۹ درصد بود که به تفکیک در گروه درمانی مورفین و بوپرنورفین به ترتیب ۴۱/۲ درصد و ۳۶/۴ درصد ( $p=0/3$ ) بود. میزان

## یافته ها

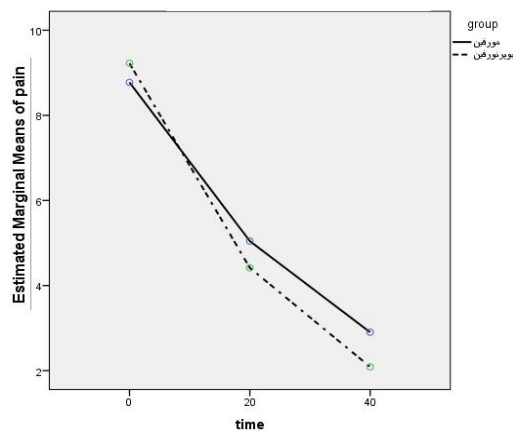
میزان بروز هماچوری در این مطالعه ۳۸/۹ درصد بود که به تفکیک در گروه درمانی مورفین و بوپرنورفین به ترتیب ۴۱/۲ درصد و ۳۶/۴ درصد ( $p=0/3$ ) بود. میزان

جدول شماره ۲: شدت درد بر اساس مقیاس VAS قبل و بعد از درمان در دو گروه مورد مطالعه

زمان اندازه گیری شدت درد	گروه درمانی مورفین	گروه درمانی بوپرنورفین	سطح معنی داری
قبل از شروع درمان	۸/۷۷+۱/۶۱	۹/۱۲+۱/۱۹	۰/۰۲۶
۲۰ دقیقه بعد از درمان	۵/۰۴+۲/۹۹	۴/۴۲+۳/۳۶	۰/۱۶
۴۰ دقیقه بعد از درمان	۲/۹۰+۲/۹۱	۲/۰۹+۳/۱۴	۰/۰۵۸

شدت درد قبل از شروع درمان به طور معنی داری در بیماران گروه درمانی بوپرنورفین بیش تر بوده است ( $p=0/026$ ).

در آنالیز اندازه گیری تکراری، میزان کاهش درد پس از درمان در هر دو گروه در زمان های اندازه گیری شده (از قبل از شروع درمان و دقایق ۲۰ و ۴۰ بعد از شروع درمان) مورد ارزیابی قرار گرفت. در این آنالیز نشان داده شد که شدت درد در هر دو گروه دریافت کننده بوپرنورفین و مورفین به طور معنی داری در سیر پیگیری نسبت به قبل از درمان کاهش داشته است ( $p<0/001$ )، اما نوع داروی دریافتی در میزان کاهش تاثیر معنی داری نداشته است ( $p=0/25$ ). هر چند از نظر بالینی با توجه به نمودار شماره ۱، با این که بیماران گروه بوپرنورفین، درد اولیه بیش تری داشتند، ولی در انتهای دوره پیگیری (۴۰ دقیقه)، میزان درد کم تری را گزارش کردند، ولی از نظر آماری این اختلاف معنی دار نبوده است.



نمودار شماره ۱: کاهش میزان درد در دو گروه دریافت کننده مورفین و بوپرنورفین

بروز هیدرونفروز در این مطالعه ۵۳/۷ درصد بوده است که در گروه درمانی مورفین و بوپرنورفین به ترتیب ۵۲/۹ درصد و ۵۴/۵ درصد بود ( $p=0/6$ ).

عوارض جانبی شامل افت فشارخون، سرگیجه، دپرسیون تنفسی، تهوع و استفراغ، خارش و سدیشن در بیماران مورد بررسی قرار گرفت. میزان کلی بروز عوارض جانبی در مطالعه حاضر ۳۵ درصد بوده است. میزان بروز عوارض در گروه درمانی مورفین ۴۲/۲ درصد و در گروه درمانی بوپرنورفین ۲۷/۸ درصد بوده است که به طور معنی داری در گروه درمانی مورفین بیش تر بوده است ( $p=0/039$ ).

میزان بروز هر کدام از عوارض به طور جداگانه در دو گروه مطالعه در جدول شماره ۱ شرح داده شده است.

جدول شماره ۱: فراوانی عوارض جانبی داروهای مورد استفاده در دو گروه مورد مطالعه

عارضه جانبی	گروه درمانی مورفین (تعداد (درصد))	گروه درمانی بوپرنورفین (تعداد (درصد))	مجموع (تعداد (درصد))	سطح معنی داری
افت فشار خون	۳ (۲۹/۷)	۱ (۱۰/۰)	۴ (۲۰/۰)	۰/۶۲
سرگیجه	۲۱ (۲۰/۶)	۱۷ (۶/۸)	۳۸ (۱۸/۷)	۰/۵۹
دپرسیون تنفسی	۲ (۲/۰)	۲ (۲/۰)	۴ (۲/۰)	۱/۰
تهوع و استفراغ	۹ (۸/۸)	۹ (۹/۰)	۱۸ (۸/۹)	۱/۰
خارش	۸ (۷/۸)	۰ (۰/۰)	۸ (۳/۹)	۰/۰۰۷
سدیشن	۱۳ (۱۲/۷)	۷ (۶/۹)	۲۰ (۹/۹)	۰/۲۴
سایر عوارض	۱ (۱/۰)	۲ (۲/۰)	۳ (۱/۵)	۰/۶۲

عارضه جانبی خارش به طور معنی داری در بیماران دریافت کننده بوپرنورفین بیش تر دیده شد ( $p=0/007$ ).

میانگین زمان مورد نیاز تا بهبود درد پس از تجویز دارو در مجموع ۳۲/۷۴+۱۹/۳۶ دقیقه و در گروه درمانی مورفین و گروه درمانی بوپرنورفین به ترتیب ۳۴/۸۷+۱۸/۵۹ و ۳۰/۹۷+۱۹/۹۲ دقیقه بوده است که تفاوت معنی دار آماری وجود نداشته است ( $p=0/19$ ).

شدت درد بر اساس مقیاس VAS در بیماران هر دو گروه در بدو مراجعه و قبل از تجویز دارو و در دقایق ۲۰ و ۴۰ پس از تجویز دارو، اندازه گیری شد که در جدول شماره ۲ به تفکیک دو گروه شرح داده شده است.

وریدی با مورفین ۰/۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در مقابل درمان ضد دردی زیرزبانی با بوپرنورفین ۲ میلی گرم قرار گرفتند. میزان درد با مقیاس VAS در زمان‌های ۲۰ و ۴۰ دقیقه پس از تجویز دارو اندازه‌گیری شد. در این مطالعه هر دو دارو به طور موثری درد بیماران را کاهش دادند و تنها ۴/۹ درصد در گروه مورفین و ۵/۸ درصد در گروه بوپرنورفین نیاز به دوز نجات داشتند. در مطالعه حاضر میزان اثربخشی ضد دردی بوپرنورفین قابل مقایسه با مورفین بوده است و هیچ تفاوتی نیز از نظر عوارض جانبی نداشتند، بجز این که میزان خارش در بیماران بوپرنورفین بیش تر بوده است که بدون عارضه‌ی بعدی همراه بوده است. میزان اثربخشی هر دو دارو در کاهش تهوع بیماران نیز مناسب بوده و با یکدیگر تفاوتی نداشته است. میزان درد بدو مراجعه در گروه دریافت کننده بوپرنورفین بیش تر بوده است، با این حال میزان کاهش درد در این گروه بیش تر بوده است، به طوری که در انتهای ۴۰ دقیقه پیگیری، متوسط شدت درد در این گروه کم تر بود ولی تفاوت معنی دار آماری با مورفین نداشت. هم چنین تفاوت جنسیتی، سطح تحصیلات، سابقه سنگ کلیوی و درمان سنگ شکی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت که نشان دهنده همسان سازی مناسب در دو گروه می باشد و اثر احتمالی مداخله گر این عوامل به کم ترین میزان می رسد. در مطالعه‌ای که توسط پاینده مهر و همکاران انجام شد، میزان اثربخشی بوپرنورفین زیر زبانی ۲ میلی گرم در کاهش درد بیماران مبتلا به کولیک کلیوی با مورفین وریدی ۰/۱ ml/kg قابل مقایسه بوده است و از نظر عوارض جانبی تفاوت معنی داری بین دو دارو وجود نداشته است (۹). اثربخشی بوپرنورفین چه به صورت تزریق عضلانی و چه تجویز زیرزبانی در کاهش درد بیماری‌های مختلفی مورد بررسی و مقایسه با داروهای رایج قرار گرفته است. در مطالعه جلیلی و همکاران، بوپرنورفین زیرزبانی ۰/۴ میلی گرمی به اندازه مورفین ۵ میلی گرم در کاهش درد بیماران مراجعه کننده با

نیاز به دوز نجات (مورفین ۰/۰۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در گروه دریافت کننده مورفین، ۴/۹ درصد (۵ نفر) و در گروه دریافت کننده بوپرنورفین، ۵/۸ درصد (۶ نفر) بوده است که از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $p=0/91$ ).

شدت تهوع نیز در دو گروه بر اساس مقیاس VAS قبل از درمان و در دقیقه‌های ۲۰ و ۴۰ بعد از درمان در دو گروه سنجیده شد که به تفکیک در جدول شماره ۳ شرح داده شده است.

جدول شماره ۳: شدت تهوع بر اساس مقیاس VAS قبل و بعد از درمان در دو گروه مورد مطالعه

زمان اندازه گیری	گروه درمانی مورفین	گروه درمانی بوپرنورفین	سطح شدت تهوع
قبل از شروع درمان	۴/۹۸±۳/۷۵	۵/۳۸±۳/۹۲	معنی داری ۰/۴۶
۲۰ دقیقه بعد از درمان	۱/۷۵±۲/۶۶	۱/۳۶±۲/۴۶	۰/۲۸
۴۰ دقیقه بعد از درمان	۱/۱۲±۲/۴۲	۰/۴۷±۱/۳۴	۰/۰۱۹

شدت تهوع بعد از درمان در سیر پیگیری تا ۴۰ دقیقه، به طور معنی داری در هر دو گروه درمانی کاهش پیدا کرده است ( $p<0/001$ ). نوع داروی دریافتی در میزان کاهش تهوع تفاوتی ایجاد نکرده است ( $p=0/24$ ).

میزان بروز استفراغ قبل از شروع درمان در گروه درمانی مورفین ۵۵/۴ درصد و گروه درمانی بوپرنورفین ۵۲/۹ درصد بوده است که تفاوت معنی داری در دو گروه وجود نداشت ( $p=0/77$ ). هم چنین بعد از شروع درمان در دقایق ۲۰، ۴۰ نیز تفاوت معنی داری در بروز استفراغ در دو گروه وجود نداشت به ترتیب  $p=0/52$ ،  $p=1/0$  و  $p=1/0$ .

در بررسی رادیولوژیک و/یا سونوگرافیک، اندازه متوسط اندازه سنگ ۱/۹۹±۳/۱۹ میلی متر بوده است.

## بحث

در این مطالعه، بیماران مبتلا به رنال کولیک در یک بررسی دوسویه کور، تحت درمان ضد دردی

توجه به مطالعه Walsh و همکاران، میزان بروز و شدت عوارض جانبی بوپرنورفین با افزایش دوز تفاوت معنی‌داری پیدا نمی‌کند، در حالی که اثرات آنالژزیک آن افزایش می‌یابد (۳۲). در مطالعه دیگری نیز نشان داده شد که افزایش دوز با افزایش عوارض جانبی همراه نبوده است (۳۰).

محدودیت‌های مطالعه این است که، با این که افراد معتاد به مواد مخدر از مطالعه خارج شدند، ولی با توجه به این که تمارض به درد کولیک کلیوی برای دریافت مورفین بسیار شایع می‌باشد، ممکن است وارد مطالعه شده باشند.

در این مطالعه نشان داده شده است که میزان اثربخشی بوپرنورفین در کنترل درد بیماران کولیک کلیوی به اندازه مورفین وریدی که درمان رایج است، موثر بوده است. از نظر عوارض جانبی نیز بجز بروز خارش، مشابه با مورفین بوده است.

### سپاسگزاری

در انتها از همه همکاران و پرسنل بخش اورژانس بیمارستان امام خمینی ساری که در جمع‌آوری داده‌ها ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود. این مقاله حاصل پایان نامه دستیاری با شماره ۱۹۰۸ ثبت شده در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

شکستگی‌های اندام‌ها موثر بوده است (۲۲). هم‌چنین در کنترل درد بعد از اعمال جراحی زانو و سزارین نیز اثربخشی بوپرنورفین زیر زبانی در مقایسه با مورفین و پتیدین وریدی نشان‌دهنده تاثیر مشابه و بدون عارضه جانبی تهدیدکننده حیات بوده است (۲۳، ۲۴). در مطالعاتی نیز اثربخشی بوپرنورفین زیر زبانی در کنترل بهتر درد و با نیاز به تجویز مجدد و عوارض جانبی کم‌تری نسبت به پتیدین همراه بوده است (۲۵-۲۷). در مطالعه Khandeparker و همکاران، میزان اثر ضد دردی بوپرنورفین تزریقی در کنترل درد بعد از اعمال جراحی قلبی-عروقی با پتیدین مورد مقایسه قرار گرفت که نشان‌دهنده اثربخشی بهتر بوپرنورفین بوده است (۲۸). در مطالعاتی نیز اثربخشی بوپرنورفین از مورفین نیز در کاهش درد موثرتر بوده است (۱۸، ۲۹). Carl و همکاران در مطالعه‌ای، اثربخشی بوپرنورفین تزریقی و زیرزبانی را در کنترل درد بعد از اعمال جراحی شکمی مورد مقایسه قرار دادند. این محققین نشان دادند که بوپرنورفین زیرزبانی به اندازه نوع تزریقی آن موثر بوده است. اگرچه بیماران از تجویز زیر زبانی دارو رضایت‌مندی بیش‌تری داشتند (۳۰).

عوارض جانبی در نوع زیرزبانی و تزریقی مشابه بوده است که در مطالعات دیگر نیز گزارش شد (۳۱). باید اشاره کرد که دوز رایج بوپرنورفین ۰/۴ میلی‌گرم است که در درد کولیک کلیوی با توجه به ماهیت و شدت درد، از دوز ۲ میلی‌گرم استفاده شده است. با

### References

1. Travaglini F, Bartoletti R, Gacci M, Rizzo M. Pathophysiology of reno-ureteral colic. *Urol Int* 2004; 72 (Suppl 1): 20-23.
2. Ahmadnia H, Younesi Rostami M. Treatment of renal colic using intracutaneous injection of sterile water. *Urol J* 2004; 1(3): 200-203.
3. O'Connor A, Schug S, Cardwell H. A comparison of the efficacy and safety of morphine and pethidine as analgesia for suspected renal colic in the emergency setting. *J Accid Emerg Med* 2000; 17(4): 261-265.
4. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal antiinflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004; 328(7453): 1401-1405.
5. Gulmi FA, Vaughan D, Vaughan J, Graig PA, Alan PW, et al. *Campbell's urology: Renal*



- colic and Flank pain, in *Camples Urology*. New York: Elsevier Science: p. 501-505.
6. Soleimanpour H, Hassanzadeh K, Mohammadi DA, Vaezi H, Esfanjani RM. Parenteral lidocaine for treatment of intractable renal colic: a case series. *J Med Case Reports* 2011; 5: 256-259.
  7. Terrell KM, Hustey FM, Hwang U, Gerson LW, Wenger NS, Miller DK. Quality indicators for geriatric emergency care. *Acad Emerg Med* 2009; 16(5): 441-449.
  8. Soleimanpour H, Hassanzadeh K, Vaezi H, Golzari SE, Mehdizadeh Esfanjani R, Soleimanpour M. Effectiveness of intravenous lidocaine versus intravenous morphine for patients with renal colic in the emergency department. *BMC Urol* 2012. 12(1): 13-16.
  9. Payandemehr P, Jalili M, Mostafazadeh Davani B, Dehpour AR. Sublingual buprenorphine for acute renal colic pain management: a double-blind, randomized controlled trial. *Int J Emerg Med* 2014. 7(1): 1-5.
  10. Kuhlman JJ Jr, Lalani S, Magluilo J Jr, Levine B, Darwin WD. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol* 1996; 20(6): 369-378.
  11. Reisfield GM, Wilson GR. Rational use of sublingual opioids in palliative medicine. *J Palliat Med* 2007; 10(2): 465-475.
  12. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, et al. ublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988. 44(3): 335-342.
  13. Vadivelu N, Anwar M. Buprenorphine in postoperative pain management. *Anesthesiol Clin* 2010; 28(4): 601-609.
  14. Jalili M, Fathi M, Moradi-Lakeh M, Zehtabchi S. Sublingual buprenorphine in acute pain management :a double-blind randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2012; 59(4): 276-280.
  15. Azizi R, Salimzade J, Moradi M, Azizi R, Moradi M, Salimzadeh J. Post-Operative Pain management of Colorectal Surgeries: Comparison of the Effect of Parenteral Pethidine and Sublingual Buprenorphine in Hazrat Rasoul Hospital. *Iranian Journal of Surgery* 2009; 17(1): 36-44.
  16. Dorrudi Nia A, Alijanpour E, Rabiee O, Rabiee M, Naziri F, Banihashem N. Comparison of sublingual buprenorphine and intravenous morphine on duration and severity of analgesia. *J Iran Soc Anaesthesiol Intensive Care* 2014; 36(85): 26-32.
  17. Finlay IG, Scott R, McArdle CS. Prospective double-blind comparison of buprenorphine and pethidine in ureteric colic. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 248(6332): 1830-1831.
  18. Abdolhosseinpour H, Amirhosseini A, Tajik A, Arbabi AH, Tajik A, Moslem AR, et al. Efficacy of Morphine Injection Versus Sublingual Buprenorphine in Postoperative Pain After Lumbar Laminectomy. *Ofogh-E-Danesh* 2010; 16(3): 20-24.
  19. Kosel J, Bobik P, Siemiątkowski A. Buprenorphine added to bupivacaine prolongs femoral nerve block duration and improves analgesia in patients undergoing primary total knee arthroplasty-a randomised prospective double-blind study. *J Arthroplasty* 2015; 30(2): 320-324.
  20. Daitch D, Daitch J, Novinson D, Frey M, Mitnick C, Pergolizzi J Jr. Conversion from high-dose full-opioid agonists to sublingual buprenorphine reduces pain scores and improves quality of life for chronic pain patients. *Pain Med* 2014; 15(12): 2087-2094.

21. Daitch D, Daitch J, Novinson D, Frey M, Mitnick C, Pergolizzi J Jr. Conversion from high-dose full-opioid agonists to sublingual buprenorphine reduces pain scores and improves quality of life for chronic pain patients. *Pain Med* 2014; 15(12): 2087-2094.
22. Jalili M, Fathi M, Moradi-Lakeh M, Zehtabchi S. Sublingual buprenorphine in acute pain management: a double-blind randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2012; 59(4): 276-280.
23. Risbo A, Chraemmer Jørgensen B, Kolby P, Pedersen J, Schmidt JF. Sublingual buprenorphine for premedication and postoperative pain relief in orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29(2): 180-182.
24. Abid A, Benhamou D, Labaille T. Postoperative analgesia after cesarean section: sublingual buprenorphine versus subcutaneous morphine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990; 9(3): 275-279.
25. G Moa, Zetterström H. Sublingual buprenorphine as postoperative analgesic: A double-blind comparison with pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34(1): 68-71.
26. Kamat SM, Rebello A, Savant NS, Pandit PR. Pandit PR, A double blind comparison of buprenorphine and pethidine for postoperative analgesia. *Indian Journal of Anaesthesia* 1987; 35(1): 42-46.
27. Hovell BC. Comparison of buprenorphine and pethidine and pentazocine for the relief of pain after operation. *Br J Anaesth* 1977; 49(9): 913-916.
28. Khandeparker JM, Mittal FK, Tendolkar AG, Dewoolkar LV, Bhatt MM, Parulkar GB. Buprenorphine and pethidine in the treatment of postoperative postoperative pain. *J Postgrad Med* 1987; 33(1): 18-22.
29. Sjogren P, Laub MS, Gronnebech H, Sosrensen C, Thomsen AB, Valentin N. Buprenorphine for postoperative analgesia after total hip alloplasty. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(23): 1791-1793.
30. Carl Crawford ME, Niels B, Madsen B. Pain relief after major abdominal surgery: a double-blind controlled comparison of sublingual and intramuscular buprenorphine and intramuscular meperidine. *Anaesth Analg* 1987; 66: 142-146.
31. Dersbyshire DR, Vater M, Maile CID. Nonparenteral postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1984; 39(4): 324-328.
32. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(5): 569-580.