

مرفین

درمانی خوراکی برای دردهای مزمن

دکتر محمد شریفی
انجمن بررسی و مطالعه درد در ایران



خلاصه

دردهای مزمن (Chronic Pain) بطور مداوم، روح و جسم بشر را مورد تاخت و تاز قرار داده و در زمانی نه چندان طولانی، هویت او را مخدوش خواهند نمود. از لحاظ طبقه‌بندی کلی، دردهای

مزمن به دو گروه تقسیم می‌شوند:

- ۱- دردهای مزمن بدخیم (دردهای مقاوم سرطانی)
- ۲- دردهای مزمن غیربدخیم (دردهای مقاوم غیرسرطانی)

در سالهای قدیم درمان با مرفین بیشتر بصورت تزریقی و بطور عمده برای بیماران گروه اول (سرطانی) استفاده می شده است. در سالهای اخیر، با تغییر بعضی از دیدگاهها در مورد درمان درد، خصوصاً دردهای مزمن، حتی برای بیماران گروه دوم نیز ممکن است از مرفین درمانی استفاده گردد.

آنچه که بیشتر حائز اهمیت می باشد این است که راههای جدیدی برای استفاده از مرفین مطرح شده، مانند: مرفین از راه خوراکی، مرفین از راه زیرزبانی، مرفین از راه زیرجلدی، مرفین از راه داخل جلدی، مرفین از راه رکتال و مرفین از راه داخل ستون فقرات (Spinal). فعلاً بطور مختصر فقط به مرفین درمانی خوراکی می پردازیم.

مقدمه

امروزه بیشترین تأکید در مورد استفاده از داروهای اپیوئیدی قوی (Strong Opioids)، برای تسکین درد بیماران سرطانی می باشد گرچه این داروها بعنوان ستون اصلی در درمان درد بیماران سرطانی عنوان گردیده اند (۹). متأسفانه در بسیاری از کشورها مرفین و کدئین برای این منظور یافت نمی شوند و اگر هم یافت گردند بطور بایسته مورد استفاده قرار نمی گیرند (۹). در نتیجه بسیاری از بیماران سرطانی، از دردهای شدید رنج زیادی می برند، در حالیکه نیازی به این همه درد کشیدن، آنهم برای این افراد که شاید روزهای آخر عمر را می گذرانند، نباید وجود داشته باشد.

سازمان بهداشت جهانی (W.H.O) در تلاش است، تا با افزودن به اطلاعات پرسنل

پزشکی و نیز توجیه نمودن وزارتخانه های بهداشت در ممالک مختلف در مورد مصرف مرفین، خصوصاً بصورت خوراکی در درمان بیماران سرطانی، این مشکل مهم را حل نماید. در نتیجه با فراهم شدن مقدار کافی از این داروها، به مقدار قابل توجهی از درد بیماران مراحل انتهایی (end - stage) جلوگیری خواهد شد.

داروهای اپیوئیدی و درمان درد

مصرف داروهای تسکین دهنده و کنترل درد، لزوماً ارتباطی با یکدیگر ندارند به عبارت دیگر هر دردی را نمی توان صرفاً با مصرف داروهای ضد درد تسکین داد. در نتیجه استفاده از داروهای ضد درد فقط بخشی از یک درمان چند وجهی برای کنترل درد خواهد بود.

از نظر درمانی، دردهای سرطانی به سه گروه تقسیم می گردند:

۱- دردهایی که به اپیوئیدها پاسخ می دهند، مانند دردهایی که فقط با یک داروی اپیوئیدی تسکین می یابند.

۲- دردهایی که به اپیوئیدها پاسخ نسبی می دهند، مانند دردهایی که با ترکیبی از یک اپیوئید و یک داروی همراه تسکین می یابند و یا دردهایی که با یک داروی اپیوئیدی، همراه با یک روش غیردارویی تسکین پیدا می کنند.

۳- دردهای مقاوم به داروهای اپیوئیدی، مانند دردهایی که با اپیوئیدها تسکین پیدا نمی کنند ولی با سایر داروها و یا روش های غیردارویی تسکین می یابند.

این طبقه بندی از این لحاظ مهم است که به پزشکان یادآوری می نماید که داروهای ضد درد مخدر گاهی از ارزش درمانی محدودی

برخوردار خواهند بود، البته این طبقه‌بندی در مورد مصرف خوراکی داروهای مخدر و یا راه‌های تزریقی متداول مصداق می‌یابد ولی در گزارشاتی دیگر در می‌یابیم که در استفاده از داروهای مخدر از راه ستون فقرات (Spinal route)، که مشتمل بر راه اپیدورال (epidural) و انتراتکال (intrathecal) می‌باشد، بسیاری از دردهای مقاوم به اپیوئیدها به خوبی به اینگونه داروها پاسخ می‌دهند (۵).

تجویز مرفین از راه دهان

مرفین از راه خوراکی نیز مؤثر است (۳). بنابراین، به جز بیماران مراحل انتهایی که روزها و ساعت‌های آخر عمر خود را می‌گذرانند، برای کنترل درد تعداد کمی از بیماران سرطانی، نیاز به تجویز مرفین از راه تزریق خواهد بود. بعلاوه کم شدن زیست‌فراهمی در اینگونه موارد، دوز خوراکی باید حدود دو تا سه برابر دوز تزریقی در نظر گرفته شود. طبیعتاً در بیمارانی که دچار حالت‌های استفراغ شدید هستند، باید از مرفین تزریقی برای کنترل درد استفاده شود و پس از کنترل حالت تهوع و استفراغ مجدداً می‌توان از شکل خوراکی دارو استفاده نمود. در بیمارانی که به هر دلیل نمی‌توانند از مرفین خوراکی استفاده کنند، شیاف مرفین قابل استفاده است. (خصوصاً در بیماران بستری در منزل). دوز مصرفی مرفین خوراکی و فرم شیاف (per Rectum مساوی خواهد بود (۶آ)).

مرفین را می‌توان به صورت محلول آبی سولفات مرفین، قرص یا قرص آهسته رهش (Slow - Release) به بیمار تجویز نمود (۳). دوز مرفین خوراکی در بیماران مختلف بسیار فرق

می‌کند و می‌تواند از ۵ میلی‌گرم تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در هر ۴ ساعت برحسب بیمار در نظر گرفته شود. اکثر بیماران به مقادیر بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم در هر ۴ ساعت نیازی نخواهند داشت و در گروه وسیعی از این بیماران دوز ۱۰ الی ۳۰ میلی‌گرم در هر ۴ ساعت کنترل بسیار خوبی بر روی درد ایجاد می‌نماید (یا قرص‌های آهسته رهش به مقدار ۳۰ الی ۱۰۰ میلی‌گرم دویار در روز).

افراد مسن‌تر، در مقایسه با جوانان به دوز کمتری احتیاج خواهند داشت (۷).

بیمارانی که تحت درمان با مرفین هستند معمولاً به تجویز ملین‌ها نیز، نیاز دارند، مگر در موارد خاصی که منع مصرف وجود داشته باشد مثل: استئاتوره و یا ایلئوستومی (۸).

برای درمان دردهای مداوم (Persistent Pain) استفاده از مرفین یا سایر تسکین‌دهنده‌ها به صورت «در صورت لزوم» (as needed) یا (PRN) کاملاً غیر اصولی خواهد بود و باید از مصرف دارو بصورت برنامه‌ریزی شده استفاده نمود مثلاً برای مرفین و کدئین دوز مناسب برای هر بیمار، هر ۴ ساعت یکبار تجویز می‌گردد و پوشش خوبی را برای کنترل درد ایجاد می‌نماید.

پس علت درد هرچه می‌خواهد باشد، مطرح نیست و باید برای دردهای دائمی از درمان تسکینی منظم بهره‌برداری نمود. یعنی قبل از اینکه اثر درمانی دوز قبلی زایل گردد باید دوز بعدی به بیمار تجویز گردد تا بی‌دردی بصورت پیوسته باشد.

برای تجویز انواع مسکن‌های مخدر، پزشک باید از فارماکولوژی داروی تجویز شده

مطلع باشد. مثلاً پتیدین دارای تأثیری در حدود ۲ الی ۳ ساعت می‌باشد درحالی‌که معمولاً هر ۴ تا ۶ ساعت تجویز می‌گردد و در نتیجه پوشش تسکینی پذیرفته شده‌ای را ایجاد نخواهد کرد.

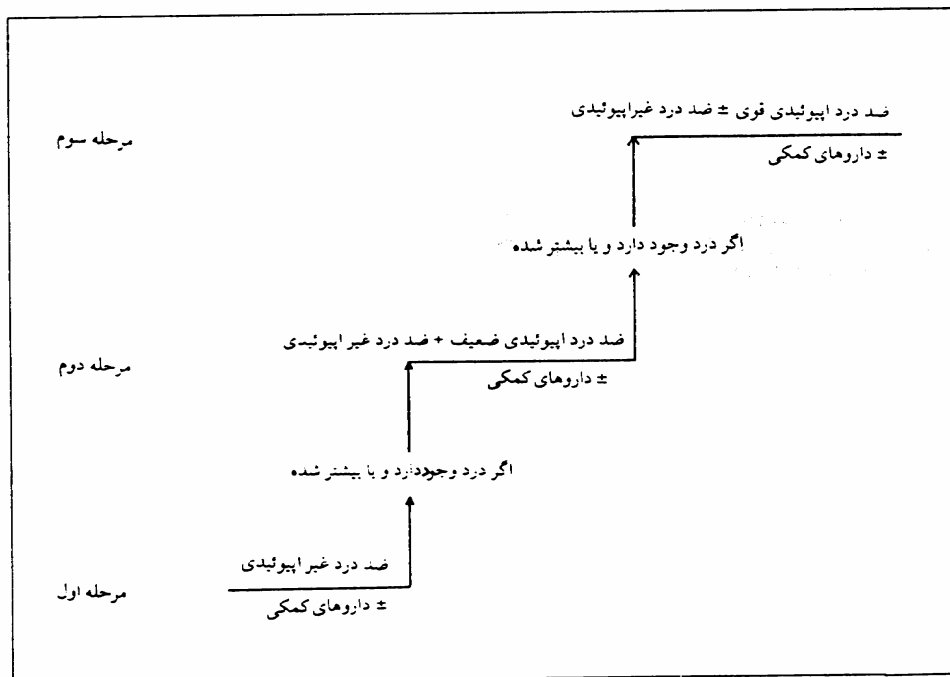
از آنجائیکه سه مسکن استاندارد شامل آسپرین، کدئین و مرفین می‌باشند، سایر تسکین دهنده‌ها را بعنوان جایگزین این سه دارو در نظر می‌گیرند (از لحاظ فرم درمانی و راحتی استفاده از دارو). و چون برای کنترل درد ابتدا باید از داروهای ساده‌تر و ضعیف‌تر استفاده کرد و در صورت عدم پاسخ، آنگاه به داروهای مسکن قوی‌تر مراجعه نمود. سازمان جهانی بهداشت، برای درمان بیماران سرطانی

پیشنهاد یک نردبان درمانی را طبق (جدول ۱) مطرح نموده است.

گاهی در بیمارانی که از مرفین یا ترکیبات مشابه آن استفاده می‌کنند تجویز یک داروی ضد تهوع و استفراغ ضروری خواهد بود. در اینگونه موارد شاید بهتر باشد از هالوپریدول با دوز ۱/۵ میلی‌گرم بصورت تزریقی فقط یکبار در شب و یا همین دارو با دوز ۱ میلی‌گرم تزریقی، صبح و شب استفاده شود.

مصرف داروهای مسکن مخدر در دردهای مزمن غیربدخیم

در شرایطی که مصرف اپیوئیدها در کنترل درد بیماران سرطانی تقریباً در همه جا پذیرفته



• داروهای کمکی اغلب شامل ضد دردهای غیراستروئیدی (NSAIDs) و داروهای سه حلقه‌ای ضداسفردگی (TCAs) می‌باشد.

جدول ۱ - پلکان ضد درد برای کنترل دردهای سرطانی اقتباس شده از سازمان بهداشت جهانی ۱۹۸۶

شده است، در مورد تسکین دردهای مزمن غیرسرطانی با اپیوئیدها، هنوز بسیار جای بحث است (۱ و ۲). تجارب بالینی نشان داده است که برخی از بیماران دچار دردهای مزمن غیربدخیم (غیرسرطانی) خواهد بود، بدین صورت که تمام این بیماران بطور یکسان به درمان با اپیوئیدها پاسخ نمی‌دهند. از سوی دیگر، باید گفته شود که یک بیمار سرطانی فقط برای چند هفته یا نهایتاً چند ماه از داروهای مخدر استفاده می‌نماید در حالیکه بیماران دچار دردهای مزمن غیربدخیم ممکن است لازم باشد بین ۱۰ تا ۵۰ سال از این داروها استفاده نمایند. در این صورت، توجه به بسیاری از مسایل درمانی، ضروری خواهند بود (جدول ۲).

نتیجه‌گیری

برای کنترل دردهای مداوم، چه بدخیم و چه

غیربدخیم باید از یک برنامه‌ریزی منظم بهره‌گیری نمود. استفاده از مسکن‌های غیرمخدر اولین قدم درمانی خواهد بود و در صورت عدم پاسخ آنگاه می‌توان از ضددردهای مخدر با قدرت ضعیف برای بیمار استفاده کرد و به همین ترتیب در صورت لزوم می‌توان از داروهای مخدر قوی‌تر برای کنترل درد سود جست.

استفاده از مرفین خوراکی هم از لحاظ سهولت مصرف و هم از نظر اقتصادی مقرون به صرفه‌ترین روش کنترل درد در بیماران دچار دردهای مزمن (خصوصاً بیماران سرطانی) می‌باشد، ولی متأسفانه در کشور عزیزمان به این موضوع توجه کافی مبذول نگردیده و در نتیجه بسیاری از بیماران سرطانی در آخرین روزهای عمر خود باید درد را نیز همچون بختکی تحمل نموده و روح و جسمشان ناتوان‌تر

جدول ۲ - شرایط مصرف داروهای اپیوئیدی قوی برای کنترل دردهای مزمن غیربدخیم (Non - Malignant Chronic Pain)

- ۱- بیمار باید دقیقاً مطلع باشد که اینگونه داروها در ابتدا فقط برای مدت محدودی مصرف خواهد شد.
- ۲- مصرف این داروها مشروط خواهد بود به بعضی شرایط خاص و با اهداف بخصوص درمانی. برحسب بیمار مثلاً: بیشتر نمودن تحرک بیمار، بازگشت بیمار به کار و ...
- ۳- در اینگونه موارد بیمار مجاز نخواهد بود به جز داروهای تجویز شده، درخواست اپیوئیدی‌های تزریقی اضطراری را از سایر مراکز درمانی بنماید.
- ۴- باید الگوی نوشته شده‌ای را تنظیم نمود تا مشخص نماید این داروها برای اهداف معلوم و زمان محدود بوده و هدف از تجویز آنها، جایگزینی این داروها برای این اهداف پذیرفته شده می‌باشد.
- ۵- تمدید درمانهای اولیه با اپیوئیدها فقط موقعی انجام خواهد شد که بهبودی قابل توجهی در بیماران ایجاد نموده باشد.
- ۶- بیمار باید بداند که بطور منظم ولی تصادفی از او نمونه‌های خونی گرفته می‌شود تا بوسیله آن برنامه دوزاژ درمان و نیز سوء استفاده احتمالی از اپیوئیدهای دیگر (توسط بیمار) در مدت درمان کنترل گردد.

Opioids by mouth: approximate equivalence to oral morphine sulphate¹

Analgesic	Proprietary name	Potency ratio with morphine sulphate	Duration of action (hours) ²
Codeine ³		1/12	3-5
Tramadol ³	Tramal	1/10	4-5
Pethidine/meperidine ⁴	Demerol (USA)	1/8	2-3
Papaveretum ⁵	Omnopon (UK), Pantopon (USA)	2/3	3-5
Oxydodone ⁶	in Percodan, Percocet, Tylox (USA)	1	5-6
Methadone ⁷	Physeptone (UK), Dolophine (USA)	(3-4)	6-12
Levorphanol ¹	Dromoran (UK), Levo-dromoran (USA)	5	6-8
Phenazocine ⁸	Narphen (UK)	5	6-8
Hydromorphone ⁹	Dilaudid (USA)	6	3-5
Buprenorphine ⁹	Temgesic	60	6-8

¹ Multiply dose of opioid by its potency ratio to determine the equivalent dose of morphine sulphate.

² Dependent in part on severity of pain and on dose; often longer lasting in very elderly and those with renal dysfunction.

³ Vickers et al (1992).

⁴ Extrapolation from parenteral ratio and relative bioavailability, supported by clinical experience.

⁵ Papaveretum (strong opium) is standardized to contain 50% morphine base. Potency ratio expressed in relation to morphine sulphate.

⁶ Kalso & Vainio (1990).

⁷ Methadone single 5 mg dose is equivalent to morphine 7.5 mg. Has a long plasma half-life which leads to cumulation when given repeatedly; overall potency ratio adjusted accordingly; Verebely & Inturrisi (1972).

⁸ Unpublished observations, Twydross (1977).

⁹ Must be taken *sublingually*; potency diminished if swallowed; Zenz et al (1985).

A basic list of opioids for cancer pain relief¹

Category	Basic drugs	Alternatives
Weak opioids ²	Codeine ³	Dextropropoxyphene Dihydrocodeine Tramadol
Strong opioids ²	Morphine	Standardized opium ⁴ Pethidine Oxycodone Methadone Levorphanol Hydromorphone Buprenorphine ⁵
Opioid antagonist	Naloxone	

Modified from the revised method for relief of cancer pain (World Health Organization 1994).

¹ All the drugs listed except tramadol are contained in the WHO *Model List of Essential Drugs*.

² The opioids are divided into those for mild to moderate pain ('weak opioids') and those for moderate to severe pain ('strong opioids') principally on the grounds of common patterns of use. There is, however, no pharmacological difference between a high dose of codeine and an equianalgesic low dose of morphine.

³ Codeine and some other weak opioids are *not* scheduled drugs in most countries. This may make them more readily available.

⁴ Standardized opium is equivalent to 10% morphine (13% morphine sulphate) on a weight-for-weight basis.

⁵ Buprenorphine is a partial agonist (i.e. has a pharmacological ceiling). At doses of 0.4-1 mg every 8 hours, it can substitute for up to 30 mg of oral morphine every 4 hours.

جدول ۳ - نکات مهم در مصرف مرفین خوراکی

- ۱- مرفین خوراکی جزو اپیوئیدهای قوی و انتخابی برای درمان دردهای سرطانی می‌باشد.
- ۲- مرفین خوراکی بصورت شربت، قرص و قرص‌های آهسته رهش وجود دارد.
- ۳- اگر بیمار قبلاً از اپیوئیدهای ضعیف استفاده می‌کرده، باید درمان را با شربت مرفین دار شروع نموده و ۱۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت تجویز نماییم (قرص‌های آهسته رهش ۳۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت)
- ۴- در افراد مسن بعلت شکنندگی بیمار باید از دوزهای پائین‌تر استفاده نمود.
- ۵- اگر بیمار قبلاً از اپیوئیدهای قوی‌تر استفاده می‌کرده (مانند: بوپرنورفین، لوورفانول و متادون) ممکن است لازم باشد از دوزهای بالاتر مرفین خوراکی استفاده شود.
- ۶- اگر از شربت یا قرص استاندارد مرفین استفاده می‌کنیم باید به بیمار توصیه شود که در صورت بازگشت درد در زمانی کمتر از ۲ ساعت، بیمار باید یک دوز اضافی دارو استفاده نماید و اگر بازگشت درد بیشتر طول بکشد، نصف دوز کافی خواهد بود.
- * به این دوزهای اضافی، دوز کمکی یا Rescue dose می‌گویند.
- ۷- اگر از قرص‌های آهسته رهش مرفین استفاده می‌کنیم، برای تجویز دوز کمکی باید شربت و یا قرص استاندارد مرفین برای بیمار نسخه نماییم.
- ۸- بعد از ۲۴ ساعت از شروع درمان، اگر درد به میزان ۹۰٪ کنترل نشده باشد، می‌توان دوز مرفین را ۵۰٪ اضافه نمود.
- ۹- دوسوم بیماران با دوز ۳۰ میلی‌گرم مرفین هر ۴ ساعت یا حتی کمتر، کاملاً از لحاظ بی‌دردی کنترل خواهند شد (یا قرص‌های آهسته رهش به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت). یک سوم بیماران باقی‌مانده، به دوزهای بالاتری نیاز خواهند داشت حتی به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت و گاهی شاید بیشتر (و یا قرص‌های آهسته رهش تا میزان ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت)
- ۱۰- بیمارانی که با قرص استاندارد مرفین یا شربت آن تحت درمان هستند، اگر شب موقع خواب از دوز دو برابر استفاده نمایند، این امکان را خواهند داشت که شب را بدون درد به صبح برسانند و در نتیجه خواب راحتی داشته باشند.
- ۱۱- از داروهای کمکی همراه با مرفین برای درد استخوان استفاده می‌نماییم (داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی) و برای دردهای ناشی از فشار روی عصب‌ها از کورتیکواستروئیدها بعنوان داروی کمکی یا adjuvants استفاده خواهیم نمود.
- ۱۲- اگر حالت تهوع و یا استفراغ در این بیماران دیده شود باید یک داروی ضد استفراغ بطور منظم به بیمار تجویز نمود.
- در این شرایط می‌توان از هالوپریدول ۱/۵ میلی‌گرم بصورت عضلانی و ۱/۵ میلی‌گرم هم در شب استفاده نمود. و یا همین دارو ۱ میلی‌گرم عضلانی در موقع استفراغ و سپس ۱ میلی‌گرم صبح و ۱ میلی‌گرم شب استفاده شود.
- ۱۳- در این بیماران اغلب باید از یک داروی ملین استفاده شود و دوز ملین‌ها برحسب پاسخ درمانی بیمار خواهد بود. گاهی از شیاف‌های ملین نیز باید سود جست.
- ۱۴- رژیم درمانی بیمار باید نوشته شود (با ذکر زمانهای استفاده از دارو و مقادیری که باید توسط بیمار مصرف‌گردد). باید برای ارتباط نزدیک با بیمار و پیگیری درمانی او برنامه‌ریزی شده باشد.
- ۱۵- اگر اختلال در بلع بوجود آید و یا استفراغ بیمار ادامه یابد باید از شیاف سولفات مرفین استفاده نمود.
- ۱۶- برای جایگزینی دوزهای خوراکی مرفین، در صورتیکه بیمار نتواند از آن استفاده نماید. می‌توان از ۱/۳ دوز دارو که قبلاً برای بیمار مؤثر بوده بصورت هیدروکلراید دیامرفین (UK) و یا ۱/۳ دوز قبلی مرفین (هر نوع ترکیب دیگر مرفین) بصورت تزریق زیر جلدی استفاده نمود.
- * در گروه وسیعی از بیماران سرطانی، مرفین با دوز ۱۰ الی ۳۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت کنترل بسیار خوبی بر روی درد ایجاد می‌نماید (یا قرص‌های آهسته رهش به مقدار ۳۰ الی ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت). دوزهای کمکی برحسب این دوزاز تنظیم می‌گردند.

می‌گردد، در این خصوص بذل توجه بیشتری بنمایند. انجمن بررسی و مطالعه درد در ایران آماده است تا با هرگونه برنامه‌ریزی علمی در این زمینه مساعدت‌های لازم را بنماید.

گردد و اطرافیان این بیماران نیز با دیدن این همه درد و رنج دچار شکنجه روحی شوند، که مطمئن هستیم بدون بازتاب اجتماعی نخواهد بود. در اینجا از مسئولین ارجمند وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی استدعا

منابع:

1. Brena SF, Sanders SH. Opioids in nonmalignant pain: questions in search of answers. *Elin J Pain*. 1991; 7: 342 - 345
2. Coniam SW. Prescribing opioids for chronic pain in nonmalignant disease. In: Twycross RG (ed). *The Edinburgh symposium on pain control and medical education*. Royal Society of Medicine Services. London; 1989: 205 - 210
3. Hanks GW. Opioid responsive and opioid non-responsive pain in cancer. *Br Med Bull*. 1991; 47: 718 - 731
4. Jadad AR, Carroll K, Glynn CJ, Moore RA, Mc Quay HJ. Morphine sensitivity of chronic pain: a double-blind randomised crossover study using patient - controlled analgesia. *Lancet*. 1992(i): 1367 - 1371
5. Ottesen S, Minton M, Twycross RG. The use of epidural morphine at a palliative care center. *pall Med*. 1992; 4: 117 - 122
- 6 - a . Pannuti F, Rossi AP, Iafelice G, et al Control of chronic pain in very advanced cancer patients with morphine hydrochloride administered by oral, rectal and sublingual route. Clinical report and preliminary results on morphine pharmacokinetics. *Pharmacol Res Commun*. 1982; 14: 369 - 380
- 6 - b. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J Pain symp Manag*. 1990; 5(suppl): S46 - S62
Portenoy RK, Foley KM 1986 Chronic use of opioid analgesics in nonmalignant pain: report of 38 cases. *Pain* 25: 171 - 186
7. Rees WD. Opioid needs of terminal care patients: variation with age an primary site. *Clin Oncol*. 1990; 2: 79 - 83
8. Twycross RG, Harcourt JMV. Use of laxatives at a palliative care centre. *Pall Med*. 1991; 5: 27 - 33
9. WHO technical report series. cancer pain relief and palliative Care. 1986; 804
10. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long - term opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Royal Soc Med*. 1992; 7: 69 - 77