اثربخشی داروها در تسکین خارش ناشی از مورفین داخل نخاعی و اپیدورال در بیماران تحت سزارین و سایر اقدامات جراحی: مرور روایتی

دکتر طیبه زارعی[۱]، دکتر مهرداد صیادی‌نیا[۲]، دکتر مجید وطن‌خواه[۳]، دکتر پوریا ادیبی[۳]، دکتر مهرداد ملک شعار[۳]، دکتر بی بی منا رضوی[۱]، دکتر منصور دیلمی[۴*]

۱. استادیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی، مراقبت ویژه و کنترل درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
۲. استادیار جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
۳. دانشیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی، مراقبت ویژه و کنترل درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
۴. استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۰۱ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۵/۰۵/۰۷

خلاصه

مقدمه: خارش، یکی از عوارض شایع و آزاردهنده مورفین داخل‌نخاعی و اپیدورال است که به‌طور گسترده در زایمان سزارین و سایر اعمال جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با وجود مطالعات متعدد درباره پیشگیری از این عارضه، شواهد مربوط به اثربخشی درمان‌های دارویی برای خارش ایجاد شده همچنان محدود و متناقض است. این مطالعه با هدف بررسی شواهد موجود درباره درمان خارش ناشی از مواد افیونی نوراکسیال و ارزیابی اثربخشی داروهای مختلف در بیماران تحت سزارین انجام شد.

روش‌کار: این مطالعه به‌صورت یک مرور روایتی با جستجوی نظام‌مند و بر اساس دستورالعمل‌های PRISMA انجام شد. جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science، Cochrane Central Register of Controlled Trials و همچنین پایگاه‌های فارسی SID و Magiran انجام گرفت. کلیدواژه‌های مرتبط با خارش، مورفین داخل‌نخاعی، مواد افیونی اپیدورال و مداخلات دارویی مورد استفاده قرار گرفتند. هیچ محدودیت زمانی اعمال نشد و مطالعات منتشر شده تا اوت ۲۰۲۴ بررسی شدند. کیفیت روش‌شناختی مطالعات با استفاده از مقیاسJadad ارزیابی شد.

یافته‌ها: در مجموع، ۱۲ مطالعه شامل ۱۴۳۰ شرکت‌کننده وارد مرور شدند. بر اساس میانگین وزنی میزان موفقیت درمان‌ها، پنتازوسین بالاترین میزان موفقیت (۹۶/۱۵٪) را نشان داد، هرچند این نتیجه بر اساس یک مطالعه به‌دست آمده بود. نالبوفین نیز اثربخشی قابل‌توجهی داشت و میانگین موفقیت آن ۸۵/۸۸٪ بود. نتایج مربوط به اندانسترون و پروپوفول متناقض بود و اثربخشی آن‌ها در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شد. میزان موفقیت دیفن‌هیدرامین و اندانسترون پایین‌تر و در محدوده ۲۵/۹۷٪ تا ۲۹/۴۱٪ بود. میانگین میزان موفقیت پروپوفول ۵۹/۷۶٪ برآورد شد. بیشتر مطالعات از کیفیت روش‌شناختی خوب تا مطلوب برخوردار بودند.

نتیجه‌گیری: شواهد موجود نشان می‌دهد که نالبوفین و پنتازوسین از مؤثرترین گزینه‌های دارویی برای درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی یا اپیدورال هستند. اندانسترون و پروپوفول نیز ممکن است در کاهش علائم خارش نقش داشته باشد، اما شواهد موجود درباره اثربخشی آن محدود و ناهمگون است. انجام کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت بالا و طراحی استاندارد برای تعیین درمان بهینه این عارضه ضروری است.

کلمات کلیدی: پنتازوسین، خارش، سزارین، مورفین داخل نخاعی، مواد افیونی اپیدورال، نالبوفین

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر منصور دیلمی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. **تلفن:** ۰۹۱۱۱۷۱۳۰۱۷؛ **پست الکترونیک:** mansour.deylami@gmail.com

مقدمه

زایمان سزارین یک روش جراحی رایج است که سالانه بیش از ۱/۳ میلیون مورد آن تنها در ایالات متحده انجام می‌شود. اگرچه این روش به‌طور کلی ایمن تلقی می‌شود، اما همچنان با خطرات و عوارضی همراه است (۱).

خارش، یکی از شایع‌ترین عوارض ناشی از تجویز داخل‌نخاعی داروهای افیونی در زایمان سزارین است که می‌تواند تأثیر قابل‌توجهی بر راحتی و رضایت بیماران داشته باشد. خارش، به‌عنوان یک عارضه جانبی شایع و آزاردهنده مورفین داخل‌نخاعی و مواد افیونی اپیدورال، تا ۸۰٪ از بیماران تحت عمل سزارین را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲). با وجود شیوع بالای خارش، این عارضه اغلب کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد و به‌طور ناکافی درمان می‌شود که در نتیجه، موجب ناراحتی قابل‌توجه بیماران می‌گردد. مکانیسم‌های دقیق بروز خارش در زایمان سزارین هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند، اما تصور می‌شود این عارضه با آزادسازی هیستامین و سایر انتقال‌دهنده‌های عصبی در پاسخ به تجویز مواد افیونی مرتبط باشد (۳).

بروز خارش در زایمان سزارین ارتباط مستقیمی با دوز مورفین مورد استفاده در بی‌دردی اپیدورال دارد. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش دوز مورفین اپیدورال می‌تواند میزان بروز خارش را افزایش دهد. برای مثال، در یک مطالعه، بروز خارش در بیمارانی که دوز پایین مورفین اپیدورال (۲/۵ میلی‌گرم) دریافت کرده بودند، ۶۴٪ گزارش شد، در حالی‌که این میزان در بیمارانی که دوز بالاتر (۵ میلی‌گرم) دریافت کرده بودند، به ۸۴٪ رسید (۵، ۶). با وجود شیوع بالای خارش، این عارضه اغلب در دوره پس از عمل به‌طور کافی درمان نمی‌شود. در مطالعه‌ای که بر روی ۴۸۸۰ بیمار تحت عمل سزارین انجام شد، خارش شایع‌ترین عارضه جانبی مورفین اپیدورال بود و در ۷۳٪ بیماران مشاهده شد. با این حال، تنها ۱۲٪ از بیماران برای خارش درمان دریافت کردند و درمان‌های ارائه‌شده نیز در بسیاری از موارد ناکافی بودند (۷).

شدت خارش پس از سزارین می‌تواند از خفیف تا شدید متغیر باشد. در برخی موارد، شدت خارش به‌حدی است که نیاز به مداخله درمانی توسط ارائه‌دهندگان خدمات سلامت دارد. در مطالعه‌ای بر روی ۱۰۰ بیمار تحت عمل سزارین، ۲۱٪ از بیماران خارش شدید را تجربه کردند که به‌صورت نمره ۷ یا بالاتر در مقیاس دیداری درد (VAS) تعریف شده بود (۸). بیشتر مطالعات موجود بر شناسایی راهکارهای پیشگیرانه مؤثر، از جمله تجویز داروها پیش از بی‌حسی نخاعی یا هم‌زمان با آن، برای جلوگیری از بروز خارش متمرکز بوده‌اند (۹). با این وجود، علی‌رغم این تلاش‌ها، خارش همچنان یکی از مشکلات مهم در بیماران تحت سزارین محسوب می‌شود و نیاز به درمان‌های مؤثر همچنان پابرجاست. ازاین‌رو، مطالعه مروری حاضر با بررسی شواهد موجود درباره درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی و مواد افیونی اپیدورال، با تأکید بر اثربخشی داروهای مختلف در تسکین خارش در بیماران تحت سزارین و سایر اعمال جراحی، درصدد تبیین و کاهش این شکاف دانشی است.

روش‌کار

این مطالعه مروری بر اساس دستورالعمل "موارد گزارشگری ترجیحی برای مرورهای سیستماتیک و متاآنالیز" (PRISMA)[1] انجام شد (۹). سؤال پژوهش با استفاده از چارچوب PICO تدوین گردید: (P) زنان تحت سزارین مبتلا به خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی یا اپیدورال؛ (I) داروهای مختلف به‌کار رفته در مطالعات؛ (C) دارونما یا سایر داروها؛ و (O) کاهش شدت یا بروز خارش.

معیارهای ورود و خروج

مطالعات در صورت دارا بودن معیارهای زیر وارد مرور شدند: انتشار به زبان فارسی یا انگلیسی؛ طراحی به‌صورت کارآزمایی تصادفی کنترل شده (RCT) همراه با گروه کنترل؛ بررسی اثربخشی داروها در درمان خارش ناشی از مورفین سولفات داخل‌نخاعی یا اپیدورال در زنان تحت عمل سزارین؛ حذف بیماران دارای آلرژی شناخته شده به مواد افیونی یا آنتی‌هیستامین‌ها، سابقه سوء مصرف مواد، خارش

[1] Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

مزمن، بیماری‌های پوستی یا موارد منع انجام بی‌حسی نخاعی.

جستجوی جامع پیشینه پژوهش در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science و ثبت مرکزی کارآزمایی‌های کنترل‌شده کاکرین (CENTRAL) انجام شد. همچنین، منابع فارسی شامل SID و MagIran مورد جستجو قرار گرفتند. راهبرد جستجو بر اساس ترکیبی از اصطلاحات MeSH و واژگان آزاد شامل: "Pruritus"، "Itching"، "Opioid-induced pruritus"، "Neuraxial opioids"، "Intrathecal administration"، "Epidural administration"، "Cesarean section"، "Spinal anesthesia"، "Randomized controlled trial"، "Clinical trial" و "Controlled clinical trial" طراحی شد که با استفاده از عملگرهای بولی AND و OR با یکدیگر ترکیب شدند. معادل‌های فارسی واژگان مرتبط نیز در پایگاه‌های داخلی به کار گرفته شدند.

تنها کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده و مطالعات بالینی مرتبط وارد مرور شدند و مطالعات غیرمرتبط، غیرتصادفی یا فاقد معیارهای ورود حذف گردیدند. هیچ محدودیت زمانی برای جستجو اعمال نشد و تمامی مطالعات منتشر شده از آغاز نمایه‌سازی پایگاه‌ها تا اوت ۲۰۲۴ بررسی شدند.

دو پژوهشگر به‌طور مستقل عناوین و چکیده‌های مطالعات بازیابی شده را غربالگری کردند. سپس متن کامل مطالعات واجد شرایط تهیه و به‌صورت مستقل توسط دو پژوهشگر بررسی شد. هرگونه اختلاف‌نظر از طریق بحث و توافق نهایی برطرف گردید.

استخراج داده‌ها

داده‌های مطالعات وارد شده با استفاده از یک فرم استاندارد استخراج داده جمع‌آوری شدند. اطلاعات استخراج شده شامل: طراحی مطالعه، ویژگی‌های جمعیت مورد بررسی، نوع و دوز داروی مداخله، شاخص‌های پیامد و نتایج مطالعه بود. استخراج داده‌ها توسط دو پژوهشگر به‌طور مستقل انجام شد و اختلافات احتمالی از طریق بحث و توافق حل گردید.

ارزیابی خطر سوگیری

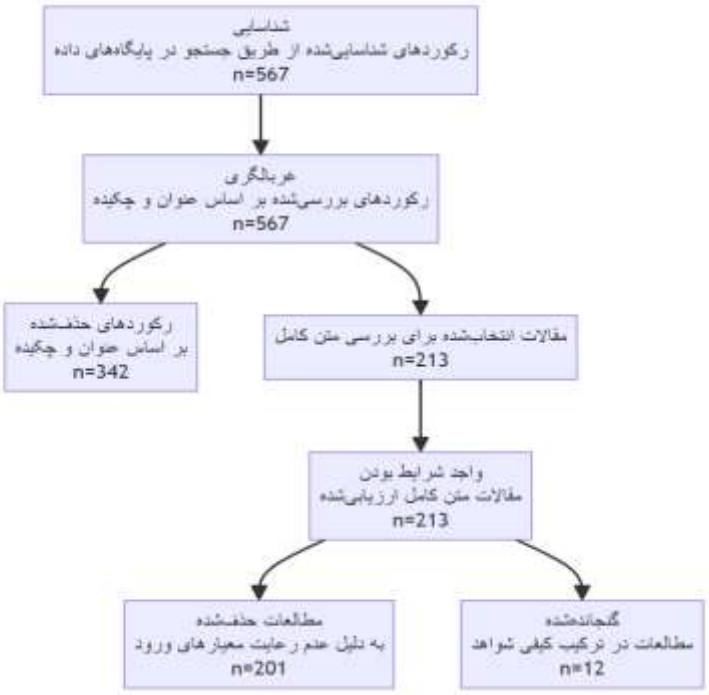
کیفیت روش‌شناختی و خطر سوگیری مطالعات وارد شده با استفاده از مقیاس Jadad ارزیابی شد. این ارزیابی به‌طور مستقل توسط دو پژوهشگر انجام گرفت و اختلافات احتمالی از طریق بحث و اجماع برطرف شد.

سنتز داده‌ها

نتایج مطالعات وارد شده با استفاده از رویکرد روایتی سنتز شدند. علاوه بر این، میانگین وزنی میزان موفقیت برای هر درمان بر اساس نرخ موفقیت گزارش شده و حجم نمونه مطالعات محاسبه گردید. میزان موفقیت هر درمان به‌صورت نسبت تعداد بیمارانی که به پیامد مطلوب دست یافتند به کل بیماران دریافت‌کننده آن درمان تعریف شد. سپس میانگین وزنی میزان موفقیت با استفاده از روش واریانس معکوس، با در نظر گرفتن حجم نمونه هر مطالعه، محاسبه شد. فاصله اطمینان ۹۵٪ برای هر میانگین وزنی نیز بر اساس خطای استاندارد میانگین وزنی محاسبه گردید. تمامی تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار Microsoft Excel 2019 انجام شدند.

یافته‌ها

در این مرور، ۱۲ مطالعه واجد شرایط که به بررسی اثربخشی داروهای مختلف در درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی یا مواد افیونی اپیدورال در بیماران تحت عمل سزارین یا سایر اعمال جراحی پرداخته بودند، وارد تحلیل شدند. فرآیند جستجوی منابع، در مجموع ۵۶۷ رکورد را شناسایی کرد. پس از حذف ۳۴۲ رکورد بر اساس بررسی عنوان و چکیده، ۲۲۵ مقاله برای ارزیابی متن کامل انتخاب شدند. از میان این مطالعات، ۲۱۳ مقاله به‌صورت متن کامل از نظر معیارهای ورود و خروج مورد ارزیابی قرار گرفتند. در نهایت، ۲۰۱ مطالعه به‌دلیل عدم انطباق با معیارهای ورود از مرور حذف شدند و ۱۲ مطالعه در سنتز نهایی شواهد وارد شدند. نمودار ۱ فرآیند شناسایی، غربالگری، ارزیابی واجد شرایط بودن و انتخاب مطالعات را بر اساس دستورالعمل PRISMA نشان می‌دهد.



نمودار ۱- فرآیند انتخاب مطالعات در مرور نظام‌مند

مطالعات وارد شده در این مرور با هدف بررسی اثربخشی داروهای مختلف در درمان یا پیشگیری از خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی یا مواد افیونی اپیدورال در بیماران تحت سزارین یا سایر اعمال جراحی انجام شده‌اند. به‌طور خاص، این مطالعات اثربخشی داروهایی نظیر نالبوفین، پروپوفول، اندانسترون، پنتازوسین، دیفن‌هیدرامین، کلرفنیرامین و نالوکسان را در تسکین خارش مقایسه کرده و مقرون‌به‌صرفه بودن، عوارض جانبی و دوزهای بهینه آن‌ها را مورد ارزیابی قرار داده‌اند.

اهداف مشابهی در چندین مطالعه مشاهده شد. از جمله می‌توان به مقایسه نالبوفین با سایر داروها (۱۰، ۱۵)، بررسی اثربخشی اندانسترون (۱۱، ۲۰) و ارزیابی داروهای مختلف در درمان خارش ناشی از مواد افیونی (۱۳، ۲۱) اشاره کرد. برخی مطالعات نیز بر تعیین حداقل دوز مؤثر پروپوفول (۱۶، ۱۷)، ارزیابی اثربخشی نالبوفین در تسکین خارش (۱۲، ۱۹) و مقایسه اثربخشی و عوارض جانبی نالبوفین و نالوکسان (۱۸) تمرکز داشتند.

مطالعات وارد شده دارای معیارهای ورود نسبتاً مشابهی بودند. در اغلب مطالعات، بیماران با وضعیت فیزیکی ASA I یا ASA II و مبتلا به خارش پس از تجویز مورفین داخل نخاعی وارد مطالعه شدند. برخی مطالعات معیارهای اختصاصی‌تری مانند محدوده سنی ۱۸-۴۵ سال یا دوزهای مشخص مورفین و سایر داروها را نیز در نظر گرفته بودند. معیارهای خروج نیز در بیشتر مطالعات مشابه بود و شامل آلرژی شناخته شده به مواد افیونی یا آنتی‌هیستامین‌ها، سابقه سوء مصرف مواد، خارش مزمن، بیماری‌های پوستی و موارد منع بی‌حسی نخاعی می‌شد.

تعداد شرکت‌کنندگان در مطالعات متفاوت بود و از ۲۹ نفر در مطالعه بیلین و همکاران (۱۹۹۸) (۱۲) تا ۲۴۸ نفر در مطالعه موافی و همکار (۲۰۲۲) (۱۸) متغیر بود. برخی مطالعات دارای حجم نمونه نسبتاً کوچک بودند؛ از جمله کوهن و همکاران (۱۹۹۲) (۱۹) با ۴۰ بیمار و سومرات و همکاران (۱۹۹۹) (۲۰) با ۹۰ بیمار. در مقابل، مطالعاتی نظیر صالح و همکاران (۲۰۱۲) (۱۵) با ۲۳۴ بیمار و تامدی و همکاران (۲۰۰۹) (۱۳) با ۲۰۸

بیمار از حجم نمونه بیشتری برخوردار بودند که می‌تواند به افزایش توان آماری یافته‌ها منجر شده باشد.
چندین مطالعه از بی‌حسی نخاعی با بوپی‌واکائین هیپرباریک و مورفین بدون نگهدارنده، با دوزهای مختلف استفاده کردند (۱۴-۱۰، ۱۶). برخی مطالعات از رژیم‌های بی‌حسی نخاعی مشابه اما با داروهای اضافی مانند فنتانیل (۲۱) یا با دوزهایی متفاوت از بوپی‌واکائین و مورفین (۱۳) استفاده کردند.
چند مطالعه از بیهوشی اپیدورال استفاده کردند؛ برای مثال پارک و همکاران (۲۰۰۰) مورفین اپیدورال را به‌صورت انفوزیون مداوم به‌کار بردند (۱۷)، در حالی که کوهن و همکاران (۱۹۹۲) از لیدوکائین ۲٪ همراه با اپی‌نفرین استفاده کردند (۱۹). فقط در مطالعه موافی و همکاران (۲۰۲۲) بی‌حسی نخاعی با ترکیب بوپی‌واکائین و فنتانیل انجام شد و مورفین در رژیم بی‌حسی مورد استفاده قرار نگرفت (۱۸). همچنین صالح و همکاران (۲۰۱۲) از ترکیب بوپی‌واکائین، فنتانیل و مورفین در بی‌حسی نخاعی بهره بردند (۱۵).
مطالعات وارد شده در این مرور از تکنیک‌های مختلف بی‌حسی و بیهوشی استفاده کردند که در میان آن‌ها، بی‌حسی نخاعی رایج‌ترین روش بود. در اکثر مطالعات، بی‌حسی نخاعی با استفاده از بوپی‌واکائین هیپرباریک همراه با مورفین بدون نگهدارنده و با دوزهای متفاوت انجام شد (۱۰، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۶، ۲۱). برخی مطالعات از داروهای کمکی مانند فنتانیل در کنار رژیم استاندارد بی‌حسی نخاعی استفاده کردند. در مطالعه کوهن و همکاران (۱۹۹۲) از بیهوشی اپیدورال با لیدوکائین و اپی‌نفرین استفاده شد (۱۹)، در حالی که در مطالعه پارک و همکاران (۲۰۰۰) از مورفین اپیدورال با انفوزیون مداوم استفاده شد (۱۷).
دوز مورفین مورد استفاده در مطالعات مختلف متفاوت بود و از ۰/۱۵ میلی‌گرم در مطالعه سامرات و همکاران (۱۹۹۹) تا ۲۵۰ میکروگرم در مطالعه کانگ و همکاران (۲۰۱۴) متغیر گزارش شد.
مطالعات وارد شده از روش‌های گوناگونی برای تعریف و ارزیابی خارش استفاده کردند. در اکثر مطالعات، شدت خارش با استفاده از مقیاس‌های درجه‌بندی استاندارد ارزیابی شد، به‌گونه‌ای که نمرات ۳ یا ۴ بیانگر خارش متوسط تا شدید بودند (۱۴-۱۰، ۱۶، ۱۷). برخی مطالعات از نسخه‌های تعدیل شده این مقیاس استفاده کردند که دامنه نمرات آن‌ها از ۰ تا ۳ در مطالعه صالح و همکاران (۲۰۱۲) (۱۵) یا از ۱ تا ۴ در مطالعه موفی و همکاران (۲۰۲۲) (۱۸) بود. در تعدادی از مطالعات نیز بیماران شدت خارش را به‌صورت «بدون خارش»، «خفیف»، «متوسط» و «شدید» گزارش می‌کردند که به‌ترتیب امتیازهای ۰ تا ۳ به آن‌ها اختصاص داده می‌شد (۱۹، ۲۰). در مطالعه کونگ و همکاران (۲۰۱۴) (۲۱) از مقیاس پنج‌درجه‌ای ارزیابی خارش (PRS)[1] استفاده شد و یک مطالعه نیز شدت خارش را با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری (VAS) اندازه‌گیری کرد.
در مطالعه تامدی و همکاران (۲۰۰۹) (۱۳)، شدت خارش با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری (VAS) ارزیابی شد؛ به‌طوری‌که نمره ۳ یا بالاتر نشان‌دهنده خارش آزاردهنده و از نظر بالینی معنادار در نظر گرفته شد.

[1] Pruritus Rating Scale

جدول ۱- ویژگی های مطالعات انتخاب شده در مرور نظامند

نویسنده/ سال/ رفرنس	مداخله	کنترل	هدف مطالعه	نتیجه کلی	اندازه‌گیری خارش
الهاشمی و همکاران (۱۹۹۷) (۱۰)	نالبوفین	دیفن هیدرامین	مقایسه کارایی و هزینه نالبوفین و دیفن هیدرامین	نالبوفین مؤثرتر است.	امتیاز VAS
چارولوکسانانان و همکاران (۲۰۰۰) (۱۱)	اندانسترون	پلاسبو	بررسی اثر اندانسترون در درمان خارش	اندانسترون مؤثر است.	امتیاز خارش
بیلین و همکاران (۱۹۹۸) (۱۲)	پروپوفول	پلاسبو	ارزیابی دوزهای زیر هیپنوتیزم پروپوفول در درمان خارش	پروپوفول مؤثر نیست.	امتیاز خارش
تامدی و همکاران (۲۰۰۹) (۱۳)	پنتازوسین	اندانسترون	مقایسه کارایی پنتازوسین و اندانسترون در درمان خارش ناشی از مورفین داخل نخاعی	پنتازوسین برتر	امتیاز خارش
چارولوکسانانان و همکاران (۲۰۰۱) (۱۴)	نالبوفین	پروپوفول	مقایسه کارایی نالبوفین و پروپوفول برای درمان خارش ناشی از مورفین داخل نخاعی	نالبوفین برتر	امتیاز خارش
صالح و همکاران (۲۰۱۲) (۱۵)	نالبوفین	کلرفنیرامین	مقایسه کارایی نالبوفین و کلرفنیرامین برای درمان خارش ناشی از مواد افیونی داخل نخاعی	نالبوفین مؤثرتر است.	امتیاز خارش
صدیق سید و همکاران (۲۰۱۰) (۱۶)	اندانسترون	دیفن هیدرامین	مقایسه اثر اندانسترون و دیفن هیدرامین در درمان خارش ناشی از مورفین	اندانسترون به اندازه دیفن هیدرامین مؤثر است.	امتیاز خارش
پارک و همکاران (۲۰۰۰) (۱۷)	پروپوفول	-	تعیین حداقل دوز مؤثر پروپوفول در تسکین خارش ناشی از مورفین اپیدورال	۲۰ میلی‌گرم پروپوفول مؤثر است.	امتیاز خارش
موفی و همکاران (۲۰۲۲) (۱۸)	نالبوفین	پروپوفول، اندانسترون	مقایسه اثرات نالبوفین، پروپوفول و اندانسترون در کنترل خارش داخل نخاعی ناشی از مورفین	نالبوفین برتر	امتیاز خارش
کوهن و همکاران (۱۹۹۲) (۱۹)	نالبوفین	نالوکسان	مقایسه کارایی و عوارض جانبی نالبوفین و نالوکسان	نالبوفین برتر	امتیاز خارش
سومرات و همکاران (۱۹۹۹) (۲۰)	نالبوفین	-	جستجوی دوز بهینه نالبوفین برای تسکین خارش ناشی از مورفین داخل نخاعی	۳-۲ میلی‌گرم نالبوفین مؤثر است.	امتیاز خارش
کونگ و همکاران (۲۰۱۴) (۲۱)	اندانسترون	پلاسبو	ارزیابی اثر اندانسترون برای درمان یا پیشگیری از خارش داخل نخاعی ناشی از مورفین	اندانسترون برای پیشگیری مؤثر نیست.	امتیاز خارش

بر اساس نتایج، پنتازوسین با میانگین وزنی موفقیت ۹۶/۱۵٪، بالاترین میزان اثربخشی را در کنترل خارش نشان داد. پس از آن، نالبوفین با میانگین موفقیت ۸۵/۸۸٪ در رتبه دوم قرار گرفت. در مقابل، میزان موفقیت دیفن‌هیدرامین، اندانسترون و گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی کمتر بود و بین ۲۵/۹۷ تا ۲۹/۴۱ درصد متغیر گزارش شد. پروپوفول نیز اثربخشی متوسطی نشان داد و میانگین وزنی موفقیت آن ۵۹/۷۶٪ بود.

یافته‌های کیفی

نالبوفین در درمان خارش مؤثر است

مطالعات متعدد (۱۰، ۱۵، ۱۸، ۱۹، ۲۰) نشان دادند که نالبوفین در درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی یا اپیدورال مؤثر است. همچنین گزارش شد که نالبوفین در مقایسه با دیفن‌هیدرامین (۱۰)، کلرفنیرامین (۱۵) و نالوکسان (۱۹) اثربخشی بیشتری در تسکین خارش دارد.

اندانسترون

نتایج متناقض برخی مطالعات (۱۱، ۱۶) اثربخشی اندانسترون را در درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی تأیید کرده‌اند، در حالی که برخی دیگر (۱۳، ۱۴) اثر معناداری برای آن گزارش نکرده‌اند.

کونگ و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه‌ای با هدف ارزیابی اثر اندانسترون در پیشگیری و درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی در بیماران تحت سزارین نشان دادند که اندانسترون نه در پیشگیری و نه در درمان خارش نسبت به دارونما برتری ندارد (۲۱). این مطالعه حتی به‌دلیل عدم اثربخشی زودهنگام متوقف شد و نتایج آن نشان داد که اندانسترون گزینه مؤثری برای درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی نیست. این یافته‌ها با برخی مطالعات پیشین در تضاد است و بر نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه تأکید دارد.

پروپوفول

نتایج متغیر برخی مطالعات (۱۲) اثربخشی پروپوفول را در درمان خارش مرتبط با مواد افیونی تأیید نکرده‌اند، در حالی که مطالعه موفی و همکاران (۲۰۲۲) اثربخشی آن را در درمان خارش ناشی از مورفین اپیدورال (EMIP) گزارش کرد (۱۸). مطالعه پارک و همکاران (۲۰۰۰) نشان داد که اثر پروپوفول ممکن است وابسته به دوز باشد. در این مطالعه، دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم پروپوفول وریدی برای درمان EMIP بررسی شد. میزان موفقیت در گروه ۲۰ میلی‌گرم (۷۶٪) و ۳۰ میلی‌گرم (۸۰٪) بیشتر از گروه ۱۰ میلی‌گرم (۴۸٪) بود. با این حال، میزان آرام‌بخشی در گروه ۳۰ میلی‌گرم نسبت به ۲۰ میلی‌گرم بیشتر گزارش شد. بر این اساس، دوز ۲۰ میلی‌گرم به‌عنوان تعادل مناسب بین اثربخشی و عوارض آرام‌بخشی پیشنهاد شد.

پنتازوسین در درمان خارش مؤثر است

تنها یک مطالعه (۱۳) نشان داد که پنتازوسین در درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی مؤثرتر از اندانسترون است.

کیفیت روش‌شناختی مطالعات وارد شده

کیفیت روش‌شناختی مطالعات با استفاده از مقیاس Jadadارزیابی شد که سه مؤلفه تصادفی‌سازی، دوسوکور بودن و گزارش خروج بیماران از مطالعه را بررسی می‌کند. نمرات Jadad بین ۲ تا ۵ از ۵ متغیر بود که نمرات بالاتر، نشان‌دهنده کیفیت روش‌شناختی بهتر است. اکثر مطالعات (۹ مورد از ۱۲ مطالعه) امتیاز ۴ یا ۵ کسب کردند که نشان‌دهنده کیفیت روش‌شناختی بالا بود. دو مطالعه (۱۷، ۲۰) امتیاز ۲ از ۵ دریافت کردند که بیانگر کیفیت پایین‌تر بود. ۳ مطالعه باقی‌مانده (۱۰، ۱۲، ۱۹)، چارولوکسانانان (۱۴) امتیاز ۴ از ۵ را کسب کردند که نشان‌دهنده کیفیت روش شناختی خوب است. مطالعه صالح و همکاران (۲۰۱۲) (۱۵) امتیاز ۳ از ۵ داشت. به‌طور کلی، کیفیت روش‌شناختی مطالعات واردشده در سطح متوسط تا خوب ارزیابی شد.

جدول ۲- کیفیت روش‌شناختی مطالعات وارد شده

شناسه مطالعه	نمره کل جداد	خارج شدن بیماران از مطالعه	کورسازی دوسویه	تصادفی‌سازی
الهاشمی و همکاران (۱۹۹۷) (۱۰)	۴	۰	۲	۲
چارولوکسانانان و همکاران (۲۰۰۰) (۱۱)	۵	۱	۲	۲
بیلین و همکاران (۱۹۹۸) (۱۲)	۴	۰	۲	۲
تامدی و همکاران (۲۰۰۹) (۱۳)	۵	۱	۲	۲
چارولوکسانانان و همکاران (۲۰۰۱) (۱۴)	۴	۰	۲	۲
صالح و همکاران (۲۰۱۲) (۱۵)	۳	۱	۰	۲
سیدیک سید و همکاران (۲۰۱۰) (۱۶)	۵	۱	۲	۲
پارک و همکاران (۲۰۰۰) (۱۷)	۲	۰	۱	۱
موفی و همکاران (۲۰۲۲) (۱۸)	۵	۱	۲	۲
کوهن و همکاران (۱۹۹۲) (۱۹)	۴	۰	۲	۲
سومرات و همکاران (۱۹۹۹) (۲۰)	۲	۰	۰	۲
کونگ و همکاران (۲۰۱۴) (۲۱)	۵	۱	۲	۲

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که نالبوفین، پنتازوسین و پروپوفول در درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی یا اپیدورال در بیماران تحت زایمان سزارین مؤثر هستند. در مقابل، اندانسترون نتایج متغیری را نشان داد و اثربخشی آن در درمان خارش ایجادشده به‌طور قطعی تأیید نشد.

جورج و همکاران (۲۰۰۹) (۲۲) در یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز، اثربخشی آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین مانند اندانسترون را در پیشگیری و درمان خارش، تهوع و استفراغ در زنان تحت سزارین با مورفین داخل‌نخاعی بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که اگرچه مصرف پیشگیرانه این داروها بروز خارش را به‌طور معناداری کاهش نمی‌دهد، اما می‌تواند شدت خارش، نیاز به درمان و همچنین تهوع و استفراغ پس از عمل را کاهش دهد. در مطالعه حاضر نیز مشخص شد که اندانسترون در درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی یا اپیدورال اثربخشی محدودی دارد. وانگ و همکاران (۲۰۱۷) در یک متاآنالیز دیگر گزارش کردند که اندانسترون می‌تواند بروز خارش ناشی از مورفین عصبی را در بیماران غیرمامایی کاهش دهد، اما این اثر در بیماران مامایی مشاهده نشد (۲۴).

همچنین کاد و همکاران (۲۰۲۴) (۲۳) در مرور سیستماتیک اخیر خود گزارش کردند که آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین مانند اندانسترون در صورت استفاده پیشگیرانه، در کاهش بروز خارش بی‌اثر هستند، اما در درمان خارش ایجادشده ممکن است مؤثر باشند. با این حال، نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در مقایسه با سایر داروها، اندانسترون اثربخشی قابل‌توجهی در درمان خارش ندارد. این تفاوت ممکن است ناشی از تمایز میان نقش پیشگیری و درمان در مطالعات مختلف باشد؛ به‌طوری‌که اندانسترون احتمالاً در پیشگیری از بروز خارش مؤثرتر از درمان آن است.

سوبرامانی و همکاران (۲۰۲۱) (۲۴) در یک متاآنالیز شبکه بیزی، اثربخشی داروها را در پیشگیری از خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی در زنان تحت سزارین بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین و آگونیست - آنتاگونیست‌های اپیوئیدی در مقایسه با دارونما، به‌طور معناداری بروز خارش را کاهش می‌دهند. این یافته‌ها با نتایج کاد و همکاران (۲۰۲۴) که نشان دادند اندانسترون، آنتاگونیست گیرنده سروتونین، به‌طور قابل توجهی بروز خارش را در صورت استفاده پیشگیرانه کاهش می‌دهد، هم‌راستا بود (۲۳). مطالعه حاضر که بر درمان خارش متمرکز بود، نشان داد که نالبوفین و پنتازوسین در درمان خارش مؤثر هستند، در حالی که اندانسترون نتایج متفاوتی را نشان داد.

سینگ و همکاران (۲۰۲۳) (۲۶) نیز در یک متاآنالیز شبکه بیزی شامل ۱۴ مداخله و ۶۱۸۵ شرکت‌کننده، نشان دادند که چندین مداخله در کاهش بروز خارش نسبت به دارونما برتر هستند؛ از جمله پروپوفول، آگونیست - آنتاگونیست‌های اپیوئیدی (نوراکسیال و سیستمیک)، آنتاگونیست‌های اپیوئیدی و آنتاگونیست‌های سروتونین. همچنین برخی مداخلات در کاهش خارش شدید نیز مؤثر گزارش شدند که شامل: آنتاگونیست‌های دوپامین (نوراکسیال) و آگونیست-آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی سیستمیک و عصبی بود.

پنتازوسین، با وجود اینکه یک اپیوئید است، به‌دلیل ویژگی‌های فارماکولوژیک خاص خود در کاهش خارش ناشی از مواد افیونی نقش دارد. این دارو به‌عنوان یک آگونیست گیرنده κ- اپیوئیدی و آگونیست نسبی گیرنده μ-افیونی، گیرنده‌های κ- اپیوئیدی را فعال می‌کند. فعال‌سازی گیرنده‌های κ در تعدیل احساس خارش نقش دارد، در حالی که مهار نسبی گیرنده‌های μ می‌تواند اثرات خارش‌زای اپیوئیدها را کاهش دهد (۲۶). این عمل دوگانه به پنتازوسین اجازه می‌دهد تا از انتقال سیگنال‌های خارش به مغز جلوگیری کرده و در نتیجه احساس خارش را کاهش دهد. برخلاف سایر مواد افیونی، مکانیسم اثر پنتازوسین متمایز است و تجویز آن پس از زایمان سزارین ممکن است با فعال کردن گیرنده‌های κ- اپیوئیدی و مسدود کردن جزئی گیرنده‌های μ- افیونی، به کاهش بروز و شدت خارش کمک کند و آن را به یک عامل مفید برای تسکین

ناشی از مواد افیونی تبدیل کند. این مکانیسم در مطالعاتی مانند هیرابایاشی و همکاران (۲۰۱۷) نیز مورد تأیید قرار گرفته است (۲۷).

یافته‌های این مطالعه نشان داد که آگونیست - آنتاگونیست‌های اپیوئیدی مانند نالبوفین و پنتازوسین در صورت استفاده پیشگیرانه می‌توانند به‌طور قابل‌توجهی بروز خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی را کاهش دهند؛ یافته‌ای که با نتایج مطالعات پیشین همسو است (۲۵، ۲۶). اثربخشی متوسط پروپوفول در درمان خارش، نقش بالقوه آن را به‌عنوان یک عامل درمانی مطرح می‌کند، اگرچه شواهد موجود برای تعیین جایگاه دقیق آن کافی نیست (۲۶). در مقابل، نتایج متناقض اندانسترون در درمان خارش در تضاد با برخی گزارش‌ها درباره اثر پیشگیرانه آن قرار دارد و نشان‌دهنده وابستگی اثر این دارو به شرایط بالینی و زمان مصرف است (۲۵). همچنین، اثربخشی پایین دیفن‌هیدرامین با این فرضیه همخوانی دارد که خارش ناشی از مواد افیونی عمدتاً با مکانیسم‌های غیرهیستامینی ایجاد می‌شود (۲۸).

از منظر پاتوفیزیولوژیک، خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی عمدتاً از طریق فعال‌سازی ایزوفرم گیرنده μ- اپیوئیدی (MOR[1]) به نام MOR1D در نخاع ایجاد می‌شود. این ایزوفرم با گیرنده پپتید آزادکننده گاسترین (GRPR[2]) تشکیل کمپلکس داده و مسیر عصبی تقویت‌کننده انتقال پیام خارش را فعال می‌کند. شواهد نشان داده‌اند که در مدل‌های حیوانی فاقد GRPR، پاسخ خارش ناشی از مورفین تقریباً حذف می‌شود و مهار این گیرنده نیز به‌طور قابل‌توجهی شدت خارش را کاهش می‌دهد (۲۹، ۳۰). بنابراین، مسیر MOR1D–GRPR به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های کلیدی در بروز خارش ناشی از اپیوئیدها مطرح است.

در مقابل خارش محیطی که عمدتاً هیستامینی است، خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی، ارتباطی با فعال‌سازی سلول‌های ماست ندارد. مطالعات نشان داده‌اند که حتی در غیاب سلول‌های ماست، رفتار خارش پس از تجویز داخل‌نخاعی مورفین همچنان باقی می‌ماند (۳۱). علاوه بر این، نقش احتمالی انتقال مورفین به نواحی ساقه مغز، به‌ویژه هسته سه‌قلوی نخاعی، به‌عنوان یکی از مراکز پردازش خارش صورت، گردن و ناحیه فوقانی قفسه سینه مطرح شده است (۳۲). همچنین، فعال‌سازی گیرنده‌های HT3-۵ و تغییر در مهار نورون‌های دینورفینی نخاعی به‌عنوان مکانیسم‌های احتمالی دیگر پیشنهاد شده‌اند، اگرچه شواهد در این زمینه هنوز قطعی نیست (۳۱، ۳۳-۳۵).

چندین عامل دارویی برای اثربخشی آنها در کاهش خارش ناشی از مورفین داخل نخاعی، با درجات مختلفی از موفقیت، مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

از نظر مداخلات دارویی، مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های گیرنده μ - اپیوئیدی مانند نالمفن می‌توانند پاسخ خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی را به‌طور مؤثر کاهش دهند (۳۰). در مقابل، داروهایی که مستقیماً بر گیرنده‌های اپیوئیدی اثر ندارند، عموماً اثربخشی محدودتری داشته‌اند. برای مثال، HT3-۵ مانند اندانسترون (۴ میلی‌گرم وریدی یا ۸ میلی‌گرم خوراکی) در بسیاری از مطالعات نتوانسته‌اند کاهش معناداری در بروز یا شدت خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی ایجاد کنند (۳۶). این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر نیز همخوانی داشتند.

محدودیت‌های مطالعه

این مرور با چندین محدودیت مواجه بود. نخست، تعداد محدود مطالعات وارد شده (۱۲ مطالعه) می‌تواند توان استنباطی نتایج را کاهش دهد. دوم، ناهمگونی قابل‌توجه در دوز داروها، مسیر تجویز (داخل‌وریدی، اپیدورال و داخل‌نخاعی) و زمان‌بندی مصرف، مقایسه مستقیم نتایج را دشوار کرده است. سوم، کیفیت روش‌شناختی برخی مطالعات پایین بود؛ با این حال، به‌دلیل محدود بودن شواهد، این مطالعات نیز در تحلیل لحاظ شدند. چهارم، عدم یکنواختی در ابزارهای ارزیابی خارش (از مقیاس‌های عددی تا توصیفی) امکان انجام متاآنالیز را محدود کرد. پنجم، تمرکز اغلب مطالعات بر بیماران تحت سزارین، تعمیم‌پذیری یافته‌ها به سایر جراحی‌ها را محدود می‌سازد. در نهایت، ناهمگونی کیفیت مطالعات از نظر تصادفی‌سازی و کورسازی

[1] mu-opioid receptor
[2] gastrin-releasing peptide receptor

می‌تواند بر اعتبار کلی نتایج اثرگذار باشد. این محدودیت‌ها ضرورت انجام مطالعات آینده با طراحی استانداردتر و روش‌شناسی قوی‌تر را نشان می‌دهد.
از نقاط قوت این مرور می‌توان به رعایت دستورالعمل PRISMA در فرآیند جستجو، انتخاب و گزارش‌دهی مطالعات اشاره کرد که موجب افزایش شفافیت و اعتبار روش‌شناسی شده است. با این حال، ناهمگونی بالای مطالعات از نظر طراحی، جمعیت و مداخلات، امکان ترکیب کمّی نتایج را محدود کرده است. همچنین، داده‌های محدود برای برخی داروها مانند پنتازوسین، که تنها در یک مطالعه بررسی شده است، از دیگر محدودیت‌ها محسوب می‌شود. علاوه بر این، عدم ارزیابی نظام‌مند عوارض جانبی داروها نیز می‌تواند یکی از نقاط ضعف این مرور باشد. اگرچه پایگاه‌های داده فارسی نیز جستجو شدند، ممکن است مطالعات به سایر زبان‌ها از قلم افتاده باشند. در مجموع، این مرور سیستماتیک شواهد موجود را برای راهنمایی بالینی خلاصه می‌کند، اما نیاز به مطالعات آینده‌نگر با طراحی یکسان و جامع‌تر برای تقویت توصیه‌های بالینی وجود دارد.

نتیجه‌گیری

بر اساس شواهد موجود در این مرور، نالبوفین، پنتازوسین و پروپوفول از جمله داروهای امیدوارکننده برای درمان خارش ناشی از مورفین داخل‌نخاعی و اپیوئیدهای اپیدورال در بیماران تحت سزارین هستند. پنتازوسین، بالاترین میزان موفقیت گزارش‌شده (۹۶/۱۵٪) را نشان داد، هرچند این یافته بر پایه یک مطالعه است و برای تأیید آن به شواهد بیشتری نیاز است. نالبوفین نیز با میزان موفقیت ۸۵/۸۸٪، اثربخشی قابل‌توجهی در کاهش خارش نشان داد و به‌عنوان یکی از گزینه‌های درمانی مناسب مطرح می‌شود. در مقابل، نتایج مربوط به پروپوفول و اندانسترون ناهمگون و متناقض بود و نقش دقیق این داروها در درمان خارش نیازمند بررسی‌های بیشتر است. همچنین، دیفن‌هیدرامین در مقایسه با سایر مداخلات، اثربخشی کمتری نشان داد. با توجه به محدودیت‌های موجود، از جمله تعداد محدود مطالعات، ناهمگونی در روش‌های درمانی و تفاوت در معیارهای ارزیابی خارش، انجام کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی‌شده با حجم نمونه کافی و طراحی استاندارد برای تعیین اثربخشی نسبی داروها و تدوین پروتکل‌های درمانی مبتنی بر شواهد ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی کسانی که در انجام این مطالعه کمک و همکاری کردند تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافعی را ذکر نکردند.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر از نوع مرور روایتی بوده و در آن هیچ‌گونه مداخله‌ای بر انسان یا حیوان انجام نشده است؛ بنابراین، اخذ رضایت آگاهانه ضرورت نداشت. اصول اخلاق پژوهش شامل امانت‌داری علمی، استناد دقیق به منابع پرهیز از تحریف نتایج و رعایت حقوق مؤلفان در تمام مراحل مطالعه رعایت شد.

حمایت مالی

این مقاله بدون هیچ‌گونه حمایت مالی انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی مطالعه، جستجو و بررسی منابع، تحلیل و تفسیر یافته‌ها، نگارش و بازبینی انتقادی مقاله مشارکت داشتند و نسخه نهایی را مطالعه و تأیید کردند. همچنین، مسئولیت صحت و تمامیت محتوای مقاله را پذیرفتند.

منابع

1. Frappaolo AM, Logue TC, Goffman D, Nathan LM, Sheen JJ, Andrikopoulou M, et al. Cesarean delivery trends among patients at low risk for cesarean delivery in the US, 2000-2019. JAMA Network Open 2023; 6(3):e235428.
2. Tan T, Ojo R, Immani S, Choroszczak P, Carey M. Reduction of severity of pruritus after elective caesarean section under spinal anaesthesia with subarachnoid morphine: a randomised comparison of prophylactic granisetron and ondansetron. International Journal of Obstetric Anesthesia 2010; 19(1):56-60.
3. Aly M, Ibrahim A, Farrag W, Abdelsalam K, Mohamed H, Tawfik A. Pruritus after intrathecal morphine for cesarean delivery: incidence, severity and its relation to serum serotonin level. International journal of obstetric anesthesia 2018; 35:52-6.
4. Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: a meta-analysis. Anesthesia & Analgesia 2016; 123(1):154-64.
5. Slappendel R, Weber EW, Benraad B, van Limbeek J, Dirksen R. Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment. European journal of anaesthesiology 2000; 17(10):616-21.
6. Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. European journal of anaesthesiology 2001; 18(6):346-57.
7. Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L. Epidural morphine for analgesia after caesarean section: a report of 4880 patients. Canadian Journal of Anaesthesia 1990; 37(6):636-40.
8. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, AUgUSTIN M, STäNDER S, SzEPIETOWSKI JC. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. Acta dermato-venereologica. 2012; 92(5):497-501.
9. Mazda Y, Kikuchi T, Yoshimatsu A, Kato A, Nagashima S, Terui K. Acupuncture for reducing pruritus induced by intrathecal morphine at elective cesarean delivery: a placebo-controlled, randomized, double-blind trial. International Journal of Obstetric Anesthesia 2018; 36:66-76.
10. Alhashemi JA, Crosby ET, Grodecki W, Duffy PJ, Hull KA, Gallant C. Treatment of intrathecal morphine-induced pruritus following caesarean section. Canadian journal of anaesthesia 1997; 44(10):1060-70.
11. Charuluxananan S, Somboonviboon W, Kyokong O, Nimcharoendee K. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. Regional Anesthesia & Pain Medicine 2000; 25(5):535-9.
12. Beilin Y, Bernstein HH, Zucker-Pinchoff B, Zahn J, Zenzen WJ. Subhypnotic doses of propofol do not relieve pruritus induced by intrathecal morphine after cesarean section. Anesthesia & Analgesia 1998; 86(2):310-3.
13. Tamdee D, Charuluxananan S, Punjasawadwong Y, Tawichasri C, Patumanond J, Sriprajittichai P. A randomized controlled trial of pentazocine versus ondansetron for the treatment of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. Anesthesia & Analgesia 2009; 109(5):1606-11.
14. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Lertmaharit S, Ngamprasertwong P, Nimcharoendee K. Nalbuphine versus propofol for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. Anesthesia & Analgesia 2001; 93(1):162-5.
15. Salleh SM, Kamaruzaman E, Zain JM, Zainuddin K, Abd Manap N, Yahya N. Nalbuphine vs. chlorpheniramine in reducing intrathecal opioid-induced pruritus in parturients undergoing lower-segment caesarean section. Brunei International Medical Journal 2012:128-34.
16. Siddik-Sayyid SM, Yazbeck-Karam VG, Zahreddine BW, Adham AM, Dagher CM, Saasouh WA, et al. Ondansetron is as effective as diphenhydramine for treatment of morphine-induced pruritus after cesarean delivery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2010; 54(6):764-9.
17. Park CH, Kim MK, Lee BS. What is the Minimum Effective Dose of Propofol in Relieving Epidural Morphine Induced Pruritus?. Korean Journal of Anesthesiology 2000; 38(6):S19-23.
18. Mowafy SM, El Sayed M. Comparative study between the effects of Nalbuphine, Propofol, and Ondansetron for control of intrathecal opioid induced pruritus in parturients after Cesarean Section: Randomized Controlled Trial. Zagazig University Medical Journal 2022; 28(6.1):316-22.
19. Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, Archer JH, Mignano LR. Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. Anesthesia & Analgesia 1992; 75(5):747-52.
20. Somrat C, Oranuch K, Ketchada U, Siriprapa S, Thipawan R. Optimal dose of nalbuphine for treatment of intrathecal-morphine induced pruritus after caesarean section. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 1999; 25(3):209-13.
21. Kung AT, Yang X, Li Y, Vasudevan A, Pratt S, Hess P. Prevention versus treatment of intrathecal morphine-induced pruritus with ondansetron. International journal of obstetric anesthesia 2014; 23(3):222-6.
22. George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: a systematic review and meta-analysis. Anesthesia & Analgesia 2009; 109(1):174-82.
23. Cadd M, Jackson P, Ewnetu B. Ondansetron for the prevention of pruritus in women undergoing cesarean delivery with intrathecal opioid: a systematic review and meta-analysis. Anesthesia & Analgesia 2024; 138(1):70-84.

24. Wang W, Zhou L, Sun L. Ondansetron for neuraxial morphine-induced pruritus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2017; 42(4):383-93.
25. Subramani Y, Nagappa M, Kumar K, Mortuza R, Fochesato LA, Chohan MB, et al. Medications for the prevention of pruritus in women undergoing cesarean delivery with Intrathecal morphine: a systematic review and bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Anesthesia 2021; 68:110102.
26. Singh PM, Sultan P, O'Carroll J, Blake L, Carvalho B, Singh NP, et al. Pharmacological agents for prevention of pruritus in women undergoing Caesarean delivery with neuraxial morphine: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. British journal of anaesthesia 2023; 131(3):556-71.
27. Hirabayashi M, Doi K, Imamachi N, Kishimoto T, Saito Y. Prophylactic pentazocine reduces the incidence of pruritus after cesarean delivery under spinal anesthesia with opioids: a prospective randomized clinical trial. Anesthesia & Analgesia 2017; 124(6):1930-4.
28. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. Journal of clinical anesthesia 2003; 15(3):234-9.
29. Liu XY, Liu ZC, Sun YG, Ross M, Kim S, Tsai FF, et al. Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. Cell 2011; 147(2):447-58.
30. Ko MH, Naughton NN. An experimental itch model in monkeys: characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. Anesthesiology 2000; 92(3):795.
31. Nguyen E, Lim G, Ding H, Hachisuka J, Ko MC, Ross SE. Morphine acts on spinal dynorphin neurons to cause itch through disinhibition. Science Translational Medicine 2021; 13(579):eabc3774.
32. Yancey-Wrona J, Dallaire B, Bilsky E, Bath B, Burkart J, Webster L, et al. 6β-naltrexol, a peripherally selective opioid antagonist that inhibits morphine-induced slowing of gastrointestinal transit: an exploratory study. Pain Medicine 2011; 12(12):1727-37.
33. Ko MH, Lee H, Song MS, Sobczyk-Kojiro K, Mosberg HI, Kishioka S, et al. Activation of κ-opioid receptors inhibits pruritus evoked by subcutaneous or intrathecal administration of morphine in monkeys. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2003; 305(1):173-9.
34. Ko MC, Husbands SM. Effects of atypical κ-opioid receptor agonists on intrathecal morphine-induced itch and analgesia in primates. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2009; 328(1):193-200.
35. Penning JP, Samson B, Baxter AD. Reversal of epidural morphine-induced respiratory depression and pruritus with nalbuphine. Canadian journal of anaesthesia 1988; 35(6):599-604.
36. Pirat A, Tuncay SF, Torgay A, Candan S, Arslan G. Ondansetron, orally disintegrating tablets versus intravenous injection for prevention of intrathecal morphine-induced nausea, vomiting, and pruritus in young males. Anesthesia & Analgesia 2005; 101(5):1330-6.

Efficacy of Medications in Relieving Pruritus Induced by Intrathecal Morphine and Epidural Opioids in Patients Undergoing Cesarean Delivery and Other Surgical Procedures: A Narrative Review

Tayebeh Zarei[1], Mehrdad Sayadiania[2], Majid Vatankhah[3], Pouria Adibi[3], Mehrdad Malekshaar[3], Bibi Mona Razavi[1], Mansour Deilami[4*]

1. Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Anesthesiology, Intensive Care and Pain Research Center, Faculty of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.
2. Assistant Professor, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.
3. Associate Professor, Department of Anesthesiology, Anesthesiology, Intensive Care and Pain Research Center, Faculty of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Received: Apr 21, 2026 **Accepted:** Jul 29, 2026

Abstract

Introduction: Pruritus is a common side effect of intrathecal morphine and epidural opioids which is widely used in cesarean delivery and other surgeries. Although many studies have been conducted on the prevention of pruritus after caesarean section, there are limited and conflicting evidence related to the effectiveness of various drugs in relieving pruritus. This study was conducted with aim to examine the available evidence regarding the treatment of pruritus caused by epidural and intrathecal opioids and evaluating the effectiveness of different drugs in patients undergoing cesarean delivery.

Methods: This narrative review was conducted by systematic review according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Persian SID, MagIran databases were searched. The keywords related to pruritus, intrathecal morphine, epidural opioids, and target drugs were used. No time limit was applied and the studies published up to August 2024 were evaluated. The methodological quality of the included studies was assessed using the Jadad scoring system.

Results: A total of 12 studies with 1430 participants were included in this narrative review. According to the mean weighted, the success rate for each treatment showed that pentazocine had the highest success rate (96.15%), although this result was obtained from one study. Also, nalbuphine had significant efficacy with mean success rate of 85.88%. Ondansetron and propofol had mixed results, with some studies finding them effective and others not. Diphenhydramine and ondansetron had lower success rate from 25.97% to 29.41%. Propofol had an average success rate of 59.76%. Most studies were of good methodological quality.

Conclusion: The available evidence show that Nalbuphine and pentazocine are of the most effective drug therapies in treating pruritus caused by intrathecal morphine and epidural opioids. Ondansetron and propofol may play a role in the treatment of pruritus, but the available evidence about their effectiveness is limited. Conducting high-quality clinical trials with a standard design is essential for determining the optimal treatment for this condition.

Keywords: Cesarean, Epidural Opioids, Intrathecal Morphine, Nalbuphine, Pentazocine, Pruritus

► **Please cite this article as:**
Zarei T, Sayadiania M, Vatankhah M, Adibi P, Malekshaar M, Razavi BM, et al. Efficacy of Medications in Relieving Pruritus Induced by Intrathecal Morphine and Epidural Opioids in Patients Undergoing Cesarean Delivery and Other Surgical Procedures: A Narrative Review. **Iran J Obstet Gynecol Infertil** 2026; 29(5):72-84. **DOI:** 10.22038/ijogi.2026.83944.6256