

تعیین اثر ضد دردی سایمتیدین در کنترل درد بعد از عمل جراحی و مقایسه اثر آن با مورفین

محمد فروزش فرد^{۱*} (M.D)، حسین میلادی گرجی^۲ (M.Sc)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بیمارستان امیرالمؤمنین (ع)، گروه بی‌هوشی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: درد شایع‌ترین شکایت کلینیکی بیماران و درمان درد، یکی از قدیمی‌ترین مشکلات بشری را تشکیل می‌دهد. عوارض جانبی زیاد ناشی از مواد مخدر موجب شده است که استفاده از آن محدود گردد. مطالعات اخیر نشان داد که سایمتیدین موجب عمل ضددردی به‌دنبال تزریق داخل صفاقی در موش سوری می‌شود. هدف این مطالعه تعیین اثر ضددردی سایمتیدین در مقایسه با مورفین پس از عمل جراحی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع دو سو کور بوده که تعداد ۹۰ بیمار مرد و زن، پس از گرفتن رضایت، به‌صورت تصادفی در سه گروه، الف) مورفین (۰/۱ mg/kg)، ب) سایمتیدین (۵ mg/kg)، ج) سایمتیدین + مورفین، تقسیم شدند و پس از عمل جراحی به محض تشدید درد بیمار در حد غیرقابل تحمل، داروی مورد نظر به صورت وریدی آهسته تجویز گردید. نمره درد بیمار پس از ۵/۰ ساعت و سپس هر یک ساعت با روش Numeric rating pain scale (RPS) مورد ارزیابی و درنهایت متوسط زمان بی‌دردی به عنوان معیار ضددردی دارو مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: متغیرهای مخدوش کننده نوع بی‌هوشی، نوع عمل جراحی، سن و جنسیت در این مطالعه تأثیر معنی‌داری نداشت. میانگین نمره درد، نیم ساعت و یک ساعت پس از تزریق در بین سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت، ولی نسبت به میانگین درد قبل از تزریق کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P=0/000$). هم‌چنین زمان بی‌دردی در بین سه گروه، اختلاف معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: سایمتیدین از نظر مدت زمان بی‌دردی و نیز کیفیت بی‌دردی القاء شده می‌تواند با مورفین برابری کند.

واژه‌های کلیدی: سایمتیدین، مورفین، بی‌دردی

مقدمه

درمانی شده است [۱، ۴، ۶].

داروهای مسکن، بی‌بوسته جایگاه ویژه و اساسی خود را در فهرست کلی داروها داشته‌اند و تمام سعی صنعت داروسازی به این نکته معطوف بوده است که داروهایی با خاصیت تسکین درد قوی و فاقد اثرات اعتیادآوری و عوارض ناخواسته (مانند دپرسیون تنفسی) تولید کنند و تحقیقات برای یافتن ترکیبات جدید ضد درد از دهه ۱۹۶۰ با سرعت و جدیت بیش‌تری شروع شده است. لذا تلاش برای تهیه داروهای ضد درد در حد

میلیون‌ها نفر در سراسر دنیا سالانه تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند و با استفاده از آخرین روش‌های علمی سعی در درمان خویش دارند. اما نکته مشترکی که نگرانی و عامل مشغولیت فکری تمام این دسته از بیماران می‌باشد، ترس از درد بعد از عمل جراحی (Post operative pain یا POP) می‌باشد که هر ساله سبب تحمیل هزینه اضافی درمان شده و امروزه جزء یکی از جنبه‌های تبلیغاتی روش‌های جدید

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۳۱-۴۴۶۰۰۹۹، نمابر: ۰۲۳۱-۴۴۴۰۲۲۵، E-mail: mforozesh@sem-ums.ac.ir

مثانه نداشت و تنها سبب کاهش معنی داری در میزان مهاجرت نوتروفیل‌ها شده بود [۱۳].

در بررسی مهارکننده‌های H_2 و H_1 در مقایسه با ایبوپروفن در کنترل درد پس از عمل (POP)، به این نتیجه رسیدند که ترفنادین به عنوان مهارکننده H_1 و رانیتیدین به عنوان مهارکننده H_2 هیچ اثر ضددردی ندارند و بی‌دردی فقط به‌دنبال ایبوپروفن مشاهده گردید [۴].

آنچه تاکنون ثابت شده است اثر ضد دردی سایمتیدین بر روی نمونه‌های حیوانی و بعضاً گزارش‌های پراکنده انسانی است. اثبات آن در بیماران و نمونه‌های انسانی اساس و پایه مطالعه حاضر را تشکیل می‌دهد. با توجه به این‌که در بررسی‌های به عمل آمده گزارشی در مورد کنترل دردهای پس از عمل جراحی با استفاده از سایمتیدین مشاهده نگردید و نیز با توجه به Safe بودن مصرف دارو و به منظور به حداقل رساندن مصرف مواد مخدر و همچنین مطالعات تجربی انجام شده در مدل‌های حیوانی که اثر ضددردی این دارو را اثبات کرده‌اند [۲]، در این پژوهش اثر ضددردی سایمتیدین در مقایسه با مورفین جهت کنترل دردهای پس از عمل جراحی مورد بررسی قرار گرفت. شاید با توجه به اثر ضددردی و ضدالتهایی آن بتوان داروی مناسب برای درمان دردهای محیطی ارائه نمود.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه. این مطالعه از نوع دو سو کور بالینی (Double blind clinical trial) می‌باشد.

حجم نمونه، روش نمونه‌گیری و تقسیم گروه‌ها. حجم نمونه بر اساس $\alpha=0/05$ و $d=0/08$ و $Power=0/70$ برابر ۳۰ نفر در هر گروه به‌دست آمد. بنابراین تعداد ۹۰ بیمار مرد و زن با ASA کلاس I و II بی‌هوشی که تحت عمل جراحی الکتیو قرار گرفتند و در عمل جراحی آن‌ها برش جراحی وجود داشت وارد مطالعه شدند. بیماران با ASA کلاس III و بالاتر، سابقه مصرف مواد مخدر و یا مصرف

داروهای مخدر جهت تسکین دردهای شدید مثل سوختگی‌ها و ارتوپدی و سرطان و درمان معتادان به مواد مخدر و غیره اهمیت ویژه‌ای دارد [۲،۶]. در راستای نیل به این هدف ترکیبات وابسته به آنتاگونیست H_2 هیستامینی مثل سایمتیدین به عنوان داروی ضد درد قوی مطرح شده‌اند [۱۳،۱۲].

مطالعات مختلفی که بر روی بلوک کننده‌های H_2 در حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید نشان داد که سایمتیدین سبب بهبود درد و افزایش آستانه تحمل درد در حیوانات می‌گردد [۸،۲]. تجویز رانیتیدین به همراه مورفین سبب بلوک فعالیت ضددردی مورفین شده است درحالی‌که سایمتیدین بر خلاف دیگر آنتاگونیست‌های H_2 اثر ضددردی مورفین را تقویت کرده و از طرفی سبب افزایش سطح مورفین داخل مغزی می‌شود که این اعمال شباهتی به اعمال انسدادی گیرنده H_2 آن ندارد. علی‌رغم آن‌که این ترکیبات شباهت ساختمانی با هیستامین دارند (یک میانجی شناخته شده در پاسخ‌های ضد درد اندوژنی)، اما هنوز هیچ نقشی برای گیرنده‌های هیستامینی شناخته شده یافت نشده است [۱۳،۱۲،۹،۸،۷،۲].

یافته‌های دیگر نشان داد که سایمتیدین هیچ اثر ضددردی روی دردهای احشایی در موش‌های سوری نداشته و هیچ اثر تقویت کننده‌ای روی مورفین و نالوکسان ندارد [۱۰،۸].

در مطالعه‌ای با بررسی اثر ضد درد و ضد راش موضعی آنتی‌هیستامین‌های ترفنادین، آنتازولین، دیفن‌هیدرامین و سایمتیدین در بیماران پس از لیزر آرگون پوستی به این نتیجه رسیدند که در بین این داروها به‌جز سایمتیدین بقیه سبب کاهش برجستگی پوست و راش شدند و نیز هیچ کدام اثر ضد درد نداشتند [۵]. در مطالعه دیگر بر روی دو بیمار مبتلا به هرپس زوستر، سایمتیدین را با موفقیت جهت تسکین درد استفاده کردند و پس از ۱ ماه پی‌گیری نیز در هیچ یک اثرات عود مجدد بیماری رؤیت نشد [۳].

در یک مطالعه به ۳۶ بیمار مبتلا به درد و التهاب مثانه، سایمتیدین تجویز کردند که در پایان دوره درمانی، مصرف سایمتیدین سبب بهبود نسبی علائم و بهبود نمره درد از ۱۹ به ۱۱ شده بود؛ اما سایمتیدین هیچ تغییر بافت‌شناسی در مخاط

بار (اولین دوز بعد از عمل جراحی) داروی مورد آزمایش را دریافت می‌کرد و پس از آن (در زمان نیاز به ضددرد) داروی متداول در بخش تجویز می‌شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها، اطلاعات ثبت شده در این مطالعه از طریق آزمون آماری Repeated measurement و آنالیز واریانس یک‌طرفه (Oneway ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای مقایسه دو به دو گروه‌ها از تست توکی استفاده شد. اختلاف $p < 0.05$ بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

استفاده از یک دوز دارو به عنوان بی‌دردی و عدم همکاری برخی از بیماران در معیار ارزشیابی درد جزء محدودیت‌های پژوهش به شمار می‌رفت.

ملاحظات اخلاقی.

۱- محققین در این مطالعه خود را ملزم به رعایت مفاد عهد نامه هلسینکی دانستند.

۲- تمامی داروهای مورد نظر در این مطالعه Safe و از داروهای مورد استفاده متداول بخش بودند و از نظر کاربرد مشکلی وجود نداشتند.

۳- مجوز مطالعه از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه کسب شده است.

۴- قبل از ورود به مطالعه به بیماران توضیحات لازم داده شد و رضایت‌نامه‌ای اخذ می‌گردید.

۵- در تمامی مدت، بیمار تحت مراقبت قرار داشته و علائم حیاتی، وضعیت بالینی از نظر عوارض احتمالی و نیز شروع درد تحت کنترل بود.

نتایج

الف) تأثیر عوامل مخدوش کننده در بین گروه مورد مطالعه. همان‌طور که در جدول زیر مشاهده می‌شود میانگین نمره درد متغیرهای مخدوش کننده سن، جنس، نوع بی‌هوشی و نوع جراحی در سه گروه دریافت کننده دارو از

دارویی که با سایمتیدین تداخل اثر داشته باشد (مثل وارفارین، تئوفیلین، لیدوکائین، بنزودیازپین‌ها و غیره) از مطالعه حذف شدند.

بیماران - که جراحی آن‌ها نیز یکسان نبود - به‌طور تصادفی به سه گروه سی نفره تقسیم شدند:

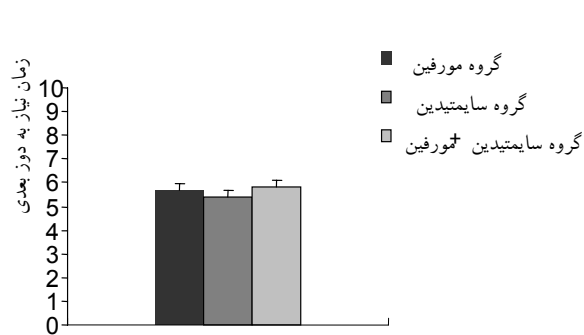
گروه اول سایمتیدین با دوز (5 mg/kg BW) دریافت کردند. گروه دوم مورفین با دوز (0.1 mg/kg BW) و گروه سوم سایمتیدین (5 mg/kg) + مورفین (0.1 mg/kg) به‌صورت هم‌زمان دریافت نمودند (تمامی داروها به‌صورت وریدی آهسته تجویز شدند).

روش انجام مطالعه. برای سنجش درد از روش Numeric rating pain scale (RPS) استفاده شد. RPS معیاری است که از صفر تا ده مشخص شده و از بیمار خواسته می‌شود که شماره‌ای را که توصیف بهتری از درد دارد مشخص کند [۱،۶].

ابتدا مجوز انجام مطالعه را از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه کسب شد، سپس بیمارانی که مایل به همکاری بودند پس از گرفتن رضایت وارد مطالعه می‌شدند. ابتدا به بیماران آموزش داده شد که میزان درد خود را به‌صورت یک عدد بین صفر تا ده (صفر نماینده کم‌ترین شدت درد و ده نماینده بیش‌ترین شدت درد) بیان کنند.

بعد از عمل جراحی و هوشیاری کامل، زمانی که بیمار احساس نیاز به تجویز ضددرد داشت، به‌صورت تصادفی در یکی از گروه‌های مورد مطالعه قرار می‌گرفت و داروی مورد نظر هر گروه به عنوان ضددرد تجویز می‌شد. نیم ساعت پس از تزریق دارو، از بیمار خواسته می‌شد که شدت درد خود را برحسب عدد ذکر کند و این کار هر یک ساعت ادامه می‌یافت و اعداد ذکر شده در جداول مخصوصی برای هر بیمار ثبت می‌شد و زمان نیاز به دوز بعدی داروی ضد درد نیز به عنوان یک معیار سنجش بی‌دردی برای هر بیمار ثبت گردید. قابل ذکر است که این مطالعه به‌صورت دو سوکور بوده و بیمار و پرستار مسئول بیمار (در این مطالعه) هیچ‌کدام از نوع داروی تزریق شده اطلاع نداشتند و نکته دیگر این‌که بیمار فقط یک

سه گروه نیم ساعت و یک ساعت پس از دارو نسبت به میانگین قبل از تجویز دارو اختلاف معنی داری را نشان داد ($P=0/000$). همچنین در نمره درد بیماران یک ساعت پس از تزریق نیز در بین سه گروه اختلاف معنی داری مشاهده نگردید. ولی نسبت به قبل از تزریق و نیز ۰/۵ ساعت پس از تزریق در بین سه گروه کاهش فاحشی را در نمره درد نشان داد که از نظر آماری معنی دار است ($F=377/47$ و $P=0/000$). همان طور که در نمودار ۲ مشاهده می شود در مقایسه گروهها از نظر میانگین فاصله زمانی نیاز به دوز بعدی ضددرد در بین سه گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت.

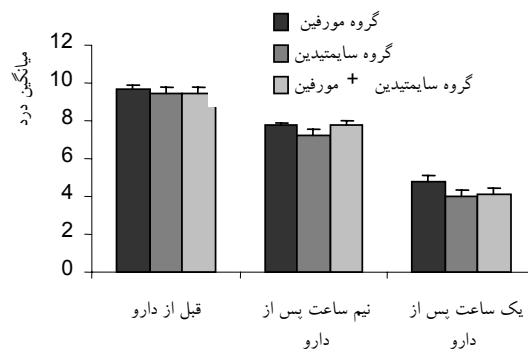


نمودار ۲. مقایسه فاصله زمانی نیاز به دوز بعدی مسکن (به ساعت). در سه گروه درمانی بین گروهها اختلاف معنی داری وجود ندارد.

نظر آماری اختلاف معنی داری نداشت. لازم به ذکر است که نسبت جنسی و نیز بی هوشی اسپانیال، بی هوشی عمومی، جراحی عمومی، اورولوژی و ارتوپدی در هر سه گروه دریافت کننده دارو از نظر آماری یکسان بود.

ب) تأثیر نوع دارو بر شدت درد در زمانهای مختلف.

همان گونه که در نمودار ۱ مشاهده می شود، در بین سه گروه میانگین نمره درد بیماران نیم ساعت پس از تزریق دارو، اختلاف معنی داری ندارد. ولی در سه گروه نسبت به قبل از تزریق کاهش نمره درد وجود داشته که از نظر آماری معنی دار است ($F=377/47$ و $P=0/000$).



نمودار ۱. مقایسه میانگین نمره درد در سه گروه درمانی دریافت کننده دارو بین گروهها اختلاف معنی داری وجود ندارد؛ ولی میانگین نمره درد در هر

جدول ۱. مقایسه میانگین نمره درد و انحراف معیار متغیرهای مخدوش کننده در گروههای مختلف دریافت دارو

ارتوپدی	اورولوژی	جراحی عمومی	بی هوشی عمومی	بی هوشی اسپانیال	مرد	زن	میانگین سنی (۳۳/۷) سال	متغیر مخدوش کننده گروهها
۴/۹ ± ۲	۴/۷ ± ۱/۵	۴/۳۳ ± ۱	۴/۶۵ ± ۱/۷۲	۴/۵ ± ۲/۵	۴/۵۲ ± ۱/۲	۵ ± ۲	۵ ± ۲/۱	مورفین
۴/۶۶ ± ۲/۶	۴ ± ۱/۴۸	۳/۸۵ ± ۰/۸	۴ ± ۱/۸	۴/۲ ± ۲/۶	۴ ± ۱/۴	۴/۴ ± ۲/۴	۴/۳۳ ± ۲/۳۵	سایمتیدین
۴/۲۸ ± ۱/۸	۴/۱ ± ۱/۵۶	۴/۲۵ ± ۱	۴ ± ۱/۱	۴ ± ۱/۸	۴/۴۴ ± ۱/۲	۴/۳ ± ۱/۷	۴/۸۵ ± ۱/۴	سایمتیدین + مورفین
$P=0/401$	$P=0/385$	$P=0/285$	$P=0/452$	$P=0/52$	$P=0/49$	$P=0/421$	$P=0/485$	مقدار P

۲- اثر سایمتیدین با مورفین به عنوان یک ضد درد شناخته شده قابل مقایسه است و مشاهده می گردد که در بی دردی با مورفین برابری می کند.

یافته های این تحقیق، مطالعات قبلی بر روی حیوانات آزمایشگاهی را تأیید می نماید. این تحقیقات اثر بی دردی سایمتیدین را روی حیوانات آزمایشگاهی به اثبات رسانده

بحث و نتیجه گیری

یافته های این مطالعه نشان داد که:

۱- سایمتیدین با دوز ۵ mg/kg باعث کاهش درد با اثر تقریباً طولانی به ویژه در جراحی های کوچک تا متوسط می شود.

است [۲،۸،۹]. یافته‌های این پژوهش با برخی مطالعات قبلی پراکنده انسانی نیز مطابقت دارد و همان طوری که قبلاً اشاره گردید، سایمتیدین موجب کاهش درد در بیماران مبتلا به هریس زوستر و نیز بیماری دردناک مثنانه گردید [۳،۱۳]. در یک مطالعه که بر روی بیماران جراحی ارتوپدی انجام شد، تجویز قبل از عمل جراحی با ناپروکسن بعلاوه آنتاگونیست H_2 مثل فاموتیدین به خوبی تحمل گردیده و پاسخ فاز حاد پس از عمل جراحی جای‌گذاری وسیله در نخاع کمری، کاهش یافته است و نیز موجب کاهش مصرف ضددردهای دیگر گردید. ولی تحقیق بیش‌تری برای تعیین دوز مناسب و زمان تجویز قبل از عمل جراحی نیاز می‌باشد [۱۱].

به نظر می‌رسد اثر بی‌دردی سایمتیدین بر روی انسان شبیه حیوان باشد ولی مطالعات بیش‌تری در این زمینه نیاز است. در مورد مکانیسم اثر سایمتیدین از طریق گیرنده‌های اویپویدی اطلاعات ضد و نقیضی وجود دارد. در برخی مطالعات مشاهده گردیده است که سایمتیدین تأثیری بر ضددردی مورفین ندارد [۱۴]. ولی بررسی‌های دیگر نشان داد که موجب تقویت اثر ضددردی مورفین می‌شود [۲،۸]. هم‌چنین در مطالعه‌ای اثر ضدالتهایی سایمتیدین به دنبال سوختگی مشاهده شده است [۱۵]. بنابراین مکانیسم دقیق آن هنوز روشن نیست و نیاز به بررسی بیش‌تر دارد.

در مطالعه حاضر همان‌طور که مشاهده گردید، اثر سایمتیدین در مقایسه با سایمتیدین + مورفین به صورت هم‌زمان در بی‌دردی پس از عمل از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان نداده است، هرچند تقویت مختصری بر ضددردی مورفین وجود دارد. بنابراین احتمال می‌رود گیرنده‌های دیگری نیز دخیل باشند که نیاز به تحقیق با حجم نمونه بیش‌تری دارد. در این مطالعه، به عنوان اولین تجربه استفاده از سایمتیدین برای اثر بی‌دردی پس از عمل در انسان نکات ذیل قابل تأمل است:

۱- رعایت حقوق بیمار. با توجه به این‌که اولین بار اثر ضددردی سایمتیدین بر روی انسان تجربه شد و این امکان وجود داشت که فاقد چنین خاصیتی در انسان باشد و از طرفی

بیمارانی انتخاب شدند که وجود درد در آن‌ها غیرقابل اجتناب بود، پس از جلب رضایت کامل بیمار و رعایت تمام اصول اخلاق پزشکی، فردی به عنوان ناظر، تمام مراحل و روند انجام مطالعه را کنترل می‌کرد و در صورت عدم کنترل درد و یا هر گونه اختلال، مطالعه متوقف می‌شد و بیمار داروی مناسب جهت بی‌دردی دریافت می‌کرد.

۲- کاهش شدت درد. برای ارزیابی شدت درد در بیماران از Neumeric rating pain scale (RPS) استفاده شد که میانگین نمره درد در یک ساعت پس از تزریق در گروه سایمتیدین ۴ و در گروه سایمتیدین + مورفین ۴/۱۳ و در گروه مورفین برابر ۴/۸ بود که نشان می‌دهد سایمتیدین در کاهش شدت درد بعد از عمل بسیار مؤثر است و قابل مقایسه با مورفین می‌باشد، که تأیید کننده مطالعات انجام شده بر روی حیوانات است [۲،۸،۹].

۳- مدت بی‌دردی. مدت بی‌دردی و یا زمان نیاز به دوز بعدی داروی ضددرد به عنوان یک معیار ارزیابی داروی ضددرد مورد استفاده قرار گرفت، که در گروه سایمتیدین ۵/۴۲ ساعت و در گروه مورفین ۵/۶۷ ساعت و در گروه سایمتیدین + مورفین ۵/۸۳ ساعت بود، که تقریباً مشابه بوده و نشان می‌دهد که از نظر طول اثر، سایمتیدین مشابه مورفین است و یک داروی طولانی اثر در کنترل درد می‌باشد.

۴- کیفیت بی‌دردی. هیچ نوع آزمایش و یا تست نوروفیزیولوژیک یا شیمیایی برای اندازه‌گیری درد در انسان وجود ندارد [۱]. برای ارزیابی شدت درد علاوه بر درجه‌بندی Pain scale می‌توان از مشاهده رفتار بیمار نیز کمک گرفت [۱،۶]. نکته مهمی که در این مطالعه رؤیت شد این است که دریافت‌کنندگان سایمتیدین راحت به خواب می‌رفتند که به عنوان یک معیار کمی و کیفی بی‌دردی می‌توان به آن توجه نمود.

۵- عوارض جانبی. مصرف داروهای مخدر می‌تواند همراه با عوارض چندی از جمله دپرسیون تنفسی، تهوع و استفراغ و یبوست در بیمار شود. لذا تحقیقات برای یافتن یک

هستیم که امید است نتایج مطالعه حاضر و مطالعات آینده بتواند راه‌گشای ارزشمندی در به‌کارگیری سایمتیدین به عنوان ضد درد باشد.

منابع

- [۱] بوش کارول، شروفی سیدافشین، بوستانی ناصر. بررسی شناخت و درمان درد. تهران: انتشارات چهر، چاپ اول، ۱۳۷۴، صفحات ۵۰-۲۹.
- [۲] میلادی‌گرگی حسین، رشیدی پور علی. نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و گیرنده‌های اوبیوتیدی بر اثرات ضددردی سایمتیدین در موش سوری. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، ۸۳: سال سوم، شماره ۴: صفحات ۲۱۵-۲۰۷.
- [3] Bense L, Marcusson JA, Ramsten T. Effect of cimetidine on herpes zoster infection. *Drug Intell Clin Pharm*, 1987; 21(10):803-5.
- [4] Berthold CW, Dionne RA. Clinical evaluation of H1-receptor and H2-receptor antagonists for acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol*, 1993; 33(10):944-8.
- [5] Bjerring P. Effect of antihistamines on argon laser-induced cutaneous sensory and pain thresholds and on histamine-induced wheal and flare. *Skin Pharmacol*, 1989; 2(4):210-6.
- [6] Chapman CR, Syrjala KL. Measurement of pain. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). *Bonica's Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1990, p.310-328.
- [7] Gogas KR, Hough LB, Eberle NB, Lyon RA, Glick SD, Ward SJ, et al. A role for histamine and H2-receptors in opioid antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989; 250(2):476-84.
- [8] Hough LB, Nalwalk JW, Li BY, Leurs R, Menge WM, Timmerman H, et al. Novel qualitative structure-activity relationships for the antinociceptive actions of H2 antagonists, H3 antagonists and derivatives. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997; 283(3):1534-43.
- [9] Hough LB, Nalwalk JW, Leurs R, Menge WM, Timmerman H. Antinociceptive activity of derivatives of improgan and burimamide. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000; 65(1):61-6.
- [10] Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P. H1- and H2-histamine receptor blockers and opiate analgesia in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1990; 12(10):671-8.
- [11] Munoz M, Garcia-Vallejo JJ, Sempere JM, Romero R, Olalla E, Sebastian C. Acute phase response in patients undergoing lumbar spinal surgery: modulation by perioperative treatment with naproxen and famotidine. *Eur Spine J*, 2004; 13(4):367-73. Epub 2003 Nov 21.
- [12] Netti C, Guidobono F, Sibilia V, Villa I, Cazzamalli E, Pecile A. Central effects of histamine H2-receptor agonists and antagonists on nociception in the rat. *Agents Actions*. 1988 Apr; 23(3-4):247-9.
- [13] Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int*, 2001; 87(3):207-12.
- [14] Wong CL. The involvement of histamine receptors in morphine-induced increased naloxone potency in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1985; 7(2):69-74.
- [15] Yoshioka T, Monafa WW, Ayvazian VH, Deitz F, Flynn D. Cimetidine inhibits burn edema formation. *Am J Surg*, 1978; 136(6):681-5.

جایگزین مناسب برای این داروها مد نظر است. این مطالعه نشان می‌دهد که سایمتیدین با دوز ۵ mg/kg هیچ عارضه جدی و خطرناکی دربرنداشت و این به عنوان یک مزیت بزرگ سایمتیدین نسبت به داروهای مخدر قابل توجه خواهد بود. نتایج نشان می‌دهد که این ترکیب ضد درد قوی، مؤثر و Safe برای توسعه بالینی می‌باشد.

۶- سایمتیدین در چهار بیمار بی‌دردی کافی ایجاد نکرده است و بیمار نیاز به تزریق مجدد مسکن پیدا نموده است. با مراجعه به پرونده این بیماران مشاهده شد که عمل جراحی آن‌ها تقریباً بزرگ بوده است (لاپاراتومی، شکستگی فمور، سنگ کلیه و ماستکتومی). شاید بالا بودن شدت درد در جراحی‌های بزرگ مورد اشاره علت عدم پاسخ مناسب به سایمتیدین باشد؛ اما قابل ذکر است که در گروه بیمارانی که به سایمتیدین به عنوان ضد درد پاسخ داده‌اند، اعمال جراحی مشابه وجود داشته و این را باید در استفاده از سایمتیدین مدنظر قرار داد. از این رو یک مطالعه اختصاصی جهت تأیید سایمتیدین بر روی درد جراحی‌های بزرگ با دوزهای مختلف می‌تواند بسیار کمک کننده و مؤثر باشد.

نتیجه‌گیری و پیشنهادات.

۱- مشاهده شد که سایمتیدین می‌تواند باعث کاهش درد در اعمال جراحی کوچک و متوسط و تا اندازه‌ای در اعمال جراحی بزرگ شود. هرچند این یافته درجه کوچکی در مورد به‌کارگیری سایمتیدین در کلینیک انسانی، باز نموده است ولی به‌کارگیری و استفاده از آن نیازمند مطالعات انسانی بیش‌تر به‌ویژه برای اعمال جراحی بزرگ می‌باشد.

۲- انجام یک مطالعه دوز - پاسخ جهت رسیدن به دوز مناسب بی‌دردی توصیه می‌شود.

در حال حاضر در صدد طرح‌ریزی یک مطالعه جامع‌تر به منظور بررسی دقیق‌تر پوشش دادن دو موضوع مهم فوق‌الذکر