

# Dodatek skrajnie małej dawki naloksonu do morfiny podawanej w pooperacyjnej analgezji kontrolowanej przez pacjenta nie zmienia działania przeciwbólowego i zapotrzebowania na opioid, ale zmniejsza działania niepożądane związane z opioidami

Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects

Pain 2004; 107: 41–46

M. Soledad Cepeda<sup>a</sup>, Hernando Alvarez<sup>a</sup>, Olga Morales<sup>a</sup>, Daniel B. Carr<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Anesthesia, San Ignacio Hospital, Javeriana University School of Medicine, Bogota, Colombia

<sup>b</sup>Department of Anesthesia, Tufts-New England Medical Center, Boston, USA

**Abstract:** Ultralow doses of naloxone (0,001–0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) produce analgesia in animal models. However, no clinical study has evaluated the combination of ultralow dose naloxone and morphine using patient-controlled analgesia (PCA). This randomized, double blind controlled study sought to determine if the combination of ultralow dose naloxone and morphine in PCA solutions affects opioid requirements, analgesia, and side effects. Two-hundred and sixty-five patients (18–65 years old) undergoing operations were randomized to receive PCA morphine 1 mg/ml (n=129) or PCA morphine 1 mg/ml plus naloxone 0,6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (n=136). We evaluated the numbers of supplemental rescue doses, the cumulative dose of each PCA solution, pain intensity, pain relief, and opioid side effects during the first 24 h after surgery. We found that opioid requirements did not differ significantly between groups. The morphine+naloxone group on average required 0,07 mg more morphine (95% CI –1,1 to 1,3) during the 24 h than the morphine group. Pain intensity levels were also similar in both groups. The morphine+naloxone group had 0.06 units lower (95% CI –0,5 to 0,4) pain intensity levels than the morphine group. The morphine+naloxone group had a lower incidence of nausea and pruritus than the morphine group (P=0,01 for both symptoms). However, the incidence of vomiting, time to tolerate fluids, sedation, and urinary retention were similar between groups (all P values >0,1). The combina-

tion of ultralow dose naloxone and morphine in PCA does not affect analgesia or opioid requirements, but it decreases the incidence of nausea and pruritus

**Key words:** Opioids; Morphine; Opioid antagonist; Naloxone; Analgesia; Gender differences; Pain relief

**Streszczenie:** Skrajnie małe dawki naloksonu (0,001–0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) mają działanie przeciwbólowe w modelach zwierzęcych. W żadnym z dotychczasowych badań klinicznych nie oceniano jednak połączenia bardzo niskiej dawki naloksonu i morfiny w analgezji kontrolowanej przez pacjenta (PCA). Niniejsze badanie z randomizacją i z grupą kontrolną, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, miało na celu ustalenie, czy połączenie skrajnie małej dawki naloksonu i morfiny w roztworach stosowanych w PCA wpływa na zapotrzebowanie na opioidy, na działanie przeciwbólowe i na występowanie działań niepożądanych. 265 pacjentów (w wieku 18–65 lat) przydzielono losowo do grup otrzymujących w ramach PCA morfinę w dawce 1 mg/ml ( $n = 129$ ) lub morfinę w dawce 1 mg/ml w połączeniu z naloksonem w dawce 0,6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $n = 136$ ). Oceniliśmy liczbę uzupełniających dawek ratujących, skumulowaną dawkę każdego roztworu stosowanego w ramach PCA, nasilenie bólu, ulgę w bólu i działania niepożądane opioidów w trakcie pierwszych 24 godzin po operacji. Stwierdziliśmy, że badane grupy nie różniły się znacząco w zakresie zapotrzebowania na opioidy. Osoby otrzymujące łącznie morfinę i nalokson wymagały przeciętnie 0,07 mg morfiny więcej (95% przedział ufności [CI], –1,1 do 1,3) w ciągu 24 godzin niż osoby otrzymujące wyłącznie morfinę. Nasilenie bólu również było podobne w obu grupach. W grupie otrzymującej łącznie morfinę i nalokson stopień nasilenia bólu był o 0,06 jednostki mniejszy (95% CI, –0,5 do 0,4) niż w grupie otrzymującej wyłącznie morfinę. Wśród otrzymujących morfinę z naloksonem obserwowano mniejszą zapadalność na nudności i świąd niż w grupie otrzymującej tylko morfinę ( $P = 0,01$  dla obu dolegliwości). Zapadalność na nudności, czas do momentu tolerowania płynu, nadmierne uspokojenie i zatrzymanie moczu były jednak podobne w obu grupach (wszystkie wartości  $P > 0,1$ ). Połączenie skrajnie małej dawki naloksonu z morfiną w ramach PCA nie wpływa na działanie przeciwbólowe ani na zapotrzebowanie na opioidy, ale zmniejsza zapadalność na nudności i świąd.

**Słowa kluczowe:** Opioidy; Morfina; Antagonista opioidu; Nalokson; Różnice między płciami; Zmniejszenie bólu