

# مقایسه اثرات ترامادول و مورفین در بهبود دردهای پس از عمل

## جراحی شکم

### بیمارستان شریعتی (۱۳۷۹)

دکتر احمدرضا سروش (استادیار)\*، دکتر مجتبی مجتهدزاده (متخصص فارماکولوژی بالینی)، دکتر مراد کیرائی (متخصص جراحی عمومی)، دکتر محمدرضا گنجی (فوق تخصص نفرولوژی)\*، دکتر فرحناز زینالی (دکتری داروستازی)  
\* دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

**مقدمه:** کنترل دردهای پس از جراحی شکم یکی از روشهای بهبود کیفیت مراقبت‌های بیمارستانی و رضایت‌مندی بیماران می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه اثرات درمانی و عوارض جانبی ترامادول و مورفین در کنترل درد بیماران پس از جراحی شکم، در بخش جراحی ۲ و جراحی زنان بیمارستان دکتر شریعتی تهران صورت گرفته است.

**مواد و روشها:** این مطالعه به صورت *open label*- تصادفی در یک مرکز طی مدت ۳ ماه در سال ۱۳۷۸ انجام شده است در مجموع ۶۴ بیمار وارد طرح شدند که ۳۲ نفر با مورفین و ۳۲ نفر با ترامادول درمان شدند. در هر گروه ۱۲ مرد و ۲۰ زن وارد مطالعه شدند، متوسط سن افراد در گروه ترامادول  $48 \pm 15$  و در گروه مورفین  $43 \pm 16$  سال بود. یک گروه پس از عمل  $100 \text{ mg/5 ml}$  ترامادول و یک گروه  $5 \text{ mg/5 ml}$  مورفین دریافت کردند. داور به محض شکایت بیمار از درد تزریق شد. فعالیت تنفسی و میزان اشباع اکسیژن خون شریانی قبل و بعد از تجویز دارو و (طی ۲۴ ساعت) توسط دستگاه کاپنوگراف بررسی شد. شدت درد بیمار به روش ۴ درجه‌ای مقیاس درجه‌بندی گفتاری (Verbal Rating Scale) VRS در ساعات ۰-، ۱-، ۱/۵-، ۳-، ۴/۵-، ۶-، ۸-، ۱۲ و ۲۴ پس از دریافت دارو بررسی گردید. در گروه ترامادول، بیماران به طور متوسط  $194 \pm 72 \text{ mg}$  و در گروه مورفین  $17 \pm 7 \text{ mg}$  دارو دریافت کرده‌اند.

**یافته‌ها:** در آغاز مطالعه علایم حیاتی بیماران ثبت شد که تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه مشاهده نشد. توزیع نوع عمل سطح گسترده‌ای داشت و لاپاراتومی و کوله سیستکتومی بیشترین تعداد عمل را تشکیل می‌داد. تمام بیماران داروی بیهوشی دریافت نمودند که بیشترین داروهای مصرفی دیازپام، سوفنتانیل، سوکسینیل، کولین کلراید و تیوپتال بود. تعیین میزان اشباع اکسیژن شریانی یکی از پارامترهای اساسی در مطالعه بود که تفاوت معنی‌داری در تغییر میزان اشباع بین دو گروه، پس از تزریق دارو مشاهده نشد ( $P \geq 0.05$ ). شدت درد در زمانهای مختلف در دو گروه ثبت شد. در آغاز مطالعه تفاوتی در شدت درد بین دو گروه دیده نشد. اما در طی ۲۴ ساعت مشاهده شد که گروه ترامادول در وضعیت بهتری از لحاظ تسکین قرار داشتند ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** این مطالعه نشان می‌دهد ترامادول نسبت به مورفین دارای اثر ضد درد پایدارتری است و می‌تواند در جراحی‌های شکم جایگزین خوبی برای مورفین باشد.

مزیت‌های دیگر این دارو فقدان تقریبی خاصیت خواب‌آوری و عدم ایجاد وابستگی و اعتیاد به دارو است که مصرف آن را در کنترل دردهای مزمن و تحت حاد نیز مناسب می‌نماید (۱۱).

## مواد و روشها

این مطالعه تجربی تحت شرایط open lable تصادفی در یک مرکز در بخش‌های جراحی ۲ و زنان بیمارستان دکتر شریعتی در تهران انجام شده است. در این مطالعه ۶۴ بیمار بستری در بخش‌های مذکور در دو گروه بصورت تصادفی مشخص و در ۳۲ مورد ترامادول و در ۳۲ مورد دیگر از مورفین برای تسکین دردهای بعد از عمل بیماران استفاده شده است. معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion criteria) عبارتند از: سن بالاتر از ۱۸ سال، وجود درد پس از عمل، هوشیاری، ثبات علائم حیاتی، بیهوشی استاندارد، و بدون مشکل، معیارهای خروج از مطالعه (Exclusion criteria) شامل بارداری یا شیردهی، اعتیاد به داروها و مواد روانگردان، داشتن کنترااندیکاسیون مصرف دارو، حساسیت به اویپوئیدها، دریافت داروهای مهار کننده مونوآمین‌اکسیداز (MAO) در طی ۲ هفته قبل از عمل جراحی، سابقه اختلالات تشنجی و سابقه آزمایشات غیر طبیعی می‌باشد.

بیماران انتخاب شده به مدت ۲۴ ساعت تحت مطالعه قرار گرفتند و عملکرد تنفسی و میزان اشباع اکسیژن خونی شریانی با استفاده از دستگاه کاپنوگراف در طی ۲۴ ساعت بررسی گردیده است در این بیماران ابتدا ۱۰۰ mg/ 5 ml ترامادول یا ۵ mg/ 5 ml مورفین بصورت یک مرحله‌ای (Bolus) در طی یکساعت پس از پایان جراحی و سپس با شکایت بیماران از درد هر بار ۵ mg/ 5 ml ترامادول یا ۵ mg/ 5 ml مورفین تزریق شده است. درد بیماران با روش ۴ درجه‌بندی گفتاری (Verbal Rating Scale= VRS) ارزیابی گردیده است.

مبنای انتخاب مورفین بر اساس منابع و روش روتین بخش‌های جراحی و مبنای انتخاب دوز ترامادول بر اساس نظرسنجی از کارخانجات سازنده دارو و منابع موجود بوده است. داروهای ترامادول و دستگاه کاپنوگراف محصول شرکت Grunenthal آلمان و مورفین نیز از محل توزیع کشوری و در اختیار بخش‌های جراحی و زنان تهیه و استفاده گردیده است.

## مقدمه

کنترل دردهای پس از عمل یکی از عوامل مؤثر در ارتقای کیفیت مراقبت‌های پس از عمل می‌باشد. از بین بردن این دردها از طرفی باعث رفع درد و رضایت بیمار و از طرف دیگر باعث افزایش فعالیت و تحرک بیمار می‌گردد.

در حال حاضر از روشها و داروهای مختلفی جهت کاهش و رفع دردهای پس از عمل جراحی شکم استفاده می‌شود، روشهای شایع شامل: استفاده از مخدرها، استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، استفاده از کاتتر اپی‌دورال و بلاک‌های عصبی می‌باشد. مورفین به عنوان یک ضد درد قوی و مؤثر از قدیمی‌ترین داروهای مورد استفاده در این بیماران است. مشکلات و عوارض جانبی ناشی از مورفین از جمله تضعیف سیستم تنفسی، احتباس ادرار، یبوست، تهوع، استفراغ، خشکی دهان، خارش و همچنین محدودیت‌های دسترسی و استفاده از این داروی نازک‌تیک محققین را بر آن داشته است تا با جایگزینی داروهای مناسب‌تر بتوانند بر دردهای پس از عمل این بیماران غالب شوند (۸).

داروهای ضد درد دیگر مثل NSAIS ها اثرات ضد درد خفیف دارند و نمونه‌های قویتر مثل کتورولاک (ketorolac) ۳۰ برابر مورفین قیمت دارد.

استفاده از ضد دردهای جدید مثل ترامادول که یک اویپوئید سنتتیک با اثرات مرکزی می‌باشد امروزه شیوع بیشتر پیدا کرده است. ترامادول دارای عوارض جانبی و تداخل دارویی کمتری نسبت به مورفین است و در مواردی که مورفین قابل استفاده نبوده یا در دسترس نباشد بعنوان یک داروی جایگزین مناسب مورد استفاده قرار می‌گیرد.

این دارو شباهت ساختمانی زیادی به کدئین دارد ولی خواص کلاسیک آگونیست‌های اویپوئیدی را نشان نمی‌دهد زیرا دپرسیون تنفسی و وابستگی خیلی کمتری ایجاد می‌کند. نیمه عمر این دارو حدود ۶ ساعت است و با رژیم دارنی ۴ بار در روز تجویز می‌شود (۱۰). این دارو اتصال پروتئینی ضعیفی دارد لذا احتمال تداخل با داروهای دیگری که شدیداً به پروتئین‌ها اتصال می‌یابند را کم می‌کند (۲). ترامادول دپرسیون تنفسی ناچیزی در مقایسه با سایر اویپوئیدها (مورفین، پتدین و فنتانیل) ایجاد می‌کند (۱۰). این دارو عوارض مهم گوارشی بجز تهوع و استفراغ ندارد (۲). از

در ضمن پس از پایان ۲۴ ساعت رضایت بیمار و محقق از مطالعه به صورت شفاهی ارزیابی و در فرم‌ها و پرسشنامه‌ها ثبت گردید.

#### بررسی علائم حیاتی قبل و پس از جراحی:

تعداد تنفس در دقیقه، تعداد نبض در دقیقه و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک قبل از جراحی و در ساعات ۰-۱-۱/۵ - ۳-۴/۵-۶-۸-۱۲ و ۲۴ پس از تجویز اولین دوز دارو ثبت گردید.

#### بررسی عملکرد دستگاه گوارش:

وجود صدای روده (Bowel sound یا BS) بیمار طی ۲۴ ساعت با ذکر ساعت معاینه، ارزیابی گردید.

بررسی عملکرد تنفسی با استفاده از دستگاه کاپنوگراف:

فشار اشباع اکسیژن خون شریانی (spo2) و Et CO<sub>2</sub> توسط دستگاه کاپنوگراف در ساعت‌های ۰-۱/۵-۳-۴/۵-۶-۸-۱۲ و ۲۴ پس از تجویز اولین دوز دارو ثبت گردید.

#### بررسی عوارض جانبی (Adverse Events (AE):

اثرات جانبی به هر گونه تغییرات پاتوفیزیولوژیک-زیان‌آور و غیر دلخواه که توسط علائم و نشانه‌ها و تغییرات آزمایشگاهی در ضمن مصرف دارو به وجود آید اطلاق می‌شود (خواه مربوط به دارو باشد خواه نباشد).

ابتدا از بیماران در مورد اینکه آیا ناراحتی خاصی که احتمال ارتباط با دارو را داشته‌اند؟ سؤالاتی پرسیده شد، در صورت مثبت بودن پاسخ توضیحات کافی در مورد نوع علائم و شدت آن پرسیده شد و معاینه بالینی نیز از بیمار به عمل آمد. عوارض جانبی مشاهده شده و شدت و احتمال ارتباط عوارض با دارو بررسی و در فرم‌ها ثبت گردید طبقه‌بندی شدت عوارض جانبی:

- Mild: علائم مشاهده می‌شود اما آزار دهنده نیست و درمان آنها ضرورتی ندارد، این علائم در فعالیت روزانه افرادی که بستری نیستند تأثیری ندارد.

- Moderate: این علائم آرامش بیمار را مختل می‌کند اما مصرف دارو می‌تواند ادامه یابد این علائم در افراد غیر بستری روی فعالیت معمولی تأثیر می‌گذارد.

- Severe: این علائم آرامش بیمار را مختل می‌کند تا جایی که افزایش آن منجر به قطع مصرف دارو می‌گردد. درمان این علائم ضروری است و در افراد غیر بستری فعالیت طبیعی آنها مختل می‌شود.

ترامادول بصورت آمپول‌های ۵۰ mg/ml و ۱۰۰ mg/ 2 ml و مورفین نیز بصورت آمپول‌های ۱۰ mg/ml استفاده شده است.

#### بررسی شدت درد بعد از عمل جراحی:

ابتدا بیماران به طریق زیر دارو دریافت کردند (دارو ترجیحاً یکساعت بعد از انجام جراحی داده شد). ترامادول: ابتدا ۱۰۰ mg و سپس هر بار ۵۰ mg در صورت شکایت بیمار از درد، تجویز و هر روز ثبت گردید.

مورفین: ابتدا ۵ mg و سپس هر بار ۵ mg در صورت شکایت بیمار از درد تجویز و هر روز ثبت گردید.

- دوزهای هر دارو محاسبه شد.

- بیمارانی که به این رژیم دارویی جواب نمی‌دادند (تسکین نمی‌یافتند) دارو باید قطع شده و داروی مناسب دیگری تجویز و بیمار از مطالعه خارجی می‌گردید.

- شدت درد طبق روش ۴ درجه‌ای مقیاس درجه‌بندی گفتاری (Verbal Rating Scale= VRS) در ساعت ۰-۱-۱/۵-۳-

۴/۵-۶-۸-۱۲ و ۲۴ پس از اولین تجویز دور دارو بررسی گردید.

VRS به صورت زیر طبقه‌بندی شد:

بیمار خواب باشد و یا خود ذکر کند که درد ندارد.

O= no pain

بیمار با حرکات Passive، مثل حرکت دادن آرنج توسط معاینه کننده درد ندارد ولی با حرکات active مثل سرفه کردن، درد دارد.

1= slight paing

بیمار با حرکات active و passive درد دارد.

2=Moderate pain

3= Servere pain

بیمار بی‌قرار است و در نواحی شکم درد دارد

اگر به هر دلیلی بیمار قبل از اتمام ۲۴ ساعت از مطالعه خارج شد علت خروج آن ثبت و فرم‌های مربوطه تکمیل گردید.

بررسی تسکین نهایی (pain relief) بیمار پس از ۲۴ ساعت توسط ۵ درجه‌ای VRS بررسی گردید.

0= complete pain reliet

1= good pain relief

2= fair/ satisfactory pain relief

3= unsatisfactory pain relief

4= no relief

حداکثر دوز داروی مصرفی در گروه ترامادول ۳۵۰ و در گروه مورفین ۳۰ میلی گرم می باشد.

در بررسی علائم حیاتی بیماران قبل از عمل جراحی مشخص شد که در گروه ترامادول ۶ بیمار، در گروه مورفین ۵ بیمار دچار کاهش فشار خون اولیه و کم خونی غیر اختصاصی بوده اند که اختلاف این دو نیز از نظر آماری معنی دار نمی باشد.

داروهای بیهوشی مصرفی در دو گروه طبق معیارهای تعیین شده در پروتکل و اغلب شامل دیازپام، سوپتانیل، سوکسینیل کولین و تیوپنتال می باشد. سایر داروهای مصرفی همزمان با بیماری تداخلی با داروهای مورد آزمایش نداشته است.

اعمال جراحی این بیماران دارای طیف گسترده ای می باشد اما در این بیماران لاپاراتومی و کوله سیستکتومی با ۴۷ و ۳۱ درصد موارد بیشترین نوع اعمال جراحی را تشکیل داده است.

بررسی شدت درد و تسکین بیماران نشان داده است که در شروع مطالعه تفاوت محسوسی از نظر شدت درد در دو گروه وجود نداشته است اما در مشاهدات متوالی در طی ۲۴ ساعت مشخص شد که بیمارانی که ترامادول دریافت کرده بودند بهبود درد بیشتری را ابراز داشته اند. آنالیز آماری به روش:

Two sided mann- whithney u test نشان داد که ارزش اختلاف آماری این دو معنی دار است ( $P < 0.001$ ).

بررسی میزان اشباع اکسیژن خون شریانی در این بیماران نشان داده است که تفاوتی در میزان اشباع اکسیژن خون شریانی در دو گروه مورد بررسی وجود ندارد (نمودار شماره ۳).

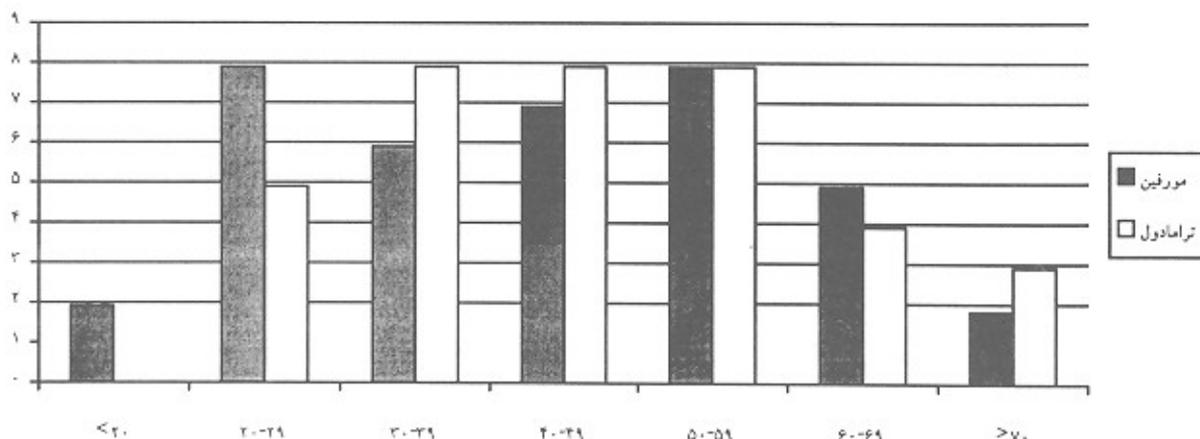
قابل ذکر است که به منظور ارزیابی هر چه دقیق تر دارو، اطلاعات دیگری نیز از بیمار تهیه و در فرمها ثبت گردید که به طور اختصار عبارتند از:

- تهیه مشخصات بیمار (جنس، سن، وزن، قد، نژاد)
- تاریخچه بیماری و بیماری های همزمان دیگر
- داروهای مصرفی قبل و بعد از جراحی با ذکر دوز آنها
- سابقه مصرف دارو با ذکر دوز آنها
- مصرف داروهای بیهوشی مطابق با معیارهای گفته شده در پروتکل با ذکر داروها
- زمان بخیه پوست
- معاینه فیزیکی قبل و بعد از جراحی

## نتایج

از ۶۴ بیمار مورد بررسی ۲۴ نفر مرد (۱۲ نفر ترامادول و ۱۲ نفر مورفین) و ۴۰ زن (۲۰ نفر ترامادول و ۲۰ نفر مورفین) بودند. متوسط سن این بیماران بطور کلی  $45 \pm 16$  سال و حداقل و حداکثر سن بیماران بطور کلی ۱۸ و ۸۷ سال می باشد. اختلاف آماری معنی داری بین سن این بیماران در دو گروه وجود ندارد. پراکندگی سن بیماران مورد بررسی در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

در گروه تحت درمان با ترامادول بطور متوسط  $19.4 \pm 7.2$  mg و در گروه مورفین  $17 \pm 7$  mg از دارو تجویز گردیده است.



نمودار شماره ۱- پراکندگی سنی بیماران مورد مطالعه زمان بررسی

جدول شماره ۱- مقایسه شدت درد بیماران در ساعات مختلف پس از عمل در دو گروه تحت درمان با ترامادول و مورفین

مورفین, n= ۳۲		ترامادول, n= ۳۲		Total, n= ۶۴		
%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	
۳۱/۳	۱۰	۳۴/۴	۱۱	۳۲/۸	۲۱	بدون درد
۳/۱	۱	۳/۱	۱	۳/۱	۲	درد مختصر
۳/۱	۱	۹/۴	۳	۶/۳	۴	درد خفیف
۶۲/۵	۲۰	۵۳/۱	۱۷	۵۷/۴	۳۷	درد شدید
۵۳/۱	۱۷	۸۱/۳	۲۶	۶۷/۲	۴۳	بدون درد
۶/۴	۳	۱۲/۵	۴	۱۰/۹	۷	درد مختصر
۱۵/۶	۵	۳/۱	۱	۹/۴	۶	درد خفیف
۲۱/۹	۷	۳/۱	۱	۱۲/۵	۸	درد شدید
۷۱/۹	۲۳	۷۱/۹	۲۳	۷۱/۹	۴۶	بدون درد
۳/۱	۱	۱۲/۵	۳	۷/۸	۵	درد مختصر
۱۸/۸	۶	۱۲/۵	۵	۱۵/۶	۱۰	درد خفیف
۶/۳	۲	۳/۱	۰	۴/۷	۳	درد شدید
۴۳/۸	۱۴	۷۵/۰	۱۸	۵۹/۴	۳۸	بدون درد
۱۵/۶	۵	۹/۴	۹	۱۲/۵	۸	درد مختصر
۲۵/۰	۸	۱۵/۶	۵	۲۰/۳	۱۳	درد خفیف
۱۵/۶	۵	۰	۰	۷/۸	۵	درد شدید
۴۳/۸	۱۴	۵۶/۳	۱۸	۵۰/۰	۳۲	بدون درد
۲۵/۰	۸	۲۸/۱	۹	۲۶/۶	۱۷	درد مختصر
۱۵/۶	۵	۱۵/۶	۵	۱۵/۶	۱۰	درد خفیف
۱۵/۶	۵	۰	۰	۷/۸	۵	درد شدید
۵۶/۳	۱۸	۵۶/۳	۱۸	۵۶/۳	۳۶	بدون درد
۲۱/۹	۷	۱۲/۵	۴	۱۷/۲	۱۱	درد مختصر
۱۲/۵	۴	۲۸/۱	۹	۲۰/۳	۱۳	درد خفیف
۹/۴	۳	۳/۱	۱	۶/۳	۴	درد شدید
۳۱/۳	۱۰	۶۵/۶	۲۱	۴۸/۴	۳۱	بدون درد
۱۵/۶	۵	۱۵/۶	۵	۱۵/۶	۱۰	درد مختصر
۳۴/۴	۱۱	۱۸/۸	۶	۲۶/۶	۱۰	درد خفیف
۱۸/۸	۶	۰	۰	۹/۴	۶	درد شدید
۲۸/۱	۹	۵۹/۴	۱۹	۴۳/۸	۲۸	بدون درد
۴۰/۶	۱۳	۲۱/۹	۷	۳۱/۳	۲۰	درد مختصر
۱۸/۸	۶	۱۲/۵	۴	۱۵/۶	۱۰	درد خفیف
۱۲/۵	۴	۶/۳	۲	۹/۴	۶	درد شدید
۴۰/۶	۱۳	۳۴/۴	۱۱	۳۷/۵	۲۴	بدون درد
۳۴/۴	۱۱	۵۳/۱	۱۷	۴۳/۸	۲۸	درد مختصر
۱۲/۵	۴	۹/۴	۳	۱۰/۰	۷	درد خفیف
۱۲/۵	۴	۳/۱	۱	۷/۸	۵	درد شدید

ساعت صفر

ساعت ۱

ساعت ۱/۵

ساعت ۳

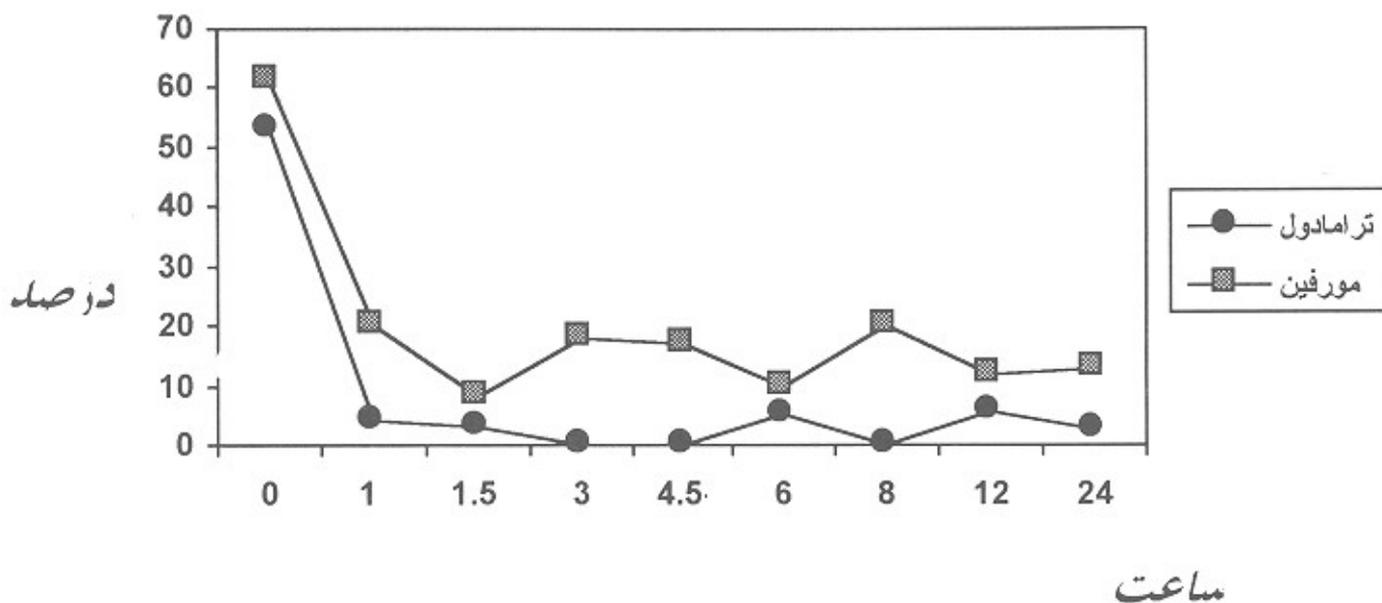
ساعت ۴/۵

ساعت ۶

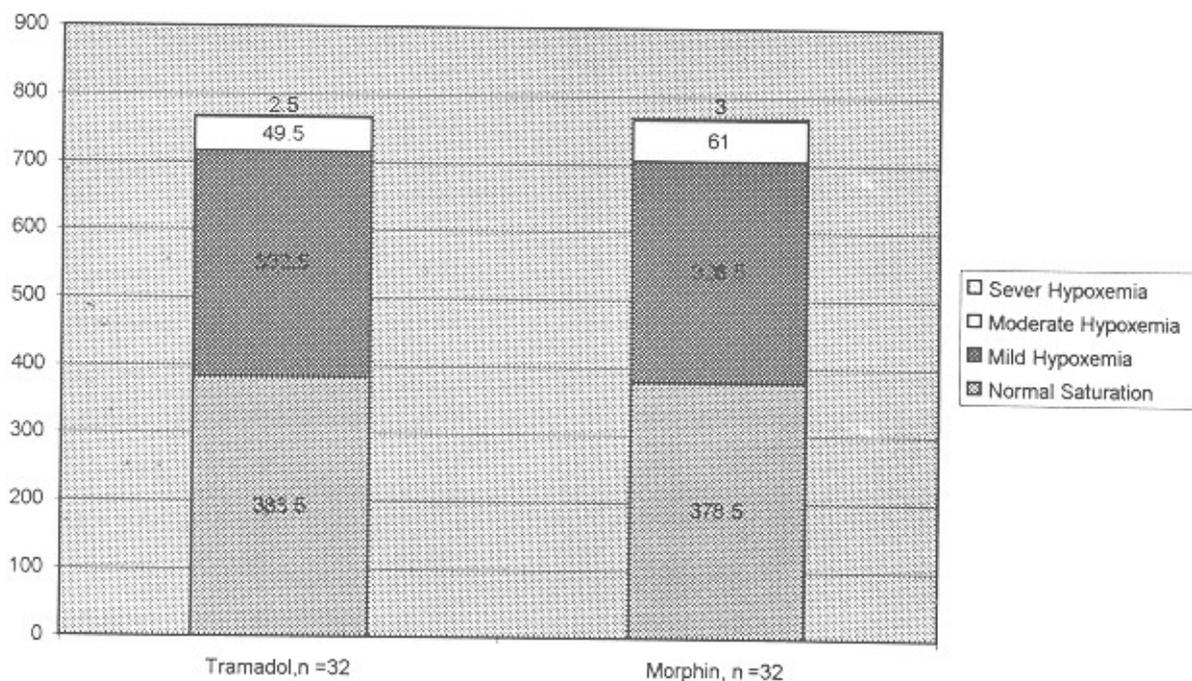
ساعت ۸

ساعت ۱۲

ساعت ۲۴



نمودار شماره ۲- مقایسه سیر کاهش موارد درد شدید در دو گروه تحت درمان با ترامادول و مورفین در ساعات مصرف دارو



نمودار شماره ۳- مقایسه سیر تغییرات اشباع اکسیژن خون شریانی در بیماران تحت درمان با مورفین و ترامادول

در هنگام عمل و طول مدت عمل (طول مدت بیهوشی) و یا تسکین بهتر درد باشد.

در مطالعات Vicker و Paravicinti نسبت داروی مصرفی ترامادول به مورفین ۱۲:۱ بوده است در حالیکه در مطالعه حاضر، این نسبت ۱:۱۱ بوده است (۱۵).

در تحقیقات انجام شده توسط ویکرز و همکارانش ۵۰٪ مقدار کل دارو در ۹۰ دقیقه اول داده شد که نشان می‌دهد تقاضاها در ۹۰ دقیقه اول بیشتر بوده است (۱۵). در حالیکه در تحقیق حاضر بیش از ۵۰٪ دارو بین ۸ تا ۲۴ ساعت پس از اولین تزریق داده شد. در مجموع تعداد دفعات تزریق در کل بیماران بعد از زمان صفر، در گروه ترامادول ۶۰ بار و در مورفین ۷۶ بار بود.

توزیع سن و جنس دو گروه مورد مطالعه تقریباً یکسان بود (در هر دو گروه ۲۰ بیمار زن و ۱۲ بیمار مرد وارد طرح شدند) پس سن و جنس تأثیر چندانی بر میزان کارایی دارو و نتایج نداشته است.

توزیع نوع عمل جراحی در دو گروه یکسان بود. در بیمارانی که عمل جراحی فتق و اتصال مری به ژژنوم شده بودند، بیشتر ترامادول مصرف شد (نسبت ترامادول به مورفین در هر دو ۵ به ۳ و اتصال مری به ژژنوم ۲ به ۰ بوده است).

با توجه به اینکه درد پس از هر نیورافی شدت کمتری نسبت به سایر عمل‌ها داشت و درد ناشی از اتصال مری به ژژنوم به علت بیشتر بودن طول برش، بیشتر از سایر عمل‌ها بود، تأثیر چندانی در کارایی و نتایج ناشی از سنجش درد نداشت.

در تحقیق حاضر، حساسیت مهمی نسبت به دارو که بین دو دارو از لحاظ فعالیت (در زمان‌های مختلف) تفاوتی قائل شود دیده نشده است. در مطالعات Owen و همکارانش نیز حساسیت قابل توجهی دیده نشده است (۶).

مطالعات پراکنده نشان داده است که میزان دپرسیون تنفسی و هیپوکسی در اوپیئوئیدها از ۱/۵ - ۰٪ بوده است (۳، ۴، ۵، ۷).

از علت‌های ایجاد دپرسیون تنفسی می‌توان به وزن کم بیمار و تزریق ۲ mg bolus مورفین اشاره کرد. مشاهدات Ready نشان داد که خواب زیاد، یک نشانه دیررس در دپرسیون تنفسی می‌تواند در نظر گرفته شود. معیارهای متفاوتی برای دپرسیون تنفسی در نظر گرفته شده است، مثلاً Cately و همکارانش تعداد تنفس کمتر از ۱۰ تا در دقیقه و یا میزان اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۸۰٪ را نشان دهنده دپرسیون تنفسی می‌دانستند (۱). در

در گروه ترامادول ۳۰ بیمار (۹۵/۳٪) و در گروه مورفین سه بیمار (۹۶/۹٪) دچار عوارض جانبی گردیدند که این عوارض همگی قابل پیش‌بینی بوده است. بیشترین عوارض جانبی به ترتیب شامل تهوع، خشکی دهان، استفراغ و سردرد می‌باشد که تهوع و استفراغ بیشتر در بیمارانی که ترامادول دریافت کرده بودند و خشکی دهان و سردرد بیشتر در بیمارانی که مورفین دریافت کرده بودند مشاهده شد. شدت عوارض در اغلب موارد خفیف تا متوسط گزارش شده است. بررسی علائم حیاتی بعد از جراحی در ساعات متوالی قابل ملاحظه‌ای را در گروه نشان نداده است تنها در گروه تحت درمان با ترامادول در ساعات بررسی میانگین علائم حیاتی شامل تعداد نبض، تنفس، فشار خون و اشباع CO<sub>2</sub> مختصری پایین‌تر از گروه مورفین می‌باشد که البته این موضوع بررسی بیشتری نیاز دارد.

## بحث

در راستای دستیابی به مناسب‌ترین شیوه مهار درد در بیماران، متعاقب جراحی‌ها و موجه‌ترین دارو از نظر اثربخشی، میزان عوارض، هزینه دارو و میزان سوء استفاده از دارو بر آن شدیم تا ترامادول که در بسیاری از کشورها مورد تأیید واقع شده و به فهرست دارویی آنها اضافه شده است را با مورفین مقایسه کنیم.

این مطالعه به صورت تصادفی، open label که در یک مرکز انجام گرفت و نشان داد ترامادول خاصیت ضد درد بهتری در بیماران جراحی شکم، نسبت به مورفین داشته است. در مقایسه با نتایج مطالعات مشابه موارد تشابه و اختلاف زیادی مشاهده می‌شود بطوریکه Houmes در تحقیقاتش به این نتیجه رسید که شدت تسکین بخشی ترامادول و مورفین در بیمارانی که درد متوسط داشتند یکسان بود ولی در بیمارانی که درد شدید داشتند ترامادول خاصیت ضد درد کمتری نسبت به مورفین نشان داده است (۱۵).

دکتر ویکرز و همکارانش سابقاً دریافت کرده بودند که خاصیت خواب‌آوری در بیماران گروه مورفین بیشتر است (۱۴) اما در این تحقیق، ترامادول خاصیت خواب‌آوری بیشتری داشت. قبل از تزریق اولین دوز دارو ۴ بیمار در برابر ۱۰ بیمار خواب بودند که یک ساعت بعد از تزریق داروها این تعداد به ۲۵ در برابر ۱۷ رسید (۹). البته این نتیجه شاید به علت تنوع در داروهای بیهوشی

در تحقیقات انجام شده توسط Stamer و همکارانش ۴۸ ساعت پس از جراحی اختلاف زیادی بین مورفین و ترامادول در ایجاد تهوع دیده نشده است (۱۳) و در این مطالعه به علت اینکه مدت تحقیق حاضر ۲۴ ساعت بود این عارضه در این زمان این مورد بررسی نگردیده است.

در پایان با استفاده از نتایج این طرح می‌توان پیشنهاد کرد که:

۱- از آنجا که درد بعنوان یکی از مهمترین علل مراجعه بیماران به مراکز درمانی می‌باشد و در صورت عدم کنترل، می‌تواند باعث مشکلات فیزیولوژیکی (به‌خصوص پس از جراحی) برای بیمار باشد، بررسی و مونیتور کردن داروهای مؤثر بر تسکین درد از لحاظ اثر بخشی و عوارض جانبی و ناخواسته با شیوه‌های یاد شده (VRS) توسط داروسازان در بخش‌های جراحی و کلینیک‌های درد، منطقی به نظر می‌رسد.

۲- با در نظر گرفتن اطلاعات موجود در مقالات، میزان اثربخشی و ریسک ناچیز سوء استفاده از ترامادول، عدم اعتیاد در مصرف کننده و اینکه در حال حاضر بجز اپیوئیدها داروی ضد درد مؤثر دیگری وجود ندارد و خانواده داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی اثرات ضد درد مناسب در بیماران بعد از عمل جراحی استفاده نمود.

مطالعاتی که این گروه انجام دادند فقط ۳ بیمار از گروه مورفین فشار اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۸۰٪ را نشان داده‌اند. ولی در مطالعات حاضر، تفاوت معنی‌داری از نظر تغییر فشار اکسیژن شریانی در دو گروه دیده نشد و همچنین هیچ کدام از بیماران علامتی که نشان دهنده دپرسیون باشد نشان ندادند که می‌تواند از علت‌های آن نداشتن بیماری زمینه‌ای مهم در افراد مورد مطالعه باشد.

Tamsen و همکارانش به این نتیجه رسیدند که بالا بودن دوز مصرف ارتباطی به دپرسیون تنفسی ندارد و علت ایجاد دپرسیون، حساسیت به اپیوئیدهاست (۱۲).

در گزارشی که Houmes ارائه داد عوارض جانبی ترامادول به مورفین ۳۲٪ در برابر ۴۴٪ بوده است. در حالیکه در این تحقیق عوارض جانبی ۹۵/۳٪ در برابر ۹۶/۹٪ بوده است که تمام عوارض جانبی non serious بودند.

تهوع و استفراغ بیشترین عارضه گروه ترامادول می‌باشد (میزان تهوع و استفراغ در مجموع ۳۸ مورد در گروه ترامادول در برابر ۱۷ مورد در گروه مورفین بوده است).

البته وجود تهوع و استفراغ قبل از تجویز دارو می‌تواند به علت داروهای بیهوشی و عمل جراحی باشد (۱۳). این نکته قابل توجه است که تهوع و استفراغ در ۵ دقیقه اول پس از تزریق ترامادول مکرراً دیده شده که تزریق آهسته دوز دارو (تا ۴ هفته) از شدت آن کم کرد. در این مطالعه، به بیمارانی که تهوع و استفراغ داشتند داروی متوکلوپرامید تزریق شد.

## منابع

1. Cately DM, Thornton C, Jordan C et al. Pronounced, episodic oxygen desturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic. *Anesthesiology* 1985; 63: 20-28.
2. Cront S, Zech, O.Lynch, Schug S, Lechmann KA. Tramadol a weak opioid for the relief of cancer. *Pain Clin* 1992; 5: 241-247.
3. Lehman KA, Harrichs Heamger G. Post operative patient-controlled analgesia with tramadol. Analgesic efficacy and minimum effective concentration. *Cling Pain* 1990; 6: 212-220.
4. Lehman KA, Brand-Stavvouloaxi A, Dwarza Kh. The influence of demand and loading dose on the efficacy of post operative patient- controlled analgesia with tramadol. *Schmerz-pain-douler* 1998; 4: 146-152.
5. Notcutt WG, Morgan RJM introducing postoperative patient-controlled analgesia for postoperative pain control into a district general hospital. *Anesthesia* 1990; 45: 401-406.
6. Owen H, Szenkely SM, Plummer SL. Varriable of patient controlled analgesia. *Anesthesia* 1980; 44: 7-10.
7. Ready LB, Oden R, Chradwich HS et al. Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 1988; 68: 100-106.
8. Read MS, et al. Respiratory depression with tramadol. *Anesthesia* 1992; 47: 291-296.
9. Rudy TE. Neglected factors in chronic pain treatment outcome studies-referral patterns, failure to enter treatment and attrition pain 1990; 43: 7-25.
10. Sevciky et al. Effect of central analgesic tramadol and its main metabolite, O desmethyl tramadol, on rats locus coeruleus. *Br J pharmacol* 1993; 110: 169-176.
11. Staritz Metetal, Tramadol for the management of acute pain. *G T* 1998; 27: 567-569.
12. Tamsen A, Hartyig P, Fagerlund C. Patient-controlled analgesia therapy: clinical experience. *Acta Anaesthesiol scal (suppl)* 1982; 74: 157-160.
13. UM Stamer, C Maiter, S Grondt, KA Lehmann. Tramadol in the management of postoperative pain: a double blind, placebo- and active drug controlled study. *European Journal of anaesthesiology* 1994; 14: 646-654.
14. Vickers MD, O Flatherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291-296.
15. Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain follows abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 265-271.