

بررسی اثرات فنتانیل و مورفین در کنترل لرز پس از عمل: کارآزمایی بالینی در ۷۲ بیمار

چکیده

زاهد حسین خان

مهرداد بهزادی*

گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: لرز پس از عمل عارضه شایعی پس از عمل محسوب می‌شود. هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثر مورفین، پتیدین و فنتانیل در کنترل لرز پس از عمل می‌باشد.

روش بررسی: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور آینده‌نگر، ۷۲ نفر از بیماران بالغی که در سال ۱۳۸۳ در بیمارستان امام خمینی جهت اعمال جراحی تحت بی‌هوشی عمومی کاندید شده بودند، وارد شدند. همه بیماران به یک روش بیهوش شدند. پس از انتقال بیمار به ریکاوری ضمن ثبت اسکور لرز بیماران، به بیماران با اسکور لرز بیشتر یا مساوی یک به صورت تصادفی، یکی از داروهای مورفین (۲/۵ میلی‌گرم)، پتیدین (۲۵ میلی‌گرم) و فنتانیل (۲۵ میکروگرم) یا نرمال سالین که همگی حجم ۱۰ میلی‌لیتر داشتند، آهسته در طی دو دقیقه به صورت وریدی تزریق گردید. اسکور لرز ۱۰ دقیقه پس از تزریق داروها مجدداً اندازه‌گیری می‌شد.

یافته‌ها: پتیدین و فنتانیل در مهار لرز به طور معنی‌داری از نرمال سالین موفق‌تر بوده و در دو گروه نرمال سالین و مورفین اختلاف معنی‌داری دیده نشد. پتیدین از دو داروی دیگر موفق‌تر بود.

نتیجه‌گیری: پتیدین، لرز پس از عمل را به میزان معنی‌داری بیشتر از دو داروی دیگر مورد مطالعه کاهش می‌دهد. فنتانیل نیز شدت لرز را کاهش می‌دهد اما مورفین تأثیری در لرز پس از عمل ندارد و اثر آن با نرمال سالین مشابه است.

کلمات کلیدی: مورفین، پتیدین، فنتانیل، نرمال سالین، لرز پس از عمل.

*نویسنده مسئول، نشانی: تهران - انتهای بلوار کشاورز،

بیمارستان امام خمینی (ره) - دفتر گروه بیهوشی

تلفن: ۶۶۴۳۸۶۳۴ و ۰۹۱۲۱۹۸۷۴۱۵ و ۲۲۲۹۶۳۲۲

Email: mehrdadbehzadi@yahoo.com

مقدمه

کننده‌ها (Humidifiers)، جلوگیری از هیپوترمی با Rewarming فعال^{۱،۲} به کمک پتوهای گرم کننده (Warming Blankets) و استنشاق اکسیژن گرم و مرطوب کنترل می‌شود. این در حالی است که استفاده از مداخلات فارماکولوژیک برای کنترل لرز یک راه موثر دیگر محسوب می‌شود.^۳ این داروها عمدتاً^۴ از طریق کاهش ترشولد دمای لرز اثرات خود را اعمال می‌کنند.^۳ برخی داروها مانند مپریدین در تمامی دوزها موثر بوده است.^{۵-۹} اما در مورد تأثیر برخی داروهای دیگر مانند مورفین و فنتانیل بر کنترل لرز پس از عمل

لرز بعد از عمل، یکی از شایعترین عوارض بعد از عمل جراحی است که در ۶۵٪ بیماران^۱ که تحت عمل قرار گرفته‌اند دیده می‌شود. از آنجائی که لرز، عوارض متعدد و گاهی خطرناکی دارد که می‌تواند بسیاری از ارگانهای بدن را درگیر نموده و باعث ایجاد مشکلات فراوانی برای پزشک و بیمار گردد، لذا کنترل موثر آن دارای اهمیت بسیار است. در سالهای اخیر راههای مختلفی برای درمان لرز پس از عمل پیشنهاد شده است.^۱ دو روش دارویی و غیر دارویی برای کاهش لرز وجود دارد. در اغلب اتفاقات عمل لرز توسط استفاده از مرطوب

عضلانی از پانکرونیوم با دوز ابتدایی 0.07 mg/Kg و برای ادامه 0.03 mg/Kg استفاده شد. برای کنترل درد از دوزهای بولوس $50-100 \mu\text{g}$ فنتانیل داخل وریدی استفاده شد. مانیتورینگ بیمار در حین عمل شامل فشار خون، ECG، پالس اکسیمتری، کاپنوگراف برای اندازه‌گیری فشار دی‌اکسیدکربن انتهایی بازدمی $\text{CO}_2 \text{ End Tidal}$ و برون‌ده اداری بود. در خلال عمل هیچیک از بیماران برای مقاصد درمانی گرم یا سرد نشدند. هیچ داروی دیگری تا هنگام تزریق داروهای مطالعه به غیر از پروتکل ذکر شده تزریق نشد. در انتهای عمل پس از بستن گازهای بی‌هوشی، جهت برگرداندن باقیمانده شلی عضلات اسکلتی از آتروپین (0.02 mg/Kg) و نئوستیگمین (0.04 mg/Kg) به صورت داخل وریدی استفاده شد و در انتها لوله تراشه خارج گردید. پس از کسب معیارهای لازم بیمار به اتاق ریکاوری یا قسمت مراقبت‌های پس از بی‌هوشی $\text{Post Anesthesia Care Unit (PACU)}$ منتقل شدند. بیماران به کمک جدول اعداد تصادفی به چهار گروه نرمال سالین (10 میلی‌لیتر نرمال سالین)، پتیدین (25 میلی‌گرم که حجم آن به 10 میلی‌لیتر رسانده شده)، مورفین ($2/5$ میلی‌گرم که حجم آن به 10 میلی‌لیتر رسانده شده) و فنتانیل (25 میکروگرم که حجم آن به 10 میلی‌لیتر رسانده شده) تقسیم شدند. اسامی کارخانه‌های سه داروی مورد استفاده شامل:

Fentanyl: ganssen-cilag; Belgium
Pethidine: gerot vienna; Austria
Morphin: ganssen-cilage; Belgium

به دلیل هم‌رنگ، هم حجم و هم شکل بودن داروها و کشیدن آنها در سرنگهای مشابه، امکان پی‌بردن به ترکیب دارو از هیچ راهی وجود نداشت. در انتهای عمل و در ریکاوری تمامی بیماران با ملحفه پوشانده شدند. پس از انتقال بیمار به ریکاوری ضمن ثبت اسکور لرز بیماران (بر اساس سیستم اسکور بندی Wrench و همکارانش^{۱۱} ضمیمه ۱)، به بیماران با اسکور لرز بیشتر یا مساوی یک بر حسب گروه بیمار، یکی از ترکیبات بالا، آهسته در طی دو دقیقه تزریق می‌گردید. اسکور لرز 10 دقیقه پس از تزریق داروها مجدداً اندازه‌گیری می‌شد. همچنین فشار خون سیستمولیک و دیاستولیک و ضربان قلب در زمانهای پس از القاء بی‌هوشی و پیش از آغاز جراحی، 5 ، 10 ، 15 و 20 دقیقه پس از اکستوباسیون سنجیده شد.

از آزمونهای کای دو Chi-square test و آنوای یکطرفه $\text{one-way ANOVA test}$ و پس آزمون Tukey به تناسب برای بررسی داده‌ها

اطلاعات کافی در دست نیست.^۹ هدف از انجام این مطالعه نیز بررسی تأثیر این داروها بر کنترل لرز پس از عمل بیماران و مقایسه آن با اثرات میریدین می‌باشد. امید است با تکیه بر نتایج این مطالعه بتوان از بین داروهای فوق داروی بهتر با حداقل عوارض و اثرات سیستمیک را برای کاهش لرز پس از عمل نشان داد.

روش بررسی

در یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی آینده نگر تصادفی شده دوسوکور با کنترل دارونما- Randomized, Prospective Double-Blinded Placebo Controlled Clinical Trial، 72 نفر از بیماران بالغ (بیشتر از 16 سال) با وضعیت فیزیکی معادل ASA I و II، که در سال $1383-84$ در بیمارستان امام خمینی جهت اعمال جراحی تحت بی‌هوشی عمومی کاندید شده بودند، پس از تأیید طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کمیته اخلاق پزشکی، مورد مطالعه قرار گرفتند. سابقه سوء مصرف مواد دارویی مخدر یا مسکن و یا وابستگی الکلی، وجود کتراندیکاسیون مصرف داروهای مطالعه مانند سابقه حساسیت به این ترکیبات، ابتلاء به سندرم‌های درد مزمن، بیماریهای عصبی-عضلانی، بیماری پارکینسون، شواهدی از نارسای قلبی (NYHA III or IV)، نیاز به داروهای Vasoconstrictor پیرامون عمل، سابقه تجویز داروهای آگونست گیرنده آلفا- 2 برای درمان طولانی مدت و تب (افزایش درجه حرارت بدن به بیش از $37/8^{\circ}\text{C}$ دهانی) موجب خروج بیماران از طرح می‌گردید.

پس از قرارگیری بیمار روی تخت عمل و اتصال مونیتورینگ استاندارد به بیمار و برقراری یک راه وریدی، قبل از شروع اینداکشن بی‌هوشی به بیماران به میزان 7 ml/kg مایع داده می‌شد. پس از تزریق پره‌مدیکاسیون شامل میدازولام (2 mg) و سوفتتانیل ($0.3 \mu\text{g/Kg}$)، بی‌هوشی با تزریق داخل وریدی تیوپنتال سدیم ($3-5 \text{ mg/Kg}$) القاء می‌گردید، جهت تسهیل لوله‌گذاری از ساکسینیل کولین داخل وریدی ($1/5 \text{ mg/Kg}$) استفاده می‌شد. برای ادامه بی‌هوشی از هالوتان $1/5-0/5\%$ (غلظت گاز دمی) در اکسیژن و N_2O (به نسبت 50%) استفاده شد. در طول عمل تنفس بیمار به صورت مکانیکی و با ونتیلاتور کنترل شد به طوری که فشار دی‌اکسیدکربن در انتهای بازدم در حدود 30 تا 40 میلی‌متر جیوه نگه داشته شود. جهت ایجاد شلی

چهار گروه مورد مطالعه در نمودار شماره ۲ آورده شده است. نتایج این مطالعه نشان دادند که پتیدین و فتانیل در مهار لرز از نرمال سالیین موفقتر بودند اما بین دو گروه سالیین-مرفین اختلاف معنی داری دیده نشد. بر اساس نتایج بدست آمده پتیدین از دو داروی دیگر در مهار لرز پس از عمل موفق تر بوده است.

یافته‌ها

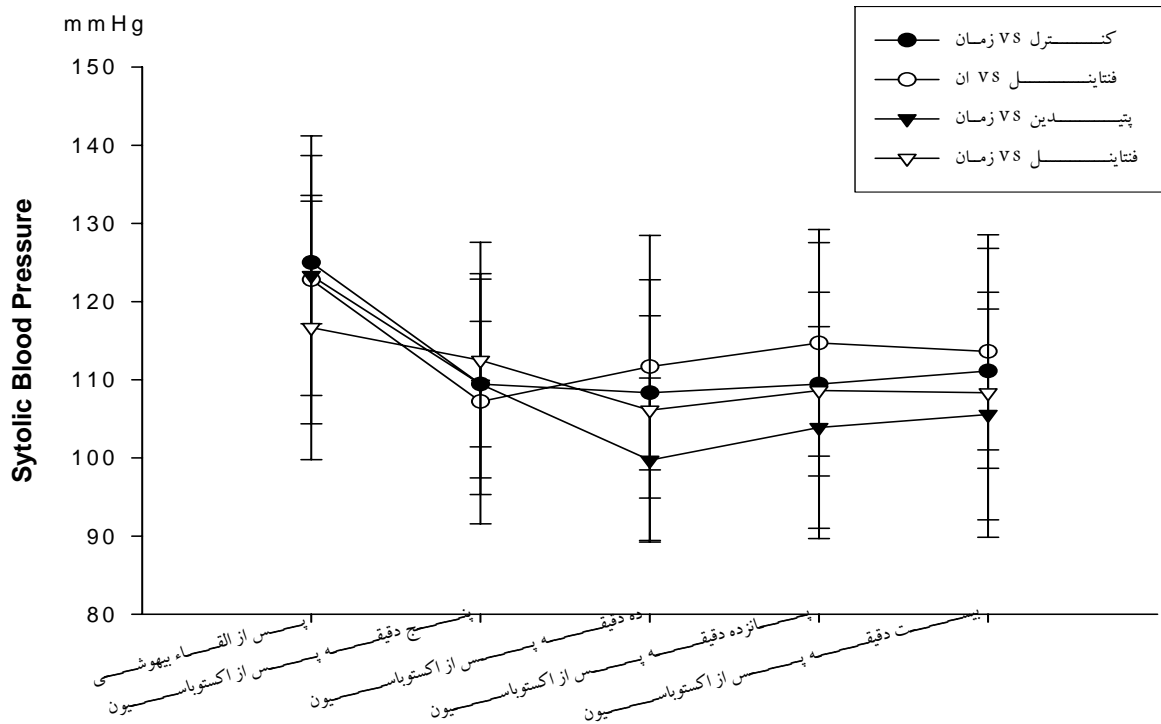
در این مطالعه نتایج حاصل از بررسی ۷۲ بیمار مورد بررسی نهایی قرار گرفت. میانگین سن بیماران $39/36 \pm 10/46$ سال (حداقل ۲۲ و حداکثر ۷۴) بود. ۳۷ بیمار (۵۱/۴٪) مذکر و ۳۵ بیمار (۴۸/۶٪) مونث بودند. نتایج حاصل از مقایسه بین میانگینهای سن، BMI، طول مدت جراحی، طول مدت بی‌هوشی، طول مدت ریکاوری و فراوانی‌های دو جنس و ASA در چهار گروه کنترل، مورفین، پتیدین و فتانیل در جدول شماره ۱ آورده شده است.

اختلاف بین میانگین تمامی متغیرهای همودینامیک به جز اختلاف مشاهده شده در زمان سوم اندازه گیری فشار خون دیاستولیک در چهار گروه مورد مطالعه معنی دار نیست. در زمان سوم اندازه گیری فشار خون دیاستولیک نیز در گروه مورفین از سایر گروهها پائین تر است که شاید به علت رها شدن هیستامین ناشی از تزریق این دارو باشد. مقایسه میانگینهای فشار خون سیستولیک، در نمودار شماره ۱، مقایسه فراوانی اسکور لرز پس از تزریق دارو بین

<p>ضمیمه ۱: اسکور بندی تخمین شدت لرز در بیماران</p> <p>۰ = بدون لرز</p> <p>۱ = بروز یک یا چند معیار زیر:</p> <p>Piloerection</p> <p>انقباض عروق محیطی</p> <p>سیانوز محیطی بدون علت خاص دیگر اما بدون انقباضات عضلانی قابل مشاهده</p> <p>۲ = انقباضات عضلانی قابل مشاهده محدود به یک دسته از عضلات</p> <p>۳ = انقباضات عضلانی قابل مشاهده در بیش از یک دسته از عضلات</p> <p>۴ = انقباضات عضلانی واضح در تمام بدن</p>

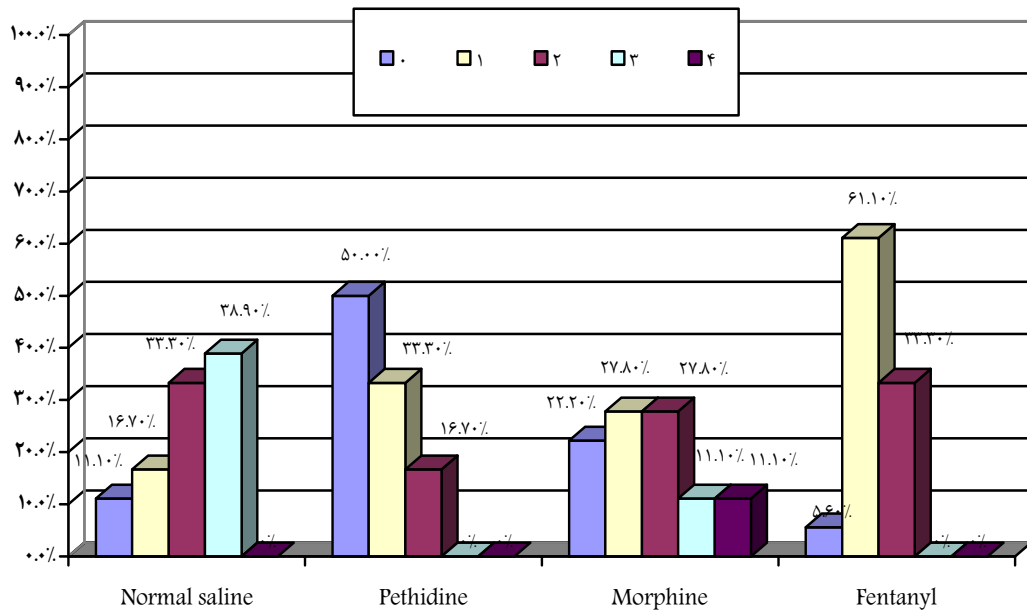
جدول ۱- مقایسه بین میانگینهای سن، BMI، طول مدت جراحی، طول مدت بی‌هوشی، طول مدت ریکاوری و فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و ضربان قلب و فراوانی‌های دو جنس و ASA در چهار گروه کنترل، مورفین، پتیدین و فتانیل

متغیر	کنترل	مورفین	پتیدین	فتانیل	P
تعداد	۱۸	۱۸	۱۸	۱۸	-
سن (سال)	$42/06 \pm 14/09$	$36/50 \pm 9/56$	$39/33 \pm 9/08$	$39/50 \pm 8/25$	۰/۴۸
جنس (مرد/زن)	۶/۱۲	۱۰/۸	۸/۱۰	۱۱/۷	۰/۳۵
BMI	$26/86 \pm 4/49$	$25/50 \pm 2/847$	$25/27 \pm 2/7171$	$24/52 \pm 2/614$	۰/۲۳
طول مدت جراحی	$91/67 \pm 27/170$	$102/22 \pm 31/633$	$99/17 \pm 22/179$	$107/50 \pm 52/307$	۰/۶۰
طول مدت بیهوشی	$103/33 \pm 27/279$	$120/89 \pm 35/473$	$117/11 \pm 27/476$	$126/11 \pm 56/035$	۰/۳۳
طول مدت ریکاوری	$29/44 \pm 9/984$	$26/47 \pm 3/859$	$28/13 \pm 3/594$	$28/61 \pm 5/089$	۰/۵۶
ASA (I/II)	۱۲/۶	۱۲/۶	۱۳/۵	۹/۹	۰/۵۴



زمان

نمودار ۱: فشار خون سیستولیک در زمانهای پس از القاء بیهوشی و پیش از آغاز جراحی، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه پس از اکستوباسیون



نمودار ۲: مقایسه فراوانی اسکور لرز پس از تزریق دارو بین چهار گروه مورد مطالعه

بحث

لرز پس از عمل عارضه شایعی پس از عمل محسوب می‌شود^۹ که در کنار تهوع و استفراغ، یکی از مهمترین عوامل آزار دهنده بیمارانی محسوب می‌شود که از بی‌هوشی عمومی بیدار می‌شوند.^{۳،۲} لرز پس از عمل شامل ترمور عضلانی و سختی آنهاست. اغلب لرز پس از عمل به علت از دست دادن حرارت می‌باشد اگرچه هیپوترمی به تنهایی نمی‌تواند وقوع لرز پس از عمل را توجیه کند. لرز پس از عمل خود محدود شونده است و هیچگاه مزمن نمی‌شود و ندرتا با موربیدیتی مهمی همراه است ولی باعث ناراحتی بیمار می‌شود و شاید در برخی موارد به عوارض جدی‌تری نیز منتهی گردد.^{۱۱} جدای از ناراحتی که لرز پس از عمل برای بیمار ایجاد می‌کند و باعث تشدید درد می‌شود، لرز باعث افزایش تقاضای متابولیک متناسب با فعالیت عضلانی و ظرفیت قلبی عروقی بیمار می‌شود. هیچ ارتباطی بین وقوع لرز پس از عمل و موربیدیتی به دلایل قلبی یافت نشده است اما بهتر است جلوی لرز پس از عمل گرفته شود زیرا مصرف اکسیژن را افزایش می‌دهد.^{۳،۲}

نتایج این مطالعه نشان داد که بین میانگین سن، BMI، طول مدت جراحی، بی‌هوشی و ریکاوری و فراوانی دو جنس، فراوانی کلاس ASA، اسکور لرز پیش از تزریق دارو و تمامی متغیرهای همودینامیک به جز اختلاف مشاهده شده در زمان سوم اندازه‌گیری فشار خون دیاستولیک در چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری دیده نشد. کاهش معنی‌دار فشار خون دیاستولیک در زمان سوم اندازه‌گیری در گروه مورفین نسبت به سایر گروهها شاید به علت رها شدن هیستامین ناشی از تزریق این دارو باشد. اما اختلاف موجود بین فراوانی اسکور لرز پس از تزریق دارو بین چهار گروه مورد مطالعه معنی‌دار بود. بدین ترتیب که پتیدین و فنتانیل در مهار لرز از نرمال

سالمین موفق‌تر بودند اما بین دو گروه سالمین-مورفین اختلاف معنی‌داری دیده نشد. بر اساس نتایج بدست آمده پتیدین از دو داروی دیگر در مهار لرز پس از عمل موفق‌تر بوده است. *Pauca* و همکارانش^{۱۲} نیز نشان دادند که سرعت ناپدید شدن لرز در افراد تحت درمان با پتیدین دو برابر سریع‌تر از گروه کنترل بوده و ارتباطی با وزن، دمای بدن یا طول مدت بی‌هوشی نداشت و زنان سریعتر از مردان به درمان به پاسخ دادند. مورفین و فنتانیل، تأثیری بر ناپدید شدن لرز نداشتند. اما در مطالعه حاضر نشان داده شده که اثرات فنتانیل از نرمال سالمین بهتر است. این نتیجه موافق نتیجه بدست آمده از Alfonsi و همکارانش^{۱۳} می‌باشد. آنها نیز نشان دادند که پس از تجویز فنتانیل لرز به میزان معنی‌داری کاهش می‌یابد. مولفین در نهایت نتیجه گرفته‌اند اگرچه فنتانیل موجب توقف لرز پس از عمل می‌شود ولی این اثر از اثر پتیدین در کاهش لرز کمتر و طول مدت کوتاهتری دارد. در مورد مورفین نیز در یک مطالعه نشان داده شده که تزریق آن باعث کاهش لرز پس از عمل می‌شود^{۱۴} اگرچه در مطالعات ذکر شده که در مورد اثر آن بر لرز پس از عمل هنوز اطلاعات کافی در دست نیست.^۹ نتایج این مطالعه نشان داد که پتیدین به میزان معنی‌دار و قابل توجهی لرز پس از عمل را کاهش می‌دهد که مشابه نتایج سایر مطالعات است.^{۹-۳،۲} یافته جدید این مطالعه بیان می‌کند که مورفین تأثیری در کاهش لرز پس از عمل ندارد و اثر آن با نرمال سالمین مشابه است، اما فنتانیل موجب کاهش معنی‌دار شدت لرز می‌شود که لازم است تا در سایر مطالعات با حجم نمونه بیشتر این اثر مجدداً مورد بررسی قرار گیرد.

توصیه می‌شود در مطالعات بعدی اثرات جانبی این داروها مانند وقوع تهوع و استفراغ و دپرسیون تنفسی بدنال تجویز داروها که از مهمترین عوارض این داروها هستند مورد بررسی قرار گیرند.

References

1. Buggy DJ, Crossley AW. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 2000; 84: 615-28.
2. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering. Epidemiology, pathophysiology and approaches to prevention and management. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69: 438-42.
3. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs* 2001; 61: 2193-205.
4. Bhatnagar S, Saxena A, Kannan TR, Punj J, Panigrahi M, Mishra S. Tramadol for postoperative shivering: a double-blind comparison with pethidine. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29: 149-54.
5. Rosa G, Pinto G, Orsi P, de Blasi RA, Conti G, Sanita R, et al. Control of post anaesthetic shivering with nefopam hydrochloride in mildly hypothermic patients after neurosurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 90-5.
6. Grundman U, Berg K, Stamminger U, Juckenhonful S, Wilhel W. Effect of morphine and clonidine on prevention of postoperative shivering in man. *Anesthesiol Intensive Med* 1997; 32: 36-42.
7. Alfonsi P, Sessler DI, Du Manoir B, Levron JC, Le Moing JP, Chauvin M. The effects of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 43-8.
8. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2004; 99: 718-27.
9. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Pharmacological treatment of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2002; 94: 453-60.
10. Wrench IJ, Cavill G, Ward JE, Crossley AW. Comparison between alfentanil, pethidine and placebo in the treatment of post-anaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1997; 79: 541-2.
11. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Postoperative shivering in children: a review on pharmacologic prevention and treatment. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 373-83.
12. Pauca AL, Savage RT, Simpson S, Roy RC. Effect of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 138-43.
13. Alfonsi P, Hongnat JM, Lebrault C, Chauvin M. The effects of pethidine, fentanyl and lignocaine on postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1995; 50: 214-7.
14. Crossley AW. Six months of shivering in a district general hospital. *Anaesthesia* 1992; 47: 845-8.

Morphine, Pethidine and Fentanyl in postoperative shivering control: a randomized clinical trial

Hoseinkhan Z
Behzadi M*

Department of Anesthesia

Tehran University of Medical
Sciences.

Abstract

Background: Postoperative shivering is a common postoperative complication. The aim of this study was to compare the effects of morphine, pethidine and fentanyl in postoperative shivering control.

Methods: In this prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, clinical trial, we enrolled 72 adults scheduled for elective surgery under general anesthesia at Imam Khomeini Hospital in 2003. All the patients were anesthetized in the same manner. After transferring the patients to the post-anesthesia care unit, shivering was noted and, in patients with a shivering score of one or more, morphine (2.5 mg), pethidine (25 mg), fentanyl (25 µg) or normal saline (all with a volume of 10 ml) was randomly administered intravenously by a two-minute injection. A second shivering score was recorded 10 minutes later.

Results: Pethidine and fentanyl were significantly more effective than normal saline, but there was no significant difference between normal saline and morphine groups. Pethidine was more effective than two other drugs in shivering control.

Conclusions: Pethidine was significantly more effective than two other drugs. Fentanyl decreases postoperative shivering less effectively than pethidine, but morphine had no effect on postoperative shivering with an effect comparable to normal saline.

Keywords: Morphine, Pethidine, Fentanyl, Normal saline, Postoperative shivering.

*Corresponding author Depart. of
Anesthesia, Imam Khomeini
Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran.
Tel: +98-21-22296322, 66438634
Email:mehrdadbehzadi@yahoo.com