

بررسی تاثیر افزودن فنتانیل به مورفین اپیدورال در بیماران تحت توراکتومی

دکتر بدیع الزمان رادبی^۱، دکتر شهرام کریمی زندی^۱، دکتر شهیده دبیر^۱

دکتر طاهره پارسا^۱، دکتر حمیدرضا محمدی^۱

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به اهمیت ایجاد بی دردی و عوارض کمتر بعد از عمل جراحی و با توجه گزارش های متعدد و گاهی متناقض در مورد تاثیر اضافه کردن فنتانیل و به منظور مقایسه تاثیر مورفین اپیدورال با فنتانیل و بدون فنتانیل، این تحقیق روی بیماران تحت عمل توراکتومی بیمارستان مسیح دانشوری انجام گرفت.

مواد و روش ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی تعداد ۷۴ بیمار صورت پذیرفت و مسواذ منع مصرف داروها خارج گردید. در گروه شاهد مورفین ۰/۵ mg/kg و در گروه تجربی مخلوطی از آن و فنتانیل تجویز گردید. شدت درد افراد دو گروه با VERBAL PAIN SCORE اندازه گیری و نیز عوارض بعد از عمل تا ۴۸ ساعت بررسی و ثبت گردید. و یافته های آن مورد مقایسه آماری قرار گرفت.

یافته ها: از هر گروه تعداد ۷ نفر به دلایل مختلف خارج و تحقیق بسر روی ۶۰ نفر ششاهل، ۳۱ نفر در گروه مورفین و ۲۹ نفر در گروه مورفین توام با فنتانیل مورد مطالعه قرار گرفتند که به لحاظ سن و جنس با هم مشابه بودند. در گروه مورفین ۲۲ نفر (۷۶ درصد) و در گروه توام ۱۴ نفر (۴۸/۳ درصد) عوارض وجود داشت (P<۰/۰۷). این عوارض در زنان گروه شاهد ۹۲/۳ درصد و گروه مورد ۵۵/۵ درصد و مدت زمان بی دردی مازاد بر انتظار گروه مورفین ۸ ± ۴/۸ و ۹/۰۳ ± ۴/۵ ساعت بود و مدت زمان بی دردی مازاد بر انتظار گروه مورفین توام ۲ ± ۴/۸ ساعت و در گروه توام ۵ ± ۴/۵ ساعت بود (P<۰/۰۲).

نتیجه گیری و توصیه ها: اضافه کردن فنتانیل به مورفین بر حسب کاهش عوارض و طول مدت بی دردی می گردد. تحقیق بیشتر را توصیه و نیز لحاظ کردن یک گروه دیگر به عنوان گروه آزمون فقط فنتانیل را پیشنهاد می نماید.

کلمات کلیدی: فنتانیل - مورفین - توراکتومی - عوارض جانبی مورفین اپیدورال

مقدمه:

استفاده از مخدرها در فضای اپیدورال نگهداری از بیماران بعد از عمل جراحی را متحول کرده است. مخدرها سبب آنالژزی عالی و عوارض جانبی کمتری نسبت به سایر روشها دارد و به علاوه در اعمال جراحی به خصوص توراکتومی این روش بی دردی موجب بهبود قابل ملاحظه ای در عملکرد ریه به نسبت سایر روشهای قبلی دارد (۱). این روش در بیمارانی که مشکل زمینه ای ریوی دارند نمود می نماید. متدهای متفاوتی در روش اپیدورال موجود است (۱،۲،۳،۴،۵). بررسی های موجود تفاوتی بین Epidural Thoracic Epidural Morphine، Lumbar Morphine، قابل نگردیده است از این رو، مؤلفان و محققان مربوط به این نتیجه رسیده اند که تزریق اپیدورال کمتری مورفین به دلایل مختلف ارجح است و مطالعات نشان داده که فتانیل باعث کاهش عوارض در مقابل مورفین از جمله دپرسیون تنفسی و هیپوتانسیون می شود (۱). در یک تحقیق نشان دادند که فتانیل باعث ایجاد یک آنالژزی عالی پس از تزریق در اپی دورال می شود (۳) و گزارش گردید که تزریق مورفین اپی دورال و باترکیب آن با بویوکامین سبب بی دردی عالی در بیماران توراکتومی گردید (۴). و نشان دادند که بعد از ایجاد آنالژزی اپی دورال یک بیمار مبتلا به SYNDROME و HORNER شد (۷). در سال ۱۹۹۶ در مطالعه ای گزارش کردند که اضافه کردن فتانیل هیچ برتری در خصوص ایجاد آنالژزی بهتر ایجاد نمی کند و در همان سال که مقایسه مورفین به تنهایی و توام با فتانیل در اعمال جراحی شکمی، اعلام داشتند که تجویز همزمان

دو دارو باعث خطر دپرسیون تنفسی و نیز کوتاه شدن اثر بی دردی می گردد و در سال ۱۹۹۷ اعلام کردند که اضافه کردن فتانیل نه تنها شدت آنالژزی را بالا می برد بلکه زمان نیاز به دوز بعدی مخدر را نیز در بیماران گاسترکتومی افزایش می دهد. با توجه نتایج متعدد و گاهی تناقض مطالعات انجام شده مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثرات و عوارض ELM (مورفین داخل فضای اپیدورال کمتری) و ELMF (اپیدورال مورفین + فتانیل) در بیماران توراکتومی بخش جراحی مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی مسیح دانشوری انجام گرفت. در مطالعه حاضر ELM (مورفین داخل فضای اپیدورال کمتری) به عنوان پایه و ELMF (اپیدورال مورفین + فتانیل) به عنوان گروه آزمون انتخاب شده است و متغیرهای زمان بی دردی و عوارض جانبی درد و گروه مورد مطالعه قرار گرفته اند.

مواد و روشها:

در این مطالعه که یک کارآزمایی دوسوکور با انتخاب تصادفی نمونه ها و همراه با گروه شاهد (Double blind randomized controlled clinical trial) بر روی ۷۴ بیمار از بیمارانی که برای انجام عمل توراکتومی مراجعه کرده بودند انتخاب شدند بیمارانی که موارد منع مورفین و فتانیل داشته اند از مطالعه حذف شدند و باقیمانده بیماران با روش تصادفی ساده (Simple randomization) به صورت تصادفی به دو گروه شاهد و آزمون تقسیم گردیدند. زمانی که بیماران درخواست دارو ناشی از درد می کردند، به گروه شاهد (Epidural Morphine ۰/۰۵) و به گروه آزمون مخلوطی از Epidural Epidural

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۷۴ نفر انجام گرفت و ۷ نفر از هر گروه به دلایل مختلف از طرح خارج گردیده و ۶ نفر بقیه شامل تعداد ۳۱ نمونه در گروه شاهد (مورفین) و ۲۹ نمونه در گروه مورد (مورفین + فنتانیل) بودند. در گروه شاهد ۵۸/۱ درصد مرد و ۴۱/۹ درصد زن بودند. در گروه مورد، ۶۲ درصد مرد و ۳۷/۹ درصد زن بودند. با آزمون X^2 نشان داد که توزیع بیماران به لحاظ جنس در دو گروه تفاوت معنی داری از لحاظ آماری نداشته است. سن بیماران گروه شاهد برابر $۲۵/۹ \pm ۴۲/۶$ سال بود که این اختلاف نیز به لحاظ آماری معنی دار نبود. شایع ترین عوارض عمل، درد کمر در ۱۹ و خارش و احتباس ادراری به ترتیب در ۱۳ و ۱۱ نفر می باشد. در گروه مورفین به تنهایی در ۲۲ نفر (۷۱ درصد) و در گروه مورفین توام با فنتانیل، ۱۴ نفر (۴۸/۳ درصد) عوارض وجود داشته است و آمار نشان داد که این اختلاف ۲۲/۷ درصد بروز عوارض بیشتر در گروه مورد به لحاظ آماری معنی دار است ($P < ۰/۰۷$).

توزیع افراد گروهها بر حسب بروز عوارض و به تفکیک گروههای دارویی در جدول (۲) ارائه گردیده و نشان می دهد که همه این عوارض در گروه مورفین توام با فنتانیل کمتر از افراد گروه درمانی مورفین به تنهایی است.

Epidural ۰/۲۵ + mg/kg ۰/۰۵ Morphine

Morphine تجویز گردید. این دو مقدار در افراد بالاتر از ۱۲ سال برای دوز اول به همراه مقداری آب مقطر استریل رقیق می گردید، به طوری که حجم کلی به ۲۰ cc برسد. دوزهای بعدی (Incrimital) به صورت استفاده از داروی ذکر شده به همراه ۱۰ cc آب مقطر بود. در افراد کمتر از ۱۲ سال حجم رقیق شده به ترتیب در دوز اولیه و دوزهای بعدی ۱۰ cc و ۵ cc بود.

کلیه بیماران تا ۴۸ ساعت پس از قرار دادن کاتتر از نظر نحوه آنالیز و عوارض احتمالی هر ۶ ساعت یک بار کنترل شدند و تمام اطلاعات در پرسشنامه ای که به آن منظور ترتیب داده شده بود به دقت ثبت می گردید.

جهت سنجش شدت درد برای کنترل عامل (testing) به جای استفاده از تعدد آمار ارزیابی (Visual pain score) آزمون دیگر که همان (Verbal pain) است، به کار رفت.

تزریق مواد و معاینه بیماران برای بررسی نحوه آنالژی و بروز عوارض توسط یکی از دستیاران بیهوشی که از گروههای درمانی بی اطلاع بودند صورت پذیرفت.

مدت زمان بی دردی در دو گروه پس از تطابق سنی و جنسی با آزمون آماری X^2 و میزان، وجود تعداد عوارض در گروهها با آزمون (t-student) و یا دقیق فیشر مورد ارزیابی قرار گرفت.

جدول ۱- توزیع بیماران تحت عمل توراکوتومی بر حسب بروز عوارض به تفکیک گروههای دارویی

گروههای دارویی	کمر درد	خارش	احتباس ادراری	تهوع و استفراغ	گر گرفتگی	سر درد	دردهای دیگر
مورفین (n=۳)	۱۲ (۳۸/۷)	۹ (۲۹)	۶ (۱۹/۴)	۶ (۱۹/۴)	۵ (۱۶/۱)	۱ (۳/۱)	۵ (۱۶/۱)
مورفین توام با فنتانیل (n=۲۹)	۷ (۲۴/۱)	۴ (۱۳/۸)	۵ (۲۷/۲)	۳ (۱۰/۳)	۲ (۶/۹)	۱ (۳/۴)	۰ (۰)

در جنس زن درگروه مورفین ۹۲/۳ درصد و در گروه توام با فنتانیل ۵۵/۵ درصد عارضه وجود داشته و آمار دقیق فیشتر نشان داد که این اختلاف نیز به لحاظ آماری معنی دار است. ($P < ۰/۰۷$)

مدت زمان بی دردی درگروه مورفین $4/8 \pm 8$ ساعت و در گروه توام برابر $4/5 \pm 9/3$ ساعت می باشد. که یک اختلاف حدود یک ساعت (۱۲/۹ درصد) بیشتر درگروه توام بود و این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبود.

با کسر حداقل زمان مورد انتظار بی دردی برای هر دارو از مدت زمان بی دردی است مشاهده شده، مدت زمان بی دردی مازاد بر انتظار محاسبه شد. این زمان در گروه مورفین $4/8 \pm 2$ ساعت و در گروه توام $4/5 \pm 5/2$ بوده است. با آزمون آماری (t-student) تفاوت معنی داری از نظر آماری بین دو گروه مشاهده شد ($P < ۰/۰۲$).

بحث

تحقیق نشان داد بیمارانی که مورفین اپیدورال توام با فنتانیل دریافت داشته اند، مدت بی دردی آنها کمتر و عوارض نیز کمتر بوده است. زمان بی دردی در شروع انجام تحقیق در نظر قرار نداشت و فقط جهت اندازه گیری به عنوان یک متغیر مورد استفاده قرار می گرفت. به عبارت دیگر، انتظار در گروهی که از ترکیب موجود مورفین همراه با فنتانیل استفاده می کردند این بود که زمان آنالژزی کمتری نسبت به گروه مورفین داشته باشد (۹). در بررسی حاضر با توجه به نتایج بررسی مدت زمان بی دردی با آزمون به نظر می رسد که در گروه مورفین به تنهایی متوسط مدت زمان بی دردی در حدود یک ساعت کمتر از مدت زمان بی دردی در گروه

مورفین همراه با فنتانیل می باشد. اما با توجه به اهمیت کاهش مدت زمان یک ساعت در زمان بی دردی از نظر بالینی در صورتی که مطالعات با حجم نمونه بیشتر نیز این میزان تفاوت را مورد تایید قرار دهند به نظر می رسد که ماده فنتانیل توانسته است مدت زمان بی دردی را تا حدی که از نظر کاربردی مطلوب می باشد (متوسط یک ساعت) کاهش دهد. با توجه به این مساله که متوسط زمان بی دردی مطلوب برای مورفین ۶ ساعت و برای ترکیب این دو دارو در حدود ۴ ساعت بوده است، با کسر این زمان از مدت زمان بی دردی مطلوب برای هر دارو مشخص شده که در گروه مورفین به طور متوسط ۲ ساعت در گروه توام به طور متوسط ۵/۵ ساعت بیشتر می باشد. این نتایج با یافته های بعضی از مطالعات که به خصوص تزریق مداوم مورفین یا ترکیب آن با مخدرهای دیگر به صورت اپیدورال مقایسه کرده اند همخوانی داشته است (۴،۶).

عوارض جانبی مشاهده شده در گروه مورفین بیشتر از گروه مورفین و فنتانیل بوده است. از لحاظ آماری به تفکیک جز در مورد دردهای دیگر شامل رادیکولوپاتی ها و دردهای محل زخم و غیره تفاوت معنی دار آماری وجود ندارد. در این مورد نکات زیر قابل تذکر است:

۱- با توجه به این که عمل جراحی توراکتومی بسیار محدود است و انجام این تعداد حدود ۱۴ ماه به طول انجامیده و محدودیت بیمارستانی و پراکندگی تعداد نمونه و مدت زمان انجام تحقیق یک تعادل مطلوب به وجود آورد.

۲- همان گونه که در نتایج آمده و با عنایت به مسایل اخلاقی به علت این که بتوان از عوارض هر دو چه گروه شاهد و یا مورد کاسته شود

مورد بررسی تا حد زیادی نشان دهنده بررسی اضافه کردن فنتانیل به مورفین است اما برای کسب نتیجه قطعی و دقیق آمار باید منتظر مطالعات با حجم نمونه بالاتر و توان آماری بیشتر بود.

۳- گروهی دیگر به عنوان گروه آزمون که در آن فقط از ترکیب فنتانیل استفاده شود مورد بررسی قرار گیرد تا مشخص شود که آیا تمام محاسن انجام تحقیق مربوط به فنتانیل بوده است یا خیر؟

تشکر و قدردانی

در پایان لازم است از زحمات بی دریغ مسئولان مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیمارهای ریوی، همکاران بخش جراحی و بیهوشی که در انجام این پروژه همکاری بی دریغی داشتند، به ویژه خانم منیره السادات دوستعلی که در تدوین و نگارش این مطالعه، نهایت دقت و لطف را داشته اند کمال تشکر و قدردانی به عمل آید.

مجبور به استفاده از دوز 0.05 mg/kg برای مورفین در گروه مورفین و 0.025 mg/kg مورفین در گروه توام بودیم و چه بسا اگر مقادیر مورد استفاده در کتب معتبر که 0.09 mg/kg برای مورفین را پیشنهاد کرده بودند. تعداد عوارض به نحو چشمگیری افزایش پیدا کرده و حد تفکیک آنها از لحاظ آماری میسرتر می شد.

در گروه مورفین، عوارض جانبی به میزان ۷۱ درصد و در گروه توام ۵۵/۵ درصد بوده اند. از طرفی، سیر نزولی در زمینه فراوانی تعداد عوارض در هر گروه موجود است، یعنی تعداد بیمارانی که پنج عارضه دارند در هر گروه از بیمارانی که یک عارضه دارند در هر دو گروه کمتر می باشد.

میزان کاهش عوارض در گروه توام در خانمها از لحاظ آماری معنی دار بوده که نشان دهنده کارایی بیشتر این روش در زمینه کاهش عوارض در خانمها. همچنین در زمینه مدت زمان بی دردی و تفاوت بین مدت زمان بی دردی مطلوب و مشاهده شده نیز تفاوت بین دو گروه معنی دار است. در نهایت، می توان گفت اگر چه در مطالعه حاضر شواهد بالینی و نتایج حاصل در دو گروه

References:

- 1- Fromme GA, Steidl LJ, Danielson MT. Comparison of lumbar and thoracic epidural morphine for relief of post thoracotomy pain. *Anesth Analg*. 1985; 64: 454-455.
- 2- Swanson JD, Hullanar RM, Bready RJ, Leives D.A comparison of patient controlled epidural analgesia with sufentanil by lumbar versus thoracic route after thoracotomy. *Anesth Analg*. 1994; 78: 215-218.
- 3- Coe A, Sarginson R, Smih MW, Donnily RJ, Russell GN. Pain following thoracotomy. *Anaesthesia*. 1991, 46:918- 921.
- 4- Locas WG, Ellaz N. Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy, *Anaesthesia* ;67:5.
- 5- Miller, R.D, *Anesthesia*, 5th ed. Churchill Living Stone: 2000.

- 6- Nonacher ID, Paes ML, Javolson L. Epidural analgesia following thoracic surgery. *Anaesthesia*. 1983; 38: 546-551
- 7- Nabil ML, Elbaz L, Faber LP. Continuous epidural infusion of Morphine for treatment of pain after thoracic surgery. *Anesth annal*. 1984; 63:75.
- 8- Hered RW, Cumming RJ, Helffrich R. Persistent horner's syndrome after spinal infusion and epidural analgesi. *Spine* 1998; 23(3): 387-390.
- 9- Ready LB. Regional analgesia with intraspinal opioids. 2nd ed. 1990.