

The Comparative Study of Efficacy and Adverse Effects of Fentanyl, Sufentanil and Alfentanil in Patients Undergoing ESWL



Hooshang Babolhavaejee, M.D.

Afshin Farhanchi, M.D.

Maryam Davoudi, M.D.

Roham Shahbazi, G.P.



ABSTRACT

Background: Despite of ESWL that is non invasive method for treatment of renal stone, energy that is released in enter area causes pain which is out of tolerance threshold and needs analgesic drugs. We decided to compare efficacy and adverse effects of three new generation of opioids including Fentanyl, Sufentanil and Alfentanil in patients undergoing ESWL.

Material & Methods: This study was a double blind clinical trial and was done on 90 patients under ESWL, were accidentally divided in three equal groups to evaluate efficacy and adverse effects of three drugs. In first group Fentanyl 1 μ g/kg, in second group Sufentanil 0.15 μ g/kg and in third group Alfentanil 5 μ g/kg was given IV, 3 minutes before beginning of ESWL. Additive doses were given on the requisition of patients. We analyzed our data by SPSS 9.01 software and statistical tests.

Results: Analyzing data shows no difference among 3 groups in demographic characteristics. In review point of efficacy, the use of intermittent doses of Fentanyl was dramatically less than Alfentanil (2.6 v.s 3.3) ($p=0.047$). Average doses of Sufentanil was less than Alfentanil (6.5 v.s 8.3) ($p=0.049$). Visual analogue scale (VAS) in fentanyl and sufentanil groups was lesser than Alfentanil group (3.4 v.s 4.7) ($p=0.03$). Adverse effects including changes in systolic and diastolic blood pressure and heart rate and SPO_2 , incidence of nausea, vomiting and shivering had no significant difference between the groups.

Conclusion: Based on the results of this study we recommend using Fentanyl and Sufentanil in patients undergoing ESWL.

Key words: Alfentanil, Analgesia, Fentanyl, Lithoripsy, Sufentanil

بررسی مقایسه‌ای اثربخشی و عوارض داروهای مخدر فنتانیل، سوفنتانیل و آلفنتانیل در بیماران تحت سنگ‌شکنی با امواج شوکی خارج اندامی

دکتر هوشنگ باب‌الحوائجی

استاد‌یار گروه اورولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

دکتر افشین فرهانچی

استاد‌یار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

دکتر مریم داودی

استاد‌یار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

دکتر رهام شهبازی

دکترای حرفه‌ای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان



سابقه و هدف: با وجود کاربرد روش غیر تهاجمی سنگ‌شکنی با امواج خارج اندامی (ESWL)^۱ در درمان سنگ‌های ادراری، آزاد شدن انرژی در محل ورود امواج باعث ایجاد دردی می‌شود که خارج از آستانه تحمل است و نیاز به داروهای مسکن دارد. در این مطالعه بر آن شدید تا اثرات و عوارض سه مخدر نسل جدید یعنی فنتانیل، سوفنتانیل و آلفنتانیل را برای تسکین درد در ESWL مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی سه گروه ۳۰ نفری از بیماران کاندیدای ESWL انجام شد و اثرات و عوارض سه داروی مزبور مورد مقایسه قرار گرفت. در گروه اول داروی فنتانیل با دوز ۱ میکروگرم / کیلوگرم، در گروه دوم سوفنتانیل با دوز ۰/۱۵ میکروگرم / کیلوگرم، و در گروه سوم آلفنتانیل با دوز ۵ میکروگرم / کیلوگرم سه دقیقه قبل از شروع ESWL به صورت وریدی تجویز شد. دوزهای بعدی با همین مقدار براساس درخواست بیمار تجویز گردید. اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS 9.01 و با کمک آزمون‌های آماری تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: در آنالیز اطلاعات خصوصیات دموگرافیک شامل سن و وزن بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت. از نظر اثربخشی، تعداد دفعات مصرف فنتانیل به طور معنی‌داری کمتر از آلفنتانیل بود (۲/۶ دفعه در برابر ۳/۳ دفعه) ($p=0/047$). از لحاظ میانگین مقدار مخدر دریافتی نیز مقدار سوفنتانیل به طور معنی‌داری کمتر از آلفنتانیل بود (۶/۵ میلی‌لیتر در مقابل ۸/۳ میلی‌لیتر) ($p=0/049$). معیار بصری سنجش درد (VAS)^۲ نیز در گروه‌های فنتانیل و سوفنتانیل به مراتب کمتر از آلفنتانیل بود (۳/۴ در برابر ۴/۷) ($p=0/03$). در مورد بروز عوارض شامل تغییرات فشار خون و ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی و بروز تهوع و استفراغ و لرز در سه گروه تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه حاکی از آن است که با توجه به اثربخشی بهتر فنتانیل و سوفنتانیل نسبت به آلفنتانیل دو داروی ذکر شده در بیماران تحت ESWL داروهای مناسب‌تری نسبت به آلفنتانیل محسوب می‌شوند.

کل واژه‌گان: آلفنتانیل، بی‌دردی، سنگ‌شکنی، سوفنتانیل، فنتانیل

مقدمه

سنگ‌های ادراری تجمعاتی پلی‌کریستالی هستند که از ترکیب مقادیر مختلف کریستالوئید و ماتریکس آلی تشکیل شده‌اند. درمان‌های متعدد شامل درمان انتظاری یا تحت نظر گرفتن محافظه کارانه، درمان‌های غیر جراحی

مانند ESWL، PCNL (سنگ‌شکنی و خارج کردن از راه

پوست)^۳ و TUL (سنگ‌شکنی و خارج کردن از طریق

1. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
2. Visual Analogue Scale
3. Percutaneous Nephrostomy Lithotripsy

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور ۹۰ بیمار مبتلا به سنگ کلیه و کاندید ESWL مراجعه کننده به بخش ارولوژی بیمارستان اکباتان همدان در سال ۱۳۸۱ به صورت نمونه گیری در دسترس و تصادفی در سه گروه دارویی قرار گرفتند. بیماران مبتلا به اعتیاد به مواد مخدر و بیماران با مصرف مزمن مسکن از مطالعه حذف شدند. اطلاعات مورد نظر از طریق پرسشنامه ثبت شد. در گروه اول فنتانیل با دوز ۱ میکروگرم / کیلوگرم و در گروه دو سوفتانیل با دوز ۰/۱۵ میکروگرم / کیلوگرم و در گروه سوم آلفنتانیل با دوز ۵ میکروگرم / کیلوگرم، سه دقیقه قبل از شروع ESWL به صورت وریدی تزریق شد.^(۷) دوزهای بعدی داروها بر اساس درخواست بیماران تجویز می شد. امتیازبندی معیار بصری سنجش درد و تعداد دفعات تزریق دارو و مقدار کلی مسکن تزریق شده در هر بیمار ثبت می گردید. عوارض مربوط به داروها شامل کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی و نیز بروز تهوع و استفراغ و لرز در پرسشنامه ثبت شد. اطلاعات توسط نرم افزار آماری SPSS 9.01 تحت آنالیز قرار گرفت و برحسب نیاز از آزمون‌های آنووا،^۳ کای اسکوار،^۴ ال.اس.دی^۵ و اچ.اس.دی توکی^۶ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد و در تمام موارد $p < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

1. Transurethral Lithotripsy

۲. دوز مخدرها براساس قدرت آنها تنظیم شده است، بدین ترتیب که اگر قدرت مورفین را به عنوان استاندارد ۱ در نظر بگیریم قدرت آلفنتانیل، ۲۵ و فنتانیل ۱۰۰ و سوفتانیل ۵۰۰-۱۰۰۰ خواهد بود. بنابراین اگر دوز آنالژزیک فنتانیل ۱ میکروگرم / کیلوگرم باشد دوز سوفتانیل حدود $\frac{1}{5}$ تا $\frac{1}{10}$ و دوز آلفنتانیل حدود ۵ برابر آن خواهد بود.

3. ANOVA

4. Chi square

5. Tukey LSD

6. Tukey HSD

پیشابراه^۱ و نیز اقدامات جراحی انجام می شوند.^(۱) ESWL یک روش برای درمان سنگ‌های کلیوی است که به دلیل غیرتهاجمی بودن و استفاده آسان از آن به طور رایج به کار می رود^(۲) و علاوه بر موفقیت در درمان سنگ‌های کلیوی باعث کاهش مرگ و میر و طول مدت بستری و نیاز به بیهوشی شده است.^(۳) در حین انجام ESWL درد ایجاد می شود که این درد در پوست ناحیه‌ای که شوک وارد می شود و در بافت اطراف سنگ متمرکز بوده و به احتمال زیاد مربوط به آزاد شدن انرژی است.^(۴) به طور کلی روش‌های ایجاد بی‌دردی شامل بیهوشی عمومی، بی‌حسی اپیدورال و اسپینال، تزریق وریدی مسکن‌ها و بی‌حسی موضعی است. بر اثر مشکلات مربوط به روش‌های مختلف در حال حاضر از آنالژزی داخل وریدی توسط متخصص بیهوشی بیشتر استفاده می شود که هم آسان و سریع است و هم عوارض کمتری دارد.^(۵) ابتدا از مخدرهای ضعیف مثل مورفین، پتیدین و بوپرنورفین استفاده می شد تا اینکه نسل جدید مخدرها مثل فنتانیل، سوفتانیل و آلفنتانیل وارد شد که اثرات به مراتب قوی‌تری دارند. گاهی این مخدرها در ترکیب با میدازولام و پروپوفول نیز استفاده می شوند. بهترین دارو باید توزیع محدود و میزان کلیرانس سریع و نیمه عمر کوتاه داشته باشد.^(۶) در کتب مرجع، موارد استفاده این داروها در ESWL بیان شده ولی منابع مورد اشاره هیچ ارجحیتی بین آنها قائل نشده‌اند؛ در صورتی که میزان اثربخشی، طول مدت اثر، عوارض و نیز قیمت این داروها با هم متفاوت است. با توجه به اینکه در مشاهدات تجربی تا حدودی این تفاوت‌ها مشهود است لازم است که مطالعات دقیقی برای تعیین بهترین داروی مخدر برای ESWL صورت گیرد تا حداکثر فایده و بالاترین رضایت برای بیماران فراهم آید و این مطالعه نیز در راستای همین هدف انجام گرفت.

Archive of SID

تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت. براساس آزمون آماری میانگین مقدار مسکن تزریق شده در گروه سوفتانیل کمتر از آلفتانیل بود ($p=0/047$) (جدول ۲). طبق داده‌های جدول ۳ شاخص بصری سنجش درد در گروه فتانیل و سوفتانیل کمتر از گروه آلفتانیل بود ($p=0/03$). از نظر تغییرات اشباع اکسیژن شریانی، تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب و نیز بروز تهوع و استفراغ و لرز که از عوارض مورد انتظار مخدرها هستند، در سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت.

یافته‌ها

در این مطالعه مشخصات جمعیتی گروه‌های مورد مطالعه شامل سن و وزن مورد مقایسه قرار گرفت و در این متغیرها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱). در سه گروه درمانی مورد مطالعه از نظر دفعات تزریق مسکن بین گروه فتانیل و گروه آلفتانیل تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده شد؛ بدین صورت که میانگین دفعات تزریق در گروه فتانیل کمتر از گروه آلفتانیل بود ($p=0/049$) (جدول ۲). از لحاظ زمان بی‌دردی (فاصله تزریق اول و دوم دارو) بین سه گروه درمانی مورد مطالعه

جدول شماره ۱: مقایسه مشخصات پایه بیماران در ۳ گروه مورد مطالعه

مشخصات / گروه	تعداد	سن (سال) (میانگین \pm انحراف معیار)	وزن (کیلوگرم) (میانگین \pm انحراف معیار)
فتانیل	۳۰	۴۱/۱ \pm ۲/۳	۶۸ \pm ۲/۶
سوفتانیل	۳۰	۳۷/۳ \pm ۲/۵	۶۲/۲ \pm ۲/۳
آلفتانیل	۳۰	۳۹/۴ \pm ۲/۳	۶۶/۵ \pm ۲/۳
p value		۰/۵۴۷	۰/۲۴۷

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد دفعات تزریق دارو و مقدار دریافتی دارو در بیماران مورد مطالعه

دارو / گروه	دفعات تزریق (میانگین \pm انحراف معیار)	دوز دریافتی (میلی لیتر) (میانگین \pm انحراف معیار)
فتانیل	۲/۶ \pm ۰/۱۸	۷/۱ \pm ۰/۵۲
سوفتانیل	۲/۸ \pm ۰/۲۵	۶/۵ \pm ۰/۵
آلفتانیل	۳/۳ \pm ۰/۲۳	۸/۳ \pm ۰/۶
ارزش p	۰/۰۴۷	۰/۰۴۹

جدول شماره ۳: مقایسه میانگین و انحراف معیار، مقیاس سنجش بصری درد در بیماران مورد مطالعه

ارزش P	مقیاس آماری	مقیاس بصری سنجش درد	معیار / گروه
۰/۰۳	۶/۳۹	۳/۴۷±۰/۲۹	فنتانیل
۰/۰۳	۶/۳۹	۳/۴±۰/۲۴	سوفنتانیل
۰/۰۳	۶/۳۹	۴/۷±۰/۳۵	آلفنتانیل

بحث

شاخص‌های اصلی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت شامل اثربخشی و عوارض مربوط به داروهای مورد استفاده بود. در قسمت اثربخشی میانگین تعداد دفعات تزریق و میانگین مقدار تزریقی دارو بررسی شد. البته برابرسازی قدرت داروها انجام شده بود و باید مشخص می‌شد نیاز به مصرف کدام دارو کمتر است. همان‌طور که در قسمت نتایج مشخص شده است در مورد تعداد دفعات تزریق دارو بین گروه فنتانیل و آلفنتانیل، و در مورد میانگین مقدار تزریقی دارو بین گروه سوفنتانیل و آلفنتانیل تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده شد؛ بدین صورت که تعداد دفعات تزریق دارو در گروه فنتانیل کمتر از آلفنتانیل و میانگین مقدار تزریق دارو در گروه سوفنتانیل کمتر از آلفنتانیل بود.

مورد دیگر بررسی معیار بصری سنجش درد بود که به شیوه خط کش ده واحدی اندازه‌گیری شد و همان‌طور که در قسمت نتایج مشخص است در گروه‌های فنتانیل و سوفنتانیل کمتر از گروه آلفنتانیل بود و این، نشانه رضایت‌مندی بیشتر در گروه‌های فنتانیل و سوفنتانیل نسبت به آلفنتانیل است. پس در بررسی شاخص‌های ذکر شده ارجحیت فنتانیل و سوفنتانیل نسبت به آلفنتانیل به

اثبات می‌رسد؛ زیرا آلفنتانیل از لحاظ دفعات تزریق دارو و میانگین مقدار تزریق شده و نیز از لحاظ معیار بصری سنجش درد نسبت به دو داروی دیگر در سطح نامطلوب-تری قرار دارد. در این راستا بین داروهای فنتانیل و سوفنتانیل تفاوت آماری معنی‌دار دیده نشد. چنانچه در مطالعه بورمایستر^۱ و همکاران نیز استفاده از داروی جدید رمی فنتانیل به تنهایی بر ترکیب فنتانیل - پروپوفول، در مورد ریکاوری سریع‌تر و ترخیص بعد از ESWL برتری نداشته است.^(۸) همچنین در مقایسه اثر فنتانیل با کتورولاک و ریدی، هر دو در ترکیب با میدازولام آنستزی عالی برای ESWL ایجاد کرده‌اند.^(۹) در مطالعه‌ای که توسط چیا^۲ و همکاران در تایوان انجام شد و به بررسی اثرات فنتانیل، ترامادول و تنوکسیکام پرداخته شد نتیجه این بود که تنوکسیکام کیفیت آنالژزی بهتر و عوارض کمتری را نسبت به دو گروه دیگر داشته است.^(۱۰)

در مطالعه دیگری که توسط چین^۳ و همکاران انجام شد در مقایسه آلفنتانیل با پتدین نتیجه این بود که آلفنتانیل باعث شد تا بیماران تحمل درد و پذیرش بالاتری داشته

1. Burmeister
2. Chia YY
3. Chin CH

می‌تواند انتخاب بهتری باشد.

پیشنهادها

- ۱- در ESWL استفاده از فنتانیل به عنوان انتخاب اول و سوفنتانیل به عنوان انتخاب دوم پیشنهاد می‌شود.
- ۲- برای تفکیک دقیق‌تر اثرات فنتانیل و سوفنتانیل در بیماران ESWL یک مطالعه با تعداد نمونه بیشتر توصیه می‌شود.

باشند و نیز مؤلفان مقاله استفاده از آلفنتانیل را پیشنهاد کردند.^(۱۱) در مطالعه دیگری که توسط اویرام^۱ انجام شد اثرات پروپوفول و آلفنتانیل با میدازولام و آلفنتانیل مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه یافته نشد.^(۱۲) اما روش ترکیب سوفنتانیل با کلونیدین و لیدوکائین آنالژزی طولانی و مؤثری در بیماران تحت ESWL ایجاد کرده است.^(۱۳)

در بررسی عوارض مربوط به سه داروی مورد مطالعه شاخص‌های مورد بررسی شامل تغییرات درصد اشباع اکسیژن شریانی، تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و تغییرات ضربان قلب بود که همگی دچار کاهش شده ولی در این کاهش در بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشته است. اولین شاخص کیفی مورد بررسی در مطالعه مربوط به تهوع بود که با توجه به مطالعه چین حدود ۲۰-۱۵٪ گزارش شده بود^(۱۱) و در این مطالعه به طور میانگین حدود ۱۲٪ اتفاق افتاد و در سه گروه اختلافی مشاهده نشد. در مورد استفراغ هم تفاوت آماری معنی‌دار بین سه گروه مشاهده نشد. شاخص آخر مربوط به لرز است که به طور کلی در ۶/۷٪ موارد دیده شد که در سه گروه تفاوتی نداشت. موضوع هزینه و اینکه کدام دارو از لحاظ اقتصادی برای بیمار مقرون به صرفه‌تر است نیز از موارد مهم است. براساس بررسی به عمل آمده هزینه داروی فنتانیل به مراتب کمتر از دو داروی دیگر و داروی آلفنتانیل از همه گران‌تر است، پس مقرون به صرفه‌ترین دارو فنتانیل خواهد بود.

نتیجه‌گیری

به طور کلی می‌توان گفت که برای ایجاد بی‌دردی در ESWL دو داروی فنتانیل و سوفنتانیل مناسب‌تر از آلفنتانیل هستند و با در نظر گرفتن قیمت نیز، فنتانیل ارجحیت دارد و

1. Uyram

REFERENCES

1. **Tanagho, E.A., McAninch, J.W. Smith's general urology.** 15th ed. New York: Auchland Bogota, 2000.
2. **Putman, S.S., Hamilton, B.D., Johnson, D.B. The use of shock wave lithotripsy for renal calculi.** *Curr Opin Urol* 2004 Mar; 14 (2): 117-21
3. **Martin, J.A., Garcia, J., Castro, S., Rosudo, E., Diaz A. Measuring the degree of patient satisfaction treated at an extra corporeal lithotripsy unit.** *Arch Esp Urol* 2003 Dec; 56 (10): 1117-5, Dis ussion 1126.
4. **Barash, P.G., Cullen, B.F., Stoelting, R.K. Clinical anesthesia.** 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997: 964.
5. **Miller, R.D. Anesthesia.** 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2195-2197.
6. **Longhecker, D.E., Tinker, J.H., Morgan, E.G. Principle and practice of anesthesiology.** 2nd ed. Missouri: Mosby, 1998.
7. **Jeanine P. Wiener - Kronish, Michael A. Gropper. Conscious sedation.** Philadelphia: Hanley & Belfas Inc, 2001; 10-13.
8. **Burmesiter, M.A., Brauer, P., Wintruff, M., Graefen, M., Blanc, I., Standl, T.G. A comparison of anesthetic techniques for shockwave lithotripsy: the use of a remifentanil infusion alone compared to intermittent fentanil boluses combined with a low dose profofol infusion.** *Anaesthesia* 2002 Sep; 57 (9): 877-81.
9. **Yang, C.P., Cherng, C.H., Wang, C.S., Hos, T. Effects of intravenous ketovlac and fentanyl combined with midozlam on analgesia and side effects during extracorporeal shockwave lithotripsy.** *Acta Anaesthesiol Sin* 2002 Mar; 40 (1): 9-12.
10. **Kanazi, G.E., Tran, S.B., Rizk, L., Baraka, A. Multi model spinal anesthesia.** *Middle East J Anesthesiol* 2003 Jun; 17 (2): 256-73.