



Comparison of the effects of pethidine and buprenorphine in preventing post-operative shivering

Tahere Parsa, M.D.

Shide Dabir, M.D.

Badi-al-zaman Radpay, M.D.

ABSTRACT

Background: Postanesthesia shivering is an unpleasant postoperative complication that may cause morbidity. Pharmacological control is an effective method in treatment and prevention of postoperative shivering. Furthermore, pethidine prevents or manages shivering far better than equianalgesic doses of the opioids. However, buprenorphine is an opioid with similar in structure to morphine but approximately 33 times more potent.

Material and Methods: In this study the effect of buprenorphine is evaluated. This randomized double blind clinical trial was designed to compare the efficacy of buprenorphine and pethidine in prevention of post anesthesia shivering. 60 ASA grade 1-2 patients undergoing general anesthesia for elective cesarean section were entered into the study. Patients received either buprenorphine 3 mg/kg (n=30) or pethidine 0.5 mg/kg (n=30) intravenously 30 mins before the end of surgery. Pulse rate and blood pressure were measured 15 mins after injection. Occurrence of shivering was evaluated during one hour in recovery room. Also, pain intensity was assessed by using visual analog scale (VAS; 0-5).

Results: Shivering was significantly reduced in pethidine group (5 of 30 versus 13 of 30, $p < 0.05$). Visual pain score in both groups were similar. There were no differences between two groups in hemodynamic responses.

Conclusion: Despite of similar pain control, pethidine is more effective than buprenorphine in prevention of post anesthesia shivering.

Key words: Postanesthesia shivering, Buprenorphine, Pethidine, Cesarean section

مقایسه اثر پتیدین و بوپرنورفین وریدی در پیشگیری از لرز پس از بیهوشی

دکتر طاهره پارسا

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی -

بیمارستان مسیح دانشوری

دکتر شیده دبیر

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی -

بیمارستان مسیح دانشوری

دکتر بدیع الزمان رادپی

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی -

بیمارستان مسیح دانشوری

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات موجود نشان داده‌اند که پتیدین در مقایسه با سایر داروهای مخدر تأثیر بیشتری در کنترل و پیشگیری از لرز پس از بیهوشی دارد. از طرف دیگر بوپرنورفین^۱ داروی مخدری است که ساختمانی شبیه به مرفین دارد و ۳۳ بار قوی‌تر از مرفین است. در این مطالعه اثر ضد لرز بوپرنورفین مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این کار آزمایی دوسوکور و تصادفی اثر این دو داروی مخدر را در پیشگیری از بروز لرز پس از بیهوشی عمومی بررسی و با یکدیگر مقایسه شده است. این مطالعه بر روی ۶۰ بیمار خانم کلاس ۱ و ASA ۲^۲ که تحت عمل سزارین انتخابی قرار گرفتند، انجام شد. نیم ساعت قبل از پایان بیهوشی بیماران (تعداد= ۳۰) در گروه پتیدین (P) ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم پتیدین وریدی و بیماران (تعداد= ۳۰) در گروه بوپرنورفین (B) ۲ میکروگرم / کیلوگرم بوپرنورفین وریدی دریافت کردند. ۱۵ دقیقه پس از تزریق، کلیه بیماران از نظر تغییرات همودینامیک (فشار خون و ضربان قلب) بررسی شدند. پس از ورود به اتاق ریکاوری بیماران از نظر لرز و درد ارزیابی شدند.

یافته‌ها: تغییرات همودینامیک و درد پس از عمل بین دو گروه با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشت. با اینکه دوز بوپرنورفین ۲ برابر دوز پتیدین بود وقوع لرز در گروه پتیدین به طور معنی‌داری کمتر از گروه بوپرنورفین بود (۵ نفر در گروه پتیدین و ۱۲ نفر در گروه بوپرنورفین).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصله نشان داد که پتیدین در مقایسه با بوپرنورفین در پیشگیری از لرز پس از بیهوشی مؤثرتر است، در حالی که اثرات ضد درد و پاسخ‌های همودینامیک با این دو دارو مشابه است.

کل واژگان: لرز پس از بیهوشی عمومی، بوپرنورفین، پتیدین، سزارین

مقدمه

لرز یکی از عوارض ناخوشایند بیهوشی است که در صورت عدم درمان می‌تواند دقایق یا ساعت‌های متمادی پس از عمل ادامه یابد. درمان یا پیشگیری از لرز پس از بیهوشی نه تنها باعث ایجاد راحتی بیمار می‌شود بلکه عوارضی چون افزایش مصرف اکسیژن و افزایش برون‌ده قلبی را که بخصوص در بیماران قلبی می‌توانند مشکل‌ساز باشند نیز کاهش می‌دهد.^(۱) به همین دلیل درمان لرز به اندازه درمان درد پس از عمل اهمیت دارد.^(۲،۳) داروهای

مخدر از دسته داروهای هستند که به صورت گسترده در بیهوشی و در مواردی دیگر چون تسکین درد مورد استفاده قرار می‌گیرند. از این گروه داروها در درمان لرز پس از بیهوشی نیز استفاده می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند که اثر ضد لرز داروهای مخدر ناشی از مهار سیستم کنترل‌کننده درجه حرارت بدن توسط این داروها است.^(۴، ۵، ۶) پتیدین در دوزهای ۵۰-۲۵ میلی‌گرم

1. Bupernorphine

2. American Society of Anesthesiologists

قبل از پایان بیهوشی تعداد ضربان قلب (HR) و فشار خون (BP) بیماران ثبت گردید. آنگاه در گروه P، ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم پتیدین وریدی و در گروه B، ۰/۳ میلی‌گرم / کیلوگرم بوپرنورفین وریدی توسط پرسنل بیهوشی که در ارزیابی بیماران دخالتی نداشتند، تزریق گردید. دوز پتیدین وریدی براساس مطالعات موجود در ارتباط با دوز مؤثر پتیدین در درمان لرز انتخاب شد.^(۶،۹) براساس محاسبه دوز ۱/۵ میکروگرم بوپرنورفین معادل ۰/۵ میلی‌گرم پتیدین است.^(۹) در این مطالعه اثرات دوز ۳ میکروگرم بوپرنورفین در درمان لرز پس از بیهوشی مورد استفاده قرار گرفت.

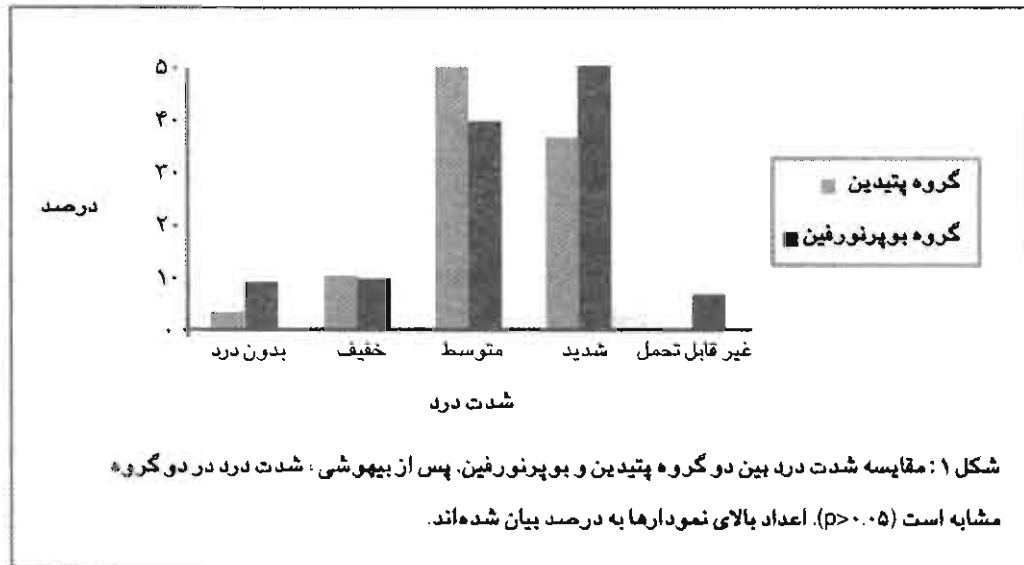
۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو ضربان قلب و فشار خون و مجدداً ثبت می‌شد. تغییرات ضربان قلب و فشار خون در سه تقسیم‌بندی (۱: >۲۰ درصد، ۲: ۲۰-۳۰ درصد، ۳: >۳۰ درصد) قرار داده شد. در پایان در حالت کاملاً بیدار لوله تراشه بیماران خارج شده و آنها به اتاق بهبود^۵ منتقل می‌شدند. در پایان عمل همه بیماران با یک پتو پوشانده می‌شدند و بعد از ورود به ریکاوری بروز لرز یا عدم بروز آن با درجه‌بندی ۱-۴ (۱: لرز ندارد، ۲: لرز خفیف، انقباض عضلانی بسیار خفیف در صورت و گردن، ۳: لرز متوسط، لرزش واضح در سر و گردن و شانه و یا اندام‌ها، ۴: لرز شدید، تکان‌های واضح در سرتاسر بدن) در بیماران دوگروه ارزیابی و ثبت گردید. همزمان در ریکاوری میزان درد هر بیمار با استفاده از معیار بصری سنجش درد^۶ با درجه‌بندی ۰-۵ (۰: بدون درد، ۵: شدیدترین درد قابل تصور) اندازه‌گیری شد. کلیه

مؤثرترین داروی مخدر شناخته شده در پیشگیری و درمان لرز است.^(۴) سایر داروهای مخدر از قبیل مرفین، فنتانیل،^۱ آلفنتانیل^۲ در مقایسه با پتیدین تأثیر کمتری در درمان لرز دارند.^(۷،۸) بوپرنورفین داروی مخدر آگونیست^۳ نسبی‌گیرنده مخدری مو ۳۳ بار قوی‌تر از مرفین بوده ولی عارضه اختلال تنفسی آن کمتر از مرفین است.^(۴،۹) از آنجاکه در مورد اثرات ضد لرز بوپرنورفین مطالعه منتشر شده‌ای یافت نشد در این مطالعه بالینی دو سوکور اثر این دو داروی مخدر در پیشگیری از لرز پس از بیهوشی عمومی با یکدیگر مقایسه گردید. در عین حال، اثرات ضد درد و تغییرات همودینامیک دوز تجویز شده در این دو دارو نیز بررسی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی، تصادفی، آینده‌نگر و دوسوکور است. انجام این تحقیق به تأیید کمیته اخلاقی بیمارستان رسید و قبل از عمل از همه بیماران رضایت‌نامه اخذ گردید. تعداد ۶۰ بیمار کلاس ۱ و ۲ ASA بین سنین ۴۰-۱۸ سال که تحت عمل جراحی سزارین انتخابی و بدون عارضه با بیهوشی عمومی قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. این بیماران از قبل از عمل به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره پتیدین (P) و بوپرنورفین (B) تقسیم شدند. درجه حرارت متوسط اتاق‌های عمل در تمام طول مطالعه با یک درجه حرارت سنج دیواری ثبت می‌شد. قبل از شروع بیهوشی، در ابتدا پایش استاندارد برای بیماران برقرار شد. القای وریدی بیهوشی با سدیم تیوپنتانل ۴ میلی‌گرم / کیلوگرم و ساکسینیل کولین ۱ میلی‌گرم / کیلوگرم انجام گرفت. سپس از هالوتان ۰/۵٪ بلافاصله و فنتانیل ۲ میکروگرم / کیلوگرم و آتراکوریوم^۴ بعد از تولد نوزاد برای نگهداری بیهوشی استفاده گردید. مایعات وریدی با درجه حرارت اتاق داده شد. ۳۰ دقیقه

1. Fentanyl
2. Alfentanyl
3. Agonist
4. Atracurium
5. Recovery Room
6. visual analogue scale (VAS)



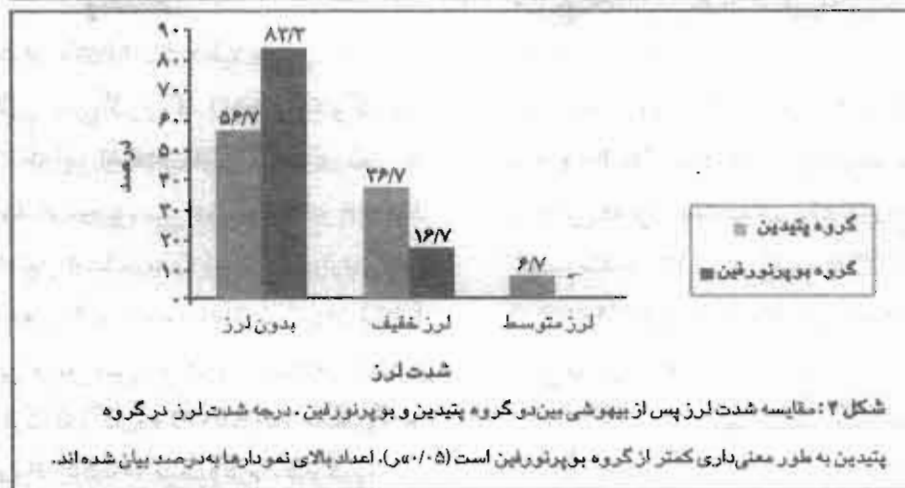
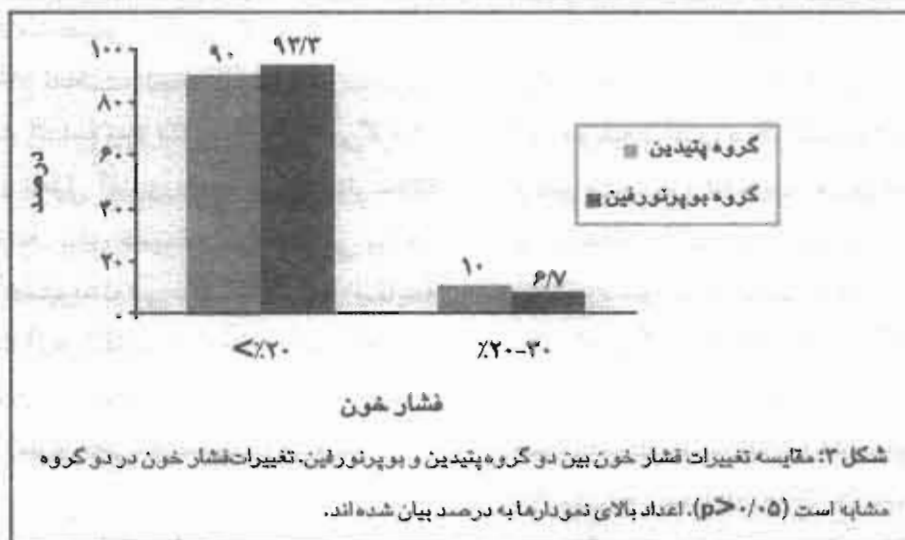
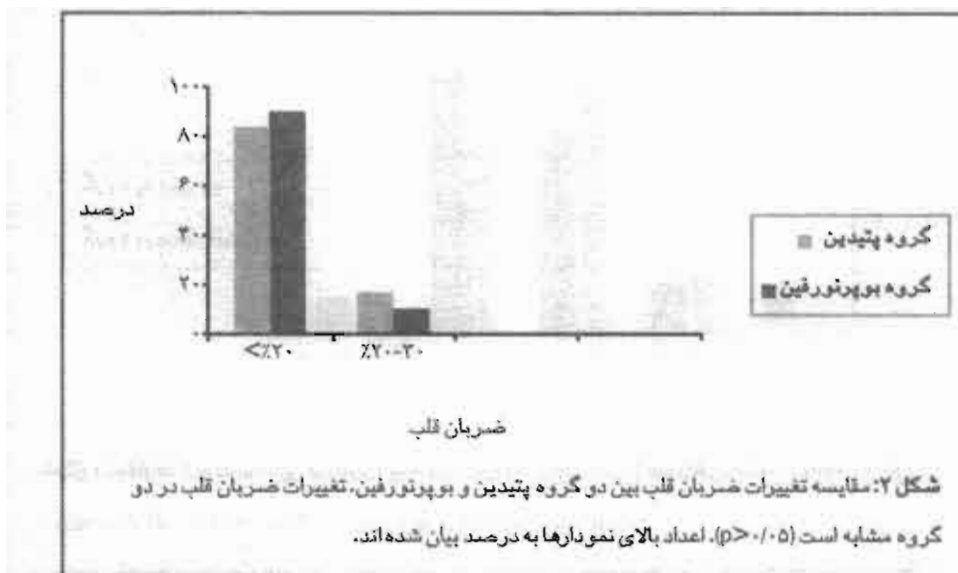
برای مقایسه شدت درد بین بیماران دو گروه B و P، افرادی که درد شدید و غیر قابل تحمل داشتند در یک گروه و بقیه در گروه دیگر تقسیم‌بندی شدند. بین دو گروه از نظر شدت درد اختلاف آماری معنی‌داری دیده نشد، بدان معنا که ۱۹ بیمار در گروه B و ۱۴ بیمار در گروه P میزان درد متوسط یا خفیف داشتند یا بدون درد بودند در حالی که در گروه B، ۱۱ بیمار و در گروه P، ۱۶ بیمار درد شدید یا غیر قابل تحمل داشتند (شکل ۱). تغییرات همودینامیک (ضربان قلب و فشار خون) نیز در دو گروه B و P مشابه بود ($p > 0.05$). لازم به ذکر است که در هیچ‌یک از بیماران تغییرات بالای ۳۰٪ ایجاد نشد (شکل‌های ۲ و ۳). مقایسه بروز لرز بین دو گروه B و P نشان داد که وقوع لرز در گروه B به طور معنی‌داری نسبت به گروه P بالاتر بوده است. برای مقایسه درجه شدت لرز، بیمارانی که لرز نداشتند در یک گروه و بقیه در گروه دیگر تقسیم شدند. ۱۳ نفر در گروه B (۴۳/۳٪) و ۵ نفر در گروه P (۱۶/۶٪) لرز داشتند که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p = 0.047$) (شکل ۳).

ارزیابی‌ها توسط متخصص بیهوشی که از نوع داروی مورد مطالعه اطلاع نداشت، انجام شد. در صورت بروز لرز یا درد در بیمار اقدام لازم و مقتضی صورت می‌گرفت. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ۱۱/۵۰ استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون استیودنت تی - تست^۲ و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای - دو استفاده شد. اطلاعات به صورت میانگین \pm انحراف از معیار بیان شده‌اند و به صورت $p < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار محسوب می‌شود.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران ۲۶/۵۵ سال (طیف سنی ۱۹ تا ۴۱ سال) بود. میانگین سنی گروه B $26/2 \pm 5/1$ و گروه P $26/9 \pm 5$ سال بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p = 0.0592$). همچنین بین دو گروه B و P از نظر تکرار سزارین (اولین بار یا مجدد) و درجه حرارت اتفاق اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. میزان فنتانیل مصرفی در حین عمل بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت (در گروه B 150 ± 50 میکروگرم / کیلوگرم، در گروه P 145 ± 50 میکروگرم / کیلوگرم).

1. SPSS , Chicago, IL
2. student t-test



نیست. مکانیسم ضد لرز پتیدین اختصاصی و متفاوت با سایر داروهای مخدری است که آگونیست اختصاصی گیرنده μ هستند. به نظر می‌رسد این خاصیت ضد لرز پتیدین ناشی از فعالیت ۱۰ درصدی آن بر روی گیرنده‌های مخدری کاپا باشد. این فرضیه از طریق مشاهداتی که نشان داده‌اند دوز متوسط نالوکسان فقط تا حدی اثر ضد لرز پتیدین را مهار می‌کند حمایت می‌شود. (۱۲ و ۸) به علاوه نشان داده‌اند که بوتورفانول که آگونیست پارشیال گیرنده کاپا است، لرز را بیشتر از فنتانیل متوقف می‌کند. با وجود این انجام تحقیقات و مطرح شدن فرضیات مختلف، هنوز علت قطعی توجیه کننده اثرات اختصاصی ضد لرز پتیدین مورد بحث و بررسی است. بوپرنورفین داروی مخدر آگونیست نسبی گیرنده مو و مشتق از بتاین بوده و به گیرنده‌های کاپا و سیگما^۵ نیز متصل می‌شود. این دارو از نظر ساختمانی شبیه مرفین بوده ولی حدود ۳۳ بار قوی‌تر از آن است، هر چند عارضه تضعیف^۶ تنفسی ناشی از دوزهای بالینی آن کمتر از سایر مخدرها از جمله مرفین است. (۹) به همین دلیل استفاده از آن در گروه سنی بالاتر از ۶۵ سال و در اعمال جراحی قفسه سینه توصیه می‌شود.

در این تحقیق، نتایج حاصل از تجویز دو مورد مطالعه دو دارو نشان داد که دو گروه از نظر شدت درد بعد از عمل و پاسخ‌های همودینامیک مشابه بودند ولی با اینکه در این مطالعه پتیدین با دوزی معادل نصف دوز بوپرنورفین تجویز شد، بروز لرز پس از بیهوشی را در مقایسه با بوپرنورفین به طور معنی داری بیشتر کاهش داده و از وقوع آن بیشتر پیشگیری می‌کند. بنابراین در تأیید مطالعات پیشین، این تحقیقت نیز نشان داد که پتیدین داروی

بحث

مخدرها مؤثرترین و متداول‌ترین داروهای پیشگیری و درمان لرز بعد از بیهوشی محسوب و از میان آنها پتیدین مؤثرترین مخدر شناخته می‌شود و داروی انتخابی در درمان لرز محسوب می‌شود.

مطالعات متعددی بر روی اثرات مخدرها در درمان و پیشگیری از لرز پس از بیهوشی صورت گرفته است. (۱۱) در واقع مخدرها با پایین آوردن آستانه‌های لرز و انقباض عروق^۱ موجب درمان لرز می‌شوند. ظاهراً خواص ضد لرز مخدرها بیشتر مربوط به تحریک گیرنده‌های مخدری کاپا^۲ است تا گیرنده‌های مو^۳. (۶) پتیدین دارای خواص اختصاصی ضد لرز بوده و بهتر از دوز معادل سایر مخدرها موجب پیشگیری یا درمان لرز می‌گردد. (۷ و ۸) تحقیقات نشان می‌دهند که پتیدین آستانه لرز را ۲ برابر بیشتر از آستانه انقباض عروق پایین می‌آورد و موجب مهار لرز می‌گردد. پتیدین دارای فعالیت در گیرنده‌های مو و کاپا و عمدتاً یک آگونیست گیرنده کاپا است، در حالی که آلفنتانیل، مرفین و فنتانیل آگونیست‌های گیرنده مو هستند. پتیدین با فعال کردن گیرنده‌های مو در سطح هیپوتالاموس و نیز فعال کردن گیرنده‌های کاپا در سطح نخاع از هر دو راه خواص ویژه لرز خود را اعمال می‌کند. به نظر می‌رسد خواص ویژه ضد لرز پتیدین بیشتر مربوط به عمدتاً یک آگونیست گیرنده کاپا باشد. در حالی که آلفنتانیل، مرفین و فنتانیل آگونیست گیرنده مو هستند. پتیدین با فعال کردن گیرنده‌های مو در سطح هیپوتالاموس و نیز فعال کردن گیرنده‌های کاپا در سطح نخاع از هر دو راه خواص ضد لرز خود را اعمال می‌کند. به نظر می‌رسد خواص ویژه ضد لرز پتیدین بیشتر مربوط به فعالیت این دارو در گیرنده‌های کاپا باشد. (۸) احتمالاً سایر آگونیست‌های گیرنده کاپا مثل بوتورفانول^۴ نیز اثر ضد لرزی مشابه پتیدین دارند. همان‌طور که مطالعات قبلی نشان داده‌اند، خواص ضد لرز پتیدین مربوط به خواص ضد درد آن

1. Vauconstriction
2. K receptors
3. μ receptors
4. butorphanol
5. sigma
6. depression

پتیدین در پیشگیری از لرز پس از بیهوشی از بوپرنورفین مؤثرتر است، اگر چه اثرات ضد درد و پاسخ‌های همودینامیک در دو گروه مشابه بود. این مطالعه نیز مانند مطالعات قبلی نشان داد که پتیدین با دوز ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم می‌تواند لرز پس از بیهوشی را به صورت قابل توجهی کنترل کند. (۱۴ و ۱۳)

نتیجه‌گیری

با وجود اینکه بوپرنورفین داروی ضد درد مؤثر و بدون عارضه همودینامیک است، ولی حتی در دوزهای بالاتر نیز تأثیر آن در پیشگیری از لرز پس از بیهوشی کمتر از پتیدین است.

مؤثرتری در جلوگیری از بروز لرز بوده و اثر پیشگیری کننده پتیدین بر روی لرز پس از بیهوشی بیشتر از بوپرنورفین است. از طرف دیگر اگرچه پتیدین در مقایسه با بوپرنورفین در پیشگیری از لرزش پس از بیهوشی مؤثرتر است، ولی بوپرنورفین نیز شدت لرز را کاهش می‌دهد. به طوری که در گروه بوپرنورفین درجه شدت لرز پس از بیهوشی در هیچ یک از بیماران شدید نبود و بین ۰ تا ۲ قرار داشت. با توجه به اینکه پس از عمل هر دو دارو به یک میزان شدت درد را کاهش دادند، می‌توان نتیجه گرفت که اثر این دو داروی مخدر در پیشگیری از لرز مربوط به اثرات ضد درد آنها نیست. نتایج حاصله نشان داد که با اینکه دوز بوپرنورفین ۲ برابر دوز پتیدین بود،

REFERENCES

1. Lyons, B., Taylor, A., Power, C., Casey, W. Postanesthetic shivering in children. *Anesthesia*. 1996; 442-445.
2. Vogelsang, J., Hayes, S.R. Butorphanol tartrate (stadol) relieves postanesthesia shaking more effectively than meperidine (Demerol) or morphine. *J Post Anesth Nurs*. 1992; 7: 94-100
3. Vogelsang, J. Patients talks about their postanesthesia shaking experiences. *J Post Anesth Nurs*. 1994; 9: 214-218
4. Crosley, A.W. Perioperative shivering: Editorial. *Anesthesia*. 1992; 47: 193-195.
5. Alfousi, P., Hongnat, J.M., Lebrault, C., Chauvin, M. The effects of pethidine, fentanyl and lidocaine on postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1995; 50: 214-17.
6. Bamann, P.L., Sung, Y.F. Treatment of postoperative shivering in an ambulatory surgery center (ASC). *Anesthesiology* 1992; 77: A 46.
7. Kurz, A., Go, J.C., Sessler, D.I., et al. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995; 83: 293-299.
8. Kurz, A., Iked, T., Sessler, D.I., et al. Meperidin decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction - threshold. *Anesthesiology*. 1997; 86; 1046-1054.
9. Fukuda, K. Intravenous opioid anesthetics. in: Miller, R.D. Ed. *Miller's anesthesia*. Philadelphia, USA: Elsevir 2005; P. 419.
10. Kranke, P., Eberhart, L.H., Roewer, N., Tramer, M.R. Single-dose parenteral Pharmacological Intervention for the Prevention of Postoperative Shivering: AS Quantitative Systematic Review of Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2004; 99: 718-727
11. Doufas, A.G., Lin, C.M., Suleiman, M.I., Lieman, E.B., et al. Dexmedetomidine and Meperidine Additively Reduce the Shivering Threshold in Humans. *Strok* 2003; 34: 1218-1234.
12. Dewitte, J., Sessler, D.I. Perioperative shivering; physiology and pharmacology [Review article]. *Anesthesiology*. 2002; 96; 467-484.
13. Yu-chuan, T., Koung-Shing, C. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for post epidural anesthetic shivering in parturient. *Anesth Analg*. 2001; 93: 1288-1292.
14. Bhatnagar, S., Saxena, A., Kannan, T.R., Panigrahi, M., Mishra, S. Tramadol for postoperative shivering: a double-blind comparison with pethidine. *Anesth Intensive Care*. 2001; 29: 149-154.