بررسی تاثیر افزودن فنتانیل به مورفین اپیدورال در بیماران تحت توراکوتومی

دکتر بدیع الزمان رادپی [۱] ،دکتر شهرام کریمی زندی [۱] ،دکتر شیده 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 توراکوتومی بیمارستان مسیح دانشوری انجام گرفت .

مواد و روش ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی تعداد ۷۴ بیمار صورت پذیرفت و موارد منع مصرف داروها خارج گردید. در گروه شاهد مورفین mg/kg ۰/۵ 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 قضاوت آماری قرار گرفت .

یافته ها: از هر گروه تعداد ۷ نفر به دلایل مختلف خارج و تحقیق بر روی ۶۰ نفر شاغل ، 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. درگروه مورفین ۲۲ نفر (۷۱درصد) و در گروه توام ۱۴ نفر (۴۸/۳درصد) عوارض وجود داشت ($P<0/07$) . این عوارض در زنان گروه شاهد ۹۲/۳درصد و گروه مورد ۵۵/۵درصد و مدت زمان بی دردی مازاد بر انتظار گروه مورفین ۴/۸ ± ۸ و ۴/۵ ± ۹/۰۳ ساعت بود و مدت زمان بی دردی مازاد بر انتظار گروه مورفین ۴/۸ ± ۲ ساعت و در گروه توام ۴/۵ ± ۵ ساعت بود ($P<0/02$) .

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

۱-دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه بیهوشی

مقدمه:

استفاده از مخدرهادر 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 موجوداست (۱،۲،۳،۴،۵). بررسی های موجود تفاوتی بین Epidural Thoracic Epidural Morphine ، Lumrar Morphine، قابل نگردیده است از این رو، مؤلفان و محققان مربوط به این نتیجه رسیده اند که تزریق اپیدورال کمری مورفین به دلایل مختلف ارجح است و مطالعات نشان داده که فنتانیل باعث کاهش عوارض در مقابل مورفین از جمله دپرسیون تنفسی و هیپوتانسیون می شود (۱). در یک تحقیق نشان دادند که فنتانیل 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 بوپیوکایین سبب بی دردی عالی در بیماران توراکتوتومی گردید (٤). و نشان دادند که بعد از ایجاد آنالرژی اپی دورال یک بیمارمبتلا به HORNER , SYNDROME شد (۷). در سال ۱۹۹٦ در مطالعه ای گزارش کردند که اضافه کردن فنتانیل هیچ برتری در خصوص ایجاد آنالژزی بهتر ایجاد نمی کند و در همان سال که مقایسه مورفین به تنهایی و توام با فنتانیل در اعمال جراحی شکمی ، اعلام داشتند که تجویز همزمان دو دارو باعث خطر دپرسیون تنفسی و نیزکوتاه شدن اثر بی دردی می گردد و در سال ۱۹۹۷ اعلام کردند که اضافه کردن فنتانیل 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 نتاقض مطالعات انجام شده مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثرات و عوارض ELM (مورفین داخل فضای اپیدورال کمری) و ELMF (اپیدورال مورفین + فنتانیل) در بیماران توراکوتومی بخش جراحی مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی مسیح دانشوری انجام گرفت .

در مطالعه حاضرELM (مورفین داخل فضای اپیدورال کمری) به عنوان پایه و ELMF (اپیدورال مورفین + فنتانیل) به عنوان گروه آزمون انتخاب شده است و متغیرهای زمان بی دردی و عوارض جانبی دردوگروه موردمطالعه قرارگرفته اند .

مواد و روشها:

در این مطالعه که یک کارآزمایی دوسوکور با انتخاب تصادفی نمونه هاوهمراه باگروه شاهد (Double blind randomized controlled clinical trial بر روی ۷٤ بیمار از بیمارانی که برای انجام عمل توراکوتومی مراجعه کرده بودند انتخاب شدند بیمارانی که موارد منع مورفین و فنتانیل 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 Morphine۰/۰۵) و به گروه آزمون مخلوطی از Epidural Epidural

Epidural ۰/۲۵ + mg/kg۰/۰۵Morphine 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 cc ۲۰ برسد . دوزهای بعدی (Incrimintal) به صورت استفاده از داروی ذکر شده به همراه cc ۱۰ آب مقطر بود . در افراد کمتر از ۱۲ سال حجم رقیق شده به ترتیب در دوز اولیه و دوزهای بعدی cc ۱۰ و cc ۵ بود .

کلیه بیماران تا ٤٨ ساعت پس از قرار دادن کاتتر از نظر نحوه آنالیز و عوارض احتمالی هر ٦ 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 آنالژزی 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 .

یافته‌ها

تحقیق بر روی ٧٤ نفر انجام گرفت و ٧ نفر از هر گروه به دلایل مختلف از طرح خارج گردیده و ٦ نفر بقیه شامل تعداد ۳۱نمونه در گروه شاهد (مورفین) و ۲۹ نمونه در گروه مورد (مورفین + فنتانیل) بودند .درگروه شاهد ۵۸/۱ درصد مرد و ٤١/٩درصد زن بودند. درگروه مورد، ٦٢ درصد مردو۳۷/۹ درصد زن بودند. باآزمون 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 ±٤٢/٦ سال بودکه این اختلاف نیزبه لحاظ آماری معنی دارنبود شایع ترین عوارض عمل ، درد کمر در ۱۹ و خارش و احتباس ادراری به ترتیب در ۱۳ و ۱۱ نفر می باشد. درگروه مورفین به تنهایی در۲۲ نفر (۷۱درصد) و در گروه مورفین توام با فنتانیل ، ١٤ نفر (٤٨/٣درصد) عوارض وجود داشته است و آمار نشان دادکه این اختلاف ۲۲/۷ درصد بروز عوارض بیشتر درگروه 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) ارایه گردیده و نشان می دهد که همه این عوارض در گروه مورفین توام با فنتانیل کمتر از افراد گروه درمانی مورفین به تنهایی است .

جدول۱- توزیع بیماران تحت عمل توراکوتومی برحسب بروز عوارض به تفکیک گروههای دارویی

بروز عوارض / گروههای دارویی	کمردرد	خارش	احتباس ادراری	تهوع و استفراغ	گر گرفتگی	سردرد	دردهای دیگر
مورفین (n=۳)	۱۲ (۳۸/۷)	۹ (۲۹)	٦ (۱۹/٤)	٦ (۱۹/٤)	۵ (۱٦/۱)	۱ (۳/۱)	۵ (۱٦/۱)
مورفین توام با فنتانیل (n=۲۹)	۷ (۲٤/۱)	٤ (۱۳/۸)	۵ (۲۷/۲)	۳ (۱۰/۳)	۲ (٦/۹)	۱ (۳/٤)	- (۰)

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

مدت زمان بی دردی درگروه مورفین ۴/۸ ±۸ ساعت و در گروه توام برابر ۴/۵ ± ۹/۰۳ ساعت می باشد. که یک اختلاف حدود یک ساعت (۱۲/۹درصد) 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 ۴/۸ ± ۲ ساعت و در گروه توام ۴/۵ ± ۵/۰۲ 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 قرارمی گرفت . به عبارت دیگر، انتظار در گروهی که ازترکیب 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 ازمدت 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 توراکوتومی 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

مجبور به استفاده از دوز mg/kg ۰/۰۵ برای مورفین درگروه مورفتین و ۰/۰۰۲۵/kg مورفین درگروه توام بودیم و چه بسا اگر مقادیر مورد استفاده درکتب معتبر که (۰/۹ 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 درهر 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 دردو گروه 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 بیماریهای ریوی ، همکاران بخش جراحی و بیهوشی که در انجام این پروژه همکاری بی دریغی داشتند ،به ویژه خانم منیره السادات دوستعلی که درتدوین و نگارش این مطالعه ، نهایت دقت و لطف را داشته اند کمال تشکر و قدردانی به عمل آید.

References:

1- Fromme GA, Steidl LJ, Danielson MT. Comparison of lumbar and thiracic rpidural morphine for delief of post thiracotomy pain. Anesth Analg. 1985; 64: 454-455.

2- Swnson JD, Hullanar RM, Bready RJ, Leives D.A comparison of patient controlled epidural analgesia with suffentanil by lumbar versus thoracic route after thoracotomy. Anesthanalg. 1994; 78: 215-218.

3- Coe A , Sarginson R, Smih MW, Donnilly RJ, Russell GN. Pain following thoractomy. 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. Churchil Living Ston: 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 erpidural infusion of Morphine for treatment of pain after thoracic surgery. Anesth annal. 1984; 63:75.
8- Hered RW, Cumming RJ, Helffrich R. Presistent 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.