

## مقایسه اثر دو داروی ترامادول و پتدین در کنترل لرز پس از عمل

دکتر هوشنگ طالبی<sup>۱</sup>، دکتر افسانه نوروژی<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** لرز پس از عمل یک عارضه شایع و ناخوشایند با شیوع حدود ۴۰ درصد می باشد که عوارض قلبی عروقی و تنفسی به دنبال دارد. علت عمده آن هیپوترمی حین عمل می باشد ولی علل دیگری نیز برای آن مطرح می باشد. برای درمان این عارضه روش های دارویی و غیر دارویی توصیه شده است. در این مطالعه اثرات دو داروی ترامادول و پتدین بر لرز پس از عمل با هم مقایسه شده اند.

**روش کار:** این مطالعه یک کار آزمایشی بالینی دو سوپه کور بود که بر روی ۳۲۴ بیمار با کلاس ASA I,II انجام شد. پس از بروز لرز به ۱۶۲ بیمار ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ترامادول و به ۱۶۲ نفر دیگر ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم پتدین تزریق و زمان توقف لرز پس از تزریق دارو یادداشت شد. علائم حیاتی بیماران شامل فشار خون، ضربان قلب و تعداد تنفس قبل از تزریق دارو اندازه گیری و ثبت می شد. همچنین پس از تزریق دارو و به فواصل هر ده دقیقه تا یک ساعت مجدداً علائم حیاتی کنترل و ثبت می شد. در نهایت داده ها توسط آزمون تی دو گروه مستقل و به وسیله نرم افزار SPSS مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

**نتایج:** از ۳۲۴ بیمار مورد مطالعه ۲۰۰ نفر مرد (۶۱/۷ درصد) بودند. میانگین زمان توقف لرز بدون تفکیک جنس، پس از تزریق ترامادول  $18 \pm 134/96$  ثانیه و در گروه پتدین  $22 \pm 161/3$  ثانیه بوده که به طور مشخص در گروه ترامادول کمتر بوده است ( $p = 0/007$ ). زمان توقف لرز در بیمارانی که ترامادول دریافت نموده بودند حداقل ۵۵ ثانیه و حداکثر ۳۲۰ ثانیه بود. این مقادیر برای دریافت کنندگان پتدین به ترتیب ۷۰ و ۳۹۵ ثانیه به دست آمد.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان می دهد که استفاده از ترامادول با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با پتدین عوارض کمتر و اثرات درمانی بهتری دارد که با نتایج سایر مطالعات انجام گرفته مطابقت دارد.

**واژگان کلیدی:** لرز، بیهوشی عمومی، پتدین، ترامادول

### مقدمه

ایجاد استرس در بیمار سبب عوارض مهم تری نیز می گردد که از جمله آنها می توان به افزایش مصرف اکسیژن تا ۶۰ درصد، افزایش برون ده قلبی، افزایش ضربان قلب، کاهش اکسیژن خون وریدی، افزایش فشار داخل مغزی، درد ناحیه عمل جراحی و اختلال درمانیتورینگ های قلبی و پالس اکسی متری اشاره نمود (۴،۲). برای درمان و پیش گیری از لرز پس از عمل راه های غیر دارویی و دارویی پیشنهاد شده است. از اقدامات غیر دارویی می توان به گرم نگه داشتن محیط اتاق عمل حین انجام جراحی اشاره نمود (۳). با توجه به اینکه کل سطح پوست به میزان ۲۰ درصد در کنترل

لرز پس از عمل یکی از عوارض شایع و ناخوشایند با شیوع حدود ۴۰ درصد می باشد (۲،۱). لرز پس از عمل ممکن است به دنبال هیپوترمی حین عمل ایجاد گردد ولی علل متعدد دیگر از جمله عدم مهار رفلکس نخاعی، کاهش فعالیت سمپاتیک، درد، سرکوب شدن غده فوق کلیه، آلکالوز تنفسی و استرس نیز برای آن مطرح می باشد (۵،۴،۳). لرز معمولاً در اتاق ریکاوری و پس از برگشت تون عضلات از شلی، شروع شده و برای بیمار بسیار ناخوشایند می باشد. لرز علاوه بر

۱- متخصص بیهوشی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک.

نشان داد که پتدین در کنترل لرز پس از عمل بر ترامادول برتری دارد (۱۵). این مطالعه جهت مقایسه اثرات دو داروی ترامادول و پتدین در درمان لرز پس از عمل صورت پذیرفته است.

### روش کار

بر اساس فرمول مقایسه نسبت ها و با در نظر گرفتن  $\alpha = 5\%$  و  $\beta = 20\%$  و  $d = 60\%$  ثانیه تعداد حجم نمونه برای هر گروه ۱۶۲ نفر محاسبه شد. به این ترتیب کل جامعه مورد آزمون ۳۲۴ نفر شامل بیمارانی در کلاس ASA I, II و سن بین ۱۴ تا ۶۵ سال بودند که از خرداد تا مهر ۸۲ جهت انجام عمل جراحی انتخابی در ناحیه شکم به بیمارستان های ولیعصر و طالقانی اراک مراجعه نمودند. این پژوهش از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی و دو سویه کور بوده است، به این صورت که پس از اتمام کار جراحی و ورود بیمار به اتاق بهبودی (ریکاوری) در صورت بروز لرز، بسته های دارویی با نام های آ و ب (که از قبل آماده شده و فرد اطلاعی از محتوی بسته های دارویی نداشت) به صورت یک در میان (تصادفی ساده) در اختیار فرد تزریق کننده قرار می گرفت. این بسته ها شامل داروی پتدین به میزان ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم و یا ترامادول به میزان ۱ میلی گرم بر کیلوگرم بوده است. هم چنین بیمار نیز از نوع داروی موجود در بسته بی اطلاع بود. داروی ترامادول ساخت شرکت کیمیا دارو به تاریخ انقضای ۲۰۰۵ و داروی پتدین ساخت شرکت کشور استرالیا با تاریخ انقضای ۲۰۰۷ بود. هم چنین فشارسنج مورد استفاده جهت اندازه گیری فشارخون از یک مدل و نوع عقربه ای Alpk2 ساخت کشور ژاپن بود. قبل از تزریق دارو به شکل وریدی علائم حیاتی شامل فشار خون، ضربان قلب و تعداد تنفس کلیه بیمارانی اندازه

دمای بدن دخالت دارد، لذا این روش در بهبودی هیپوترمی مرکزی کافی نبوده (۲) و استفاده از اقدامات دارویی جهت درمان ضروری به نظر می رسد. تاکنون از داروهای متعددی همانند پتدین (۵)، کلونیدین (۶)، دگزامتازون (۷)، ترامادول (۸، ۹)، سولفات منیزیم، فنوپام (۲)، و کورونیوم (۲)، فنتانیل (۹) و آنتی - کولینرژیک ها برای این منظور استفاده شده است. ترامادول یک آگونیست مخدری می باشد که عوارض جانبی آن از جمله دپرسیون تنفسی و تهوع و استفراغ کمتر از بقیه مخدرهای هم گروه می باشد (۱۰). ترامادول موجب مهار برداشت مجدد نوراپی نفرین و سروتونین، که جزو محرک های درد می باشند، در نخاع می گردد. هم چنین این داروها باعث افزایش ترشح پنج هیدروکسی تریپتامین می شود که خود در مرکز تنظیم حرارت مغزی اثرات کنترلی اعمال می کند (۱۰، ۱۱). پتدین نیز یک مخدر آگونیست گیرنده مو می باشد که غلظت ضد درد آن به میزان قابل توجهی باز جذب پنج هیدروکسی تریپتامین را مهار می کند. مکانیسم اثر ضد لرز پتدین اخیراً توضیح داده شده و به این صورت است که این دارو به گیرنده های آدرنرژیک آلفا ۲ در هسته لوکوس سرلئوس متصل شده و آثار آگونیستی ایجاد می نماید (۱۱). در مطالعاتی که در کشورهای مختلف انجام شده است، ترامادول در دوزهای ۱ تا ۳ میلی گرم بر کیلوگرم به بیمارانی تزریق شده که در پیش گیری و درمان لرز پس از عمل تاثیر مناسبی داشته است (۱۲، ۱۳، ۱۴). هم چنین در مطالعه ای دیگر که در کشور هندوستان انجام گرفته اثرات ترامادول و پتدین در درمان لرز پس از عمل در ۳۰ بیمار مقایسه شد که نتایج نشان داد ترامادول در مقایسه با پتدین به طور معنی داری لرز را بهتر کنترل نموده است (۹). اما مطالعه ای که در کشور تایوان انجام شد،

گیری و ثبت می شد. پس از آن به فاصله هر ۱۰ دقیقه و به مدت یک ساعت همان علائم کنترل و ثبت می گردید. جهت کاهش خطای اندازه گیری، کلیه مراحل اندازه گیری و ثبت توسط یک فرد انجام شده است. در صورت عود لرز پس از تزریق دوز اول دارو، همان دارو و با همان دوز، یک بار دیگر تکرار می شد. در این پژوهش در صورتی که بیماری دچار تهوع و استفراغ می شد و یا از نظر قلب و عروق، تنفس و یا هوشیاری مشکل داشت از مطالعه خارج می شد. جهت جلوگیری از خطاهای احتمالی کلیه بیماران بیهوشی عمومی گرفته و شرایط بیهوشی برای کلیه بیماران یکسان در نظر گرفته شد و دمای اتاق عمل در همه عمل ها حدود ۲۴ درجه سانتی گراد بوده است. هم چنین جهت رعایت موازین اخلاقی، قبل از شروع بیهوشی، توضیحات لازم به بیمار ارائه شده و رضایت نامه کتبی ضمیمه پرونده می شد. پس از جمع آوری داده ها جهت محاسبه میانگین و انحراف معیار از آنالیز توصیفی و برای انجام محاسبات تحلیلی از آزمون تی دو گروه مستقل و نرم افزار SPSS استفاده شده است.

## نتایج

در این مطالعه جمعاً ۳۲۴ بیمار که جهت انجام عمل جراحی انتخابی به بیمارستان های ولیعصر و طالقانی اراک مراجعه نموده و دچار لرز پس از عمل شدند، مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۲۰۰ بیمار مرد (۶۱/۷ درصد) بودند. میانگین زمان توقف لرز بدون تفکیک جنس بیماران، پس از تزریق ترامادول  $134/96 \pm 18$  ثانیه و در بیمارانی که پتدین دریافت نمودند  $161/3 \pm 22$  ثانیه به دست آمد که این تفاوت معنی دار می باشد ( $p = 0/007$ ). میانگین زمان توقف لرز در مردانی که ترامادول دریافت

نمودند  $18 \pm 138/06$  ثانیه و در زنان  $12 \pm 129/95$  ثانیه بوده است که از نظر آماری این تفاوت معنی دار نبود. این مقادیر در بیمارانی که پتدین دریافت نمودند به ترتیب در مردان برابر با  $21 \pm 153/52$  و در زنان  $15 \pm 173/85$  به دست آمد که این تفاوت نیز معنی دار نبود. حداقل زمان توقف لرز در گروهی از بیماران که ترامادول دریافت نمودند ۵۵ ثانیه و حداکثر آن ۳۲۰ ثانیه بوده است. این مقادیر در بیمارانی که پتدین دریافت نموده بودند به ترتیب برابر با ۷۰ و ۳۹۵ ثانیه به دست آمد.

از مجموع ۱۶۲ بیماری که ترامادول دریافت کرده بودند، ۸ نفر طی مدت زمان ۳۰-۱۰ دقیقه پس از توقف لرز دچار عود شدند که در کلیه موارد با تزریق دوز مجدد ترامادول با همان دوز، کنترل شد. از این تعداد ۵ بیمار مرد و ۳ نفر زن بوده اند. هم چنین در دو بیمار افت فشار خون به میزان ۳۰ میلی متر جیوه اتفاق افتاد که بدون درمان کنترل شد. ضربان قلب و تعداد تنفس در این گروه پس از تزریق دارو تغییر محسوسی نداشت.

در گروه دیگر که پتدین دریافت کرده بودند، ۱۲ نفر ظرف مدت ۴۰-۱۰ دقیقه پس از توقف لرز دچار عود مجدد شدند که ۸ نفر مرد و بقیه زن بودند و در کلیه موارد تزریق دوز دوم همان دارو و با همان دوز موجب کنترل لرز شد. ۱۸ نفر از بیماران این گروه دچار افزایش ضربان قلب در حدود ۱۳-۷ ضربه در دقیقه شدند که بدون نیاز به درمان بهبود یافتند. در این گروه تعداد تنفس و فشار خون تغییر محسوسی پس از تزریق دارو نشان نداده است.

## بحث

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه مبنی بر کوتاه تر بودن میانگین زمان توقف لرز پس از تزریق

شدند و در گروه پتدین تعداد ۱۸ بیمار افزایش ضربان قلب خفیف پیدا کردند.

در مطالعه‌ای که در تایوان انجام شده در گروه پتدین تعداد بیماران بیشتری نسبت به ترامادول دچار خواب آلودگی شدند (۳۳ درصد در برابر ۷ درصد) (۱۴) و این نتیجه با نتایج حاصل از مطالعه اخیر که در آن هیچ موردی از خواب آلودگی و اختلال هوشیاری مشاهده نشده مغایرت دارد.

از جمله محدودیت‌های این پژوهش کمبود دارو در مراکز و کمبود فضای اتاق بهبودی (ریکاوری) برای نگهداری بیماران به مدت یک ساعت بوده است که لازم است مورد توجه مسئولین ذیربط قرار گیرد.

با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش اخیر و برتری ترامادول در کنترل لرز پس از عمل نسبت به پتدین و نیز عوارض اندک آن پیشنهاد می‌گردد که جهت کنترل لرز پس از عمل از داروی ترامادول با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به جای پتدین استفاده گردد.

#### منابع

1. Mathew S, Al Mulla A, Varghes PK, et al. Postanesthetic shivering, a new look at Tramadol. *Anesthesia* 2002; 57: 394-8.
2. Miller RD. *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. vol 1. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1373-1412.
3. Cheong KF, Chen FG, Yau GHM. Postanesthetic shivering a comparison of Thiopentone and Propofol. *Ann Acad Singapore* 1998; 27: 729-32.
4. Zang Y, Wong KC. Anesthesia and postoperative shivering, its etiology, treatment and prevention. *Acta Anesthesiol Sing* 1999; 37: 115-20.
5. Joris J, Banache M, Bonnel F, et al. Clonidine and Ketanserine both effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology* 1993; 79: 532-39.

ترامادول نسبت به پتدین و معنی دار بودن این تفاوت از نظر آماری ( $p = 0/007$ ) این نتیجه به دست می‌آید که ترامادول در کنترل لرز پس از عمل موثرتر از پتدین می‌باشد، که این موضوع با نتیجه به دست آمده از مطالعه کشور هند مطابقت دارد (۹). البته نتایج مطالعه انجام شده در کشور تایوان با یافته اخیر هم خوانی ندارد چرا که در مطالعه تایوان پتدین در کنترل لرز پس از عمل نسبت به ترامادول برتری داشت (۱۴).

در این مطالعه زمان توقف لرز در زنانی که ترامادول دریافت کرده بودند نسبت به مردان هم گروه کوتاه‌تر بوده ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است.

از مجموع بیمارانی که دچار لرز پس از عمل شده و دارو دریافت نمودند، ۲۰ نفر عود مجدد داشتند که همگی با تزریق دوز دوم همان دارو و با همان دوز کنترل شدند. این میزان عود به دلیل تعداد کم از لحاظ آماری قابل بررسی نمی‌باشد. گرچه میزان عود زنان در هر دو گروه دارویی از مردان کمتر بوده است ولی این تفاوت به لحاظ آماری معنی دار نبوده است. هم‌چنین این میزان در گروه ترامادول کمتر از پتدین بوده است. از این لحاظ نتیجه‌گیری حاصل از این مطالعه با نتیجه بررسی مشابه که در کشور هندوستان انجام و در آن هیچ عودی دیده نشده است (۹) مغایرت دارد. در مطالعه دیگری که در شهر بانکوک انجام گرفته و در آن اثرات پلاسبو و ترامادول بر لرز بعد از عمل با هم مقایسه شدند، نشان داده شد که تعدادی از بیمارانی که ترامادول گرفته و بهبود پیدا کردند دچار عود مجدد لرز شدند که پس از دریافت دوز دوم تمامی موارد بهبود یافتند (۱۲).

در گروه دریافت کننده ترامادول دو بیمار مرد دچار افت فشار خون به میزان ۳۰ میلی متر جیوه

6. Boxendole BR, Mahajan RP, Crossley AW. Anticholinergic premedication influences the incidence of postoperative shivering. *Br J Anesthesia* 1994;72:291-39.
7. Yared JP, Stain NJ, Hoffman HL, et al. Dexamethazone decreases the incidence of shivering after cardiac surgery: a randomizedm double blind , placebo controlled study. *Anesth Analg* 1999; 87: 795-799.
8. Dewitte J, Kim JS, Sessler DI, et al. Tramadol reduces the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds. *Anesth Analg* 1998; 87: 173-9.
9. Bhatnagar S, Sexana A, Kannan TR, et al. Tramadol for postoperative shivering: a double blind comparison with Pethedine. *Anesthesia and Intensive Care* 2001; 29: 149-50.
10. Barash PG, Cullen BF, Stoltz RK. *Clinical Anesthesia*. 4<sup>th</sup> ed. Lippincott: William & Wilkins; 2000.p . 206-244.
11. Han D, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *American Society Anesthesiologists* 2002; 96 (2) :467-484.
12. Pausawasdi S, Jirasirithum S, Phanara C. The use of Tramadol Hydrochloride in the treatment of post anesthetic shivering. *J Med Assoc Thai* 1990 ;73(1):16-20.
13. Dewitte J, Deloof T. Tramadol in the treatment of post anesthetic shivering. *Acta Anesthesia Scand* 1997;41(4):506-10.
14. Tsai YC, Chu KS. A comparison of Tramadol, Amitriptyline and Meperidine for post epidural anesthetic shivering in parturients. *Anesth Analg* 2001; 93(5): 1288-92.
15. Vickers MD, O'Flaherty S, Szekely SM, Read M, et al. Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia* 1992; 47: 291-6.