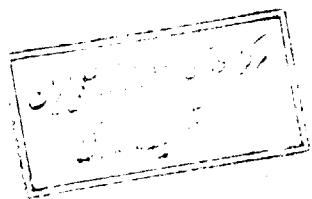


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

٢٨٧٩



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

۱۳۸۰ / ۲ / ۳۰

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع:

مقایسه اثرات ضددردی و عوارض جانبی (تنفسی) ترامادول و مورفین در

بیماران پس از جراحی شکم، در بخش‌های جراحی و زنان بیمارستان

شریعتی تهران

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مجتبی مجتهدزاده

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر احمد رضا سروش

جناب آقای دکتر محمد رضا گنجی

نگارش:

012526

فرحناز زینالی

۳۵۷۹

شماره پایان نامه: ۴۱۷۲

سال تحصیلی: ۸۰-۱۳۷۹

تقدیم به پدر و مادر عزیزم:

که وجود پر مهرشان چراغ راه زندگی ام بوده و

کلامشان استواری گامهایم

تقدیم به همسر مهربانم:

که همدلی هایش افق تازه‌ای به زندگی ام بخشید

تقدیم به خواهران و برادر عزیزم

به پاس محبت‌هایشان

تقدیم به استاد ارجمندم

جناب آقای دکتر مجتهدزاده که با راهنمایی‌های

دایمانه خود، مرا مورد لطف قرار دادند.

تقدیم به دوستان و همراهان خوبم:

مریم و فیروزه

و تقدیم به تمامی دوستانم در ورودی ۷۳

با تشکر از زحمات اساتید محترم

جناب آقای دکتر سروش، جناب آقای دکتر گنجی، جناب

آقای دکتر رستگارپناه و جناب آقای دکتر سبزقبائی

و با تشکر از پرسنل محترم بخش‌های جراحی و زنان

بیمارستان شریعتی و بخش فارماکوتراپی

دانشکده داروسازی تهران

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده.....	الف
<b>● فصل اول</b>	
۱- مقدمه.....	۱
۱-۱-۱- درد.....	۲
۱-۱-۱-۱- میانجی‌های شیمیایی.....	۳
۱-۲-۱- ترامادول.....	۶
۱-۲-۱- مکانیسم.....	۶
۱-۲-۲-۱- بررسی دپرسیون تنفسی و عوارض جانبی ترامادول.....	۹
۱-۲-۳-۱- موارد منع مصرف ترامادول.....	۹
۱-۲-۴-۱- تداخل با سایر داروها.....	۱۰
۱-۲-۵-۱- اشکال دارویی.....	۱۰
۱-۲-۶-۱- نامهای تجاری دارو.....	۱۰
۱-۳-۱- مورفین.....	۱۱
۱-۳-۱-۱- مکانیسم اثر.....	۱۱
۱-۳-۲-۱- عوارض جانبی.....	۱۲
۱-۳-۳-۱- موارد منع مصرف مورفین.....	۱۲
۱-۳-۴-۱- تداخل با سایر داروها.....	۱۳
۱-۳-۵-۱- اشکال دارویی.....	۱۳
۱-۴-۱- کاپنوگراف.....	۱۴
۱-۴-۱-۱- اعمال Capnosat.....	۱۴
۱-۴-۲-۱- اعمال Monitoring.....	۱۴
۱-۴-۳-۱- اصول عملی اندازه‌گیری میزان اشباع هموگلوبین از اکسیژن (SPO <sub>۲</sub> ).....	۱۵

- ۱۶-۴-۴-۱- اصول عملی مانیتورینگ ETCO<sub>2</sub>..... ۱۶
- ۱۶-۴-۴-۱- ترسیم امواج CO<sub>2</sub> بازدمی..... ۱۶

● فصل دوم

- ۲- روش کار..... ۱۷
- ۱-۲- دریافت رضایت از بیماران مورد مطالعه..... ۱۸
- ۲-۲- طرز تهیه دارو و دستگاه..... ۱۸
- ۳-۲- شرح فرمها و جداول مربوط به تحقیق (این فرمها در ۱۷ صفحه توسط..... ۱۹
- ۱-۳-۲- معیارهای وارد کردن بیمار در مطالعه (فرم شماره ۲)..... ۱۹
- ۲-۳-۲- معیارهای خارج کردن بیمار از مطالعه (فرم شماره ۳)..... ۱۹
- ۳-۳-۲- دریافت رضایت از بیماران مورد مطالعه..... ۱۹
- ۴-۳-۲- بررسی شدت درد بعد از جراحی (فرم شماره ۹)..... ۲۰
- ۱-۴-۳-۲- pain relief بررسی..... ۲۰
- ۵-۳-۲- بررسی علائم حیاتی قبل و پس از جراحی..... ۲۱
- ۶-۳-۲- بررسی عملکرد دستگاه گوارش..... ۲۱
- ۷-۳-۲- بررسی عملکرد تنفسی با استفاده از دستگاه کاپنوگراف..... ۲۱
- ۸-۳-۲- بررسی عوارض جانبی (AE) Adverse events (فرم شماره ۱۳)..... ۲۱
- ۱-۸-۳-۲- طبقه بندی شدت عوارض جانبی..... ۲۲
- ۲-۸-۳-۲- طبقه بندی ارتباط عارضه با داروی مورد مطالعه..... ۲۲
- ۳-۸-۳-۲- طبقه بندی اهمیت عوارض جانبی..... ۲۳

● فصل سوم

- ۳- نتایج..... ۳۱
- ۱-۳- بررسی مقدار داروی داده شده..... ۳۵
- ۲-۳- بررسی علائم حیاتی و Physical examination قبل از جراحی..... ۳۶
- ۳-۳- بررسی بیماریهای سابق و بیماریهای همزمان..... ۴۱

۴۳	۴-۳- بررسی سابقه مصرف داروها
۴۳	۵-۳- بررسی داروهای بیهوشی و داروهای مصرفی همزمان
۴۷	۶-۳- بررسی اعمال جراحی
۵۰	۷-۳- بررسی خاصیت خواب‌آوری داروها
۵۱	۸-۳- بررسی میزان اشباع اکسیژن خون شریانی
۵۸	۹-۳- بررسی شدت درد و تسکین نهایی بیماران
۶۷	۱-۹-۳- بررسی میزان رضایت از داروهای مورد مطالعه
۶۸	۱۰-۳- بررسی عوارض جانبی
۷۶	۱۱-۳- بررسی علایم حیاتی بعد از جراحی

#### ● فصل چهارم

۹۳	۴- بحث و نتیجه‌گیری
۹۶	پیشنهادات
۹۷	منابع



## چکیده

هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات درمانی و عوارض جانبی (تنفسی) ترامادول و مقایسه آن با مورفین در بیماران پس از جراحی شکم، در بخش جراحی ۲ و جراحی زنان بیمارستان شریعتی تهران می‌باشد.

مطالعه به صورت Open label - تصادفی و Single centre study انجام شد و از تاریخ 28/07/1999 تا 20/10/1999 بطول انجامید. در مجموع ۶۴ بیمار وارد طرح شدند که ۳۲ نفر با ترامادول و ۳۲ نفر با مورفین درمان شدند. در هر گروه ۲۰ مرد و ۲۰ زن وارد مطالعه شدند.

متوسط سن افراد در گروه ترامادول  $48 \pm 15$  و در گروه مورفین  $43 \pm 16$  بود. یک گروه پس از جراحی، ۱۰۰ mg/5ml ترامادول و گروه دیگر ۵ mg/5ml مورفین دریافت کردند. دارو به محض شکایت بیمار از درد تزریق شد. فعالیت تنفسی و میزان اشباع اکسیژن خون شریانی قبل و بعد از تجویز دارو (طی ۲۴ ساعت) توسط دستگاه کاپنوگراف بررسی شد.

شدت درد بیمار به روش ۴ درجه‌ای مقیاس درجه‌بندی گفتاری VRS (Verbal Rating Scale) در ساعات ۰-۱، ۱/۵-۲، ۲-۳، ۳-۴، ۴-۵، ۵-۶، ۶-۸، ۸-۱۲ و ۲۴ پس از دریافت دارو بررسی گردید. در مورد مقدار داروی مصرف شده، مشاهده شد که در گروه ترامادول، بیماران به طور متوسط  $194 \pm 72$  mg و در گروه مورفین  $17 \pm 7$  mg دارو دریافت کرده‌اند.

در آغاز مطالعه علائم حیاتی بیماران ثبت شد که تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه مشاهده نشد توزیع نوع عمل سطح گسترده‌ای داشت و لاپاراتومی و کوله‌سیستکتومی بیشترین تعداد عمل را تشکیل می‌داد. تمام بیماران داروی بیهوشی دریافت کردند که بیشترین داروهای مصرفی دیازپام، سوفنتانیل، سوکسینیل کولین کلراید و تیوپنتال بود.

تعیین میزان اشباع اکسیژن شریانی یکی از پارامترهای اساسی در مطالعه بود که تفاوت معنی‌داری در تغییر میزان اشباع اکسیژن بین دو گروه، پس از تزریق دارو مشاهده نشد ( $P < 0/472$ ). شدت درد در زمانهای مختلف در دو گروه ثبت شد. در آغاز مطالعه تفاوتی در شدت درد بین دو گروه دیده نشد. اما در طی ۲۴ ساعت مشاهده شد که گروه ترامادول در وضعیت بهتری از لحاظ تسکین بخشی قرار داشتند ( $P < 0/001$ ).

# فصل اول

## مقدمه

## ۱- مقدمه

درد احساس نامطبوعی است که راحتی و آسایش فرد (فکر - خواب - فعالیتهای معمولی) را تحت الشعاع قرار می‌دهد و یک تجربه ذهنی است که فقط توسط بیمار قابل حس می‌باشد و شدت درد فقط توسط او قابل توصیف است.

علیرغم داروهای جدید و روشهای مناسب کنترل و تسکین درد، متأسفانه هنوز دردهای پس از جراحی بخوبی درمان نگشته و بیماران مبتلا و آسیب دیده از آن رنج می‌برند<sup>(۱)</sup>. بحران درد مسبب بسیاری از مشکلات فیزیولوژیکی بعد از عملهای جراحی است.

انسان همیشه در تلاش بوده است تا راهی برای درمان دردهای خود بیابد و در پی دست یافتن به این هدف، ترکیبات مخدر منجمله مرفین مورد استفاده بسیاری داشته‌اند.

اما وجود عوارض جانبی فراوان، مصرف داروهای فوق رادر شرایط کنترل شده‌تری امکان‌پذیر نموده است. از اینرو جایگزین کردن آنالژزیکهایی با قدرت اثر بالا و عوارض جانبی حداقل، مفید خواهد بود<sup>(۲۵)</sup>.

بر آن شدیم تا در این گیر و دار. در کارآزمایی بالینی به گونه open lable و تصادفی و در ۶۴ بیمار پس از جراحی شکم، داروی ترامادول را با مورفین مقایسه نموده و اثرات ضددردی و عوارض جانبی هر دو خصوصاً بر سیستم تنفسی را محک زیم.

## ۱-۱- درد

تمام گیرنده‌های درد انتهاهای عصبی آزاد هستند. سه نوع محرک رسپتورهای درد را تحریک می‌کنند به عبارتی گیرنده‌های درد بطور مطلق در نتیجه آسیب‌های فیزیکی، شیمیایی و حرارتی فعال می‌شوند. درد به دو نوع عمده تقسیم می‌شود: درد مزمن و درد حاد. سرعت انتقال پیام درد نوع مزمن، آهسته‌تر است (۱-۲ ثانیه). در حالیکه سرعت انتقال در نوع حاد حدود ۰/۱ ثانیه است. فیبرهای انتقال‌دهنده این دو درد نیز با هم متفاوتند.

فیبر C و فیبر A که مسیر آنها تا حدودی متفاوت است. آن مسیری که به تنه مغزی ختم می‌شود و بیشتر فیبرهای نخاعی C را دارد Paleo spino thalamic (مسیر نخاعی - تالاموسی قدیمی) گویند. درد مزمن و آهسته از طریق paleo منتقل می‌شود. مسیر دیگر که پیام را ادامه می‌دهد. Neo spino thalamic نام دارد که درد سریع از این طریق منتقل می‌شود و بیشتر فیبرهای نخاعی A را دارد. فیبرهای آوران مربوط به مسیر paleo بعد از رسیدن به نخاع، در لایه‌های شماره II و III ختم می‌شوند و از این دو لایه که ماده ژلاتینی نیز نام دارد، اینترنورونی پیام راکمی عمیق‌تر به لایه شماره ۵ منتقل می‌کند و سپس از آنجا پیام، منتقل می‌شود. اما در مسیر Neo پیام عمدتاً به لایه شماره I خاتمه می‌یابد و از این لایه یک Projection interneuron (نورونی که پیام را به سطوح بالاتر منتقل می‌کنند) پیام را دریافت و منتقل می‌کنند (۳۷).

علاوه بر این در مسیر Neo، از لایه شماره I، یک شاخه هم به Projection interneuron در لایه شماره V می‌دهد.

در سطوح بالاتر Projection interneuron ها وقتی به تنه مغزی رسیدند، آن دسته که پیام مربوط به فیبر C را منتقل می‌کنند، عمدتاً به تنه مغزی ختم می‌شوند. تعداد کمی از فیبرها بین ۱۵-۱۰٪ مستقیماً به تالاموس می‌رسند بقیه آنها در نقاط مختلف تنه مغزی از جمله ناحیه tectal و همچنین در ناحیه خاکستری دور فئات سیلویوس (PAG)\* و ناحیه خاکستری دور بطنی (PVG)\*\* ختم می‌شوند. تعداد کمی از فیبرها به تالاموس می‌رسند و عمدتاً هسته غیر اختصاصی تالاموس را تحریک می‌کنند.

#- PAG : periaqueductal Grey

##- PVG: Paraventricular Grey

اما فیبرهای آوران درد حاد که مسیر Neo را می سازند، بیشتر آنها بدون اینکه سیناپسی در تنه مغزی بدهند به تالاموس می روند و هم هسته های اختصاصی و هم غیر اختصاصی را تحریک می کنند<sup>(۲)</sup>.

### ۱-۱-۱- میانجی های شیمیایی

در بیشتر موارد، تحریک پایانه های درد در محیط، توسط میانجی های شیمیایی صورت می گیرد که این خود عاملی است تا پس از برداشتن محرک دردزا، احساس درد استمرار یابد. آگاهی یافتن از ساختمان این مواد و مکانیسم هایی که توسط آنها پایانه های حس را تحریک می کنند، می تواند راهی برای دسترسی به داروهای ضددرد باشند.

گروه های اصلی این مواد که باعث تحریک پایانه های درد موجود در پوست می شوند، عبارتند از:

- ۱- میانجی های عصبی مختلف مانند هیستامین - سروتونین و استیل کولین که هیستامین و سروتونین بیشتر در هنگام التهاب آزاد می شوند و سروتونین قویترین آنهاست.
- ۲- کینین ها: از این دسته فعالترینشان برادی کینین و کالیدین است. برادی کینین هم اکنون قویترین ماده دردزای شناخته شده است. قابل ذکر است که این ماده باعث آزاد شدن پروستاگلاندین از بافت شده و برخی اثرات فیزیولوژیکی آن مربوط به همین ماده است.
- ۳- موادی نظیر اسید لاکتیک، ATP و ADP و  $K^+$  که متابولیت سلولها بوده و از سلولهای فعال ریلیز می گردند. این مواد در دردهای ایسکمیک نقش زیادی دارند.
- ۴- پروستاگلاندین ها: این مواد به تنهایی ایجاد درد نمی کنند، بلکه اثر دردزای مواد دیگری چون سروتونین و برادی کینین را افزایش می دهند.

۵- substance P (SP): به نظر می رسد که این ماده در پایانه اعصاب نخاع خلفی بعنوان یک نوروترانسمیتر عمل می کند. آزاد شدن SP از انتهای فیبرهای آوران در محیط احتمالاً باعث گشادی عروق و نفوذ مایع به داخل بافت می شود. عقیده بر این است که SP بعنوان یک نوروترانسمیتر در پایانه های موجود در نخاع عمل می کند. ریلیز SP در سطح نخاع در پاسخ به

تحریکات دردآور، مشاهده شده و تزریق Local این ماده باعث تحریک اجسام سلولی نرون‌های درد در شاخ خلفی می‌شود<sup>(۳)</sup>. البته SP بیشتر یک نقش تنظیمی طولانی مدت دارد تا بعنوان یک نوروترانسمیتر تحریکی به حساب آید. مهار ریلیز این ماده توسط مورفین باعث القای بی‌دردی می‌شود<sup>(۴)</sup>.

۶- Capsian و مواد محرکه وابسته به آن: این ماده دردآور بسیار قوی بوده که پایانه‌های عصبی و حرارتی را در بافت، تحریک و بدون اثر بر سایر نرون‌های حسی باعث دپولاریزاسیون سلولهای گانگلیون ریشه خلفی که در ارتباط با فیبرهای C و احتمالاً فیبرهای A δ هستند، می‌شود.

۷- پپتیدهایی چون: Vasoactive Intestinal Peptid (VIP)

Cholecystokinin (CCK)

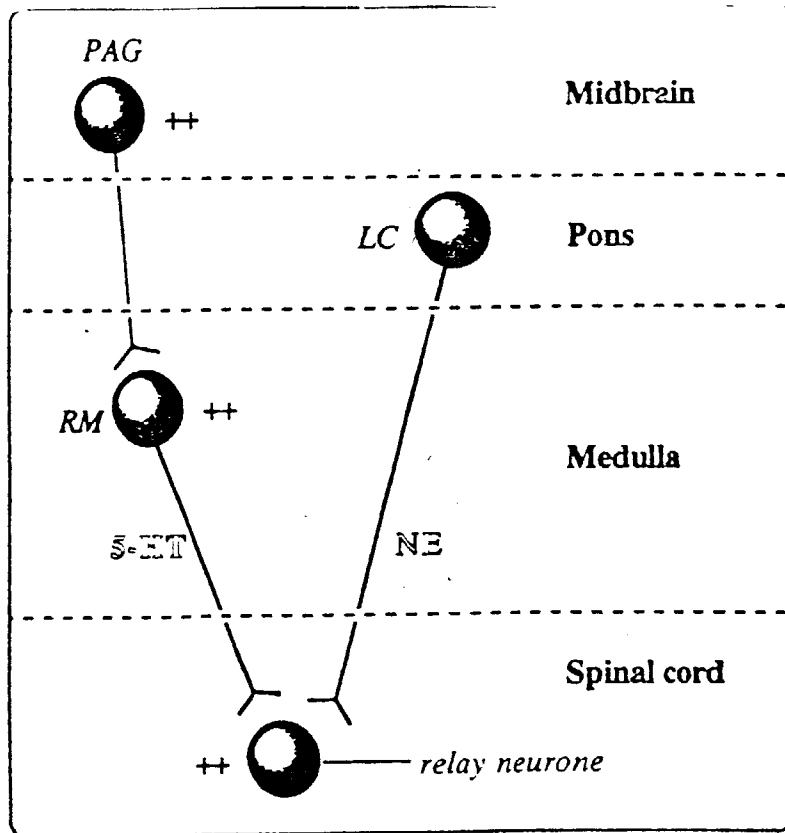
Somatostatin (SOM)

که در برخی از گانگلیونهای شاخ خلفی نخاع دارای فعالیت می‌باشند. علاوه بر موارد فوق، سیستم‌هایی وجود دارند که نقش تعدیل‌کننده در راه‌های حس درد را دارا می‌باشند.

۱- پپتیدهای اوپیوئیدی خصوصاً مت‌انکفالین و بتاندورفین که هر دو آنها در ناحیه خاکستری دور کانال سیلویوس یافت می‌شود. البته مت‌انکفالین در (Raphe Magnus) RM و SG (Substance gelatin) نیز یافت می‌شود<sup>(۵)</sup>.

۲- سروتونین: این ماده از (Raphe mangus) RM وارد نخاع شده و نقش مهمی دارد (شکل ۱-۱).

۳- نورآدرنالین: یک نوروترانسمیتر است که از (LC) لوکوس سرولتوس تا شاخ خلفی نخاع امتداد می‌یابد<sup>(۶)</sup>.



**Figure 1-1** Simplified schematic diagram of serotonin (5-HT) and norepinephrine (NE) pathways involved in modulation of pain perception (modified from Lee *et al.*<sup>52</sup>). PAG: periaqueductal grey; LC: locus coeruleus; RM: raphe magnus; ++: opioid receptors.