

# Adverse effects of morphine suppositories prescription after laparoscopic cholecystectomy

Amir Salari, MD

Zahra Pourmehdi, MD

Seyed Mohammad Mehdi Aslani, MD

Zahra Ghasemnejad, MD

Fereshteh Amiri, MD

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of opioids has grown dramatically for reducing surgical and trauma pain in recent decades. Sedation, respiratory depression, nausea and vomiting are the worrisome opioid adverse effects. The purpose of this study was to evaluate the side effects of morphine suppositories are used after Laparoscopic Cholecystectomy.

**Materials and methods:** Eighty-eight patients, aged 20-50 years, that scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy were enrolled to this double-blind randomized controlled-trial study. Patients were divided in to two groups of each 44. Group (M) received 10 mg suppository morphine and group (D) received 100mg suppository diclofenac, at the end of surgery. Nausea, vomiting, respiratory depression, pruritus and level of sedation were evaluated for initial 6 hours post surgery.

**Results:** Incidence of nausea and vomiting in group M were significantly upper than group D ( $p < 0.05$ ). Incidence of pruritus, respiratory depression and level of sedation was not significantly different in two groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The morphine suppository for post-operative analgesia is safe and without serious adverse effects.

**Keywords:** Adverse effect, Laparoscopic Cholecystectomy, Morphine, Suppository

## عوارض جانبی تجویز شیاف مورفین بعد از جراحی کله-سیستکتومی لاپاراسکوپیک

دکتر امیر سالاری

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دکتر زهرا پورمهدی

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دکتر سیدمحمد مهدی اصلانی

دستیار تخصصی بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دکتر زهرا قاسم‌نژاد

دستیار تخصصی جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دکتر فرشته امیری<sup>۱</sup>

دستیار تخصصی بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

<sup>۱</sup>. نویسندهٔ مسؤول / amiri.f@ajums.ac.ir

## چکیده

**هدف:** کاربرد مخدرها در چند دهه اخیر برای کاهش دردهای جراحی و تروما رشد چشمگیری داشته است. از طرفی اثرات دپرسیون تنفسی، خواب‌آوری، تهوع و استفراغ این گروه دارویی از جدی‌ترین عوارض آنها است. هدف از این مطالعه بررسی عوارض جانبی شیاف مورفین به کار رفته بعد از جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه دوسوکور و آینده‌نگر، ۸۸ بیمار ۲۰-۵۰ ساله که کاندید عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک بودند به دو گروه ۴۴ نفره تقسیم شدند. گروه (M) ۱۰ میلی‌گرم شیاف مورفین و گروه (D) شیاف دیکلوفناک ۱۰۰ میلی‌گرم پس از اتمام جراحی دریافت کردند. تهوع و استفراغ، دپرسیون تنفسی، خارش و خواب‌آوری در ۶ ساعت اول پس از تجویز شیاف ثبت شد.

**یافته‌ها:** تهوع و استفراغ گروه M شیوع بالاتری از گروه D داشت و دارای اختلاف معنی‌دار بودند. ( $P < 0/05$ ) خارش، دپرسیون تنفسی و خواب‌آوری در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشتند. ( $P < 0/05$ )

**نتیجه:** کاربرد تک‌دوز شیاف مورفین برای کنترل درد بعد از جراحی ایمن بوده و با عوارض جانبی جدی همراه نبوده است.

**کل‌واژگان:** کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، عوارض جانبی شیاف، مورفین

## مقدمه

مخدرها پایه اصلی اداره درد متوسط تا شدید بعد از عمل بوده و جزئی از بیهوشی متعادل هستند. از طرفی استفاده بالینی مخدرها به دلیل عوارض جانبی

زیاد از جمله دپرسیون تنفسی، خواب‌آوری، تهوع، خارش و اعتیاد با محدودیت همراه است. (۲،۱)

مدیریت موفقیت‌آمیز درد توسط مخدرها باید بدون بروز عوارض جانبی جدی آنها باشد. کنترل این عوارض همچنان به صورت یک مسأله بزرگ بالینی باقی مانده است. (۳)

اشکال مختلف مورفین برای کنترل درد بعد از جراحی به کار می‌رود، و لیکن عوارض جانبی توجه به ارزیابی بعد از مصرف را الزامی کرده است. (۴)

شیاف رکتال مورفین سولفات از اشکال جدید این دارو است که در کاهش درد بعد از عمل مورد استفاده قرار می‌گیرد. (۵) شیاف‌های رکتال حاوی ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم مورفین است که حدود یک سوم آن از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شود و ماکزیمم اثر آن ۲۰-۶۰ دقیقه بعد از مصرف بوده، متابولیسم کبدی و دفع کلیوی دارد. (۶)

ترکیبات آهسته‌رهش مورفین با عوارض پس از مصرف کمتری نسبت به روش‌های تزریقی همراه بوده است. (۷). این مطالعه به بررسی عوارض جانبی شیاف مورفین در عمل کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک می‌پردازد.

## مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی دوسوکور و آینده‌نگردر فاصله زمانی سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ انجام شد. کلیه بیماران مورد و شاهد از مراجعه کنندگان به بیمارستان رازی اهواز - ایران انتخاب شدند. پس از تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و اخذ رضایت کتبی از بیماران، تعداد ۸۸ بیمار بین ۲۰-۵۰ ساله کاندید عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک با ریسک بیهوشی ۱ و ۲ ASA<sup>۱</sup> به عنوان معیار ورود به مطالعه انتخاب شدند و به طور کاملاً تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده شیاف مورفین (M) و گروه دریافت‌کننده شیاف دیکلوفناک (D) تقسیم شدند. حساسیت شناخته شده به مورفین، نارسایی کبد و کلیه، مصرف مزمن مخدر، تغییر شیوه جراحی و یا عارضه‌دار شدن آن معیارهای خروج از مطالعه بود. همه بیماران برای آرام‌بخشی حداکثر ۰/۰۵ میلی‌گرم /

<sup>۱</sup>. The American Society of Anesthesiology (=ASA)



معنی‌دار نبوده و انتخاب تصادفی صحیح انجام شده است. ( $P < 0/05$ )

با توجه به جدول ۲، در گروه M ۲۱ نفر (۴۷/۷۲٪) و در گروه D، ۱۵ نفر (۳۴/۰۹٪) تهوع و استفراغ داشتند و تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود ( $P < 0/02$ ). ۱ ساعت بعد از تجویز شیاف، در گروه M، ۸ نفر (۱۸/۱۸٪) و در گروه D، ۳ نفر (۶/۸۱٪) تهوع، استفراغ داشتند و تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود ( $P = 0/04$ ). ۲ ساعت بعد از تجویز شیاف، در گروه M، ۷ نفر (۱۵/۹٪) و از گروه D، ۲ نفر (۴/۵۴٪) تهوع، استفراغ داشتند و تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود ( $P = 0/04$ ). در ساعات ۴ و ۶ بعد از تجویز شیاف بین دو گروه از نظر تهوع، استفراغ اختلاف معنی‌دار وجود نداشت.

از گروه M، ۹ نفر (۲۰/۴۵٪) و از گروه D، ۶ نفر (۱۳/۶۳٪) به علت تهوع، استفراغ اندانسترون دریافت کردند و تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود ( $P = 0/2$ ). از گروه M، ۱ نفر (۲/۲۷٪)، برای کنترل تهوع استفراغ، ۲ نوبت اندانسترون دریافت کرد و در گروه D، مورد مشابهی وجود نداشت، بین دو گروه اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد ( $P = 0/51$ ).

با توجه به جدول ۱، ۲ ساعت بعد از تجویز شیاف، در گروه M، ۲ نفر (۴/۵۴٪) دچار خارش شدند که یک نوبت کلرفنیرامین دریافت کردند، ولی در گروه D موردی مشاهده نشد. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P = 0/6$ ).

در هیچ‌یک از بیماران دو گروه دپرسیون تنفسی مشاهده نشد. تفاوت دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P < 0/05$ ).

با توجه به جدول ۳، در گروه M، ۲۳ نفر (۵۲/۲۷٪) و در گروه D، ۱۷ نفر (۳۸/۶۳٪) دارای درجه خواب‌آلودگی ۱ بودند. دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشتند ( $P = 0/51$ ).

در گروه M، ۵ نفر (۱۱/۳۶٪) و در گروه D، ۳ نفر (۶/۸۱٪) دارای درجه خواب‌آلودگی ۲ بودند. اختلاف معنی‌داری دو گروه نداشتند ( $P = 0/3$ ). در زمان‌های تعیین شده هیچ‌یک از بیماران درجه خواب‌آلودگی ۳ و بالاتر نداشتند. سطح خواب‌آلودگی بیماران دو گروه در ساعت‌های مورد ارزشیابی تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P < 0/05$ ).

کیلوگرم میدازولام وریدی دریافت کردند. همگی تحت یک القاء استاندارد بیهوشی با ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم تیوپنتال سدیم و فنتانیل ۳ میکروگرم / کیلوگرم و آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم قرار گرفتند. برای حفظ بیهوشی انفوزیون رمی فنتانیل ۰/۱ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه، انفوزیون پروپوفول ۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه و ترکیب نایتروس اکساید - اکسیژن ۵۰٪ - ۵۰٪ دریافت کردند. بیماران در انتهای جراحی با نئوستیگمین ۰/۰۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و آتروپین ۰/۰۲ میلی‌گرم / کیلوگرم ریورس شدند و قبل از انتقال به ریکاوری گروه D، شیاف دیکلوفناک ۱۰۰ میلی‌گرم (شرکت بهوزان - ایران) و گروه M شیاف مورفین ۱۰ میلی‌گرم (شرکت ابوریحان - ایران) دریافت کردند.

مدت زمان بیهوشی ثبت شد. بیماران پس از دریافت شیاف به مدت ۶ ساعت در فواصل زمانی ۱، ۲، ۴ و ۶ ساعت از نظر شدت تهوع و استفراغ (۱-بدون تهوع، ۲- فقط تهوع، ۳- تهوع + آغ زدن، ۴- استفراغ)، خارش (دارد، ندارد)، سطح هوشیاری (۰-کاملاً هوشیار، ۱- گیج، ۲- خواب ولی بیداری با تحریک خفیف لمسی یا صدازدن، ۳- خواب و پاسخگو فقط با تحریک فیزیکی قوی، ۴- خواب بدون پاسخ به هرگونه تحریک)، دپرسیون تنفسی (برادی‌پنه با تعداد تنفس کمتر از ۱۰ برای مدت بیشتر از ۱۰ دقیقه) توسط دستیاری که اطلاعی از گروه دارویی بیمار نداشت ارزیابی انجام شد. در صورت نمره تهوع بالای ۲، اندانسترون ۰/۰۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم وریدی و در صورت نمره سطح هوشیاری بالای ۲ و دپرسیون تنفسی نالوکسان وریدی ۰/۲ میلی‌گرم و در صورت VAS<sup>۱</sup> بیشتر از ۲، پاراستامول وریدی تجویز شد.

## نتایج

در این مطالعه ۸۸ بیمار به دو گروه ۴۴ نفره دریافت کننده شیاف مورفین (M) و شیاف دیکلوفناک (D) تقسیم شدند. هیچ‌یک از بیماران از مطالعه حذف نشدند. با توجه به نتایج به دست آمده در جدول ۱ اختلاف دو گروه از نظر خصوصیات دموگرافیک (سن، جنس، شاخص توده بدن<sup>۲</sup>) و طول مدت بیهوشی

<sup>۱</sup> Visual analogue scale (=VAS)

<sup>۲</sup> Body Mass Index (=BMI)

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک شرکت کنندگان

P-value	گروه D	گروه M	
۰/۷۵۳	۳۸/۵۴±۸/۰۷	۳۹/۳۸±۹/۰۴	سن
۰/۸۸۵	۲۳/۲۱	۲۴/۲۰	جنس مرد/زن
۰/۷۹۴	۲۵/۱۷	۲۷،۵۸	شاخص توده بدن
۰/۶۴۶	۸۷/۹۲±۱۴/۸۲	85.57±۱۸،۸۸	طول مدت بیهوشی

جدول ۲: درجه تهوع/استفراغ، خارش، دپرسیون تنفسی

گروه D (تعداد ۴۴ نفر)	گروه M (تعداد ۴۴ نفر)	عوارض جانبی
		درجه تهوع/استفراغ*
۲۹	۲۳	۱
۹	۱۲	۲
۵	۶	۳
۱	۳	۴
۰	۲	خارش
۰	۰	دپرسیون تنفسی

جدول ۳: درجه خواب آلودگی

گروه D (تعداد ۴۴ نفر)					گروه M (تعداد ۴۴ نفر)					درجه خواب آلودگی
۴	۳	۲	۱	۰	۴	۳	۲	۱	۰	
۰	۰	۳	۱۰	۳۱	۰	۰	۴	۱۱	۲۹	ساعت ۱
۰	۰	۰	۶	۳۸	۰	۰	۱	۸	۳۵	ساعت ۲
۰	۰	۰	۱	۴۳	۰	۰	۰	۴	۴۰	ساعت ۴
۰	۰	۰	۰	۴۴	۰	۰	۰	۰	۴۴	ساعت ۶

## بحث

ترکیبات اپویدی، آهسته‌رهش سطح سرمی نسبتاً ثابتی را ایجاد می‌کنند و این مزیت آنها نسبت به کاربرد دوزهای تکراری مخدر است و باعث بی‌دردی یکنواخت می‌شود، چرا که نوسانات غلظت پلاسمایی مخدرها علاوه بر نامناسب بودن پاسخ بی‌دردی باعث تشدید عوارض و نیز مسمومیت آنها می‌شود. (۸)

استفاده از شیاف آهسته‌رهش مورفین هم غلظت ماکزیمم سرمی پایین‌تری داشته و هم در مدت زمان طولانی‌تری به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد؛ این خصوصیت در کنار نوسانات پلاسمایی کمتر باعث شده تا این شکل دارویی با توجه به عوارض کمتر مورد

نتایج این مطالعه نشان داد میزان تهوع و استفراغ شیاف مورفین به‌طور معنی‌داری از شیاف دیکلوفناک بیشتر بوده است. از طرفی بررسی میزان خواب آلودگی، دپرسیون تنفسی و خارش نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها وجود ندارد.

بلومنثال<sup>۱</sup> و همکاران دریافتند که استفاده از ترکیبات آهسته‌رهش خوراکی مورفین با عوارض پس از عمل کمتری نسبت به سایر روش‌های تزریقی همراه بوده (۸) و این مشابه نتایج حاصل از مطالعه ما است.

<sup>۱</sup>. Blumenthal



قدردانی: با تشکر از کلیه پرستاران و بیماران که ما را در انجام این طرح یاری رساندند.

## REFERENCES

1. *Angst MS, Chu LF, Tingle MS, et al. No evidence for the development of acute tolerance to analgesic, respiratory depressant and sedative opioid effects in humans. Pain. 2009;142:17-26.*
2. *Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus and urinary retention. evidence from published data. Br J Anesth. 2005;95:584-91.*
3. *Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. Jour Clinical Oncology. 2001; 19(9):2542-2554.*
4. *Lin TF, Yeh YC, Yen YH, et al. Antiemetic and analgesic-sparing effects of diphenhydramine added to morphine intra venous patient-controlled analgesia. Br J Anesth. 2005;94(6):835-9.*
5. *KhalilGH R, Heidari SM, Heidari M. Comparison of Intravenous Morphine with Morphine Sulfate Suppository in Control of Pain after Knee and Hip Arthroplasty. J Babol Univ Med Sci. 2013;15(6):19-24*
6. *Sweetnan S, Martindale. The drug reference. Analgesics anti-inflammatory drugs and anti-pyretics. 35<sup>th</sup> ed London: Pharmaceutical Press 2007, pp:1-4.*
7. *Davis MP, Walsh D, Legrand SB, et al. Symptom control in cancer patients: the clinical pharmacology and therapeutic role of suppositories and rectal suspensions. Support Care Cancer. 2002;10:117-138.*
8. *Blumenthal S, Min K, Marquardt M, et al. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores and side effects with preoperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. Anesth Analg 2007; 105:233-7.*
9. *Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K. et al. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. JCO. 1995; 13(6): 1520-1527.*
10. *Angst MS, Lazzaroni LC, Phillips NG. Aversive and reinforcing opioid effects. A pharmacogenomic twin study. 2012;117(1):22-37.*
11. *Bourke M, Hayes A, Doyle M, McCarroll M. A Comparison of regularly administered sustained release oral morphine with intramuscular morphine for control of postoperative pain. Anesth Analg 2000; 90:427-3.*
12. *Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology. 1999; 91:693-700.*

توجه بیشتری برای کنترل درد بعد از عمل قرار گیرد (۹). مصرف وریدی و یا اینتراتکال مورفین با عوارض خطیری از جمله خواب‌آلودگی و دپرسیون تنفسی همراه با آسیب جدی و مرگ گزارش شده است (۱۰). تجویز شیاف مورفین در مطالعه حاضر با چنین عوارضی همراهی نداشته است.

مشابه بررسی ما، مطالعه خلیلی و همکاران نشان داد که استفاده از مورفین آهسته رهش در مقایسه با مورفین وریدی از میزان تهوع و استفراغ بیشتری برخوردار است (۵). ولی مطالعه بورکه<sup>۱</sup> و همکاران نشان داد که استفاده از ترکیبات آهسته رهش خوراکی مورفین دارای تهوع و استفراغ کمتری نسبت به گروه دریافت کننده مورفین عضلانی بوده است (۱۱).

تقریباً یک سوم بیماران تحت عمل جراحی از تهوع و استفراغ رنج می‌برند که از علل اصلی ایجاد کننده آن مصرف مخدرهای حوالی عمل است (۱۲). تهوع به دنبال مخدرها یک مشکل اساسی است که باعث تأخیر در ترخیص بیماران از ریکاوری و افزایش مدت اقامت بیمارستانی می‌شود (۱۰).

در مطالعات گذشته اثرات ضد درد و عوارض جانبی از قبیل تهوع و استفراغ، خواب‌آلودگی، دپرسیون تنفسی اشکال خوراکی، وریدی و عضلانی مورفین بررسی شده (۶) اما مطالعات اندکی در مورد مزایا و معایب شیاف مورفین صورت گرفته است. انجام این مطالعه به بررسی این شکل دارویی مورفین پرداخته تا با ارائه اطلاعات بالینی راهنمایی برای به‌کارگیری آن در مراکز درمانی باشد. در این مطالعه از تک دوز شیاف مورفین استفاده و نیز عمل جراحی انتخاب شده با توجه به ماهیت نوع عمل همراه با تهوع و استفراغ بیشتری است؛ لذا بررسی اثرات این شکل دارویی با دوزهای متعدد در اعمال جراحی دیگر توصیه می‌شود.

## نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد استفاده از شیاف مورفین برای کاهش درد بعد از عمل جراحی ایمن بوده و با عوارض ناخواسته جدی همراه نیست.

<sup>1</sup>. Bourke