

Analgesic effect of suppository morphine versus suppository diclofenac in treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy

Amir Salari, MD
Reza Akhoondzadeh, MD
Farhad Soltani, MD
Zahra Pourmehdi, MD
Fereshteh Amiri, MD

ABSTRACT

Introduction: Diminished surgical trauma has made laparoscopic cholecystectomy a standard technique for removal of gallbladder. Multimodal approach to post cholecystectomy pain management may enhance analgesia. The purpose of this study was to evaluate the clinical efficacy of suppository administration of morphine in reducing pain after laparoscopic cholecystectomy.

Materials and methods: 88 patients, aged 20-50 years, scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy were enrolled to this double-blind randomized controlled-trial study. Patients were divided into two groups of each 44 and group 1 (M) received 10 mg of suppository morphine and, group 2 (D) 100mg suppository diclofenac at the end of surgery time. The intensity of pain 8 hours after surgery upon entering the recovery room and the total amount of analgesic consumed during the first 8 hours were recorded.

Results: Amount of analgesic amount in the first 8 hour were significantly lower in group M compared with group D ($p < 0.05$). Pain intensity was significantly lower at 3,4,5 hours in group M compared with group D ($p < 0.05$), but was not significantly different at 0, 1, 2, 6, 8 hours in two groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Patients who were given suppository morphine after laparoscopic cholecystectomy had better visual analog scale and less analgesic consumption than patients who were given suppository diclofenac.

Keywords: Laparoscopic cholecystectomy, Postoperative pain, Suppository morphine.

تأثیر بی‌دردی شیاف مورفین در مقایسه با شیاف دیکلوفناک در درمان درد بعد از عمل کله-سیستکتومی لاپاروسکوپیک

دکتر امیر سالاری

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

دکتر رضا آخوندزاده

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

دکتر فرهاد سلطانی

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، فلوشیپ مراقبت‌های ویژه

دکتر زهرا پورمهدی

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

دکتر فرشته امیری^۱

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

مقدمه و هدف: کاهش آسیب‌های ناشی از جراحی باعث شده تا کله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک به عنوان روش استاندارد برداشتن کیسه صفرا انتخاب شود. روش‌های متعددی برای درمان درد بعد از کله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر بی‌دردی شیاف مورفین در کاهش درد بعد از کله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه دوسوکور و آینده‌نگر، ۸۸ بیمار ۵۰-۲۰ ساله که کاندید عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک بودند به دو گروه ۴۴ نفره تقسیم شدند. گروه ۱ (M) ۱۰ میلی‌گرم شیاف مورفین و گروه ۲ (D) ۱۰۰ میلی‌گرم شیاف دیکلوفناک پس از اتمام جراحی دریافت کردند. شدت درد بعد از عمل در ۸ ساعت اول پس از ورود به ریکاوری (ساعات ۰ تا ۸) و کل دوز مسکن مصرفی طی ۸ ساعت اول ثبت گردید.

یافته‌ها: کل دوز مسکن مصرفی در ۸ ساعت اول آشکارا در گروه M کمتر از گروه D بود. ($P < 0/05$) شدت درد آشکارا در ساعت‌های ۳ و ۴ و ۵ در گروه M پایین‌تر از گروه D بوده است. ($P < 0/05$) ولی در ساعت‌های ۰ و ۱ و ۲ و ۶ و ۷ و ۸ تفاوت آشکاری در بین دو گروه مشاهده نشد. ($P < 0/05$)

نتیجه: بیماران دریافت‌کننده شیاف مورفین شدت درد کمتر و میزان مسکن دریافتی کمتری نسبت به گروه دریافت‌کننده شیاف دیکلوفناک داشتند.

کل واژگان: کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، درد بعد از عمل، شیاف مورفین

مقدمه

درد به عنوان "یک تجربه حسی و عاطفی ناخوشایند در ارتباط با آسیب بافتی یکی از با اهمیت‌ترین دلایل ناخوشی بیماران پس از عمل جراحی است. مطالعات بسیاری نشان داده‌است که استفاده از داروهای ضد درد عوارض بعد از عمل جراحی را کاهش می‌دهد، ولی درد در اغلب موارد به اندازه کافی کنترل نمی‌شود (۱-۳)

مطالعات نشان داده که کنترل پیشگیرانه درد باعث ضعیف شدن سیگنال‌های ورودی درد به طناب نخاعی شده و بسیار مؤثرتر از زمانی است که پس از ایجاد آن کنترل گردد (۴). کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک درمان انتخابی در اکثر بیماران مراجعه‌کننده با کله‌سیستیت علامت‌دار است. (۵)

امروزه کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک اغلب یک روش جراحی سرپایی است که با عوارض کوتاه مدت بعد از عمل از قبیل درد، تهوع و استفراغ همراه

است. کنترل پیشگیرانه درد بعد از عمل برای بازگشت فعالیت طبیعی روزمره مهم است. (۶) اگرچه درد بعد از کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک نسبت به روش جراحی باز کمتر است با این حال بسیاری از بیماران نیازمند مسکن قوی بعد از عمل هستند.

درد بعد از این روش جراحی از دردهای احشایی ناشی از کشش اعضاء داخل شکمی التهاب پریتون و تحریک عصب فرنیک به دنبال گاز دی‌اکسید کربن باقی مانده در حفره پریتون ناشی می‌شود. درد شکمی بعد از جراحی معمولاً طی ۲۴ ساعت اول و درد شانه طی روز دوم بعد از لاپاراسکپی بروز می‌کند. (۷)

بنابراین بی‌دردی و احساس راحتی بیمار در طول دوره ابتدایی پس از جراحی حایز اهمیت بوده به طوری که نیاز به مسکن باعث تأخیر در ترخیص بیمار می‌شود (۸) روش‌های متعددی برای تسکین درد بعد از عمل با این روش جراحی وجود دارد. (۹)

عموماً مخدرها و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی برای درمان درد عمل کله سیستمیک لاپاروسکوپیک استفاده می‌شوند. انتخاب نوع دارو زمان و شیوه استفاده و دوز مصرفی متنوع است (۱۰).

اشکال مختلف مورفین (وریدی، عضلانی) برای کنترل درد بعد از اعمال جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرند. شیاف رکتال مورفین سولفات از اشکال جدید این دارو است. شیاف رکتال از جمله اشکال دارویی مورفین است که جدیداً عرضه شده و در دردهای بعد از عمل مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱). هدف از این مطالعه آن بود که به مقایسه تأثیر بی‌دردی شیاف مورفین با شیاف دیکلوفناک در کاهش درد بعد از کله سیستمیک لاپاراسکوپیک بپردازد.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی دوسوکور و آینده‌نگر در 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 ۵۰-۲۰ ساله کاندید عمل جراحی کله سیستمیک لاپاراسکوپیک با ریسک بیهوشی ۱ و ۲ ASA به عنوان کرایتیریای ورودی^۱ به طور کاملاً تصادفی به دو گروه دریافت کننده شیاف دیکلوفناک (گروه D) و گروه دریافت کننده شیاف مورفین (گروه M) تقسیم شدند.

کرایتیریای خروجی^۲ مطالعه شامل موارد حساسیت شناخته شده به مورفین یا داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، نارسایی کلیوی یا کبدی، بیماری پپتیک اولسر، آرتری روماتوئید و مصرف مزمن مخدر قبل از بستری بود. در صورت تغییر شیوه جراحی، طول مدت جراحی بیشتر از دو ساعت

بیمار از مطالعه حذف می‌شد. همه بیماران برای آرام‌بخشی حداکثر ۲ میلی‌گرم میدازولام وریدی دریافت کردند. همگی تحت القاء استاندارد بیهوشی با تیوپنتال سدیم ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و فنتانیل ۲ میکروگرم / کیلوگرم و آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم قرار گرفتند و مورفین وریدی ۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم به صورت بولوس قبل از شروع جراحی گرفتند. برای حفظ بیهوشی انفوزیون رمی فنتانیل ۰/۱ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه، انفوزیون پروپوفول ۱۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / دقیقه و ترکیب اکسیژن - نایتروس اکساید 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 عمل جراحی از زمان اولین برش پوستی جراحی تا زدن آخرین بخیه پوست ثبت گردید. شدت درد بعد از عمل توسط معیار VAS^۳ (معیاری که در آن حداقل درد معادل صفر و شدیدترین درد قابل تصور معادل ۱۰ در نظر گرفته می‌شود) با فواصل زمانی ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، و ۸ ساعت پس از ورود به ریکاوری سنجیده شد. ارزیابی بیماران توسط دستکاری که از گروه دارویی بیمار اطلاعی نداشت از طریق پرسشنامه تکمیل گردید. در صورت $VAS \geq 3$ باشد ۰/۲ میلی‌گرم / کیلوگرم پتدین وریدی تجویز شد. زمان دریافت اولین مسکن و نیز کل دوز مسکن مصرفی از لحظه ورود به ریکاوری ثبت گردید.

روش آنالیز آماری: با احتساب توان ۸۰٪ حجم نمونه بر اساس آنالیز واریانس برای اندازه‌های تکراری براساس نرم‌افزار NCSS برابر ۴۴ نمونه در هر گروه و در مجموع ۸۸ نمونه محاسبه شد.

داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و بر اساس میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده‌اند. برای مقایسه

1. inclusion criteria

2. Exclusion criteria

3. visual analgesic scale(=VAS)

گروه‌های تحت مطالعه از نظر متغیرهای کمی، پس از آنالیز توزیع طبیعی داده‌ها و همسانی واریانس‌ها از آزمون آماری تست تی مستقل استفاده شد و برای مقایسه داده‌ها از نظر متغیر کیفی از آزمون آماری کای دو استفاده شد. معناداری داده‌ها در سطح $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ صورت گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۸۸ بیمار کاندید کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک مورد تحقیق و بررسی قرار گرفتند. این بیماران به دو گروه ۴۴ نفری تحت درمان با شیاف مورفین (گروه M) و شیاف دیکلوفناک (گروه D) قرار گرفتند.

با توجه به نتایج به دست آمده در جدول ۱، دو گروه از نظر خصوصیات دموگرافیک (سن، جنس، قد و وزن) و طول مدت عمل تفاوت معنی‌داری نداشتند.

دو گروه در زمان احساس شدیدترین درد و کل دوز پتدین مصرفی اختلاف قابل توجهی داشتند. (به ترتیب $p=0.018$ ، $p=0.001$ ، جدول ۲). شدت درد بیماران بر اساس معیار VAS و در ساعات گوناگون بعد از عمل ارزیابی شد (نمودار ۱). دو گروه از نظر شدت درد در ساعات ۰ و ۱ و ۲ و ۶ و ۷ و ۸ بعد از ورود به ریکاوری اختلاف قابل ملاحظه‌ای با یکدیگر نداشتند ($p > 0.05$). اما شدت درد در ساعات ۳ و ۴ و ۵ بعد از عمل در گروه دریافت کننده شیاف مورفین نسبت به گروه دریافت کننده شیاف دیکلوفناک به طور قابل توجهی کاهش یافت (به ترتیب، $p=0.014$ ، $p=0.001$ ، $p=0.002$).

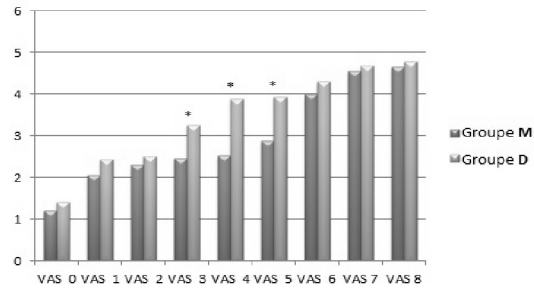
در مدت زمان بررسی بیماران هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر تهوع و استفراغ پس از عمل بین گروه M و D وجود نداشت ($P = 0.15$)

سن (سال)	وزن (کیلوگرم)	قد (سانتی‌متر)	نسبت جنسیت زن/مرد	طول مدت عمل (جراحی دقیقه)
$39/38 \pm 9/04$	$74/63$	166	$20/24$	$75,13 \pm 18,88$
$38/54 \pm 9/07$	$72/34$	173	$21/23$	$77,92 \pm 14,82$

داده‌ها بر اساس میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده‌اند. از لحاظ آماری اختلاف معنادار بین گروه‌ها وجود نداشت. ($P < 0.05$)

گروه‌ها	زمان احساس شدیدترین درد (ساعت)	کل دوز پتدین مصرفی
گروه دریافت کننده شیاف مورفین	$6/21 \pm 2/68$	$20/13 \pm 7/32$
گروه دریافت کننده شیاف دیکلوفناک	$3/00 \pm 2/04$	$26/75 \pm 10/55$

داده‌ها بر اساس میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده‌اند. از لحاظ آماری اختلاف معناداری بین گروه‌ها وجود دارد ($P < 0.05$)



نمودار ۱- شدت درد بعد از عمل (VAS)

علامت * نشان دهنده وجود تفاوت معنی دار بین دو گروه است.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که کاهش درد پس از عمل کله سیستکتومی لاپاروسکوپیک در ۵ ساعت اول پس از عمل در گروه دریافت کننده شیاف مورفین در مقایسه با شیاف دیکلوفناک تفاوت معنی داری داشته است. از طرفی استفاده از شیاف مورفین نسبت به شیاف دیکلوفناک می تواند اولین زمان درخواست مسکن را به طور معناداری به تأخیر انداخته و دوز کلی مسکن مصرفی را کاهش دهد.

در مطالعه مشابه توسط خلیلی و همکاران نشان داده شد که شدت درد بعد از عمل در جراحی آرتروسکوپی هیپ و زانو در گروه دریافت کننده شیاف مورفین و گروه مورفین وریدی با هم تفاوت معنی داری نداشتند و این نشان دهنده اثربخشی شیاف مورفین در کنترل درد بعد از عمل است (۱۱).

مطالعه ای که توسط مولنار^۱ و همکاران انجام شد نشان داد که استفاده از شیاف مورفین در مقایسه با مورفین خوراکی در بیماران مبتلا به سرطان با عارضه جانبی بیشتری همراه نبوده و انتخاب مناسبی برای کنترل درد ناشی از سرطان است (۱۲).

مطالعه ای که توسط بارنهایت^۲ و همکاران انجام شد نشان داد که ۲ روش وریدی و رکتال مورفین با سه دوز مختلف در سگها تفاوتی از نظر شدت بی دردی پس از عمل و همچنین عوارض قلبی عروقی و

تنفسی نداشته و زیست دستیابی خونی در هر سه روش یکسان بوده است (۱۳). نتایج حاصل از مطالعه انجام شده با نتایج ذکر شده در بالا همخوانی دارد.

برخلاف مطالعه انجام شده، مطالعه ای توسط حسویر^۳ و همکاران نشان داد که استفاده از مورفین خوراکی تأثیر مشابه با شیاف دیکلوفناک در کاهش درد بعد از عمل بیوپسی پروستات داشته است (۱۴). بلومنتال^۴ و همکاران دریافتند که استفاده از ترکیبات آهسته رهش خوراکی مورفین با عوارض پس از عمل کمتری نسبت به سایر روش های تزریقی همراه بوده است (۱۵). و این مشابه نتایج حاصل از مطالعه ما است.

ترکیبات مخدری آهسته رهش سطح سرمی نسبتاً ثابتی را ایجاد می کنند و این مزیت آنها نسبت به کاربرد دوزهای تکراری مخدر است چرا که نوسانات غلظت پلاسمایی مخدرها علاوه بر نامناسب بودن پاسخ بی دردی باعث تشدید عوارض و نیز مسمومیت آنها می شود (۱۵).

استفاده از شیاف آهسته رهش مورفین هم غلظت ماکزیمم سرمی پایین تری داشته و هم در مدت زمان طولانی تری به حداکثر غلظت پلاسمایی می رسد. این خصوصیت در کنار نوسانات پلاسمایی کمتر باعث شده تا این شکل دارویی با توجه به عوارض کمتر مورد توجه بیشتری برای کنترل درد بعد از عمل قرار گیرد (۱۶).

استفاده از شیاف مورفین مورد پذیرش بسیاری از بیماران نیست و از طرف دیگر استفاده از داروی تزریقی نیز توسط تعدادی از بیماران مورد قبول قرار نمی گیرد لذا پذیرش شکل داروی مصرفی از طرف بیمار نیز بایستی مد نظر قرار گیرد (۱۱).

نتیجه گیری

در این مطالعه از به کارگیری شیاف مورفین در کاهش درد پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی

^۳. Haswir

^۴. Blumethal

^۱. Moolenaar

^۲. Barnhat

قدردانی: بدین وسیله از کلیه همکارانی که ما را در انجام این طرح یاری رساندند سپاسگزاری می‌نماییم.

لاپاراسکوپیک به عنوان بخشی از رویکرد درمانی حمایت گردیده است. به نظر می‌رسد این روش ایمن بوده و نتایج آن به طور معنی‌داری در کاهش درد بعد از عمل رضایت‌بخش بوده است. در نتیجه استفاده از آن به صرفه بوده و البته مطالعات دیگری در این راستا مورد نیاز است.

REFERENCES

1. Arroyo-Nova CM, Figueroa-Ramos MI, Miaskowski C, et al. Efficacy of small doses of ketamine with morphine to decrease procedural pain responses during open wound care. Clin J Pain. 2011;27(7):561-566.
2. Benitez-Rosario MA, Salinas-Martin A, Gonzalez-Guillermo T, et al. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: Effect of a 1:1 ratio. J Pain Symptom Manage. 2011; 41(6): 1098-1105.
3. Kamalipour H, Ahmadi S. Local infiltration of lidocaine versus lidocaine iontophoresis in pain relief during radial artery cannulation for open heart surgery. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2007; 9(3)
4. Nesioonpour Sh, Akhondzadeh R, Pipelzadeh MR, et al. The effect of preemptive analgesia with bupivacaine on postoperative pain of inguinal hernia repair under spinal anesthesia: a randomized clinical trial. Hernia 2013;17: 465-470
5. Goushe MR, Nesioonpour SH, Javaherforoosh F, et al. Intra venous paracetamol for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology and Pain Medicine. 2013; 3(1): 214-8.
6. Jensen K, Kehlet H, Lund CM. Post-operative recovery profile after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, observational study of a multimodal anaesthetic regime. Acta Anaesthesiol Scand. 2007; 51(4):464-71
7. Golubovic S, Golubovic V, Tokmadzic VS. Intraperitoneal analgesia for laparoscopic cholecystectomy. Periodic Umbiologorum J. 2009;111(2):263-266.
8. Alan MS, Hoque HW, Saifullah SM, et al. Port site and intraperitoneal infiltration of local anesthetics in reduction of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. 2009;22(1):24-28
9. Sarvestani A, Amini SH, Kalhor M, et al. Peritoneal hydrocortisone for pain relief after laparoscopic cholecystectomy. Saudi J Anesthesia. 2013;7(1):14-17
10. Lepner U, Goroshina J, Samarutel J. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A randomized prospective double-blind clinical trial. Scand J Surg. 2003;92:121-124
11. Khalil GHR, 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
12. Moolenaar F, Meijler WJ, Frijlink HW, et al. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of a newly developed controlled release morphine sulphate suppository in patients with cancer pain. Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56(3):219-23
13. Barnhart MD, Hubbell JA, Muir WW, Sams RA, Bednarski RM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. Am J Vet Res 2000; 61(1):24-28
14. Haswir H, Umbas R. Comparison of efficacy between oral morphine sulphate and diclofenac suppository for analgesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Acta Media Indonesian 2008; 40(3):124-128.
15. 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.
16. 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.