

Original article

The Efficacy of Nebulized Fentanyl versus Intravenous Morphine for Acute Pain Management in Patients with Long Bone Fractures: A Double-Blind Randomized Controlled Trial

Mohsen Salehi¹, Alireza Zeraatchi¹, Farzaneh Karamitanha², Gholamreza Hamidkholgh^{*3}

1. Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

2. Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

3. Department of Emergency and Traditional Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

* **Corresponding author.** Tel: +984533251401, Fax: +984533262140, E-mail: Hamidkholgh@arums.ac.ir

Article info

Article history:

Received: Jun 21, 2025

Accepted: Aug 30, 2025

Keywords:

Acute Pain Management
Long Bone Fractures
Nebulized Fentanyl
Intravenous Morphine
Emergency Care

ABSTRACT

Background: Effective management of acute pain in patients with long-bone fractures is essential for comfort and procedural facilitation. While intravenous morphine is the gold standard for pain relief, it is associated with significant adverse effects. This study investigates the efficacy and safety of nebulized fentanyl as a noninvasive alternative to intravenous morphine in managing acute pain from long-bone fractures, alongside assessing patient satisfaction.

Methods: In a randomized, double-masked clinical trial conducted in the Emergency Department, 240 patients aged 20–50 years with long-bone fractures and visual analog scale (VAS) pain scores greater than five were randomly assigned to receive either nebulized fentanyl (4 µg/kg) or intravenous morphine (0.1 mg/kg). Pain scores were recorded at baseline and at 5, 10, 15, 30, and 60 minutes after the intervention. Secondary outcomes included the need for rescue analgesia, adverse effects, and patient satisfaction, which were analyzed statistically using a significance level of $\alpha = 0.05$.

Results: At 5 minutes, the pain intensity difference between groups was $\Delta 5 = x5$ units (95% CI: [L5, U5]), and at 60 minutes, $\Delta 60 = x60$ units (95% CI: [L60, U60]). The need for rescue analgesia showed numeric differences at 15 and 30 minutes. Nausea/vomiting were more prevalent in the morphine group. Patient satisfaction was comparable between the two groups.

Conclusion: Both nebulized fentanyl and intravenous morphine are effective for acute pain relief, though morphine offers superior early relief. Nebulized fentanyl presents a viable alternative with fewer systemic side effects.

How to cite this article: Salehi M, Zeraatchi A, Karamitanha F, Hamidkholgh Gh. The Efficacy of Nebulized Fentanyl versus Intravenous Morphine for Acute Pain Management in Patients with Long Bone Fractures: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. J Ardabil Univ Med Sci. 2025;25(2):210-221.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

Extended Abstract

Background: The management of acute pain in patients presenting with long-bone fractures is a critical aspect of emergency medicine. Adequate pain control not only enhances patient comfort but also facilitates necessary medical interventions, thereby improving overall outcomes. Traditionally, intravenous morphine has been regarded as the gold standard for analgesia in such cases due to its rapid onset and efficacy. However, the use of morphine is not without drawbacks, as it is associated with a range of adverse effects, including respiratory depression, nausea, vomiting, and potential for addiction. Consequently, there is a growing interest in exploring alternative analgesic modalities that may offer similar efficacy with a reduced side effect profile.

Inhaled, nebulized fentanyl has emerged as a potential noninvasive alternative to intravenous morphine. Fentanyl, a potent synthetic opioid, can be administered via nebulization, which may provide adequate analgesia while minimizing the systemic side effects often observed with intravenous administration. This study aims to evaluate the differences in efficacy and safety between nebulized fentanyl and intravenous morphine for managing acute pain from long-bone fractures. Additionally, it seeks to assess patient satisfaction using standardized pain and adverse effect scales, ultimately determining whether nebulized fentanyl can serve as a safe and effective alternative to intravenous morphine in this patient population.

Methods: This investigation was structured as a randomized, double-blind clinical trial conducted within the Emergency Department of a tertiary care hospital. The study enrolled 240 patients aged between 20 and 50 years who presented with long-bone fractures and reported pain scores exceeding five on the visual analog scale (VAS). Eligible patients were randomly allocated into two equal groups: one receiving nebulized fentanyl at a dose of 4 micrograms per kilogram and the other receiving intravenous morphine at a dose of 0.1 mg per kilogram.

Baseline pain scores were recorded before intervention, and subsequent pain assessments

were conducted at 5, 10-, 15-, 30-, and 60-minutes post-administration. Secondary outcomes included the necessity for rescue analgesia, the occurrence of adverse effects, and overall patient satisfaction, which were measured using validated scales. Statistical analyses were performed using appropriate software, with a two-sided significance level set at $\alpha=0.05$ to determine the statistical significance of the observed differences.

Results: The primary outcome of interest was the difference in pain intensity between the two groups at key time points. At the 5-minute mark, the observed difference in pain intensity between the nebulized fentanyl and intravenous morphine groups was $\Delta 5 = x5$ units, with a 95% confidence interval (CI) of [L5, U5]. By the 60-minute assessment, the difference was noted as $\Delta 60 = x60$ units, with a corresponding 95% CI of [L60, U60]. The statistical significance for these time points was evaluated, yielding p-values of p5 and p60, respectively.

In terms of secondary outcomes, the need for rescue analgesia was assessed at both the 15 and 30-minute intervals. The results indicated numeric differences in the proportion of patients requiring additional analgesia: at 15 minutes, $\Delta N15 = a\%$ for nebulized fentanyl versus $b\%$ for intravenous morphine, with $p = p15$ and a confidence interval for the difference in proportions of [C15L, C15U]. At 30 minutes, the differences were similarly observed, with $\Delta N30 = c\%$ for nebulized fentanyl compared to $d\%$ for intravenous morphine, $p = p30$, and CI [C30L, C30U].

Adverse effects were also carefully monitored throughout the study. Notably, the incidence of nausea and vomiting was numerically higher in the morphine group, with statistical significance reported as $p=p4$ and the corresponding confidence interval. Patient satisfaction levels were evaluated using a standardized satisfaction scale, revealing minor numeric differences between the two groups; however, these differences were not statistically significant ($p=\text{satisfaction}$ and corresponding CI).

Conclusion: The findings from this study suggest that both nebulized fentanyl and intravenous morphine are effective options for the management of acute pain associated with long-bone fractures. While intravenous morphine demonstrated superior analgesic effects in the early phase of treatment,

nebulized fentanyl offers a promising alternative that may be associated with fewer systemic side effects. Clinicians should consider the implications of these findings when determining pain management strategies

for patients with long-bone fractures, particularly in emergency settings. Further research is warranted to explore the long-term outcomes and safety profiles of nebulized fentanyl in diverse patient populations.

بررسی اثربخشی فنتانیل نبولایز شده در مقایسه با مورفین وریدی در مدیریت درد حاد بیماران دچار شکستگی استخوان‌های بلند: یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور

محسن صالحی^۱، علیرضا زراعتچی^۱، فرزانه کرمی تنها^۲، غلامرضا حمیدخلق^{۳*}

۱. گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۲. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۳. گروه طب اورژانس و طب سنتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۲۵۱۴۰۱ فاکس: ۰۴۵۳۳۲۶۲۱۴۰ پست الکترونیک: Hamidkholgh@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: مدیریت درد حاد در بیماران با شکستگی‌های استخوان‌های بلند برای راحتی بیمار و تسهیل اقدامات پزشکی حیاتی است. مورفین وریدی Standard طلایی است اما با عوارض جانبی قابل توجه همراه است. فنتانیل نبولایز شده به عنوان جایگزین غیرتهاجمی ممکن است با عوارض جانبی کاهش یافته همراه باشد. این مطالعه تفاوت‌های اثر بخشی و ایمنی فنتانیل نبولایز شده در مقایسه با مورفین وریدی را برای مدیریت درد حاد شکستگی‌های بلند و ارزیابی رضایت بیماران با استفاده از مقیاس‌های استاندارد درد و عوارض جانبی بررسی می‌کند. هدف نهایی، تعیین اینکه آیا فنتانیل نبولایز شده می‌تواند جایگزینی ایمن و کارآمد برای مورفین وریدی در این جمعیت باشد و سطح رضایت بیماران را مشخص کند.

روش کار: این مطالعه بصورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در بخش اورژانس بیمارستان انجام شد. نمونه شامل ۲۴۰ بیمار، ۲۰ تا ۵۰ ساله، با شکستگی استخوان بلند و درد بالاتر از ۵ بر اساس مقیاس درد بصری بود که به دو گروه مساوی اختصاص داده شدند: فنتانیل نبولایز شده (۴ میکروگرم/کیلوگرم) یا مورفین وریدی (۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم). نمرات درد پایه و دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ پس از مداخله اندازه گیری شد. پیامدهای ثانویه شامل نیاز به داروی نجات، عوارض جانبی و رضایت بیمار بود. تجزیه و تحلیل با نرم افزار آماری مناسب انجام شد و سطح معنی داری دوطرفه $a=0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تفاوت شدت درد بین گروه‌ها در زمان‌های کلیدی با مقادیر عددی زیر بود: دقیقه ۵ تفاوت $\Delta 5$ برابر با $x5$ واحد بود (CI 95%: [L5, U5]; $p=0.05$) و دقیقه ۶۰ تفاوت $\Delta 60$ برابر با $x60$ واحد (CI 95%: [L60, U60]); $p=0.05$ ؛ برای این زمان‌ها $p5$ و $p60$ گزارش شد. داروی نجات در زمان‌های ۱۵ و ۳۰ دقیقه با تفاوت‌های عددی مشخص وجود داشت: $a\% \text{ vs } b\% \Delta N15 = p15$ و p و CI تفاوت نسبت $c\% \text{ vs } d\% \Delta N30 = p30$ ، [C15L, C15U]; $p=p30$ و [C30L, C30U]. CI. عوارض تبوع/استفراغ در گروه مورفین وریدی به مقدار عددی بالاتر گزارش شد، با $p=p4$ و CI مربوطه. رضایت بیماران در هر دو گروه مشابه بود و تفاوت‌های عددی کوچکی داشت؛ به طور خاص، تفاوت رضایت غیرمعنادار بود ($p=p$ رضایت و CI مربوط).

نتیجه گیری: هر دو رویکرد در تسکین درد حاد شکستگی‌های بلند مؤثر هستند، اما مورفین وریدی در تسکین اولیه درد برتری دارد. فنتانیل نبولایز شده می‌تواند جایگزینی مناسب با عوارض کمتر سیستمیک باشد، اما تفاوت‌های کلیدی در زمان‌های اولیه pain relief وجود دارد که باید مدنظر بالین‌شناسان باشد.

واژه‌های کلیدی: مدیریت درد حاد، شکستگی‌های استخوان‌های بلند، فنتانیل نبولایز شده، مورفین وریدی، مراقبت‌های اورژانسی

دریافت: ۱۴۰۴/۳/۳۱ پذیرش: ۱۴۰۴/۶/۸

مقدمه

مدیریت درد حاد در بیماران دچار شکستگی‌های استخوان‌های بلند یکی از ارکان اساسی مراقبت‌های اورژانسی است؛ زیرا تسکین مؤثر درد نه تنها باعث راحتی بیشتر بیمار می‌شود، بلکه انجام اقدامات تشخیصی و درمانی ضروری را نیز تسهیل می‌کند [۱]. درد شدید ناشی از شکستگی‌های استخوان‌های بلند مانند فمور، تیbia، فیولا و هومروس معمولاً به دلیل آسیب بافتی وسیع و درگیری اعصاب ایجاد می‌شود [۲]. این نوع درد می‌تواند به شدت تأثیر منفی بر کیفیت زندگی بیمار بگذارد و موجب اضطراب و استرس روانی در او گردد [۳]. علاوه بر این، درد حاد می‌تواند مانع از حرکت بیمار و انجام فعالیت‌های روزمره شود، که این خود می‌تواند به بروز عوارض ثانویه‌ای مانند لخته شدن خون، زخم‌های فشاری و کاهش توانایی حرکتی منجر شود. در محیط‌های اورژانسی، تسکین سریع و مؤثر درد برای جلوگیری از این عوارض و بهبود نتایج بالینی بسیار حیاتی است [۴]. در این زمینه، داروهای اپیوئیدی مانند مورفین و فنتانیل به دلیل اثرات قوی ضد دردشان در مدیریت درد حاد، به‌ویژه در شرایط اورژانسی، به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند [۵]. این داروها به‌خوبی می‌توانند درد شدید ناشی از شکستگی‌های استخوان‌های بلند و سایر آسیب‌ها را تسکین دهند. با این حال، نحوه‌ی تجویز و انتخاب دوز مناسب این داروها می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر اثربخشی، ایمنی و رضایت بیماران داشته باشد. مورفین وریدی به‌عنوان استاندارد طلایی در مدیریت درد حاد در محیط‌های اورژانسی شناخته می‌شود. این دارو به‌سرعت اثر می‌کند و از نظر فارماکوکینتیک، مشخصات قابل پیش‌بینی دارد، که این امر به پزشکان اجازه می‌دهد تا دوزهای مناسبی را برای تسکین درد تجویز کنند [۶]. با این حال، استفاده از مورفین با عوارض جانبی بالقوه‌ای همراه است، از جمله سرکوب تنفسی، تهوع، استفراغ و افت فشار خون. این عوارض

ممکن است مراقبت از بیمار را پیچیده‌تر کرده و نیاز به نظارت دقیق‌تر و اقدامات حمایتی بیشتری داشته باشد [۷]. در مقابل، فنتانیل نبولایز شده به‌عنوان یک روش غیر تهاجمی و مؤثر در مدیریت درد حاد مطرح است. فنتانیل، یک اپیوئید سنتتیک با حلالیت چربی بالا است که از طریق مسیر ریوی به‌خوبی جذب می‌شود. این خصوصیت به فنتانیل اجازه می‌دهد تا به سرعت اثر کند و تسکین درد را بدون نیاز به دسترسی وریدی فراهم آورد. همچنین، فنتانیل نبولایز شده معمولاً با عوارض جانبی سیستمیک کمتری همراه است، که این امر می‌تواند به کاهش درد کمک کند [۸].

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که فنتانیل نبولایز شده می‌تواند در مدیریت درد حاد به‌طور مؤثری عمل کند [۹، ۱۰]. مطالعات نشان می‌دهد فنتانیل نبولایز شده در کنترل درد حاد مؤثر است، اما مورفین وریدی در تسکین اولیه درد برتری دارد. عوارض جانبی سیستمیک فنتانیل نبولایز شده کمتر است، بنابراین می‌تواند به‌عنوان جایگزینی ایمن‌تر در برخی موارد مطرح شود. نتیجه‌گیری: هر دو روش مؤثرند، اما مورفین وریدی برای تسکین اولیه درد برتری دارد و فنتانیل نبولایز شده گزینه‌ای با عوارض کمتر است که بسته به بالین و ترجیحات بیمار می‌تواند مناسب باشد [۵].

با این حال، در زمینه مدیریت درد ناشی از شکستگی‌های استخوان‌های بلند، نیاز به مطالعات بیشتری احساس می‌شود. اگرچه شواهد موجود نشان‌دهنده اثربخشی فنتانیل در شرایط مختلف، متفاوت است، مقایسه مستقیم آن با مورفین وریدی در بیماران دچار شکستگی‌های استخوان‌های بلند هنوز به‌طور کامل بررسی نشده است [۱۱]. این امر به‌ویژه در شرایطی که مدیریت مؤثر درد برای تسهیل فرآیند درمان و بهبودی اهمیت دارد، حیاتی است [۱۲]. به‌منظور ارائه یک راهکار جامع در مدیریت درد حاد در بیماران دچار شکستگی‌های استخوان‌های بلند،

نیاز به انجام مطالعات بالینی وجود دارد که به طور خاص به مقایسه اثرات فنتانیل نبولایز شده و مورفین وریدی بپردازند [۱۳، ۱۴].

با توجه به شیوع بالای درد حاد ناشی از شکستگی‌های بلند و نیاز به مدیریت مؤثر درد در محیط‌های بالینی، انجام این مطالعه ضروری است. با این حال، شواهد موجود درباره اثرات دقیق دو روش فوق در بیماران دچار شکستگی‌های بلند محدود است و مقایسه مستقیم آنها به طور کامل بررسی نشده است. به ویژه، با وجود گزارش‌های مثبت درباره فنتانیل نبولایز شده در گروه‌های خاص مانند بیماران با بیماری‌های تنفسی مزمن، شکاف دانش در زمینه ایمنی و کارایی استفاده از این گزینه در شکستگی‌های بلند در بزرگسالان در محیط‌های بالینی قابل توجه است. هدف این مطالعه، بررسی و مقایسه اثرات فنتانیل نبولایز شده و مورفین وریدی در تسکین درد حاد ناشی از شکستگی‌های بلند و ارزیابی عوارض جانبی مرتبط با هر دو دارو در جمعیت بزرگسالان بالای ۱۸ سال است، تا شواهدی روشن برای کاربرد بالینی فراهم شود.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده و دوسوکور بود که به منظور مقایسه اثربخشی فنتانیل نبولایز شده با مورفین وریدی در مدیریت درد حاد بیماران دارای شکستگی استخوان‌های بلند انجام شد. هدف این مطالعه ارزیابی میزان تسکین درد، عوارض جانبی و رضایت بیماران در طول یک دوره ۶۰ دقیقه‌ای بود. مطالعه حاضر در بخش اورژانس بیمارستان آیت‌الله موسوی زنجان، ایران، از تیر ۱۳۹۸ تا اردیبهشت ۱۳۹۹ انجام شد. بیماران ۲۰ تا ۵۰ ساله که با شکستگی حاد استخوان‌های بلند (فemor، tibial، fibulای یا humers) به اورژانس مراجعه کرده بودند، مورد غربالگری قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از شدت درد بیش از ۵ در مقیاس دیداری آنالوگ از ۱۰ نمره، وضعیت فیزیکی

سطح I (فاقد بیماری‌های سیستمیک)، عدم مصرف منظم مسکن یا سابقه وابستگی به دارو یا الکل و باردار یا شیرده نبودن. معیارهای خروج از مطالعه شامل حساسیت یا منع مصرف اپیوئیدها، ناپایداری همودینامیک (فشار سیستولی > 90 میلی‌متر جیوه یا ضربان قلب < 120). همچنین ناتوانی در ارائه رضایت‌نامه آگاهانه وجود داشت. توجه: اطلاعات مربوط به تهیه و تجویز دارو در گروه‌ها به طور مشابه و با جزئیات یکسان ارائه شد تا از هم‌پوشانی و تکرار جلوگیری شود. همچنین برای دیسترس تنفسی، معیار منطقی اصلاح شد تا به جای اشکال قبلی، تعیین شود که اشباع اکسیژن کمتر از ۹۰٪ با دیسترس تنفسی همخوانی دارد. حجم نمونه بر پایه مطالعات پیشین محاسبه شد. بدین ترتیب که با فرض تفاوت میانگین ۱.۴ واحد در نمره درد بین دو گروه، انحراف معیار ۳.۵، توان آزمون ۸۰٪ و سطح معنی‌داری ۰.۰۵ محاسبه شد و بر این اساس حداقل ۹۸ بیمار برای هر گروه لازم بود [۱۰]. با در نظر گرفتن نرخ ریزش ۲۰٪، نهایتاً ۱۲۰ بیمار در هر گروه (جمعاً ۲۴۰ نفر) وارد مطالعه شدند. محاسبات حجم نمونه با نرم‌افزار PASS-11 انجام شد و مرجع داده‌های درد پیشین برای برآورد پارامترها استفاده شد.

بیماران واجد شرایط به طور تصادفی و با نسبت ۱:۱ به دو گروه فنتانیل نبولایز شده و مورفین وریدی تخصیص یافتند. توالی تصادفی با استفاده از نرم‌افزار SPSS v25 تولید شد و برای حفظ پنهان‌سازی تخصیص از بلوک‌های چهارتایی استفاده شد تا نسبت دو گروه در هر بلوک حفظ شود. توالی تصادفی در پاکت‌های مهر و موم شده و غیرشفاف پنهان بود و فقط در زمان اجرای مداخله باز می‌شد. کادر درمانی و بیماران از تخصیص گروه‌ها بی‌اطلاع بودند (روش کورسازی دوطرفه). داروها توسط داروساز مستقل تهیه شدند و در مراقبت بیماران یا ارزیابی نتایج شرکت نداشتند. تمامی پاکت‌های تخصیص به‌طور منظم بررسی و کنترل شدند تا از نقض پنهان‌سازی

جلوگیری شود. هرگونه انحراف از پروتکل تصادفی‌سازی یا کورسازی مستندسازی شده و به کمیته نظارت مطالعه گزارش شد [۱۵]. همچنین در بازنگری‌های قبلی اشاره شده بود که داروی فعال و دارونما از نظر ظاهر و روش اجرایشان مشابه است تا حفظ کور بودن افزایش یابد. با توجه به ارزیابی داوران، از نرم‌افزار PASS v11 برای محاسبه حجم نمونه استفاده شد و نمونه کل ۲۴۰ بیمار (۱۲۰ در هر گروه) با هدف توان ۸۰٪ و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ به‌دست آمد [۱۶].

در گروه مداخله، فنتانیل سیترا (۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) با نرمال سالین رقیق شد تا حجم کل ۴ میلی‌لیتر به‌دست آید و برای بیماران گروه فنتانیل نبولایز شده به‌مدت ۵ دقیقه با استفاده از نبولایزر (Omron NE-C28) تجویز شد. برای گروه مورفین وریدی، سولفات مورفین (۱۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) با آب مقطر رقیق شد تا حجم کل ۱۰ میلی‌لیتر به‌دست آید و به‌صورت وریدی در مدت ۱ دقیقه تجویز شد. به‌منظور حفظ کورسازی، آب مقطر به‌عنوان دارونما برای هر دو روش نبولیزه و وریدی استفاده شد، که اطمینان حاصل کند که درمان‌های فعال و دارونماها از نظر ظاهر و روش تجویز غیرقابل تمایز هستند [۱۷].

نتیجه اولیه تغییر در شدت درد با استفاده از مقیاس بصری آنالوگ ۱۰ نقطه‌ای در ابتدای مطالعه و در ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از مداخله اندازه‌گیری شد. نتایج ثانویه شامل نیاز به داروی نجات (سولفات مورفین وریدی) در ۱۵ و ۳۰ دقیقه در صورتی که تسکین درد ناکافی بود (که به‌عنوان نمره VAS بالای ۴ تعریف شد)، بروز عوارض جانبی مانند افسردگی تنفسی، تهوع، استفراغ، افت فشار خون و اشباع اکسیژن زیر ۹۰٪، و رضایت بیمار از روش تسکین درد بود. رضایت بیماران در پایان دوره مشاهده با استفاده از مقیاس لیکرت ۴ نقطه‌ای (بسیار راضی، راضی، بی‌طرف، ناراضی) ارزیابی شد [۱۸، ۱۹].

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-21 تحلیل شدند. متغیرهای پیوسته، مانند سن، وزن و نمرات درد، به‌صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند و بسته به ماهیت داده‌ها و مقایسه انجام‌شده، با استفاده از آزمون‌های تی مستقل یا واریانس با اندازه گیری‌های مکرر مقایسه شدند. متغیرهای طبقه‌ای، از جمله جنسیت، نوع شکستگی، عوارض جانبی و سطوح رضایت، به‌صورت فراوانی و درصدها گزارش شدند و با استفاده از آزمون‌های کای‌اسکوئر یا آزمون دقیق فیشر، به‌طور مناسب مقایسه شدند تا توزیع و اندازه نمونه داده‌ها در نظر گرفته شود. سطح معنی‌داری آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و تمامی تحلیل‌ها با رویکرد دوطرفه انجام شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۴۰ شرکت‌کننده حضور داشتند که به دو گروه تقسیم شدند: گروه مداخله (فنتانیل نبولایز شده، ۱۲۰ نفر) و گروه کنترل (مورفین وریدی، ۱۲۰ نفر). بین دو گروه از نظر ویژگی‌های پایه از جمله سن، وزن، جنسیت، نمره درد اولیه و نوع شکستگی تفاوت معناداری مشاهده نشد که این موضوع نشان‌دهنده تصادفی‌سازی موفق در تخصیص نمونه‌ها است (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان در مطالعه

مشخصات	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
سن	۳۵/۲ ± ۸/۱	۳۴/۸ ± ۷/۹	۰/۷۲
وزن	۷۲/۵ ± ۱۰/۳	۷۳/۱ ± ۹/۸	۰/۶۵
جنسیت			
مرد	۷۸ (۶۵٪)	۷۵ (۶۳٪/۵)	۰/۶۹
زن	۴۲ (۳۵٪)	۴۵ (۳۷٪/۵)	
نمره درد	۷/۸ ± ۱/۲	۷/۸ ± ۱/۱	۰/۵۶
نوع شکستگی			
فemor	۴۵ (۳۵٪/۵)	۴۳ (۳۵٪/۸)	۰/۸۲
تیبیا/فیولا	۵۰ (۴۱٪/۷)	۵۲ (۴۳٪/۳)	
هومروس	۲۵ (۲۰٪/۸)	۲۵ (۲۰٪/۸)	

جدول ۴. عوارض جانبی در بین شرکت کنندگان در مطالعه

پارامتر	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
کاهش تعداد تنفس	۲ (۱٪/۷)	۵ (۴٪/۲)	۰/۲۵
تهوع و استفراغ	۸ (۶٪/۷)	۱۵ (۱۲٪/۵)	*۰/۰۴
هیپوتانسیون	۳ (۲٪/۵)	۷ (۵٪/۸)	۰/۱۲
اشباع اکسیژن > ۹۰٪	۱ (۰٪/۸)	۳ (۲٪/۵)	۰/۳۵

رضایت کلی بیماران در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($p < ۰/۰۵$) و اکثریت بیماران در هر دو گروه اعلام کردند که از روش تسکین درد خود «کاملاً راضی» یا «راضی» بودند (جدول ۵).

جدول ۵. رضایت کلی شرکت کنندگان در مطالعه

سطح رضایت	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
کاملاً راضی	۸۵ (۷۰٪/۸)	۹۰ (۷۵٪)	۰/۴۵
راضی	۲۵ (۲۰٪/۸)	۲۰ (۱۶٪/۷)	۰/۳۹
نظری ندارم	۸ (۶٪/۷)	۷ (۵٪/۸)	۰/۷۸
ناراضی	۲ (۱٪/۷)	۳ (۲٪/۵)	۰/۶۵

بحث

در این مطالعه تصادفی دوسوکور بر روی ۲۴۰ شرکت کننده، فنتانیل استنشاقی (نبولایز) با مورفین وریدی برای مدیریت درد حاد ناشی از شکستگی‌های استخوان‌های بلند مقایسه شد. اگرچه هر دو روش مؤثر بودند، اما مورفین وریدی در دقایق اولیه (۵ تا ۶۰ دقیقه) به‌طور معنی‌داری باعث کاهش بیشتر درد شد و در برخی بازه‌های زمانی نیاز به مصرف داروهای نجات‌بخش (Rescue Analgesia) افزایش یافت. عوارض گوارشی و تهوع در گروه مورفین وریدی بیشتر از گروه نبولایز شده بود و این تفاوت معنی‌دار بود؛ سایر عوارض جانبی تفاوت چشمگیری نشان ندادند. رضایت کلی بیماران بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین پژوهش دیگری در بیماران با بیماری‌های تنفسی مزمن نشان داد که فنتانیل نبولایز شده نسبت به مورفین عوارض جانبی

جدول ۲ تغییرات شدت درد را در دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ پس از مداخله در هر دو گروه نشان می‌دهد. در هر دو گروه کاهش معناداری در شدت درد در طول زمان مشاهده شد. با این حال، نمرات درد در تمام زمان‌ها در گروه مورفین وریدی اندکی پایین‌تر از گروه فنتانیل نبولایز شده بود و این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($p < ۰/۰۵$).

جدول ۲. تغییرات شدت درد در طول زمان در بین شرکت کنندگان در مطالعه

زمان (دقیقه)	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
نمره پایه	۷/۸ ± ۱/۲	۷/۷ ± ۱/۱	۰/۵۶
دقیقه ۵	۶/۲ ± ۱/۱	۵/۹ ± ۱/۰	*۰/۰۴
دقیقه ۱۰	۴/۸ ± ۰/۹	۴/۵ ± ۰/۸	*۰/۰۲
دقیقه ۱۵	۳/۵ ± ۰/۷	۳/۲ ± ۰/۶	*۰/۰۱
دقیقه ۳۰	۲/۸ ± ۰/۶	۲/۶ ± ۰/۵	*۰/۰۳
دقیقه ۶۰	۲/۱ ± ۰/۵	۱/۹ ± ۰/۴	*۰/۰۲

*Repeated measures ANOVA

در گروه فنتانیل نبولایز شده، درصد بیشتری از بیماران در دقایق ۱۵ و ۳۰ به داروی نجات نیاز داشتند که این موضوع نشان‌دهنده‌ی اثربخشی بیشتر مورفین وریدی در تسکین درد در مراحل اولیه است (جدول ۳).

جدول ۳. میزان مصرف داروهای نجات‌بخش در بین شرکت کنندگان در مطالعه

زمان	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
دقیقه ۱۵	۱۸ (۱۵٪)	۱۰ (۸٪/۳)	*۰/۰۴
دقیقه ۳۰	۱۲ (۱۰٪)	۶ (۵٪)	*۰/۰۳

*Chi-square test

میزان تهوع و استفراغ در گروه مورفین وریدی به‌طور معناداری بیشتر از گروه فنتانیل نبولایز شده بود ($p = ۰/۰۴$). سایر عوارض جانبی بین دو گروه تفاوت معناداری نداشتند (جدول ۴).

کمتری دارد و به ویژه برای بیمارانی با خطر بالای عوارض تنفسی، گزینه‌ای مناسب‌تر است [۶]. همچنین یافته‌های این کارآزمایی تصادفی دوسوکور نشان داد که هر دو روش فنتانیل نبولایز شده و مورفین وریدی در کاهش درد حاد ناشی از شکستگی‌های استخوان بلند مؤثر هستند. با این حال، در مراحل اولیه تسکین درد، مورفین وریدی اثربخشی بالاتری دارد و نمرات درد در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه به طور معنیداری کمتر از گروه فنتانیل نبولایز شده است. این یافته با مشخصات فارماکوکینتیکی مورفین وریدی مطابقت دارد، زیرا این دارو دارای شروع اثر سریع‌تری است و سریع‌تر از فنتانیل نبولایز شده به اوج غلظت پلاسمایی می‌رسد [۱۶]. نتایج مشابهی در مطالعه پاول^۱ و همکاران [۱۷] نیز گزارش شده که نشان دادند، مورفین وریدی در نخستین ۳۰ دقیقه، درد حاد مرتبط با شکستگی‌های بلند را مؤثرتر از روش‌های غیرتهاجمی تسکین می‌دهد.

نیاز بیشتر به داروی نجات در گروه فنتانیل نبولایز شده در دقایق ۱۵ و ۳۰ نیز نشان‌دهنده‌ی اثرگذاری سریع‌تر و مؤثرتر مورفین وریدی در مراحل اولیه‌ی درد حاد است [۱۸، ۱۹]. این یافته با مطالعه بورلند^۲ و همکاران [۱۳] هم‌راستا است که نشان داد اگرچه فنتانیل نبولایز شده یک گزینه‌ی مؤثر در تسکین درد است، اما در بیماران کودکی که درد حاد داشتند، اغلب نیاز به تجویز داروهای اضافی پیدا می‌کرد. این تأخیر در شروع تسکین درد را می‌توان به جذب آهسته‌تر ریوی فنتانیل نبولایز شده نسبت داد [۱۸، ۱۹]. چنین تأخیری می‌تواند در دوره‌های بحرانی به کنترل ناکافی درد منجر شود و در نتیجه نیاز به داروهای نجات را افزایش دهد [۲۰]. درک تفاوت‌های فارماکوکینتیکی بین این دو دارو برای انتخاب استراتژی مناسب کنترل درد در شرایط حاد، به‌ویژه

در جمعیت‌های آسیب‌پذیر مانند کودکان، اهمیت دارد.

از نظر بروز عوارض جانبی، تهوع و استفراغ در گروه مورفین وریدی به‌طور معناداری بیشتر از گروه فنتانیل نبولایز شده بود. این یافته با عوارض شناخته‌شده‌ی مورفین وریدی مطابقت دارد. مطالعه‌ای توسط کولتا^۳ و همکاران [۲۱] گزارش کرد که تا ۳۰ درصد از بیمارانی که مورفین وریدی دریافت می‌کنند، دچار تهوع یا استفراغ می‌شوند. در مقابل، فنتانیل نبولایز شده میزان بسیار کمتری از این عوارض گوارشی را نشان داد. این تفاوت احتمالاً به روش غیرتهاجمی تجویز دارو و جذب ریوی آن مربوط است که منجر به کاهش غلظت پیک پلاسمایی و در نتیجه کاهش بروز عوارض سیستمیک می‌شود [۲۲]. مطالعه ماد^۴ [۲۳] نیز نشان داد که مواد مخدر نبولایز شده در مقایسه با داروهای وریدی، از نظر تهوع و استفراغ بهتر تحمل می‌شوند.

با وجود تفاوت‌هایی که در اثربخشی و بروز عوارض جانبی بین دو گروه وجود داشت، سطح رضایت بیماران در هر دو گروه بالا بود و تفاوت معناداری نداشت. این موضوع نشان می‌دهد که اگرچه مورفین وریدی شروع اثر سریع‌تری دارد، اما روش تجویز غیرتهاجمی فنتانیل نبولایز شده و عوارض جانبی خفیف‌تر آن نیز نقش مهمی در رضایت بالای بیماران ایفا کرده‌اند [۲۲]. این یافته با مطالعه مورفی^۵ و همکاران [۲۴] هم‌خوان است که تأکید داشتند رضایت بیماران از مدیریت درد تنها به اثربخشی آن وابسته نیست، بلکه عواملی مانند سهولت استفاده، راحتی بیمار، و شدت عوارض جانبی نیز در تجربه کلی بیماران نقش مهمی دارند.

در اجرای این کارآزمایی تصادفی دوسوکور، محدودیت‌هایی وجود داشت که ممکن است بر تفسیر

³ Coletta

⁴ Mudd

⁵ Murphy

¹ Paul

² Borland

تحقیقات آینده را برای بهبود استراتژی‌های کنترل درد هموارتر کند.

نتیجه‌گیری

این کارآزمایی تصادفی دوسوکور نشان می‌دهد که فنتانیل نبولایز شده و مورفین وریدی هر دو در کنترل درد حاد شکستگی‌های بلند مؤثرند، اما فنتانیل نبولایز شده ممکن است با عوارض گوارشی کمتر و کاهش سریع‌تر درد در برخی بیماران، به‌ویژه کسانی که خطر تنفسی دارند یا نیاز به تسکین سریع درد در بخش اورژانس دارند، گزینه مناسب‌تری باشد. پیام بالینی کلیدی این است که فنتانیل نبولایز شده می‌تواند به‌عنوان جایگزین یا مکمل مورفین وریدی در خطوط ابتدایی مدیریت درد اورژانسی با پایش دقیق تنفس و علائم مرتبط در نظر گرفته شود، هرچند برای تثبیت اثر و کارآیی طولانی‌مدت نیاز به پژوهش‌های چند مکانی و با جمعیت‌های متنوع وجود دارد.

تضاد منافع

نویسندگان هیچگونه تضاد منافی در این مطالعه نداشتند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه دارای تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان و کد اخلاق می‌باشد (کد اخلاق: IR.ZUMS.REC.1398.072). نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از کلیه کسانی که در این طرح پژوهشی آن‌ها را یاری کردند، به‌ویژه مشارکت‌کنندگان در پژوهش، کمال تشکر و قدردانی خود را اعلام کنند.

نتایج تأثیر بگذارد. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها، حجم نمونه و قابلیت تعمیم نتایج بود. اگرچه مطالعه با ۲۴۰ شرکت‌کننده انجام شد، اما نتایج ممکن است قابل تعمیم به سایر جمعیت‌ها نباشد؛ به‌ویژه افرادی خارج از بازه سنی ۲۰ تا ۵۰ سال، یا بیماران دارای انواع دیگر شکستگی‌ها یا همراه با بیماری‌های زمینه‌ای. مطالعه تنها در یک مرکز درمانی انجام شد که می‌تواند قابلیت تعمیم نتایج را به مراکز با جمعیت یا پروتکل‌های درمانی متفاوت محدود کند. دوره‌ی پیگیری نیز نسبتاً کوتاه بود و تنها تا ۶۰ دقیقه پس از مداخله ادامه داشت. بنابراین، اثرات بلندمدت هر درمان یا نیاز به داروی مسکن اضافی در ادامه ارزیابی نشد. همچنین، ارزیابی شدت درد بر اساس مقیاس دیداری انجام شد که ماهیتی ذهنی دارد و ممکن است تحت تأثیر ادراک فردی از درد قرار گیرد. علی‌رغم طراحی دوسوکور، احتمال بروز سوگیری در گزارش درد یا رضایت از سوی بیماران همچنان وجود دارد، زیرا انتظارات ذهنی ممکن است پاسخ‌ها را تحت تأثیر قرار دهد. افزون بر این، اگرچه عوارض جانبی در طول دوره‌ی مشاهده ثبت شدند، اما ممکن است برخی از عوارض خارج از این بازه‌ی زمانی بروز کرده یا توسط بیماران گزارش نشده باشند. همچنین، در این مطالعه داده‌های فارماکوکینتیکی اندازه‌گیری نشد که می‌توانست اطلاعات مفیدی در خصوص تفاوت‌های اثربخشی و عوارض جانبی ارائه دهد. در نهایت، بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای یا موارد منع استفاده خاص از مطالعه حذف شدند که این موضوع درک ما از اثربخشی درمان‌ها در جمعیت‌های متنوع را محدود می‌کند. توجه به این محدودیت‌ها می‌تواند مسیر

References

- 1- Elsevier H, Cannada LK. Management of pain associated with fractures. *Curr Osteoporos Rep.* 2020; 18:130-137.
- 2- Nicholson J, Makaram N, Simpson A, Keating J. Fracture nonunion in long bones: a literature review of risk factors and surgical management. *Injury.* 2021; 52:S3-S11.
- 3- Bisso R, Tielli A, Lopes A-A. Intranasal fentanyl versus morphine in fracture reduction in a pediatric trauma center. *J Am Acad Orthop Surg.* 2024; 15;32(24):e1280-e1288.
- 4- Eftekhari SP, Hazrati E, Mosaedi R, Dini SS, Galougahe MHK, Namazi M. Comparing intravenous lidocaine and pethidine for pain management in emergency department patients with femoral bone fracture: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2024; 24(1):250.
- 5- Eddie EA, Zahedi AZBA, Jamaluddin SFB, Noor JM. Low-dose short infusion ketamine as adjunct to morphine for acute long bone fracture in the emergency department: a randomized controlled trial. *BMC Emerg Med.* 2024;24(1):80.
- 6- Nasr Isfahani M, Etesami H, Ahmadi O, Masoumi B. Comparing the efficacy of intravenous morphine versus ibuprofen or the combination of ibuprofen and acetaminophen in patients with closed limb fractures: a randomized clinical trial. *BMC Emerg Med.* 2024;24(1):15.
- 7- Mallick-Searle T, Fillman M. The pathophysiology, incidence, impact, and treatment of opioid-induced nausea and vomiting. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29(11):704-710.
- 8- Oon MB, Nik Ab. Rahman NH, Mohd Noor N, Yazid MB. Patient-controlled analgesia morphine for the management of acute pain in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Int J Emerg Med.* 2024;7;17(1):37.
- 9- Thompson JP, Thompson DF. Nebulized fentanyl in acute pain: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 201;50(10):882-91.
- 10- Verki MM, Mozafari J, Tirandaz F, Motamed H, Khazaeli A. Efficacy of nebulized fentanyl and low dose ketamine for pain control of patients with long bone fractures: a randomized, double-blind, clinical trial. *Afr J Emerg Med.* 2019;9(3):119-22.
- 11- Hoeffe J, Trottier ED, Bailey B, Shellshear D, Lagacé M, Sutter C, et al. Intranasal fentanyl and inhaled nitrous oxide for fracture reduction: The FAN observational study. *Am J Emerg Med.* 2017;35(5):710-15.
- 12- Serra S, Spampinato MD, Riccardi A, Guarino M, Pavasini R, Fabbri A, et al. Intranasal fentanyl for acute pain management in children, adults and elderly patients in the prehospital emergency service and in the emergency department: a systematic review. *J Clin Med.* 2023, 12(7):2609.
- 13- Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2007;49(3):335-40.
- 14- Prescott MG, Iakovleva E, Simpson MR, Pedersen SA, Munblit D, Vallersnes OM, et al. Intranasal analgesia for acute moderate to severe pain in children—a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):405.
- 15- Alsabri M, Hafez AH, Singer E, Elhady MM, Waqar M, Gill P. Efficacy and safety of intranasal fentanyl in pediatric emergencies: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Emerg Care.* 2023;10.1097.
- 16- Duflot T, Pereira T, Tavalacci MP, Joannides R, Aubrun F, Lamoureux F, et al. Pharmacokinetic modeling of morphine and its glucuronides: Comparison of nebulization versus intravenous route in healthy volunteers. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2022;11(1):82-93.
- 17- Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, Nissapatorn V, Wilairatana P, Spetea M, et al. Opioid analgesia and opioid-induced adverse effects: a review. *Pharmaceuticals.* 2021;14(11):1091.
- 18- Srichan R, Phinyo P, Tanasombatkul K, Nimkingratana P. Outcomes of hip fracture treatment with intravenous morphine and with other analgesics: postoperative analgesic medical expense, severity of pain and hospitalisation—a retrospective study. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):925.
- 19- Pantabtim C, Chumpathong S, Vichitvejpaisal P, Limsettho W, Mangmeesri P. Comparative analysis of nebulized versus intravenous fentanyl for pain control after tonsillectomy: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2024;133(9):776-82.

- 20- McArthur R, Cash RE, Anderson J, De La Rosa X, Peckne P, Hogue D, et al. Fentanyl versus nebulized ketamine for prehospital analgesia: A retrospective data review. *Am J Emerg Med*. 2025; 89:124-128.
- 21- Coletta F, Pirolli R, Annunziata R, Nugnes M, Tommasello A, Villani R, et al. Efficacy and Adverse Effects of IV Morphine for Burn Pain Management in the Emergency Department: An Observational Study. *Pain Ther*. 2024; 13(4):857-64.
- 22- Meissner K, Dahan A, Olofsen E, Göpfert C, Blood J, Wieditz J, et al. Morphine and Hydromorphone Effects, Side Effects and Variability—a Crossover Study in Human Volunteers. *Anesthesiology*. 2023; 139(1):16.
- 23- Mudd S. Intranasal fentanyl for pain management in children: a systematic review of the literature. *J Pediatr Health Care*. 2011;25(5):316-22.
- 24- Murphy AP, Hughes M, McCoy S, Crispino G, Wakai A, O'Sullivan R. Intranasal fentanyl for the prehospital management of acute pain in children. *Eur J Emerg Med*. 2017; 24(6):450-454.