

تأثیر تزریق نئوستیگمین در فضای اینتراتکال بر بی‌دردی بعد از عمل جراحی

Archive of SID

دکتر حمیدرضا عباسی^۱، دکتر حبیب اله حسینی

چکیده مقاله.

مقدمه. درد بعد از عمل موجب تأخیر در بهبودی و افزایش عوارض بعد از عمل و طولانی شدن روزهای بستری در بیمارستان می‌شود. به منظور کاهش درد بعد از عمل، از داروها و روشهای مختلف استفاده می‌گردد. تزریق داروهای کاهش دهنده درد در فضای ساب آراکنوئید به دلیل پایین‌تر بودن دوز مورد نیاز دارو، همچنین شروع اثر سریعتر و مدت اثر طولانی‌تر، بی‌دردی بهتر و عوارض کمتری دارد. هدف کلی از این مطالعه تعیین اثرات نئوستیگمین برای طولانی کردن بی‌دردی بعد از عمل هنگام تزریق اینتراتکال می‌باشد.

روشها. در یک کارآزمایی بالینی، ۶۰ بیمار کاندید عمل جراحی ارتوپدی زیر زانو در کلاس یک و دو ASA به طور تصادفی در دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه اول ۳ CC مارکائین به اضافه ۱ CC نرمال سالین و گروه دوم ۳ CC مارکائین به علاوه ۱ CC معادل ۵۰ میکروگرم نئوستیگمین دریافت کردند. بیماران در پیگیری ۲۴ ساعته از نظر وجود درد، تعداد ضربان قلب و فشار خون بررسی و اطلاعات جمع‌آوری شده در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. **نتایج.** متوسط زمان بی‌دردی در گروه نرمال سالین ۴/۵ ساعت و در گروه نئوستیگمین ۱۰ ساعت بود ($P < 0/05$). در گروه اول ۴ بیمار دچار کاهش فشار خون شدند و در گروه دوم یک بیمار افت فشار خون و ۲ بیمار افزایش فشار خون داشتند. تغییرات ضربان قلب در گروه نئوستیگمین دیده نشد. در گروه نئوستیگمین ۴ بیمار از ۳۰ بیمار و در گروه نرمال سالین ۱ بیمار از ۳۰ بیمار دچار تهوع شدند و در هیچ گروهی تعریق، آژیتاسیون، استفراغ و خارش دیده نشد.

بحث. میانگین مدت زمان بی‌دردی در مطالعه حاضر تفاوت اندکی با مطالعات قبلی داشته است. محدود بودن عوارض ناشی از نئوستیگمین در مطالعه حاضر احتمالاً به دلیل دوز پایین این دارو در مقایسه با مطالعات مشابه می‌باشد. استفاده از نئوستیگمین به عنوان یک داروی مؤثر در کاهش درد بعد از عمل جراحی پیشنهاد می‌گردد.

● واژه‌های کلیدی. تزریق اینتراتکال، نئوستیگمین، درد، عوارض بعد از عمل جراحی. کارآزمایی بالینی.

مقدمه.

از زمان شناخت خواص بیهوشی اتر، کلروفورم و اکسید نیترو، نیازهای فوری برای بی‌دردی در عمل جراحی تأمین شد. در طی ۸۰ سال بعد، هیچ داروی بیهوشی استنشاقی دیگر معرفی نگردید. تحقیق برای داروهای بیهوشی جدید در سال ۱۹۲۰ شروع و در نهایت سیکلوپروپان به علت حلالیت پایین آن در خون و حمایت از

گردش خون، مهمترین داروی استنشاقی در سالهای دهه ۱۹۳۰ شد(۱). در طول سالهای بعد، تحقیقات با هدف بهبود روشهای بیهوشی و کاهش عوارض ناشی از آن ادامه یافت و منجر به شناخت روشها و داروهای تازه گردید. از جمله روشهای به کار گرفته شده برای کاهش درد ناشی از عمل جراحی تزریق داروهای کاهش دهنده درد در فضای ساب آراکنوئید می‌باشد این روش به علت نیاز به دوز پایین‌تر، شروع سریع، طولانی‌تر بودن مدت تأثیر و عوارض کمتر نسبت به سایر روشها ارجحیت دارد.

یکی از داروهایی که در مطالعات چند سال اخیر بدین منظور مورد استفاده واقع شده نئوستیگمین می‌باشد. نئوستیگمین بازدارنده انتقال استیل کولین استراز و ترکیب آمونیم چهارتایی است و به همین دلیل قادر به عبور از سد خونی مغز نمی‌باشد این ترکیب در هر اتاق عملی وجود دارد و برای بازگرداندن اثر داروهای شل‌کننده عضلانی غیردپلاریزان به هنگام بیهوشی به کار می‌رود. نئوستیگمین به علت جلوگیری از فعالیت استیل کولین استراز، موجب تجمع استیل کولین بر گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی شده و در نتیجه سبب برگشت خودبخود به حالت طبیعی در محل اتصال عصب به عضله می‌شود.

استفاده از آنتی‌کولین استرازاها (نئوستیگمین) همیشه اندیکاسیون دارد مگر اینکه ریکاوری خودبخودی از اثرات شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپلاریزان محرز باشد.

در این مطالعه تأثیر تزریق نئوستیگمین در فضای اینتراتکال برای طولانی کردن بی‌دردی بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفته است.

روشها.

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی صورت گرفته است. جامعه مورد بررسی شامل افراد ۱۸ تا ۷۷ ساله‌ای است که برای انجام عمل جراحی ارتوپدی زیر زانو به اتاق عمل فرستاده شده بودند و همچنین از نظر بیهوشی در کلاس ۱ و ۲ ASA قرار می‌گرفتند یعنی یا کاملاً سالم بوده یا اینکه بیماری سیستمیک خفیفی داشته که موجب محدودیت فعالیت بیمار نمی‌گردید (مانند چاقی، پیری و فشار خون کنترل شده). نمونه‌گیری به

۱ - گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، بیمارستان افشار، یزد.

جدول ۱. توزیع فراوانی جامعه مورد بررسی برحسب نوع دارو و جنس.

نوع دارو	نرمال سالین		نئوستیگمین		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
جنس	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد درصد
مرد	۱۶	۵۱/۶	۱۵	۴۸/۴	۳۱ ۵۱/۷
زن	۱۴	۴۸/۳	۱۵	۵۱/۷	۲۹ ۴۸/۳
جمع	۳۰	۵۰	۳۰	۵۰	۶۰ ۱۰۰

از تعداد ۳۰ بیمار گروه نرمال سالین ۴ بیمار دچار کاهش فشار خون شدند و در گروه نئوستیگمین از ۳۰ بیمار ۱ بیمار افت فشار خون، ۲۷ بیمار بدون تغییرات و ۲ بیمار افزایش فشار خون داشتند. در گروه نرمال سالین، موردی از افزایش فشار خون ملاحظه نگردید.

جدول ۲. میانگین مدت بی‌دردی بر حسب دقیقه در گروه‌های سنی مختلف برحسب نوع دارو.

سن (سال)	گروه نرمال سالین		گروه نئوستیگمین	
	فراوانی مدت بی‌دردی	میانگین مدت بی‌دردی	فراوانی مدت بی‌دردی	میانگین مدت بی‌دردی
۱۸-۴۹	۹	۲۷۱ ± ۱۷/۹۹	۱۱	۶۲۶ ± ۲۰/۶۳
۵۰-۵۹	۱۰	۲۷۰ ± ۲۰/۳۴	۹	۶۰۴ ± ۲۸/۲۳
۶۰-۷۷	۱۱	۲۶۸ ± ۱۳/۱۱	۱۰	۶۰۳ ± ۲۰/۰۲

تغییرات ضربان قلب به صورت کاهش یا افزایش ضربان قلب در گروه نئوستیگمین دیده نشد. در گروه نرمال سالین ۲ بیمار دچار برادری کاردی شدند. در هیچ یک از ۶۰ بیمار مورد مطالعه موردی از خارش، تعریق، آریتمی و استفراغ دیده نشد. از کل بیماران مورد بررسی در گروه نرمال سالین، ۱ بیمار و در گروه نئوستیگمین ۴ بیمار دچار تهوع شدند. ارتباط معنی‌داری بین گروه‌های دارویی و ایجاد تهوع وجود نداشت ($P > 0.05$).

جدول ۳. میانگین مدت بی‌دردی در هر دو جنس برحسب نوع دارو.

جنس	زمان بی‌دردی (دقیقه)	
	نرمال سالین	نئوستیگمین
● زن	۲۷۴ ± ۱۱/۹۶	۶۱۵ ± ۲۷/۲۲
● مرد	۲۶۶ ± ۱۹/۶	۶۰۹ ± ۲۲/۸۲

در هر دو گروه با افزایش سن مدت بی‌دردی کاهش یافته و به نظر می‌رسد که مارکائین و نئوستیگمین بر روی افراد جوانتر مؤثرتر از افراد با سن بالاتر باشند (جدول ۲).

میانگین زمان بی‌دردی در هر دو گروه دارویی در زنها بیشتر از مردها می‌باشد (جدول ۳). از نظر آماری به علت کم بودن تعداد نمونه قابل آزمون نبود اما شاید به این دلیل باشد که زنها در مقایسه با مردها در شرایط یکسان احتیاج به دوز کمتری از مسکن برای از بین بردن درد دارند از طرفی با دوزهای مساوی مسکن بی‌دردی در

روش غیراحتمالی آسان تا تکمیل تعداد مورد نظر (۶۰ نفر) انجام گرفت و سپس افراد به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند. گروه اول ۳۰ CC مارکائین و ۱۰۰ CC نرمال سالین به صورت اینتراتکال و گروه دوم (گروه مداخله) ۳۰ CC مارکائین و ۱۰۰ CC نئوستیگمین (معادل ۵۰۰ μg نئوستیگمین) به صورت اینتراتکال دریافت نمودند.

در ابتدای ورود بیمار به اتاق عمل فشار خون و ضربان قلب وی کنترل می‌گردید. سپس ۱۰ تا ۱۵ ml/kg سرم رینگر لاکتات در عرض ۱۵ دقیقه از طریق ورید به بیمار تزریق می‌شد. آنگاه در حالیکه بیمار در حالت نشسته بود از طریق فضای بین مهره‌های L₃-L₄ و یا L₄-L₅ با سر سوزن شماره ۲۲ یکی از دو نوع محلول از گروه‌های دارویی یاد شده در فضای ساب آراکنوئید به مدت ۲ تا ۵ ثانیه تزریق می‌شد. به دنبال آن بیمار به مدت ۲۲ ساعت مورد کنترل قرار می‌گرفت. در ساعت اول هر ۵ دقیقه ضربان قلب و فشار خون کنترل می‌گردید. در ساعت دوم و سوم هر ۱۰ دقیقه و سپس هر یک ساعت تا ۲۴ ساعت علائم بیمار ثبت می‌شد.

کاهش فشار خون هنگامی گفته می‌شد که فشار متوسط شریانی ۳۰ درصد کمتر از فشار خون اولیه می‌گردید یا اینکه فشار خون سیستولیک بیمار از ۹۰ mmHg کمتر می‌شد که در این صورت با تزریق ۵ mg افدرین درمان می‌شد. افزایش فشار خون در صورتی بود که فشار متوسط شریانی بیش از ۲۰ درصد حالت اولیه شده یا فشار خون سیستولیک به بالای ۱۶۰ mmHg می‌رسید، که در این صورت با تزریق تری نیترو گلیسرین درمان می‌شد. برادری کاردی به صورت ضربان زیر ۵۰ ضربان در دقیقه تعریف می‌شد که با ۵ mg آتروپین وریدی درمان می‌شد. در صورت تهوع و استفراغ ۱۰ mg متوکلوپرامید به طور وریدی تزریق می‌شد.

معیار تعیین درد براساس (V.A.S) Visual Analogue Scale استاندارد بود. که حداقل آن صفر و حداکثر درد ۱۰ و بالاتر از ۳ پایان بی‌دردی در نظر گرفته شد. برای مقایسه میانگین مقادیر کمی در دو گروه از آزمون T-student و برای مقایسه فراوانی متغیرهای کیفی در دو گروه از آزمون مجذور کای استفاده شده است. کلیه آزمونها در سطح اطمینان ۹۵ درصد و با پذیرش خطای آلفا معادل ۵ درصد انجام شد.

نتایج

فراوانی نسبی جنسیت و میانگین سنی در دو گروه مشابه بود (جدول ۱). میانگین سن بیماران در گروه نرمال سالین ۵۵/۱۷ سال (با انحراف معیار ۱۲/۵۳) و در گروه نئوستیگمین ۵۲/۷ سال (با انحراف معیار ۱۴/۴۹) بود.

متوسط زمان بی‌دردی در گروه نرمال سالین ۴/۵ ساعت (با انحراف معیار ۱۶/۷۱)، در گروه نئوستیگمین ۱۰ ساعت (با انحراف معیار ۲۲/۸۳) بود. تفاوت معنی‌داری بین نوع دارو و مدت بی‌دردی موجود بود و دریافت نئوستیگمین نسبت به نرمال سالین مدت بی‌دردی بیشتری ایجاد کرد ($P < 0.05$).

TNG (0/5mg) در هنگام افزایش فشار خون و ۱۰ mg متوکلوپرامید در هنگام تهوع مورد درمان قرار گرفته و به دور اضافی دارو احتیاج نشد. در مطالعات قبلی بعضی از بیماران به دوز تکراری دارو برای درمان فشار خون تهوع و استفراغ احتیاج داشتند (۲).

با مقایسه مطالعه حاضر با مطالعات گذشته به نظر می‌رسد میانگین مدت زمان بی‌دردی در این مطالعه با مطالعات قبلی تفاوت اندک داشته در حالی که دوز نئوستیگمین مورد مصرف در مطالعه قبلی دو برابر دوز مورد استفاده در مطالعه ما می‌باشد (۲).

نتیجه اینکه عوارض ناشی از تزریق نئوستیگمین در فضای اینتراتکال احتمالاً با نصف کردن دوز مورد استفاده و رساندن آن به ۵۰ میکروگرم کمتر شده و به درمان بهتر پاسخ می‌دهد.

در مطالعه حاضر عوارضی مانند هیپوتانسیون، برادی‌کاردی و خارش در گروه نئوستیگمین نسبت به گروه نرمال سالیین کمتر بوده یا اصلاً دیده نمی‌شود.

نظر به عدم تغییر مدت زمان بی‌دردی با وجود نصف شدن دوز مورد استفاده در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه گذشته پیشنهاد می‌شود تا به جای ۱۰۰ میکروگرم از دوز ۵۰ میکروگرم استفاده شود.

با توجه به وجود نئوستیگمین در هر اتاق عمل و قیمت مناسب آن در مقایسه با پتیدین و مورفین، همچنین عوارض جانبی اندک و راحتی کنترل و درمان عوارض جانبی آن، توصیه می‌شود تا از تزریق نئوستیگمین در فضای اینتراتکال برای ایجاد بی‌دردی بعد از عمل استفاده شود.

بحث.

نظر به اهمیت بی‌دردی و کاهش درد بعد از عمل در افرادی که مورد عمل جراحی قرار می‌گیرند. تلاش متخصصین بیهوشی و جراحی با استفاده از داروهای مختلف و روشهای متفاوت کاهش درد بعد از عمل بیماران می‌باشد. با کاهش درد، عوارض بعد از عمل و همچنین روزهای بستری شدن بیمار کاهش یافته و بیمار با روحیه بهتری بیمارستان را ترک می‌کند. به این دلیل در یک مطالعه تحقیقی با تزریق نئوستیگمین در فضای اینتراتکال به بررسی مدت زمان بی‌دردی به دست آمده و عوارض و اثرات این تزریق بر روی فرد پرداختیم.

مروری بر مطالعات گذشته نشان می‌دهد، استفاده از نئوستیگمین به منظور ایجاد بی‌دردی هنوز در حال تحقیق و بررسی بوده و محدود به مقالات می‌باشد و تاکنون در کتب مرجع در این مورد مطلبی بیان نشده است (۱-۷).

در مطالعه‌ای متوسط بی‌دردی ایجاد شده هنگام مصرف نئوستیگمین در فضای اینتراتکال حدود ۱۰/۵ ساعت برآورد شده است (۲). در این مطالعه که بر روی ۱۲ بیمار انجام گرفته بود، دو مورد افزایش فشار خون، ۸ مورد تهوع و استفراغ و دو مورد تعریق و آژیتاسیون گزارش شده بود. دوز نئوستیگمین به کار رفته در مطالعه آنها ۱۰۰ μg و در مطالعه حاضر ۵۰ μg می‌باشد. از طرفی مطالعه حاضر بر روی ۳۰ نفر انجام شد که تنها دو مورد افزایش فشار خون و چهار مورد تهوع مشاهده شد. بیماران با یک دوز

مراجع.

- 1- Miller RD. Anesthesia. 4th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 1994; Chap: 46, 73.
- 2- Klamt JG, Slullitel A. Postoperative analgesic of intrathecal neostigmine and its influence on spinal anaesthesia. Anaesthesia 1997; 52 (6): 547-51.
- 3- Krukowski JA, Hood DD. Intrathecal neostigmine for post cesurean section analgesia. Anesth Analg 1997; 84 (6): 1269-75.
- 4- Lauretti GR, Azevedo VM. Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. Anesth Analg 1996; 83 (4): 766-70.
- 5- Laurtti GR, Reis MP. Dose response study of intrathecal morphine versus intra thecal neostigmin. Anesth Analg 1996; 82 (6): 1182-7.
- 6- Laurtti GR, Lima IC. The effects of intrathecal neostigmine on somatic and visceral pain. Anesth Analg 1996; 82(3): 612-20.
- 7- Laurtti GR, Mattos AL. Intrathecal neostigmine for postoprative analgesia after orthopedic surgery. J clin Anesth 1997; 9(6): 473-7.