



بررسی مقایسه‌ای تغییرات همودینامیک تجویز ترکیب

میدازولام و مورفین با میدازولام و فنتانیل

دکتر مازیار محجوبی فرد^۱، دکتر سید مصطفی علوی^۲

Title: Comparison of hemodynamic changes between the combination of midazolam + fentanyl and midazolam + morphine for sedation in postoperative ICU patients.

Author(s): M. Mahjoubifard MD; S.M. Alavi MD

Abstract

There is no consensus regarding in induction and controlled sedation which remain as the most important problems in postoperative ICU patients. The aim of this study was to compare the hemodynamic changes including systolic and diastolic blood pressure, and pulse rate after administration of the combination of midazolam + fentanyl, and midazolam + morphine.

In a single blind randomized controlled clinical trial, fifty patients who had undergone a major abdominal surgery and needed at least 24 hour mechanical ventilation were enrolled in this study.

The age of patients was between 15-40 years. In the group I the patients received midazolam and morphine. In group II they received midazolam and fentanyl. Sedation was measured by BIS (Bispectral Index).

The difference of systolic and diastolic blood pressure in two groups were significant. Systolic blood pressure in group I was (5.4 ± 0.58) and group II (0.24 ± 0.88) [p-value 0.001]. Diastolic blood pressure in group I was (4.12 ± 1.1) and in group II (0.64 ± 1.1) [p-value: 0.003]. But there was no significant difference in changes in pulse rate between two groups (p-value=0.4)

The combination of midazolam and fentanyl is better in critical postoperative ICU patients whose stability of vital sign is essential.

Key Words: Sedation, Midazolam, Fentanyl, Bispectral Index.

چکیده

آرام‌بخشی و کنترل آن از مسایل مهم در مورد بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است که در مورد چگونگی ایجاد آن اختلاف نظر وجود دارد. هدف از این مطالعه مقایسه تغییرات همودینامیک (تغییرات فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و ضربان قلب) ناشی از تجویز ترکیب میدازولام و مورفین با میدازولام و فنتانیل در آرام‌بخشی بیماران بستری در واحد مراقبت‌های ویژه است.

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شده است، تعداد ۵۰ بیمار جراحی عمومی در محدوده سنی ۱۵ تا ۴۰ سال، که حداقل نیاز به ۲۴ ساعت تهویه مکانیکی در بخش مراقبت‌های ویژه داشتند، بدون در نظر گرفتن جنسیت به صورت تصادفی انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. در گروه یک، بیماران ترکیب میدازولام و مورفین و در گروه دو میدازولام و فنتانیل دریافت کردند. آرام‌بخشی در دو گروه یکسان بود و در محدوده معیار (۵۰-۶۰) به وسیله بیس^۱ کنترل شد. سپس تغییرات همودینامیک در دو گروه ثبت شد و توسط آزمون تی تجزیه و تحلیل انجام گردید.

این مطالعه نشان داد که بین تغییر فشار خون سیستولیک دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p=0/002$) این مطالعه نشان داد که بین تغییر فشار خون سیستولیک دو گروه یک، همچنین در تغییرات فشار خون دیاستولیک دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده شد: ($P=0/003$) $0/64 \pm 1/1$ گروه دو در مقابل $4/12 \pm 1/1$ گروه یک. ولی بین تغییرات ضربان قلب دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($p=0/4$).

استفاده از ترکیب میدازولام و فنتانیل از جهت ایجاد تغییرات کمتر همودینامیک ارجح است.

کل واژگان: آرام‌بخشی، میدازولام، مورفین، فنتانیل، BIS

مراقبت‌های ویژه شامل کلیه مراقبت‌های حساس و ایسته به زندگی بیمار است. به عبارت دقیق‌تر می‌توان گفت مراقبت‌های ویژه عبارت از مراقبت بیماران مبتلاء به بیماری‌های مخاطره‌آمیز برای حیات، تحت نظر ماهرترین کارکنان همراه با وسایل و امکانات پیشرفته است. بخش مراقبت‌های ویژه محلی است که در آن از این‌گونه بیماران مراقبت به عمل می‌آید. آرام‌بخشی مقوله بسیار مهم و مورد نیاز در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است؛ ولی آیا اینکه حل و رفع این مسأله توسط چه داروها و چه روش‌هایی مطلوب‌تر و به صرفه‌تر خواهد بود به‌خوبی ثابت نشده است. در مورد استفاده از هر یک از این داروها جهت آرام‌بخشی اختلاف نظر وجود دارد. مثلاً در یک مطالعه نشان داده شده که میدازولام در برخی کشورها مثل فرانسه، آلمان، نروژ، ایرلند،

مقدمه

سوئد، سوئیس، هلند، اسپانیا و پرغال استفاده می‌شود ولی فنتانیل در فرانسه، آلمان و ایتالیا ارجحیت دارد.^(۱) البته به خوبی نشان داده شده است که میدازولام از جمله داروهای مفید و ارجح است.^(۲) این داروهای خطر و قابل اعتماد بوده و دارای اثرات آرام‌بخشی قابل کنترل در طولانی مدت هستند.^(۳) همچنین ثابت شده است که در بیماران دارای لوله تراشه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، زمان ترخیص با توجه به داروهای مختلف تفاوت چندانی ندارد.^(۴) با وجود این پروتکل ثابتی جهت آرام‌بخشی در بیماران بستری بخش مراقبت‌های ویژه تأیید نشده و داروهای متعددی می‌توانند به کار روند، اما هدف، به کار بردن تکنیک مؤثر، کم‌خطر، ارزان‌تر و قابل دسترسی برای تمامی بیماران است.

بر مبنای ملاحظات مزبور متوجه می‌شویم که مقوله

BIS مطلوب برای آرام‌بخشی بیماران ۵۰ تا ۶۰ است.^(۹) قبل از شروع انفوزیون داروها میانگین ضربان قلب اولیه، و میانگین فشارخون اولیه به فاصله دو، سه و پنج دقیقه و BIS بیمار تعیین شده و سپس برای هر بیمار ۲ سی سی از ترکیب مربوط به صورت بولوس تزریق می‌گردید و با سرعت ۲ سی سی در ساعت انفوزیون ادامه می‌یافت و سپس با توجه به BIS میزان انفوزیون را به میزان ۵۰٪ در دو وهله با فواصل ۱۵ دقیقه‌ای کم یا زیاد می‌کردیم تا BIS در حد مطلوب ۵۰ یا ۶۰ ثابت می‌ماند و بعد طی ۲۴ ساعت بعدی با همان سرعت انفوزیون ادامه پیدا می‌کرد و در صورت تغییر BIS سرعت انفوزیون تغییر می‌کرد تا اینکه در حد مطلوب ۵۰ تا ۶۰ حفظ می‌شد. شاخص‌های همودینامیک برای هر بیمار در طی ۲۴ ساعت پایش مداوم فشارخون سیستمولیک و یا دیاستولیک در ضربان قلب به فواصل ۱۰ دقیقه ثبت و میانگین تغییرات از حد پایه در طی ۲۴ ساعت برای هر بیمار در فرم اطلاعاتی مربوط ثبت می‌شد و سپس تغییرات همودینامیک در دو گروه با هم مقایسه شدند. اطلاعات توسط نرم‌افزار آماری اس. پی. اس. ۲ تجزیه و تحلیل گردید و برای توصیف داده‌ها از جداول توزیع فراوانی و نمودارهای مربوطه و برای تحلیل آنها از آزمون تی - استیودنت^۳ استفاده شد.

در این مطالعه ۵۰ بیمار ۱۵ تا ۴۰ ساله که بعد از عمل جراحی عمومی حداقل به مدت ۲۴ ساعت نیازمند تهویه مکانیکی در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان خاتم‌الانبیاء (ص) زاهدان بودند، به صورت تصادفی به دو گروه ۲۵ نفری تقسیم شدند. نسبت جنسی در کل بیماران نشان می‌دهد که ۷۰٪ کل بیماران مرد و ۳۰٪ کل بیماران مورد مطالعه زن بوده‌اند (۳۵ مرد و ۱۵

داروها در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه امروزه هزینه‌های سرسام‌آوری را متوجه بیماران می‌سازد. در این مطالعه دو دسته داروی ایجادکننده حالت آرام‌بخشی که از نظر قیمت متفاوت هستند از جهت ایجاد تغییرات همودینامیک با استفاده از تکنیک BIS جهت تعیین سطح آرام‌بخشی مناسب مورد بررسی قرار گرفته است.

برای مقایسه دو ترکیب (میدازولام + پروفین و روش‌ها مورفین و میدازولام + فنتانیل)، ۵۰ بیمار ۱۵ تا ۴۰ سال که بعد از عمل جراحی عمومی حداقل به مدت ۲۴ ساعت نیازمند تهویه مکانیکی در بخش مراقبت‌های ویژه بودند، انتخاب شدند. بیماران معتاد به مواد مخدر، الکلی‌ها، استفاده‌کنندگان از آرام‌بخش‌ها و داروهای ضد افسردگی و ضد تشنج و مبتلایان به اختلالات کبدی، کلیوی، پرفشاری خون، دیابت، بیماری‌های ایسکمیک قلب و جراحی اعصاب از مطالعه حذف شدند. روش‌های انجام بیهوشی در بیماران مزبور مشابه بود. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه A و B تقسیم شدند. بیماران گروه A میدازولام و مورفین و گروه B میدازولام و فنتانیل طبق پروتکل ذیل دریافت کردند:

گروه A: ۱۰ میلی‌گرم میدازولام (۲ سی سی) و ۱۰ میلی‌گرم مورفین (۱ سی سی) را ترکیب کرده و حجم محلول را با آب مقطر به (۲۰ سی سی) رساندیم. (۵، ۶، ۷، ۸)

گروه B: ۱۰ میلی‌گرم میدازولام (۲ سی سی) و ۵۰۰ میکروگرم فنتانیل (۱۰ سی سی) ترکیب کرده و حجم محلول را با آب مقطر به ۲۰ سی سی رساندیم. (۵ و ۶ و ۷ و ۸)

سپس با استفاده از سرنگ پمپ آیتک سکولوس^۱ ساخت کشور لیتوانی، داروها را انفوزیون می‌کردیم. روش تعیین آرام‌بخش به وسیله دستگاه BIS بود. BIS یک معیار مشتق شده از الکتروانسفالوگرافی است که ارتباط بین افزایش آرام‌بخشی و از دست رفتن هوشیاری را نشان می‌دهد.

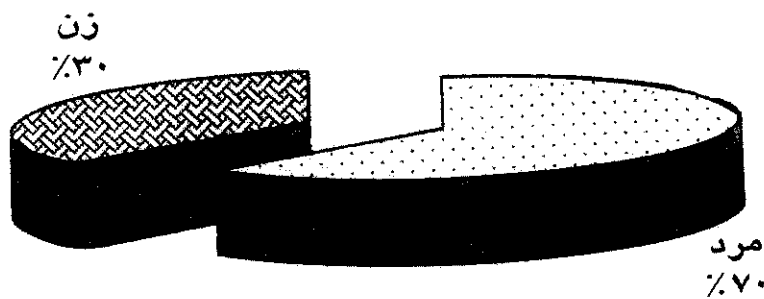
1- Aitecs Seplos

2- SPSS

3- T-student

جدول ۱-۴: مقادیر متغیرهای مختلف همودینامیک و دموگرافیک در بیماران مورد مطالعه

| مقدار p | میدازولام + فتانیل میانگین ± انحراف معیار | میدازولام + مورفین میانگین ± انحراف معیار | متغیر / روش درمانی |
|---------|--|--|---|
| ۰/۵۸ | ۲۸ ± ۱/۲ | ۲۷ ± ۱/۳ | سن |
| ۰/۹۴ | ۵۰/۳۲ ± ۱۵ | ۵۰/۱۶ ± ۱/۷۶ | مقدار BIS اولیه |
| ۰/۰۷ | ۱۱۴/۷ ± ۱۶ | ۱۱۹/۵ ± ۲/۱ | میانگین فشار سیستولیک اولیه (میلی متر جیوه) |
| ۰/۲۹ | ۶۹/۶ ± ۱/۷ | ۷۲/۴ ± ۱/۹ | میانگین فشار دیاستولیک اولیه (میلی متر جیوه) |
| ۰/۹۶ | ۸۶/۵ ± ۱/۲ | ۸۶/۵ ± ۱/۶ | میانگین ضربان قلب اولیه (تعداد در دقیقه) |
| ۰/۶۷ | ۱۱۴ ± ۰/۹ | ۱۱۴/۱ ± ۱/۶ | میانگین فشار سیستولیک ۲۴ ساعته (میلی متر جیوه) |
| ۰/۷۹ | ۶۹/۲ ± ۱/۳ | ۶۸/۶ ± ۱/۷ | میانگین فشار دیاستولیک ۲۴ ساعته (میلی متر جیوه) |
| ۰/۷۴ | ۸۷/۷ ± ۰/۹ | ۸۷/۲ ± ۱/۱ | میانگین ضربان قلب ۲۴ ساعته (تعداد در دقیقه) |
| ۰/۰۰۱ | +۰/۲۴ ± ۰/۸۸ | -۵/۴ ± ۰/۵۸ | میانگین تغییرات فشار سیستولیک (میلی متر جیوه) |
| ۰/۰۰۳ | -۰/۶۴ ± ۱/۱ | -۴/۱۲ ± ۱/۱ | میانگین تغییرات فشار دیاستولیک (میلی متر جیوه) |
| ۰/۴ | +۲/۱ ± ۰/۶۷ | +۰/۷۶ ± ۱/۴ | میانگین تغییرات ضربان قلب (تعداد در دقیقه) |



نمودار (۱-۴): توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب جنسیت

زن). شکل (۱)

نسبت جنسی در بیماران دو گروه، شکل نمودار شماره ۲ است. بر طبق داده‌های این نمودار داریم:

گروه یک (میدازولام + مورفین): ۱۶ نفر مرد و ۹ نفر زن (۶۴٪ مرد و ۳۶٪ زن)

گروه دو (میدازولام + فنتانیل): ۱۹ نفر مرد و ۶ نفر زن (۷۶٪ مرد و ۲۴٪ زن).

نمودارهای ۳ الی ۱۰ نشانگر میانگین تغییرات همودینامیک و ضربان قلب در گروه‌های مورد مطالعه هستند.

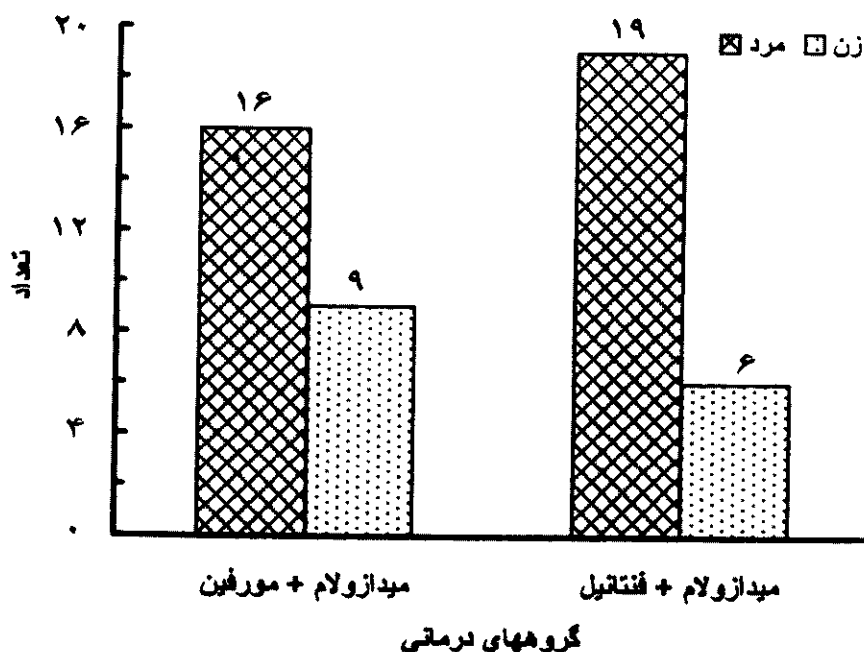
جدول (۴-۱) نیز نشانگر مقادیر متغیرهای مختلف همودینامیک و دموگرافیک در بیماران مورد مطالعه است.

نتایج این تحقیق نشان داد که

بحث و نتیجه‌گیری

بین میانگین تغییرات فشار خون سیستولیک در دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p=0/001$) و گروه میدازولام + فنتانیل با میانگین تغییرات ($0/24 \pm 0/88$) از گروه میدازولام و مورفین با میانگین تغییرات ($0/4 \pm 0/8$) تغییرات کمتری را نشان می‌دهد و بنابراین از جهات تغییرات فشار خون سیستولیک کم‌خطر و مفیدتر است.

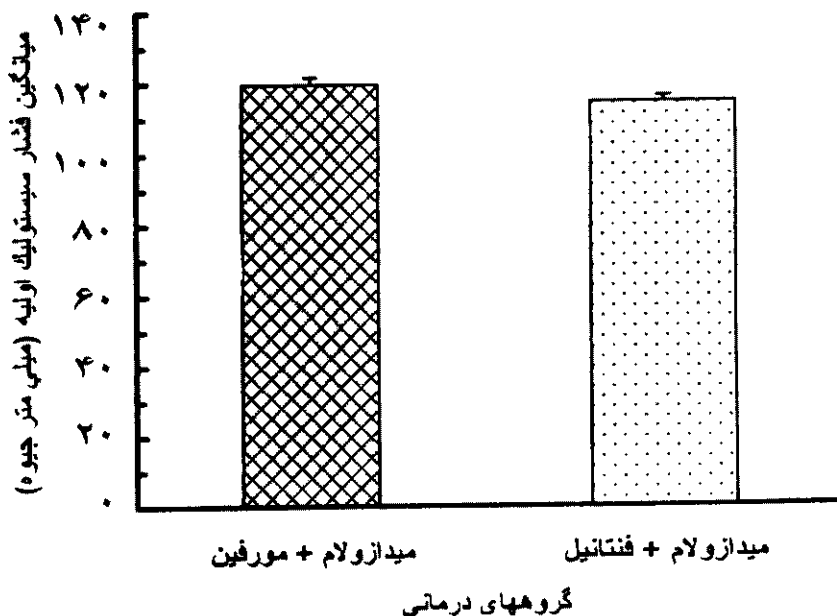
بین میانگین تغییرات فشار خون دیاستولیک در دو گروه نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده کردیم ($p=0/003$) و گروه میدازولام + فنتانیل با میانگین تغییرات ($0/24 \pm 0/88$) از گروه میدازولام و مورفین با میانگین تغییرات ($0/4 \pm 1/1$) تغییرات کمتری نشان می‌دهد.



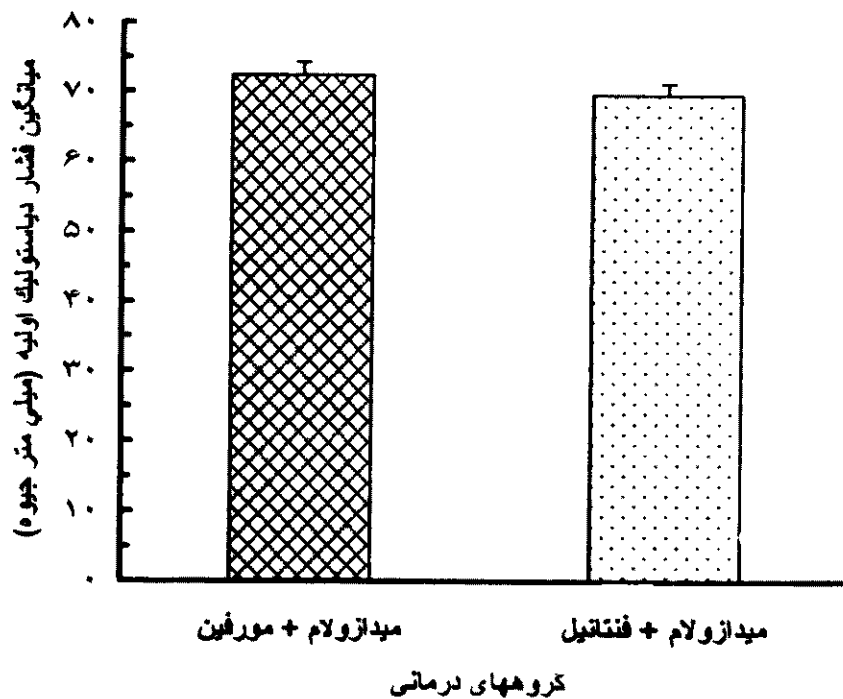
نمودار (۲-۴): توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب جنسیت در گروه‌های درمانی مختلف

بالینی تفاوت آشکاری ندارد. بدین‌گونه که تغییرات همودینامیک ایجاد شده نیازمند اصلاح یا ملاحظه دارویی خاص نیست. در بیماران کم‌خطرتر و پایدارتر از جهت شرایط همودینامیک با توجه به اختلاف قیمت فاحش بین داروی مورفین و فنتانیل می‌توان از ترکیب میدازولام و مورفین استفاده کرد؛ ولی در بیماران دچار شرایط ناپایدار و پرخطر همودینامیک بهتر است از ترکیب میدازولام و فنتانیل استفاده شود.

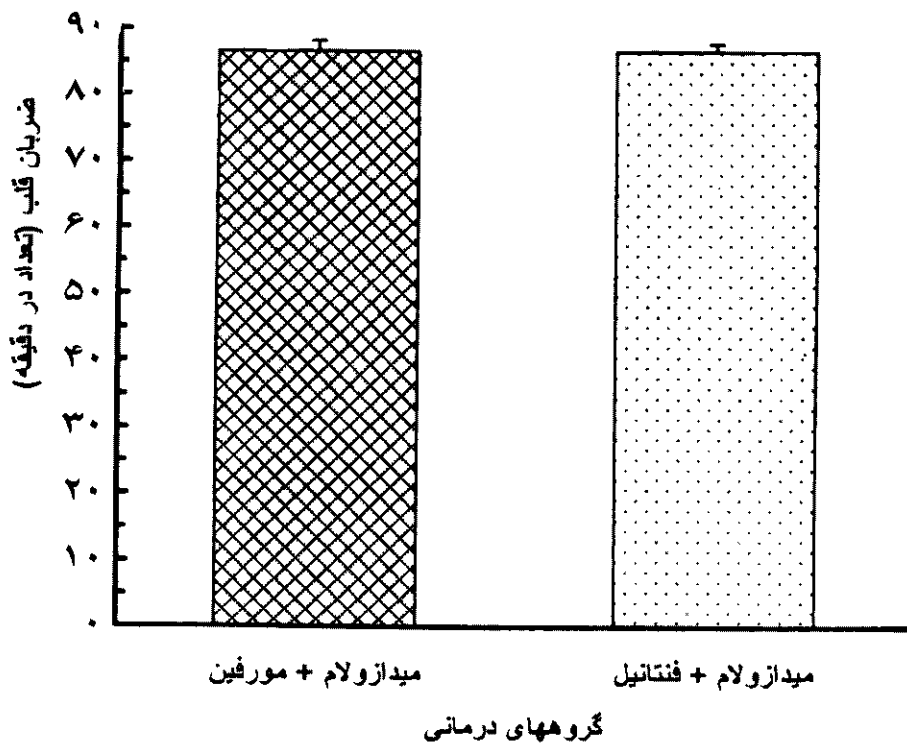
از جهت تغییرات ضربان قلب در دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0/4$). بنابراین از جهت مقایسه تغییرات همودینامیک تغییرات فشار خون در دو گروه اختلاف معنی‌داری داشته و تغییرات ضربان قلب اختلاف معنی‌داری ندارد؛ ولی در مجموع می‌توان گفت که بین تغییرات همودینامیک دو گروه اختلاف وجود داشته و گروه میدازولام و فنتانیل بی‌خطرتر و بهینه‌تر بوده و استفاده از این ترکیب به علت تغییرات کمتر همودینامیک ارجح است. اما از آنجا که اختلاف همودینامیک ایجاد شده در دو گروه از جهت



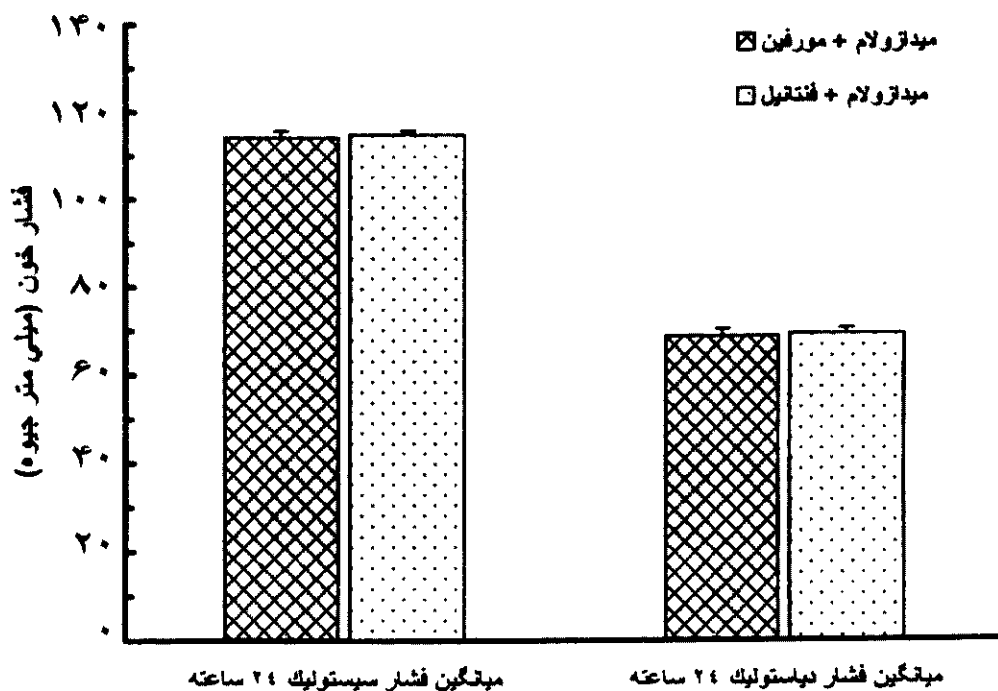
نمودار (۳-۴): میانگین فشار خون سیستولیک اولیه در گروه‌های درمانی مختلف



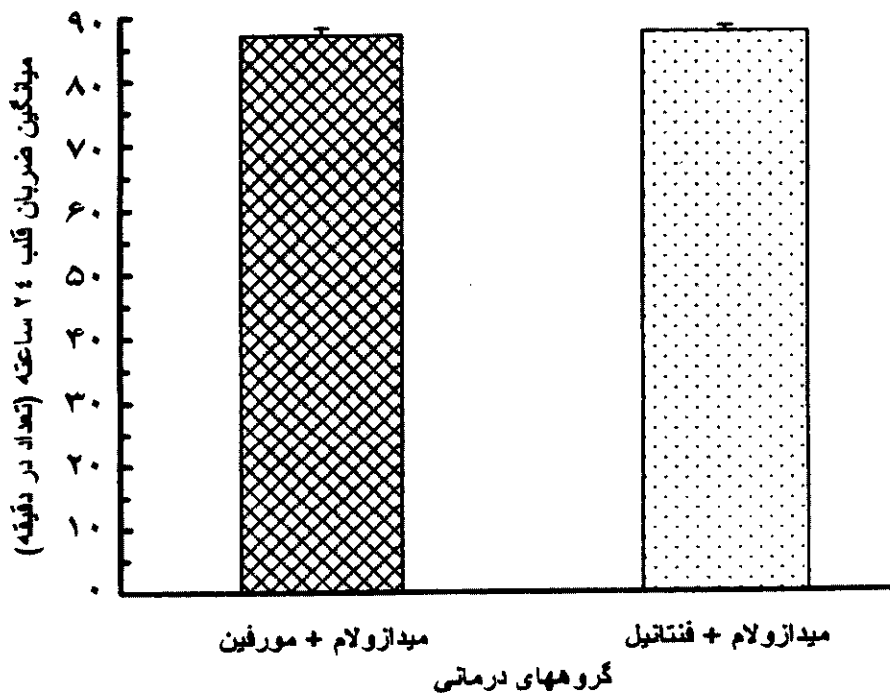
نمودار (۴-۴): میانگین فشار خون دیاستولیک اولیه در گروه‌های درمانی مختلف



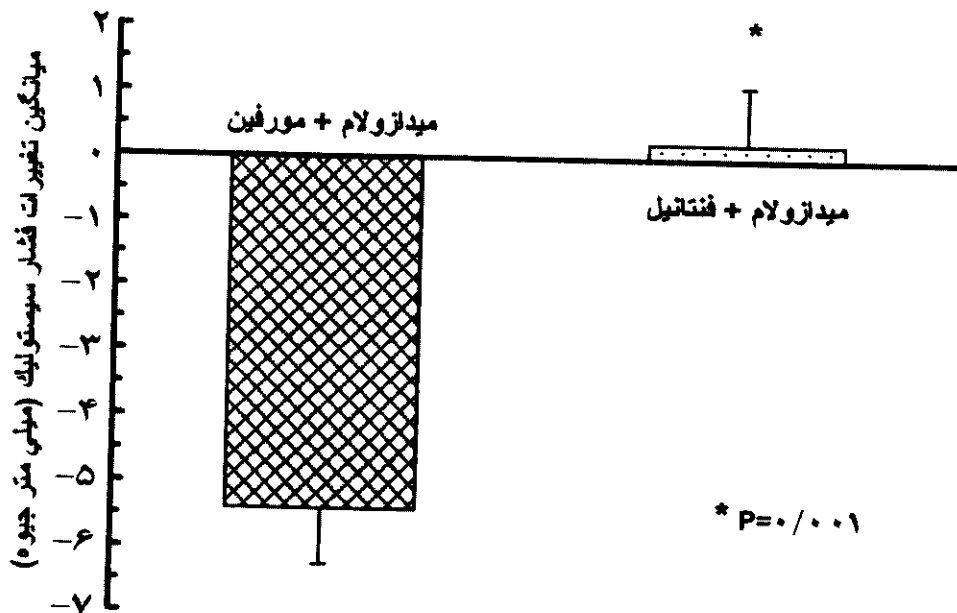
نمودار (۴-۵): میانگین ضربان قلب اولیه در گروه‌های درمانی مختلف



نمودار (۴-۶): میانگین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در ۲۴ ساعت در گروه‌های درمانی مختلف

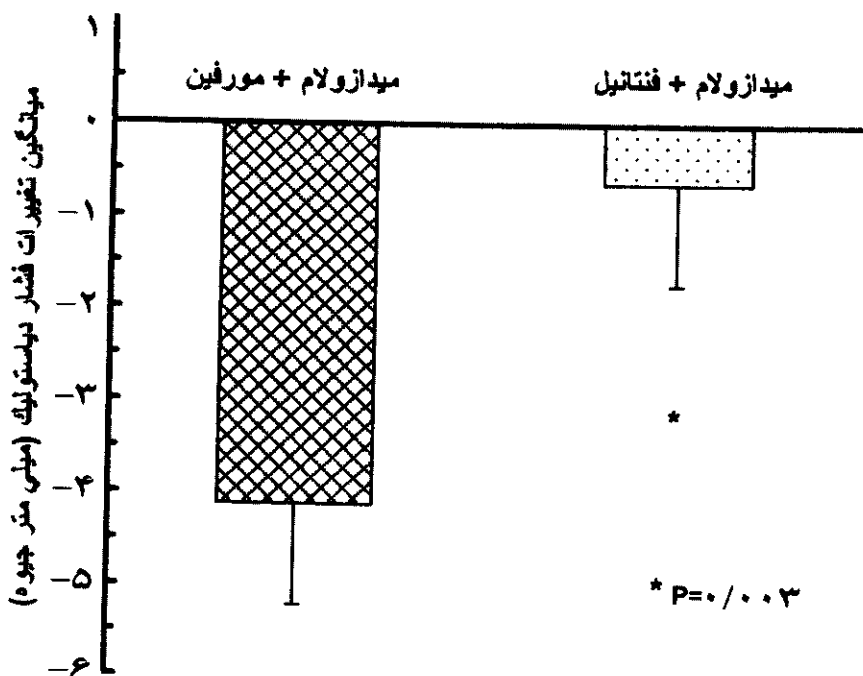


نمودار (۴-۷): میانگین ضربان قلب در ۲۴ ساعت در گروه‌های درمانی مختلف



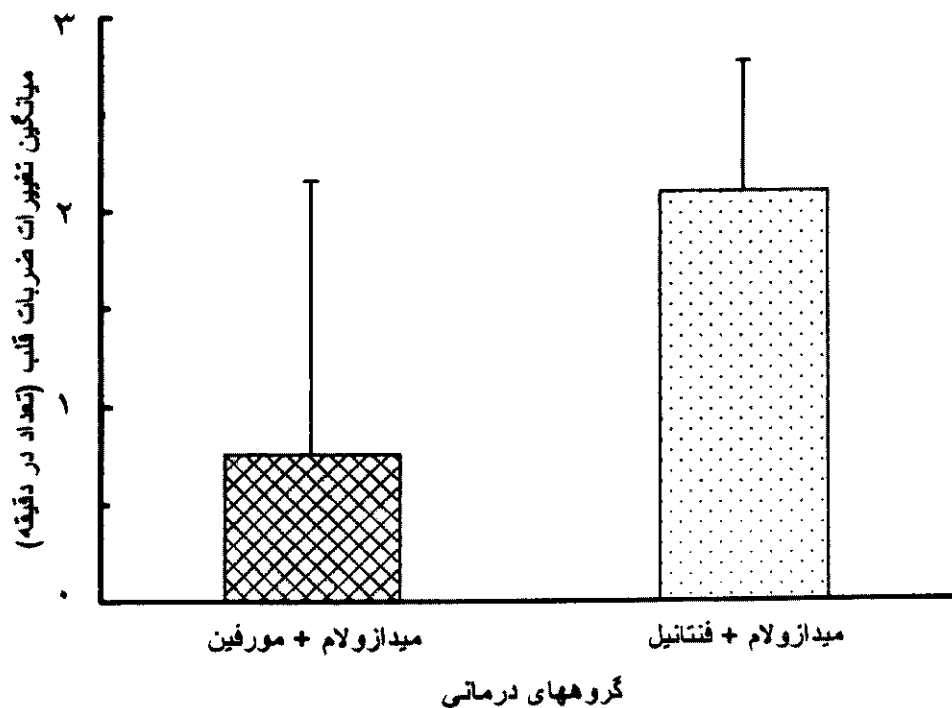
گروه‌های درمانی

نمودار (۴-۸): میانگین تغییرات فشار خون سیستولیک در گروه‌های درمانی مختلف



گروه‌های درمانی

نمودار (۴-۹): میانگین تغییرات فشار خون دیاستولیک در گروه‌های درمانی مختلف



نمودار (۱۰-۴): میانگین تغییرات ضربات قلب در گروه‌های درمانی مختلف

References

1. Soliman H.M, Melot; Vincent JL.: Sedative and analgesic practice in the intensive care unit. The Results of a European Survey. Br. J Anaesth. 2001 Aug; 87(2): 186-92.
2. Buszko Gb. Sedation in critically ill patients: a review. Med Health RI. 2001 Oct; 84910: 321-3.
3. Weinbroum AA., Halpern P., Rudick V., Sorkine P. Freedmann; Geller G. Midazolam versus propofol for long term sedation in the ICU: a randomized prospective care med. 1997 Dec; 23(12): 1258-63.
4. Hall RI., Sanham D., Cardinal P., Tweeddale M., Moher D., Wang X., Anis Ah.: Study Investigation. propofol vs midazolam for ICU. Sedation: a Canadian multicenter randomized trial - chest. 2001 Apr; 19(4): 1121-9.
5. Miller RD: Anesthesia, nonbarbiturate intravenous. USA: Churchill - Livingstone, 2000, pp: 228-272.
6. Miller RD.: Anesthesia, Intravenous opioid anesthetics. USA: Churchill - Livingstone, 2000, pp: 272-376.
7. Miller RD: Anesthesia, monitored anesthesia care. USA. Churchill - Livingstone, 2000; pp: 1452-1469.
8. Paul L. Marino: The ICU book: analgesia and sedation. USA: Wolters, Kluwer 1997, pp:121-136.
9. Kerssens C., Klein J., Van - der - Woerd A., Bonke B.: Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. Anesth - Analg. 2001 May, 92(5): 1210-4.
10. Gale T., Leslie K., Kluger M.: Propofol anesthesia target controlled infusion or manually controlled infusion. Anaesth Intensive Care. 2001 Dec, 29(6):579-84.