

مقایسه اثر آرام بخشی هوشیارانه دو داروی پروپوفول و میدازولام در اعمال آندوسکوپی و کولونوسکوپی

دکتر امیر هوشنگ محمدعلیزاده^۱، دکتر افشین فرهانچی^۲، دکتر محمد فلاح^۳، دکتر زهره طبایی^۴، فرهاد صفری^۵

خلاصه

سابقه و هدف: جهت انجام آندوسکوپی به عنوان یک روش تشخیصی و درمانی، به آرام بخشی کوتاه مدت، مناسب و کافی نیاز است. آرام بخشی هوشیارانه حالتی است که به بیمار اجازه می دهد تا یک روش تهاجمی را ضمن حفظ عملکرد قلبی تنفسی تحمل نماید. با توجه به توصیه داروهای مختلف جهت ایجاد آرام بخشی در بیماران تحت آندوسکوپی، این مطالعه با هدف مقایسه اثرات و عوارض دو داروی پروپوفول و میدازولام در این بیماران در سال ۱۳۸۰ انجام گرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور است که بر روی ۷۰ نفر از بیمارانی که جهت آندوسکوپی و یا کولونوسکوپی به بیمارستان اکباتان شهر همدان مراجعه نموده بودند و از نظر بیماری زمینه ای در درجه بندی I یا II از نظر انجمن بی هوشی آمریکا قرار داشتند، انجام گرفت. پس از تقسیم تصادفی بیماران به دو گروه درمانی (پروپوفول) و گروه شاهد (میدازولام)، برای تمام بیماران ۵ میلی گرم بر کیلو گرم داروی فنتانیل به عنوان مسکن تزریق شد و پس از ۳ دقیقه محتوی یکی از سرنگهای A (پروپوفول ۰/۰۵ میلی گرم بر کیلو گرم) یا سرنگ B (میدازولام ۰/۰۳ میلی گرم بر کیلو گرم) توسط متخصص بی هوشی تزریق شد. سپس دو گروه از نظر درد هنگام تزریق، میزان آرامش هوشیارانه، میزان رضایت از عمل، مدت زمان ریکاوری، وجود تهوع و استفراغ، افت فشارخون و افت درصد اشباع اکسیژن با هم مقایسه و داده ها با استفاده از آزمون های t، دقیق فیشر و کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: میانگین امتیاز آرام بخشی هوشیارانه در گروه میدازولام ۱/۱ و در گروه پروپوفول ۴ بود. میانگین زمان ریکاوری در گروه میدازولام ۱۵/۳ و در گروه پروپوفول ۱۴/۸ دقیقه بود. در مجموع ۱۴ نفر (۴۰ درصد) از بیماران گروه میدازولام و ۷ نفر (۲۰ درصد) از گروه پروپوفول دچار عارضه شدند که این اختلاف معنی دار نبود. میانگین امتیاز درد در گروه میدازولام ۲/۷ در مقابل ۲/۶ در گروه پروپوفول بود. میانگین امتیاز رضایت نیز در گروه میدازولام (۳/۲۳) در مقابل ۳/۲ در گروه پروپوفول بود که این اختلاف معنی دار نبود.

نتیجه گیری و توصیه ها: بر اساس نتایج این تحقیق بین دو گروه پروپوفول و میدازولام از نظر آرام بخشی هوشیارانه، رضایت بیمار، زمان ریکاوری، میزان درد حین تزریق و عوارض (تهوع، افت فشارخون و افت درصد اشباع اکسیژن خون) تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت. انجام مطالعات با حجم نمونه بیشتر توصیه می گردد.

واژگان کلیدی: پروپوفول، میدازولام، آندوسکوپی، کولونوسکوپی، آرام بخشی

مقدمه

برای آنها ناراحت کننده و یا دردناک باشد. از نظر آندوسکوپیست همکاری بهتر بیمار مهمترین علت ایجاد آرام بخشی است و از نقطه نظر بیمار، یک آرام بخشی ماهرانه می تواند باعث از بین رفتن اضطراب، کاهش ناراحتی و گاهی ایجاد فراموشی شود. به هر حال، هدف کلی از آرام بخشی، ایجاد بیشترین همکاری و کمترین اضطراب و ناراحتی بیمار

اعمال آندوسکوپی، اطلاعات تشخیصی و امکانات مداخله ای درمانی ارزشمندی را در اختیار متخصصان گوارش قرار می دهد و در عین حال، هنوز هم یک روش غیرتهاجمی است. اما با این وجود، اکثر بیماران از آندوسکوپی هراس دارند و انجام گاستروسکوپی یا کولونوسکوپی ممکن است

^۴ متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

^۵ کارورز دانشگاه علوم پزشکی همدان

^۱ فوق تخصص گوارش و کبد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ متخصص بیهوشی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی همدان

^۳ دکترای انگل شناسی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی همدان

دارای اثر ضد استفراغ مستقیم بوده ولی همانند بنزودیازپین ها اثرات ضد درد ندارد (۴،۲).

پروپوفول جهت آرام بخشی هوشیارانه و خواب آوری جهت القا و نگهداری آرامش هوشیارانه، استفاده می شود. فارماکوکینتیک این دارو، آن را به صورت یک عامل مناسب جهت آرامش هوشیارانه مبدل ساخته است (۶). مزایای اصلی این دارو شامل: شروع اثر سریع، فقدان متابولیت های فعال و پاک سازی کبدی سریع بعد از تزریق داخل وریدی می باشد (۷). هدف از مطالعه حاضر، مقایسه آرامش هوشیارانه با استفاده از پروپوفول و میدازولام در اعمال آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش و کولونوسکوپی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان در سال ۱۳۸۰ بود.

مواد و روش ها

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسوکور (Double Blind Randomized Clinical Trial) بود. تعداد ۷۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان که کاندید آندوسکوپی یا کولونوسکوپی بودند و از نظر درجه بندی (American Society of Anesthesiologists) ASA در درجه I (فرد بدون بیماری زمینه ای) یا II (فرد همراه با بیماری زمینه ای کنترل شده) قرار داشتند، به طور تصادفی، جهت مطالعه انتخاب شدند. این بیماران پس از رایحه توضیحات از سوی محققان درخصوص هدف و نحوه اجرای طرح مورد نظر، در صورت موافقت، فرم رضایت نامه را امضاء و وارد طرح می شدند. پس از گرفتن شرح حال بیمار و معاینه کامل وی و ثبت نتایج در پرونده، از ناحیه کویبتال رگ گیری انجام می گرفت. سه دقیقه قبل از شروع عمل آندوسکوپی داروی فنتانیل با دوز ۵ میلی گرم بر کیلو گرم توسط متخصص بی هوشی تزریق می شد و یک دقیقه قبل از شروع عمل آندوسکوپی، متخصص بی هوشی بیماران را به طور تصادفی در گروه A یا B قرار داده و محتوی سرنگ A یا B را حاوی یکی از دو داروی پروپوفول با دوز

است (۱). در مورد اعمالی مانند ازوفاگوستروئودنوسکوپی، سیگموییدسکوپی و کولونوسکوپی عقاید بسیار متفاوتی وجود دارد. به عنوان مثال ۸ درصد از کولونوسکوپی ها در فرانسه تحت بی هوشی عمومی انجام می شود (۲) در حالی که در آلمان و فنلاند بیشتر کولونوسکوپی ها بدون هیچ گونه آرام بخشی انجام می شود (۴،۳). بر طبق تعریف انجمن متخصصان بی هوشی آمریکا (ASA)، آرام بخشی هوشیارانه (Conscious Sedation) عبارت است از حالتی که به بیمار اجازه می دهد تا یک روش طبی ناخوشایند را با حفظ فعالیت مناسب سیستم قلبی عروقی و توانایی پاسخ کامل به دستورات کلامی و تحریکات لمسی تحمل کند (۵). داروهای زیادی برای ایجاد آرام بخشی در بیماران تحت آندوسکوپی به کار رفته است، اما هیچ کدام از نظر آندوسکوپیست ها ارجحیت مطلقى نداشته است.

میدازولام (Midazolam) یک داروی خواب آور - آرام بخش (Sedative-Hypnotic) از دسته بنزودیازپین ها است. این دارو سریع ترین شروع اثر را در بین بنزودیازپین ها دارا است (در حدود ۶۰-۳۰ ثانیه) و هم چنین مدت اثر دارو نیز کوتاه می باشد. میدازولام اثرات مختلف خواب آوری، فراموشی، ضد تشنج و ضد اضطراب و هم چنین یک اثر محافظتی وابسته به دوز برعلیه هیپوکسی مغزی دارد. این دارو نسبت به دیازپام و لورازپام، باعث افت بیشتری در فشارخون و نیز موجب دپرسیون تنفسی بیشتری می شود. هرچند که مکانیسم اثرات مختلف دارو مشخص نیست، ولی احتمالاً این اثرات متفاوت ناشی از زیر گروه های مختلف رسپتورهای دارو است (۲).

پروپوفول (Propofol) یک بی حس کننده نسبتاً جدید داخل وریدی است. این دارو برای ایجاد آرام بخشی هوشیارانه بسیار مفید است و در دوزهای بالاتر، یک بی هوش کننده عمومی بسیار عالی است و برای بیماران بسیار رضایت بخش است. پروپوفول یک داروی خواب آور با مکانیسم ناشناخته است و موجب تضعیف سیستم قلبی عروقی و دپرسیون تنفسی وابسته به دوز می شود. هم چنین

حیاتی طبیعی بود با نظر متخصص بی هوشی ترخیص می شد. در نهایت پس از جمع آوری کلیه اطلاعات، کدهای سرنگ A و B گشوده شده و اطلاعات توسط نرم افزار آماری EPI6 و با استفاده از آزمون های دقیق فیشر، آزمون t و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

مجموعاً ۷۰ نفر در دو گروه ۳۵ نفری تحت مطالعه قرار گرفتند. ترکیب دو گروه از نظر جنس تفاوت معنی داری نداشت. ۵۱ درصد از زنان تحت درمان پروپوفول قرار گرفته و در مردان نیز ۴۸ درصد تحت این درمان بودند. از نظر درجه بندی ASA نیز، ۴۹ درصد از بیماران درجه I، تحت درمان با پروپوفول و ۵۷ درصد از بیماران درجه II، تحت این درمان قرار گرفتند. این مسئله با استفاده از آزمون آماری دقیق فیشر اختلاف معنی داری را نشان نداد. از سوی دیگر میانگین وزن بیماران در گروه پروپوفول $60/2 \pm 1/9$ کیلو گرم و در گروه میدازولام $58/8 \pm 2/1$ کیلو گرم بود، اختلاف مشاهده شده معنی دار نبود. نتایج مقایسه معیارهای ارزیابی اثرات دو دارو در جدول (۱) ارائه شده است و نشان می دهد که میانگین امتیاز سطح آرام بخشی هوشیارانه در گروه درمانی میدازولام $4/1$ و در گروه پروپوفول ۴ می باشد که این اختلاف معنی دار نیست. هم چنین میانگین امتیاز میزان رضایت نیز در گروه میدازولام و گروه پروپوفول از نظر آماری اختلاف معنی دار نداشت.

۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم و میدازولام با دوز $0/03$ میلی گرم بر کیلو گرم به بیمار تزریق می کرد. معیارهای ارزیابی بیماران شامل میزان رضایت، عوارض دارو و درد محل تزریق بود. میزان رضایت برحسب comfort score و با درجات عالی (۴)، خوب (۳)، نسبتاً خوب (۲) و ضعیف (۱) و درد محل تزریق نیز با تقسیم بندی بدون درد (۳)، کمی دردناک (۲) و درد شدید (۱) مورد سنجش قرار می گرفت. سطوح آرامش هوشیارانه نیز عبارت بود از بیدار (۵)، خواب آلود (۴)، بیدار شدن با دستور (۳)، بیدار شدن با تحریک (۲) و بیدار نشدن (۱). در زمان تزریق دارو درد محل تزریق توسط متخصص بی هوشی سؤال شده و ثبت می شد. قبل از شروع عمل آندوسکوپي بیمار توسط محقق از نظر آرام بخشی هوشیارانه بررسی و یکی از امتیازهای پنج گانه را گرفته و برای وی ثبت می شد. در حین عمل آندوسکوپي بیمار از نظر فشارخون، ضربان قلب، تعداد تنفس و درصد اشباع اکسیژن با استفاده از پالس اکسی متری توسط محقق پایش شده و میزان آن ها در پرسش نامه درج می گردید.

پس از انجام آندوسکوپي، محقق با توجه به میزان رضایت و راحتی بیمار از عمل انجام شده و براساس راحتی انجام آندوسکوپي یکی از امتیازهای میزان رضایت را به بیمار اختصاص می داد. پس از آن بیمار به اتاق ریکاوری منتقل شده و در تمام مدت پس از آندوسکوپي، از نظر عوارضی مانند تهوع و استفراغ، افت فشار خون بیش از ۲۰ درصد و افت درصد اشباع اکسیژن خون ($Sa O_2$) به زیر ۹۰ درصد، پایش می شد. زمانی که بیمار کاملاً از نظر هوشیاری و علایم

جدول ۱ - مقایسه میانگین و انحراف معیار امتیاز معیارهای ارزیابی اثر آرام بخشی دو داروی میدازولام و پروپوفول

در بیماران تحت آندوسکوپي، بیمارستان اکباتان همدان ۱۳۸۰

معیارهای ارزیابی			نوع دارو
زمان ریکاوری	امتیاز	امتیاز	امتیاز سطح آرام بخشی هوشیارانه
(دقیقه)	میزان درد	میزان رضایت	
$15/4 \pm 5$	$2/7 \pm 0/6$	$3 \pm 0/9$	میدازولام (n= 35) $4/1 \pm 0/8$
$14/8 \pm 6/8$	$2/6 \pm 0/6$	$3/2 \pm 0/9$	پروپوفول (n= 35) $4 \pm 1/1$

P=NS

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بین دو گروه پروپوفول و میدازولام از نظر آرام بخشی هوشیارانه در رضایت بیمار، زمان ریکاوری و میزان درد حین تزریق و عوارض، تفاوت معنی داری وجود ندارد. توزیع فراوانی افراد مورد بررسی نشان داد که متغیرهای جنس و درجه بندی انجمن بی هوشی آمریکا، میانگین وزن بیماران در دو گروه درمانی میدازولام و پروپوفول اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند، بنابراین نمونه گیری تصادفی بیماران و هم چنین تصادفی سازی (Randomization) دو گروه درمانی به خوبی صورت پذیرفته است و این سه عامل فاقد اثر مخدوش کنندگی بر نتایج طرح بودند. در بررسی سطح آرام بخشی هوشیارانه، میانگین نمرات گروه میدازولام کمی بیشتر از پروپوفول بود این موضوع با نتایج مطالعه Koshy مغایرت دارد (۸).

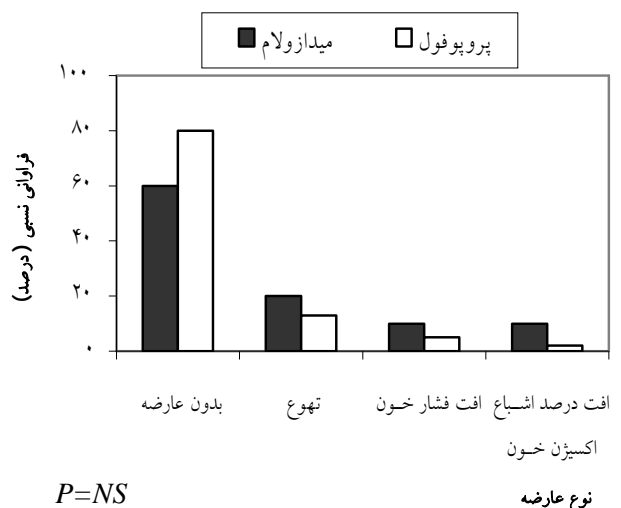
بین میانگین امتیازات رضایت بیماران در مطالعه حاضر در دو گروه تفاوت واضحی وجود نداشت. این یافته با نتایج مطالعه Koshy (۸) و Patterson (۷) و مطالعه سوند مطابقت دارد (۹). در دو مطالعه اخیر میزان راحتی استفاده از پروپوفول بیشتر از میدازولام بوده است. البته Patterson در مطالعه خود پروپوفول را دردناک تر و پذیرش آن را از سوی بیمار، کمتر اعلام نموده است (۷).

در بررسی زمان ریکاوری بیماران در این مطالعه، میانگین زمانی گروه پروپوفول کمتر از میدازولام بود ولی آزمون آماری انجام شده تفاوت معنی داری نشان نداد که این موضوع با نتایج Koshy که در آن زمان ریکاوری در گروه پروپوفول کمتر بوده است، متفاوت است (۸).

درخصوص میزان درد هنگام تزریق، مشاهده شد که میزان درد در گروه درمانی میدازولام کمتر از گروه پروپوفول بوده است که از نظر آماری اختلاف، معنی دار نبود. در مطالعه Patterson میزان درد هنگام تزریق در گروه پروپوفول بیشتر گزارش شده است (۷). به طور کلی ۱۴ نفر از گروه میدازولام دچار عوارض شدند که این تعداد تقریباً دو برابر بیماران دچار عارضه در گروه پروپوفول است. عوارضی هم چون

درخصوص مدت زمان ریکاوری، این مدت زمان در گروه میدازولام ۱۵/۳ دقیقه ولی در گروه درمانی پروپوفول ۱۴/۸ دقیقه بوده است که از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. از لحاظ امتیاز میزان درد محل تزریق در حین آندوسکوپی بیماران، میانگین این امتیاز در گروه درمانی میدازولام ۲/۷ و در گروه پروپوفول ۲/۶ بود که این اختلاف نیز با سطح اطمینان ۹۹ درصد از لحاظ آماری معنی دار نیست. فراوانی ایجاد عوارض در گروه میدازولام ۱۴ نفر (۴۰ درصد) بوده و در گروه پروپوفول ۷ نفر (۲۰ درصد) بود ولی این اختلاف نیز براساس آزمون آماری کای دو معنی دار نیست.

مقایسه انواع عوارض ایجاد شده، در نمودار (۱) نشان داده شده است و ملاحظه می شود که بیشترین عارضه ایجاد شده در هر دو گروه حالت تهوع بوده است که این میزان در گروه درمانی میدازولام حدود ۲۰ درصد و در گروه پروپوفول حدود ۱۳ درصد می باشد که از نظر آماری معنی دار نبود. میزان افت درصد اشباع اکسیژن خون و افت فشارخون نیز در گروه میدازولام بیش از گروه درمانی پروپوفول است که از نظر آماری معنی دار نبود.



نمودار ۱ - مقایسه فراوانی نسبی انواع عوارض ایجاد شده با میدازولام و پروپوفول در دو گروه درمانی ۳۵ نفره بیماران تحت آندوسکوپی، بیمارستان اکباتان همدان ۱۳۸۰

و پذیرش دارو توسط بیمار، این دو دارو تفاوت بارزی با یکدیگر ندارند و در صورت وجود تفاوت های جزئی نیز نیاز به مطالعات با حجم نمونه های بالاتری می باشد تا بتوان اختلاف احتمالی این دو دارو را اثبات نمود.

کاهش درصد اشباع اکسیژن خون، افت فشارخون و تهوع در گروه میدازولام بیشتر بوده است. در مجموع با توجه به این که در هیچ یک از ویژگی های مورد بررسی، تفاوت معنی دار آماری ملاحظه نگردیده است، می توان چنین نتیجه گرفت که به لحاظ اثربخشی و عوارض

منابع

- 1 - Bowton DL, Scuderi PE, Harris L, et al. Pulse oximetry monitoring outside the intensive care unit: progress or problem? *Ann Intern Med* 1991;115: 450-4.
- 2 - Greff M. Colorectal cancer screening in France: guidelines and professional reality. *Endoscopy* 1999; 31:471.
- 3 - Eckardt A, Kanzier G, Williams D. Colonoscopy without premedication versus barium enema: a comparison of patient discomfort. *Gastrointest Endosc* 1996;44:177-80.
- 4 - Ristikankare M, Hatrikainen J, Heikkinen M, et al. Is routinely given conscious sedation of benefit during colonoscopy? *Gastrointest Endosc* 1999;49:566-72.
- 5 - American Society of Anesthesiologists. *Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists, A report by American Society of Anesthesiologists task force on sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology* 1996;84:459-71.
- 6 - Liberman DA, Wuerker CK, Katon RM. Cardiopulmonary risk of esophagogasteroduodenoscopy: role of endoscope diameter and systemic sedation. *Gastroentology* 1985;88:468-72.
- 7 - Patterson KW, Casey PB, Murray JP, et al. Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with Midazolam. *Br J Anesth* 1991;67:108-11.
- 8 - Koshy G, Nair S, Norkus EP, et al. Propofol versus Midazolam and Meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastro* 2000; 95(6):1476-9.
- 9 - Carlsson U, Gratidge P. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of Propofol and Midazolam. *Endoscopy* 1995; 27:240-5.