

بررسی اثر فلومازنیل در ریکاوری بیمارانی که میدازولام دریافت داشته اند

نویسنده: دکتر اسماعیل مشیری^۱

خلاصه

در این مطالعه و بررسی ۴۰ بیمار را که مبتلا به CTS (کارپال تونل سندرم) بودند، انتخاب کردیم. جهت عمل جراحی این بیماران که قرار بود به طور سرپایی انجام گیرد از داروی میدازولام استفاده شد. بیماران را به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم نموده، یک گروه را بدون دریافت داروی خاصی بحال خود گذاشته و به بقیه داروی فلومازنیل تزریق می‌نماییم تا کاملاً هوشیاری خود را بدست آورده و آنگاه مرخص شویم.

نتیجه تحقیقات انجام شده بر روی این دو گروه نشان دهنده این مطلب می‌باشد که گروهی که خود بخود بحال اول برگشته اند از لحاظ تستهای چشمی نتایج بهتری داشته، گرچه بیمارانی که فلومازنیل دریافت داشته اند بهبودی آنها سریعتر بوده است. قابل ذکر است که تستهای چشمی انجام شده توسط داروی میدازولام مختل می‌شوند. این نکته را باید تاکید نمود که کلاً تمام این بیماران را می‌بایست به مدت حداقل یک ساعت در بخش ریکاوری نگه داشته و آنگاه اجازه مرخص شدن را به آنها داد.

کلید واژه: فلومازنیل، ریکاوری، میدازولام

مقدمه:

میدازولام دارویی از گروه داروهای بنزودیازپینی است که قابلیت حل شدن در آب را دارد. مورد مصرف آن روز بروز در اعمال جراحی سرپایی در حال افزایش می‌باشد و هدف از کاربرد آن ایجاد حالت ضد اضطراب و ایجاد فراموشی در بیماران است (۱).
بهبودی کامل در بیمارانی که آنتاگونیسم دریافت نکرده اند آهسته تر می‌باشد ولی بهبودی طولانی تری داشته، و در نتیجه مجبور می‌شویم که بعد از عمل مدت بیشتری حداقل به مدت ۱ ساعت آنها را تحت نظر قرار دهیم (۳، ۲).

بتواند دستورات بعد از عمل را بخوبی اجراء نماید. پس نتیجه می‌گیریم که استفاده از این دارو می‌تواند باعث کاهش زمان ریکاوری و همچنین باعث کاهش نیاز بیمار به همراهی و مراقبت بعد از عمل گردد و کلاً شرایط برای انجام یک عمل جراحی کم خطر و سالم را فراهم آورد. بنابراین هدف از این بررسی این است که به طور عینی مقایسه ای بین دو گروه از بیماران یکی بدون دریافت فلومازنیل و دیگری با دریافت دارو انجام دهیم.

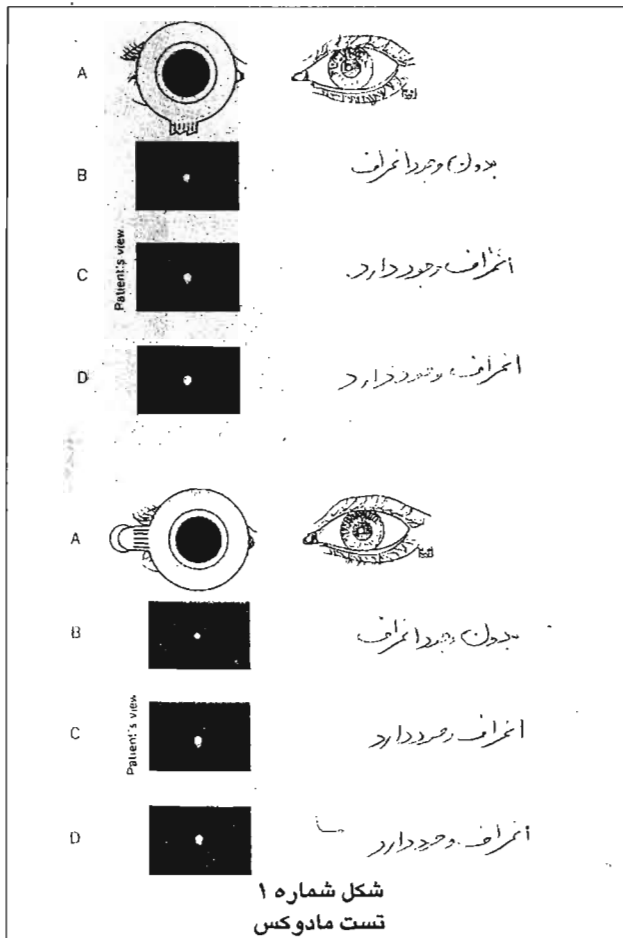
روش کار:

۴۰ بیمار با میانگین سنی ۲۶/۸ سال در

میدازولام به وسیله اتصال به گیرنده های خاصی که در CNS می‌باشند اعمال اثر کرده و اثراتش توسط فلومازنیل که آنتاگونیسم اختصاصی آن می‌باشد قابل برگشت است (۴).

تحقیقات قبلی کارآیی فلومازنیل را در کوتاه نمودن زمان ریکاوری و افزایش سطح هوشیاری بیمار بعد از عمل را به اثبات رسانیده، به ما این امکان را می‌دهد که سریعتر مبادرت به ترخیص بیمار نماییم. نشان داده اند که گرچه فلومازنیل ممکن است اثری روی یادآوری وقایع اتفاق افتاده در زمان عمل نداشته باشد ولی باعث می‌شود که قدرت تکلم بیمار بهبود یافته و

۱. استادیار و مدیر گروه بیهوشی دانشکده علوم پزشکی اراک - بیمارستان ولی عصر (عج)



شکل شماره ۱
تست مادوکس

فلومازنیل دریافت داشته اند یا خیر ندارد. ارزیابی بیماران هر ۱۵ دقیقه یکبار و حداکثر به مدت یکساعت بعد از عمل جراحی انجام می گیرد. لازم به یادآوری است که میدازولام روی عمل تطابق چشم از طریق اثر روی عضلات خارجی چشم و همچنین روی واکنش مردمک نسبت به نور اثر گذارده پس می توان با انجام دو تست ساده متوجه شد که آیا اثرات دارو از بین رفته یا خیر. اولین آزمون، تست مادوکس می باشد که بنام (Maddox wing) خوانده می شود (۵). مادوکس راد، لنزی است که شامل مجموعه ای از سیلندرهایی مجاور یکدیگر و موازی هم می باشد. این وسیله یک

یکی از دو گروه مورد آزمایش بر اساس وجود یا عدم وجود معیارهای استاندارد بطور تصادفی تقسیم بندی (گنجانیده) شده اند. بیماران از لحاظ طبقه بندی ASA یا American Society of Anesthesiologists در کلاس I یا II قرار گرفته و احتیاج به عمل جراحی CTS (سندرم تونل کاریال) دارند. لازم به ذکر است بیمارانی که در گروه I و یا II این طبقه بندی قرار دارند مشکل خاصی نداشته بجز درموردی که قرار است بخاطر آن تحت عمل جراحی قرار گیرند. برای شروع بیهوشی بدنبال گرفتن IV (intravenous) برای بیمار به میزان مورد نظر که برحسب سن و وزن بیمار متفاوت می باشد، میدازولام تزریق می نمایم. این مقدار نباید از ۰/۷۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن تجاوز نماید. در ضمن جراح نیز می تواند ناحیه عمل را توسط لیدوکائین ۲٪ انفیلتره نماید. برای جلوگیری از هیپوکسی طول عمل و اطلاع از وجود آن از دستگاه پالس اکسی متر که میزان اکسیژناسیون بیمار را نشان خواهد داد استفاده می نمایم (۴).

در پایان عمل جراحی به آن گروهی که قرار است فلومازنیل دریافت نماید، دوز مورد نظر تزریق می گردد که این مقدار بر حسب پاسخ بیماران متفاوت می باشد (دوز متوسط ۰/۲ میلی گرم و میزان درمانی آن بین ۰/۱ الی ۰/۴ میلی گرم می باشد). معیارهای زیر که مورد نظر در دو گروه تعیین شده می باشد در ریکاوری توسط پرستار مخصوص آن مورد ارزیابی قرار می گیرند:

- ۱- این بیماران احتیاج به هیچگونه مراقبت خاصی ندارند؛ هوشیار (Alert) - (A).
- ۲- این بیماران نیاز به حضور پرستار ریکاوری دارند؛ خواب آلوده (Drowsy) - (B).
- ۳- این بیماران از لحاظ بیهوشی عمیق تر از دو گروه قبلی بوده و احتیاج به مراقبت و پرستاری دقیق تری دارند؛ تسکین یافته (Sedated) - (C).

در هر سه گروه فوق پرستار مسئول، هیچگونه اطلاعی از اینکه کدام یک از بیماران

نظر بدست خواهد آمد. لازم به یادآوری است که این تستها را قبل از عمل به مورد اجرا گذارده تا یک معیار مشخص جهت انجام مقایسه در پایان عمل در دست داشته باشیم. این تستها را معمولاً در پایان کار به مدت هر ۱۵ دقیقه تا حداکثر یک ساعت ادامه داده و بیمار را هنگامی بهبود یافته تلقی می نمایم که سطح هوشیاریش به زمان قبل از عمل برگشته باشد. زمان ریکاوری را معمولاً در گروهی که فلومازنیل دریافت نموده اند، از لحاظ گرفتن دارو و در گروهی که دارو دریافت نداشته اند از زمان پایان عمل جراحی محاسبه می نمایم (نمودار شماره ۱ و ۲).

نتایج:

در جدولی که در مورد ریکاوری بیماران به فاصله هر ۱۵ دقیقه بعد از عمل جراحی توسط پرستار ثبت شده، داده های زیر بدست آمده

نقطه نوری را به یک خط تبدیل می کند. خط تشکیل شده نسبت به جهت محور سیلندرها ۹۰ درجه متفاوت است.

در این تست فریم عینک را جلوی چشم معاینه شونده گذاشته و مادوکس را در داخل فریم و جلوی یکی از چشمها قرار داده، در انحراف های افقی مادوکس راد را به نحوی قرار می دهیم که خطهای سیلندر افقی باشد. لذا خط تشکیل شده عمودی خواهد بود و در انحرافهای عمودی بالعکس قرار می دهیم. اگر انحرافی وجود نداشته باشد، نقطه نورانی بر روی خط درست شده توسط مادوکس راد منطبق می شود. در صورت وجود انحراف خط و نقطه جدا از هم هستند. (شکل شماره ۱)

تست دوم شامل بررسی و مقایسه زمان واکنش مردمک نسبت به نور می باشد که در این تست با اندازه گیری های مکرری که زمان آن بر حسب هزارم ثانیه است، معیارهای مورد

در اینجا لازم است اشاره ای به عوارض داروی فلومازنیل و نحوه کاربرد آن داشته باشیم.

عوارض فلومازنیل:

عوارض متعددی نظیر ایجاد تهوع، استفراغ و تشنج را برای این دارو ذکر نموده اند که تشنج در افراد استفاده کننده از: الف - داروهای گروه بنزدیازپینی بطور مزمن، ب - داروهای سداتیو و خواب آور تواماً، ج - داروهای ضدافسردگی می باشند، بیشتر اتفاق خواهد افتاد. نکته قابل توجه این است که چون فلومازنیل مدت اثرش از میدازولام کوتاهتر است، امکان برگشت تضعیف تنفسی و تسکین حاصل از میدازولام وجود خواهد داشت. این حالت بیشتر در کسانی دیده می شود که دوز مصرفی میدازولام در آنها بالاتر از ۱۰ میلی گرم باشد (وابسته به دوز) که در این صورت باید برای درمان کمک به تنفس بیمار نمود. همچنین می توان با تزریق مجدد فلومازنیل تضعیف تنفسی را برطرف نمود.

هنگام مصرف فلومازنیل باید بر حسب نیاز بیمار آن را تیره نمود، یعنی تضعیف تنفسی را برطرف ولی آرامش روحی و روانی بیمار را حفظ نمود. عود مجدد علائم تضعیفی میدازولام در افرادی دیده می شود که:

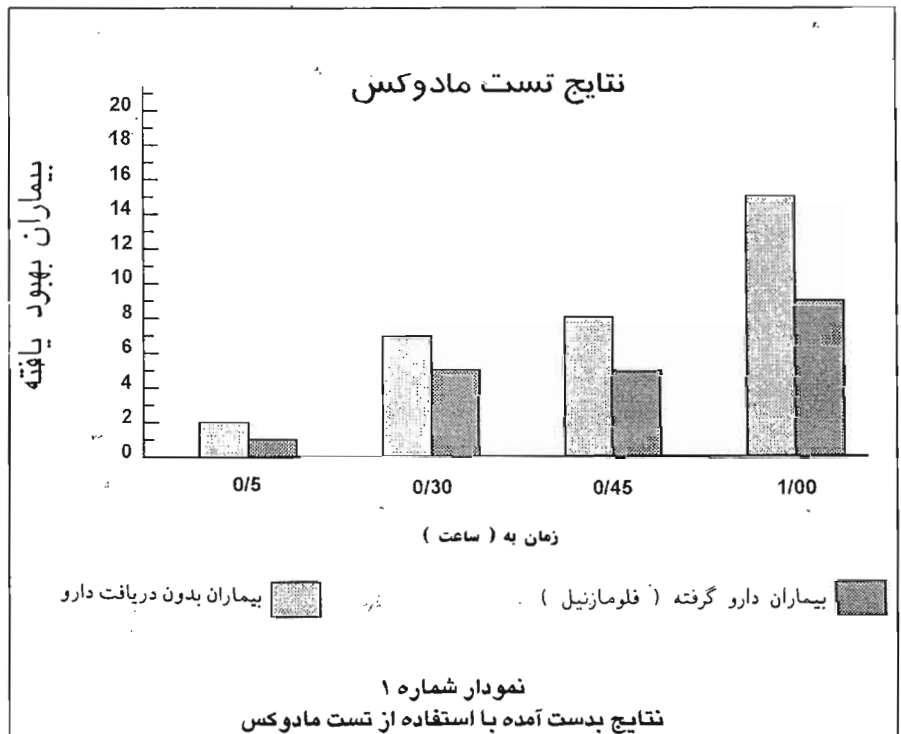
الف - دوز مصرفی بالاتر از ده میلی گرم باشد.

ب - در اعمال جراحی طولانی تر از یکساعت که گاهی مجبور به استفاده مکرر از میدازولام شویم.

ج - استفاده همزمان از داروهای بلوک کننده عصبی عضلانی.

معمولاً بازگشت علائم تضعیفی در ۱ تا ۳ درصد افراد دیده می شود که در این مورد فلومازنیل را حداکثر تا دوز ۱ میلی گرم بعد از نیم ساعت می توان تجدید نمود و دوز بعدی را در صورت باقی ماندن علائم یکساعت بعد تزریق می نماییم.

در افراد مستعد به بروز تشنج اگر مجبور به استفاده از داروی فلومازنیل هستیم، باید آن را آهسته و در دوزهای تکراری بکار بریم.



حدی باشد که احساس راحتی و بی دردی نموده و همچنین هنگام مرخص شدن خطری متوجه آنها نباشد. همان طوری که برای انتقال بیمار از اتاق عمل به ریکاوری یک سری عوامل و معیارهای خاص وجود داشته، همین عوامل نیز جهت مرخص نمودن بیمار تعیین کننده بوده که در این تحقیق تستهای چشمی انجام شده نیز مورد نظر می باشند.

در این بررسی این نکته قابل اهمیت است که گرچه بیمارانی که فلومازنیل دریافت کرده اند، بیدار شدن سریعتری داشته اما از نظر تستهای فوق الذکر در درجات پایین تری از هوشیاری قرار گرفته اند (۲). اگر بیمار فلومازنیل دریافت کرده باشد و ظاهراً از لحاظ هوشیاری در وضع مطلوبی نیز باشد، عاقلانه به نظر نمی آید که وی را زودتر از یکساعت بعد از عمل جراحی سریایی مرخص نمود.

باید توجه نمود که این بیمارانی نیز برای انتقال به خانه همراه داشته باشند و همچنین آنها را باید از کارهایی که احتیاج به دقت دارند منع نمود (۷).

است (جدول شماره ۱).
۱۲ بیمار از ۲۰ (۶۰٪) بیماری که فلومازنیل دریافت کرده اند، هوشیار بنظر می آیند بعبارتی در گروه (A) قرار می گیرند و احتیاج به مراقبت پرستاری نداشته در حالی که فقط ۵ بیمار از ۲۰ بیمار (۲۵٪) از گروه دوم یا شاهد که خودبخود بهبود یافته اند، در گروه A قرار می گیرند. پس از گذشت ۴۵ دقیقه تفاوت بین این دو به حداقل رسیده و بعد از پایان یکساعت تمام بیمارانی کاملاً هوشیارند، یعنی در گروه A قرار می گیرند. اما نتایج بدست آمده از تستهای چشمی کاملاً مطابق نظریات بدست آمده نمی باشد. تست مادوکس راد در بیمارانی که دارو دریافت نکرده و خودبخود بهبود یافته اند، نتایج بهتری داشته تا بیمارانی که دارو دریافت نموده اند (۸۵٪ در مقایسه با ۴۰٪) و این نتیجه از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p < 0.01$).

بحث:

در بهبودی بیمارانی که تحت اعمال جراحی سریایی قرار گرفته اند، تسکین آنها باید به

در مواقعی که از نظر ما بیمار در عمق بیهوشی باشد، بخصوص آنهایی که مشکلات تنفسی داشته و یا در کسانی که بخاطر اختلال متابولیسم به مدت طولانی دچار اختلال هوشیاری گشته اند. در نتیجه باید جایی را برای این دارو در داروهای اورژانس در نظر بگیریم.

در پایان ذکر این نکته مهم است که بدانیم در این تحقیق در تمام ۴۰ بیماری که مورد بررسی ما قرار گرفته اند باید مدت یکساعت در ریکاوری تحت نظر قرار گیرند و سپس مرخص شوند. گرچه بیمارانی که فلومازنیل دریافت

سریع اثرات میدازولام توسط این دارو گزارش شده است (۶).

البته همانطوری که قبلاً متذکر شده ایم، اگر تزریق این دارو به آهستگی و با تیتره کردن همراه باشد معمولاً این عوارض دیده نمی شود و اثرات نامطلوب آن در مواقعی رخ می دهد که بیمار سریعاً بحالت اول برگشته، بخصوص در محیطی که با آن

جدول شماره ۱ ارزیابی های انجام شده توسط پرستار ریکاوری

زمان به دقیقه بدون تزریق فلومازنیل بیمار = ۲۰ نفر				زمان به دقیقه با تزریق فلومازنیل بیمار = ۲۰ نفر			
۱۵	۳۰	۴۵	۶۰	۱۵	۳۰	۴۵	۶۰
۲۰	۱۵	۵	۰	۱۲ (A)	۱۴	۱۷	۲۰
۰	۵	۱۰	۱۵	۸ (B)	۶	۳	۰
۰	۰	۰	۰	۰ (C)	۰	۰	۰

(A) بیمارانی که احتیاج به هیچگونه مراقبت خاصی ندارند.

(B) بیمارانی که احتیاج به حضور پرستار ریکاوری دارند.

(C) بیمارانی که احتیاج به مراقبت دقیق دارند.

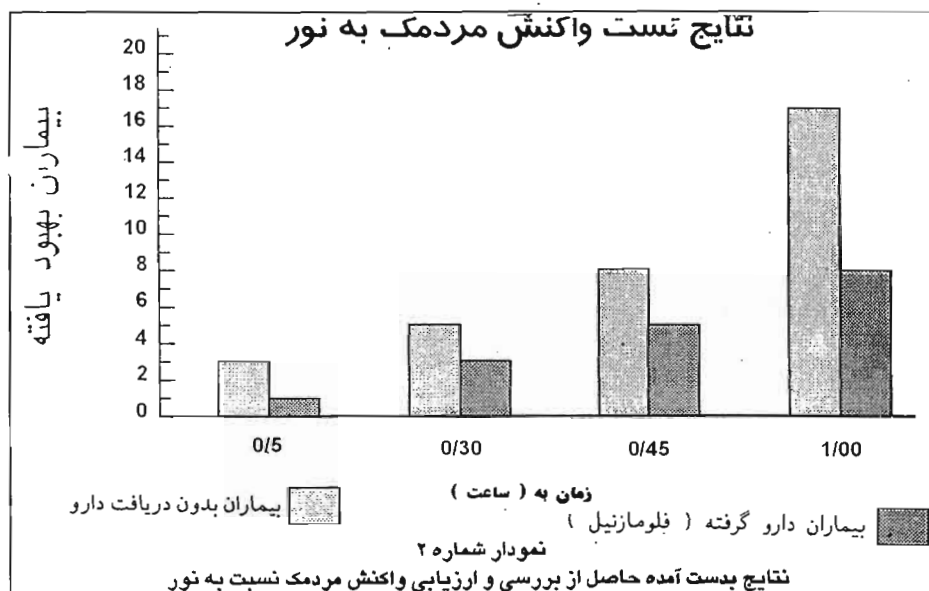
موارد منع استعمال:

۱- در مواقعی که مشکوک به مسمومیت با بنزودیازپین ها هستیم (در این حالت درصد بروز تشنج بسیار بالا می باشد).

۲- در بیمارانی که مشکوک به ضایعات سیستم اعصاب مرکزی در استفاده از این دارو به خاطر مستعد نمودن زمینه جهت ایجاد تشنج و همچنین امکان تغییر در جریان خون مغزی باید احتیاطهای لازم را بعمل آورد.

۳- در بیمارانی قلبی با دوز کمتر از نیم میلی گرم چون اثری روی ضربان قلب و همچنین کسار قلب ندارد، داروئی است بی خطر. بازگشت علائم تضعیفی در عرض دو ساعت بعد از تزریق دوز اولیه رخ خواهد داد و اگر اتفاق نیافتد امکان بروز آن بسیار کم و اندک خواهد بود. مواردی از مرگ و میر نیز در استفاده از این دارو در بیمارانی که دچار مسمومیت با داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای می باشند، گزارش شده است.

در یک مطالعه بر روی ۴۴۶ بیمار مبتلا به مسمومیت با بنزودیازپین ها به دنبال تزریق فلومازنیل آریتمی های خطرناک قلبی گزارش شده که یک مورد مرگ نیز بدنبال برگرداندن



داشته اند، هوشیاری سریعتر بازگشته است.

ولی طبق نتایج بدست آمده برخلاف نظریات قبلی این امکان را به ما نمی دهد که بیمارانی را سریعتر از یکساعت مرخص نماییم.

نامأنوس باشد (۴).

به طور کلی فلومازنیل را می توان از دو جنبه مورد توجه قرار داد.

اول بعنوان یک دازوی اورژانسی برای بیدار نمودن و تثبیت کردن علائم حیاتی بیمار

REFERENCES:

- 1- Rosenbum N. L. & Hooper P. A., The effects of flumazenil, a new benzodiazepine antagonist, on the reversal of mildazolam sedation and amnesia in dental patients, *British Dental Journal*, 1988, 165, 400.
- 2- Ashton H., Benzodiazepine withdrawal; an unfinished story. *BMJ*, 1984, 288, 1135.
- 3- Rodrigo M. R. C. & Rosenquist J. B., The

- effects of Ro15-1783 (anexate) on conscious sedation produced with midazolam. *Anaesthesia & Intensive care*, 1987, 15, 185.
- 4- Whitwam J. G., Hooper P. A., Flumazenil - the first benzodiazepine antagonist and some implications in the dental surgery. *SAAD Digest*, 1987, 7, 97.
- 5- Hannington-kiff J. G., Measurement of recovery from out patient general an-

aesthesia with a simple ocular test. *BMJ*, 1970, 3, 132.

6- Burr W., Sandham P. & Judd A., Death after flumazenil, *BMJ*, 1989, 298, 1713.

7- Louis M., Forsten A., Suter P. M. & Gemperle M., Clinical and haemodynamic effects of a specific benzodiazepine antagonist (Ro15-1788) after open heart surgery. *Anaesthesiology*, 1984, 61, 61.