

بررسی اثر دوز کم فنتانیل وریدی در کاهش درد ناشی از پونکسیون مایع مغزی نخاعی

محمود نوری شادکام^۱، میرمحمد جلیلی^۲

خلاصه

سابقه و هدف: تعدادی از مطالعات نشان میدهند که استفاده از فنتانیل وریدی نشانه‌های درد را در طول انجام اعمال دردناک کاهش میدهد. تعدادی از مطالعات نیز تأثیر کم و عوارض بالای دارویی آن را ذکر کرده‌اند. ولی اخیراً مشخص شده است که استفاده از فنتانیل وریدی با دوز کم بی‌ضرر است. هدف از این مطالعه که بر روی بیماران بستری در بیمارستان یزد طی سالهای ۸۴-۸۳ انجام شد تعیین ایمنی و تأثیر فنتانیل وریدی در تسکین درد ناشی از پونکسیون مایع مغزی نخاعی بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی و دوسوکور بر روی ۹۰ کودک ۷-۲ ساله که برای اقدامات تشخیصی نیاز به پونکسیون مایع مغزی نخاعی داشتند، انجام شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در یک گروه ۵ دقیقه قبل از انجام پونکسیون، میدازولام وریدی (با دوز 0.15 mg/kg) و پلاسبو (نرمال سالین) تزریق گردید و در گروه دیگر میدازولام وریدی با همان دوز و فنتانیل وریدی (با دوز $1/5 \mu\text{g/kg}$) تزریق گردید. اشیاع اکسیژن و ضربان قلب قبل از انجام پونکسیون و در حین انجام آن ثبت گردید. نمره درد در طفل نیز بر اساس معیار *CHEOPS* در حین انجام عمل در دو گروه ثبت شد. از آزمون *T* و کای دو برای آنالیز اطلاعات و مقایسه داده‌ها استفاده گردید و $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نهایتاً ۸۲ بیمار به مطالعه وارد شدند. ۴۲ کودک (۵۱٪) فنتانیل و میدازولام وریدی و ۴۰ کودک (۴۹٪) میدازولام و پلاسبو دریافت کردند. از نظر سن و جنس اختلافی بین دو گروه وجود نداشت. نتایج نشان داد که میانگین نمره درد بطور مشخص در گروه فنتانیل ($2/4 \pm 1/5$) در مقایسه با گروه دریافت‌کننده پلاسبو ($5/1 \pm 2/1$) پایتتر بود ($P < 0.001$). میانگین ضربان قلب نیز در حین انجام پونکسیون در کودکان گروه فنتانیل ($105/6 \pm 5/86$) کمتر از گروه پلاسبو ($119/22 \pm 10/17$) بود ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که فنتانیل و میدازولام وریدی نشانه‌های درد ناشی از پونکسیون لومبار را نسبت به میدازولام و پلاسبو بیشتر کاهش میدهند. با توجه به اثر مخرب درد تجربه شده در دوره کودکی بر روی زندگی آینده فرد و از آنجا ترکیب فنتانیل و میدازولام از ایمنی و تأثیر قابل قبولی در کاهش درد برخوردار است، توصیه می‌شود در هنگام پروسیجرهای دردناک اطفال مثل پونکسیون مایع مغزی نخاعی از این ترکیب استفاده شود.

واژگان کلیدی: پونکسیون مایع مغزی نخاعی (*L.P*)، *CHEOPS*، میدازولام، فنتانیل

۱- استادیار، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، گروه اطفال

۲- استادیار، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، گروه پزشکی اجتماعی تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۹/۱

پاسخگو: دکتر محمود نوری شادکام تاریخ تایید مقاله: ۸۴/۱۱/۲۹

✉ یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، گروه اطفال

مقدمه

بین برنده میلین، بیماریهای استحالهای، بیماریهای کلاژن عروقی و وجود سلولهای توموری در فضای زیر عنکبوتیه مفید است (۱). بهتر است درد ناشی از پونکسیون لومبار را با تزریق یک ماده بیحس‌کننده موضعی در محل پونکسیون یا با قرار دادن ماده بیحسی بر روی پوست ۳۰ دقیقه قبل از گرفتن مایع به حداقل رسانند (۲). مطالعات نشان می‌دهند که کرم ضد درد موضعی در کاهش درد اطفال هنگام رگ‌گیری و یا دیگر اقدامات تهاجمی مؤثر است ولی تأثیر زیادی در کاهش درد ناشی از پونکسیون لومبار و آسپیراسیون مغز استخوان ندارد (۳). تعدادی از مطالعات نیز نشان می‌دهند استفاده از میدازولام قبل از انجام یک عمل

برای تشخیص و یا درمان بعضی از بیماریهای اطفال استفاده از روشهای تهاجمی دردناک اجتناب‌ناپذیر است. از جمله پونکسیون لومبار (*L.P*) که یک روش دردناک و تهاجمی است ولی در بسیاری از بیماریها لازم و ضروری میباشد. شواهد نشان می‌دهد که در اطفال ظرفیتهای فیزیولوژیک و آناستزیک برای درد وجود دارد (۳ و ۲ و ۱). از طرفی تحقیقات جدید ادعا می‌کنند که درد تجربه شده در دوره کودکی در زندگی آینده فرد تأثیر دارد (۴ و ۳). گرفتن مایع نخاع برای اثبات تشخیص مننژیت، انسفالیت و خونریزی زیر عنکبوتیه لازم است و اغلب در ارزیابی بیماریهای از

وریدی ($0/150\text{mg/kg}$) و پلاسبو (نرمال سالین) انفوزیون شد و در گروه دیگر ۵ دقیقه قبل از پونکسیون، میدازولام ($0/150\text{mg/kg}$) و فنتانیل وریدی ($1/5\ \mu\text{g/kg}$) انفوزیون شد. قبل از انجام پونکسیون لومبار میزان اشباع اکسیژن و ضربان قلب اندازه گیری شد. حین انجام عمل نیز میزان اشباع اکسیژن، ضربان قلب و نمره درد با روش *CHEOPS* (۱۰) اندازه گیری شد. نمره درد کمتر از ۴ بعنوان درد خفیف یا فقدان درد در نظر گرفته شد. برای ارزیابی اختلاف نمره درد، اشباع اکسیژن، ضربان قلب و متغیرهای زمینه‌ای در بین دو گروه از آزمونه‌های *T* و کای دو استفاده گردید و $0/05 < P$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در کل از ۹۰ بیمار ثبت نام بعمل آمد که ۸ نفرشان از مطالعه خارج شدند. ۵ بیمار بعلت موفق نبودن پونکسیون در اولین اقدام، یک بیمار بعلت دریافت مسکن ۱۲ ساعت قبل از مطالعه، یک بیمار بعلت انصراف والدین و یک نفر بعلت تشنج هنگام پونکسیون از مطالعه حذف شدند. از ۸۲ بیمار باقیمانده، ۴۲ بیمار فنتانیل و میدازولام و ۴۰ بیمار میدازولام و پلاسبو دریافت کردند. از نظر سن و جنس بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت (جدول شماره ۱). میانگین نمره *CHEOPS* بطور مشخص در گروه فنتانیل ($2/45 \pm 1/55$) نسبت به گروه پلاسبو ($15/0 \pm 2/5$) پایین تر بود ($P < 0/001$) (جدول شماره ۱). ۳۰ نفر از کودکان گروه پلاسبو نمره ۴ و بالاتر داشتند، در حالیکه فقط ۱۰ نفر از گروه فنتانیل نمره درد ۴ و بالاتر داشتند ($P < 0/01$).

اشباع اکسیژن در ۳ بیمار گروه فنتانیل به کمتر از ۹۳ درصد کاهش یافت که بلافاصله با تجویز اکسیژن به مقدار آن افزوده شد. در هیچ بیماری از گروه پلاسبو اشباع اکسیژن به کمتر از ۹۳ درصد نرسید. میانگین ضربان قلب، قبل از پونکسیون در گروه فنتانیل $101/07 \pm 5/69$ در گروه پلاسبو $100/52 \pm 5/40$ ضربه در دقیقه بود ($P = 0/54$)، در حالیکه میانگین ضربان قلب در حین انجام پونکسیون در گروه پلاسبو ($119/22 \pm 10/17$) نسبت به گروه فنتانیل ($105/62 \pm 5/86$) افزایش قابل ملاحظه‌ای داشت و این اختلاف معنی دار بود ($P < 0/001$).

یک بیمار در گروه فنتانیل دچار استفراغ شد، در حالیکه در گروه پلاسبو هیچ کس استفراغ نکرد.

دردناک باعث کاهش ترس و وحشت کودک می شود ولی به تنهایی بیدردی لازم را فراهم نمی کند و فقط باعث می شود کودک توانایی بیان درد و دیسترس را از دست بدهد. با این حال توصیه می شود قبل از یک اقدام تهاجمی، برای کاهش اضطراب و وحشت طفل مورد استفاده قرار گیرد (۵ و ۲). فنتانیل یک ضد درد قوی با شروع اثر سریع و طول اثر کوتاه است که بطور موفقیت آمیزی برای تسکین درد در ترمیم پارگیهای پوستی در مراکز اورژانس بکار رفته است (۷ و ۶). در مطالعه‌ای که *Schechter* و همکارانش برای بررسی اثر فنتانیل در کاهش درد ناشی از کشیدن مایع مغزی نخاعی و یا آسپیره کردن مغز استخوان انجام دادند، مشخص شد که گروه فنتانیل در مقایسه با گروه پلاسبو درد کمتری داشتند. در این مطالعه در گروه پلاسبو هیچ مسکنی بکار نرفت (۸). بعضی از مطالعات از تاثیر کم این دارو و سطح غیرقابل قبول عوارض آن بویژه در نوع ترانس موکوزال خوراکی آن حکایت می نمایند. در مطالعه‌ای که در آمریکا انجام شد، مشخص گردید حدود ۴۵ درصد از بچه‌هایی که در مرکز اورژانس با فنتانیل آرام شدند، دچار استفراغ و ۶۵ درصد نیز دچار خارش میشوند (۹) ولی این اطلاعات در بسیاری از مطالعات مورد تأیید قرار نگرفته است. این مطالعه بر روی بیماران خردسال بستری در بیمارستان آموزشی یزد طی سالهای ۸۴-۸۳ با هدف بررسی ایمنی و تاثیر فنتانیل وریدی در کاهش درد ناشی از پونکسیون مایع مغزی نخاعی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بود که بصورت تصادفی ساده و دوسوکور انجام شد. ۹۰ بیمار ۷-۲ ساله که برای انجام اقدامات تشخیصی نیاز به پونکسیون لومبار داشتند که پس از کسب رضایتنامه به مطالعه وارد شدند. هر بیمار فقط برای یکبار به مطالعه وارد شد. وزن کمتر از ۱۰ کیلوگرم، کاهش سطح هوشیاری، *FTT*، نقص عصبی زمینه‌ای، مصرف مسکن ۱۲ ساعت قبل از پونکسیون و اختلالات حاد یا مزمن تنفسی، کلیوی و کبدی سبب خروج از مطالعه می شدند و در تمام موارد از والدین رضایت گرفته شد و وسایل احیا جهت سر تمامی بیماران آماده گردید.

بیماران بطور تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند. برای یک گروه ۵ دقیقه قبل از انجام پونکسیون لومبار، میدازولام

جدول ۱- مشخصات بیماران در گروه فنتانیل و پلاسبو

مشخصات	گروه فنتانیل (N=۴۲)	گروه پلاسبو (N=۴۰)	P.Value	Confidence interval of the difference
				۹۵٪

سن (سال)	۴/۳۳±۱/۵۶	۴/۶±۱/۶۳	۰/۶۶	۰/۹۷-۰/۴۳
جنس (مذکر)	۲۱ (۵۰)	۱۹ (۴۷/۵)	۰/۵۵	-
ضربان قلب قبل از <i>L.P</i>	۱۰۱/۰۷±۵/۶۹	۱۰۰/۵۲±۵/۴۰	۰/۵۴	-۱/۸۹-۲/۹۹
ضربان قلب حین انجام <i>L.P</i>	۱۰۵/۶۲±۵/۸۶	۱۱۹/۲۲±۱۰/۱۷	۰/۰۰۰	-۱۷/۲۳-(-۹/۹۸)
نمره درد براساس <i>CHEOPS</i>	۲/۴۵±۱/۵۵	۵/۱±۲/۱۵	۰/۰۰۰	-۳/۴۷-(-۱/۸۳)
مدت گریه (ثانیه)	۸/۸۶±۸/۷۷	۴۴/۳۷±۳۴/۱۹	۰/۰۰۰	-۴۶/۳۷-(-۲۴/۶۷)

* میانگین و انحراف معیار می باشد.

بحث

البته بعضی مطالعات نیز نتیجه‌ای مغایر با مطالعات قبلی داشتند، از جمله مطالعه *Hart* و همکارانش در آمریکا بر روی کودکانی که به تسکین درد و آرامش نیاز داشتند. در این مطالعه ۴۲ کودک به صورت تصادفی به سه گروه فتانیل وریدی، میدازولام - فتانیل وریدی و *MPC* (مپریدین، پرومتازین و کلرپرامازین) تقسیم شدند. بر اساس نتایج این مطالعه اختلافی در نمره درد و اضطراب بین گروهها وجود نداشت (۱۹).

در مطالعه حاضر یک نفر از گروه فتانیل دچار استفراغ شد که وقوع این عارضه نسبت به بسیاری از مطالعات انجام شده پایتتر بود. در مطالعه *Schechter*، ۳۱ درصد بیماران گروه فتانیل دچار استفراغ شدند، در حالیکه در گروه پلاسبو هیچ کس استفراغ نکرد (۸). در مطالعه *Schutzman* نیز ۴۵ درصد بچه های گروه فتانیل استفراغ کردند، در حالیکه فقط ۵ درصد بچه‌های گروه *MPC* دچار استفراغ شدند (۱۶). در مطالعه *Pholyeers* نیز فقط یک نفر از بیماران دچار استفراغ شد (۱۸). استفراغ در افراد دریافت‌کننده فتانیل با نحوه مصرف دارو و دوز مصرفی ارتباط دارد (۸). بعضی از منابع علت استفراغ را به تحریک مستقیم مرکز استفراغ ربط می دهند (۱۱ و ۱۰ و ۹). بنظر می‌رسد یکی از دلایل کمتر بودن استفراغ پژوهش حاضر و مطالعه *Pholyeers* پایین بودن دوز فتانیل وریدی استفاده شده در این مطالعات باشد.

در مطالعه ما اشیاع اکسیژن شریانی سه نفر از کودکان گروه فتانیل در طول انجام LP به کمتر از ۹۳ درصد افت کرد که با دریافت اکسیژن افزایش یافت. نتیجه مطالعه *Schechter* و همکارانش نیز مشابه بود (۸). از عوارض این دارو تاثیر بر مرکز تنفس است که به صورت تضعیف و یا ایست تنفس بروز می کند. البته این عارضه خوش خیم است و با تحریک بیمار و تجویز اکسیژن برطرف می‌شود (۲۱ و ۲۰).

در مطالعه *Pholyeers* تعداد کودکانی که دچار کاهش اشیاع اکسیژن شدند بیشتر بود. در این مطالعه اشیاع اکسیژن ۱۵ کودک به کمتر از ۹۰ درصد رسید (۱۸). در مطالعه *Hart* نیز ۲۰ درصد گروه فتانیل، ۲۳ درصد گروه میدازولام - فتانیل و ۱۱ درصد گروه *MPC* دچار کاهش اشیاع اکسیژن به کمتر از ۹۰ درصد شدند (۱۹). نتایج مطالعه *Pholyeers* حاکی از آن بود که

مطالعات زیادی در مورد استفاده از فتانیل خوراکی در تسکین و کاهش درد اطفال حین اعمال دردناک انجام شده است، ولی در مورد اثر فتانیل وریدی در کاهش درد اطفال مطالعات محدودی انجام شده است (۱۵-۶). فتانیل یک ضد درد مخدر کوتاه اثر است که می‌توان از آن قبل از اعمال دردناک استفاده کرد. این دارو با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی در CNS فرآیندهای مؤثر بر احساس درد و پاسخ عاطفی به درد را تغییر می‌دهد (۲۱ و ۲۰ و ۸). مطالعه حاضر که به بررسی اثر فتانیل وریدی با دوز کم در کاهش درد اطفال پرداخته است، مشخص کرد میانگین نمره درد در گروه فتانیل پایین تر از گروه پلاسبو است.

در مطالعه‌ای که *Schechter* و همکارانش برای بررسی اثر فتانیل در کاهش درد ناشی از کشیدن مایع نخاع و یا اسپیره کردن مغز استخوان انجام دادند، نتیجه‌ای مشابه بدست آمد. افراد گروه شاهد در این مطالعه هیچ مسکن دیگری دریافت نکرده بودند (۸).

در مطالعه *Schutzman* و همکارانش در سال ۱۹۹۶ بر روی ۴۰ بچه که تحت ترمیم پارگی قرار گرفتند، اثر تسکینی فتانیل ترانس موکوزال خوراکی با مپریدین، پرومتازین و کلرپرومازین (*MPC*) مقایسه گردید. در این مطالعه تسکین کافی در ۷۵ درصد بچه‌های گروه فتانیل و ۶۹ درصد بچه های گروه *MPC* اتفاق افتاد (۱۶).

مطالعه‌ای که *Cravero* برای بررسی اثر دوز پایین فتانیل وریدی بر روی هیجان ناشی از انجام *MRI* در کودکان صورت گرفت، نشان داد که شیوع هیجان (*Agitation*) در گروه فتانیل نسبت به گروه پلاسبو کمتر است (۱۲٪ در مقابل ۵۶٪). کاهش هیجان در اطفال را به اثر تسکینی این دارو ارتباط می دهند (۲۲ و ۱۷).

مطالعه مشابهی توسط آقای *Pholyeers* انجام شد که نشان داد تجویز فتانیل وریدی با دوز ۲mg/kg یا کمتر در تسکین اطفال حین اعمال دردناک مؤثر می باشد و با عوارض جدی همراه نیست (۱۸).

استفاده توأم از میدازولام و فنتانیل وریدی با دوز کم ترکیبی سالم و بدون خطر است که در کاهش درد ناشی از پونکسیون مایع مغزی نخاعی از میدازولام به تنهایی مؤثرتر است. لذا استفاده از این ترکیب هنگام انجام پونکسیون مایع مغزی نخاعی توصیه می شود.

هر چه دوز فنتانیل بالا رود، اثر معنی داری در کاهش درد نمی گذارد ولی عوارض جانبی آن مثل کاهش اشباع اکسیژن خون شریانی، افزایش Co_2 خون و استفراغ، بیشتر می شود (۱۸).

نتیجه گیری

References:

1. Richard E. Behrman RE. Robert M. Kliegman RM. *Nelson essentials of Pediatrics*. Philadelphia: W.B. Saunders comPany: 2002; 779-791.
2. Behrman RE. Kliegman RM. Jenson HB. *Nelson's Text book of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders comPany: 2004; 358-365.
3. Eriksson M. Gradin M. Schollin J. **Oral glucose and veniPancture reduce blood samPLing Pain in newborns**. *Early Hum Dev*. 1999; 55: 211-218.
4. Davies FC. Waters M. **Oral mizadolam for conscious sedation of children during minor Procedures**. *J Accid Emerg Med*. 1998; 15: 244-248.
5. Silver T. Wilson C. Webb M. **Evaluation of two dosages of oral midazolam as a conscious sedation for Physically and neurologically comPromised Pediatric dental Patients**. *Pediatr Dent*. 1994; 16: 350-359.
6. Streisand JB. Stanley TH. Hague B. **Oral transmucosal fentanyl citrate Premedication in children**. *Anesth Analg*. 1989; 69: 28-34.
7. Schutzman SA. Burg J. Liebelt E. **Fentanyl citrate for Premedication of children undergoing laceration rePair**. *Ann Emerg Med*. 1994; 24: 1059-1064.
8. Schechter NL. Weisman SJ. Rosenblum M. **The use of fentanyl for Painful Procedures in children**. *Pediatrics*. 1995; 95: 355-339.
9. Eileen J. Douglas S. Carbyn A. **A randomized clinical trial of oral Midazolam Plus Placebo versus oral Midazolam Plus. oral trans mucosal Fentanyl for sedation During laceration rePair**. *Pediatrics*. 2002; 109: 894-897.
10. Splinter M. Reid W. **Reducing Pain after injuinal hernia rePair in children: Coudal anesthesia versus ketorolac tromethamine**. *Anesthesiology*. 1997; 87: 542-546.
11. Feld LH. ChamPeau MW. Van Steennis CA. **Preanesthetic medication in children: a comParison of fentanyl versus Placebo**. *Anesthesiology*. 1989; 71: 374-377.
12. Fine PG. Marcus M. De Beor AJ. **An oPen label study of oral transmucosal fentanyl cirtate (OTFC) for treatment of breakthrough cancer Pain**. *Pain*. 1991; 45: 149-153.
13. Friesen RH. Lockhart CH. **Fentanyl citrate for Preanesthetic medication of Pediatric day surgery Patients with and without droPeridol as a ProPhylactic anti-emetic**. *Anesthesiology*. 1992; 76: 46-51.
14. Friesen RH. CarPenter E. Madigan CK. **Fentanyl citrate for Preanaesthetic medication of Paediatric cradiac surgery Patients**. *Pediatr Anesth*. 1995; 5: 29-33.
15. Gerwels JW. Bezzant JI. Le Maire L. **Oral transmucosal fentanyl citrate Premedication in Patientd undergoing outPatient dermatologic Procedures**. *J Dermatol Surg Oncol*. 1994; 20: 823-826.
16. Schutzman SA. Liebelt E. Wisk M. **ComParison of fentanyl citrate and intramuscular mePeridine, Promethazine, and chlorPromazine for conscious sedation of children undergoing laceration rePair**. *Ann Emerg Med*. 1996; 28: 385-390.
17. Cravero JP. Beach M. Thyr B. Whalen K. **The effect of small dose Fentanyl on the emergence characteristics of Pediatric Patients after sevoflurance anesthesia without surgery**. *Anesth Analg*. 2003; 97: 364-367.
18. Pholyeers AP. Friedland LR. Keegam - Jone SL. **Combination fentanyl and diazePam for Pediatric conscious sedation**. *Acad Emerg Med*. 1995; 870-883.
19. Hart LS. Berns SD. Houck CS. Boenniny DA . **The value of end- Tidal coz monitoring when comParing three methods of conscious sedation for children wndergoing Painful Procedures in the emergency deParment**. *Pediatr Emerg care*. 1997; 13: 189-193.
20. Adam P. Tueker M. **Intrathecal midazolam II: combination with intra thecal fentanyl for labor Pain**. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1521-1527.
21. Green SM. Krauss B. **Procedural sedation terminology : moving beyond conscious sedation**. *Ann Emery Med*. 2002; 39: 433-5.
22. SandiP A. Godambe P. **ComParison of ProPofol/ fentanyl versus ketanine /Midazolam for brief orthoPedic Procedural sedation in a Pediatric emergency deParment** . *Pediatrics* . 2003; 112; 116-123.