مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره پانزدهم/ زمستان ۱۳۸۹/ ۲۴-۱۹

مقایسه اثر بخشی دوگزاپرام و پتدین در درمان لرز بعد از بیهوشی عمومی در بالغین: یک کارآزمائی بالینی دو سو کور

شهرزاد گل بابایی[۱]، سید نعمت الله نقشبندی[۲]، یاسر کروجی[۲]، کریم ناصری[۳]

۱-استادیار گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳-استادیار گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسئول) تلفن: ۶۶۶۰۷۳۳ -۰۸۷۱ bihoshi@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به اهمیت لرز بعد از عمل، مطالعات مختلفی در رابطه با درمان آن انجام شده است که نتایج متناقضی داشته‌اند. این مطالعه با هدف مقایسه اثر بخشی دوگزاپرام، پتدین و دارونما در درمان لرز بعد از عمل طراحی شده است.

روش بررسی: در این مطالعه مداخله‌ای دوسوکور ۶۰ بیمار که بدنبال بیهوشی عمومی در بخش ریکاوری لرز داشتند، با هدف اولیه قطع لرز، به صورت تصادفی به سه گروه نرمال سالین، پتدین (۲۵ میلی‌گرم) و دوگزاپرام (۱/۵ mg/kg) تقسیم شدند. القأ و نگهداری بیهوشی در کلیه بیماران مشابه بود.

یافته‌ها: لرز در ۹۵٪ بیماران گروه پتدین و ۶۵٪ از بیماران گروه دوگزاپرام قطع شد ($p<۰/۰۵$). ۱۰۰٪ بیمارانی که سالین نرمال (پلاسبو) دریافت کرده بودند همچنان لرز داشتند ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: پتدین در درمان لرز بعد از عمل در مقایسه با دوگزاپرام و سالین نرمال مؤثرتر است.

کلید واژه‌ها: لرز بعد از بیهوشی، دوگزاپرام، پتدین

وصول مقاله: ۸۹/۶/۲۳ اصلاحیه نهایی: ۸۹/۸/۱۹ پذیرش مقاله: ۸۹/۸/۲۵

مقدمه

امروزه با افزایش تعداد جراحی‌ها، لرز بعد از عمل به یک پدیده شایع مبدل شده است که بروز آن بین ۵ تا ۶۵ درصد گزارش شده است (۱). لرز بعد از عمل موجب عوارض متعدد همچون افزایش استرس، افزایش اندکس مصرف اکسیژن، افزایش اندکس کار بطن در زمان سیستول، هیپوکسی شریانی، اسیدوزلاکتیک، هیپوکسی عضله، افزایش فشار داخل مغزی و چشمی، و افزایش درد به علت کشیدگی در محل زخم می‌شود، لذا پیشگیری و درمان لرز حائز اهمیت است (۲و۱).

اتیولوژی دقیق لرز بعد از عمل هنوز به طورکامل شناخته نشده و عواملی همچون کاهش حرارت مرکزی بدن، رفلکس‌های مهار نشده نخاعی، درد بعد از عمل، کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک، ترشح مواد تب زا، سرکوب آدرنال و آلکالوز متابولیک از عوامل احتمالی دخیل در ایجاد آن هستند (۴و۳) تنوع مکانیسمهای دخیل باعث ایجاد نظریه‌های گوناگون در روش و نحوه درمان آن شده است، از جمله روشهای درمانی می‌توان به تزریق داروها اشاره کرد.

در این راستا از داروهای متعددی از جمله پتدین، دوگزاپرام، ترامادول، متیل فنیدات، اورفنادین، منیزیوم سولفات، کتانسرین و فیزوستیگین در کنترل لرز بعد از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-19]

عمل استفاده شده است (۵-۳) که مکانیسم اثر بعضی از آنها شناخته نشده است.

دوگزاپرام به عنوان یک محرک سیستم اعصاب مرکزی تنفسی عمل می‌کند که با تحریک مستقیم مرکز تنفسی در بصل النخاع و احتمالاً با اثر غیر مستقیم روی گیرنده‌های شیمیایی در شریان کاروتید و قوس آئورت تعداد تنفس را افزایش می‌دهد. همچنین دوگزاپرام باعث افزایش ترشح کاتکولامین‌ها شده و مطالعات گوناگون اثرات مفید و مؤثر آنرا در درمان لرز بعد از عمل شرح داده‌اند (۶ و۵ و۳ و۱). پتدین نیز که جزء داروهای مخدری است اثرات منحصر بفردی در حفظ دمای بدن وکاهش لرز ایفا می‌کند (۷ و۳ و۱). هر چند مطالعات مختلف اثربخشی این دو دارو را بصورت مجزا تائید کرده‌اند ولی نتایج مطالعات مقایسه‌ای متناقض بوده و در هیچکدام از آنها نیز از پلاسبو برای مقایسه استفاده نشده است (۹ و۸ و۱). لذا این مطالعه با هدف مقایسه اثر بخشی پتدین، دوگزاپرام و سالین نرمال در کاهش لرز بعد از عمل طراحی گردید.

روش بررسی

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور ۶۰ نفر از بیماران بالغ بین ۱۸ تا ۵۶ سال که تحت بیهوشی عمومی برای عمل جراحی قرار گرفتند، بررسی شدند.

معیارهای ورود شامل: ابتلا به لرز در ۱۰ دقیقه اول ورود به ریکاوری، عدم سابقه بیماریهای پر فشاری خون، قلبی عروقی، تنفسی، عضلانی و نداشتن منع مصرف داروهای مورد مطالعه بود.

این مطالعه در قالب پایان نامه دانشجوئی در مقطع دکترای پزشکی و بعد از کسب مجوز اخلاق از کمیته اخلاق در پژوهش، دانشگاه علوم پزشکی تهران و نیز اخذ رضایت آگاهانه از بیماران شرکت کننده، اجرا شد. بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه با استفاده از جدول اعداد تصادفی به سه گروه سالین نرمال، دوگزاپرام (۱/۵mg/kg) و یا پتدین (۰/۴mg/kg) تقسیم شدند. داروهای القاء و نگهداری بیهوشی برای کلیه بیماران سه گروه مشابه بود. برای تمام بیماران مراقبتهای رایج لرز بعد از عمل شامل ماسک اکسیژن و گرم کردن بدن انجام شد.

متغیر وابسته یعنی لرز بعد از بیهوشی عمومی بر اساس مشاهده ظاهر بیمار و بر اساس جدول شماره ۱ که در مطالعات مشابه نیز از آن استفاده شده بود (۱) به ۴ درجه تقسیم‌بندی گردید.

جدول ۱: درجه بندی لرز

درجه	تعریف
۰	فاقد لرز
۱	یک یا بیشتر از علائم زیر (سیخ شدن موها و انقباض عروقی محیطی، سیانوز محیطی بدون علت دیگر) اما بدون فعالیت عضلانی قابل مشاهده
۲	فعالیت عضلانی قابل مشاهده در یک گروه از عضلات
۳	فعالیت عضلانی قابل مشاهده در بیشتر از یک گروه از عضلات
۴	فعالیت عضلانی شدید که در بدن فراگیر شده باشد

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-19]

درجه لرز قبل از تزریق دارو و وجود یا فقدان آن ۱۰ دقیقه بعد از درمان در پرسشنامه ای که تنظیم شده بود، ثبت می‌شد. شخص تهیه کننده داروها (در سرنگها با رنگها و سایز مساوی)، شخص تزریق کننده داروها، فردی که شدت لرز را اندازه‌گیری می‌کرد و بیماران از گروه‌بندی و نوع دارو اطلاع نداشتند.

علاوه بر لرز، فشار خون و تعداد ضربان قلب بیماران هر یک دقیقه بعد از درمان تا ۱۰ دقیقه و وضعیت تنفسی پایش و ثبت شد. همچنین درجه حرارت زیر بغلی بلافاصله قبل از درمان اندازه‌گیری و ثبت شد. بعد از ۱۰ دقیقه از تزریق دارو، در صورت عدم قطع لرز از داروهای اضافه‌تر جهت کنترل لرز استفاده می‌شد.

آمار توصیفی شامل میانگین، فراوانی و توزیع فراوانی برای هر کدام از متغیرها محاسبه شد و برای تحلیل داده‌ها از T-test، آنالیز واریانس و ضریب همبستگی پیرسون و نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۲ آمده است، بیماران سه گروه از لحاظ دموگرافیک تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. درجه لرز قبل از درمان در سه گروه مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. بدنبال درمان تعداد بیمارانی که به درمان پاسخ دادند بصورت معنی‌داری در گروه پتدین نسبت به دو گروه دیگر بیشتر بود، ضمن آنکه پاسخدهی به درمان در گروه دوگزاپرام نیز بصورت معنی‌داری از گروه سالین بیشتر بود (جدول ۳).

در طی عمل جراحی حداقل دمای زیر بغلی $۳۴C^{\circ}$ و حداکثر $۳۶/۶C^{\circ}$ و بطور متوسط ۳۵/۸ بود. حداقل طول مدت جراحی ۵۰ دقیقه، حداکثر ۳۰۰ دقیقه و بطور متوسط ۷۲ دقیقه بود. سه گروه از لحاظ شاخص‌های دمای زیر بغلی و طول مدت جراحی اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند. ارتباط معنی‌داری بین سن، جنس، درجه حرارت زیر بغلی و طول مدت عمل با بروز لرز و قطع لرز بعد از درمان در سه گروه مطالعه مشاهده نشد. ولی در کلیه بیماران بین طول مدت بیهوشی و شدت لرز ارتباط مستقیمی وجود داشت.

جدول ۲ :مشخصات دموگرافیک بیماران سه گروه

	گروه پتدین	گروه دوگزاپرام	گروه سالین	P
جنس مذکر/مؤنث	۱۳/۷	۱۴/۶	۱۱/۹	۰/۷۲
سن	میانگین (انحراف معیار) ۳۸/۷ (۱۲/۹۴)	میانگین (انحراف معیار) ۳۷/۷ (۱۲/۳۲)	میانگین (انحراف معیار) ۳۳/۴ (۱۰/۳۹)	۰/۶۴
طول مدت عمل برحسب دقیقه	میانگین (انحراف معیار) ۱۳۱/۵۰ (۶۴/۱۶)	میانگین (انحراف معیار) ۱۴۳ (۶۶/۵۰)	میانگین (انحراف معیار) ۱۴۶ (۶۸/۱۶)	۰/۵۳

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-19]

جدول۳: پاسخدهی بیماران سه گروه به درمان

	گروه پتدین			گروه دوگزاپرام			گروه سالین			p-value
قطع لرز	تعداد (درصد)			تعداد (درصد)			تعداد (درصد)			۰/۰۰۳
	۱۹ (۹۵) *			۱۳ (۶۵) **			۰ ۰			
میانگین درجه لرز قبل از درمان	۳/۷۳			۳/۵۰			۳/۸۴			۰/۳۲
درجه لرز بعد از درمان	گرید	تعداد	درصد	گرید	تعداد	درصد	گرید	تعداد	درصد	
	۱	۲	۱۰	۱	۲	۱۰	۱	۱	۵	
	۲	۶	۳۰	۲	۶	۳۰	۲	۱۴	۷۰	۰/۰۴
	۳	۹	۴۵	۳	۸	۴۰	۳	۴	۲۰	
	۴	۳	۱۵	۴	۴	۲۰	۴	۱	۵	
	*			**						

*:اختلاف گروه پتدین در مقایسه با دو گروه دوگزاپرام و سالین نرمال معنی‌دار است

**: اختلاف گروه دوگزاپرام در مقایسه با گروه سالین نرمال معنی‌دار است

بحث

لرز از عوارض نامطلوب و شایع دوره بعد از عمل است که منشأ آن ناشناخته و مکانیسم‌های متعددی برای آن پیشنهاد شده‌اند (۱۰). لرز می‌تواند بصورت یک پاسخ تنظیم حرارتی نسبت به هیپوترمی یا بیش فعالی عضلانی با الگوی تونیک کلونیک روی داده و فرکانسهای گوناگونی برای آن گزارش گردیده است (۱۱). کلیه بیماران شرکت‌کننده در هر سه گروه مطالعه ما که لرز داشتند درجاتی از هیپوترمی را نشان داده و حرارت زیر بغل آنها پائین‌تر از حد عادی بود که نشانگر اثر احتمالی هیپوترمی در ایجاد لرز است که با نظریه فوق (۱۱) همخوانی دارد ولی بعضی از محققان معتقدند که در مرحله بعد از عمل فعالیت‌های عضلانی می‌تواند در غیاب هیپوترمی و در اشخاص با حرارت طبیعی نیز روی دهد (۱۰) که به معنی دخالت سایر عوامل بغیر از اتلاف حرارت و کاهش حرارت مرکزی ناشی از آن در بروز لرز است.

لرز از مکانیسم‌های افزایش دمای بدن است که در پاسخ به پیام‌های سرما از پوست یا کانال نخاعی عمل می‌کند. داروهای هوشبر مکانیسم تنظیم حرارت بدن را مختل می‌کنند و هر چه طول مدت بیهوشی بیشتر باشد این اختلال افزایش می‌یابد در مطالعه حاضر شدت لرز ارتباط مستقیمی با طول مدت بیهوشی داشت. سایر مطالعات در این زمینه (۱۲،۸ ،۱) ارتباط بین طول مدت بیهوشی و شدت لرز را بررسی نکرده‌اند.

بهترین روش پیشگیری از لرز استفاده از ترکیب مپیریدین و بوسپیرون است (۱) ولی پتدین با عوارضی چون مشکلات تنفسی و در صورت مصرف طولانی مدت تشنج همراه است (۳). دوگزاپرام داروی نسبتاً سالمی است که عوارض شدید آن نسبتا نادر است و در عرض یک تا دو دقیقه بعد از تزریق وریدی به اوج اثر می‌رسد (۹،۸،۱). نحوه اثربخشی پتدین برروی لرز بخوبی شناخته نشده است، بنظر می‌رسد که این اثر را از طریق اتصال به گیرنده مخدری K و تأثیر بر مرکز تنظیم حرارت در تالاموس اعمال می‌کند (۱۳ ، ۱۲).

در این مطالعه ما اثرات دو داروی دوگزاپرام و پتدین را با دارونما بر روی لرز بررسی کردیم. نتایج این مطالعه نشانگر آن است که لرز در ۹۵٪ بیماران گروه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-19]

پتدین و ۶۵٪ بیماران گروه دوگزاپرام در طی ده دقیقه قطع شد، به بیان دیگر پتدین بصورت معنی‌داری بهتر از دوگزاپرام و دارونما لرز را قطع کرد (P<۰/۰۵). این نتایج با نتایج بسیاری از مطالعات همخوانی دارد (۸ و۵ و۱). در مطالعه دوسوکور مشابهی لرز در ۱۰۰٪ بیمارانی که پتدین دریافت کرده بودند در عرض ۷ دقیقه بعد از درمان قطع شد در حالی که دوگزاپرام لرز را در ۸۵٪ بیماران و در طی ده دقیقه قطع کرد (۸)، نتایج این مطالعه با مطالعه ما همخوانی دارد.

در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۷ که جهت تعیین دوز حداقل دوگزاپرام و پتدین در درمان لرز انجام شد ۲۲۰ بیمار مورد بررسی قرارگرفتند (۹) و دوگزاپرام با حداقل دوز ۰/۱۸ mg/kg و پتدین با حداقل دوز ۰/۳۵mg/kg نسبت به گروه پلاسبو تفاوت معنی‌داری نشان می‌دادند. در این مطالعه ما از دوز ۱/۵ mg/kg استفاده کردیم که از حداقل دوز مؤثر بالاتر بود و تعداد بیمارانی که به این دوز پاسخ دادند نسبت به مطالعه فوق بالاتر بود. در مطالعه مشابهی در سال ۱۹۹۳ نیز دوز دوگزاپرام mg/kg ۱/۵ در نظر گرفته شده بود (۱)، در این مطالعه میزان عوارض از قبیل فلاشینگ، تهوع و حالت‌های شبیه تنگی نفس در بیمارانی که پتدین دریافت کرده بودند کمتر از بیمارانی بود که دوگزاپرام دریافت کردند ولی تنها در مورد فلاشینگ تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه دارویی مشاهده شد. در این مطالعه علی‌رغم مصرف دوز مشابه هیچکدام از عوارض فوق‌الذکر مشاهده نشدند.

در مطالعه ما پتدین با دوز ۲۵mg بعد از ۱۰ دقیقه در ۹۵٪ بیماران لرز را بهبود بخشید در مطالعه claybon و همکاران نیز که از دوز مشابه استفاده شده بود پتدین در طی ۵ دقیقه لرز بعد از عمل را در ۷۵٪ بیماران متوقف کرد (۱۴) میزان بالا بودن پاسخدهی بیماران ما نسبت به مطالعه مشابه ممکن است به جهت اختلاف در زمان اندازه‌گیری و ارزیابی بوده باشد.

نتایج مطالعه ما نشانگر اثربخشی بالای دوگزاپرام نسبت به سالین نرمال بود و این نتایج با نتایج مطالعه sarma و همکاران (۶) و singh و همکاران (۱) همخوانی دارد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر هر دوی پتدین و دوگزاپرام در درمان لرز بعد از بیهوشی مؤثرند ولی اثر بخشی پتدین نسبت به دوگزاپرام بیشتر است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران برای تصویب این طرح و مساعدتهای همکاران معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان نهایت تشکر را داریم.

References

1. Singh P, Dimitriou V, Mahajan PR, Crossley AW. Double-blind comparison between doxapram and pethidine in the treatment of postanaesthetic shivering. Br J Anaesth 1993; 71: 685-8.
2. Powell RM, Buggy DJ. Influence of ondansetron at induction on thermoregulation and shivering after general anaesthesia. Br J Anaesth 1999; 83: 173-4.
3. Sessler DI. Treatment: meperidine, clonidine, doxapram, ketanserin, or alfentanil abolishes short-term postoperative shivering. Can J Anaesth 2003; 50: 635-7.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-19]

4. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramèr MR. Pharmacological treatment of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesth Analg 2002; 94: 453-60.
5. Komatsu R, Sengupta P, Cherynak G, Wadhwa A, Sessler DI, Liu J, et al. Doxapram only slightly reduces the shivering threshold in healthy volunteers. Anesth Analg 2005; 101: 1368-73.
6. Sarma V, Fry EN. Doxapram after general anaesthesia. Its role in stopping shivering during recovery. Anaesthesia 1991; 46: 460-1.
7. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. WB Saunders: Philadelphia 2008, p. 917-8.
8. Shrestha AB. Comparative Study on effectiveness of doxapram and pethidine for postanaesthetic shivering. J Nepal Med Assoc 2009; 48: 116-20.
9. Wrench IJ, Singh PDennis AR, Mahajan RP, Crossley AW. The minimum effective doses of pethidine and doxapram in the treatment of post-anaesthetic shivering. Anaesthesia 1997; 52: 32-6.
10. Bilotta F, Pietropaoli P, La Rosa I, Spinelli F, Rosa G. Effects of shivering prevention on haemodynamic and metabolic demands in hypothermic postoperative neurosurgical patients. Anaesthesia 2001; 56: 514-9.
11. Horn EP, Sessler DI, Standl T, Schroeder F, Bartz HJ, Beyer JC, et al. Non-thermoregulatory shivering in patients recovering from isoflurane or desflurane anesthesia. Anesthesiology 1998; 89: 878-86.
12. Baxendale BR, Mahajan RP, Crossley AWA. Anticholinergic premedication influences the incidence of postoperative shivering. Br J Anaesth 1994; 72: 291-4.
13. Ozaki Daniel, I Sessler, Tomoki Nishiyama, Makoto Imamura, Teruo Kumazawa, Doxapram Produces a Dose-Dependent Reduction in the Shivering Threshold in Rabbits. Anesth Analg 2003; 97: 759-62.
14. Claybon LE, Hirsh RA. Meperidine arrests postanesthesia shivering. Abstracts of Scientific Papers 1980 Annual Meeting American Society of Anesthesiologists. Anesthesiology 1980; 53: 180.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-19]