

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

شهید صدوقی یزد

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیهوشی

عنوان:

بررسی اثر رمی فتنایل بر وضعیت همودینامیک مادر ، آپگار و گازهای خون بند ناف نوزاد در

عمل جراحی سزارین انتخابی تحت بیهوشی عمومی

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر شکوفه بهداد

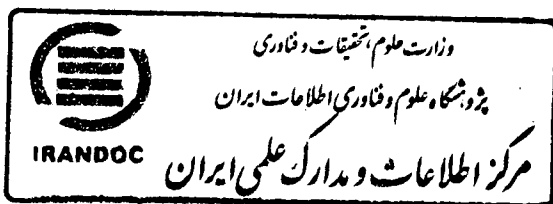
استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر ویدا آیت اللهی

نگارش:

دکتر حمید حرازی

زمستان ۸۹



۱۶۰۳۳۸

۱۳۹۰/۲/۵

تقدیم به :

پدر و مادر مهربانم

تقدیم به همسر معراج

مشوق و همراه همیشه ام

تقدیم به فرزند دلبندم پرهام

تقدیم به برادرم علی

با تقدیر و سپاس از استاد ارزشمند سرکارخانم

دکتر شکوفه بهداد

و باتشکر از سرکارخانم

دکتر ویدا آیت‌اللهی

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	« خلاصه »
۵	کلیات
۶	فارماکولوژی رمی فنتانیل و استفاده از آن در مصارف بالینی :
۹	پاسخ فیزیولوژیک به لارنگوسکوپی و انتوباسیون تراشه :
۱۰	انتقال جفتی رمی فنتانیل:
۱۱	بیهوشی برای سزارین:
۱۲	رمی فنتانیل و بیهوشی عمومی:
۱۲	بیان مسئله و اهمیت موضوع:
۱۴	بررسی متون و مروری بر مطالعات مشابه :
۱۹	روش اجرای طرح ، انتخاب نمونه و جمع آوری اطلاعات :
۲۲	محل انجام و زمان اجرای طرح :
۲۳	نتایج :
۳۴	نمودارها:
۳۷	بحث :
۴۳	چکیده انگلیسی
۴۴	REFERENCES
۴۹	پرسشنامه

## « خلاصه »

یکی از معضلات بیهوشی عمومی برای سزارین ، عدم امکان استفاده از اپیوئیدها قبل از القاء بیهوشی و قبل از کلامپ بند ناف است که این امر به دلیل اثرات سرکوب گر تنفسی این داروها روی نوزاد میباشد. در بیماران پرخطر مانند بیماران ایسکمیک قلبی و یا بیماران پره اکلامپسی که کنترل دقیق همودینامیک مادر هنگام بیهوشی اهمیت چشمگیری دارد ، شاید بتوان از داروهای کوتاه اثری مثل رمی فنتانیل به این منظور بهره جست .

این طرح با هدف بررسی اثر رمی فنتانیل روی وضعیت همودینامیک مادر ، آپگار و PH بند ناف نوزاد ، در عمل سزارین تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید صدوقی یزد انجام شد.

در این مطالعه که بصورت کارآزمایی بالینی دو سو کور انجام شد، از بین مادران املهترم ۱۸ تا ۳۵ ساله با کلاس ASA یک و دو که به شکل انتخابی تحت عمل سزارین قرار میگرفتند ، ۸۰ بیمار بطور تصادفی در دو گروه ۴۰ نفره قرار گرفتند. در گروه اول بلافاصله قبل از القاء بیهوشی و قبل از لارنگوسکوپي  $0.5 \mu\text{g}/\text{Kg}$  رمی فنتانیل به بیمار تزریق شد ولی دز گروه شاهد از پلاسیبو به جای مخدر استفاده گردید.

متغیرهای همودینامیک شامل HR- SBP – DBP در زمان های قبل از القاء بیهوشی، بلافاصله پس از لارنگوسکوپي و لوله گذاری تراشه و بلافاصله پس از انسزیون پوست و همچنین پس از خروج جنین در هر دو گروه اندازه گیری شد و در پرسشنامه ثبت گردید.



آپگار نوزادان به دنیا آمده در دقایق اول و پنجم اندازه گیری و ثبت شد و نمونه خون بند ناف جهت تایین PH آن جمع آوری و به آزمایشگاه فرستاده شد.

میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک مادران ، قبل از القاء بیهوشی در دو گروه اختلافی نداشت .

میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک پس از لوله گذاری تراشه و بعد از برش پوست در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری داشت ، بطوریکه در گروهی که رمی فنتانیل گرفته بودند بطور چشمگیری پایین تر بود.

میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک پس از خروج جنین در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری نداشت.

میانگین ضربان قلب مادران نیز در هیچ یک از زمان های اندازه گیری شده بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری نداشت.

PH خون بند ناف نوزادان در دو گروه مورد مطالعه با هم اختلاف معنی داری نداشت و اندازه گیری آپگار نوزادان در دقایق اول و پنجم نیز در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت .

به نظر می رسد رمی فنتانیل با این دوز توانسته است بدون اثر سوء بر نوزاد ( کاهش آپگار یا ایجاد اسیدوز ) از تغییرات فشار خون حین سزارین پیشگیری کند ولی نتوانسته است از افزایش تعداد ضربان قلب در پاسخ به لارنگوسکوپی و لوله گذاری تراشه جلوگیری نماید.

بدیهی است فواید افزایش دوز رمی فنتانیل جت کنترل ضربان قلب باید در برابر اثرات سوء

این دارو روی نوزاد، سنجیده و تصمیم گیری شود.

گل واژگان:

رمی فنتانیل - سزارین - فشارخون - تعداد نبض - آپگار - PH خون بند ناف

فصل اول

کلمات

۴

## کلیات

در بیهوشی برای عمل جراحی سزارین ، به دلیل اثر داروها روی جنین می بایست ملاحظات خاصی را در نظر داشت . استفاده از اپیوئیدها قبل از تولد نوزاد ممکن است منجر به تضعیف سیستم اعصاب مرکزی و اختلال تنفسی در نوزاد گردد ، بنابراین معمولاً در سزارین جهت جلوگیری از این عوارض ، تجویز اپیوئیدها را تا زمان خروج جنین به تاخیر می اندازند. ( ۱ و ۲ )

از طرفی تحریک لارنگوسکوپ و لوله گذاری تراشه ، باعث تحریک شدید سیستم سمپاتیک می شود و ممکن است منجر به تاکی کاردی سینوسی ، هایپرتانسیون و در بعضی موارد بروز تاکی آریتمی گردد. این اثرات معمولاً در بیماران جوان و سالم به خوبی تحمل می شود ولی در صورتیکه بیماری زمینه ای نظیر بیماریهای ایسکمیک قلبی ، بیماریهای دریچه ای ، اکلامپسی و ... وجود داشته باشد ، این تغییرات میتوانند بسیار خطرناک باشند .

استفاده از اپیوئیدهای کوتاه اثر با دوز کنترل شده ، شاید بتواند بدون ایجاد دپرسیون تنفسی ( ۳ و ۴ ) در نوزاد پاسخ های همودینامیک ناخواسته را کنترل نماید . ( ۵ ) این موضوع در بیماران با ریسک بالا حائز اهمیت بیشتری است . استفاده از رمی فنتانیل ، جهت سزارین تحت بیهوشی عمومی در بیماران پره اکلامپسی ( ۶ ) - بیماریهای آئورت ( ۷ ) - بیماریهای شدید قلبی ( ۸ ) - سندروم \* HELP ( ۹ ) - سندروم مارفان ( ۱۰ ) - کاردیومیوپاتی ها

(۱۱) - مشکلات نورولوژیک ( ۵ ) - بیماران با پلاکت پایین و کمبود فاکتورهای انعقادی

(۱۲) و نیز بیماریهای داخل جمجمه ( ۱۳ و ۱۴ ) با نتایج بسیار خوبی همراه بوده است .

امروزه تلاش میشود از داروهای مخدر کوتاه اثر که کنترل همودینامیک خوبی داشته باشند

و حداقل اثر تجمعی را در بدن دارا باشند استفاده گردد ، از میان مخدرهای جدید به نظر می

رسد رمی فنتانیل دارویی منحصر به فرد در این زمینه باشد.

### فارماکولوژی رمی فنتانیل و استفاده از آن در مصارف بالینی :

رمی فنتانیل یک آگونیست رسبتورهای  $\mu$  اپیوئیدی است که قدرت بالا ، شروع اثر سریع و

طول اثر کوتاهی دارد . رمی فنتانیل اولین بار در سال ۱۹۹۶ جهت مصارف بالینی به تایید

رسید . رمی فنتانیل مشتق piperidine است و ساختمانی مشابه سایر اپیوئیدها دارد با این

تفاوت که یک اتصال استری دارد که باعث می شود این دارو توسط استراژهای غیر

اختصاصی در خون و عضلات متابولیزه گردد. از این نظر این دارو بین بقیه اپیوئیدها منحصر

به فرد است و متابولیسم سریع داشته و پس از قطع انفوزیون ، غلظت پلاسمائیش سریعا افت

پیدا می کند . کلیرنس این دارو چندین برابر جریان خون کبدی است ، که این مسئله با

متابولیسم وسیع خارج کبدی اش هم خوانی دارد .

پایه رمی فنتانیل سست بوده و  $PKa=7.07$  دارد . این دارو شدیداً محلول در چربی است

ولی قسمت اعظم آن ( ۷۰ درصد ) به پروتئین های پلازما بخصوص Acid glycoprotein

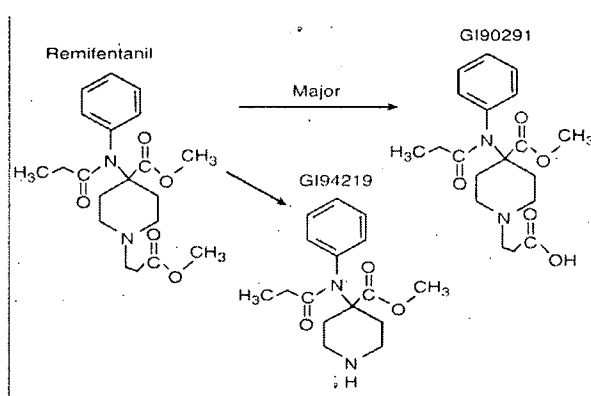
$\alpha-1$  باند می شود.

مسیر ابتدایی متابولیسم رمی فنتانیل Deesterification میباشد که یک متابولیت کربوکسیلیک اسید به نام GI90291 ایجاد میشود ( شکل شماره ۱ ). این ماده ۱/۱۰۰۰ تا ۳/۱۰۰۰ رمی فنتانیل قدرت دارد. علت قدرت کم GI90291 میل کم چسبندگی آن به رستورهای  $\mu$  و نفوذ پایین آن به مغز می باشد. دفع GI90291 وابسته به کلیرانس کلیوی است. از نظر بالینی حتی در بیماران با نارسایی کلیه ، متابولیت های رمی فنتانیل کاملاً غیر فعال هستند. بنابر این فارماکوکینتیک دارو به وسیله ی نارسایی کلیه یا کبد تحت تاثیر قرار نمیگیرد. رمی فنتانیل در خون توسط آنزیم های داخل اریتروسیت ها متابولیزه می شود. Pseudocholinesterase اثری روی رمی فنتانیل ندارد ، از اینرو فارماکوکینتیک دارو تحت تاثیر Pseudocholinesterase Deficiency قرار نمی گیرد.

از تظاهرات تجویز رمی فنتانیل به مادر کاهش تغییر پذیری ضربان قلب جنین یا Heart rate variability می باشد. اسیدوز جنینی باعث افزایش انتقال اپیوئیدها به جنین میشود. برای کاهش اثر سوء مخدرها در نوزاد میبایست قبل از بستن و کلامپ بند ناف از مصرف مخدرهای طولانی اثر پرهیز شود در صورتیکه حین سزارین از مرفین و مپردین استفاده شود ، این داروها در شیر مادر ترشح میشوند.. از بین مخدرهای کوتاه اثر آلفنتانیل در سزارین و قبل از خروج جنین باعث کاهش پاسخ های استرسی مادر شده ولی از طرفی بطور جزئی آپگار نوزاد را کاهش داده است .

نیمه عمر تقریبی رمی فنتانیل ۱/۳ دقیقه است و استفاده طولانی مدت از آن سبب تجمع دارو در بدن نمی شود. موقع تجویز این دارو در یک زن حامله نسبت دارو در ورید نافی به شریان مادری ۰/۸۸ است. (۱۵) از آنجا که این دارو متابولیسم و توزیع مجدد بسیار سریعی دارد، در معرض قرارگیری یا exposure جنینی به این دارو حداقل است. پس در مطالعات زیادی از این دارو در مامائی استفاده شده است.

اگر چه در دهه اخیر استفاده از بیهوشی عمومی برای سزارین کاهش چشمگیری داشته است، اما هنوز از این تکنیک بیهوشی در وضعیت های خاصی مثل خونریزی مادری، کوآگولوپاتی آشکار، عوارض جنینی تهدید کننده حیات و افرادی که به انجام Regional Anesthesia رضایت نمیدهند، استفاده می شود. از محسنات بیهوشی عمومی سرعت بالای القاء بیهوشی، کنترل راه هوایی و برتری همودینامیک است.



شکل شماره ۱

## پاسخ فیزیولوژیک به لارنگوسکوپی و انتوباسیون تراشه :

لارنگوسکوپی مستقیم و عبور لوله تراشه تحریکاتی دردناک هستند که می توانند پاسخ های مضر در سیستم قلبی - عروقی ، تنفسی و سایر سیستم های فیزیولوژیک ایجاد کنند. در صورتیکه بیهوشی سبک باشد ، هنگام لارنگوسکوپی و انتوباسیون تراشه افزایش فشار خون و تاکی کاردی چشمگیری رخ می دهد. البته در صورتیکه زمان لارنگوسکوپی و نیروی مورد استفاده برای آن زیاد باشد ، شدت پاسخ ایجاد شده بیشتر است .

بطور تپیک افزایش فشار خون شریانی ظرف ۵ ثانیه از لارنگوسکوپی شروع می شود و ظرف ۱ تا ۲ دقیقه به پیک خود می رسد . این تغییر همودینامیک ظرف ۵ دقیقه به سطوح کنترل بر می گردد.

اینگونه تغییرات همودینامیک میتوانند در افراد مستعد مانند بیماران قلبی سبب ایسکمی میوکاردا شوند ، اما به نظر می رسد که در اکثر افراد سالم مضرات کمی داشته باشند .

از تکنیک های مختلفی برای کاهش پاسخ های همودینامیک نامطلوب استفاده شده است ولی هیچ روش کاملاً ایده آلی پیدا نشده است . از نظر تئوریک افزایش عمق بیهوشی می تواند خیلی موثر باشد اما باید از داروهای استفاده شود که غلظت آنها سریعاً افزایش یافته و شروع اثر سریعی داشته باشند. به این منظور استفاده از دوزهای بالای مخدر ها شرح داده شده است اما این داروها میتوانند سبب دپرسیون تنفسی طولانی و تاخیر در بیدار شدن بیمار



شوند ، در ضمن همانطور که گفته شد به علت اثرات سوء روی نوزاد نمیتوان از این داروها قبل از لارنگوسکوپي و انتوباسیون در سزارین استفاده نمود .

### انتقال جفتی رمی فنتانیل:

Kan و همکاران طی یک مطالعه به ارزیابی انتقال جفتی رمی فنتانیل و اثرات نوزادی و مادری آن پس از تزریق داخل وریدی ( $0.1\mu\text{g/kg/min}$ ) در ۱۹ بیمار باردار که تحت سزارین غیراورژانس با بیحسی اپیدورال قرار گرفته بودند، پرداختند (۴). نسبت رمی فنتانیل ورید نافی به شریان مادری (UV/MA) به میزان  $0.78 \pm 0.89$  نشان دهنده انتقال آشکار جفتی آن بود. متابولیسم استرازی و redistribution سریع رمی فنتانیل از نسبت میزان غلظت این دارو در شریان نافی به ورید نافی (UA/UV) که  $0.07 \pm 0.29$  بوده است قابل استنباط است. هم نمره APGAR و هم نمره ظرفیت نورولوژیک و تطابقی نشان دهنده نوزادانی هوشیار و سالم با اثرات بالینی مخدري حداقل بودند. در بیماران باردار، میانگین غلظت سرمی مادر کمتر از ۵۰٪ غلظتی بود که پیش از آن در بیماران غیر باردار مشاهده شده بود (۱۶). افزایش کلیرانس، تغییر حجم توزیع، غلظت پایین تر پروتئین پلاسما و افزایش در فعالیت استرازی غیراختصاصی، همگی می توانند در این تغییرات موثر باشند. اگرچه این مطالعه تابلوی کاملی از فارماکوکینتیک رمی فنتانیل عرضه نکرد ولی نشان دهنده ایمنی این دارو برای جنین - زمانی که مدت کوتاهی قبل از زایمان تجویز شده باشد بوده است. از این

زمان بود که رمی فنتانیل در موارد بالینی زنان و مامایی به شکل گسترده ای به کار گرفته شد.

### بیهوشی برای سزارین:

به علت ویژگیهای مطلوب فارماکوکینتیک رمی فنتانیل در مادر و نوزاد، به نظر می رسد این دارو بهترین مخدر قابل استفاده در طی بیهوشی برای سزارین باشد. در طول بیهوشی عمومی این دارو می تواند پاسخ همودینامیک ایجاد شده به دنبال لارنگوسکوپ و برش جراحی- بخصوص در بیماران با ریسک بالا- را بی اثر سازد. پایان اثر سریع رمی فنتانیل احتمال اثرات طول کشیده تضعیف کننده تنفسی که همراه با سایر اپیوئیدها در نوزادان و مادران دیده می شود را از بین خواهد برد.

Kan و همکاران نشان دادند که دوزهای پایین داخل وریدی رمی فنتانیل ( 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) می توانند سطوح خفیف تا متوسطی از sedation را در بیمارانی که تحت بیحسی اپیدورال سزارین شده اند، ایجاد کنند (۴). تعداد تنفس بین ۱۶ و ۲۱ در هر دقیقه متغیر بود و اشباع اکسیژن هیچگاه به کمتر از ۹۱٪ نرسید. اسیدوز تنفسی خفیف در آنالیز گازهای خونی جلب توجه می کرد. از سوی دیگر به نظر می رسد رمی فنتانیل یک عامل مناسب برای درمان دردهای افزاینده حین سزارین تحت بیحسی منطقه ای باشد (۱۷).

## رمی فتانیل و بیهوشی عمومی:

بطور معمول برای حصول بیهوشی عمومی از تیوپنتال و سوکسینیل کولین و برای نگهداری آن- قبل از زایمان جنین- از نیتروس اکساید و غلظتهای پایین هوشبرهای تبخیری استفاده می گردد (۱۸). از اثرات ناخوشایند این روش می توان به آگاهی مادر از جریان عمل، عدم تسکین کافی درد و پاسخهای شدید به دنبال لارنگوسکوپ، لوله گذاری تراکئال و برش جراحی اشاره کرد. میزان بروز و شدت چنین مشکلاتی را با استفاده از مخدرهایی نظیر آلفنتانیل و فتانیل می توان کاست. بهرحال استفاده از مخدرها می تواند منجر به آپگار پایین، دپرسیون تنفسی نوزادی و انتوباسیون تراکئال نوزاد و همچنین نمرات پایین عصبی- رفتاری نوزاد در طول روز نخست تولد گردد (۱۹ و ۲۰). علاوه بر این برخی ابراز نگرانی کرده اند که امکان دارد اپیوئیدها در شیر مادر تجمع پیدا کند (۲۱).

رمی فتانیل نظیر دیگر مخدرها اثرات مثبت مشابهی را در جلوگیری از پاسخهای پرسور مادر، کاهش آگاهی مادر حین عمل و کاهش خطر آنالژزی ناکافی ایجاد می نماید. به نظر می رسد که رمی فتانیل برای نوزادان هم بی خطر باشد ولی امکان دارد دپرسیون تنفسی مختصری برای آنها ایجاد کند. (۲۲)

## بیان مسئله و اهمیت موضوع:

در انجام عمل سزارین، متخصصان بیهوشی با مشکلات مختلفی روبرو می شوند که شاید مهمترین آنها که کماکان مورد بحث است عوارض استفاده از داروهای بیهوشی بر جنین

باشد. داروهای بیهوشی به علت آنکه اکثراً، محلول در چربی بوده و براحتی از غشاهای سلولی عبور می کنند بعد از تجویز به مادر از جفت عبور می کنند. این داروها پس از عبور از جفت می توانند اثرات مختلفی بر جنین اعمال کنند که از جمله آنها می توان به تضعیف سیستم اعصاب مرکزی و اختلال تنفسی اشاره کرد. هریک از عوارض یادشده می تواند خود باعث عوارض طولانی مدت تری در نوزاد شده و حتی به مرگ وی بیانجامد (۲۳). به عنوان مثال، مطالعه ای در سال ۱۹۹۸ توسط سانچز و همکاران انجام شد که نشان داد سطح پروپوفول در پلاسمای نوزادان بستگی به سطح پروپوفول پلاسمای مادر و دوز استفاده شده در زمان القای بیهوشی دارد (۲۴). با توجه به عوارض ذکر شده، تلاش بر این است در حد امکان برای مادران کاندیدای سزارین از داروهای تضعیف کننده سیستم اعصاب نظیر داروهای مخدر و یا بنزودیازپینها استفاده نگردد، ولی عدم تجویز این داروها خود می تواند عوارض جدی برای مادر به همراه داشته باشد (یادآوری وقایع حین عمل جراحی، برونکواسپاسم، تغییرات شدید همودینامیک و بیدار شدن حین عمل جراحی). تغییرات مزبور در مادران می توانند با بیماریهای زمینه ای از جمله فشار خون اولیه، اکلامپسی و پره اکلامپسی، بیماریهای دریچه ای قلبی و ... نیز تداخل پیدا کرده مشکلات بیشتری به بار آورد (۲۳). به همین علت امروزه سعی شده است که با ساخت و تولید داروهای جدید و کوتاه اثر که در برخی حتی طول اثر به چند دقیقه محدود است، در عین حال که مادران از تزریق داروهای آرامبخش محروم نمی شوند، نوزادان نیز آسیب چندانی نبینند (۲۵-۲۶). از جمله