

بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز داروی Donepezil بر میزان بروز اختلالات شناختی پس از عمل جراحی پیوند عروق کرونر

مجتبی منصوری^۱، سیدغلامرضا معصومی^۱، الناز ایزدی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر تجویز داروی Donepezil بر میزان بروز اختلال شناختی پس از عمل جراحی عروق کرونر بود.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده بود. کلیه‌ی بیماران کاندیدای Coronary artery graft bypass (CABG) که به بیمارستان چمران مراجعه نمودند، جمعیت مورد مطالعه را تشکیل می‌دادند. نمونه‌گیری به شیوه‌ی آسان بود و طی آن، بیماران به ترتیب ورود به بیمارستان و در صورت احراز شرایط ورود، وارد مطالعه شدند. روش جمع‌آوری اطلاعات به صورت تکمیل چک لیست و مصاحبه‌ی حضوری و ابزار مورد استفاده، پرسش‌نامه و انجام آزمون‌های روان‌پزشکی بود. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های χ^2 ، t و Mann-Whitney تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در روز اول و دوم بستری، فراوانی بروز موارد مبتلا به اختلال شناختی در گروه شاهد بالاتر از گروه مورد (دریافت کننده‌ی Donepezil) بود و دو گروه، دارای تفاوت معنی‌داری بودند ($P < 0/05$). متوسط تعداد واحد خون دریافتی میان دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$). تنها پس از Cardiopulmonary bypass (CPB) متوسط تعداد واحد فراورده‌ی خونی دریافتی Cryo میان دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P = 0/04$). متوسط زمان پمپ، زمان کلامپ، زمان عمل جراحی، مدت زمان اقامت در ICU و مدت زمان اقامت در بیمارستان میان گروه‌های مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: مصرف داروی Donepezil به طور معنی‌داری در کاهش اختلالات شناختی بعد از عمل CABG مؤثر می‌باشد.

واژگان کلیدی: داروی Donepezil، اختلالات شناختی، عمل جراحی، عروق کرونر

ارجاع: منصوری مجتبی، معصومی سیدغلامرضا، ایزدی الناز. بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز داروی Donepezil بر میزان بروز اختلالات

شناختی پس از عمل جراحی پیوند عروق کرونر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۲۲): ۲۲۸-۲۳۴

مقدمه

در عصر حاضر، بیماری‌های قلبی - عروقی و از میان آن‌ها، بیماری عروق کرونر قلب، یکی از اصلی‌ترین علل مرگ و میر انسان‌ها در سطح جهان محسوب می‌شود (۱). جراحی عروق کرونر، به عنوان متداول‌ترین شیوه‌ی درمانی در بیماری پیشرفته‌ی عروق کرونر پیشنهاد می‌شود که در عین حال با عوارضی مثل دلیریوم بعد از عمل همراه می‌باشد (۲). این شیوه، در ۶۰ درصد از موارد پیشرفته‌ی بیماری اجرا می‌گردد (۳). آمار ارایه شده توسط مرکز قلب تهران نیز مؤید آن است که تنها در این مرکز، سالانه حدود ۳۰۰۰ مورد پیوند عروق کرونر انجام می‌شود (۴).

پیشرفت مداوم تکنیک‌های جراحی و بیهوشی، منجر به کسب نتایج درمانی بسطیاریار مطلوب در عمل جراحی CABG شده است. از این رو، برای اغلب بیماران، این عمل به عنوان یک روند درمانی مفید در درمان علائم بیماری عروق کرونر و ایجاد حس سلامتی محسوب می‌گردد (۱). با وجود اثرات مطلوب جسمانی، شواهد موجود بیانگر آن است که CABG با بروز اختلالات شناختی همراه است. لقمانی و همکاران به نقل از Braun Wald در تأکید بر شیوع مشکلات روان‌شناختی پس از عمل جراحی پیوند عروق کرونر، معتقدند که این عوارض، به صورت عدم تمرکز حواس و تغییرات روانی ظاهر می‌گردد (۵).

۱- دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

سکته، صرع و یا نایبایی کرده است. این امر، باعث توجه به یک اختلال هنوز نهفته‌ی شایع‌تر شد. این کاهش عملکرد بیشتر متوجه حافظه و عملکرد اجرایی می‌باشد. شیوع اختلال شناختی، به دنبال عمل قلب با میکروآمبولیسم، هیپوپرفیوژن و واکنش التهابی در Central nervous system (CNS) مرتبط است. مطالعات اخیر، نشان داده‌اند که POCD در این شرایط، اغلب خفیف و گذرا می‌باشد؛ اما با این وجود، موارد پایدار نیز وجود دارند و بیماران از آن رنج می‌برند (۲).

در پیش‌مطالعه‌ی (Pilot) انجام شده، با استفاده از داروی آنتی‌کولین استراز توسط مجری طرح، اختلالات شناختی پس از عمل جراحی قلب به وضوح کاهش یافت. داروی Donepezil که جهت درمان دمانس در بیماران دچار آلزایمر استفاده می‌شود، مهارکننده‌ی کولین استراز می‌باشد که با مهار این آنزیم در سیناپس‌های عصبی، باعث افزایش میزان استیل کولین در مغز می‌شود و علائم این بیماری را کاهش می‌دهد. از عوارض شایع این دارو، اسهال، کاهش اشتها، گرفتگی عضلانی، تهوع و استفراغ می‌باشد.

با توجه به پیش‌مطالعه‌ی انجام شده و محدود بودن تعداد مطالعات در زمینه‌ی Donepezil و میزان اثرگذاری این دارو بر اختلالات شناختی بعد از عمل جراحی CABG و همچنین، شیوع بالای این اختلالات و عوارض ناشی از آن با وجود اقدامات پیش‌گیرانه و درمانی، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز داروی Donepezil بر میزان اختلالات شناختی پس از عمل جراحی پیوند عروق کرونر انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوی کور تصادفی شده انجام گردید. کلیه‌ی بیماران کاندیدای CABG که به بیمارستان چمران مراجعه و واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، جمعیت مورد مطالعه را تشکیل دادند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران بدون سابقه‌ی مصرف داروی آرام‌بخش و الکل، اختلال عصبی شناختی، افسردگی و یا اختلال روانی، نارسایی کلیوی و کبدی، COPD و بیماران با کسر جهشی (Ejection fraction یا EF) بیش از ۴۰ درصد بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیمارانی بود که حین عمل CABG به عمل جراحی دیگر و یا به دلیل خونریزی، به عمل جراحی مجدد نیاز پیدا می‌کردند.

روش نمونه‌گیری به شیوه‌ی آسان بود و طی آن، بیماران به ترتیب ورود به بیمارستان و در صورت احراز شرایط ورود، با استفاده از نرم‌افزار کامپیوتری به صورت تصادفی در دو گروه شاهد و مورد قرار می‌گرفتند.

عملکرد مغزی، به طور واضح بلافاصله بعد از بیهوشی به ویژه پس از عمل جراحی قلب تحت تأثیر قرار می‌گیرد که شامل کاهش سطح هوشیاری، اختلال توجه و حافظه می‌باشد و بیماران ممکن است بعد از بیهوشی برای چندین ساعت آمیزی داشته باشند.

پاسخ به این که چه موقع هوشیاری فرد به حالت طبیعی بر خواهد گشت، آسان نیست؛ چرا که عوامل متعددی نظیر نوع داروی بیهوشی (استنشاقی، پروپوفول، باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها)، غلظت و سرعت دفع هر یک از داروها، در این امر دخیل هستند. مشخصه‌های فردی نیز در ریکواری از بیهوشی دخیل هستند. بعضی از افراد هوشیاری خود را سریع به دست می‌آورند و در بعضی دیگر، برگشت هوشیاری در دراز مدت صورت می‌گیرد.

اختلال شناختی کوتاه مدت (Short-term cognitive disturbance)، ممکن است روز بعد از عمل ظاهر شود. این اختلال، کوتاه مدت و به نسبت تکرار شونده است و به ندرت برای چند روز بعد از عمل ادامه می‌یابد. اختلال پیش‌گفته، با نوع جراحی و داروی بیهوشی ارتباط دارد و با استفاده از روش‌های عصب-روان شناختی ارزیابی می‌شود. یکی از شایع‌ترین این روش‌ها، Mini-mental state examination (MMSE) است.

اگر اختلال شناختی برای هفته‌ها، ماه‌ها و سال‌ها ادامه یابد، باید روش‌های عصب-روان شناختی دوباره بازبینی شوند. یکی از تشخیص‌ها دمانس است که یک بیماری مغزی است که بعد از عمل جراحی ممکن است بارز شود. در این بیماری، سایر عوامل مانند حافظه، تفکر، محاسبات ریاضی، توجه و درک و قدرت یادگیری و قضاوت نیز مختل می‌شود، اما هوشیاری فرد مختل نیست.

اختلال شناختی بعد از عمل در جراحی‌های قلب ۷۰-۵۰ درصد در طول هفته‌ی اول، ۵۰-۳۰ درصد بعد از هفته‌ی ششم و ۴۰-۲۰ درصد در طی ماه‌ها و سال گزارش شده است.

مواردی که در اختلال عملکرد مغزی در جراحی قلب مورد توجه قرار می‌گیرند و ممکن است دخیل باشند، عبارت از بالا بودن سن، اختلال عملکرد بطن چپ و طول مدت Cardiopulmonary bypass (CPB) می‌باشند.

اختلال شناختی بعد از یک هفته، در جراحی مینور نسبت به جراحی ماژور کمتر شایع است. علت این اختلاف، ناشی از آسیب بافتی حاصل از جراحی، پاسخ به استرس بعد از جراحی، درد بعد از عمل و نیاز به داروی مسکن است.

با وجود پیشرفت‌های زیاد در علم پزشکی، اختلال عملکرد شناختی پس از عمل جراحی (Postoperative cognitive dysfunction یا POCD) به صورت یک مشکل باقی مانده است. پیشرفت‌های اخیر تکنولوژی، کمک‌های زیادی به کاهش وقوع عوارض بالینی نظیر کما،

هر ۳۰ دقیقه و بعد از CPB هر ۱۵ دقیقه، روز اول Intensive care unit (ICU) هر ۶ ساعت، روزهای دوم و سوم ICU در چک لیست ثبت می‌شد و پس از اتمام عمل، بیماران به ICU منتقل می‌شدند. بیماران در ICU دارو و دارونما را هر ۸ ساعت به مدت ۷۲ ساعت دریافت کردند. در این مدت نیز اطلاعات در طول عمل جراحی در چک لیست ثبت شد. بیماران هنگام ترخیص از ICU و هنگام ترخیص از بیمارستان با استفاده از آزمون‌های عملکرد شناختی ارزیابی شدند. در نهایت، داده‌های مطالعه بعد از ورود به رایانه با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های χ^2 ، t و Mann-Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ۸۸ بیمار کاندیدای عمل جراحی CABG مراجعه کننده به مرکز آموزشی - درمانی شهید چمران با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، به صورت تصادفی شده به دو گروه ۴۴ نفری مورد (گروه دریافت کننده‌ی داروی Donepezil) و شاهد (گروه دریافت کننده‌ی دارونما) تقسیم شدند و جهت بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی این دارو بر میزان بروز اختلالات شناختی پس از عمل جراحی پیوند عروق کرونر تحت مطالعه قرار گرفتند. با توجه به معیارهای خروج تعیین شده، دو نفر از گروه مورد و یک نفر از گروه شاهد از مطالعه خارج شدند.

متوسط وزن و شاخص توده‌ی بدنی در دو گروه، تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/050$)، در حالی که متوسط سن و قد و همچنین، توزیع فراوانی جنسیت در دو گروه، دارای تفاوت معنی‌دار نبود ($P > 0/050$).

در روزهای اول و دوم بستری، فراوانی بروز موارد مبتلا به اختلال شناختی در گروه شاهد بالاتر از گروه مورد بود و دو گروه تفاوت معنی‌داری داشتند ($P < 0/050$). در هر دو زمان، فراوانی بروز موارد مبتلا به اختلال شناختی در گروه مورد برابر با صفر بود (جدول ۱).

حجم مورد نیاز این مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی نسبت‌ها به تعداد ۴۴ نفر در هر گروه برآورد شد. روش جمع‌آوری اطلاعات، به صورت تکمیل چک لیست و مصاحبه‌ی حضوری بود که ابزار مورد استفاده، پرسش‌نامه و آزمون‌های روان‌پزشکی بودند.

روش انجام کار به این صورت بود که روز قبل از عمل، بیماران حایز شرایط ورود به مطالعه، مشخص و پس از کسب رضایت در خصوص ورود به مطالعه، آزمون‌های عصب روان‌شناختی بر روی آن‌ها انجام می‌شد.

بیماران شب قبل از عمل توسط متخصص بیهوشی که نقشی در مطالعه نداشت، ویزیت شدند و به روش یکسان، داروی آرام‌بخش قبل از عمل را دریافت کردند. دارو و دارونما توسط تکنسین بیهوشی که در مطالعه نقشی نداشت، آماده و کدگذاری شد. مجری طرح، از نوع داروی مصرفی اطلاعی نداشت.

بیماران اولین دز داروی Donepezil به میزان ۱۰ میلی‌گرم را یک ساعت قبل از انتقال به اتاق عمل بر اساس رتبه‌بندی کامپیوتری به صورت خوراکی دریافت می‌کردند.

دارونما که از قبل تهیه شده بود، کدگذاری شد و بر اساس رتبه‌بندی کامپیوتری، یک ساعت قبل از انتقال به اتاق عمل به صورت خوراکی به بیماران داده شد. بیماران پس از انتقال به اتاق عمل، به صورت یکسان مراقبت و پایش شدند و به صورت یکسان با استفاده از داروهای فتانیل، پروپوفول و پانکرونیوم بروماید تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند.

اطلاعات بیماران شامل زمان پمپ، زمان کلامپ، زمان عمل جراحی، تعداد واحدهای مصرف شده‌ی خون و فرآورده‌های خونی، مقدار مخدر و آرام‌بخش مصرف شده (شامل مرفین، فتانیل، متادون، میدازولام، پروپوفول و هالوپریدول)، میزان ضربان قلب، میزان فشار متوسط شریانی، نیاز به داروی اینوتروپ، نیاز به بالون پمپ در زمان‌های قبل از پمپ قلبی - ریوی CPB هر ۱۵ دقیقه، حین CPB

جدول ۱. تعیین و مقایسه‌ی توزیع فراوانی میزان اختلال شناختی در زمان‌های تحت مطالعه به تفکیک دو گروه

مقدار P	CAM-ICU			گروه	روز بستری
	کل	مثبت	منفی		
۰/۰۱۲	۴۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۲ (۱۰۰)	مورد	روز اول
	۴۳ (۱۰۰)	۷ (۱۶/۳)	۳۶ (۸۳/۷)	شاهد	
	۸۵ (۱۰۰)	۷ (۸/۲)	۷۸ (۹۱/۸)	کل	
۰/۰۲۶	۴۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۴۲ (۱۰۰)	مورد	روز دوم
	۴۳ (۱۰۰)	۶ (۱۴/۰)	۳۷ (۸۶/۰)	شاهد	
	۸۵ (۱۰۰)	۶ (۷/۱)	۷۶ (۹۲/۹)	کل	

CAM: Confusion assessment method; ICU: Intensive care unit

متوسط مقدار مصرف داروی متادون میان دو گروه قبل از CPB تفاوت معنی‌داری داشت ($P = 0/018$)؛ به طوری که متوسط مصرف متادون پیش از CPB در گروه شاهد بالاتر از گروه مورد بود. متوسط مقادیر مصرف شده‌ی سایر داروهای مخدر و آرام‌بخش میان دو گروه در زمان‌های حضور در اتاق عمل، تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$). قابل توجه است که پس از انجام CPB، فراوانی مصرف تمام داروهای مخدر و آرام‌بخش به جز داروی پروپوفول برابر با صفر بود. از طرفی، در این زمان متوسط مقادیر مصرف پروپوفول میان دو گروه نیز تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$).

متوسط مقدار مصرف داروی میدوزولام میان دو گروه در روز اول بستری در ICU، تفاوت معنی‌داری داشت ($P = 0/001$)؛ به طوری که متوسط مصرف میدوزولام در گروه شاهد بالاتر از گروه مورد بود. متوسط مقادیر مصرف شده از سایر داروهای مخدر و آرام‌بخش میان دو گروه در زمان‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$).

در هیچ یک از زمان‌های تحت بررسی، تفاوت معنی‌داری در متوسط ضربان قلب بیماران در دو گروه تحت مطالعه وجود نداشت ($P > 0/050$). در تمام ساعات روزهای اول و دوم بستری در ICU، تفاوت معنی‌داری در متوسط ضربان قلب بیماران در دو گروه تحت مطالعه وجود داشت ($P < 0/050$)؛ به طوری که در همه‌ی زمان‌های پیش‌گفته، میانگین ضربان قلب در گروه مورد پایین‌تر از گروه شاهد بود. در روز سوم بستری، تفاوت معنی‌داری میان دو گروه دیده نشد ($P > 0/050$) (جدول ۳).

جدول ۳. تعیین و مقایسه‌ی متوسط ضربان قلب شروع، قبل و بعد از پمپ

مقدار P	متوسط ضربان قلب		زمان
	گروه شاهد	گروه مورد	
0/100	79/167 ± 1/426	75/744 ± 1/480	شروع
0/688	81/905 ± 1/992	83/141 ± 2/068	قبل از پمپ
0/546	100/357 ± 1/847	98/744 ± 1/917	بعد از پمپ

در ۶۰ دقیقه‌ی اول روز اول، در ۲۴ ساعت روز اول و در روز سوم بستری در ICU، تفاوت معنی‌داری در متوسط فشار خون متوسط شریانی بیماران در دو گروه تحت مطالعه وجود داشت ($P < 0/050$)؛ به طوری که در هر سه زمان پیش‌گفته، میانگین فشار خون متوسط شریانی در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود. در سایر زمان‌ها، تفاوت معنی‌داری میان دو گروه دیده نشد ($P > 0/050$).

تنها در دو مورد از بیماران گروه مورد، اسهال در مدت بستری مشاهده شد و در سایر بیماران، این علامت دیده نشد. بر همین اساس، تفاوت معنی‌داری در فراوانی بروز موارد مبتلا به اسهال میان

در زمان ترخیص از بیمارستان، هیچ یک از بیماران در دو گروه تحت مطالعه، دارای علائم و نشانه‌های اختلال شناختی نبودند. همچنین، در روز سوم بستری، تنها دو نفر در گروه شاهد دارای نشانه‌های اختلال شناختی بودند که تفاوت معنی‌داری در فراوانی بروز موارد مبتلا به اختلال شناختی با گروه مورد مشاهده نشد ($P = 0/495$).

تفاوت معنی‌داری در توزیع فراوانی نمره‌ی آرام‌بخشی - آشفستگی بیماران در روزهای اول، دوم و سوم بعد از عمل و در روز ترخیص میان دو گروه تحت مطالعه مشاهده نشد ($P > 0/050$)؛ به طوری که در روز اول در گروه مورد، تنها یک نفر (۲/۴ درصد) دارای نمره‌ی آرام‌بخشی - آشفستگی برابر با ۲ - (Light sedation) بود و در گروه شاهد، یک نفر (۲/۳ درصد) نمره‌ی ۳ - (Moderate sedation)، چهار نفر (۹/۳ درصد) نمره‌ی ۲ (Agitated) و سه نفر (۷/۰ درصد) نمره‌ی ۳ (Very agitated) دریافت کردند. در روزهای دوم و سوم بستری، میزان آرام‌بخشی - آشفستگی تمام بیماران گروه مورد، صفر بود. در گروه شاهد، در روز دوم یک نفر (۲/۳ درصد) نمره‌ی ۳ - (Moderate sedation)، دو نفر (۴/۷ درصد) نمره‌ی ۲ (Agitated) و سه نفر (۷/۰ درصد) نمره‌ی ۳ (Very agitated) و در روز سوم، دو نفر (۴/۷ درصد) نمره‌ی ۲ - (Light sedation)، یک نفر (۲/۳ درصد) نمره‌ی ۱ (Restless) و دو نفر (۴/۷ درصد) نمره‌ی ۳ (Very agitated) را داشتند. در زمان ترخیص، میزان میزان آرام‌بخشی - آشفستگی برای بیماران هر دو گروه برابر با صفر بود.

گروه‌های مورد و شاهد از لحاظ متوسط زمان پمپ، زمان کلامپ، زمان عمل جراحی، مدت زمان اقامت در ICU و مدت زمان اقامت در بیمارستان، تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0/050$) (جدول ۲).

جدول ۲. تعیین و مقایسه‌ی زمان پمپ، زمان کلامپ، زمان عمل جراحی، مدت زمان اقامت در Intensive care unit (ICU) و مدت زمان اقامت

در بیمارستان در دو گروه

مقدار P	گروه		مدت زمان بررسی
	شاهد	مورد	
0/974	97/48 ± 23/79	99/61 ± 27/39	مدت زمان پمپ
0/279	60/62 ± 20/65	64/18 ± 22/37	مدت زمان کلامپ
0/081	4/97 ± 0/994	4/78 ± 1/22	مدت زمان عمل جراحی
0/407	8/90 ± 3/52	8/57 ± 4/14	مدت زمان تنفس مکانیکال
0/753	2/79 ± 1/57	2/51 ± 1/07	مدت زمان اقامت در ICU
0/624	6/90 ± 1/91	6/67 ± 2/07	مدت زمان بستری در بیمارستان

ICU: Intensive care unit

دو گروه مشاهده نشد ($P > 0/050$).

همچنین، تفاوت معنی‌داری در توزیع فراوانی بروز دو بیماری زمینهای دیابت و فشار خون بالا، میان دو گروه تحت مطالعه وجود نداشت ($P > 0/050$).

تفاوت معنی‌داری در توزیع فراوانی مصرف مواد مخدر میان دو گروه تحت مطالعه وجود نداشت ($P > 0/050$)؛ در حالی که فراوانی مصرف سیگار میان دو گروه دارای تفاوت معنی‌داری بود ($P = 0/002$)؛ به گونه‌ای که فراوانی بروز موارد مصرف سیگار در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود.

تفاوت معنی‌داری در فراوانی بروز نیاز به داروی اینوتروپ در دو گروه مشاهده نشد ($P > 0/050$). همچنین، فراوانی بروز نیاز به داروی اینوتروپ در زمان‌های بستری در ICU در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$).

فراوانی نیاز به بالون پمپ پیش از CPB و حین CPB، در هر دو گروه مورد مطالعه صفر بود. بعد از CPB، تفاوت معنی‌داری در فراوانی نیاز به بالون پمپ در دو گروه دیده نشد ($P > 0/050$).

نتایج مربوط به تعیین و مقایسه‌ی توزیع فراوانی نیاز به بالون پمپ در ICU نشان داد که در روزهای دوم و سوم، فراوانی نیاز به بالون پمپ در گروه شاهد صفر بود. در حالی که در گروه مورد در روز دوم ۲ نفر (۸/۴ درصد) و در روز سوم یک نفر (۴/۲ درصد) به بالون پمپ نیاز داشتند. در روزهای دوم و سوم بستری، تفاوت معنی‌داری در فراوانی نیاز به بالون پمپ مشاهده نشد ($P > 0/050$). در روز اول بستری در ICU، تفاوت معنی‌داری در فراوانی نیاز به بالون پمپ در دو گروه دیده نشد ($P > 0/050$).

بحث

پژوهش حاضر با هدف کلی تعیین تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز داروی Donepezil بر میزان بروز اختلال شناختی پس از عمل جراحی پیوند عروق کرونر انجام گرفت.

در طی این بررسی، ارتباطی بین سن و جنس بیماران با ایجاد عوارض شناختی یافت نشد. در حالی که در بسیاری از مطالعات انجام شده، سن به عنوان یک عامل خطر مستقل مؤثر بر اختلال شناختی معرفی شده است، اما برخی نیز وجود چنین رابطه‌ای را گزارش نکردند (۸-۶)؛ شاید علت این امر را می‌توان در عدم پی‌گیری طولانی مدت بیماران و کافی نبودن تعداد بیماران دانست.

یافته‌ها نشان داد که مصرف داروی Donepezil در گروه مورد، به طور معنی‌داری در کاهش میزان آرام‌بخشی-آشفتنگی نسبت به گروه شاهد مؤثر بود که با یافته‌های مطالعه‌ی Kubo و همکاران با موضوع بررسی عوامل روان‌شناختی مؤثر بر فرایندهای جراحی عروق

کرونر (۹) نیز همسو است، اما در مطالعه‌ی Doraiswamy و همکاران (۱۰)، مشاهده شد که مصرف داروی Donepezil به طور کلی عملکردهای کامپوزیتی را بهبود نمی‌بخشد و تنها جنبه‌هایی از حافظه را بهبود می‌بخشد.

باتوجه به نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، مصرف داروی Donepezil به طور معنی‌داری در کاهش عوارض اختلال شناختی نسبت به گ-روه شاهد مؤثر بود. در حالی که در مطالعه‌ای که با روش متآنالیز به مقایسه‌ی گالاتامین و Donepezil در بهبود اختلال شناختی انجام پرداخته بود، چنین نتیجه‌گیری شد که داروی گالاتامین، عملکرد بهتری نسبت به داروی Donepezil داشته است (۱۱).

در مطالعه‌ی دیگری همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، بیماران دچار دمانس با داروی Donepezil از نظر تغییرات شناختی مورد بررسی قرار گرفتند. تفاوت‌های بین اندازه‌گیری‌های مختلف نشان می‌دهد که تأثیر درمان کم بوده، اما از نظر بالینی قابل تشخیص است. بیمار محوری و اصول عملکرد اجرایی برای بیماران ممکن است مفید باشد (۱۲).

در مطالعه‌ای به منظور درمان بیماران با اختلال شناختی پس از CABG، از داروی Donepezil استفاده شد. در این مطالعه، نمره‌ی تغییر شناختی مرکب (Composite cognitive) به عنوان نتیجه‌ی اولیه ثبت شد و نتیجه‌ی ثانویه شامل آزمون‌های حافظه، توجه، سرعت روانی حرکت (Psychomotor) و عملکرد اجرایی بودند. نتیجه‌ی شناختی مرکب، اثرات قابل توجهی را نشان نداد. اندازه‌گیری‌های ثانویه در حساسیت به Donepezil متفاوت بودند و بیشترین تأثیر را در Immediate recall و Wechsler visual memory scale-delayed نشان داد. در حافظه‌ی تأخیری (Deleyed recall) بیماران دریافت کننده‌ی دارو نسبت به دریافت کنندگان دارونما، بیش از دو برابر بهبودی نشان دادند. نتیجه این که در اختلال شناختی بعد از CABG، Donepezil در بهبودی عملکرد شناختی مرکب مفید نبوده، اما در سایر جنبه‌های شناختی تأثیر مثبت و بهبودی به همراه داشته است (۹). در حالی که در مطالعه‌ی ما مشاهده شد که استفاده از داروی Donepezil باعث کاهش عوارض اختلالات شناختی در بیماران شده است.

در مطالعه‌ی حاضر، متوسط زمان پمپ، در دو گروه با هم تفاوتی نداشت و در واقع، تأثیری بر اختلال شناختی بیماران نداشت؛ در حالی که در مطالعه‌ای که با بررسی ارتباط میان طول مدت اتصال به پمپ با حالات روانی بیماران پس از عمل پیوند عروق کرونر، مشاهده شده است که طول مدت اتصال به پمپ، می‌تواند بر حالت‌های روانی بیماران پس از پیوند عروق کرونر مؤثر باشد (۱۱).

در مطالعه‌ی Liu و همکاران، ۲۲۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۹ بیمار تحت جراحی CABG همراه با CPB و ۱۶۸ بیمار تحت

که به بررسی نیاز به بستری به دلیل برادری‌کاردی در بیماران دریافت‌کننده‌ی داروهای مهارکننده‌ی کولین استراز می‌پردازد، نیاز به بستری به میزان دو برابر افزایش داشت (۱۴). در مطالعه‌ی حاضر، هیچ یک از بیماران به Diarrhea مبتلا نشدند.

عدم دسترسی به مطالعات به روز جهت استفاده در بحث، از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که مصرف داروی Donepezil به طور معنی‌داری در کاهش عوارض اختلال شناختی نسبت به گروه شاهد مؤثر بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی ۳۹۳۹۲۷ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله، نویسندگان از حمایت‌های بی‌دریغ این معاونت سپاسگزاری می‌نمایند.

جراحی بدون پمپ قرار گرفتند. پژوهشگران در این مطالعه دریافتند که در جمعیت با نژاد چینی، اجتناب از CPB در جراحی CABG به طور معنی‌داری میکروآمبولی مغزی را کاهش می‌دهد، اما میزان وقوع POCD را در ۱ هفته و ۳ ماه بعد از CABG کاهش نمی‌دهد (۱۳).

همچنین، به منظور تأثیر داروی Donepezil بر روی سیستم قلبی-عروقی، مطالعه‌ی آینده‌نگر دیگری روی بیماران دچار دمانس انجام شد. این بیماران، مشکل قلبی پیدا نکردند و میزان ضربان قلب و Brain natriuretic peptide (BNP) به عنوان نشانگرهای نارسایی قلبی افزایش نیافتند؛ حتی در بیماران با سطح بالای BNP. کاهش میزان BNP مشاهده شد و در کل، به نظر می‌رسید Donepezil داروی مفیدی برای بیماران دچار دمانس بدون علائم قلبی باشد و حتی در بیماران با مشکل Subclinical قلبی، میزان BNP را کاهش می‌دهد (۱۳).

در مطالعه‌ی حاضر، بیماران دریافت‌کننده‌ی Donepezil، دچار برادری‌کاردی شدند، اما نیاز به مداخله نبود. در حالی که در مطالعه‌ای

References

1. Loscalzo J. Disorders of the cardiovascular system: Approach to the patient with possible cardiovascular disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Loscalzo J, Jameson JL, et al., editors. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. 2008. p. 1301.
2. Eizadi-Mood N, Aghadavoudi O, Najarzadegan MR, Fard MM. Prevalence of delirium in opium users after coronary artery bypass graft surgery. *Int J Prev Med* 2014; 5(7): 900-6.
3. Bahramnezhad F, Mohammadi Y, Asadi Noghahi AA, Seif H, Amini M, Shahbazi B. Comparative study on quality of life in patients after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty and Coronary Artery Bypass Graft surgery. *Cardiovascular Nursing Journal* 2012; 1(2): 8-15. [In Persian].
4. Asadi Noughabi A, Shaban M, Faghihzadeh S, Asadi M. Effect of cardiac rehabilitation program's first phase on anxiety in patients with coronary arteries bypass surgery. *Hayat* 2009; 14 (3-4): 5-13. [In Persian].
5. Loghmani L, Jaryani A, Borhani F. Effect of preoperative education on postoperative depression in patients undergoing open heart surgery. *Daneshvar Med* 2006; 14(67): 33-42. [In Persian].
6. Smith I, Skues M, Philip Bk. Ambulatory (Outpatient) anesthesia. In: Miller RD, Cohen LH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2015. p. 2612-41.
7. Cooper C, Li R, Lyketos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry* 2013; 203(3): 255-64.
8. Rockwood K, Mitnitski A, Black SE, Richard M, Defoy I, VASPECT Study Investigators. Cognitive change in donepezil treated patients with vascular or mixed dementia. *Can J Neurol Sci* 2013; 40(4): 564-71.
9. Kubo T, Sato T, Noguchi T, Kitaoka H, Yamasaki F, Kamimura N, et al. Influences of donepezil on cardiovascular system--possible therapeutic benefits for heart failure--donepezil cardiac test registry (DOCTER) study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60(3): 310-4.
10. Doraiswamy PM, Babyak MA, Hennig T, Trivedi R, White WD, Mathew JP, et al. Donepezil for cognitive decline following coronary artery bypass surgery: a pilot randomized controlled trial. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40(2): 54-62.
11. Szwed K, Bielinski M, Drozd W, Pawlitzak W, Hoffmann A, Anisimowicz L, et al. Cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Psychiatr Pol* 2012; 46(3): 473-82.
12. McKhann GM, Borowicz LM, Goldsborough MA, Enger C, Selnes OA. Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet* 1997; 349(9061): 1282-4.
13. Liu YH, Wang DX, Li LH, Wu XM, Shan GJ, Su Y, et al. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2009; 109(4): 1013-22.
14. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Li P, Gill SS, Laupacis A, Juurlink DN. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population-based study. *PLoS Med* 2009; 6(9): e1000157.

The Preventive Effect of Donepezil on Post-Operative Cognitive Disorder in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Surgery

Mojtaba Mansouri¹, Seyyed Gholam Reza Masoumi¹, Elnaz Izadi²

Original Article

Abstract

Background: This article aimed to study the effect of donepezil prescription on the incidence of post-operative cognitive disorder in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Methods: In this double-blind randomized clinical trial study, the statistical population consisted of all candidates for coronary artery bypass graft surgery visiting Chamran hospital, Isfahan, Iran. Convenience sampling was employed and the patients were enrolled according to the order of visiting and inclusion criteria. Data were collected using a questionnaire and psychiatric tests by filling up check lists and conducting interviews. The data were then analyzed using chi-square, t, and Mann-Whitney tests via SPSS software.

Findings: The frequency of cognitive disorder development was greater in control group than donepezil group on the first and second days of hospitalization and the differences were significant ($P < 0.050$ for both). The average number of transfused blood units was not significantly difference between the two groups ($P > 0.050$). The average number of cryo blood products had a significant difference between two groups after cardiopulmonary bypass (CPB) ($P = 0.004$). No significant difference was found between the two groups concerning the average pump time, clamping time, duration of surgery, length of stay in intensive care unit (ICU), and length of stay in hospital ($P > 0.050$ for all).

Conclusion: Donepezil significantly declines the cognitive disorder after coronary artery bypass graft surgery.

Keywords: Donepezil, Cognitive disorder, Surgery, Coronary arteries

Citation: Mansouri M, Masoumi SGR, Izadi E. **The Preventive Effect of Donepezil on Post-Operative Cognitive Disorder in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Surgery.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(422): 228-34.

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Elnaz Izadi, Email: elnazizadi321@gmail.com