

مقایسه‌ی تأثیر ترکیب کتامین - سوفنتانیل با پروپوفول - رمی‌فنتانیل بر کیفیت آرام‌بخشی حین فرایندهای دردناک در کودکان با بدخیمی خونی

حمیدرضا شتابی^۱، نیما اسدی^۲، محمد گلپور^۳، امیر شفا^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ترکیبی از داروهای آرام‌بخش و ضد درد به طور شایع در کودکان با بدخیمی‌های خونی که تحت روش‌های تشخیصی - درمانی دردناک هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثر آرام‌بخشی ترکیب کتامین - سوفنتانیل و پروپوفول - رمی‌فنتانیل در کودکان با بدخیمی خونی تحت روش‌های تشخیصی دردناک اسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۸۲ کودک با بدخیمی که اندیکاسیون مداخلات تشخیصی - درمانی دردناک را داشتند، به صورت تصادفی در دو گروه موازی کتامین - سوفنتانیل و پروپوفول - رمی‌فنتانیل گروه‌بندی شدند. در گروه کتامین - سوفنتانیل، سوفنتانیل ۰/۵ میکروگرم/کیلوگرم و کتامین ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، در گروه پروپوفول - رمی‌فنتانیل، پروپوفول ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم و رمی‌فنتانیل ۱ میکروگرم/کیلوگرم به صورت بولوس تجویز شد. در هر گروه، شاخص‌های همودینامیک آرام‌بخشی، عوارض جانبی، زمان شروع اثربخشی و مدت اقامت در ریکاوری، اندازه‌گیری و ثبت شد.

یافته‌ها: بین دو گروه بر اساس حرکاتی که نیاز به دز تکراری داشته باشد، نمره‌ی درد با استفاده از ابزار ارزیابی درد (Universal pain assessment tool) و سطح آرام‌بخشی با استفاده از مقیاس آرام‌بخشی دانشگاه Michigan (University of Michigan sedation scale) اختلاف معنی‌داری وجود داشت. از طرفی، بین دو گروه از نظر عوارض بعد از عمل اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: در کودکان تحت روش‌های تشخیصی - درمانی دردناک کوتاه مدت (اسپیراسیون، بیوپسی مغز استخوان و تزریق داخل نخاعی)، ترکیب کتامین - سوفنتانیل و پروپوفول - رمی‌فنتانیل برای آرام‌بخشی مناسب هستند. ترکیب کتامین - سوفنتانیل در تسکین درد، کاهش حرکات و نیاز به دز تکراری بهتر از پروپوفول - رمی‌فنتانیل بود.

واژگان کلیدی: کتامین، سوفنتانیل، پروپوفول، رمی‌فنتانیل، کودکان

ارجاع: شتابی حمیدرضا، اسدی نیما، گلپور محمد، شفا امیر. مقایسه‌ی تأثیر ترکیب کتامین - سوفنتانیل با پروپوفول - رمی‌فنتانیل بر کیفیت آرام‌بخشی حین فرایندهای دردناک در کودکان با بدخیمی خونی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۰): ۵۴۸-۵۵۶

جهانی بهداشت و آکادمی کودکان آمریکا، بیهوشی عمومی با استفاده از ترکیب داروهای ضد درد را برای این روش‌های تشخیصی - درمانی دردناک در کودکان پیشنهاد می‌کنند (۳). رویکردهای مختلفی برای کنترل اضطراب و درد نظیر آموزش به والدین و کودکان، درمان رفتارهای شناختی، بیهوشی عمومی و تسکینی پیشنهاد شده‌اند. بیهوشی عمومی با دپرسیون تنفسی، قلبی - عروقی و عصبی - عضلانی همراه می‌باشد. بیماران طی بیهوشی عمومی نیازمند استفاده از تهویه

مقدمه

کودکان با بدخیمی خونی در سیر بیماری تحت روش‌های تشخیصی دردناک پونکسیون کمری (Lumbar puncture)، اسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان (Aspiration, Bone marrow biopsy) قرار می‌گیرند. این مداخلات، اغلب در فواصل منظم تکرار می‌شوند و با استرس در کودکان و والدین همراه است (۱). همچنین، این روش‌ها در ارتباط با افسردگی و اختلالات روان‌شناسی هستند (۲). سازمان

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

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

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

دارند (۱۵). مطالعات کمی در مورد ترکیبات داروهای آرام‌بخش بر روی کنترل درد برای روش‌های تشخیصی-درمانی دردناک در اطفال با بدخیمی‌های خونی وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثر آرام‌بخشی و ضد درد کتامین-سوفتانیل و پروپوفول-رمی‌فتانیل برای مداخلات دردناک در اطفال با بدخیمی خونی بود.

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بود که پس از تأیید دانشکده‌ی پزشکی در سال ۱۳۹۶ در مرکز پزشکی سیدالشهدا (ع) اصفهان انجام شد.

۸۲ کودک ۶ ماه تا ۱۴ ساله‌ی مبتلا به بدخیمی خونی مانند لوسمی لنفوبلاستی حاد (Acute lymphoblastic leukemia یا ALL) که برای انجام روش‌های تشخیصی-درمانی دردناک نظیر اسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان (Bone marrow aspiration/Biopsy یا BMA/BMB) و یا تزریق داخل نخاعی (Intrathecal یا IT) به بیمارستان سیدالشهدا (ع) ارجاع شده بودند، پس از اخذ رضایت آگاهانه از والدینشان وارد مطالعه شدند. معیارهای عدم ورود شامل بیماران با تروما به سر، فشار داخل چشمی و داخل مغزی بالا، سابقه‌ی آلرژی یا واکنش آلرژی به داروهای مورد مطالعه، بیماری‌های کبدی یا تنفسی یا قلبی، صرع یا سابقه‌ی تشنج یا اختلالات نورولوژی، تومور یا متاستاز مغزی، استفاده از داروهای آرام‌بخش یا ضد درد قبل از مطالعه و سندرم درد مزمن بود. همچنین، بیمارانی که هر گونه عارضه‌ی جدی که موجب تغییر برنامه‌ی بیهوشی شد یا سابقه‌ی حساسیت به داروهای آرام‌بخش را داشتند یا داروهای آنالژزیک یا آرام‌بخش قبل از بیهوشی مصرف کرده بودند، از مطالعه خارج شدند.

زمان ناشتا برای کودکان ۳۶-۶ ماه ۶ ساعت و برای کودکان بزرگ‌تر، ۸ ساعت بود. بیماران مجاز به مصرف آب تا ۲ ساعت قبل از جراحی بودند. قبل از مداخله با استفاده از جدول بیماران (مورد یا شاهد) ایجاد شده توسط نرم‌افزار Random allocation، بیماران به دو گروه موازی دریافت‌کننده‌ی کتامین-سوفتانیل و پروپوفول-رمی‌فتانیل، به صورت تصادفی تقسیم شدند. سپس، برای هر گروه، ضربان قلب، فشار خون سیستول و دیاستول، میانگین فشار خون شریانی و اشباع اکسیژن شریانی قبل از تزریق بیهوشی، توسط دستیار همکار اندازه‌گیری و ثبت شد. این اندازه‌گیری‌ها در ۱ ساعت قبل، حین و لحظه بعد از فرایند (در ریکاوری و قبل از انتقال به بخش) تکرار و ثبت شد. همچنین، زمان‌های شروع اثر دارو، طول مدت فرایند، مدت زمان پایان دوره تا بیداری بیمار و ریکاوری ثبت شد.

تکنیک بیهوشی: اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس

مکانیکی هستند (۴). پروپوفول، یک داروی آرام‌بخش است که به طور شایع در بیهوشی عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر پروپوفول به صورت داخل وریدی تزریق شود، می‌تواند به سرعت عمل کند. عوارض تهوع و استفراغ بعد از عمل با پروپوفول کمتر است (۵-۶).

پروپوفول اثر ضد درد ندارد؛ بنابراین، برخی پزشکان برای روش‌های دردناک از ترکیب داروهای ضد درد با پروپوفول استفاده می‌کنند. عوارض جانبی شامل سرکوب قلبی-عروقی و تنفسی مرتبط با دز و برادری‌کاردی می‌باشند (۷).

از داروهای آرام‌بخش و ضد درد مانند کتامین، فتانیل و آلفتانیل، سوفتانیل و رمی‌فتانیل در شرایط دردناک در کودکان استفاده می‌شود. کتامین وریدی (Intravenous یا IV) یا عضلانی (Intramuscular یا IM)، به طور معمول برای آرام‌بخشی و بی‌دردی در کودکان به کار می‌رود. کتامین، بی‌دردی شدید، تحریک سیستم اعصاب سمپاتیک و افزایش فشار خون و ضربان قلب را به همراه دارد. بر خلاف پروپوفول، کتامین کمترین سرکوب قلبی-عروقی و تنفسی را به دنبال دارد و در بیماران رفلکس‌های محافظتی راه‌هوایی و تنفس خود به خود وجود دارد. کتامین، موجب حالتی تحت عنوان «بیهوشی متقابل» (Dissociative anesthesia) می‌شود. در واقع، بیهوشی متقابل نوعی از بیهوشی عمومی نه به طور الزام بیهوشی کامل است که در حالت‌هایی نظیر کاتاتونیا، کاتالپسی و آمیزی وجود دارد (۸-۹).

رمی‌فتانیل، یک مخدر بسیار کوتاه اثر با شروع اثر سریع است که بی‌دردی و مقداری آرام‌بخشی را فراهم می‌کند. اثر بالینی آن در عرض ۵-۲ دقیقه از بین می‌رود. عوارض جانبی رمی‌فتانیل شامل حالت تهوع، استفراغ، خارش، سفتی عضلات و سرکوب قلبی وابسته به دز است (۱۰).

حدود ۲ دهه است که از رمی‌فتانیل برای آرام‌سازی و بی‌دردی استفاده می‌شود (۱۱). این دارو، اغلب در ترکیب با پروپوفول استفاده می‌شود که بی‌دردی کافی را فراهم می‌کند. رمی‌فتانیل با پایداری رضایت بخش همودینامیک، سرکوب جزئی تنفسی و بهبودی سریع، به بیماران اجازه می‌دهد حدود ۱۵ دقیقه پس از عمل ترخیص شوند (۱۲). مدت تأثیر سوفتانیل طولانی‌تر از رمی‌فتانیل است (۱۳).

شروع اثر سوفتانیل سریع، اما کمی کندتر از فتانیل است. سوفتانیل ۱۰ برابر قوی‌تر از فتانیل با بهبود سریع‌تر از فتانیل است. فتانیل، می‌تواند با پروپوفول برای کاهش بیشتر درد استفاده شود. همچنین، این ترکیبات عوارض جانبی پایین و زمان ریکاوری کوتاه‌تری دارند (۱۴، ۵-۶). سوفتانیل و رمی‌فتانیل، اپیوئیدهای قوی‌تری نسبت به فتانیل هستند که اثر بیشتر، ریکاوری سریع‌تر و عوارض کمتری

استفاده از مقیاس سنجش دانشگاه Michigan (University Of Michigan sedation scale یا UMSS) و ابزار ارزیابی درد (Universal pain assessment tool یا UPAT) اندازه‌گیری و ثبت شد. نمره‌ی UMSS در واقع شامل ۴ نمره (بین ۰-۴) به منظور عمق آرامش (Sedation) در بیمار که هر چه امتیاز بیشتر باشد، به معنای عمق آرامش بیشتر است (۱۶). در این مطالعه، هدف رسیدن به سطح آرام‌بخشی ۳ بر اساس معیار آرام‌بخشی دانشگاه Michigan (Deeply sedation) بود. بنابراین، برای بیمارانی که امتیاز UMSS کمتر از ۳ داشتند (در واقع به مرحله‌ی Deeply sedation نرسیده بودند)، از سرنگ شماره‌ی ۷ به میزان ۱ سی‌سی/کیلوگرم به منظور ایجاد آرامش بیشتر استفاده می‌شد.

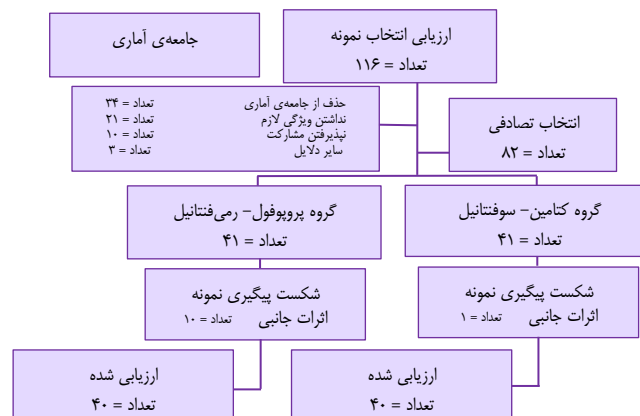
در زمان انجام مداخله، کیفیت تسکین درد با استفاده از UPAT ارزیابی و ثبت گردید. UPAT، نمره‌ای بین ۰-۱۰ داشت و شامل ۰ برای هیچ دردی، ۱-۲ برای درد خفیف، ۳-۴ و ۵-۶ برای درد متوسط و بیش از ۶ برای درد شدید بود. همچنین، در بیمارانی که میزان درد بیش از ۶ یا شدید بود، از سرنگ شماره‌ی ۷ یا پروپوفول به میزان ۱ سی‌سی/کیلوگرم تزریق می‌شد. در مورد هر بیمار، کل مدت زمان آرام‌بخشی و نیز طول مدت انجام فرایند و مدت زمان ریکاوری، عوارض احتمالی بیمار در طول انجام فرایند و نیز در زمان ریکاوری (شامل تاکی‌کاردی، برادی‌کاردی، کم‌فشاری خون، پرفشاری خون، افت اشباع اکسیژن شریانی، بی‌قراری، گیجی، تهوع، استفراغ، دوبینی، لرز، توهم و ...) و همچنین، نیاز بیمار به تهویه‌ی کمکی حین آرام‌بخشی ثبت شد. بیمارانی از نظر بروز آپنه (فقدان تنفس بیش از ۱۰ ثانیه یا افت درصد اشباع اکسیژن به زیر ۹۰ درصد) مورد ارزیابی قرار گرفتند. زمانی که بیمارانی به Alderete score ۹ یا ۱۰ رسیدند، از ریکاوری ترخیص شدند.

همه‌ی بیمارانی تا ۲ ساعت بعد از آرام‌بخشی تحت مراقبت بودند. از هر یک از گروه‌های مورد مطالعه، یک بیمار خارج شد (شکل ۱).

و وزن بدن ثبت شد. در اتاق عمل، بیماران تحت مراقبت و پایش قلبی و تنفسی، پالس‌اکسی‌متری و فشار خون غیر تهاجمی قرار گرفتند. تعداد تنفس، ضربان قلب، فشار خون سیستول و دیاستول و متوسط شریانی و اشباع اکسیژن در سه زمان مختلف (قبل و حین مداخله و در حال بهبودی) ثبت شد. برای بیماران، اکسیژن از راه بینی تعبیه گردید.

مراقبت از کودکان قبل، حین و بعد از آرام‌بخشی با استفاده از توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی و آکادمی اطفال آمریکا (American Academy of Pediatrics یا AAP) صورت گرفت (۱۳-۱۱). به منظور کورسازی مطالعه، داروهای مورد استفاده توسط همکار طرح آماده و پس از کدگذاری در اختیار مجری طرح قرار گرفت؛ به طوری که سرنگ‌های شماره‌ی ۱، ۲ و ۳ به ترتیب حاوی کتامین با غلظت ۱ میلی‌گرم در سی‌سی، سوفتانیل با غلظت ۰/۵ میکروگرم/سی‌سی و نرمال‌سالین (به عنوان دارونما) برای گروه اول و سرنگ‌های شماره‌ی ۴، ۵ و ۶ حاوی پروپوفول با غلظت ۱/۵ میلی‌گرم/سی‌سی و رمی‌فتانیل با غلظت ۱ میکروگرم/سی‌سی و نرمال‌سالین (به عنوان دارونما) برای گروه ۲ بودند. همچنین، سرنگ شماره‌ی ۷ حاوی ۰/۵ میلی‌گرم/سی‌سی پروپوفول بود. مجری طرح در گروه کتامین - سوفتانیل در شروع آرام‌بخشی ۱ سی‌سی/کیلوگرم از سرنگ ۱ و ۲ و بعد از آماده‌سازی محل از سرنگ ۳ تزریق می‌کرد. در گروه پروپوفول - رمی‌فتانیل، ۱ سی‌سی/کیلوگرم از سرنگ‌های شماره‌ی ۴ و ۵ در شروع آرام‌سازی و از سرنگ شماره‌ی ۶ بعد از آماده‌سازی محل تزریق می‌کرد. در هر دو گروه، از سرنگ ۷ در صورت نیاز ۱ سی‌سی/کیلوگرم تزریق شد. قابل ذکر است که مجری طرح از نوع گروه‌ها و داروهای مورد استفاده در هر گروه مطلع نبود. پس از تجزیه و تحلیل آماری، این کدها به مجری طرح داده شد.

اکسیژن کمکی (۶-۴ لیتر در دقیقه) با استفاده از ماسک تجویز شد. سپس، این روش توسط یک آنکولوژیست اطفال انجام شد. در ابتدای فرایند، عمق آرامش بیماران و شدت درد با



شکل ۱. دیاگرام بیماران در مراحل مطالعه

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه (n = ۴۱ در هر گروه)

| مشخصات | گروه پروپوفول-رمی فتانیل | گروه کتامین-سوفتانیل | مقدار P |
|--|--------------------------|----------------------|---------|
| جنسیت | مرد | ۲۶ (۶۳/۴) | *۰/۶۵ |
| | زن | ۱۵ (۳۶/۶) | |
| سن (میانگین ± انحراف معیار) (سال) | ۵/۸۲ ± ۳/۲۰ | ۷/۲۴ ± ۳/۰۶ | **۰/۷۶ |
| وزن (میانگین ± انحراف معیار) (کیلوگرم) | ۱۹/۰۴ ± ۹/۲۲ | ۲۵/۳۵ ± ۱۲/۳۹ | **۰/۰۴ |
| سطح آرام‌بخشی بر اساس UMSS | ۲ (۲/۵) | ۰ (۰) | *۰/۰۳ |
| | ۳ (۳۷/۵) | ۶ (۱۵/۰) | |
| | ۴ (۶۵/۹) | ۳۴ (۸۵/۰) | |
| شدت درد بر اساس معیار UPAT | بدون درد | ۶ (۱۵/۰) | ۰/۰۳ |
| | خفیف | ۲۳ (۵۷/۵) | |
| | متوسط | ۵ (۱۲/۵) | |

UMSS: University of Michigan sedation scale; UPAT: universal pain assessment tool

* χ^2 ; ** Independent t

معنی داری وجود نداشت. وزن بدن در گروه کتامین-سوفتانیل به طور معنی داری بیشتر از گروه پروپوفول-رمی فتانیل بود ($P = ۰/۰۴$). سطح آرام‌بخشی و شدت درد بین دو گروه بررسی شد و اختلاف معنی داری بین دو گروه بر اساس سطح آرام‌بخشی و شدت درد وجود داشت؛ به طوری که سطح آرام‌بخشی در گروه کتامین-سوفتانیل عمیق‌تر از گروه پروپوفول-رمی فتانیل بود و همچنین، بیماران در گروه کتامین-سوفتانیل، درد کمتری (خفیف تری) نسبت به گروه پروپوفول-رمی فتانیل داشتند ($P = ۰/۰۳$ برای هر دو مورد) (جدول ۱).

پارامترهای حیاتی مانند ضربان قلب، فشار خون سیستول و دیاستول و اشباع اکسیژن شریانی بین دو گروه در جدول ۲ در سه زمان مختلف (قبل و حین مداخله و در بهبودی) آمده است. همچنین، آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که تغییرات پارامترهای حیاتی پیش‌گفته در قبل، حین و بعد از مداخله در دو گروه معنی دار بود ($P < ۰/۰۱$ برای همه‌ی موارد). همچنین، بین دو گروه اختلاف معنی دار ملموسی بر اساس تغییرات همودینامیک وجود نداشت ($P > ۰/۰۵$).

عوارض جانبی: درحین پروسیجر، فراوانی افت فشارخون در گروه پروپوفول-رمی فتانیل (۲۷/۵٪) نسبت به گروه کتامین-سوفتانیل بالاتر بود (۱۵٪) ($p = ۰/۱۷$) بود که این اختلاف معنی دار نبود و همچنین فراوانی سایر عوارض تفاوت معنی داری بین دو گروه درحین پروسیجر و در ریکاوری نداشت ($P > 0.05$). در هر دو گروه ۲ نفر دچار آپنه شدند که با استفاده از ماسک صورت و آمبویگ حمایت تنفسی دریافت کردند.

نوع اقدام: توزیع فراوانی نوع اقدام اختلاف معنی داری بین دو گروه نداشت ($P = ۰/۰۳$)؛ به طوری که اقداماتی نظیر BMA و

واکاوی آماری: مطابق با فرمول حجم نمونه، سطح اطمینان و توان مطالعه به ترتیب ۹۸ و ۸۰ درصد بود و انحراف معیار ۱/۷ و کمترین تفاوت معنی دار در هر دو گروه ۱/۲ بود. علاوه بر این، تعداد هر گروه ۴۱ نفر بود. قابل ذکر است که فردی که اطلاعات را ثبت می‌کرد و کارشناس آماری، از روند اجرای مطالعه بی‌اطلاع بودند. تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) واکاوی شد. آزمون‌های χ^2 ، Man-Whitney و Independent t برای تفاوت‌های بین دو گروه مورد استفاده قرار گرفت و همچنین، آزمون Repeated measures ANOVA برای تغییرات علایم حیاتی شامل ضربان قلب (Heart rate یا HR)، فشار خون سیستول (Systolic blood pressure یا SBP)، فشار خون دیاستول (Diastolic blood pressure یا DBP)، متوسط فشار خون شریانی (Mean arterial pressure یا MAP)، اشباع اکسیژن شریانی (Blood oxygen saturation یا SpO₂)، سطح آرام‌بخشی (UMSS) و نمره‌ی درد (UPAT) مورد استفاده قرار گرفت. داده‌ها در تعداد (درصد) و میانگین و انحراف معیار نشان داده شد و $P < ۰/۰۵$ به عنوان یک رابطه‌ی معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۲ کودک با بدخیمی خونی در دو گروه دریافت کننده‌ی کتامین-سوفتانیل (۲۶ پسر و ۱۵ دختر) و دریافت کننده‌ی پروپوفول-رمی فتانیل (۲۴ پسر و ۱۷ دختر) مورد مطالعه قرار گرفتند. با توجه به نتایج به دست آمده، میانگین سنی در گروه کتامین-سوفتانیل $۷/۷ \pm ۳/۶$ و در گروه پروپوفول-رمی فتانیل $۵/۸ \pm ۳/۳$ سال بود. بین دو گروه از نظر سن و جنس اختلاف

BMA/IT در گروه کتامین - سوفتانیل بیشتر از پروپوفول -
رمی فتانیل و اقدام IT در گروه پروپوفول - رمی فتانیل بیشتر از گروه
کتامین - سوفتانیل بود.

حرکت حین اقدام و نیاز به تکرار دز دارو: اختلاف معنی داری
بین دو گروه بر اساس حرکت (P = ۰/۰۴) و نیاز به تکرار دز
(P = ۰/۰۳) وجود داشت؛ به این صورت که میزان حرکت حین عمل
و نیاز داشتن به دز تکرار شونده‌ی داروی آرام‌بخش در گروه

پروپوفول - رمی فتانیل بیشتر از گروه کتامین - سوفتانیل بود.
زمان: میانگین شروع اثر (P = ۰/۴۵) و مدت زمان اقدام
(P = ۰/۹۰)، مدت اقامت در اتاق بهبودی (P = ۰/۳۵) و مدت کل
زمان‌های ذکر شده (P = ۰/۲۰)، اختلاف معنی داری را بین دو گروه
نشان نداد، اما میانگین زمان از پایان اقدام تا بیداری بیمار
(P < ۰/۰۱)، در گروه کتامین - سوفتانیل نسبت به گروه پروپوفول -
رمی فتانیل به طور معنی داری بیشتر بود (جدول ۲).

جدول ۲. تغییرات همودینامیک، عوارض حین و بعد از اقدام، میزان حرکت حین اقدام و نیاز داشتن به دز تکراری دارو در دو گروه مورد مطالعه

| مقدار P | کتامین - سوفتانیل | پروپوفول - رمی فتانیل | متغیرها |
|---------|-------------------|-----------------------|--|
| ۰/۹۳ | ۱۰۶/۶۴ ± ۱۸/۸۱ | ۱۰۸/۷۸ ± ۱۸/۳۴ | ضربان قلب (میانگین ± انحراف معیار) (دقیقه) |
| ۰/۱۸ | ۱۱۰/۲۹ ± ۱۶/۲۷ | ۹۷/۲۲ ± ۱۹/۴۶ | در حین مداخله |
| ۰/۳۴ | ۱۰۰/۹۷ ± ۱۶/۳۶ | ۱۰۱/۹۵ ± ۱۸/۹۴ | بعد از مداخله |
| ۰/۶۱ | ۹۸/۰۵ ± ۰/۹۲ | ۹۸/۱۲ ± ۱/۰۷ | اشباع اکسیژن خون |
| ۰/۱۹ | ۹۹/۷۱ ± ۰/۴۶ | ۹۹/۰۳ ± ۰/۹۷ | (میانگین ± انحراف معیار) (درصد) |
| ۰/۰۱ | ۹۹/۳۷ ± ۰/۹۱ | ۹۹/۵۰ ± ۰/۵۵ | بعد از مداخله |
| ۰/۰۲ | ۱۱۳/۶۵ ± ۱۴/۴۱ | ۱۰۱/۵۶ ± ۹/۷۴ | قبل از مداخله |
| ۰/۲۵ | ۱۱۵/۳۹ ± ۱۴/۲۰ | ۸۷/۸۰ ± ۱۱/۷۷ | در حین مداخله |
| ۰/۶۹ | ۱۱۲/۰۹ ± ۱۳/۴۲ | ۹۳/۱۲ ± ۱۳/۶۴ | بعد از مداخله |
| ۰/۵۸ | ۷۶/۶۰ ± ۱۳/۶۸ | ۶۵/۸۰ ± ۱۲/۲۸ | قبل از مداخله |
| ۰/۱۱ | ۷۷/۳۹ ± ۱۶/۱۶ | ۵۲/۵۰ ± ۱۶/۱۸ | در حین مداخله |
| ۰/۷۹ | ۷۴/۰۴ ± ۱۲/۶۷ | ۵۴/۸۵ ± ۱۵/۲۲ | بعد از مداخله |
| ۰/۷۹ | ۹۳/۵۳ ± ۱۳/۷۴ | ۷۹/۵۳ ± ۱۱/۷۰ | قبل از مداخله |
| ۰/۳۴ | ۹۳/۹۷ ± ۱۴/۲۴ | ۶۸/۰۷ ± ۱۳/۵۵ | در حین مداخله |
| ۰/۸۸ | ۸۸/۹۵ ± ۱۳/۴۷ | ۷۱/۰۷ ± ۱۳/۳۷ | بعد از مداخله |
| ۰/۱۵ | ۲ (۵/۰) | ۰ (۰) | تاکی کاردی |
| ۰/۱۷ | ۶ (۱۵/۰) | ۱۱ (۲۷/۵) | کم فشاری خون |
| > ۰/۹۹ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) | پرفشاری خون |
| ۰/۳۴ | ۱ (۲/۵) | ۰ (۰) | تهوع و استفراغ |
| > ۰/۹۹ | ۲ (۵/۰) | ۲ (۵/۰) | آپنه |
| ۰/۰۳ | ۱۲ (۲۹/۳) | ۲۵ (۶۱/۰) | IT |
| | ۱۴ (۳۴/۱) | ۷ (۱۷/۱) | BMA |
| | ۱۴ (۳۴/۱) | ۸ (۱۹/۵) | BMA/IT |
| | ۱ (۲/۴) | ۱ (۲/۴) | BMA/BMB |
| ۰/۰۴ | ۷ (۱۷/۵) | ۱۵ (۳۷/۵) | داشتن حرکت حین عمل |
| ۰/۰۳ | ۵ (۱۲/۵) | ۱۳ (۳۲/۵) | نیاز داشتن به دز تکرار شونده |
| ۰/۴۵ | ۳/۶۰ ± ۱/۱۷ | ۴/۳۵ ± ۱/۱۴ | شروع اثر |
| ۰/۹۰ | ۴/۸۰ ± ۰/۹۶ | ۴/۷۵ ± ۱/۰۰ | طول مدت اقدام |
| < ۰/۰۱ | ۲/۵۸ ± ۱/۵۳ | ۶/۱۲ ± ۴/۵۱ | مدت زمان پایان دوره تا بیداری بیمار |
| ۰/۳۵ | ۲۴/۷۲ ± ۳/۵۸ | ۲۵/۵۵ ± ۳/۶۹ | ریکاوری |

تاکی کاردی: افزایش تعداد ضربان قلب حداقل ۲۰ درصد بیشتر از حد پایه (قبل از تزریق بیهوشی)؛ برادی کاردی: تعداد ضربان قلب کمتر از ۶۰ ضربه در دقیقه؛ پرفشاری خون: افزایش فشار خون متوسط شریانی برای حداقل ۲۰ درصد بیشتر از مقدار اولیه (قبل از تزریق بیهوشی)؛ کم فشاری خون: کاهش فشار متوسط خون شریانی برای حداقل ۲۰ درصد بیشتر از حد اولیه (قبل از تزریق بیهوشی).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر، بین دو گروه تفاوتی از نظر پارامترهای علائم حیاتی و عوارض جانبی وجود نداشت، اما میزان حرکات حین عمل و نیاز به دز تکرار شونده داروی آرام‌بخش در گروه پروپوفول-رمی فتانیل به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه کتامین-سوفتانیل، ایجاد آرام‌بخشی بر اساس نمره‌ی UMSS در گروه کتامین-سوفتانیل بیشتر از پروپوفول-رمی فتانیل و همچنین، شدت درد بر اساس معیار UPAT در گروه کتامین-سوفتانیل کمتر (خفیف‌تر) از پروپوفول-رمی فتانیل بود. بنابراین، استفاده از ترکیب دو داروی کتامین-سوفتانیل در ایجاد آرام‌بخشی، ضد دردی، کاهش حرکات حین عمل و نیاز به دز تکراری دارو، بهتر از پروپوفول-رمی فتانیل بود. در رابطه با دیگر عوامل مؤثر بر کیفیت آرام‌بخشی و شدت درد بعد از اعمال جراحی مثل عوامل دموگرافیک و داروهای مختلف، تحقیقات زیادی انجام گرفته است (۲۰-۱۷)، اما در مجموع، هنوز در این زمینه اجماع نظر کلی وجود ندارد و به نظر می‌رسد به تحقیقات بیشتری در این رابطه نیاز می‌باشد.

در یک مطالعه‌ی غیر همسو با مطالعه‌ی حاضر که توسط Hayes و همکاران در مورد اثربخشی ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل برای آرام‌سازی در کودکان تحت پونکسیون کمری (Lumbar puncture) انجام شد، نتایج نشان داد که استفاده از ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل، باعث بهتر شدن آرامش و کوتاه شدن طول مدت ریکاوری در بیماران می‌شود (۲۱). در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس زمان ریکاوری، شروع اثر دارو و طول مدت اقدام وجود نداشت، اما مدت زمان پایان دوره تا بیداری بیمار در گروه کتامین-سوفتانیل به صورت معنی‌داری کمتر از پروپوفول-رمی فتانیل بود. در مطالعه‌ی Berkenbosch و همکاران که برای ارزیابی اثر آرام‌بخشی ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل در کودکان در طول برونکوسکوپي Flexible fiberoptic انجام شد، آرام‌بخشی مؤثر و ریکاوری سریع به عنوان نتایج حاصل از تجویز این ترکیب گزارش شد (۲۲).

Hungerford و همکاران، ۳۸ کودک با آسیب تروماتیک مغزی بستری در Pediatric intensive care unit (PICU)، از نظر اثر رمی فتانیل برای ایجاد سطح کافی آرام‌بخشی ارزیابی کردند و نتیجه گرفتند که رمی فتانیل یک داروی آرام‌بخش مناسب با شروع سریع اثربخشی و ریکاوری کوتاه است که اجازه‌ی انجام چندین معاینه‌ی فیزیکی نورولوژیک توسط پزشک را می‌دهد (۲۳).

در یک مطالعه بیان شد که ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل برای بیماران اطفال تحت جراحی توراکس تأثیر مفیدی ندارد (۲۴). در یک مطالعه‌ی دیگر، بیان شد که استفاده از رمی فتانیل برای اقدامات کوتاه

مدت نظیر Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)، تأثیر آرام‌بخشی و ضد دردی خوبی داشت (۲۵). در مطالعه‌ی Bairy و همکاران که به بررسی و مقایسه‌ی کلونیدین و رمی فتانیل برای حین جراحی اندوسکوپي سینوس پرداخته بود، به این نتیجه رسید که هر دو دارو، تأثیر مشابهی در این جراحی دارند، اما کلونیدین داروی ایمن تری نسبت به رمی-فتانیل بود و همچنین، بیمارانی که کلونیدین دریافت کرده بودند، به داروی ضد درد بعد از عمل کمتری نیاز داشتند (۲۶).

در یک مطالعه‌ی غیر همسو دیگر، بیان شد که ترکیب پروپوفول-کتامین، به خاطر طولانی بودن مدت زمان ریکاوری نسبت به ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل در جراحی‌های کوتاه مدت مثل جراحی استخراج دندان مولر سوم باید کمتر مورد استفاده قرار بگیرد (۲۷).

در مطالعه‌ی حیدری و همکاران میزان اثر آرام‌بخشی دو ترکیب کتامین-فتانیل و پروپوفول-رمی فتانیل در انجام Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) مقایسه شد و بین دو گروه در مقایسه‌ی نمره‌ی آرام‌بخش، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت؛ اما کنترل بهتر درد با کاهش تهوع و زمان بهبودی کمتر در ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل بود. در حالی که آپنه و نیاز به اکسیژن در ترکیب کتامین-فتانیل بالاتر بود (۸). در صورتی که در نتایج مطالعه‌ی حاضر اختلاف معنی‌داری بین دو گروه پروپوفول-رمی فتانیل و کتامین-سوفتانیل در مدت زمان ریکاوری وجود نداشت، اما میزان اشباع اکسیژن خون در گروه پروپوفول-رمی فتانیل بعد از مداخله بیشتر از گروه کتامین-سوفتانیل بود.

در مطالعه‌ی Seol و همکاران که ترکیبی از پروپوفول-کتامین و پروپوفول-رمی فتانیل را در بیماران کودک تحت تغییرات سوختگی به وسیله‌ی پانسمان مقایسه کردند، هر دو ترکیب، اثر آرام‌بخش و ضد درد داشتند، اما ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل در مقایسه با ترکیب پروپوفول-کتامین، زمان ریکاوری کوتاه‌تری داشت (۹).

در مطالعه‌ی قاسمی و همکاران، فتانیل همراه با پروپوفول به عنوان یک انتخاب خوب در روش‌های تشخیصی-درمانی دردناک کوتاه مدت در کودکان پیشنهاد گردید (۳). در مطالعه‌ی دیگری، پروپوفول به عنوان یک داروی کمکی برای کنترل درد در کودکان مبتلا به سرطان پیشنهاد شد (۲۸).

بر اساس یافته‌های مطالعات قبلی و مطالعه‌ی حاضر، ترکیبات کتامین-سوفتانیل و پروپوفول-رمی فتانیل، انتخاب خوبی برای روش‌های تشخیصی درمانی دردناک مانند IT و BMA/BMB در بیماران مبتلا به سرطان هماتولوژیک است، اما ترکیب کتامین-سوفتانیل در کاهش حرکت و عدم نیاز برای تکرار دز، کنترل درد و افزایش اثر آرام‌بخشی بهتر است.

پزشکی اصفهان با کد ۳۹۶۲۳۷ به تصویب رسیده است. بدین وسیله از تمامی کسانی که در اجرای این مطالعه با پژوهشگران همکاری داشتند، سپاسگزاری می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی می‌باشد که در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم

References

- Bhatnagar S, Mishra S, Gupta M, Srikanti M, Mondol A, Diwedi A. Efficacy and safety of a mixture of ketamine, midazolam and atropine for procedural sedation in paediatric oncology: a randomised study of oral versus intramuscular route. *J Paediatr Child Health* 2008; 44(4): 201-4.
- Jay S, Elliott CH, Fitzgibbons I, Woody P, Siegel S. A comparative study of cognitive behavior therapy versus general anesthesia for painful medical procedures in children. *Pain* 1995; 62(1): 3-9.
- Ghasemi A, Gharavi FM, Sabzevari A. General anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspiration /biopsy in children with cancer. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2013; 3(2): 54-8.
- Hockenberry MJ, McCarthy K, Taylor O, Scarberry M, Franklin Q, Louis CU, et al. Managing painful procedures in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(2): 119-27.
- Cechvala MM, Christenson D, Eickhoff JC, Hollman GA. Sedative preference of families for lumbar punctures in children with acute leukemia: propofol alone or propofol and fentanyl. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(2): 142-7.
- Hollman GA, Schultz MM, Eickhoff JC, Christenson DK. Propofol-fentanyl versus propofol alone for lumbar puncture sedation in children with acute hematologic malignancies: propofol dosing and adverse events. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(6): 616-22.
- Tosun Z, Esmaglu A, Coruh A. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl combinations for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes. *Paediatr Anaesth* 2008; 18(1): 43-7.
- Heidari SM, Loghmani P. Assessment of the effects of ketamine-fentanyl combination versus propofol-remifentanyl combination for sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Res Med Sci* 2014; 19(9): 860-6.
- Seol TK, Lim JK, Yoo EK, Min SW, Kim CS, Hwang JY. Propofol-ketamine or propofol-remifentanyl for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes: a randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth* 2015; 25(6): 560-6.
- Cock C, Doeltgen SH, Omari T, Savilampi J. Effects of remifentanyl on esophageal and esophagogastric junction (EGJ) bolus transit in healthy volunteers using novel pressure-flow analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30(2).
- Conway A, Sutherland J. Depth of anaesthesia monitoring during procedural sedation and analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2016; 63: 201-12.
- Rudner R, Jalowiecki P, Kaweckı P, Gonciarz M, Mularczyk A, Petelenz M. Conscious analgesia/sedation with remifentanyl and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam, and propofol for outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(6): 657-63.
- Soltesz S, Biedler A, Silomon M, Schopflin I, Molter GP. Recovery after remifentanyl and sufentanyl for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86(6): 763-8.
- Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Giamelli J, Grodin W, Cohn M, Sandoval C, et al. Intravenous anesthesia with propofol for painful procedures in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 290-3.
- Battershill AJ, Keating GM. Spotlight on remifentanyl: its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *CNS Drugs* 2006; 20(6): 519-22.
- Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Tremper K, Naughton N. Depth of sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). *Br J Anaesth* 2002; 88(2): 241-5.
- Moradi-Farsani D, Naghibi K, Taheri S, Ali-Kiaii B, Rahimi-Varposhti M. Effects of age and gender on acute postoperative pain after cataract surgery under topical anesthesia and sedation. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(414): 1627-33. [In Persian].
- Moradi-Farsani D, Akrami F, Naghibi K, Alikiaii B, Nazemorroaya B. The effect of age and sex on postoperative pain after deep vitrectomy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(415): 1660-5. [In Persian].
- Naghibi K, Moradi-Farsani D, Hirmandpour A, Forutan A. Comparison of the effect of dexamethasone, acetaminophen, and normal saline on the prevention of headache in patients under elective cesarean section. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(424): 345-50. [In Persian].
- Nazemorroaya B, Moradi-Farsani D, Sadeghi-Vaghfi A. Comparison of cisatracurium and succinylcholine on hemodynamic changes during and after electroconvulsive therapy. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(395): 963-70. [In Persian].
- Hayes JA, Lopez AV, Pehora CM, Robertson JM, Abl O, Crawford MW. Coadministration of propofol and remifentanyl for lumbar puncture in children: dose-response and an evaluation of two dose combinations. *Anesthesiology* 2008; 109(4): 613-8.
- Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM, Ner Z, Tobias JD. Use of a remifentanyl-propofol mixture for pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy sedation. *Paediatr Anaesth* 2004; 14(11): 941-6.
- Hungerford JL, O'Brien N, Moore-Clingenpeel M, Sribnick EA, Sargel C, Hall M, et al. Remifentanyl for Sedation of Children With Traumatic Brain Injury.

- J Intensive Care Med 2017; 885066617704390.
24. Wang HY, Ting CK, Liou JY, Chen KH, Tsou MY, Chang WK. A previously published propofol-remifentanil response surface model does not predict patient response well in video-assisted thoracic surgery. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(19): e6895.
 25. Sun GQ, Gao BF, Li GJ, Lei YL, Li J. Application of remifentanil for conscious sedation and analgesia in short-term ERCP and EST surgery. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(16): e6567.
 26. Bairy L, Vanderstichelen M, Jamart J, Collard E. Clonidine or remifentanil for adequate surgical conditions in patients undergoing endoscopic sinus surgery: a randomized study. *PeerJ* 2017; 5: e3370.
 27. Kramer KJ, Ganzberg S, Prior S, Rashid RG. Comparison of propofol-remifentanil versus propofol-ketamine deep sedation for third molar surgery. *Anesth Prog* 2012; 59(3): 107-17.
 28. Hooke MC, Grund E, Quammen H, Miller B, McCormick P, Bostrom B. Propofol use in pediatric patients with severe cancer pain at the end of life. *J Pediatr Oncol Nurs* 2007; 24(1): 29-34.

The Comparison of the Effect of Ketamine-Sufentanil Combination and Propofol-Remifentanil Combination on the Quality of Sedation during Painful Procedures in Children with Hematological Malignancies

Hamidreza Shetabi¹, Nima Asadi², Mohamad Golparvar³, Amir Shafa¹

Original Article

Abstract

Background: The combinations of sedative and analgesic drugs are used commonly in pediatric patients with hematological malignancies undergoing painful procedures. In this study, we aimed to compare the sedative effect of combinations of ketamine-sufentanil and propofol-remifentanil in pediatric patients with hematologic malignancies undergoing bone marrow aspiration and biopsy.

Methods: In this randomized, double-blinded clinical trial study, 82 pediatric patients with hematologic malignancies with indications of painful procedures were enrolled according to inclusion and exclusion criteria. Patients randomly were allocated into two parallel groups. The first group underwent anesthesia with ketamine-sufentanil (sufentanil 0.5 µg/kg, and ketamine 1 mg/kg), and the second group with propofol-remifentanil (propofol 1 mg/kg and remifentanil 1 µg/kg). Hemodynamic features of sedation, as well as side effects, the time of starting the efficacy, and the time of staying in recovery room were compared between the two groups.

Findings: There were significant differences between the two groups in movements that needed repeating doses of sedative drugs, pain based on visual analogue scale (VAS), and sedation scale based on the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). Besides, there was no significant difference between the two groups according to side effects.

Conclusion: Combination of ketamine-sufentanil and propofol-remifentanil are appropriate for sedation in the pediatrics undergoing diagnostic and therapeutic procedures such as bone marrow aspiration, bone marrow biopsy and intraspinal injection; but the combination of ketamine-sufentanil is better than propofol-remifentanil in pain relief, decreasing movements, and the need for repeating doses.

Keywords: Ketamine, Sufentanil, Propofol, Remifentanil, Pediatrics

Citation: Shetabi H, Asadi N, Golparvar M, Shafa A. **The Comparison of the Effect of Ketamine-Sufentanil Combination and Propofol-Remifentanil Combination on the Quality of Sedation during Painful Procedures in Children with Hematological Malignancies.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(480): 548-56.

1- Assistant 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
3- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nima Asadi, Email: asadinima92@yahoo.com