

بررسی میزان تاثیر تزریق داخل وریدی نئوستیگمین در درمان ایلئوس بعد از جراحی شکم

سید احمد فنایی^ک، حسنعلی محبی^{*}، مهرا ن مرادی^{**}

چکیده

مقدمه: ایلئوس کولون یک سندرمی است که به طور کامل شناسایی نشده است و بوسیله علائم انسداد کولون بدون علت مکانیکی شناخته می شود. یک عدم تعادل در فعالیت اتونوم کولون بعنوان پاتولوژی دخیل در این بیماری مطرح شده است. اخیراً نتایج امید بخشی با دخالت داروی نئوستیگمین در درمان این بیماری گزارش شده است. نئوستیگمین در حال حاضر در بیماریهای مشابه همانند انسداد کاذب کولون در کتب مرجع بعنوان درمان ارائه شده است. مصرف نئوستیگمین بجز در بیماران قلبی با $PR < 60$ کنترا اندیکاسیونی ندارد.

مواد و روش ها: در این مطالعه آینده نگر ۴۲ بیمار با علائم بالینی و رادیولوژی ایلئوس کولون در طی دو سال و در دو مرکز وارد مطالعه گردیدند. بیماران به دو گروه (هر گروه ۲۱ بیمار) تقسیم گردیدند. گروه نئوستیگمین با ۲/۵ میلی گرم نئوستیگمین در ۲۵۰ سی سی نرمال سالین درمان شدند.

نتایج: ۲۰ بیمار از ۲۱ بیمار (۹۵.۲۱٪) گروه مورد مطالعه، با دوز اول نئوستیگمین دفع گاز و مدفوع پیدا کردند در حالیکه هیچکدام از بیماران در گروه کنترل دفع گاز یا مدفوع نداشتند. ($P=0.000$). میانگین ($\pm SD$) اندازه دور شکم قبل از مداخله و در گروه مورد مطالعه 121.42 ± 17.13 سانتی متر و در گروه کنترل 128.38 ± 16.70 سانتی متر بود ($P > 0.05$) در حالیکه این میزان ۳ ساعت بعد از مداخله در گروه مورد و کنترل به ترتیب به 100.85 ± 14.61 و 124.71 ± 16.15 رسید. $P=0.000$

نتیجه گیری: نئوستیگمین یک درمان ساده و موثر در ایلئوس کولون می باشد.

کلمات کلیدی: ایلئوس کولون، نئوستیگمین، فعالیت اتونوم

ک: نویسنده مسئول: جراح عمومی، استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

* دانشیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

** دانشجوی سال آخر پزشکی، مشاور آمار و متدولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

آدرس پست الکترونیکی: ahmadfanaei@erfanhospital.ir

مقدمه

ایلئوس عبارت است از تنبلی روده بزرگ و کوچک به دلیل کاهش حرکات روده ناشی از عدم فعالیت رشته های پاراسمپاتیک که علل متعددی دارد و شامل : عفونت داخل شکم، اختلالات متابولیک، تروما، مصرف داروهای آنتی کولینرژیک، اعمال جراحی شکم می باشد. (۱،۲،۳)

در این بیماری اتساع شکم و روده ها بدون وجود انسداد مکانیکی وجود دارد که معمولاً بعد از اعمال جراحی یا در بیماران با بیماری های شدید ایجاد می شود. (۱،۲،۴،۵) این پدیده احتمالاً بدلیل تحریک بیش از حد سمپاتیک یا کاهش عملکرد پاراسمپاتیک و یا هر دو ایجاد می شود ولی مکانیسم دقیق آن تا بحال به طور کامل مشخص نشده است. تاخیر در درمان این بیماران منجر به پرفوراسیون، پریتونیت و مرگ می شود. (۸،۱،۲،۳،۴،۷)

درمانهای معمول شامل درمانهای محافظتی : NG Tube، bowel rest و قطع داروهای تحریک کننده حرکات روده می باشد. که میزان مورتالیتی در این نوع درمان ۱۵ تا ۴۰ درصد می باشد. در صورت عدم جواب به درمان محافظتی کولونوسکوپی دکمپرسان انجام می شود که میزان مورتالیتی بیماران بین ۳ تا ۵ درصد می باشد ولی اتساع کولون در بیش از ۴۰ درصد بیماران علی رغم کاهش فشار عود پیدا می کند. در نهایت بیمارانی که به هیچ کدام از درمانهای فوق جواب نداده اند تحت عمل جراحی قرار گرفته که مورتالیتی در این حالت ۲۵ درصد می باشد (۱۱،۱۰،۹،۲،۱). در ضمن تمامی درمانهای فوق نیاز به بستری کردن بیماران به مدت چندین روز را دارد. با توجه به اینکه در درمان با NG tube بهبودی بیمار چند روز طول می کشد و همچنین مطالعه دقیقی در مورد تاثیر نتوستیگمین بر روی ایلئوس بعد از عمل به انجام نرسیده است ضرورت انجام این طرح با حجم نمونه مناسب احساس می شود.

مواد و روشها

این در این مطالعه کلیه بیمارانی که پس از عمل جراحی شکم در دو بیمارستان بقیه ... (عج) و میلاد تهران طی فروردین ۱۳۸۳ تا بهمن ۱۳۸۵ دچار ایلئوس شدند وارد مطالعه گردیدند.

معیارهای ورود:

- ۱- رضایت بیمار برای ورود به طرح
- ۲- عدم جراحی ریزکشن روده
- ۳- نداشتن MI
- ۴- نداشتن سرطان کولون و روده کوچک

معیارهای خروج:

- ۱- H.R کمتر از ۶۰
- ۲- B.P کمتر از ۹۰
- ۳- علائم پرفوراسیون

حجم نمونه و محاسبه آن: با در نظر گرفتن میزان پاسخ درمانی (clinical response) در مطالعات مشابه (100%-73%: 91% CI 95%) برای گروه نتوستیگمین و ۳۰٪ برای گروه کنترل با محاسبه خطای استاندارد برابر با ۸۶٪ و با استفاده از نوموگرام آلمن با میزان خطای الفای ۰/۰۵ و خطای بتای ۰/۲ حجم نمونه کل ۴۲ نفر (در هر گروه ۲۱ نفر) محاسبه گردید.

روش اجرای طرح: ابتدا از بیمارانی که پس از جراحی شکم اتساع، درد شکم، عدم دفع گاز و مدفوع شدند آزمایش خون گرفته تا علل متابولیک ایلئوس شامل هیپوکالمی، هیپومنیزیمی در آنها رد شود سپس گرافی ایستاده از شکم و در افراد بد حال لترال دکوبیتوس گرفته و در صورت تایید ایلئوس و رد انسداد مکانیکی توسط پزشک جراح بیمارانی که معیارهای ورود به طرح را داشته باشند وارد طرح کرده و به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم می کنیم.

در گروه مداخله ۲/۵ میلی گرم نتوستیگمین در ۲۵۰ سی سی نرمال سالین در عرض ۳۰ دقیقه و در گروه کنترل ۲/۵ سی سی آب مقطر در ۲۵۰ سی سی نرمال سالین در عرض ۳۰ دقیقه انفوزیون وریدی می گردد. بیماران در هر دو گروه تا یک ساعت به حالت supine قرار گرفته (به دلیل پیک اثر یک ساعته دارو) و مانیتور قلبی می شوند و پرستار در این مدت بالای سر بیمار حاضر می باشد و شاخصهای زمان دفع گاز، مدفوع، میزان H.R و B.P یک ساعت قبل و بعد از مداخله ثبت می کنند همچنین اندازه دور شکم قبل، یک و سه ساعت بعد از مداخله یادداشت می کنند. در

۲۰ بیمار در گروه مورد مطالعه پاسخ سریع بالینی (دفع گاز یا مدفوع کمتر از ۳۰ دقیقه بعد از مداخله) داشتند. ۱ بیمار در گروه مورد مطالعه به دوز اول دارو جواب نداد که با تزریق دومین دوز (۳۰ دقیقه بعد از دوز اول) دفع گاز و مدفوع پیدا کرد. میانگین مدت زمان دفع گاز یا مدفوع در گروه نئوستیگمین 0.3 ± 0.65 ساعت (حداقل ۳۰ ثانیه و حداکثر ۳ ساعت) و در گروه پلاسبو 20.09 ± 8.40 ساعت (حداقل ۸ ساعت و حداکثر ۴۸ ساعت) بود $P=0.00$.

میانگین اندازه دور شکم قبل از مداخله و در گروه نئوستیگمین 121.42 ± 17.13 سانتی متر و در گروه کنترل 128.38 ± 16.70 سانتی متر بود ($P > 0.05$) در حالیکه این میزان ۱ ساعت بعد از مداخله در گروه نئوستیگمین و پلاسبو به ترتیب به 108.14 ± 17.13 و 127.14 ± 16.11 سانتی متر و ۳ ساعت بعد به 100.85 ± 14.61 و 124.71 ± 16.15 سانتی متر رسید ($P=0.000$). (نمودار ۱) به عبارت دیگر میانگین کاهش اندازه دور شکم ۳ ساعت بعد از مداخله در گروه مورد 20.09 ± 8.5 (حداقل ۱۰ و حداکثر ۳۸ سانتی متر) و در گروه کنترل 3.66 ± 4.50 (حداقل ۰ و حداکثر ۲۰) بود ($P=0.000$).

میانگین ضربان قلب قبل از مداخله 109.42 ± 19.08 که این میزان بعد از مداخله به 92.14 ± 10.67 رسید $P=0.003$. در حالیکه میانگین فشار سیستولیک قبل از مداخله 123.28 ± 20.64 و بعد از مداخله به 115.25 ± 17.25 رسید ($P > 0.05$). هیچ گونه عوارض جانبی که منجر به خارج کردن بیماران از طرح شود در هیچ کدام از گروه‌ها دیده نشد.

ضمن عوارض جانبی دارو شامل درد شکم، افزایش بزاق، تهوع و استفراغ را یادداشت می کنند همچنین علل خروج از طرح شامل H.R کمتر از ۶۰ و B.P کمتر از ۹۰ و علائم پر فوراسیون در صورت ایجاد ثبت می گردد.

در صورت عدم جواب به دارو ۳ ساعت بعد از تزریق اول دوز دوم دارو به همان میزان دوز اول به بیمار تزریق می گردد و کلیه مراحل فوق تکرار می گردد.

ملاحظات اخلاقی: از کلیه بیماران فرم رضایت کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه اخذ خواهد شد و توزیع تصادفی بین گروه‌ها به آنها توضیح داده می شود. با توجه به مطالعات قبلی صورت گرفته در افراد واجد شرایط مطالعه مداخله ما خطر زیادی ندارد و افراد پرخطر از مطالعه خارج می شوند. شرکت در مطالعه بیماران را از درمان استاندارد محروم نمی کند و در صورت بروز عوارض بلافاصله بیماران از مطالعه خارج شده و درمانهای لازم به آنها داده خواهد شد. سایر مفاد عهدنامه هلسینکی در مورد مطالعات انسانی رعایت خواهد شد.

یافته‌ها

۲۱ بیمار بطور تصادفی ساده در گروه مورد مطالعه (نئوستیگمین) و ۲۱ بیمار نیز در گروه کنترل قرار گرفتند. تمام بیماران دچار ایلتوس بعد از جراحی شکم بودند همچنین هر دو گروه از لحاظ سن، جنس و مدت زمان ایلتوس همسان شده بودند (جدول ۱)
۲۰ بیمار از ۲۱ بیمار (۹۵.۲۱٪) گروه مورد با دوز اول نئوستیگمین دفع گاز و مدفوع پیدا کردند در حالیکه هیچکدام از بیماران در گروه کنترل دفع گاز یا مدفوع نداشتند. ($P=0.000$).

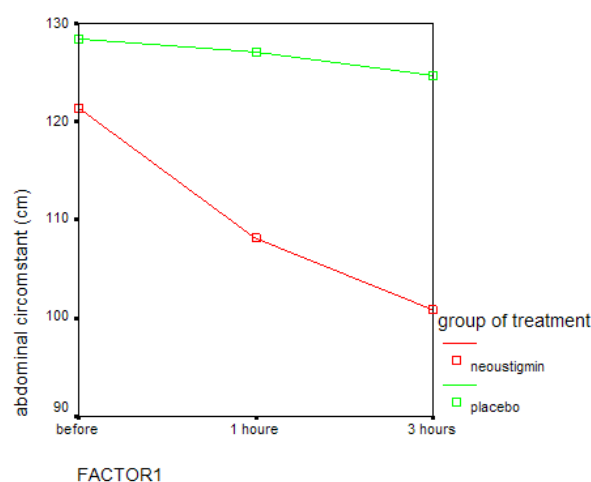
جدول ۱: مشخصات کلی بیماران در دو گروه نئوستیگمین و کنترل

	نئوستیگمین	کنترل	P.Value
سن	$68/25 \pm 12/5$	72.58 ± 18.25	N.S
جنس (مرد/زن)	۶۱.۹ / ۳۸.۱	۵۲.۴ / ۴۷.۶	N.S
اندازه دور شکم	$121/42 \pm 17/13$	$128/38 \pm 16/70$	N.S
مدت زمان ایلتوس (روز)	۳ (حداقل ۲ حداکثر ۱۰)	۳ (حداقل ۱ و حداکثر ۱۴)	N.S

NS: Non significant

بحث

اگرچه پاتوفیزیولوژی ایلئوس بطور کامل مشخص نشده است ولی به نظر میرسد که کارکرد سیستم سمپاتیک بطور مداوم افزایش می یابد در حالیکه کارکرد پاراسمپاتیک کاهش یافته و در نتیجه حرکات روده کاهش می یابد. فاکتورهای متابولیک و فارماکولوژی نیز مانند آسیب های نخاعی و رتروپریتون می توانند باعث ایجاد ایلئوس شوند. (۸،۹)



نمودار ۱: بررسی مقایسه‌ای کاهش در اندازه دور شکم به سانتی متر در دو گروه نئوستیگمین و پلاسبو
 Before: قبل از مداخله، 1 Hour: ۱ ساعت بعد از مداخله، 3 Hours: ۳ ساعت بعد از مداخله

در این مطالعه مشخص شد که تمام بیماران تحت درمان با نئوستیگمین به این درمان پاسخ داده‌اند که این موضوع با مطالعات مشابه همخوانی دارد ولی در آن مطالعات بدلیل حجم کم نمونه‌ها نمی توانستند مورتالیتی و موربیدیتی بیماران را بدست آورند بطوریکه در این مطالعه در بیماران تحت درمان با نئوستیگمین هیچ مرگ و میری دیده نشد. (۹،۱۱) تنها یک میزان کاهش معنی داری در میزان ضربان قلب بعد از مداخله دیده شد که این کاهش حتی در کمترین میزان گزارش شده به مرز بحرانی کمتر از ۶۰ دقیقه دیده نشد. همچنین تغییرات فشار سیستولیک قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی داری نداشت.

با توجه به نیمه عمر کوتاه نئوستیگمین (کمتر از ۳ ساعت) تمام بیماران تا ۳ ساعت بعد از درمان دفع گاز یا مدفوع داشتند و این نکته که ۱۳ بیمار (۶۱.۸٪) بلافاصله بعد از تزریق نئوستیگمین

دفع گاز و مدفوع داشته اند قابل توجه می باشد.

بهبود بیماران تحت درمان محافظتی حداکثر تا ۴۸ ساعت بعد از مداخله دیده شد که این میزان تقریباً با مطالعه مشابهی که تا ۳ روز عنوان کرده بود همخوانی دارد. (۵)

در اکثر بیماران با ایلئوس کولون تصمیم گیری نوع درمان در افراد مختلف بر اساس شرایط بیمار متفاوت و شامل درمان طبی، درمان محافظتی، کولونوسکوپی و جراحی می باشد. کولونوسکوپی در ۷۰٪ بیماران موفقیت آمیز است. ولی انجام کولونوسکوپی در این بیماران دشوار بوده و میزان موربیدیتی ۳٪ و مورتالیتی ۱٪ می باشد. مداخله جراحی عوارض زیادی دارد و بایستی در بیمارانی که دچار ایسکمی، پرفوراسیون یا عدم موفقیت در کولونوسکوپی انجام شود. (۱،۲،۳،۴،۵)

در نتیجه با توجه به عوارض و میزان موفقیت های ذکر شده در مورد روش های دیگر در مقایسه با درمان با نئوستیگمین، این روش با عوارض بسیار کم و از همه مهمتر کوتاه کردن مدت زمان بستری بیماران همراه می باشد.

اما این نکته نیز قابل ذکر است که درمان با داروهای پاراسمپاتومیمتیک مانند نئوستیگمین بدون ریسک نمی باشد؛ به خصوص در بیمارانی که دچار برادی آریتمی و یا آتاگونیست های بتا آدرنرژیک مصرف می کنند خطر ایجاد برادی کاردی شدید دارد و لازم است تدابیر انجام شده در این مطالعه جهت بیماران مدنظر قرار گیرد.

References

- 1-Ponec RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. N Engl J Med. 1999 Jul 15;341(3):137-41.
- 2-Gmora S, Poenaru D, Tsai E. Neostigmine for the treatment of pediatric acute colonic pseudo-obstruction. J Pediatr Surg. 2002 Oct;37(10):E28.
- 3-Paran H, Silverberg D, Mayo A, Shwartz I, Neufeld D, Freund U. Treatment of acute colonic pseudo-

8-Amaro R, Rogers AI. Neostigmine infusion: new standard of care for acute colonic pseudo-obstruction? *Am J Gastroenterol.* 2000 Jan;95 (1):304-5.

9-Pierach CA. Neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med.* 1999 Nov 18;341 (21):1622-3

10-van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Bosman RJ, Neostigmine resolves critical illness-related colonic ileus in intensive care patients with multiple organ failure--a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2001 May;27 (5):822-7.

11-Amaro R, Rogers AI. Neostigmine infusion: new standard of care for acute colonic pseudo-obstruction? *Am J Gastroenterol.* 2000 Jan;95 (1):304-5.

obstruction with neostigmine. *dis colon rectum.* 2000oct, 43 (10):1454

4-De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Tonini M, Vasina V. Review article: the pharmacological treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Nov;15 (11):1717-27.

5-Abeyta BJ, Albrecht RM, Schermer CR. Retrospective study of neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *Am Surg.* 2001 Mar;67 (3):265-8; discussion 268-9.

6-Fielding LP, Shultz SM. Treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *J Am Coll Surg.* 2001 Mar;192 (3):422-3.

7-Trevisani GT, Hyman NH, Church JM. Neostigmine: safe and effective treatment for acute colonic pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum.* 2000 May;43 (5):599-603.

