

آماده‌سازی بیماران میاستنی گراو در جراحی تیمکتومی با پیریدوستیگمین خوراکی و تزریقی؛ کار آزمایی بالینی

چکیده

احمد تاج‌الدین
ژامک خورگامی*

گروه جراحی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: هدف این مطالعه مقایسه کریز و نارسایی تنفسی بعد از عمل جراحی تایمکتومی در بیماران با میاستنی گراویس در دو روش آماده‌سازی با رژیم دارویی خوراکی و تزریقی پیریدوستیگمین است.

روش بررسی: مطالعه بر روی ۱۰۱ بیمار مبتلا به میاستنی گراویس انجام شد. در گروه شاهد داروی آنتی‌کولین استراز خوراکی با داروهای تزریقی جایگزین شد. در گروه مورد، پیریدوستیگمین با دوز قبلی تا زمان جراحی ادامه یافت و بلافاصله قبل از بیهوشی آخرین دوز پیریدوستیگمین با مقدار کمی آب به بیمار خوراند می‌شد. بعد از جراحی نیز داروهای خوراکی ادامه داده می‌شد.

یافته‌ها: طول مدت بستری در گروه مورد که داروی خوراکی تا هنگام عمل جراحی ادامه یافته بود، به‌طور متوسط ۳/۹۸ روز و در گروه شاهد ۶/۳۴ روز بود ($P=0/003$). در گروه شاهد در هشت مورد (۱۶٪) کریز تنفسی بعد از جراحی رخ داد در حالی که از ۵۱ بیمار در گروه مورد تنها در یک مورد (۲٪) کریز تنفسی بعد از عمل وجود داشت ($P=0/014$). نیاز به انتوباسیون مجدد در یک بیمار در گروه مورد و در شش بیمار در گروه شاهد انجام شده است ($P=0/053$). نیاز به پلاسمافرز در پنج بیمار از گروه شاهد و در یک بیمار از بیماران گروه مورد بوده است ($P=0/098$).

نتیجه‌گیری: ادامه داروهای آنتی‌کولین استراز خوراکی تا هنگام عمل جراحی و بعد از آن، باعث کاهش کریز میاستنی و نارسایی تنفسی بعد از جراحی و کاهش نیاز به پلاسمافرز و کاهش طول مدت بستری می‌شود. این روش ممکن است باعث کاهش نیاز به انتوباسیون و تهویه مکانیکی شود. به این ترتیب این روش ممکن است مرگ و میر به‌دنبال تایمکتومی را نیز کاهش دهد.

کلمات کلیدی: میاستنی گراویس، پیریدوستیگمین، تایمکتومی، آمادگی قبل از عمل.

*نویسنده مسئول: تهران، کارگر شمالی، بیمارستان
شریعتی، بخش جراحی، تلفن: ۸۴۹۰۲۲۵۰
email: khorgami@sina.tums.ac.ir

مقدمه

گروهی جراح، متخصص بیهوشی، نورولوژیست، پرستار آموزش دیده و فیزیوتراپیست را لازم دارد. کریز و نارسایی تنفسی از عوارض مخاطره‌آمیز بیماری بویژه بعد از عمل جراحی تایمکتومی است. یکی از موارد مورد بحث، نحوه آماده‌سازی این بیماران و دستورات دارویی قبل و بعد از عمل جراحی جهت کاهش عوارض ناخواسته می‌باشد. روش‌های در حال اجرا و نظرات متخصصان در این مورد یکسان نیست و نحوه استفاده داروهای آنتی‌کولین استراز خوراکی قبل و بعد از جراحی و نحوه استفاده از پلاسمافرز قبل از جراحی متغیر

بیماران با میاستنی گراو Myasthenia Gravis به دو دسته با علائم ایزوله چشمی (Ocular Myasthenia Gravis) و با علائم منتشر (Generalized Myasthenia Gravis) تقسیم می‌شوند. درمان انتخابی برای هر مرحله از این بیماری به‌جز بیماران با علائم ایزوله چشمی، تایمکتومی و کوراژ مدیاستن است. آماده‌سازی و مراقبت‌های بعد از جراحی این بیماران نیازمند یک کار تیمی منسجم است که همکاری

خورانده می‌شد. داروهای خوراکی بعد از جراحی نیز ادامه داده می‌شدند. تکنیک جراحی استرنوتومی میانی فوقانی ناکامل (Upper Partial Median Sternotomy) بود و تایمکتومی و کوراژ مدیاستن در هر دو گروه به‌طور یکسان و توسط یک جراح انجام شد. زمان جراحی حداکثر یک ساعت بود. به جز یک بیمار، لوله تراشه تمامی بیماران در پایان جراحی خارج شد و بیماران به ICU منتقل شدند. لوله تراشه تنها بیماری که به‌صورت انتویه به ICU منتقل شده بود ۱۸ ساعت بعد خارج شد.

یافته‌ها

صد و چهار بیمار در این مطالعه مورد بررسی اولیه قرار گرفتند که سه نفر به‌علت تبدیل جراحی به استرنوتومی کامل از مطالعه خارج شدند. از ۱۰۱ بیمار باقی‌مانده ۵۰ نفر در گروه شاهد و ۵۱ نفر در گروه مورد قرار گرفتند. در دو گروه شاهد و مورد از نظر سن و جنس و یافته‌های پاتولوژیک تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. (جدول شماره ۱) در مقایسه دو گروه، طول مدت بستری در گروه مورد که داروی خوراکی تا هنگام عمل جراحی ادامه یافته بود، به‌طور متوسط ۳/۹۸ روز و در گروه شاهد ۶/۳۴ روز بود. ($P=0/003$) همچنین از ۵۰ بیمار در گروه شاهد در هشت مورد (۱۶٪) کریز یا نارسایی تنفسی بعد از عمل رخ داد در حالی که از ۵۱ بیمار در گروه مورد تنها در یک مورد (۲٪) کریز یا نارسایی تنفسی بعد از عمل وجود داشت که این تفاوت نیز معنی‌دار می‌باشد ($P=0/014$ ، $CI\ 95\%=0/013-0/874$ ، $Odds\ ratio=0/105$). نیاز به انتوباسیون مجدد بعد از عمل جراحی در یک بیمار در گروه مورد و در شش بیمار در گروه شاهد مشاهده شد ($P=0/053$) و نیاز به پلاسمافرز در پنج بیمار از گروه شاهد و در یک بیمار از بیماران گروه مورد رخ داد. ($P=0/098$ ، $CI\ 95\%=0/02-1/59$ ، $Odds\ ratio=0/18$). تراکتوستومی در دو بیمار از گروه شاهد (به‌علت نیاز طولانی به انتوباسیون) انجام شد ولی در هیچ بیماری از گروه مورد اندیکاسیون پیدا نکرد (جدول شماره ۲). بیمار گروه مورد که تحت انتوباسیون قرار گرفته بود سه روز بعد از جراحی تحت ونتیلاتور بود درحالی‌که شش بیماری که در گروه شاهد تحت انتوباسیون قرار گرفته بودند، به‌طور متوسط ۵/۲ روز بعد از جراحی تحت ونتیلاتور بوده‌اند.

روش بررسی

است. با توجه به عوارض و هزینه‌های پلاسمافرز، بررسی سایر روش‌های موثر، ارزان و کم‌عارضه در این بیماران ضروری می‌باشد. هدف این مطالعه مقایسه کریز و نارسایی تنفسی و مدت بستری بعد از عمل جراحی تایمکتومی در بیماران مبتلا به میاستنی گراویس در دو روش آماده‌سازی بیماران جهت عمل جراحی است. در یک گروه از بیماران رژیم دارویی خوراکی آنتی‌کولین استراز (پیریدوستیگمین) تا هنگام عمل جراحی ادامه داده شد و در گروه دیگر داروی آنتی‌کولین استراز تزریقی معادل با دوز قبل تجویز می‌شد و نتایج درمانی و عوارض بعد از عمل در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفته است.

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized Controlled Trial) است. جمعیت مورد مطالعه ۱۰۴ بیمار مبتلا به میاستنی گراویس بودند که طی سال‌های ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۳ به بیمارستان دکتر شریعتی تهران ارجاع شده و یا در بخش نورولوژی این مرکز تشخیص داده شده بودند. معیار ورود بیماران به مطالعه، تأیید بیماری با تست‌های لازم و آزمایشات پاراکلینیک و اخذ رضایت آگاهانه کتبی بیمار و خویشاوندان درجه یک برای شرکت در مطالعه بوده است. معیار خروج بیماران شامل بیماری قلبی عروقی، ظرفیت تنفسی پایین (بیماری زمینه‌ای رویی)، سابقه بیماری بدخیم و سابقه شیمی‌درمانی، طولانی بودن زمان بیماری بیش از دو سال، نیاز به استرنوتومی کامل و نیز بیماران بدحال به‌دلیل کریز میاستنی و بالاخره بیمارانی بود که قبل از عمل نیاز به پلاسمافرز داشته‌اند. با توجه به موارد فوق، بیماران طبق تقسیم‌بندی Osserman در مراحل IIA و IIB (ضعف عضلانی ژنرالیزه خفیف تا متوسط بدون تظاهرات حاد شدید و بدون اختلال تنفسی) بودند. گروه شاهد از هشت ساعت قبل از جراحی ناشتا بوده و داروهای خوراکی بیمار با داروهای تزریقی جایگزین شد. پیریدوستیگمین تزریقی با دوز یک‌چهارم دوز خوراکی به‌صورت داخل وریدی و آهسته تجویز می‌شد. داروهای تزریقی حداکثر تا ۴۸ ساعت ادامه می‌یافت و سپس تبدیل به رژیم خوراکی قبلی می‌شد. گروه مورد از هشت ساعت قبل از جراحی ناشتا می‌شد ولی داروی پیریدوستیگمین با دوز قبلی تا زمان عمل جراحی ادامه می‌یافت و بلافاصله قبل از بیهوشی (روی تخت اتاق عمل) آخرین دوز پیریدوستیگمین (۶۰ میلی‌گرم) با مقدار کمی آب به بیمار

عمل جراحی تحت پلاسمافرز قرار می‌گیرند^۲ و برخی مطالعات بیانگر این هستند که پلاسمافرز قبل از عمل جراحی باعث کاهش هزینه‌ها و زمان بستری و افزایش قدرت عضلانی و عملکرد تنفسی بیماران می‌شود^۳ در حالی در برخی مطالعات، پلاسمافرز قبل از عمل در بیماران با میاستنی خفیف تا متوسط سودی نداشته است.^۴ برخی مطالعات نیز بر فایده این روش در بیماران با شدت بیشتر بیماری (کلاس آسرمن ۴) تاکید کرده‌اند^۵ و در برخی دیگر، پلاسمافرز قبل از عمل، تنها در موارد میاستنی شدید و در مواردی که عملکرد ریوی به شدت کاهش یافته است (ظرفیت حیاتی کمتر از دو لیتر)، توصیه شده است.^۱ در مورد نحوه ادامه داروها بعد از عمل جراحی نیز توافق نظر وجود ندارد. در برخی مراکز داروهای آنتی‌کولین استراز بعد از عمل جراحی تجویز نمی‌شوند زیرا معتقدند نیاز به آن‌ها کمتر شده و ممکن است موجب مسمومیت شوند. در این روش اگر بعد از عمل جراحی مشکل تنفسی ایجاد شد یک دوز ادروفونیوم کلراید داده می‌شود و در صورت بهبودی فوری دوز کم پیریدوستیگمین عضلانی یا وریدی به‌طور آهسته تجویز می‌شود.^{۱،۲} در بعضی از مراکز نیز داروهای آنتی‌کولین استراز را بعد از اکتوبه شدن بیمار شروع می‌کنند و بعد از چند هفته سعی به قطع دارو می‌شود.^۶ در این مطالعه نیز شاید یکی از علل بروز بیشتر نارسایی تنفسی بعد از عمل در گروه شاهد، به‌علت بروز کریز کولینرژیک به علت ادامه داروی آنتی‌کولین‌استراز به شکل تزریقی باشد که در هر حال مؤید عوارض کمتر ادامه دارو به شکل خوراکی می‌باشد. در این بررسی با ادامه قرص پیریدوستیگمین تا دقایقی قبل از جراحی و ادامه آن بعد از جراحی، عوارض و نتایج دو روش مقایسه شده است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ادامه داروهای آنتی‌کولین‌استراز خوراکی تا هنگام عمل جراحی و مصرف دوز خوراکی بر روی تخت عمل جراحی، باعث کاهش کریز میاستنی، نارسایی تنفسی و نیاز به پلاسمافرز بعد از جراحی شده و طول مدت بستری بیماران را نیز می‌کاهد. همچنین این روش ممکن است باعث کاهش نیاز به انتوباسیون مجدد، تهویه مکانیکی بیماران و نیاز به تراکئوستومی شود. با توجه به این‌که متوسط نیمه‌عمر حذف پیریدوستیگمین بعد از خوردن دوز ۶۰ میلی‌گرم آن، ۲۰۰ دقیقه و حداکثر غلظت آن در پلاسما یک تا پنج ساعت بعد از مصرف است^۷ بنابراین در بیماران با استرنوتومی ناقص که طول عمل جراحی توسط جراح باتجربه حدود

جدول ۱- مقایسه دو گروه از نظر سن، جنس و یافته‌های پاتولوژیک

مورد	شاهد	مورد
۵۱	۵۰	تعداد
۳۰/۷	۳۱/۱	سن متوسط (سال)
۱۰(٪۱۹/۶)	۱۱(٪۲۲)	مرد
۴۱(٪۸۰/۴)	۳۹(٪۷۸/۵)	زن
۴۲(٪۸۲/۳)	۴۲(٪۸۴)	هیپرپلازی تیموس
۹(٪۱۷/۷)	۸(٪۱۶)	تیموم خوش خیم

جدول ۲- مقایسه دو گروه از مدت بستری و کریز تنفسی بعد از عمل جراحی و اقدامات انجام‌شده

مورد (n=۵۱)	شاهد (n=۵۰)	OR CI 95%	P
۳/۹۸	۶/۳۴		۰/۰۰۳
متوسط طول بستری (روز)			
۱	۸	(۰/۰۱۳-۰/۸۷۴)	۰/۰۱۴
کریز و نارسایی تنفسی بعد از عمل	(٪۲)	(٪۱۶)	۰/۱۰۵
۱	۶	(۰/۰۱۷-۱/۲۶۶)	۰/۰۵۳
لوله‌گذاری مجدد پس از اکتوباسیون	(٪۲)	(٪۱۲)	۰/۱۴۷
۱	۵	(۰/۰۲-۱/۵۹۹)	۰/۰۹۸
پلاسمافرز پس از عمل	(٪۲)	(٪۱۰)	۰/۱۸
۰	۲		۰/۲۴۳
تراکئوستومی			

بحث

روش‌های مختلفی برای آماده‌سازی بیماران میاستنی گراویس قبل از عمل جراحی تایمکتومی پیشنهاد شده است. به‌طور کلی قبل از عمل جراحی باید با استفاده از داروهای آنتی‌کولین استراز و ایمونوساپرسیو وضعیت تنفسی را به سطح مناسبی رساند. در برخی مراکز پزشکان داروهای آنتی‌کولین استراز خوراکی را تنها تا هشت ساعت قبل از عمل جراحی ادامه می‌دهند زیرا معتقدند که ادامه آن در بیماران با علائم خفیف می‌تواند منجر به کریز کولینرژیک شود. در موارد با علائم شدید، یک دوز کم به شکل تزریق عضلانی درست قبل از عمل جراحی تزریق می‌شوند.^۱ در برخی مراکز اکثریت بیماران قبل از

این مطالعه نشان می‌دهد که ادامه داروهای آنتی کولین استراز خوراکی تا هنگام عمل جراحی و مصرف دوز خوراکی بر روی تخت عمل جراحی، باعث کاهش کریز میاستنی و نارسایی تنفسی بعد از عمل جراحی و نیز کاهش نیاز به پلاسمافرز در آن مرحله شده و طول مدت بستری بیماران را نیز می‌کاهد. این روش ممکن است باعث کاهش نیاز به انتوباسیون مجدد و تهویه مکانیکی بیماران و نیاز به تراکتوستومی گردد. به این ترتیب این روش ممکن است با کاهش مرگ و میر به دنبال تایمکتومی همراه شود.

یک ساعت باشد، قرص پیریدوستیگمین که بر روی تخت عمل جراحی تجویز می‌شود تا دوز بعدی داروی خوراکی، سطح خونی مناسبی را ایجاد می‌کند. پلاسمافرز قبل یا بعد از جراحی با عوارض مختلفی همراه است از جمله کاهش ایمونوگلوبولین‌ها و ریسک عفونت، کاهش فاکتورهای انعقادی و خطر خونریزی، کاهش آنتی‌ترومبین III و ریسک ترومبوز و کاهش سطح کمپلمان و پلاکت‌ها.^{۸،۹} با این روش و با کاهش نیاز بیماران به پلاسمافرز، هزینه‌های بیماران و عوارض احتمالی پلاسمافرز کاسته می‌شود. نتایج

References

1. Baker RJ, Fischer JE. *Mastery of surgery*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins: 2001.
2. Shields W, Locicero J, Ponn RB, Rusch VW. 5th ed. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins: 2000.
3. Seggia JC, Abreu P, Takatani M. Plasmapheresis as preparatory method for thymectomy in myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53: 411-5.
4. Ivanez V, Diez-Tejedor E, Lara M, Barreiro P. Usefulness of plasmapheresis before thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Neurologia* 1994; 9: 277-81.
5. Spence PA, Morin JE, Katz M. Role of plasmapheresis in preparing myasthenic patients for thymectomy: initial results. *Can J Surg* 1984; 27: 303-5.
6. Pearson FG, Cooper JC, Ginsberg RJ, Deslauriers J. *Thoracic Surgery*. 2nd ed. New York: Churchill-Livingstone: 2002.
7. Breyer-Pfaff U, Maier U, Brinkmann AM, Schumm F. Pyridostigmine kinetics in healthy subjects and patients with myasthenia gravis. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 495-501.
8. Keller AJ, Chirside A, Urbaniak SJ. Coagulation abnormalities produced by plasma exchange on the cell separator with special reference to fibrinogen and platelet levels. *Br J Haematol* 1979; 42: 593-603.
9. Thorlacius S, Mollnes TE, Garred P, Aarli JA, Matre R, Tonder O, et al. Plasma exchange in myasthenia gravis: changes in serum complement and immunoglobulins. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 221-7.

Oral and parenteral pyridostigmine in preparing Myasthenia Gravis patients for thymectomy; a randomized clinical trial

Tadjeddein A
Khorgami Zh*

Department of Surgery
Tehran University of Medical
Sciences

Abstract

Background: Respiratory failure and crisis is one of major complications of thymectomy in myasthenia gravis patients. There are different medication regimes for preparing these patients for surgery and reducing post-operative side effects. The goal of this study is to compare respiratory complications of oral vs. Parenteral preoperative administration of anticholinesterase agents for thymectomy in myasthenia gravis patients.

Methods: This randomized controlled trial included 101 patients in class IIA or IIB of myasthenia gravis according to the Osserman classification system. The control group fasted for eight hours before surgery and oral anticholines-terase agents were replaced with parenteral ones. The case group also fasted for 8 hours before surgery, but pyridostigmine was continued at its usual dose until the time of operation and the last dose was given to patients with a small amount of water in the operating room on the operating bed.

Results: There was no statistically meaningful difference between the two groups in terms of age, sex and pathologic findings. In comparison, the mean hospital stay for the case group was 3.98 days and 6.34 for the control group (p value = 0.003). There were eight cases of respiratory crisis or failure (16%) in the control group but only 1 case (2%) was observed in case group (p value = 0.014). Only one patient in the case group required re-intubation after the surgery; however, six patients in control group were re-intubated (p value = 0.053). Plasmapheresis was required for five patients in the control group and one patient in the case group (p value = 0.098). Tracheostomy was performed on two patients in the control group to accommodate prolonged intubation, but none of the case group required this procedure.

Conclusion: This study shows that continuing oral anticholinesterase agents up to the time of operation, with the last dose at the operative theater, lowers the incidence of post-operative myasthenia crisis and respiratory failure, need for plasmapheresis and shortens the hospital stay. This method may also decrease the need for re-intubation, mechanical ventilation and tracheostomy, thus decreasing the chance of death resulting from complications of the thymectomy.

Keywords: Pyridostigmine, thymectomy, preoperative preparation

* Corresponding author: Surgery
Ward, Shariati Hospital, Karegar St.,
Tehran.
Tel: +98-21-84902450
email:khorgami@sina.tums.ac.ir