

## بررسی اثر لیدوکائین عضلانی بعنوان پیشدارو بر مقدار هوشبری تیوپنتال حین

### القاء بیهوشی

#### چکیده

در این پژوهش با توجه به ویژگی لیدوکائین در کاهش (Minimum Alveolar Concentration) MAC) هوشبرهای استنشاقی تلاش شد با تزریق عضلانی لیدوکائین بعنوان پیشدارو از میزان مصرفی تیوپنتال حین القاء بیهوشی کاسته شود. دویست بیمار بالغ (دارای ریسک بیهوشی I و II) که کاندید اعمال جراحی انتخابی بودند وارد مطالعه شدند و بطور تصادفی تحت تزریق عضلانی لیدوکائین ۰/۵٪ (۳mg/kg) با نرمال سالین بمیزان (۰/۰۶mg/kg) قرار گرفتند (هر گروه یکصد نفر). حدود ۱۵ دقیقه پس از تجویز عضلانی القاء بیهوشی بر اساس پروتکل ثابتی شروع شد، بدین ترتیب که بعد از تجویز وریدی میدازولام، تیوپنتال بصورت دوز یکجا (bolus) بمیزان (۰/۰۵mg/kg) در فواصل زمانی ۳۰ ثانیه تجویز می‌گشت و در زمانیکه بیمار قادر به انجام دستورها نبود و رفلکس پلکی مختل می‌گشت با تجویز ساکسینیل کولین با استفاده از لوله مناسب انقباض می‌گشت. لازم بذکر است که وضعیت همودینامیک (فشار خون و ضربان قلب) بیماران قبل از تجویز پیشدارو در حین لوله‌گذاری اندازه‌گیری شد. بررسی نتایج بدست آمده موید این نکته است که از میانگین میزان مصرفی تیوپنتال حین القاء بیهوشی در گروهی که لیدوکائین ۰/۵٪ (۳mg/kg) را بعنوان پیشدارو دریافت نمودند، نسبت به گروه کنترل حدود ۴۲/۵٪ کاسته شده است ( $P < 0/05$ ). همچنین پایداری وضعیت همودینامیک حین لوله‌گذاری در گروهی که لیدوکائین عضلانی دریافت کرده بودند قابل توجه بود.

\*دکتر ولی... حسنی I

دکتر رضا صالحی II

دکتر شهرام ناصر نژاد III

دکتر بهزاد صدری III

دکتر سعیدرضا انتظاری III

دکتر محمودرضا محقق III

کلید واژه ها: ۱- پیشدارو ۲- لیدوکائین ۳- تیوپنتال ۴- القاء بیهوشی

#### مقدمه

مقادیر دارویی مدنظر می‌باشد. با توجه به شیوع استفاده از داروهای بیحس‌کننده موضعی و ناحیه‌ای، علاقه وافری به شناخت هم‌کنشی (Synergy) احتمالی بین داروهای مورد استفاده در بیحسی موضعی و بیهوشی عمومی بوجود

هدف از بیهوشی در بیماران ایجاد بی‌دردی، unconsciousness، فراموشی و کنترل رفلکس‌های زیانبار است. با توجه به شرایط فیزیولوژیک و بیماری زمینه‌ای بسیاری از بیماران در اغلب موارد مصرف کمترین

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان‌نامه دکتر محمدرضا صالحی جهت دریافت درجه تخصصی در رشته بیهوشی، به راهنمایی دکتر ولی... حسن و تحت مشاوره دکتر محمدحسن همائی، ۱۳۷۸.

(I) دانشیار گروه بیهوشی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسؤل)

(II) متخصص بیهوشی

(III) استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

آمده است (۲ و ۱).

اخیراً اثبات شده که مهار شوکی حاصل از بوپیوکائین سبب افزایش قدرت هوشبری تیوپنتال، میدان‌ولام و پروپوفول می‌گردد و بالطبع از مقدار داروی هوشبری مصرفی حین القاء بیهوشی خواهد کاست (۲ و ۳).  
از آنجا که اثر مذکور یکسان نمی‌باشد، اثری اضافی و مجزا از مهار شوکی مطرح گردید.

گزارشات اولیه متعددی در مورد هم‌کنشی (Synergy) بین لیدوکائین و بیهوشی عمومی موجود است که منجر به کاهش میزان داروی هوشبری مورد نیاز شده است (۴ و ۵).  
با این حال، تجویز وریدی یا آئروسول لیدوکائین اثری در پاسخهای همودینامیکی حین لوله‌گذاری و بیهوشی نداشته است (۶).

تفاوت بارز بین هم‌کنشی بیهوشی و اثرات همودینامیک، مطرح‌کننده فاکتورهایی درارتباط با روش تجویز می‌باشد که در میزان اثر هم‌کنشی بین داروهای مورد استفاده در بیهوشی دخالت دارند و نقش مهمی را ایفا می‌نمایند.  
با توجه به مطالعات انجام شده، تلاش گردید تا اثر لیدوکائین عضلانی بعنوان پیشدارو بر مقدار تیوپنتال مصرفی حین القاء بیهوشی بررسی شود.

عقیده بر این است که در صورت کاهش میزان مصرفی تیوپنتال، از وقوع عوارض همودینامیک حاصل از تجویز مقادیر معمول تیوپنتال در شرایط بحرانی بالینی نظیر خونریزی شدید، هیپوولمی شدید، نارسایی احتقانی قلبی و مراحل اولیه شوک خواهد کاست.

### روش بررسی

پس از اخذ رضایتنامه از بیماران، با استفاده از روش Random-allocation, convenience sampling دویمت بیمار (محدوده ۲۰-۵۰ سال، وزن ۵۰-۸۰ کیلوگرمی) که کاندید عمل جراحی انتخابی بودند مورد مطالعه قرار گرفتند.

لازم بذکر است که بیماران مورد مطالعه هیچ‌گونه پیشدارویی دریافت نکرده بودند.

روش انجام پژوهش بدین شکل بود که محتویات سرنگهائیکه توسط متخصص بیهوشی با حروف A و B مشخص گشته بود، توسط متخصص بیهوشی که از محتویات سرنگها بی‌اطلاع بود بصورت تصادفی (بر اساس جدول اعداد تصادفی) و حدود ۱۵ دقیقه پیش از شروع القاء بیهوشی در عضله گلوئوسوس بیمار تزریق می‌گشت (double-blind). بدین ترتیب طی مطالعه محتویات سرنگ A و B هر کدام به یکصد نفر از بیماران تجویز گردید.

محتوی یکی از سرنگها لیدوکائین ۵٪ (سرنگ A) و محتوی سرنگ دیگر نرمال سالین (سرنگ B) بود. با توجه به میزان تجویز لیدوکائین (۳mg/kg) هر میلی‌لیتر از محتویات سرنگهای A حاوی ۵۰ میلی‌گرم لیدوکائین فرض گردید.

همچنین حجم یکسانی از مایع تزریقی (۰/۰۶mg/kg) برای هر دو گروه بکار رفت. هنگام القاء بیهوشی، مطابق پروتکل مشخصی میدان‌ولام (۰/۰۵mg/kg)، پنتانیل (۲mg/kg) و گالامین (۰/۲۰mg/kg) بصورت وریدی به تمام بیماران تجویز گردید. تزریق وریدی تیوپنتال بصورت دوز یکجا (bolus)، با مقدار ۰/۵mg/kg و در فواصل زمانی حدود ۳۰ ثانیه انجام پذیرفت (incremental).

قبل از تجویز مقدار بعدی تیوپنتال، میزان هوشیاری بیماران با صدور دستور ساده‌ای کنترل گردید. (مانند چشمه‌ای را باز کن، دو بار تکرار). در صورت هوشیاری تجویز تیوپنتال (بهمان صورت) تا زمانیکه بیمار قادر به انجام دستورات نباشد و رفلکس پلکی از بین رود ادامه می‌یافت. در آن هنگام، بیمار بلافاصله پس از تجویز ساکسینیل کولین (۱/۰mg/kg) تحت لوله‌گذاری قرار می‌گرفت.

طی پژوهش، اطلاعات حاصل از هر مورد (شامل فشار خون و تعداد ضربان قلب قبل از تجویز پیشدارو و حین لوله‌گذاری و مقدار کلی تیوپنتال مصرفی حین القاء بیهوشی) توسط همکاران در فرم پژوهشی ثبت گردید.

نتایج

آنالیز اطلاعات حاصل از توزیع فراوانی سن و وزن جمعیت مورد مطالعه با استفاده از آزمون *t*-student رابطه معنی‌داری ( $p < 0/05$ ) را بین دو گروه A و B نشان نداد.

در این مطالعه از آزمون *t*-student و آنالیز واریانسها (ANOVA) جهت ارزیابی میانگین میزان مصرفی تیوپنتال حین القاء بیهوشی بین دو گروهی که لیدوکائین (گروه A) و نرمال سالین (گروه B) بعنوان پیشدارو دریافت نمودند استفاده شد. در ضمن  $p < 0/05$  بعنوان آستانه اهمیت (threshold of significance) در نظر گرفته شد.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی سن و وزن جمعیت مورد مطالعه

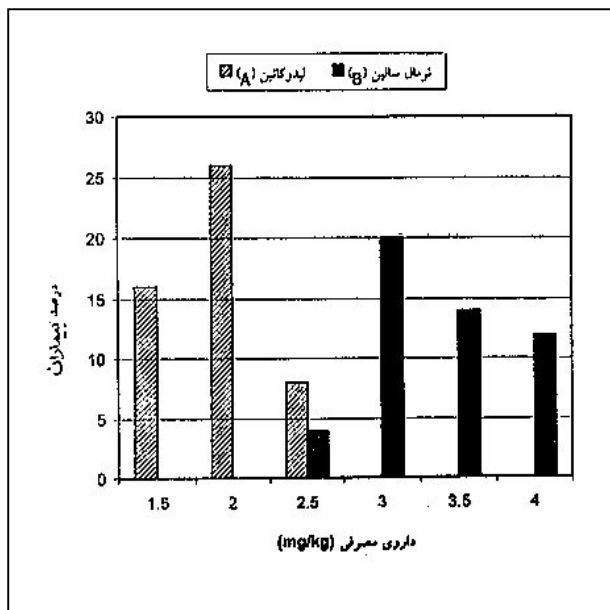
مشخصات جمعیت	گروه لیدوکائین	گروه سالین	Pvalue
سن (سال)	۳۰/۵±۸/۱۸	۳۱/۶±۹/۰۲	N.S
وزن (کیلوگرم)	۷۱/۳±۴/۹۴	۶۷/۸±۱۸/۵۴	NS

اعداد بصورت میانگین± انحراف معیار نشان داده شده‌اند. NS: Non significant

نتایج حاصل از مطالعه فوق حکایت از این مطلب دارد که از یکصد نفری که بعنوان پیشدارو لیدوکائین عضلانی دریافت نمودند (گروه A)، ۳۲ نفر به ۱/۵mg/kg تیوپنتال، ۵۲ نفر به ۲mg/kg تیوپنتال و ۱۶ نفر به ۲/۵mg/kg تیوپنتال جهت القاء بیهوشی نیاز داشته‌اند.

در مقابل از یکصد نفری که بعنوان پیشدارو نرمال سالین عضلانی دریافت نمودند (گروه B)، ۸ نفر به ۲/۵mg/kg تیوپنتال، ۴۰ نفر به ۳mg/kg تیوپنتال، ۲۸ نفر به ۳/۵mg/kg تیوپنتال و ۲۴ نفر به ۴mg/kg تیوپنتال جهت القاء بیهوشی نیاز داشتند.

همچنین میانگین و انحراف معیار میزان مصرفی تیوپنتال حین القاء بیهوشی در گروه A ۳/۳۴ ± ۰/۴۶ mg/kg و در گروه B ۲/۳۴ ± ۰/۴۶ mg/kg بود ( $P < 0/05$ ) (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱- نمودار توزیع فراوانی مقدار تیوپنتال مصرفی در حین القاء بیهوشی در گروههای A و B

بدین ترتیب مشخص گردید متوسط میانگین میزان مصرفی تیوپنتال در حین القاء بیهوشی، در گروهی که پیشداروی مصرفی لیدوکائین عضلانی بود، نسبت به گروهی که نرمال سالین عضلانی دریافت نموده بودند حدود ۴۲/۵٪ کاهش نشان داد ( $P < 0/05$ ).

همچنین طی مطالعه مشاهده گردید در گروهی که لیدوکائین دریافت نمودند (گروه A) پایداری همودینامیک (فشار خون و تعداد ضربان قلب) حین لوله‌گذاری تراشه نسبت به گروه کنترل (گروه B) چشمگیرتر بود.

میانگین تغییرات فشار خون متوسط شریانی حین لوله‌گذاری در گروه A ۵/۴۸mmHg ± ۵/۰۲ و در گروه B ۷/۷۸mmHg ± ۲۲/۹ بود ( $P < 0/05$ ).

میانگین تغییرات تعداد ضربان قلب در گروه A ۷/۲۶±۴/۸۲bs/m و در گروه B ۲۳/۶±۷/۳۶bs/m بود ( $P < 0/05$ ).

بحث

در سال ۱۹۸۲، Kissin و Magee نشان دادند که اثرات

منابع

- 1- Inagaki Y., Mashimo T., Kuzukawa A., et al., Epidural lidocaine delays arousal from isoflurane anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1994, 79: 368-372.
- 2- Tverskoy M., Fleyshman G., Bachrak L., et al., Bupivacaine induced spinal block reduce the hypnotic requirement of propofol, *Anesthesia* 1996, 51: 652-653.
- 3- Tverskoy M., Shagal M., Finger J., et al., Subarachnoid bupivacaine blockade decreases midazolam thiopental hypnotic requirement *Journal of clinical Anesthesia* 1994, 6: 487-490.
- 4- Steinhaus JE., Howland DE., Intravenously administered lidocaine as a supplement to nitrous oxide – thiobarbiturate anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1958, 37: 40-46.
- 5- Himes Rs Jr., Difazio CA., Burney RG., Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and Halothane. *Anesthesiology*. 1997, 47: 437-440.
- 6- Singh H., Vichitvejpaisal P., Gaines GY., et al., Comparative effects of Lidocaine, esmolol and nitroglycerine in modifying the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Journal of clinical Anesthesia* 1995, 7: 5-8.
- 7- Kissin I., Mc Gee T., Hypnotic effect of thiopental lidocaine *Anesthesiology* 1982, 78: 375-377.
- 8- Philips Oc., IV lidocaine as an adjunct of general anesthesia a clinical evaluation, *Anesth and Analg* 1960, 39: 317-323.
- 9- Tversloy M., Ben Shlomo I., Vainshtein M., hypnotic effect of IV. Thiopentone is enhanced by IM administration of either lidocaine or bupivacaine 1997, 78: 375-377.
- 10- Ben Shlomo., Tverskoy M, Fleyshman G., et al., Hypnotic effect of IV propofol is enhanced by IM administration of either lidocaine or bupivacaine 1997, 79: 798-800.

هیپنوتیک لیدوکائین وریدی و تیوپنتال با مقادیر ED50 (Effective Dose %50) در rat بصورت آنتاگونیست می باشد (۷). این در حالی بود که Phillips و همکارانش در سال ۱۹۶۰ متوجه شده بودند تجویز وریدی ۲۵۰ mg لیدوکائین از میزان مورد نیاز تیوپنتال حین القاء بیهوشی ۱۳٪ می کاهد (۸).

در سال ۱۹۹۷، Tverskoy و همکاران با تزریق لیدوکائین (۳ mg/kg) و بوپیواکائین (۱ mg/kg) بصورت عضلانی بترتیب بمیزان ۴۸٪ و ۳۹٪ از میزان مورد نیاز تیوپنتال حین القاء بیهوشی کاستند (۹).

در مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۷، Ben Shlomo و همکارانش با تجویز لیدوکائین عضلانی (۳ mg/kg) حدود ۲۴/۲٪ از مقدار هوشبر پروپوفول حین القاء بیهوشی کاستند (۱۰).

اختلاف موجود در کاهش میزان مصرفی تیوپنتال حین القاء بیهوشی در مواردیکه لیدوکائین بصورت عضلانی یا وریدی تجویز می شود (بترتیب ۳۹٪ و ۱۳٪) می تواند بازتابی از اختلاف فارماکوکینتیکی ناشی از روش تجویز دارو باشد که نقشی تعیین کننده ایفا می نمایند.

در پژوهش حاضر تجویز لیدوکائین عضلانی (۳ mg/kg) بعنوان پیشدارو حدود ۴۲/۵٪ از مقدار تیوپنتال مصرفی حین القاء بیهوشی نسبت به گروه کنترل کاست (بترتیب ۱/۹۲ mg/kg و ۳/۳۴ mg/kg).

اینکه آیا فاکتورهای فارماکوکینتیکی در این اختلاف نقش دارند یا خیر، مستلزم این است که طی مطالعاتی، اثرات لیدوکائین عضلانی و وریدی از نظر تاثیر بر میزان مصرفی تیوپنتال حین القاء بیهوشی و همچنین وضعیت همودینامیک حین لوله گذاری مورد بررسی قرار گیرند.

براساس نتایج مطالعه حاضر مشخص گردید که تجویز عضلانی لیدوکائین از نظر تاثیر بر میزان مصرفی تیوپنتال حین القاء بیهوشی نسبت به گروه مقابل ۴۲/۵٪ می کاهد.

لذا می توان از لیدوکائین عضلانی بعنوان پیشدارو در شرایط بالینی بحرانی مانند CHF، خونریزی شدید و هیپوولمی استفاده نمود.