

## بررسی تأثیر تزریق پیش‌گیرانه‌ی دو دوز ترامادول بر تغییرات ضربان قلب و فشار خون بعد از لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری تراشه و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد

عظیم هنرمند<sup>۱</sup>، محمدرضا صفوی<sup>۱</sup>، بهناز سهرابی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** لارنگوسکوپی (Laryngoscopy) روشی تهاجمی است که با عوارض شدید قلبی - عروقی همراه است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر تزریق دو دوز پیش‌گیرانه از ترامادول بر تغییرات ضربان قلب و فشار خون بعد از لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری داخل تراشه در بیماران جراحی انتخابی بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی که در سال ۱۳۹۴ انجام شد، ۱۸۰ بیمار داوطلب عمل جراحی انتخابی در بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان به صورت تصادفی به سه گروه شاهد و ترامادول (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ترامادول (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. تعداد نبض و فشار خون (سیستول، دیاستول و متوسط فشار شریانی و تنفس) قبل، بلافاصله، ۱، ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از لارنگوسکوپی اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون Repeated measures ANOVA انجام گرفت.

**یافته‌ها:** بین گروه شاهد و ترامادول به میزان ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تفاوت معنی‌داری در فشار خون سیستول و دیاستول و فشار متوسط شریانی مشاهده شد. بین دو گروه از نظر تعداد ضربان قلب نیز تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/05$ ). فراوانی پرفشاری خون، تاکی‌کاردی، کم‌فشاری خون و برادی‌کاردی نیز در گروه ترامادول به میزان ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم کمتر بود.

**نتیجه‌گیری:** تجویز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ترامادول در مقایسه با گروه شاهد باعث ثبات بهتر فشار خون و ضربان قلب بعد از لارنگوسکوپی می‌شود.

**واژگان کلیدی:** ترامادول، لارنگوسکوپی، عوارض قلبی - عروقی

**ارجاع:** هنرمند عظیم، صفوی محمدرضا، سهرابی بهناز. بررسی تأثیر تزریق پیش‌گیرانه‌ی دو دوز ترامادول بر تغییرات ضربان قلب و فشار خون بعد از لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری تراشه و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۵): ۶۳۶-۶۲۹

تجویز اسپری لیدوکائین ۱۰ درصد روی تیغه‌ی حنجره در مقایسه با لیدوکائین وریدی، ثبات بهتری در بیماران از لحاظ فشار خون نشان داده است (۶).

می‌توان رخداد‌های میوکلونوس و تغییرات همودینامیک بعد از لوله‌گذاری راه‌های هوایی را با پیش‌درمانی به وسیله‌ی اوپیوئیدها کاهش داد.

ترامادول هیدروکلرید، همتای ساختاری کدئین می‌باشد که یک داروی ضد درد با ساختار اوپیوئیدی است و آگونیست بسیار ضعیف گیرنده‌ی مو ( $\mu$  یا  $Mu$ ) می‌باشد (۸-۷).

این دارو، مخلوطی از ۲ ترکیب فعال نوری می‌باشد که هر کدام چسبندگی‌های خاصی را به گیرنده‌های خاصی به نمایش می‌گذارند.

### مقدمه

در بیمارانی که لارنگوسکوپی انجام می‌دهند، آسیب به راه‌های هوایی و تراشه‌ها نیز وجود دارد. لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری و عوارض آن شامل افزایش فشار خون و در بعضی بیماران، افزایش ضربان قلب به صورت برگشتی نیز می‌باشد (۱). افراد مسن و بیماران مبتلا به پرفشاری خون، تحت عوارض ناشی از تغییرات همودینامیک ناشی از این عمل می‌باشند که قابل تحمل نمی‌باشد (۲).

گاباپنتین و مهارکننده‌های گیرنده‌های بتا، گشادکننده‌های شریانی و مهارکننده‌های کانال کلسیم (۳)، تجویز سولفات منیزیم (۴) و رژیم‌های پروپوفول میدازولام (۵) برای کنترل عوارض یاد شده مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

بیهوشی عمومی و عدم ابتلا به فشار خون بالا، دیابت، سابقه‌ی انفارکتوس قلبی و یا نارسایی تنفسی از دیگر ویژگی‌های این بیماران است. از دیگر شرایط ورود به مطالعه، موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. قبل از شرکت در مطالعه، رضایت از بیماران گرفته شد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل بیمارانی بود که در آن‌ها لارنگوسکوپ بیش از ۱۵ ثانیه طول کشیده باشد و بیمارانی که به داروی ترامادول آلرژی پیدا کرده باشند و یا عوارضی نظیر تشنج و تنگی نفس در این بیماران دیده شده باشد. در ضمن، هر گونه تغییر در روش انجام بیهوشی و بیمارانی که بیش از یک بار نیاز به تلاش برای لارنگوسکوپ داشتند نیز از مطالعه خارج شدند.

در این مطالعه، میانگین ضربان قلب، میانگین فشار خون سیستول و دیاستول و میانگین فشار متوسط شریانی قبل از القای بیهوشی، درست قبل از لارنگوسکوپ و سپس در زمان‌های ۱، ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری تراشه اندازه‌گیری شدند.

میانگین درصد اشباع اکسیژن خون شریانی قبل از القای بیهوشی، فراوانی تاکی‌کاردی (ضربان قلب بیش از ۱۰۰ بار در دقیقه)، میانگین ضربان قلب، فراوانی افزایش فشار خون سیستول و دیاستول به همراه افزایش فشار خون متوسط شریانی از زمان القای بیهوشی تا ۱۰ دقیقه بعد از لارنگوسکوپ اندازه‌گیری و مقایسه شدند.

داده‌ها برای متغیرهای کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی به صورت تعداد یا درصد ارائه شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (SPSS Inc., Chicago, IL, version 22) بررسی شدند. داده‌های کیفی با استفاده از آزمون  $\chi^2$  و داده‌های کمی با استفاده از آزمون آماری ANOVA (با تصحیح Bonferroni) و آزمون Repeated measures ANOVA بررسی شدند.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه، در مرکز درمانی آیت‌اله کاشانی انجام گردید. تعداد افراد شرکت کننده در این مطالعه، ۱۸۹ نفر بود که از این میان، ۱۰۷ نفر مرد و ۸۲ نفر زن بودند. در این مطالعه، دسته‌بندی افراد به سه گروه مختلف انجام پذیرفت که طی آن گروه‌ها به یک گروه شاهد و دو گروه تجربی شامل (یک گروه با تزریق ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم ترامادول هیدروکلرید و گروه دیگر با تزریق ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ترامادول هیدروکلرید) طبقه‌بندی شدند.

در جدول ۱، متغیرهای دموگرافیک و عمومی بیماران ۳ گروه آمده است. بر اساس جدول ۱، از نظر داده‌های کیفی بین واحدهای مورد مطالعه در گروه شاهد و دو گروه تجربی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0/05$ ).

این دارو واجد اثرات دوگانه‌ی اوپیوئیدی و غیر اوپیوئیدی است (۹) و همچنین، مانع بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین در پایانه‌های عصبی می‌شود (۱۲-۱۰). این دارو در بدن به ماده‌ای به اسم O-Desmethyl tramadol تبدیل می‌شود که تقلید کننده‌ی قوی‌تری نسبت به ترامادول به گیرنده‌های  $\mu$ - اوپیوئیدی می‌باشد.

از این دارو، به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های گلوتامات، تقلید کننده‌ی گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی نوع ۳ و نوع ۱ نیز یاد می‌شود. این دارو، فراهمی زیستی ۷۵ درصدی درون خون و نیمه عمری حدود ۴-۶ ساعت درون بدن دارد. این دارو، کاهش دهنده‌ی گرفتگی‌های عضلانی می‌باشد و در درمان دردهای متوسط تا شدید و دردهای غیر بدخیمی، دردهای نورویپاتی و فیبرومیالژیا نیز استفاده می‌شود (۱۳). این دارو، توانایی رقیق‌سازی خون را نیز دارد و به همین سبب، تداخلات فراوانی با داروی وارفارین دارد (۱۴).

در مطالعاتی که بر روی اثرات ترامادول بر کاهش عوارض ناشی از لارنگوسکوپ انجام شده است، کاهش پاسخ افزایشی ضربان قلب به لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری به صورت معنی‌داری در مقایسه با افرادی که سوپولوران دریافت کرده‌اند، مشاهده شده است.

بر اساس بررسی‌های پژوهشگران، مطالعه‌ای که تأثیر تزریق دو دوز متفاوت ترامادول را در القای بیهوشی با تیوپستال و آتراکوریم را نشان بدهد انجام نشده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر تزریق پیش‌گیرانه دو واحد تزریق ترامادول (۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر تغییرات قلبی-عروقی بعد از لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری تراشه و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد انجام شد.

### روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور با گروه شاهد بود که بعد از اخذ مجوز از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در مرکز پزشکی آیت‌اله کاشانی در طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ انجام شد. در ابتدا، به بیماران شرکت کننده در طرح، روش اجراء، فواید و عوارض داروی ترامادول هیدروکلرید توضیح داده شد و طبق فرم رضایت‌نامه‌ی ضمیمه، رضایت ایشان اخذ گردید. فرم پرسش‌نامه‌ی همه‌ی بیماران و اطلاعات دموگرافیک نیز تکمیل گردید. بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، برای حضور در مطالعه انتخاب شدند و سپس هر یک از ایشان به صورت تصادفی به دو گروه شاهد و گروه درمان تقسیم گردیدند.

شرکت کنندگان در مطالعه شامل ۱۸۰ بیمار در سنین ۶۵-۱۸ سال (در وضعیت گروه ۱ یا ۲ از لحاظ طبقه‌بندی بیماران در سیستم جراحی) بودند. کاندیدا بودن برای عمل جراحی تحت

جدول ۱. متغیرهای دموگرافیک در بیماران سه گروه

متغیر	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	مقدار P
جنسیت (سن)	مرد	۳۸	۳۴	۰/۷۵۶
	زن	۲۵	۲۸	
الویت بندی در جراحی	۱	۴۶	۴۸	۰/۴۸۰
	۲	۱۷	۱۵	
درجه‌ی لارنگوسکوپ	۱	۳۴	۴۲	۰/۶۳۰
	۲	۲۶	۱۹	
	۳	۳	۲	
مدت زمان لارنگوسکوپ (ثانیه)	۷/۵۲ ± ۱/۵۰	۷/۴۰ ± ۱/۶۰	۷/۴۴ ± ۱/۶۰	۰/۹۰۲
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۵۹ ± ۷/۲۰	۶۹/۶۵ ± ۷/۶۰	۶۸/۱۰ ± ۸/۳۰	۰/۱۹۱
قد (سانتی متر)	۱۷۰/۲۲ ± ۹/۹۰	۱۷۱/۶۷ ± ۹/۳۰	۱۶۹/۹۰ ± ۷/۸۰	۰/۵۱۰

گروه ۱: گروه شاهد؛ گروه ۲: گروه ترامادول (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ گروه ۳: گروه ترامادول (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

تفاوت به صورت معنی‌داری دیده نشد ( $P > 0/050$ ). در مورد درصد اشباع اکسیژن شریانی، با استناد به آزمون‌های Repeated measures ANOVA. بین مراحل قبل از القای بیهوشی و لارنگوسکوپ و پس از مداخله در زمان‌های ۱، ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از لارنگوسکوپ تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

به طور کلی، در تمام آزمون‌های یاد شده در مقایسه بین سه گروه در قبل از القای بیهوشی و قبل از لارنگوسکوپ در هیچ یک از متغیرهای پیش‌گفته، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0/050$ ).

گروه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تفاوت معنی‌داری در دقایق بین ۱-۱۰ در مقایسه با سایر گروه‌ها نشان داد ( $P < 0/050$ )، اما بین گروه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه شاهد پس از القای بیهوشی نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

در جدول ۶، فراوانی تاکی‌کاردی، برادی‌کاردی، پرفشاری و کم‌فشاری خون آمده است. مطابق این جدول، بین سه گروه تفاوت معنی‌داری در فراوانی تاکی‌کاردی و پرفشاری خون مشاهده شد ( $P < 0/050$ ). همان‌گونه که از نتایج بر می‌آید، گروه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به سایر گروه‌ها بهتر توانسته است تغییرات فراوانی در

در جدول ۲، تغییرات ضربان قلب در بیماران ۳ گروه در زمان‌های قبل از القا، قبل از لارنگوسکوپ و زمان‌های ۱، ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از لارنگوسکوپ آمده است. مطابق این جدول، میانگین تعداد ضربان قلب با استناد به آزمون Repeated measures ANOVA بین مراحل قبل از القای بیهوشی و قبل از لارنگوسکوپ، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد اما میانگین در زمان‌های ۱، ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از مداخله، تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/050$ ).

در جداول ۳، ۴ و ۵، تغییرات فشار متوسط شریانی و فشار خون سیستول و دیاستول آمده است. بر اساس جدول‌های ۴ و ۵، در میانگین فشار خون سیستول و دیاستول، با استناد به آزمون Repeated measures ANOVA بین مراحل قبل از مداخله یا القای بیهوشی و لارنگوسکوپ تفاوت معنی‌داری دیده نشد ( $P > 0/050$ ).

در گروهی که در آن تزریق ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام شد، در زمان‌های ۱، ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از مداخله، تفاوت معنی‌داری مشاهده گردید ( $P < 0/050$ ). مطابق جدول ۵، در مورد میانگین فشار خون شریانی نیز تفاوت معنی‌داری دیده شده است، اما بین گروه‌های با تزریق ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه شاهد پس از القای بیهوشی،

جدول ۲. تغییرات ضربان قلب در بیماران سه گروه

ضربان قلب (تعداد در دقیقه)	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	مقدار P
قبل از القا	۷۴/۷۱ ± ۸/۲۰	۷۶/۴۱ ± ۸/۱۰	۷۸/۰۸ ± ۹/۰۰	۰/۰۸۵
قبل از لارنگوسکوپ	۸۳/۷۱ ± ۳/۴۰	۸۵/۴۹ ± ۷/۰۰	۸۴/۶۳ ± ۷/۹۰	۰/۲۹۸
دقیقه‌ی ۱	۹۵/۰۵ ± ۳/۲۰	۸۸/۶۰ ± ۳/۳۰	۹۴/۴۰ ± ۶/۱۰	< ۰/۰۰۱
دقیقه‌ی ۳	۹۳/۰۰ ± ۳/۳۰	۸۷/۲۰ ± ۴/۰۰	۹۳/۴۰ ± ۵/۶۰	< ۰/۰۰۱
دقیقه‌ی ۵	۸۷/۵۷ ± ۳/۱۰	۸۲/۸۰ ± ۴/۴۰	۸۷/۹۴ ± ۳/۳۰	< ۰/۰۰۱
دقیقه‌ی ۱۰	۸۰/۴۹ ± ۳/۲۰	۷۶/۳۱ ± ۴/۶۰	۸۱/۷۲ ± ۴/۳۰	< ۰/۰۰۱

گروه ۱: گروه شاهد؛ گروه ۲: گروه ترامادول (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ گروه ۳: گروه ترامادول (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

جدول ۳. تغییرات فشار خون سیستول در بیماران سه گروه

مقدار P	گروه ۳	گروه ۲	گروه ۱	فشار خون سیستول (میلی متر جیوه)
۰/۲۸۹	۱۸/۱۴ ± ۱۰/۳۰	۲۰/۱۶ ± ۱۰/۳۰	۲۱/۵۹ ± ۱۵/۵۰	قبل از القا
۰/۵۶۲	۱۱۸/۷۱ ± ۱۵/۸۰	۱۱۷/۹۱ ± ۱۷/۶۰	۱۲۰/۹۸ ± ۱۶/۳۰	قبل از لارنگوسکوپ
۰/۰۱۱	۱۳۴/۳۰ ± ۱۴/۲۰	۱۲۸/۳۰ ± ۱۴/۲۰	۱۳۳/۹۷ ± ۷/۶۰	دقیقه ۱
۰/۰۰۱	۱۳۰/۲۷ ± ۷/۴۰	۱۲۶/۸۳ ± ۷/۴۰	۱۳۱/۴۷ ± ۶/۹۰	دقیقه ۳
۰/۰۱۳	۱۲۷/۸۵ ± ۷/۲۰	۱۲۴/۶۹ ± ۷/۱۰	۱۲۸/۱۹ ± ۷/۵۰	دقیقه ۵
۰/۰۰۲	۱۲۴/۳۰ ± ۶/۸۰	۱۲۰/۷۹ ± ۶/۶۰	۱۲۴/۶۳ ± ۶/۷۰	دقیقه ۱۰

گروه ۱: گروه شاهد؛ گروه ۲: گروه ترامادول (۱ میلی گرم بر کیلوگرم)؛ گروه ۳: گروه ترامادول (۲ میلی گرم بر کیلوگرم)

نسبت به زمان پایه معنی دار نبود که نشان می دهد تزریق ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ترامادول نسبت به دو گروه دیگر، بهتر توانسته است افزایش ضربان قلب و فشار خون را کنترل کند.

در مقایسه‌ی گروه دریافت کننده‌ی ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ترامادول و گروه شاهد، تفاوت معنی داری وجود نداشت؛ بدین معنی که روند تغییرات در گروه شاهد و گروه ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ترامادول مشابه بوده است.

اوپیوئیدها قبل و حین عمل جراحی به صورت سنتی برای روش های درمانی بیهوشی متعادل به کار می روند. این داروها، به عنوان داروهای تضعیف کننده‌ی سیستم عصبی، آستانه‌ی تحریک عصبها را روی گیرنده‌های قلبی کاهش می دهند. در نتیجه، میزان برون ده قلبی، فشار شریانی و فشار سیستول و دیاستول را کاهش می دهند. بسیاری از مقالات عنوان کرده اند که اوپیوئیدها در کاهش اثرات مربوط به تغییرات همودینامیک بسیار مؤثر هستند (۱۵).

ترامادول، یک مسکن با اثرات مرکزی است که از نظر ساختمانی مشابه با کدئین و مرفین می باشد. این دارو، همانند کدئین در قسمت فنسولی دارای یک استخلاف متبلی است که می تواند توجیهی برای چسبندگی ضعیف آن به گیرنده‌های  $\mu$  باشد.

درصد تاکی کاردی، برادی کاردی، پرفشاری و کم فشاری خون را کنترل کند؛ به طوری که پرفشاری خون و تاکی کاردی در گروه ۲ میلی گرم بر کیلوگرم، فراوانی کمتری نسبت به گروه ۱ میلی گرم بر کیلوگرم داشت.

با توجه به این موارد در گروه ۲ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت معنی داری نسبت به گروه ۱ میلی گرم بر کیلوگرم، تغییرات ناشی از لارنگوسکوپ بر ضربان قلب و فشار خون کنترل شده است.

## بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر تزریق پیش گیرانه‌ی دو دوز ترامادول بر تغییرات ضربان قلب و فشار خون بعد از لارنگوسکوپ و لوله گذاری تراشه در مرکز پزشکی آیتاله کاشانی در سال های ۹۴-۱۳۹۳ بود. در این مطالعه، ۱۸۹ بیمار به روش تصادفی سازی بلوکی به سه گروه تقسیم شدند. سه گروه مورد مطالعه، از نظر مشخصات دموگرافیک و عمومی اختلاف معنی داری نداشتند و اثر مخدوش کننده‌ای از این عوامل در مطالعه دیده نشد.

در گروه دریافت کننده‌ی ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ترامادول، تغییرات ضربان قلب و فشار خون سیستول و دیاستول و فشار متوسط شریانی در زمان های ۱، ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از لارنگوسکوپ

جدول ۴. تغییرات فشار خون دیاستول در بیماران سه گروه

مقدار P	گروه ۳	گروه ۲	گروه ۱	فشار خون دیاستول (میلی متر جیوه)
۰/۴۸۹	۸۰/۱۰ ± ۹/۶۰	۸۰/۸۹ ± ۹/۴۰	۷۸/۸۷ ± ۱۰	قبل از القا
۰/۷۳۰	۷۷/۰۴ ± ۱۱/۸۰	۷۷/۰۳ ± ۱۱/۴۰	۷۵/۶۳ ± ۱۱/۱۰	قبل از لارنگوسکوپ
۰/۰۰۳	۸۳/۷۷ ± ۹/۳۰	۷۸/۸۶ ± ۸/۸۰	۸۳/۵۶ ± ۹/۲۰	دقیقه ۱
۰/۰۰۳	۸۱/۳۳ ± ۹/۷۰	۷۷/۱۶ ± ۹/۳۰	۸۲/۸۹ ± ۹/۵۰	دقیقه ۳
۰/۰۱۳	۸۰/۷۷ ± ۹/۴۰	۷۶/۶۱ ± ۹/۶۰	۸۱/۲۴ ± ۹/۷۰	دقیقه ۵
۰/۰۰۹	۸۱/۳۳ ± ۹/۷۰	۷۶/۵۱ ± ۹/۶۰	۸۰/۸۹ ± ۹/۶۰	دقیقه ۱۰

گروه ۱: گروه شاهد؛ گروه ۲: گروه ترامادول (۱ میلی گرم بر کیلوگرم)؛ گروه ۳: گروه ترامادول (۲ میلی گرم بر کیلوگرم)

جدول ۵. تغییرات فشار متوسط شریانی در بیماران سه گروه

مقدار P	گروه ۳	گروه ۲	گروه ۱	فشار متوسط شریانی (میلی متر جیوه)
۰/۶۲۳	۹۲/۷۸ ± ۶/۸۰	۹۴/۰۱ ± ۶/۶۰	۹۳/۱۱ ± ۸/۵۰	قبل از القا
۰/۹۸۷	۹۰/۹۳ ± ۱۰/۶۰	۹۰/۶۵ ± ۷/۵۰	۹۰/۷۴ ± ۱۰/۶۰	قبل از لارنگوسکوپ
< ۰/۰۰۱	۱۰۰/۶۱ ± ۷/۲۰	۹۶/۰۱ ± ۷/۴۰	۱۰۰/۳۷ ± ۶/۵۰	دقیقه ۱
< ۰/۰۰۱	۹۷/۷۵ ± ۶/۳۰	۹۴/۳۹ ± ۶/۵۰	۹۹/۰۸ ± ۶/۳۰	دقیقه ۳
۰/۰۰۱	۹۶/۴۶ ± ۶/۲۰	۹۲/۶۴ ± ۶/۷۰	۹۶/۵۶ ± ۷/۱۰	دقیقه ۵
۰/۰۰۳	۹۴/۹۹ ± ۷/۱۰	۹۱/۶۰ ± ۶/۶۰	۹۵/۴۷ ± ۶/۸۰	دقیقه ۱۰

گروه ۱: گروه شاهد؛ گروه ۲: گروه ترامادول (۱ میلی گرم بر کیلوگرم)؛ گروه ۳: گروه ترامادول (۲ میلی گرم بر کیلوگرم)

بسیاری از اثرات ضد دردی ترامادول را می توان بر اساس تعامل آن ها با گیرنده های اختصاصی پپتیدهای درون زاد تولید شده در دستگاه عصبی مرکزی و بافت های محیطی توجیه کرد. بسیاری از این پپتیدهای درون زاد شامل بتا اندورفین های تولید شده در جسم سلولی نیز می باشند که پس از تولید در انتهای اعصاب مربوط تجمع می یابند. این دارو، با تأثیر بر نورون های تعدیل کننده درد در مغز میانی و بصل النخاع و لوکوس سرئوس به شکل غیر مستقیم بر مسیر درد اثر می گذارند. این اثر را می توان بر اساس تقویت اثرات مهار کننده نرولی دارو بر روی شاخ خلفی نخاع نیز توجیه نمود (۱۶).

در نواحی پیش سیناپسی، فعال شدن گیرنده های اوپیوئیدی نظیر گیرنده های  $\mu$ ، کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ را می بندد و از آزادسازی ناقل مربوط جلوگیری می کند. این همان اثری است که در داروهای مهار کننده کانال کلسیم بر روی کاهش عوارض ناشی از لارنگوسکوپ دیده شده است.

این دارو با اثر بر ناحیه ی پیش سیناپسی، آزادسازی ناقل های عصبی مانند نوراپی نفرین سروتونین و گلو تامات را مهار می کند و میزان این عصب رسانه ها را افزایش می دهد؛ این یک اثر غیر مستقیم است که در داروی ترامادول بسیار برجسته می باشد.

همان گونه که در سیستم اعصاب مرکزی دیده می شود، دو نوع سیستم سلول عصبی در این قسمت وجود دارد که شامل سیستم های سلسله مراتبی و سیستم های منتشر می باشند. سیستم های سلسله مراتبی، به طور کامل با الگوی محدود شده هستند که طی آن، الیاف میلین دار بزرگ با سرعت هدایت بالا عمل می کنند. مهم ترین ناقل در این قسمت، گلو تامات می باشد. داروهای مؤثر در این قسمت، تحریک فراوانی را ایجاد می کنند. بنا بر این، داروهایی که توانایی محدود کردن این قسمت را داشته باشند، در تضعیف سیستم عصبی نقش دارند.

بعضی از داروهای تضعیف کننده ی سیستم اعصاب مرکزی با اثرات آنتاگونیستی روی عصب رسانه ی اسید گلو تامیک بر روی گیرنده ی N-methyl-D-aspartic acid عمل می کنند. به عنوان مثال، می توان کتامین را از این جمله نام برد.

جدول ۶. فراوانی پرفشاری و کم فشاری خون، تاکی کاردی و

برادی کاردی در بیماران سه گروه

متغیر	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	مقدار P
پرفشاری خون	۱۰ (۱۵/۹)	۳ (۴/۸)	۱۴ (۲۲/۲)	۰/۰۱۸
تاکی کاردی	۱۲ (۱۹/۰)	۴ (۴/۳)	۱۸ (۲۸/۶)	۰/۰۰۵
کم فشاری خون	۲ (۳/۲)	۳ (۴/۸)	۲ (۳/۲)	۰/۸۶۲
برادی کاردی	۱ (۱/۶)	۲ (۳/۲)	۱ (۱/۶)	۰/۷۷۵

گروه ۱: گروه شاهد؛ گروه ۲: گروه ترامادول (۱ میلی گرم بر کیلوگرم)؛ گروه ۳: گروه ترامادول (۲ میلی گرم بر کیلوگرم)

این دارو دارای دو ساختار فعال نوری است که بر خلاف کدئین، اثرات بی دردی آنها به طور غیر مستقیم از طریق راه های مهارتی منوآمینرژیک مرکزی ایجاد می شود.

ترامادول مثبت، باعث مهار برداشت مجدد سروتونین و ترامادول منفی نیز موجب مهار برداشت مجدد اپی نفرین در سطح گیرنده های آلفا دو آدرنرژیک می شود که این عامل، باعث تشدید اثرات مهارتی بر انتقال درد در طناب نخاعی می گردد.

اثرات تکمیلی و هم افزایی بین دو فعال نوری، می تواند کارایی بی دردی و پذیرش بیماران نسبت به این دارو را افزایش دهد. خصوصیات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک ترامادول تا حدودی از پیچیدگی خاصی برخوردار است؛ به طوری که این اثرات هم افزایی، به دلیل اختلاف بین غلظت دارو در پلاسما و در محل اثر آن و تداخل اثر فارماکودینامیک بین دو فعال نوری ترامادول و متابولیت های آن ها می باشد. قدرت بی دردی ترامادول حدود ۰/۱ O-Desmethyl tramadol است.

ترامادول، مقلد ضعیف گیرنده ی اوپیوئیدی است که قدرت تسکین درد دارد. اثرات ضد دردی ترامادول، می تواند دلیلی برای کاهش عوارض جانبی در لارنگوسکوپ تلقی شود. برای بررسی اثرات ضد دردی متابولیت کبیدی این ترکیب (دس متیل ترامادول)، باید بیشتر از ۱۰ دقیقه آزمون های Repeated measures ANOVA انجام گیرد.

تشدید توقف حسی و حرکتی شده است (۲۰).

به عنوان نتیجه گیری کلی در تغییرات ضربان قلب و فشار خون سیستول و دیاستول و فشار متوسط شریانی، اختلاف معنی داری در گروه دریافت کننده ترامادول به میزان ۲ میلی گرم بر کیلوگرم در زمان های بعد از لارنگوسکوپی در مقایسه با دو گروه دیگر وجود دارد. در واقع، تزریق ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ترامادول قبل از القای بیهوشی، به طور قابل توجهی می تواند افزایش فشار خون و ضربان قلب را تا ۱۰ دقیقه بعد از لارنگوسکوپی کنترل کند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دوره دکتری حرفه ای بهنام سهرابی به شماره ۳۹۴۵۴۹ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین وسیله، از پرسنل محترم اتاق عمل مرکز پزشکی آیت اله کاشانی به ویژه سرکار خانم برومند که در جمع آوری داده ها همکاری داشتند، سپاسگزاری می گردد.

ساختارهای شیمیایی ترامادول دارای یک عدد نیتروژن مثبت در ساختار خود هستند که با فاصله ی چند عدد کربن به یک حلقه ی چربی دوست می رسند. این گونه ساختارهای شیمیایی در شیمی، باعث ایجاد اثرات بی حسی موضعی و بلوک هدایت عصبی می شوند؛ این حالت در ساختار لیدوکائین دیده می شود (۱۸-۱۷).

ترامادول، با ساز و کار مشابه اما ضعیف تر از لیدوکائین، موجب توقف هدایت عصبی می گردد که شاید به دلیل تداخل اثر ترامادول با گیرنده های کلسیم باشد. ترامادول مؤثرتر از لیدوکائین، باعث توقف عملکرد کانال پتاسیم می گردد. این خاصیت بی حس کنندگی موضعی ترامادول، می تواند به هنگام تجویز آن همراه با داروهای بی حس کننده در روش های بی حسی، از نقش ویژه ای برخوردار باشد (۱۹).

همان گونه که در مطالعات گذشته دیده شده است، افزودن ترامادول به میپروکائین در توقف اعصاب آگزیلاری، باعث بهبود اثرات بی دردی می شود. همچنین، تجویز ترامادول توأم با لیدوکائین، در توقف اعصاب سوپراکلویکلار (Supraclavicular nerves) موجب

### References

- Splinter WM, Cervenko F. Haemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in geriatric patients: effects of fentanyl, lidocaine and thiopentone. *Can J Anaesth* 1989; 36(4): 370-6.
- Nishikawa K, Omote K, Kawana S, Namiki A. A comparison of hemodynamic changes after endotracheal intubation by using the lightwand device and the laryngoscope in normotensive and hypertensive patients. *Anesth Analg* 2000; 90(5): 1203-7.
- Bruder N, Ortega D, Granthil C. Consequences and prevention methods of hemodynamic changes during laryngoscopy and intratracheal intubation. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11(1): 57-71. [In French].
- Kumar S, Mishra M, Mishra L, Bathla S. Comparative study of the efficacy of IV esmolol, diltiazem and magnesium sulphate in attenuating haemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Indian J Anaesth* 2003; 47(1): 41-4.
- Sonne NM, Clausen TG, Valentin N, Halck S, Munksgaard A. Total intravenous anaesthesia for direct laryngoscopy: propofol infusion compared to thiopentone combined with midazolam and methohexitone infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36(3): 250-4.
- Sitzman BT, Rich GF, Rockwell JJ, Leisure GS, Durieux ME, DiFazio CA. Local anesthetic administration for awake direct laryngoscopy. Are glossopharyngeal nerve blocks superior? *Anesthesiology* 1997; 86(1): 34-40.
- Eggers KA, Power I. Tramadol. *Br J Anaesth* 1995; 74(3): 247-9.
- Reeves RR, Burke RS. Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44(11): 827-36.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(1): 275-85.
- Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(4): 440-1.
- Wang JT, Chung CC, Whitehead RA, Schwarz SK, Ries CR, MacLeod BA. Effects of local tramadol administration on peripheral glutamate-induced nociceptive behaviour in mice. *Can J Anaesth* 2010; 57(7): 659-63.
- Shiga Y, Minami K, Shiraishi M, Uezono Y, Murasaki O, Kaibara M, et al. The inhibitory effects of tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing cloned M(3) receptors. *Anesth Analg* 2002; 95(5): 1269-73, table.
- Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000; 6(5): 250-7.
- Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60(1): 139-76.
- Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90(1): 161-7.
- Sevcik J, Nieber K, Driessen B, Illes P. Effects of the central analgesic tramadol and its main metabolite, O-desmethyltramadol, on rat locus coeruleus

- neurones. *Br J Pharmacol* 1993; 110(1): 169-76.
17. Acalovschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus R. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 92(1): 209-14.
18. Guven M, Mert T, Gunay I. Effects of tramadol on nerve action potentials in rat: comparisons with benzocaine and lidocaine. *Int J Neurosci* 2005; 115(3): 339-49.
19. Minami K, Uezono Y, Ueta Y. Pharmacological aspects of the effects of tramadol on G-protein coupled receptors. *J Pharmacol Sci* 2007; 103(3): 253-60.
20. Kapral S, Gollmann G, Walzl B, Likar R, Sladen RN, Weinstabl C, et al. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 1999; 88(4): 853-6.

Archive of SID

## Evaluation of Prophylactic Injection of Two Doses of Tramadol on Heart Rate and Blood Pressure Changes Compared with Control Group after Laryngoscopy and Intubation

Azim Honarmand<sup>1</sup>, Mohammad Reza Safavi<sup>1</sup>, Behnaz Sohrabi<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Laryngoscopy is an invasive technique which is associated with severe cardiovascular complications. This study compared the effects of two doses of tramadol hydrochloride (2mg/kg, 1mg/kg) on heart rate and blood pressure with control group after laryngoscopy and intubation in elective surgical patients.

**Methods:** In this clinical trial performed in 2015, 180 candidates in Kashani care center, Isfahan, Iran, were randomly divided to control (no drugs were used), tramadol 1mg/kg and tramadol 2mg/kg groups. Heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial blood pressure were recorded immediately before, after, and 1, 3 and 5, 10 min after laryngoscopy. Data were analyzed using SPSS and ANOVA and Tukey post hoc tests.

**Findings:** There were significant differences in systolic, diastolic and mean arterial pressure between control group and two doses of tramadol ( $P < 0.05$ ). Also in heart rate the differences were significant. The incidence of hypertension, tachycardia, hypotension and bradycardia were less in two doses of tramadol.

**Conclusion:** Prescribing 2 mg/kg of tramadol causes more stable blood pressure and heart rate compared with control group.

**Keywords:** Tramadol, Laryngoscopy, Cardiovascular complication

**Citation:** Honarmand A, Safavi MR, Sohrabi B. **Evaluation of Prophylactic Injection of Two Doses of Tramadol on Heart Rate and Blood Pressure Changes Compared with Control Group after Laryngoscopy and Intubation.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(385): 629-36.

1- Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Centre AND Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad Reza Safavi, Email: safavi@med.mui.ac.ir