



## Evaluation of the analgesic effects of two doses of verapamil added to bupivacaine compared with bupivacaine alone in interscalene block

Faramarz Mosaffa, M.D.

Alireza Salimi, M.D.

Afshin Rasti, M.D.

### ABSTRACT

**Background:** Adjuvant drugs have been proposed to be accompanied with local anesthetics to decrease onset of block and increase duration of block and analgesic efficacy. In this study verapamil has been added to bupivacaine to assess its additive analgesic effect in interscalene block.

**Materials and Methods:** In a double blinded descriptive analytical clinical trial 60 patients aged 18-40 years and ASA Class I-II were allocated randomly into three groups. In group (a) block was performed merely with bupivacaine (30cc) and 2cc normal saline. In group (b) block was performed with bupivacaine and 2.5mg verapamil and in group (c) with 30cc bupivacaine and 5mg verapamil. Onset of sensory block, motor block and total analgesia and also blood pressure and heart rate were assessed in all groups. Statistical analytic tests were used for data analysis. SPSS software (version 11.5) was used for analysis.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** Our results clarified that verapamil decreased the onset time of anesthesia, motor block and total analgesia but there were not any statistically difference between adding 2.5 and 5mg verapamil to bupivacaine, ( $p < 0.05$ ). No variation more than 20% from baseline was detected in blood pressure and heart rate among patients who received bupivacaine plus verapamil.

**Conclusion:** It seems that verapamil could be an effective adjuvant for bupivacaine in interscalene block compared with bupivacaine administered alone, as far as the decrease in onset time of analgesia and anesthesia is concerned.

**Key words:** Local anesthetic, Interscalene block, Verapamil, Onset of block.

## مقایسه اثر دو دوز وراپامیل موضعی در بی‌دردی ناشی از بویپواکاین در بلوک اینتراسکالین

دکتر فرامرز مصفا

استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان اختر

دکتر علیرضا سلیمی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم

دکتر افشین راستی

متخصص بیهوشی

## چکیده

سابقه و هدف: استفاده از داروهای مختلف به همراه داروهای بی‌حس کننده موضعی در تکنیک‌های بلوک اعصاب محیطی برای کاهش زمان آغاز بلوک و افزایش طول مدت بلوک و بهبود کیفیت بی‌دردی همواره مورد نظر بوده است.

این مطالعه به منظور بررسی اثرات یکی از داروهای همراه<sup>۱</sup> یعنی وراپامیل در بلوک اینتراسکالان صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این کار آزمایی بالینی دوسویه کور، ۶۰ بیمار کلاس ۱ و ۲ ASA<sup>۲</sup>، کاندیدای جراحی اندام فوقانی در سنین ۴۰-۱۸ سال در سه گروه به صورت تصادفی تقسیم شدند.

بیماران گروه یک ۳۰ سی‌سی بوپیواکائین ۰/۵٪ همراه دو میلی‌لیتر آب مقطر دریافت کردند. به بیماران گروه دو ۳۰ سی‌سی بوپیواکائین ۰/۵٪ همراه با ۲/۵ میلی‌گرم وراپامیل موضعی و ۱ میلی‌لیتر آب مقطر داده شد.

بیماران گروه سه ۳۰ سی‌سی بوپیواکائین ۰/۵٪ همراه با ۵ میلی‌گرم وراپامیل موضعی دریافت کردند. تمامی بلوک‌ها با استفاده از روش اینتراسکالان تغییر یافته<sup>۳</sup> انجام شد.

مدت زمان آغاز بلوک حسی، بلوک حرکتی و آغاز بی‌دردی کامل، همچنین تغییرات فشار خون و تعداد ضربان قلب در بیماران مورد بررسی قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل نتایج از نرم‌افزار SPSS و رسیون ۱۱/۵ استفاده شد و مقادیر  $p < 0/05$  دارای اعتبار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: براساس یافته‌های ما وراپامیل موجب کوتاه شدن زمان آغاز بلوک حرکتی، بلوک حسی و زمان آغاز بی‌دردی کامل می‌شود؛ اما علی‌رغم کوتاه شدن نسبی زمان شروع بلوک در گروه سه، بین گروه‌های دو و سه تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت. تغییرات فشار خون و ضربان قلب در هیچ‌یک از گروه‌ها بیش از ۲۰٪ نبود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تجویز وراپامیل همراه بوپیواکائین در بلوک اینتراسکالان می‌تواند موجب تسریع آغاز بلوک حسی و بلوک حرکتی و در نتیجه افزایش زمان مفید عمل جراحی شود که این، مؤید نقش داروهای بلوک کننده کانال کلسیم در ایجاد بی‌دردی است.

کل واژگان: بلوک اینتراسکالان، وراپامیل، زمان آغاز بلوک حسی و حرکتی، زمان آغاز بی‌دردی کامل

1. adjuvant

2. American Society of Anesthesiologists

3. modified interscalene

جراح فراهم شود.<sup>(۲)</sup>

با عنایت به شناخت نقش یون کلسیم در ایجاد حس درد، استفاده از داروهای بلوک‌کننده کانال کلسیم به عنوان داروی کمکی در ایجاد بی‌دردی مطرح شده است که به عنوان یک گزینه مطرح و جدید در بلوک محیطی و مرکزی قابل بررسی است.

این مطالعه به بررسی اثر وراپامیل بر روی اجزای یک بلوک عصبی محیطی شامل آغاز بلوک حسی، زمان آغاز بلوک حرکتی و زمان آغاز بی‌دردی کامل و همچنین تأثیر آن بر متغیرهای همودینامیک بیماران می‌پردازد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسویه کور بود که به بررسی اثرات دو دوز وراپامیل (۲/۵ میلی‌گرم و ۵ میلی‌گرم) در میزان بی‌دردی داروی بوپیواکاین در بلوک اینتراسکال در جراحی‌های اندام فوقانی پرداخته است.

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

الف: سن بین ۴۰-۱۸ سال،

ب: قرار داشتن در کلاس ۱ یا ۲ ASA و عدم وجود

بیماری‌های همراه،

ج: عمل جراحی غیر اورژانس بازو و آرنج،

د: عدم وجود سابقه اعتیاد به مواد مخدر و هرگونه سوء

مصرف دارو و الکل و عدم دریافت داروهای مسکن و

آرام‌بخش قبل از عمل.

در صورت عدم موفقیت در انجام بلوک یا استفاده از

مسکن یا داروی اضافی حین عمل بیمار از مطالعه خارج

می‌شد.

بیماران واجد شرایط شرکت در مطالعه براساس

شماره انتهایی پرونده به وسیله تکنسین بیهوشی به ۳ گروه

تقسیم می‌شدند و وی داروها را با حجم‌های مساوی

### مقدمه

کنترل درد امروزه بسیار مورد توجه مراکز بهداشتی است و JCAHO در سال ۲۰۰۱ درد را به عنوان ششمین علامت حیاتی معرفی کرده است.<sup>(۱)</sup>

تلاش‌های بسیار برای ایجاد بی‌دردی مؤثر و در عین حال مطمئن و بی‌خطر موجب شده است تا روش‌های مختلفی برای ایجاد بی‌حسی موضعی و دقیق در محل جراحی طراحی شود که هم امکان جراحی فراهم شود و هم از عوارض بیهوشی عمومی و تجویز سیستمیک برخی از داروها پرهیز گردد.

یکی از روش‌های ایجاد بی‌دردی و بی‌حسی و بی‌حرکتی موضعی انجام بلوک‌های اعصاب محیطی است که به دلیل نقش مهم در کاهش درد بعد از عمل و نیز کاهش زمان بهبود بعد از عمل به ویژه در جراحی‌های سرپایی و در عین حال کمتر بودن عوارض جانبی نسبت به بیهوشی عمومی و تحمل راحت‌تر آن از سوی بیمار، امروزه به عنوان یک روش جایگزین برای بیهوشی عمومی مطرح شده است.<sup>(۲)</sup>

شایع‌ترین روش کاربردی بلوک اعصاب محیطی، بلوک شبکه اعصاب براکیال است که در اعمال جراحی شانه، بازو و آرنج با روش اینتراسکال انجام می‌شود. در این روش شانه بیمار می‌تواند در هر وضعیتی قرار گیرد و با توجه به نقاط مشخصه<sup>۱</sup> در دسترس، انجام آن نیز ساده است.<sup>(۱)</sup>

در این روش بسته به مدت مورد انتظار برای عمل از داروهای بی‌حس‌کننده موضعی مختلفی استفاده می‌شود که هر یک دارای عوارض و در عین حال فواید خاصی هستند. به همین دلیل سعی شده است تا با افزودن داروهای دیگر به عنوان داروهای کمکی به داروی بی‌حس‌کننده موضعی موجبات افزایش رضایت بیمار و

1: land marks

تعریف آغاز بلوک حسی: تست سوزن در ناحیه عمل و مقایسه با اندام بلوک شده.

تعریف آغاز بلوک حرکتی: عدم توانایی بیمار در بالابردن یا گشودن<sup>۵</sup> ساعد و دست از ناحیه آرنج و مچ دست، در شرایطی که بازو در حالت عمود بر تخت و شانه و آرنج در حالت ۹۰ درجه فلکسیون<sup>۶</sup> قرار داشتند.

تعریف بی‌دردی کامل: اعلام عدد صفر از جانب بیمار بر اساس جدول امتیازبندی بیانی<sup>۷</sup> درد.

متوسط مدت زمان مورد نیاز برای آغاز بلوک حسی در گروه ۱ (گروه شاهد)  $12/8 \pm 3/41$  دقیقه، در گروه ۲ (گروه بویواکابین همراه ۲/۵ میلی‌گرم وراپامیل)  $9/95 \pm 0/88$  دقیقه و در گروه ۳ (گروه بویواکابین همراه ۵ میلی‌گرم وراپامیل)  $8/83 \pm 0/95$  دقیقه بود. مقایسه زمان‌های مزبور نشان داد که زمان مورد نیاز برای آغاز بلوک حسی در گروه ۱ به صورت معنی‌داری نسبت به گروه‌های ۲ و ۳ بالاتر بود ولی بین گروه‌های ۲ و ۳ علی‌رغم زمان نسبتاً کوتاه‌تر بلوک در گروه ۳ تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت.

متوسط طول مدت آغاز بلوک حرکتی در گروه یک  $20/4 \pm 8/11$  دقیقه و در گروه دو  $11/65 \pm 2/71$  دقیقه و در گروه سه  $9/8 \pm 1/5$  دقیقه بود.

مقایسه زمان‌های مزبور نشان داد که زمان مورد نیاز برای آغاز بلوک حرکتی در گروه ۱ به طور معنی‌داری نسبت به گروه‌های ۲ و ۳ بالاتر بود، اما بین گروه‌های ۲ و ۳ علی‌رغم زمان نسبتاً کوتاه‌تر آغاز بلوک در گروه ۳، تفاوت

آماده کرده و به پزشک تحویل می‌داد.

الف) گروه ۱ (گروه شاهد، تعداد ۲۰ نفر): ۳۰ سی‌سی بویواکابین ۰/۵٪ همراه ۲۰ سی‌سی نرمال سالین.

ب) گروه ۲ (تعداد ۲۰ نفر): ۳۰ سی‌سی بویواکابین ۰/۵٪ همراه ۲/۵ میلی‌گرم وراپامیل موضعی و ۱ سی‌سی نرمال سالین.

ج) گروه ۳ (تعداد ۲۰ نفر): ۳۰ سی‌سی بویواکابین ۰/۵٪ همراه ۵ میلی‌گرم وراپامیل موضعی.

در تمامی بیماران قبل از آغاز بلوک وضعیت فشار خون، ضربان نبض، حس و حرکت اندام مربوطه ثبت می‌شد. برای انجام بلوک از روش پارستزی استفاده می‌شد و بعد از یافتن شیار اینتراسکالین با سوزن، پارستزی ایجاد و سپس دارو در همان ناحیه تزریق می‌شد. در عین حال به علت عدم دسترسی به نرو لوکیترا<sup>۱</sup> استفاده از آن ممکن نبود.

فشار خون و نبض بیمار با استفاده از کاف دستی و پالس اکسی‌متری در طول جراحی کنترل و مقادیر آنها ثبت می‌شد. شدت درد بر اساس نمره‌دهی بیانی<sup>۲</sup> از ۱۰-۰ در بدو ورود بیمار و بعد از گذشت ۱۰ دقیقه بررسی و ثبت می‌شد و سپس از دقیقه دهم تا سی‌ام هر یک دقیقه یک‌بار از بیمار سؤال می‌شد و به این ترتیب زمان آغاز بی‌دردی کامل ثبت می‌گردید. در تمامی موارد زمان آغاز بلوک حسی و حرکتی نیز ثبت می‌شد.

اطلاعات به دست آمده با استفاده از روش آنووا<sup>۳</sup> و پست هوک شیف<sup>۴</sup> مقایسه و در تمامی موارد  $p < 0/05$  دارای اعتبار آماری در نظر گرفته می‌شد.

## یافته‌ها

در مجموع ۶۰ بیمار (۲۰ بیمار در هر یک از ۳ گروه) مورد بررسی قرار گرفتند. مقایسه سنی و جنسی در ۳ گروه بیانگر تفاوت آماری معنی‌دار نبود.

1. nerve locator
2. numerical score
3. ANOVA
4. Scheff's Post Hoc
5. extension
6. flexion
7. numerical score

موجب بروز تغییرات معنی‌دار در شاخص‌های همودینا- میک بیمار نمی‌شود.

عدم استفاده از نرو لوکیتور از جمله محدودیت‌های این مطالعه است.

وراپامیل به عنوان یک داروی بلوک‌کننده کانال‌های کلسیمی شناخته می‌شود اما می‌تواند بر کانال‌های سدیمی نیز مؤثر باشد. چو<sup>۱</sup> در مطالعه خود اشاره کرده است که وراپامیل موجب بلوک کانال‌های آهسته<sup>۲</sup> سدیم - پتاسیم در عضلات عروق و قلب می‌شود. همچنین وراپامیل سبب بلوک کانال‌های سریع<sup>۳</sup> مشابه با فرآیند ایجاد شده در بی‌حسی موضعی می‌گردد.<sup>(۳)</sup> کرایناک و همکاران<sup>۴</sup> برای نخستین بار طی مطالعه‌ای بر روی حیوانات مشخص کردند که وراپامیل موجب مهار کانال‌های سریع به صورت وابسته به دوز شده و موجب تقویت اثر پروکایین به عنوان یک داروی بی‌حس‌کننده موضعی می‌شود<sup>(۴)</sup>، اگرچه این مسأله وابستگی به دوز دارو در بررسی حاضر اثبات نشد که این مورد شاید ناشی از کم بودن تعداد افراد مورد بررسی باشد. وراپامیل می‌تواند موجب طولانی‌تر شدن اثرات بی‌حسی لیدوکائین و تتراکائین اینتراتکال به صورت سینرژیسیم شود. چو و همکاران مشخص کردند که تجویز اپیدورال ترکیب وراپامیل و بوپیواکائین به مصرف کمتر مواد ضد درد بعد از عمل منجر می‌شود<sup>(۳)</sup> اما روبن<sup>۵</sup> طی یک مطالعه عنوان کرد که تجویز وراپامیل همراه ماده بی‌حس‌کننده به صورت تزریق به غلاف شبکه براکیال، سبب افزایش زمان بی‌حسی موضعی شود، اگرچه اثرات تقویتی آن به عنوان ضد درد در ترکیب با مورفین مشخص نشد.<sup>(۵)</sup> بررسی‌های متعددی از سوی

آمار معنی‌داری وجود نداشت.

متوسط مدت آغاز بی‌دردی کامل در گروه یک  $25/1 \pm 5/3$  دقیقه، در گروه دو  $12/75 \pm 3/09$  دقیقه و در گروه سه  $10/5 \pm 1/5$  دقیقه بود. مقایسه زمان‌های مزبور نشان داد که زمان مورد نیاز برای آغاز بی‌دردی کامل در گروه ۱ به صورت معنی‌داری نسبت به گروه‌های ۲ و ۳ بالاتر بود اما بین دو گروه ۲ و ۳ علی‌رغم زمان نسبتاً کوتاه‌تر آغاز بی‌دردی کامل در گروه ۳، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت.

حداکثر تغییرات فشار خون و حداکثر تغییرات نبض برای هر بیمار به صورت درصد مشخص گردید و بر مبنای داده‌های این مطالعه در هیچ‌یک از بیماران تغییرات بیش از ۲۰٪ نسبت به فشار خون و ضربان قلب پایه وجود نداشت.

حداکثر تغییرات فشار خون در گروه یک  $0/09 \pm 0/04$ ، در گروه دو  $0/106 \pm 0/04$  و در گروه سه  $0/11 \pm 0/03$  بود.

مقایسه تغییرات فشار خون با روش آنووا نشان داد که علی‌رغم آنکه تغییرات فشار خون در گروه یک از دیگر گروه‌ها کمتر بود اما تفاوت بین ۳ گروه از نظر آماری معنی‌دار نیست ( $F=1/48$  و  $p=0/236$ ).

حداکثر تغییرات ضربان قلب در گروه I،  $0/04 \pm 0/01$ ، در گروه II،  $0/056 \pm 0/02$  و در گروه III،  $0/06 \pm 0/02$  بود.

## بحث

نتایج مطالعه حاضر روشن کرد که استفاده از وراپامیل همراه بوپیواکائین به صورت مشخصی موجب کوتاه شدن زمان آغاز بلوک حسی، بلوک حرکتی و آغاز بی‌دردی کامل می‌شود، اگرچه تفاوت معنی‌داری بین دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم آن وجود نداشت. همچنین یافته‌های مطالعه ما مشخص کرد که استفاده از وراپامیل با دوزهای مزبور

1. Choe
2. slow
3. fast
4. Krainack et al.
5. Reuben

شروع اثر آن را کوتاه تر می کند.

### نتیجه گیری

این بررسی نشان داد که از وراپامیل می توان به عنوان داروی کمکی با هدف کاهش زمان آغاز بی حسی و بی دردی و طبعاً برای افزایش طول مدت بی حسی مؤثر در جراحی استفاده کرد. در عین حال استفاده از داروی وراپامیل با دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی گرم در بلوک، هیچ عارضه جانبی همودینامیک در بر نداشت و بین اثربخشی دوزهای مزبور تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد.

هاسه گاوا<sup>۱</sup>، میراندا<sup>۲</sup> و کورتا<sup>۳</sup> (۸) منتشر شده اند که روشن کرده اند استفاده از بلوک کننده های کانال کلسیم همراه مواد بی حس کننده موضعی می تواند موجب افزایش اثرات بی دردی آنها شود اگرچه باید یادآور شویم که کورتا از نیفدپین یعنی یکی از ترکیبات دی هیدرو پیریدینی استفاده کرده بود حال آنکه وراپامیل یک ترکیب دی فنیل آلکیلامین است. به طور کلی اثرات این داروها را می توان به اثراتشان روی فیبرهای نوسیسپتر <sup>۴</sup>C منتقل کننده درد و نیز اثرات آنها بر فیبرهای حسی تفکیک کرد. برای مثال ماده P که موجب تحریک فیبرهای C می شود، در عین حال باعث فعالیت گیرنده نوروکینین او در نتیجه یک دیپلاریزاسیون آهسته و طولانی مدت و تشدید جریان کلسیم از طریق کانال های کلسیمی NMDA و فعالیت فسفولیپاز C می شود. فسفولیپاز C موجب تشکیل پیام برهای ثانویه داخل سلولی می شود که به دنبال آن کلسیم از رتیکولوم اندوپلاسمیک آزاد می شود. افزایش کلسیم داخل سلولی به افزایش بیان ژن داینورفین<sup>۵</sup> و ایجاد حساسیت مرکزی از جمله پدیده ویندوپ<sup>۶</sup> و تقویت طولانی تر اثربخشی منجر می شود. به همین دلیل است که سالم بودن کانال کلسیم برای ایجاد پیام دردناک لازم است و از همین رو اختلال در حرکت یون کلسیم موجب تداخل با احساس درد می گردد.<sup>(۵)</sup> در ضمن وراپامیل جزء رده دی فنیل آلکیلامین است که به صورت مخلوط راسمیک تولید می شود و در این مخلوط ایزومر راست گردان وراپامیل دارای اثر مهار کننده کانال های سریع سدیمی و بنابراین بی حسی موضعی است.<sup>(۳)</sup> به همین دلیل ترکیب وراپامیل و بوپیواکاین در بلوک ایتراسکالین موجب افزایش کلی تعداد مولکول های ماده بی حس کننده موضعی در مجاورت عصب می شود. به عبارت دیگر افزایش غلظت ماده بی حس کننده موضعی در محل، موجب افزایش میزان انتشار دارو شده و زمان

1. Hasegawa
2. Miranda
3. Corta
4. nociceptor C
5. Dynorphin
6. windup

## REFERENCES

1. *El Saied; Steyn, M.P., Anserino, J.M. Clonidine prolongs the effect of ropivacaine for axillary brachial plexus block.* Can J Anesthesia 2000 Oct; 47(10): 962-7.
2. *Bouderka, M.A., Al-Harrer, R., Bouaggad, A. Neostigmine added to bupivacaine in axillary plexus block.* Ann Fr Anesthesia and Reanimation 2003 Jan; 22(6): 510-13.
3. *Choe, H., Kim, J.C., Ko, S.H. Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery.* Anesthesia Analgesia 1998 Apr; 86(4):786-90.
4. *Kraynack, B.J., Gintauta, S.J., Lawson, N.W. Effects of verapamil on excitable membranes.* Proc West Pharmacol Soc 1982; 25: 61-8.
5. *Reuben, S.S., Reuben, J.B. Brachial plexus anesthesia with verapamil and / or morphine.* Anesthesia Analgesia 2000 Aug; 9(2): 379-83.
6. *Hasegawa, A.E., Zancy, J. Influence of 3 L-type calcium channel blocker on morphine effects in healthy volunteers.* Anesth Analg 1997; 85: 633-8.
7. *Mirand, H.F., Bustamante, D., Kramer, V., et al. Antinociceptive effects of Ca channel blockers.* Eur J Pharmacol 1992; 217: 137-41.
8. *Corta, F., Bianchi, M., Argento, S. Effect of nifedipine on morphine induced analgesia.* Anesthesia Analgesia 1990; 70: 493-8.