

## Evaluation of the effect of ephedrine on the time of beginning of the effect of cisatracorium

Giti Birashk, M.D.

Alireza Salimi, M.D.

Arash Ostovari, M.D.

### ABSTRACT

**Background:** Aspiration is an important complication of general anesthesia and any delay in intubation could increase this risk. There are a few methods for rapid intubation. In this research we use combination of ephedrine and cisatracorium, in order to reduce onset time of cisatracorium.

**Materials and Methods:** In this randomized double blind controlled clinical trial research, 60 patients were divided in two groups. Blood pressure and pulse rate were measured before induction, 1 min after injection of ephedrine and 1, 3 and 5 mins after intubation. The onset of cisatracorium is measured by nerve stimulator by stimulation of adductorpollicis and TOF.

**Results:** There is no difference between measured blood pressure and pulse rates in two groups ( $p < 0.001$ ). Onset time of cisatracorium for the control group was  $3.86 \pm 0.6$ , and it was  $2.89 \pm 0.6$  for the case group. It shows statistical meaningful difference ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Low dose of ephedrine ( $70 \mu\text{g/kg}$ ) during the induction of general anesthesia could reduce the onset of cisatracorium without any increase in blood pressure or heart rate.

**Key words:** Ephedrine, Onset of muscle relaxant, Cisatracorium



## بررسی تأثیر افدرین روی زمان آغاز اثر سیس آتراکورיום

دکتر گیتی بیراشک

استاد یار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر علیرضا سلیمی

استاد یار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر آرشد استواری

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

## چکیده

سابقه و هدف: طولانی شدن زمان لوله‌گذاری می‌تواند احتمال آسپیراسیون ترشحات معده به داخل ریه را افزایش دهد. برای برخورد با این مشکل راه‌های مختلفی پیشنهاد شده است که هرکدام محدودیت‌ها و مشکلات خاص خود را دارد. این پژوهش برای بررسی تأثیر افدرین روی کاهش زمان آغاز اثر سیس‌آتراکوریوم<sup>۱</sup> انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این پژوهش یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور کنترل شده<sup>۲</sup> است که روی ۶۰ بیمار کاندیدای عمل جراحی الکتیو و نیازمند بیهوشی عمومی در بیمارستان‌های شهید مدرس و لقمان حکیم انجام شده است. افراد به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری شاهد و مورد تقسیم شدند. القاء بیهوشی در هر گروه یکسان بود. ۷۰ میکروگرم / کیلوگرم افدرین برای گروه مورد و به همان میزان آب مقطر به گروه شاهد ۳۰ ثانیه قبل از تزریق تیوپنتال سدیم داده شد. فشار خون و ضربان قلب قبل از عمل جراحی و بلافاصله قبل از القاء بیهوشی، یک دقیقه پس از تزریق افدرین و نیز به فواصل ۱ و ۳ و ۵ دقیقه پس از لوله‌گذاری در هر دو گروه ثبت شد. پایش بلوک عصبی نیز با استفاده از الکترومیوگرام تحریکی<sup>۳</sup> و TOF<sup>۴</sup> در هر دو گروه انجام گردید.

یافته‌ها: در بین دو گروه مورد و شاهد، تفاوت میانگین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و نیز ضربان قلب در مراحل قبل از عمل، بلافاصله قبل از القاء بیهوشی، یک دقیقه پس از تزریق افدرین و نیز به فواصل ۱ و ۳ و ۵ دقیقه پس از لوله‌گذاری نای، از نظر آماری معنادار نبود ( $p < 0/001$ )، اما میانگین زمان آغاز اثر بلوک عصبی عضلانی برای گروه دریافت‌کننده افدرین  $2/89 \pm 0/6$  دقیقه و برای گروه شاهد  $3/86 \pm 0/6$  دقیقه بود. این اختلاف ۵۸/۶ ثانیه‌ای از نظر آماری با اهمیت بود ( $p < 0/001$ ).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که دوز اندک افدرین (۷۰ میکروگرم / کیلوگرم) که در هنگام القاء بیهوشی داده می‌شود قادر به کاهش زمان آغاز اثر<sup>۵</sup> داروی سیس‌آتراکوریوم در حدود ۵۸/۶ ثانیه است و این میزان افدرین تأثیری بر روی فشار خون و ضربان قلب بیماران ندارد.

کل واژگان: افدرین، زمان آغاز اثر، داروی سیس‌آتراکوریوم.

1. cisatracurium
2. randomized double blind controlled clinical trial
3. adductor pollicis
4. Train - of - four
5. onset time

عصبی و عضلانی، ۳) دریافت هرگونه دارویی که نوروماسکولر جانکشن<sup>۴</sup> ایجاد و یا با داروی افدرین تداخل کند، ۹۴ ریسک بالای آسپیراسیون ریوی، ۵) احتمال بروز مشکلات راه هوایی.

بیماران به طور تصادفی از طریق جدول اعداد تصادفی به دو گروه سی نفره تقسیم شدند. پایش الکتروکاردیوگرافی، فشار خون، درصد اشباع اکسیژن خون شریانی و ضربان قلب انجام گرفت. اندازه گیری فشار خون و ضربان قلب قبل از عمل (به عنوان پایه)، بلافاصله قبل از القاء بیهوشی، یک دقیقه پس از تزریق افدرین و نیز به فواصل ۱ و ۳ و ۵ دقیقه پس از لوله گذاری نای انجام و ثبت شد. بروز هرگونه آریتمی نیز در پایش الکترو-کاردیوگرافی ثبت گردید. به عنوان پیش دارو برای تمام بیماران ۱ میلی گرم میدازولام وریدی و ۲ میکروگرم / کیلوگرم فنتانیل وریدی تزریق شد و پس از ۵ دقیقه ۵ میلی گرم / کیلوگرم تیوپنتال سدیم وریدی تزریق گردید. به گروه مورد افدرین با دوز ۷۰ میکروگرم / کیلوگرم، به گروه دوم یا شاهد میزان معادل گروه اول آب مقطر ۳۰ ثانیه قبل از تزریق تیوپنتال سدیم تزریق شد. پس از محو واکنش پلکی و اثبات اینکه تهویه با ماسک ممکن و قابل انجام است داروی سیس آتراکوریوم با دوز ۰/۱۵ میلی گرم / کیلوگرم طی ۵ ثانیه تزریق گردید و پس از ایجاد TOF صفر و تأیید بلوک عصبی عضلانی لوله گذاری توسط متخصص بیهوشی دارای حداقل ۵ سال سابقه کار که نسبت به داروها بی اطلاع بود صورت گرفت. شرایط لوله گذاری تراشه به صورت عالی، خوب، ضعیف و غیر ممکن طبقه بندی می شد و پس از آن بیهوشی با اکسیژن، هالوتان ۰/۷٪ و

## مقدمه

یکی از مشکلات اصلی در بیهوشی تأخیر در لوله گذاری نای و ایجاد آسپیراسیون ترشحات معده به داخل نای و ریه است؛ این مشکل به ویژه در بیماران کاندیدای عمل جراحی اورژانس، بسیار مهم است و می تواند منجر به مرگ و میر و عوارض گردد.

استفاده از روش های متداول محدودیت ها و مشکلاتی به همراه دارد؛ از جمله عوارض ناشی از ساکسینیل کولین<sup>۱</sup> که کاربرد آن را در مواردی مانند سوختگی ها، آسیب عصبی و افزایش فشار داخل چشمی با محدودیت مواجه ساخته است.<sup>(۱۱)</sup> تکنیک پرایمینگ<sup>۲</sup> در عین حال که شروع اثر دارو را سرعت می بخشد می تواند منجر به بروز عوارضی مانند اشکال در تنفس، فقدان واکنش های محافظ راه هوایی و حتی آسپیراسیون ریوی قبل از القاء بیهوشی<sup>(۱۳ و ۱۴)</sup> و یا افزایش مدت بلوک عصبی عضلانی گردد؛<sup>(۸ و ۹ و ۱۰)</sup> بنابراین نیاز به شیوه ای جایگزین در این موارد منطقی است. ترکیب دو داروی مورد مطالعه ممکن است بتواند به عنوان جایگزین برای ساکسینیل کولین در موارد منع مصرف آن به کار رود.

## مواد و روش ها

این پژوهش یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسو کور و کنترل شده است که روی ۶۰ بیمار کاندیدای عمل جراحی الکتیو و نیازمند بیهوشی عمومی در بیمارستان مدرس و لقمان حکیم در سال ۱۳۸۳ انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱) اعمال جراحی غیر اورژانس، ۲) جایگیری بیمار در کلاس ۱ و ۲ ASA، ۳) سن بیماران بین ۲۰ تا ۴۵ سال، ۴) رضایت بیمار برای حضور در مطالعه.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ۱) وجود هرگونه بیماری قلبی و عروقی، ۲) وجود هرگونه بیماری

1. succinylcholine

2. priming

3. American Society of Anesthesiologists

4. neuromuscular junction

در این زمینه انجام شده همسو است (از جمله تحقیقات کیم<sup>۱</sup> و همکاران<sup>(۱۹)</sup>، و سزموک<sup>۲</sup> و همکاران<sup>(۲۰)</sup> و هانس<sup>۳</sup> و همکاران<sup>(۲۱)</sup>. در مطالعه کوراک<sup>(۲۲)</sup> استفاده از افدرین، شروع اثر سیس آتراکوریوم را سریع‌تر نکرد. به نظر می‌رسد دوز بسیار بالای سیس آتراکوریوم (۶ برابر ED<sub>۹۵</sub>) که در این تحقیق به کار رفته خود مدت لازم برای بلوک عصبی عضلانی را کاهش می‌دهد. در تحقیق کوماتسو<sup>(۲۴)</sup> و همکاران تزریق افدرین بر شروع اثر و کرونیوم تأثیری نداشته است؛ لذا نوع شل‌کننده ممکن است بر روی نتایج تحقیق مؤثر باشد.

بلوک عصبی عضلانی در هر فرد بستگی به غلظت شل‌کننده در نوروما سکولر جانکشن دارد و میزان برون‌ده قلبی و جریان خون عضله بر روی غلظت دارو می‌تواند مؤثر باشد. در مورد جریان خون عضله معلوم شده است که زمان آغاز اثر گالامین در مدل‌های تجربی در سگ‌ها به‌طور مستقیم با جریان خون عضله مرتبط است.<sup>(۳)</sup> بلوک سریع‌تر دیافراگم در مقایسه اداکتر پولیسیس نیز ممکن است به دلیل میزان بیشتر جریان خون دیافراگم باشد.<sup>(۲۷)</sup> القاء بیهوشی با اتومیدیت در مقایسه با پروپوفول و تیوپنتال در انسان، شروع اثر و کرونیوم را کوتاه‌تر می‌کند که این می‌تواند به دلیل اثرات کمتر اختلال در شرایط همودینامیک با اتومیدات نسبت به دو داروی دیگر باشد.<sup>(۲۸)</sup> با توجه به موارد فوق، احتمال افزایش برون‌ده قلبی و جریان خون عضله در زمان تجویز افدرین باید منجر به کاهش زمان آغاز اثر گردد. افدرین در دوزهای ۷۰ و ۱۴۰ و ۲۱۰ و ۲۶۰ میکروگرم / کیلوگرم مورد مطالعه قرار گرفته است و نشان داده شده که می‌تواند برون‌ده قلب و

نایتروس اکساید ۵۰٪ ادامه می‌یافت. پایش بلوک عصبی پس از تجویز فنتانیل و از روی دستی که کاتر وریدی نداشت بررسی می‌شد. تحریک TOF در فواصل ۲۰ ثانیه‌ای روی عضله اداکتور پولیسیس بررسی می‌شد. زمان آغاز اثر از زمان پایان تزریق سیس آتراکوریوم تا از بین رفتن اولین توییچ تحریکات TOF محسوب می‌شد.

ثبت زمان آغاز اثر سیس آتراکوریوم و تغییرات همودینامیک توسط دستیار تحقیق که نسبت به داروهای مورد مطالعه بی‌اطلاع بود انجام می‌گرفت. پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود اطلاعات، داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS آنالیز و از روش‌های مان-ویتنی و تی استودنت فرکنسی استفاده شد.

### یافته‌ها

در دو گروه از نظر سن و جنس تفاوت معنی‌دار وجود نداشت. در بین دو گروه مورد و شاهد، تفاوت میانگین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و نیز ضربان قلب در مرحله پایه قبل از القاء بیهوشی، یک دقیقه پس از تزریق دارو و نیز دقیق یک و سه و پنج پس از لوله‌گذاری تراشه از نظر آماری معنادار نبود ( $p < 0/001$ ). میانگین زمان آغاز اثر بلوک عصبی عضلانی برای گروه دریافت‌کننده افدرین  $2/89 \pm 0/6$  دقیقه و برای گروه شاهد  $3/86 \pm 0/6$  دقیقه بود که این اختلاف ۵۸/۶ ثانیه‌ای دارای اهمیت بود ( $p < 0/001$ ). در بررسی به عمل آمده شرایط لوله‌گذاری در هر دو گروه خوب یا عالی ارزیابی گردید و تفاوت معنی‌داری در این مورد به چشم نمی‌خورد.

### بحث

تحقیقاتی که در مورد اثر افدرین در کوتاه کردن اثر شل‌کنندگی سیس آتراکوریوم در دنیا انجام شده‌اند چندان زیاد نیستند. نتایج تحقیق حاضر با اکثر تحقیقات معتبر که

1. Kim
2. Szmuk
3. Hans
4. Korac
5. Komatsu

برون‌ده قلبی با افدرین گزارش شده بود، می‌توان گمان کرد که این متغیرها توسط افدرین افزایش می‌یابند و منجر به کاهش زمان اثر داروی سیس‌آتراکوریوم می‌شوند. البته احتمال اثر مستقیم افدرین روی اتصال نوروماسکولر را نمی‌توان رد کرد.

در عین حال باید این نکته را مد نظر داشت که اثرات افدرین در یک نمونه کوچک (۳۰ نفره) کاملاً سالم بررسی شده است، لذا بسط نتایج تحقیق به کل جامعه بیهوش شونده نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

### نتیجه‌گیری

دوز اندک افدرین قادر است زمان شروع اثر سیس‌آتراکوریوم را کاهش دهد.

جریان خون عضله را افزایش دهد.<sup>(۲۹)</sup> همین‌طور اثبات شده است که مقاومت عروق محیطی و اندکس قلبی پس از تزریق افدرین افزایش می‌یابد.<sup>(۱۹ و ۲۴)</sup> ما برای کاهش احتمال اثر بر روی همودینامیک تصمیم به استفاده از کمترین دوز مؤثر افدرین (۷۰ میکروگرم/کیلوگرم) گرفتیم و داروی سیس‌آتراکوریوم به دلیل آثار قلبی عروقی کمتر انتخاب شد.<sup>(۳)</sup> ما مشاهده کردیم که افدرین با دوز ۷۰ میکروگرم/کیلوگرم زمان آغاز اثر سیس‌آتراکوریوم را حدود ۵۸/۶ ثانیه کاهش می‌دهد و در افراد نسبتاً سالم تغییرات همودینامیک مهمی اتفاق نمی‌افتد. فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق افدرین افزایش مختصری می‌یابد اما این تغییرات از نظر آماری ارزشمند نبود. اگرچه برون‌ده قلبی و یا جریان خون عضله در این مطالعه اندازه‌گیری شد، اما با توجه به مطالعات قبلی که افزایش

### REFERENCES

1. Miller RD. *Anesthesia 2000*; Churchill Livingstone, p:450.
2. Miller RD. *Anesthesia 2000*; Churchill Livingstone, p:449.
3. Miller RD. *Anesthesia 2000*; Churchill Livingstone, p:451.
4. Foldes FF. Rapid trachea intubation with non depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principles: [letter]. Brj. Anaesth. 1984; 56: 666.
5. Schwartz S, Llias W, Lackner F, et al. Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology* 1985; 62: 388-91.
6. Mehta MP, Choy W, Gergis SD, et al. Facilitation of rapid sequence endotracheal intubation with divided doses of non depolarizing NMBDS. *Anesthesiology* 1985;5.
7. Miller RD. *Anesthesia 2000*; Churchill Livingstone, p:427, table.
8. Povik K, Husby P, Gramstad L, et al. Comparison large dose of vecuronium with pancuronium for prolonged neuromuscular blockage. Br J. Anaesth. 1988; 61: 180-5.
9. Ginsburg B, Glass PS, Quill T, et al. Onset and duration of vecuronium with pancuronium for prolonged neuromuscular blockage following high-dose vecuronium administration. *Anesthesiology* 1989; 71: 201-5.
10. Mogavian T, Flannery K, Miller RD. Comparison of rocuronium succinylcholine and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913-8.
- 11.

- Miller RD. **Anesthesia 2005**; Churchill Livingstone, p:489-91.  
12.
- Miller RD. **Anesthesia 2005**; Churchill Livingstone, p:514.  
13.
- Musich J, Walts LF. **Pulmonary aspiration after a priming dose of vecuronium**. *Anesthesiology* 1986; 64: 517-9.  
14.
- Jones RM. **The priming principle: how dose it work and should we be using it?** *Br J. Anaesth.* 1998; 63: 1-3.  
15.
- Miller RD. **Anesthesia 2000**; Churchill Livingstone, p:434.  
16.
- Miller RD. **Anesthesia 2005**; Churchill Livingstone, p:504.  
17.
- Miller RD. **Anesthesia 2005**; Churchill Livingstone, p:92.  
18.
- Munoz HR, Gonzalez AG, Dagnino JA, et al. **The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium**. *Anesth Analg.* 1997; 85: 437-40.  
19.
- Kyo S, Mi A, et al. **The dose effect of ephedrine on the onset time of vecuronium**. *Anesth Analg.* 2003; 96: 1042-6.  
20.
- Szmuk HR, Ezri T, Chelly J. **The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine**. *Anesth Analg* 2000; 90: 1217-9.  
21.
- Albert F, Hans P, et al. **Effects of ephedrine on the onset time of neuromuscular block and intubating conditions after cisatracurium: preliminary results**. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2000; 51(3) : 167-71.  
22.
- Kovac AL. **Lack of effect of ephedrine on onset time of cisatracurium of endotracheal intubation.[abstract]**. Pub Med.  
23.
- Tan CH, Onisong MK, Chiu WK. **The influence of induction technique on intubating condition 1 min after rocuronium administration: a comparison of a propofol-ephedrine combination and propofol**. *Anesthesia* 2002; 57(3): 223-6.  
24.
- Komatsu R, Nagata O, et al. **Ephedrine fail to accelerate the onset of neuromuscular block by vecuronium**. *Anesth Analg* 2003; 97: 480-3.  
25.
- Harrison GA, Juus F. **Effect of circulation time on the neuromuscular action of suxamethonium**. *Anaesth Intensive Care* 1972; 1: 33-40.  
26.
- Goat VA, Yeung ML, Blakeney C, Feldman SA. **The effect of the blood flow upon the activity of gallamine triethiodide**. *Br J Anaesth* 1976; 48: 69-73.  
27.
- Donati F. **Onset of action of relaxants**. *Can J Anaesth* 1988; 35: 552-8.  
28.
- Gill RS, Scot RPF. **Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block**. *Br J Anaesth* 1992; 444-6.  
29.
- El-Beheiry H, Kim J, Milne B, Seegobin R. **Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid-sequence intubation**. *Can J Anaesth* 1995; 42: 875-8.  
30.
- Gamlin F, Vucevich M, Winslow L, Berridge J. **The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine**. *Anaesthesia* 1996; 51: 488-91.