

# بررسی تأثیر اختلال خواب بر میزان مصرف داروی مخدر در حین انجام

بی‌هوشی عمومی

دکتر الهام معماری

استادیار گروه بی‌هوشی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

دکتر علیرضا میرخشتی<sup>۱</sup>

استادیار گروه بی‌هوشی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

دکتر مینا ویشته

دستیار گروه بی‌هوشی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

## Evaluating the Effect of Sleep Disorders on Opioid Consumption during General Anesthesia

Elham Memary, MD

Alireza Mirkheshti, MD

Mina Vishteh, MD

### ABSTRACT

**Introduction:** This study was performed with the aim of comparing the dosage of opioid consumption for induction and maintenance of anesthesia in people with and without sleep disorder.

**Materials and methods:** In this cohort study for patients who candidate for cataract surgery, Pittsburgh sleep quality questionnaire was completed and based on the results, patients were divided into 2 groups of normal, and sleep disorder. The same protocol was used for induction and maintenance of anesthesia in all patients. Total dose of fentanyl consumption was calculated and recorded.

**Results:** 70 patients with the mean age of  $63.8 \pm 10.7$  years were entered (67.1% female). Demographic and baseline characteristics of the patients were not significantly different between normal and sleep disorder groups. Fentanyl consumption for induction and maintenance of anesthesia were lower in the sleep disorder group compared to the normal group, but the difference was not statistically significant ( $p < 0.070$ ).

**Conclusion:** Based on the findings of this study, it seems that although patients with sleep disorders need a lower dose of opioids for induction and maintenance of anesthesia during surgery, compared to those who are normal in this regard, the difference is not statistically significant.

**Keywords:** Sleep wake disorders; anesthesia; fentanyl; substance-related disorders

### چکیده

**مقدمه:** مطالعه حاضر با هدف مقایسه میزان مخدر مصرفی حین القاء و نگهداری بی‌هوشی در افراد دچار اختلال خواب با افراد نرمال طراحی و انجام گرفته است.

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤول: [drmirkheshti@gmail.com](mailto:drmirkheshti@gmail.com)



**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کوهورت برای بیماران کاندید انجام جراحی کاتاراکت پرسشنامه کیفیت خواب پترزبورگ تکمیل گردید و بر اساس آن، بیماران به ۲ گروه نرمال و مبتلا به اختلال خواب تقسیم شدند. روش القاء و حفظ بیهوشی در تمام بیماران با یک پروتکل واحد انجام گرفت. میزان کلی مصرف فنتانیل در طول انجام جراحی محاسبه و ثبت شد.

**یافته‌ها:** تعداد ۷۰ بیمار با میانگین سنی  $63/8 \pm 10/7$  وارد مطالعه شدند (۶۷/۱ درصد زن). متغیرهای دموگرافیک و پایه بیماران در دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. میزان فنتانیل مصرفی برای القاء و حفظ بیهوشی در گروه دچار اختلال خواب در مقایسه با گروه نرمال کمتر بود ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P < 0/070$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر به نظر می‌رسد با اینکه میزان نیاز به داروهای مخدر جهت القاء و حفظ بیهوشی در بیماران دچار اختلال خواب در مقایسه با بیمارانی که دچار این عارضه نیستند کمتر است، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست.

**کل واژگان:** اختلال خواب؛ بیهوشی؛ فنتانیل؛ سوء مصرف مواد

## مقدمه

بیهوشی وضعیتی است که از لحاظ ظاهری شباهت زیادی به خواب دارد. بنابراین گاهی اصطلاح به خواب رفتن برای بیهوشی عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرد. بیهوشی و خواب، صفات و خصوصیات نوروبیولوژیک مشابهی دارند و مطالعات قبلی ارتباطی قوی بین خواب و بیهوشی نشان می‌دهند (۶، ۷). گزارش شده است که محرومیت از خواب زمان لازم برای القاء بیهوشی را کاهش داده و باعث تشدید اثر هوشبرها و همچنین تأخیر در بیدار شدن از بیهوشی می‌شود (۸، ۹). اگرچه از جهت الکتروانسفالوگرام بیهوشی با آنچه حین خواب اتفاق می‌افتد، متفاوت است، اما بیهوشی از طریق افزایش فعالیت مناطق مغزی مهم مسؤول برای حفظ خواب اعمال اثر می‌کند (۱۰، ۱۱). اختلالات خواب ممکن است ثانویه به وابستگی و یا قطع دارو و یا مواد مخدر پدید بیاید و از طرفی نیز خود می‌تواند علت و انگیزه‌ای برای سوء مصرف مواد باشد. تحقیقات نشان می‌دهند که افراد وابسته به مصرف مواد ۵ تا ۱۰ برابر بیشتر از افراد عادی به اختلالات خواب دچار می‌شوند. داروهای مخدر بخشی از داروهای مورد

خواب یکی از نیازهای اساسی و اصلی هر انسان است. خواب طبیعی به صورت حالت منظم، تکرار شونده و به آسانی برگشت‌پذیر تعریف می‌شود که با بی‌حرکتی نسبی و بالارفتن قابل توجه آستانه واکنش به محرک‌های خارجی در مقایسه با حالت بیداری مشخص می‌گردد. با توجه به تعریف فوق، اختلال خواب به مواردی گفته می‌شود که فرد یکی از ویژگی‌های فوق را در خواب نشان نداده و به نحوی وضعیت منظم و آستانه واکنش او دچار به هم خوردگی شده باشد. در واقع ناهنجاری‌های خواب به صورت اختلالاتی در کمیت و یا کیفیت خواب هستند که منجر به اختلال در کارکرد روزانه اشخاص می‌شوند (۱). اختلال خواب در جنسیت زن، وجود اختلال طبی و روانی، سن بالا و سوء مصرف مواد شیوع بیشتری دارد. با توجه به شیوع ۴۲-۱۵ درصد اختلال خواب در جمعیت عمومی و اهمیت خواب در حفظ سلامت جسمی و روانی انسان، مطالعات زیادی درباره ماهیت خواب، اختلالات و بهبود کیفیت آن صورت گرفته است (۲-۵).

استفاده حین انجام بیهوشی هستند. با توجه به موارد مذکور در مورد ارتباط خواب و بیهوشی، شیوع قابل توجه اختلال خواب در جامعه عمومی و با توجه به اینکه تاکنون مطالعات چندانی در مورد اختلال خواب و نیاز به مخدر مصرفی حین القاء و نگهداری بیهوشی انجام نشده است، بر آن شدیم تا میزان مخدر مصرفی حین القاء و نگهداری بیهوشی را در افراد دچار اختلال خواب با افراد بدون اختلال خواب مقایسه نماییم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت (هم‌گروهی) در دپارتمان بیهوشی و اتاق عمل بیمارستان امام حسین، تهران، ایران در طول سال ۱۳۹۴ انجام گرفت. نمونه‌گیری به شیوه در دسترس انجام گرفته و بیماران کاندید جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی عمومی با کلاس ASA یک یا دو و کاندید جراحی الکتیو کاتاراکت که بر اساس کیفیت خواب پترزبورگ در گروه کمتر مطالعه شدند. سابقه بیماری طبی زمینه‌ای شدید که کلاس ASA بیمار را به بیشتر از دو افزایش می‌داد، سابقه بیماری روانی همراه مثل افسردگی، دو قطبی، سایکوز (سابقه مصرف داروهای روانی)، بیماران مبتلا به اختلالات اضطرابی، طول مدت انجام جراحی بیشتر از ۳ ساعت و سابقه اعتیاد به مواد مخدر معیارهای خروج از مطالعه بودند. کلیه اطلاعات با استفاده از فرم‌های اطلاعاتی از پیش آماده شده که توسط رزیدنت بیهوشی تکمیل و اطلاعات دموگرافیک و فیزیولوژیک بیماران ثبت گردید.

بعد از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و اخذ رضایت آگاهانه کتبی از بیمار مبنی بر شرکت در مطالعه، ابتدا برای تمام بیماران پرسشنامه کیفیت خواب پترزبورگ تکمیل گردید. سپس براساس اندکس مذکور، بیماران به ۲ گروه با امتیاز کمتر و بیشتر از ۵ تقسیم شدند. سپس تمام بیماران تحت پایش اندکس BIS قرار گرفتند و BIS بدو ورود آنها ثبت شد. روش بیهوشی برای تمام

بیماران یکسان و شامل ۰,۰۲ میلی‌گرم / کیلوگرم میدازولام و ۲ میکروگرم / کیلوگرم فنتانیل بود. بعد از ۵ دقیقه از تجویز داروهای پرمدیکشن فوق BIS بیمار ثبت شد و القاء بیهوشی با تجویز ۲,۵ میلی‌گرم / کیلوگرم برای رسیدن به BIS معادل  $5 \pm 5$  آغاز شد. در BIS:50 برای بیماران تجویز شل‌کننده آتراکوریوم ۰,۵ میلی‌گر / کیلوگرم صورت گرفت و بیماران به مدت ۳ دقیقه تحت تهویه با ماسک و بگ قرار گرفتند. در صورتی که در پایان ۳ دقیقه هنوز BIS:50±5 می‌بود، LMA صورت می‌گرفت. طی بیهوشی بیماران تحت انفوزیون پروپوفول با دوز ۱۵۰-۵۰ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه با هدف حفظ BIS:50±5 قرار گرفتند. اندکس BIS هر ۱۰ دقیقه چک شد و در صورتی که در مقادیر کمتر از ۴۰ می‌بود میزان داروی بیهوشی ۲۰٪ کاهش می‌یافت. در مقادیر BIS بالای ۶۰، پروپوفول به صورت تیتره تجویز شد تا به BIS هدف برسد. فشار خون در فواصل هر ۵ دقیقه چک شد و در صورتی که افزایش فشار خون به میزان بالاتر از ۲۰ درصد از میانگین فشار شریانی گزارش می‌شد، علی‌رغم عمق مناسب بیهوشی، به میزان ۱ میلی‌گرم / کیلوگرم فنتانیل به بیمار تجویز می‌شد. در صورت عدم پاسخ مناسب دوز فوق بعد از ۱۰ دقیقه مجدداً تکرار می‌گردید. میزان کلی مصرف فنتانیل یک ساعت بعد از شروع جراحی و همچنین در انتهای عمل در هر دو گروه محاسبه و ثبت شد.

برای تحلیل متغیرها از نرم‌افزار آماری SPSS 21 استفاده شد. تمامی متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) بیان شده است. نرمال بودن متغیرهای کمی، به وسیله آزمون کولموگروف اسمیرنوف و نمودارهای جعبه‌ای مورد بررسی قرار گرفتند. برای مقایسه متغیرهای کمی در صورت نرمال بودن متغیر از آزمون استیودنت تی - تست<sup>۲</sup> و در غیر این صورت

<sup>2</sup>. Student's t-test

از آزمون من - ویتنی<sup>۳</sup> استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و در صورت لزوم آزمون دقیق فیشر استفاده گردید. تمامی آزمون‌های آماری به صورت دو دامنه و در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

### یافته‌ها

تعداد ۷۰ بیمار با میانگین سنی  $63/8 \pm 10/7$  وارد مطالعه شدند که از این بین ۴۷ نفر (۶۷/۱ درصد) زن بودند. متغیرهای دموگرافیک و پایه بیماران به تفکیک دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده‌اند که هیچ‌یک تفاوت معنی‌داری نداشتند.

در این مطالعه میزان مصرف فنتانیل در دو گروه با یکدیگر مقایسه شده است و نتایج حاصل در جدول ۲ و شکل ۱ نشان داده شده‌اند. بنا بر نتایج حاصل، در مدت زمان یک ساعت بعد از شروع عمل جراحی و همچنین مجموع دوز مورد استفاده در تمام طول مدت انجام جراحی برای القاء و حفظ بیهوشی در گروه دچار اختلال خواب در مقایسه با گروه نرمال کمتر بود ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت.

### بحث

میزان مصرف داروی مخدر حین القاء و نگهداری بیهوشی در افراد دچار اختلال خواب در مقایسه با افراد بدون این اختلال در مطالعه حاضر کمتر بود هرچند این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود.

برای القاء بیهوشی عمومی و حفظ آن در زمان انجام جراحی داروهای مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرند. داروهای مخدر و به خصوص فنتانیل از جمله این عوامل محسوب می‌شوند که به فراوانی بدین منظور کاربرد دارند. این عوامل جهت اعمال بی‌دردی و همچنین داروی کمکی در حفظ بیهوشی مورد استفاده واقع می‌شوند. مخدرها با اثر بر

گیرنده‌های مو، کا و سیگما در قسمت‌های مختلف مغز نظیر گانگلیوم بازال، هسته آمیگدال، طناب نخاعی و چند قسمت دیگر ضمن مهار مسیرهای عصبی مسؤول انتقال و درک درد در حفظ بیهوشی نقش خود را اعمال می‌نمایند (۱۲-۱۵). همچنین مخدرها به دلیل دارا بودن خاصیت آنتی‌کولینرژیک مانع از بیدار شدن می‌شوند (۱۶). تأثیر مخدرها بر کورتکس مغز و سیستم لیمبیک نیز موجب اختلال در بیدار شدن می‌گردد (۱۷). با تمام این اوصاف نمی‌توان با اطمینان از داروهای مخدر به تنهایی برای اعمال و حفظ بیهوشی استفاده نمود و نقش آنها همچنان به عنوان عامل کمکی و جانبی در نظر گرفته می‌شوند.

مرور منابع موجود مطرح می‌نماید که میزان بروز موارد اختلال خواب در افرادی که به سوء مصرف مواد عادت دارند بیشتر است و این مهم با بررسی الکتروانسفالوگرافی این افراد در حین خواب نمایان شده است (۱۸). همچنین گزارش شده که در افراد معتاد به مواد مخدر میزان استفاده از داروهای خانواده بنزودیازپین به وضوح بیشتر بوده و خود این عامل نیز کنترل و درمان اختلالات خواب این افراد را با مشکل مواجه می‌نماید (۱۹). در مقابل بعضی از محققان بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعات گذشته‌نگر گزارش کرده‌اند که مخدرها می‌توانند باعث بهبود کمیت و کیفیت خواب شده و در رفع اختلالات خواب مؤثر باشند. ولی از طرفی استفاده از مخدرها در افراد سالم موجب بروز تغییرات در ساختار خواب می‌گردد (۲۰، ۲۱).

با توجه به مطالب فوق به نظر می‌آید که ارتباط اپیوم و اختلالات خواب بسیار پیچیده باشد و درک آن قطعاً نیازمند مطالعات گسترده‌تری است (۲۲). شاید بتوان این فرضیه را مطرح کرد که افراد دچار اختلال خواب در حین بیهوشی نیاز به میزان کمتری از داروهای مخدر داشته باشند ولی اگر این اختلال ناشی از سوء مصرف مواد باشد، شاید عکس این فرضیه صدق نماید.

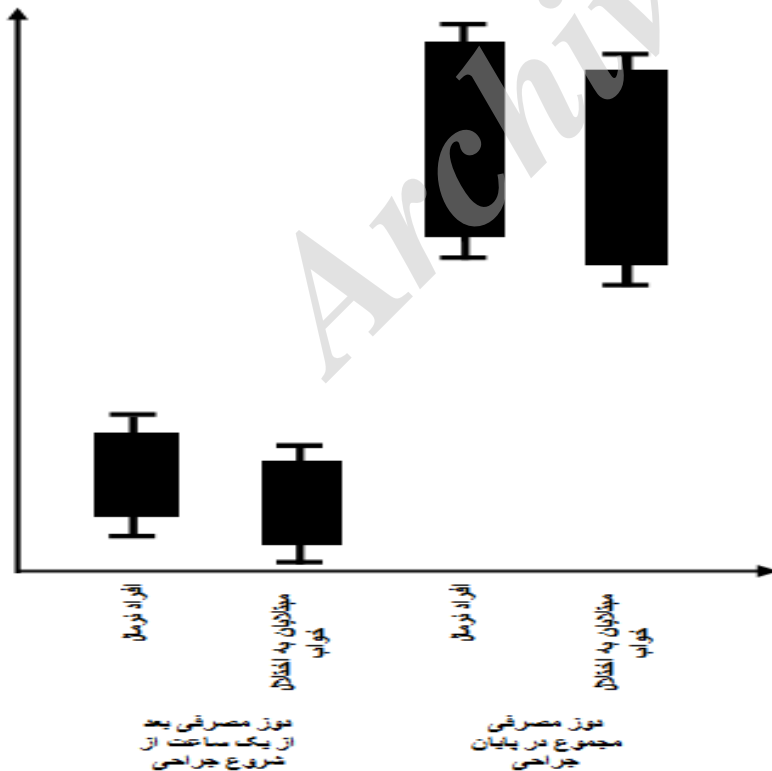
<sup>3</sup>. Mann-Whitney

جدول ۱: متغیرهای دموگرافیک و پایه بیماران مورد مطالعه

متغیر	گروه نرمال	گروه دچار اختلال خواب	P-value
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۶۲/۹ $\pm$ ۱۱/۲	۶۴/۸ $\pm$ ۱۰/۲	۰/۴۶۶
فراوانی جنسی (تعداد (درصد))			
زن	۲۳ (۶۵/۷)	۲۴ (۶۸/۶)	۰/۷۹۹
مرد	۱۲ (۳۴/۳)	۱۱ (۳۱/۴)	
وزن (کیلوگرم)	۶۶/۴ $\pm$ ۹/۹	۶۹/۰ $\pm$ ۱۱/۳	۰/۳۰۳
طول مدت جراحی (ساعت)	۵۳/۰ $\pm$ ۱۵/۱	۵۵/۱ $\pm$ ۱۸/۱	۰/۹۰۵

جدول ۲: میزان مصرف فنتانیل برای القاء و حفظ بیهوشی در بیماران مورد مطالعه به تفکیک ابتلاء یا عدم ابتلاء به اختلال خواب بر حسب میکروگرم

متغیر	گروه نرمال	گروه دچار اختلال خواب	P-value
دوز مصرفی یک ساعت بعد از شروع جراحی	۱۴/۳ $\pm$ ۴/۲	۱۱/۹ $\pm$ ۲/۸	۰/۶۴۵
دوز مجموع	۱۱۵/۷ $\pm$ ۳۳/۳	۱۰۱/۴ $\pm$ ۳۵/۳	۰/۰۷۰



شکل ۱: نمودار مقایسه میزان مصرف داروی مخدر (فنتانیل) برای القاء و حفظ بیهوشی در بیماران دچار اختلال خواب و نرمال



تقدیر و تشکر: از کلیه پرسنل دپارتمان بیهوشی و اتاق عمل جراحی چشم بیمارستان امام حسین کمال تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

سهم نویسندگان: تمامی نویسندگان شرایط لازم نویسندگی بر اساس استانداردهای پیشنهادی کمیته بین‌المللی ویراستاران مجلات پزشکی را دارا هستند.

تضاد منافع: بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع مالی: هیچ‌گونه کمک مالی برای انجام این پروژه دریافت نشده است.

طراحی و اجراء مطالعات با در نظر گرفتن متغیرهای زمینه‌ای متعدد نظیر سن، جنس، نوع اختلال خواب جامعه آماری مورد مطالعه و از همه مهم‌تر سابقه سوء مصرف مواد مخدر برای پاسخ به این ابهامات همچنان ضروری می‌نماید. مطالعه حاضر با اشاره مختصر به این موضوع، ضمن مطرح کردن این فرضیات می‌تواند راهگشای مطالعات آتی محسوب گردد.

### نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر به نظر می‌رسد با اینکه میزان نیاز به داروهای مخدر برای القاء و حفظ بیهوشی در طول مدت انجام جراحی در بیماران دچار اختلال خواب در مقایسه با بیمارانی که دچار این عارضه نیستند کمتر است، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست.

### REFERENCES

1. Brown FC, Buboltz Jr WC, Soper B. Relationship of sleep hygiene awareness, sleep hygiene practices, and sleep quality in university students. *Behavioral medicine*. 2002;28(1):33-8.
2. Petrov ME, Lichstein KL, Baldwin CM. Prevalence of sleep disorders by sex and ethnicity among older adolescents and emerging adults: relations to daytime functioning, working memory and mental health. *Journal of adolescence*. 2014; 37(5):587-97.
3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):310-8.
4. Ohayon M, Mahowald M, Dauvilliers Y, Krystal A, Leger D. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the US adult general population. *Neurology*. 2012;78(20):1583-9.
5. Ohayon MM, Guilleminault C. Epidemiology of sleep disorders. *Sleep: A Comprehensive Handbook*. 2006:73.
6. Mashour GA, Pal D. Interfaces of sleep and anesthesia. *Anesthesiology clinics*. 2012;30(2):385-98.
7. Tung A, Mendelson WB. Anesthesia and sleep. *Sleep medicine reviews*. 2004; 8(3):213-25.
8. Schwartz RS, Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(27):2638-50.
9. Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR. Anesthesia, sleep, and upper airway collapsibility. *Anesthesiology clinics*. 2010;28(3):443-55.
10. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science*. 2008;322(5903):876-80.
11. Lissek T, Obenhaus HA, Ditzel DA, Nagai T, Miyawaki A, Sprengel R, et al. General Anesthetic Conditions Induce Network Synchrony and Disrupt Sensory Processing in the Cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016;10:1-14.
12. Burn D, Rinne J, Quinn N, Lees A, Marsden C, Brooks D. Striatal opioid receptor binding in Parkinson's disease, striatonigral degeneration and Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Brain*. 1995;118(4):951-8.

13. Dowlatshahi P, Yaksh TL. Differential Effects of Two Intraventricularly Injected alpha2 Agonists, ST-91 and Dexmedetomidine, on Electroencephalogram, Feeding, and Electromyogram. *Anesthesia & Analgesia*. 1997;84(1):133-8.
14. Epstein FH, Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(25):1685-90.
15. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in neurobiology*. 2002;66(6):355-474.
16. Lydic R, Baghdoyan HA. Sleep, anesthesiology, and the neurobiology of arousal state control. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;103(6):1268-95.
17. Becerra L, Harter K, Gonzalez RG, Borsook D. Functional magnetic resonance imaging measures of the effects of morphine on central nervous system circuitry in opioid-naive healthy volunteers. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;103(1):208-16.
18. Hatzinger M, Kocher R, Hemmeter U, Ladewig D, Holsboer-Trachsler E. [Sleep and addiction]. *Praxis*. 1995 Apr 11;84(15):450-3. PubMed PMID: 7732246. Epub 1995/04/11. Schlaf und Sucht. ger.
19. Sivolap I. [The treatment of sleep disorders in opioid addicts]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova/Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiatrov*. 2001;102(8):18-21.
20. Panagiotou I, Mystakidou K. Non-analgesic effects of opioids: opioids' effects on sleep (including sleep apnea). *Current pharmaceutical design*. 2012;18(37):6025-33.
21. Dimsdale JE, Norman D, DeJardin D, Wallace MS. The effect of opioids on sleep architecture. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(1):33-6.
22. Cheattle MD, Webster LR. Opioid Therapy and Sleep Disorders: Risks and Mitigation Strategies. *Pain Medicine*. 2015;16(S1):S22-S6.

