

# مقایسه اثرات دکسمدتومیدین و منیزیوم سولفات وریدی بر میزان مصرف مواد مخدر در اعمال جراحی تحت بی حسی اسپینال در بیماران با سوء مصرف

## مواد مخدر

دکتر علیرضا جعفری

دانشیار بخش بیهوشی بیمارستان شهید لبافی نژاد، دانشگاه شهید بهشتی

دکتر همایون آقامحمدی<sup>۱</sup>

دانشیار بخش بیهوشی بیمارستان شهید لبافی نژاد، دانشگاه شهید بهشتی

دکتر محمدرضا کامران منش

دانشیار بخش بیهوشی بیمارستان شهید لبافی نژاد، دانشگاه شهید بهشتی

دکتر نفیسه شعبانی مفرد

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

## The effect of Magnesium Sulphate vs Dexmedetomidine on opioid consumption in opium abusers undergoing surgery with spinal anesthesia

Alireza Jafari, MD

Houmayoon Aghamohammadi, MD

Mohammad-Reza Kamran-Manesh, MD

Nafise Shabani Mofrad, MD

### ABSTRACT

**Introduction:** chronic opioid abuse might be led to poor pain control and need of high dose of analgesic drug in postop surgery. The research has been demonstrated that duration of spinal anesthesia is lower in opium abusers than other patients therefore it might result in more demand for pain killers, morbidity and hospital stay. As we know Dexmedetomidine and Magnesium Sulphate have been the medicines used to control pain; in this study the probable effect of IV injection of these 2 medicines on opium consumers who had been under spinal anesthesia has been assessed intraop and postop surgery.

**Materials and methods:** In clinical trial, 150 male opium abusers (ASA class 1, 2) after matching features were randomly allocated in three groups (A: Dexmedetomidine, B: Magnesium Sulphate, C: Control). The percentage of first time pain killer requests of the patients in need of Intraop fentanyl, in the recovery room and complication were compared within three groups.

**Findings:** Results show that percentage of the Patients in need of Intraop fentanyl in group A was 13/6%, B 22/7% , and C was 63/6% (P=0/005). The first time request of opioid from 0-180 min postop displayed a statistically significant difference between three groups. (P=0/001)

**Conclusion:** IV injection of Dexmedetomidine and Magnesium Sulphate Reduced Intraop and postop opioid consumption and delayed the first time request of opioid in recovery room and significantly reduced VNRS in group A, B compared with control group.

**Keywords:** Dexmedetomidine, Magnesium Sulphate, spinal anesthesia, opium abuse

<sup>۱</sup>. نویسنده مسؤول

## چکیده

**مقدمه:** استفاده طولانی مدت از مواد مخدر می‌تواند به کنترل ضعیف درد و افزایش نیاز به داروهای آنالژژیک در دوره بعد از عمل منجر گردد. بر اساس مطالعات صورت گرفته مدت زمان بی‌سی اسپینال در بیماران با سوء مصرف مواد مخدر کوتاه‌تر بوده که می‌تواند سبب افزایش درخواست مسکن، افزایش موربیدیتی و اقامت در بیمارستان گردد. دکسمتومیدین و منیزیوم سولفات ساختارهای دارویی هستند که در کنترل درد به کار رفته اند.

در این مطالعه بر آن شدیم تا اثرات تجویز وریدی این دو دارو را بر میزان مصرف مخدر حین و بعد از عمل در بیماران با سوء مصرف مواد تحت بی‌حسی اسپینال مورد بررسی قرار دهیم.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۱۵۰ بیمار مذکر ASA class 1,2 با سوء مصرف مواد مخدر، پس از همسان‌سازی به صورت تصادفی در ۳ گروه A (دکسمتومیدین)، B (منیزیوم سولفات)، C (کنترل) قرار گرفتند و از نظر درصد بیماران نیازمند فنتانیل حین عمل، اولین زمان درخواست مخدر در ریکاوری و بروز عوارض با یکدیگر مقایسه شدند.

**نتایج:** درصد بیماران نیازمند فنتانیل حین عمل با  $p=0/005$  در گروه A  $13/6\%$ ، در گروه B  $22/7\%$  و در گروه C  $63/6\%$  بود.

مقایسه اولین زمان درخواست مسکن از دقیقه ۰ تا ۱۸۰ بعد از عمل با  $p=0/001$  اختلاف معنی داری بین دو گروه A و B با C نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** تجویز وریدی دکسمتومیدین و منیزیوم سولفات در بیماران تحت بی‌حسی اسپینال سبب کاهش نیاز به مخدر حین عمل و تأخیر در اولین زمان درخواست مخدر در ریکاوری و کاهش قابل توجه میانگین VNRS در طول زمان در مقایسه با گروه کنترل شد.

**کلواژگان:** دکسمتومیدین، منیزیوم سولفات، بی‌حسی اسپینال، سوء مصرف مواد مخدر

## مقدمه

افراد با سابقه سوء مصرف مخدر به دلایل مختلف از جمله تحریک مکرر گیرنده‌های NMDA، ایجاد حساسیت مرکزی و کاهش آستانه درد دچار هیپرالژزی شده و درد بیشتری بعد از اعمال جراحی تجربه می‌کنند.

در صورتی که درد این گروه از بیماران کنترل نشود سبب بروز مشکلات متعددی از جمله آتلکتازی، هیپوکسی و هیپرکاپنی ناشی از تهویه

ناکافی، افزایش فشار خون و ضربان قلب، ایسکمی میوکارد، دیس ریتمی قلبی، هیپرگلیسمی و ... می‌گردد.

نحوه کنترل درد در پیشگیری و درمان این عوارض و کاهش موربیدیتی و هزینه‌های درمانی اهمیت بسزایی دارد.

دکس متومیدین و سولفات منیزیوم از جمله ساختارهایی دارویی هستند که جهت کنترل درد به کار می‌روند.

دکس‌مدتومیدین یک  $\alpha 2$  آگونیست انتخابی است که اثرات آنالژزیک خود را از طریق اثر بر گیرنده  $\alpha 2$  در طناب نخاعی و *Iecus caeruleus* اعمال می‌کند. اخیراً ثابت شده است که گیرنده NMDA نقش مهمی در پیشرفت تحریک‌پذیری مرکزی دارد. سولفات منیزیم به عنوان بلوک‌کننده کانال کلسیمی و آنتاگونیست گیرنده NMDA حساسیت به درد را به وسیله بلوک‌گیرنده‌های NMDA در شاخ خلفی نخاع از بین می‌برد. در مطالعات گذشته دیده شده که مدت زمان بی‌حسی اسپینال در بیماران با سوء مصرف مخدر کوتاه‌تر از سایرین است؛ لذا بر آن شدیم تا با طراحی مطالعه‌ای اثر انفوزیون وریدی منیزیم سولفات و دکسمدتومیدین را بر اولین زمان درخواست مخدر در بعد از عمل و درصد بیماران نیازمند مخدر در ریکاوری بررسی نماییم. (فاز بعدی مطالعه بررسی فاکتورهای التهابی است.)

## مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی به صورت دوسوکور کنترل شده در بیمارستان شهید لبافی‌نژاد بر روی بیماران مذکر ASA class 1,2 با سوء مصرف مواد مخدر که در محدوده سنی ۲۰-۶۵ سال قرار داشتند انجام شد.

پس از تأیید کمیته اخلاق و اخذ رضایت‌نامه کتبی ۱۵۰ بیمار با شرایط فوق بعد از همسان‌سازی به صورت تصادفی به سه گروه ۵۰ نفره A\_B\_C تقسیم شده و هر سه گروه تحت بی‌حسی اسپینال در فضای L3-L4 با بوپیواکاین ۰/۵٪ هیپرباریک قرار گرفتند.

گروه A دکسمدتومیدین با دوز ۱ میکروگرم / کیلوگرم و انفوزیون ۰,۵ میکروگرم / کیلوگرم ساعت دریافت کرد.

گروه B منیزیم سولفات با دوز ۳۰ میکروگرم / کیلوگرم و انفوزیون ۱۰ میکروگرم / کیلوگرم ساعت دریافت کرد.

گروه C با دوز مشابه نرمال سالین دریافت نمود. ۱۵ دقیقه پس از شروع بی‌حسی اسپینال بیماران هر سه گروه از نظر سطح بلوک حسی و حرکتی، ضربان قلب، فشار خون متوسط شریانی بررسی شدند.

بیماران هر سه گروه در فواصل زمانی صفر، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰ و ۱۸۰ دقیقه بعد از عمل از نظر نمره‌دهی درد (بر اساس مقیاس VNRS) PONV و لرز، برادیکاردی، هیپوتانسیون، اولین زمان درخواست مسکن و طول مدت بلوک حسی و حرکتی بررسی و ثبت نتیجه شدند.

تمامی متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) بیان می‌شوند.

برای مقایسه متغیرهای کمی بین سه گروه در صورت نرمال بودن متغیر از آزمون ANOVA استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی بین سه گروه از آزمون کای دو و در صورت لزوم از آزمون تست دقیق فیشر استفاده شد.

حداقل حجم نمونه لازم برای مقایسه دو گروه با توجه به فرضیات زیر با توان ۸۰٪ و در سطح معنی‌داری 0.05 برابر ۵۰ بیمار در هر گروه است.

$$N \geq \frac{\left( Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

از نظر بروز عوارض گروه دریافت کننده منیزیوم سولفات کمترین و گروه دکسمتومیدین بیشترین میزان برادیکاردی و هیپوتانسیون را داشتند. میزان بروز لرز در گروه منیزیوم سولفات و دکسمتومیدین یکسان و با اختلاف معنی داری از گروه کنترل کمتر بود. ( $p < 0/0001$ ) (جدول ۳)

مقایسه درصد بیماران نیازمند مخدر در ریکاوری نشان داد اولین زمان درخواست مخدر در گروه منیزیوم سولفات دقیقه ۶۰، در گروه دکسمتومیدین دقیقه ۱۲۰ و در گروه کنترل دقایق ابتدایی ریکاوری بود.

## نتایج

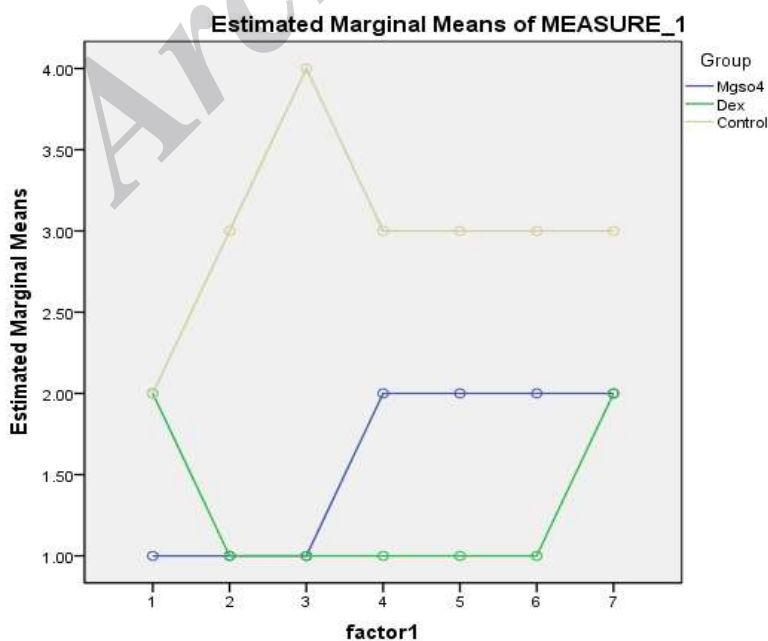
کلیه بیماران ۳ گروه از لحاظ ویژگی‌های دموگرافیک شامل سن و جنس و نوع عمل و روش بیهوشی همسان‌سازی شده و تفاوت آماری معنی داری از نظر وضعیت ASA class نداشتند. (جدول ۱)

آنالیز ANOVA نشان داد که میانگین زمان بی‌دردی در سه گروه دریافت کننده منیزیوم سولفات، دکسمتومیدین و کنترل با هم تفاوت معنی دار داشتند. (جدول ۲)

درصد بیماران نیازمند فنتانیل حین عمل در گروه منیزیوم سولفات ۲۲/۷٪، در گروه دکسمتومیدین ۱۳/۶٪ و در گروه کنترل ۶۳/۶٪ بود که اختلاف معنی داری داشت. ( $P=0/005$ )

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران در ۳ گروه

کنترل	دکسمتومیدین	منیزیوم سولفات	
۴۲/۳	۴۲/۴	۴۳/۱	سن (سال) (میانگین)
٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۹۶	ASA class 1-2



نمودار ۲: میانگین زمان بی‌دردی در ۳ گروه

جدول ۳: درصد بروز عوارض در ۳ گروه

P<0/0001	منیزیم سولفات	دکسمدتومیدین	کنترل
برادیکاردی	٪۴	٪۳۶	٪۶
هیپوتانسیون	٪۱۰	٪۲۸	٪۱۲
لرز	٪۱۰	٪۱۰	٪۴۴

جدول ۴: درصد بیماران نیازمند مخدر در ریکاوری از زمان ۰ تا ۱۸۰ دقیقه در ۳ گروه

P<0/001	دقیقه ۰	دقیقه ۳۰	دقیقه ۶۰	دقیقه ۹۰	دقیقه ۱۲۰	دقیقه ۱۵۰	دقیقه ۱۸۰
منیزیم سولفات	۰	۰	٪۴	٪۴	٪۲	٪۱۰	٪۸
دکسمدتومیدین	۰	۰	۰	۰	٪۲	٪۴	٪۴
کنترل	٪۱۲	٪۴۰	٪۵۴	٪۵۲	٪۴۰	٪۲۶	٪۱۶

### بحث

افراد با سابقه سوء مصرف مخدر به دلایلی از جمله تحریک مکرر گیرنده‌های NMDA، ایجاد حساسیت مرکزی و کاهش آستانه درد، بعد از اعمال جراحی درد بیشتری تجربه می‌کنند.

دکسمدتومیدین و سولفات منیزیم از جمله ساختارهای دارویی هستند که جهت کنترل درد به کار می‌روند.

دکسمدتومیدین یک  $\alpha 2$  آگونیست انتخابی است که اثرات آنالژژیک خود را از طریق اثر بر گیرنده  $\alpha 2$  در طناب نخاعی و locus caeruleus اعمال می‌کنند. اخیراً ثابت شده گیرنده NMDA نقش مهمی در پیشرفت تحریک‌پذیری مرکزی دارد و سولفات منیزیم به عنوان بلوک کننده کانال کلسیمی و آنتاگونیست گیرنده NMDA حساسیت به درد را به وسیله بلوک گیرنده‌های NMDA در شاخ خلفی نخاع از بین می‌برد.

در مطالعه حال حاضر نشان داده شد استفاده از انفوزیون وریدی منیزیم سولفات و دکسمدتومیدین در اعمال جراحی قسمت تحتانی شکم تحت بی‌حسی اسپینال در بیماران با سوء مصرف مواد مخدر سبب به تأخیر افتادن اولین زمان درخواست مخدر و کاهش اسکور درد بعد از عمل می‌شود. مطالعات زیادی اثر منیزیم سولفات و دکسمدتومیدین وریدی و اینتراتکال را بر مصرف آنالژژیک بعد از عمل، اسکور درد و طول مدت بلوک حسی و حرکتی در بیماران تحت بیهوشی عمومی و بی‌حسی اسپینال بررسی کرده‌اند. اما در بین این مطالعات هتروژنیسیته بسیاری وجود داشت و بررسی‌ها بر روی بیماران با سوء مصرف مخدر اندک بود.



و آنالژی پس از عمل را بهبود می‌بخشد. از طرفی انسیدانس هیپوتانسیون و عوارض جانبی را افزایش نمی‌دهد. اما به آتروپین بیشتری جهت ریورس برادیکاردی نیاز می‌شود (۶).

در مطالعه ما ریسک برادیکاردی و هیپوتانسیون در گروه دکسمتومیدین در مقایسه با گروه منیزیم سولفات و گروه کنترل افزایش داشت و بروز لرز در هر دو گروه دکسمتومیدین و منیزیم سولفات در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت.

در مطالعه فراد<sup>۵</sup> در متآنالیزی مشتمل بر ۳۶۴ بیمار از ۷ آزمون کنترل شده تصادفی سازی شده دریافتند که تجویز دکسمتومیدین وریدی در بیماران تحت SA سبب افزایش طول مدت بلوک حسی تا ۳۴٪، بلوک حرکتی تا ۱۷٪ و اولین زمان درخواست آنالژی تا ۵۳٪ ثبت می‌گردد. این اثرات با افزایش خطر برادیکاردی گذرا همراه بود و هیچ تفاوتی در انسیدانس هیپوتانسیون مشاهده نشد. (۷) در مطالعه ما بیماران ۱ میکروگرم بولوس و ۰٫۵ میکروگرم / کیلوگرم / ساعت انفوزیون وریدی دکسمتومیدین دریافت کردند و در انتها به این نتیجه رسیدیم که اولین زمان درخواست مخدر به تأخیر افتاد و میزان مخدر مصرفی در ریکاوری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت.

در انتها به این نتیجه رسیدیم که تجویز وریدی دکسمتومیدین و منیزیم سولفات وریدی در اعمال جراحی تحت بی حسی اسپینال در بیماران با سوء مصرف مخدر سبب تأخیر در اولین زمان درخواست مخدر و کاهش نیاز به مخدر مصرفی در ریکاوری می‌شود.

در مطالعه آپان<sup>۲</sup> از سولفات منیزیم وریدی بعد از SA استفاده شد. در این مطالعه تجویز ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم بولوس و انفوزیون ۳۰۰ میلی‌گرم / ساعت طی ۲۴ ساعت سبب کاهش آنالژی در زمان پس از عمل جراحی شد.

در متآنالیز انجام شده توسط آلبرخت<sup>۳</sup> بر روی ۲۵ آزمون منیزیم سولفات را با دارونما مقایسه کردند و در نهایت گزارش شد استفاده از منیزیم سولفات وریدی در دوره period می‌تواند سبب باعث کاهش مصرف اپیوئید و کاهش نمره درد در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل بدون بروز عارضه جدی شود. (۵)

در مطالعه ما بیماران منیزیم سولفات را با دوز بولوس ۳۰ میلی‌گرم / کیلوگرم و انفوزیون ۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت دریافت کردند و از نظر درخواست مخدر در زمان‌های مختلف بررسی شدند و در نهایت به این نتیجه رسیدیم که زمان درخواست اولین مخدر بعد از عمل طولانی‌تر از گروه کنترل بود.

در متآنالیز ژیانو - بین نیو و همکاران<sup>۴</sup> بر روی ۷ مطالعه، عوارض جانبی وقوع هیپوتانسیون دکسمتومیدین را گزارش کردند و تنها یک مطالعه هیچ عارضه‌ای از دکسمتومیدین را گزارش نکرد. در خصوص زمان اولین درخواست آنالژی بعد از عمل این متآنالیز نشان داده که دکسمتومیدین این زمان را طولانی می‌کند.

در مجموع این متآنالیز گسترده که در سال ۲۰۱۳ بر روی ۴۱۲ بیمار انجام شده بود نشان داد که دکسمتومیدین طول مدت SA را افزایش داده

<sup>4</sup> . Xiao-yin niu.et al

<sup>5</sup> . Farad W.Abdallah et al

<sup>2</sup> . Apan et al

<sup>3</sup> . E.Albrecht.et al

از طرفی با توجه به بروز بیشتر برادیکاردی و هیپوتانسیون با دکسمدتومیدین، به نظر می‌رسد منیزیم سولفات ضمن کاهش دوز مخدر مصرفی و تأخیر در اولین درخواست مخدر، عوارض کمتری داشته و از نظر هزینه نیز نسبت به دکسمدتومیدین مقرون به صرفه‌تر است. محدودیت در مطالعه ما وجود داشت از جمله تفاوت در نوع ماده مخدر مصرفی، مدت زمان سوء

مصرف ماده مخدر، تفاوت در نوع اعمال جراحی، تفاوت در میزان بوپیواکایین به کار رفته در فضای اسپینال بسته به نوع عمل. پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی علاوه بر همسان سازی از نظر نوع ماده مخدر مصرفی و مدت زمان سوء مصرف، سطح سرمی منیزیم قبل و بعد از تجویز منیزیم سولفات بررسی شود.

#### REFERENCES

- 1-Ali Dabbagh MD.et al.Duration of spinal anesthesia with bupivacaine in chronic opium abusers undergoing lower extremity orthopedic surgery. ArchIran Med. 2007 Jul;10(3):316-20
- 2- Chilkunda N. Dinesh.et al. Effects of intravenous dexmedetomidine on hyperbaric bupivacaine spinal anesthesia. Saudi Journal of Anesthesia .December 18, 2017, IP: 109.203.141.227]
- 3- Fatih Kahraman1.et al. The Effect of Intravenous Magnesium Sulfate Infusion on Sensory Spinal Block and PostoperativePain Score in Abdominal Hysterectomy. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2014, Article ID 236024,
- 4- Madhavi Unmesh Santpur.et al. Effect of intravenous dexmedetomidine on spinal anaesthesia with 0.5% hyperbaric bupivacaine in lower abdominal surgeries. Essays and Researches; 10(3); Sep-Dec 2016. December 18, 2017, IP: 109.203.141.227]
- 5- Faraj W. Abdallah .et al. The Facilitatory Effects of Intravenous- Dexmedetomidine on the Duration of Spinal Anesthesia. 2013 International Anesthesia Research Society DOI: 10.1213/ANE.0b013e318290c566

Archive of SID