

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

سال ۱۰، شماره آذر و دی ۱۳۸۴، صفحات ۳۰۱ تا ۳۰۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۳/۲۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۹/۱

## بررسی مقایسه‌ای مدت زمان بی‌حسی نخاعی بین افراد وابسته به تریاک و افراد غیر وابسته به آن

دکتر مریم وثوقیان<sup>۱</sup>، دکتر مسن مفتوح<sup>۲</sup>، دکتر علی دباغ<sup>۳</sup>، دکتر سمیرا ربانی<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** مدت زمان بی‌حسی در بی‌حسی نخاعی بیماران وابسته به تریاک کوتاه‌تر از افراد غیر وابسته است. هدف از این مطالعه، مقایسه مدت زمان استمرار بی‌حسی نخاعی در افراد وابسته با افراد غیر وابسته به تریاک و اثبات فرضیه کوتاه‌تر بودن زمان بی‌حسی نخاعی در صورت یکسان بودن دوز دارو در افراد وابسته است، تا در مواردی که بی‌حسی نخاعی برای جراحی در این افراد مورد استفاده قرار می‌گیرد، متخصص بی‌حسی از داروهایی با مدت اثر طولانی‌تر استفاده کند و یا در صورت لزوم، روش‌های بی‌حسی دیگری را به کار ببرد.

**مواد و روش‌ها:** از میان بیماران مراجعه کننده به اتاق عمل بیمارستان طالقانی جهت انجام جراحی در قسمت تحتانی شکم و اندام تحتانی، ۵۰ بیمار وابسته به تریاک و ۵۰ بیمار بدون وابستگی انتخاب شدند و پس از لحاظ کردن معیارهای ورود و خروج تحت بی‌حسی نخاعی با داروی یکسان قرار گرفتند. با لحاظ کردن متغیرهای مداخله گر طول مدت بی‌حسی اندازه‌گیری و ثبت شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS و آزمون t استفاده گردید و ارزش پی کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

**یافته‌ها:** در این دو گروه از نظر متغیرهای مداخله‌گر اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت. اما طول مدت بی‌حسی نخاعی، در افراد وابسته به تریاک  $71/6 \pm 52/97$  دقیقه و در افراد غیر وابسته  $10/09 \pm 78/78$  دقیقه بود ( $p < 0/00001$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های مطالعه در افراد وابسته به تریاک مقاومت مقطعی در سطح نخاع در برابر اثرات داروهای بی‌حسی موضعی به وجود می‌آید. بنابراین، به نظر می‌رسد که در انتخاب دارو و روش بی‌حسی در این بیماران با توجه به مدت زمان جراحی می‌باید دقت بیشتری مبذول شود. علاوه بر این، نویسندگان مقاله پیشنهاد می‌کنند که برای یافتن علل این رویداد، در آینده تحقیقات وسیع‌تری در خصوص پدیده مقاومت مقاطع نسبت به اثرات داروهای مخدر و بی‌حسی موضعی، در سطح سلولی و ملکولی، از جمله در سطح گیرنده‌های نخاعی این داروها انجام پذیرد.

**واژگان کلیدی:** درد، بی‌حسی نخاعی، مقاومت مقاطع، گیرنده

### مقدمه

امروزه در اعمال جراحی پایین شکم و اندام تحتانی از بی‌حسی نخاعی به طور گسترده استفاده می‌شود. در افراد معتاد، گاه با توجه به وضعیت بیمار و با صلاحدید متخصص بی‌حسی، بی‌حسی نخاعی به بی‌حسی عمومی تغییر داده می‌شود و یا داروهایی مثل کتامین، اوپیوئیدها، پروپوفول و بنزودیازپین‌ها با مقادیر متغیر برای ادامه بی‌حسی، بی‌دردی و راحتی بیمار تجویز می‌گردد. هر یک از

روش‌های فوق عوارض مربوط به خود را به دنبال دارند. افراد وابسته به تریاک (بدون ذکر نوع اعتیاد) نسبت به افراد غیر وابسته نسبت به مواد اوپیوئیدی (مخدرها) مقاومت بیشتری دارند و آستانه حس درد در این افراد پایین‌تر از افراد عادی است؛ شاید به این دلیل که در آنها تغییر شکل، تغییر غلظت یا تغییر عملکرد در گیرنده‌های مخدری به وجود آمده است و یا ساز و کار تولید

۱. استادیار بی‌حسی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. متخصص بی‌حسی

۳. نویسنده مسؤل: استادیار بی‌حسی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، آدرس برای مکاتبه: تهران، خیابان اوین، مرکز آموزشی درمانی آیت الله طالقانی، گروه بی‌حسی،

E-mail: alidabbagh@yahoo.com

۴. مرکز تحقیقات ناباروری جهاد دانشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تحتانی به اتاق عمل بیمارستان طالقانی وارد می‌شدند ۱۰۰ نفر بر اساس معیارهای ورود و خروج زیر انتخاب شدند و در دو گروه ۵۰ نفر بیمار وابسته به تریاک به عنوان گروه مورد و ۵۰ نفر بیمار غیر وابسته به آن به عنوان گروه شاهد قرار داده شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

۱. رضایت بیمار جهت انجام بیهوشی به روش نخاعی.
۲. بیمار کاندید انجام عمل جراحی قسمت تحتانی شکم و اندام تحتانی باشد.
۳. بیماران در محدوده سنی ۶۵ - ۱۵ سال باشند.
۴. بیماران در محدوده قد ۱۸۵-۱۵۰ سانتیمتر باشند.
۵. برای ورود بیماران به گروه وابسته به تریاک، بیمار حداقل یک سال به صورت استنشاقی یا خوراکی تریاک مصرف کرده و در هنگام عدم دریافت آن علائم ترک ظاهر شده باشد.
۶. برای ورود بیماران به گروه شاهد، بیمار، در طی دو سال گذشته هیچ نوع ماده مخدری مصرف نکرده باشد.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

۱. مصرف همزمان سایر مواد مخدر
۲. سابقه وجود بیماری زمینه‌ای قلبی یا ریوی.
۳. سابقه وجود بیماریهایی که ممنوعیت مطلق یا نسبی انجام بیهوشی به روش نخاعی محسوب می‌شوند(۱۱).

اگر چه قرار گرفتن بیماران در هر یک از این دو گروه، در مرحله اول، فقط بر اساس گفته‌های بیماران انجام شد، برای تمام بیماران، آزمایش ادرار جهت تأیید وابستگی و یا عدم وابستگی به تریاک انجام شد. این اطلاعات کاملاً محرمانه بودند و فقط در اختیار محقق اصلی قرار داشتند. در مواردی که نتیجه آزمایش، چه در گروه وابسته و چه در گروه غیر وابسته با گفته‌های بیمار تطابق نداشت، بیمار از مطالعه حذف می‌شد. پس از آن، نتایج آزمایش به طور کامل معدوم می‌شد.

تمام بیماران شب قبل از عمل توسط یک پزشک بیهوشی ثابت ویزیت شدند. برای تمام بیماران، به عنوان پیش‌داروی بیهوشی، یک عدد قرص ده میلی‌گرمی دیازپام به صورت خوراکی شب قبل از عمل و یک دوز آمپول پرومتازین، به تعداد نیم میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل - عضلانی یک ساعت قبل از عمل تجویز شد. به بیماران وابسته به تریاک تذکر داده می‌شد که میزان معمول ماده مخدر مصرفی خود را بر اساس الگوی همیشگی

پتیدهای اپیوید دورن‌زاد، به دلیل ورود اپیویدهای برون‌زاد دچار اختلال و نقصان شده است (۴-۱).

علاوه بر این، برخی شواهد که در تحقیقات اخیر به دست آمده است، افق جدیدی را در مورد درد و فرآیندهای آن، به خصوص در بیماران وابسته به تریاک و به ویژه در زمینه تداخل اثر گیرنده‌های داروهای بی‌حسی موضعی و مخدرها، تغییرات و مقاومت آنها و تداخلات گیرنده‌های آنها در سطح نخاع به روی ما گشوده است (۸-۴). در حال حاضر، در مطالعاتی که در کشور ما انجام شده است، آمار دقیقی از بیماران معتاد مراجعه کننده به مراکز درمانی در دست نیست، ولی به نظر می‌رسد تعداد افراد وابسته به تریاک مراجعه کننده به مراکز درمانی که درمان تحت جراحی قرار می‌گیرند و نیاز به بیهوشی دارند قابل توجه است. بر اساس یافته‌های بالینی در این بیماران مدت بی‌حسی نخاعی کوتاه‌تر از افراد غیر وابسته است (۱). متخصصان بیهوشی مکرراً مجبور به استفاده از داروهای تکمیلی برای بی‌درد نگه داشتن بیماران تا انتهای عمل می‌شوند و یا روش بیهوشی را از بی‌حسی نخاعی به روش بیهوشی عمومی تغییر می‌دهند که موجب آشفتگی در نحوه مدیریت بیهوشی و تحمل مشکلاتی برای بیماران می‌شود. در واقع، این بیماران عوارض ناخواسته و احتمالی بیهوشی نخاعی، بیهوشی عمومی یا داروهای تکمیلی را تحمل می‌کنند. مطالعه حاضر، از میان بیماران کاندید جراحی، به بررسی مقایسه‌ای دو گروه وابسته به تریاک و غیر وابسته به آن، بر اساس مدت زمان بی‌دردی حاصل از بیهوشی رژیونال پرداخته است. در واقع، این مطالعه برای بررسی این نظریه انجام شده است که آیا مدت بی‌دردی افراد وابسته به تریاک کوتاه‌تر از افراد غیروابسته است. اگر پاسخ این بررسی مثبت باشد، لازم است از یک سو، متخصص بیهوشی به مشکلات بی‌حسی نخاعی در این افراد آگاه باشد و بتواند تصمیم‌گیری صحیحی در جهت انتخاب نوع بیهوشی اتخاذ کند و یا دارویی مناسب جهت افزایش طول اثر بی‌حسی نخاعی به کار گیرد. از سویی دیگر، تحقیقات جهت یافتن علت این پدیده در بیهوشی نخاعی این گروه از بیماران می‌تواند در قلمرو علوم اعصاب راه‌گشای تحقیقات متعددی شود. در نظر گرفتن این دسته از یافته‌های بالینی، به اثبات بعضی از مدل‌های نظری پایه کمک شایانی خواهد کرد(۱۰-۴).

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش تحلیل از نوع مورد - شاهدهی انجام گرفت. از بین بیمارانی که برای انجام جراحی در قسمت تحتانی شکم و اندام

کیلوگرم، زمان عمل جراحی  $52/5 \pm 12/5$  و  $53/7 \pm 12/5$  دقیقه بود. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه به لحاظ موارد بالا به دست نیامد. میانگین و انحراف معیار زمان بی‌دردی متعاقب بلوک اسپینال در بیماران وابسته به تریاک  $78/7 \pm 10/9$  دقیقه بود ( $p < 0/0001$ ). در بیماران وابسته، میانگین و انحراف معیار زمان وابستگی به تریاک  $6/22 \pm 1/83$  سال بود. از میان این بیماران، ۷۹/۶ درصد (۳۹ نفر) به صورت استنشاقی و ۲۰/۴ درصد (۱۰ نفر) به صورت خوراکی تریاک مصرف می‌کردند. پنجاه درصد روزانه تریاک مصرف می‌کردند، ۲۰ درصد هفته‌ای یک بار، ۱۸ درصد یک روز در میان و ۱۲ درصد دو روز در میان تریاک مصرف می‌کردند.

از میان بیماران گروه شاهد، ۳ نفر با وجود ذکر عدم مصرف تریاک، دارای پاسخ مثبت در آزمایش ادرار بودند. لذا از مطالعه حذف شدند و به جای آنها ۳ بیمار دیگر به طور اتفاقی از میان بیماران مراجعه کننده به اتاق عمل بیمارستان آیت الله طالقانی انتخاب و جایگزین شدند.

## بحث

در تکنیک بی‌حسی نخاعی، طول مدت بی‌حسی وابسته به چند عامل است:

- ۱- روش بی‌حسی به کار رفته.
  - ۲- استفاده از تنگ کننده عروقی جهت کاهش برداشت دارو از مجاورت عصب.
  - ۳- میزان داروی به کار رفته که هرچه مقدار آن بیشتر باشد مدت زمان بی‌حسی نیز طولانی‌تر خواهد بود (۴).
- این مطالعه نشان داد که در افراد وابسته به تریاک مدت بی‌حسی به طور معنی‌داری کوتاه‌تر از افراد غیر وابسته است. در مطالعاتی که بر روی نمونه‌های جانوری انجام شده است، این موضوع به خوبی نشان داده شده که اثر ترکیبات مخدر بر روی سیستم درد بدن، تنها از طریق گیرنده‌های کلاسیک مخدر (مثل کاپا، مو و دلتا) نیست بلکه گیرنده‌های متعدد دیگری هم در سلسه اعصاب مرکزی و محیطی وجود دارند که ترکیبات مخدری بر روی آنها اثرات قابل توجهی می‌گذارند (۴-۱). علاوه بر این، گیرنده‌های محیطی و نخاعی مخدرها نیز در بیماران که دچار برخی بیماری‌های زمینه‌ای هستند، مختل می‌شوند (۵). همچنین، ساختار گیرنده‌های مخدری در داخل نخاع، از بعضی جهات، شباهت‌هایی به ساختار گیرنده‌های داروهای بیهوشی موضعی دارد

استفاده کنند. در اتاق عمل، ابتدا به تمام بیماران ۵۰۰ الی ۷۵۰ میلی‌لیتر سرم رینگر تجویز می‌شد و سپس در وضعیت نشسته، ضمن پایش بیمار و حمایت از او در فضای بین مهره‌ای کمری سوم و چهارم، داروی بی‌حسی نخاعی لیدوکائین پنج درصد بدون اپینفرین و با دوز متناسب با قد افراد و با سوزن اسپینال شماره ۲۴ در خط وسط در حالی که جهت نوک سوزن به سمت بالا قرار داشت، با سرعت ۱ الی ۳ میلی‌لیتر به ازای هر ۵ ثانیه تزریق می‌شد. بیماران بلافاصله پس از تزریق به حالت خوابیده به پشت قرار می‌گرفتند، معمولاً به همه آنها یک میلیگرم میدازولام جهت آرام‌بخشی داده می‌شد و سطح بی‌حسی نیز با استفاده از وضعیت بیمار در سطح حسی ششم تا هشتم توراسیک تنظیم می‌گردید. تعیین سطح بی‌حسی پس از گذشت ده دقیقه از تزریق، با استفاده از آزمون تحریک پوستی با کمک نوک سوزن برای بیماران انجام می‌شد؛ سپس، سطح بی‌حسی در طول عمل، در دقایق ۴۰، ۵۰، ۶۰، ۷۰، ۸۰، ۹۰، ۱۰۰، ۱۱۰، ۱۲۰ اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. در هر زمانی پس از عمل جراحی اگر بیمار براساس مقیاس بصری درد نمره درد یک تا سه می‌گرفت، با تجویز داروهای وریدی، مثل ترکیبی از داروهای میدازولام، کتامین، اوپیوئیدها و پروپوفول، درد او کنترل می‌شد و زمان بی‌حسی ناشی از تزریق داروی نخاعی ثبت می‌شد. اگر درد بیمار به این روش کنترل نمی‌شد و یا علیرغم انجام موفقیت‌آمیز بیهوشی نخاعی، از اوایل عمل نمره درد بیمار بیش از عدد سه بود و عمل جراحی هم ادامه داشت، روش کار به بیهوشی عمومی تغییر داده می‌شد و باز هم زمان بی‌حسی ناشی از تزریق داروی نخاعی ثبت می‌گردید. اگر بیمار تا انتهای عمل جراحی درد نداشت، از زمان تزریق تا وقتی سطح بی‌حسی ۲ درماتوم از سطح بی‌حسی اولیه پایین‌تر می‌آمد، به عنوان مدت زمان بی‌حسی تلقی و این زمان ثبت می‌شد.

جهت رعایت مسایل اخلاقی، ورود بیماران به طرح، همراه با رضایت و آگاهی کامل بیمار از طرح بود. همچنین به بیماران اطمینان داده شد که داده‌های پزشکی آنان محرمانه باقی خواهد ماند و این کار با دقت تمام انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱ و آزمون تی استفاده گردید و مقدار ارزش کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

## یافته‌ها

در گروه وابسته و شاهد آنان به ترتیب میانگین و انحراف معیار سن  $32/5 \pm 11$  و  $31/9 \pm 10/11$  سال، وزن  $69/5 \pm 10/3$  و  $70 \pm 9/6$

کننده‌های موضعی و مخدرها در داخل نخاع، موضوع جالب توجهی است که در برخی موقعیت‌های بالینی خاص مثل بیهوشی به روش اسپینال با کاربرد داروهای بی حسی موضعی جهت بیماران وابسته، در حیطه بالینی قابل کشف باشد. به همین دلیل، نتایج این مطالعه می‌تواند تا حد زیادی، شواهد بالینی مفیدی را جهت مطالعات مربوط به گیرنده‌های نخاعی مخدرها و ساختار احتمالی مشابه با گیرنده‌های نخاعی داروهای بی حسی کننده موضعی و پدیده مقاومت متقاطع در اختیار محققان قرار دهد. امید آن که بتوان با کاربرد نتایج این مطالعه بالینی فرضیه‌های جدیدی را در سطح سلولی و گیرنده‌های مخدرها و فرآیند انتقال و پردازش درد در نخاع مطرح کرد و به یافته‌های جدیدتری در سطح سلولی رسید.

#### پیشنهاد

پاسخ به سؤالات زیر می‌تواند زمینه مطالعات آتی باشد:

۱. آیا داروهای اضافه شونده مثل اپی نفرین، نئوستیگمین و نظایر آنها می‌تواند مدت زمان بی حسی در این افراد را تحت تأثیر قرار دهد؟ و آیا در این خصوص می‌توان به فرضیه اشتراک گیرنده دست یافت؟
۲. آیا کاهش مدت زمان بی حسی که در بیهوشی نخاعی مشاهده شده است، در انواع دیگر بی حسی مثل بلوک‌های عصبی نیز صدق می‌کند و فرضیه اشتراک گیرنده در سایر مکان‌ها نیز می‌تواند مطرح باشد؟
۳. آیا اضافه کردن اپیوئیدها به محلول‌های بی حس کننده موضعی تأثیری در زمان بی حسی خواهد داشت؟

(۷ و ۶). این شباهت‌ها، البته، محدود به گیرنده‌های کلاسیک مخدر، یعنی مو، دلتا و کاپا نیست (۹ و ۸). شاید نکته جالبی که اخیراً در برخی از مطالعات انسانی بدان اشاره شده است، کاربرد داروهای جدیدی است که اثرات مشترکی بر روی گیرنده‌های داخل نخاعی مخدری و گیرنده‌های داخل نخاعی بی حسی موضعی دارد (۹). یافته‌ها چنین مطرح می‌کنند که احتمالاً گیرنده‌های بی حسی، به خصوص در داخل نخاع دارای شباهت ساختاری یا شباهت عملکردی و یا هر دو نوع شباهت با گیرنده‌های مخدری هستند. بنابراین، به نظر می‌رسد آنچه که در این تحقیق بدان دست یافتیم، ناشی از این است که در بیماران وابسته به تریاک متعاقب ایجاد پدیده down regulation در گیرنده‌های مخدر و سپس مقاومت به اثرات آنها، احتمالاً درجاتی از مقاومت متقاطع نسبت به آثار داروهای بی حسی موضعی در داخل بدن از جمله در نخاع پدید می‌آید؛ البته پدیده مقاومت متقاطع پدیده شناخته شده‌ای در مورد برخی از گروه‌های دارویی دیگر است (۳-۱). افراد وابسته هم آستانه درد پایین‌تری نسبت به افراد غیر وابسته دارند. شاید پایین‌تر بودن آستانه سلولهای عصبی برای تحریک و تحمل آنها به داروهای مخدر، که معمولاً به طور همزمان روی می‌دهد، در مورد داروهای بی حسی موضعی در داخل بدن از جمله در نخاع نیز پدید آمده باشد و همین مقاومت متقاطع که احتمالاً شباهت‌های گیرنده‌ای (۵-۱) در آن نقش قابل توجهی دارد، باعث می‌شود که بلوک عصبی توسط داروهای بی حسی موضعی کوتاه‌تر شود. این نوع از پدیده مقاومت متقاطع، به خصوص در داخل نخاع، بی حسی کننده‌های موضعی و مخدرها تاکنون مورد اشاره وسیع واقع نشده است. به نظر می‌رسد که مقاومت متقاطع میان بی حسی

## REFERENCES

1. Szeto HH, Soong Y, Wu D, Qian X, Zhao GM. Endogenous opioid peptides contribute to antinociceptive potency of intrathecal [Dmt1]DALDA. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305 (2): 696-702.
2. Christie MJ, Williams JT, North RA. Cellular mechanisms of opioid tolerance: studies in simple brain neurons. *Mol Pharmacol.* 1987; 32: 633-4.
3. Bavill JC. Mechanisms of action of opioid and non-steroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Anesthesiol.* 1997; 14: 9.
4. Wu HE, Thompson J, Sun HS, Leitermann RJ, Fujimoto JM, Tseng LF. Nonopioidergic mechanism mediating morphine-induced antianalgesia in the mouse spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Jul;310(1):240-6.
5. Chen SR, Pan HL. Antinociceptive effect of morphine, but not mu opioid receptor number is attenuated in the spinal cord of diabetic rats. *Anesthesiology.* 2003; 99 (6): 409-14.
6. Marchand F, Ardid D, Chapuy E, Alloui A, Jourdan D, Eschalier A. Evidence for an involvement of supraspinal delta- and spinal mu-opioid receptors in the antihyperalgesic effect of chronically administered clomipramine in mononeuropathic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 307 (1): 268-74.

7. Hurley RW, Banfor P, Hammond DL. Spinal pharmacology of antinociception produced by microinjection of mu or delta opioid receptor agonists in the ventromedial medulla of the rat. *Neuroscience*. 2003;118(3):789-96.
8. Yoburn BC, Gomes BA, Rajashekara V, Patel C, Patel M. Role of G(i)alpha2-protein in opioid tolerance and mu-opioid receptor downregulation in vivo. *Synapse*. 2003;47(2):109-16.
9. Labuz D, Chocyk A, Wedzony K, Toth G, Przewlocka B. Endomorphin-2, deltorphin II and their analogs suppress formalin-induced nociception and c-Fos expression in the rat spinal cord. *Life Sci*. 2003;73(4):403-12.
10. Modalen AO, Westman L, Arlander E, Eriksson LI, Lindahl SG. Hypercarbic and hypoxic ventilatory responses after intrathecal administration of bupivacaine and sameridine. *Anesth Analg*. 2003;96(2):570-5.
11. Brown DL. Spinal, epidural, and caudal anesthesia. In: Miller RD (ed). *Millers Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone 2005; 1653-84.