

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۳، شماره ۵، صفحات ۳۶۱ تا ۳۶۶، (۱۳۸۴)

تأثیر افزودن نئوستیگمین به لیدوکائین در بی حسی ناحیه‌ای داخل وریدی (IVRA) بر طول مدت بی حسی و بی حرکتی و نیاز به ضد درد پس از اعمال جراحی اندام فوقانی بیمارستان دکتر شریعتی، ۸۳-۱۳۸۲

دکتر سوسن سلطانی محمدی (استادیار)، دکتر علی اکبر زارع (دستیار)، دکتر افلاطون مهرآیین (استادیار)
* استادیار بیهوشی و مراقبتهای ویژه، گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: بعضی مطالعات نشان داده شده‌اند که تزریق نئوستیگمین به عنوان یک بازدارنده آنزیم استیل کولین استراز دارای اثرات بیحس‌کنندگی است. هدف از اجرای این مطالعه بررسی تأثیر افزودن نئوستیگمین به لیدوکائین در بی حسی ناحیه‌ای داخل وریدی (IVRA) بر طول مدت بی حسی و بی حرکتی و نیاز به ضد درد پس از اعمال جراحی اندام فوقانی می‌باشد.

مواد و روشها: در یک کارآزمایی بالینی دو سور کور تصادفی با کنترل دارونما، ۷۲ بیمار با وضعیت فیزیکی معادل ASA ۱ و ۲ که برای عمل جراحی اندام فوقانی در بیمارستان دکتر شریعتی طی سالهای ۸۳ - ۱۳۸۲، در نظر گرفته شده بودند، به صورت تصادفی برای دریافت بیحسی داخل وریدی ناحیه‌ای به دو گروه تقسیم شدند. گروه شاهد یک میلی لیتر نرمال سالین همراه با ۴ mg/Kg لیدوکائین دریافت می‌کردند. گروه مورد نیز یک میلی لیتر نئوستیگمین معادل ۰/۵ میلی گرم همراه با ۴ mg/Kg لیدوکائین دریافت می‌کردند. در هر دو گروه حجم به ۴۰ میلی لیتر رسانده می‌شد. آغاز و برگشت بلوک حسی و حرکتی، کیفیت بیهوشی از نظر متخصص بیهوشی و کیفیت محل عمل از نظر متخصص جراحی مورد بررسی قرار گرفت. ضربان قلب، فشار متوسط شریانی و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی قبل از بکار بردن تورنیکه و در دقیقه ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۴۰ پس از خالی کردن تورنیکه و زمان اولین نیاز به مخدر نیز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در گروه نئوستیگمین آغاز بلوک حسی و حرکتی سریعتر و بازگشت آنها نیز دیرتر بود ($P=0/001$). کیفیت بیهوشی و کیفیت محل عمل، ضربان قلب، فشار متوسط شریانی و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در تمام زمانهای اندازه گیری شده اختلاف معنی داری بین دو گروه نداشت ($P>0/05$). همچنین زمان اولین نیاز به مخدر در گروه نئوستیگمین طولانی تر بود ($P=0/001$).

نتیجه گیری و توصیه ها: افزودن نئوستیگمین به لیدوکائین در بی حسی منطقه‌ای وریدی زمان شروع بلوک حسی و حرکتی را کاهش داده و زمان بازگشت بلوک حسی و حرکتی و زمان اولین نیاز به مخدر را افزایش می‌دهد.

مقدمه

بی‌حسی موضعی داخل‌وریدی^۱ به عنوان روشی ساده، بی‌خطر و قابل اعتماد برای جراحی‌های کوچک بویژه در مورد دست و ساعد بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد. آغاز سریع بیحسی، احتمال اندک عدم موفقیت و ریکاوری سریع و وسعت قابل کنترل بی‌حسی این روش را بویژه برای بیماران سرپایی مناسب ساخته است (۲،۱). مهمترین محدودیتهای این روش شامل درد تورنیکه، شلی عضلانی اندک، گسترش سریع حس درد پس از باز کردن تورنیکه (۳) و درد تورنیکه می‌باشد (۲).

به منظور افزایش طول مدت بیدردی تا کنون مطالعات متعددی به بررسی اثرات اضافه کردن داروهائی چون مورفین، مپریدین، فتانیل، سوفتانیل و کلونیدین به محلول بی‌حسی موضعی صورت گرفته است (۲،۳).

در مطالعات متعددی اثرات ضد درد نئوستیگمین در روشهای مختلف بیحسی موضعی نشان داده شده است (۲ و ۴ تا ۷) اما تا کنون اثر اضافه کردن این دارو به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی مورد مطالعه قرار نگرفته است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر افزودن نئوستیگمین به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی بر طول مدت بی‌حسی و بی‌حرکتی و نیاز به ضد درد پس از اعمال جراحی اندام فوقانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی آینده نگر دوسوکور تصادفی با کنترل دارونما بر ۷۲ بیمار با وضعیت فیزیکی معادل ASA^۲ یک و دو که کاندید اعمال جراحی اندام فوقانی تحت بیحسی موضعی داخل وریدی در بیمارستان دکتر شریعتی طی سالهای ۸۳ - ۱۳۸۲ بودند، انجام گرفت.

بیماران مبتلا به بیماری رینود^۳، آنمی سلول داسی شکل^۴ و بیماران با سابقه حساسیت به مواد دارویی به کار رفته از مطالعه خارج شدند.

پس از اخذ رضایتنامه کتبی، بیماران توسط جدول اعداد تصادفی، به دو گروه (هر گروه ۳۵ نفر) شاهد (نرمال سالین) و مورد (نئوستیگمین) تقسیم شدند. در تمام بیماران ابتدا در دست غیر تحت جراحی یک IV Line گرفته و وسایل پایش استاندارد متصل می‌شد سپس یک کانول وریدی شماره ۲۰ (صورتی رنگ) در انتهای تحتانی دست مورد جراحی قرار داده و سپس دست به مدت ۲ دقیقه بالا گرفته می‌شد و با بانداژ Smarch فشرده و خون عضو تخلیه می‌گردید. سپس تورنیکه دوتایی^۵ در قسمت بالای بازو بسته می‌شد و کاف فوقانی تا ۳۰۰ - ۲۵۰ میلی‌متر جیوه باد می‌شد. عدم جریان خون در دست با مشاهده فقدان نبض رادیال و کنترل با پالس اکسی‌متر در انگشت تعیین می‌شد.

برای ایجاد بیحسی داخل وریدی ناحیه‌ای در گروه شاهد یک میلی لیتر نرمال سالین همراه با ۴ mg/Kg لیدوکائین و در گروه مورد نیز یک میلی لیتر نئوستیگمین (معادل ۰/۵ میلی گرم) همراه با ۴ mg/Kg لیدوکائین با حجم کلی ۴۰ میلی لیتر از محل کانولای وریدی تزریق می‌شد.

آغاز بلوک حسی با سوزن شماره ۲۲ هر ۳۰ ثانیه کنترل می‌گردید. پاسخ بیمار در درماتوم حسی اعصاب جلدی جلو بازویی داخلی و خارجی - اولنار - مدیان و رادیال بررسی می‌شد. بلوک حرکتی با درخواست از بیمار برای خم و راست کردن مچ و انگشتان بررسی می‌گردید. تکمیل بلوک حرکتی با مشاهده عدم حرکت ارادی صورت می‌گرفت. زمان شروع بلوک حسی از زمان تزریق ماده مورد مطالعه تا بلوک حسی در تمام درماتومها و زمان شروع بلوک حرکتی تا تکمیل بلوک حرکتی در نظر گرفته می‌شد.

بعد از تکمیل بلوک حسی و حرکتی، تورنیکه تحتانی تا ۲۵۰ میلی‌متر جیوه باد می‌گردید و تورنیکه فوقانی خالی می‌گردید و جراحی آغاز می‌شد. ضربان قلب، فشار متوسط

گرفتند. مقدار عدد P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این تحقیق تعداد ۷۲ بیمار به مطالعه وارد شدند. در بیمار در گروه شاهد به علت بیحسی ناکافی و خالی شدن تورنیکه از مطالعه خارج شدند و در نهایت نتایج حاصل از درمان ۷۰ بیمار مورد بررسی نهایی قرار گرفت. میانگین سنی در بیماران مورد بررسی $32/36 \pm 8/9$ (حداقل ۱۶ و حداکثر ۵۰) سال بود. داده‌های دموگرافیک و یافته‌های حاصل از پایش علائم حیاتی بین دو گروه در جدول ۱ و نمودار ۱ مورد مقایسه قرار گرفته است.

در گروه نئوستیگمین آغاز بلوک حسی و حرکتی سریعتر و بازگشت آنها نیز دیرتر بود، همچنین زمان اولین نیاز به مخدر نیز طولانی تر بود ($P=0/001$). در هیچیک از دو گروه موردی از افت ضربان قلب یا بروز عوارض دیگر دیده نشد.

بحث

نئوستیگمین دارویی است که برای برگرداندن باقیمانده شلی عضلات به دنبال مصرف شل کننده‌های غیردپلاریزان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). مطالعات مدل‌های حیوانی و انسانی نشان داد که تجویز ایتراتکال یا اپیدورال مهار کننده‌های کولینرژیک مانند ادروفونیوم و نئوستیگمین موجب یک نوع بی دردی وابسته به دوز می‌شود که در صورت تجویز همزمان یا افزودن این داروها به آگونیست‌های آلفا دو یا اپیوئیدها، اثر سینرژیک دارند (۸-۵، ۲، ۴).

در مطالعه Van Elstrate و همکارانش که بر روی بیمارانی که برای درمان سندرم تونل کارپ به روش آزاد کردن جراحی، انجام شده بود و از نئوستیگمین به همراه لیدوکائین برای بلوک شبکه آگزیلاری استفاده شده بود، نشان داده شد که اضافه کردن این دارو با اثرات بی دردی کمی همراه بوده است (۹).

شریانی و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی قبل از بکار بردن تورنیکه و در دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۴۰ و پس از خالی کردن تورنیکه و زمان اولین نیاز به مخدر نیز مورد بررسی قرار می‌گرفت. تورنیکه پیش از ۳۰ دقیقه خالی نمی‌شد و پس از ۲ ساعت نیز پر نمی‌ماند.

در پایان جراحی تورنیکه بتدریج خالی می‌شد. در صورتیکه عمل جراحی بیش از ۹۰ دقیقه به طول می‌انجامید، پس از به کارگیری بیهوشی عمومی، بیحسی موضعی داخل وریدی خاتمه می‌یافت و بیمار از مطالعه حذف می‌شد. پس از خاتمه عمل تورنیکه به تدریج خالی می‌شد و زمان برگشت بی‌حسی (از زمان خالی شدن تورنیکه تا احساس درد که با سوزن شماره ۲۲ در درماتوماها چک می‌شد) و زمان برگشت حرکت (از زمان خالی شدن تورنیکه تا حرکت انگشتان) و زمان نیاز به ضد درد (از زمان خالی شدن تورنیکه تا اولین زمانی که بیمار نیاز به ضد درد پیدا می‌کرد) ثبت می‌گردید. همچنین کیفیت بیهوشی از نظر متخصص بیهوشی (عالی): بیمار از هیچ دردی شاکی نبود، خوب: درد ضعیف داشت اما نیاز به ضد درد تکمیلی نبود، متوسط: شکایت از درد داشت و نیاز به ضد درد تکمیلی داشت و ناموفق: نیاز به بیهوشی عمومی داشت) و کیفیت محل عمل از نظر متخصص جراحی از نظر بیحرکتی و خونریزی (عالی، خوب، متوسط و ناموفق) و بروز هر گونه عارضه (از قبیل برادیکاری، تهوع و استفراغ و...) نیز مورد بررسی قرار گرفت.

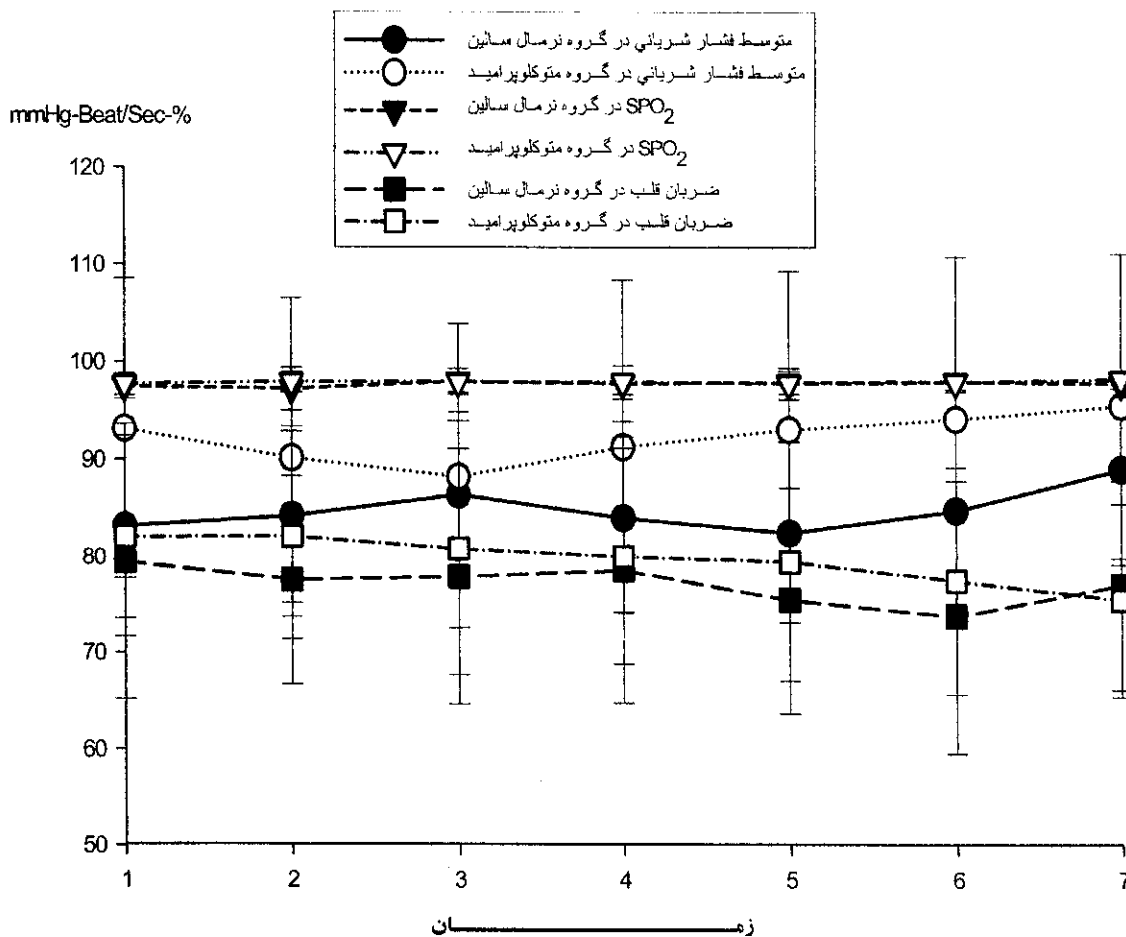
اطلاعات بدست آمده، در طول مطالعه به صورت محرمانه باقی می‌ماند. زمان شروع و اتمام بلوک حسی و حرکتی، ضربان قلب، فشار متوسط شریانی و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در زمان‌های اندازه گیری شده و زمان نیاز به ضد درد و سایر متغیرهای کمی-پیوسته بین دو گروه توسط آزمون من ویتنی^۱، و فراوانی دو جنس، کیفیت بیهوشی از نظر متخصص بیهوشی و کیفیت محل عمل از نظر متخصص جراحی بین دو گروه توسط آزمون مربع کای^۲ در محیط نرم‌افزار SPSS for windows Ver. 12.0 مورد بررسی قرار

جدول شماره ۱- مقایسه میانگین سن، فراوانی دو جنس، آغاز و اتمام بیحسی و بیحرکتی، فاصله تا اولین درخواست ضد درد پس از عمل، کیفیت بیهوشی و کیفیت بیهوشی و موضع عمل بین گروههای نرمال سالین و نتوستیگمین. مقادیر به صورت "انحراف معیار± میانگین" و یا "تعداد (درصد)" بیان شده‌اند

تعداد	گروه شاهد (نرمال سالین)	گروه مورد (نتوستیگمین)
سن (سال)	۱۵	۱۵
جنس (مذکر)	۲۶ (۷۴٫۲۹)	۲۱ (۶۰)
آغاز بیحسی (دقیقه)*	۱۰٫۴۰±۱٫۳۵	۳٫۹۳±۰٫۷۰
آغاز بیحرکتی (دقیقه)*	۱۳٫۶۰±۱٫۵۰	۸٫۱۳±۰٫۹۱
اتمام بیحسی (دقیقه)*	۴٫۲۷±۰٫۹۶	۷٫۲۷±۱٫۰۲
اتمام بیحرکتی (دقیقه)*	۳٫۲۰±۰٫۹۴	۵٫۴۰±۱٫۳۵
فاصله تا اولین درخواست ضد درد پس از عمل (دقیقه)*	۲۱٫۰۰±۲٫۹۰	۳۹٫۱۷±۴٫۰۱
کیفیت بیهوشی (خوب)	۵ (۷۱٫۴۳)	۱۲ (۸۵٫۷۱)
کیفیت بیهوشی و موضع عمل (خوب)	۵ (۵۰)	۹ (۶۹٫۲۳)

* mean±SD, P<0.05

نودار شماره ۱: جدول شماره ۲: مقایسه میانگین متغیرهای همودینامیک (فشار متوسط شریانی، ضربان قلب) و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی بین گروههای نرمال سالین و نتوستیگمین. (۱=پیش از بیهوشی، ۲=۵ دقیقه پس از خالی کردن تورنیکه، ۳=۱۰ دقیقه پس از خالی کردن تورنیکه، ۴=۱۵ دقیقه پس از خالی کردن تورنیکه، ۵=۲۰ دقیقه پس از خالی کردن تورنیکه، ۶=۳۰ دقیقه پس از خالی کردن تورنیکه، ۷=حین ترخیص)



نئوستیگمین و یا نشت از محل تورنیکه بوده است. تهوع نیز در یک بیمار مشاهده شد که می‌تواند ناشی از اثر جذب سیستمیک باشد. ولی در این مطالعه هیچ موردی از عوارض جانبی ناشی از نئوستیگمین دیده نشد (۲).

در مورد مکانیسم نئوستیگمین در ایجاد بیدردی نظریاتی وجود دارد. به نظر می‌رسد تزریق اینترتاکال نئوستیگمین با جلوگیری از شکسته شدن مولکول استیل کولین در نخاع باعث چنین اثراتی می‌شود. استیل کولین درونزای نخاعی به عنوان یک واسطه، نقش مهمی در تأثیرات بی‌دردی مورفین سیستمیک، از طریق گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی ایفاء می‌کند، (۲) اگرچه اثر ضد درد نئوستیگمین بیشتر با گیرنده‌های موسکارینی مرتبط است تا گیرنده‌های نیکوتینی (۶). بر اساس مطالعات قبل، در اعصاب محیطی گیرنده‌های استیل کولینی موسکارینی و نیکوتینی هر دو وجود دارند. استیل کولین نیز از طریق تولید نیتریک اکساید و هاپرپلاریزاسیون سلول‌های عصبی موجب افزایش cGMP می‌شود و بدین طریق موجب بیدردی می‌گردد. (۲)

در صورت وجود التهاب محیطی، تأثیر بی‌دردی با استفاده موضعی مخدرها و داروهای کولینرژیک افزایش می‌یابد. در مورد بیحسی موضعی داخل وریدی داروهای بی‌حس کننده موضعی و داروهای اضافه شده به این محلول، بسیار نزدیک به محل جراحی تزریق می‌شوند، بستن و باد کردن تورنیکه باعث ایسکمی می‌شود و به واسطه استرس اکسیداتیو نفوذ پذیری اعصاب مختل می‌شود و سد خونی-عصبی نیز متأثر می‌گردد. بدین ترتیب نئوستیگمین به راحتی از جدار اعصاب عبور می‌کند و از طریق افزایش استیل کولین و اثر آن بر گیرنده‌های استیل کولینی در اعصاب محیطی، باعث بی‌دردی محیطی می‌شود (۲). در نهایت این که، افزودن نئوستیگمین به لیدوکائین در بی‌حسی منطقه‌ای وریدی زمان شروع بلوک حسی و حرکتی را کاهش داده، ریکاوری بلوک حسی و حرکتی را افزایش می‌دهد و با به تاخیر انداختن زمان نیاز به اولین ضد درد، کیفیت بی‌حسی را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد برای اثبات تأثیر در روش‌های مختلف محیطی نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

در مورد تأثیر اضافه نمودن نئوستیگمین در بی‌حسی منطقه‌ای وریدی، تا کنون فقط یک مطالعه به انجام رسیده است که توسط Turan و همکارانش بوده است. آنها در این مطالعه به بررسی اثرات ناشی از اضافه نمودن نئوستیگمین به پریلوکائین پرداخته‌اند. مطالعه حاضر به منظور ارزیابی تأثیرات اضافه کردن نئوستیگمین به لیدوکائین در بی‌حسی منطقه‌ای وریدی صورت گرفته است (۲).

نتایج بدست آمده از بررسی تغییرات همودینامیک در این مطالعه مشابه نتایج بدست آمده از مطالعه Turan و همکارانش می‌باشد. آنها نیز نشان دادند که اضافه کردن ۰/۵ mg/Kg نئوستیگمین به پریلوکائین برای انجام بلوک بیهوشی با هیچ تغییر همودینامیکی همراه نیست (۲).

در این مطالعه آغاز بیحسی و همچنین بی‌حرکتی در گروه نئوستیگمین به میزان معنی داری از گروه نرمال سالین سریعتر بود که این نتایج با مطالعه Turan و همکارانش که نشان دادند آغاز بلوک حسی و حرکتی در گروه نئوستیگمین به میزان معنی داری از گروه نرمال سالین سریعتر است (به ترتیب 4 ± 2 در مقابل 10 ± 2 دقیقه و 6 ± 2 در مقابل 14 ± 1 دقیقه) همخوانی کامل دارد (۲). بازگشت حس و به همین ترتیب بازگشت حرکت در گروه نئوستیگمین به میزان معنی داری از گروه نرمال سالین دیرتر است که با مطالعه Turan و همکارانش (به ترتیب 7 ± 2 در مقابل 3 ± 1 دقیقه و 3 ± 2 در مقابل 2 ± 1 دقیقه) همخوانی دارد (۲). در بررسی حاضر زمان نیاز به ضد درد پس از عمل در بیماران گروه نئوستیگمین نسبت به گروه نرمال سالین به میزان معنی داری طولانی‌تری است. در مطالعه Turan و همکارانش نیز، اولین درخواست بیماران به ضد درد پس از عمل در گروه نئوستیگمین به میزان معنی داری بیشتر از گروه نرمال سالین بوده است (به ترتیب 35 ± 8 دقیقه در مقابل 15 ± 9 دقیقه) (۲). همچنین در مطالعه حاضر و مطالعه Turan و همکارانش بین کیفیت بیهوشی و موضع عمل، از نظر متخصص بیهوشی و جراحی بین دو گروه اختلاف معنی داری دیده نشده است. اما در مطالعه Turan و همکارانش کاهش ضربان قلب (برادیکاردی) شایعترین عارضه جانبی بود که احتمالاً به دلیل تأثیر جذب سیستمیک

منابع

1. Ronald D Miller. In: Anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1695.
2. Turan A, Karamanlyoglu B, Memis D, Kaya G, Pamukcu Z. Intravenous regional anesthesia using prilocaine and neostigmine. *Anesth Analg*. 2002 Nov;95(5):1419-22.
3. Kleinschmidt S, Stockl W, Wilhelm W, Larsen R. The addition of clonidine to prilocaine for intravenous regional anaesthesia . *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:40-6.
4. Naguib M, Yaksh TL. Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with μ and $[\alpha]2$ receptor systems. *Anesthesiology* 1994;80:1338-48.
5. Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klamt JG. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for post-operative analgesia in patients undergoing anterior or posterior vaginoplasty. *Anesth Analg* 1996;82:1182-7.
6. Yang LC, Chen LM, Wang CJ, Buerkle H. Postoperative analgesia by intra articular neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *Anesthesiology* 1998; 88: 334 – 9.
7. Buerkle H, Bosch M, Marcus MAE, et al. Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholinesterase- inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint. *Anesth Analg* 1998; 86: 1207-32.
8. Duarte IDG, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol* 1990;186:289-93.
9. Van Elstraete AC, Pastureau F, Lebrun T, Mehdaoui H. Neostigmine added to lidocaine axillary plexus block postoperative analgesia. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 257-60.