

## بررسی تأثیر افردین داخل وریدی بر کوتاه شدن زمان شروع شلی عضلانی ناشی از آتراکوریوم

دکتر رحمان عباسی وش<sup>۱</sup>، دکتر ابراهیم حسنی<sup>۲</sup>، دکتر میر موسی آقداشی<sup>۱</sup>، دکتر محمد شیروانی<sup>۳</sup>

۱- استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲- استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (مؤلف مسؤول) تلفن تماس: ۰۴۴۱-۳۴۶۹۹۳۵ e-hassani87@gmail.com

۳- متخصص بیهوشی و مراقبتها و وزیر، بیمارستان شهید عارفیان ارومیه، ارومیه، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** یکی از محدودیت‌های کاربرد شلکنده‌های عضلانی غیر دپولاریزان در تسهیل لوله‌گذاری داخل تراشه، طولانی بودن زمان شروع فلنج عضلانی است. با این فرض که افردین با افزایش اندکس قلبی و جریان خون عضلات، ممکن است باعث کوتاه شدن زمان شروع شلی عضلانی ناشی از تزریق آتراکوریوم شود، ما این کار آزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده را طراحی کردیم.

**روش بررسی:** شصت بیمار در رده سنی ۱۸-۶۰ سال و در وضعیت فیزیکی ASA I, II در دو گروه مساوی مداخله و شاهد وارد مطالعه شدند. عالیم حیاتی پایه همه بیماران ثبت شده و سپس همه بیماران میدازولام و فنتانیل به عنوان پره مدیکاسیون، دریافت کردند. در گروه مداخله ۱ دقیقه قبل از القای بیهوشی با پروپوفول و آتراکوریوم، افردین  $70\text{ }\mu\text{g/kg}$  و در گروه شاهد با حجم برابر، سالین نرمال تزریق شد. شلی عضلانی با استفاده از محرك عصبی و بر اساس الگوی تحریک TOF روی عصب اولnar ارزیابی شد. زمان تزریق آتراکوریوم تا زمان صفر شدن پاسخ‌های TOF (TOF=0)، در همه بیماران ثبت شد. سنجش TOF توسط یک فرد ثابت و با روش لمسی انجام گرفت. یافته‌های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS تحت آنالیز آماری با Student's t-test و Chi-Square Test قرار گرفت.

**یافته‌ها:** بیماران دو گروه از لحاظ سن، جنس، وضعیت فیزیکی ASA و عالیم حیاتی پایه با هم مشابه بودند ( $p>0.05$ ). میانگین زمان ایجاد فلنج عضلانی لازم برای لوله‌گذاری داخل تراشه (از زمان تزریق آتراکوریوم تا صفر شدن TOF)، در گروه مداخله کمتر از گروه شاهد بود ( $185/1\pm 21/59$  در مقابل  $258/43\pm 20/63$  ثانیه) و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ( $p<0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** تزریق داخل وریدی افردین، باعث کوتاه شدن زمان شروع شلی عضلانی ناشی از تزریق آتراکوریوم (همانند شلکنده‌های عضلانی غیر دپولاریزان دیگر، نظیر و کورونیوم و روکورونیوم) می‌شود.

**کلید واژه‌ها:** آتراکوریوم، افردین، شلی عضلانی

وصول مقاله: ۸۷/۱۲/۲۰ اصلاح نهایی: ۸۸/۲/۸ پذیرش مقاله: ۸۸/۳/۱۳

### مقدمه

علت شروع اثر سریع و مدت اثر کوتاه آن داروی رایج برای تسهیل لوله‌گذاری داخل تراشه به خصوص در موارد اورژانس و معده پر بوده است. اما با توجه به عوارض متعدد این دارو تلاش‌های زیادی برای جایگزینی

استفاده از شلکنده‌های عضلانی در اتفاق عمل کاملاً رایج بوده و نقش مهمی در رشد و تکامل بیهوشی و جراحی داشته است (۱). در طی سالیان متمادی سوکسینیل کولین بلوك کننده عضلانی دپولاریزان به

## روش بررسی

در یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور، تعداد ۶۰ نفر بیمار ۱۸-۶۰ سال و در وضعیت فیزیکی ASA I,II که برای عمل جراحی انتخابی تحت بیهوشی عمومی مراجعه کرده بودند، به طور تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه مساوی مداخله و شاهد وارد شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود بیماری قلبی عروقی، عصبی عضلانی، چاقی شدید، بیماری‌های کلیوی، بیماری کبدی و احتمال وجود راه هوایی مشکل بودند. لازم به توضیح است که بیماران و همکار بیهوشی ارزیابی کننده علایم حیاتی و زمان ایجاد شلی عضلانی نسبت به تعلق بیمار به گروه مداخله یا شاهد بی‌اطلاع بودند. علایم حیاتی پایه همه بیماران پس از استقرار روی تخت عمل ثبت شده و سپس به همه آنها میدازولام  $1/5\text{mg/kg}$  و فنتانیل  $1/5\mu\text{g/kg}$  داخل وریدی به عنوان پره مدیکاسیون تجویز گردید. سپس پوست محل پایش عصبی عضلانی در ناحیه مچ دست چپ بیماران آماده شده و الکترودها و لیدهای دستگاه محرک عصبی در نقاط مربوط به پایش عصب اولnar نصب شد. در گروه مداخله یک دقیقه قبل از القای بیهوشی افرین (Ephedrin hydrochloridum, Streuli Pharma AG, Uznach) ۱ml=50mg، وریدی با دوز  $kg/5\mu\text{g}$  و در گروه شاهد با حجم برابر سالین نرمال تزریق شد. جهت القای بیهوشی در هر دو گروه پروپوفول داخل وریدی  $1/5\text{mg/kg}$  تزریق شد و به دنبال از بین رفتن هوشیاری بیماران، برای حفظ و تعییق سطح بیهوشی تا زمان لوله گذاری داخل تراشه از هوشبر استنشاقی ایزوفلوران در مخلوط گازی اکسیژن و  $\text{N}_2\text{O}$  استفاده شد. در تمام بیماران با استفاده از دستگاه پایش عصبی عضلانی (INNERVATOR 252, Fisher)

این دارو صورت گرفته است. آتراکوریوم یکی از شل کننده‌های عضلانی غیر دپولاریزان است که می‌توان برای تسهیل لوله گذاری داخل تراشه از آن استفاده کرد (۲). یکی از محدودیتهای کاربرد شل کننده‌های عضلانی غیر دپولاریزان (از جمله آتراکوریوم) در تسهیل لوله گذاری داخل تراشه، طولانی بودن زمان ایجاد فلج عضلانی است. مدت زمان ایجاد فلح عضلانی معمولاً تعیین کننده فاصله زمانی از شروع القای بیهوشی تا لوله گذاری داخل تراشه (مرحله‌ای از بیهوشی که در طی آن بیمار در معرض خطر هیپوکسی و آسپیراسیون می‌باشد) است.

روشهای مختلفی برای کاهش زمان شروع اثر بلوک کننده‌های عضلانی از جمله افزایش دوز و استفاده از دوز اولیه ابداع شده است. اما این روشها اغلب موجب طولانی شدن مدت زمان فلح یا ایجاد ضعف عضلانی پیش از القای بیهوشی می‌گردند (۳). دوز پیشنهادی آتراکوریوم جهت تسهیل لوله گذاری داخل تراشه  $kg/4-5\text{mg}/0.5\text{mg}$  می‌باشد.

آتراکوریوم به صورت وابسته به دوز و در دوزهای بیشتر از  $kg/5\text{mg}$  موجب آزادسازی هیستامین، افت فشار خون و افزایش تعداد ضربان قلب می‌گردد (۲). همین امر موجب محدودیت استفاده از دوزهای بیشتر آن در القای بیهوشی می‌شود.

از عوامل مؤثر بر مدت زمان ایجاد فلح عضلانی معیارهای گردش خون شامل جریان خون و برون ده قلبی می‌باشد (۳). با توجه به این که افرین موجب افزایش برون ده قلبی و جریان خون عضلات می‌شود (۴,۵) ما تصمیم گرفتیم با انجام این مطالعه اثر آن را بر مدت زمان ایجاد فلح عضلانی آتراکوریوم بررسی نماییم.

میانگین زمان ایجاد شلی عضلانی لازم برای لوله‌گذاری داخل تراشه (از زمان تزریق آتراکوریوم تا صفر شدن TOF) در گروه مداخله کمتر از گروه شاهد بود ( $158/1\pm 21/60$  در مقابل  $258/43\pm 20/63$  ثانیه) که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P<0.001$ ) (جدول ۲).

آنالیز تغییرات عالیم حیاتی بیماران دو گروه نشان داد که میانگین دامنه تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد ضربان قلب در بیماران گروه مداخله کمتر از بیماران گروه شاهد بوده و این اختلاف‌ها از نظر آماری معنی دار بودند ( $0/05 < p < 0/005$ ). به طوری که، به عنوان مثال در گروه مداخله متوسط تغییر فشار خون سیستولیک تا ۵ دقیقه بعد از القای بیهوشی،  $7/65\pm 7/12$ -٪ (کاهش نسبت به فشار خون سیستولیک پایه) و در گروه شاهد  $7/75\pm 6/69$ -٪ بود (جدول ۲).

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که تزریق داخل وریدی افدرین پیش از القای بیهوشی باعث تسریع زمان ایجاد شلی عضلانی ناشی از آتراکوریوم می‌شود. از چند سال پیش، فرضیه افزایش بروون ده قلبی و گردش خون عضلات ناشی از تزریق افدرین داخل وریدی، زمینه ساز مطالعات متعددی روی اثر افدرین در تسریع شروع فلنج عضلانی شل کننده‌های عضلانی بوده است (۶ و ۴ و ۳). از اولین مطالعاتی که در این زمینه صورت گرفته است می‌توان به مطالعه Szmułk و همکارانش اشاره کرد. آنها دریافتند که افدرین به میزان ۲۲٪ شروع اثر شل کننده عضلانی غیر دپولاریزان روکورونیوم را سرعت می‌بخشد (۴). در مورد اثر افدرین داخل وریدی بر روی

& Payke, HRALTHCARE) & تحریک فوق حداکثر (Supramaximal stimulation) زمان سنجش عملکرد عصبی عضلانی بر اساس آن عمل گردد. به منظور تسهیل لوله‌گذاری داخل تراشه در تمام بیماران آتراکوریوم  $0/5\text{mg/kg}$ ,  $5\text{ml}=50\text{mg}$ , GlaxoWellcome S.p.A. Parma, Italy تزریق شد. فلنج عضلانی با استفاده از محرك عصبی و بر اساس الگوی تحریک<sup>1</sup> TOF روی عصب اولنار و در ۲ دقیقه اول هر ۱۵ ثانیه و سپس هر ۱۲ ثانیه ارزیابی گردید. سنجش TOF توسط یک فرد ثابت و با روش لمسي انجام گرفت. زمان تزریق آتراکوریوم تا صفر شدن پاسخ‌های TOF (TOF=0)، در همه بیماران ثبت شد. پس از صفر شدن پاسخ‌های عضلانی به تحریک TOF، لوله‌گذاری داخل تراشه انجام شده و بیهوشی با استفاده از پروپوفول با دوز  $100\text{ }\mu\text{g/kg}/\text{min}$  و دوزهای تکراری فنتانیل و مخلوط اکسیژن و  $\text{N}_2\text{O}$  داده می‌یافتد. فشار خون بیماران با استفاده از دستگاه پاییش غیر تهاجمی فشار خون (2) (Datascope, Passport 2) با فواصل ۳ دقیقه‌ای اندازه‌گیری و ثبت گردید. همچنین تعداد ضربان قلب بیماران به صورت مداوم پایش شده و در زمانهای ۱، ۳ و ۵ دقیقه پس از القای بیهوشی ثبت شد. در نهایت یافته‌های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS تحت آنالیز آماری با Student's t-test و Chi-Square Test قرار گرفت.

## یافته‌ها

بیماران دو گروه از نظر سن، جنس، وضعیت فیزیکی ASA و عالیم حیاتی پایه با هم مشابه بودند ( $p>0.05$ ) (جدول ۱).

1. Train of four stimulation pattern

شروع اثر روکورونیوم، چند مطالعه دیگر نیز به نتایج

جدول ۱: مقایسه میانگین سنی، توزیع جنسی، وزن، وضعیت فیزیکی و علائم حیاتی پایه بیماران در بین دو گروه

علایم حیاتی پایه <sup>x</sup>	وضعیت فیزیکی				زن <sup>x</sup> (سال)	جنس <sup>xx</sup> (نفر)			
	ASA <sup>**</sup>		وزن <sup>x</sup> (کیلو گرم)	سن <sup>x</sup> (سال)					
	II (نفر)	I (نفر)							
دیاستولیک (میلی متر حیوه)	سیستولیک (میلی متر حیوه)	ضریبان قلب (در دقیقه)	۹	۲۱	۷۱/۳	۱۸	۱۲	۳۵/۳۳	گروه شاهد
۷۷/۸۷	۱۳۵/۲۳	۷۹/۷۳							
۷۳/۴۰	۱۳۱/۹۳	۸۴/۱۳	۸	۲۲	۶۸/۶۷	۱۹	۱۱	۳۰/۳۳	گروه مداخله

x. P>0.05. Student T- test

\*\*. P>0.05. χ<sup>2</sup> test

جدول ۲: مقایسه میانگین زمان ایجاد فلچ عضلانی ناشی از آتراکوریوم، تغییرات فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و تعداد ضربان قلب در بین بیماران دو گروه

P value*	گروه مداخله	گروه شاهد	
0.001	۲۵۸/۴۳±۲۰/۶۳	۱۸۵/۱۰±۲۱/۶۰	میانگین و انحراف معیار زمان ایجاد فلچ عضلانی (ثانیه)
0.001	-۲۶/۶۹±۶/۷۵	-۷/۱۲±۷/۶۵	میانگین و انحراف معیار تغییرات فشار خون سیستولیک (درصد)
0.001	-۱۶/۸۸±۹/۵۲	-۳/۷۵±۱۰/۴۳	میانگین و انحراف معیار تغییرات فشار خون دیاستولیک (درصد)
0.001	+۱۶/۶۵±۱۷/۳۵	+۰/۴۴±۱۳/۵۵	میانگین و انحراف معیار تغییرات تعداد ضربان قلب (درصد)

Student T test \*

متفاوت است. آنچه از مقاله بر می‌آید این Santiveri است که محققین مطالعه فوق از دوز پایین mg/kg (۰/۰۴) برای ایجاد شلی عضلانی استفاده کرده‌اند، در حالی که ما در مطالعه خود دوز را بیش از آتراکوریوم برای ایجاد شلی جهت لوله‌گذاری داخل تراشه mg/kg (۰/۵) را به کار گرفته‌ایم و شاید این اختلاف در دوز مورد استفاده، توجیه کننده تفاوت نتیجه مطالعه ما با یافته‌های Santiveri باشد.

در مورد سیس-آتراکوریوم (ایزومر آتراکوریوم) نیز چنین نتایج ضد و نقیضی منتشر شده است. با وجود این که Albert و همکارانش نشان داده‌اند افدرین داخل وریدی با دوز ۷۰ µg/kg باعث تسریع شروع اثر سیس-

## بحث

در بین مقالات منتشر شده تنها یک مطالعه به چشم می‌خورد که در آن اثر افدرین داخل وریدی روی زمان شروع اثر آتراکوریوم مورد بررسی قرار گرفته است. در این مقاله که حاصل تحقیق توسط Santiveri X و همکارانش انجام شده است، اثر افدرین بر زمان ایجاد فلچ عضلانی ناشی از آتراکوریوم و روکورونیوم مورد بررسی واقع شده و نویسندهای اعلام نموده‌اند که افدرین موجب تسريع شروع فلچ عضلانی ناشی از

روکورونیوم می‌گردد، اما تأثیری بر زمان شروع اثر آتراکوریوم ندارد (۵). نتایج مطالعه ما با یافته‌های

یافته دیگر مطالعه ما تغییرات جزئی معیارهای همودینامیک (فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و تعداد ضربان قلب) در گروه دریافت‌کننده افدرین، نسبت به گروه شاهد بود. یکی از عوارض استفاده از پروپوفول برای القای بیهوشی، افت قابل توجه فشار خون ناشی از آن است (۴۰-۲۵٪). کاهش فشار خون سیستولیک (۱۲٪). مطالعه حاضر نشان داد که تجویز افدرین پیش از تزریق پروپوفول به طور چشمگیری از کاهش فشار خون به دنبال پروپوفول جلوگیری می‌کند و این یافته مشابه مطالعات دیگری است که در این زمینه انجام شده است (۱۳ و ۱۴ و ۷).

### نتیجه‌گیری

اگرچه سوکسینیل کولین به علت سریع الاثر بودن فوق العاده، داروی بی‌نظیری در این زمینه می‌باشد، اما کاهی اوقات کاربرد آن منع مصرف یا احتیاط مصرف داشته و لازم است از شل‌کننده‌های غیر دپولاریزان استفاده شود. با توجه به این که اغلب ما به شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپولاریزان سریع الاثری نظیر روکورونیوم و وکورونیوم دسترسی نداریم، نتایج مطالعه حاضر و برخی از مطالعات مشابه دیگر، نشان می‌دهد برای تسریع شروع اثر آتراکوریوم، می‌توان از تزریق دوز کم افدرین ۱ دقیقه قبل از القای بیهوشی استفاده کرد.

### تشکر و قدردانی

نویسنده‌گان مقاله تشکر و تقدیر خود را از حمایت‌های بی‌دریغ معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه اعلام می‌نمایند.

آتراکوریوم می‌شود (۹)، اما نتایج مطالعه Moro و همکارانش یافته‌های آنها را تایید نکرده است (۱۰). نکته جالب توجه این است که روش مطالعه Albert مشابه روش مطالعه ما بوده است. آنها نیز افدرین را پیش از القای بیهوشی تزریق کرده‌اند و در مورد اثر افدرین بر شروع اثر سیس-آتراکوریوم به نتیجه مشابه ما رسیده‌اند. اما Moro و همکارانش تزریق افدرین را همراه با پروپوفول و به صورت القای انفوژیونی تجویز کرده و به نتایج دیگر رسیده‌اند.

اختلاف نظر در مورد تأثیر افدرین در شروع اثر شل‌کننده‌های عضلانی دیگر نیز وجود دارد. افدرین باعث کاهش زمان ایجاد فلج عضلانی ناشی از سوکسینیل کولین می‌شود (۱۱)، اما اثری روی زمان ایجاد فلح عضلانی ناشی از کورونیوم ندارد (۳). با این حال، اغلب مطالعات اثر بخشی افدرین داخل وریدی بر تسریع شروع اثر شل‌کننده‌های عضلانی را نشان داده‌اند، به طوری که برخی از محققین با فرض تأثیر برون ده قلبی و گردش خون عضلات روی شروع اثر شل‌کننده‌های عضلانی، با کاهش برون ده قلبی با استفاده از تجویز اسمولول (مسدودکننده گیرنده‌های بتا آدرنرژیک)، به اثراتی برخلاف اثر افدرین دست یافتند (۸ و ۴). مطالعه ما نیز همانند بیشتر مطالعات صورت گرفته در مورد اثر افدرین بر زمان ایجاد فلح عضلانی ناشی از شل‌کننده‌های عضلانی، نشان داد تزریق داخل وریدی افدرین موجب کوتاه شدن زمان ایجاد فلح عضلانی بعد از تزریق آتراکوریوم می‌شود.

## References

1. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. In: Miller RD. Miller's Anesthesia, 6<sup>th</sup> edition: Elsevier, Churchill Livingstone. Philadelphia, Pennsylvania, 2005, 1437-1480.
2. Donati F. Blocking agents and their reversal in trauma patients. In: Smith CE. Trauma Anesthesia. Cambridge University Press. New York. 2008, 142-154.
3. Komatsu R, Nagata S, Ozaki M, Sessler DI. Ephedrine fails to accelerate the onset of neuromuscular block by vecuronium. *Anesth Analg* 2003; 97: 480-3.
4. Szmuk P, Ezri T, Chelly JE, Katz J. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1217-1219.
5. Santiveri X, Mansilla R, Pardina B, Navarro J, Alvarez JC, Castillo J. Ephedrine shortens the onset of action of rocuronium but not atracurium. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2003; 50: 176-81.
6. Herweling A, Latorre F, Herwig A, Horstick G, Kempski O, Gervais HW. The hemodynamic effects of ephedrine on the onset time of rocuronium in pigs. *Anesth Analg* 2004; 99: 1703-7.
7. Gopalkrishna MD, Krishna HM, Shenoy UK. The effect of ephedrine on intubating conditions and haemodynamics during rapid tracheal intubation using propofol and rocuronium. *Br J Anaesth* 2007; 99: 191-4.
8. Ezri T, Szmuk P, Warters RD, Gebhard RE, Pivalizza EG, Katza J. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol- the role of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1067-72.
9. Albert F, Hans P, Bitar Y, Brichant JF, Dewandre PY, Lamy M. Effects of ephedrine on the onset time of neuromuscular block and intubating conditions after cisatracurium: preliminary results. *Acta Anaesthesiol Belg* 2000; 51: 167-71.
10. Moro ET, Nakamura G, Martino RS, Nakamoto ML, Rodrigues Junior GR, Ganem EM, et al. Effect of propofol in combination with ephedrine upon the onset time of cisatracurium. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53: 272-5.
11. Ganidagli S, Cengiz M, Baysal Z. Effect of ephedrine on the onset time of succinylcholine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1306-9.
12. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvo MD. Intravenous Nonopioid Anesthetics. In: Miller RD. Miller's Anesthesia, 6<sup>th</sup> edition: from Elsevier, Churchill Livingstone. Philadelphia, Pennsylvania 2005, 317-78.
13. Michelsen I, Helbo-Hansen HS, Karhler F, Lorenzen AG, Rydlund E, Bentzon MW. Prophylactic ephedrine attenuates the hemodynamic response to propofol in elderly female patients. *Anesth Analg* 1998 86: 477-81.
14. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg* 2002; 95: 1293-6.