

## تأثیر پیش داروی لیدوکائین وریدی و تزریق آهسته فنتانیل بر سرفه ناشی از فنتانیل در بیهوشی

دکتر شجاع الحق طارق<sup>۱\*</sup>، دکتر داود ضیغمی<sup>۱</sup>، دکتر بهزاد مقصودی<sup>۱</sup>

۱) گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۲/۵

تاریخ دریافت: ۸۵/۱/۱۰

## چکیده

مقدمه: تزریق وریدی بولوس فنتانیل سبب ایجاد سرفه در بیش از  $\frac{1}{3}$  بیماران می‌گردد. سرفه گاهی ممکن است حمله‌ای باشد و منجر به هیپوکسی، استفراغ و افزایش فشارهای داخل جمجمه‌ای، داخل چشمی و داخل شکمی گردد.

مواد و روشها: این کارآزمایی بالینی دوسوکور ۳۶۰ بیمار زیر ۶۰ سال را در بر می‌گیرد که در وضعیت ASA نوع I یا II قرار داشته و کاندید جراحی اختیاری بوده‌اند و بصورت تصادفی در سه گروه ۱۲۰ نفری قرار گرفتند.

گروه I، یک دقیقه پس از تزریق نرمال سالین به عنوان دارونما،  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  فنتانیل در طی مدت ۳۰ ثانیه تزریق شد. گروه II: فنتانیل در عرض ۵ ثانیه، یک دقیقه پس از تزریق  $1/5\text{ mg}/\text{kg}$  لیدوکائین وریدی تزریق شد و در گروه III تزریق فنتانیل در مدت زمان ۵ ثانیه، یک دقیقه بعد از تزریق نرمال سالین صورت گرفت. میزان بروز و شدت سرفه ثبت و نتایج از طریق آزمون مجذور کای آنالیز و ( $P<0/05$ ) معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌های پژوهش: میزان بروز سرفه در گروه I،  $2/5$  درصد و در گروه II و III، به ترتیب  $9/2$  و  $22/5$  درصد بود. در گروه III، میزان بروز سرفه بصورت بارز بیشتر بود ( $P<0/001$ ). وقوع سرفه در بیماران زیر ۱۸ سال در هر سه گروه بیش از افراد بالای ۱۸ سال بود ( $P<0/01$ ).

نتیجه‌گیری نهایی: بروز سرفه پس از تزریق وریدی بولوس فنتانیل به دوز فنتانیل، سرعت تزریق فنتانیل، سن بیمار و تجویز پیش داروی لیدوکائین بستگی دارد. لیدوکائین وریدی و بخصوص تجویز آهسته فنتانیل، بصورت بارز سرفه ناشی از فنتانیل را به حداقل می‌رساند.

واژه‌های کلیدی: فنتانیل، سرفه، لیدوکائین، سرعت تزریق

\* نویسنده مسئول: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## مقدمه

این مسأله که فتانیل می‌تواند بدون سرکوب قلبی، عروقی و بدون ترشح هیستامین سبب کاهش سریعی در پاسخهای بدن به استرس‌های القاء بیهوشی عمومی گردد و همچنین بی‌دردی مؤثری را در برش جراحی ایجاد کند، موجب استفاده روزافزون از آن گردیده است (۱، ۴).

سرفه واکنشی پس از تزریق بولوس وریدی فتانیل در مطالعات گوناگون گزارش شده است (۶، ۵). ایجاد این سرفه‌ها علل مختلفی دارد که از جمله تغییر شکل دیواره تراشه و برونش و در نتیجه برانگیخته شدن گیرنده‌های تحریکی و غلبه واگ در اثر مهار خروجی سمپاتیک مرکزی را می‌توان ذکر کرد (۱۰، ۶).

سرفه‌های ایجاد شده هر چند معمولاً یک عارضه جدی در بیهوشی نیست ولی نامطلوب بوده و گاهی بصورت حمله‌ای رخ می‌دهد و می‌تواند سبب افزایش فشارهای داخل جمجمه، داخل چشم و داخل شکم گردد (۵).

کوششهای گوناگونی جهت کاهش وقوع سرفه‌های ناشی از فتانیل صورت گرفته است که از آن جمله می‌توان پیشگیری توسط سدیم کروموجلکات، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، سمپاتومیمتیک‌های گیرنده بتادو، دروپریدول، افدرین، لیدوکائین و همچنین طولانی کردن مدت تزریق بولوس فتانیل را نام برد (۱۱، ۱۹، ۷).

با توجه به اینکه در میان روشهای فوق تجویز لیدوکائین و طولانی کردن مدت تزریق عوارض کمتری را برای بیمار در پی دارد، بررسی تأثیرات پیشگیرانه آنها در سرفه ناشی از فتانیل مورد توجه و بررسی قرار گرفت (۱۳، ۶، ۵، ۳).

## مواد و روش‌ها

پس از تأیید عنوان پژوهش توسط کمیته پژوهشی دانشکده پزشکی شیراز، رضایت انجام تحقیق از کلیه

بیماران مشمول این کارآزمایی بالینی گرفته شد. سیصد و شصت بیمار زیر ۶۰ سال از هر دو جنس که از نظر وضعیت فیزیکی کلاسه‌بندی ASA در گروه I یا II قرار داشتند و کاندید عمل جراحی غیر اورژانس تحت بیهوشی عمومی بودند با استفاده از *Random Allocation Table* در سه گروه ۱۲۰ نفری قرار گرفتند.

بیمارانی که تاریخچه آنها شامل آسم، مصرف دخانیات، COPD، عفونت تنفسی فوقانی در دو هفته اخیر و درمان در روزهای گذشته با داروهای مهار کننده ACE، استروئید و برونکودیلاتورها بود از مطالعه کنار گذاشته شدند. مونیتورهای بکار رفته شامل الکتروکاردیوگرام، اندازه‌گیری فشار خون غیر تهاجمی، پالس اکسی‌متری و کاپنوگرافی (S-1600)، پویندگان راه سعادت، ایران) بودند.

قبل از القاء بیهوشی یک کانول وریدی شماره ۱۸ در پشت دست چپ قرار داده شد و از طریق یک سه راهه (جهت به حداقل رساندن میزان رقیق شدن فتانیل، در طی تزریق) به ست سرم متصل گردید و در حالیکه سرم با حداکثر سرعت، جریان داشت تزریق فتانیل به میزان  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  از طریق سه راهه به یکی از روشهای سه‌گانه زیر صورت پذیرفت.

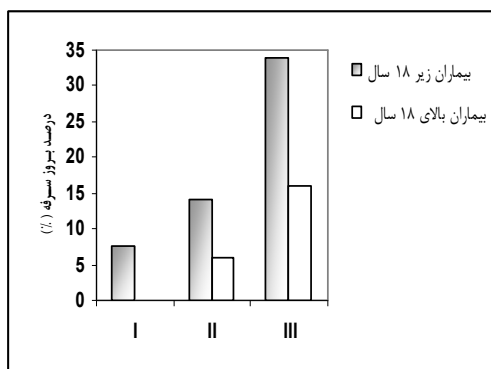
گروه I، یک دقیقه پس از تزریق نرمال سالین به عنوان دارونما بولوس فتانیل در عرض ۳۰ ثانیه تزریق شد. گروه II، یک دقیقه پس از تجویز مقدار  $1/5 \text{mg}/\text{kg}$  لیدوکائین به عنوان پیش‌دارو، فتانیل در طی ۵ ثانیه تزریق شد و در گروه III ابتدا نرمال سالین (حجم معادل لیدوکائین) را به عنوان دارونما به بیماران داده و پس از یک دقیقه فتانیل در عرض ۵ ثانیه به آنها تزریق شد.

طول مدت تزریق با استفاده از کورنومتر دیجیتال ثبت شد. پس از پایان تزریق فتانیل، فاصله زمانی تا بروز اولین سرفه و همچنین تعداد سرفه‌های هر بیمار تا مدت ۶۰ ثانیه توسط شخصی که از جزئیات

فاصله زمانی شروع اولین سرفه در سه گروه از پایان تزریق فنتانیل ۶/۳ تا ۱۲/۵ ثانیه متفاوت بود و میانگین آنها  $9/7 \pm 2/2$  ثانیه محاسبه گردید.

میزان بروز سرفه در گروه I، ۲/۵ درصد (۳ مورد از ۱۲۰ بیمار)، در گروه II، ۹/۲ درصد (۱۱ مورد از ۱۲۰ بیمار) و در گروه III، ۲۲/۵ درصد (۲۷ مورد از ۱۲۰ بیمار) بوده (جدول شماره ۲) که از لحاظ آماری معنی دار است ( $P=0/001$ ) و این میزان بروز در گروه III و همچنین در مقایسه گروههای سنی نیز مشاهده شد.

با توجه به جدول شماره ۲ و شکل ۱ تفاوت بارزی در بروز سرفه میان جمعیت زیر ۱۸ سال و بالای ۱۸ سال در هر سه گروه مشاهده می شود.



شکل ۱- میزان بروز سرفه (افراد زیر ۱۸ سال در مقابل افراد بالای ۱۸ سال): گروه I: ۷/۳ درصد در مقابل صفر، گروه II: ۱۴/۵ درصد در مقابل ۵/۵ درصد و گروه III: ۳۳/۳ درصد در مقابل ۱۶ درصد. اختلاف بارز بین دو گروه سنی ( $P=0.001$ )

در مجموع نتایج بدست آمده نیز این اختلاف دیده می شود بطوریکه از ۱۳۴ بیمار که سن آنها زیر ۱۸ سال بوده ۲۵ نفر دچار سرفه گردیدند (۱۸/۶۵ درصد). در صورتیکه در ۲۲۶ بیمار باقیمانده که بیش از ۱۸ سال داشتند فقط تعداد ۱۶ نفر سرفه داشتند (۷/۰۷ درصد). مقایسه بین دو گروه سنی در هر سه گروه آزمون، نشانگر بروز سرفه بیشتر در سنین زیر ۱۸ سال می باشد که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار می باشد ( $P<0/05$ ).

مطالعه و متد تزریق فنتانیل آگاهی نداشت ثبت می گردید.

بر اساس تعداد سرفه های مشاهده شده میزان شدت بروز سرفه در طی مدت بررسی، بصورت خفیف (۱ تا ۲ سرفه)، متوسط (۳ تا ۵ سرفه) و شدید (بیش از ۵ سرفه) درجه بندی گردید. بعد از گردآوری اطلاعات فوق ادامه القاء بیهوشی صورت می گرفت. کلیه داده ها بصورت انحراف معیار میانگین یا درصد ثبت شد. خصوصیات دموگرافی بیماران هر سه گروه و همچنین میزان بروز شدت سرفه ها از طریق آزمون مجذورکای ( $Chi-Square$ ) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در این مطالعه  $P$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

#### یافته های پژوهش:

خصوصیات دموگرافی بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

هر چند تعداد مردان در گروه های I و II بیش از زنان و در گروه III کمتر از زنان بود اما تفاوتی در توزیع جنسی گروه ها مشاهده نگردید. پراکندگی سنی بیماران مورد مطالعه نیز در سه گروه یکسان بوده است. از نظر توزیع سنی، بیماران را در دو گروه سنی کمتر از ۱۸ سال و ۱۸ تا ۶۰ سال تقسیم بندی و بر اساس تستهای آماری یکسان سازی صورت گرفت.

#### جدول شماره ۱: خصوصیات دموگرافی بیماران

گروه	گروه I	گروه II	گروه III
تعداد (نفر)	۱۲۰	۱۲۰	۱۲۰
جنس زن/مرد	۶۱/۵۹	۷۱/۴۹	۵۸/۶۲
سن (سال)	$3 \pm 17/2$	$5 \pm 18/6$	$3 \pm 17/2$
نسبت سنی زیر ۱۸ سال به بالای ۱۸ سال	۲۶	۲۸	۲۶
	۴۸/۷۲	۴۵/۷۵	۴۱/۷۹

جدول شماره ۲: میزان بروز سرفه در گروه‌ها و دو طیف سنی

میزان بروز سرفه (%)	گروه I	گروه II	گروه III
کل بیماران	۲/۵	۹/۲	۲۲/۵
بیماران زیر ۱۸ سال	۷/۳	۱۴/۵	۳۳/۳
بیماران ۱۸-۶۰ سال	۰	۵/۵	۱۶

گروه I: تزریق فتانیل در ۳۰ ثانیه بدون لیدوکائین، گروه II: تزریق فتانیل در ۵ ثانیه با لیدوکائین، گروه III: تزریق فتانیل در ۵ ثانیه بدون لیدوکائین

ثانیه دریافت کرده‌اند اما یک دقیقه قبل از آن مقدار  $1/5 \text{ mg/kg}$  لیدوکائین وریدی گرفته‌اند (گروه II) میزان بروز به ۹/۲ درصد رسیده و گروه آخر که همان مقدار فتانیل را در عرض ۵ ثانیه و بدون پیش‌دارو دریافت نمودند (گروه III) بیشترین بروز سرفه را داشته‌اند (۲۲/۵٪).

در مطالعه‌ای که توسط آقای *Lin* و همکاران انجام شده بود، میزان بروز سرفه در گروهی که فتانیل را در عرض ۲ ثانیه دریافت نمودند، ۱۸ درصد ولی در گروهی که در عرض ۳۰ ثانیه گرفته بودند ۱/۳ درصد بوده و نشانگر اینست که شاید مهمترین عامل ایجاد سرفه سرعت تزریق باشد (۱۷). از طرفی این میزان بروز از مطالعه مشابه ما کمتر بوده که شاید بدلیل توزیع سنی بیماران است، چون پژوهش ما افراد زیر ۱۸ سال را نیز شامل می‌شده است. چنانکه از نتایج مطالعه حاضر مشاهده می‌گردد در این گروه سنی میزان بروز سرفه بیشتر است (جدول ۲).

در مطالعات دیگر نیز میزان بروز سرفه بعد از تزریق فتانیل بدون پیش‌دارو متفاوت بوده است (۱۳). این اختلافات می‌تواند بدلیل تفاوت در دوز و مدت زمان تزریق باشد.

در مطالعه‌ای که توسط آقای *Bohrer* و همکاران انجام گردید دوزهای بالای فتانیل ( $7 \text{ g/kg}$ ) که در مدت زمان بسیار کم (۱ ثانیه) تزریق شد، باعث بروز سرفه به میزان کم (۲/۷ درصد) گردید (۶). این نتایج نشانگر عوامل مداخله‌کننده دیگر از جمله سن

از لحاظ شدت بروز سرفه، در گروه‌های II و III به ترتیب ۲۸ و ۳۳ درصد سرفه‌ها از نوع شدید بودند. در صورتیکه هیچگونه سرفه شدیدی در گروه I مشاهده نگردید.

### بحث و نتیجه‌گیری

عوارضی که در تزریق پیش‌داروی فتانیل بصورت بولوس جهت القاء بیهوشی عمومی متصور است شامل: سرفه‌های حمله‌ای و در نتیجه هیپوکسی، استفراغ و افزایش فشارهای داخل جمجمه، چشم و شکم می‌باشد.

میانگین فاصله زمانی بروز اولین سرفه از پایان تزریق فتانیل در مطالعه ما ۹/۷ ثانیه بوده که با مطالعات دیگر (۹ و ۱۰/۶ ثانیه) همخوانی داشت (۶). البته تزریق فتانیل از روش سیاهرگ مرکزی یا محیطی، قطعاً در زمان بروز اولین سرفه بعد از پایان تزریق مؤثر است. همچنین در تکنیک تزریق ما از سه راهه استفاده گردید که دارو می‌توانست یکجا و بدون تأخیر زمانی (بخصوص با توجه به جریان سریع مایع سرم) وارد رگ محیطی شود و شاید این دلیل کاهش در زمان بروز اولین سرفه نسبت به مطالعه آقای *Bohrer* (۹ ثانیه) بوده است (۶).

در این مطالعه مشاهده شد که آن دسته از بیماران که فتانیل را در عرض ۳۰ ثانیه دریافت نموده‌اند (گروه I) میزان بروز سرفه در آنها ۲/۵ درصد بوده است. در حالیکه در گروهی که فتانیل را در عرض ۵

سرفه افزایش چشمگیری نداشته است و این تناقض احتمالاً بدلیل کهولت سن بیماران آقای *Bohrer* است که همگی میانگین سنی بالای ۶۰ سال داشته‌اند.

در گروه III میزان بروز سرفه ۲۲/۵ درصد بود که در مطالعات دیگر نیز میزان بروز از ۱۴ تا ۳۴/۲۲ درصد متفاوت بوده که با بررسی ما مطابقت دارد. (۱۲، ۱۷، ۲۳) در این مطالعات میزان دوز فنتانیل مصرفی، میزان لیدوکائین تزریقی، سرعت تزریق فنتانیل و همچنین دوره زمانی پایش بیماران از لحاظ سرفه متفاوت بوده است بنابراین به نظر می‌رسد که تفاوت‌های آماری موجود ناشی از این اختلافات باشد.

### نتیجه‌گیری نهایی

میزان بروز سرفه پس از تزریق وریدی بولوس فنتانیل به فاکتورهایی همچون دوز فنتانیل، سرعت تزریق فنتانیل، سن بیمار و تجویز پیش داروی لیدوکائین بستگی دارد، بطوریکه با کم کردن دوز و سرعت تزریق و تجویز پیش داروی لیدوکائین (به مقدار  $1/5 \text{ mg/kg}$ ، یک دقیقه قبل از تجویز فنتانیل) میزان بروز سرفه کاهش می‌یابد و میزان بروز این سرفه در بزرگسالان کمتر از اطفال و نوجوانان می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

از آقای دکتر چوهدری، خانم دکتر حسینیان، خانم دکتر پوراحمد، خانم شایان و خانم عسکریان کمال تشکر و سپاسگزاری به عمل می‌آید

(بیماران انتخاب شده، سن بالای ۶۰ سال داشته‌اند)، خارج نشدن افراد مصرف کننده دخانیات از مطالعه و یا تکنیک تزریق (از نظر محل تزریق و رقیق شدن دارو با سرم) باشد (۱۳، ۱۵، ۱۶).

در مطالعه ما نیز دیده شده که میزان بروز سرفه در گروه سنی زیر ۱۸ سال به صورت مشخصی بالاتر از افراد بالای ۱۸ سال است که البته این مسأله می‌تواند ناشی از بالا بودن تعداد گیرنده‌ها در این گروه سنی باشد (۸).

در بررسی ما میزان بروز سرفه در گروه II، ۹/۲ درصد بود که با مطالعه آقای *Chandra* و همکاران قابل مقایسه می‌باشد (۱۳/۱ درصد) (۱۳). البته میزان بروز سرفه بالاتر در بررسی اخیر شاید به فاکتورهای متعددی از قبیل: دوز بالاتر فنتانیل، زمان تجویز لیدوکائین و سرعت تزریق فنتانیل بستگی داشته باشد (۷، ۱۳، ۱۴). بطوریکه در مطالعه ما فنتانیل به مقدار  $2 \mu\text{g/kg}$  تزریق گردید در حالیکه این میزان در مطالعه آقای *Chandra*  $2 \mu\text{g/kg}$  بود (۱۳).

باید توجه نمود که لیدوکائین با دوز  $2 \text{ mg/kg}$  - ۱/۵ در فواصل ۱، ۵ و ۱۰ دقیقه قبل از فنتانیل به کار رفته است (۱۷-۱۴) که هر چند در زمان ۲-۱ دقیقه عمده تأثیر را داشته است (۱۴، ۱۵)، ولی در برخی مطالعات قبلی زمان ایده‌آل برای بهترین اثر لیدوکائین را ۵ تا ۱۰ دقیقه ذکر کرده‌اند (۱۶).

از طرفی حداقل غلظت سرمی مورد نیاز لیدوکائین برای سرکوب رفلکس سرفه  $2/3 \mu\text{g/ml}$  می‌باشد و لذا این تغییرات پلاسمائی در غلظت لیدوکائین می‌تواند اختلافاتی را در مطالعات مختلف ایجاد کند (۱۲). البته باید خاطر نشان کرد که در بعضی مطالعات عکس چنین نتیجه‌ای دیده شده است، بطوریکه در مطالعه *Bohrer* (۶) که فنتانیل را با دوز  $7 \text{ mg/kg}$  تزریق کردند همان میزان سرفه اتفاق افتاد که در مطالعه *Lui* و همکاران با دوز  $5 \text{ mg/kg}$  رخ داده بود (۲ تا ۴ درصد) یعنی با وجود افزایش دوز و کاهش زمان تزریق، بروز

## References:

1. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, et al. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987, 66: 723-30.
2. Reitan JA, Stengert KB, Mymore ML, et al. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth Analg*. 1978, 57: 31-6.
3. Grell FL, Koons RA, Denson JS, et al. Fentanyl in anesthesia: a report of 500 cases. *Anesth Analg* 1970, 49: 523-32.
4. Stellato C, Cirillo R, Paulis A, et al. Human basophil/mast cell releasability. IX. Heterogeneity of the effects of opioids on mediator release. *Anesthesiology* 1992, 77: 932-40.
5. Tweed WA, Dakin D. Explosive coughing after bolus fentanyl injection. *Anesth Analg* 2001 92: 1442-3.
6. Bohrer H, Fleischer F, Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. *Anaesthesia* 1990, 45: 18-21.
7. Yasuda I, Hirano T, Yusa T, et al. Tracheal constriction by morphine and by fentanyl in man. *Anesthesiology* 1978, 49: 117-9.
8. Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM. Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1935-9.
9. Ravi K, Kappagoda CT, Bonham AC. Pulmonary congestion enhances responses of lung rapidly adapting receptors to cigarette smoke in rabbit. *J Appl Physiol* 1994, 77: 2633-40.
10. Bovill JB, Sebel PS, Stanley TH. Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology* 1984, 61: 731-55.
11. Agarwal A, Azim A, Ambesh S, et al. Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl. *Can J Anaesth* 2003, 50: 297-300
12. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al, Intravenous Lidocaine Suppresses Fentanyl-Induced Coughing: A Double-Blind, Prospective, Randomized Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg* 2004, 99: 1696-1698
13. Lin JA, Yeh CC, Lee MS, et al. Prolonged injection time and light smoking decrease the incidence of fentanyl-induced cough. *Anesth Analg* 2005, 101: 670-4.
14. Nishino T, Hiraga K, Sugimori K. Effects of i.v. lignocaine on airway reflexes elicited by irritation of the tracheal mucosa in humans anaesthetized with enflurane. *Br J Anaesth* 1990, 64: 682-7.
- 15- Poulton TJ, James FM. Cough suppression by lidocaine. *Anesthesiology* 1979, 50: 470-2.
- 16- Smith FR, Kundahl PC. Intravenously administered lidocaine as cough depressant during general anesthesia for bronchography. *Chest* 1973, 63: 427-9.
17. Lin CS, Sun WZ, Chan WH, et al. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2004, 51: 654-9.
18. Baraka A. Intravenous lidocaine controls extubation laryngospasm in children. 1978, 57: 506-7.
19. Karlsson JA, Fuller RW. Pharmacological regulation of the cough reflex--from experimental models to antitussive effects in Man. *Pulm Pharmacol Ther* 1999, 12: 215-28.