

اثر نیتروگلیسرین جلدی بر بی دردی پس از عمل جراحی ارتوپدی تحت بی حسی نخاعی با سوفنتانیل و لیدوکائین

حسن محمدی پورانوری: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
مریم داودی: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، نویسنده رابط:

E.mail: mdavoudi10@yahoo.com

محمدحسین بخشایی: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

دریافت: ۹۰/۲/۱۹ پذیرش: ۹۰/۵/۱۹

چکیده

زمینه و اهداف: تجویز مخدر داخل نخاعی یکی از روش های اداره بی دردی پس از عمل جراحی است. مطالعات تجربی نشان داده اند که نیتروگلیسرین جلدی قادر به افزایش بی دردی حاصل از مخدرها ست. مطالعه به منظور تعیین اثر نیتروگلیسرین جلدی بر بی دردی ناشی از ترکیب سوفنتانیل و لیدوکائین داخل نخاعی در بیماران تحت جراحی ارتوپدی انجام شد.

مواد و روش ها: در این کارآزمایی بالینی دو سوکور که در سال ۱۳۸۳ در بیمارستان مباشر کاشانی همدان انجام شد؛ ۲۴ بیمار کاندید عمل جراحی پلاک گذاری درشت نی یا نازک نی به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در تمامی بیماران بی حسی نخاعی با تزریق ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین ۵/۵ میکروگرم سوفنتانیل انجام شد. ۲۵ دقیقه پس از تزریق در ۱۲ بیمار (گروه نیتروگلیسرین) برچسب نیتروگلیسرین جلدی و در ۱۲ بیمار دیگر (گروه دارونما) بر چسب دارونما بر روی قفسه سینه چسبانده شد. طول مدت بی دردی، وقوع درد، مصرف مسکن و سنجش بصری درد (VAS) در ۲۴ ساعت پس از عمل ارزیابی گردید. داده ها با آزمون های آماری تی و دقیق فیشرتحلیل شدند.

یافته ها: سن، جنس، قد و وزن بیماران دو گروه یکسان بود ($P=0/05$). میانگین مدت زمان بی دردی در گروه نیتروگلیسرین ($15/71 \pm 9/02$ ساعت) به طور معنی داری طولانی تر از گروه دارونما ($5/08 \pm 0/93$ ساعت) بود ($P=0/001$). وقوع درد طی ۲۴ ساعت پس از عمل در گروه نیتروگلیسرین ۵۰٪ و در گروه دارونما ۱۰۰٪ بود ($P=0/014$). میزان مصرف مسکن ($P=0/01$) و میانگین VAS ($P=0/034$) در ۲۴ ساعت پس از عمل در گروه نیتروگلیسرین کمتر بود.

نتیجه گیری: براساس یافته ها، نیتروگلیسرین جلدی طول مدت بی دردی پس از عمل با سوفنتانیل و لیدوکائین داخل نخاعی را افزایش داده و شدت درد و مصرف مسکن را کاهش می دهد.

کلیدواژه ها: بی حسی نخاعی، درد پس از عمل جراحی، سوفنتانیل، لیدوکائین، نیتروگلیسرین

مقدمه

خاص از جمله ارتوپدی کاهش می دهد. همچنین اداره درد بعد از عمل که مساله مهمی در جراحی ارتوپدی است را فراهم کرده، امکان انجام بی دردی پیشگیرانه را ایجاد می کند و در نهایت از ایجاد سندرم های درد مزمن جلوگیری می کند (۱). درد پس از جراحی ارتوپدی، بسیار شدید است و زمانی شدیدتر می شود که بیمار شروع به حرکت کند یا دچار گرفتگی عضلات شود (۲).

یافتن بهترین روش جهت کاهش درد پس از عمل، در کاهش عوارض ناشی از درد مؤثر خواهد بود. روش های بی حسی منطقه ای نسبت به داروهای سیستمیک عوارض تنفسی و قلبی - عروقی کمتری ایجاد می کنند. بی حسی منطقه ای احتمال عوارض جدی حول و حوش عمل شامل ترومبوز ورید عمقی، آمبولی ریوی، خون ریزی و مشکلات تنفسی و مرگ را در برخی جراحی های

جلدی به تنهایی باعث بی دردی بعد از عمل نمی شود بلکه بی دردی ایجاد شده توسط نئوستیگمین و فتانیل داخل نخاعی را افزایش می دهد (۱۵-۱۴). با توجه گزارشات مختلف فوق، این مطالعه با هدف تعیین اثر نیتروگلیسیرین جلدی بر بی دردی پس از عمل در بیماران ارتوپدی تحت بی حسی نخاعی با لیدوکائین و سوفتانیل انجام شد.

مواد و روش ها

پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان و کسب رضایت آگاهانه و آموزش بیماران، این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با شماره ثبت ۱۳۸۹۰۵۱۲۴۴۹۸۷ در سال ۱۳۸۳ در بیمارستان مباحث کاشانی همدان انجام شد. ۲۴ بیمار مراجعه کننده جهت پلاک گذاری ساق پا (درشت نی یا نازک نی) با ASA کلاس I و II با طیف سنی ۱۸ تا ۴۰ سال وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه حساسیت به نیتروگلیسیرین یا لیدوکائین، سابقه اعتیاد به مواد مخدر، سابقه مصرف طولانی مدت مسکن ها، نارسایی حاد گردش خون، شوک قلبی و افت فشارخون شدید بود. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۱۲ نفری تقسیم شدند. به تمام بیماران در بدو ورود به اتاق عمل سرم رینگر به مقدار ۱۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم تزریق شد. سپس با سوزن اسپینال شماره ۲۵ بی حسی نخاعی با تزریق ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین ۵٪ و ۵ میکروگرم سوفتانیل در فضای I₃-I₄ در وضعیت نشسته انجام شد. سپس بیماران در وضعیت خوابیده قرار گرفتند. ۲۵ دقیقه پس از تزریق داروی داخل نخاعی و در صورت ثبات همودینامیک در گروه نیتروگلیسیرین برچسب نیتروگلیسیرین جلدی حاوی ۵ میلی گرم دارو و در گروه دارونما برچسب دارونما در ناحیه ای از قفسه سینه که خارج از منطقه بی حسی قرار داشت چسبانده شد (تا ۲۴ ساعت در محل قرار داشت). میزان سرم دریافتی در حین عمل در تمام بیماران ۱۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم در ساعت بود. اطلاعات جمع آوری شده شامل سن، جنس، قد و وزن بیماران در بدو ورود و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب بلافاصله قبل از بی حسی نخاعی و در فواصل ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نخاعی بود. سطح بی حسی نیز ۱۰ دقیقه پس از تزریق نخاعی با استفاده از سرسوزن تعیین و ثبت شد. در صورت بروز افت فشارخون (فشار خون سیستولیک کم تر از ۱۰۰ میلی متر جیوه یا کاهش بیش از ۲۰ درصد از فشار سیستولیک پایه) ۱۰ میلی گرم افدرین تجویز شده و ثبت گردید. بروز برادیکاردی (ضربان قلب کمتر از ۵۰ در دقیقه)، تهوع، استفراغ و سردرد تا ۲۴ ساعت پس از عمل درمان شده و در پرسشنامه ثبت گردید. میزان درد با سنجش بصری درد (VAS) و با استفاده از خط کش ۱۰ سانتیمتری هنگام درخواست اولین مسکن توسط بیمار ثبت شد. مدت زمان بی دردی (از ابتدای تزریق داخل نخاعی تا زمان درخواست اولین مسکن توسط بیمار) و نیز میزان مسکن دریافتی

سوفتانیل یک مخدر قوی جهت اداره درد بعد از عمل به روش داخل نخاعی است. شروع بی دردی با آن سریع تر از مرفین و فتانیل است، اما طول مدت بی دردی با یک تزریق کوتاه است و نیاز به تزریق مداوم یا استفاده از داروهای مکمل دارد (۳).

در تعدادی از مطالعه ها بیان شده است که برخی داروهای سیستمیک مانند مخدرها و نیتروس اکساید می توانند اثر بی دردی بی حس کننده های موضعی داخل نخاعی مانند لیدوکائین و بوپروکائین را افزایش دهند (۶-۴). روش دیگر کنترل درد به طریق چندروشی استفاده از داروهای مسکن جلدی مانند فتانیل، لیدوکائین، نیتروگلیسیرین و اسکوپولامین است. داروهایی که به صورت جلدی استفاده می شوند مزایای متعددی دارند و باعث اجتناب از تجویز داروها به صورت داخل وریدی یا عضلانی می شوند و در بیمارانی که قادر به بلع داروهای خوراکی نیستند یک انتخاب مناسب می باشند (۲). مطالعات مختلفی در زمینه تأثیر نیتروگلیسیرین جلدی بر افزایش بیدردی حاصل از تجویز مخدرها بصورت سیستمیک یا موضعی انجام شده است. لورتی و همکاران طی مطالعه ای نشان دادند که نیتروگلیسیرین جلدی (به مقدار ۵ میلی گرم در روز) به تنهایی باعث بیدردی پس از عمل نگردید اما اثر بی دردی حاصل از سوفتانیل داخل نخاعی (به مقدار ۱۰ میکروگرم همراه با بوپروکائین به مقدار ۱۵ میلی گرم) را طولانی کرده و ۱۳ ساعت بیدردی پس از جراحی زانو ایجاد نمود (۳). در مطالعه دیگری از همین محقق تأثیر نیتروگلیسیرین جلدی بر بیدردی حاصل از بیحسی اپیدورال با کتامین بررسی گردید و اعلام شد که زمان درخواست اولین مسکن در گروه دریافت کننده نیتروگلیسیرین جلدی به مراتب طولانی تر از گروه کنترل بود (۷). همچنین اثر افزایش طول مدت بیدردی ناشی از نئوستیگمین داخل نخاعی و کاهش VAS پس از عمل توسط نیتروگلیسیرین جلدی در مطالعه دیگر لورتی و همکاران و مطالعه کور و همکاران به اثبات رسید (۹-۸). اثر نیتروگلیسیرین جلدی بر بیدردی حاصل از مسکن های خوراکی و وریدی نیز بررسی گردیده است. بطور مثال در دو مطالعه ای که توسط لورتی و همکاران انجام شد بیان گردید که نیتروگلیسیرین جلدی هم به تنهایی و هم با ترکیب با کتامین خوراکی اثر مورفین خوراکی را در درمان دردهای سرطانی افزایش داده و عوارض جانبی آن را کاهش می دهد (۱۱-۱۰). گلاتنز و همکاران نیز در مطالعه خود نشان دادند که افزودن نیتروگلیسیرین جلدی به مسکن غیر استروئیدی Etodolac در درمان درد مزمن بعد از توراکتومی موثر بوده و حداقل عوارض را در بردارد (۱۲). اما در مطالعه ابراک-زینگر نتیجه متناقضی بدست آمد. در این مطالعه ذکر گردید که استفاده از نیتروگلیسیرین جلدی در بیماران دریافت کننده مورفین از طریق بی دردی کنترل شده توسط بیمار Patient Controlled Analgesia (PCA) بعد از عمل تعویض کامل مفصل زانو، تأثیری بر سنجش بصری درد (VAS) در حال استراحت یا حرکت و رضایت بیماران نداشته است (۱۳). در مطالعه های احمد و گارج نیز بیان شد که نیتروگلیسیرین

کمتر از گروه دارونما بود (جدول شماره ۱). میزان بروز عوارض در دو گروه یکسان بود (جدول شماره ۲).

بحث

این مطالعه نشان داد استفاده از نیتروگلیسرین جلدی بی دردی حاصل از سوفتانیل و لیدوکائین داخل نخاعی را افزایش می دهد. نیتروگلیسرین در سلول به اکسید نیتریک (NO) متابولیزه می شود و موثر بودن نیترو گلیسرین به عنوان یک داروی ضد التهاب و ضد درد مربوط به همین آزاد کردن اکسید نیتریک است. NO سبب افزایش غلظت cGMP (سیکلیک گوانوزین مونوفسفات) و در نتیجه، سبب تغییر در هدایت درد در سیستم عصبی مرکزی و محیطی می گردد. اطلاعات تجربی بدست آمده نشان می دهد که اکسید نیتریک آندوژن برای مهار تونیک - کولینژیک انتقال درد در نخاع لازم می باشد و شاید این مسئله توجیه کننده افزایش اثر ضد درد نئوستیگمین داخل نخاعی (با اثرات کولینژیک مرکزی) توسط نیتروگلیسرین جلدی باشد (۸). مکانیسم های پیشنهادی افزایش اثر مخدرها توسط نیتروگلیسرین شامل: مشارکت با مخدرها در فعال کردن راههای مهار کننده نزولی درد، ایجاد انبساط عروقی (Vasodilation) و مقابله با انقباض عروقی (Vasoconstriction) ناشی از التهاب و اثر مستقیم بر رسپتورهای مخدری μ میباشد (۲).

در ۲۴ ساعت پس از عمل ثبت شد. در صورت وقوع درد که با VAS بیشتر یا مساوی ۴ مشخص گردید و با هر بار درخواست مسکن توسط بیمار یک عدد قرص دیکلوفناک ۲۵ میلی گرم به صورت خوراکی تجویز شد. تمام بیماران توسط یک متخصص بی هوشی تحت بی حسی نخاعی قرار گرفتند و کلیه اطلاعات توسط فرد دیگری که از نوع برچسب ها (نیتروگلیسرین یا دارونما) بی اطلاع بود جمع آوری شد. اطلاعات ثبت شده در پرسش نامه توسط نرم افزار آماری SPSS 11 و با استفاده از آزمون های آماری تی و دقیق فیشر تحلیل شدند. P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

در ۲۴ بیمار مورد مطالعه، توزیع جنسی در هر دو گروه یکسان بود (۱۰ مرد و ۲ زن در هر گروه). سن، قد و وزن بیماران در دو گروه یکسان بود و تفاوت آماری معنی دار نداشت. همچنین حداکثر سطح بی حسی (سطحی از درماتوم که در آن بیمار دیگر تیزی سرسوزن را حس نمی کرد) نیز در دو گروه یکسان بود. میانگین مدت زمان بی دردی در گروه نیتروگلیسرین به طور معنی داری طولانی تر از گروه دارونما بود ($P=0/001$). میانگین VAS در زمان اولین درخواست مسکن توسط بیمار در گروه نیتروگلیسرین بطور واضحی کمتر از گروه دارونما بود ($P=0/034$). وقوع درد ($P=0/014$) و میزان مصرف مسکن ($P=0/010$) در ۲۴ ساعت پس از عمل در گروه نیتروگلیسرین

جدول ۱: مقایسه میانگین مشخصات بیماران، میانگین طول مدت بی دردی، VAS و مصرف مسکن در ۲۴ ساعت اول پس از عمل و فراوانی وقوع درد طی ۲۴ ساعت اول پس از عمل در گروههای مورد مطالعه*

متغیر	گروه	نیتروگلیسرین	دارونما	ارزش P	فاصله اطمینان ۹۵٪
سن (سال)		۲۷/۴۲±۶/۲۹	۳۱/۵۰±۶/۵۹	۰/۱۳۵	-
قد (سانتیمتر)		۱۷۲/۵۸±۴/۱۰	۱۷۱/۵۰±۶/۵۳	۰/۶۳۲	-
وزن (کیلوگرم)		۷۲/۳۳±۵/۹۱	۷۲/۵۰±۵/۷۱	۰/۹۴۵	-
طول مدت بی دردی (ساعت)		۱۵/۷۱±۹/۰۲	۵/۰۸±۰/۹۳	۰/۰۰۱	۵/۵-۱۵/۷۵
سنجش درد (VAS)		۵/۹۲±۲/۶۴	۸/۸۳±۰/۷۲	۰/۰۳۴	۰/۰۱-۵/۸
مصرف مسکن (mg)		۱۶/۶۷±۲۲/۱۹	۳۷/۵۱±۱۳/۰۶	۰/۰۱۰	۶/۲۷-۳۵/۳۸
مثبت		(۵۰)۶	(۱۰۰)۱۲		
منفی		(۵۰)۶	(۰)۰	۰/۰۱۴	۰/۲۸-۰/۸۸
جمع		(۱۰۰)۱۲	(۱۰۰)۱۲		

* اعداد بصورت میانگین \pm انحراف معیار و فراوانی (درصد) نوشته شده اند

جدول ۲: فراوانی عوارض ناشی از بیحسی نخاعی در بیماران ارتوپدی تحت بیحسی نخاعی، دریافت کننده نیتروگلیسرین و دارونما

ارزش P	گروه دارونما تعداد (درصد)	گروه نیتروگلیسرین تعداد (درصد)	وقوع برادی کاردی
۰/۲۱	(۰)۰	(۲۵)۳	افت فشار خون
	(۸۳)۱	(۱۶/۷)۲	تهوع و استفراغ
۰/۱۵	(۸۳)۱	(۴۱/۷)۵	وقوع سردرد
	(۰)۰	(۸/۳)۱	

* Fisher's exact test

حاصل شد. اهمیت این نکته زمانی است که در شرایطی خاص جهت ایجاد بی‌حسی نخاعی مجبور به استفاده از لیدوکائین شده یا به علت کوتاه مدت بودن عمل ترجیح می‌دهیم از بویواکائین استفاده نشود که در اینصورت با سوفتانیل داخل نخاعی و استفاده از نیتروگلیسیرین جلدی بی‌دردی پس از عمل طولانی مدت حاصل خواهد شد. همچنین مقدار سوفتانیل داخل نخاعی بکار رفته در مطالعه ما کمتر از مطالعه های قبلی لورتنی بود (۵ میکروگرم بجای ۱۰ میکروگرم) و علیرغم آن نتایجی مشابه با مقدار ۱۰ میکروگرم حاصل شد و می‌توان نتیجه گرفت جهت کاهش عوارض احتمالی مخدر داخل نخاعی می‌توان از سوفتانیل با دوز کمتر (۵ میکروگرم) نیز استفاده نمود چرا که بیدردی مشابه با دوز ۱۰ میکروگرم فراهم می‌کند.

نتیجه‌گیری

بطور کلی این بررسی نشان داد که استفاده از نیتروگلیسیرین جلدی همراه با سوفتانیل و لیدوکائین داخل نخاعی می‌تواند باعث افزایش طول مدت بی‌دردی و کاهش درد و مصرف مسکن در ۲۴ ساعت پس از عمل در بیماران ارتوپدی شود.

اینکه NO چگونه بیدردی سوفتانیل را افزایش می‌دهد بخوبی شناخته نشده اما چهار توضیح برای آن وجود دارد. NO ایجاد شده از نیتروگلیسیرین جلدی ممکن است اثر ضد درد (Antinociceptive) ایجاد شده توسط سوفتانیل نخاعی را از طریق مکانیسمهای فوق نخاعی (Supraspinal)، نخاعی، محیطی و فارماکولوژی مولکولی تقویت کند (۳). این مکانیسم‌ها می‌تواند توجیه کننده اثر نیتروگلیسیرین در تقویت بیدردی حاصل از مورفین خوراکی و وریدی نیز باشد. همانطور که در نتایج مطالعه های لورتنی ذکر گردید نیتروگلیسیرین جلدی طول بیدردی حاصل از سوفتانیل و نئوستیگمین نخاعی را افزایش داد و مصرف مسکن پس از عمل را کاهش داد اما در میزان VAS پس از عمل تأثیری نداشت (۳و۸). در حالیکه در مطالعه ما میانگین VAS در ۲۴ ساعت پس از عمل در گروه نیتروگلیسیرین کمتر از گروه دارونما بود. نکته متفاوت دیگر در مطالعه حاضر استفاده از لیدوکائین بجای بویواکائین داخل نخاعی بود. در مطالعه های قبلی ترکیب بویواکائین با سوفتانیل یا نئوستیگمین بکار رفته بود اما در مطالعه حاضر به علت کوتاه بودن نسبی طول عمل (۹۰-۶۰ دقیقه) از لیدوکائین استفاده شد که ظاهراً تأثیری در نتایج نداشت و بخاطر حضور سوفتانیل داخل نخاعی بیدردی مشابه با بویواکائین

References

1. Michael K. Urban. Anesthesia for Orthopedic Surgery. In: *Miller's Anesthesia* (Ronald D ed). Miller. 7th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2010; PP: 2241-2259.
2. Ball AM, Smith KM. Postoperative pain management. Can transdermal patches help? *Orthopedics* 2006; **29**(3): 7-13.
3. Lauretti GR, Oliveira R, Reis M. Transdermal nitroglycerine enhances spinal sufentanil postoperative analgesia following orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999; **90**(3): 734-739.
4. Sarantopoulos C, Fassoulaki A. Systemic Opioids Enhance the Spread of Sensory Analgesia Produced by Intrathecal Lidocaine. *Anaesth Analog* 1994; **79**(1): 94-97.
5. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Chondreli S. Systemic Fentanyl Enhances the Spread of Spinal Analgesia Produced by Lidocaine. *Br J Anaesth* 1991; **67**(4): 437-439.
6. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Zotou M. Nitrous Oxide Enhances the Level of Sensory Block Produced by Intrathecal Lidocaine. *Anaesth Analog* 1997; **85**(5): 1105-1107.
7. Lauretti GR, Oliveira AP, Rodriguez AM. The effect of transdermal nitroglycerine on spinal s (+) - ketamine ant nociceptive following orthopedic surgery. *J Clin Anaesth* 2001; **13**(8): 576-581.
8. Lauretti GR, Oliveira AP, Juliao MC. Transdermal nitroglycerine enhances spinal neostigmine postoperative analgesia following gynecological surgery. *Anesthesiology* 2000; **93**(4): 943-946.
9. Kaur G, Osahan N, Afzal L. Effect of transdermal nitroglycerine patch on analgesia of low dose intrathecal neostigmine: An evaluation. *J Anesth Clin Pharmacol* 2007; **23**(2): 159-162.
10. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP. Oral ketamine and transdermal nitroglycerine as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999; **90**(6): 1528-1533.
11. Lauretti GR, Perez MV, Reis MP. Double blind evaluation of transdermal nitroglycerine as adjuvant to oral morphine for cancer pain management. *J Clin Anesth* 2002; **14**(2): 83-86.
12. Glantz L, Godovic G, Lekar M. Efficacy of transdermal nitroglycerine combined with etodolac for the treatment of chronic post-thoracotomy pain. *J Pain Symptom Manag* 2004; **27**(3): 228-277.
13. Orbach-Zinger S, Lenchinsky A, Paul-Kesslin L. Transdermal nitroglycerine as an adjuvant to patients-controlled morphine analgesia after total knee arthroplasty. *Pain Res Manga* 2009; **14**(2): 109-112.
14. Ahmed F, Garg A, Chawal V. Transdermal nitroglycerine enhances postoperative analgesia of intrathecal neostigmine following abdominal hyster-ectomies. *Indian J Anaesth* 2010; **54**: 24-28.
15. Garg A, Ahmed F, Khandelwal M. The effect of transdermal nitroglycerine on intrathecal fentanyl with bupivacaine for postoperative analgesia following gynecological surgery. *Anaesth Intensive Care* 2010; **38**(2): 285-290.