

## مقایسه اثر میدازولام و لیدوکائین بر روی پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه

دکتر قدرت اخوان اکبری<sup>۱</sup>، دکتر عبدالرسول حیدری<sup>۲</sup>، دکتر شکوه صدر عضدی<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** لارنگوسکوپی و لوله گذاری تراشه می تواند باعث تاکیکاردی، افزایش فشار خون و دیس ریتمی و ایسکمی میوکارد شود. در این مطالعه تاثیر میدازولام و لیدوکائین بر پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه بررسی شده است.

**روش کار:** در این مطالعه، ۵۲ بیمار کلاس یک (ASA) در سنین ۲۰ تا ۵۰ سال و کاندید عمل جراحی انتخابی فوق اینگوینال با بیهوشی عمومی، بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. برای تمامی بیماران سرم نرمال سالین یا رینگر (۵ ml/kg)، ۱۰-۵ دقیقه قبل از القای بیهوشی تجویز شد و سپس بیماران بمدت سه دقیقه پره اکسیژنه شدند. گروه یک، میدازولام (۰/۰۵ mg/kg) و گروه دو لیدوکائین (۱/۵ mg/kg) سه دقیقه قبل از لوله گذاری تراشه دریافت کردند. القای بیهوشی با فنتانیل (۱۰۰ µg) و تیوپنتال سدیم (۵ mg/kg) داده شد و لوله گذاری تراشه به کمک ساکسینیل کولین (۱/۵ mg/kg) صورت گرفت. حفظ بیهوشی با هالوتان (۰/۷۵-۰/۵ درصد) و نسبت های مساوی از نیتروس اکساید و اکسیژن بر قرار گردید. فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب قبل از پیش داروها (میدازولام و لیدوکائین)، لوله گذاری و دو و پنج دقیقه پس از لوله گذاری اندازه گیری و ثبت شد. سپس با استفاده از آزمون تی زوج و نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل داده ها صورت گرفت.

**یافته ها:** فشارخون سیستولیک، دیاستولیک، فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب پس از لوله گذاری تراشه در دو گروه نسبت به مقادیر پایه افزایش یافت. اختلاف افزایش فشار خون دیاستولیک و فشار متوسط شریانی بین دو گروه معنی دار بود ( $p < 0/05$ )، ولی اختلاف افزایش فشار خون سیستولیک و ضربان قلب بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود. افزایش فشار خون دیاستولیک و فشار متوسط شریانی بصورت معنی داری در گروه یک بیشتر از گروه دو بود ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** میدازولام از نظر بالینی به اندازه لیدوکائین در کنترل پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه موثر بود بنابراین می توان از آن به عنوان جایگزین لیدوکائین در لوله گذاری تراشه استفاده نمود و از مزایای ایجاد فراموشی، ضد اضطراب و بی قراری آن بهره مند شد.

**واژه های کلیدی:** میدازولام، لیدوکائین، لوله گذاری تراشه، همودینامیک

۱- مؤلف مسئول: استادیار بیهوشی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

۲ و ۳- استادیار بیهوشی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

**مقدمه**

لارنگوسکوپي و لوله گذاری تراشه می تواند باعث تاکیکاردی، افزایش فشار خون، بی نظمی ضربان قلب، افزایش غلظت کاتکول آمین ها، ایسکمی میوکارد، افزایش نیاز میوکارد به اکسیژن و افزایش فشار داخل مغزی شود. از سوی دیگر مشخص گردیده است که تحریک ناشی از لارنگوسکوپي و لوله گذاری و نیز برش پوست توسط جراح بسیار شدید بوده و می تواند سبب تحریک سمپاتیک، افزایش فشار خون و تاکیکاردی در افرادی که پاسخ های سمپاتیک آنها به میزان کافی کند نشده باشد، گردد. این عوامل ممکن است خطرات بالقوه مرگباری چون ایسکمی قلبی، انفارکتوس میوکارد و CVA همورائیک ایجاد کند، بنابراین این مسایل اهمیت تجویز پیش دارو را در بیماران تقویت می کند [۱]. داروهای زیادی تاکنون جهت سد کردن پاسخ های همودینامیک به کار رفته اند که از جمله می توان به مخدرها [۲]، داروهای گشاد کننده عروق [۳]، سد کننده های گیرنده بتا [۴]، مسدود کننده های کانال کلسیم [۱]، گازهای بیهوشی [۵]، بی حس کننده های موضعی [۶]، مسدود کننده های گیرنده آلفا [۷] و بنزودیازپین ها [۸] اشاره کرد.

میدازولام بنزودیازپینی است که از آزاد شدن کاتکول آمین ها مثل نور اپی نفرین و اپی نفرین در پاسخ به استرس جلوگیری می کند [۹]. لیدوکائین یک بی حس کننده موضعی است که پاسخ های همودینامیک به لوله گذاری تراشه را کاهش می دهد [۱۰]. در مطالعه تایتون<sup>۱</sup> و همکاران اثر میدازولام بعنوان پیش دارو بر روی سیستم قلبی - عروقی در موقع لوله گذاری تراشه با کلونیدین مقایسه شده است و از نظر فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشته است [۸].

در مطالعه زنگ<sup>۲</sup> و همکاران اثرات میدازولام با فنوباریتال مقایسه گردیده است. در این مطالعه در گروه میدازولام فشار خون پس از لوله گذاری تراشه بدون تغییر بود و تغییر ضربان قلب در این گروه کمتر دیده شد [۱۱].

در مطالعه نیشیاما<sup>۳</sup> و همکاران اثرات افزودن میدازولام به باریتورات در القای بیهوشی از نظر پاسخ قلبی-عروقی و سیستم اتونوم به لوله گذاری تراشه بررسی شده است [۱۲].

در یک مطالعه دیگر کارایی لیدوکائین و اسمولول در کاهش پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه مقایسه شده است و این بررسی نشان داد که لیدوکائین و اسمولول تاثیر مشابهی در کاهش پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه دارند [۱۳].

در مطالعه استولتینگ<sup>۴</sup>، لو<sup>۵</sup> و همکاران اثرات لیدوکائین بعنوان پیش دارو در جلوگیری از پاسخ فشاری به لوله گذاری نشان داده شده است [۶ و ۱۴]. مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر میدازولام و لیدوکائین بر پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه و مقایسه آنها انجام شد.

**مواد و روش ها**

در این مطالعه ۵۲ بیمار با سن ۵۰-۲۰ سال و کلاس یک ASA<sup>۶</sup> که در سال ۸۰-۱۳۷۹ در بیمارستان سینای تهران تحت عمل جراحی انتخابی فتق اینگوینال قرار گرفتند انتخاب شدند. این افراد بصورت تصادفی به دو گروه ۲۶ نفری تقسیم شدند. افراد با سابقه مصرف داروی خاص (قلبی یا غیر قلبی)، سابقه بیماری خاص (قلبی یا غیر قلبی)، سن کمتر از ۲۰ یا بیش از ۵۰ سال،

<sup>۲</sup> Zeng<sup>۳</sup> Nishiyama<sup>۴</sup> Stoelting<sup>۵</sup> Lev<sup>۶</sup> American Society of Anesthesia<sup>۱</sup> Taittonen

درصد اختلاف بین میانگین ضربان قلب و فشار متوسط شریانی قبل از تجویز پیش دارو، قبل و پس از لوله گذاری، دو و پنج دقیقه پس از لوله گذاری در دو گروه با یکدیگر مقایسه شد.

### یافته ها

خصوصیات بیماران شامل جنس، میانگین سن، نوع عمل جراحی، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، فشار متوسط شریانی و ضربان قلب پایه بیماران در دو گروه مشابه بود.

تغییرات فشار خون سیستولیک در زمان پس از لوله گذاری نسبت به زمان قبل از تجویز پیش دارو با افزایش همراه بود که برای گروه میدازولام ۲۰/۴٪ و برای گروه لیدوکائین ۱۹/۵۸٪ افزایش داشت ولی اختلاف بین دو گروه معنی دار نبود (جدول ۱).

فشار خون دیاستولیک در زمان های فوق برای گروه میدازولام ۲۱/۹۲٪ و برای گروه لیدوکائین ۱۹/۱۲٪ افزایش یافت که اختلاف بین دو گروه معنی دار بود ( $p < 0/05$ ) (جدول ۲).

فشار متوسط شریانی در زمان های فوق برای گروه میدازولام ۲۱/۳۷٪ و برای گروه لیدوکائین ۱۹/۳۰٪ افزایش یافت که اختلاف بین دو گروه معنی دار بود ( $p < 0/05$ ) (جدول ۳).

میانگین تعداد ضربان قلب در زمان های فوق برای گروه میدازولام ۴۳/۲۴٪ و برای گروه لیدوکائین معادل ۴۲/۸۶٪ افزایش یافت که اختلاف بین دو گروه معنی دار نبود (جدول ۴).

اگر چه فشار خون و ضربان قلب در دو گروه پس از لوله گذاری نسبت به زمان پایه افزایش یافت ولی اختلاف فشار خون سیستولیک و ضربان قلب بین دو گروه معنی دار نبود، در عین حال در این مطالعه معلوم شد که اختلاف فشار خون دیاستولیک و فشار

ASA دو یا بالاتر، احتمال لوله گذاری مشکل، در صورت بروز هر نوع اشکال در لارنگوسکوپ یا لوله گذاری و زمان بیش از ۱۵ ثانیه برای لوله گذاری از مطالعه حذف شدند. برای تمامی بیماران سرم نرمال سالین یارینگر (۵ ml/kg)، ۵-۱۰ دقیقه قبل از القای بیهوشی تجویز شد و سپس بیماران بمدت سه دقیقه پره اکسیژنه شدند.

بیماران در گروه اول، میدازولام (۰/۵ mg/kg) و فنتانیل (۱۰۰ µg) و در گروه دوم لیدوکائین (۱ mg/kg) و فنتانیل (۱۰۰ µg)، سه دقیقه قبل از لوله گذاری تراشه دریافت کردند. القای بیهوشی در هر دو گروه با تیوپنتال سدیم (۵ mg/kg) صورت گرفت و سپس جهت تسهیل در لوله گذاری از ساکسینیل کولین (۱ mg/kg) (۱/۵) استفاده شد. با گذشت سه دقیقه از زمان تزریق میدازولام و لیدوکائین، لارنگوسکوپ و لوله گذاری انجام گرفت.

فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و فشار متوسط شریانی توسط پایش اندازه گیری فشار خون به روش غیر تهاجمی با دستگاه کامپیوتری خودکار DS-۳۳۰۰ و ضربان قلب توسط دستگاه پالس اکسی متر قبل از تجویز پیش داروها، قبل از لوله گذاری، دو و پنج دقیقه پس از لوله گذاری اندازه گیری، محاسبه و ثبت شد. فشار متوسط شریانی با فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{فشار خون دیاستولیک} \times 2 + \text{فشار خون سیستولیک} = \text{MAP}^1$$

۳

ملاحظات اخلاقی قبل از اقدام به انجام این مطالعه لحاظ شد، توضیحات لازم در مورد نحوه مطالعه، فواید انجام آن و بدون ضرر بودن آن به بیمار داده شد. از کلیه بیماران رضایت نامه کتبی اخذ گردید. اطلاعات بیماران در پرسشنامه ای که از قبل تنظیم شده بود جمع آوری شد و توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون آماری تی زوج تجزیه و تحلیل گردید. نسبت

متوسط شریانی بین دو گروه معنی دار می باشد

 $(p < 0/05)$ 

جدول شماره ۱. مقایسه میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولیک بین دو گروه دارویی میدازولام و لیدوکائین

معنی داری	لیدوکائین		میدازولام		گروه دارویی زمان
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۳۶۴	۴/۵۳	۱۰۹/۴۶	۴/۸۴	۱۱۰/۶۵	قبل از شروع درمان
۰/۱۶۳	۴/۹۳	۱۰۵/۳۴	۴/۸۶	۱۰۷/۲۶	قبل از لوله گذاری
۰/۲۵۹	۸/۱۶	۱۳۰/۸۸	۸/۵۸	۱۳۳/۵۳	بعد از لوله گذاری
۰/۲۴۱	۷/۷۰	۱۱۷/۲۳	۸/۱۷	۱۱۹/۸۴	دو دقیقه پس از لوله گذاری
۰/۱۳۴	۷/۵۹	۱۰۶/۶۵	۸/۰۶	۱۰۹/۹۶	پنج دقیقه پس از لوله گذاری

جدول شماره ۲. مقایسه میانگین و انحراف معیار فشار خون دیاستولیک بین دو گروه دارویی میدازولام و لیدوکائین

معنی داری	لیدوکائین		میدازولام		گروه دارویی زمان
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۰۹	۲/۲۰	۶۹/۰۳	۲/۴۴	۷۰/۱۵	قبل از شروع درمان
۰/۱۲۹	۲/۴۳	۶۶/۹۲	۲/۵۹	۶۸	قبل از لوله گذاری
۰/۰۴۳	۴/۹۸	۸۲/۲۳	۶/۳۹	۸۵/۵۳	بعد از لوله گذاری
۰/۰۴۳	۵/۱۰	۷۴/۵۷	۶/۷۷	۷۸/۰۳	دو دقیقه پس از لوله گذاری
۰/۰۱۹	۵/۰۵	۷۰/۳۰	۶/۴۳	۷۴/۱۹	پنج دقیقه پس از لوله گذاری

جدول شماره ۳. مقایسه میانگین و انحراف معیار فشار متوسط شریانی بین دو گروه دارویی میدازولام و لیدوکائین

معنی داری	لیدوکائین		میدازولام		گروه دارویی زمان
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۰۶۳	۲/۱۰	۸۲/۵۱	۲/۲۳	۸۳/۶۵	قبل از شروع درمان
۰/۰۳۷	۲/۱۴	۷۹/۷۳	۲/۴۲	۸۱/۰۸	قبل از لوله گذاری
۰/۰۲۰	۴/۰۹	۹۸/۴۴	۵/۱۴	۱۰۱/۵۳	بعد از لوله گذاری
۰/۰۱۷	۴/۰۳	۸۸/۷۹	۵/۱۸	۹۱/۹۷	دو دقیقه پس از لوله گذاری
۰/۰۰۵	۴/۰۵	۸۴/۴۲	۴/۹۶	۸۶/۱۱	پنج دقیقه پس از لوله گذاری

جدول شماره ۴. مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد ضربان قلب بین دو گروه دارویی میدازولام و لیدوکائین

معنی داری	لیدوکائین		میدازولام		گروه دارویی زمان
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۷۶۶	۳/۹۹	۸۴/۹۶	۴/۳۳	۸۵/۳۰	قبل از شروع درمان
۰/۸۴۴	۴/۰۱	۹۴/۸۴	۴/۴۱	۹۴/۶۱	قبل از لوله گذاری
۰/۶۹۴	۷/۵۲	۱۲۱/۳۸	۷/۱۷	۱۲۲/۱۹	بعد از لوله گذاری
۰/۷۶۲	۷/۵۲	۱۰۸/۷۶	۷/۰۳	۱۰۸/۱۵	دو دقیقه پس از لوله گذاری

**بحث**

در این مطالعه اثرات میدازولام و لیدوکائین در کنترل پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه در بیماران کلاس یک ASA مقایسه شدند. مقادیر پایه فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در دو گروه مشابه بود و تفاوت معنی داری نداشت. پس از لوله گذاری تراشه پارامترهای همودینامیک فوق در هر دو گروه افزایش یافت که میزان افزایش ضربان قلب بیشتر بود، در مطالعه تایتون و همکاران نیز معیارهای همودینامیک پس از لوله گذاری تراشه افزایش یافت که میزان افزایش ضربان قلب بیشتر بود [۸]. در مطالعه زنگ اثرات میدازولام و فنوباریتال سدیم بعنوان پیش دارو بر روی پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه پس از القای بیهوشی با پروپوفول مقایسه شد، که در گروه میدازولام فشار خون پس از لوله گذاری تراشه بدون تغییر بود و تغییر ضربان قلب در این گروه کمتر دیده شد ( $p < 0.05$ ) [۱۱].

در مطالعه نیشیاما و همکاران، القای بیهوشی با میدازولام و تیوپنتال سدیم در گروه اول و تیوپنتال سدیم در گروه دوم انجام شد. فشار خون و ضربان قلب پس از لوله گذاری در هر دو گروه افزایش یافت ولی این افزایش در گروه دوم بطور معنی داری بیشتر بود [۱۲].

در مطالعه استولتینگ نشان داده شده است که لیدوکائین وریدی باعث کاهش پاسخ های فشار خون و ضربان قلب در موقع لارنگوسکوپي کوتاه مدت بیماران می گردد [۶].

در مطالعه لویت<sup>۱</sup> و همکاران، کارآیی لیدوکائین و اسمولول در کاهش پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه در بیماران با ترومای سر بررسی شد. در ۳۰ بیمار با ترومای سر، لیدوکائین و اسمولول باعث کاهش پاسخ همودینامیک به لوله گذاری تراشه گردید [۱۳]. در مطالعه حاضر اختلاف فشار خون سیستولیک و ضربان قلب از نظر آماری بین دو گروه معنی دار نبود ولی اختلاف فشار خون دیاستولیک و فشار متوسط شریانی از نظر آماری بین دو گروه معنی دار بود ( $p < 0.05$ ) و مشخص گردید که افزایش در گروه میدازولام بیشتر بوده است.

در مطالعه تایتون و همکاران، اختلاف فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب بین دو گروه دارویی میدازولام و کلونیدین از نظر آماری معنی دار نبود و مشخص گردید میدازولام به اندازه کلونیدین موثر بوده است [۸].

در مطالعه زنگ و همکاران، اضافه کردن میدازولام بعنوان پره مدیکاسیون در مقایسه با فنوباریتال سدیم، از نظر آماری بصورت معنی دار باعث ایجاد ثبات همودینامیک پس از لوله گذاری گردید ( $p < 0.05$ ) [۱۱].

در مطالعه نیشیاما و همکاران، اختلاف فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب بین دو گروه دارویی، معنی دار بود و میدازولام بصورت معنی داری باعث جلوگیری از افزایش فشار خون و ضربان قلب پس از لوله گذاری گردید ( $p < 0.05$ ) [۱۲].

در مطالعه لویت و همکاران، دو داروی لیدوکائین و اسمولول با هم مقایسه شدند و مشخص گردید که اختلاف فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب از نظر آماری بین دو گروه معنی دار نبود و لیدوکائین هم به اندازه اسمولول در جلوگیری از پاسخ فشاری به لوله گذاری موثر بود [۱۳].

<sup>۱</sup> Levitt

- clonidine and midazolam premedication. *Eur J Anaesth.* 1997 Mar; 14(2):190-6.
- 9- Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR. Midazolam pharmacology and uses. *Anesthesiol.* 1985 Mar; 62(3): 310-24.
- 10-Kobayashi TL. Lack of effects of i.v. lidocaine on cardiovascular responses to laryngoscopy and intubation. *Masui.* 1995 Apr; 44(4): 579-82.
- 11- Zeng WA, Wang J, Lin WQ. Effects of midazolam premedication on induction doses of propofol and hemodynamic changes during tumor patient induction. *Ai Zheng.* 2002 Jun; 21(6): 678-80.
- 12- Nishiyama T, Misawa K, Yokoyama T. Effect of combining midazolam and barbiturate on the response to tracheal intubation: changes in autonomic nervous system. *J Clin Anesth.* 2002 Aug; 14(5): 344-8.
- 13- Levitt MA, Dresden GM. The efficacy of esmolol versus lidocaine to attenuate the hemodynamic response to intubation in isolated head trauma patients. *Acad Emerg Med.* 2001Jan; 8(1): 19-24.
- 14- Lev R, Rosen P. Prophylactic lidocaine use preintubation. *J Emerg Med.* 1994 Jan-Feb; 12(4): 499-506.

اگر چه در مطالعه حاضر، اختلاف افزایش فشار خون دیاستولیک بین دو گروه دارویی حدود ۳٪ و در مورد فشار متوسط شریانی ۲٪ بوده است، ولی این اختلاف از نظر بالینی تاثیر زیادی نداشته و می توان از میدازولام بعنوان جایگزین لیدوکائین بعنوان پیش دارو برای جلوگیری از تحریک سمپاتیک در موقع لوله گذاری تراشه استفاده نمود و از مزایای دیگر این دارو مثل رفع اضطراب، بی قراری و ایجاد فراموشی نیز بهره مند شد.

#### منابع

- 1- Kovac AL. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth.* 1996 Feb; 8(8): 63-79.
- 2- Crawford DC, Fell D, Achola KJ, Smith G. Effect of alfentanil on the pressor and catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1987 Jun; 59(6): 707-12.
- 3- Stoelting RK. Attenuation of blood pressure response to laryngoscopy and tracheal intubation with sodium nitropruside. *Anesth Analg.* 1979 Mar-Apr; 58(2): 116-9.
- 4-Vucevic M, Purdy GM, Ellis FR. Esmolol hydrochloride for the management of the cardiovascular stress response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1992 May; 68(5): 529-30.
- 5-Bedford RF, Marshall WK. Cardiovascular responses to endotracheal intubation during four anesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1984 Oct; 28(2): 563-6.
- 6- Stoelting RK. Blood pressure and heart rate changes during short duration laryngoscopy for tracheal intubation: Influence of viscous intravenous lidocaine. *Anesth Analg.* 1978 Mar-Apr; 57(2): 197.
- 7-Curran J, Crowley M, O'Sullivan G. Droperidol and endotracheal intubation. *Anaesthesia.* 1980 Mar; 35(3): 290-4.
- 8-Taittonen M, Kirvela O, Aantaa Ratal. Cardiovascular and metabolic response to