

ایجاد بیهوشی عمومی با استفاده از تزریق وریدی دیازپام-لیدوکائین در گوسفند

دکتر ناصر وصال^۱ دکتر سید حسن طالبزاده^۱ دکتر حسن نیکخوا^۲

مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۶، شماره ۳، ۴۷-۴۱، (۱۳۸۰)

تزریقی در انسان و حیوان مطرح شده است (۲۴). در این روش القا و ادامه بیهوشی (Induction & Maintenance) با استفاده از داروهای تزریقی انجام می‌شود. برای ادامه بیهوشی دارو باید به طور متناوب یا مداوم (Intermittent Continuous Infusion) تزریق شود تا عمق بیهوشی در حد مطلوب باقی بماند. به طور کلی داروهایی که در بیهوشی کامل وریدی استفاده می‌شوند باید نیمه عمر پلاسمایی (Plasma half-life) کوتاهی داشته باشند و سریعاً متابولیزه و دفع شوند. به کارگیری اکثر داروهای بیهوشی تزریقی به دلیل تجمع در بافت‌های بدن و طولانی شدن بازگشت از بیهوشی برای ادامه بیهوشی توصیه نشده است. در حال حاضر پروپوفل تنها دارویی است که بدون طولانی کردن بازگشت از بیهوشی به عنوان TIVA در انسان و حیوان به کار برده می‌شود. قیمت بالای این دارو تا حد زیادی به کارگیری آن را در دامپزشکی محدود ساخته است.

لیدوکائین یک داروی بی‌حسی ارزان قیمت است که به آسانی در دسترس می‌باشد از این دارو به صورت توام با ساکسینیل کولین (Succinylcholine) و گاز اکسید نیتروز (N_2O) برای القا و ادامه بیهوشی انسان استفاده شده است (۴۰). مزیت‌های این روش شامل بی‌دردی حین جراحی و پس از آن، تضعیف واکنش‌های حلقی و حنجره‌ای، اثر ضد آریتمی و مهار سایر واکنش‌ها از قبیل تهوع و استفراغ می‌باشد (۱۱). با استفاده از ترکیب لیدوکائین و تیوپنتال برای القای بیهوشی در سگ، اثرات قلبی عروقی بسیار کمتر از تیوپنتال به تنهایی بوده است (۱۸). از داروی نالوکسان به منظور تسریع در بازگشت از بیهوشی با لیدوکائین استفاده شده است (۴).

در این مطالعه امکان القا و ادامه بیهوشی با استفاده از داروی لیدوکائین و همچنین اثر آنتاگونیستی نالوکسان در گوسفند مورد بررسی قرار گرفته است. از آنجایی که تجویز لیدوکائین می‌تواند منجر به بروز تشنج شود استفاده آن به تنهایی توصیه نمی‌شود. لذا در این بررسی به دلیل ضرورت حذف داروهای استنشاقی، از دیازپام به عنوان جایگزین (N_2O) استفاده شده است. شایان ذکر است که هیچ‌گونه اطلاعاتی در مورد استفاده از لیدوکائین به عنوان داروی بیهوشی عمومی در حیوانات در دسترس نیست.

مواد و روش کار

این مطالعه روی ۶ رأس گوسفند بومی با میانگین ($\pm SE$) وزن $32/9 \pm 1/43$ کیلوگرم که در معاینه بالینی سالم تشخیص داده شدند انجام شد. به منظور از بین بردن انگل‌های دستگاه گوارش حیوانات یک هفته قبل از شروع آزمایش قرص آلبندازول ($Albendazole bolus 152 mg$, Damloran-Iran) به آنها خورانده شد. حداقل ۷-۱۰ روز قبل از شروع آزمایش، به منظور دسترسی آسان به سرخرگ جهت اندازه‌گیری فشار خون به روش مستقیم (Direct measurement of mean arterial blood pressure)، سرخرگ کاروتید سمت چپ در سطح قرار داده و زیر پوست ثابت شد.

ابتدا در مطالعه اولیه دوز لیدوکائین بر روی دو رأس گوسفند تعیین گردید. سپس هر گوسفند سه بار با فاصله حداقل ۷ روز تحت بیهوشی قرار گرفت. پس از رعایت پرهیز غذایی به مدت ۱۲-۱۵ ساعت، از داروهای آتروپین ($Atropine sulfate 0.5 mg/ml$, Darou Pakhsh-Iran) ($0/3 mg/kg$) دیازپام ($Diazepam 10 mg/2ml$, Chemi Darou-Iran) ($0/5 mg/kg$) و مرفین ($Morphine 10 mg/ml$, Darou Pakhsh-Iran) ($0/2 mg/kg$) به صورت وریدی و با فاصله یک دقیقه به عنوان پیش بیهوشی استفاده گردید. پس از

هدف از انجام این بررسی، امکان ایجاد بیهوشی عمومی با استفاده از داروی لیدوکائین در گوسفند می‌باشد. این مطالعه روی ۶ رأس گوسفند سالم با میانگین وزن $32/9 \pm 1/43$ کیلوگرم انجام شد که هر گوسفند ۳ بار با فاصله حداقل ۷ روز تحت بیهوشی قرار گرفته است. از داروهای آتروپین ($0/3 mg/kg$)، دیازپام ($0/5 mg/kg$) و مرفین ($0/2 mg/kg$) به صورت وریدی به عنوان پیش بیهوشی و پس از گذشت ۱۵ دقیقه دیازپام $0/2 mg/kg$ و لیدوکائین $4 mg/kg$ برای القای بیهوشی استفاده گردید. در مرحله نگهداری بیهوشی، لیدوکائین به صورت مداوم ($300-500 \mu g/kg/min$) و دیازپام به عنوان داروی کمکی ($12-8 \mu g/kg/min$) در ۱۰ مورد تزریق متناوب و در ۸ مورد تزریق مداوم و مخلوط با داروی لیدوکائین تزریق شد. کیفیت القا و نگهداری بیهوشی با تزریق دیازپام و لیدوکائین در طول یک ساعت مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد ضربان قلب، تنفس، میانگین فشار خون شریانی و الکتروکاردیوگرام ثبت گردید. آزمایشات خون شناسی (PCV, CBC) و غلظت متهموگلوبین قبل و بعد از بیهوشی، کیفیت بازگشت از بیهوشی و زمانهای زمینگیری سینه‌ای و ایستادن ثبت شد. همچنین اثر تجویز وریدی نالوکسان ($0/4 mg/kg$) بر بازگشت از بیهوشی در ۴ رأس گوسفند بررسی گردید. به دنبال القای بیهوشی، رفلکس بلع به سرعت از بین رفت و لوله گذاری نای به راحتی انجام شد. بی‌دردی و شلی ماهیچه‌ای در حد مناسبی ایجاد شد. تعداد ضربان قلب و تنفس کاهش معنی‌داری را در گروه تزریق مداوم دیازپام نشان داد ولی هیچ تغییری در فشار خون سرخرگی مشاهده نشد. در بررسی الکتروکاردیوگرام افزایش دامنه کمپلکس QRS و موج T مشاهده شد. غلظت متهموگلوبین پس از بیهوشی ($4/9 \pm 1/3$ درصد) افزایش معنی‌داری را در مقایسه با پیش از بیهوشی ($0/7 \pm 0/18$ درصد) نشان داد. میانگین زمان ایستادن در گروه تزریق متناوب دیازپام $49/5 \pm 4/27$ دقیقه و در گروه تزریق مداوم دیازپام $43/25 \pm 7/28$ دقیقه بود. در گروه نالوکسان زمان ایستادن ($19/5 \pm 3/86$ دقیقه) کاهش معنی‌داری را با دو گروه دیگر نشان داد. با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان از دیازپام-لیدوکائین به عنوان یک ترکیب قابل قبول جهت بیهوشی کامل وریدی در گوسفند سالم استفاده نمود. همچنین در صورت لزوم می‌توان داروی نالوکسان را برای تسریع در بازگشت از بیهوشی تجویز کرد.

واژه‌های کلیدی: لیدوکائین، دیازپام، بیهوشی تزریقی، گوسفند.

بیهوشی عمومی یکی از مهمترین راه‌های تسهیل انجام اقدامات تشخیصی و درمانی در پزشکی و دامپزشکی به شمار می‌رود بویژه در دامپزشکی، که بی‌حرکت نگهداشتن و همچنین کنترل هیجان و ترس در حیواناتی نظیر اسب، دام‌های کوچک و حیوانات وحشی مطرح است، از اهمیت بیشتری برخوردار می‌باشد.

در حال حاضر استفاده از داروهای استنشاقی برای ادامه بیهوشی در انسان و حیوانات مختلف معمول است اما دستگاه‌های حجیم و گران قیمت بیهوشی استنشاقی در دامپزشکی کمتر در دسترس می‌باشد. به علاوه برای انجام بیهوشی صحرائی معمولاً امکان استفاده از این دستگاه‌ها وجود ندارد. از طرف دیگر آلودگی هوای محیط با گازهای بیهوشی می‌تواند برای پرسنل اطاق عمل خطرناک باشد. همچنین در مواردی مانند جراحی‌های محوطه دهان، لوله‌گذاری نای و استفاده از گازهای بیهوشی برای جراح مزاحمت ایجاد خواهد کرد.

با توجه به دلایل مطرح شده، در سال‌های اخیر استفاده از بیهوشی کامل وریدی ("Total Intravenous Anesthesia" TIVA) با به کارگیری داروهای

۱) گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.

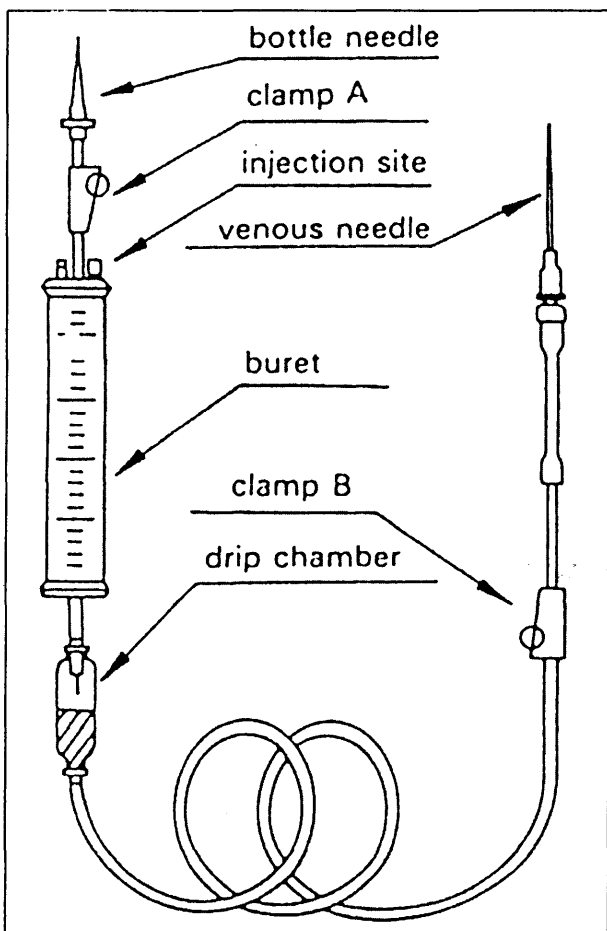
۲) دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز - ایران.



به دنبال القای بیهوشی، رفلکس بلع به سرعت از بین رفت و لوله گذاری نای به راحتی انجام شد. حس درد در ناحیه تهیگاه به طور کامل از بین رفت و شلی ماهیچه‌های در حد مناسبی ایجاد شد. در دو مورد (از ۱۸ مورد) واکنش در برابر تحریکات دردناک در ناحیه دست و پا وجود داشت. در طول بیهوشی رفلکس قرنیه فعال بود و کره چشم نیز در مرکز قرار می‌گرفت که با عمیق تر شدن بیهوشی به سمت پایین و داخل می‌چرخید.

تعداد ضربان قلب و تنفس (نمودارهای ۲و۱) کاهش معنی‌داری را در گروه تزریق مداوم دیازپام نشان داد ($p \leq 0.05$) ولی هیچ تغییری در فشارخون سرخرگی (نمودار ۳) مشاهده نشد. در بررسی الکتروکاردیوگرام افزایش دامنه کمپلکس QRS و موج T مشاهده شد (تصویر ۲). غلظت متهموگلوبین پس از بیهوشی (4.9 ± 1.3 درصد) افزایش معنی‌داری را در مقایسه با پیش از بیهوشی (0.7 ± 0.18 درصد) نشان داد. زمان بازگشت واکنش بلع و بیرون آوردن لوله نایی در گروه تزریق متناوب دیازپام 7.5 ± 1.58 دقیقه و در گروه تزریق مداوم دیازپام 3.5 ± 0.32 دقیقه بوده است که از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($p \leq 0.05$). زمان قرار گرفتن حیوان بر روی سینه در تزریق متناوب، مداوم و گروه نالوکسان به ترتیب 1.7 ± 0.318 ، 1.4 ± 0.17 و 1.2 ± 0.11 بود که تفاوت معنی‌دار نیست. میانگین زمان ایستادن در گروه تزریق متناوب دیازپام 4.9 ± 0.27 دقیقه و در گروه تزریق مداوم دیازپام 4.3 ± 0.28 دقیقه به طول انجامید. در گروه نالوکسان زمان ایستادن به 1.9 ± 0.386 دقیقه کاهش یافت که در مقایسه با دو گروه دیگر معنی‌دار است ($p \leq 0.05$) (نمودار ۴).

عمل جراحی لاپاراتومی بر روی یک رأس گوسفند بدون هیچ گونه مشکل خاصی انجام شد و هیچ گونه واکنشی حاکی از احساس درد مشاهده نگردید. در هنگام بازگشت از بیهوشی نیز همانند زمان القا هیچ گونه تشنج



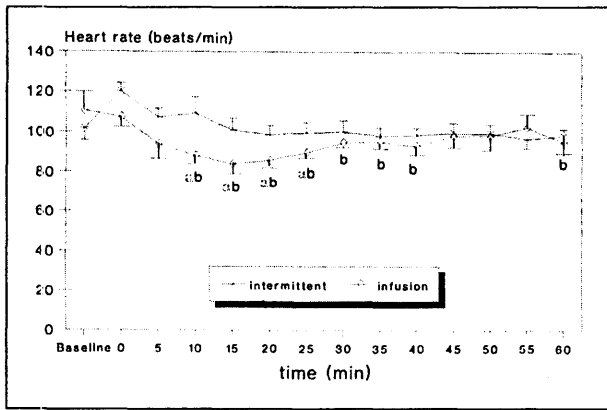
تصویر ۱- طرح شماتیک میکروست وریدی و اجزای آن

گذشت ۱۵ دقیقه و تاثیر کامل داروها، برای القای بیهوشی دیازپام (0.2 mg/kg) و لیدوکائین ($2\% \text{ Lidocaine HCl}$) (4 mg/kg) تجویز شد. در مرحله نگهداری بیهوشی لیدوکائین به صورت مداوم ($50-300 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$) و دیازپام به عنوان داروی کمکی با دوز ($12-8$) تزریق شد. در ۱۰ مورد دیازپام به صورت تزریق متناوب (با فواصل تقریبی ۱۰ دقیقه) و در ۸ مورد دیگر به صورت تزریق مداوم و مخلوط با داروی لیدوکائین تجویز شد. دوز داروهای دیازپام و لیدوکائین در مطالعه اولیه تعیین شده بود. در این مطالعه از میکروست وریدی (Infusion set) (pediatric), JMS, Japan) with buret برای تزریق مداوم دارو در مرحله نگهداری بیهوشی استفاده شده است (تصویر ۱). در این نوع ست تزریق هر ۶۰ قطره معادل یک سی‌سی است لذا از این وسیله می‌توان برای تزریق دقیقتر حجمهای کم استفاده کرد. کلیه تزریقات از طریق سوند وداجی انجام می‌گرفت. بلافاصله پس از القای بیهوشی، لوله گذاری نای بدون مشاهده مستقیم حنجره (Blind intubation) با استفاده از لوله نایی بالون‌دار با قطر داخلی $7.5-8.5$ میلی‌متر انجام شد و با اتصال لوله نایی به دستگاه بیهوشی دامهای کوچک به حیوان اکسیژن داده می‌شد. سپس بلافاصله میکروست به سوند وداجی متصل و سرعت عبور قطرات تنظیم شد. تزریق دارو به مدت یک ساعت ادامه می‌یافت و کیفیت القا و نگهداری بیهوشی در طول این مدت مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد ضربان قلب، تنفس و میانگین فشارخون (از طریق سوندگذاری شریان کاروتید) اندازه‌گیری و الکتروکاردیوگرام (اشتقاق قاعده‌ای-رأسی (Base-apex lead)) نیز ثبت گردید. آزمایشات خون‌شناسی (PCV, CBC) و غلظت متهموگلوبین (Methemoglobin) به روش طیف سنجی (Spectrophotometry) قبل و بعد از بیهوشی انجام گردید (۱۲). در پایان یک ساعت بیهوشی تزریق دارو قطع و به میزان 1 ml/kg محلول دکستروز ۵ درصد تزریق شد. زمان بازگشت رفلکس بلع و خارج کردن لوله نایی، کیفیت بازگشت از بیهوشی و زمانهای زمینگیری سینه‌ای و ایستادن ثبت شد. همچنین اثر تجویز وریدی نالوکسان (0.4 mg/ml , Naloxon HCl, Tolid Darou-Iran) بر بازگشت از بیهوشی در ۴ رأس گوسفند در گروه تزریق مداوم دیازپام بررسی گردید. تزریق نالوکسان ۱۰ دقیقه پس از قطع داروی بیهوشی انجام گرفت و تاثیر آن بر عمق بیهوشی و مدت زمان زمینگیری سینه‌ای و ایستادن با گروه کنترل مقایسه شد. علاوه بر تست درد با استفاده از سروسوزن و پنس دندان موشی در نواحی مختلف بدن، به منظور اطمینان از بی‌دردی کامل، لاپاراتومی از تهیگاه چپ بر روی یک رأس از گوسفندان انجام شد. به منظور بررسی آماری اطلاعات، ابتدا از آزمون تجزیه واریانس (Analysis of Variance (ANOVA)) و سپس در صورت وجود اختلاف معنی‌دار ($p \leq 0.05$) از آزمون تی (Student t test) و ("Least Significant Difference Test" (LSD)) استفاده شد. تمامی اطلاعات به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده است.

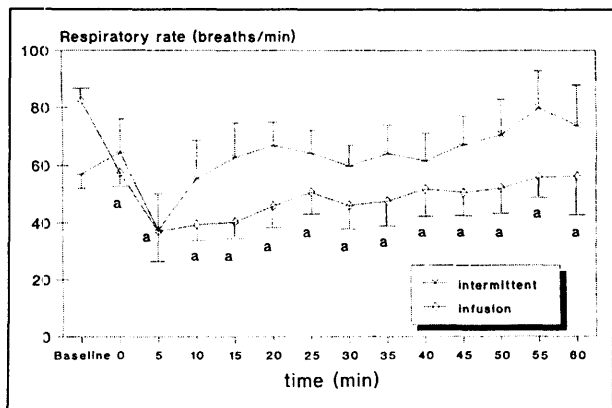
نتایج

پس از تزریق داروی دیازپام به عنوان پیش بیهوشی، افزایش ترشح بزاق آبکی مشاهده شد که در طول بیهوشی نیز ادامه می‌یافت. به دنبال القای بیهوشی با لیدوکائین، انقباض ماهیچه‌های به صورت کشیده شدن اندامهای قدامی و خلفی، گردن و اکزوفتالمی (Exophthalmia) برای مدت ۲۰-۱۰ ثانیه روی می‌داد و پس از آن پلکها بسته و عضلات شل می‌شدند. با تزریق داروی لیدوکائین به صورت دو مرحله‌ای (نیمی از دارو به صورت یکجا و نیم دیگر تزریق آهسته) القای بیهوشی بسیار بهتر و آرامتر بود به طوری که حتی در مواردی مرحله انقباض عضلانی نیز دیده نشد. دوز داروها برای نگهداری بیهوشی در روش تزریق متناوب دیازپام، برای لیدوکائین و دیازپام به ترتیب $3.63 \pm 0.42 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ و $8.9 \pm 0.154 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ و در روش تزریق مداوم دیازپام به ترتیب $3.93 \pm 0.16 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ و $11.8 \pm 0.168 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ بوده است. دوز دیازپام در روش تزریق مداوم به طور معنی‌دار بالاتر است ($p \leq 0.05$).

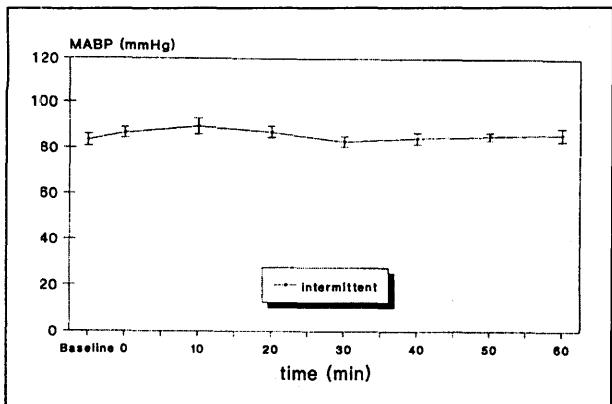




نمودار ۱- مقایسه میانگین تعداد ضربان قلب در طی بیهوشی با ترکیب دیازپام - لیدوکائین با دو روش تزریق مداوم و متناوب دیازپام در گوسفند. اطلاعات به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه شده است. (a) اختلاف معنی دار با زمان Baseline ($p < 0.05$). (b) اختلاف معنی دار با زمان صفر ($p < 0.05$).



نمودار ۲- مقایسه میانگین تعداد تنفس در طی بیهوشی با ترکیب دیازپام - لیدوکائین با دو روش تزریق مداوم و متناوب دیازپام در گوسفند. اطلاعات به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه شده است. (a) اختلاف معنی دار با زمان پیش از تجویز دارو (Baseline). ($p < 0.05$).



نمودار ۳- مقایسه میانگین فشار خون سرخرگی (mmHg) در طی بیهوشی با ترکیب دیازپام - لیدوکائین در گوسفند. اطلاعات به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه شده است.

مجاری هوایی و ایجاد نفخ، مصرف این داروها صرفاً در موارد کاهش شدید ضربان قلب توصیه شده است. برای کاهش ترشحات بزاق در این گونه‌ها تجویز دوز بالای دارو (0.1 mg/kg) با فواصل کوتاه ضروری است (۲۲). در بررسی حاضر از داروی آتروپین به منظور جلوگیری از کاهش احتمالی ضربان قلب ناشی از مرفین و لیدوکائین استفاده شده است. وجود ترشح بزاق آبکی

یا هیجان مشاهده نشد. در عمق مناسب بیهوشی نیز به نظر می‌رسید حیوان در برابر صداهای شدید محیطی حساس است. در ۲۰ مورد بیهوشی یک مورد بالا آوردن مواد غذایی (در زمان لوله گذاری نای)، یک مورد وقفه تنفسی (در زمان القای بیهوشی) و دو مورد تغییر رنگ ادرار (پس از بازگشت از بیهوشی) مشاهده شد. تست نوار ادراری وجود گلوکز، هموگلوبین (یا متهموگلوبین) را در ادرار نشان داد.

بحث

نتایج این بررسی بیانگر توانایی ترکیب لیدوکائین - دیازپام در ایجاد یک بیهوشی مناسب با همه اجزای لازم آن می‌باشد. القای سریع بیهوشی و بازگشت آرام و بدون تقلا، بی‌دردی و شلی عضلانی مناسب، سهولت لوله گذاری نای و حداقل عوارض جانبی از جمله مواردی است که در بیهوشی انسان نیز به اثبات رسیده است (۱۱).

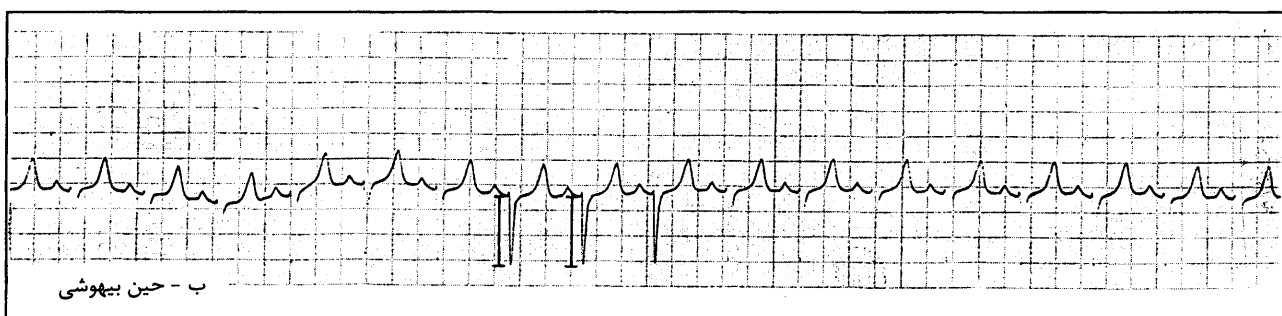
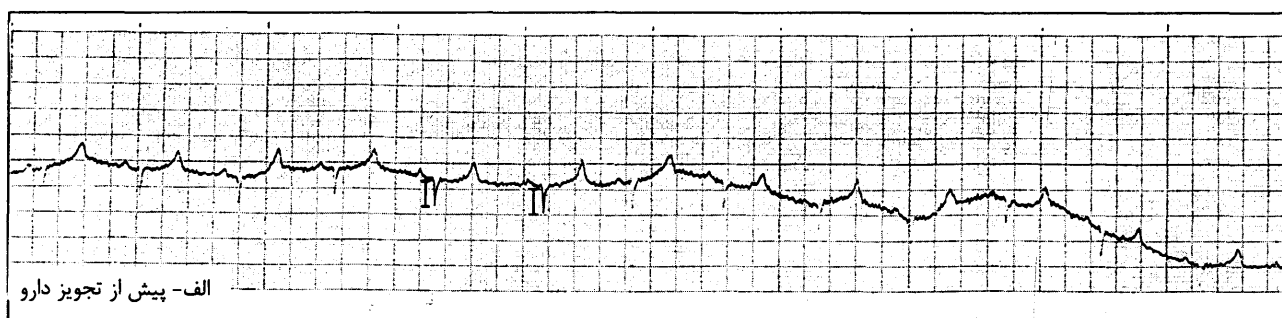
در بیهوشی کامل وریدی از ششها برای انتقال داروی بیهوشی به بدن استفاده نمی‌شود لذا جراحیهای قلب، قفسه سینه و جراحیهای ظریف حنجره‌ای (Endolaryngeal microsurgery) به سهولت قابل انجام است. اما در این روش خاتمه اثر داروی بیهوشی به عملکرد کبد و کلیه در متابولیسم و دفع دارو بستگی دارد و بر خلاف داروهای استنشاقی دفع ریوی مطرح نیست.

به طور کلی داروهای بیهوشی تزریقی در دامپزشکی بیشتر محدود به سه گروه باربیتوراتها، داروهای بیهوشی تفکیکی و پروپوفل می‌باشد. از دسته باربیتوراتها تیوپنتال سدیم و از داروهای بیهوشی تفکیکی کتامین معروفترین داروها در دامپزشکی به شمار می‌روند. در حال حاضر تحقیقات در جهت یافتن داروهای با خصوصیات فارماکوکینتیک مناسب که بتوان بدون طولانی شدن بازگشت از بیهوشی از آنها برای تجویز مداوم استفاده کرد ادامه دارد. به طور کلی داروهای مورد استفاده در بیهوشی کامل وریدی باید محلول در آب بوده تا از مسمومیت با حلال (Solvent toxicity) جلوگیری شود. به علاوه به حد کافی غلیظ باشد تا نیاز به تزریق مایعات اضافی نباشد. عدم تحریک بافتی، پایدار بودن، نیمه عمر کوتاه و عدم تجمع متابولیتها در بدن از دیگر ویژگیهای یک داروی ایده‌آل برای بیهوشی کامل وریدی محسوب می‌شود. داروهایی که به صورت ترکیب استفاده می‌شوند باید از نظر شیمیایی با یکدیگر و همچنین با محلولهای داخلی وریدی سازگار باشند تا بتوان از طریق یک مسیر مشترک آنها را به بیمار تجویز کرد (۱).

تجویز داروها در بیهوشی کامل وریدی به دو صورت متناوب و مداوم انجام می‌شود. اگر چه نتایج دو روش تزریق متناوب و مداوم دیازپام تقریباً مشابه بوده است، اما به طور کلی روش مداوم به دلیل سهولت اجرای تکنیک، متعادلتر بودن عمق بیهوشی، ثبات بیشتر سیستم قلبی ریوی و بازگشت سریعتر از بیهوشی بسیار مناسبتر است. در روش مداوم برای رسیدن به غلظت درمانی (Therapeutic concentration) مطلوب لازم است دوز اولیه (Loading dose) چارو بیش از روش متناوب باشد (6 mg/kg در مقابل 4 mg/kg). به طور کلی در روش مداوم غلظت خونی دارو نوسانات بسیار کمتری را نسبت به روش متناوب نشان می‌دهد. برای تزریق مداوم دارو می‌توان از میکروست یا دستگاههای پیچیده‌تر مانند پمپ سرنگ (Syringe driver) و پمپ تزریق (Infusion pump) استفاده کرد. در مورد میکروست چون نیروی وارده با ارتفاع ستون مایع رابطه مستقیم دارد با کاهش ارتفاع مایع در محفظه میکروست سرعت خروج مایع کاهش می‌یابد. به علاوه هر گونه افزایش یا کاهش تون ماهیچه‌ای و حرکات بیمار می‌تواند سرعت تزریق را تغییر دهد (۱).

در بررسی حاضر از داروهای آتروپین، مرفین و دیازپام به عنوان پیش بیهوشی استفاده شد. به کارگیری داروهای آنتی کولینرژیک به منظور کاهش ترشح بزاق، ترشحات برونشها و همچنین مهار اثرات ناشی از تحریک عصب واگ در طی بیهوشی عمومی معمول است. در نشخوار کنندگان به دلیل افزایش غلظت و چسبندگی (Viscosity) بزاق و افزایش احتمال انسداد





تصویر ۲- تغییرات الکتروکاردیوگرام قبل و بعد از بیهوشی با ترکیب دیازپام - لیدوکائین در گوسفند. افزایش ارتفاع کمپلکس QRS و موج T کاملاً مشهود است (اشتقاق قاعده‌ای - رأسی).

و جلوگیری از ورود سدیم به درون سلول می‌باشد که بدین وسیله از ایجاد پتانسیل عمل (Action potential) جلوگیری می‌شود و انتقال پیام عصبی مهار خواهد شد. لیدوکائین علاوه بر سیستم اعصاب محیطی و مرکزی، سلولهای عضلانی قلب را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد و به همین دلیل در درمان آریتمی‌های بطنی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱، ۱۵، ۱۷). آزمونهای میکروزومی کبد متابولیسم لیدوکائین را به عهده دارند و متابولیت‌های دارو از طریق ادرار دفع می‌شود (۱۷). در انسان، لیدوکائین سریعاً توسط کبد متابولیزه می‌شود به گونه‌ای که پس از یکبار عبور از کبد به طور کامل از خون پاک می‌شود. بنابراین جریان خون کبدی در میزان تصفیه لیدوکائین و در نتیجه نیمه عمر آن نقش مهمی را ایفا می‌نماید. پس از تجویز لیدوکائین در انسان، کاهش غلظت پلاسمایی آن به آهستگی (با نیمه عمر حدود ۱۰۸ دقیقه) انجام می‌شود که این امر ناشی از اتصال آن با ارگانهای مختلف می‌باشد (۱۱). نیمه عمر لیدوکائین در گوسفند ۳۰ دقیقه (۲۰) و یک ساعت (۱۹) گزارش شده است.

چنانچه لیدوکائین به طور عمدی یا تصادفی وارد گردش خون شود بر اساس غلظت سرمی ایجاد شده، اثرات متفاوتی بر سیستمهای مختلف بدن ایجاد می‌کند. در سیستم اعصاب مرکزی، انتقال پیامهای عصبی از طریق مواد شیمیایی موسوم به انتقال دهنده عصبی (Neurotransmitters) انجام می‌شود. این مواد از انتهای سلول عصبی آزاد شده اثر تحریکی (Excitatory) یا مهاری (Inhibitory) خود را بر روی سلول عصبی بعدی اعمال می‌کند (۳). اثر انتقال دهنده عصبی بر روی غشای سلول عصبی پس سیناپسی معمولاً به صورت افزایش یا کاهش انتقال یونها می‌باشد. افزایش انتقال در کانالهای سدیم اثر تحریکی و در کانالهای پتاسیم یا کلر اثر مهاری به دنبال خواهد داشت (۳). با دوز پایین لیدوکائین ابتدا چرخه‌های مهاری در قشر مخ به طور انتخابی تضعیف شده در نتیجه علائم تحریک CNS از جمله انقباض ماهیچه‌های (Muscular twitching) روی می‌دهد. به همین دلیل یکی از علائم اصلی مسمومیت با این دارو تشنج و تحریک CNS می‌باشد. دوز تشنج‌زای

پس از تجویز دیازپام به دلیل دوز پایین آتروپین و اثر کوتاه این دارو در تشنج‌کنندگان می‌باشد (۲۱).

در این مطالعه از مرفین، به عنوان داروی ضد درد مخدر، به منظور تقویت بی‌دردی در طی بیهوشی استفاده شده است. مرفین از طریق گیرنده‌های مخدری عمدتاً (میو (mu receptors)) باعث بی‌دردی، آرامبخشی و خواب آلودگی می‌شود. مقادیر درمانی مرفین تاثیر چندانی روی فشار خون و برون ده قلبی ندارد اما دوزهای بالاتر ممکن است موجب کاهش ضربان قلب و فشار خون گردد. تزریق وریدی مرفین می‌تواند به واسطه آزاد شدن هیستامین و در نتیجه اتساع عروق سبب کاهش فشار خون شود (۱۳ و ۳). مهمترین مصارف بالینی مرفین در کنترل دردهای حاد و شدید، به عنوان داروی پیش بیهوشی توام با داروهای آرامبخش و تامین بی‌دردی پس از عمل جراحی است.

بنزودیازپینها از طریق افزایش فعالیت گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا) که یک انتقال دهنده عصبی مهاری در سیستم اعصاب مرکزی محسوب می‌شود اثر خود را اعمال می‌کنند. اثر عمده این داروها شامل اثر ضد اضطراب و تشنج، آرامبخشی ملایم و شلی عضلانی می‌باشد. اثرات این داروها بر سیستم قلبی - تنفسی ناچیز است (۲۳، ۱۳، ۳) و تاثیر دیازپام به عنوان محرک اشتها (Appetizer) در برخی گونه‌ها نشان داده شده است (۱۳). به دلیل ضعیف بودن حلالیت دیازپام در آب، از پروپیلن گلیکول به عنوان حلال این دارو استفاده می‌شود. از این دارو به صورت ترکیب با کتامین به عنوان عنوان TIVA در گونه‌های مختلف استفاده شده است (۲۴). دیازپام یکی از داروهای انتخابی برای درمان علائم مسمومیت با داروهای بیحسی موضعی محسوب می‌شود (۱۵).

لیدوکائین از دسته داروهای بیحسی آمینوآمیدی است که به دلیل توانایی و قدرت نسبتاً خوب شروع اثر سریع و طول اثر مناسب پر مصرفترین داروی بیحسی موضعی به شمار می‌رود (۱۵ و ۱۳). مکانیسم عمل داروی لیدوکائین مسدود کردن کانالهای سدیم در غشای سلول عصبی



داروها با دقت محاسبه شود. عوارض جانبی از جمله احتمال تشنج در صورت تجویز بیش از حد دارو، بیرون زدگی کره چشم و گاهی کاهش اولیه فشار خون هنگام برش پوست گزارش شده است (۱۱). استفاده توأم لیدوکائین و هالوتان در سگ باعث کاهش MAC هالوتان به میزان ۴۵ درصد شده است (۱۴).

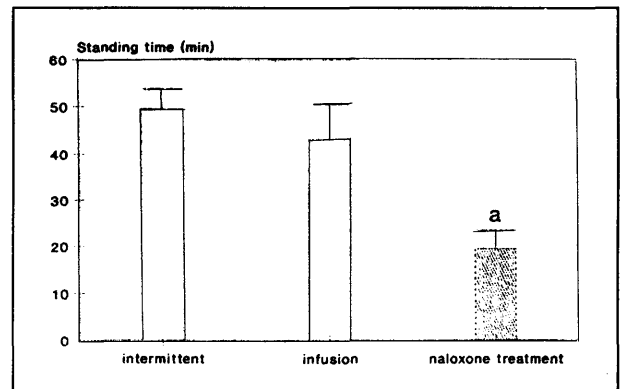
نالوکسان به عنوان یک آنتاگونیست در درمان مسمومیت با داروهای مخدر مورد استفاده قرار می‌گیرد و اثرات این داروها در تضعیف سیستم اعصاب مرکزی و سیستم تنفسی را بر طرف می‌سازد (۲۰۱۵). اگر چه نالوکسان به عنوان آنتاگونیست اختصاصی مخدرها در نظر گرفته می‌شود اما قادر به خنثی کردن برخی داروهای غیر مخدر از طریق تاثیر بر مکانیسمهای دوپامینی (Dopaminergic mechanism) و گابا نیز می‌باشد (۷). گزارش شده است که این دارو می‌تواند تضعیف سیستم اعصاب مرکزی و سیستم تنفسی ناشی از تجویز وریدی لیدوکائین را بر طرف سازد (۴ و ۱۱). تجویز نالوکسان زمان لازم برای ایستادن حیوان را به طور معنی‌داری کاهش داده است. از داروی نالوکسان برای بر طرف کردن تضعیف CNS ناشی از تجویز لیدوکائین استفاده شده است اما هیچ گونه مکانیسمی برای نحوه تاثیر این دارو بیان نشده است. البته گزارشاتی مبنی بر تاثیر نالوکسان در خنثی کردن ناقل عصبی گابا و داروهای تشدید کننده آن مانند دیازپام موجود است (۷).

نتایج این بررسی نشان می‌دهد که بیهوشی با ترکیب دیازپام و لیدوکائین کمترین تاثیر را بر پارامترهای حیاتی حیوان داشته است. اگر چه تعداد ضربان قلب و تنفس در گروه تزریق مداوم کاهش یافته اما از نظر کلینیکی در دامنه طبیعی قرار دارد. تاثیر ناچیز این دارو بر عملکرد سیستم قلبی - تنفسی در مطالعات انسانی نیز گزارش شده است (۹، ۱۰، ۱۱). در بررسی حاضر آنالیز گازهای خونی انجام نشده است اما تجویز لیدوکائین با دوز ۷ mg/kg در گوسفند هیچ گونه تغییری در pH و گازهای خونی ایجاد نکرده است (۱۹).

در این بررسی در روش تزریق مداوم دیازپام - لیدوکائین مخلوط کردن این دو دارو هیچ گونه تداخل شیمیایی (تشکیل رسوب و ...) یا تداخل فارماکولوژیک (کاهش قدرت و اثر داروها) مشاهده نگردید. لیدوکائین و دیازپام هر دو باز ضعیف می‌باشند و به دلیل نامحلول بودن دیازپام در آب، با مخلوط کردن این دو دارو حالت امولسیون ایجاد خواهد شد. در خصوص مخلوط کردن دیازپام و کتامین نیز علی‌رغم تفاوت pH تداخل دارویی گزارش نشده است (۲۴). به طور کلی توصیه می‌شود مخلوط کردن دو دارو بلافاصله قبل از مصرف انجام شود. نکته جالب توجه این که در زمان بازگشت از بیهوشی و حتی قبل از ایستادن حیوان اشتها بسیار زیادی از خود نشان می‌داد که می‌توان آن را به تاثیر دیازپام در تحریک اشتها نسبت داد (۷).

افزایش غلظت متهموگلوبین به دلیل اکسید شدن آهن هموگلوبین توسط لیدوکائین روی می‌دهد. در این حالت Fe⁺⁺ به اوکسید Fe⁺⁺⁺ می‌شود که فرم اخیر قادر به حمل اکسیژن نیست (۲۲ و ۶). به طور معمول مقداری متهموگلوبین در بدن ایجاد می‌شود اما به دلیل احیا شدن مجدد آن توسط چرخه احیا کننده NADH همیشه غلظت آن در حد کمتر از یک درصد باقی می‌ماند. برای بروز علائم سیانوره شدن باید حداقل ۱۵ درصد هموگلوبین به صورت متهموگلوبین وجود داشته باشد. در بررسی حاضر افزایش متهموگلوبین به میزان ۴/۹±۱/۳ درصد هیچ گونه علائم بالینی به دنبال نداشته است. شایان ذکر است که هر گونه افزایش غلظت متهموگلوبین توسط چرخه احیای هموگلوبین طی ۲۲-۲۴ ساعت به حد طبیعی باز می‌گردد (۶).

القای آرام بیهوشی، از بین رفتن رفلکس بلع، حس درد و ایجاد شلی عضلانی از خصوصیات مطلوب ترکیب دیازپام و لیدوکائین به شمار می‌رود. استفاده از این ترکیب دارویی در گوسفندان سالم هیچ گونه عارضه خاصی را به دنبال نداشت. روش تزریق مداوم به دلیل ایجاد سطح سرمی یکنواخت و در نتیجه بیهوشی متعادل‌تر نسبت به روش متناوب برتری دارد. تجویز نالوکسان توانست زمان بازگشت از بیهوشی را کوتاهتر نماید. قبل از استفاده بالینی از این ترکیب دارویی در دامهای بیمار به بررسی بیشتری نیاز است.



نمودار ۴- مقایسه زمان ایستادن پس از بیهوشی با ترکیب دیازپام - لیدوکائین با دو روش تزریق مداوم و متناوب دیازپام و پس از تجویز نالوکسان در گوسفند. اطلاعات به صورت Mean ± SEM ارائه شده است. a اختلاف معنی‌دار با دو گروه تزریق مداوم و متناوب دیازپام (p < 0.05).

لیدوکائین در گوسفند هوشیار که هیچ گونه داروی پیش بیهوشی دریافت نکرده باشد ۶/۸±۰/۸ mg/kg گزارش شده است (۱۶) در گزارش دیگری لیدوکائین با دوز حدود ۲/۵، ۳/۳، ۴/۴ و ۷ mg/kg سبب ایجاد تشنج در گوسفند شده که حدود ۲-۳ دقیقه به طول انجامیده است اما مرگ و میر مشاهده نشده است (۱۹). در سگ این دوز ۲۰/۸±۴/۰ mg/kg ذکر شده است (۱۲). با افزایش دوز دارو چرخه‌های تحریکی نیز مهار شده تضعیف کلی سیستم اعصاب مرکزی مشاهده می‌شود. با استفاده از داروهای تضعیف کننده CNS (مانند دیازپام و تیوپنتال) می‌توان علائم تحریکی و انقباضات عضلانی را کنترل کرد. در بررسی حاضر هدف از به کارگیری داروی دیازپام افزایش آستانه تشنج‌زدایی داروی لیدوکائین، ایجاد شلی عضلانی مناسب و کاهش دوز لیدوکائین بوده است.

در سیستم قلبی عروقی نیز ابتدا افزایش ضربان قلب و فشار خون روی می‌دهد اما با افزایش دوز لیدوکائین کاهش قدرت انقباضی قلب، کاهش برون‌ده قلبی، اتساع عروق محیطی و نهایتاً کاهش فشارخون بروز می‌کند. در مراحل انتهایی اختلال در فعالیت الکتریکی قلب به کاهش شدید ضربان و حتی ایست قلبی منجر می‌شود (۱۷) دوز کشنده لیدوکائین در گوسفند ۳۰/۸±۵/۸ mg/kg گزارش شده است (۱۶) علت مرگ وقفه تنفسی، کاهش شدید ضربان قلب و فشار خون ذکر شده است. این مقدار تقریباً ۸-۷ برابر دوز لازم القای بیهوشی در بررسی حاضر است لذا می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که لیدوکائین از حاشیه امنیت خوبی برخوردار است. تزریق لیدوکائین با دوز ۲۰ mg/kg به صورت زیر جلدی برای ایجاد بیحسی موضعی سبب بروز علائم مسمومیت (لرزش عضلانی، زمینگیری، اتساع مردمک چشم، انقباض عضلات دست و پا، کوری و تشنج) در گوسفند شده است (۲۰).

تاریخچه استفاده از لیدوکائین در بیهوشی عمومی انسان به دهه ۵۰ باز می‌گردد. در ۹۰۰ بیمار پس از القای بیهوشی با تیوپنتال و ساکسنیل کولین برای ادامه بیهوشی از تزریق مداوم ساکسنیل کولین ۰/۱ درصد و لیدوکائین ۰/۵ درصد به همراه گاز N₂O استفاده شده است که تنها در سه مورد تشنج مشاهده گردید (۱۰). از تزریق متناوب لیدوکائین (با فاصله ۵ دقیقه) نیز برای ادامه بیهوشی در انسان استفاده شده است (۹). لیدوکائین به عنوان یک مکمل در بیهوشی عمومی انسان استفاده شده است. این دارو همراه با اکسید نیتروز و داروهای شل کننده عضلانی، بیهوشی مناسبی را برای اکثر اعمال جراحی فراهم آورده است (۱۱ و ۱۴). در ۶۰ درصد بیماران انسانی تا ۸ ساعت بعد از عمل بی‌دردی وجود داشته است. مزایای استفاده از این دارو شامل بی‌دردی حین جراحی و پس از آن، تضعیف واکنش‌های حلقی و حنجره‌ای، اثر ضد آریتمی قلبی و مهار سایر واکنش‌ها از قبیل تهوع و استفراغ می‌باشد (۱۱). از تزریق مداوم دوز پایین لیدوکائین (۲ mg/kg) برای کنترل دردهای بعد از عمل در انسان استفاده شده است (۸). در بیهوشی با لیدوکائین لازم است دوز



تشکر و قدردانی

بدین وسیله از دانشکده دامپزشکی شیراز به واسطه در اختیار گذاشتن امکانات و سرکار خانم شریف‌پور به جهت تایپ متن تشکر و قدردانی می‌شود.

References

۱. خمسه، ا. حسنی ولی، ا. قیامت، م. و یعقوبی، ا.ر. (۱۳۷۷): اصول بیهوشی عمومی وریدی انتشارات چهر.
۲. وصال، ن. (۱۳۷۶): اصول بیهوشی دامپزشکی، چاپ اول، انتشارات دانشگاه شیراز، صفحه: ۲۲-۱۵، ۵۶-۴۳، ۶۷-۵۷، ۹۸-۸۵.
۳. وصال، ن. و فرهود، ع. ر. (۱۳۷۵): مکانیسم عمل داروهای بیهوشی، مجله آنستزیولوژی و مراقبتهای ویژه، شماره ۴، صفحه: ۱۰-۶.
4. Ackerman W.E., Colclough G.W. and Martin S.T. (1987): Naloxone treatment of intravenous lidocaine-induced central nervous system depression. *Anesthesiol. Rev.*, 14:21-23.
5. Adams H.R. (1995): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 7th ed, Iowa State University Press, PP: 149-168.
6. Anderson S.T., Hajduczek J. and Barker S.J. (1988): Benzocaine-induced methemoglobinemia in an adult: Accuracy of pulse oximetry with methemoglobinemia. *Anesth. Analg.*, 67: 1099-1101.
7. Booth N.H. and McDonald L.E. (1989): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6th ed., Iowa State University Press, PP: 290-328.
8. Cassuto J., Wallin G., Hogstrom S., Faxen a. and Rimback G. (1985): Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Anesth. Analg.*, 64., 971-974.
9. Clive-Lowe S.G., Desmond J. and North J. (1958): Intravenous lignocaine anesthesia. *Anesthesia*, 13: 138-146.
10. Clive-Lowe S.G., Spencer P.W. and North I. (1954): Succinylcholine and lignocaine by continuous intravenous drip. *Anesthesia*, 9: 96-104.
11. Collins V.J. (1993): *Principles of anesthesiology: General and regional anesthesia*. 3rd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, PP: 790-794.
12. Feldman H.S., Arthur G.R. and Covino B.G. (1989): Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog *Anesth. Analg.*, 69: 794-801
13. Hall L.w. and Clarke K.W. (1991): *Veterinary Anaesthesia*. 9th ed., Bailliere Tindall, London, PP: 51-76.
14. Himes R.S., Difazio C.A. and Burney R.G. (1977): Effect of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology*, 47:437-440.
15. Katzung B.G. (1989): *Basic & Clinical Pharmacology*. 5th ed., Lange Medical Publication, PP: 306-320, 350-365.
16. Nancarrow C., Rutten A.J., Runciman W.B., Mather L.E., Carapetis R.J., McLean C.F and Hipkins S.F. (1989): Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanisms of death after fatal intravenous doses of

نتیجه گیری کلی اینکه استفاده توام لیدوکائین و دیازپام می‌تواند بیهوشی قابل قبولی در گوسفند سالم ایجاد نماید. مطالعات تکمیلی در خصوص حذف اکسیژن در طی بیهوشی و تاثیر این ترکیب دارویی بر روی گازهای خونی برای ارزیابی آن در بیهوشی صحرائی ضروری است.

lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in the sheep. *Anesth. Analg.*, 69: 276-283.

17. Nunn J.F., Utting J.E. and Brown B. R. (1989): *General Anaesthesia*. 5th ed., Butterworths, London, PP: 1036-1048.
18. Rawling C.A. and Kolata R.J. (1983): Cardiopulmonary effects of thiopental/lidocaine combination during anesthetic induction in the dog. *Am. J. Vet. Res.*, 44: 144-149.
19. Rutten A.J., Nancarrow C., Mather L.E., Ilsley A.H., Runciman W.B. and upton R.N. (1989): Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in sheep. *Anesth., Analg.*, 69: 291-299.
20. Scarratt W.K. and Troutt H.f. (1986): Iatrogenic lidocaine toxicosis in ewes. *JAVMA*, 188: 184-185.
21. Short C.E. (1989): *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. Williams. & Wilkins, PP: 16-27.
22. Thurmon J.C., Tranquilli W.J. and Benson G.J. (1996): *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia* 3rd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, PP: 2-4, 330-336.
23. Tranquilli W. J. and Grimm K.A. (1996): *Pharmacology of drugs used for anesthesia and sedation*. *Vet. Clinics North Am., Food Animal Practice*, 12: 501-529.
24. Vesal N. and Oloumi M.M. (1998): A preliminary comparison of epidural lidocaine and xylazine during total intravenous anesthesia in Iranian fat-tailed sheep. *J. Vet. Med. A*, 45: 155-167.

Total intravenous anesthesia using diazepam-lidocaine in sheep

Vesal, N.¹, Talebzadeh, S.H.¹, Nikkhoo, H.²

¹Department. of Veterinary Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran.

²Department. of Anesthesiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz - Iran.

Induction and maintenance of general anesthesia were studied in six healthy sheep weighing 32.9 ± 1.43 Kg (Mean \pm SD). Each sheep anesthetized three times with 7 day intervals. Animals were premedicated with I.V administration of atropine (0.03 mg/kg), diazepam (0.5mg/kg), and morphine (0.2mg/kg). Anesthesia was induced with diazepam (0.2mg/kg) and lidocaine (4 or 6mg/kg). Lidocaine infusion (300-500 μ g/kg/min) was administered to maintain anesthesia. In addition, diazepam (8-12 μ g/kg/min) was given by intermittent injection (group 1) approximately every 10 mintes, or infusion (group2) of lidocaine-diazepam mixture (8 out of 18 cases). The quality of anesthesia, swallowing, palpebral and corneal reflexes and pain sensation as well



as muscle relaxation were evaluated during one hour anesthesia. Heart rate respiratory rate and mean arterial blood pressure (mmHg) were determined and ECG was recorded every 15 minutes. Hematological tests (CBC, PCV and methemoglobin concentration) were performed before drug administration and at recovery. Quality of recovery (sternal & standing times) were recorded. Effect of I.V administration of naloxone (0.04mg/kg) on recovery times was studied in 4 sheep. Following induction the swallowing reflex disappeared and intubation was performed easily. Analgesia was complete during anesthesia and quality of muscle relaxation was good. In group 2, heart rate and respiratory rate significantly decreased but mean arterial blood pressure changes were not significant. Electrocardiogram demonstrated increase in amplitude of QRS complex and T wave in all cases. Postanesthetic methemoglobin concentration increased significantly ($4.9 \pm 1.3\%$ vs. $0.7 \pm 0.18\%$). The quality of recovery was good. In group 1 and 2 mean standing times were 49.5 ± 4.27 and 43.25 ± 7.28 min, respectively. In "naloxone treatment" group, mean standing time (19.5 ± 3.86 min) significantly decreased compared to group 1 and 2. Our results demonstrate that lidocaine is a suitable drug for total intravenous anesthesia in healthy sheep. Excessive CNS depression can be reversed by naloxone.

Key words: Lidocaine, Anaesthesia, Total Intravenous Anesthesia, Sheep.

