

## ارزیابی اثر مگزیلتین بر تغییرات شاخص دو طیفی (Bispectral Index) و پاسخ‌های همودینامیک به دنبال لوله‌گذاری نای و حین بیهوشی عمومی

محمد علی حق بین<sup>۱</sup>، حمید خسرو ضمیری<sup>۲</sup>، مرجان شهابی<sup>۲</sup>، محمد شعبانی<sup>۳\*</sup>، حامد وحدانی<sup>۴</sup>

۱- گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۲- گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۴- مرکز بهداشت شهرستان کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۰۸/۲۷

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۰۲/۰۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** لارینگوسکوپي و لوله‌گذاری نای علاوه بر افزایش فشار خون و ضربان قلب، اغلب با افزایش شاخص دو طیفی Bispectral Index (BIS) همراه می‌باشد. در این مطالعه تغییرات همودینامیک و BIS پس از لوله‌گذاری نای و حین بیهوشی عمومی به دنبال استفاده از مگزیلتین مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۵۰ بیمار ۶۰-۲۰ ساله کاندید عمل جراحی ارتوپدی اندام فوقانی مورد بررسی قرار گرفته و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۲ ساعت قبل از القا بیهوشی به گروه مورد و شاهد به ترتیب کپسول مگزیلتین ۲۰۰ میلی گرم و دارونمای خوراکی تجویز شد. فشار خون سیستولی، دیاستولی، ضربان قلب و BIS هر دو گروه قبل از القا و حین لوله‌گذاری، ۱، ۳ و ۱۰ دقیقه پس از لوله‌گذاری، بلافاصله و دقیقاً ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ پس از برش جراحی با هم مقایسه گردید.

**نتایج:** تفاوت معناداری در فشار خون سیستولی و دیاستولی بین دو گروه مشاهده نشد. ضربان قلب در گروه مگزیلتین در دقیقه ۳۰ پس از برش جراحی و بلافاصله پس از خارج کردن لوله پایین‌تر از گروه کنترل بود ( $P < 0.05$ ). در گروه مگزیلتین BIS به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کاهش معنی داری در تغییرات همودینامیک به دنبال لارینگوسکوپي و حین بیهوشی در گروه دریافت کننده مگزیلتین نسبت به گروه کنترل ایجاد نمی‌شود و به نظر می‌رسد تجویز این دارو سبب افزایش BIS به دنبال لوله‌گذاری و حین بیهوشی می‌شود.

**کلمات کلیدی:** مگزیلتین، شاخص دو طیفی، تغییرات همودینامیک، لارینگوسکوپي و لوله‌گذاری نای

### مقدمه

همودینامیک را تعیین می‌کند عمق بیهوشی در این مرحله می‌باشد (۲). روش متداول جهت بررسی عمق بیهوشی در اتاق‌های عمل متکی بر تغییرات ضربان قلب، فشار خون، اشک ریزش و سایر معیارهای بالینی است که روش قابل اطمینانی نمی‌باشد (۳). شاخص دو طیفی Bispectral index (BIS) یک روش قابل اعتماد و مناسب برای ارزیابی عمق بیهوشی با تمام بیهوش کننده‌ها بوده و در همه مراحل بیهوشی مورد استفاده

لارینگوسکوپي و لوله‌گذاری تراشه از جمله محرک‌های دردناکی هستند که می‌توانند دردی بیش از برش جراحی ایجاد کنند و لذا می‌توانند باعث تغییرات شدید در متغیرهای همودینامیک بیماران شوند. روش‌های دارویی متنوعی برای جلوگیری از تغییرات قلبی در ضمن لوله‌گذاری نای پیشنهاد شده است (۱). یک فاکتور مهم که شدت این اختلالات

\* نویسنده مسئول: محمد شعبانی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. تلفن: ۰۹۱۳۳۹۷۸۱۱۶  
Email: shabani@kmu.ac.ir

و با خوردن غذا و تجویز آنتی اسید کمتر می‌شوند. شکایات غالب CNS شامل سرگیجه، سبکی سر، لرزش و پارستزی می‌باشد. اثرات جانبی خطرناک غیر قلبی این دارو نادر می‌باشد (۱۶ و ۱۷). در مطالعه Mikawa و همکاران در سال ۱۹۹۲ تاثیر مگزیتین بر روی پاسخ‌های همودینامیک به دنبال لوله‌گذاری نای مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شدند: یک گروه پلاسبو، گروه دوم مگزیتین 2mg/kg و گروه سوم 3mg/kg را بلافاصله قبل از القا بیهوشی به صورت وریدی دریافت کردند. در بیماران گروه سوم افزایش فشار متوسط شریانی نسبت به دو گروه دیگر به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر بود اما تفاوت واضحی در ضربان قلب بین گروه‌ها دیده نشد (۱۸). در مطالعه مشابهی در هندوستان در سال ۱۹۹۴ به ۲۵ بیمار از ۵۰ بیمار مورد مطالعه ۱۵۰ میلی گرم مگزیتین وریدی ۵ دقیقه قبل از القا بیهوشی داده شد. ضربان قلب و فشار متوسط شریانی بیماران حین لوله‌گذاری نای، ۱، ۳ و ۱۰ دقیقه پس از لوله‌گذاری در هر دو گروه ثبت شد. به دنبال لوله‌گذاری نای افزایش قابل توجهی در فشار متوسط شریانی و ضربان قلب بیماران دریافت کننده مگزیتین دیده نشد (۱۹). با توجه به مطالب فوق و اثر طولانی مگزیتین نسبت به لیدوکائین، این مطالعه به بررسی تاثیر مگزیتین خوراکی بر تغییرات همودینامیک و شاخص BIS به دنبال لوله‌گذاری نای و حین بیهوشی عمومی می‌پردازد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی تصادفی بر روی ۵۰ بیمار بزرگسال ۶۰-۲۰ ساله با ASA یک و دو کاندید اعمال جراحی ارتوپدی بر روی اندام فوقانی انجام گرفت. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیماران با سابقه اختلال کبدی، حساسیت به داروهای بی حس کننده موضعی، برادیکاردی، بارداری و شیردهی، اختلالات عصبی مرکزی و تشنج، بلوک قلبی و طول عمل جراحی بیشتر از دو ساعت بود. پس از تایید طرح در شورای پژوهشگاه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان و ثبت در سایت کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT201109067488N1، بعد از توضیح کامل در مورد نحوه اجرای پژوهش و اخذ رضایت نامه کتبی، بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به گروه کنترل دو ساعت قبل از القا بیهوشی، دارونما همراه با ۵۰ سی سی آب داده می‌شد و گروه مگزیتین کپسول ۲۰۰

قرار می‌گیرد (۴). مانیتورینگ BIS نشان دهنده وضعیت الکتریکی قشر مغز مشابه با مانیتورینگ الکتروانسفالوگرام (EEG) می‌باشد (۵). مقادیر BIS بین ۹۰-۱۰۰ نشان دهنده دستگاه اعصاب مرکزی فعال و بیدار و عدد صفر نشانگر EEG ایزو الکتریک است. BIS بین ۹۰-۷۰ نشانگر کاهش سطح هوشیاری، BIS برابر ۶۰ نشانگر بیهوشی سبک و کمتر از ۴۰ نشان دهنده بیهوشی عمیق می‌باشد. مقادیر بین ۶۰-۴۰ منعکس کننده اثر خواب آوری کافی برای بیهوشی عمومی و عمل جراحی است. بعلاوه مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تحریکات دردناک لارینگوسکوپ و لوله‌گذاری نای به جز افزایش فشار خون و ضربان قلب همراه با افزایش BIS می‌باشند (۶-۷). مطالعات متعددی در این زمینه صورت پذیرفته که می‌توان به مطالعاتی که به بررسی اثر رمی فنتانیل بر پاسخ‌های همودینامیک و تغییر BIS پس از لوله‌گذاری نای پرداخته‌اند، اشاره نمود (۸-۱۰). در سال ۱۹۹۷ طی مطالعه‌ای موثر بودن لیدوکائین تزریقی به میزان ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم ۹۰ ثانیه قبل از القای بیهوشی جهت کنترل پاسخ‌های همودینامیک به اثبات رسیده است (۱۱). بعلاوه طی یک مطالعه موردی مشخص شده است که دوز بسیار بالای لیدوکائین BIS را در حضور بیهوشی عمومی با سوفلوران به صفر می‌رساند (۱۲).

مگزیتین به عنوان یک بی حس کننده موضعی، قوی‌تر از لیدوکائین، از نظر ساختمانی شبیه به لیدوکائین و متعلق به گروه داروهای بلوک کننده کانال سدیم است (۱۳). این دارو مانند لیدوکائین ضد آریتمی کلاس 1b می‌باشد. این دارو برای درمان درد نوروپاتی ثانویه به نوروپاتی دیابتی، آسیب به نخاع، سندرم درد مزمن ثانویه به آسیب عصب محیطی و فیبرومیالژیا مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۴). حداکثر غلظت پلاسمایی این دارو ۱ تا ۴ ساعت پس از تجویز خوراکی می‌باشد (۱۵). نیمه عمر این دارو ۱۰ تا ۱۲ ساعت می‌باشد و در کبد توسط سیستم p450 متابولیزه می‌شود. به دلیل ۱۰٪ دفع کلیوی داروی مگزیتین، بیماری کلیوی نیمه عمر آن را به میزان کمی افزایش می‌دهد (۱۳). اثرات جانبی مگزیتین عموماً وابسته به دوز هستند. شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو در مصرف مزمن، عوارض گوارشی و CNS می‌باشند. شکایات شایع گوارشی شامل تهوع، استفراغ یا سوزش سر دل هستند که این علائم قابل برگشت بوده

قبلی و با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه محاسبه شد و برای هر گروه تعداد ۲۵ بیمار در نظر گرفته شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری spss مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جهت مقایسه میانگین ضربان قلب، فشار خون و BIS بیماران در دو گروه مورد مطالعه در زمان‌های مورد نیاز از آزمون Repeated Measure Anova، Tukey Post Hoc و جهت مقایسه کیفیت بیهوشی بین دو گروه از آزمون کای دو استفاده شد. نتایج در سطح  $P < 0.05$  به عنوان معنادار تلقی شد.

### نتایج

در مطالعه حاضر هیچ‌یک از ۵۰ بیمار، به دلیل طولانی شدن لوله‌گذاری و یا عدم موفقیت در انجام لوله‌گذاری از مطالعه حذف نشد. در بررسی مشخصات پایه و دموگرافیک در دو گروه قبل از مداخله تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۱).

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران در گروه‌های کنترل و مگزیلیتین

گروه	تعداد	جنس		سن
		مرد	زن	
کنترل	۲۵	۱۸	۷	$33/64 \pm 2/2$
مگزیلیتین	۲۵	۱۸	۷	$33/3 \pm 1/9$

دو گروه مورد مطالعه فشار خون سیستولی و دیاستولی مشابهی قبل از القا بیهوشی داشتند به طوری که تجویز تیوپنتال سدیم هم سبب ایجاد اختلاف آماری معنادار بین دو گروه و نسبت به زمان قبل از القا نشد. لوله‌گذاری تراشه تنها سبب افزایش معنادار فشارخون سیستولی (نمودار ۱) و دیاستولی (نمودار ۲) در هر دو گروه در دقیقه ۱ پس از لوله‌گذاری نسبت به فشار خون پایه و ۳ دقیقه پس از القای بیهوشی شد ( $P < 0.01$ ). تفاوت آماری معناداری در فشار خون سیستول و دیاستول بین ۲ گروه در زمان‌های پس از لوله‌گذاری و برش جراحی و نیز حین بیهوشی عمومی دیده نشد.

ضربان قلب پایه (نمودار ۳) در هر دو گروه مشابه بود ( $P > 0.05$ ) و تفاوت معنی داری بین دو گروه پس از لوله‌گذاری نای و برش

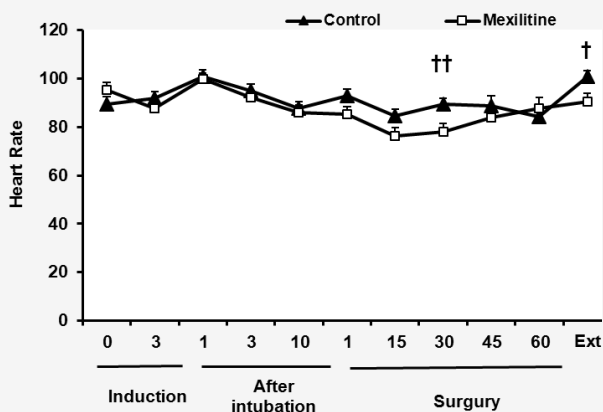
میله گرمی را در زمان مشابه دریافت می‌کردند. پس از ورود بیماران به اتاق عمل مانیتورینگ EKG، پالس اکسیمتری و نصب لیدهای دستگاه BIS انجام شد. قبل از القا بیهوشی علائم حیاتی و شاخص BIS بیماران اندازه‌گیری و سپس به همه بیماران ۵۰۰ سی سی محلول رینگر داده می‌شد. همه بیماران به صورت یکسان تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. در تمام بیماران پس از تجویز داروی آرام بخش و مخدر، میدازولام ۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم و ریددی و فنتانیل ۲ میکروگرم بر کیلوگرم تجویز شد و سپس پره اکسیژناسیون به مدت ۲ دقیقه انجام شد. القا بیهوشی و شلی عضلانی با تجویز تیوپنتال سدیم ۵ میلی گرم بر کیلوگرم و سپس اتراکوریوم ۰/۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم صورت گرفت. پیش از لوله‌گذاری فشار خون، ضربان قلب و BIS ثبت شد، سپس بیماران لارینگوسکوپ و حداکثر طی مدت ۱۵ ثانیه لوله‌گذاری می‌شدند. در صورتی که به هر دلیل با وجود ارزیابی‌های اولیه لارینگوسکوپ بیش از این مدت طول می‌کشید بیمار از مطالعه حذف می‌شد. طول مدت زمان لوله‌گذاری در دو گروه از لحظه قطع تنفس با ماسک و اقدام به لوله‌گذاری نای تا زمان شروع مجدد تنفس از طریق لوله تراشه به وسیله کرونومتر اندازه‌گیری می‌شد. بلافاصله پس از لوله‌گذاری مرحله نگهداری بیهوشی با استفاده از مخلوط مساوی از گاز اکسیژن و گاز نیتروس اکسید به همراه ۱-۱/۵٪ ایزوفلوران بر اساس تغییرات ضربان قلب و فشار خون تجویز می‌شد. سپس در زمان‌های ۱، ۳ و ۱۰ دقیقه پس از لوله‌گذاری نای و پس از برش جراحی و هر ۱۵ دقیقه یکبار تا دقیقه ۶۰ و در نهایت بلافاصله پس از خارج کردن لوله تراشه، ضربان قلب، فشار خون و BIS بیماران ثبت می‌شد. جهت برخورد یکسان با هر دو گروه و عدم ایجاد تورش به ازای هر ۱۰٪ افزایش یا کاهش ضربان قلب و فشار خون ۱۰٪ ایزوفلوران افزایش یا کاهش داده می‌شد. این عمل در صورت لزوم شلی عضلانی تکرار می‌شد. در این مطالعه جهت اندازه‌گیری ضربان قلب و فشار خون به صورت غیر تهاجمی از دستگاه پایشگر چند کاره (NOVIN 5630, SAADAT CO, IRAN) و جهت اندازه‌گیری BIS از دستگاه Cerebral State Monitor ساخت کمپانی Donmeter.dk کشور دانمارک و از الکتروادهای الکتروکاردیوگرافی استفاده می‌شد.

تحلیل آماری داده‌ها: تعیین حجم نمونه بر اساس مطالعات مشابه و با در نظر گرفتن میانگین و انحراف معیار در مطالعات

لوله‌گذاری نسبت به ۳ دقیقه پس از القا قابل ملاحظه نبود. در گروه مگزیتین BIS در سراسر طول بررسی بالاتر از گروه کنترل نشان داده شد که در دقایق ۳۰ و ۶۰ جراحی این اختلاف

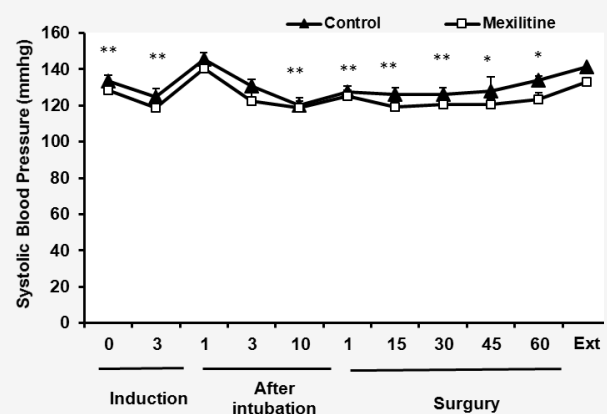
جراحی دیده نشد ( $P > 0.05$ ). حین جراحی ضربان قلب در گروه مگزیتین پایین‌تر از گروه کنترل بود که در دقیقه ۳۰ و پس از خارج کردن لوله این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ( $P < 0.05$ ).

نمودار ۳- مقایسه ضربان قلب در گروه‌های مختلف



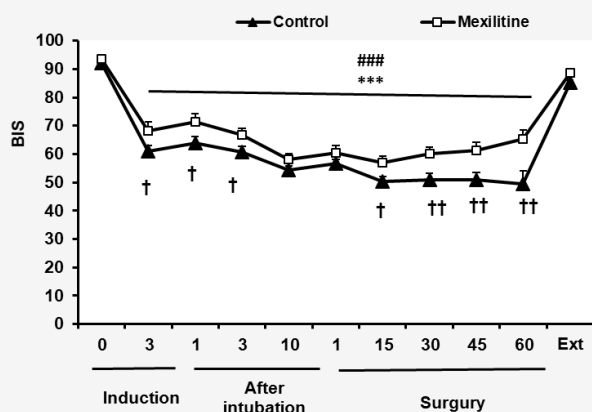
†:  $P < 0.05$ : نشان دهنده اختلاف بین گروه کنترل و مگزیتین  
††:  $P < 0.01$ : نشان دهنده اختلاف بین گروه کنترل و مگزیتین

نمودار ۱- مقایسه فشار سیستولیک در گروه‌های مختلف



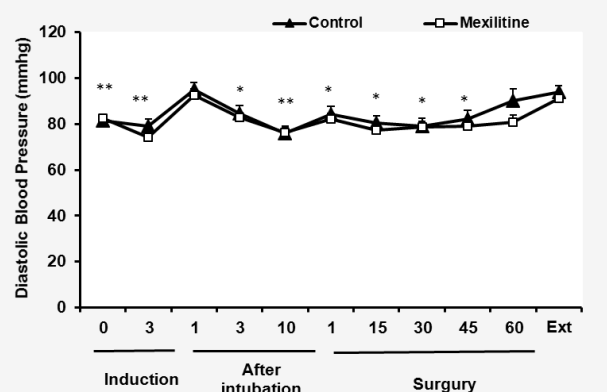
\*:  $P < 0.05$ : در مقایسه با دقیقه ۱ اینتوباسیون  
\*\*:  $P < 0.01$ : در مقایسه با دقیقه ۱ اینتوباسیون

نمودار ۴- بررسی عمق بیهوشی در گروه‌های مختلف



†:  $P < 0.05$ : نشان دهنده اختلاف بین گروه کنترل و مگزیتین  
††:  $P < 0.01$ : نشان دهنده اختلاف بین گروه کنترل و مگزیتین  
†††:  $P < 0.001$ : در مقایسه با دقیقه ۰ قبل از اینتوباسیون  
###:  $P < 0.001$ : در مقایسه با دقیقه زمان اتمام بیهوشی و زمان خروج لوله تراشه

نمودار ۲- مقایسه فشار دیاستولیک در گروه‌های مختلف



\*:  $P < 0.05$ : در مقایسه با دقیقه ۱ اینتوباسیون  
\*\*:  $P < 0.01$ : در مقایسه با دقیقه ۱ اینتوباسیون

واضح تر دیده می‌شد ( $p < 0.01$ ), در حالی که پایین‌تر از BIS قبل از لوله‌گذاری و پس از خارج کردن لوله تراشه بود ( $P < 0.001$ ).

تفاوت معناداری در BIS پایه در گروه مگزیتین و کنترل مشاهده نشد (نمودار ۴). در هر دو گروه BIS در دقیقه ۳ پس از القا نسبت به BIS پایه کاهش قابل توجهی از نظر آماری نشان داد ( $P < 0.001$ ). در حالی که تغییرات در BIS در دقیقه ۱ پس از

### بحث و نتیجه گیری

حاضر در گروه مگزیتین ضربان قلب دقیقه ۳۰ و پس از خارج کردن لوله به طور معناداری پایین تر از گروه کنترل بود. در مطالعه‌های Kim و همکاران گزارش کردند که لیدوکائین داخل وریدی ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم ۳۰ ثانیه پس از القای بیهوشی تاثیری بر افزایش ضربان قلب در دقایق ۱، ۲ و ۳ بیهوشی ندارد، اما قادر است از افزایش فشارخون سیستولی در دقایق ۱ و ۲ پس از لوله گذاری نای جلوگیری کند. در این مطالعه Kim و همکاران نشان دادند که لیدوکائین نمی تواند مانع از افزایش BIS به دنبال لوله گذاری شود (۲۶). پاسخ رفلکسی به لوله گذاری نای در زیرکورتکس انجام می شود و ممکن است ارتباطی با سطح BIS که نشانه فعالیت کورتکس می باشد نداشته باشد (۲۶). در مطالعه‌های Slavov و همکاران نشان دادند که تغییرات فشار خون سیستولی پس از القا بیهوشی حساس تر از BIS در پاسخ به لارینگوسکوپ و لوله گذاری نای می باشند (۲۷). تحریکات دردناک محیطی از طریق دستگاه فعال کننده مشبک در ساقه مغز به مغز می رسند و ممکن است سبب فعال کردن EEG شوند (۲۲)؛ بنابراین ممکن است اثر بی حسی مستقیم لیدوکائین جهت کاهش پاسخ خواب آوری به لوله گذاری نای ناکافی باشد (۲۶). تجویز ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین وریدی قبل از القا بیهوشی در صورتی که همراه با ۲ میلی گرم میدازولام به عنوان آرام بخش استفاده شود، باعث کاهش BIS می شود (۲۸). در مطالعه‌های Gaughen و همکاران نشان دادند که لیدوکائین در صورتی که همراه با سوفلوران تجویز شود قادر است BIS را کاهش دهد (۱۲). به نظر می رسد لیدوکائین به صورت غیر مستقیم روی تغییرات BIS در بیهوشی عمومی اثر می گذارد و از طریق تقویت اثرات داروهای که روی گیرنده گابا اثر می کنند می تواند عملکرد خود را نشان دهد (۲۸). از طرفی در مطالعات دیگری اثر مهار لیدوکائین روی گیرنده های گابا دیده شده است (۲۹). به علاوه به نظر می رسد تحریک CNS در کورتکس مغز ناشی از وقفه در مسیرهای مهارتی توسط بی حسی کننده های موضعی باشد. پیدایش مهار در مسیرهای مهارتی اجازه می دهد تا اعصاب تحریکی به صورت بدون رقیب عمل نموده که منجر به افزایش فعالیت تحریکی و در نتیجه بروز تشنج گردد (۳۰) از طرف دیگر بعضی از داروهای بیهوشی علاوه

لارینگوسکوپ و لوله گذاری نای، غالباً سبب افزایش فشار خون و ضربان قلب می شود که این تغییرات همودینامیک در بیماران می تواند خطراتی را به همراه داشته باشد (۲۰). برای جلوگیری از این وضعیت روش های دارویی مختلفی از جمله تجویز بی حسی کننده های موضعی، داروهای بتا بلوکر و سایر داروهای قلبی توسط متخصصان بیهوشی مورد استفاده قرار می گیرد (۲۱). در مطالعه ما تغییرات همودینامیک و BIS بین دو گروه پس از لارینگوسکوپ و لوله گذاری نای و حین بیهوشی عمومی مورد بررسی قرار گرفت. فشار خون سیستولی و دیاستولی هر دو گروه ۱ دقیقه پس از لوله گذاری نای افزایش قابل توجهی نشان داد اما تفاوت قابل ملاحظه ای بین گروه مگزیتین و کنترل دیده نشد. ضربان قلب در هر دو گروه به دنبال لوله گذاری نای افزایش چندانی نداشت و BIS پایه مشابه بود و در بقیه دقایق به جز دقیقه ۱۰ پس از لوله گذاری و بلافاصله پس از برش جراحی نسبت به گروه کنترل بالاتر بود.

در یک مطالعه Guignard و همکاران در سال ۲۰۰۰ مشاهده کردند که BIS به صورت قابل توجهی حین انفوزیون با پروپوفول به دنبال لارینگوسکوپ و لوله گذاری نای افزایش می یابد (۸). در مطالعه‌ای که توسط Mi و همکاران انجام شد نیز نتیجه مشابهی به دست آمد (۲۲). مگزیتین و لیدوکائین هر دو از داروهای ضد آریتمی هستند و در صورت تجویز سیستمیک اثرات آنالژژیک خود را از طریق مکانیزم های محیطی، مرکزی یا هر دو اعمال می کنند (۱۵).

مطالعات متعددی به ارزیابی تغییرات همودینامیک و BIS به دنبال لارینگوسکوپ و لوله گذاری نای پرداخته اند و نتایج متفاوتی به دست آمده است. در مطالعه Yorkoglu و همکاران تاثیر لیدوکائین ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم و روکورونیوم ۰/۶ میلی گرم بر کیلوگرم همراه با پروپوفول در پیشگیری از افزایش ضربان قلب پس از لوله گذاری نای دیده شد (۲۳). Kindler و همکاران به این نتیجه رسیدند که لیدوکائین وریدی ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم مانع از افزایش ضربان قلب به دنبال لارینگوسکوپ و لوله گذاری نای نمی شود (۲۴). Durrani و همکاران نیز به نتیجه مشابهی دست یافتند (۲۵). در مطالعه

بیهوشی عمومی نمی‌کند و احتمالاً قادر به کاهش BIS نمی‌باشد که جهت اثبات این مساله نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد. **محدودیت های مطالعه:** محدودیت هایی در اندازه گیری BIS بیماران وجود داشت که شامل محدود بودن تعداد دستگاه های مانیتورینگ BIS در اتاق عمل و گران بودن لیدهای ویژه دستگاه بود که در این مطالعه از دستگاه Monitor Cerebral State جهت تعیین عمق بیهوشی و از لیدهای الکتروکاردیوگرافی استفاده شد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه مصوب شماره ۱۰/۱۳۱۹/۱۱۲۶ معاونت پژوهشی دانشکده علوم پزشکی کرمان است و نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از معاونت محترم پژوهشی به واسطه حمایت مالی و همچنین از کلیه اعضا محترم هیات علمی گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که در اصلاح و تصویب این طرح نهایت همکاری را نموده‌اند تشکر و سپاسگزاری نمایند.

بر خاصیت ضد تشنجی توان ایجاد تشنج را نیز دارند (۳۱). در مطالعه حاضر BIS در گروه مگزیتین بالاتر از گروه کنترل بود که شاید ناشی از خاصیت تشنج‌زای مگزیتین و داروهای بیهوشی در جمعیت مورد مطالعه باشد. در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۴ Mdhusooden گزارش کرد که مگزیتین وریدی مانع از افزایش در فشار خون متوسط شریانی و ضربان قلب به دنبال لوله‌گذاری نای می‌شود (۱۹). در مطالعه ما ضربان قلب بیماران در گروه مگزیتین در دقیقه ۳۰ پس از برش جراحی نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود که احتمالاً به دلیل تحریک کمتر جراحی در این مرحله در این گروه از بیماران هم‌زمان با شروع پیک اثر دارو بوده که تا پس از خارج کردن لوله نیز این مسئله ادامه داشته است.

به طور کلی بررسی حاضر نشان می‌دهد که استفاده از مگزیتین خوراکی قبل از عمل کمک‌چندانی به تخفیف رفلکس‌های همودینامیک پس از لارینگوسکوپی و لوله‌گذاری نای و حین

### References

- Hall A, Thompson J, Leslie N, Fox A, Kumar N, Rowbotham D. Comparison of different doses of remifentanyl on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia*. 2000;84(1):100-2.
- Turner D, Shribman A, Smith G, Achola K. Effect of halothane on cardiovascular and plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia*. 1986;58(12):1365-70.
- Kalili GR, Sajedi P, Afsharyzadeh F. Depth of Anesthesia Determination by using Bispectral Index in Patients underwent Inhalation or Total Intravenous General Anesthesia. *Journal of Isfahan Medical School*. 2008;25(86):78-0.
- Vinogradov VL, Likhvantsev VV, Subbotin VV, Larionov Iiu, Petrov OV, Dulub VG. Bispectral index (BIS)--a new ideology in solving an old problem. *Anesteziol Reanimatol*. 2002;1:49-53.
- Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology*. 2000;92(1):55-61.
- Nakayama M, Ichinose H, Yamamoto S, Kanaya N, Namiki A. The bispectral index response to tracheal intubation is similar in normotensive and hypertensive patients. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2002;49(5):458-60.
- Bithal PK, Pandia MP, Chouhan RS, Prabhakar H, Rath GP, Dash HH, et al. Effects of Phenytoin therapy on bispectral index and haemodynamic changes following induction and tracheal intubation. *Indian journal of Anaesthesia*. 2009;53(2):187-92.
- Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after



- oro-tracheal intubation. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;90(1):161-7.
9. Miyake W, Oda Y, Ikeda Y, Tanaka K, Hagihira S, Iwaki H, et al. Effect of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses following the induction of anesthesia with midazolam and subsequent tracheal intubation. *Journal of Anesthesia*. 2010;24(2):161-7.
10. Yoo K, Jeong C, Park B, Kim S, Jeong S, Shin M, et al. Effects of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(6):812-9.
11. Adi MNA-M, Keszler H, Yacoub JM. Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 1977;24(1):12-9.
12. Gaughen CM, Durieux M. The effect of too much intravenous lidocaine on bispectral index. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;103(6):1464-5.
13. Marmura MJ. Intravenous lidocaine and mexiletine in the management of trigeminal autonomic cephalalgias. *Current pain and headache reports*. 2010;14(2):145-50.
14. Kuhnert SM, Phillips WJ, Davis MD. Lidocaine and mexiletine therapy for erythromelalgia. *Archives of dermatology*. 1999;135(12):1447-1449.
15. Labbé L, Turgeon J. Clinical pharmacokinetics of mexiletine. *Clinical pharmacokinetics*. 1999;37(5):361-84.
16. Johansson BW, Stavenow L, Hanson A. Long-term clinical experience with mexiletine. *American heart journal*. 1984;107(5):1099-102.
17. Talbot R, Julian D, Prescott L. Long-term treatment of ventricular arrhythmias with oral mexiletine. *American heart journal*. 1976;91(1):58-65.
18. Mikawa K, Maekawa N, Goto R, Yaku H, Saitoh N, Takao Y, Nishina K, Obara H. Effects of mexiletine on the haemodynamic responses to tracheal intubation. *J Int Med Res*. 1992;20(2):121-6.
19. Madhusooden C. A study of mexiletine for prevention of cardiovascular response to laryngoscopy&tracheal intubation *Indian journal of Anesthesia*. 1994; 42(2):80-2.
20. Forbes AM, Dally F. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *British journal of anaesthesia*. 1970;42(7):618-24.
21. Mireskandari S-M, Abulahrar N, Darabi M-E, Rahimi I, Haji-Mohamadi F. Comparison of the Effect of Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil and Remifentanyl on Cardiovascular Response to Tracheal Intubation in. *Iranian journal of Pediatrics*. 2011;21(2):173-180.
22. Mi W-D, Sakai T, Takahashi S, Matsuki A. Haemodynamic and electroencephalograph responses to intubation during induction with propofol or propofol/fentanyl. *Canadian journal of anaesthesia*. 1998;45(1):19-22.
23. Yörükoglu D, Aşık Ý, Ökten F. Rocuronium combined with iv lidocaine for rapid tracheal intubation. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2003;47(5):583-7.
24. Kindler CH, Schumacher PG, Schneider MC, Urwyler A. Effects of intravenous lidocaine and/or esmolol on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: a double-blind, controlled clinical trial. *Journal of clinical anaesthesia*. 1996;8(6):491-6.
25. Durrani M, Barwise JA, Johnson RF, Kambam JR, Janicki PK. Intravenous chloroprocaine attenuates hemodynamic changes associated with direct laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;90(5):1208-12.
26. Kim W-Y, Lee Y-S, Ok S-J, Chang M-S, Kim J-H, Park Y-C, et al. Lidocaine does not prevent bispectral index increases in response to endotracheal intubation. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(1):156-9.
27. Slavov V, Motamed C, Massou N, Rebufat Y, Duvaldestin P. Systolic blood pressure, not BIS, is associated with movement during laryngoscopy and intubation. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2002;49(9):918-21.
28. Groves DS, Malik ZM, Durieux ME. Midazolam Modulates Effects of Intravenous Lidocaine on Bispectral Index (BIS). *Anesthesiology*. 2007;107:A803.
29. Nordmark J, Rydqvist B. Local anaesthetics potentiate GABA-mediated Cl<sup>-</sup> currents by inhibiting GABA uptake. *Neuroreport*. 1997;8(2):465-8.
30. Charles B. Berde and Gary R. Local Anesthetics: Miller RD 7th ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Charchill Livingstone .2010;P: 932.
31. Modica PA, Tempelhoff R, White PF. Pro-and anticonvulsant effects of anesthetics (Part I). *Anesth Analg*. 1990;70(3):303-15.



## Original Article

**Evaluation of Mexiletine Effect on Bispectral Index Changes and Hemodynamic Responses to Endotracheal Intubation and During General Anesthesia**Haghibin MA<sup>1</sup>, Khosro Zamiri H<sup>2</sup>, Shahabi M<sup>2</sup>, Shabani M<sup>3\*</sup>, Vahdani H<sup>4</sup>

1- Department of Anesthesiology, Neurology Research Center, Kerman University Of Medical Science, Kerman, Iran

2- Department of Anesthesiology, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran

3- Neuroscience Research Center, Neuropharmacology Institute, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran

4- Kerman Health Center, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran

Received: 25 Apr 2013

Accepted: 18 Nov 2013

**Abstract**

**Background & Objective:** Laryngoscopy and tracheal intubation increase not only blood pressure and heart rate but also Bispectral Index (BIS) of the patients. In this study, hemodynamic and BIS changes were surveyed after tracheal intubation and during general anesthesia followed by mexiletine prescription.

**Materials & Methods:** In this study, 50 patients aged between 20 and 60 who were candidates for orthopedic surgery of the upper limbs were surveyed. They were divided in two groups randomly. Two hours before induction of anesthesia, case and control groups received mexiletine 200 mg as capsule and oral placebo, respectively. Systolic and diastolic blood pressures, heart rate, and BIS of both groups were compared before induction and intubation; 1, 3 and 10 minutes after intubation; and immediately, 15, 30, 45, and 60 minutes after surgical incision.

**Results:** There was not any significant difference in systolic and diastolic pressures of the two groups. The heart rate was lower in mexiletine group compared to control group, 30 minutes after surgical incision and immediately after extubation ( $P < 0.05$ ). BIS was significantly more in mexiletine group compared to control group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It was revealed that the hemodynamic changes after laryngoscopy and during general anesthesia were significantly lower in mexiletine group compared to the control group. It's suggested that the prescription of this drug leads to the increase of BIS after intubation and during general anesthesia.

**Keywords:** Mexiletine, Bispectral Index (BIS), Hemodynamic Changes, Laryngoscopy and Tracheal Intubation

\* **Corresponding author: Mohammad Shabani**, Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran.

Tel: 09133978116

Email: shabani@kmu.ac.ir