

مقایسه اثربخشی لیدوکائین وریدی در مقایسه با مورفین وریدی در کاهش درد حاد ناشی از ترومای اندام: یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی سه سویه کور

مهدی فروغیان^۱ (M.D)، سمانه عیبری^۲ (M.D)، حمیده اکبری^۳ (M.D)، وجیهه شایسته بیلاندی^۱ (M.D)، سید رضا حبیب‌زاده^۱ (M.D)،
فاطمه آل سنا^۴ (M.D)، نیکتا تقی‌پور^۴ (M.D)، نوید کلانی^۵ (M.Sc)، اسماعیل رعیت‌دوست^۲ (M.D)

۱- گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

۳- گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

۵- مرکز تحقیقات مولفه‌های اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۸/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۲۹

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۷۷۳۹۶۰۱۴ e.rayat.dost@gmail.com

چکیده

هدف: با توجه به تناقضات موجود در خصوص اثربخشی لیدوکائین داخل وریدی (IV) به ویژه در بخش اورژانس (ED)، مطالعه حاضر به منظور مقایسه اثر ضد درد لیدوکائین و مورفین وریدی در مدیریت و کاهش درد حاد ناشی از ترومای اندام طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع کار آزمایی بالینی تصادفی شده سه سویه کور می‌باشد که در بخش اورژانس بیمارستان بیمانیه جهرم انجام شد. بیماران مبتلا به ترومای حاد اندام ۱۶ تا ۶۵ ساله که نیاز به کنترل درد داشتند، وارد مطالعه شدند. گروه اول لیدوکائین وریدی (۱.۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه دوم مورفین وریدی (۰/۱ mg/kg) دریافت نمودند. نمرات درد، عوارض جانبی و علائم حیاتی در بدو ورود و ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق ارزیابی شد.

یافته‌ها: ۶۰ بیمار با میانگین سنی $35/31 \pm 11/10$ سال وارد مطالعه شدند. مشخصات دموگرافیک و نمره درد در دو گروه مشابه بود. میانه درد در زمان ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو در گروه مورفین وریدی بالاتر از گروه لیدوکائین بود ($P=0/035$). ولی در زمان ۶۰ دقیقه بعد از تزریق، در گروه لیدوکائین بالاتر از گروه مورفین وریدی بود ($P=0/045$). در زمان‌های دیگر تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه مشاهده نشد. همچنین بین دو گروه لیدوکائین وریدی و مورفین وریدی از لحاظ ضربان قلب حین تزریق دارو معنی‌دار بود ($P=0/012$) اما از لحاظ عوارض جانبی تفاوت معنی‌دار وجود نداشت ($P>0/05$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر، لیدوکائین وریدی می‌تواند به عنوان یک جایگزین مناسب به منظور مدیریت اضطراری درد در بخش اورژانس مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: لیدوکائین، مورفین، درد حاد، زخم‌ها و آسیب‌ها

مقدمه

درد یکی از شایع‌ترین علل مراجعه بیماران مبتلا به آسیب دیدگی به بخش اورژانس بیمارستان می‌باشد [۱]. درمان درد در مدیریت بیماران مبتلا به تروما بسیار حائز اهمیت است چرا که از طرفی به عنوان یک حق انسانی محسوب شده و از طرفی دیگر درد شدید می‌تواند به سبب انتشار سیتوکین‌های التهابی، کورتیزول و کاتکول آمین‌ها باعث وخامت بالای وضعیت بیمار شود [۲، ۳]. داروهای گوناگونی برای کنترل درد در اورژانس نظیر پاراستامول، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، اکسید

نیتروژن، کتامین و مخدرها وجود دارد که هر یک اقدامات و عوارض جانبی خاص خود را دارد [۴-۶]. لیدوکائین یک داروی بی‌هوشی موضعی نوع آمیدی است که در دوزهای پایین به عنوان داروی ضد درد، [۷] ضد قند خون و ضد التهابی شناخته شده است [۸]. عمل ضد دردیشان نتیجه تحریک ترشح آنتاگونیست گیرنده‌های ضد التهابی سیتوکین (اینترلوکین-۱) و مسدود کردن کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ اعصاب مرکزی و محیطی می‌باشد [۹]. در برخی موارد به دلیل عوارض احتمالی اپیوئیدهای مانند مورفین، از جمله احتمال دیسترس تنفسی،

difference و حدود اطمینان ۹۵٪ و $\text{power}=80\%$ و با فرض برابری تعداد نمونه‌ها در هر گروه با استفاده از نورموگرام آلتمن Altman و با احتساب ۱۵٪ ریزش، ۶۰ نفر تعیین شد. سپس برای داشتن شانس مساوی برای قرار گرفتن در گروه مداخله و یا گروه کنترل، نمونه‌ها به صورت تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به گروه‌های مطالعه (هر گروه ۳۰ نفر) تخصیص یافت.

افراد بر اساس شرایط ورود به مطالعه و نداشتن شرایط خروج، به صورت تصادفی در دو گروه دریافت‌کننده مورفین یا لیدوکائین قرار گرفتند. نمونه‌گیری تا دستیابی به تطابق دو گروه از نظر ویژگی‌های پایه انجام شد.

معیارهای ورود: بیماران ۱۶ تا ۶۵ ساله که با ترومای حاد اندام فوقانی یا تحتانی (کم‌تر از ۲۴ ساعت از زمان تروما) شامل آسیب بافت نرم، پیچ‌خوردگی، دررفتگی و شکستگی مراجعه کرده بودند و نیاز به دریافت بی‌دردی به علت درد شدید اندام داشتند ($\text{NRS} > 5$)

معیارهای خروج از مطالعه: بیماران با اختلال سطح هوشیاری ($\text{GCS} < 15$)، اختلال همودینامیک در حین تزریق دارو ($\text{SBP} \leq 90$ و $\text{PR} \leq 60$ و $\text{RR} \leq 8$ و $\text{O}_2 \leq 90\%$)، بیماران فشار خونی ($\text{SBP} \geq 180$) یا ($\text{SBP} \leq 100$)؛ و بیمارانی که حساسیت به داروی لیدوکائین و مورفین داشتند، از مطالعه حذف شدند.

مداخله. کلیه بیماران دارای معیارهای ورود در زمان مطالعه، پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی و توضیح شرایط مطالعه، وارد مطالعه شدند. ابتدا از بیماران درخواست شد که سطح درد خود را بر مبنای معیار NRS نمره‌دهی نمایند. سپس به صورت تصادفی (بر اساس روش پرتاب سکه) به ۲ گروه تقسیم‌بندی شدند: [۲۱] گروه اول با داروی مورفین وریدی (0.1 mg/kg)، ساخت شرکت دارو پخش، تهران، ایران) و گروه دوم با داروی لیدوکائین وریدی (1.5 mg/kg)، ساخت شرکت کاسپین دارو، رشت، ایران) تحت درمان قرار گرفتند [۱۳]. این مطالعه به شیوه‌ی سه سویه کور طراحی شده بود بدین معنا که بیمار، فرد تزریق‌کننده دارو و تحلیل‌گر داده‌ها از نوع دارو آگاهی نداشتند. بعد از ثبت میزان درد اولیه بیمار در صورت وجود درد چشم‌گیر ($> 5/10$) به صورت تصادفی یک‌بار در یک گروه از بیماران 0.1 mg/kg مورفین سولفات و در گروه دیگر 1.5 mg/kg لیدوکائین به صورت تزریق وریدی آهسته تجویز شد. تزریق توسط متخصص اورژانس تحت نظارت کامل ضربان قلب، تعداد تنفس، فشار خون، سطح آگاهی و پالس اکسیمتری انجام شد. هدف رسیدن به حدی از بی‌دردی بدون ایجاد عوارض جانبی و احساس رضایت بیمار بود.

افت فشار خون، وابستگی و سندرم قطع ناگهانی، از کارآیی مطلوبی برخوردار نباشند [۱۰-۱۲]، تزریق وریدی لیدوکائین به عنوان یک جایگزین مناسب مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۴، ۱۳].

چهار مطالعه اثر ضد دردی لیدوکائین وریدی در بخش اورژانس مربوط به یک نهاد بالینی را مورد بررسی قرار داده است: کولیک کلیوی حاد، درد پشتی رادیکولار حاد، ایسکمی حاد اندام و درد شدید نامتجانس [۱۵-۱۹] اما تا کنون هیچ مطالعه‌ای در مورد درد حاد ناشی از ترومای اندام در بخش اورژانس انجام نشده است. لیدوکائین داخل وریدی در درمان کولیک کلیوی و ایسکمی حاد برتر از مورفین شناسایی شد [۱۸، ۱۶] و در درمان درد حاد پشتی رادیکولار، لیدوکائین با کتورولاک اثر مشابهی بر جای گذاشت [۱۷] و در درمان درد شدید نامتجانس نیز اثر مشابهی با مورفین داخل وریدی اما با عوارض و نیاز کم‌تر بر جای گذاشته است [۱۵]. لذا با توجه به تعداد محدود مطالعات در مورد تاثیر لیدوکائین در کنترل درد، به ویژه در بخش اورژانس و تناقض موجود در خصوص اثربخشی آن در مطالعات پیشین [۲۰-۲۳]. مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر ضد درد لیدوکائین وریدی در مقایسه با به مورفین وریدی در کاهش درد حاد ناشی از ترومای اندام در بیماران مراجعه‌کننده به اورژانس بیمارستان پیمانیه چهارم انجام شد.

مواد و روش‌ها

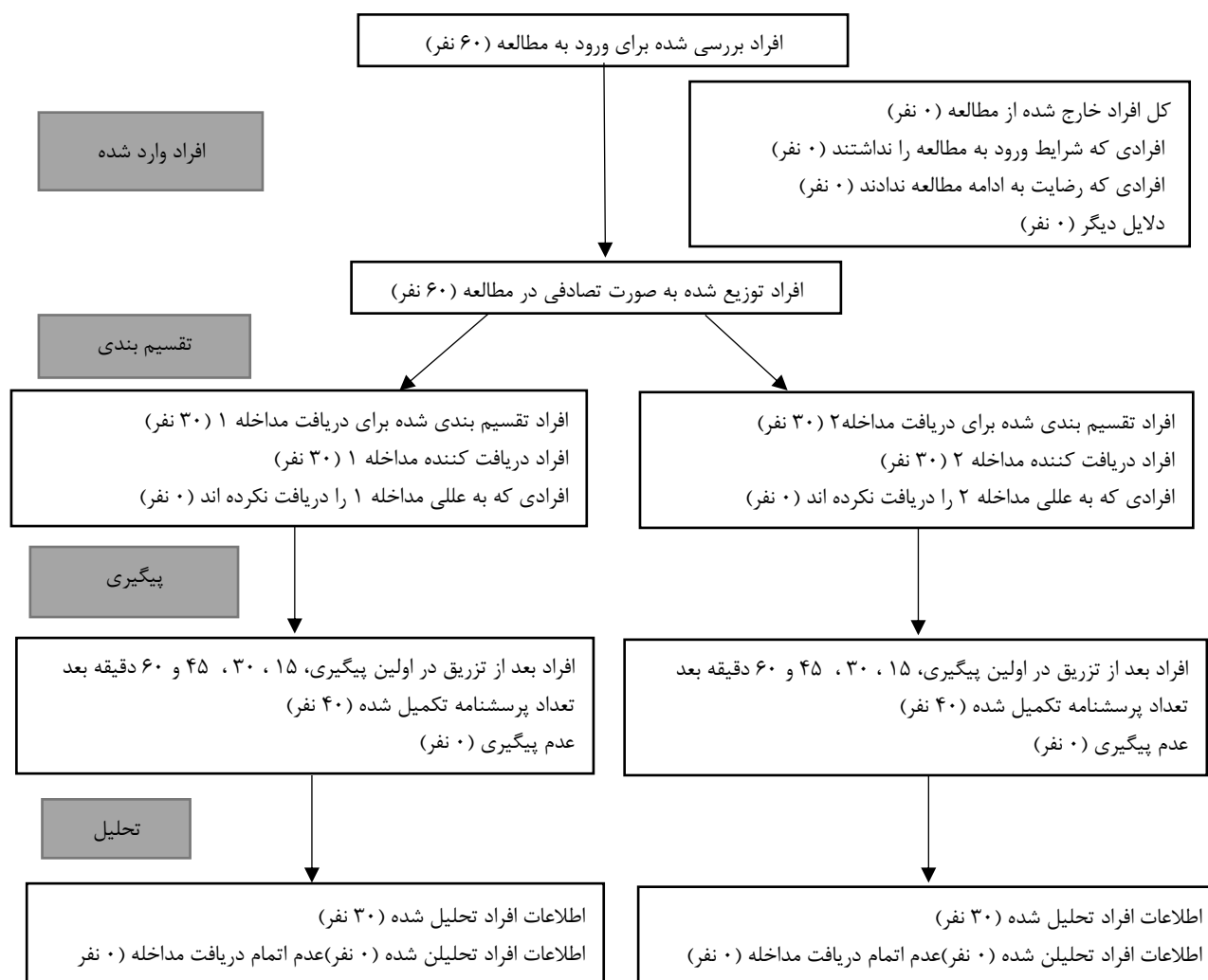
طراحی مطالعه. مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه سویه کور می‌باشد که طی یک دوره یک‌ساله از خرداد ۱۳۹۶ تا خرداد ۱۳۹۷ در بیماران ۱۶ تا ۶۵ ساله مبتلا به ترومای حاد اندام مراجعه‌کننده به اورژانس بیمارستان پیمانیه شهرستان چهارم که نیاز به کنترل درد داشتند، انجام شد. ملاحظات اخلاقی. قبل از ورود بیماران در این مطالعه، در مورد روند تحقیق توضیح داده شد و رضایت آگاهانه از آن‌ها به دست آمد. در تمام مراحل مطالعه، محققان به اصول اعلامیه هلسینکی و محرمانه بودن اطلاعات بیمار پایبند بودند. تمامی هزینه‌های این پروژه توسط محققان تحت پوشش قرار گرفت و هیچ هزینه اضافی برای بیماران ایجاد نشد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرم چهارم تحت کد اخلاقی IR.JUMS.REC.1396.032 تایید شده است و در مرکز آزمایشات بالینی ایران (Iranian registry of clinical trial) تحت شماره IRCT20180805040712N2 ثبت شده است.

نمونه‌گیری. جامعه پژوهش حاضر بیماران مبتلای به ترومای حاد بود. حجم نمونه با فرض $\text{standard} = 0.85$

با دوز ۱٫۵ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت سریع (bolus) برای بیماران تجویز شد.

حداقل کاهش ۳ امتیاز در شدت درد به عنوان موفقیت و کم تر از ۳ نمره به عنوان شکست در درمان در دقیقه ۱۵ و ۳۰ در نظر گرفته شد. علاوه بر این، بیماران در رابطه با تظاهرات هر گونه عوارض جانبی دارویی نظیر گیجی، لرزش، بی حسی، تشنج؛ اضطراب؛ بی حالی؛ خواب آلودگی؛ توهم، دوبینی؛ سنکوپ؛ افت فشار خون؛ برادی کاردی، نارسایی قلبی؛ آریتمی جدید؛ نارسایی قلبی؛ آنافیلاکسی؛ ادم، حالت تهوع؛ استفراغ؛ بشورات و وزوز گوش بررسی شدند که در صورت هر گونه عوارض جانبی دارو، بیمار از مطالعه خارج شده و برای از بین بردن عوارض جانبی سریعاً درمان شده است.

جمع آوری اطلاعات. چک لیست طراحی شده توسط پژوهشگر شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس)، نوع عارضه، علائم حیاتی (تعداد نفس در دقیقه، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، ضربان قلب در دقیقه و درصد اشباع اکسیژن)، میزان دریافتی لیدوکائین و مورفین، نمره درد بیمار در بدو مراجعه و سپس ۱۵ دقیقه، ۳۰ دقیقه، ۴۵ دقیقه و ۶۰ دقیقه پس از تزریق برای تمام بیماران انجام شد. برای اندازه گیری شدت درد، از مقیاس VAS استفاده شد. نمره درد ۳ تا ۶ به عنوان درد متوسط بوده و نمره ≤ 6 به عنوان درد شدید در نظر گرفته شد. بر اساس مقیاس NRS امتیاز درد کم تر از عدد ۵ یا کاهش حداقل ۳ نمره از شدت درد بیمار به شرطی که عدد نهایی کم تر از ۵ باشد، پاسخ به درمان در نظر گرفته می شود. در صورت وجود درد بعد از ۳۰ دقیقه از تزریق دارو، فنتانیل IV

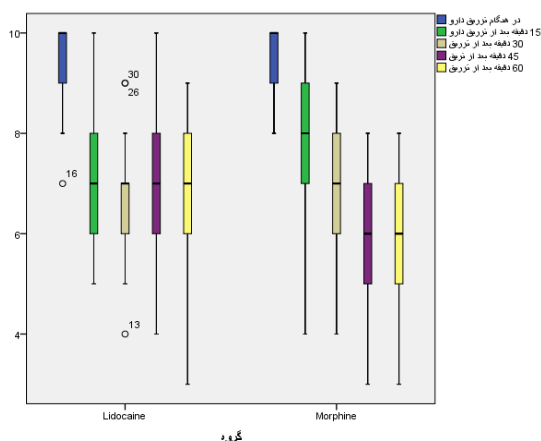


شکل ۱. جدول کانسورت افراد مورد مطالعه

شکل ۲ نشان داد که روند میانه درد در گروه مورفین وریدی، از زمان تزریق دارو تا ۶۰ دقیقه بعد از تزریق دارو، بیش‌تر از گروه لیدوکائین کاهش یافته بود. در گروه مورفین وریدی میانه درد از ۱۰ به ۶ کاهش یافته بود ولی در گروه لیدوکائین میانه درد از ۱۰ به ۷ کاهش یافته بود.

جدول ۲. مقایسه میانه درد در گروه‌های مورفین وریدی و لیدوکائین

درد	گروه		معنی داری
	لیدوکائین	لیدوکائین	
در هنگام تزریق دارو	۱۰ (۹-۱۰)	۱۰ (۹-۱۰)	۰/۵۵۱
۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو	۸ (۷-۹)	۷ (۶-۸)	۰/۰۳۵
۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارو	۷ (۶-۸)	۷ (۶-۷)	۰/۷۱۴
۴۵ دقیقه بعد از تزریق دارو	۶ (۵-۷)	۷ (۶-۸)	۰/۱۲۰
۶۰ دقیقه بعد از تزریق دارو	۶ (۵-۷)	۷ (۶-۸)	۰/۰۴۵
Trend p-value	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	



شکل ۲. میانه درد در گروه‌های مورفین وریدی و لیدوکائین

نتایج آزمون من‌ویتنی در جدول ۳ نشان داد که بین دو گروه لیدوکائین وریدی و مورفین وریدی از لحاظ ضربان نبض حین تزریق دارو معنی‌دار بود ($P < 0.05$). میانگین ضربان نبض در گروه مورفین وریدی بالاتر از لیدوکائین وریدی بود. بین دو گروه لیدوکائین وریدی و مورفین وریدی از لحاظ سایر علائم حیاتی، در بدو ورود و حین تزریق دارو تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

تجزیه و تحلیل اطلاعات. تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار spss نسخه ۲۱ و آزمون‌های آماری توصیفی (میانگین، درصد و انحراف معیار) و استنباطی (repeated, measurement, Anova، کای دو و تی مستقل) و در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ انجام شد.

نتایج

میانگین سنی بیماران در گروه لیدوکائین وریدی $33/11 \pm 7/10$ ، گروه مورفین وریدی $36/12 \pm 8/10$ بود. تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه لیدوکائین وریدی، مورفین وریدی از لحاظ سنی وجود نداشت ($P\text{-value} = 0/286$). همچنین نتایج آزمون کای اسکور در جدول ۱ نشان داد که دو گروه لیدوکائین وریدی، مورفین وریدی از لحاظ جنسیت، تحصیلات، مصرف مواد مخدر و نوع جراحی و ترومای سر یا شکمی همسان بودند (جدول ۱).

جدول ۱. توصیف متغیرهای دموگرافیک در گروه‌های مورفین و لیدوکائین وریدی

معنی داری	گروه				اطلاعات دموگرافیک	
	مورفین		لیدوکائین			
	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۷۱۸	۲۵	۸۳/۳	۲۶	۸۶/۷	مرد	جنسیت
	۵	۱۶/۷	۴	۱۳/۳	زن	
۰/۱۲۹	۱	۳/۴	۴	۱۳/۳	بی‌سواد	تحصیلات
	۶	۲۰/۷	۱۰	۳۳/۳	سیکل	
	۲۱	۷۲/۴	۱۳	۴۳/۳	دیپلم	
	۱	۳/۴	۳	۱۰/۱	دانشگاهی	
۰/۰۵۲	۱	۳/۳	۷	۲۳/۳	بلی	مواد مخدر
	۲۹	۹۶/۷	۲۳	۷۶/۷	خیر	
۰/۷۱۱	۷	۲۳/۳	۹	۳۰	آسیب بافت نرم	نوع جراحت
	۲۱	۷۰	۱۸	۶۰	شکستگی	
	۲	۶/۷	۳	۱۰	In the droop	
-	۰	۰	۰	۰	بلی	ترومای سر یا شکمی
	۳۰	۱۰۰	۳۰	۱۰۰	خیر	

نتایج آزمون من‌ویتنی در جدول ۲ نشان داد که بین دو گروه لیدوکائین وریدی و مورفین وریدی از لحاظ درد در زمان‌های ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق دارو معنی‌دار بود ($P < 0.05$). در زمان ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو، میانه درد در گروه مورفین وریدی [۸] بالاتر از گروه لیدوکائین [۷] بود. ولی در زمان ۶۰ دقیقه بعد از تزریق دارو، میانه درد در گروه لیدوکائین [۷] بالاتر از گروه مورفین وریدی [۶] بود. در زمان‌های دیگر تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه مشاهده نشد.

وریدی از لحاظ Side effect تفاوت معنی دار وجود نداشت
($P=0/254$).

میزان عوارض جانبی در گروه مورفین (۲۰٪) بالاتر از گروه
لیدوکائین (۶/۷٪) مشاهده شد اما نتایج آزمون من ویتنی در
جدول ۴ نشان داد که بین دو گروه لیدوکائین وریدی و مورفین

جدول ۳. مقایسه علائم حیاتی، در بدو ورود و حین تزریق دارو در گروه‌های مورفین وریدی و لیدوکائین

معنی داری	گروه				علائم حیاتی
	لیدوکائین		مورفین		
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۸۸۲	۷/۹۹	۱۲۰/۰۰	۹/۵۰	۱۱۹/۵۰	فشارخون سیستول در بدو ورود
۰/۴۴۴	۸/۱۴	۱۱۹/۱۴	۸/۳۸	۱۱۷/۳۳	فشارخون سیستول حین تزریق دارو
۰/۴۴۴	۵/۵۶	۷۶/۳۳	۵/۷۱	۷۵/۳۳	فشارخون دیاستول در بدو ورود
۰/۵۳۹	۵/۷۲	۷۵/۵۲	۵/۷۱	۷۴/۶۷	فشارخون دیاستول حین تزریق دارو
۰/۳۴۱	۴/۸۱	۸۰/۱۰	۷/۷۹	۷۸/۴۷	ضربان نبض در بدو ورود
۰/۰۱۲	۵/۴۹	۷۱/۳۴	۶/۹۰	۷۵/۴۰	ضربان نبض حین تزریق دارو
۰/۳۴۳	۱/۸۵	۱۵/۶۳	۱/۳۷	۱۶/۱۷	تعداد تنفس در بدو ورود
۰/۴۹۱	۱/۴۵	۱۵/۵۵	۰/۷۱	۱۵/۹۰	تعداد تنفس حین تزریق دارو
۰/۱۸۹	۰/۸۴	۹۸/۱۰	۱/۱۰	۹۷/۸۰	میزان اکسیژن اشباع شریانی در بدو ورود
۰/۷۴۶	۰/۴۶	۹۸/۰۰	۱/۰۷	۹۷/۷۷	میزان اکسیژن اشباع شریانی حین تزریق دارو

جدول ۴. مقایسه میزان عوارض جانبی در گروه‌های مورفین وریدی و لیدوکائین.

معنی داری	گروه				عوارض جانبی	
	لیدوکائین		مورفین			
	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۲۵۴	۶/۷	۲	۲۰	۶	بلی	عوارض جانبی
	۹۳/۳	۲۸	۸۰	۲۴	خیر	

پیشنهاد شده‌اند اما علت دقیق آن هنوز نامشخص است. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، میزان موفقیت IV لیدوکائین در کاهش درد ناشی از تروما به طور معنی‌داری بیش‌تر از IV مورفین در ۱۵ دقیقه پس از تزریق بود ولی در زمان ۶۰ دقیقه پس از تزریق دارو، میانه درد در گروه لیدوکائین بالاتر از گروه مورفین وریدی بود. در زمان‌های دیگر تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه مشاهده نشد. مطالعات متعدد اثربخشی لیدوکائین وریدی را برای مدیریت موفق درد در بیماران شکستگی و نقش آن در کاهش نیاز به مصرف مواد مخدر تایید کرده است که با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی دارد [۳۱، ۱۴، ۱۳]. به عنوان مثال Forouzan و همکاران در سال ۲۰۱۷ [۳۱]، در مطالعه‌ی مقایسه لیدوکائین داخل وریدی و مورفین سولفات در مدیریت درد شکستگی اندام‌ها نشان دادند که میزان موفقیت لیدوکائین وریدی در کاهش درد بیماران به طور معنی‌داری بیش‌تر از مورفین وریدی بود.

علاوه بر این در ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارو هیچ موردی از هیپوتانسیون (hypotension)، کاهش تعداد تنفس

بحث و نتیجه‌گیری

در سال‌های گذشته مطالعات مختلفی مبنی بر لیدوکائین سیستمیک به عنوان جایگزینی برای کاهش درد بیماری‌های مختلف انجام شده است. علی‌رغم فراوانی مطالعات، همچنان نتایج مبهمی در مورد اثرات ضددردی لیدوکائین وریدی و مزیت آن نسبت به سایر داروها وجود دارد [۲۰-۲۳]. در حالی که لیدوکائین وریدی در بهبود درد بیماران درد پستی رادیکولار حاد (acute radicular lower back pain) [۱۷]، ایسکمی حاد اندام (Acute limb ischemia) [۱۸]، کولیک کلیوی حاد (Acute renal colic) [۲۴] و سردرد میگرنی (aAcute migraine) [۲۶] مفید بوده و به طور گسترده‌ای در کنترل درد بیماران پس از جراحی کولورکتال [۲۷]، جراحی ستون فقرات [۲۸]، سزارین [۲۹] و درد نوروپاتی ناشی از شیمی‌درمانی [۳۰] استفاده می‌شود، اما در کنترل درد حاد شکمی [۲۰]، درد پس از عمل جراحی و تیروئیدوکتومی [۲۳] و (Acute limb Truma) [۲۲] و درد مزمن نوروپاتی محیطی [۲۳] مفید نبوده است. به منظور توضیح این ناسازگاری، نظریه‌های متعددی

(depression respiratory)، اختلال ریتم (dysrhythmia) و کاهش اکسیژن اشباع شریانی (drop in arterial oxygen saturation) در هر دو گروه مطالعه مشاهده نشد. در مطالعه‌ای دیگر Gholipour Baradari و همکارانش [۲۶] در سال ۲۰۱۷ بیان کردند که تجویز بولوس لیدوکائین وریدی باعث کاهش درد پس از بخش سزارین می‌شود. هم‌چنین آن‌ها دریافتند که لیدوکائین با تهوع و استفراغ بعد از عمل یا هر گونه عوارض جانبی در زنان و نوزادان ارتباط ندارد. Zhao و همکاران در سال ۲۰۱۸ [۳۲] یک مطالعه متاآنالیز از ۵ آزمایش تصادفی کنترل شده با ۲۷۴ بیمار را مورد بازبینی قرار دادند و تفاوت معنی‌داری در کنترل درد با استفاده از لیدوکائین وریدی در مقایسه با تزریق داخل وریدی مخدرها بعد از عمل کولسیستکتومی لاپاروسکوپی مشاهده کردند. علاوه بر این، در گروه‌های لیدوکائین، عوارض جانبی کم‌تر وجود داشت. اما در مطالعه‌ای دیگر Chinn و همکارانش [۲۰] در سال ۲۰۱۹ نشان داد که هیدرومورفون وریدی (متوسط امتیاز ۵ از ۱۰) در مقایسه با لیدوکائین وریدی (امتیاز ۳/۸ از ۱۰) اثر بهتری در بیماران با درد حاد شکمی و nephrolithiasis مراجعه‌کننده به بخش اورژانس داشت. هم‌چنین یافته‌های Farahmand و همکاران [۱۹] نشان دادند که در بیماران مبتلا به ترومای حاد اندام کاهش نمره درد در افراد گیرنده لیدوکائین وریدی در مقایسه با مورفین وریدی یکسان بود. اگر چه اختلاف آماری معنی‌داری در میزان کاهش تعداد تنفس و کاهش ضربان قلب در گروه مورفین وجود داشت، اما این افراد از لحاظ بالینی پایدار و بدون عوارض عمده در طی پیگیری بودند. در توضیح این ناسازگاری می‌توان به تفاوت نوع درد و عمل جراحی انجام شده اشاره کرد. هم‌چنین زمان بررسی پیامد مورد بررسی نیز اهمیت دارد. در مطالعه ما پیامدهای بررسی شده از جمله تغییرات همودینامیک و عوارض در بازه‌ای کوتاه‌مدت بررسی شده است؛ در حالی که برخی مطالعات دیگر این فاکتورها را در درازمدت سنجیده‌اند. با این حال اکثر مطالعات در این موضوع متدولوژی مشابهی از نظر سنجش زمان در پیش گرفته‌اند. با این حال مطالعه Foruzeshfard و همکاران، تفاوت زمانی معنی‌داری در مقایسه رژیم‌های دارویی مورد بررسی خود با مورفین نیافتند [۳۳].

در مطالعه ما بین دو گروه لیدوکائین وریدی و مورفین وریدی از لحاظ ضربان نبض حین تزریق دارو معنی‌دار بود ($P < 0.05$). میانگین ضربان نبض در گروه مورفین وریدی بالاتر از لیدوکائین وریدی بود. بین دو گروه لیدوکائین وریدی و مورفین وریدی از لحاظ سایر علائم حیاتی، در بدو ورود و حین تزریق دارو تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد اما در مطالعه Vahidi و همکاران ۲۰۱۴ [۱۸] اختلاف معنی‌داری بین

گروه‌های دریافت‌کننده لیدوکائین و مورفین وریدی در هیچ کدام از پارامترهای فشار سیستولیک و دیاستولیک، اشباع اکسیژن و ضربان قلب در بدو ورود و ۱۵، ۳۰ دقیقه پس از تزریق وجود نداشت. یکی از علل مغایرت در نتیجه تعداد ضربان قلب می‌تواند تفاوت در دوز تزریقی لیدوکائین (mg/kg) (۲) نسبت به مطالعه حاضر (۱/۵ mg/kg) باشد اما در کل تفاوت معنی‌داری در سایر پارامترها (فشارخون سیستولیک، فشارخون دیاستولیک، تعداد تنفس و میزان اکسیژن اشباع شریانی) در هر دو مطالعه مشاهده نشد. هم‌چنین نتایج این مطالعه نشان داد که میزان Side effect دارو نظیر سردرد، تهوع، استفراغ و ... در گروه مورفین (۲۰٪) بالاتر از گروه لیدوکائین (۶/۷٪) است که با نتایج تمامی مطالعات پیشین مبنی بر عوارض کم‌تر لیدوکائین نسبت به اپیوئیدها مطابقت دارد. بیش‌تر عوارض جانبی در بیماران استفاده‌کننده از لیدوکائین وریدی عبارتند از: سرگیجه خفیف گذرا، بی‌حسی ظاهری (perioral numbness)، و لکنت زبان خیلی کم که به صورت خفیف و زودگذر بودند و با نتایج مطالعه Silva و همکاران (۲۰۱۸) [۳۴] مطابقت دارند. در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و کبدی و افراد مسن، لیدوکائین باید با احتیاط و تحت نظارت مستمر قرار گیرد. عوارض جانبی لیدوکائین وریدی قابل پیش‌بینی هستند و محدوده ایمنی کافی را فراهم می‌کنند [۳۵]. اثر ضد سوزش لیدوکائین ممکن است به خواص ضد التهابی آن مربوط باشد. قبلاً نشان داده شده است که لیدوکائین دارای خواص ضد التهابی قابل توجه است [۸]. این ویژگی می‌تواند التهاب ایجاد شده توسط تحریک عصبی سیستم عصبی پاراسمپاتیک را به مرکز استفراغ کاهش دهد، در نتیجه سبب کاهش تهوع و استفراغ شود [۳۶]. یکی دیگر از توضیحات ممکن است این باشد که لیدوکائین سطح سروتونین را کاهش می‌دهد. سروتونین به عنوان یک مولکول اصلی انتقال‌دهنده عصبی در فرآیند التهابی است که باعث افزایش درد از طریق اثر بر چندین نوع گیرنده بر اثر آسیب بافتی می‌شود و هم‌چنین می‌تواند اعصاب آوران واگال را تحریک کند و موجب تهوع و استفراغ شود [۳۷]. با این وجود، هیچ شواهد تجربی برای توضیح فوق وجود ندارد، و مطالعات بیش‌تری لازم است تا مکانیسمی را تعیین کند که اثر ضد تهویی آن توضیح داده شود. به علت نیمه عمر کوتاه لیدوکائین، علائم سمیت، گذرا و سریع هستند (عوارض جانبی رایج آن‌ها به طور کلی خفیف و بیش‌تر مرتبط با سیستم عصبی مرکزی می‌باشد) تظاهرات سمی مربوط به لیدوکائین زمانی اتفاق می‌افتد که غلظت پلاسما آن به ۵ $\mu\text{g/ml}$ برسد. با این حال، دوزهای بین ۱ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به غلظت پلاسما ۲ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌شود که به طور ایمن کم‌تر

and hostile environments: METEORA Protocol. *Adv Ther* 2018; 35: 2081-2092.

[4] Dißmann PD, Maignan M, Cloves PD, Parres BG, Dickerson S, Eberhardt A. A review of the burden of trauma pain in emergency settings in Europe. *Pain Ther* 2018; 7: 179-192.

[5] Eidenbenz D, Taffe P, Hugli O, Albrecht E, Pasquier M. A two-year retrospective review of the determinants of pre-hospital analgesia administration by alpine helicopter emergency medical physicians to patients with isolated limb injury. *Anaesthesia* 2016; 71: 779-787.

[6] Mura P, Serra E, Marinangeli F, Patti S, Musu M, Piras I, et al. Prospective study on prevalence, intensity, type, and therapy of acute pain in a second-level urban emergency department. *J Pain Res* 2017; 10: 2781.

[7] Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet* 2011; 377: 2215-2225.

[8] Vanstone RJ, Rockett M. Use of atypical analgesics by intravenous infusion (IV) for acute pain: evidence base for lidocaine, ketamine and magnesium. *Anaesth Inten Care Med* 2016; 17: 460-463.

[9] Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH, et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology* 2013; 119: 932-940.

[10] Godarzi M, Abbasi Maleki S, Mousavi S Z, Moradi Kor N. Morphine withdrawal symptoms improvement by Ziziphora tenuior L. ethanoic extract in male mice. *Koomesh* 2016; 17: 990-995. (Persian).

[11] Talebi-Keyasari F, Heidari S, Mehdinejad M, Miladi-Gorji H. Effects of forced treadmill exercise during the induction of morphine dependence on the severity of physical and psychological dependence in morphine-dependent rats. *Koomesh* 2017; 19: 648-654. (Persian).

[12] Dinges HC, Otto S, Stay DK, Bäumlein S, Waldmann S, Kranke P, Wulf HF, Eberhart LH. Side effect rates of opioids in equianalgesic doses via intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and network meta-analysis. *Anesth Analg* 2019; 129: 1153-1162.

[13] Beaudoin FL, Haran JP, Liebmann O. A comparison of ultrasound-guided three-in-one femoral nerve block versus parenteral opioids alone for analgesia in emergency department patients with hip fractures: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 584-591.

[14] Sahota O, Rowlands M, Bradley J, Van de Walt G, Bedford N, Armstrong S, et al. Femoral nerve block Intervention in Neck of Femur fracture (FINOF): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 189.

[15] Clattenburg EJ, Nguyen A, Yoo T, Flores S, Hailozian C, Louie D, et al. Intravenous Lidocaine Provides Similar Analgesia to Intravenous Morphine for Undifferentiated Severe Pain in the Emergency Department: A Pilot, Unblinded Randomized Controlled Trial. *Pain Med* 2018; 20: 834-839.

[16] Soleimanpour H, Hassanzadeh K, Vaezi H, Golzari SE, Esfajani RM, Soleimanpour M. Effectiveness of intravenous lidocaine versus intravenous morphine for patients with renal colic in the emergency department. *BMC Urol* 2012; 12: 13.

[17] Tanen DA, Shimada M, Danish DC, Dos Santos F, Makela M, Riffenburgh RH. Intravenous lidocaine for the emergency department treatment of acute radicular low back pain, a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2014; 47: 119-124.

[18] Vahidi E, Shakoor D, Meybodi MA, Saeedi M. Comparison of intravenous lidocaine versus morphine in alleviating pain in patients with critical limb ischaemia. *Emerg Med J* 2015; 32: 516-519.

[19] Masic D, Liang E, Long C, Sterk EJ, Barbas B, Rech MA. Intravenous lidocaine for acute pain: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2018; 38: 1250-1259.

[20] Chinn E, Friedman BW, Naeem F, Irizarry E, Afrifa F, Zias E, et al. Randomized trial of intravenous lidocaine versus hydromorphone for acute abdominal pain in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2019; 74: 233-240.

[21] Choi KW, Nam KH, Lee JR, Chung WY, Kang SW, Joe YE, et al. The effects of intravenous lidocaine infusions on the quality of recovery and chronic pain after robotic thyroidectomy: a randomized, double-blinded, controlled study. *World J Surg* 2017; 41: 1305-1312.

[22] Farahmand S, Hamrah H, Arbab M, Sedaghat M, Ghafouri HB, Bagheri-Hariri S. Pain management of acute limb trauma

از سطوح سمی است [۳۸]. از آنجا که این مطالعه شامل بیماران سنین مختلف و هر دو جنس می‌شود، می‌توان گفت که در مقایسه با دوز سمی آن، لیدوکائین به عنوان یک داروی سالم با عوارض جانبی محدود است که می‌تواند به عنوان یکی از داروهای موثر برای درد ناشی از ترومای حاد در شرایط اضطراری در نظر گرفته شود. همچنین در مقایسه با مورفین، می‌تواند یک حالت ضددردی سریع‌تر و کارآمدتر را تولید کند و نیاز بیش‌تری به تکرار مخدرها نداشته باشد.

محدودیت‌ها:

یکی از محدودیت‌های این مطالعه این بود که ما فقط از یک دوز لیدوکائین در بیمارانی که با ترومای حاد اندام به اورژانس مراجعه کردند استفاده کردیم. بنابراین ما مطمئن نیستیم که آیا دوزهای بالاتر تزریق لیدوکائین قادر به ارائه نتایج مطلوب هستند یا خیر که نیاز به تحقیق بیش‌تری دارند. همچنین ما در این مطالعه ما غلظت پلاسمای لیدوکائین را اندازه‌گیری نکردیم، بنابراین برای دستیابی به دوز دارو، اندازه‌گیری غلظت پلاسما لیدوکائین توصیه می‌شود.

پیگیری طولانی‌مدت از بیماران و محاسبه نیاز بیماران به استفاده از داروهای ضد درد پس از عود مجدد، از جمله مواردی است که می‌تواند محدودیت‌های مطالعه حاضر را کاهش دهد. تکرار این مطالعه در جمعیت‌های با دامنه‌های مختلف سنی و با توجه به انواع مختلف بیماری‌های زمینه‌ای می‌تواند مفید باشد. علاوه بر این، برای مقایسه دقیق‌تر، نوع تروما و موقعیت آن بایستی به طور دقیق‌تر همگن‌سازی بین دو گروه صورت بگیرد. با این حال، تخصیص تصادفی از بیماران مانع این عامل مخدوش‌کننده در نتایج تحقیق شد.

تشکر و قدردانی

از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی پیمانیه دانشگاه علوم پزشکی شهرستان جهرم بابت تامین تسهیلات لازم برای انجام این تحقیق تقدیر و تشکر می‌شود.

منابع

[1] Smith JE, Rockett M, Creanor S, Squire R, Hayward C, Ewings P, et al. PAIN SoluTions In The Emergency Setting (PASTIES)—patient controlled analgesia versus routine care in emergency department patients with pain from traumatic injuries: randomised trial. *BMJ* 2015; 350: h2988.

[2] Marinangeli F, Narducci C, Ursini ML, Paladini A, Pasqualucci A, Gatti A, et al. Acute pain and availability of analgesia in the prehospital emergency setting in Italy: a problem to be solved. *Pain Practice* 2009; 9: 282-288.

[3] Marinangeli F, Reggiardo G, Sblendido A, Soldi A, Farina A, Group M. Prospective, multicentre trial of methoxyflurane for acute trauma-related pain in helicopter emergency medical systems

- [30] van den Heuvel SA, van der Wal SE, Smedes LA, Radema SA, Alfen Nv, Vissers KC, et al. Intravenous lidocaine: old-school drug, new purpose—reduction of intractable pain in patients with chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Pain Res Manag* 2017; 2017: 8053474.
- [31] Forouzan A, Barzegari H, Motamed H, Khavanin A, Shiri H. Intravenous lidocaine versus morphine sulfate in pain management for extremity fractures; a clinical trial. *Emergency* 2017; 5: e68.
- [32] Zhao JB, Li YL, Wang YM, Teng JL, Xia DY, Zhao JS, et al. Intravenous lidocaine infusion for pain control after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2018; 97.
- [33] Foruzeshfard M, Miladi Gorji H. Effect of Cimetidine antinociception on post operative pain and comparison with morphine. *Koomesh* 2006; 7: 1-6. (Persian).
- [34] e Silva LOJ, Scherber K, Cabrera D, Motov S, Erwin PJ, West CP, et al. Safety and efficacy of intravenous lidocaine for pain management in the emergency department: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2018; 72: 135-144.e3.
- [35] Torp KD, Simon LV. Lidocaine Toxicity. *Stat Pearls* [Internet]: Stat Pearls Publishing; 2018.
- [36] Ho CM, Wu HL, Ho ST, Wang JJ. Dexamethasone prevents postoperative nausea and vomiting: benefit versus risk. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011; 49: 100-104.
- [37] Werdehausen R, Mittnacht S, Bee LA, Minett MS, Armbruster A, Bauer I, et al. The lidocaine metabolite N-ethylglycine has antinociceptive effects in experimental inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 2015; 156: 1647.
- [38] Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology* 2017; 126: 729-737.
- patients with intravenous lidocaine in emergency department. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 1231-1235.
- [23] Moulin DE, Morley-Forster PK, Pirani Z, Rohfritsch C, Stitt L. Intravenous lidocaine in the management of chronic peripheral neuropathic pain: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth* 2019; 66: 820-827.
- [24] Geier DA, Kern JK, Davis G, King PG, Adams JB, Young JL, et al. A prospective double-blind, randomized clinical trial of levocarnitine to treat autism spectrum disorders. *Med Sci Monit* 2011; 17: PI15-23.
- [25] Firouzian A, Alipour A, Dezfouli HR, Kiasari AZ, Baradari AG, Zeydi AE, et al. Does lidocaine as an adjuvant to morphine improve pain relief in patients presenting to the ED with acute renal colic? A double-blind, randomized controlled trial. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 443-448.
- [26] Ayulo Jr MA, Phillips KE, Tripathi S. Safety and efficacy of IV Lidocaine in the treatment of children and adolescents with status migraine. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19: 755-759.
- [27] Greenwood E, Nimmo S, Paterson H, Homer N, Foo I. Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery—measurement of plasma levels. *Perioper Med (Lond)* 2019; 8: 1.
- [28] Ibrahim A, Aly M, Farrag W. Effect of intravenous lidocaine infusion on long-term postoperative pain after spinal fusion surgery. *Medicine* 2018; 97.
- [29] Gholipour Baradari A, Firouzian A, Hasanzadeh Kiabi F, Emami Zeydi A, Khademloo M, Nazari Z, et al. Bolus administration of intravenous lidocaine reduces pain after an elective caesarean section: Findings from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37: 566-570.

Effectiveness of intravenous lidocaine versus intravenous morphine in reducing acute extremity trauma-induced pain: A triple-blind randomized clinical trial

Mahdi Foroughian (M.D)¹, Samaneh Abiri (M.D)², Hamideh Akbari (M.D)³, Vajiheh Shayesteh Bilandi (M.D)¹, Seyed Reza Habibzadeh (M.D)¹, Fatemeh Alsana (M.D)⁴, Nikta Taghipour (M.D)⁴, Navid Kalani (M.Sc)⁵, Esmaeal Rayat Dost (M.D)^{*2}

1 – Dept. of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2 – Dept. of Emergency Medicine, Jahrom University of Medical sciences, Jahrom, Iran.

3- Dept. of Emergency Medicine, Tehran University of Medical sciences, Tehran, Iran

4- Student Research Committee, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

5- Research Center for Social Determinants of Health, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

* Corresponding author. +98 9177396014 e.rayat.dost@gmail.com

Received: 16 Nov 2019; Accepted: 19 Jan 2020

Introduction: The present study aimed to compare analgesic effects of IV lidocaine vs. IV morphine on the management and relief of acute pain caused by the extremity trauma.

Materials and Methods: The present study was a triple-blind randomized clinical trial that was conducted in the emergency department of Peymanieh Hospital of Jahrom. Patients aged 16 to 65 with acute extremity traumas and the need for pain control were eligible for the study. Meaningfully, one group received IV Lidocaine (1.5 mg/kg) and another group received IV Morphine (0.1 mg/kg). Pain scores, side effects, and vital signs were evaluated in the admission, and 15, 30, 45, and 60 minutes after the injection. Data were analyzed by descriptive and inferential statistical tests in SPSS software at a significant level of $P < 0.05$.

Results: 60 patients with a mean age of 35.31 ± 11.10 years were included in the study. Correspondingly, demographic characteristics and pain scores were similar in both groups. Median pain was higher in the intravenous morphine group than the Lidocaine group at the 15th minute after the injection ($P = 0.035$), but it was higher in the Lidocaine group than the IV morphine group at the 60th minute after the injection ($P = 0.045$). There was no significant difference between research groups at other times. Furthermore, there was a significant difference between IV Lidocaine and morphine in terms of pulse rates during the drug injection ($P = 0.012$), but no significant difference was seen in terms of their side effects ($P > 0.05$).

Conclusion: Based on the research results, IV Lidocaine could be considered as an appropriate alternative for the emergency pain management in the emergency department.

Keywords: Lidocaine, Morphine; Acute Pain, Wounds and Injuries.