

بررسی سرنوشت فارماکوکینتیکی داروی لیدوکائین متعاقب تجویز داخل تراشهای

آن در بیماران بستری شده در بخش مراقبتهای ویژه

دکتر مجتبی مجتهدزاده* - دکتر شهرام علا** - دکتر محمدرضا روئینی*** - دکتر محسن نایب پور**** - دکتر اتابک نجفی***** -

دکتر محی الدین فصیحی هرندی***** - دکتر مریم عرفانی***** - دکتر زینت نادیا حتمی*****

*فوق تخصص فارماکوتراپی ویژه- دانشکده داروسازی- دانشگاه علوم پزشکی تهران
**متخصص فارماکوتراپی- دانشکده داروسازی- دانشگاه علوم پزشکی تهران
***Ph.D داروسازی صنعتی- دانشکده داروسازی- دانشگاه علوم پزشکی تهران
****Ph.D فارماکولوژی- دانشکده داروسازی- دانشگاه علوم پزشکی تهران
*****متخصص بیهوشی- دانشکده داروسازی- دانشگاه علوم پزشکی تهران
*****دانشجوی داروسازی- دانشکده داروسازی- دانشگاه علوم پزشکی تهران
*****متخصص اپیدمیولوژی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: دارورسانی از طریق داخل تراشهای، یک روش جانشینی ارزشمند در شرایط عدم دسترسی به ورید در موقعیت‌های فوریتهای نظیر شرایط ایست قلبی و احیا می‌باشد. لیدوکائین یک داروی ضد آریتمی با قابلیت جذب از لوله تراشه است که به طور معمول در فوریت‌های قلبی به کار می‌رود.
هدف: مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان جذب و سرنوشت فارماکوکینتیکی لیدوکائین متعاقب تجویز تراشه ای در بیماران دارای شرایط بحرانی انجام شد.
مواد و روش‌ها: در این مطالعه به ۱۴ بیمار لوله گذاری شده (ابتنوبه) بستری در بخش ICU، مقدار 2mg/kg لیدوکائین ۲٪ که با نرمال سالین تا حجم ۱۰-۵ ml رقیق شده بود، از طریق لوله تراشه تجویز شد و پس از اعمال ۵ تنفس فشار مثبت، بیماران باریگر به ونتیلاتور متصل شدند و در دقایق ۵، ۱۰، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ و ۲۴۰، از آنها نمونه خونی وریدی گرفته شد. نمونه‌های خونی توسط دستگاه HPLC آنالیز و سطوح خونی بیماران در زمان‌های مذکور تعیین گردید و پارامترهای فارماکوکینتیکی دارو در آنها مطالعه شد.
نتایج: با توجه به محدودۀ درمانی لیدوکائین ($0.5-1\ \mu\text{g/ml}$) متوسط سطح خونی بیماران این مطالعه، ۵ دقیقه پس از تجویز به حد درمانی رسید و تا ۳۰ دقیقه پس از تجویز در محدودۀ درمانی باقی ماند. حجم توزیع $0.7 \pm 0.3\ \text{L/kg}$ و کلیران $1/4 \pm 4/29\ \text{ml/min/kg}$ به دست آمد که در مقایسه با مطالعات انجام شده قبلی، نسبت به داوطلبان نرمال کاهش داشت ($P < 0/001$)، ولی نسبت به پارامترهای بیماران بستری در ICU تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$). نیمه عمر $113/1 \pm 34/1\ \text{min}$ به دست آمد که تغییر عمده‌ای نسبت به پارامترهای بیماران ذکر شده در مطالعات قبلی نداشت ($P > 0/05$) اما بین سن و نیمه عمر ارتباط مستقیم و معنی‌داری وجود داشت (P) پارامترهای کینتیکی در دو گروه زن و مرد تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0/05$)
نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل، می‌توان گفت تجویز تراشهای لیدوکائین در بیماران دارای شرایط بحرانی می‌تواند سطح درمانی مناسبی را فراهم کند. تغییرات مشاهده شده در پارامترهای کینتیکی لیدوکائین در بیماران این مطالعه ممکن است ناشی از راه تجویز دارو و/یا شرایط بحرانی بیماران در ICU باشد.

کلید واژه‌ها: لیدوکائین/ مطالعه در اثر داروها

مقدمه

داروها با این روش، بر ارزش آن افزوده است (۱) در وضعیت‌های مختلفی شامل کلاپس عروق، شوک هیپوولومیک و هیپوترمی، دستیابی سریع به ورید مشکل

بیش از دو دهه است که دارورسانی داخل تراشهای به عنوان یک روش جانشینی ارزشمند به جای راه داخل وریدی شناخته شده است. سهولت و سرعت تجویز

مواد و روش‌ها

تعداد ۱۴ بیمار، ۱۱ مرد و ۳ زن، که در بخش ICU بیمارستان سینا بستری بودند به مطالعه وارد شدند. این بیماران لوله‌گذاری شده (ایتوبه) بوده و دامنه سنی آنها بین ۱۵ تا ۸۰ سال بود. علت پذیرش این افراد به ICU عبارت بود از: CVA، تروما، CRF، آمبولی اندام فوقانی و شوک آنافیلاکتیک. به این بیماران حدود 2mg/Kg لیدوکائین ۲٪ (که با نرمال سالین تا حجم 10ml – 5ml رقیق شده بود) از طریق لوله تراشه تجویز گردید. پس از دریافت دارو چند دم عمیق توسط آمبویگ داده شد و بیماران دوباره به ونتیلاتور متصل شدند پس از تجویز دارو در زمان‌های ۵، ۱۰، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ و ۲۴۰ دقیقه از ورید دست هر بیمار 5ml خون گرفته شد. پس از انجام عمل سانتیریفوژ سرم بیمار جدا شد و به صورت فریز در -20 درجه سانتیگراد نگهداری شد. آنالیز غلظت‌های پلاسمایی لیدوکائین توسط دستگاه HPLC مدل Knauer صورت گرفت. فاز متحرک دستگاه استونیتریل و بافر فسفات بانسبت ۳۰ به ۷۰ و سرعت جریان فاز متحرک 1ml/min بود. ابتدا به منظور بازیافت لیدوکائین، از استونیتریل با حجم برابر نمونه برای منعقد کردن پروتئین‌های پلازما استفاده شد. جهت ته‌نشین شدن رسوب پروتئینی نمونه‌ها سانتیریفوژ شدند. پس از آماده‌سازی، نمونه‌ها با سرنگ مخصوص HPLC (Hamilton) به لوپ $50\ \mu\text{l}$ دستگاه تزریق شدند و با استفاده از منحنی کالیبراسیون سرمی غلظت نمونه‌های خونی بیماران در زمان‌های نمونه‌گیری تعیین شده میزان بازیابی روش به کار رفته $93/95 \pm 3/5$ درصد برآورده شد. با ترسیم منحنی تغییرات غلظت پلاسمایی دارو در برابر زمان در مورد تک تک بیماران، پارامترهای فارماکوکینتیکی دارو در هر یک از بیماران با استفاده از روابط سطح زیرمنحنی، تعیین شد. غلظت‌های سرمی به دست آمده و یافته‌های فارماکوکینتیک بیماران توسط نرم افزار SPSS پردازش شد و سپس برای یافتن ارتباط و یا اختلاف بین یافته‌ها آنالیز آماری با ضریب

است. به علاوه در برخی بیماران مثل نوزادان، کودکان، بیماران دیالیزی، افراد بسیار چاق، معتادان تزریقی و بیماران دچار تروماهای متعدد، رگ‌گیری مراحل وقت‌گیری است که این امر در شرایط احیا قابل قبول نیست (۲). زمان مهمترین عامل حیاتی در طول عملیات احیاست. زمان کوتاهی که در یک ایست قلبی ریوی تا پیش از وقوع صدمات برگشت ناپذیر مغزی وجود دارد تا کیدی بر یافتن روش‌های سریعتر برای ایجاد پرفیوژن مجدد در مغز می‌باشد (۳).

وقتی در یک وضعیت اورژانس تلاش برای دستیابی به عروق مکرراً با شکست مواجه می‌شود اصرار به استفاده از راه وریدی منجر به تأخیرهای گاهی طولانی در درمان می‌شود. تجویز داخل تراشه‌ای داروها در اورژانس‌ها در موقعیتی که رگ‌گیری مقدور نیست توسط برخی از راهنماهای احیا توصیه شده است (۱). به کارگیری دارو بخش مهمی از اقدامات حمایتی احیاست (۳) هرگاه دستیابی سریع به راه وریدی برای تجویز داروهای اورژانس غیر ممکن یا دشوار باشد، تجویز داخل تراشه‌ای داروهای احیا نظیر اپی‌نفرین، آتروپین، نالوکسان، دیازپام و لیدوکائین به عنوان یک روش جان‌نشین برای نجات بیماران قابل قبول است (۲) لیدوکائین یک داروی آنتی‌آریتمیک از کلاس IB می‌باشد که به طور معمول در دارو درمانی احیا قلبی به کار می‌رود (۴)، چون فراهمی زیستی کل با راه داخل تراشه‌ای به احتمال زیاد کمتر از راه وریدی مستقیم است، لیدوکائین درمانی تراشه‌ای باید با دوزهای بالاتر از راه وریدی انجام گیرد (۱). در مورد کینتیک لیدوکائین متعاقب تجویز داخل تراشه‌ای اطلاعات اندکی موجود است. به دلیل اهمیت وجود یک راه جان‌نشین به جای راه وریدی در وضعیت‌های اورژانس و نتیجه اهمیت بررسی میزان جذب و رفتار فارماکوکینتیکی لیدوکائین نظیر کلیرانس، حجم توزیع و نیمه عمر متعاقب تجویز داخل تراشه‌ای، این مطالعه بر ۱۵ بیمار بستری در بخش ICU بیمارستان سینا انجام گرفت.

محدوده درمانی لیدوکائین ($5-1/5 \mu\text{g/ml}$)، غلظت دارودر بیماران مورد مطالعه ۵ دقیقه پس از تجویز حداکثر بود و به محدوده درمانی رسیده بود ($0/68 \pm 2/22 \mu\text{g/ml}$) و تا ۳۰ دقیقه پس از لحظه تجویز در محدوده درمانی باقی ماند ($0/71 \pm 1/61 \mu\text{g/ml}$). سه نفر از بیماران غلظت درمانی را نشان ندادند. پارامترهای کینتیکی لیدوکائین با استفاده از مدل کمپارتمانی محاسبه شد که برای تک تک بیماران در جدول شماره ۲ آورده شده است. متوسط سطح زیر منحنی $276/26 \pm 77/1 \mu\text{g/min.ml}$ و فراهمی زیستی دارو ۵۳٪ می‌باشد.

همبستگی پیرسون و یا P value; Student t-test کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد. اطلاعات به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده‌اند.

نتایج

اطلاعات دموگرافیک بیماران (جدول ۱) نشان می‌دهد این افراد دارای سطح هوشیاری پائین بودند (mode GCS= ۳). پس از تجویز 2 mg/kg لیدوکائین به بیماران مورد مطالعه، غلظت‌های سرمی به کمک منحنی کالیبراسیون و معادله رگرسیون محاسبه گردید. شکل ۱، منحنی میانگین غلظت - زمان بیماران این مطالعه را نشان می‌دهد. با توجه به

جدول ۱: داده‌های دموگرافیک و یافته‌های بالینی بیماران

| ردیف | جنس* | سن | وزن تخمینی | متوسط فشار شریانی | GCS** |
|--------------|------|-------|------------|-------------------|-------|
| ۱ | ۲ | ۷۲ | ۶۰ | ۹۳/۳ | ۴ |
| ۲ | ۱ | ۶۵ | ۶۰ | ۸۰ | ۳ |
| ۳ | ۱ | ۶۰ | ۶۰ | ۹۰/۳ | ۳ |
| ۴ | ۱ | ۲۱ | ۷۰ | ۱۰۴ | ۳ |
| ۵ | ۲ | ۱۵ | ۵۰ | ۸۶/۶ | ۷ |
| ۶ | ۱ | ۷۴ | ۵۵ | ۱۰۴/۶ | ۴ |
| ۷ | ۱ | ۲۶ | ۶۰ | ۱۲۶ | ۳ |
| ۸ | ۱ | ۱۵ | ۶۰ | ۷۵/۳ | ۴ |
| ۹ | ۲ | ۶۵ | ۶۵ | ۸۹ | ۵ |
| ۱۰ | ۱ | ۷۶ | ۶۰ | ۷۸/۳ | ۳ |
| ۱۱ | ۱ | ۶۰ | ۶۶ | ۸۵/۶ | ۵ |
| ۱۲ | ۱ | ۱۸ | ۶۰ | ۹۱/۳ | ۴ |
| ۱۳ | ۱ | ۸۰ | ۶۰ | ۶۱ | ۳ |
| ۱۴ | ۱ | ۲۷ | ۷۰ | ۹۸/۶ | ۳ |
| میانگین | | ۴۸/۲۱ | ۶۱/۱۴ | ۹۰/۲ | ۳*** |
| انحراف معیار | | ۲۵/۸ | ۵/۳ | ۱۵/۴۸ | ---- |

(* ۱: مرد، ۲: زن): ارزیابی بالینی سطح هوشیاری به صورت Glasgow Coma Scale (GCS) استاندارد شده که سنجش نیمه کمی درجه هوشیاری یا کوما را میسر می‌کند. بیمار از سه طریق ارزیابی می‌شود: باز کردن چشم، پاسخ شفاهی و پاسخ حرکتی. عدد GCS که با جمع نمودن بهترین پاسخ بیمار در این سه وضعیت محاسبه می‌شود در محدوده ۳ تا ۱۵ متغیر است. عدد ۳ نشان دهنده عدم پاسخ دهی کامل و عدد ۱۵ نشان دهنده سطح هوشیاری طبیعی است. (۵)

*** Mode : نما

شکل ۱: منحنی غلظت - زمان تجویز داخل تراشه‌ای لیدوکائین (Mean ±SD)

نسبت به مقادیر جمعیتی نشان داده‌اند ($P < 0.001$). نیمه عمر حذف در بیماران مورد مطالعه در محدوده جمعیتی نرمال قرار داشت (۴). بین سن و نیمه عمر ارتباط مستقیم و معنادار وجود داشت ($P = 0.021$) پارامترهای کینتیکی بین دو گروه زن و مرد تفاوت معناداری نداشتند ($P > 0.05$).

بحث و نتیجه گیری

هدف از انجام این پژوهش، بررسی سطح سرمی و رفتار فارماکوکینتیکی لیدوکائین داخل تراشه‌ای (ET) به دلیل اهمیت وجود یک راه جانشینی برای دارورسانی در شرایط بالینی بحرانی نظیر ایست قلبی و احیا بود (۱). زمان مهمترین عامل حیاتی در طول CPR است طبق نظر Schuttler، با تجویز تراشه‌ای، ۴ دقیقه صرفه جویی در زمان خواهیم داشت که این امر حتی می‌تواند با تهیه سرنگ‌های از پیش پر شده لیدوکائین تسریع گردد (۳). مطالعات نشان می‌دهد در تجویز تراشه‌ای، لیدوکائین باید با غلظت‌های ۲ تا ۳ برابر راه ورید تجویز گردد تا موثر واقع شود (۲). البته پایش غلظت لیدوکائین به واسطه تفاوت وضعیت لیدوکائین در بیماران مختلف و به واسطه

جدول ۲: پارامترهای کینتیکی لیدوکائین در بیماران تحت مطالعه

| ردیف بیماران | Ke (min) ⁻¹ | $t \frac{1}{2}$ (min) | Vd (L) | Cl (L/min) |
|--------------|------------------------|-----------------------|--------|------------|
| ۱ | ۰/۰۰۳۸ | ۱۸۲/۳ | ۵۷/۸ | ۰/۲۲ |
| ۲ | ۰/۰۰۴۰ | ۱۷۳/۲ | ۹۰ | ۰/۳۶ |
| ۳ | ۰/۰۰۶۱ | ۱۱۳/۱ | ۲۲/۸ | ۰/۱۴ |
| ۴ | ۰/۰۰۷۷ | ۹۰ | ۴۰/۲ | ۰/۳۱ |
| ۵ | ۰/۰۰۸۴ | ۸۲/۵ | ۲۱/۴ | ۰/۱۸ |
| ۶ | ۰/۰۰۷۴ | ۹۳/۶ | ۴۳/۳ | ۰/۳۲ |
| ۷ | ۰/۰۰۷۹ | ۸۷/۷ | ۲۲/۷ | ۰/۱۸ |
| ۸ | ۰/۰۰۷۶ | ۹۱/۱ | ۳۶/۸ | ۰/۲۸ |
| ۹ | ۰/۰۰۵۱ | ۱۳۵/۸ | ۳۳/۳ | ۰/۱۷ |
| ۱۰ | ۰/۰۰۵۹ | ۱۱۷/۴ | ۲۸/۸ | ۰/۱۷ |
| ۱۱ | ۰/۰۰۴۶ | ۱۴۸/۶ | ۶۳/۷ | ۰/۲۹ |
| ۱۲ | ۰/۰۰۷۹ | ۸۷/۷ | ۴۹/۳ | ۰/۳۹ |
| ۱۳ | ۰/۰۰۸۹ | ۷۷/۵ | ۳۳/۱ | ۰/۳۹ |
| ۱۴ | ۰/۰۰۶۷ | ۱۰۳/۴ | ۵۲/۲ | ۰/۳۵ |
| Mean | ۰/۰۰۶۵ | ۱۱۳/۱ | ۴۲/۵ | ۰/۲۶ |
| SD | ۰/۰۰۱۶ | ۳۴/۱ | ۱۹ | ۰/۰۸ |

Ke ثابت سرعت فاز حذف $t \frac{1}{2}$ نیمه عمر حذف (Vd) حجم توزیع (Cl) کلیانس (Mean) میانگین (SD) انحراف معیار

حجم توزیع واقعی لیدوکائین در بیماران این مطالعه نسبت به متوسط حجم توزیع جمعیتی نرمال ۵۵/۶٪ و کلیانس واقعی نسبت به متوسط مقادیر جمعیتی نرمال ۵۷/۱٪

پنجره درمانی باریکش ضروری می‌باشد و برای رسیدن به اثر بالینی دلخواه، تجویز دارو در هر یک از بیماران باید تیتراژ شود (۱و۴). سطح خونی لیدوکائین متعاقب تجویز تراشه‌ای، توسط چندین محقق مطالعه شده است. Melby و همکارانش به شش فرد بالغ داوطلب که تحت عمل جراحی قرار گرفتند ۱/۵ mg/Kg محلول لیدوکائین داخل لوله تراشه‌ای تجویز کردند. سطح خونی لیدوکائین در عرض ۱۰ دقیقه پس از تجویز دارو به حد درمانی رسید (۱). Mc Donald نشان داد در بیماران که در طول CPR خارج بیمارستانی، لیدوکائین ET دریافت کردند، سطح خونی آهسته‌تر افزایش یافت و مدت طولانی‌تری بالا ماند. وی مقدار مصرف اولیه ۳mg/kg را هنگام استفاده از راه ET پیشنهاد می‌کند (۱). در مطالعه Palmer R.B و همکارانش، که روی ۱۶ بیمار بدون سابقه نارسایی کبدی، کلیوی و ریوی صورت گرفت، ۲ mg/Kg لیدوکائین ET به بیماران تجویز شد. اوج پلاسمایی لیدوکائین تا پیش از ۱۵ دقیقه حاصل شد که $1/1 \pm 2/2 \mu\text{g/ml}$ بود. غلظت درمانی ($5-1/5 \mu\text{g/ml}$) در این مطالعه در عرض ۲ دقیقه حاصل شد و $8 \pm 20 \text{ min}$ پس از تجویز باقی ماند (۶). در مطالعه دیگری که توسط Esteifath و همکارانش روی ۱۵ بیمار صورت گرفت ۱mg/Kg لیدوکائین به صورت ET تجویز گردید. حداکثر غلظت پلاسمایی $0/11 \pm 0/84 \mu\text{g/ml}$ بود که زیر محدوده درمانی لیدوکائین بود. پس از تجویز غلظت‌های ۲ تا ۳ برابر لیدوکائین در افراد این مطالعه، غلظت درمانی در همه بیماران حاصل شد (۲).

از ۱۴ بیمار این مطالعه، سه نفر محدوده درمانی را نشان ندادند که احتمالاً ناشی از مشکلات ریوی و/یا مشکل در تکنیک تجویز دارو بوده است. غلظت‌های بالای $6 \mu\text{g/ml}$ لیدوکائین می‌تواند اثرات سمی ایجاد کند (۴). در این مطالعه غلظت‌های سمی در هیچ‌یک از بیماران دیده نشد و حداکثر سطوح سرمی مشاهده شده، به حد پائین محدوده درمانی لیدوکائین نزدیک بود. از علل پائین بودن

غلظت‌های سرمی لیدوکائین در این مطالعه می‌تواند راه تجویز دارو باشد، زیرا فراهمی زیستی این روش تجویز (ET) در مطالعه ما نسبت به تجویز وریدی حدود ۵۳٪ به دست آمد و شاید برای حصول غلظت‌های بالاتر، لازم باشد تا از جیره‌های بیشتر از ۲ mg/Kg استفاده نمود. علت دیگر می‌تواند خطای ناشی از انتخاب جیره مصرف براساس وزن تخمینی بیماران باشد زیرا در شرایط انجام این مطالعه تعیین دقیق وزن بیماران مقدور نبود. اثر ذخیره شونده‌گی این دارو در ریه می‌تواند توجیه دیگری برای پائین بودن غلظت دارو در بیماران باشد (۷). ولی با توجه به حذف سریع و پیک منفرد لیدوکائین اثر ذخیره شونده‌گی در ریه وجود ندارد. این یافته ما با مطالعه Palmer R.B که در سال ۲۰۰۰ انجام گرفته است مطابقت دارد (۶). تفاوت در سطوح سرمی لیدوکائین در بیماران احتمالاً ناشی از تفاوت‌های بین فردی یا تفاوت در دوز تجویز شده می‌باشد. به طوری که با تجویز یک مقدار ثابت، تفاوت‌های فارماکوکینتیکی بین فردی می‌تواند تغییرات ۲ تا ۴ برابر در غلظت پلاسمایی لیدوکائین ایجاد کند. یعنی ممکن است یک دوز ثابت در برخی بیماران غلظت زیر حد درمانی و در برخی غلظت درمانی ایجاد کند و برخی نیز مسمومیت را تجربه کنند (۱۲). تخمین وزن و انتخاب جیره مصرف براساس این وزن تخمینی نیز می‌تواند علت دیگر تفاوت در غلظت‌های سرمی لیدوکائین باشد. با توجه به تفاوت‌های بین فردی در مورد لیدوکائین پیشنهاد می‌شود برای حصول غلظت‌های مناسب، جیره‌ی لازم برای هر بیمار بطور بالینی تعیین و تجویز گردد و TDM صورت گیرد. رژیم مناسب لیدوکائین باید بتواند غلظت درمانی را به سرعت ایجاد و آنرا حفظ نماید. البته توزیع چند کمپارتمانی، تفاوت‌های بین فردی در پارامترهای فارماکوکینتیکی و پنجره درمانی به نسبت باریک لیدوکائین، طراحی رژیم مناسب را دشوار می‌سازد. از آنجا که روند توزیع و حذف سریع لیدوکائین باعث کاهش غلظت‌های سرمی آن می‌گردد، توصیه شده به

منظور حفظ غلظت درمانی، بولوس های داخل تراشه‌ای لیدوکائین هر ۲۰ تا ۳۰ دقیقه تکرار گردد (۸).

در ارتباط با رفتار فارماکوکینتیکی لیدوکائین متعاقب تجویز ET، مطالعات اندکی انجام شده است.

طبق مطالعات پارامترهای کینتیکی لیدوکائین در زنان و مردان متفاوت است (۴). در مطالعه ما در مورد پارامترهای کینتیکی بین زنان و مردان تفاوت معناداری ملاحظه نشد که این موضوع می‌تواند ناشی از کم بودن تعداد بیماران مورد مطالعه و/یا اندک بودن نسبت زنان در مقابل مردان باشد.

اثر سن روی پارامترهای کینتیکی در مقالات، متفاوت گزارش شده است. طبق برخی مطالعات این پارامترها در داوطلبان سالم جوان و پیر تفاوتی نداشتند (۹). در برخی مطالعات افزایش سن با کاهش کلیرانس همراه بوده که احتمالاً ناشی از کاهش وزن یا شیوع بیشتر CHF و کاهش برون ده قلبی در بیماران سالمند بوده است (۱۰). طبق مطالعه دیگری، مردان و زنان سالمند کلیرانس کاهش یافته‌تر و نیمه عمر طولانی‌تری نسبت به گروه کنترل جوان نشان داده‌اند (۴).

در مطالعه ما بین سن و نیمه عمر ارتباط مستقیم و معنادار وجود داشت ($P = 0/02$) که می‌تواند ناشی از کاهش برون ده قلبی و در نتیجه کاهش کلیرانس کبدی در سالمندان باشد که این امر منجر به افزایش نیمه عمر لیدوکائین در افراد سالمند مورد مطالعه می‌گردد.

بین سن و سایر پارامترهای کینتیکی در مطالعه ما ارتباط معنادار مشاهده نشد ($P > 0/05$).

در مطالعه‌ای که توسط Raehl در سال ۸۶ روی بیماران دچار ایست قلبی صورت گرفت، حجم توزیع متعاقب تجویز ET لیدوکائین، $1/06 \pm 0/05$ L/Kg به دست آمد که کمتر از مقادیر جمعیتی بود (۱۱). در مطالعه ما نیز میانگین حجم توزیع، $0/7 \pm 0/3$ L/kg، به دست آمد که نسبت به مقادیر جمعیتی (۴) کاهش داشت ($P < 0/001$) حجم توزیع فضایی ظاهری در بدن است که دارو در آن پخش می‌شود اتصال دارو به بافت و پروتئین‌های خون،

اصلی ترین تعیین کننده حجم توزیع است. تغییر در اتصال پروتئینی دارو می‌تواند ناشی از تفاوت‌های بین فردی و بیماری‌ها باشد. لیدوکائین به طور عمده به آلفا - ۱ - اسید گلیکوپروتئین متصل می‌شود که غلظت پلاسمایی آن در داوطلبان سالم بسیار متغیر است. اتصال پروتئینی دارو، با افزایش سن، نارسایی کلیوی و تروما افزایش می‌یابد (۴ و ۱۳). بیمارانی که به مطالعه ما وارد شدند اکثراً مسن بودند و افراد جوان وارد شده به این مطالعه نیز دچار CRF یا تروما بودند. با توجه به این که در چنین شرایطی، اتصال پروتئینی لیدوکائین افزایش می‌یابد، این امر می‌تواند توجیهی برای کاهش حجم توزیع لیدوکائین در مطالعه ما نسبت به مقادیر جمعیتی باشد.

کلیرانس لیدوکائین در بیماران مطالعه حاضر $ml/min/kg$ $4/29 \pm 1/4$ بدست آمد که نسبت به کلیرانس جمعیتی کاهش داشته است ($P < 0/001$). با توجه به رابطه $Cl = Vd \times Ke$ (۱۴) از آنجا که حجم توزیع (Vd) در بیماران مورد مطالعه کاهش یافته است، ولی ثابت سرعت حذف (Ke) تغییر چندانی نداشت، کلیرانس (Cl) نیز کاهش می‌یابد. وضعیت‌های همراه با کاهش برون ده قلبی و جریان خون کبدی نظیر تهویه مکانیکی باعث کاهش کلیرانس لیدوکائین می‌گردند (۴). از آنجا که بیماران تحت مطالعه ما به ونتیلاتور متصل بودند این امر نیز می‌تواند توجیه دیگری برای کاهش کلیرانس لیدوکائین در بیماران مطالعه حاضر نسبت به مقادیر جمعیتی باشد.

طبق مطالعات Steinfath و همکارانش که در سال ۹۵ روی ۱۵ بیمار دارای وضعیت همودینامیکی ثابت و بدون نارسایی کبدی و ریوی صورت گرفت نیمه عمر لیدوکائین به دنبال تجویز ET، $77/5 \pm 5$ min، به دست آمد (۲). براساس مطالعه Raehl در سال ۸۶ نیز نیمه عمر لیدوکائین پس از تجویز ET در شرایط ایست قلبی $3 \pm 113/1$ دقیقه بود که در محدوده جمعیتی نرمال قرار گرفت ($P > 0/05$) طبقه رابطه $t_{1/2} = \frac{0.693Vd}{Cl}$ نیمه

نداشتند ($P > 0/05$).

جدول ۳: پارامترهای کینتیکی لیدوکائین در بیماران تحت مطالعه و مقایسه آن با مطالعات قبلی و مقادیر نرمال جمعیتی

| Cl ml/min/Kg | Vd L/Kg | T ½ min | Mean ±SD جمعیت |
|--------------|-------------|--------------|------------------------------|
| ۴/۲۹ ± ۱/۴ | ۰/۷ ± ۰/۳ | ۱۱۳/۱ ± ۳۴/۱ | این مطالعه |
| ۶/۹ ± ۳/۸ | ۰/۷۸ ± ۰/۲۶ | ۸۸ ± ۳۵ | بیماران بستری در ICU (۴۰) |
| ۱۰ | ۱/۵۸ | ۹۰-۱۲۰ | بیماران نرمال (۱۹) |

بنابراین نمی‌توان تغییرات کینتیک لیدوکائین در مطالعه حاضر را با اطمینان تنها به راه تجویز ارتباط داد؛ زیرا با توجه به انجام این پژوهش در بیماران بستری در ICU، تغییرات مذکور می‌تواند ناشی از شرایط بحرانی بیماران مورد مطالعه نیز باشد. هیچ یک از مطالعاتی که در زمینه تجویز داخل تراشه‌ای لیدوکائین وجود دارند در شرایط ایست قلبی واقعی صورت نگرفته‌اند. (۲، ۶، ۱۱ و ۱۶) و بررسی رفتار فارماکوکینتیک لیدوکائین متعاقب ایست قلبی نیاز به مطالعات گسترده‌تر و دقیق‌تری دارد. چرا که کاهش قابل توجه برون ده و به دنبال آن، کاهش پرفیوژن بافتی در شرایط ایست قلبی که بحرانی‌ترین وضعیت الکتروفیزیولوژیک محسوب می‌شود ممکن است توزیع و حذف لیدوکائین را شدیداً متأثر کند (۱۷).

عمر به کلیرانس (Cl) و حجم توزیع (Vd) وابسته است (۴). با توجه به این که در این مطالعه، کلیرانس و حجم توزیع به نسبت مشابهی، کاهش یافته است، نیمه عمر همچنانکه مورد انتظار است در محدوده جمعیتی باقی مانده است.

بطور خلاصه، در مطالعه حاضر با تجویز ۲mg/Kg لیدوکائین ET سطح درمانی پس از ۵ دقیقه فراهم شد و تغییرات مشاهده شده در مینتیک لیدوکائین عبارت بود از: کاهش فراهمی زیستی نسبت به راه وریدی، کاهش کلیرانس و حجم توزیع و عدم تغییر نیمه عمر نسبت به مقادیر جمعیتی نرمال. به طور کلی پارامترهای فارماکوکینتیک داروها مستقل از راه تجویز آنها می‌باشد (۱۴). ولی طبق مطالعات Boster جذب لیدوکائین از موکوس راه هوایی می‌تواند تغییرات معناداری در مقادیر پارامترهای فارماکوکینتیک ایجاد کند (۶). البته اطلاعات راجع به اثر موکوس راه هوایی روی کینتیک و جذب داروهای قابل تجویز از طریق تراشه از جمله لیدوکائین بسیار اندک است و به انجام مطالعات گسترده‌تری نیاز دارد. از سوی دیگر، Berkenstadt و همکارانش در سال ۹۹، کینتیک لیدوکائین وریدی را در بیماران بستری در ICU مطالعه کردند (۱۵). در مقایسه‌ای که انجام شد (جدول ۳) هیچیک از پارامترهای کینتیکی یافته‌های بیماران ما با نتایج این مطالعات تفاوت معنی‌داری

منابع

1. Johnston C. Endotracheal Drug Delivery. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8 (2): 94-97.
2. Steinfath M, Schoz J, Esch JS, et al. The Technique of Endobronchial Lidocaine Administration Does not Influence Plasma Concentration Profiles and Pharmacokinetic Parameters in Human. *Resuscitation* 1995; 29: 55-62.
3. Mielka LL, Lanzinger MJ, Entholzner EK, et al. The Time Required to Perform Different Methods for Endotracheal Drug Administration During CPR. *Resuscitation* 1999; 40: 165-169.
4. Pieper JA, Johnson KE, Lidocaine. In: Evans WZ, Schentag JJ, Jusko WJ (editors). *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 3rd ed. Vancouver: Applied Therapeutics Inc, 1992: 21(1)21-37.
5. Niemann JT, Stratton SJ, Cruz B, et al. Endotracheal Drug Administration During out of Hospital Resuscitation: Where are the Survivors?. *Resuscitation* 2002; 53: 153-157.
6. Palmar RB, Mautz DS, Cox K, et al. Endotracheal Lidocaine Administration Via an Esophageal Combitube. *J Emerg* 2000; 18 (2): 153-157.

7. Chow MSS, Ronfeld RA, Ruffett D, et al. Lidocaine Pharmacokinetic During Cardiac Arrest and External Cardiopulmonary Resuscitation. *Am Heart J* 1981; 102: 799-801.
8. Nolan Paul EJ, Trujillo TC. Lidocaine. In: Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. 2 nd ed AF H P MD, USA: 2001: 205-224.
9. Thamsom PP, Melmon KL, Richardson JA, et al. Lidocaine Pharmacokinetics in Advanced Heart Failure, Liver Disease and Renal Failure in Human. *Ann Inter Med* 1973; 78: 499-508.
10. Cusso J, Nattles, Age Dependent Lidocaine Disposition in Patients with AMI. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 381-386.
11. Raehl CL. Endotracheal Drug Therapy in Cardiopulmonary Resuscitation. *Clin Pharm* 1986; 5: 572-90.
12. Hamilton RA, Baker BA. Pharmacokinetics and Dosing of Antiarrhythmic Drugs. In: Rippe JM, Irwin RS, Alpert J, Dink MP. *Intensive Care Medicine*. 2 nd ed. Boston: Little Brown, 1991: 1717-1719.
13. Drayer DE, Beverly BS. Plasma Levels: Proteine Binding and Elimination Data of Lidocaine and Active Metabolites in Patients of Various Ages. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34 (1): 14-22.
14. Shargel L, Yu A. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetic*. 4 th ed. London: Appleton and Lang, 1999: 37, 250.
15. Berkenstadt H, Segal E, Mayan H, et al. The Pharmacokinetics of Morphine and Lidocaine in Critically Ill Patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 110-112.
16. Editors. *Intratracheal Drugs*. *Lancet* 1988; 1: 743-744.
17. Grillo JA, Venitz J, Ornato J. Prediction of Lidocaine Tissue Concentrations Following Different Dose Regimes During Cardiac Arrest Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *Resuscitation* 2001; 50: 331-340.

A Study on Lidocaine Pharmacokinetic Behavior Following Endotracheal Administration in ICU

Modjtahedzadeh M., Ala Sh., Rouini M.R., Nayebpour M., Najafi A., Fasihi Hrandi M., Erfani M., Hatmi Z.N.

Abstract

Introduction: The endotracheal route for drug delivery is a valuable alternative in emergency conditions in which intravenous access is difficult or impossible. Lidocaine is an antiarrhythmic agent with tracheal absorbency, commonly used in cardiac emergencies.

Objective: The purpose of this study was to investigate Lidocaine pharmacokinetic behavior following endotracheal administration in critically ill patients.

Materials and Methods: 14 mechanically ventilated critically ill patients received 2mg/kg lidocaine 2% (diluted as necessary with 0.9% Saline up to total volume of 5-10 ml) via an endotracheal tube. Five positive pressure breaths were provided immediately after instillation of the drug into the airway and then patients connected to the ventilator again. Venous blood samples were drawn for 4 hours after lidocaine administration and plasma concentrations determined by HPLC method.

Results: After 5 min, average lidocaine concentrations reached the therapeutic range (1.5-5 µg/ml) and remained in this range for 30 minutes. Volume of distribution (Vd) was found to be 0.7 ± 0.3 L/Kg, and clearance (Cl) 4.29 ± 1.4 ml/min /kg. These values are lower than those described previously for healthy volunteers ($P < 0.001$), but similar to those described in ICU patients ($P > 0.05$).

Half life was 113.1 ± 34.1 min and was not different from parameters published previously for healthy and ICU patients ($P > 0.05$).

Conclusion: In conclusion, endotracheal administration of Lidocaine can provide therapeutic levels in critically ill patients. It is not definitely clear that the technique of endotracheal drug administration or the unstable physiologic condition of the patients alters the pharmacokinetics of lidocaine.

Key words: Lidocaine/ Pharmacokinetics