



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



سازمان غذا و دارو

شماره: ۶۵۸/۲۴۹۲۸

تاریخ: ۱۴۰۴/۰۴/۱۸ ۰۹:۰۱

پیوست: دارد

سرمایه گذاری برای تولید

معاونین محترم غذا و دارو دانشگاه/دانشکده های علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی سراسر کشور

موضوع: اطلاعیه شماره ۱۳۶ گروه پایش ایمنی مصرف فرآورده های سلامت با عنوان هشدار در خصوص نکات مصرف داروی بویپواکائین تزریقی داخل نخاعی

با سلام و احترام:

پیرو عوارض مشاهده شده ناشی از خطاهای رخ داده در هنگام تجویز و مصرف داروی بویپواکائین تزریقی داخل نخاعی، به پیوست اطلاعیه تخصصی شماره ۱۳۶ پایش ایمنی مصرف فرآورده های سلامت با عنوان " هشدارهای نکات ایمنی مصرف داروی بویپواکائین تزریقی داخل نخاعی " جهت استحضار و دستور اطلاع رسانی به مرکز دارویی، بهداشتی و درمانی تحت پوشش آن معاونت خدمتتان ارسال می شود.

دکتر نازیلا یوسفی
مدیر کل دفتر نظارت و پایش
مصرف فرآورده های سلامت

رونوشت
توزیع شد
۱۴۰۴/۰۴/۱۸

جناب آقای معنوی دبیر محترم شورای عالی بیمه سلامت و سرپرست دفتر برنامه ریزی و سیاست گذاری بیمه سلامت: جهت استحضار و دستور اقدام لازم

جناب آقای دکتر غفارزاده سرپرست محترم مرکز نظارت و اعتبار بخشی امور درمان: جهت استحضار و دستور اقدام لازم

جناب آقای دکتر عبدالهی اصل مدیر کل محترم امور دارو و مواد تحت کنترل: جهت استحضار و دستور اقدام لازم

رئیس محترم انجمن متخصصین بیهوشی و مراقبتهای ویژه ایران: جهت استحضار و دستور اقدام لازم

سرکار خانم زهرا کرمی کاردان محترم اداره راهبری اسناد و مدارک



ساختمان مرکزی: تهران، خیابان انقلاب، روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، پلاک ۳۰

تلفن: ۰۲۱-۶۱۹۲۷۰۰۰ نمابر: ۰۲۱-۶۶۴۰۵۵۷۱ کدپستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱ <https://fda.gov.ir> info@fda.gov.ir

اداره کل تجهیزات و ملزومات پزشکی: تهران، خیابان انقلاب، خیابان خارك، پلاک ۲۹ تلفن: ۰۲۱-۶۳۴۲۰۰۰۰ کدپستی: ۱۱۳۳۷۶۷۴۱۳

با سلام و احترام،

با توجه به استفاده شایع از داروی بوپیواکائین هایپرباریک تزریقی نخاعی به عنوان یک عامل بی‌حس کننده موضعی در اعمال جراحی و در پی دریافت بازخوردهایی از مراکز درمانی درخصوص بروز عوارض جانبی و عدم اثربخشی، بدین وسیله به آگاهی می‌رساند که داروی بوپیواکائین با وجود اثربخشی بالا در بلوک عصبی ساب آراکنوئید، در صورت استفاده نادرست یا شرایط نامناسب بالینی، می‌تواند کاهش اثر درمانی، عوارض ناخواسته یا حتی سمیت سیستمیک را نشان دهد. بر این اساس، نکات ایمنی مرتبط با شرایط مصرف این فرآورده جهت دسترسی به اثربخشی مناسب و کاهش عوارض جانبی، جهت اطلاع و اقدام مقتضی حضورتان اعلام می‌گردد.

۱- عوامل مؤثر بر اثربخشی درمان:

عدم اثربخشی داروی بوپیواکائین یک مسئله رایج در گزارش‌های کشورهای مختلف بوده است (۱). ایمنی و اثربخشی داروی بوپیواکائین منوط به تجویز دوز صحیح، اجرای تکنیک مناسب و رعایت اقدامات احتیاطی لازم می‌باشد و مواردی مانند انسداد سرنگ، وضعیت قرارگیری (پوزیشن) نامناسب، وارد کردن نادرست سوزن، ناهنجاری‌های ستون فقرات، چاقی، اضطراب بیمار و عدم رعایت نکات لازم در بیماران خاص مانند افراد باردار یا مسن می‌تواند موجب عدم اثربخشی یا بروز عوارض دارویی شود.

✓ **Positioning:** وضعیت قرارگیری بیمار بسیار مهم است و تأثیر عمده‌ای بر گسترش بی‌حسی دارد. در حالت صحیح، بیمار روی یک سطح سفت قرار می‌گیرد. Lumbar Laminae و Spines با خم شدن کل ستون فقرات (از جمله گردن، لگن و زانوها) به حداکثر فاصله از هم می‌رسند. باید از چرخش یا انحنای ستون فقرات جلوگیری شود (۲). بطور مثال هنگامی که ۳ سی‌سی بوپیواکائین ۵٪، هایپرباریک، به فضای بین مهره‌ای L3-L4 تزریق می‌شود، بیمار باید به مدت ۲ دقیقه در وضعیت نشسته و سپس به حالت Supine قرار گیرد، در این حالت بلوک تا بخش T7-T10 گسترش می‌یابد. درحالی‌که اگر تزریق مشابه در وضعیت Lateral انجام شود و بلافاصله در حالت Supine قرار گیرد بلوک تا بخش T4-T7 گسترش می‌یابد (۳).

❖ بطور کلی اگر هدف، جراحی پرینه باشد، بیمار بعد از تزریق، چند دقیقه باید در وضعیت نشسته باقی بماند تا محلول بی‌حسی بتواند به سمت ریشه‌های عصبی ساکرال پایین رود و Saddle block را ایجاد کند.

✓ **Needle insertion:** فضای بین مهره‌ای L3-L4 یا L4-L5 اغلب به عنوان محل استاندارد جهت انجام بی‌حسی اسپینال انتخاب می‌شود. در روش تزریق midline ورود سوزن باید بطور دقیق در خط وسط و در مبانه خا‌های خلفی مهره‌ها انجام گیرد. محور سوزن می‌بایست در هر دو صفحه (ساجیتال و افقی) با زاویه ۹۰ درجه بر سطح پشت بیمار باشد. در صورت مواجهه با مقاومت، تغییر زاویه سوزن باید بطور تدریجی و با حداقل انحراف انجام شود. در این شرایط نخستین اقدام توصیه شده، دادن زاویه Cephalad است، به ویژه بیمارانی که توانایی Flexion ندارند. در برخی موارد دادن زاویه به سمت Caudad و به ندرت انحراف مختصر Lateral ممکن است مورد نیاز باشد.

تسلط کافی بر آناتومی ستون فقرات و تطبیق حس مقاومت بافتی هنگام پیش‌روی سوزن با ساختارهای آناتومیک، جهت ایجاد تصویر ذهنی از موقعیت نوک سوزن، برای انجام صحیح و ایمن تکنیک ضروری است (۲). در اغلب مقالات، تزریق با گیج ۲۵-۲۶ توصیه شده است.

❖ **Pseudo-successful Lumbar Puncture:** در اغلب موارد، ظاهر شدن مایع شفاف در هاب سوزن به عنوان شاخصی برای ورود موفق به فضای ساب آراکنوئید در نظر گرفته می‌شود اما لزوماً به معنای تزریق صحیح نمی‌باشد (۲).

❖ **Solution injection errors:** اگرچه مشاهده CSF در هاب سوزن شرط اولیه و ضروری برای تأیید ورود به فضای ساب آراکنوئید است، اما این امر به تنهایی موفقیت بلوک نخاعی را تضمین نمی‌کند. برای دستیابی به یک بی‌حسی مؤثر، نه تنها باید دوز مناسبی از دارو انتخاب شود، بلکه باید اطمینان حاصل گردد که این دوز به طور کامل در فضای CSF تزریق شده است (۲).

✓ **Injection speed:** تزریق سریع بوپیواکائین احتمال عوارض قلبی-عروقی را بالا می‌برد (۵). بنابراین از تزریق سریع حجم زیاد آن باید خودداری شود.

✓ **Loss of injectate:** اتصال لوئر (Luer) میان سرنگ و سوزن، محل بالقوه‌ای برای نشت محلول است. با توجه به حجم کم تزریق، از دست رفتن حتی چند قطره ممکن است تأثیر چشم‌گیری بر میزان داروی رسیده به CSF داشته و در نتیجه کارایی بلوک را کاهش دهد (۲).

✓ **Misplaced injection:** جابجایی نوک سوزن از فضای ساب آراکنوئید به فضای اپیدورال یکی از خطاهای بالقوه و مهم در بی‌حسی نخاعی است که در صورت وقوع، منجر به ورود داروی بی‌حسی در محل نامناسب و در نتیجه کاهش شدید یا عدم اثربخشی بلوک خواهد شد. برای تأیید موقعیت صحیح سوزن، آسپیراسیون CSF می‌تواند اطمینان‌بخش باشد با این حال باید توجه داشت که اگر این آسپیراسیون با دقت انجام نشود، خود می‌تواند منجر به جابجایی نوک سوزن شود. همچنین فشار زیاد هنگام تزریق نیز ممکن است سوزن را از موقعیت صحیح خارج کند، به همین دلیل توصیه شده است که پشت یک دست روی کمر بیمار تکیه داده شده و با استفاده از انگشتان همان دست، سوزن، بی‌حرکت نگه داشته شود در حالی که دست دیگر، مسئول کنترل سوزن است.

❖ **ویژگی خاص سوزن‌های Pencil-point:** جابجایی نوک سوزن در تمامی انواع سوزن‌های اسپینال ممکن است رخ دهد، اما این مشکل در سوزن‌های Pencil-point که امروزه بطور گسترده استفاده می‌شوند بیشتر است. علت این موضوع آن است که دهانه خروجی این نوع سوزن‌ها کمی بالاتر از نوک سوزن قرار دارد بنابراین حرکت به سمت عقب در هنگام اتصال سرنگ می‌تواند منجر به تزریق در فضای اپیدورال شود. هرچند جابجایی‌ها

در مقیاس میلی‌متر یا حتی کمتر هستند، اما ورود حتی حجم اندکی از محلول به فضای نادرست می‌تواند اثرات قابل توجهی در کاهش اثربخشی بلوک ایجاد کند.

افزون بر این، دهانه بلندتر این سوزن‌ها نسبت به سوزن‌های Quincke باعث می‌شود که در برخی موارد، دهانه سوزن هم‌زمان دو فضا را در برگیرد و بخشی از دارو وارد فضای CSF و بخشی دیگر وارد فضای اپیدورال شود. این پدیده می‌تواند توسط عملکرد دریچه مانند Dura تشدید شود، به این صورت که فشار CSF در ابتدا باعث بیرون زدگی Dura می‌شود اما در ادامه ممکن است مانند یک فلپ روی دهانه سوزن قرار گیرد و مسیر دارو را منحرف کند.

در برخی موارد، هرچند ورود صحیح سوزن با مشاهده CSF تایید می‌شود، اما با شروع تزریق فشار وارد شده ممکن است Dura را به سمت جلو جابجا کند و باعث ورود اشتباه یا ناقص دارو به فضای اپیدورال گردد. از آنجا که این جابجایی‌ها ظریف و پنهان هستند، تشخیص آنها در لحظه انجام پروسیجر عملاً امکان‌پذیر نیست. با این حال چرخاندن سوزن بصورت ۳۶۰ درجه پس از ظاهر شدن اولیه CSF و پیش از انجام مجدد آسپیراسیون، توصیه شده است. فرض بر این است که این چرخش، احتمال گیرکردن لیه‌های غشاء بر دهانه سوزن را کاهش می‌دهد و در نتیجه احتمال تزریق نادرست کاهش می‌یابد (۲).

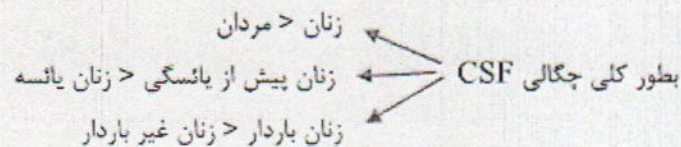
✓ **Dose Selection:** انتخاب دوز مناسب وابسته به عواملی چون، وضعیت بدنی بیمار پس از تزریق، نوع بلوک مورد نظر، سرعت تزریق و مدت زمان پیش‌بینی‌شده‌ی عمل جراحی است (۲). باید از پایین‌ترین دوز مؤثر و دوزهای تدریجی در صورت امکان استفاده شود، تکرار تزریق ممکن است منجر به تجمع بوپیواکائین و متابولیت‌های آن گردد (۴).

❖ بطور کلی در بزرگسالان تزریق ۱،۵ تا ۴ سی سی بوپیواکائین ۰،۵٪ هاپریاریک (۲۰-۷،۵ میلی گرم) بصورت نخاعی، پس از مشاهده مایع شفاف CSF در سرنگ، توصیه می‌شود. البته شرایط بیمار باید در انتخاب دوز سنجیده شود و از کمترین دوز مؤثر برای انجام پروسیجر استفاده گردد (۳). در بیماران سالمند و زنان در مراحل پایانی بارداری، خطر بروز بلوک نخاعی بالا یا کامل (Total Spinal Block) افزایش می‌یابد. بنابراین ضروری است، دوز دارو در این گروه از بیماران به طور قابل توجهی کاهش یابد.

✓ **CSF characteristics and spinal anesthesia:** چگالی CSF می‌تواند بین افراد مختلف و حتی در یک فرد بسته به جنسیت، وضعیت یائسگی و وضعیت بارداری متفاوت باشد. این موضوع ممکن است بر باریسیتی نسبی داروهای بی حس‌کننده موضعی تأثیرگذار باشد.

❖ جنسیت می‌تواند بصورت ثانویه با چندین مکانیسم بر میزان سطح بلوک تأثیرگذار باشد. چگالی CSF در مردان بالاتر است که این موضوع می‌تواند باریسیتی داروی بی‌حسی را کاهش داده و احتمال گسترش Cephalad را محدود

کند. در وضعیت Lateral، عرض شانه‌های مردان نسبت به لگن بیشتر است که باعث می‌شود بدن آنها در این حالت کمی متمایل به بالا باشد درحالی‌که در زنان بدن به سمت پایین متمایل می‌شود.



باتوجه به تفاوت‌های گفته شده، برخی شواهد عینی نشان می‌دهند که گسترش داروی بی‌حسی در مردان کمتر از زنان می‌باشد.

❖ گسترش داروی بی‌حسی موضعی در دوران بارداری افزایش می‌یابد. این افزایش تحت تأثیر تغییرات Lumbar lordosis، حجم و چگالی CSF می‌باشد. بارداری دوقلویی درمقایسه با بارداری تک قلو و فشار داخل شکمی نیز از عوامل دیگری هستند که می‌توانند بر میزان گسترش داروی بی‌حسی مؤثر باشند.

❖ سن بالا با افزایش ارتفاع بلوک همراه است. در بیماران مسن، حجم CSF کاهش می‌یابد، در حالی‌که گراویتی (Gravity) آن افزایش می‌یابد. علاوه بر این، ریشه‌های عصبی در افراد مسن حساسیت بیشتری نسبت به داروهای بی‌حسی موضعی نشان دهند.

✓ **Anatomical Abnormalities:** گسترش داخل نخاعی داروی بی‌حسی موضعی، تابعی از برهم‌کنش میان ویژگی‌های فیزیکی محلول، نیروی جاذبه و ساختار کانال مهره‌ای است. وجود ناهنجاری‌های آناتومیک می‌تواند این فرآیند را مختل کند؛ این ناهنجاری‌ها ممکن است واضح (overt) یا پنهان (covert) باشند. از جمله ناهنجاری‌های آشکار می‌توان به کیفوز (kyphosis) و اسکولیوز (scoliosis) اشاره کرد که ممکن است با ایجاد تغییر در جریان یا جهت حرکت محلول، بر گسترش بلوک تأثیر بگذارند. معاینه فیزیکی بیمار می‌تواند احتمال بروز این مشکلات را مشخص کند، اما پیش‌بینی اینکه تأثیر این ناهنجاری‌ها منجر به گسترش بیش‌ازحد یا ناکافی دارو شود ممکن نیست. (هرچند در اسکولیوز، اگر بیمار به حالت Supine قرار گیرد، تأثیر چندانی بر گسترش داروی بی‌حسی مشاهده نمی‌شود). همچنین، تنگی کانال نخاعی (spinal stenosis) یا سایر ضایعات پاتولوژیک مانند پیامدهای شیمی‌درمانی داخل نخاعی، ممکن است باعث محدودیت در گسترش یا کاهش اثربخشی بلوک شوند. جراحی‌های قبلی در کانال مهره‌ای نیز می‌توانند با ایجاد چسبندگی‌های داخل نخاعی در این فرآیند اختلال ایجاد کنند. مطالعات سیستماتیک تأیید کردند که حجم CSF کمتری از مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار بر تفاوت فردی در میزان گسترش بلوک نخاعی است. به‌علاوه همبستگی معکوسی بین حجم CSF کمتری و حداکثر سطح بلوک حسی حاصل‌شده با بوپیواکائین هاپرباریک، در وضعیت نشسته و خوابیده مشاهده شده است (۲).

✓ **Ineffective drug action:** این امکان وجود دارد که محلول تزریق شده در واقع به اعصاب هدف برسد، اما غیر فعال یا بی اثر باشد؛ بطور مثال در بیماران با سابقه نیش عقرب نسبت به بی‌حس‌کننده‌ها مقاومت وجود دارد (۲).

۲- موارد منع مصرف بوپیواکائین در تزریق اسپینال:

- ✓ سابقه حساسیت شناخته شده به بوپیواکائین یا سایر داروهای بی‌حسی موضعی از نوع آمیدی
- ✓ سابقه حساسیت به هر یک از اجزای فرمولاسیون دارو
- ✓ التهاب یا عفونت فعال در محل تزریق
- ✓ بیماران با فشار خون ریوی بالا
- ✓ سابقه شوک شدید یا بلوک کامل قلبی (چرا که این وضعیت ممکن است باعث تشدید اثرات قلبی-عروقی دارو شده و جان بیمار را به خطر اندازد) (۴).

۳- عوارض جانبی شناخته شده:

عوارض بوپیواکائین ۵٪ مشابه سایر بی‌حس‌کننده‌های موضعی طولانی‌اثر که به صورت نخاعی تجویز می‌شوند، می‌باشد. جدول زیر مربوط به عوارض داروی بوپیواکائین با طبقه‌بندی شیوع بروز، با استناد به FDA و EMA می‌باشد (۷). همانطوری که مشاهده می‌شود فرآورده‌های حاوی بوپیواکائین با بروز نادر ایست قلبی، ایست تنفسی و مرگ و بروز شایع افت فشار خون و برادیکاردی همراه بوده‌اند. بنابراین پس از تزریق محلول‌های تزریقی بوپیواکائین هیدروکلراید باید علائم حیاتی قلبی عروقی و تنفسی (کفایت تهویه) و وضعیت هوشیاری بیمار تحت نظارت دقیق و دائمی قرار گیرد. همچنین مصرف آن در بیماران مبتلا به مشکلات قلبی از جمله افت فشار و بلوک قلبی و بیماران دچار نارسایی یا اختلال عملکرد کبدی با احتیاط انجام شود (۴).

- ❖ باید در نظر داشت اثرات سمی بی‌حس‌کننده‌های موضعی در هنگام مصرف همزمان با هم، افزایشی است.
- ❖ با توجه به عوارض جانبی شایع این دارو، کادر درمان در هنگام استفاده از این دارو باید دانش و مهارت کافی برای مدیریت عوارض جانبی مهم از جمله افت فشار خون (خصوصاً در عمل سزارین)، برادی کاردی، شوک آنافیلاکسی و سمیت سیستمیک بی‌حس‌کننده‌های موضعی (LAST) را داشته باشند.

Table of Adverse Drug Reactions

Frequency Classification	System Organ Class	Adverse Drug Reaction
Very Common ($> 1/10$)	Cardiac disorders	Hypotension, bradycardia
	Gastrointestinal disorders	Nausea
Common ($> 1/100 < 1/10$)	Nervous system disorders	Postdural puncture headache
	Gastrointestinal disorders	Vomiting
	Renal and urinary disorder	Urinary retention, urinary incontinence
Uncommon ($> 1/1,000 < 1/100$)	Nervous system disorders	Paraesthesia, paresis, dysaesthesia
	Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	Muscle weakness, back pain
Rare ($< 1/1,000$)	Cardiac disorders	Cardiac arrest
	Immune system disorders	Allergic reactions, anaphylactic shock
	Nervous system disorders	Total spinal block (unintentional), paraplegia, paralysis, neuropathy, arachnoiditis
	Respiratory disorders	Respiratory depression

۴- شرایط نگهداری دارو:

نگرانی‌هایی در ارتباط با بایرداری بی‌حس‌کننده‌های موضعی در شرایط نگهداری با دمای بالاتر از دمای توصیه شده وجود دارد. به همین دلیل، شرکت‌های تولیدکننده معمولاً توصیه می‌کنند این فرآورده‌ها در محدوده دمایی ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد (دمای اتاق کنترل شده) نگهداری شوند. در ضمن، لازم است از تجویز داخل نخاعی بی‌حس‌کننده‌هایی که در دمای پایین نگهداری شده‌اند و پیش از تزریق زمان کافی برای رسیدن به دمای محیط نداشته‌اند، خودداری شود. چرا که تزریق دارو با دمای پایین‌تر ممکن است الگوی پخش آن در CSF را تغییر داده و موجب کاهش اثربخشی یا بلوک نامطلوب عصبی گردد (۶).

منابع:

1. Wasan EK, Sacevich C, El-Aneed A, Mohammed M, Syeda J, Neville E, Orlowski T, Campbell D, Gamble J. Investigation into spinal anesthetic failure with hyperbaric bupivacaine: the role of cold exposure on bupivacaine degradation. *Can J Anaesth*. 2019 Jul;66(7):803-812. English. doi: 10.1007/s12630-019-01343-6. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30877585.
2. Fettes PD, Jansson JR, Wildsmith JA. Failed spinal anaesthesia: mechanisms, management, and prevention. *Br J Anaesth*. 2009 Jun;102(6):739-48. doi: 10.1093/bja/aep096. Epub 2009 May 6. PMID: 19420004.
3. Aspen Pharma. Marcain Spinal (bupivacaine hydrochloride) Data Sheet [product information].
4. www.uptodate.com- Bupivacaine- UpToDate. Accessed: 2025-05-05
5. Jacob AR, Paul J, Rajan S, Ravindran GC, Kumar L. Effect of Injection Speed of Heavy Bupivacaine in Spinal Anesthesia on Quality of Block and Hemodynamic Changes. *Anesth Essays Res*. 2021 Oct-Dec;15(4):348-351. doi: 10.4103/aer.aer_1_22. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35422549; PMCID: PMC9004274.
6. Zhao YP, Zhang XF, Qian J, Xiao F, Chen XZ. Randomized Double-Blind Study of the Effect of Injectate Temperature on Intrathecal Bupivacaine Dose Requirement in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesth Analg*. 2025 Feb 1;140(2):437-443. doi: 10.1213/ANE.0000000000007095. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38870069; PMCID: PMC11687941.
7. FDA – EMA Bupivacaine approved ADRs