

افدرین درد ناشی از تزریق داخل وریدی پروپوفول را کاهش می‌دهد

دکتر ابراهیم حسنی^۱، دکتر رحمان عباسی‌وش^۲، دکتر میرموسی آقداشی^۳، دکتر محمد شیروانی^۴

نویسنده‌ی مسئول: ارومیه، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، بخش اتاق‌های عمل جراحی rabbasivash@gmail.com

دریافت: ۹۰/۱۰/۱۰ پذیرش: ۹۰/۱۲/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: امروزه پروپوفول رایج‌ترین داروی بیهوشی داخل وریدی مورد استفاده می‌باشد. یکی از عوارض جانبی این دارو درد هنگام تزریق می‌باشد. روش‌های مختلفی نظیر لیدوکائین، سرد کردن یا گرم و رقیق کردن پروپوفول برای کاهش این عارضه به کار رفته است. اما هرکدام از این روش‌ها در مواردی با شکست مواجه می‌شوند. ما این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دوسوکور را با هدف بررسی اثر افدرین در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول طراحی نمودیم.

روش بررسی: پنجاه بیمار ۲۰ تا ۶۰ ساله با وضعیت فیزیکی ASA کلاس I و II به طور تصادفی در دو گروه مساوی مطالعه و شاهد وارد این مطالعه‌ی تجربی شدند. علائم حیاتی همه بیماران ثبت شد. تحت شرایط یکسان، بدون تجویز پره مدیکاسیون، ۳۰ ثانیه قبل از القای بیهوشی در گروه مطالعه ۷۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم افدرین و در گروه شاهد نرمال سالین و با حجم مساوی تزریق شد. سپس ۲۰ درصد دوز القای بیهوشی پروپوفول به همه بیماران تزریق و شدت درد ناشی از تزریق بر اساس *Verbal Rating Scale (VRS)* (یا درجه‌بندی ۰ تا ۳) و *Face Pain Scale (FPS)* (یا درجه‌بندی ۱ تا ۶) اندازه‌گیری و ثبت گردید. سپس بقیه‌ی دوز پروپوفول و آتراکوریوم تزریق شد.

یافته‌ها: بیماران دو گروه از لحاظ سن، جنس، وضعیت فیزیکی ASA و علائم حیاتی پایه مشابه بودند ($P > 0.05$). آنالیز یافته‌ها میانگین درجه‌ی شدت درد را بر اساس VRS در گروه مطالعه 0.48 ± 0.51 و در گروه شاهد 1.08 ± 0.759 نشان داد ($P = 0.002$). همچنین میانگین درجه‌ی شدت درد بر اساس FPS در گروه مطالعه 1.48 ± 0.586 و در گروه شاهد 2.04 ± 0.841 بود ($P = 0.009$).

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه و سایر مطالعات، به نظر می‌رسد که تجویز افدرین قبل از پروپوفول، یکی از روش‌های مناسب برای کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول می‌باشد.

واژگان کلیدی: افدرین، پروپوفول، درد تزریق

مقدمه

هنگام تزریق و افت فشار خون است (۱). میزان بروز درد بین ۴۰ تا ۸۶ درصد می‌باشد (۲). روش‌های مختلفی نظیر

امروزه پروپوفول رایج‌ترین داروی بیهوشی داخل وریدی مورد استفاده می‌باشد. از جمله عوارض جانبی این دارو درد

۱- متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و فلوشیپ بیهوشی قلب، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۲- متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۳- متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و فلوشیپ درد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۴- متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، بیمارستان جماران تهران

تجویز لیدوکائین، سرد کردن یا گرم کردن و رقیق کردن محلول پروپوفول، تجویز پروپوفول از طریق یک ورید بزرگ، تجویز اندانسترون، متوکلوپرامید، کلونیدین، کتامین، مخدرها، تیوپنتال سدیم و پماد نیتروگلیسیرین برای کاهش این عارضه به کار رفته است (۶-۲). اما هرکدام از این روش‌ها در مواردی با شکست مواجه می‌شوند. در طی سالیان متمادی افدرین به منظور مقابله با افت فشارخون و برادیکاردی در حین بیهوشی اسپاینال و اپیدورال به کار رفته است (۲). افدرین موجب افزایش فشار خون شده، همچنین دارای اثر اینوتروپ مثبت می‌باشد. با توجه به اثرات تحریک بتا-۱ آدرنژیکی، افدرین داروی مناسبی برای درمان افت متوسط فشارخون به ویژه در صورت همراهی با برادیکاردی می‌باشد. افدرین همچنین دارای اثرات تحریک بتا-۲ آدرنژیکی است و به همین دلیل این دارو به صورت خوراکی به عنوان یک برونکودیلاتور تجویز می‌گردد (۷). به نظر می‌رسد افدرین علاوه بر جلوگیری از کاهش فشار خون ناشی از تزریق پروپوفول، می‌تواند باعث کاهش درد تزریق پروپوفول نیز گردد (۸). با توجه به موارد ذکر شده در صورتی که افدرین بتواند درد ناشی از تزریق پروپوفول را کاهش دهد با توجه به اثر مناسب آن در پیشگیری از تغییرات همودینامیک ناشی از پروپوفول در مقایسه با سایر داروهای که به منظور کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول به کار رفته‌اند، داروی بسیار مناسبی برای این منظور خواهد بود و با همین انگیزه این مطالعه طراحی و انجام شد.

روش بررسی

پس از تایید طرح در کمیته پژوهشی و کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه پنجاه بیمار ۶۰-۲۰ ساله با وضعیت فیزیکی ASA تیپ I و II کاندید عمل جراحی انتخابی پس از اخذ رضایت به طور تصادفی در دو گروه مساوی مطالعه و شاهد وارد این مطالعه‌ی تجربی شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود بیماری فشار خون بالای کنترل نشده، آنژین صدری ناپایدار، اعتیاد به مواد مخدر، سابقه‌ی مصرف داروهای مهارکننده‌ی مونوآمین اکسیداز، حاملگی، آلرژی و سابقه‌ی دریافت داروی آرام بخش یا ضد درد قبل از انتقال به اتاق عمل بود. پس از استقرار بر روی تخت عمل علائم حیاتی پایه همه بیماران ثبت شد. برای تمامی بیماران از طریق وریدهای پشت دست کانول وریدی شماره‌ی ۲۰ تعبیه شده، تحت شرایط یکسان، بدون تجویز پره مدیکاسیون، ۳۰ ثانیه قبل از القای بیهوشی در سرنگ‌های مشابه، در گروه مطالعه، افدرین ۷۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم و در گروه شاهد سالیان نرمال، با حجم مساوی تزریق شد. قبل از تزریق ماده‌ی مورد آزمون، با یک کاف فشار سنج به مدت ۳۰ ثانیه از تخلیه‌ی وریدی اندام مورد نظر جلوگیری به عمل آمد. سپس ۲۰ درصد دوز القای بیهوشی پروپوفول (Fresenius, Kabi, Austria) (۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به همه بیماران تزریق و شدت درد تزریق توسط یک فرد ثابت که از نوع داروی تزریق شده اطلاعی نداشت بر اساس Verbal Rating Scale (VRS) با درجه‌بندی ۰ تا ۳ (صفر=عدم وجود درد، ۱=درد یا سوزش خفیف، ۲=درد متوسط و ۳=درد شدید) و Face Pain Scale (FPS) با درجه‌بندی ۱ تا ۶ (۱=عدم وجود درد، ۲=درد خفیف، ۳=Discomforting، ۴=Distressing، ۵=Intense و ۶=Excruciating) اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس بقیه‌ی دوز پروپوفول (۱/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و آتراکوریوم با دوز ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، جهت تسهیل لوله‌گذاری داخل تراشه به همه بیماران تزریق شد. بیهوشی با استفاده از پروپوفول با دوز ۱۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در دقیقه و دوزهای تکراری فتانیل و مخلوط اکسیژن و N2O ادامه یافت. فشار خون بیماران با استفاده از دستگاه پایش غیرتهاجمی فشار خون با فواصل ۳ دقیقه‌ای اندازه‌گیری و

VRS در گروه مطالعه $0/48 \pm 0/51$ و در گروه شاهد $1/08 \pm 0/759$ نشان داد ($P=0/002$). همچنین میانگین درجه‌ی شدت درد بر اساس FPS در گروه مطالعه $1/48 \pm 0/586$ و در گروه شاهد $2/04 \pm 0/841$ بود ($P=0/009$) در هر دو مورد اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود. با آنالیز تغییرات علائم حیاتی بیماران دو گروه مشاهده گردید که میانگین دامنه‌ی تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد ضربان قلب در بیماران گروه مطالعه کمتر از بیماران گروه شاهد بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بودند ($P<0/05$) (جدول ۲).

ثبت گردید. همچنین تعداد ضربان قلب بیماران به صورت مداوم پایش شده و در زمان‌های ۱، ۳ و ۵ دقیقه پس از القای بیهوشی ثبت شد. در نهایت یافته‌های به دست آمده تحت آنالیز آماری با Student's t-test و Chi-Square Test قرار گرفت.

یافته‌ها

بیماران دو گروه از لحاظ سن، جنس، وضعیت فیزیکی ASA و علائم حیاتی پایه مشابه بودند ($P>0/05$) (جدول ۱). آنالیز یافته‌ها میانگین درجه‌ی شدت درد را بر اساس

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین سنی، توزیع جنسی، وزن، وضعیت فیزیکی و علائم حیاتی پایه‌ی بیماران در بین دو گروه

| | علائم حیاتی پایه * | | وضعیت فیزیکی ASA ** | | وزن * (کیلو گرم) | جنس ** (نفر) | | سن * (سال) | |
|-------------|--------------------------|---------------------------|---------------------|----------|------------------|--------------|-----|------------|--|
| | سیستولیک (میلی متر جیوه) | دیاستولیک (میلی متر جیوه) | I (نفر) | II (نفر) | | زن | مرد | | |
| گروه شاهد | ۱۳۴/۷۲ | ۷۹/۰۸ | ۱۷ | ۸ | ۷۰/۵۶ | ۱۱ | ۱۴ | ۳۴/۶۴ | |
| گروه مطالعه | ۱۲۹/۴۰ | ۷۲/۹۲ | ۱۹ | ۶ | ۶۸/۲۴ | ۱۶ | ۹ | ۳۵/۳۳ | |

*. $P>0.05$: Student T- test

** $. P>0.05$: χ^2 test

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین شدت درد، تغییرات فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و تعداد ضربان قلب در بین بیماران دو گروه

| P value* | گروه شاهد | گروه مطالعه | |
|----------|--------------------|-------------------|--|
| ۰/۰۰۲ | $1/08 \pm 0/76$ | $0/48 \pm 0/51$ | میانگین و انحراف معیار شدت درد بر اساس VRS |
| ۰/۰۰۹ | $2/04 \pm 0/84$ | $1/48 \pm 0/59$ | میانگین و انحراف معیار شدت درد بر اساس FPS |
| ۰/۰۰۱ | $-26/69 \pm 6/75$ | $-7/12 \pm 7/65$ | میانگین و انحراف معیار تغییرات فشار خون سیستولیک (درصد) |
| ۰/۰۰۱ | $-16/88 \pm 9/52$ | $-3/75 \pm 10/43$ | میانگین و انحراف معیار تغییرات فشار خون دیاستولیک (درصد) |
| ۰/۰۰۱ | $+16/65 \pm 17/35$ | $+0/44 \pm 13/55$ | میانگین و انحراف معیار تغییرات تعداد ضربان قلب (درصد) |

*. آزمون مورد استفاده: Student T test

بحث

نامطلوبی داشته باشد، شدت و شیوع درد ناشی از تزریق آن را کاهش می‌دهد. همچنین افدرین از افت فشار خون ناشی از

این مطالعه نشان داد که تزریق داخل وریدی افدرین قبل از تزریق پروپوفول، بدون آن که عوارض همودینامیک

تزریق پروپوفول نیز جلوگیری می‌کند. در برخی مطالعات شیوع درد ناشی از تزریق پروپوفول در بالغین بین ۲۸ تا ۹۱ درصد و اختصاصاً بین ۴۰ تا ۸۶ درصد در وریدهای دست در حین اینداکشن بیهوشی گزارش شده است (۲). ترکیب افدرین و پروپوفول از نظر شیمیایی سازگار و پایدار بوده، موجب ثبات فشار خون و برون‌ده قلبی بدون ایجاد تاکی‌کاردی یا سایر عوارض جانبی می‌گردد (۹). از سال‌ها قبل مطالعات متعددی جهت بررسی اثرات روش‌های مختلف در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول صورت گرفته است. رایج‌ترین دارویی که به منظور پیشگیری از درد ناشی از تزریق پروپوفول به کار می‌رود، لیدوکائین است. با این حال در ۳۲ تا ۴۸ درصد از بیمارانی که لیدوکائین دریافت می‌کنند، درد بعد از تزریق پروپوفول همچنان دیده می‌شود (۱۰ و ۶). مطالعاتی نیز در مورد بررسی اثر تزریق داخل وریدی افدرین در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول انجام شده است. چونگ و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که تزریق داخل وریدی افدرین قبل از تزریق پروپوفول جهت اینداکشن بیهوشی نه تنها درد ناشی از تزریق پروپوفول را کاهش می‌دهد، بلکه از افت فشار خون ناشی از پروپوفول نیز جلوگیری می‌کند. آن‌ها همچنین اعلام کردند که هیچ‌گونه عارضه‌ی جانبی قلبی عروقی ناشی از تزریق افدرین از قبیل افزایش شدید فشارخون، تاکی‌کاردی و آریتمی در این مطالعه مشاهده نشده است (۲). نتایج مطالعه‌ی فوق مشابه یافته‌های پژوهش حاضر می‌باشد. آگارول و همکارانش نیز در مطالعه‌ی اثرات افدرین و لیدوکائین را در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول مقایسه نموده، اعلام کردند که در مطالعه‌ی آن‌ها تزریق داخل وریدی لیدوکائین موجب کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول شده اما تزریق افدرین تاثیری در این مورد نداشته است. در مطالعه‌ی مذکور محققین از دوز کمتر افدرین ۳۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم استفاده نموده‌اند. به نظر می‌رسد احتمالاً به همین دلیل است که افدرین نه تنها در کاهش درد ناشی از

تزریق پروپوفول موثر نبوده، بلکه حتی قادر به جلوگیری از کاهش فشار خون به دنبال تزریق پروپوفول نیز نشده است (۱۱). از سوی دیگر از کوکاک و همکارانش با وجود این که در مطالعه‌ی خود از افدرین با دوز مشابهی مطالعه ما ۷۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم استفاده کرده‌اند، ولی آن‌ها نیز نتوانسته‌اند اثر افدرین در کاهش درد تزریق پروپوفول را نشان دهند (۱۲). این محققین در مطالعه‌ی خود اثرات افدرین و کتامین را در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول بررسی کرده، اعلام نمودند که اگر چه کتامین با دوز پایین شدت درد ناشی از تزریق پروپوفول را کاهش می‌دهد، ولی هیچ یک از دو داروی افدرین و کتامین تاثیری در کاهش شیوع درد ناشی از پروپوفول ندارند. البته این نویسندگان نیز اشاره کرده‌اند که تزریق افدرین و کتامین با دوز کم می‌تواند از کاهش فشار خون به دنبال القای بیهوشی با پروپوفول جلوگیری کند. نتایج مطالعه‌ی ما با یافته‌های دو مطالعه‌ی اخیر تفاوت داشته، اما با نتایج حاصل از مطالعه‌ی چونگ و همکارانش مشابه می‌باشد. ما در این مطالعه از دوز پایین افدرین ۷۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم و در افراد فاقد بیماری قلبی عروقی استفاده نموده، عوارض جانبی همودینامیک واضحی مشاهده نکردیم. اما استفاده از دوزهای بالاتر و همچنین استفاده از این دارو برای کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

نتیجه گیری

اگرچه تاکنون روش‌های مختلفی جهت کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول در القای بیهوشی مورد بررسی و استفاده قرار گرفته است اما هریک از این روش‌ها با درجاتی از شکست مواجه بوده‌اند. با توجه به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر و مطالعات مشابه به نظر می‌رسد که تزریق افدرین با دوز کم نیز می‌تواند به عنوان یکی از روش‌های مناسب برای کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول مورد استفاده قرار گیرد. مزیت

دانشگاه علوم پزشکی ارومیه و کلیه‌ی دستیاران بیهوشی و همکاران اتاق‌های عمل مرکز آموزشی درمانی امام خمینی کمال تشکر را داریم.

قابل توجه دیگر استفاده از افدرین اثر آن در جلوگیری از کاهش فشار خون ناشی از تزریق پروپوفول می‌باشد.

تقدیر و تشکر

از حمایت‌های بی‌دریغ معاونت محترم پژوهشی

References

- 1- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. Intravenous Anesthetics, in Miller`s Anesthesia Philadelphia: ELSEVIER; 2010.
- 2- Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg.* 2002; 95: 1293-6.
- 3- Ishiyama T, Kashimoto S, Oguchi T, Furuya A, Fukushima H, Kumazawa T. Clonidine-ephedrine combination reduces pain on injection of propofol and blunts hemodynamic stress responses during the induction sequence. *J Clin Anesth.* 2006; 18: 211-5.
- 4- Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia.* 1988; 43: 492-4.
- 5- Saadawy I, Ertok E, Boker A. Painless injection of propofol: pretreatment with ketamine vs thiopental, meperidine, and lidocaine. *Middle East J Anesthesiol.* 2007; 19: 631-44.
- 6- O'Hara JR Jr, Sprung J, Laseter JT. et al. Effects of topical nitroglycerin and intravenous lidocaine on propofol-induced pain on injection. *Anesth Analg.* 1997; 84: 865-9.
- 7- Glick DB. The Autonomic Nervous System, in Miller`s Anesthesia Philadelphia: ELSEVIER; 2010.
- 8- Austin JD, Parke TJ. Admixture of ephedrine to offset side effects of propofol: a randomized, controlled trial. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 44-9.
- 9- Gamlin F, Vucevic M, Winslow L, Berridge J. The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia.* 1996; 51: 488-91.
- 10- King SY, Davis FM, Wells JE, Murchison DJ, Pryor PJ. Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. *Anesth Analg.* 1992; 74: 246-9.
- 11- Agarwal A, Dhiraaj S, Raza M, et al. Pain during injection of propofol: the effect of prior administration of ephedrine. *Anaesth Intensive Care.* 2004; 32: 657-60.
- 12- Ozkoçak I, Altunkaya H, Ozer Y, Ayoğlu H, Demirel CB, Çiçek E. Comparison of ephedrine and ketamine in prevention of injection pain and hypotension due to propofol induction. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22: 44-8.

Ephedrine Reduces the Pain from Propofol Injection

Hassani E¹, Abbasivash R¹, Aghdashi MM¹, Shirvani M²

¹Dept. of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Dept. of Anesthesiology, Arefian Hospital, Urmia, Iran

Corresponding Author: Abbasivash R, Dept. of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

E-mail: rabbasivash@gmail.com

Received: 31 Dec 2011 **Accepted:** 17 Mar 2012

Background and Objectives: Propofol is the most frequently used intravenous anesthetic today. One of its side effects is the pain on injection. Various methods such as adding lidocaine, cooling or warming and dilution of the propofol solution have been used for reducing the pain. However, each of these methods comes with a degree of failure. We designed this double-blinded randomized clinical trial to evaluate the effects of ephedrine of the injection pain caused by propofol.

Materials and Methods: Fifty patients, between 20-60 years old and in the ASA physical status I and II, were enrolled in this experimental study and randomly divided into two equal groups. The basal vital signs for all patients were recorded, and 30 seconds prior to the induction of anesthesia, either 70µg/kg of ephedrine (study group) or an equal volume of normal saline (control group) was administered without premedication. Then, 20% of propofol was administered to each patient, and the pain intensity was measured and recorded by both the Verbal Rating Scale (VRS; grading 0-3) and Face Pain Scale (FPS; grading 1-6). The remaining dose of propofol and atracurium were administered.

Results: Patients of two groups were similar with respect to age, sex, ASA status, and basal vital signs ($P>0.05$). The mean degrees of pain severity, in the study and control group were 0.48 ± 0.51 and 1.08 ± 0.759 by VRS ($P = 0.002$), and 1.48 ± 0.586 and 2.04 ± 0.841 by FPS ($P=0.009$), respectively.

Conclusion: Based on the results of the present study and other studies, it seems that administration of ephedrine prior to propofol is a suitable method for reduction of pain from propofol injection.

Keywords: *Ephedrine, Propofol, Pain of injection*