

بررسی مقایسه ای پیش داروی وریدی سولفات منیزیم، کتامین و لیدوکائین بر کاهش درد حین تزریق پروپوفول

عظیم هنرمند (M.D.)*

محمدرضا صفوی (M.D.)*

چکیده

سابقه و هدف: تزریق پروپوفول توام با درد و کاهش فشار خون است. سولفات منیزیم و کتامین هر دو اثرات آنتاگونیستی بر روی گیرنده ان-متیل-دی-آسپاراتات ($N\text{-methyl-d-aspartate-receptor}=\text{NMDA}$) دارند و باعث بی‌دردی می‌شوند. هدف از این مطالعه، مقایسه اثرات بی‌دردی کتامین، لیدوکائین و منیزیم، حین تزریق پروپوفول می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ۲۰۰ بیمار با کلاس یک و دو انجمن بی‌هوشی امریکا ($\text{ASA}=\text{American Social Anesthesia}$) که جهت انجام عمل جراحی چشمی (انحراف چشم) به صورت انتخابی (Elective) نامزد شده بودند، به طور تصادفی به چهار گروه پنجاه نفری تقسیم شدند. بیماران در گروه "م" $2/48$ میلی مول منیزیم وریدی، در گروه "ک" 10 میلی گرم کتامین وریدی، در گروه "ل" 30 میلی گرم لیدوکائین یک درصد به صورت وریدی و در گروه "س" نرمال سالین دریافت کردند. همه داروهای مورد استفاده 5 سی سی بود و 30 ثانیه بعد، پروپوفول یک درصد به میزان 5 سی سی تزریق شد. جهت ارزیابی شدت درد در زمان استفاده از بیش دارو حین تزریق پروپوفول از یک مقیاس چهارگانه به صورت: بدون درد (میزان صفر)، درد خفیف (میزان یک)، درد متوسط (میزان دو) و درد شدید (میزان سه) استفاده شد.

یافته‌ها: 88 درصد بیماران در گروه شاهد (دارو نما یا نرمال سالین) در مقایسه با 34 درصد در گروه سولفات منیزیم، 38 درصد در گروه کتامین و 18 درصد در گروه لیدوکائین، درد حین تزریق پروپوفول داشتند ($P<0/01$). در مقایسه با گروه سالین بروز درد خفیف، متوسط و شدید در گروه "ک"، "ل" و "م" کاهش معنی داری داشت ($P<0/05$).

استنتاج: تزریق وریدی پیش داروی سولفات منیزیم، لیدوکائین و کتامین تاثیر تقریباً یکسانی در کاهش درد حین تزریق پروپوفول دارد.

واژه های کلیدی: پروپوفول، سولفات منیزیم، کتامین، لیدوکائین، درد حین تزریق

مقدمه

فشار است (۳). از بین ۳۳ عارضه تزریق این دارو، درد هفتمین مشکل بالینی است (۴). روش‌های زیر جهت کاهش درد حین تزریق دارو به کار می‌رود: تزریق

کاربرد پروپوفول در بی‌هوشی عمومی به دلیل القاء آرام، بهبودی (Recovery) سریع و گسترده آن است (۲،۱). عارضه اصلی تزریق پروپوفول، درد حین تزریق و افت

* مؤلف مسئول: اصفهان- بلوار صفه، مرکز پزشکی الزهرا

E-mail: Safavi@med.mui.ac.ir

* متخصص بیهوشی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ تصویب: ۸۶/۸/۲

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۳/۵

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۲/۵

آهسته دارو (۵)، گرم و سرد کردن دارو (۶)، رقیق سازی دارو (۷)، استفاده از محلول های خاص (۹، ۸)، استفاده توام دارو. یکی از راه های کنترل درد حین تزریق پروپوفول، استفاده از لیدوکائین وریدی است. مکانیسم دقیق تاثیر لیدوکائین بر درد حین تزریق پروپوفول کاملاً مشخص نشده است، ولی به نظر می رسد این دارو از طریق تاثیر بر روی غشاء سلول های تحریک پذیر باعث مهار برگشت پذیر مسیر درد از راه اعصاب محیطی می گردد (۱۰). پیکارد و ترامر (Picard and Tramer) (۲۰۰۰) طی بررسی ۵۶ مطالعه در یک متا آنالیز روی ۶۲۶۴ بیمار روش های پیش گیری از درد حین تزریق پروپوفول را بررسی و تاکید بر استفاده از لیدوکائین کردند (۱۱). اما میزان نارسایی این روش ۳۲-۴۷ درصد بود (۱۲، ۱۳). با توجه به نارسایی لیدوکائین در کنترل درد حین تزریق پروپوفول، استفاده از روش های دیگر الزامی می باشد. افت فشارخون با تزریق پروپوفول معمولاً در افراد سالم از لحاظ بالینی مهم نیست، ولی در افراد ناخوش و حالات بحرانی، جدی ترین عارضه بوده و شاید انتخاب خوبی در این گروه نباشد (۱۴). کتامین اثرات بی دردی داشته و در بالغین، بروز درد حین تزریق پروپوفول را کاهش می دهد. به علاوه این دارو با تحریک اعصاب سمپاتیك پایداری فشارخون را تسهیل می کند (۱۴ تا ۱۶). منیزیم وریدی اثرات بی دردی حین و پس از عمل جراحی دارد (۲۰-۱۷). منیزیم با اثرات آنتاگونیستی روی گیرنده ان- متیل- دی- آسپاراتات بی دردی می دهد (۲۱). تنها در یک مطالعه (۲۲) اثرات پیش گیری کننده ضد دردی حین تزریق پروپوفول با سولفات منیزیم بررسی شده است. وجود اثرات بی دردی سولفات منیزیم و کتامین با اثرات غیر رقابتی آنتاگونیستی روی گیرنده ان- متیل- دی- آسپاراتات نیز بیان گردید. درست است که در اکثر موارد از لیدوکائین جهت کنترل درد حین تزریق پروپوفول استفاده می شود، ولی با

توجه به متا آنالیز انجام شده این روش در همه موارد جوابگو نمی باشد. از طرف دیگر کتامین می تواند مانع از افت فشارخون حین تزریق پروپوفول گردد که در جای خود ارزشمند است. منیزیم هم در موارد خاص مثل کمبود منیزیم خصوصاً در بخش مراقبت های ویژه، حساسیت به داروهای دیگر، آریتمی، مرحله پیش از مسمومیت حاملگی (Preeclampsia)، و موارد دیگر کاربرد آن، قابل استفاده می باشد که کاربرد آن را از نظر اخلاقی توجیه می نماید. از طرف دیگر میزان موثر بودن استفاده از سولفات منیزیم یا کتامین در مقایسه با لیدوکائین که معمولاً بیش تر از بقیه داروها مورد استفاده قرار می گیرد، مشخص نمی باشد. بنابراین با توجه به اثرات مفید بالینی استفاده از سولفات منیزیم و تاثیر بی دردی آن که از نظر مکانیسم مشابه کتامین می باشد و با توجه به این که تاکنون مطالعه ای که تاثیر بی دردی این دو دارو بر درد هنگام تزریق پروپوفول را بررسی کند، وجود نداشته است، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثرات بی دردی مقدار کم سولفات منیزیم وریدی قبل از انفوزیون پروپوفول با مقدار کم کتامین، لیدوکائین و دارونما در پیش گیری از درد حین القاء بی هوشی با پروپوفول طراحی شد.

مواد و روش ها

این مطالعه دو سو بی خبر- تصادفی و از نوع کارآزمایی بالینی (Clinical trial) است. ۲۰۰ بیمار با کلاس یک و دو انجمن بی هوشی امریکا با محدوده سنی ۱۸-۸۶ سال نامزد عمل جراحی انتخابی (Elective) چشمی (انحراف چشم) شدند. جهت تصادفی کردن مطالعه از جدول اعداد اتفاقی استفاده گردید. بدین شکل به هر بیمار توسط فردی که اطلاعی از محتوای مطالعه نداشت، رمزی اختصاص داده شد. مطالعه پس از تصویب در کمیته اخلاقی و پژوهشی دانشگاه و کسب

رضایت کتبی از بیماران شروع شد. شرایط خروج از مطالعه عبارتند از: بیماری‌های عصبی-عضلانی، اشکال در ارتباط برقرار کردن بیمار با پزشک، بیماری‌های قلبی، سابقه تشنج، اختلالات متابولیک و غددی، اختلالات شدید عصبی و روانی، کلاس سه و چهار انجمن بی‌هوشی امریکا، پذیرش اورژانسی، وجود وریدهای پشت دستی نازک، حاملگی، شیردهی، اختلالات کبدی-لوزالمعده ای و کلیوی، ترومبوفلیت، سابقه‌ای از درد مزمن با مصرف آرام بخش‌ها و ضد دردها، دریافت داروهای ضد درد در ۲۴ ساعت قبل از عمل، حساسیت به پروپوفول، القاء سریع بی‌هوشی. داروها در سرنگ‌های مشخصی با رمزهای خاص بدون اطلاع کارکنان و پزشک از نوع دارو تهیه شد. بیمار سابقه‌ای از مصرف پیش‌داروی بی‌هوشی نداشت. پایش‌های قبل از القاء بی‌هوشی شامل نوار قلب، فشار خون غیر تهاجمی و بررسی میزان اشباع اکسیژن خون محیطی (Pulse Oximetry) بود. ابتدا از طریق ورید بازویی یک دست با آنژیوکت شماره ۱۸ حدود ۲۵۰ سی سی سرم رینگر لاکتات قبل از القاء بی‌هوشی تزریق شد. تزریق پیش‌دارو از این ورید انجام شد. به دلیل احتمال وجود تداخل تزریق پیش‌دارو با پروپوفول، تزریق این دارو از طریق آنژیوکت مشابه دیگر از طرف مقابل صورت گرفت. فشار خون، ضربان قلب، میزان اشباع اکسیژن قبل از تزریق پروپوفول و ۱، ۲، ۳ دقیقه پس از القاء بی‌هوشی ثبت گردید. بیماران به طور تصادفی در یکی از چهار گروه توسط اعداد تصادفی قرار گرفتند. بیماران در گروه سولفات منیزیم حدود ۲/۴۸ میلی مول (۲ سی سی) در ۵ سی سی نرمال سالین رقیق شده، در

گروه کتامین ۱۰ میلی گرم در ۵ سی سی نرمال سالین رقیق شده، در گروه لیدوکائین یک درصد حدود ۳ سی سی (۳۰ میلی گرم) در ۲ سی سی نرمال سالین رقیق شده و در گروه دارونما ۵ سی سی نرمال سالین به عنوان پیش‌دارو قبل از تزریق پروپوفول دریافت کردند. این داروها بدون نام و در دمای ۲۳-۲۱ درجه سانتی‌گراد تهیه و به‌طور تصادفی به دست متخصص بی‌هوشی بدون اطلاع از نوع آن جهت تزریق داده شد. قبل از القاء بی‌هوشی برای بیمار توضیح داده شد که داروی تزریقی حین القاء بی‌هوشی ممکن است باعث ایجاد درد در بازو گردد. حدود ۳۰ ثانیه پس از تزریق پیش‌دارو، ۵ سی سی پروپوفول یک درصد با سرعت ۰/۵ سی سی در ثانیه انفوزیون شد. به دلیل این‌که اوج اثر کتامین و منیزیم، فوری و در حدود ۳۰ ثانیه می‌باشد، تزریق پروپوفول ۳۰ ثانیه بعد از تزریق پیش‌دارو صورت گرفت. ادامه القای بی‌هوشی با پروپوفول به میزان کلی ۲ میلی گرم/کیلوگرم وریدی در سنین ۶۹-۱۸ سال و ۱/۵ میلی گرم/کیلوگرم وریدی در سنین بالای ۷۰ سال انجام شد. سپس تکمیل بی‌هوشی با تزریق مقدار یکسان شل‌کننده‌های عضلانی و مخدر پس از بی‌هوشی کامل انجام گرفت. حفظ بی‌هوشی با نیتروس اکسید (۵۰ درصد) و اکسیژن (۵۰ درصد) توام با ایزوفلوران ۱-۱/۲۵ درصد صورت گرفت. هر گونه تحریک و واکنش حاد حین تزریق پروپوفول به صورت اورژانسی (افت فشار، تهوع و استفراغ و گر گرفتگی) ثبت شد. به علاوه هر گونه شکایت درد حین تزریق پروپوفول نیز توسط میزان آمبش (Ambesh) بیان شد (۲۲) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: طبقه بندی شدت درد بر اساس میزان آمبش (Ambesh Score)

میزان درد	شدت درد	پاسخ
صفر	بی درد	عدم پاسخ به سؤالات
یک	خفیف	درد در پاسخ به سؤالات تنها بدون هیچ نشانه رفتاری
دو	متوسط	درد در پاسخ به سؤالات توام با نشانه های رفتاری یا وجود درد خودبخودی بدون سؤال از بیمار
سه	شدید	درد با پاسخ صوتی شدید یا پاسخ به درد بصورت اخم در صورت، عقب کشیدن بازو یا اشک ریزش

اگر هیچ گونه شکایتی از درد خودبه خودی وجود نداشت، ۱۵ ثانیه پس از تزریق پروپوفول از بیمار در مورد درد سؤال می شد. شدت درد حین تزریق از طریق مقیاس چهارگانه Ambesh ثبت گردید (۲۳). در این مقیاس با استفاده از یک پرسشنامه، از بیمار راجع به راحتی تزریق با بهره گیری از پاسخ های شفاهی و رفتاری مثل اخم کردن صورت، کشیدن دست و یا اشک ریزش سؤال می شود. همچنین از بیمار در مورد درد مکرر تا کاهش سطح هوشیاری سؤال شد. در صورت وجود درد، توسط متخصص بی هوشی دیگری با توجه به جدول شماره ۱ (میزان درد آمبش) شدت درد ثبت گردید. وجود یا عدم وجود قرمزی، کهیر در بازو نیز ثبت شد. ضربان قلب، فشار خون متوسط شریانی، درصد اشباع اکسیژن خون شریانی نیز درست قبل از مشاهده حنجره (Laryngcopy)، ۱، ۳، ۵ دقیقه پس از لوله گذاری تراشه ثبت گردید. بروز اسپاسم حنجره در گروه های مورد مطالعه نیز بررسی گردید. طی ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی، بیمار از لحاظ درد محل تزریق، ادم، حساسیت توسط متخصص بی هوشی دیگری که اطلاع از نوع پیش دارو نداشت، بررسی شد. بر اساس مطالعات قبلی بروز درد حین تزریق پروپوفول در پشت دست حداکثر ۹۰ درصد بود. کاهش ۴۰ درصد در این بروز (از ۹۰ به ۵۰ درصد) با استفاده از مصرف قبلی کتامین به عنوان پیش دارو از لحاظ بالینی معنی دار در نظر گرفته شد. بر اساس قدرت مطالعه در حد ۸۰ درصد و ضریب خطا ۵ درصد، حجم نمونه در هر گروه ۵۰ عدد محاسبه شد. بنابراین حجم کل نمونه در این مطالعه ۲۰۰ نفر محاسبه گردید. پردازش آماری توسط برنامه SPSS شماره ۱۱/۵ انجام شد. جهت مقایسه شدت درد از آزمون من ویتنی (Mann Whintey-U test) استفاده گردید. داده های جمعیت شناختی با استفاده از آزمون ANOVA جهت متغیرهای کمی یا آزمون مربع

اگر هیچ گونه شکایتی از درد خودبه خودی وجود نداشت، ۱۵ ثانیه پس از تزریق پروپوفول از بیمار در مورد درد سؤال می شد. شدت درد حین تزریق از طریق مقیاس چهارگانه Ambesh ثبت گردید (۲۳). در این مقیاس با استفاده از یک پرسشنامه، از بیمار راجع به راحتی تزریق با بهره گیری از پاسخ های شفاهی و رفتاری مثل اخم کردن صورت، کشیدن دست و یا اشک ریزش سؤال می شود. همچنین از بیمار در مورد درد مکرر تا کاهش سطح هوشیاری سؤال شد. در صورت وجود درد، توسط متخصص بی هوشی دیگری با توجه به جدول شماره ۱ (میزان درد آمبش) شدت درد ثبت گردید. وجود یا عدم وجود قرمزی، کهیر در بازو نیز ثبت شد. ضربان قلب، فشار خون متوسط شریانی، درصد اشباع اکسیژن خون شریانی نیز درست قبل از مشاهده حنجره (Laryngcopy)، ۱، ۳، ۵ دقیقه پس از لوله گذاری تراشه ثبت گردید. بروز اسپاسم حنجره در گروه های مورد مطالعه نیز بررسی گردید. طی ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی، بیمار از لحاظ درد محل تزریق، ادم، حساسیت توسط متخصص بی هوشی دیگری که اطلاع از نوع پیش دارو نداشت، بررسی شد. بر اساس مطالعات قبلی بروز درد حین تزریق پروپوفول در پشت دست حداکثر ۹۰ درصد بود. کاهش ۴۰ درصد در این بروز (از ۹۰ به ۵۰ درصد) با استفاده از مصرف قبلی کتامین به عنوان پیش دارو از لحاظ بالینی معنی دار در نظر گرفته شد. بر اساس قدرت مطالعه در حد ۸۰ درصد و ضریب خطا ۵ درصد، حجم نمونه در هر گروه ۵۰ عدد محاسبه شد. بنابراین حجم کل نمونه در این مطالعه ۲۰۰ نفر محاسبه گردید. پردازش آماری توسط برنامه SPSS شماره ۱۱/۵ انجام شد. جهت مقایسه شدت درد از آزمون من ویتنی (Mann Whintey-U test) استفاده گردید. داده های جمعیت شناختی با استفاده از آزمون ANOVA جهت متغیرهای کمی یا آزمون مربع

یافته ها

داده های جمعیت شناختی در جدول شماره ۲ تفاوت معنی داری را بین گروه ها نشان نداد. بروز کلی درد حین تزریق پروپوفول در چهار گروه طی جدول شماره ۳ بیان شد. درد حین تزریق در گروه شاهد یا دارونما (۸۸ درصد) در مقایسه با گروه های لیدوکائین (۱۸ درصد) کتامین (۲۸ درصد) و سولفات منیزیم (۳۴ درصد) تفاوت معنی داری نشان داد ($P < 0.01$). بروز درد خفیف، متوسط و شدید در گروه های کتامین، لیدوکائین و سولفات منیزیم در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی دار کم تر بود ($P < 0.05$). با استفاده از آزمون من ویتنی، تاثیر بی دردی کتامین، لیدوکائین و سولفات منیزیم وریدی به عنوان پیش دارو قبل از تزریق پروپوفول تقریباً یکسان بود ($P > 0.05$). تفاوت معنی داری بین ضربان قلب، فشار خون متوسط شریانی، اشباع خون شریانی در زمان های مختلف بین این سه گروه وجود نداشت (جدول شماره ۴). هیپوتانسیون به صورت افت فشار خون سیستولی بیش از ۲۰ درصد حد پایه تعریف شد که در ۶۱ درصد موارد گروه کتامین در مقایسه با ۶۳ درصد گروه سولفات منیزیم، ۶۲ درصد گروه لیدوکائین و ۶۳ درصد گروه دارونما رخ داد ($P > 0.05$). هیچ کدام از بیماران ضربان قلب کم تر از ۵۰ در دقیقه یا اشباع خون شریانی کم تر از ۹۰ درصد یا اسپاسم حنجره را تجربه نکردند. هیچ واکنش اورژانسی حاد به صورت توهم، درک غلط از یک محرک (Illusion)، یا تاخیر در بهبودی در هر گروه رخ نداد. هفت بیمار از درد خفیف پس از تزریق

سولفات منیزیم شکایت داشتند که نیازی به درمان نداشته و ظرف چند ثانیه خودبه خود خوب شدند. هیچ بیماری در سه گروه دیگر تجربه ای از درد یا ناراحتی حین تزریق پیش دارو نداشت. هیچ عارضه ای به صورت درد (جدول شماره ۵)، ادم، قرمزی، وکهر طی ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی در محل تزریق دیده نشد.

جدول شماره ۲: خصوصیات دموگرافیک بیماران (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد یا تعداد)

متغیر	گروه کتامین $n=50$	گروه لیدوکائین $n=50$	گروه سولفات منیزیم $n=50$	گروه دارونما $n=50$	عدد پی (P)
سن (سال)	$24/6 \pm 3/1$	$25/5 \pm 3$	$25/5 \pm 3/1$	$24/3 \pm 2/9$	۰/۲۳۰
جنس (نسبت مرد به زن)	۳۲/۱۸	۲۳/۲۷	۲۸/۲۲	۳۱/۱۹	۰/۲۶۲
کلاس T-اس (نسبت یک به دو)	۴۷/۳	۴۴/۶	۴۷/۳	۴۵/۵	۰/۶۲۹
وزن (کیلوگرم)	$65/1 \pm 3/1$	$65/8 \pm 2/8$	$66/2 \pm 3$	$64/4 \pm 2/7$	۰/۱۶۸
قد (سانتیمتر)	$164 \pm 3/3$	$165 \pm 3/4$	$164 \pm 3/2$	$166 \pm 3/1$	۰/۲۹۳

تفاوت معنی داری بین داده های دموگرافیکی وجود نداشت. ($P>0/05$)

جدول شماره ۳: بروز درد حین تزریق پروپوفول در چهار گروه

متغیر	گروه کتامین $n=50$	گروه لیدوکائین $n=50$	گروه سولفات منیزیم $n=50$	گروه دارونما $n=50$	ارزش عدد پی (P)
تعداد بیماران با درد (درصد)	۱۴ (۲۸٪)	۹ (۱۸٪)	۱۷ (۳۴٪)	۴۴ (۸۸٪)	۰/۰۰۰
میزان شدت درد (درصد)					
الف- بدون درد	۳۶ (۷۲٪)	۴۱ (۸۲٪)	۳۳ (۶۶٪)	۶ (۱۲٪)	۰/۰۱۴
ب- درد خفیف	۱۰ (۲۰٪)	۶ (۱۲٪)	۱۲ (۲۴٪)	۳۵ (۷۰٪)	۰/۰۲۶
ج- درد متوسط	۳ (۶٪)	۲ (۴٪)	۳ (۶٪)	۵ (۱۰٪)	۰/۰۴۸
د- درد شدید	۱ (۲٪)	۱ (۲٪)	۲ (۴٪)	۴ (۸٪)	۰/۰۴۵

داده ها به صورت تعداد (درصد) بیان شده است. تفاوت معنی داری بین شدت درد در چهار گروه وجود داشت. ($P<0/05$)

جدول شماره ۴: مقایسه میانگین های فشار خون متوسط شریانی، ضربان قلب و اشباع خون شریانی در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	قبل از تزریق پروپوفول	۱ دقیقه بعد از تزریق پروپوفول	۲ دقیقه بعد از تزریق پروپوفول	۳ دقیقه بعد از تزریق پروپوفول	قبل از تزریق پروپوفول	۱ دقیقه بعد از تزریق پروپوفول	۳ دقیقه بعد از تزریق پروپوفول	۵ دقیقه بعد از تزریق پروپوفول	ارزش عدد پی (P)
فشار متوسط شریانی گروه کتامین (میلی متر جیوه)	$69/9 \pm 3/47$	$72/42 \pm 3/20$	$75/14 \pm 4/94$	$77/24 \pm 4/94$	$77/10 \pm 4/91$	$81/28 \pm 6/54$	$77/46 \pm 6/63$	$75 \pm 5/82$	
فشار متوسط شریانی گروه لیدوکائین (میلی متر جیوه)	$69/76 \pm 3/01$	$72/12 \pm 8/09$	$76/88 \pm 10/93$	$77/50 \pm 14/09$	$76/56 \pm 14/14$	$80/76 \pm 15/08$	$76/80 \pm 15/52$	$75/34 \pm 15/47$	۰/۰۰۵
فشار متوسط شریانی گروه منیزیم (میلی متر جیوه)	$70/08 \pm 3/27$	$74/58 \pm 4/12$	$77/24 \pm 7/85$	$76/12 \pm 11/34$	$76/38 \pm 11/05$	$82/92 \pm 14/09$	$76/70 \pm 13/09$	$77/16 \pm 12/44$	
ضربان قلب در گروه کتامین (تعداد در دقیقه)	$64/3 \pm 2/81$	$66/98 \pm 2/36$	$69/90 \pm 2/83$	$71/86 \pm 3/92$	$73/50 \pm 4/01$	$84/20 \pm 4/75$	$76/20 \pm 4/75$	$73/74 \pm 4/11$	
ضربان قلب در گروه لیدوکائین (تعداد در دقیقه)	$65/20 \pm 4/05$	$76/84 \pm 6/35$	$71/60 \pm 9/41$	$75/24 \pm 12/34$	$75/66 \pm 12/67$	$81/42 \pm 17/25$	$75/42 \pm 17/25$	$75/32 \pm 14/57$	۰/۰۰۵
ضربان قلب در گروه منیزیم (تعداد در دقیقه)	$65/08 \pm 4/37$	$66/12 \pm 5/43$	$70 \pm 8/30$	$74 \pm 9/82$	$74/52 \pm 9/39$	$81/96 \pm 14/15$	$74/96 \pm 14/15$	$76/82 \pm 13/33$	
اشباع خون شریانی محیطی در گروه کتامین (درصد)	$99/94 \pm 0/23$	$99 \pm 0/75$	$98/18 \pm 1/22$	$98/56 \pm 1/59$	$99/92 \pm 1/17$	$99/12 \pm 0/68$	$99/42 \pm 0/49$	$99/38 \pm 0/49$	
اشباع خون شریانی محیطی در گروه لیدوکائین (درصد)	$99/84 \pm 0/37$	$98/98 \pm 0/86$	$98/60 \pm 1/26$	$98/32 \pm 1/59$	$99/60 \pm 0/57$	$99/24 \pm 0/71$	$99/42 \pm 0/57$	$99/38 \pm 0/60$	۰/۰۰۵
اشباع خون شریانی محیطی در گروه منیزیم (درصد)	$99/74 \pm 0/77$	$98/96 \pm 0/78$	$98/32 \pm 1/09$	$98/78 \pm 1/54$	$99/88 \pm 0/32$	$99/20 \pm 0/75$	$99/50 \pm 0/61$	$99/46 \pm 0/57$	

داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف از استاندارد بیان شد. تفاوت معنی داری بین گروه ها در زمان های مختلف وجود نداشت. ($P>0/05$)

جدول شماره ۵: توزیع فراوانی شدت درد ۲۴ ساعت بعد از عمل در چهار گروه

شدت درد در ۲۴ ساعت	گروه کتامین $n=50$	گروه منیزیم $n=50$	گروه لیدوکائین $n=50$	گروه پلاسبو $n=50$
بدون درد (۰)	۱۸	۱۷	۱۵	۱۹
درد خفیف (۱)	۳۲	۳۳	۳۵	۳۱
درد متوسط (۲)	۰	۰	۰	۰
درد شدید (۳)	۰	۰	۰	۰

داده ها به صورت تعداد بیان شده است. تفاوت معنی داری بین شدت درد در چهار گروه وجود ندارد. ($P>0.05$)

بحث

در مطالعه حاضر، بروز کلی درد حین تزریق پروپوفول در گروه شاهد (دارو نما یا نرمال سالین) ۸۸ درصد و در گروه سولفات منیزیم ۳۴ درصد، کتامین ۲۸ درصد و لیدوکائین ۱۸ درصد بود. تاثیر ضد درد سولفات منیزیم، کتامین و لیدوکائین به عنوان پیش دارو جهت جلوگیری از درد حین تزریق پروپوفول تقریباً یکسان بود. بر اساس گزارش ممیس (Memis) و همکارانش (۲۰۰۲) بروز درد با پیش داروی سولفات منیزیم حدود ۳۶ درصد بود (۲۲) که تقریباً مشابه مطالعه حاضر می باشد. لازم به تذکر است در هر دو مطالعه، تزریق پروپوفول از طریق ورید براکیال صورت گرفت. در اصل مطالعه ما، دومین مطالعه در راستای تایید تاثیر منیزیم بر درد حین تزریق پروپوفول می باشد.

بروز درد حین تزریق پروپوفول در وریدهای پشت دستی ۹۰-۴۵ درصد است (۲۴،۲۵). به دلیل وجود گروه فنول در پروپوفول تحریک پوستی- مخاطی و اینتیمای وریدی حین تزریق این دارو رخ می دهد (۲۳). به علاوه با فعال سازی سیستم کالیکرین-کینین و آزاد سازی برادی کینین، وریدها متسع و نفوذ پذیری آنها افزایش می یابد. در نتیجه تماس دارو با پایانه های آزاد درد افزایش یافته و درد حین تزریق رخ می دهد (۲۴،۲۶). جهت کاهش درد حین تزریق پروپوفول راه های زیر وجود دارد: تزریق از طریق وریدهای بزرگ (۲۶)، تزریق لیدوکائین، مخدر یا میدازولام قبل از تزریق پروپوفول (۲۴،۲۵،۲۹-۳۱)، استفاده از آنتاگونیست های ۵-هیدروکسی-تریپتامین-۳ قبل از

تزریق پروپوفول (۳۲). در مطالعات دیگر (۳۴،۳۳) بر روی بالغین مشخص شد، مقدار کم کتامین به طور معنی داری باعث کاهش درد حین تزریق پروپوفول می گردد. علت آن مربوط به اثرات محیطی داروست که باعث کاهش فعالیت مسیرهای آوران درد می گردد.

سولفات منیزیم یک مهار کننده فیزیولوژیکی کانال های کلسیمی است ولی با گیرنده های ان-متیل-دی-آسپاراتات نیز تداخل دارد. و جهت آزاد سازی ناقل های عصبی کلسیم لازم است. در نتیجه این یون در ایجاد درد محیطی و ایجاد التهاب نقش دارد. بنابراین بی دردی مهار کننده های کلسیم با واسطه افزایش آستانه گیرنده های درد محیطی است که حین تداخل با ورود کلسیم به داخل سلول ها ایجاد می شود (۲۲،۲۵،۳۵). دومین مکانیسم توجه کننده اثرات بی دردی سولفات منیزیم، تاثیر آنتاگونیستی روی گیرنده ان-متیل-دی-آسپاراتات است. تحریک این گیرنده باعث افزایش نفوذ پذیری غشاء به پتاسیم و کلسیم می گردد. سولفات منیزیم با مهار گیرنده فوق باعث مهار عبور جریان الکتریسته از غشاء می شود (۳۶). سومین مکانیسم توجه کننده اثرات بی دردی سولفات منیزیم اثرات اتساع عروقی سولفات منیزیم با واسطه آزاد سازی میانجی اندوتلیوم عروقی مشتق از اکسید نیترو ($\text{NO}=\text{Nitric Oxide}$) می باشد (۳۷،۳۸). اکسید نیترو حمایت کننده آندوتلیوم عروق در مقابل ایسکمی و اختلال عملکرد آندوتلیال، به واسطه خون رسانی مجدد است. این مکانیسم توجه کننده اثرات

تزریق پروپوفول گردد، استفاده از آن در افرادی که بدحال تر هستند و تزریق پروپوفول باعث کاهش فشار خون در آنها می گردد، توصیه می شود. از طرف دیگر با توجه به اثبات تاثیر منیزیم بر درد حین تزریق پروپوفول و عدم وجود عوارض جدی حین تزریق منیزیم، تزریق آن در مواردی مثل حساسیت به داروهای دیگر، کمبود منیزیم، و یا در بخش مراقبت های ویژه توصیه می شود. مقدار مناسب و زمان تزریق سولفات منیزیم یا کتامین به عنوان پیش دارو در پیش گیری از درد حین تزریق پروپوفول موضوعی است که باید در آینده بیش تر مطالعه شود.

بی دردی سولفات منیزیم در جلوگیری از درد حین تزریق پروپوفول می باشد.

از عوارض کتامین وریدی تهوع و اسپاسم حنجره است. هیچ تفاوتی بین چهارگروه فوق در بروز این عارضه وجود نداشت. مطالعه حاضر تاکید کرد، پیش درمانی با سولفات منیزیم ۲/۴۸ میلی مول، کتامین ۱۰ میلی گرم و لیدوکائین ۳۰ میلی گرم تاثیر تقریباً یکسانی در کاهش درد حین تزریق پروپوفول دارد. جدای از درد خفیفی که حین تزریق سولفات منیزیم رخ داد، سایر عوارض تزریقی با این دارو دیده نشد. با توجه به این که کتامین می تواند مانع از کاهش فشارخون حین

فهرست منابع

1. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043.
2. Kariman Majed M.H, Emadi S.A, Nasiri E, Farzin D. Comparison of the effects of different doses of ketamine propofol on haemodynamic changes of the patients during induction of anesthesia. *J Mazand Uni Med Sci* 2006; 16(54): 7-13.
3. Gupta S, Ravalia A, Jonnada HL. Pain on injection with propofol. *Anesthesia* 2001; 56: 1016.
4. Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg* 1999; 88: 1085-91.
5. Liljeroth E, Grauers A, Akesson J. Pain on injection of propofol with or without infusion of carrier fluid. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45: 839-41.
6. McCrirrick A, Hunter S. Pain on injection of propofol: The effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 1990; 45: 443-444.
7. Stokes DN, Robson N, Hutton P. Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae. *Brj Anaestk.* 1989; 62: 202-203.
8. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, Kellermann W, Babl J. Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent. *Anesthesia and Analgesia* 1996; 82: 472-4.

9. Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, O'Connor MF, Strohschneider U. Propofol in an emulsion of long-and medium-chain triglycerides: the effect on pain. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 93: 382-4.
10. Lai YY, Chang CL, Yeh FC. The site of action of lidocaine in intravenous regional anesthesia. *Ma Zui Xue Za Zhi* 1993; 31: 31-4.
11. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 963-969.
12. King SY, Davis FM, Wells JE. Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. *Anesth Analg* 1992; 74: 246-249.
13. O'Hara JR JR, Sprung J, Laseter JT. Effects of topical nitroglycerin and intravenous lidocaine on propofol induced pain on injection. *Anesth Analg* 1997; 84: 865-869.
14. Barbi E. Pretreatment with intravenous ketamine reduces propofol injection pain. *Paediatr Anaesth* 2003 Nov; 13(9):764-8.
15. Green SM, Denmark TK, Cline J. Ketamine sedation for pediatric gastroenterology procedures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 26-33.
16. Cote CJ. Sedation for the pediatric patient. A review. The *Ped Clin North Am* 1994; 41: 31-58; In: Wetzel RC, guest ed. *Pediatric Anesthesia*. Philadelphia: WB Saunders Company.
17. Begum R, Begum A, Bullough CH, Johanson RB. Reducing maternal mortality from eclampsia, using magnesium sulphate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 223-4.
18. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 340-7.
19. French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker (editorial). *Am Heart J* 1984; 108: 188-94.
20. Koinig H, Wallner T, Marhofer P. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998; 87: 206-10.
21. Ascher P, Nowak L. Electrophysiology studies of NMDA receptors. *Trends Neurosci* 1987; 10: 284-8.
22. Memis D, Turan A, Karamanlhoglu B, Sut N, Pamukcu Z. The use of magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol. *Anesth Analg* 2002; 95: 606-8.
23. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection. A randomized, controlled, double-blinded study. *Anesthesia and Analgesia* 1999; 89: 197-9.

24. Scott RP, Saunders DA, Normal J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988; 43: 492-4.
25. Cameron E, Johnston G, Crofts S, Morton NS. The minimum effective dose of lignocaine to prevent injection pain due to propofol in children. *Anaesthesia* 1992; 47: 604-6.
26. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
27. Seki S, Sekine R, Aketa K, et al. Induction of anesthesia with propofol injected through a central catheter. *Masui* 1999; 48: 62-6.
28. Johnson RA, Harper NJN, Chadwick S, Vohra A. Pain of injection of propofol: methods of alleviation. *Anaesthesia* 1990; 45: 439-42.
29. Safavi M.R, Honarmand A. The Effects of Sufentanil or Remifentanil Pretreatment on Propofol Injection Pain. *J Mazand Uni Med Sci* 2006; 17(59): 3.
30. Hillier SC. Monitored anesthesia care. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. Clinical anesthesia. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996: 1159-71.
31. Memis D, Turan A, Karamanlioğlu B. The prevention of pain of injection of propofol by tramadol or ondansetron. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 47-51.
32. Cox JA, Lysko PG, Henneberry RC. Excitatory amino acid neurotoxicity at the N-methyl-D-aspartate receptor in cultured neurons: role of the voltage-dependent magnesium block. *Brain Res* 1989; 499: 267-72.
33. Suzuki S, Masamune T, Nonaka A. Pre-treatment with ketamine reduces incidence and severity of pain on propofol injection. *Masui* 2002; 51: 140-143.
34. Tan CH, Onsiong MK, Kua SW. The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women. *Anaesthesia* 1998; 53: 302-305.
35. Wong CH, Dey P, Yarmush J, Wu W, Zbuzek UK. Nifedipine-induced analgesia after epidural injection in rats. *Anesth Analg* 1994; 79: 303-6.
36. Altura BT, Altura BM. Endothelium-dependent relaxation in coronary arteries requires magnesium ions. *Br J Pharmacol* 1987; 91: 449-51.
37. Katzung BG, Chatterjee K. Vasodilators and the treatment of angina pectoris. In: Katzung BG, ed. *Basic and clinical pharmacology*. Stanford, CA: Appleton and Lange, 1998: 181-304.
38. Klement W, Arndt JO. Pain on intravenous injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991; 66: 189-95.