

## بررسی اثرات ترکیب پروپوفل - کتامین و پروپوفل - فنتانیل در جراحی‌های سرپایی

دکتر لاله وثوقیان<sup>۱</sup>، دکتر مصطفی صادقی<sup>۲</sup>، دکتر علی موافق<sup>۳</sup>

### چکیده

پیش زمینه و هدف: تمایل روزافزون برای انجام اعمال جراحی به شیوه سرپایی، نیاز به ترکیبات وریدی کوتاه اثر با حداقل عوارض جانبی و هزینه مناسب را بیشتر کرده است. در این مطالعه از پروپوفل به عنوان داروی اصلی هوشبر و از دو داروی کتامین و فنتانیل جهت بی‌دردی در جراحی‌های سرپایی استفاده شده، اثرات بالینی این دو ترکیب با یکدیگر مقایسه شده‌اند.

مواد و روش: طی یک کارآزمایی بالینی، ۶۰ بیمار (ASA class I-II) که جهت انجام اعمال جراحی سرپایی به بیمارستان شریعتی تهران مراجعه کرده بودند، به‌طور اتفاقی در دو گروه ۳۰ نفره قرار گرفتند. بعد از پیش‌درمانی با میدازولام (۰/۰۲ mg/kg)، در گروه اول (F) ۱ μg/kg فنتانیل به‌صورت بولوس تزریق سپس ۱ mg/kg پروپوفل تزریق شد. در گروه دوم (k)، ۳ mg/kg کتامین (دوز آنالژژیک) به‌جای فنتانیل تزریق شد. بیهوشی تا انتهای عمل در هر دو گروه، توسط انفوزیون پروپوفل (۵۰ μg/kg/min) ادامه یافت.

نتایج: میزان بروز افت فشار خون (۳/۳٪ در برابر ۷۰٪)، برادی‌کاردی (۴/۳٪ در برابر ۴۳/۳٪) و متوسط مدت آپنه (۳۷/۷ ثانیه در برابر ۱۸۴/۵ ثانیه) در گروه پروپوفل - کتامین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه پروپوفل - فنتانیل بود. (P < ۰/۰۰۰۱). عوارض بعد از عمل (به‌جز نیست‌گموس در گروه k)، نیاز به تکرار داروی ضد درد و مدت زمان بهبودی در دو گروه تفاوتی نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد ترکیب پروپوفل - کتامین در مقایسه با پروپوفل - فنتانیل، «با پایداری همودینامیک قابل توجه، دپرسیون تنفسی کمتر و عوارض جانبی قابل قبول» برای اعمال جراحی سرپایی مناسب و زمانی‌که پایداری همودینامیک حین عمل اهمیت زیادی دارد، انتخاب اول باشد.

کل واژگان: پروپوفل، فنتانیل، کتامین، جراحی سرپایی

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم، شماره اول، ص ۱۸-۱۴، بهار ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه: تهران - بیمارستان دکتر شریعتی - گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران - دکتر لاله وثوقیان

- ۱- دستیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

رویکرد نوین برای اداره سرپایی بیماران جراحی و متعاقب آن نیاز به کاهش زمان بهبودی<sup>۱</sup>، هم‌چنین کاهش آلودگی محیط اطاق عمل با گازهای بیهوشی، نیازهای جدیدی را برای علم بیهوشی بوجود آورده است. به این منظور استفاده از ترکیبات وریدی مختلف شایع است. پروپوفول، هوشبری با شروع اثر سریع و مدت بهبودی کوتاه است که در بیهوشی سرپایی کاربرد فراوانی داشته، به علت فقدان اثر آنالژزیک، نیازمند همراهی یک داروی ضد درد است. استفاده از مخدر در ترکیب با پروپوفول ممکن است عوارض جانبی شدیدی هم‌چون تشدید ناپایداری همودینامیک ناشی از پروپوفول (افت فشار خون و برادی کاردی)، دپرسیون تنفسی و تهوع و استفراغ بعد از عمل ایجاد نماید (۱، ۲). به همین دلیل بسیاری سعی کرده‌اند تا در کنار پروپوفول داروی ضد درد دیگری را جایگزین مخدرها کنند. یکی از داروهایی که مطالعات زیادی بر روی آن انجام شده کتامین است. کتامین یک داروی هوشبر وریدی همراه با اثرات ضد درد، تحریک سیستم قلبی عروقی و حداقل سرکوب تنفسی است. بنابراین ممکن است همراهی کتامین با پروپوفول علاوه بر ایجاد بی‌دردی مانع، از برادی کاردی و کاهش فشار خون ناشی از پروپوفول شده یا شدت آن را کاهش دهد و در عین حال سرکوب تنفسی آن را تشدید نکند (۱). با این حال ممکن است تجویز همزمان کتامین با یک هوشبر وریدی دیگر سرکوب تنفسی و حتی آپنه ایجاد کرده و زمان بهبودی را طولانی نماید. از طرفی کتامین میزان بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل را بالا برده و در طی بهبودی عوارض سایکومیمتیک ایجاد می‌کند (۱). این عوارض بر کیفیت بیهوشی تأثیر منفی دارند. می‌توان فرض کرد که در این ترکیب اثر ضد تهوع و آرام‌بخش پروپوفول مانع این اثرات نامطلوب کتامین می‌شود. در مطالعات قبلی، برخی از این عوارض در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفته‌اند. در اغلب مطالعات انجام شده، در مقایسه با ترکیب پروپوفول - فنتانیل یا پروپوفول تنها، استفاده از ترکیب پروپوفول - کتامین پایداری همودینامیک بهتری ایجاد کرده است (۲، ۳، ۴، ۵).

در رابطه با مدت بهبودی اتفاق نظر کمتری وجود دارد. هر چند که در مطالعه از تکین<sup>۲</sup> و همکاران؛ کتامین زمان بهبودی پروپوفول را طولانی کرد (۲)، ولی مطالعات دیگر عکس این مطلب را نشان داده‌اند (۶، ۵). در مورد عوارض بعد از عمل شامل تهوع و استفراغ و عوارض سایکومیمتیک ناشی از کتامین نیز ابهاماتی وجود دارد. در حالی که راویندا و همکاران (۵) و فرید برگ (۷) گزارش کرده‌اند که اضافه کردن کتامین به پروپوفول میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل افزایش نمی‌دهند (ایجاد تهوع و استفراغ بعد از عمل عارضه شناخته شده کتامین است) (۱). در بسیاری از این مطالعات عوارض سایکومیمتیک کتامین در ترکیب با پروپوفول اندک و یا قابل تحمل گزارش شده است (۴، ۸، ۹، ۱۰).

همانطور که ملاحظه شد در بسیاری از موارد مطالعات انجام شده نتایجی متضاد دارند. هم‌چنین در اغلب این بررسی‌ها، تنها بخشی از عوارض مورد توجه قرار گرفته‌اند، و یا مقایسه مستقیمی بین ترکیب کتامین - پروپوفول با مخدر - پروپوفول انجام نشده است. بنابراین برای قضاوت بهتر، نیازمند یک مطالعه جامع، آینده‌نگر و از نوع کار آزمایشی بالینی بین دو ترکیب فوق هستیم. با طرح این تحقیق و بررسی عوارض این دو ترکیب در سه بخش همودینامیک، تنفسی و بعد از عمل و هم‌چنین مدت بهبودی تلاش کردیم بسیاری از این ابهامات را رفع کرده و با قاطعیت بیشتری به این سؤال پاسخ دهیم: آیا اضافه کردن کتامین به جای مخدر در ترکیب با پروپوفول میزان بروز عوارض را کاهش می‌دهد و وضعیت بهتری برای بیهوشی سرپایی فراهم می‌آورد یا خیر؟

## مواد و روش

الگوی مطالعه ما کارآزمایی بالینی کوریکسویه (Single Blind Clinical Trial) می‌باشد. ۶۰ نفر از بیماران ۲۰ تا ۶۰ ساله بیمارستان دکتر علی شریعتی تهران که از اواخر بهار تا اواخر

1- Recovery Period

2- Ozetekin

قلب، به تمامی بیماران  $0.2 \text{ mg/kg}$  میدازولام وریدی و بعد از آن  $1 \text{ mg/kg}$  پروپوفل تجویز و سپس انفوزیون  $50 \mu\text{g/kg/min}$  پروپوفل آغاز می‌شد. در گروه فنتانیل ۱ دقیقه بعد از تجویز میدازولام و ۲ دقیقه قبل از تزریق پروپوفل،  $1 \mu\text{g/kg}$  فنتانیل تجویز می‌شد. در گروه کتامین  $0.3 \text{ mg/kg}$  کتامین تزریق می‌شد. در هر دو گروه در صورت بروز علائم درد در حین عمل (شامل تکیکاردی، تعریق و حرکت بدن) نصف دوز اولیه داروی آنالژزیک تجویز می‌شد. پس از تجویز داروها، در صورت بروز آپنه یا دپرسیون تنفسی (تعداد تنفس کمتر از ۸ در دقیقه یا درصد اشباع اکسیژن خون شریانی کمتر از ۹۰ درصد) حمایت تنفسی توسط ماسک و اکسیژن صورت می‌گرفت. در سایر موارد اکسیژن کمکی توسط ماسک به میزان ۶ لیتر در دقیقه برای بیمار گذاشته می‌شد. مدت زمان آپنه (در صورت بروز) و علائم حیاتی در حین عمل ثبت شده سپس در انتهای عمل انفوزیون پروپوفل قطع و مدت بهبودی اندازه‌گیری و بیمار به ریکاوری منتقل می‌شد. در آنجا عوارضی هم‌چون تهوع و استفراغ و نیستاگموس کنترل و در فرم اطلاعات بیمار ثبت می‌شدند. اطلاعات جمع‌آوری شده با آزمون‌های ت - استیودنت، آزمون دقیق فیشر، کای‌دو و من-ویتنی تجزیه و تحلیل آماری شدند.

### نتایج

نتایج مطالعه در جدول‌های ۱، ۲ و ۳ منعکس شده‌اند:

زمستان ۱۳۸۰ تحت عمل جراحی سرپای قرار می‌گرفتند؛ در کلاس I و ASA II قرار داشتند را به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری تحت عنوان گروه‌های پروپوفل - کتامین و پروپوفل - فنتانیل مطالعه کردیم. اعمال جراحی سرپایی شامل اعمال کوچکی می‌شد که در آنها لاپاراتومی، توراکوتومی و کرانیوتومی انجام نشده و بیمار تا حداکثر ۱۲ ساعت پس از عمل می‌توانست از بیمارستان مرخص شود. خانم‌های باردار، مبتلایان به هر گونه بیماری قلبی عروقی، ریوی، کبدی یا مغزی، افراد با سابقه دردهای مزمن، مشکلات روانی و یا اعتیاد در مطالعه وارد نمی‌شدند.

متغیرهای اندازه‌گیری شده عبارتند از:

۱- افت فشار خون: کاهش بیش از ۲۰٪ فشار خون سیستولیک در طی عمل (اندازه‌گیری از طریق غیر تهاجمی).

۲- کاهش ضربان قلب: افت ضربان قلب به کمتر از ۶۰ ضربه در دقیقه (ثبت دائم از طریق پالس اکسی متر)

۳- مدت آپنه: بر حسب ثانیه

۴- تهوع و استفراغ: احساس یا خروج ناگهانی محتویات معده

۵- اختلالات و عوارض پسیکومیمتیک: شامل رویای بد، توهم، هذیان و نیستاگموس

۶- مدت بهبودی: فاصله زمانی بین قطع تجویز انفوزیون پروپوفل تا باز کردن چشم با تحریک صوتی (برحسب دقیقه).

بعد از ثبت علائم حیاتی بیمار شامل فشار خون سیستولیک و ضربان

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی نسبی و مطلق عوارض همودینامیک حین عمل و نیاز به تکرار داروی ضد درد در دو گروه

مورد مطالعه که در سال ۱۳۸۰ در بیمارستان شریعتی مورد جراحی سرپایی قرار گرفتند.

متغیر	برادی کاردی	هیپوتانسیون	تکیکاردی	نیاز به دوز مجدد ضد درد
گروه دارویی				
پروپوفل - کتامین	۱*(۳/۳)٪	۱*(۳/۳)٪	۳(۱۰)٪	۱۲(۴۰)٪
پروپوفل - فنتانیل	۱۲(۴۳/۴)٪	۲۱*(۷۰)٪	۲(۶/۷)٪	۱۰(۳۳/۳)٪

\*  $p < 0.0001$

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار مدت زمان آپنه و مدت بهبودی در دو گروه مورد مطالعه که در سال ۱۳۸۰ در بیمارستان شریعتی مورد جراحی سرپایی قرار گرفتند.

متغیر / گروه دارویی	مدت زمان آپنه (ثانیه) $X \pm S$	مدت بهبودی (ثانیه) $X \pm S$
پروپوفول - کتامین	$23/6 \pm 37/7$ *	$196 \pm 360$
پروپوفول - فنتانیل	$1/99 \pm 5/184$	$210 \pm 460$

$p < 0.0001$ \*

جدول شماره ۳: فراوانی نسبی و مطلق عوارض بعد از عمل دو گروه مورد مطالعه بیمارانی که در سال ۱۳۸۰ در بیمارستان شریعتی مورد جراحی سرپایی قرار گرفتند.

متغیر / گروه دارویی	نیستاگموس	رویای بد	عوارض سایکومیمتیک	تهوع و استفراغ
پروپوفول - کتامین	$15(50\%)$ *	$3(3\%)$	$1(3\%)$	$1(3\%)$
پروپوفول - فنتانیل	$1(3\%)$	$0(0\%)$	$0(0\%)$	$2(7\%)$

$p < 0.0001$ \*

## بحث

پروپوفول تنها شاهد سرکوب تنفسی مربوط به داروی دوم هستیم. این امر در بررسی فریزل و همکاران<sup>۱</sup> نیز تأیید شده است (۳). هر چند میزان نیاز به دوز مجدد ضددرد در گروه کتامین اندکی بیشتر است، این اختلاف از نظر آماری بدون معنی است و این امر نشانگر مؤثر بودن کتامین به عنوان یک داروی ضد درد است. در بررسی عوارض بعد از عمل به جز نیستاگموس که مشکل جدی برای بیمار ایجاد نمی‌کند بروز سایر عوارض در دو گروه ناچیز و یکسان است. نکته جالب این که تهوع و استفراغ بعد از عمل در گروه کتامین اندک است (۴). احتمالاً علت آن اثرات ضد تهوع و استفراغ پروپوفول است. در نهایت مدت زمان بهبودی در گروه اختلافی ندارد. در حقیقت کتامین مدت زمان بهبودی را افزایش چشمگیری نبخشیده که این امر بر خلاف گزارش هرناندز<sup>۲</sup> است، احتمالاً علت طولانی

توزیع فراوانی جنس، متوسط سن و طول مدت عمل در این بررسی در دو گروه یکسان بود. در این مطالعه نشان داده شد که تغییرات همودینامیک ناشی از پروپوفول (کاهش فشار خون و برادی کاردی) در ترکیب با کتامین به مراتب کمتر از ترکیب با فنتانیل است (جدول ۱). در حقیقت اثرات سمپاتومیتیک کتامین و تاثیر مرکزی آن سبب افزایش ضربان قلب و فشار خون و برون ده قلب می‌شود که در ترکیب با پروپوفول این امر مانع بروز شدید خصوصیات واگوتونیک و سمپاتولیتیک پروپوفول می‌گردد. این امر در مطالعات قبلی نیز نشان داده شده‌اند (۲، ۳، ۴، ۵، ۷). میزان بروز تاکیکاردی که احتمالاً ناشی از درد حین عمل است در دو گروه اندک و یکسان بود. متوسط مدت آپنه در گروه پروپوفول - کتامین تقریباً ۵ برابر کمتر از ترکیب پروپوفول - فنتانیل است (جدول شماره ۲) از آن‌جا که فنتانیل خود یک سرکوبگر تنفسی است، سرکوب تنفسی ناشی از پروپوفول را تشدید می‌کند. اما با توجه به این که اثر سرکوب تنفسی کتامین خصوصاً در دوزهای پائین حداقل است، احتمالاً در ترکیب با

1- Frizelle and et al

2- Hernandez

خواهد داشت (به استثنای بیشتر بودن میزان بروز نیستاگموس در گروه پروپوفول -کتامین)، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت ترکیب پروپوفول -کتامین، «خصوصاً زمانی که نیازمند حداقل سرکوب تنفسی هستیم»، پروتکل مناسبی برای اعمال جراحی سرپایی است. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای مشابه با دوزهای بالا ترکتامین انجام شود.

شدن زمان بهبودی در مطالعه مذکور زیادتر بودن دوز کتامین تجویزی است.

با مرور داده‌های فوق مشخص می‌شود که در صورت استفاده از دوزهای اندک کتامین در ترکیب با پروپوفول و حذف فنتانیل، بیمار وضعیت همودینامیک پایدارتر، مدت زمان آپنه کمتر، وضعیت بی‌دردی، مدت بهبودی و عوارض بعد از عمل مشابه

## References

- 1- Reves JG, Glass PS: "Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics" in: Ronald D. Miller, Anesthesia, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone Inc, 2000: 228-257.
- 2- Frizelle MP, Duranteau J, Samii K: A comparison of propofol with a propofol-ketamine combination for sedation during spinal Anesthesia. *Anesth Analg*, 1997, 84(6): 1318-1322.
- 3- Oztekin S, Erhan E; Mert S; Cartug A: the analgesic role of ketamine in TIVA With propofol. *Turk Anesthesiol*, 1999, 25(1):34-37.
- 4- Hernandez C, et al: Comparative study of 3 techniques for TIVA: Midazolam-ketamin, propofol -ketamine and propofol-fentanyl. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 1999, 46 (4): 154-8.
- 5- Parsad RV, Payne FB: ketamine & propofol in combination for sedation during laparoscopic tubal ligation. *Anesthetist*, 1991, 199-204.
- 6- Frey k, Sukhani R: Propofol versus propofol - ketamine sedation for retro bulbar nerve block: comparison of sedation quality; intra-cular pressure change and recovery profiles. *Anesth Analg*, 1999, 84(2): 3/7-21.
- 7- Friedberg BL: Clonidine premedication decrease propofol consumption during bispectral index monitored propofol-ketamine -technique for office based surgery. *Dermatol surg*, 2000, 26(9): 846-852.
- 8- Friedberg BL: Presurfacing with propofol -ketamine Technique: room air spontaneous Ventilation. *Dermatol surg*, 1999, 25(7): 569-72.
- 9- Douglas R, Trocinsk R: Propofol plus Ketamine offers adequate Pedirtric sedation, minimal side effect. *DoctorGuides*; 1999, 13(2): 146-147.
- 10- Mortero G, et al: The effects of small dose Ketamin on propofol Sedation: Respiration; Postopetative mood; Perception; Cognition; and Pain. *Anesth Analg*, 2001, 2: 146S-4.