

بررسی مقایسه‌ای تغییرات همودینامیک در القای بیهوشی با کتامین و مخلوط کتامین و پروپوفول

دکتر رحمان عباسی‌وش^۱، دکتر فرهاد حشمتی^۲، دکتر محمد باقر زینالی^۳، دکتر حمید نوروزی نیا^۴،
دکتر علیرضا حسین زاده^۵

چکیده

پیش زمینه و هدف: هدف از این مطالعه کاستن تغییرات همودینامیک ایجاد شده در القای بیهوشی عمومی با استفاده از تزریق توأم دو داروی هوشبر وریدی کتامین و پروپوفول می‌باشد. مواد و روش: در این مطالعه، ۶۰ بیمار ۴۰-۲۰ ساله در ۲ گروه ۳۰ نفری شاهد و مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. در شرایط یکسان، ابتدا فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب بیماران پیش از تزریق هرگونه دارویی اندازه‌گیری شد (معیارهای پایه). در گروه شاهد برای القای بیهوشی از ۲ mg/kg کتامین وریدی و در گروه مطالعه، کتامین و پروپوفول هر کدام ۱ mg/kg استفاده شد. سپس معیارهای همودینامیک فوق در زمان‌های ۱ دقیقه بعد از القای بیهوشی، ۱، ۳، ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری داخل تراشه اندازه‌گیری شد. تغییرات حاصل در معیارهای اندازه‌گیری شده نسبت به حد پایه، به صورت درصد به دست آمده و سپس آنالیز گردید.

یافته‌ها: در تمام موارد (به استثنای تغییرات مربوط به تعداد ضربان قلب)، تغییرات معیارهای قلبی عروقی ایجاد شده در گروه مطالعه در محدوده کمتر از ۲۰٪ و به شکل کاهش و در گروه شاهد در محدوده بیشتر از ۳۰٪ و به صورت افزایش بود ($p < 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: در صورت عدم وجود منع مصرف کتامین و پروپوفول، در مواردی که تغییرات اندک همودینامیکی برای بیمار مطلوب باشد (مثل بیماران دچار ایسکمی میوکارد)، می‌توان جهت القای بیهوشی از مخلوط دو داروی کتامین و پروپوفول استفاده کرد.

کل واژگان: القای بیهوشی، کتامین، پروپوفول، همودینامیک

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم، شماره اول، ص ۳۲-۲۶، بهار ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه: ارومیه - بولوار ارشاد، بیمارستان امام خمینی (ره)، گروه آموزشی بیهوشی، دکتر رحمان عباسی‌وش

- ۱- استاد یار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۲- استاد یار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۳- استاد یار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۴- استاد یار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۵- دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

یکی از اهداف مهم در بیهوشی حفظ ثبات همودینامیک در حین القای بیهوشی است. از این رو داروهای هوشبری ساخته شده‌اند که با تزریق آنها تغییرات همودینامیک جزئی بروز می‌کند. اتومیدیت نمونه‌ای از این داروها است (۱). اما، در حال حاضر چنین دارویی در دسترس ما نبوده و خود اتومیدیت نیز دارای عوارض قابل ملاحظه‌ای مثل تهوع و استفراغ، درد موقع تزریق، میوکلونوس و سکسکه (۵، ۲) و... می‌باشد. پروپوفول جدیدترین داروی بیهوشی است (۵). این دارو با فوایدی نظیر: ریکاوری سریع (۶)، کاهش ICP^۱ و CMRO₂^۲ (۸، ۷)، اتساع برونشی (۹)، و اثر ضد تهوع و استفراغی (۱۰)، دارای اثر جانبی مهمی به صورت کاهش فشار خون به دنبال القای بیهوشی با این دارو می‌باشد. دوز معمول این دارو برای القای بیهوشی ۲/۵ mg/kg است (۵). کتامین از داروهای هوشبری غیر باریتوراتی و از گروه فن سیکلیدین‌ها است. مزایای این دارو مثل: اثر ضد دردی^۳ خوب، تضعیف بسیار کم تنفسی، حفظ بهتر رفلکس‌های راه هوایی نسبت به بقیه هوشبرها و خاصیت اتساع برونشی بوده (۵) و داروی ارزان قیمتی می‌باشد. اما یکی از محدودیت‌های استفاده از کتامین تغییرات همودینامیکی ناشی از مصرف آن است. به طوری که، این دارو با روش‌های غیر مستقیم باعث تحریک سیستم قلبی عروقی شده و به صورت غیروابسته به دوز، منجر به افزایش فشارخون و تعداد ضربان قلب می‌شود. از عوارض مهم دیگر این دارو می‌توان به واکنش‌های روانشناختی (نظیر توهم، رویا و...) اشاره کرد، که البته این عوارض تا حدود زیادی به وسیله داروهای بنزودیازپینی مثل میدازولام قابل پیشگیری و کنترل است. دوز وریدی این دارو جهت هوشبری ۲-۱ mg/kg است (۵). از سوی دیگر، استفاده هم‌زمان از کتامین و پروپوفول باعث کمتر شدن تغییرات همودینامیک ناشی از تجویز کتامین خواهد شد. به طوری که مطالعات انجام شده در مورد تجویز توأم پروپوفول

- کتامین مزایای قابل توجهی نظیر: ثبات همودینامیکی بیشتر (۱۱، ۱۵، ۱۳)، تسکین مؤثرتر (۱۲)، آثار بی‌دردی بیشتر (۱۴، ۱۲)، را نشان می‌دهند. هم‌چنین در این روش عوارض داروی کتامین (توهم و هذیان) کمتر می‌باشد (۱۳، ۱۴). اگر چه اغلب این مطالعات، آثار این ترکیب دارویی را در روش بیهوشی کامل داخل وریدی^۴ مورد بررسی قرار داده‌اند، اما به نظر می‌رسد نتایج حاصل از آنها در تجویز توأم این دو دارو برای القای بیهوشی نیز قابل دسترسی باشند. از این رو اساس مطالعه حاضر بر این فرض استوار است که، آثار همودینامیک پروپوفول عکس عوارض همودینامیک کتامین بوده و احتمالاً تجویز توأم این دو دارو در القای بیهوشی، علاوه بر ایجاد ثبات همودینامیکی، باعث بهره‌مند شدن از مزایای خاص کتامین نیز خواهد شد.

مواد و روش

پس از تأیید کمیته پژوهشی و کمیته اخلاق پزشکی، در قالب یک طرح کار آزمایشی بالینی دوسوکور، از بین بیماران ۲۰ تا ۴۰ ساله ASA I که برای عمل جراحی انتخابی مراجعه کرده بودند، ۶۰ بیمار به طور تصادفی انتخاب و به دو گروه ۳۰ نفری مطالعه و شاهد (با تعداد مساوی زن و مرد در هر گروه) تقسیم شدند. این بیماران هیچ داروی مؤثر بر همودینامیک مصرف نمی‌کردند. هیچ‌کدام از بیماران منع مصرف کتامین یا پروپوفول نداشتند. از همه این افراد ۵ دقیقه بعد از استقرار در روی تخت جراحی علایم حیاتی شامل فشارهای خونی و ضربان قلب به عنوان علایم حیاتی پایه ثبت شد. علایم حیاتی بیماران در تمام مراحل به وسیله دستگاه مانیتورینگ اسپس لب اندازه‌گیری شد. همه بیماران پس از ثبت علایم حیاتی پایه ۱ mg

1- Intracranial Pressure

2- Cerebral Metabolic Rate of Oxygen

3- Analgesic

4- Total Intravenous Anesthesia

تغییرات ایجاد شده در علائم حیاتی بیماران در زمان‌های مشخص نسبت به علائم حیاتی پایه، به صورت درصد در بین دو گروه بررسی شدند. تغییرات فشار متوسط شریانی، فشارخون سیستولی و دیاستولی در بین دو گروه، در زمان‌های مختلف، در خلاف جهت هم بودند (در گروه شاهد تغییرات همواره به صورت افزایش و در گروه مطالعه به صورت کاهش). در گروه شاهد، بیشترین تغییر فشار متوسط شریانی، فشارخون سیستولی، فشارخون دیاستولی و تعداد ضربان قلب در زمان ۱ دقیقه بعد از لوله‌گذاری داخل تراشه و به صورت افزایش (به ترتیب: $7/28\%$ ، $7/23\%$ ، 33% ، $5/34\%$) بود. در گروه مطالعه بیشترین میزان تغییرات در معیارهای فوق به ترتیب زیر بود: فشار متوسط شریانی، $6/11\%$ کاهش در زمان ۱ دقیقه پس از القای بیهوشی؛ فشارخون سیستولی، حدود $6/12\%$ کاهش در زمان ۱۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری داخل تراشه؛ فشارخون دیاستولی، حدود $48/11\%$ کاهش در زمان ۱ دقیقه پس از القای بیهوشی؛ تعداد ضربان قلب، 16% افزایش در زمان ۱ دقیقه پس از لوله‌گذاری داخل تراشه ($p=0/000$) (جدول و نمودار ۱). در این مطالعه میانگین فشارخون دیاستولی پایه (پیش از تجویز هرگونه دارو به بیماران) در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری داشت، به طوری که میانگین فشارخون دیاستولی در گروه شاهد $5/8$ میلی‌متر جیوه نسبت به گروه مطالعه کمتر بود. با این وجود، تغییرات فشارخون دیاستولی بیماران گروه شاهد، برخلاف گروه مطالعه در جهت افزایش بود. از این رو، می‌توان نتیجه گرفت، در صورت معنی‌دار نبودن میانگین فشارخون دیاستولی پایه در بین ۲ گروه، احتمالاً میزان تغییرات فشارخون دیاستولی در گروه شاهد بیشتر از یافته‌های ما در این مطالعه خواهد بود.

میدازولام و $1/5 \mu\text{g/kg}$ فنتانیل و $0/01 \text{ mg/kg}$ آتروپین داخل وریدی دریافت کردند. در گروه شاهد برای القای بیهوشی، 2 mg/kg کتامین وریدی و برای تسهیل لوله‌گذاری داخل تراشه $1/5 \text{ mg/kg}$ سوکسینیل کولین برای بیماران تزریق شده و ۶۰ ثانیه بعد توسط یک شخص ثابت لوله‌گذاری انجام شد. در گروه مطالعه برای القای بیهوشی از 1 mg/kg کتامین و 1 mg/kg پروپوفول استفاده شد. بقیه مراحل هیچ تفاوتی با گروه شاهد نداشتند. به همه افراد پس از لوله‌گذاری اکسیژن و N_2O با نسبت ۱ به ۱ و هالوتان با غلظت $0/6$ درصد تجویز شد. در ۶ مرحله معیارهای همودینامیک مورد مطالعه، فشارخون سیستولیک^۱، دیاستولیک^۲، متوسط شریانی^۳ و تعداد ضربان قلب^۴، به ترتیب در زمان‌های: ۱ دقیقه پس از القای بیهوشی، ۱، ۳، ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه پس از لوله‌گذاری داخل تراشه، اندازه‌گیری و ثبت شد. در خاتمه، تغییرات ایجاد شده در این معیارها نسبت به معیارهای پایه به صورت درصد، در بین دو گروه مورد مقایسه و تحلیل آماری (با استفاده از آزمون t و نمونه‌های مستقل) قرار گرفت.

نتایج

با توجه به تعداد مساوی زن و مرد در هر گروه، خود به خود عامل جنسیت از مطالعه حذف شده بود. دو گروه شاهد و مطالعه از لحاظ میانگین تستی اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند ($p=0/82$). پیش از آنالیز تغییرات ایجاد شده در معیارهای همودینامیک در گروه شاهد و مطالعه، ابتدا میانگین علائم حیاتی پایه در ۲ گروه مورد بررسی قرار گرفت. میانگین علائم حیاتی پایه مورد سنجش هر دو گروه، به استثنای فشارخون دیاستولی اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند [در مورد فشار متوسط شریانی، فشارخون سیستولی و تعداد ضربان قلب ($p>0/05$)، ولی در مورد فشارخون دیاستولی میانگین در گروه شاهد و مطالعه به ترتیب $5/73$ و $6/78$ میلی‌متر جیوه، ($p<0/05$)، ($CI = -9/48$ ، $-0/84$)].

1- Systolic Blood Pressure (SBP)

2- Diastolic Blood Pressure (DBP)

3- Mean Arterial Pressure (MAP)

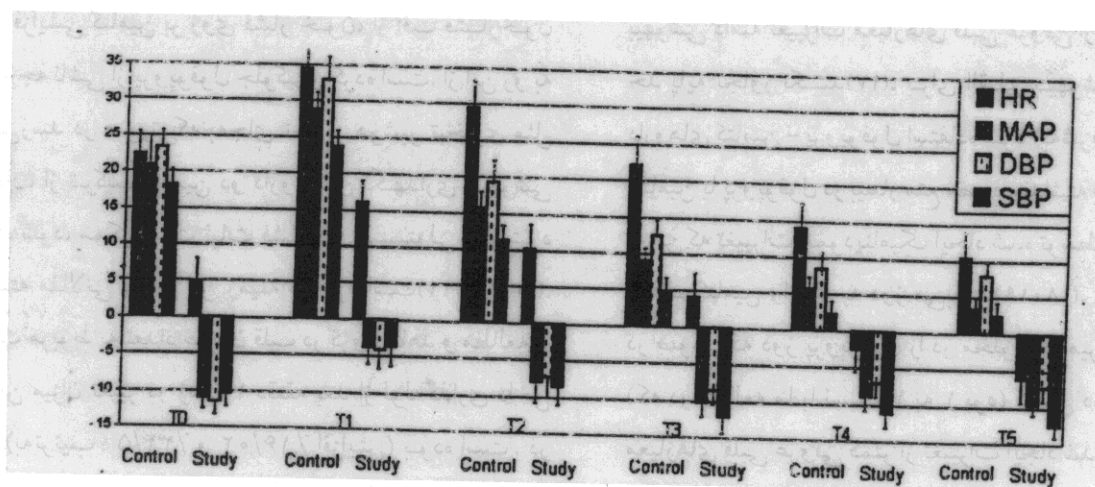
4- Heart Rate (HR)

5- Confidence Interval

جدول ۱: میانگین درصد تغییرات معیارهای قلبی عروقی مختلف در ۲ گروه شاهد و مطالعه

تغییرات علایم حیاتی (متغیرها) نسبت به میزان پایه (%)				گروه	زمان‌های مختلف سنجش متغیرها
تعداد ضربان قلب	فشار متوسط شریانی	فشارخون دیاستولی	فشارخون سیستولی		
۲۲/۲۴	+۲۰/۷۴	+۲۳/۶۶	+۱۸/۱۸	شاهد	دقیقه بعد از القای بیهوشی
+۳۴/۵	+۲۸/۷	+۳۲/۹۸	+۲۳/۷	شاهد	۱ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه
+۱۶/۰۲	-۳/۹	-۴/۱۴	-۳/۶۴	مطالعه	
+۲۹/۵۳	+۱۵/۶	+۱۹/۳۲	+۱۱/۳	شاهد	۳ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه
+۱۰/۳۳	-۷/۹	-۷/۲۳	-۸/۶۴	مطالعه	
+۲۲/۰۴	+۹/۰۳	+۱۲/۳۹	+۴/۹۸	شاهد	۵ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه
+۴/۱۹	-۱۰/۱۷	-۸/۶	-۱۲/۰۶	مطالعه	
۱۳/۹۶	+۵/۶۶	+۸/۵۲	+۲/۳	شاهد	۱۰ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه
-۲/۳۹	-۸/۸۵	-۶/۹۸	-۱۱/۱	مطالعه	
+۱۰/۳۶	+۳/۳۸	+۷/۹	+۲/۴۶	شاهد	۱۵ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه
-۶/۰۷	-۹/۶۳	-۷/۲۳	-۱۲/۵	مطالعه	

در تمام موارد $p < 0/05$



نمودار ۱: میانگین درصد تغییرات تعداد ضربان قلب در دقیقه، فشارخون متوسط شریانی، فشارخون دیاستولیک و فشارخون سیستولیک نسبت به حدود پایه، در زمان‌های مختلف در ۲ گروه شاهد و مطالعه. T0: زمان ۱ دقیقه بعد از القای بیهوشی، T1: زمان ۱ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه، T2: زمان ۳ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه، T3: زمان ۵ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه، T4: زمان ۱۰ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه، و T5: زمان ۱۵ دقیقه بعد از لوله گذاری داخل تراشه (در تمام موارد $p < 0/05$)

بحث

به غیر از تعداد ضربان قلب، در بقیه موارد تغییرات علایم حیاتی بیماران در گروه مطالعه، همواره در جهت کاهش و در گروه شاهد همیشه در جهت افزایش بود. از سوی دیگر دامنه تغییرات در دو گروه جالب توجه می‌باشد. در تمام موارد، تغییرات معیارهای قلبی عروقی ایجاد شده در گروه مطالعه در محدوده کمتر از ۲۰٪ و در گروه شاهد در محدوده بیشتر از ۳۰٪ بود. در مورد فشارخون سیستولی، در گروه مطالعه بیشترین تغییر به صورت کاهش و در زمان ۱۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری داخل تراشه اتفاق افتاد. به نظر می‌رسد علت کاهش بیشتر فشارخون سیستولی در گروه مطالعه، با هالوتان تجویز شده در اداره بیهوشی بیماران مرتبط باشد. به بیانی دیگر، پس از گذشت ۱۵ دقیقه از زمان لوله‌گذاری داخل تراشه، هالوتان که با مکانیسم‌های شناخته شده‌ای باعث کاهش در معیارهای قلبی عروقی می‌شود (۱۶)، در این مطالعه نیز باعث کاهش بیشتر فشارخون سیستولی شده است. احتمالاً در زمان القای بیهوشی اثرات افزایشی کتامین بر روی فشار خون، از افت فشارخون قابل توجه ناشی از پروپوفول جلوگیری کرده است. از این رو به نظر می‌رسد در صورتی که به جای تجویز هوشبر تبخیری مثل هالوتان، از ترکیب همین دو دارو برای نگهداری بیهوشی استفاده شود، ممکن است ثبات فشارخون سیستولی بهتر شود (که البته مقالاتی نیز در این زمینه موجود است (۱۱، ۱۵، ۱۳)). تغییرات مربوط به تعداد ضربان قلب در گروه شاهد و مطالعه با بیشترین میزان تغییر در زمان ۱ دقیقه بعد از لوله‌گذاری داخل تراشه (به ترتیب؛ ۳۴/۵٪ و ۱۶/۰۲٪ افزایش) بوده است. در مورد این متغیر نیز میزان تغییر در گروه مطالعه به طور قابل توجهی کمتر از گروه شاهد می‌باشد. از مطالعات مشابه که می‌توان به آن‌ها اشاره کرد، تحقیقی است که هوای^۱ و همکارانش انجام داده‌اند. آنها با مطالعه‌ای بر روی ۱۸۰ بیمار

مؤنث، با بررسی روی فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب ملاحظه کردند که اثرات زیانبار کتامین و پروپوفول به تنهایی بر روی فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب، در ترکیب این دو دارو باهم، از بین رفته و در مقایسه با تجویز هر کدام از داروها به تنهایی، ثبات همودینامیکی و قلبی عروقی مشاهده می‌شود (۱۵). مایر^۲ و همکارانش در مطالعه‌ای اندکس قلبی و فشار متوسط شریانی را در بین دو گروه مجزا مورد بررسی قرار دادند. هدف این مطالعه نشان دادن ثبات بیشتر در همودینامیک بیماران در ترکیب پروپوفول با کتامین در القای بیهوشی و نگهداری بیهوشی نسبت به پروپوفول با فنتانیل بوده است. آنها نشان دادند که، در گروه کتامین - پروپوفول آثار بی‌دردی بیشتر بوده و ثبات همودینامیک بهتر بود. در ضمن تضعیف تنفسی در مرحله بعد از عمل مشاهده نشد (۱۱). با توجه به مطالعات قبلی و مطالعه حاضر، پیشنهاد می‌کنیم در مواردی، از قبیل بیماران دچار بیماری عروق کرونری قلب^۳، که به منظور پیشگیری از ایسکمی میوکارد توصیه می‌شود در حین بیهوشی دامنه تغییرات معیارهای قلبی عروقی از محدوده ۲۰٪ حد پایه تجاوز نکنند (۱۷)، برای القای بیهوشی از مخلوط داروهای کتامین - پروپوفول استفاده شود (به شرط این که کاربرد کتامین یا پروپوفول در بیمار منع مصرف نداشته باشد). با توجه به این که تغییرات همودینامیک ایجاد شده توسط پروپوفول، بر خلاف کتامین وابسته به دوز می‌باشد (۱۹، ۱۸)، به نظر می‌رسد در صورتی که دوز پروپوفول را در مخلوط کتامین - پروپوفول (که در مطالعه ما با نسبت ۱ به ۱ بود) کاهش دهیم، تغییرات معیارهای قلبی عروقی کمتر از تغییرات ایجاد شده در مطالعه ما شده و به حد پایه نزدیکتر شود.

1- Hui

2- Mayer

3- CAD

References

- 1- Colvin MP, Savage TM, Newland PE et al: Cardiorespiratory changes following induction of anaesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. *Br J Anaesth*, 1979, 51: 551.
- 2- Nimmo WS, Miller M: Pharmacology of etomidate. In *New Pharmacologic Vistas in Anesthesia*, Brown BR (ed), Philadelphia, FA Davis, 1983: 83.
- 3- Giese JI, Stockham RJ, Stanley TH et al: Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth Analg*, 1985, 68: 871.
- 4- Wells JKG: Comparison of ICI 35868, etomidate and methohexitone for day-case anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1985, 57: 732.
- 5- Reves GR, Glass PSA, Lubarsky DA: Non-barbiturate Intravenous Anesthesia. In *Anesthesia*, Miller RD(ed), 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 228-72.
- 6- Vlymen JM, White PF: Outpatient Anesthesia. In *Anesthesia*, Miller RD(ed), 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 2213-40.
- 7- Stephan H, Sonntag H, Schenk HD et al: Effects of Disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist*, 1987, 36:60.
- 8- Vandesteene A, Trempont V, Engelman E: Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*, 1988, 43:42.
- 9- Conti G, Dell'Utri D, Vilaridi V: Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993, 37: 105.
- 10- McCollum JSC, Milligan KR, Dundee JW: The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia*, 1988, 43: 239.
- 11- Mayer M, Ochmann O, Doenicko A et al: The effect of propofol-ketamine anesthesia on hemodynamics and analgesia in comparison with propofol-fentanyl. *Anesthesist*, 1990, 39: 609.
- 12- Badnath S, Avramiv MN, Shndrick M et al: The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg*, 2000, 90: 858.
- 13- Guit JB, Koning HM, Coster ML et al: Ketamine as analgesic for total intravenous anesthesia with propofol. *Anesthesia*, 1991, 46: 24.
- 14- Schuttler J, Schuttler M, Kloos S et al: Optimal dosage strategies in total intravenous anesthesia using propofol and ketamine. *Anaesthesist*, 1991, 40: 199.

- 15- Hui TW, Plummer J, Hong W et al: Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology*, 1995, 82: 641.
- 16- Pagel PS, Faber NE, Wartier DC: Cardiovascular Pharmacology. In *Anesthesia*, Miller RD(ed). 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 96-124.
- 17- Stoelting RK, Dierdorf SF (ed): *Anesthesia and Co-existing Disease*. 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 15.
- 18- Pagel PS, Wartier DC: Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 1993, 78: 100.
- 19- Zsigmond EK, Domino EF: Clinical pharmacology and current uses of ketamine. In: *Trends in Intravenous Anesthesia*, Aldrete JA, Stanly TH (ed). Chicago Year Book, 1980: 283.