

تحقیقی

اثر لیدوکائین در کاهش درد به دنبال تزریق پروپوفول نوع Lipuro یک درصد

دکتر کاظم کاظم‌نژاد^۱، دکتر سیامک رجایی^۲، دکتر ارازپردی قورچانی^۱، دکتر محمدحسین تازیکی^۳
۱- استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۲- استادیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی گرگان.
۳- استادیار گروه جراحی گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

چکیده

زمینه و هدف: پروپوفول از جدیدترین داروهای بیهوشی می‌باشد که دارای مزایای بسیار و عوارض اندک در بیهوش نمودن بیماران است. یکی از مشکلات کاربرد این دارو، درد در هنگام تزریق آن می‌باشد. این مطالعه به منظور تاثیر لیدوکائین در کاهش درد به دنبال تزریق پروپوفول در بیماران انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان طی سال ۱۳۸۵ انجام شد. تعداد ۲۷۲ بیمار ۱۵ تا ۵۵ ساله با ASA I,II که کاندید عمل جراحی الکتیو بودند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. به گروه اول (۹۱ بیمار) داروی پروپوفول نوع Fresenius یک درصد تزریق شد. به گروه دوم (۹۰ بیمار) داروی پروپوفول نوع Lipuro یک درصد تزریق شد و به گروه سوم (۹۱ بیمار) داروی پروپوفول نوع Lipuro یک درصد که با ۲۰ mg لیدوکائین (۲ ml از لیدوکائین ۱ درصد) مخلوط شده بود، تزریق گردید. محل تزریق داروهای فوق در ورید پشت دست بود و ۱۰-۵ ثانیه پس از تزریق ۲۵ درصد از دوز ایندکشن بیهوشی، درد بیماران با استفاده از روش VRS اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون آماری کای اسکور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: فراوانی درد (Score 1-3) در گروه اول ۶۳/۹۱ (۶۹/۲ درصد)، در گروه دوم ۵۰/۹۰ (۵۵/۶ درصد) و در گروه سوم ۲۲/۹۱ (۲۴/۲ درصد) بود که اختلاف معنی‌دار با یکدیگر داشتند ($P < 0/05$). شدت درد متوسط و شدید (Score 2,3) در ۴۲/۹۱ (۴۶/۱ درصد) از بیماران گروه اول، در ۱۸/۹۰ (۲۰ درصد) از بیماران گروه دوم و در گروه سوم ۲/۹۱ (۲/۲ درصد) تعیین گردید ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که استفاده از لیدوکائین ۱ درصد همراه با داروی پروپوفول نوع Lipuro باعث کاهش درد در هنگام تزریق می‌گردد.

کلید واژه‌ها: درد، پروپوفول، لیدوکائین

نویسنده مسؤول: دکتر کاظم کاظم‌نژاد، پست الکترونیکی: kazemnejad1341@yahoo.com

نشانی: گرگان، مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر، اطاق عمل، تلفن: ۴-۲۲۲۰۵۶۱-۰۱۷۱. نمابر: ۲۲۲۷۹۱۰

وصول مقاله: ۸۶/۲/۲۲، اصلاح نهایی: ۸۶/۸/۲۹، پذیرش مقاله: ۸۶/۱۱/۱

مقدمه

پروپوفول یکی از جدیدترین داروهای بیهوشی می باشد که به علت مزایای بسیار زیادی که دارد، کاربرد گسترده ای در بیهوشی پیدا نموده است. از مزایای این دارو می توان به بیداری سریع و کامل بعد از بیهوشی و حداقل تهوع و استفراغ در ریکاوری اشاره کرد (۱). درد در هنگام تزریق یکی از مهم ترین خصوصیات نامطلوب استفاده از این دارو محسوب می شود (۲). شیوع درد در حین تزریق پروپوفول در بالغین بین ۲۸ درصد تا ۹۱ درصد ذکر شده است (۳) و شدت این درد نیز بر اساس سیستم سنجش (Visual Analogue Scale) VAS (۰ تا ۱۰) $5/6 \pm 2/3$ بوده است که نشان دهنده دردی شدید می باشد (۴). تاکنون شیوه های متعددی برای کاهش بروز و شدت درد حین تزریق پروپوفول پیشنهاد و مورد مطالعه قرار گرفته است. از میان این روش ها می توان استفاده از کاربرد اموسین های مختلف پروپوفول (۵و ۶) و استفاده از داروهای مختلف مثل لیدوکائین (۷)، تیوپنتال (۸)، مخدرها (۹) و گرانیسترون (انداسترون) (۱۰) را نام برد.

در ایران اموسین های مختلف پروپوفول مانند پروپوفول Fresenius یک درصد که دارای شاخه جانبی تری کلسید تری کلسید بلند (LCT) می باشد و پروپوفول Lipuro یک درصد که دارای شاخه جانبی تری کلسید متوسط و بلند (MCT/LCT) می باشد، وجود دارند. مطالعات اولیه گزارش نموده اند که پروپوفول Lipuro یک درصد در مقایسه با پروپوفول نوع Fresenius یک درصد باعث ایجاد درد کمتری در حین تزریق می گردد (۱۱).

هدف از انجام این مطالعه آینده نگر و دوسوکور با کنترل دارونما، بررسی میزان و شدت درد در هنگام تزریق وریدی پروپوفول نوع Fresenius یک درصد و پروپوفول Lipuro یک درصد و کاربرد ۲۰ mg از داروی لیدوکائین به صورت مخلوط با پروپوفول نوع Lipuro یک درصد بود.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان روی ۲۷۲ نفر از بیماران ۱۵ تا ۵۵ ساله با (American Society of Anesthesiologists) ASA Class I, II کاندید عمل جراحی انتخابی طی سال ۱۳۸۵ انجام شد. برای

ورود هر یک از بیماران در مطالعه از آنها رضایت نامه کتبی گرفته شد. وجود سابقه سوء مصرف موادمخدر یا دارو، الکل، مصرف هر نوع داروی ضددرد در ۲۴ ساعت قبل از عمل، وجود سابقه بیماری عصبی، سندرم درد مزمن، ترومبولیت، بیماری سیستمیک پیشرفته (مانند دیابت پیشرفته) و وجود هر گونه کنترا اندیکاسیون برای تزریق پروپوفول، موجب خروج بیمار از مطالعه می شد. نحوه اندازه گیری درد بیماران به روش VRS (Verbal Rating Sacle) بود (جدول ۱).

جدول ۱: توصیف کلامی درد به هنگام تزریق داروی پروپوفول

میزان درد	توصیف درد
۰	بدون درد
۱	احساس درد و ناراحتی خفیف
۲	احساس درد و ناراحتی متوسط
۳	احساس درد شدید با یا بدون حرکات پرش اندامها و حرکات عضلات صورت

پس از ورود بیماران به اطاق عمل یک گانولای شماره ۲۰ در بزرگ ترین ورید پشت دست غیر غالب بیمار قرار می گرفت (بدون تزریق بی حس کننده موضعی) و به سرم نرمال سالین متصل می گردید (بدون شروع انفوزیون). بیماران به صورت تصادفی در سه گروه تقسیم شدند. به گروه اول (۹۱ بیمار) داروی پروپوفول نوع Fresenius یک درصد (Fresenius kabi Austria GmbH) که دارای شاخه جانبی تری کلسیرید بلند (LCT) تزریق شد. به گروه دوم (۹۰ بیمار) داروی پروپوفول نوع Lipuro یک درصد (B.Braum Melsungen AG) تزریق شد و به گروه سوم (۹۱ بیمار) داروی پروپوفول نوع Lipuro یک درصد که به آن ۲۰ mg لیدوکائین (۲ ml از لیدوکائین ۱ درصد) اضافه شده بود، تزریق شد.

محل تزریق داروی فوق در وریدهای پشت دست بود. هیچ کدام از بیماران Premedication دریافت ننموده بودند و ۱۰-۵ ثانیه پس از تزریق ۲۵ درصد از دوز ایندکشن بیهوشی، از بیماران در مورد درد در هنگام تزریق سوال می شد و بر اساس جدول ۱ در پرسشنامه ثبت می گردید و بعد از کاهش

جدول ۳: توزیع فراوانی میزان درد بیماران به تفکیک نوع دارو

پروپوفول	پروپوفول	پروپوفول	میزان
<i>Lipuro</i>	<i>Fresenius</i>	<i>Lipuro</i>	درد
+ لیدوکائین	تعداد (درصد)	درصد	تعداد (درصد)
۶۹ (۷۵/۸)	۲۸ (۳۰/۸)	۴۰ (۴۴/۴)	صفر
۲۰ (۲۲)	۲۱ (۲۳/۱)	۳۲ (۳۵/۲)	یک
۲ (۲/۲)	۲۵ (۲۷/۵)	۱۳ (۱۴/۴)	دو
۰ (۰)	۱۷ (۱۸/۷)	۵ (۵/۶)	سه

در بررسی شدت درد متوسط و شدید (Score 2,3) در گروه اول ۱۸/۹۰ (۲۰ درصد)، در گروه دوم ۴۲/۹۱ (۴۶/۱ درصد) و در گروه سوم ۲/۹۱ (۲/۲ درصد) بود که اختلاف معنی داری با یکدیگر داشتند ($P < 0.05$).

بحث

در این مطالعه مخلوط کردن لیدوکائین (۲۰mg) با پروپوفول *Lipuro* یک درصد باعث کاهش انسیدانس و شدت درد ناشی از تزریق پروپوفول گردید. یافته‌های این مطالعه با نتایج مطالعات Rau (۵) و Rohm (۱۳) مطابقت دارد.

در مطالعه ما درد متوسط و شدید در هنگام تزریق پروپوفول نوع Lidocaine+Lipuro یک درصد به میزان ۲/۲ درصد بود. در مطالعه Yew (۱۱) گزارش شد که کاربرد لیدوکائین به علت کاهش فاز آبی پروپوفول و جلوگیری از آبشار کینین باعث کاهش انسیدانس درد در هنگام تزریق پروپوفول *Lipuro* یک درصد می شود که با مطالعه ما مطابقت دارد.

در این مطالعه درد شدید به هنگام تزریق پروپوفول *Fresenius* یک درصد (LCT) ۱۸/۷ درصد، تزریق پروپوفول *Lipuro* یک درصد ۵/۶ درصد و تزریق پروپوفول Lidocaine+Lipuro یک درصد به میزان صفر درصد با $P < 0.05$ بود که با مطالعات Larsen (۱۴)، Larsen (۱۵) و Bachmann (۱۶) هم خوانی دارد.

تزریق پروپوفول نوع *Lipuro* یک درصد باعث ایجاد درد فوری در هنگام تزریق در اکثر بیماران نمی شود. این نوع پروپوفول داری شاخه جانبی تری کلسیدید بلند و متوسط (LCT/MCT) بوده که باعث می شود این نوع از دارو حلالیت

سطح هوشیاری بیماران ادامه داروهای بیهوشی تزریق می شد. روش بیهوشی تمام بیماران مشابه بود. داروی پروپوفول مصرفی در درجه حرارت اطاق (۲۱ درجه سانتی گراد) نگهداری می شد. دارو به وسیله یک نفر آماده می شد و به وسیله همکار دوم به بیماران تزریق می شد و میزان درد و ناراحتی در دست بیماران نیز به وسیله همکار سوم مورد بررسی قرار می گرفت. داده‌ها به صورت محرمانه باقی می ماند و از طریق نرم افزار آماری SPSS-13 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

حجم نمونه برای هر گروه ۹۰ بیمار تعیین گردید (۱۲). با توجه به ماهیت داده‌ها از آزمون آماری کای دو برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد و در تمامی آزمون‌های آماری سطح معنی داری برابر ۰/۰۵ لحاظ شد.

یافته‌ها

۲۷۲ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس و وزن در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار سن و وزن بیماران

به تفکیک نوع دارو

پروپوفول	پروپوفول	پروپوفول	
<i>Lipuro</i>	<i>Fresenius</i>	<i>Lipuro</i>	
+ لیدوکائین	درصد	درصد	
۲۶/۸±۱۲	۲۷/۹±۱۲/۸	۲۷/۲±۱۰/۱	سن (سال)
۶۷/۹±۱۴/۴	۶۸±۱۴/۶	۶۷±۱۵/۲	وزن (کیلوگرم)
۱۸ به ۷۳	۲۵ به ۶۵	۲۱ به ۷۰	نسبت مرد به زن

نسبت مرد به زن در گروه اول ۷۰/۲۱، در گروه دوم ۶۵/۲۵ و در گروه سوم ۷۳/۱۸ بود. متوسط سن بیماران در گروه اول ۲۷/۲±۱۰/۱، در گروه دوم ۲۷/۹±۱۲/۸ و در گروه سوم ۲۶/۸±۱۲ به دست آمد.

میزان درد (Score 1,2,3) در گروه اول به میزان ۶۳/۹۱ (۶۹/۲ درصد)، در گروه دوم ۶۳/۹۱ (۶۹/۲ درصد) و در گروه سوم ۲۲/۹۱ (۲۴/۲ درصد) بود که اختلاف معنی داری با یکدیگر داشتند ($P < 0.05$) (جدول ۳).

اثرات ضد دردی لیدوکائین در کاهش درد به دنبال تزریق پروپوفول نه تنها به خاطر اثرات ضد درد موضعی آن می باشد، بلکه لیدوکائین باعث کاهش PH محلول پروپوفول شده و بر اساس یک فرضیه کاهش PH باعث مهاجرت محلول پروپوفول به فاز چربی و کاهش میزان پروپوفول در فاز آبی و در نتیجه کاهش ایجاد درد می شود (۲۱ و ۲۲).

در تحقیق Tham (۲۳) گزارش شد که کاربرد لیدوکائین به صورت مخلوط با پروپوفول Lipuro یک درصد باعث کاهش انسیدانس و شدت درد در هنگام تزریق پروپوفول Lipuro یک درصد شده است. تمام این مطالعات نشانگر اثرات بسیار خوب و کاهش دهنده موثر درد لیدوکائین به صورت مخلوط با پروپوفول Lipuro یک درصد می باشد.

در مطالعه Picard (۲۴) مشخص شد که مخلوط کردن لیدوکائین به پروپوفول باعث کاهش ۲۴ درصد در انسیدانس درد به هنگام تزریق داروی پروپوفول می گردد و در نهایت تاثیر لیدوکائین را در کاهش درد اندک توصیف نمودند. با توجه به مغایرت تحقیق فوق با مطالعه ما، حدس زده می شود که تفاوت های ژنتیکی، قومی و فرهنگی و حساسیت مختلف بیماران نسبت به درد در جوامع مختلف می تواند باعث این تفاوت شده باشد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که لیدوکائین به میزان معنی داری موجب کاهش درد و ناراحتی حین تزریق پروپوفول می گردد. با توجه به ارزان بودن و در دسترس بودن و اثرات جانبی بسیار اندک این دارو، مصرف لیدوکائین به همراه داروی پروپوفول توصیه می گردد.

تشکر و قدردانی

نگارندگان این مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از آقای مهندس ناصر بهنام پور که در تجزیه و تحلیل آماری همکاری نمودند، اعلام می دارند.

References

- 1) Miller R. Miller's Anesthesia. Sixth Ed. Philadelphia: ChurcHill Livingstone Company. 2005, pp:318-326.
- 2) Tan CH, Onsiog MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1988; 53: 468-76
- 3) Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduces the pain

بیشتری در فاز چربی داشته باشد و در نتیجه میزان غلظت دارو موجود در فاز آبی دارو کم شده و در نتیجه موجب درد کمتری در هنگام تزریق می شود که در مطالعه Rau (۵) میزان بروز درد ناشی از تزریق پروپوفول Lipuro یک درصد به میزان ۳۷/۸ درصد گزارش شده و هیچ بیماری درد شدید نداشت. در مطالعه Larsen (۱۴) و Bachmann (۱۶) میزان درد ناشی از تزریق پروپوفول Lipuro یک درصد در حدود ۳۷-۲۸ درصد گزارش شد.

درد ناشی از تزریق پروپوفول نوع Fresenius یک درصد که دارای شاخه جانبی تری گلیسیرید بلند (LCT) می باشد، در حدود ۶۷-۳۲ درصد گزارش شده است و اکثر بیماران درد متوسط تا شدیدی را گزارش می کنند (۱۷).

درد در هنگام تزریق باعث استرس بیمار و تداخل با یک بیهوشی خوب و مناسب می شود. مکانیسم درد در هنگام تزریق پروپوفول هنوز به خوبی شناخته شده نیست. ولی حدس زده می شود که شاید یک اثر تحریکی مستقیم موجب احساس فوری درد می شود و یا یک اثر غیرمستقیم که وابسته به آزاد شدن مدياتورها منجر به پیدایش درد با شروع تاخیری می گردد (۱۲). درد تاخیری (پس از ۲۰-۱۰ ثانیه) از یک اثر غیرمستقیم براندوتلیوم (به واسطه آزادسازی کینورژن ها) ناشی می شود (۱۸). بدین ترتیب که حلال چربی موجب افزایش فعالیت سیستم کالیکرین - کینین پلازما می شود که خود به تولید برادی کینین منجر می شود. این فعل و انفعالات موجب گشاد شدن و افزایش نفوذپذیری در وریدهای محیطی می شود که باعث افزایش تماس فاز آبی (Aqueous phase) پروپوفول با اندوتلیوم عروق و انتهای آزاد اعصاب و ایران بین مدیا و انتیمای جدار عروق و در نهایت ایجاد درد می شود (۱۹). در نهایت می توان گفت که پروپوفول جزء گروهی از داروها می باشد که باعث تحریک پوست و مخاط و جدار داخلی وریدها می شود (۲۰).

from propofol injection. *Anesth Analg.* 2002;95(5):1293-6.

4) Haugen RD, Vaghadia H, Waters T, Merrick PM. Thiopentone pretreatment for propofol injection pain in ambulatory patients. *Can J Anaesth.* 1995;42(12):1108-12.

5) 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. *Anesth Analg.* 2001;93(2):382-4.
- 6) Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, O'Connor M, Kugler J, Klotz U, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg.* 1997;85(6):1399-403.
- 7) 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(2):246-9.
- 8) Agarwal A, Ansari MF, Gupta D, Pandey R, Raza M, Singh PK, et al. Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection. *Anesth Analg.* 2004;98(3):683-6.
- 9) Nathanson MH, Gajraj NM, Russell JA. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg.* 1996;82(3):469-71.
- 10) Dubey PK, Prasad SS. Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment. *Clin J Pain.* 2003;19(2):121-4.
- 11) Yew WSI, Chong SY, Tan KH, Goh MH. The effects of intravenous lidocaine on pain during injection of medium- and long-chain triglyceride propofol emulsions. *Anesth Analg.* 2005;100(6): 1693-1695
- 12) McCluskey A, Currer BA, Sayeed I. The efficacy of 5% lidocaine-prilocaine (EMLA) cream on pain during intravenous injection of propofol. *Anesth Analg.* 2003;97(3):713-4.
- 13) Röhm KD, Piper SN, Schöllhorn TA, Suttner SW, Maleck WH, Boldt J. Injection pain secondary to propofol-MCT/LCT and propofol-LCT--comparison of prophylaxis with lidocaine. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003; 38(10): 643-7.
- 14) Larsen B, Beerhalter U, Biedler A, Brandt A, Doege F, Brün K, et al. Less pain on injection by a new formulation of propofol? A comparison with propofol LCT. *Anaesthesist.* 2001;50(11):842-5.
- 15) Larsen R, Beerhalter U, Erdkönig R, Larsen B. Injection pain from propofol-MCT-LCT in children. A comparison with propofol-LCT. *Anaesthesist.* 2001;50(9):676-8.
- 16) Bachmann-Mennenga B, Ohlmer A, Heesen M. Incidence of pain after intravenous injection of a medium-/long-chain triglyceride emulsion of propofol. An observational study in 1375 patients. *Arzneimittelforschung.* 2003;53(9):621-6.
- 17) Klement W, Arndt JO. Pain on intravenous injection of some anaesthetic agent evoked by the unphysiological osmolality or PH of their formulations. *Br J Anaesth.* 1991; 66(2):189-95.
- 18) Pollard RC, Makky S, McFadzean J, Ainsworth L, Goobie SM, Montgomery CJ. An admixture of 3 mg x kg(-1) of propofol and 3 mg x kg(-1) of thiopentone reduces pain on injection in pediatric anesthesia. *Can J Anaesth.* 2002;49(10):1064-9.
- 19) Nakane M, Iwama H. A potential mechanism of propofol-induced pain on injection based on studies using nafamostat mesilate. *Br J Anaesth.* 1999;83(3):397-404.
- 20) Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg.* 1999;89(1):197-9.
- 21) Eriksson M, Englesson S, Niklasson F, Hartvig P. Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. *Br J Anaesth.* 1997; 78(5):502-6.
- 22) Shao X, Li H, White PF, Klein KW, Kulstad C, Owens A. Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia? *Anesth Analg.* 2000;91(4):871-5.
- 23) Tham CS, Khoo ST. Modulating effects of lignocaine on propofol. *Anaesth Intensive Care.* 1995;23(2):154-7.
- 24) Picard P, Tramèr MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2000; 90(4):963-9.