

به نام خداوند جان و خرد
کزین برتر اندیشه برنگذرد

۱۳۷۹/۵/۱۳



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترای پزشکی تخصص بیهوشی

عنوان:

مقایسه اثر پیش مداوای افدرین و لیدوکائین بر شدت درد
هنگام تزریق پروپوفل و تغییرات همودینامیک ناشی از آن

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر مرضیه بیگم خضری

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر حمید کیالها

مشاور آماری:

جناب آقای دکتر سعید آصفزاده

نگارش:

۱۳۸۹/۳/۱۷

تقدیم به هیأت داوران محترم
توسط نگارنده

دکتر حمیده یاری

سال تحصیلی: ۱۳۸۷-۸۸

شماره پایان نامه: ۲۲۴

تقدیر و شکر

از روشنی بخش روشنائی هایم.

فانوس اقیانوس نادانسته هایم.

آموزنده ترین کتاب نانوشت

و چشمه سار روشنائی در کوه سار کمرای ام

استاد ارجمندم سرکار خانم دکتر مرضیه میکم خضری

به پاس هر آنچه از با او بودن به ارمغان برده ام.

و او که در تک تک لحظه ها

کام ها

رفتن ها و

بازماندن ها

یاریم کرد و به من همواره شور رفتن عطا کرد

جناب آقای دکتر حمید کیاها

و با شکر از جناب آقای دکتر سعید آصف زاده که مراد انجام این پروژه یاری رسانند.

و همچنین تمامی عزیزانی که در به شمر رسیدن این پایان نامه سهم بودند.

واوکه

فراز و فرودهای زندگی را

در کنارم خواهد ماند

تا همیشه

همسرم

و بهترین بهانه زندگیم

پارسیا فرزند عزیزم

به آنان که

سراپا

محبت هستند

صوری

وایش

پدرم و مادرم

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	فصل اول: مقدمه و بیان مسئله
۴	بیان مسئله
۶	هدف اصلی
۶	اهداف فرعی
۷	اهداف کاربردی
۷	سئوال های پژوهش
	فصل دوم: بررسی متون
۹	مروری بر متون
۲۰	مروری بر مقالات
	فصل سوم: مواد و روش کار
۲۴	مواد و روش کار
۲۶	جدول متغیرها
۲۷	نوع مطالعه
۲۷	روش نمونه گیری
۲۸	حجم نمونه
۲۸	معیارهای ورود و خروج
۲۹	جمع آوری داده ها

۲۹ روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

۳۰ ملاحظات اخلاقی

۳۰ محدودیت‌های پژوهش

فصل چهارم: یافته‌ها

۳۲ یافته‌ها

فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

۴۹ بحث و نتیجه‌گیری

۵۳ پیشنهادات

۵۴ منابع

ضمائم

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱- توزیع جنسی بیماران مورد مطالعه	۳۲
جدول ۲- مقایسه میانگین سن بیماران	۳۳
جدول ۳- تغییرات میانگین ضربان قلب بین بیهوشی در هر گروه	۳۴
جدول ۴- میانگین اختلاف تعداد ضربان قلب قبل از اینداکشن با بعد از اینداکشن	۳۵
جدول ۵- میانگین اختلاف تعداد ضربان قلب بعد از اینداکشن با بعد از لوله گذاری	۳۶
جدول ۶- اختلاف میانگین $HR1$ و $HR2$ بین گروه‌های مختلف	۳۷
جدول ۷- تغییرات میانگین فشارخون سیستولیک حین بیهوشی در هر گروه	۳۸
جدول ۸- میانگین اختلاف فشارخون سیستولیک قبل از اینداکشن با بعد از اینداکشن	۳۹
جدول ۹- میانگین اختلاف فشارخون سیستولیک بعد از اینداکشن با بعد از لوله گذاری	۴۰
جدول ۱۰- اختلاف میانگین $SBP1$ و $SBP2$ بین گروه‌های مختلف	۴۱
جدول ۱۱- تغییرات میانگین فشارخون دیاستولیک حین بیهوشی در هر گروه	۴۲
جدول ۱۲- میانگین اختلاف فشارخون دیاستولیک قبل از اینداکشن با بعد از اینداکشن	۴۳
جدول ۱۳- میانگین اختلاف فشارخون دیاستولیک بعد از اینداکشن با بعد از لوله گذاری	۴۴
جدول ۱۴- اختلاف میانگین $DBP1$ و $DBP2$ بین گروه‌های مختلف	۴۵
جدول ۱۵- مقایسه گروه‌ها با یکدیگر از نظر FPS	۴۶
جدول ۱۶- میانگین FPS در هر گروه	۴۷
جدول ۱۷- اختلاف میانگین FPS بین گروه‌ها	۴۷

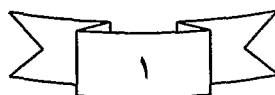
چکیده

زمینه: درد حین تزریق پروپوفل عارضه شناخته شده‌ای است که باعث ناراحتی بیماران می‌گردد. رایج‌ترین روش برای کاهش درد استفاده از لیدوکائین است اما آن ممکن است هیپوتانسیون ایجاد شده حین القاء بیهوشی با پروپوفل را تشدید کند. استفاده از پیش مداوای افدرین با کاهش هر دو عارضه همراه است.

هدف: هدف از این مطالعه دو سوکور مقایسه اثر پیش مداوای افدرین و لیدوکائین بر شدت درد هنگام تزریق پروپوفل و تغییرات همودینامیک ناشی از آن بود.

روش کار: ۹۹ بیمار ۲۰-۵۰ ساله با ASA کلاس I و II که کاندید عمل جراحی الکتیو تحت بیهوشی عمومی در بیمارستان شهید رجایی قزوین بودند به صورت کاملاً تصادفی به ۳ گروه (هر گروه ۳۳ نفر) تقسیم شدند. از طریق ورید پشت دست، یک دقیقه قبل از اینداکشن با پروپوفل به گروه L ۴۰ میلی گرم لیدوکائین و به گروه E ۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم افدرین و به گروه P ۳ سی سی نرمال سالین تزریق شد. درد هنگام تزریق پروپوفل بر اساس EPS (Face pain scale) ارزیابی شد و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و Heart rate قبل از اینداکشن و قبل از لوله گذاری و بعد از لوله گذاری اندازه گیری و ثبت شدند.

نتایج: انسیدانس درد در گروه لیدوکائین ۳۹/۴٪ و در گروه افدرین ۶۳/۶٪ و در گروه پلاسبو ۷۲/۷٪ بدست آمد. بر اساس FPS شدت درد در گروه لیدوکائین در



مقایسه با گروه پلاسبو به طور قابل توجه کمتر بود. با وجود این که میانگین FPS در گروه افدرین نسبت به گروه نرمال سالین کمتر بود ولی این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود. کاهش فشار خون دیاستولیک و سیستولیک و همچنین کاهش Heart rate بعد از اینداکشن در گروه افدرین کمتر از سایر گروه‌ها بود.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که پیش مداوای افدرین با دوز کم (۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم) انسیدانس و شدت درد حین تزریق پروپوفل را کاهش می‌دهد اما به اندازه لیدوکائین مؤثر نمی‌باشد و همچنین افدرین بیشتر از سایر گروه‌ها منجر به ثبات همودینامیک می‌شود.

فصل اول

مقدمه و بیان مسئله

بیان مسئله

القاء بیهوشی با پروپوفل با چندین عارضه جانبی مثل درد حین تزریق، هیپوتانسیون میوکلونوس، آپنه و ترومبوفلیت همراه است (۱). افت فشار خون به دنبال اینداکشن با پروپوفل هم به دلیل گشادی عروق و هم احتمالاً بدلیل تضعیف میوکارداست (۱).

اتیولوژی درد حین تزریق پروپوفل همچنان ناشناخته است اما دو علت پیشنهاد شده است اول این که فنول (phenol) ممکن است با تحریک موضعی روی ورید بلافاصله باعث ایجاد درد شود (۲)، دوم این که رهاسازی Kininogen های اندوتلیوم به طور غیرمستقیم ممکن است باعث تحریک درد در انتهای اعصاب بین انیما و مدیای دیواره عروق شوند و درد تأخیری (۲۰-۱۰ ثانیه بعد) را ایجاد کنند (۳).

روش های مختلفی برای کاستن درد محل تزریق این دارو به کار رفته است. مثل استفاده از ورید بزرگ، اجتناب از تزریق پروپوفل در وریدهای پشت دست، اضافه کردن لیدوکائین به پروپوفل، پیش مداوا با دوزهای کم پروپوفل، مخدرها، NSAIDs، کتامین، اسمولول / متوپرولول، منیزیم، ترکیب افدرین / کلونیدین، دگزامتازون و متوکلوپرامید (۱) در میان این روش ها، رایج ترین روش استفاده از لیدوکائین است. اگرچه حتی بیمارانی که لیدوکائین دریافت کرده اند شیوع درد بین ۳۲ تا ۴۸ درصد در مطالعات مختلف گزارش شده است (۴). بی حس کننده های موضعی مثل لیدوکائین از هدایت ایمپالس های الکتریکی بوسیله غشاء عصب و عضله جلوگیری می کنند و علاوه

بر آن می‌توانند باعث مهار رسپتورهای مختلف، افزایش ریلیز گلوتامات و کاهش سیگنال‌های داخل سلولی شوند (۵).

با توجه به این که افدرین بطور مستقیم روی رسپتورهای آلفا و بتا عمل می‌کند و بطور غیرمستقیم باعث آزادسازی نوراپی نفرین می‌شود (۶) انتظار می‌رود که پیش مداوای افدرین مانع از افت فشارخون پس از اینداکشن با پروپوفل شود و از طرفی نیز تصور می‌شود که نوراپی نفرین آزاد شده با برادی کینین که واسطه ایجاد درد است مقابله می‌کند و باعث ایجاد بی‌دردی می‌شود. (۴)

از آنجایی که درد حین تزریق و افت فشار خون بخصوص در بیماران قلبی و افراد مسن اهمیت بسزایی دارد، لذا بر آن شدیم که در این مطالعه از پیش مداوای افدرین جهت کاهش هر دو عارضه پروپوفل استفاده کنیم و اثر آن را با لیدوکائین و پلاسبو مقایسه کنیم.

اهداف و فرضیات

هدف اصلی:

تعیین اثر پیش مداوای افدرین و لیدوکائین بر شدت درد هنگام تزریق پروپوفل و تغییرات

همودینامیک ناشی از آن

اهداف فرعی:

۱. تعیین اثر پیش مداوای افدرین بر درد هنگام تزریق پروپوفل
۲. تعیین اثر پیش مداوای لیدوکائین بر درد هنگام تزریق پروپوفل
۳. تعیین اثر پیش مداوای نرمال سالین بر درد هنگام تزریق پروپوفل
۴. تعیین اثر پیش مداوای افدرین بر فشار خون شریانی طی اینداکشن با پروپوفل
۵. تعیین اثر پیش مداوای لیدوکائین بر فشار خون شریانی طی اینداکشن با پروپوفل
۶. تعیین اثر پیش مداوای نرمال سالین بر فشارخون شریانی طی اینداکشن با پروپوفل
۷. مقایسه اثر پیش مداوای افدرین با لیدوکائین بر فشارخون شریانی
۸. مقایسه اثر پیش مداوای افدرین با لیدوکائین بر درد
۹. مقایسه اثر پیش مداوای افدرین با نرمال سالین بر درد

۱۰. مقایسه اثر پیش مداوای افدرین با نرمال سالین بر فشارخون شریانی

۱۱. مقایسه اثر پیش مداوای لیدوکائین با نرمال سالین بر درد

۱۲. مقایسه اثر پیش مداوای لیدوکائین با نرمال سالین بر فشارخون شریانی

هدف کاربردی:

استفاده از یک دارو (افدرین) جهت کاهش هر دو عارضه شایع پروپوفل (هیپوتانسیون و درد هنگام تزریق)

فرضیات یا سؤالات پژوهش:

۱. شدت درد هنگام تزریق پروپوفل با پیش مداوای لیدوکائین کاهش می‌یابد.
۲. شدت درد هنگام تزریق پروپوفل با پیش مداوای افدرین کاهش می‌یابد.
۳. شدت درد هنگام تزریق پروپوفل با پیش مداوای نرمال سالین کاهش نمی‌یابد.
۴. اثر پیش مداوای لیدوکائین بر کاهش درد هنگام تزریق مانند اثر پیش مداوای افدرین است.

۵. افت فشار طی اینداکشن با پروپوفل با پیش مداوای افدرین کاهش می‌یابد.
۶. افت فشار طی اینداکشن با پروپوفل با پیش مداوای لیدوکائین افزایش می‌یابد.
۷. افت فشار طی اینداکشن با پروپوفل با پیش مداوای نرمال سالین تغییر نمی‌کند.

فصل دوم

بررسی متون و

مروری بر مقالات

مروری بر متون

معرفی تیوپنتال در ۱۹۳۴ ظهور بیهوشی داخلی رگی مدرن را مشخص نمود. امروزه IV Anesthetic ها برای ایندکشن بیهوشی، نگهداری بیهوشی و سدیشن استفاده می شوند. (۱)

پروپوفل:

پروپوفل شایع ترین داروی هوشبر داخل وریدی مورد استفاده است که برای القاء و نگهداری بیهوشی و آرام بخشی در داخل و بیرون اطاق عمل به کار می رود. یکی از داروهای گروه آلکیل فنل است. شکل موجود آن حاوی ۱ درصد پروپوفل، ۱۰ درصد روغن سویا، ۲/۲۵ درصد گلیسرول و ۱/۲ درصد فسفاتید تصفیه شده تخم مرغ می باشد.

با توجه به نگرانی در خصوص رشد میکروبی در این امولسیون، دی سدیم ادتات (۰/۰۰۵ درصد) جهت تأخیر رشد باکتری ها به آن افزوده می شود. این ترکیب پروپوفل PH=7 دارد و ماده ای سفید، شیری رنگ و مختصری چسبناک است. در دمای اتاق با ثبات است و به نور حساس نیست. اگر نیاز به رقیق کردن باشد دکستروز ۵ درصد با آب با این دارو سازگار است. زمان اوج اثر آن ۹۰-۱۰۰ ثانیه است. (۱)

اثرات پروپوفل بر CNS:

پروپوفل دارویی خواب آور است. بخش مهمی از اثر آن به تسریع فعالیت گابا بر جریان یون کلرید از طریق اتصال به Subunit بتای گیرنده $GABA_A$ بر می گردد. ساب یونیت های β_1 ، β_2 و β_3 به نظر می رسد جهت اثرات خواب آوری پروپوفل حیاتی هستند. پروپوفل از طریق تأثیر بر گیرنده $GABA_A$ در هیپو کامپ باعث مهار آزادسازی استیل کولین در هیپو کامپ و قشر Prefrontal می شود. این کار به نظر می رسد برای اثرات آرام بخشی پروپوفل مهم باشد. سیستم a_2 آدرنورسپتور نیز به نظر می رسد به طور غیر مستقیم نقشی در اثرات آرام بخشی پروپوفل ایفا می کند. پروپوفل از طریق تنظیم بر کانال های سدیمی باعث مهار گسترده ساب تایپ NMDA گیرنده گلوتامات می شود. عملی که در تاثیرات این دارو بر CNS نقش دارد. پروپوفل اثر مهار مستقیمی بر Spinal cord وارد می کند. (۱)

اثر پروپوفل بر سیستم قلبی - عروقی:

بارزترین اثر پروپوفل افت فشار خون شریانی می باشد. در عدم وجود بیماری قلبی - عروقی $2-2.5 \text{ mg/kg}$ پروپوفل باعث کاهش ۲۵-۴۰ درصد فشار خون سیستولی می شود. تغییرات مشابهی در MAP^1 و فشار خون دیاستولی دیده می شود. کاهش در

¹ Mean arterial pressure

فشار خون شریانی همراه با کاهش در نسبت Co/CI (حدود ۱۵ درصد)، اندکس حجم ضربه‌ای (حدود ۲۰ درصد) و مقاومت عروق سیستمیک (۱۵-۲۵ درصد) می‌باشد. شاخص کار ضربه‌ای بطن چپ هم کاهش ۳۰ درصد می‌یابد. (۱)

افت فشار خون به دنبال القاء با پروپوفل هم به دلیل گشادی عروق و هم احتمالاً به دلیل تضعیف میوکارد است. اثر مستقیم تضعیف‌کنندگی میوکارد پروپوفل مورد اختلاف نظر است. در بیشتر مطالعات آزمایشگاهی اثر اینوتروپ منفی از پروپوفل در مقادیر درمانی دیده نشد. مکانیسم دیگر کاهش CO (برون‌ده قلبی) در اثر پروپوفل می‌تواند ناشی از اثر این دارو بر اعصاب سمپاتیک قلب باشد. پروپوفل در غلظت‌های بالا ($10 \mu g/ml$) باعث مهار اثر ایتوتروپیک گیرنده α ، نه تحریک گیرنده β می‌شود. بنابراین اثر لوسی تروپی ($relaxation$) ناشی از تحریک β شدت می‌یابد. به نظر هم تضعیف میوکارد و هم اتساع عروق وابسته به مقدار دارو و غلظت پلاسمایی دارو هستند. اثر گشادی در عروق پروپوفل به نظر می‌رسد که ناشی از کاهش فعالیت سمپاتیک و هم اثر مستقیم بر جابجایی کلسیم داخل سلولی عضله صاف باشد. همچنین مهار ساخت پروستاسیکلین در سلول‌های اندوتلیوم، فعال شدن کانال‌های K^+ATP و تحریک نیتریک اکسید و کاهش ورود کلسیم و با واسطه آنژیوتانسین II از علل دیگر می‌باشند. (۱)

ضربان قلب پس از یک مقدار القای پروپوفل تغییر قابل توجهی نمی کند. تصور بر این است که پروپوفل باعث تنظیم مجدد یا مهار بار و رفلکس می شود بنابراین پاسخ افزایش ضربان قلب به کاهش فشار خون را کاهش می دهد. پروپوفل تأثیر مستقیم کمی بر عملکرد گره سینوسی دهلیزی یا هدایت راه طبیعی یا فرعی دهلیزی بطنی دارد. همچنین پروپوفل موجب مهار SVT (تاکی کاردی فوق بطنی) می شود و بنابراین احتمالاً طی مطالعات الکتروفیزیولوژیک باید از استفاده از آن اجتناب کرد. (۱)

القاء بیهوشی با پروپوفل:

مقدار دارو جهت القاء از یک تا ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم متفاوت است و $ED_{95} = 2/25 - 2/5 \text{ mg/kg}$ در بیمارانی که پیش دارو نگرفته اند بوده است. سن، مقدار توده عضلانی (LBM)^۱ و حجم خون مرکزی در تعیین مقدار دارو جهت القاء اثر گذارند. پیش داروهایی همچون مخدرها یا بنزودیازپین ها یا هر دو مشخصاً مقدار دارو جهت القاء را کاهش می دهند. جهت پیشگیری از افت فشار خون، در بیماران ضعیف تر یا آنها که تحت جراحی قلب قرار می گیرند باید مایع تجویز شود و پروپوفل را هم باید در مقادیر کم و متناوب (۱۰-۳۰ mg) یا به صورت انفوزیون) تا هنگام از دست رفتن هوشیاری تجویز نمود. (۱)

¹ Lean body mass