

اثربخشی دگزامتازون داخل وریدی در کاهش میزان بروز و شدت درد هنگام تزریق وریدی پروپوفول

دکتر گیتا شعبی (استادیار)، دکتر جواهر خواجهی خان (دستیار)، دکتر علی موافق (استادیار)

گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: یکی از خصوصیات نامطلوب استفاده از پروپوفول درد هنگام تزریق وریدی این دارو می‌باشد. تاکنون مطالعاتی در زمینه اثرات کورتیکواستروئیدها در ایجاد و افزایش طول مدت بیدردی به انجام رسیده است. این مطالعه به منظور بررسی اثربخشی دگزامتازون داخل وریدی در کاهش میزان بروز و شدت درد هنگام تزریق وریدی پروپوفول انجام گرفته است.

مواد و روشها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسو کور با کنترل دورنما، تعداد ۹۰ بیمار ۲۰-۶۰ ساله با وضعیت فیزیکی معادل ASA ۱ و ۲، انتخاب شده برای عمل جراحی انتخابی تحت بی‌هوشی عمومی، مورد مطالعه قرار گرفتند. در تمام بیماران یکی از وریدهای پشت هر دو دست بیمار با آنژیوکت شماره ۲۰ کانوله می‌گردید. به صورت تصادفی و همزمان، به یکی از وریدها ۲ میلی‌متر دگزامتازون (معادل ۸mg) و به دیگری ۲ میلی‌متر نرمال سالین تزریق می‌گردید. پس از ۳۰ ثانیه، ۲ میلی‌متر پروپوفول (معادل ۲۰mg) به طور همزمان، از هر یک از کاتترهای وریدی دو دست، در طی ۳۰ ثانیه تزریق می‌گردید. سپس درد حین تزریق طبق معیار VAS از بیمار پرسیده می‌شد.

یافته‌ها: میانگین سنی در بیماران مورد بررسی $32/78 \pm 5/61$ (حداقل ۲۰ و حداکثر ۶۰) سال بود. ۲۹ بیمار (۳۲/۲٪) مذکر بودند. میانگین شدت درد حین تزریق پروپوفول در گروه دگزامتازون به میزان معنی‌داری از گروه نرمال سالین کمتر بود (به ترتیب ۱،۶۱ در مقابل ۴،۲۱ برحسب معیار VAS، $P > 0/05$). همچنین بروز درد نیز در گروه دگزامتازون به میزان معنی‌داری از گروه نرمال سالین کمتر بود (به ترتیب ۲۰،۰۰٪ در برابر ۵۷،۷۸٪، $P < 0/05$).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: تزریق ۸ میلی‌گرم دگزامتازون پیش از تزریق پروپوفول، به میزان معنی‌داری شدت و بروز درد حین تزریق پروپوفول را کاهش می‌دهد.

مقدمه

حین تزریق پروپوفول در بالغین، بین ۲۸ تا ۹۱٪ ذکر شده است (۲). شدت این درد براساس سیستم سنجش VAS (۰ تا ۱۰) $5/6 \pm 2/3$ بوده است که نشان‌دهنده دردی شدید است (۱۰). تاکنون شیوه‌های متعددی برای کاهش بروز و شدت درد حین تزریق پروپوفول پیشنهاد و مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

درد هنگام تزریق پروپوفول، یکی از مهمترین خصوصیات نامطلوب استفاده از این دارو محسوب می‌شود (۱). شیوع درد

مخدر یا مواد دارویی^۲ و الکل، سابقه بیماری‌های عصبی و یا روانپزشکی، سابقه ابتلاء به سندرم‌های درد مزمن، وجود ترومبوفلیت یا وجود بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت، وجود هرگونه کتتراندیکاسیون برای تزریق دگزامتازون یا پروپوفول، عملهای اورژانس و سزارین، سابقه حساسیت به داروهای مطالعه یا ترکیبات مشابه، سابقه مصرف هر نوع داروی ضددرد در ۲۴ ساعت قبل از عمل، سابقه بیماری‌های گوارشی (خصوصاً خونریزی دستگاه گوارشی) و سابقه مصرف داروهای کورتیکواستروئیدی، موجب خروج بیمار از مطالعه می‌شد. ابتدا نحوه اندازه‌گیری درد به روش VAS^۳، برای بیماران کاملاً توضیح داده می‌شد و سپس بزرگترین ورید پشت سر هر دو دست بیمار (بدون تزریق لیدوکائین قبل از ورود) توسط کانونی شماره ۲۰ کانونه می‌گردید و به انفوزیون نرمال سالین متصل می‌گردید و هیچ دارویی دیگری (مانند آنتی‌بیوتیک) از این راه‌های وریدی به بیماران تزریق نمی‌شد. از هیچ آروی مسکن، ضددرد یا بی‌حس کننده‌ای قبل از تزریق داروهای مطالعه استفاده نمی‌شد.

در هر بیمار با توجه به جدولی از پیش تنظیم شده، به صورت تصادفی، یک دست به عنوان مورد و دست دیگر به عنوان شاهد انتخاب می‌گردید. بدین ترتیب که ناظر طرح براساس همین جدول دو سرنگ تهیه می‌کرد که محتوی نرمال سالین (۲ میلی‌متر نرمال سالین) و یا دگزامتازون (۲ میلی‌متر دگزامتازون معاد ۸ میلی‌گرم، ساخت شرکت تولید و گسترش داروی رشت) بود. سپس براساس مورد و شاهد بودن دست، هر یک از سرنگ‌ها که از نظر مشخصات ظاهری شبیه بودند، در اختیار دو مجری دیگر طرح قرار می‌گرفت که از محتوای سرنگ‌ها بی‌اطلاع بودند. آنها به صورت همزمان و طی ۳۰ ثانیه محتویات سرنگ‌ها را از دو دست بیمار تزریق می‌کردند. پس از ۳۰ ثانیه ۲ میلی‌لیتر پروپوفول (Pofol, Dongkook Pharm.) (Co) (معادل ۲۰mg) به طور همزمان در طی ۳۰ ثانیه، از هر یک از کاتترهای وریدی دو دست، از محل مخصوص، تزریق می‌گردید. کل داروها در درجه حرارت اطاق (۲۳ درجه سانتیگراد) نگهداری می‌شدند. پس از تکمیل تزریق، از بیماران

(۲) از میان این روشها می‌توان به استفاده از دوزهای مختلف لیدوکائین، سرد کردن یا گرم کردن، رقیق کردن محلول پروپوفول، استفاده از عروق بزرگتر، استفاده از افدرین، اندانسترون (۴)، متوکلوپرامید (۵)، انواع مخدرها (۸-۶)، تیوپنتال (۹)، کتورولاک (۱۰) و... اشاره نمود. در میان این روشها، عمومی‌ترین روش استفاده از لیدوکائین است که یا به صورت مخلوط لیدوکائین یا با پروپوفول یا به صورت پیش‌درمانی با تزریق بولوس لیدوکائین به کار برده می‌شود. حتی در بیمارانی که لیدوکائین دریافت کرده‌اند، در مطالعات مختلف شیوع درد بین ۳۲٪ تا ۴۸٪ گزارش شده است (۲). خیل عظیمی از مطالعات که همگی به کاهش شدت و شیوع درد حین تزریق پروپوفول پرداخته‌اند خود بیانگر ناکارآمد بودن شیوه‌های قبلی و احساس نیز متخصصین بیهوشی در کاهش درد حین تزریق پروپوفول می‌باشد (۳).

دگزامتازون دارویی است که به عنوان یکی از اعضای خانواده کورتیکواستروئیدها، کاربردهای بالینی متعددی دارد. تاکنون در زمینه اثرات کورتیکواستروئیدها در ایجاد و افزایش طول مدت بیدردی، مطالعاتی به انجام رسیده است (۱۴-۱۱) ولی تاکنون اثر دگزامتازون در کاهش درد حین تزریق پروپوفول مورد بررسی قرار نگرفته است. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثربخشی دگزامتازون داخل وریدی در کاهش میزان بروز و شدت درد هنگام تزریق وریدی پروپوفول می‌باشد.

مواد و روش‌ها

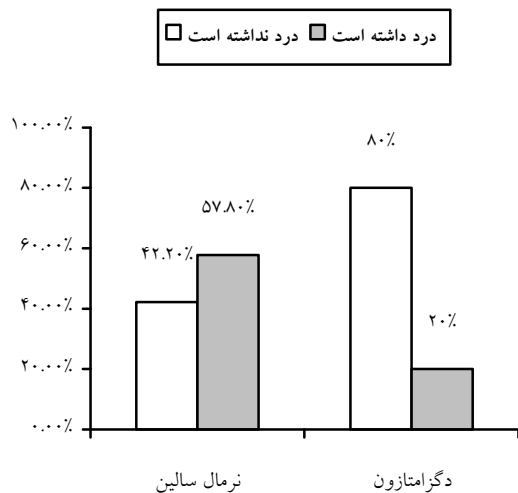
در یک کارآزمایی آینده‌نگر دوسوکور با کنترل دارونما، ۹۰ بیمار ۲۰ تا ۶۰ ساله با وضعیت فیزیکی معادل ASA^۱ یک و دو که کاندید بیهوشی عمومی برای اعمال جراحی مختلف در بیمارستان دکتر شریعتی بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. این طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران، به تأیید رسیده و برای ورود هر یک از بیماران به مطالعه از آنها رضایت‌نامه کتبی گرفته می‌شد. وجود سابقه سوء مصرف مواد

^۲ -Drug Abuse

^۳ -Visual Analogue Scale

^۱ -American Society of Anesthesia

Visual Analogue Scale :VAS



نمودار شماره ۱- فراوانی نسبی بیماران از نظر بروز یا عدم بروز درد حین تزریق پروپوفول، در دو گروه نرمال سالین و دگزامتازون. مقادیر به صورت درصد ذکر شده‌اند.
*: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه نرمال سالین (Chi-square, $P < 0.05$).

بروز درد نیز در گروه دگزامتازون به میزان معنی‌داری از گروه نرمال سالین کمتر بود (Chi-square, $P < 0.05$) (نمودار شماره ۱).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق وریدی دگزامتازون پیش از تزریق پروپوفول، موجب کاهش معنی‌دار شدت و میزان بروز درد در حین تزریق پروپوفول می‌شود.
درد حین تزریق پروپوفول یکی از مشکلات عمده در استفاده از این دارو به شمار می‌رود (۱) درد حین تزریق پروپوفول به دو قسمت فوری و تأخیری تقسیم می‌شود. اتیولوژی و مکانیزم مسئول ایجاد درد حین تزریق پروپوفول همچنان ناشناخته باقی مانده است (۲). حدس زده می‌شود که فنول^۳ می‌تواند به واسطه تحریک موضعی تقسیم در وریدها، موجب درد فوری گردد. این درد با اضافه کردن آن به

درخواست می‌شد که درد خود را روی خط‌کشی که - از صفر (بدون درد) تا ۱۰ (شدیدترین دردی که تا به حال تجربه نموده است) - علامت‌گذاری شده بود و قبلاً به آن نشان داده شده بود، نشان دهند. هر مقدار VAS بیشتر از صفر، بروز درد تلقی می‌گردید.

پیدایش نشانه‌های آرامبخشی^۱ و عدم توانایی در برقراری ارتباط کلامی موجب خروج بیمار از مطالعه می‌گردید. اطلاعات به دست آمده، در طول مطالعه به صورت محرمانه باقی می‌ماند. شدت درد بین دو دست توسط آزمون t برای نمونه‌های جفتی^۲ و میزان بروز درد توسط آزمون Chi-square، در محیط نرم‌افزار SPSS for windows Ver. 11.5 مورد بررسی قرار گرفتند. مقدار عدد P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد و در نهایت اطلاعات حاصل از ۹۰ بیمار مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میانگین سن در بیماران مورد بررسی $32/78 \pm 5/61$ (حداقل ۲۰ و حداکثر ۶۰) سال بود. همچنین از این تعداد ۲۹ بیمار مذکر (۳۲/۲٪) و ۶۱ بیمار مؤنث (۶۷/۸٪) بودند.

میانگین شدت درد و بروز درد، حین تزریق پروپوفول در گروه دگزامتازون به میزان معنی‌داری از گروه نرمال سالین کمتر بود (Paired Samples t-test, $P < 0.05$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- مشخصات بیماران و میانگین VAS در دو گروه نرمال سالین و دگزامتازون. مقادیر به صورت تعداد یا "انحراف معیار \pm میانگین" ذکر شده‌اند.

گروه نرمال سالین	گروه دگزامتازون
تعداد	۴۵
میانگین VAS \times	۴/۲۱ \pm ۳/۲۱
	۱/۶۱ \pm ۲/۳۵

* تفاوت معنی‌دار (Paired t-test, $P < 0.05$).

^۱ -Sedation

^۲ -Paired Samples t-test

^۳ -Phenol

ناشی از تزریق پروپوفول که در ایجاد آن فعال شدن واسطه‌های درد - از قبیل سیستم آبشار کینین- مؤثر باشد (۱۳). نقش دگزامتازون در کاهش روند التهاب و کم کردن واسطه‌های التهابی در مطالعه Dionne و همکارانش نیز نشان داده شده است (۱۸). مشابه این نظریه برای لیدوکائین نیز مطرح شده است. Haugen و همکارانش نشان دادند که لیدوکائین نیز از طریق پایدار کردن آبشار کینین موجب کاهش درد حین تزریق پروپوفول می‌شود (۳).

از طرفی Karim و همکارانش نشان دادند که تزریق زیرپوستی دگزامتازون می‌تواند موجب بی‌حسی طولانی مدت در موشها گردد (۱۲). بدین ترتیب این احتمال نیز مطرح می‌شود که شاید دگزامتازون از طریق ایجاد بی‌حسی موجب کاهش درد حین تزریق پروپوفول شود.

بدین ترتیب به نظر می‌رسد دگزامتازون می‌تواند به عنوان یک جایگزین در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول مطرح باشد. اگرچه دگزامتازون به صورت تزریقی می‌تواند موجب اثرات جانبی مانند افزایش شیوع و شدت عفونت، سرکوب غده آدرنال و تأخیر بهبودی در بیماران جراحی شده گردد ولی براساس جستجوی ما تاکنون هیچ موردی از عارضه به دنبال تزریق تک‌دوز ۸ میلی‌گرم دگزامتازون گزارش نشده است و در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده که دگزامتازون در دوز مورد استفاده باعث افزایش احتمال عفونت زخم و افزایش طول مدت بستری نمی‌شود (۱۳).

این مطالعه با مقایسه هر بیمار با خودش، امکان تورش^۸ و دخالت عوامل بین فردی و متغیرهای دموگرافیک در نتایج را به حداقل رسانده است. به علاوه حجم نمونه مناسب مورد مطالعه و استفاده از سیستم VAS برای بررسی درد بیماران، اعتبار نتایج این مطالعه را افزایش می‌دهد.

اگرچه در صورت بروز نشانه‌های آرام‌بخش زیاد ناشی از تزریق پروپوفول، بیمار از مطالعه خارج می‌گردید، اما این احتمال وجود دارد که به واسطه آرام‌بخشی ایجاد شده بیمار درک درستی از درد نداشته باشد و در تخمین آن اشتباه نماید. همچنین به نظر می‌رسد مطالعات گسترده‌تر با پیگیری طولانی‌تری برای بررسی اثرات جانبی تزریق تک‌دوز

امولسیون چربی^۱ - از طریق رقیق کردن فاز آبی- کاهش می‌یابد (۹). اما همین حلال چربی به طور غیرمستقیم از طریق آزاد کردن مدیاتورهای التهابی منجر به پیدایش درد با شروع تأخیری می‌گردد (۱).

درد تأخیری (پس از ۱۰ تا ۲۰ دقیقه) از یک اثر غیرمستقیم بر اندوتلیوم - به واسطه آزادسازی کینینوژنها- ناشی می‌شود (۹) بدین ترتیب که حلال چربی موجب افزایش فعالیت سیستم کالیکرین-کینین^۲ پلاسما می‌شود که خود به تولید برادی کینین^۳ منجر می‌شود. این فعل و انفعالات موجب تغییراتی در وریدهای محیطی می‌شوند که باعث افزایش تماس فاز آبی^۴ پروپوفول با اندوتلیوم عروق و انتهای آزاد اعصاب وایران بین مدیا^۵ و انتیما^۶ جدار عروق (۱۵) و در نهایت افزایش درد می‌شود (۱۶).

برای اولین بار Smith و همکارانش در سال ۱۹۶۴ بر خواص بیدردی دگزامتازون مطالعاتی به انجام رساندند. آنها ترکیبی از یک بی‌حس کننده موضعی، پنی‌سیلین و استروئید را به tonsillar fossae در خلال جراحی تزریق کردند و نشان دادند که درد و التهاب پس از عمل تخفیف پیدا می‌کند. در سال ۱۹۷۲ Papangelou اثر دگزامتازون خوراکی را همراه با مخدر و مخدر به تنهایی در ۴۸۰ بیمار که تحت tonsillectomy قرار گرفته‌اند مقایسه نمود و نشان داد که ادم بافتی و درد پس از عمل در گروه استروئید کمتر است. (۱۷) همچنین نشان داده شد که تجویز دگزامتازون موجب کاهش درد ناشی از کشیدن دندان آسیای سوم^۷ (دندان عقل) می‌شود (۱۴). اما مطالعاتی نیز وجود داشتند که نشان دادند دگزامتازون تغییر معنی‌داری در نیاز بیماران به مورفین پس از اعمال وسیع زنان به‌وجود نمی‌آورد (۱۳).

مکانیسم بی‌دردی توسط دگزامتازون نیز ناشناخته است اما احتمال دارد که این خاصیت را از دو طریق اعمال نماید. اول آنکه احتمال دارد دگزامتازون -به عنوان یک داروی ضدالتهاب قوی- بتواند با کم کردن التهاب در کنترل درد فاز تأخیری

¹ -Fat emulsion

² -Kallikrein-kinin

³ -Bradykinin

⁴ -Aqueous phase

⁵ -Media

⁶ -Intima

⁷ -Extraction of third molar teeth

⁸ -Bias

برد. اگرچه به نظر می‌رسد به مطالعات بیشتری برای تأیید نتایج این مطالعه وجود دارد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله نگارندگان مراتب تشکر خود را نسبت به آقای علیزاده که در انجام این مطالعه کمکهای شایانی نموده‌اند، اعلام می‌دارند. همچنین نویسندگان از آقای دکتر پیام اقتصادی و همکاران ایشان در مؤسسه علمی-پژوهشی پارس طب پژوهشیار که در آنالیز اطلاعات و تدوین مقاله همکاری داشته‌اند قدردانی می‌نمایند. همچنین بدین‌وسیله مؤلفین از همکاری‌های صمیمانه کلیه اساتید محترم گروه بیهوشی بیمارستان دکتر شریعتی و پرسنل اتاق عمل تشکر و قدردانی می‌کنند.

کورتیکواستروئیدها مورد نیاز است. همچنین مقایسه اثرات دگزامتازون در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول و مقایسه آن با دوزهای مختلف لیدوکائین می‌تواند نتایج جالبی در بر داشته باشد. همچنین می‌توان در مطالعات بعدی به بررسی و مقایسه اثرات همودینامیک ناشی از دگزامتازون پرداخت.

در نهایت نتایج این مطالعه نشان داد که دگزامتازون به میزان معنی‌داری موجب کاهش درد حین تزریق پروپوفول می‌گردد و با توجه به اثرات جانبی اندک آن شاید بتوان این روش را به منظور کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول بکار

منابع

1. Wong WH, Cheong KF. Role of tramadol in reducing pain on propofol injection. *Singapore Med J* 2001; 42(5): 193-195.
2. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg* 2002 Nov; 95(5): 1293-1296.
3. Haugen RD, Vaghadia H, Waters T, Merrick PM. Thiopentone pretreatment for propofol injection pain in ambulatory patients. *Can J Anaesth* 1995; 42: 1108-1112.
4. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 963-969.
5. Ganta R, Fee JP. Pain on injection of propofol: Comparison of lignocaine with metoclopramide. *Br J Anaesth* 1992 Sep; 69(3): 316-317.
6. Pang WW, Mok MS, Huang S, Hwang MH. The analgesic effect of fentanyl, morphine, meperidine, and lidocaine in the peripheral veins: a comparative study. *Anesth Analg* 1998 Feb; 86(2): 382-386.
7. Pang WW, Huang PY, Chang DP, Huang MH. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999 May-Jun; 24(3): 246-249.
8. Nathanson MH, Gajraj NM, Russell JA. Prevention of pain on injection of propofol. A comparison of lidocaine and alfentanil. *Anesth Analg* 1996; 82: 469-471.
9. Pollard RC, Makky S, McFadzean J, Ainsworth L, Goobie SM, Montgomery CJ. An admixture of 3 mg×kg (-1) of thiopentone reduces pain on injection in

- pediatric anesthesia. *Can J Anaesth* 2002 Dec; 49(10): 1064-1069.
10. Huang YW, Buerkle H, Lee TH, Lu CY, Lin CR, Lin SH, Chou AK, Muhammad R, Yang LC. Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 Sep; 46(8): 1021-1024.
11. Karst M, Kegel T, Lukas A, Ludemann W, Hussein S, Piepenbrock S. Effect of celecoxib and dexamethasone on postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery* 2003 Aug; 53(2): 331-336; discussion 336-337.
12. Karim F, Kanui TI, Mbugua S. Effects of codeine, naproxen and dexamethasone on formalin-induced pain in the naked mole-rat. *Neuroreport* 1993 Jan; 4(1): 25-28.
13. Elhakim M, Ali NM, Rashed I, Riad MK, Refat M. Dexamethasone reduces postoperative vomiting and pain after pediatric tonsillectomy. *Can J Anaesth* 2003 Apr; 50(4): 392-397.
14. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia* 1993 Nov; 48(11): 961-964.
15. 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: 189-195.
16. Nakane M, Iwama H. A potential mechanism of propofol-induced pain on injection based on studies using nafamostat mesilate. *Br Anaesth* 1999; 83(3): 397-404.
17. Liu K, Hsu CC, Chia YY. Effect of dexamethasone on postoperative emesis and pain. *Br J Anaesth* 1998 Jan; 80(1): 85-86.
18. Dionne RA, Gordon SM, Rowan J, Kent A, Brahim JS. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Sep; 61(9): 997-1003.