

مقایسه اثربخشی متوکلوپروماید و لیدوکائین در کاهش میزان بروز و شدت درد هنگام تزریق پروپوفول

(بیمارستان شریعتی-۱۳۸۱)

دکتر علی موافق (استادیار)*، دکتر محمد میراسکندری (دستیار)*، دکتر پیام اقتصادی عراقی (متخصص بیهوشی)*
* گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، بیمارستان شریعتی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: یکی از عوارض نامطلوب استفاده از پروپوفول، درد هنگام تزریق وریدی این دارو می‌باشد که میزان بروز آن در بیماران بین ۲۸٪ تا ۹۰٪ گزارش شده است. متوکلوپروماید دارویی است که بطور متداول جهت پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ کاربرد بالینی دارد ولی دیده شده که از این دارو نیز می‌توان در کاهش درد پروپوفول استفاده نمود. هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر تزریق متوکلوپروماید پیش از تزریق پروپوفول در میزان بروز و شدت درد ناشی از تزریق پروپوفول و مقایسه آن با لیدوکائین است.

مواد و روشها: در این مطالعه آینده نگر، دوسوکور، تصادفی شده همراه با کنترل دارونما، ۱۵۰ بیمار ۱۸ تا ۴۰ سال به صورت تصادفی به یکی از سه گروه (هر گروه ۵۰ نفر) شاهد (۲ میلی لیتر نرمال سالین)، لیدوکائین (۲ میلی لیتر معادل ۴۰ میلی گرم لیدوکائین) و متوکلوپروماید (۲ میلی لیتر معادل ۱۰ میلی گرم متوکلوپروماید) تقسیم شدند. بلافاصله ۲ میلی لیتر پروپوفول ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر با سرعت ۰/۵ میلی لیتر در ثانیه (در ۴ ثانیه) از همان کاتتر وریدی که در بزرگترین ورید پشت دست قرار دارد، تزریق می‌گردید. شدت درد حین تزریق پروپوفول توسط روش Visual Analogue Pain Scale (VAS) (صفر بدون درد تا ۱۰۰ شدیدترین درد) که پیش از مطالعه به بیمار آموزش داده می‌شد، تعیین می‌گردید و هر مقدار VAS بیشتر از صفر بروز درد تلقی می‌گردید. در صورت مشاهده هر گونه علائم خواب آلودگی، بیمار از مطالعه حذف می‌گردید.

یافته ها: در این مطالعه نشان داده شد که شدت درد بیماران در سه گروه تفاوت معنی داری داشتند (نرمال سالین=۱/۱۸؛ گروه لیدوکائین = ۲۵/۴ و گروه متوکلوپروماید=۱۳/۱، $P < ۰/۰۰۱$) و بیماران گروه متوکلوپروماید به میزان معنی داری درد کمتری را نسبت به گروههای دیگر تجربه نمودند ($P < ۰/۰۰۱$). میزان بروز درد در گروه نرمال سالین ۷۷/۱٪ است و لیدوکائین و متوکلوپروماید هر دو موجب کاهش بروز درد در حین تزریق نسبت با گروه نرمال سالین شدند ($P = ۰/۰۰۲$) ولی اختلاف معنی داری در بروز درد بین دو گروه لیدوکائین با متوکلوپروماید مشاهده نشد ($P = ۰/۰۵۱$).

نتیجه گیری و توصیه ها: بدین ترتیب این مطالعه نشان داد که متوکلوپروماید نسبت به لیدوکائین درد ناشی از تزریق پروپوفول را بیشتر کاهش می‌دهد (برخلاف درد ناشی از دیازپام) ولی در کاهش میزان بروز درد با یکدیگر تفاوتی ندارند. در نهایت با توجه به دیگر اثرات سودمند متوکلوپروماید از جمله پیشگیری از تهوع و استفراغ پس از عمل و کاهش دوز پروپوفول مورد نیاز برای القاء، می‌توان از این روش بویژه در مواردی که منع مصرف لیدوکائین وجود دارد، قبل از تزریق پروپوفول استفاده نمود.

مقدمه

هم اکنون در سراسر جهان از پروپوفول برای القاء و نگهداری بیهوشی به صورت گسترده ای استفاده می‌شود (۱) و در برخی کشورها از آن به عنوان بهترین دارو برای این منظور یاد می‌شود (۲). یکی از خصوصیات نامطلوب استفاده از پروپوفول درد هنگام تزریق این دارو در وریدهای محیطی است که میزان بروز آن در بیماران بین ۲۸٪ تا ۹۰٪ گزارش شده است (۳) و در برخی موارد بسیار شدید و آزار دهنده است. تا کنون روشهای بسیاری در جهت کاهش شیوع و شدت درد هنگام تزریق پروپوفول به کار رفته‌اند که یکی از آنها مخلوط نمودن داروهایی همچون بیحس کننده‌های موضعی (۱)، انواع مخدرها مانند مورفین، مپریدین (۴)، فنتانیل (۵،۶)، آلفنتانیل (۶)، ترامادول (یک آگونیست ضعیف رسپتور μ) (۷)، کتورولاک (۸)، نافاموستات مزبالات^۱ (یک بازدارنده کالیکرین)^۲ (۹) متوکلوپرواماید (۱۰) و ... می‌باشد. متوکلوپرواماید دارویی است که بطور متداول جهت پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ کاربرد بالینی دارد (۱۱) و در برخی از مطالعات قبلی از متوکلوپرواماید در تخفیف درد حین تزریق پروپوفول و دیازپام مورد استفاده قرار گرفته است (۱۱، ۱۰). هدف از طراحی این مطالعه که به روش آینده نگر و دوسوکور با کنترل دارونما صورت پذیرفته است، بررسی تاثیر تزریق متوکلوپرواماید قبل از تزریق پروپوفول، بر شیوع و شدت درد ناشی از تزریق پروپوفول و مقایسه آن با لیدوکائین است.

مواد و روشها

پس از تائید طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۵۰ بیمار ۱۸ تا ۴۰ ساله بالغ با وضعیت فیزیکی معادل ASA^۳ یک و دو که در زمستان ۱۳۸۱ کاندید بیهوشی

عمومی برای اعمال جراحی مختلف در بیمارستان دکتر شریعتی بودند، پس از توجیه کامل در مورد نحوه اجرای طرح و گرفتن رضایت نامه کتبی و نحوه اندازه گیری به روش VAS^۴، به یک کارآزمایی آینده نگر دوسوکور با کنترل توسط دارونما وارد شدند و مشخصات آنها مانند وزن ثبت می‌گردید. بیمارانی که سابقه مصرف مواد مخدر، سوء مصرف مواد دارویی یا وابستگی الکلی، سابقه بیماریهای عصبی و یا روانپزشکی (بخصوص آنهایی که سابقه تشنج داشته‌اند)، سابقه ابتلاء به سندرم‌های درد مزمن، وجود ترومبوفلیت یا وجود بیماریهای عروقی یا هر ضایعه دردناک دیگر یا وریدهای باریک در ناحیه پشت دست و نیز بیماریهای سیستمیک مثل دیابت، حساسیت به سویا، وجود هر گونه کنترااندیکاسیون برای تزریق متوکلوپرواماید (مانند پارکینسون) یا سابقه حساسیت به آن یا به لیدوکائین و ترکیبات مشابه، یا مصرف هر نوع داروی ضد درد در ۲۴ ساعت قبل از عمل و اندیکاسیون برای القاء سریع بیهوشی^۵ داشته‌اند، از مطالعه حذف شدند. پس از ورود بیماران به اتاق عمل، یک کاتولای شماره ۲۰، به بزرگترین ورید پشت دست غیرغالب بیمار (بدون تزریق لیدوکائین قبل از ورود) وارد می‌گردید و به سرم نرمال سالین متصل می‌گردید (بدون شروع انفوزیون) و هیچ دارویی دیگری (مانند آنتی بیوتیک) از این طریق برای بیماران تزریق نمی‌شد. از هیچ داروی مسکن، ضد درد یا بیحس کننده‌ای قبل از تزریق داروهای مطالعه استفاده نمی‌شد. بیماران به سورت تصادفی به سه گروه (هر گروه ۵۰ نفر) شامل گروه نرمال سالین (تزریق ۲ میلی لیتر نرمال سالین به عنوان دارونما)، گروه لیدوکائین (تزریق ۲ میلی لیتر لیدوکائین بدون ماده نگهدارنده^۶ ۲٪ معادل ۴۰ میلی گرم) و گروه متوکلوپرواماید (تزریق ۲ میلی لیتر متوکلوپرواماید معادل ۱۰ میلی گرم) تقسیم شدند. برای این کار جدولی با اعداد تصادفی توسط رایانه ایجاد شد. پس از تزریق داروی مطالعه، بلافاصله ۲ میلی لیتر پروپوفول ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر (Pofol, Dongkook Pharm. Co) با

4. Visual Analogue Scale
5. Rapid sequence induction
6. Preservative-free

1. Nafamostat mesilate (6-amino-2-naphthyl p-guanidinoben-zoate dimethanesulphonate, FUT-175)
2. Kallikrein inhibitor
3. American Society of Anesthesia

سرعت ۰/۵ میلی لیتر در ثانیه (در ۴ ثانیه) از همان کاتتر ورودی، از محل مخصوص، تزریق می‌گردید. کل داروها در درجه حرارت اتاق (۲۳ درجه سانتیگراد) نگهداری می‌شدند. پس از تکمیل تزریق، ناظری که از نوع داروی تزریق شده بی اطلاع بود، از بیماران درخواست می‌نمود که درد خود را روی خط کشی که از ۰ (بدون درد) تا ۱۰۰ (شدیدترین دردی که تا به حال تجربه نموده اند) علامت گذاری شده بود و قبلاً به آنها نشان داده شده بود، نشان دهند. (روش Visual Analogue Pain Scale (VAS)). هر مقدار VAS بیشتر از صفر، بروز درد تلقی می‌گردید. پیدایش نشانه‌های تسکین ۷ و عدم توانایی در بفراری ارتباط کلامی موجب خروج بیمار از مطالعه می‌گردید. پس از انجام این مرحله آلفا بیماران با ۲/۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن صورت می‌پذیرفت. اطلاعات بدست آمده، در طول مطالعه به صورت محرمانه باقی می‌ماند.

حجم نمونه براساس تخمین اختلاف میانگین حدود ۲۲٪ در بروز درد حین تزریق محاسبه شده بود. خطای نوع α معادل ۰/۰۵ (Two-sided) و خطای نوع β معادل ۰/۱ در نظر گرفته شده بود و بدین ترتیب حجم نمونه محاسبه شده معادل ۵۰ نفر در هر گروه بود. شدت درد توسط آزمونهای Kruskal-Wallis و Mann-Whitney و میزان بروز درد توسط آزمون Chi-square، در محیط نرم‌افزار SPSS for windows Ver10.05 (SPSS Inc., Chicago, IL) مورد بررسی قرار گرفتند. مقدار عدد P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

دو بیمار در گروه نرمال سالیین و ۱ بیمار در گروه لیدوکائین به علت پدیدار شدن نشانه‌های تسکین ۱ بیمار از گروه متوکلوپرواماید به علت سابقه مصرف مواد مخدر از مطالعه خارج شدند و اطلاعات حاصل از ۱۴۶ بیمار مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. مشخصات بیماران مانند سن ($P=0/29$)، جنس ($P=0/66$) و وزن ($P=0/49$)، تفاوت معنی‌داری نداشتند

7. Sedation

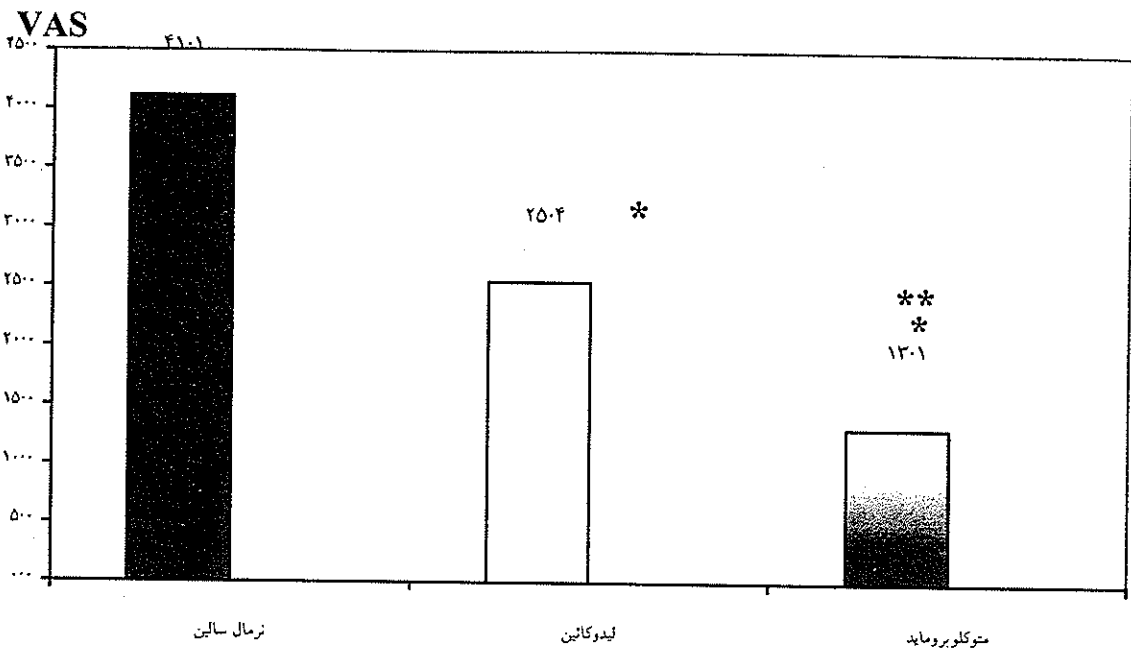
(جدول شماره ۱). همچنین میزان بروز درد (۵۰٪ بروز در زنان در مقابل ۵۹/۷٪ در مردان $P=0/29$) و شدت درد تجربه شده توسط زنان و مردان در حین تزریق پروپوفول (محاسبه شده توسط VAS) تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P=0/76$ در مردان $P=0/76$ در مقابل ۲۷/۵٪ در مردان $P=0/76$). تاثیر متوکلوپرواماید به عنوان داروی کاهنده شدت و میزان بروز درد حاصل از تزریق پروپوفول با لیدوکائین و نرمال سالیین مورد مقایسه قرار گرفته است. لیدوکائین و متوکلوپرواماید هر دو به میزان معنی‌داری موجب کاهش شدت درد بیماران در حین تزریق پروپوفول در مقایسه با نرمال سالیین شدند (Kruskal-Wallis, $P<0/001$). ولی متوکلوپرواماید در این امر موفقتر بود و شدت درد در حین تزریق، در گروه متوکلوپرواماید به میزان معنی‌داری از گروه لیدوکائین کمتر بود (Mann-Whitney, $P<0/001$) (نمودار شماره ۱). همچنین این مطالعه نشان داد که میزان بروز درد (VAS بالاتر از صفر) در حین تزریق پروپوفول در گروه نرمال سالیین ۷۷/۱٪ است و لیدوکائین و متوکلوپرواماید هر دو موجب کاهش بروز درد در حین تزریق نسبت با گروه نرمال سالیین شدند (Chi-square, $P<0/002$) ولی اختلاف معنی‌داری در بروز درد بین دو گروه لیدوکائین با متوکلوپرواماید مشاهده نشد (Chi-square, $P<0/051$). (نمودار شماره ۲).

جدول شماره ۱- مشخصات بیماران در سه گروه نرمال سالیین، لیدوکائین و متوکلوپرواماید. مقادیر به صورت تعداد و یا "انحراف معیار± میانگین" ذکر شده‌اند.

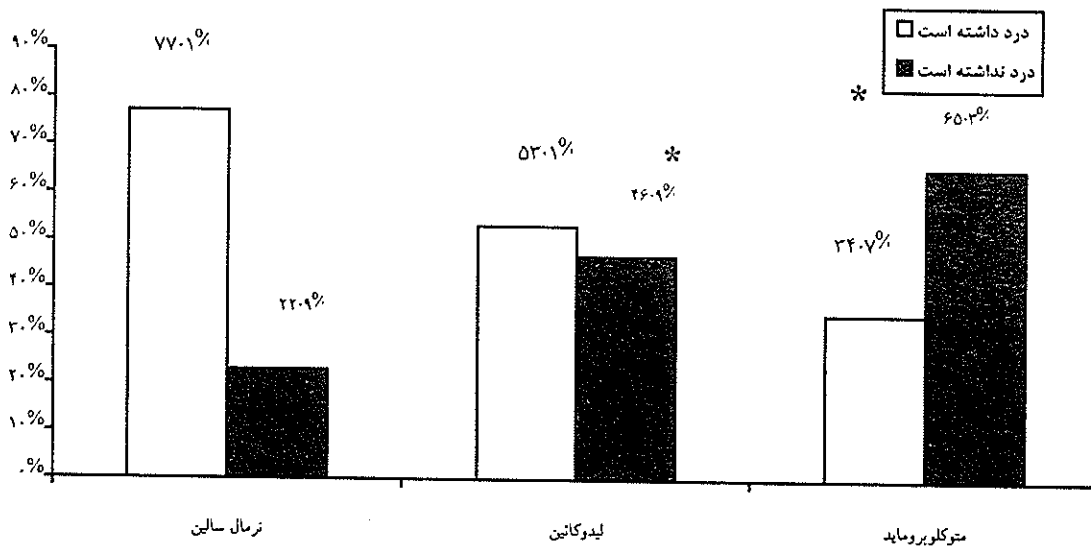
تعداد	گروه نرمال سالیین	گروه لیدوکائین	گروه متوکلوپرواماید
سن (سال)	۴۸	۴۹	۴۹
وزن (کیلوگرم)	۳۰/۶±۸/۷	۳۳/۲±۸/۹	۳۳/۱±۱۰/۶
جنس (مرد/زن)	۶۴/۶±۱۰/۴	۶۲/۲±۱۲/۴	۶۷/۷±۱۱/۷
وضعیت ASA (I/II)	۳۳/۲۵	۳۳/۲۶	۲۲/۲۷
	۳۷/۱۰	۳۷/۱۲	۳۷/۱۲

* تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه نرمال سالیین (Chi-square or $P<0.05$, Mann-Whitney).

** تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه لیدوکائین (Chi-square or Mann-Whitney, $P<0.05$).



نمودار شماره ۱- شدت درد در سه گروه نرمال سالین، لیدوکائین و متوکلوپرواماید. مقادیر به صورت میانگین \pm VAS ذکر شده اند.
 * : تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه نرمال سالین ($P < 0.05$, Mann-Whitney).
 **: تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه لیدوکائین ($P < 0.05$, Mann-Whitney).
 Visual Analogue Scale :VAS \pm



نمودار شماره ۲- فراوانی نسبی بیماران از نظر بروز درد در سه گروه نرمال سالین، لیدوکائین و متوکلوپرواماید. مقادیر به صورت درصد ذکر شده اند.
 * : تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه نرمال سالین ($P < 0.05$, Chi-square).
 **: تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه لیدوکائین ($P < 0.05$, Chi-square).

هیچ موردی از عوارض ناحیه تزریق، ترومبوفلیت یا عوارض عصبی (مانند عوارض اکستراپیرامیدال) ناشی از تزریق متوکلوپروماید یا عوارض ناشی از لیدوکائین در هیچ یک از بیماران گزارش نشد.

بحث

درد حین تزریق پروپوفول یکی از مشکلات عمده در استفاده از آن به شمار می‌رود و مکانیسم آن هنوز به خوبی روشن نشده است ولی حدس زده می‌شود که شاید یک اثر تحریکی مستقیم موجب احساس فوری درد شود و یا با یک اثر غیر مستقیم که وابسته به آزاد شدن مدیاتورهای منجر به پیدایش درد با شروع تاخیری گردد (۳). بدین ترتیب که حلال چربی آن موجب افزایش فعالیت سیستم کالیکرین-کینین^۸ پلازما می‌شود که خود به تولید برادی کینین^۹ منجر می‌شود. این فعل و انفعالات موجب تغییراتی در وریدهای محیطی می‌شوند که باعث افزایش تماس فاز آبی^{۱۰} پروپوفول با اندوتلیوم عروق و انتهای آزاد اعصاب وایران بین مدیا^{۱۱} و اینتیمیا^{۱۲} (۱۲) و افزایش درد می‌شود (۱).

در این مطالعه نشان داده شد هنگامی که از متوکلوپروماید به عنوان پیش درمانی^{۱۳} قبل از تزریق پروپوفول استفاده شود، در کاهش شدت و میزان بروز درد در حین تزریق پروپوفول موثر است و تاثیر آن در کاهش شدت درد حین تزریق از لیدوکائین بیشتر است. متوکلوپروماید^{۱۴} برای اولین بار به عنوان یک آنالوگ ساختمانی پروکائین‌آمید ساخته شد و بنابراین تا حدودی خاصیت بیحس‌کنندگی موضعی و آنتی‌آریتمیک بودن خود را از دست داده است (۱۰) ولی Pang و همکارانش نشان دادند که متوکلوپروماید خواص بیحس‌کنندگی موضعی مشابه لیدوکائین به دنبال تزریق زیر پوستی دارد (۱۳). این ماده یک آنتاگونیست گیرنده دوپامین (D₂) و به نوعی یک بنزآمید به حساب می‌آید و

8. Kallikrein-kinin
9. Bradykinin
10. Aqueous phase
11. Media
12. Intima
13. Premedication
14. 2 methoxy-chloroprocainamide

شباهتهای ساختمانی و فیزیوکوشیمیایی با لیدوکائین (۱۴)، پروکائین و پروکائین آمید (۱۵) دارد. تاکنون در چند مطالعه اثرات بیدردی متوکلوپروماید در حین تزریق وریدی (۱۰،۱۱) یا وقتی که به مدت یک دقیقه در سیستم وریدی تجمع می‌یابد نشان داده شده است (۱۳). در مطالعه ای که توسط Ganta و همکارانش انجام گرفت، تزریق ۵ میلی گرم متوکلوپروماید قبل از تزریق پروپوفول مورد آزمون قرار گرفت و چنین نتیجه گرفته شده که اگرچه این دارو مانند لیدوکائین در کاهش بروز درد حین تزریق پروپوفول موثر است ولی در این مورد نسبت به آن تفاوت معنی داری ندارد (۱۰). نتیجه این مطالعه با نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر کاملاً همخوانی دارد. در این مطالعه نتایج نشان می‌دهند بروز درد در دو گروه لیدوکائین با متوکلوپروماید اختلاف معنی داری ندارند ولی شدت درد توسط تزریق متوکلوپروماید بیشتر از لیدوکائین کاهش می‌یابد و بدین ترتیب شاید بتوان نتیجه گرفت که بر خلاف نتایج قبلی که اثر متوکلوپروماید را در ایجاد بی‌دردی با لیدوکائین مساوی دانسته‌اند (۱۳) اثر آن بیشتر است. شاید علت این اختلاف را بتوان در نحوه سنجش درد دانست. در مطالعه حاضر از روش اندازه‌گیری VAS (متغیر کیفی - پیوسته) برای بررسی شدت درد استفاده شده در حالیکه در مطالعات قبلی عمدتاً از روشهای دیگر (متغیرهای کمی - ترتیبی) استفاده شده (۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۷). همچنین ما در این مطالعه از دوز ۱۰ میلی گرمی متوکلوپروماید استفاده نموده ایم و در مطالعات پیشین دوز ۵ میلی گرمی آن مورد مطالعه قرار گرفته است.

در مطالعه ای که توسط دکتر ماجدی و همکارانش بر تزریق ۱۰ میلی گرم متوکلوپروماید پیش از تزریق دیازپام بر درد حین تزریق آن انجام شده است، نشان داده شده که اگرچه متوکلوپروماید در کاهش درد حین تزریق دیازپام موثر است ولی لیدوکائین در این مورد از آن موفقتر است (۱۱). شاید علت تفاوت در نتیجه این مطالعات را در مکانیسم ایجاد درد توسط این داروها باید جستجو نمود. درد حاصل از تزریق دیازپام به

اگرچه در این مطالعه از دوز ۴۰ میلی گرم که موجب ایجاد اثرات تسکینی نمی شود، استفاده شده و در صورت بروز هر گونه اثرات تسکینی بیمار از مطالعه خارج می شد، ولی به هر صورت احتمال اختلال در تفسیر نتایج وجود دارد. همچنین در این مطالعه برای بررسی شدت درد حین تزریق پروپوفول، از VAS استفاده شده است که با توجه به اینکه حساسیت بیماران نسبت به درد ناشی از تزریق پروپوفول متفاوت است شاید این نیز در تفسیر نتایج اختلال ایجاد کند

در نهایت با توجه به دیگر اثرات سودمند متوکلوپرواماید از جمله پیشگیری از تهوع و استفراغ پس از عمل (۱۱) و کاهش دوز پروپوفول مورد نیاز برای القاء (۱۸)، می توان از این روش بویژه در مواردی که منع مصرف لیدوکائین وجود دارد، قبل از تزریق پروپوفول استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نگارندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به آقای دکتر زاهد حسین خان، استاد محترم گروه بیهوشی بیمارستان امام خمینی (ره) اعلام می دارند.

علت ماده پروپیلن گلیکول^{۱۵} است که در برخی فرمولاسیونهای این دارو به عنوان حمل کننده^{۱۶} آن به کار می رود (۱۱).

اگرچه مکانیسم دقیق متوکلوپرواماید در پیشگیری از درد همچنان روشن نشده است ولی برخی مولفین معتقدند که شاید این عمل را مشابه مورفین از طریق ایجاد اختلال در ورود یون کلسیم از خلال غشاء سلولی انجام می دهد (۱۰) از همین راه موجب افزایش اثرات مخدرها می شود (۱۶). از طرفی Rosenblatt و همکارانش با مشاهده کاهش نیاز بیماران به مورفین در افرادی که از متوکلوپرواماید داخل وریدی مصرف نموده بودند به این نتیجه رسیدند که شاید متوکلوپرواماید باعث کاهش "انسپاسم" در لوله های فالوپ می گردد (۱۷) و شاید با مکانیسم مشابهی موجب کاهش دردهای ناشی از کولیکهای یورترا^{۱۷} (۱۰) می گردد و شاید از همین طریق موجب کاهش درد در حین تزریق وریدی گردد (۱۷).

اگرچه همچنان بهترین راه برای جلوگیری از درد هنگام تزریق پروپوفول ناشناخته مانده است و تا کنون هیچیک از روشهای مورد مطالعه موفق به از بین بردن کامل درد در تمام بیماران نگردیده است (۶) ولی تزریق پروپوفول از طریق وریدهای بزرگ و یا تزریق لیدوکائین پیش از تزریق آن (بویژه اگر از تورنیکه استفاده شود (۳)) از موفقترین روشها به حساب می آیند (۱) و شاید تزریق ۱۰ میلی گرم متوکلوپرواماید قبل از تزریق پروپوفول را نیز بتوان یکی از این روشها محسوب نمود.

15. Propylene glycol
16. Vehicle
17. Ureteric colic

منابع

1. 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.
2. Sadler PJ, Thompson HM, Maslowski P, Liddle A, Rowbotham DJ. Iontophoretically applied lidocaine reduces pain on propofol injection. *Br J Anaesth* 1999 Mar;82(3): 432-4.
3. Wong W H, Cheong K F. Role of Tramadol in Reducing Pain on Propofol Injection. *Singapore Med J* 2001 Vol 42(5) : 193-195
4. 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): 382-6.
5. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000 Apr;90(4): 963-9
6. Nathanson MH, Gajraj NM, Russell JA. Prevention of pain on injection of propofol. A comparison of lidocaine and alfentanil. *Anesth Analg* 1996; 82: 469-71.
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): 246-9.
8. 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): 1021-4.
9. Iwama H, Nakane M, Ohmori S, Kaneko T, Kato M, Watanabe K, Okuaki A. Nafamostat mesilate, a kallikrein inhibitor, prevents pain on injection with propofol. *Br J Anaesth* 1998 Dec;81(6): 963-4.
10. Ganta R, Fee JP. Pain on injection of propofol: comparison of lignocaine with metoclopramide. *Br J Anaesth* 1992 Sep;69(3):316-7.
11. Majedi H, Rabiee M, Hussain Khan Z, Hassannasab B A Comparison of Metoclopramide and Lidocaine for Preventing Pain on Injection of Diazepam. *Anesth Analg* 2002;95:1297-1299.
12. 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; 66:189-5.
13. 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):246-9.
14. Mecklem DW. Propofol injection pain: comparing the addition of lignocaine or metoclopramide. *Anaesth Intensive Care* 1994 Oct;22(5):568-70.
15. Liaw-WJ, Pang WW, Chang DP, Huang MH. Pain On Injection Of Propofol: The Mitigating Influence Of Metoclopramide Using Different Techniques. *Acta-Anesthesia-Scan* 1999; 43 (1) 24-7.
16. Vella L, Francis D, Houlton P, Reynolds F. Comparison of the antiemetics metoclopramide and promethazine in labour. *Br Med Journal* 1985; 290:1173-1175.
17. Rosenblatt WH, Cioffi A-M, Sinatra R, Saverski LR, Silverman DG. Metoclopramide: an analgesic adjunct to patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1991; 73:553-555.
18. Page VJ, Chhipa JH. Metoclopramide reduces the induction dose of propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 Feb;41(2):256-9.