

## تأثیر مخلوط کردن پروپوفول و تیوپنتال بر روی تغییرات همودینامیک، درد زمان تزریق و دوز خواب آور در زمان القای بیهوشی: مطالعه آینده‌نگر دوسوکور

### چکیده

سوسن سلطانی محمدی<sup>۱</sup>

علیرضا خواجه نصیری<sup>۱\*</sup>

گیتا شعبی<sup>۱</sup>

حسین عاشری<sup>۲</sup>

۱. گروه بیهوشی، بیمارستان شریعی

۲. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات پزشکی ورزشی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*نویسنده مسئول: تهران، خیابان جلال آل احمد،

بیمارستان دکتر شریعی تلفن: ۸۴۹۰۲۳۷۱

email: alirezafzy@yahoo.com

### مقدمه

در بیهوشی مدرن استفاده از چند دارو به صورت همزمان جهت ایجاد اثرات مطلوب با دوزهای کمتر و کاهش عوارض داروها امری کاملاً رایج و پذیرفته شده است. پروپوفول و تیوپنتال هوشبرهای مناسبی به شمار می‌روند که در عین حال در برخی بیماران به عوارض جانبی خاصی منجر می‌شوند. کاهش فشارخون به دنبال القای بیهوشی با پروپوفول معمولاً شایع‌تر، شدیدتر و طولانی‌تر از القا با تیوپنتال است.<sup>۱-۳</sup> بر خلاف تیوپنتال، معمولاً به دنبال تزریق پروپوفول تاکیکاردی بروز نمی‌کند.<sup>۱</sup> از طرف دیگر افزایش فشارخون و ضربان قلب به دنبال لارنگوسکوپ و انتوباسیون تراشه در هنگام القای

زمینه و هدف: این مطالعه جهت بررسی تأثیر مخلوط کردن پروپوفول و تیوپنتال بر روی تغییرات همودینامیک، درد زمان تزریق و مقدار دوز خواب‌آور در زمان القای بیهوشی عمومی انجام شد. روش بررسی: ۱۲۵ بیمار در کلاس I و II طبقه‌بندی ASA که قرار بود تحت عمل جراحی انتخابی قرار گیرند، به طور تصادفی در چهار گروه تقسیم‌بندی شده و به صورت دوسوکور تحت القای بیهوشی با این ترکیبات قرار گرفتند: گروه P<sub>۱۰۰</sub>: پروپوفول ۱٪، گروه P<sub>۷۵</sub>: ۰/۷۵ حجم پروپوفول ۱٪ و ۰/۲۵ حجم تیوپنتال ۲/۵٪، گروه P<sub>۵۰</sub>: ۵۰٪ حجم پروپوفول ۱٪ و ۵۰٪ حجم تیوپنتال ۲/۵٪، گروه T<sub>۱۰۰</sub>: تیوپنتال ۲/۵٪. (به عنوان کنترل). معیارهای همودینامیک قبل و پس از القا، درد زمان تزریق و مقدار داروی مصرفی جهت ایجاد هیپنوز ثبت شده و مورد بررسی آماری قرار گرفتند.  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد. یافته‌ها: افزودن تیوپنتال به پروپوفول سبب کاهش درد ناشی از تزریق وریدی پروپوفول می‌شود. شدت درد ناشی از تزریق P<sub>۷۵</sub> و P<sub>۵۰</sub> به طور معنی‌داری کمتر از درد تزریق P<sub>۱۰۰</sub> بود. ( $P = 0/0001$ ) ایجاد هیپنوز با T<sub>۱۰۰</sub> به طور معنی‌داری سریعتر از P<sub>۷۵</sub> و P<sub>۱۰۰</sub> صورت گرفت. ( $P = 0/046$ ) پروپوفول و تیوپنتال از نظر اثر هیپنوتیک تداخل Additive دارند. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک به دنبال القای بیهوشی در گروه P<sub>۱۰۰</sub> در اغلب اوقات به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های P<sub>۷۵</sub>، P<sub>۵۰</sub>، T<sub>۱۰۰</sub> بود. ( $P < 0/037$ ) میزان ضربان قلب پس از لارنگوسکوپ و انتوباسیون تراشه در گروه P<sub>۱۰۰</sub> به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های P<sub>۵۰</sub> و T<sub>۱۰۰</sub> بود. ( $P < 0/042$ ) نتیجه‌گیری: مخلوط پروپوفول - تیوپنتال یک ترکیب کم درد جهت القای بیهوشی وریدی است که ضمن داشتن تداخل Additive در مورد اثر هیپنوتیک، سبب تعدیل اثرات همودینامیک هر کدام به تنهایی می‌شود.

کلمات کلیدی: پروپوفول، تیوپنتال، متغیرهای همودینامیک، درد.

بیهوشی با پروپوفول کمتر از تیوپنتال است<sup>۱</sup> و فشارخون افزایش یافته نیز سریع‌تر به وضعیت پایه برمی‌گردد.<sup>۴</sup> درد هنگام تزریق وریدی پروپوفول عارضه ناراحت‌کننده‌ای است که مخلوط کردن با لیدوکائین و استفاده از وریدهای بزرگ جهت تزریق برای کاهش آن توصیه شده‌اند.<sup>۱</sup> استفاده از تیوپنتال نیز جهت کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول گزارش شده است.<sup>۵،۶</sup> در مطالعات انجام شده در مورد نوع تداخل هیپنوتیک این دو دارو نتایج متفاوتی بدست آمده است به طوری که برخی مطالعات نشانگر تداخل Additive بوده<sup>۷،۸</sup> و در برخی دیگر تداخل synergistic اثبات شده است.<sup>۵،۸</sup> بررسی‌های انجام شده بر روی خواص فیزیوشیمیایی مخلوط پروپوفول - تیوپنتال

خون ناشی از تزریق دارو بعنوان مهمترین متغیر در نظر گرفته شده و اختلاف ۱۵ mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg) در فشار خون سیستولیک ناشی از تزریق ترکیبات دارویی مختلف معنی دار تلقی گردید. با در نظر گرفتن  $\alpha = 5\%$  (one tailed) و  $\text{power} = 95\%$  و بکارگیری روش تصحیح Bonferroni correction تعداد نمونه در هر یک از چهار گروه دارویی ۳۰ نفر محاسبه شد. قبل از ورود به اتاق عمل، پس از کسب رضایت آگاهانه از بیماران لوحی که معیار Visual Analog Scale (VAS) روی آن نمایش داده شده بود (رتبه‌بندی از ۰-۱۰ در رنگهای متفاوت) بصورت عینی به بیمار نشان داده و نحوه کار با آن کاملاً توضیح داده شد. پس از ورود بیمار به اتاق عمل و قرار گرفتن روی تخت عمل و اتصال وسایل پایش استاندارد علایم حیاتی پایه بیمار (ضربان قلب، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک) اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس در هر یک از دستهای بیمار توسط یک آنژیوکت شماره ۲۰ یک ورید پشت دستی کاتوله شده و به سرم نرمال سالین وصل شد. برای جلوگیری از تأثیر پیش دارو و سایر داروها بر روی شدت درد ناشی از تزریق ترکیبات پروپوفول، از دو ورید متفاوت استفاده شد. بر حسب گروهی که بیمار در آن قرار گرفته بود ترکیب دارویی لازم در یک سرنگ ۲۰ ml تهیه شده و در اختیار متخصص بیهوشی که هیچ اطلاعی از ترکیب آن نداشت قرار گرفت. قبل از شروع القا، تمام بیماران سرم نرمال سالین به مقدار ۵ ml/kg بصورت داخل وریدی دریافت کردند. در ابتدا فنتانیل به مقدار ۱/۵  $\mu\text{g}/\text{kg}$  به عنوان پیش دارو از یکی از وریدها تزریق شد. پس از یک دقیقه، تزریق داروی هوشبر از طریق ورید دست مقابل با سرعت ۲۰ ml/min آغاز شد. در ثانیه دهم با نشان دادن لوح VAS به بیمار، از او خواسته شد تا شدت درد ناشی از تزریق ترکیب حاوی پروپوفول را بر اساس معیار VAS به صورت یک عدد از صفر تا ده بیان کند. با توجه به آگاهی قبلی بیمار این کار در کمترین زمان ممکن صورت گرفته (به‌طور متوسط سه ثانیه) و در همان حال تزریق داروی هوشبر نیز ادامه داشت. لحظه‌ای که بیمار دیگر قادر به پاسخگویی به دستورات کلامی نبود به‌عنوان زمان شروع هیپنوز تلقی و تزریق داروی القا متوقف شد و حجم محلول مصرفی و زمان شروع هیپنوز ثبت شدند. سپس آتراکوریوم با دوز ۰/۵ mg/kg جهت تسهیل لوله‌گذاری تراشه و تهویه مکانیکی تزریق شد. سه دقیقه پس از تزریق آتراکوریوم، تراشه بیمار با کمک

سازگاری Compatibility این ترکیب را به اثبات رسانده و هیچ اثری از ناپایداری Instability در آن نیافته‌اند.<sup>۲۵،۲۹</sup> هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر مخلوط پروپوفول-تیوپنتال بر روی تغییرات همودینامیک، درد زمان تزریق و مقدار دوز خواب‌آور در زمان القای بیهوشی است.

## روش بررسی

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور Double-blinded randomized clinical trial تعداد ۱۲۵ بیمار ۱۸-۶۵ سال با ASA I و II که طی سالهای ۱۳۸۳ و ۱۳۸۴ در بیمارستان شریعی تحت اعمال جراحی انتخابی قرار گرفتند، ارزیابی شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: بیماران کلاس I و کلاس II طبقه‌بندی ASA که تحت عمل جراحی انتخابی قرار می‌گیرند، سن بیماران بین ۱۸ تا ۶۵ سال، داشتن حداقل مدرک تحصیلی سوم راهنمایی و همکاری خوب با تیم تحقیق، رضایت آگاهانه بیمار به انجام تحقیق و دسترسی به ورید پشت دستی بیمار. معیارهای خروج عبارت بودند از: بروز عوارض ناخواسته و غیر قابل پیش‌بینی در اثر تزریق داروها که به اقدامات درمانی ویژه نیازمند باشد، زنان باردار، سابقه حساسیت دارویی به هر یک از داروهای مورد استفاده و بالاخره عدم همکاری مناسب در مراحل انجام پژوهش. داروهای به‌کار رفته در این پژوهش عبارت بودند از: ۱- پروپوفول با نام تجاری Pofol بصورت آمپول‌های ۲۰ ml حاوی پروپوفول ۱٪ ساخت Dongkook pharm. co, LTD کشور کره. ۲- تیوپنتال سدیم بصورت ویال‌های حاوی یک گرم پودر ساخت Biochemie GmbH, Kundl کشور اتریش (تهیه شده با آب مقطر به صورت محلول ۰/۲/۵٪). بیماران به صورت تصادفی (با استفاده از جدول اعداد تصادفی) در یکی از چهار گروه زیر قرار می‌گرفتند:

۱- گروه P<sub>۱۰۰</sub>: پروپوفول ۱٪، ۲۰ ml. ۲- گروه P<sub>۷۵</sub>: پروپوفول ۱٪، ۱۵ ml، تیوپنتال ۰/۲/۵٪، ۵ ml. ۳- گروه P<sub>۵۰</sub>: پروپوفول ۱٪، ۱۰ ml و تیوپنتال ۰/۲/۵٪، ۱۰ ml. ۴- گروه T<sub>۱۰۰</sub>: تیوپنتال ۰/۲/۵٪، ۲۰ ml (این گروه به‌منظور تعیین دوز متوسط تیوپنتال برای القای بیهوشی و بدست آوردن مبنایی برای مقایسه دوزهای نسبی در مخلوط‌های پروپوفول- تیوپنتال به‌عنوان کنترل انتخاب شد). در مورد تمام بیماران ترکیبات هوشبر لازم در سرنگ ۲۰ میلی‌لیتری تهیه شدند. افت فشار

از درد ناشی از تزریق  $P_{V5}$  بود ( $P = 0/009$ ). میانگین زمان شروع هیپنوز در چهار گروه دارویی در جدول ۲ نشان داده شده است. ایجاد هیپنوز با ترکیب  $T_{100}$  به طور معنی داری سریعتر از ترکیبات  $P_{V5}$  و  $P_{100}$  صورت گرفت ( $P_{100}$  نسبت به  $T_{100}$ :  $P = 0/016$ ;  $P_{V5}$  نسبت به  $T_{100}$ :  $P = 0/046$ ). میانگین حجم مخلوط مورد استفاده جهت ایجاد هیپنوز و دوزهای داروهای به کار رفته در آن مخلوط (با توجه به نسبت حجمی دارو در ترکیب مورد نظر) در جدول ۳ نشان داده شده است. میانگین دوزهای استفاده شده پروپوفول و تیوپنتال به تنهایی جهت القای بیهوشی (در گروه‌های  $P_{100}$  و  $T_{100}$ ) به ترتیب  $(2/33 \pm 0/51)$  mg/kg و  $(5/07 \pm 1/12)$  mg/kg بود. با رسم نمودار ۱ که نشانگر تغییرات متقابل دوزهای تیوپنتال و پروپوفول مورد نیاز جهت ایجاد هیپنوز می‌باشد و مشاهده خط بدست آمده که تقریباً خط مستقیم است، مشخص می‌شود که استفاده از دو دارو به صورت مخلوط با هم تداخل Additive (در مورد اثر هیپنوتیک) ایجاد می‌کند. می‌توان چنین نتیجه گرفت که با کاهش دادن دوز نسبی هر کدام از داروها ترکیب باید به همان نسبت از داروی دیگر به ترکیب دارویی افزود تا اثری برابر در مورد ایجاد هیپنوز اعمال کند. بر اساس فرمول:

$$T = [(n / 100) \times P] + [(100 - n / 100) \times T]$$

جهت القای بیهوشی، که در آن  $P$  دوز پروپوفول لازم جهت القای بیهوشی (بدون استفاده از داروی هوشبر دیگر) و  $T$  دوز تیوپنتال لازم جهت القا (بدون استفاده از داروی هوشبر دیگر) است.  $n$  نسبت حجمی (به صورت درصد) دارو (پروپوفول یا تیوپنتال) در ترکیب مورد نظر می‌باشد. معیارهای همودینامیک پایه‌ای (فشار خون سیستمیک، دیاستولیک و ضربان قلب قبل از تزریق داروها جهت القا) تفاوت معنی داری با هم نداشتند.

لارنگوسکوپ مستقیم لوله‌گذاری شده و جهت نگهداری بیهوشی از هالوتان ۰/۰۶٪ در مخلوط اکسیژن و  $N_2O$  (۱:۱) استفاده شد. فشار خون سیستمیک (SBP)، دیاستولیک (DBP) و ضربان قلب (HR) در زمان‌های  $t_0$ ،  $t_1$ ،  $t_2$  و  $t_5$  (به ترتیب لحظه قبل از آغاز تزریق داروی القا، یک، سه و پنج دقیقه پس از تزریق داروی القا) اندازه‌گیری و ثبت شدند. جهت اندازه‌گیری فشار خون از دستگاه فشارسنج غیرتهاجمی و برای اندازه‌گیری ضربان قلب از دستگاه پایش الکتروکاردیوگرام استفاده شد. تمام داده‌ها در پرسشنامه‌ای که از قبل برای این کار طراحی شده بود ثبت شدند. در نهایت داده‌های ثبت شده به کمک نرم افزار SPSS ویراست یازدهم و با تست‌های آماری Repeated measures ANOVA, Tukey, One-way ANOVA,  $\chi^2$  تحلیل قرار گرفت و  $P < 0/05$  معنی دار به حساب آمد.

## یافته‌ها

از بین ۱۲۵ بیماری که در چهار گروه دارویی مورد بررسی قرار گرفتند ۶۲ نفر (۴۹/۶٪) مذکر و ۶۳ نفر (۵۰/۴٪) مؤنث بودند. داده‌های دموگرافیک بیماران در جدول ۱ مورد مقایسه قرار گرفته است. در گروه  $P_{50}$ ، ۱۳ نفر (۴۰/۶٪) هیچگونه دردی احساس نکردند ( $VAS=0$ ) و فقط یک بیمار (۳/۱۲٪) نمره درد مساوی یا بالاتر از پنج داشت. در گروه  $P_{V5}$ ، پنج بیمار (۱۶/۱٪) و در گروه  $P_{100}$ ، ۱۵ بیمار (۴۸/۳۹٪) دارای معیار درد مساوی یا بالاتر از پنج بودند. میانگین معیار درد (بر اساس VAS) در گروه‌های  $P_{100}$ ،  $P_{V5}$  و  $P_{50}$  به ترتیب ۴/۷۱، ۲/۴۸، ۱/۲۸ بود. درد ناشی از تزریق  $P_{V5}$  و  $P_{50}$  به طور معنی داری کمتر از درد ناشی از تزریق  $P_{100}$  بود (در هر دو مقایسه  $P = 0/001$ ). همچنین درد ناشی از تزریق  $P_{50}$  به طور معنی داری کمتر

جدول-۱: مقایسه داده‌های دموگرافیک در گروه‌های مورد مطالعه

داده‌های دموگرافیک	$P_{100}$ n=۳۱	$P_{V5}$ n=۳۱	$P_{50}$ n=۳۲	$T_{100}$ n=۳۱
جنس				
مرد / زن	۱۷ / ۱۴	۱۵ / ۱۶	۱۴ / ۱۸	۱۷ / ۱۴
سن <sup>a</sup> (سال)	۳۳/۲۳±۹/۸۲	۳۶/۴۵±۱۲/۴۶	۳۱/۶۹±۱۰/۳۷	۳۷/۵۵±۱۱/۶۱
وزن <sup>a</sup> (کیلوگرم)	۶۸/۳۵±۱۰/۲۶	۶۹/۸۴±۸/۲۷	۶۷/۶۹±۹/۶۲	۶۹/۵۸±۸/۳۳
کلاس ASA I/II	۲۹/۲	۲۷/۴	۳۰/۲	۲۷/۴

a. داده‌ها بر اساس mean  $\pm$  SD می‌باشد. هیچ اختلاف معنی داری بین گروه‌ها مشاهده نشد ( $P > 0/05$ )

جدول-۲: زمان آغاز هیپنوز (ثانیه) در گروه‌های مورد مطالعه<sup>a</sup>

T <sub>100</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>100</sub>
۴۲/۵۲±۵/۹۱	۴۴/۴۴±۷/۶۵	۴۵/۷۷±۶/۶۷	۴۷/۹۰±۸/۲۰

a. داده‌ها بر اساس mean ± SD می‌باشد.

جدول-۳: حجم مخلوط و مقدار داروهای مصرف شده جهت القا<sup>a</sup>

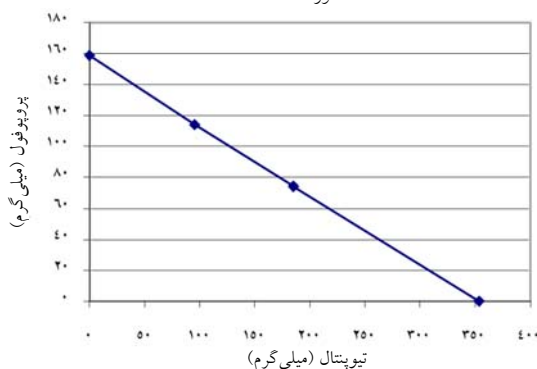
T <sub>100</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>100</sub>	داروی مصرفی جهت القاء
۱۴/۱۲±۱/۹۶	۱۴/۸۱±۲/۵۳	۱۵/۲۱±۲/۱۴	۱۵/۸۷±۲/۵۸	حجم مخلوط (ml)
—	۷۴/۰۶±۱۲/۶۹	۱۱۴/۰۷±۱۶/۰۷	۱۵۸/۷۰±۲۵/۸۸	پروپوفول (mg)
۳۵۳/۲۲±۴۹/۱۵	۱۸۵/۱۵±۳۱/۷۴	۹۵/۰۶±۱۳/۳۹	—	تیوپنتال (mg)

a. داده‌ها بر اساس mean ± SD می‌باشد.

### بحث

در این مطالعه نشان داده شد که با کاهش دادن نسبت حجمی پروپوفول در مخلوط تزریقی، درد حاصل از تزریق وریدی نیز کاهش می‌یابد به طوری که در مورد مخلوط P<sub>50</sub>، کمتر از P<sub>75</sub> و در P<sub>75</sub> نیز کمتر از P<sub>100</sub> بود. در گروه P<sub>50</sub>، ۴۰/۶٪ از بیماران هیچ دردی احساس نکردند در صورتیکه در گروه P<sub>100</sub>، ۴۸/۳۹٪ معیار درد مساوی یا بیشتر از پنج داشتند. عوامل مختلفی را می‌توان در مورد کاهش درد دخیل دانست که شاید ساده‌ترین آنها رقیق شدن پروپوفول باشد. البته این مسئله را می‌توان با تزریق پروپوفول رقیق شده با دکستروز ۵٪ با نسبت‌های متفاوت مورد بررسی قرار داد. در مطالعه‌ای که توسط Jones و همکاران صورت گرفته، بیماران به چهار گروه تقسیم شدند و تحت القای بیهوشی با ترکیبات پروپوفول و تیوپنتال با نسبت‌های مشابه مطالعه حاضر قرار گرفتند. درد ناشی از تزریق وریدی پروپوفول، به غلظت پروپوفول در فاز آبی Aqueous phase امولسیون ربط داده شده است. در آن مطالعه درد ناشی از تزریق مخلوط پروپوفول - تیوپنتال با نسبت حجمی ۳ به ۱ (مشابه مخلوط P<sub>75</sub>) تفاوتی با درد ناشی از تزریق مخلوط با نسبت حجمی ۱ به ۱ (مشابه مخلوط P<sub>50</sub>) نداشته است<sup>۱</sup> که این مسئله با نتیجه بدست آمده در مطالعه ما سازگاری ندارد. از طرفی در همان مقاله ذکر شده که مخلوط کردن پروپوفول ۱٪ با لیدوکائین ۱٪ موجب کاهش PH ترکیب و کاهش غلظت پروپوفول در فاز آبی می‌شود و کاهش درد ممکن است به مسائلی غیر از اثرات بی‌حسی موضعی براندوتلیوم عروق مربوط باشد.<sup>۲</sup> در مطالعه Pollard و همکاران شیوع درد ناشی

دوز القا



نمودار-۱: تغییرات متقابل دوزهای پروپوفول و تیوپنتال جهت ایجاد هیپنوز در ترکیبات مختلف این دو دارو

پس از تزریق دارو میانگین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک ناشی از P<sub>100</sub> در زمانهای t<sub>1</sub>، t<sub>2</sub> و t<sub>5</sub> به طور معنی‌داری پایین‌تر از ترکیب T<sub>100</sub> بودند (در همه موارد: P<۰/۰۳۷). فشار خون سیستولی و دیاستولی (SBP و DBP) در زمان‌های t<sub>2</sub> و t<sub>5</sub> (پس از لارنگوسکوپي و انتوباسیون) در گروه P<sub>100</sub> به طور معنی‌داری از هر دو گروه P<sub>50</sub> و P<sub>75</sub> پایین‌تر بود (در همه موارد: P<۰/۰۱۳؛ به جز SBP در زمان t<sub>5</sub> در مقایسه P<sub>100</sub> و P<sub>75</sub>، p=۰/۰۷۸). تغییرات ضربان قلب در زمانهای مختلف در بین گروه‌ها کمتر محسوس بود. در زمان t<sub>1</sub>، تعداد ضربان قلب (HR) در گروه‌های P<sub>100</sub> و P<sub>75</sub> به طور معنی‌داری کمتر از گروه T<sub>100</sub> بود (در هر دو مورد: P<۰/۰۴۲). همچنین در زمان t<sub>5</sub>، HR در گروه P<sub>100</sub> به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های P<sub>50</sub> و T<sub>100</sub> بود (در هر دو مورد: P<۰/۰۰۸). در زمان t<sub>2</sub> هیچ تفاوت معنی‌داری در ضربان قلب بین گروه‌ها وجود نداشت.

از تزریق مخلوط تیوپنتال - پروپوفول کمتر از درد تزریق پروپوفول - لیدوکائین بوده و این کاهش درد به رقیق شدن پروپوفول نسبت داده شده است.<sup>۶</sup> به نظر می‌رسد عوامل دیگری غیر از ترقیق از جمله تغییرات در خواص فیزیکوشیمیایی مخلوط پروپوفول - تیوپنتال بر روی شدت درد تأثیر گذار باشند که جا دارد مورد بررسی بیشتر قرار گیرد. در مطالعه ما شروع هیپنوز با تزریق تیوپنتال (T<sub>100</sub>) سریعتر از پروپوفول (P<sub>100</sub>) و ترکیب P<sub>75</sub> بود که مطابق با نتیجه بدست آمده در مطالعه Jones و همکاران است.<sup>۲</sup> البته در آن مطالعه سرعت ایجاد هیپنوز با ترکیب T<sub>100</sub> به طور معنی داری از P<sub>50</sub> نیز بیشتر بود<sup>۲</sup> اما در این تحقیق چنین نتیجه‌ای بدست نیامد. با توجه به اینکه تعیین لحظه دقیق آغاز هیپنوز امری تقریباً مشکل است، اختلاف در حد یک یا دو ثانیه می‌تواند به معنی دار بودن یا نبودن از نظر آماری منجر شود که از نظر بالینی اهمیت چندانی ندارد. در این مطالعه نشان داده شد که پروپوفول و تیوپنتال در مورد اثر هیپنوتیک تداخل Additive دارند. در مطالعه Jones و همکاران<sup>۲</sup>، و Vinik و همکاران<sup>۷</sup> نیز Additive بودن این تداخل به اثبات رسیده است. اما در دو مطالعه‌ای که توسط Naguib و Sari-Kouzel<sup>۸</sup> و Paw-HGW و همکاران<sup>۵</sup> صورت گرفته تداخل پروپوفول و تیوپنتال از نوع Synergistic دانسته شده است گو اینکه Naguib و Sari-Kouzel از تزریق ترتیبی Sequential دو دارو استفاده کرده بودند که شاید توجیه‌کننده نتیجه آنها باشد. با اینکه پروپوفول و تیوپنتال اثر هیپنوتیک خود را از طریق چند مکانیسم مختلف اعمال می‌کنند ولی بارزترین آنها تأثیر بر روی گیرنده GABA-A می‌باشد<sup>۱</sup> و بنابراین انتظار می‌رود در صورت استفاده با هم تداخل Additive داشته باشند. در مطالعه حاضر میانگین دوزهای بکار رفته پروپوفول و تیوپنتال به تنهایی جهت القای بیهوشی مطابق با مراجع معتبر می‌باشد.<sup>۱۰</sup> این مسئله می‌تواند بیانگر صحت دوزهای مورد استفاده در دو نوع ترکیب پروپوفول و تیوپنتال نیز باشد. در حقیقت با کاهش دادن دوز نسبی یک دارو باید به همان میزان دوز نسبی داروی دیگر را بیشتر کرد تا اثر یکسانی ایجاد شود (طبق فرمولی که قبلاً ارائه شده است) که این رابطه خطی گواه بر Additive بودن نوع تداخل دو دارو است. تغییرات همودینامیک ناشی از تزریق وریدی ترکیبات مختلف پروپوفول و تیوپنتال نشانگر وجود طیفی از تغییرات از پروپوفول خالص به سمت تیوپنتال خالص می‌باشد به طوری که P<sub>75</sub> و P<sub>50</sub> در بین آنها جای گرفته‌اند. نتایج حاصله

در مورد P<sub>100</sub> و T<sub>100</sub> مطابق با منابع معتبر علمی در این زمینه است. علیرغم وجود رابطه خطی متقابل و تداخل Additive در مورد اثر هیپنوتیک بین ترکیبات نسبی پروپوفول و تیوپنتال، اثرات همودینامیک این دو دارو Additive نیستند به طوری که تأثیر ترکیبات P<sub>75</sub> و P<sub>50</sub> بر روی فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بیشتر به T<sub>100</sub> شباهت دارد تا به P<sub>100</sub>. در مطالعه Jones و همکاران فقط تغییرات فشار خون سیستولیک در گروه P<sub>50</sub> تفاوت معنی داری با گروه P<sub>100</sub> داشت<sup>۲</sup> که با نتایج ما هم خوانی دارد، همچنین در مطالعه‌ای که توسط Yeo KSJ و همکاران انجام شده<sup>۱۱</sup> نشان داده شده است که افزودن تیوپنتال به پروپوفول از شدت کاهش فشارخون سیستولیک بدنبال تزریق پروپوفول می‌کاهد که با نتیجه مطالعه حاضر سازگار است. نتایج این تحقیق در مورد ضربان قلب HR نشان داد که تیوپنتال الزاماً تاکیکاردی ایجاد نمی‌کند بلکه با توجه به ایجاد هیپنوز می‌تواند سبب کاهش ضربان قلب نیز شود اما معمولاً ضربان قلب در بیمارانی که تحت القا با پروپوفول قرار می‌گیرند پایین‌تر است. همچنین مشاهده شد که اثرات تیوپنتال بر روی HR دیرتر از پروپوفول ظاهر می‌شود بطوری که در زمان t<sub>1</sub> HR در گروههای P<sub>75</sub> و P<sub>100</sub> به طور معنی داری پایین‌تر از گروه T<sub>100</sub> بود اما در زمان t<sub>2</sub> HR در گروه T<sub>100</sub> کاهش بیشتری داشت. در مطالعه Jones و همکاران تفاوت تغییرات HR در بین گروهها معنی دار نبود. در بیماران مورد مطالعه هیچ عارضه سیستمیک یا لوکال ناشی از این ترکیب تزریقی بروز نکرد. هیچ موردی از فلپیت یا اختلال عروقی موضعی در اندام محل تزریق مشاهده نشده و هیچکدام از بیماران در طی القا و نگهداری بیهوشی و پس از بیداری عارضه‌ای که به نوعی منتسب به استفاده از ترکیب فوق باشد پیدا نکردند. اینها مؤید سازگاری Compatibility و پایداری Stability ترکیب پروپوفول-تیوپنتال هستند که در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است.<sup>۹</sup> به طور خلاصه، مخلوط پروپوفول-تیوپنتال یک ترکیب دارویی مناسب جهت القای بیهوشی است که ضمن کم درد بودن و استفاده از تداخل Additive در مورد اثرات هیپنوتیک، می‌تواند متعادل‌کننده برخی اثرات نامطلوب همودینامیک هر کدام باشد.

**سپاسگزاری:** از زحمات فراوان خانم دکتر فاطمه اصفهانی و خانم مهرک قادری که در مراحل مختلف تحقیق و آماده‌سازی مقاله همکاری بی‌دریغ داشتند، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

## References

1. Reves JG, Glass Peter SA. *Intravenous Non-opioid Anesthetics*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005.
2. Jones D, Prankerd R, Lang C, Chilvers M, Bignell S, Short T. Propofol-thiopentone admixture-hypnotic dose, pain on injection and effect on blood pressure. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 346-56.
3. Moore J, Bill KM, Flynn RJ, McKeating KT, Howard PJ. A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 753-7.
4. Gin T, Gregory MA, Oh TE. The haemodynamic effects of propofol and thiopentone for induction of caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 175-9.
5. Paw HG, Garrood M, Fillery-Travis AJ, Rich GT. Thiopentone and propofol: a compatible mixture? *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 409-13.
6. Pollard RC, Makky S, McFadzean J, Ainsworth L, Goobie SM, Montgomery CJ. An admixture of 3 mg/kg of propofol and 3 mg/kg of thiopentone reduces pain on injection in pediatric anesthesia. *Can J Anaesth*. 2002; 49: 1064-9.
7. Vinik HR, Bradley EL Jr, Kissin I. Isobolographic analysis of propofol-thiopental hypnotic interaction in surgical patients. *Anesth Analg* 1999; 88: 667-70.
8. Naguib M, Sari-Kouzel A. Thiopentone-propofol hypnotic synergism in patients. *Br J Anaesth* 1991; 67: 4-6.
9. Prankerd R, Jones RDM: The physicochemical compatibility of injectable propofol-thiopental sodium admixtures. *Am Health System Pharm*. 1996; 53: 2606-2610
10. Harrison NL, Sear JW. *Intravenous Anesthetics*. Philadelphia: Elsevier Inc: 2004.
11. Yeo KS, Kua SW, Teoh GS, Onsieng MK. The use of thiopentone/propofol admixture for laryngeal mask airway insertion. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29: 38-42.

## The effects of Propofol-Thiopental admixture on hemodynamic changes, pain on injection, and hypnotic dose at the time of anesthesia induction: a prospective study

### Abstract

Soltani Mohammadi S.<sup>1</sup>  
Khajeh Nasiri A.<sup>1\*</sup>  
Shoeibi G.<sup>1</sup>  
Asheri H.<sup>2</sup>

1- Department of Anesthesiology  
2- Sports Medicine Research  
Center

Tehran University of Medical  
Sciences

**Background:** Propofol and Thiopental are intravenous anesthetics having relatively different hemodynamic influences and adverse effects. In addition, there is significant pain on intravenous injection of propofol. This study was performed to examine the effects of Propofol-Thiopental admixture on hemodynamic variables, pain on injection and hypnotic dose at the time of induction of general anesthesia.

**Methods:** One hundred and twenty-five ASA I or II patients scheduled for elective surgery were randomized into four groups for induction of anesthesia in a double-blinded manner. With an original concentration of Propofol of 1% and that of Thiopental of 2.5%, we used these drugs in each group as follows: group P100: Propofol alone; group P75:  $\frac{3}{4}$  Propofol and  $\frac{1}{4}$  thiopental (volume/volume); group P50:  $\frac{1}{2}$  Propofol and  $\frac{1}{2}$  thiopental; group T100: Thiopental alone (control group). Hemodynamic variables (before and after induction), score of pain on injection and hypnotic doses were recorded and statistically analyzed.

**Results:** Admixture of Thiopental and Propofol reduces the injection pain of Propofol, as admixtures P75 and P50 were significantly less painful on injection than P100. Induction of hypnosis was significantly more rapid in group T100 than in groups P100 and P75. The interaction of Propofol and Thiopental with regard to their hypnotic effect is additive. Therefore a reduction in the dose of one was compensated by proportional increase in the dose of the other drug for a hypnotic effect. After anesthesia induction, systolic and diastolic blood pressures were significantly lower in group P100 than in groups P75, P50 and T100. The heart rate after laryngoscopy and tracheal intubation was significantly lower in group P100 than in groups P50 and T100.

**Conclusion:** Propofol-Thiopental admixture causes minimal pain on injection for intravenous induction of anesthesia with modified hemodynamic effects in comparison with each drug when used separately.

**Keywords:** Propofol, Thiopental, hemodynamic variables, pain.

\* Corresponding author: Shariati  
Hospital, Jalal Al-e-Ahmad Ave.,  
Tehran. Tel: +98-21-84902371  
email: alirezafy@yahoo.com