

## تاثیر نوع داروی خواب‌آور بر عمق بیهوشی و آمیزی: کارآزمایی بالینی تصادفی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۶/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۹/۲۵

### چکیده

حمیدرضا امیری

جلیل مکارم\*

محمد علی نویان اشرف

گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** شاخص Bispectral Index (BIS) در ارزیابی عمق بیهوشی استفاده می‌شود. اثر داروهای مختلف روی BIS و آمیزی متفاوت هستند. این مطالعه به منظور بررسی ارتباط نوع داروی خواب‌آور با شاخص BIS و آمیزی بیمار انجام شد. **روش بررسی:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۶۰ بیمار نیازمند به عمل جراحی انتخابی ارتوپدی تحت بی‌هوشی منطقه‌ای و سدیشن وریدی انتخاب شدند. بیماران بر اساس نوع سدیشن وریدی به طور تصادفی به دو گروه مساوی ۳۰ نفری تقسیم شدند، که شامل میدازولام-فتانیل (M-F) و پروپوفول (P) بود. میزان داروی سداتیو براساس یافته‌های بالینی سدیشن تنظیم شد و میزان سدیشن بر اساس Modified Ramsey sedation score به حد اسکور چهار رسانیده شد. پس از بروز بیداری کامل در اتاق بیهودی، بیماران از نظر یادآوری خود به خودی مجدداً ارزیابی شدند. یادآوری حوادث حین عمل معادل عدم آمیزی در نظر گرفته شد. ارتباط اندکس BIS با میزان یادآوری به تفکیک گروه مداخله بررسی گردید. **یافته‌ها:** فراوانی یادآوری حوادث در گروه P برابر با دو بیمار (۶/۷٪) و در گروه MF، ۱۰ بیمار (۳۳/۳٪) بود ( $p=0/01$ ). میانگین ( $\pm$ SD) BIS در گروه P برابر با  $5 \pm 0/76$  (از ۶۸ تا ۹۱) و در گروه MF برابر با  $5 \pm 0/93$  (۷۷ تا ۹۸) بود ( $p<0/001$ ). تفاوت میانگین BIS، در بیماران فاقد آمیزی دو گروه ( $p=0/019$ ) و در بیماران دارای آمیزی دو گروه ( $p<0/001$ ) معنی‌دار بود. در هیچ‌یک recovery با تاخیر انجام نشد. **نتیجه‌گیری:** علی‌رغم یکسان بودن افراد از نظر شاخص‌های سدیشن بالینی و M. Ramsey sedation score، شاخص BIS، در دامنه گسترده‌ای تغییر داشت و نوع داروی خواب‌آور بر میزان این شاخص و آمیزی تاثیرگذار بود.

**کلمات کلیدی:** آمیزی، سدیشن، میدازولام، فتانیل، پروپوفول.

\* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی (ره)، گروه بیهوشی  
تلفن: ۶۱۹۲۸۲۸  
email: j\_makarem@razi.tums.ac.ir

### مقدمه

متخصصین بی‌هوشی و بیماران را در مقابل حافظه implicit قرار می‌دهد که ثبت باقی‌مانده تصاویر ذهنی یا اطلاعات تحت بی‌هوشی عمومی است که آن امکان بلوک ندارد.<sup>۱</sup> به‌طور کلی awareness در یک درصد از تمام بیماران که تحت بی‌هوشی عمومی قرار می‌گیرند رخ می‌دهد.<sup>۲</sup> بیماران تحت بی‌هوشی لوکال یا منطقه‌ای، به روش‌های مختلف تحت سدیشن قرار می‌گیرند. عمق بیهوشی مهمترین راه تنظیم داروهای تجویزی است. سدیشن بالینی وضعیتی است که بیماران خودبه‌خود به خواب می‌روند و از محیط جدا می‌شوند بدون وقوع ضعف (دپرسیون تنفسی) یا از دست رفتن رفلکس‌های حفاظتی راه‌های هوایی و این افراد با تحریک فیزیکی ضعیف با کلامی پاسخ دهند. BIS به‌عنوان یک وسیله ارزیابی عمق بی‌هوشی استفاده می‌شود ولی ارزش آن در طی سدیشن هنوز اثبات نشده است.<sup>۳</sup> از BIS برای

آمیزی (Amnesia) یکی از چهار جز پایه‌ای بی‌هوشی متعادل (Balanced anesthesia) است،<sup>۱</sup> که توسط Lundy در سال ۱۹۲۶ معرفی شد.<sup>۲</sup> مفهوم آمیزی از آن جهت مطرح شد تا از تحریکات روانی ناشی از حوادث حین عمل در طی بیهوشی موضعی یا ناحیه‌ای جلوگیری شود. دوزهای پائین عوامل مختلف (بی‌هوش کننده) برای این منظور استفاده می‌شوند ولی هنوز یک مقیاس کمی مشخص وجود ندارد.<sup>۳</sup> از آنجایی که هدف اصلی عمق کافی بیهوشی آمیزی است، می‌توان این گونه نتیجه گرفت که بیمارانی که کاملاً سدیت شده‌اند بایستی آمیزی کافی نیز داشته باشند (درباره حوادث حین عمل). به‌طور خلاصه، awareness به‌صورت یادآوری خودبه‌خودی حوادث تعریف می‌شود و به‌عنوان حافظه explicit شناخته می‌شود که

مناسب فراهم شود، به طوری که تمام بیماران به تدریج و با تجویز تدریجی داروی سداتیو به حدی سدیت شدند که با ضربه آهسته بر پیشانی از خواب بیدار شوند (یعنی modified Ramsey Sedation Score برابر چهار) در گروه P، پس از موفقیت آمیز شدن بلوک، یک دوز بلوس پروپوفول شامل ۱/۲-۰/۸ mg/kg و سپس دوز مداوم ۳۰-۳۵ μg/Kg/Min تجویز شد تا سدیشن مناسب فراهم شود. مانیتورینگ BIS با استفاده از مانیتور BIS (مدل Dsc-XP، Medical System Co. آمریکا) و سنسور مخصوص آن (spectra/Model ultra viemer 1500) انجام شد. سنسور BIS بر روی پیشانی و گیجگاه با استفاده از مونتاژ فرونتو تمپورال چسبانیده شد. اندازه گیری BIS پس از اتمام بلوک آغاز شد و توسط یک مشاهده گر مستقل پس از سدیشن بالینی ثبت گردید. در پایان جراحی، داروهای سداتیو قطع شدند و بیمار به اتاق بهبودی منتقل شد. پس از برقراری کامل هوشیاری و بیدار شدن بیمار، از اتفاقات اخیر و گذشته سؤال شد (حافظه دور و نزدیک ارزیابی شد). در واقع از آنها سؤال شد که حوادثی را که از ورود به اتاق عمل تاکنون برایشان رخ داده را توضیح دهند. اگر بیمار به حادثه ای در مورد ارزیابی عمل جراحی اشاره می نمود یا جمله ای را بیان می داشت که نشان دهنده آگاهی وی نسبت به حوادث حین عمل بود از وی بیشتر سؤال می شد و بیمار در گروه مثبت (بیداری حین عمل یا فقدان آمیزی) در نظر گرفته می شد. در غیر این صورت افراد منفی در نظر گرفته می شدند (آمیزی یا عدم یادآوری). علاوه بر این، از بیماران در مورد رضایت مندی از پروسه بی هوشی و جراحی به صورت سؤال مستقیم، پرسش شد. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS ویراست ۱۶ انجام شد. شاخص های توصیفی شامل فراوانی یادآوری حین عمل و اسکور BIS در هر گروه به تفکیک محاسبه شد. متغیرهای سن، وزن و BMI و BIS با Student's T test و جنس و یادآوری حوادث با  $\chi^2$  بین دو گروه مقایسه شدند. با استفاده از رگرسیون لجستیک روش Forward عوامل پیشگویی کننده یادآوری حوادث حین عمل بررسی گردیدند.

### یافته ها

هیچ گونه تفاوت معنی داری در جنس، سن، وزن و BMI بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱). هیچ یک از بیماران تاخیر در بیداری نداشتند. تمام بیماران فرآیند بی هوشی را به یاد آورند. فراوانی پاسخ

ارزیابی عمق بی هوشی در سدیشن یا پروپوفول<sup>۷</sup> و میدازولام<sup>۸</sup> استفاده شده است. همچنین BIS برای ارزیابی توانایی پیش بینی پاسخ به دستورات<sup>۹</sup> و حرکت نسبت به برش پوست<sup>۱۰</sup> ارزیابی شده است. با توجه به این مطالعات به نظر می رسد که BIS با ارزیابی بالینی برای پیش بینی عمق سدیشن و آمیزی ارتباط دارد. از طرف دیگر، بعضی از مقالات تلاش نموده اند که ارتباط BIS و داروهای استفاده شده را نشان دهند.<sup>۱۱،۱۲</sup> هدف این مطالعه تعیین بروز یادآوری و مقایسه میانگین امتیازات BIS و نیز تعیین توانایی BIS برای پیش بینی عمق بی هوشی در بین دو روش سدیشن است.

### روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تایید قرار گرفت و کلیه بیماران رضایت نامه کتبی امضا نمودند. این مطالعه در اتاق عمل ارتوپدی مجتمع بیمارستانی امام خمینی در طی سال ۱۳۸۶ انجام شد. بیماران شامل کلیه افرادی می شد که جهت اعمال جراحی انتخابی ارتوپدی تحت بلوک های اعصاب محیطی قرار گرفته بودند و بلوک آنها با موفقیت همراه بود. معیارهای ورود شامل سن ۱۸ تا ۵۰ سال، American Society of Anesthesia (ASA) اسکور I یا II، انجام عمل جراحی انتخابی ارتوپدی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم پذیرش بیمار برای مشارکت در مطالعه، یا عدم پذیرش انجام بلوک اعصاب محیطی، بارداری، مصرف هر گونه داروی سداتیو یا tranquilizer، اختلال روانی، اعتیاد بودند. ۶۰ بیمار، با کمک روش تصادفی نمودن بلوک ها (Block randomization) براساس نوع سدیشن وریدی به دو گروه مساوی ۳۰ نفری پروپوفول (P) و میدازولام-فتانیل (MF) تقسیم شدند. تمام بیماران حداقل شش ساعت قبل از بی هوشی NPO شدند. تمام بیماران اکسیژن چهار لیتر در دقیقه از طریق ماسک صورتی دریافت می کردند. مانیتورینگ بیماران شامل پالس اکسی متری، الکتروکاردیوگرافی، کنترل غیر تهاجمی فشارخون، کاپنوگرافی و مانیتورینگ BIS. در گروه MF، ۲/۵mg میدازولام، قبل از شروع هرگونه مداخله و در بدو ورود به اتاق عمل، به صورت وریدی تزریق شد و پس از انجام موفقیت آمیز بلوک دوزهای افزایش یابنده فتانیل (با دوز اولیه ۱/۵ μg/Kg و سپس نیمی از این دوز) در طی دو دقیقه تجویز گردید، تا سدیشن بالینی

جدول ۱: توزیع متغیرهای زمینه‌ای در دو گروه

متغیر	پروپوفول	میدازولام-فتتانیل	p <sup>†</sup>
سن (سال) *	۳۳/۶±۱۵	۳۳/۱±۱۲	۰/۹۱
جنس مرد **	۶/(۲۰)	۹/(۳۰)	۰/۳۷
وزن (کیلوگرم) *	۷۲/۵±۱۴	۷۲/۱±۱۱	۰/۴۰
BMI * (kg/m <sup>2</sup> )	۲۵/۲±۶/۴	۲۵/۵±۵/۸	۰/۸۵

\* میانگین ± SD، برای مقایسه از Student T test استفاده شد. در هر گروه ۳۰ نفر بودند.  
\*\* تعداد (درصد)، † برای مقایسه از  $\chi^2$  استفاده گردید.

جدول ۲: BIS برحسب گروه و آمیزی حین عمل

BIS	پروپوفول	میدازولام-فتتانیل
دارای آمیزی	فاقد آمیزی	دارای آمیزی
۲۸ نفر	۲ نفر	۲۰ نفر
۷۵/۹±۵/۱	۷۶/۵±۰/۷	۹۴/۲±۲/۸
(۶۸-۹۱)	(۷۶-۷۷)	(۸۷-۹۸)

\* میانگین ± SD (دامنه) گزارش شد. تفاوت میانگین BIS، در بیماران فاقد آمیزی (p=۰/۰۱۹) و دارای آمیزی (p<۰/۰۰۱) از نظر آماری معنی‌دار بود. برای مقایسه از Student T test استفاده شد.

جدول ۳: عوامل پیش‌گویی‌کننده یادآوری حوادث در افراد مورد مطالعه

عامل پیش‌گویی‌کننده *	ضریب (b)	SE	P	OR (95%CI)
نوع سدیشن (میدازولام-فتتانیل نسبت به پروپوفول)	۱/۹۵	۰/۸۳	۰/۰۱۹	۷/۰ (۱/۳۸-۳۵/۵)
ضریب ثابت	-۲/۶۴	۰/۷۳	۰/۰۰۱	-
BIS	-	-	۰/۳۱	-

\* با کمک آنالیز رگرسیون چندگانه، فقط نوع سدیشن و ضریب ثابت، یادآوری حوادث را پیش‌گویی نمودند و BIS با پیش‌بینی آمیزی ارتباطی نداشت. ضریب (b)، نشان‌دهنده میزان اثر متغیر مستقل در پیش‌بینی متغیر وابسته (یادآوری حوادث) می‌باشد.

گروه، بیان می‌دارد که روش سدیشن انتخابی (نوع داروی آرام‌بخش) می‌تواند بر عمق بیهوشی اثرگذار باشد. پروپوفول یک انتخاب بهتر نسبت به میدازولام-فتتانیل است، همچنان‌که در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است.<sup>۱۶</sup> یک دوز منفرد از ۲/۵mg میدازولام به‌تنهایی هیچ‌گونه اثری بر یادآوری نداشت همچنان‌که تمام بیماران فرآیند بیهوشی را به‌طور کامل به یاد می‌آوردند. در BIS نیاز به تحریک بیمار نیست و اندازه‌گیری با نتایج کمی بیان می‌شود. شرایط خاص که بایستی قبل از توجه به BIS مد نظر باشد تا به بی‌هوشی در اداره بیمار کمک کند توسط Drummond بیان شد،<sup>۱۷</sup> که عبارت بودند از: (۱) نه تنها مقادیر میانگین حاصل از دو دستگاه در دو وضعیت مشخص از نظر آماری متفاوت باشد بلکه دامنه مقادیر نیز در این دو حالت ناپیوستگی هم‌پوشانی داشته باشد و (۲) مقادیر آستانه که نشان‌دهنده عمق بیهوشی هستند ناپیوستگی تحت اثر عامل بی‌هوشی باشد. در مطالعه ما BIS بین دو گروه تفاوت عمده‌ای را نشان داد و میزان یادآوری بین دو گروه تفاوت واضحی داشت که این امر نشان می‌دهد که BIS یک شاخص مفید در تعیین عمق سدیشن می‌باشد ولی متأسفانه، BIS دارای هم‌پوشانی قابل توجه است و میزان تغییرپذیری اسکور BIS زیاد است که این امر باعث می‌شود تکیه بر عدد BIS به‌تنهایی جهت پیش‌بینی عمق سدیشن کفایت نکند (SD برای هر دو گروه پنج). علاوه بر این، یک هم‌پوشانی واضح در دامنه اسکورها وجود دارد

مثبت (یادآوری حوادث) در گروه P برابر با دو بیمار (۰/۶/۷) و در گروه MF، ۱۰ بیمار (۰/۳۳/۳) بود (p=۰/۰۱،  $\chi^2$ ). میانگین BIS (±SD) در گروه P برابر با ۷۶/۰±۵ (۶۸-۹۱) و در گروه MF برابر با ۹۳/۴±۵ (۷۷-۹۸) بود (Student's t-test، p<۰/۰۰۱). در جدول ۲ به تفکیک بروز آمیزی و گروه مورد مطالعه، BIS مقایسه گردید. با استفاده از رگرسیون لجستیک با روش Forward مشخص شد که BIS مستقلاً پیش‌گویی‌کننده آمیزی نیست بلکه عامل سدیشن تعیین‌کننده آمیزی می‌باشد (جدول ۳). در هیچ‌یک از دو گروه عارضه نیازمند به مداخله مثل آپنه، لارنگواسپاسم، هیپوکسی، تهوع و استفراغ رخ نداد.

## بحث

سدیشن بالینی (Clinical Sedation) یک شاخص کیفی است و با توجه به میزان یادآوری (recal rate)، آنرا نمی‌توان یک شاخص متقاعدکننده و متمرکز برای ارزیابی عمق بی‌هوشی در نظر گرفت ولی فقدان عوارض جانبی آن را ارزشمند نموده است زیرا واکنش‌های ناخواسته در ارزیابی‌ها کمی ممکن است بیشتر باشد.<sup>۱۳-۱۵</sup> پس استفاده از پارامترهای کلینیکی به‌عنوان شاخص عمق سدیشن مثل ظاهر، پاسخ به صدا یا تحریکات جراحی نمی‌تواند یک ارزیابی مطمئن برای بیمار باشد و وی ممکن است حوادث و مکالمات حین عمل را بعداً به یاد آورد. تفاوت عمده در میزان یادآوری بین دو

مشخص نیست. در واقع، تا به حال به خوبی مشخص نشده است که محل اثر نهایی داروی بی‌هوشی کننده کجاست و چگونه آن بایستی مانیتور شود. شاید از آنجایی که هوشیاری اثر نهایی عملکرد قطعی یک سیستم کمپلکس ناشناخته است، پس داروهای مختلف می‌توانند بر آن سیستم در نقاط مختلف (با راه‌های مختلف) اثرات متفاوتی را اعمال کنند. با این تعریف، کاهش یا فقدان هوشیاری که سدیشن یا بی‌هوشی نامیده می‌شود یک علامت عمومی از اختلال در سیستم عملکردی است. در حمایت از این مفهوم، نشان داده شد که بی‌حسی اسپینال BIS را افزایش می‌دهد.<sup>۱۵</sup> در مقابل، در بیماران با بی‌حسی اپیدورال لومبار همراه با بی‌هوشی عمومی، BIS در حدود ۱۰ واحد کمتر از بیمارانی بود که فقط تحت بی‌هوشی عمومی قرار گرفته بودند. اگرچه در هر دو گروه غلظت سوپولوران پایان بازدی یکسان بود.<sup>۲۰</sup> نظر کلی این است که BIS تحت اثر اپیوئید نیست ولی در این مطالعه، اسکورهای BIS با پراکندگی بالا در گروه میدازولام-فتانیل نشان داد که اپیوئید ممکن است بر مقادیر BIS اثر کند. یک مطالعه، نشان داد که بین دوز رمی فتانیل و اسکور BIS رابطه معنی‌داری وجود دارد.<sup>۲۱</sup> در حالی که دیگران نتایج مشابهی را بیان نمودند.<sup>۲۲</sup> علی‌رغم یکسان بودن افراد از نظر شاخص‌های سدیشن بالینی و Modified Ramsey sedation score، شاخص BIS در افراد، در دامنه گسترده‌ای تغییر داشت و نوع داروی خواب‌آور بر میزان شاخص BIS و نیز آمیزی تاثیر گذار بود به این ترتیب که در دریافت‌کنندگان پروپوفول BIS پایین‌تر و آمیزی شایع‌تر بود. پیش‌بینی‌کننده آمیزی، عدد BIS نبود بلکه نوع داروی سداتیو عامل اصلی بود. بنابراین، استفاده از شاخص‌های بالینی برای ارزیابی میزان سدیشن و Modified Ramsey sedation score، آمیزی را گارانتی نمی‌کند.

(۶۸ تا ۹۱ برای پروپوفول و ۷۷ تا ۹۸ برای میدازولام-فتانیل). در واقع، بیمارانی که به‌طور بالینی سدیشن دریافت نموده بودند، یک دامنه وسیع از BIS (از ۶۸ تا ۹۸) را داشتند یا می‌توان گفت که بعضی بیماران با یک اسکور BIS پایین بیدار بودند در حالی که بعضی دیگر با BIS بالا کاملاً سدیت بودند. این نتایج مشابه با نتایج مطالعات دیگر بود. آنچنان‌که Gajraj نشان داد که میانگین مقادیر BIS در طی هوشیاری (consciousness) از ۵۶ تا ۹۸ بود و با مقادیر BIS در طی عدم هوشیاری (unconsciousness)، هم‌پوشانی داشت و در حد ۴۰ تا ۹۴ بود.<sup>۱۸</sup> Iselin-Chaves در چهار بیمار گزارش نمودند که با BIS تقریباً برابر با ۵۰، به تحریک صوتی پاسخ دادند و یک بیمار با BIS در حد ۹۵ دارای اسکور OASS (Observer's Assessment of Alertness/Sedation) برابر با یک (عدم پاسخ به تحریک دردناک خفیف) بود.<sup>۱۱</sup> همچنین Glass نشان داد که یک بیمار با BIS در حد ۴۰ به تحریک صوتی جواب می‌داد. تفاوت عمده بین میانگین BIS در دو بیماری که به‌طور کلینیکی سدیت شده بودند می‌تواند نشان دهد که BIS تحت اثر داروی بی‌هوشی تغییر می‌کند. پژوهشگران نشان دادند که BIS تحت اثر عوامل بی‌هوشی تغییر می‌کند. Kharasch نشان داد که میانگین BIS در بیماران دریافت‌کننده سوپولوران و پروپوفول هرگز کمتر از ۶۵ نخواهد بود (در OASS اسکور برابر با یک)<sup>۱۳</sup> در مطالعه Kearse برای پروپوفول به‌تنهایی BIS، ۵۰ از ۶۵ بود ولی زمانی که پروپوفول با N2O تجویز شود برابر با ۷۶ می‌گردد.<sup>۱۹</sup> Sakai T نیز نشان داد که با انفوزیون پروپوفول و با میانگین BIS در حد ۶۵، هیچگونه پاسخی به تحریکات صوتی وجود نداشت در حالی که با اضافه نمودن کتامین در میانگین BIS در حدود ۹۴، پاسخ به تحریکات صوتی مشاهده نشد.<sup>۱۴</sup> تفسیر تغییرات گسترده در BIS

## References

1. Stanski DR, Shafer SL. Measuring depth of anesthesia. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 6<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone. 2006. p. 1227-64.
2. Lundy JS. Balanced Anesthesia. Minn Med 1926; 9:399.
3. Levinson BW. States of awareness during general anaesthesia. Preliminary communication. *Br J Anaesth* 1965; 37:5 44-6.
4. Bennett HL, Davis HS, Giannini JA. Non-verbal response to intraoperative conversation. *Br J Anaesth* 1985; 57: 174-9.
5. Ghoneim MM, Block RI. Learning and consciousness during general anaesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 279-305.
6. Rampil IJ. Monitoring depth of anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 649-53.
7. Schraag S, Bothner U, GajrajR, Kenny GNC, Georgieff M. The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesth Analg* 1999; 89: 1311-5.
8. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996; 84: 64-9.
9. Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 2000; 92: 55-61.
10. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80: 780-5.

11. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Owell S, Gan TJ, Sigl J, et al. The effect of the interaction of Propofol and Alfentanil on recall, loss of consciousness, and Bispectral index. *Anesth Analg* 1998; 87: 949-55.
12. Mi WD, Sakai T, Singh H, Kudo T, Kudo M, Matsuki A. Hypnotic endpoints vs. the Bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during Propofol infusion with or without Fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 47-52.
13. Kharasch ED, Ibrahim AE. Bispectral index monitoring during sedation with Sevoflurane, Midazolam and Propofol. *Anesthesiology* 2001; 95: 1151-59.
14. Sakai T, Sing H, Mi WD, Kudo T, Matsuki A. The effect of Ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during Propofol infusion. *Acta Anesth Scand* 1999; 43: 212-6.
15. Morley AP, Chung DC, Wong AS, Short TG. The sedative and electroencephalographic effects of regional anaesthesia. *Anaesthesia* 2000; 55: 864-9.
16. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47.
17. Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 876-82.
18. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 1998; 80: 46-52.
19. Kears LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88: 25-34.
20. Hodgson PS, Liu SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index monitor. *Anesthesiology* 2001; 94: 799-803.
21. Strachan AN, Edwards ND. Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation. *Br J Anaesth* 2000; 84: 489-90.
22. Barr G, Anderson RE, Owall A, Jakobsson JG. Effects on the bispectral index during medium-high dose fentanyl induction with or without propofol supplement. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 807-11.

## The effect of hypnotic drug type on anesthetic depth and amnesia: a randomized clinical trial

Received: September 17, 2008 Accepted: December 15, 2008

### Abstract

Amiri H R.  
Makarem J.\*  
Noyan Ashraf M A.

Department of Anesthesia, Tehran  
University of Medical Sciences

**Background:** Bispectral index (BIS index) shows the depth of anesthesia. The effects of drugs on BIS and amnesia are different. This study was performed to evaluate the association between two different sedative regimens on BIS and amnesia.

**Methods:** In this clinical trial, 60 patients who needed elective orthopedic surgery under regional anesthesia with intravenous sedation were elected. Patients divided in two equal groups based on sedation protocol by block randomization method: midazolam plus fentanyl group (MF group) or propofol group (P group). Dose of sedative drugs were adjusted according to clinical findings of sedation. Depth of sedation in all patients, preserved in four based on modified Ramsey Sedation Score. Patients questioned about spontaneous recall after full awakening in recovery room. Recall of any event during operation considered as failed amnesia. Correlation of BIS index with recall was measured in two different groups separately.

**Results:** The frequency of recall was 2 (6.7%) in P group and 10 (33.3%) in MF group ( $p=0.01$ ). The mean $\pm$ SD of BIS in P group was  $76\pm 5$  (68-91) and in MF group was  $93.4\pm 5$  (77-98) ( $p<0.001$ ). The difference of BIS in patients without amnesia ( $p=0.019$ ) and with amnesia ( $p<0.001$ ) in two groups were significant, respectively. No delay in recovery was observed.

**Conclusion:** Although the Modified Ramsey Sedation Score and clinical sedation indices were the same, but BIS in patients varied in a wide range. Hypnotic drug was a main determinant of BIS score and amnesia.

**Keywords:** Amnesia, sedation, midazolam, fentanyl, propofol.

\* Corresponding author: Imam Khomeini  
Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, IRAN  
Tel: +98-21-61192828  
email: j\_makarem@razi.tums.ac.ir