

## اثر انفوزیون دوز کم کتامین بر روی تغییرات قلبی عروقی رمی فتانیل در طی بیهوشی عمومی: کارآزمایی بالینی تصادفی

### چکیده

محمد تقی بیک محمدی<sup>\*۱</sup>

زاهد حسین خان<sup>۱</sup>

علی رضا ماهوری<sup>۲</sup>

۱. گروه بیهوشی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه

علوم پزشکی تهران

۲. گروه بیهوشی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه

علوم پزشکی ارومیه

\* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان

امام خمینی، گروه بیهوشی تلفن: ۰۹۱۲۱۷۵۹۰۱۶

email: mbage46@yahoo.co.uk

### مقدمه

از دغدغه‌های مهم در بیهوشی عمومی ثبات همودینامیک بیمار در شرایط بهینه بر اساس نوع و تکنیک عمل جراحی است. در این میان معمولاً داروهایی مقبول هستند که شروع اثر سریع و طول اثر کوتاه داشته و از حداقل عوارض جانبی نیز برخوردار باشند. کتامین از داروهای هوشبر داخل وریدی، دسته فن سیکلیدین‌هاست که طول مدت اثر آن با دوز ۲mg/kg داخل وریدی ۱۵-۱۰ دقیقه بوده و آگاهی نسبت به شخص، زمان و مکان بعد از ۳۰-۱۵ دقیقه از قطع دارو به‌طور کامل به‌دست می‌آید.<sup>۱</sup> در بیهوشی با کتامین هیچ خطره‌ای از جراحی و بیهوشی برای بیمار باقی نمی‌ماند.<sup>۲</sup> اثرات قلبی عروقی کتامین به‌صورت افزایش فشار خون، ضربان قلب و برون‌ده قلبی است که البته افزایش کار و نیاز به اکسیژن میوکارد را نیز به‌دنبال دارد.<sup>۳</sup> رمی فتانیل هیدرو کلراید، مخدری از دسته فنیل پیریدین، با اثر

زمینه و هدف: با توجه به اثرات مثبت کتامین بر روی فشار خون و ضربان قلب، انفوزیون مقدار کم کتامین با تعدیل اثرات ناخواسته همودینامیک رمی فتانیل، می‌تواند همودینامیک بهتری را فراهم کند. روش بررسی: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، ۵۴ بیمار ۵۰-۲۰ ساله، با حالت فیزیکی ASA I، در دو گروه (۲۷ نفره) کتامین- رمی فتانیل (K-R) و دارو نما- رمی فتانیل (P-R) مطالعه شدند. رمی فتانیل با دوز ۰/۵ (میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه) القاء بیهوشی با تیوپنتال سدیم دو (میلی‌گرم/کیلوگرم) و آتراکوریوم ۰/۵ (میلی‌گرم/کیلوگرم) داده شد. نگهداری بیهوشی با هالوتان و نایتروس اکساید/اکسیژن تامین و رمی فتانیل در هر دو گروه با دوز ۰/۵ (میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه) ادامه یافته، در گروه K-R، کتامین با دوز ده (میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه) و در گروه P-R نرمال سالین با دوز یکسان کتامین آغاز شد. ضربان قلب، فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و متوسط شریانی در دقایق ۱، ۳، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ مقایسه شد. یافته‌ها: خصوصیات پایه بیماران شامل میانگین سنی، جنس، وزن، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، متوسط شریانی و ضربان قلب در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (p>۰/۲). تغییرات فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و متوسط شریانی در گروه P-R به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه K-R بود (p<۰/۰۰۶). تغییرات ضربان قلب در دو گروه یکسان (p=۰/۰۶) و افت شدید فشارخون در گروه K-R کمتر از گروه P-R بود (۱۱٪ در مقابل ۸۹٪) (p=۰/۰۰۰). نتیجه‌گیری: انفوزیون مقدار کم کتامین افت فشارخون رمی فتانیل را تعدیل و ثبات همودینامیک را در بیهوشی فراهم می‌کند.

کلمات کلیدی: کتامین، رمی فتانیل، تغییرات همودینامیک، بیهوشی عمومی.

فوق کوتاه و آگونیست خالص گیرنده مو با خصوصیات فارماکو-کینتیک مشابه دیگر داروهای مخدر است، که به‌وسیله استراژهای بافتی غیر اختصاصی به‌سرعت متابولیزه می‌گردد. لذا در نارسایی کبد و کلیه و در دو انتهای سنی فارماکوکینتیک آن تغییر چندانی نمی‌کند.<sup>۴-۷</sup> رمی فتانیل سبب کاهش مقاومت عروق سیستمیک، فشار خون، ضربان قلب، شاخص قلبی و قدرت انقباضی قلب می‌شود، که این اثرات بیش‌از سایر داروهای مخدر است.<sup>۵،۷</sup> رمی فتانیل در ترکیب با هوشبرهای وریدی و استنشاقی به‌کار برده شده و اثرات سینرژستی قلبی عروقی آنان مشاهده می‌شود.<sup>۶</sup> مطالعات متعددی در تنظیم دقیق مقدار داروها و کاهش عوارض و مداخلات دارویی انجام شده است. در مطالعه کاسترو دو گروه بیماران به‌روش انفوزیون کنترل شده- هدفمند Target Controlled Infusion (TCI) و انفوزیون مداوم مطابق وزن Receiving either continuous IV weight-adjusted infusion

تزریقی نداشت، انجام می‌گرفت. برای تمام بیماران، سرم رینگر پنج (میلی‌لیتر/کیلوگرم) برقرار و داروی میدازولام ۰/۰۲ (میلی‌گرم/کیلوگرم) داخل وریدی، به‌عنوان پیش دارو تزریق گردید. تجویز رمی‌فتانیل (Glaxo Wellcome, England) با دوز ۰/۵ (میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه) نیز هم‌زمان آغاز شد. بیماران به‌مدت سه دقیقه با اکسیژن ۱۰۰٪ تهویه شدند. القاء بیهوشی با تیوپتال سدیم دو (میلی‌گرم/کیلوگرم) و لوله‌گذاری داخل تراشه سه دقیقه بعد از تزریق آتراکوریوم ۰/۵ (میلی‌گرم/کیلوگرم) در کمتر از ۱۵ ثانیه انجام شد. نگهداری بیهوشی با هالوتان ۰/۳ درصد و مخلوط نایترس اکساید/اکسیژن ۵۰٪ تأمین شد. در هر دو گروه رمی‌فتانیل با دوز ۰/۵ (میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه) ادامه یافت. در گروه K-R، کتامین (Ronexmedica) با دوز ده (میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه)، ده دقیقه بعد از لوله‌گذاری آغاز گردید. در گروه P-R نیز نرمال سالین با دوز یکسان کتامین جهت رعایت دوسوکور بودن مطالعه برقرار شد. جهت اطمینان از عدم تأثیر لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری بر شاخص‌های همودینامیک، ۱۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری در دقایق ۱، ۳، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ ضربان قلب، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و متوسط شریانی به‌طریق غیر تهاجمی اندازه‌گیری و ثبت گردید. به‌هنگام افت شدید فشار خون (کاهش فشار متوسط شریانی بیش از ۲۵٪ از میزان پایه به‌مدت بیشتر از ۶۰ ثانیه)، افدرین با دوزهای افزایش‌یابنده پنج (میلی‌گرم) داخل وریدی تزریق گردید. داده‌های بیماران در پرسشنامه ثبت و با نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ و روش آماری Independent-samples T-test برای متغیرهای کمی و  $\chi^2$  برای متغیرهای کیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

### یافته‌ها

۵۶ بیمار ۲۰-۵۰ ساله با کلاس فیزیکی ASA I وارد مطالعه شدند. یک بیمار از هر گروه به‌دلیل تغییرات شدید و مداخلات جدی از مطالعه حذف شدند. بیماران شامل دو گروه ۲۷ نفره دارو-نما-رمی‌فتانیل (P-R) و کتامین-رمی‌فتانیل (K-R) بودند. خصوصیات پایه بیماران شامل میانگین سنی، جنس، وزن، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، متوسط شریانی و ضربان قلب در دو گروه اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشت ( $p > 0/05$ ) (جدول ۱). درصد تغییرات میانگین فشار متوسط شریانی در طول مطالعه بین دو گروه اختلاف

(RIVA) مقایسه شدند.<sup>۸</sup> اینداکشن و نگهداری بیهوشی بیماران با پروپوفول و براساس شاخص عمق بیهوشی ۵۰-۴۰ صورت گرفت. میزان افت فشارخون حین عمل و افزایش فشارخون بعد از عمل در گروه RIVA بیشتر از TCI بود. دوز نگهداری و کل رمی‌فتانیل مورد نیاز در گروه TCI کمتر از گروه RIVA بود. میزان استفاده از افدرین جهت افت فشارخون حین عمل در هر دو گروه یکسان بود. متنها روش TCI گران‌تر بوده و به‌صورت روتین مقرون به‌صرفه نمی‌باشد. در مطالعه گسترزی سه گروه بیماران با دوزهای مختلف رمی‌فتانیل (۰/۰۶۲۵، ۰/۱۲۵، ۰/۲۵ (میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه)) با یکدیگر مقایسه شدند.<sup>۹</sup> اینداکشن بیهوشی با پروپوفول و نگهداری آن با دسفلوران (۳٪) و ترکیب هوا/اکسیژن بود. با افزایش دوز، نیاز به قطع تجویز رمی‌فتانیل بیشتر می‌گردید. اثرات ناخواسته رمی‌فتانیل سبب مداخلات بیشتر دارویی و عدم ثبات همودینامیک بالقوه بیمار شده و نیاز به کنترل دقیق‌تر دارد. لذا بر آن شدید اثرات انفوزیون مقدار کم کتامین به‌همراه رمی‌فتانیل را بررسی نماییم. انتظار می‌رود با توجه به اثرات هوشبری و ضد دردی کتامین، اثرات ناخواسته همودینامیک رمی‌فتانیل تعدیل و ثبات همودینامیک بهتری برای بیماران فراهم آید.

### روش بررسی

بعد از تایید کمیته پژوهشی و اخلاقی و اخذ رضایت‌نامه، در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی ۵۴ بیمار ۲۰-۵۰ ساله، با ASA I، از هر دو جنس زن و مرد، تحت عمل جراحی الکتیو ارتوپدی، مورد مطالعه قرار گرفتند. بیمارانی که دارای فتق هیاتوس، ریفلکس معدی-مرو، چاقی مفرط، مصرف داروهای مداخله‌کننده بر فشار خون و ضربان قلب، بیماری سیستمیک، تاکیکاردی و برادیکاردی، احتمال لوله‌گذاری مشکل و آسپیراسیون و موارد منع مصرف کتامین بودند، از مطالعه حذف می‌شدند. بیماران براساس جمع دو رقم سمت راست شماره پرونده بستری بیمارستان (زوج، فرد) به‌طور تصادفی در دو گروه ۲۷ نفره کتامین-رمی‌فتانیل (K-R) و دارو-نما-رمی‌فتانیل (P-R) قرار گرفتند. ضربان قلب، فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و متوسط شریانی بیماران پنج دقیقه بعد از قرارگیری بر روی تخت اتاق عمل، به‌عنوان مقادیر پایه، توسط دستگاه پایش (مارک سعادت، ایران) به‌طریق غیر تهاجمی اندازه‌گیری و ثبت گردید. اندازه‌گیری و ثبت اطلاعات توسط همکار طرح که اطلاعی از گروه‌بندی و داروهای

۲۵٪ نسبت به میزان پایه برای ۶۰ ثانیه) شدند که حداقل، نیاز به یک بار تزریق افدرین داشتند. مصرف افدرین در دو گروه اختلاف معنی داری داشت ( $p=0/000$ , Fisher's exact test). هیچ یک از بیماران دچار برادیکاردی واضح (ضربان قلب کمتر از ۵۰ در دقیقه به مدت ۶۰ ثانیه) نشدند. و هیچ یک از گروه K-R در اتاق ریکاوری واکنش های روانی خروج از بیهوشی مانند توهم و رویا را نشان ندادند. با اینکه دوز نگهداری بیهوشی هالوتان ۰/۳٪ بود، هیچگونه علائم بالینی و یا شکایت از بیداری حین بیهوشی دیده نشد.

### بحث

رمی فتانیل از داروهای مخدر با شروع اثر سریع و طول اثر کوتاه می باشد که بر خلاف دیگر مخدرها متابولیسم آن وابسته به کبد و کلیه نیست، بلکه به وسیله استراژهای بافتی متابولیزه می گردد. مع الوصف رمی فتانیل سبب افت فشارخون و ضربان قلب می شود که در هنگام همراهی با دیگر داروهای بیهوشی که خود نیز کم و بیش چنین اثراتی دارند، می تواند اصل ثبات همودینامیک بیمار در ضمن بیهوشی را دچار اشکال نماید. روش های مختلفی جهت کنترل این اثرات اعمال می شود، از جمله تجویز مایع، اینوتروپ و یا قطع دارو. با توجه به اثرات افت فشارخون و ضربان قلب و به لحاظ گرانی داروی رمی فتانیل و لزوم کاهش هزینه ها از یک سو و کاهش مداخلات دارویی و ثبات بیمار حین بیهوشی از سوی دیگر، مطالعات کنترل شده- هدفمند متعددی با هدف کاهش مقدار مصرفی رمی فتانیل و اثرات ناخواسته و عوارض آن صورت گرفته است. در

جدول ۱- خصوصیات پایه ای بیماران، میانگین (انحراف معیار)

متغیر	P-R	K-R	p
سن (سال)	۳۴/۳(۱۰/۸)	۳۰/۷(۹/۶)	*۰/۲
جنس (مرد/زن)	۹/۱۸	۱۱/۱۶	•۰/۵
وزن بدن (کیلوگرم)	۷۴/۶(۹/۸)	۷۳/۳(۸/۶)	*۰/۶
ضربان قلب	۸۳/۲(۷/۸)	۸۲/۴(۹/۷)	*۰/۷
فشار خون سیستولیک	۱۲۷/۴(۱۴/۴)	۱۲۷/۴(۱۴/۳)	*۰/۹
فشار خون دیاستولیک	۷۵/۴(۹/۳)	۷۳/۱(۹/۵)	*۰/۳
فشار متوسط شریانی	۹۲/۷(۱۰/۶)	۹۱/۱(۱۰/۶)	*۰/۵

\*Independent-samples T-test • Chi square (Fisher's exact test)

معنی داری داشته ( $p=0/000$ ) و در تمام اندازه گیری های دقیق ۱، ۳، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ این تغییرات در گروه P-R به طور معنی داری بیشتر از گروه K-R و به صورت کاهش فشار متوسط شریانی نسبت به میزان پایه بوده است ( $p<0/01$ ). فشار متوسط شریانی در گروه K-R، در دقیقه ۲۰ مطالعه به حد مقدار پایه بازگشت. میانگین حداکثر افت فشار متوسط شریانی در گروه P-R با میزان  $9/3 \pm 21/5$ ٪، در دقیقه پنجم و در گروه K-R با میزان  $16 \pm 8/8$ ٪، در دقیقه سوم مشاهده شد (جدول ۲). درصد تغییرات میزان فشار خون سیستولیک در طول مطالعه در گروه P-R به طور معنی داری بیشتر از گروه K-R ( $p<0/003$ )، و در تمام اندازه گیری ها کمتر از میزان پایه بود (جدول ۲). درصد تغییرات ضربان قلب نسبت به میزان پایه در طول مطالعه در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ( $p>0/6$ ) (جدول ۲). درصد تغییرات فشارخون دیاستولیک، به جز در دقیقه سه ( $p=0/06$ )، در تمام اندازه گیری ها، در گروه P-R به طور معنی داری بیشتر از گروه K-R بود (جدول ۲).  $24$  بیمار ( $89$ ٪) از گروه P-R و سه بیمار ( $11$ ٪) از گروه K-R دچار افت شدید فشار متوسط شریانی (بیش از

جدول ۲- ارتباط درصد تغییرات متغیرهای همودینامیک با نوع مداخله، میانگین (انحراف معیار)

زمان اندازه گیری	گروه	تغییرات ضربان قلب	تغییرات فشار خون (سیستولیک)	تغییرات فشار خون (دیاستولیک)	تغییرات فشار متوسط شریانی
دقیقه ۱	P-R	† -۱۱/۲۸(۱۲/۱)	• -۱۸(۹/۵)	* -۱۶/۹(۶/۴)	* -۱۷/۵(۶/۹)
	K-R	† -۱۰/۸(۱۲/۱)	• -۱۰/۲(۸/۷)	* -۴/۲(۱۶/۲)	* -۷/۱(۱۱/۹)
دقیقه ۳	P-R	† -۱۳/۳(۱۳/۵)	• -۲۳/۱(۱۷/۳)	† -۱۸(۱۳/۹)	• -۲۰/۳(۱۳/۱)
	K-R	† -۱۴/۴(۱۳/۱)	• -۱۰/۲(۸/۹)	† -۷/۵(۲۶)	• -۸/۸(۱۶)
دقیقه ۵	P-R	† -۱۵(۱۴/۷)	* -۲۲/۷(۱۰/۵)	* -۲۰/۳۳(۹/۵)	* -۲۱/۵(۹/۳)
	K-R	† -۱۶/۱(۱۲/۸)	* -۸/۷(۸/۶)	* -۲/۶(۱۷/۱)	* -۵/۵(۱۲/۱)
دقیقه ۱۰	P-R	† -۱۶/۱(۱۳/۱)	* -۲۱/۱(۱۲/۴)	• -۱۶/۳(۱۷/۹)	* -۱۸/۶(۱۴/۴)
	K-R	† -۱۷/۴(۱۳/۹)	* -۶(۱۰)	• -۰/۸(۱۷/۵)	* -۳/۴(۱۲/۵)
دقیقه ۱۵	P-R	† -۱۶/۷(۱۳/۱)	* -۱۷/۵(۱۳/۱)	* -۱۴/۸(۱۸)	* -۱۶/۲(۱۴)
	K-R	† -۱۸/۶(۱۳/۶)	* -۳/۹(۱۰/۵)	* ۳/۲(۱۶/۴)	* -۰/۳(۱۲/۱)
میانگین کل مطالعه	P-R	† -۱۵/۷(۱۲/۶)	* -۱۹(۹)	* -۱۶/۷(۱۱/۲)	* -۱۷/۸(۹/۳)
	K-R	† -۱۶/۱(۱۳/۱)	* -۵/۷(۸/۵)	* ۰/۶(۱۶)	* -۲/۵(۱۱/۳)

\* $p=0/000$  •  $p<0/003$  †  $p>0/5$ , Independent-samples T test

دو مطالعه فوق تاییدی است بر لزوم تجویز حداقل دوز مناسب رمیفتانیل با عنایت به عمق بیهوشی مطلوب و پرهیز از اثرات ناخواسته آن. داروی کتامین با اثرات هوشبری و ضد درد خود ضمن تامین عمق بیهوشی مناسب می‌تواند به واسطه اثرات مثبت همودینامیک و کاهش دوز مصرفی رمیفتانیل از اثرات نامطلوب جلوگیری و از مداخلات زیادی بکاهد. چنانچه در مطالعه حاضر، میزان افت قابل ملاحظه فشار خون و نیاز به تزریق افدرین در گروه K-R به طور معنی‌داری کمتر از گروه P-R بود (۸۹٪ در مقابل ۱۱٪). لذا به نظر می‌رسد، انفوزیون مقدار کم کتامین توانسته است این اثر رمیفتانیل را تعدیل و تا حد قابل توجهی از افت فشار خون و نیاز به تزریق افدرین را بکاهد. با توجه به ارزانی داروی کتامین و ارزیابی بالینی مطرح شده در این مطالعه به نظر می‌رسد این شیوه علاوه بر کاربردی‌تر بودن، بسیار مقرون به صرفه‌تر از روش‌های سنجش سطح پلاسمایی دارو در مطالعات فوق باشد. ضمن آنکه ارزیابی اخیر به‌طور روتین و در بیشتر مراکز درمانی امکان‌پذیر نیست. با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد، انفوزیون مقدار کم کتامین می‌تواند اثر افت فشارخون رمیفتانیل را تعدیل نموده، ضمن کاهش نیاز به وازوپرسورها، ثبات همودینامیک بهتری را در حین بیهوشی فراهم نماید. البته این تاثیر در مورد ضربان قلب علیرغم اثر شناخته شده کتامین در افزایش ضربان قلب، مشاهده نگردیده و بیماران برادیکاردی نسبی نسبت به میزان پایه داشتند. پیشنهاد می‌گردد مطالعه‌ای با دوزهای متفاوت رمیفتانیل در همراهی با کتامین از نظر اقتصادی و نیز تعیین دوز بهینه و عوارض احتمالی آن در گروه‌های متفاوت صورت گیرد تا قابل تعمیم به گروه‌های بالینی بزرگ‌تر باشد.

مطالعه کاسترو بیماران در دو گروه قرار گرفتند.<sup>۸</sup> در گروه TCI مقدار مصرف رمیفتانیل کمتر از گروه RIVA بوده و میزان افت فشارخون در گروه RIVA بیشتر از گروه TC بود. میزان مصرف پروپوفول و افدرین در دو گروه تفاوتی نداشت. با این حال روش TC گران‌تر بوده و در هر جایی مقدور نیست. در مطالعه حاضر ضربان قلب، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و فشار متوسط شریانی پایه بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت و سعی شد با استفاده از اثرات افزایش فشار خون و ضربان قلب کتامین، اثرات افت فشار و ضربان قلب رمیفتانیل را کاهش داده و ثبات قلبی عروقی مناسب‌تری که از اهداف مهم متخصص بیهوشی، در حین بیهوشی است، به دست آورد. در مطالعه حاضر هر دو گروه فشار متوسط شریانی کمتری نسبت به پایه داشتند، اما میزان این کاهش در گروه P-R (۲۵٪) بیشتر از گروه K-R (۸/۸٪) بود، که موید ثبات همودینامیک بهتر در گروه K-R می‌باشد. گوینگارد در یک مطالعه TC اثر غلظت‌های پلاسمایی مختلف رمیفتانیل، شامل ۰، ۲، ۴، ۸ و ۱۶ (نانوگرم/میلی‌لیتر) را بر روی فشار خون و ضربان قلب بررسی کردند.<sup>۱۱</sup> در مطالعه آنان افت فشارخون و ضربان قلب متناسب با افزایش غلظت پلاسمایی رمیفتانیل بیشتر شده است. در مطالعه گستزی بیماران در سه گروه با دوزهای مختلف رمیفتانیل، شامل ۰، ۰/۰۶۲۵، ۰/۱۲۵، و ۰/۲۵ (میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه) با یکدیگر مقایسه شدند.<sup>۹</sup> ثبات همودینامیک در گروه دو بهتر از گروه یک بود. در این مطالعه در موارد افت شدید فشار متوسط شریانی (فشار متوسط شریانی کمتر از ۶۵ میلی‌متر جیوه) اقدام به قطع موقت رمیفتانیل می‌شد که این امر در گروه یک ۱۳-۰٪ و گروه دو ۴۰-۲۱٪ و گروه سه ۹۳-۸۰٪ اتفاق افتاد. نتایج

## References

- Corssen G, Miyasaka M, Domino EF. Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581: a progress report. *Anesth Analg* 1968; 47: 746-59.
- Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P. Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth* 1979; 51: 1167-73.
- Sonntag H, Heiss HW, Knoll D, Regensburger D, Schenk HD, Bretschneider HJ. Myocardial perfusion and myocardial oxygen consumption in patients during the induction of anesthesia using dehydrobenzperidol-fentanyl or ketamine. *Z Kreislaufforsch* 1972; 61: 1092-105.
- Chanavaz C, Tirel O, Wodey E, Bansard JY, Senhadji L, Robert JC, et al. Haemodynamic effects of remifentanyl in children with and without intravenous atropine: an echocardiographic study. *Br J Anaesth* 2005; 94: 74-9.
- Ratan A, Hill R, El-Moalem HE, Gan TJ. Remifentanyl prevents the hemodynamic response to orotracheal intubation. *J of Applied Res*: 2000; 1: Available from: [http://jrnlappliedresearch.com/articles/Vol1Iss2/Alexander.htm]
- Servin FS. Remifentanyl: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16: 367-72.
- Beers R, Camporesi E. Remifentanyl update: clinical science and utility. *CNS Drugs* 2004; 18: 1085-104.
- Castro VD, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-Controlled infusion for remifentanyl in vascular patient improves hemodynamic and decreases remifentanyl requirement. *Anesth Analg* 2003; 96: 33-8.
- Gesztesi Z, Mootz BL, White PF. The use of a remifentanyl infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 122.
- Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-7.

## The effect of low-dose ketamine infusion on the remifentanyl induced hemodynamic changes during general anesthesia

Beigmohamadi M T. \*<sup>1</sup>  
Khan Z H.<sup>1</sup>  
Mahoori A R.<sup>2</sup>

1- Department of Anesthesiology,  
Tehran University of Medical  
Sciences

2- Department of Anesthesiology,  
Urmia University of Medical  
Sciences

### Abstract

**Background:** Remifentanyl is known to produce side-effects of hypotension and bradycardia. In this study, we examine the effect of low-dose ketamine infusion on the heart rate and blood pressure of patients anesthetized with remifentanyl.

**Methods:** In a randomized clinical trial, 54 patients aged 20-50 years old, with ASA physical status I, were studied in two groups (n=27), Ketamine- Remifentanyl (K-R group) and Placebo- Remifentanyl (P-R group). Exclusion criteria were ASA physical status >1, gastroesophageal reflux, tachycardia, bradycardia, systemic diseases, use of antihypertensive drugs, difficult intubations, risk of aspiration and contraindications of ketamine. Remifentanyl was started at a rate of 0.5  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  and anesthesia was induced with thiopental sodium 2  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Maintenance of anesthesia included halothane and nitrous oxide/oxygen mixture. Remifentanyl infusion was continued in both groups at a rate of 0.5  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . In the K-R group, ketamine was started with an infusion rate of 10  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 10 minutes after intubation, while in the P-R group, normal saline was started with the same dose of remifentanyl. Heart rate, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure were measured and compared at 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 and 30 minutes.

**Results:** No significant differences were found between basic patient characteristics of mean of age, sex, weight, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure and heart rate ( $p > 0.2$ ) in the two groups. However, the rate of systolic, diastolic and mean arterial blood pressure changes in the P-R group was significantly greater than that of the K-R group ( $p < 0.006$ ). Heart rate changes were similar between the two groups ( $p = 0.6$ ). Incident of severe hypotension (a decrease of more than 25% of the basic value) was less in the K-R group than that of the P-R group (11% vs. 89%;  $p = 0.000$ ).

**Conclusion:** Low-dose ketamine infusion modulates the effect of remifentanyl-induced hypotension and provides better hemodynamic stability during general anesthesia.

**Keywords:** Ketamine, remifentanyl, hemodynamic changes, general anesthesia.

\* Corresponding author: Dept. of  
Anesthesiology, Keshavarz Blvd.,  
Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran  
Tel: +98-912-1759016  
email: mbage46@yahoo.co.uk