

مقایسه دوزهای مختلف پروپوفول برای القای بیهوشی بر اساس پایش BIS

دکتر بهرام نادری* - دکتر محمد حقیقی* - دکتر عباس صدیقی نژاد** - دکتر علی محمدزاده* - دکتر بابک میرزازاده**

*استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

**متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۳/۱

تاریخ پذیرش: ۸۶/۸/۱۲

مقدمه: پروپوفول داروی هوشبر وریدی جدیدی است که در ترکیب با یک داروی مخدر کوتاه اثر به کار برده می‌شود و به عنوان روش بیهوشی کامل داخل وریدی (TIVA) معرفی شده است. استفاده از پایش گر BIS (bispectral index) روش قابل اعتمادی برای اندازه‌گیری عمق بیهوشی، وضعیت خواب و تعیین مقدار داروی مورد نیاز حین بیهوشی است.

هدف: مقایسه دوزهای مختلف پروپوفول برای القای بیهوشی بر اساس پایش BIS

مواد و روش‌ها: این مطالعه روی ۴۵ بیمار ASA کلاس ۱ و ۲ کاندید عمل جراحی ساق صورت پذیرفت. بیماران به صورت کاملاً تصادفی در سه گروه A با ۱ mg/kg، گروه B با ۱/۵ mg/kg و گروه C با ۲ mg/kg پروپوفول تحت القای بیهوشی قرار گرفتند. از رمی فتانیل با دوز ۰/۵ mcg/kg min به عنوان داروی کمکی مخدر استفاده شد. بیماران با استفاده از پایش BIS در برقراری سطح ایده‌آل ۵۰-۶۰، میانگین BIS در سه گروه تحت بررسی قرار گرفتند. در ادامه بیماران از نظر بروز هایپرتانسیون، تاکی کاردی، برادی کاردی، وجود حرکت حین لوله‌گذاری، ظهور علائم اتونوم تحت بررسی قرار گرفتند. نتایج: میانگین سطح BIS در گروه A (۵۸/۸±۹/۸۵)، در گروه B (۵۰/۲±۶/۵۵) و در گروه C (۴۴±۵/۶۵) بوده در مقایسه میانگین سطح BIS در سه گروه، گروه A با دو گروه B و C با شکل معنی‌داری متفاوت بود (p=0/009). اما گروه‌های B و C تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند.

سطح ایده‌آل BIS در گروه B، ۶۶/۷٪، در گروه A، ۴۰٪ و گروه C، ۲۰٪ تعیین شد که در سه گروه تفاوت معنی‌داری را داشت (p=0/034). افزایش فشارخون به دنبال لوله‌گذاری در گروه A، ۳۳/۳٪، گروه B، ۶۷/۷٪ بود در گروه C افزایش فشارخونی دیده نشد و تفاوت معنی‌داری بین سه گروه، وجود داشت (p=0/018). در مورد نیاز به تکرار پروپوفول تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P < 0/001). در گروه A نیاز به تکرار پروپوفول در ۴۰ درصد موارد وجود داشت و در دو گروه B و C نیاز به دارو دیده نشد. در مورد تاکی کاردی، برادی کاردی و افت فشارخون، وجود حرکت حین لوله‌گذاری و ظهور علائم اتونوم تفاوت معنی‌داری در سه گروه دیده نشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد گروه A به دلیل نرسیدن به سطح ایده‌آل بیهوشی از نظر BIS و نیاز به تکرار پروپوفول و بروز بیشتر فشارخون مناسب نیست و در عین حال با توجه به بهترین سطح BIS در گروه B و نداشتن هیچ مزیتی در گروه C نسبت به B نیاز به تکرار پروپوفول برای رسیدن به سطح مطلوب BIS می‌توان نتیجه گرفت که گروه B با مقدار پروپوفول ۱/۵ mg/kg، بهترین مقدار برای رسیدن به سطح دلخواه BIS همراه با رمی فتانیل با دوز ذکر شده است.

کلید واژه‌ها: بی‌هوشی داخل وریدی / پروپوفول / شاخص دوطیفی

مقدمه

۱-۵/۱ متعاقب یک تزریق بولوس است. میزان هوشبری وابسته به دوز بوده و در صورت برقراری انفوزیون با دوز ۱۰۰ mcg/kg min قادر است ریتم آلفای بیداری را به ریتم بتای غالب تبدیل نماید (۳-۵). در مراجع و مقالات مختلف مقادیر تفاوتی پروپوفول برای ایجاد خواب‌آوری و از دست دادن هوشیاری توصیه شده و پاسخ به دارو را با معیار بالینی (عدم اجرای فرمان کلامی یا از بین رفتن رفلکس پلک و ...) می‌سنجند (۳، ۶ و ۷).

تجزیه دو طیفی EEG، ارتباط تقریباً خوبی با حرکت در طی تحریک جراحی نشان می‌دهد (۸ و ۹). این روش

پروپوفول یکی از جدیدترین داروهای بیهوشی و از داروهای خط اول در روش بیهوشی داخل وریدی است. در روش بیهوشی کامل داخل وریدی (TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA=TIVA) که از ترکیب پروپوفول به همراه یک داروی مخدر در القای و نگهداری بیهوشی استفاده می‌شود (۲ و ۱). پروپوفول یک داروی هیپنوتیک است که مکانیسم آن هنوز شناخته شده نیست ولی به نظر با اثر تحریکی بر جزء بتا یک سیستم GABA سبب فعال شدن کانال‌های کلر شده و موجب مهار سیناپسی می‌شود. ED50 آن mg/kg

پایش‌کننده عمق بیهوشی نیست اما در صورت ناکافی بودن میزان هوشبری می‌تواند حرکت بیمار را پیش‌بینی نماید. BIS بهترین پیش‌بینی‌کننده حرکت نسبت به غلظت پروپوفول در پلازما یا سایر معیارهای EEG مثل حاشیه طیفی و یا فرکانس میانه است (۳-۱ و ۵). در مطالعه ما از روش ایندکس BIS (شاخص دوطیفی) برای تعیین سطح هوشیاری و عمق خواب استفاده شده است (۴). در این روش خطای ناشی از تشخیص بالینی عمق بیهوشی وجود ندارد و دوز پروپوفول را تا ایجاد سطح مناسبی از خواب که در آن بیداری یا آگاهی وجود ندارد (سطح ایده‌آل BIS بیهوشی معادل نمره بین ۵۰ تا ۶۰ است) مطالعه شد (۴، ۵ و ۹-۷).

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه تجربی در شش ماهه اول سال ۸۵ در مرکز آموزشی درمانی پورسینا، ۴۵ بیمار ۲۰-۴۰ ساله با ASA کلاس I و II کاندید عمل جراحی ارتوپدی ساق تحت مطالعه قرار گرفتند. بیماران دارای شرح حال لوله‌گذاری مشکل در قبل یا شک به آن، بیماری قلبی عروقی، رفلکس مری، فتق هیاتوس، نارسائی کبدی یا کلیوی، حساسیت به هر یک از داروهای مورد مطالعه یا ممنوعیت استفاده از آنها، تجویز آرام‌بخش یا مواد مخدر در ۲۴ ساعت قبل از عمل، سابقه اعتیاد بیمار، آنمی با هموگلوبین زیر ۱۰mg/dl از مطالعه خارج شدند.

با ارائه بیماران آگاهی لازم در مورد رضایت‌نامه کتبی از آنها اخذ شد. بیماران بعد از ورود به اتاق عمل به‌طور تصادفی با کشیدن کارت در سه گروه A و B و C قرار گرفتند. ۲ رگ محیطی با آنژیوکت سبز (شماره ۱۸) گرفته شد و از یک رگ سرم نرمال‌سالین به میزان ۱۰ سی‌سی به ازای کیلوگرم قبل از القای بیهوشی تزریق شد طی جراحی براساس نیاز محاسبه شده مقادیر موردنیاز سرم تجویز می‌شد. به رگ باز دیگر

یک سهراهی وصل شد و داروهای رمی‌فتانیل و پروپوفول از طریق پمپ انفوزیون و ست لوله K جداگانه تزریق می‌شد. پس از نصب پایش‌گرهای مورد نیاز (پالس‌اکسی‌متری) ECG و نصب لید پیشانی دستگاه BIS و کنترل فشار خون و ضربان قلب و ثبت آنها القای بیهوشی شروع شد و ابتدا بیمار بمدت سه دقیقه پره‌اکسژنه شد و بعد رمی‌فتانیل با سرعت اینفوزیون $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ min}$ شروع شد ۳۰ ثانیه بعد دوز بولوس پروپوفول تجویز شد؛ به طوری که در گروه A دوز 1mg/kg، در گروه B دوز ۱/۵mg/kg و در گروه C دوز ۲mg/kg تزریق شد و سپس روی تزریق مداوم با میزان $80 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ min}$ قرار گرفتند. بلافاصله بعد از تجویز دوز بولوس پروپوفول شل‌کننده آتراکوریوم با دوز 0.15mg/kg برای تسهیل لوله‌گذاری تجویز و دو دقیقه بعد از تجویز پروپوفول عدد BIS توسط متخصص خوانده شد. در صورتی که این عدد بالای ۶۰ بود پروپوفول به مقدار ۰/۵mg/kg تکرار شده و این تا سه بار به فاصله هر یک دقیقه قابل تکرار بود.

در شروع دقیقه پنجم از شروع اینفوزیون رمی‌فتانیل لوله‌گذاری داخل تراشه انجام شده و سپس تزریق رمی‌فتانیل به مقدار 0.1mg/kg کاهش می‌یافت، فشارخون و ضربان قلب قبل از القای بیهوشی، قبل از لوله‌گذاری و بعد از آن هر دقیقه تا ۵ دقیقه اندازه‌گیری شد. در صورت افت فشار سیستولی به زیر 90mmHg آفدرین 10mg و حداکثر ۰/۵mg/kg تجویز شد و در صورت ضربان قلب زیر ۵۵ آتروپین 0.5mg تزریق شد (۵). در این مطالعه پاسخ بیمار به لوله‌گذاری به کمک پاسخ‌های همودینامیک، جسمی و اتونوم بررسی شد. پاسخ همودینامیک به صورت افزایش $\text{HR} \leq 15\%$ از حد پایه یا بیش از ۹۰ عدد در دقیقه یا افزایش فشار سیستولیک $\leq 15\%$ مقدار پایه قبل از القا تعریف شد. پاسخ جسمی شامل حرکت یک اندام، اندام‌ها یا سر یا بازکردن چشم و اخم کردن یا حرکت عضلات صورت

تعریف شد و پاسخ اتونوم شامل ریزش عرق یا اشک بود(۵).

پاسخ‌های همودینامیک افزایش یافته و علائم اتونوم با مقدار بولوس رمی فتنایل 0.5µg/kg و سپس افزایش میزان تزریق آن به میزان ۲۵ درصد درمان شد(۵).

نتایج

میانگین سطح BIS در گروه A، $58/8 \pm 9/58$ ، گروه B میانگین $50/2 \pm 6/55$ و گروه C $44 \pm 5/65$ بود. مقایسه میانگین سطح BIS در سه گروه با استفاده از آزمون واریانس ANOVA مشخص کرد که میانگین BIS در گروه A با دو گروه دیگر به شکل معنی‌داری متفاوت است ($p=0.009$) اما گروه‌های B و C با یکدیگر از نظر میانگین BIS تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند(جدول ۱). در مورد سطح ایده‌آل BIS با آزمون chi square مشخص شد که سه گروه از لحاظ آماری تفاوت

معنی‌داری دارند($p=0/034$) و گروه B(پروپوفول ۱/۵mg/kg) بیشترین سطح ایده‌آل BIS را دارا بود و بعد از آن گروه A (پروپوفول ۱mg/kg) و در نهایت در گروه C با پروپوفول ۲mg/kg کمترین سطح ایده‌آل را داشت(جدول ۱).

افزایش فشار خون به دنبال لوله‌گذاری در سه گروه معنی‌دار بوده ($p=0.018$) و در گروه A بیشترین ($33/3\%$) و در گروه B $6/7\%$ بوده در گروه C افزایش فشار خون دیده نشد.

در مورد نیاز به تکرار پروپوفول برای رسیدن به سطح ایده‌آل BIS تفاوت معنی‌داری در سه گروه وجود داشت ($P < 0/001$)، در گروه A نیاز به تکرار پروپوفول در 40% موارد وجود داشت و در مورد دو گروه دیگر نیاز به تکرار دارو دیده نشد(جدول ۱).

در مورد سن، جنس و وزن ارتباط واضحی بین عوامل گفته شده در هیچ یک از گروه‌ها دیده نشد(جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه اطلاعات دموگرافیکی و مقایسه میانگین‌های مربوط به BIS فشارخون سطح ایده‌آل BIS و علائم اتونوم و...

متغیر	A پروپوفول 1mg/kg	B پروپوفول 1.5mg/kg	C پروپوفول 2mg/kg	معنی داری
سن (میانگین \pm انحراف معیار)	$12/24 \pm 28/66$	$29/86 \pm 10/26$	$29/66 \pm 11/44$	NS*
وزن (میانگین \pm انحراف معیار)	$68/66 \pm 12/15$	$71/26 \pm 13/02$	$70/46 \pm 9/12$	NS*
جنس:				
زن	$53/33\%$	40%	$46/33\%$	NS*
مرد	$46/33\%$	60%	$53/33\%$	NS*
b میانگین BIS	$58/8 \pm 9/58$	$50/2 \pm 6/55$	$44 \pm 5/65$	$P < 0.0001$
C سطح ایده‌آل BIS	40%	$66/7\%$	20%	$P = 0.034$
d افزایش فشار خون	$33/3\%$	$6/7\%$	-----	$P = 0.018$
e افزایش ضربان قلب	$33/3\%$	$13/3\%$	$6/7\%$	NS*
f افت فشار خون	$13/3\%$	$33/3\%$	40%	NS*
برادیکاردی	20%	40%	$46/7\%$	NS*
احتیاج به تکرار دارو	40%	-----	-----	NS*
g علائم اتونوم	$33/3\%$	$6/7\%$	$6/7\%$	$P = 0.001$

* Not Significant =a اعداد بر حسب درصد b=آزمون ANOVA و بیان به صورت میانگین \pm انحراف معیار

c =آزمون کای ۲ d=بیشتر از ۱۵٪ سطح پایه(آزمون کای ۲) e=بیشتر از ۱۵٪ سطح پایه(آزمون کای ۲)

f=افت فشار سیستولیک به کمتر از ۹۰ میلی متر جیوه g=تعریق یا اشکریزش

بحث و نتیجه گیری

BIS به عنوان یکی از پایش‌گرهای بیهوشی در ترکیب با سایر پایش‌گرها قادر است اطلاعات بیشتری در مورد بیهوشی بیماران ارائه نماید. این اطلاعات شامل از تیتراسیون سطح داروهای بیهوشی و اجتناب از تجویز ناخواسته داروها است (۳-۱). استفاده از BIS برای برقراری بسیاری از موارد از اعمال جراحی به صورت CONSCIOUS SEDATION است. مزیت استفاده این روش نیز مبین فواید استفاده از این پایش‌گر است (۹-۴). در این مطالعه دیده شد که میانگین BIS در گروه A (پروپوفول ۱ mg/kg) به شکل معنی‌داری با دو گروه B و C متفاوت است اما دو گروه B و C از این نظر تفاوت معنی‌داری نداشتند. همچنین سطح ایده‌آل BIS در سه گروه تفاوت معنی‌دار داشته و در گروه B بیشترین سطح ایده‌آل وجود داشت و بعد از آن گروه A و در نهایت گروه C کمترین سطح ایده‌آل را نشان داد. با توجه به بهترین سطح ایده‌آل برای گروه B و اینکه گروه B و C از نظر میانگین BIS تفاوت معنی‌داری نداشتند و همچنین کمترین سطح ایده‌آل برای گروه C می‌توان نتیجه گرفت که گروه B از نظر رسیدن به BIS مطلوب و مورد نظر ما بهتر از سایر گروه‌ها بود.

در مورد افزایش فشار خون تفاوت معنی‌داری وجود داشت و این افزایش فشار خون در گروه A تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه C داشت. از این نظر گروه C (پروپوفول ۲ mg/kg) نسبت به گروه A (پروپوفول ۱ mg/kg) بهترین کنترل را روی فشار خون دارد. در مورد نیاز به تکرار پروپوفول تفاوت معنی‌داری

وجود داشت و در گروه A نیاز به تکرار دوز پروپوفول در ۴۰٪ موارد وجود داشت و در دو گروه دیگر نیاز به تکرار نبود، و می‌توان نتیجه گرفت که دوز دارو در گروه A برای حصول به بی‌حرکتی حین لوله‌گذاری تراشه کافی نیست اما دو گروه دیگر از این نظر مناسب هستند. در مورد افزایش ضربان قلب و بروز هیپوتانسیون و برادی‌کاردی و وجود حرکت در حین لوله‌گذاری داخل تراشه تفاوت معنی‌داری در سه گروه دیده نشد و نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد. با توجه به بهترین سطح BIS در گروه B و نبود مزیتی در گروه C نسبت به گروه B در مورد نیاز به تکرار پروپوفول برای رسیدن به سطح مطلوب BIS (۶۰-۵۰)، می‌توان نتیجه گرفت که گروه B با دوز پروپوفول ۱/۵ mg/kg بهترین دوز برای رسیدن به سطح دلخواه BIS همراه با رمی‌فتانیل با دوز ذکر شده است. بدیهی است که با تغییر دوز رمی‌فتانیل ممکن است نتایج متفاوتی به دست آید. تنها مزیت گروه C بر گروه B بروز کمتر افزایش فشارخون است. بروز هیپوتانسیون و برادی‌کاردی در گروه C از سایر گروه‌ها بیشتر بوده ولی این تفاوت معنی‌دار نبود و مطالعات بیشتری لازم است تا این موضوع را روشن کند. گروه A به دلیل نرسیدن به سطح مطلوب BIS و عمق بیهوشی و نیاز به تکرار پروپوفول و بروز بیشتر افزایش فشارخون، مناسب نیست. براساس نتایج تحقیق ما، پیشنهاد می‌شود که برای القا و حفظ بیهوشی به روش TIVA از دوز دارویی گروه B (پروپوفول ۱/۵ mg/kg) به همراه رمی‌فتانیل با دوز ۰/۵ μg/kg/min استفاده شود که البته تحقیقات تکمیلی در این زمینه روشن‌گر واقعیات بیشتری خواهد بود.

منابع

1. Miller RD. Anesthesia. 6 th ed. Philadelphia; Churchill Livingstone, 2005; 379-427.
2. Hogue CW, Bowdle TA, O'leary C, et al. Multi Center Evaluation of Total Intravenous Anesthesia

- with Remifentanil and Propofol for Elective Inpatient Surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 279-85.
3. Fredric Camu, et al. Inpatient Experience with Remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89: S 15-20.

4. VanlicheALG , et al. Spectral Entropy Measurement of Patient Responsiveness During Propofol and Remifentanyl. A Comparison with Bispectral Index. BJA 2004; 93: 645-54.
5. John E, et al. Ambulatory Anesthesia Experience with Remifentanyl Anesth Analg 1999; 89: S 22-25.
6. Sandler NA, Sparks BS. The use of bispectral analysis in patients undergoing intravenous sedation for third molar extractions. J Oral Maxillofac Surg 2000; 58(4):364-8..
7. Sandler NA. The use of bispectral analysis to monitor outpatient sedation. Anesth Prog 2000; 47(3):72-83.
8. Overly FL, Wright RO, Connor FA, Jay GD, Linakis JG. Bispectral analysis during deep sedation of pediatric oral surgery patients. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63(2):215-9.
9. Sandler NA, Hodges J, Sabino M. Assessment of Recovery in Patients Undergoing Intravenous Conscious Sedation Using Bispectral Analysis. J Oral Maxillofac Surg 2001 59(6):603-11.

The Comparison of Different Propofol Dose for Anesthesia Induction Based on BIS (bispectral index) Monitoring

Naderi B.(Ph.D), Haghighi M.(Ph.D), Sedighinezhad A.(Ph.D), Mohammadzade A.(Ph.D), Mirzazadeh B.(MD)

Abstract

Introduction: Propofol is a new intravenous hypnotic drug that in combine with a short acting opioid have been used in total intravenous anesthesia (TIVA). The BIS provides additional information for standard monitoring techniques to recognize depth of sleep and achieve the appropriate dose of drug.

Objective: Comparison of different propofol dose for anesthesia induction based on BIS (bispectral index) monitoring.

Materials and Methods: forty five patients with ASA class I,II who underwent surgical operation on leg fracture were randomly assigned to 3 groups. Group A with a propofol dose of 1mg/kg, Group B at a dose of 1.5mg/kg and Group C at a dose of 2mg/kg were studied. Remifentanyl (0.5mcg/kg) was added to propofol as opioid drug. The method of BIS index (50-60) has been used for determination of consciousness level and the depth of sleep and for achieving the appropriate dose of propofol. The patients were evaluated to determine occurrence of hypotension, bradycardia, the presence of intubation movement and the autonomic signs.

Result : The mean levels of BIS was 58.8 ± 9.85 in the Group A, 50.2 ± 6.55 in Group B, and 44 ± 5.65 in Group C. Comparison between the mean levels of BIS revealed that the Group A was significantly different with the other two groups ($p=0.009$). Optimum level of BIS was significantly different in 3 groups .group B (%66.7), group A (%40), group C(%20), less than of all groups ($P=0.034$). Hypertension incidence following intubation in group A was 33.3% and Group B was (%6.7)and in group C wasn't any hypertension which detected a significantly different between three groups($P=0.018$). Regarding to need further propofol dose, there was a significant difference($P<0.001$). In group A, it was in %40 of cases, and in groups B and C it was not observed. Regarding to tachycardia, bradycardia, hypotension, movement and autonomic signs, there was no significantly different between 3 groups.

Conclusion: It was appeared that group A is not appropriate due to incompatible with BIS, need Further propofol dose and hypertension. Considering the best BIS level in group B and lack of any benefit in group C for further propofol in achieving the optimum level of BIS (50-60), can be concluded that group B with propofol (1.5mg/kg) is the best dose for achieving the desired level of BIS with remifentanil at the mentioned dose.

Keywords: BIS/ Propofol/ TIVA