المقارنة بين استخدام الكيتوفول (كيتامين + بروبوفول) والبروبوفول لوحدة في إجراءات التهدئة والتخدير

د. ميساء بركات*

(تاريخ الإيداع 16 / 11 / 2020. قُبِل للنشر في 12 / 1 / 2021)

□ ملخّص □

الهدف من الدراسة: مقارنة معدل حدوث التثبيط التنفسي خلال إجراءات التهدئة والتخدير في قسم العمليات الجراحية، شعبة الجراحة البولية في مستشفى تشرين الجامعي في الفترة الزمنية بين 2019–2020، باستخدام البروبوفول مع الكيتامين (كيتوفول) مقابل البروبوفول لوحده. بينما كانت الأهداف الثانوية هي معدل الرضى، ونوعية التهدئة، وكمية البوبوفول الإجمالية.

المواد والطرائق: في هذه الدراسة العشوائية العمياء المضبوطة بالدواء الوهمي للمرضى البالغين الأصحاء الذين خضعوا للتسكين والتركين خلال إجراء عملياتهم الجراحية، والتي كان أغلبها عمليات في الجراحة البولية. تم إعطاء الفنتانيل لكلتي المجموعتين، ثم أعطيت المجموعة A الكيتوفول بجرعة 0.5–1 ملغ / كغ بينما أعطيت المجموعة B البروبوفول لوحده بجرعة 0.5 – 1 ملغ / كغ، ثم أعطي المرضى في المجموعتين (A وB) جرعات متقطعة من البروبوفول بمقدار 0.5 ملغ / كغ لصيانة التهدئة خلال فترة العمل الجراحي. تم تحديد التثبيط التنفسي حسب 5 معايير معتمدة سابقاً، وكما تم تحديد الرضى على مقياس من 5 نقاط، وتحديد نوعية التهدئة من خلال المقياس الألمي الرقمي Colorado وتم حساب كمية البروبوفول المعطاة بالمجمل خلال فترة العمل الجراحي للمجموعتين.

النتائج: إن نسبة حدوث التثبيط التنفسي كانت 22 % للمجموعة الأولى مقابل 28 % للمجوعة الثانية، وكان الطاقم الطبي المشارك أكثر رضاً وتحيزاً لمجموعة الكيتوفول.

الخلاصة: بمقارنة استخدام البروبوفول لوحده في إجراء التهدئة أثناء العمليات الجراحية، مع استخدامه بمشاركة الكيتامين، لم نجد أن هذه المشاركة أنقصت من معدل حدوث التثبيط التنفسي، ولكن نالت الرضى أكثر من حيث نوع التهدئة، والاستهلاك الأقل من البروبوفول.

كلمات مفتاحية: تهدئة، كيتامين، بروبوفول، كيتوفول.

* مُدرسه – قسم التخدير، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

Comparison between using Ketofol (Ketamine + Propofol) vs. Propofol Alone in Sedation and Anesthesia Procedures

Dr. Maissa Barakat*

(Received 16 / 11 / 2020. Accepted 12 / 1 / 2021)

□ ABSTRACT □

Study objective: We compare the frequency of respiratory depression during Uro-surgery department procedural sedation anesthesia with ketamine plus propofol versus propofol alone. Secondary outcomes are provider satisfaction, sedation quality, and total propofol dose.

Methods: In this randomized, double-blind, placebo-controlled trial, healthy adults undergoing procedural sedation were pretreated with intravenous fentanyl and then randomized to receive either intravenous ketamine(0.5-1) mg/kg or placebo. In both groups, this procedure was immediately followed by intravenous propofol (0.5-1) mg/kg, with repeated doses of 0.5 mg/kg as needed to achieve and maintain sedation. Respiratory depression was defined according to any of 5 predefined markers. Provider satisfaction was scored on a 5-point scale, sedation quality with the Colorado Behavioral Numerical Pain Scale, and propofol dose according to the total number of milligrams of propofol administer.

Results: The incidence of respiratory depression was similar between the ketamine/propofol (22%) propofol-alone (28%) groups, treating physicians and nurses were more satisfied, less propofol was administered, and there was a trend toward better sedation quality.

Conclusion: Compared with procedural sedation with propofol alone, the combination of ketamine and propofol did not reduce the incidence of respiratory depression but resulted in greater provider satisfaction, less propofol administration, and perhaps better sedation quality.

Keywords: sedation, ketamine, propofol, Ketofol.

* **Assistant Professor - Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مقدمة:

إن الأدوية المعطاة للتهدئة والتسكين في قسم العمليات الجراحية في مستشفى تشرين الجامعي تتضمن البروبوفول والكيتامين والأفيونات والبنزوديازبينات والباربيتورات.... إلخ، والمستخدمة بشكل شائع على الرغم من التثبيط التنفسي، وهبوط الضغط الذي تحدثه. الأبحاث الحالية الراهنة تقترح أن إضافة الكيتامين للبروبوفول يمكن أن يحسن الاستقرار الهيموديناميكي، ويحقق ثبات التواتر التنفسي، ويقلل من تثبيط التنفس.

هناك ثلاث من الدراسات المتسلسلة المتعلقة بعمليات التركين باستخدام الكيتوفول تؤكد أنة مشاركة آمنة وفعالة.

أهمية البحث وأهدافه:

الأهمية: إن مشاركة الكيتامين والبروبوفول هي أكثر فعالية وأماناً من استخدام البروبوفول لوحده وهكذا يصبح الكيتوفول مفضلاً.

الغاية من الدراسة: رغبنا في هذه الدراسة مقارنة حدوث التثبيط التنفسي بين المجموعتين في قسم العمليات الجراحية في مستشفى تشرين الجامعي، بينما كان الهدف الثانوي مقارنة رضى الطاقم الطبي، ونوعية التهدئة لدى المريض والجرعة الإجمالية المستهلكة من البروبوفول.

طرائق البحث ومواده:

أجرينا دراسة عشوائية عمياء مضبوطة بالدواء الوهمي للمرضى البالغين الذين تلقوا التهدئة والتركين أثناء العمليات بالفترة ما بين 2019–2020 في مستشفى تشرين الجامعي، شعبة الجراحة البولية.

قمنا باختيار المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 20–60 سنة وخضعوا في غالبيتهم لعمليات جراحة بولية، وبمشاركة التخدير الموضعي بالليدوكائين 2% وذلك بالحقن الموضعي ضمن طبقات الجلد وتخضيب الحبل المنوي في عمليات الجراحة المفتوحة، وتشريب الغشاء المخاطي للإحليل في عمليات التنظير البولي بالمشاركة مع جيل الليدوكائين.

المتابعة: تضمنت مراقبة النظم القلبي، والضغط الشرياني، والتواتر التنفسي، والأكسجة الشريانية، ونوعية التهدئة لدى المريض والتي كانت من قبل الطبيب المخدر وفنيي التخدير.

كل المرضى تم إعطاؤهم الأكسجين (قنية 4 ل /د)، مع التأكيد على توفر معدات الدعم والإنعاش قرب المريض.

التداخلات: عند استلام إضبارة المريض يتم الحصول على وزنه، والأدوية التي يأخذها، والاستشارات المرافقة والتحضير الدوائي.

الإجراءات العملية : تم تحضير سيرنغ الكيتوفول بنسبة (1/1) على الشكل الآتي: 2 مل كيتامين (100 ملغ) + 10مل بروبوفول 10% (100 ملغ) يمدد بسيروم ملحي حتى 20 مل ← التركيز 5 ملغ/مل (كيتامين + بروبوفول). ويعطى المريض 2 مل فنتانيل في كلتي المجموعتين قبل 5 دقائق لمرة واحدة فقط.

<u>المجموعة الأولى A:</u> يعطى المريض الكيتوفول بجرعة من 0.5 – 1 ملغ / كغ من الدوائين (الكيتامين والبروبوفول)، والاستمرارية تكون حسب الحاجة ب 0.5 ملغ / كغ من البروبوفول طوال فترة العمل الجراحي.

<u>المجموعة الثانية B:</u> يعطى المريض 0.5–1 ملغ / كغ من البروبوفول خلال 1–2 دقيقة، وتكرر بجرعة 0.5 ملغ / كغ حسب الحاجة، وتم استخدام السيروم الفيزيولوجي كجرعة Placebo عوضاً عن الكيتامين.

ويكون المريض مركن كفاية عندما يحصل على درجة 0–1 على مقياس كولورادو السلوكي (الجدول رقم 1) مع محاولة على الحفاظ على هذه القيمة.

جدول رقم (1) : مقياس الألم ل كولورادو السلوكي الرقمي

السلوك	القياس
مريض مرتاح – لا تعابير ألم على الوجه	0
عدم راحه – تأوه – عبس	1
وضعيات للحماية – تعابير وجهية مؤمة– تكشير	2
مقاومة – صراخ	3
تشنج – دفع	4
سلوك قتالي	5

تمت المتابعة من قبل الممرضين المسؤولين. تدون المعلومات الخاصة بالمباشرة من حيث الأدوية، والعلامات الحيوية، واستمرار الألم بعد الانتهاء من الجراحة ويتشارك الطبيب مع الطاقم التمريضي في تدوين الملاحظات من حيث نقاط المراقبة المعتمدة في الدراسة وتسجيل حدوث أي آثار جانبية.

النتائج والمناقشة:

نتائج الدراسة الأساسية: إن النتيجة الأساسية لدراستنا هي حدوث التثبيط التنفسي والذي يعرف بحدوث واحد مما يلي:

1) RR معدل التنفس < 8 مرة / الدقيقة لمدة 10 ثواني أو أكثر.

2) الإشباع < 90 % خلال 10 ثواني أو أكثر.

3) انقطاع التنفس > 10 ثانيه (يعرف بعدم رؤية جهود تنفسية).

4) مناورات الطرق الهوائية (رفع الفك أو استخدام الماسك الوجهي).

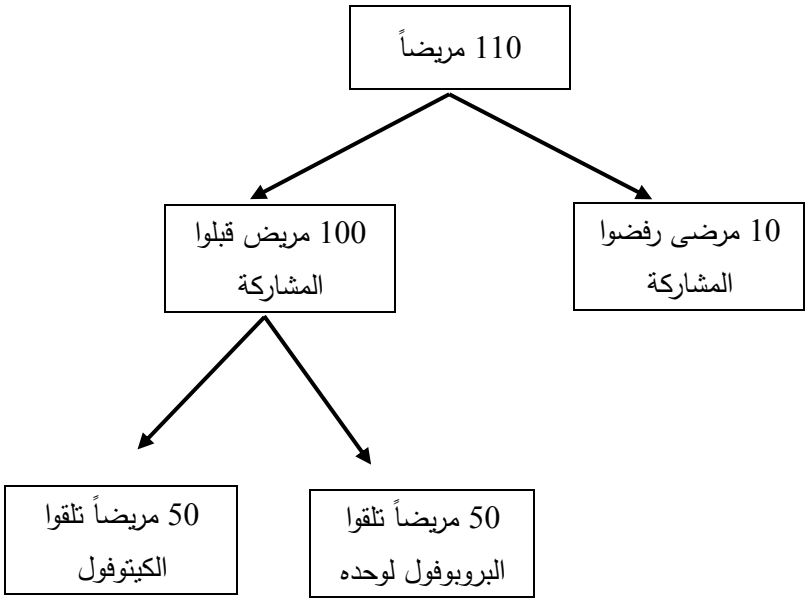
نتائج الدراسة الثانوية: سجل الطبيب وفني التخدير المرافق كل على حده بشكل مستمر رضاه عن نوعية التخدير باستخدام مقياس يتضمن النقاط التالية (1– غير راضي، 2– راضي كفاية، 3– راضي، 4– راضي كثيراً، 5– ممتاز). وللتحليل كان يميز الرضى بمقياس من 1–3، مقابل 4–5 للرضى التام.

نوعية التركين قيمت بنسبة المرضى الذين حافظوا على مقياس كولورادو 0–1 طوال فترة العمل الجراحي.

تم حساب الجرعة الكلية المعطلة من البروبوفول خلال العمل الجراحي.

تمت مقارنة النتائج مع مشعر فيشر، حيث تم حساب الفارق والثقة مع Logiciel C I A.

النتائج: مجموعة المرضى كانت متشابهة بالمواصفات الأساسية وهي موضحة في الجدول رقم (2).



الشكل رقم (1): توزع مرضى الدراسة

وكانت بيانات مرضى المجوعتين كما في الجدول رقم (2).

جدول رقم (2): بيانات مرضى المجموعتين

	كيتوفول	بروبوفول لوحده
المتوسط العمر بالسنة	60-20	60-20
متوسط الوزن ب كغ	120-60	90-50
*ASA class I	%52	%54
*ASA class II	%48	%46
مدة العمل الجراحي بالدقيقة	20-15	20-15

*ASA American Society of Anesthsiologists

توزع المرضى حسب نوع العمل الجراحي. الجدول رقم (3)

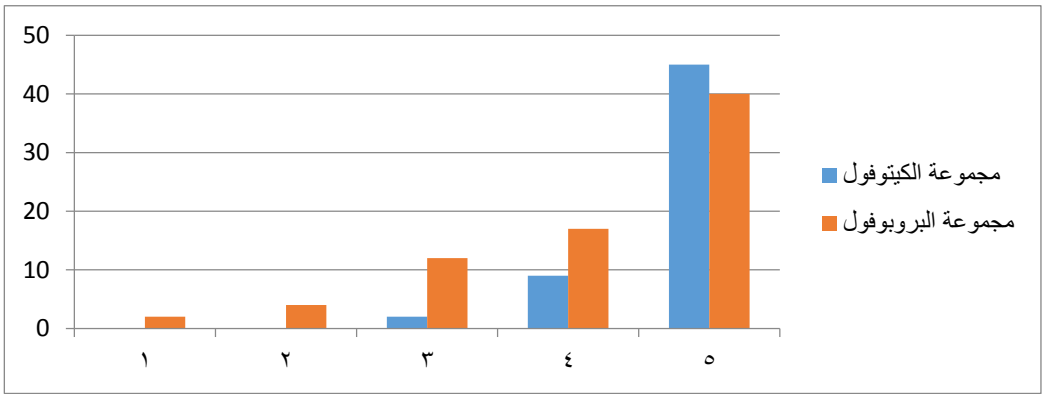
جدول رقم (3) : توزع المرضى حسب نوع العمل الجراحي

العمل الجراحي	عدد المرضى
قيلة مائية في الخصية	9
قيلة دوالية في الخصية	32
تنظير مثانة	22
تنظير حالب	12
تجريف ورم مثانة	8
تركيب قثطرة DJ ضمن الحالب	17

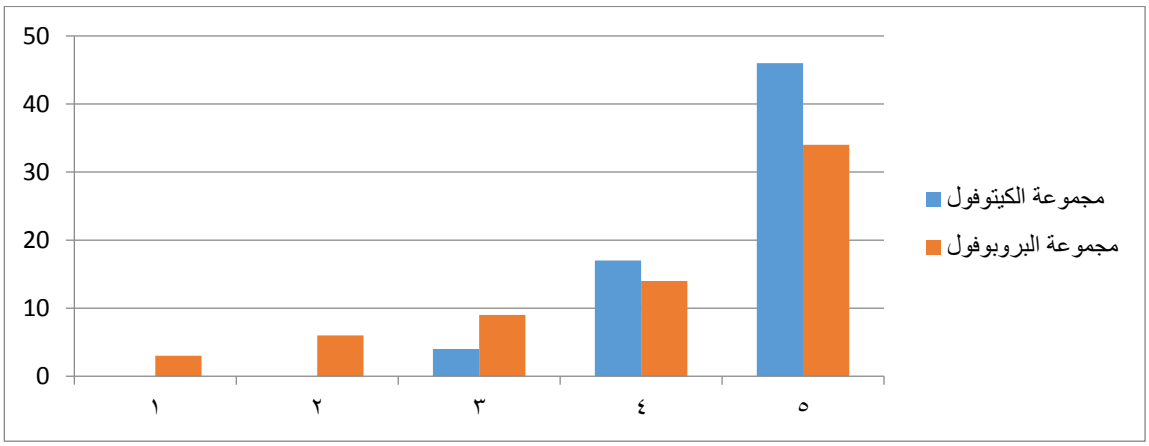
وجدنا في دراستنا أن حدوث التثبيط التنفسي كان متماثلاً بين المجموعتين. الجدول رقم (4)

الجدول رقم (4): النتائج المتنوعة

النتائج المتنوعة	بروبوفول عدد المرضى 50 مريضاً	كيتوفول عدد المرضى 50 مريضاً	Difference (CI 95 %)
حدوث التثبيط التنفسي	50/14 بنسبة 28%	50/11 بنسبة 22%	6 (−10,9 إلى 22,4)
رضى الطبيب المخدر مع قياس 4−5	50/40 بنسبة 80%	50/45 بنسبة 90%	10 (−4,3 إلى 24,2)
رضى الطاقم المخدر المساعد مع قياس 4−5	50/34 بنسبة 68%	50/46 بنسبة 92%	24 (8,3 إلى 38,6)
متوسط الكمية الإجمالية للبروبوفول مقدرةً بالملغ	300 (45 إلى 680)	160 (20 إلى 437)	140 (45 إلى 120)



الشكل رقم (2): رضى الطبيب عن نوعية التخدير



الشكل رقم (3): رضى مساعد التخدير على نوعية التخدير

الجدول رقم (5) مؤشرات حدوث التثبيط التنفسي

مؤشرات التثبيط التنفسي	مجموعة البروبوفول	مجموعة الكيتوفول
معدل التنفس أقل من 8 مرة في الدقيقة	6	4
$Sa\ o_2 < 90\%$	10	5
توقف التنفس > 15 ثانية	4	2
مناورات الطرق الهوائية	13	8

وهنالك عدد من المرضى أبدوا أكثر من معيار أو مؤشر لحدوث التثبيط التنفسي.

بينما فيما يتعلق بالنتائج الثانوية: كان معدل الرضى أعلى بالنسبة للطبيب، والطاقم التمريضي التخديري لاستخدام الكيتوفول مقارنة مع البروبوفول، والجرعة الإجمالية من البروبوفول المعطى كانت أقل بشكل واضح في مجموعة الكيتوفول.

قيود الدراسة:

- كان يفضل تعمية المرضى الذين تلقوا الكيتامين.
- قلة عدد المرضى نسبياً.
- عدم وضع نظارات الأوكسجين عند مجموعة الكيتوفول.

المناقشة: حسب علمنا أن أول تجربة تجرى في قسم العمليات الجراحية في مستشفى تشرين الجامعي نقارن فيها استخدام البروبوفول لوحده مع الكيتوفول (بروبوفول مشارك مع الكيتامين). على الرغم من أن المجموعتين أعطتا نفس النتائج من حيث الأمان حسب المعايير المعتمدة لتقييم التثبيط التنفسي، لاحظنا اختلاف بمقارنة بعض المعايير الثانوية لصالح الكيتوفول والتي كانت:

1) لاحظنا أن جرعات الاستمرارية لضمان التهدئة طوال فترة العمل الجراحي كانت أكثر في مجموعة البروبوفول وحده، على الرغم من أن هذا الاكتشاف يفتقد للأهمية السريرية لأن الجرعات الداعمة من البروبوفول تنطرح بسرعة، ولا تزيد بشكل مهم من حدوث التثبيط التنفسي. وعلى الرغم من أن المعطيات جميعها تؤكد أن البروبوفول يلعب دوراً مهماً في التثبيط التنفسي، إلا أن كل أنظمة التهدئة التي تكون فعالة وآمنة بأقل جرعات تكون مفضلة من الناحية النظرية.

2) لاحظنا أن مجموعة الكيتوفول أكثر فعالية. وتفسيرنا لهذا جاء بسبب قلة حدوث التغيرات في عمق التهدئة مع أنه في كلتي الطريقتين يكون عمق التهدئة مقبول، وهذا يمكن أن يعز للمشاركة ولكن بحاجة إلى معايير أكثر صرامة، ودقة لتقييم عمق التهدئة.

3) إن النتيجة الثانوية الأكثر وضوحاً هي نسبة الرضى المرتفعة لصالح مجموعة الكيتوفول.

4) يوجد دراسات وملاحظات في العديد من أقسام الجراحة الإسعافية في العديد من المشافي العالمية تقترح أن إضافة جرعة من الكيتامين إلى البروبوفول آمنة، وقد يكون لها دور مهم في الإجراءات التخديرية، حيث تم دراسة كل من الكيتامين والبروبوفول على نطاق واسع بشكل منعزل، أو بمشاركة بعض المهدئات والمسكنات الأخرى حيث أظهر الكيتامين هامشاً واسعاً من الأمان مع درجة خطورة خفيفة لحدوث تأثيرات جانبية غير مرغوب بها.

5) أبدى البروبوفول مواصفات مرغوبة من العمر النصفي القصير،و البدء السريع إلا أنه قد يسبب نقص أكسجة أو هبوط ضغط بمقارنة مشاركته مع الكيتامين، وهذا ما يشجعنا على المشاركة بينهما للاستفادة من إمكانية التآزر.

وبينت الدراسات أن مشاركة البروبوفول مع الكيتامين يمكن أن يخفض من معدل حدوث التثبيط القلبي والتنفسي. هوانج ورفاقه لاحظوا في دراستهم نقص معدل الضغط الشرياني الانقباضي خلال التهدئة مع التنظير القصبي باستخدام الكيتامين مع ألفينتانيل مقارنة مع أولئك الذين استخدموا كيتامين + بروبوفول. وهناك عدة دراسات أيضاً تقترح أن مشاركة البروبوفول مع الكيتامين يمكن أن يكون أكثر أماناً وفعالية.

لقد اخترنا استخدتم الفنتانيل كمسكن مركزي في المجموعتين قبل البدء بالكيتوفول لأن البروبوفول ليس لديه خواص مسكنة وعادة ما يشارك بالمسكنات الأفيونية. على الرغم من أن المسكنات الأفيونية تحفز الأثر المثبط للتنفس للبروبوفول، إلا أن الاستخدام البديل للكيتامين مع البروبوفول يحافظ على الوظيفة التنفسية ويقلل من الناحية النظرية من حدوث التثبيط التنفسي.

وهذا ما وجده مراد ورفاقه في دراستهم حيث لاحظوا انخفاضاً كبيراً في كمية البروبوفول المطلوبة عند استخدام جرعة منخفضة من الكيتامين مع البروبوفول لإجراءات التخدير، وآلية هذا التأثير غير واضحة وقد تعزى إلى أن الكيتامين بجرعات منخفضة له آثار تسكينيه.

وهكذا يكون إضافة الكيتامين إلى الفنتانيل والبروبوفول تأثير تآزري حيث يقوي التأثير المهدئ للبروبوفول، ويسمح باستخدام جرعات أقل من البروبوفول لحدوث التخدير المطلوب.

لم نلاحظ حدوث فرط في الألعاب على الرغم من عدم التحضير المسبق بمضادات الكولين.

في النهاية إن إضافة جرعة فرعية من الكيتامين إلى البروبوفول لم تقلل بشكل كبير من تثبيط الجهاز التنفسي، والذي بقي ضمن المقبول والمحتمل من قبل المريض حيث لم نضطر إلى التنبيب، واستخدام التهوية الآلية. وأدت إلى رضى الطبيب المخدر، والمريض، وانخفاض الكمية المستخدمة من البروبوفول، وإلى كون التخدير أكثر فعالية.

وبالخلاصة وجدنا إن التأثيرات المتعاكسة هيموديناميكيا وتنفسيا للكيتامين والبروبوفول تقترح فعالية التآزر بين الدوائين.

References:

1- STEIN, M; LUBETKIN, D; TAUB, H.C; SKINNER, W.K; HABERMAN, J. *The effects of intraurethral lidocaine anesthetic and patient anxiety on pain perception during cystoscopy*. J Urol. 2010; 151(6):1518-1521.

2- MORSE, Z; KIMITO, K; KANRI, T. *Effects of a propofol-ketamine admixture in human volunteers*. Pacific Health Dialog. 2003; 10:50-51.

3- MORTERO, R.F; CLARK, L.D; TOLAN, M.M; et al. *The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain*. Anesth Analg. 2001; 92:1465-1469.

4- SALMORE, R. *Colorado Behavioral Numerical Pain Scale for sedated adult patients undergoing gastrointestinal procedure*. Gastroenterol Nurs. 2002;25:257-262

5- BADRINATH, S; AVRAMOV, M.N; SHADRICK, M; et al. *The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care*. Anesth Analg. 2000; 90:858-862.

6- VOGWLI, T.A; MELLIN, H.E; HOPF, B; ACKERMANN, R. *Ureteroscopy under local anaesthesia with and without intravenous analgesia*. Br J Urol. 2012; 72(2):161-164.

7- MESSENGER, D.W; MURRAY, H.E; DUNGEY, P.E; et al. *Subdissociativedose ketamine versus fentanyl for analgesia during propofol procedural sedation: a randomized clinical trial*. Acad Emerg Med. 2008; 15:877-886.

8- TOSUN, Z; AKUS, R; GULER, G; et al. *Propofol-ketamine vs propofolfentanyl for sedation during pediatric upper gastrointestinal endoscopy. Paediat Anaesth.* 2007; 17:983-988.

9- DELIVELIOTIS, C; STAVROPOULOS, N; MACROCHORTIS, C; KOUTSOKALIS, G. *Ureteroscopy under local anesthesia with or without intravenous analgesia*. Prog Urol. 2009; 5(4):548-550.