

# بررسی مقایسه ای اثر پروپوفول و تیوپنتال سدیم بر پیش آگهی آسیبهای شدید مغزی در ضربه های وارد به سر

حسین مدینه<sup>۱\*</sup>، محمدرضا عابدین زاده<sup>۱</sup>، فاطمه جعفری<sup>۲</sup>

## چکیده

### هدف

یکی از علل اصلی فوت در بیمارانی که دچار ضربه های وارد به سر میشوند، آسیب های ثانویه مغزی است که پس از ضربه اولیه رخ میدهد. تجویز داروهای خواب آور وریدی همچون بنزودیازپینها، باربیتوراتها و پروپوفول توام با مخدرها در آرامش و تحمل حمایت تنفسی و کاهش آسیب های ثانویه نقش دارد و باعث بهبودی سریعتر و بهتر شدن پیش آگهی بیماران میشود. در این مطالعه اثرات پروپوفول با تیوپنتال بر میزان فوت و تاثیر بر پیش آگهی بیماران با ضربه مغزی شدید بررسی گردید.

### مواد و روشها

۱۳۰ بیمار ضربه مغزی با نمره گلاسکو=۸ را به مدت ۴۸ ساعت تحت انفوزیون مداوم تیوپنتال سدیم یا پروپوفول قرار داده و سپس بیماران را از نظر بهبود علائم بالینی، میزان فوت و باقیماندن علائم عصبی تا سه ماه پس از ترخیص از بیمارستان مورد بررسی قرار دادیم.

### نتایج

بیمارانی که پروپوفول دریافت کرده بودند میزان درصد فوت کمتر و پیش آگهی مطلوب بهتری نسبت به بیمارانی که تیوپنتال گرفته بودند داشتند.

### بحث

پروپوفول با محافظت بهتر بافتهای آسیب دیده مغزی از هیدروژن پراکساید و کاهش متابولیسم مغزی در ساعات اولیه آسیب حاد و نیز بهبود پرفیوژن مغز آن را در برابر آسیبهای ثانویه و عوارض نامطلوب طولانی مدت محافظت میکند.

**کلمات کلیدی:** پروپوفول، پیش آگهی، تیوپنتال، ضربه مغزی

۱- استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد (\* مولف مسئول)

۲- متخصص بیهوشی بیمارستان آیت اله کاشانی شهرکرد

## مقدمه

آسیب مغزی ناشی از ضربه به سر (TBI, Traumatic Brain Injury) از علل عمده مرگ و ناتوانی طولانی مدت افراد تصادفی خصوصاً در سنین کمتر از ۲۴ سال است.<sup>(۱-۲)</sup>

در صورتیکه این بیماران بعد از ضربه به سر بسرعت احیاء گردند، از بروز ضایعات بعدی (خونریزیهای داخل مغزی، تورم مغزی، ضایعه های موضعی ناشی از ایسکمی و هیپوکسی بافتی) جلوگیری شده و تاثیر شگرفی در پیش آگهی مطلوب در آنها خواهد داشت.<sup>(۳)</sup>

بعد از وارد شدن ضربه به سر آسیب های منتشر و موضعی مغزی رخ میدهد که باعث اختلال در عملکرد تعداد زیادی از سلولهای آندوتلیال، گلیال و عصبی میشود. چنانچه این بیماران پس از آسیب مغزی در وضعیت مطلوبی (نظیر فشار داخل جمجمه پائین، اکسیژن رسانی کافی به سلولهای آسیب دیده، دفع سریعتر رادیکالهای آزاد، کاستن از تحریکات دردناک و بیقراری، کاهش فعالیت تحریکی مغزی) قرار گیرند، سلولهای دیگر از آسیب حفظ شده و سلولهای صدمه دیده سریعتر بهبود می یابند.<sup>(۴-۵)</sup>

در این راستا داروهای آرامبخش و بیهوش کننده های داخل وریدی از جمله تیوپنتال سدیم و پروپوفول دارای نقش ویژه ای هستند.<sup>(۶)</sup>

تیوپنتال سدیم از دسته باریتوراتهای با نیمه عمر حذف نسبتاً طولانی است. تیوپنتال متابولیسم مغز را در نواحی دارای فعالیت بالا کاهش میدهد. این عمل تیوپنتال احتمالاً با مهار ترشح اکسید نیتریک (NO) در سیستم منوفسفات گوانوزین حلقوی

(cGMP) و یا با تضعیف آن متیل دی آسپاراتات و ترشح سمی گلوتامات AMPA صورت میگیرد.<sup>(۷-۹)</sup> تیوپنتال سدیم عوارضی مانند: ایجاد پنومونی، سپتی سمی سیستمیک، اختلالات الکترولیتی (افزایش سدیم خون)، ترمبوفلیت و سدیشن طولانی مدت دارد. همچنین مصرف آن در مواردی مانند پورفیری بیماریهای آلرژیک، آسم و پایین بودن فشار خون خطرناک است.<sup>(۱۰-۱۱)</sup>

پروپوفول از آلکیل‌های فنل و یک داروی خواب آور وریدی است که دارای زمان ریکاوری کوتاه و نیز اثر ضد تهوع و استفراغ میباشد. پروپوفول دارویی مناسب برای بیهوشی کوتاه مدت و آرام بخشی طولانی مدت در بخش مراقبتهای ویژه است.<sup>(۱۱)</sup> از لحاظ ساختار شیمیایی به دیگر خواب آورها شباهت ندارد ولی مانند تیوپنتال مهار کننده های سیناپسی عمل کننده بواسطه GABA را تقویت مینماید.<sup>(۱۲)</sup> بر خلاف تیوپنتال، پروپوفول نیمه عمر دفع کوتاهتری دارد و زودتر از بدن دفع میشود. پروپوفول فشار داخل جمجمه ای (ICP) و نیاز اکسیژن مغز را بدون اثر بر سطح لاکتات خون کاهش میدهد.<sup>(۱۳-۱۴)</sup>

مقایسه پیش آگهی بیماران با انفوزیون طولانی مدت پروپوفول و تیوپنتال در اعمال جراحی با یکدیگر تفاوتی نداشته است.<sup>(۱۵)</sup> حدود ۳۰ درصد بیماران در طولانی مدت با دوز بالای تیوپنتال پیش آگهی بهتری پیدا میکنند.<sup>(۱۶)</sup> از طرفی قطع انفوزیون طولانی مدت تیوپنتال در بیماران ضربه مغزی موجب تشنج ناشی از قطع دارو میشود که ممکن است به داروهای ضد صرع نیاز پیدا کنند.<sup>(۱۷-۱۹)</sup>

با وجود فواید متعدد تیوپنتال و پروپوفول و دیگر داروهای خواب آور هنوز اتفاق نظر کلی در مورد دارویی واحد برای آرام کردن بیماران در ICU نیست. در این تحقیق، مقایسه بین تیوپنتال با پروپوفول در آرام نمودن بیماران ضربه مغزی شدید که تحت حمایت تنفسی قرار دارند انجام شده است تا شاید بتوان داروی مناسب تری برای این بیماران انتخاب کرد.

### مواد و روشها

این مطالعه روی ۱۳۰ بیمار که دچار آسیب مغزی ناشی از ضربه به سر (TBI) و کاهش سطح هوشیاری با نمره کمای گلاسکو (GCS) ۸ شده بودند صورت گرفت. بیماران با روش نامنظم به دو گروه تقسیم شدند. پس از انجام اقدامات اولیه و تعیین سطح هوشیاری با نمره گلاسکو، آنها را در بخش مراقبتهای ویژه بیهوشی و با مختصات: SIMV با حجم ۱۰ میلیلیتر بر کیلوگرم، تعداد تنفس ۱۵ در دقیقه، و PEEP ۳ سانتیمتر آب به ونتیلاتور وصل کردیم. بیماران بر اساس نوع داروی آرامبخش بصورت تصادفی به دو گروه الف و ب تقسیم شدند. برای ایجاد آرامش و تحمل حمایت تنفسی و اکسیژن رسانی بهتر بافتی و کاهش فشار داخل جمجمه بیماران به مدت چهار و هشت ساعت در گروه الف تحت انفوزیون مداوم پروپوفول ۲ میلیگرم بر کیلوگرم در ساعت و فنتانیل ۲ میکروگرم بر کیلوگرم در ساعت و در گروه ب تیوپنتال سدیم ۲ میلیگرم بر کیلوگرم در ساعت و فنتانیل ۲ میکروگرم بر کیلوگرم در ساعت قرار گرفتند. پس از ۴۸ ساعت داروی خواب آور بتدریج در یک فاصله زمانی ۴۸ ساعته قطع میشد. اما

بیمارانی که بر اساس تشخیص پزشک نیاز به حمایت تنفسی بیشتری داشتند و یا نیاز به عمل جراحی پیدا میکردند و یا به علت تغییرات همودینامیک مجبور میشدیم مقدار داروی آرامبخش را تغییر دهیم، از مطالعه خارج میشدند. دو گروه مورد مطالعه حین انفوزیون دارو از نظر تغییرات همودینامیک، بروز اختلالات الکترولیتی و پس از قطع دارو از نظر پیشرفت و بهبود علائم عصبی تا سه ماه بعد از تصادف بر اساس معیارهای تعیین پیش آگهی گلاسکو (Glasgow) outcome scale, GOS بررسی شدند. وضعیت بهبودی بصورت پیش آگهی خوب (بهبودی کامل تا ناتوانی خفیف) و پیش آگهی بد (فوت تا ناتوانی متوسط) و از نظر مدت بستری در ICU و بیمارستان با هم مقایسه شدند. برای تجزیه و تحلیل یافته های تحقیق از آزمون t مستقل و مربع کای استفاده شد.

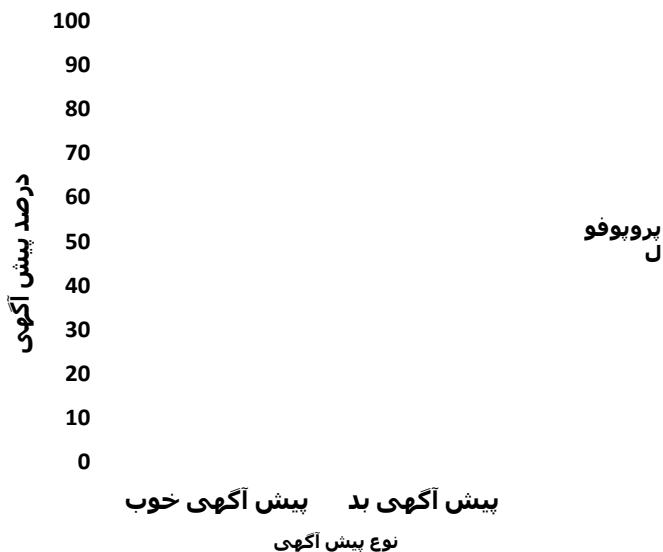
### نتایج

یافته های تحقیق در جدول شماره ۱ آمده است. بر اساس یافته های این تحقیق بین دو گروه مورد مطالعه از نظر سن، جنس، میانگین مدت بستری در ICU و بیمارستان و بروز اختلالات الکترولیتی اختلاف معنی داری وجود نداشت. ( $P > 0.05$ ) اما از نظر بروز اختلالات همودینامیک و پیش آگهی خوب (بهبودی یا ناتوانی خفیف) و پیش آگهی بد (فوت یا ناتوانی شدید یا متوسط) بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری وجود داشت. (نمودار شماره ۱) ( $P < 0.05$ )

جدول شماره ۱ : مقایسه اثر پروپوفول با تیوپنتال سدیم در بیماران ضربه مغزی

معیار	میانگین سنی (سال)	درصد جنسیت زن	مرد	میانگین بستری در ICU (روز)	میانگین بستری در بیمارستان (روز)	درصد اختلال الکترولیتی	درصد اختلال همودینامیک کامل	درصد بهبودی فوت شدید	درصد ناتوانی شدید	درصد ناتوانی متوسط	درصد ناتوانی خفیف
گروه الف	۲۰/۲۵	۲۷/۱	۷۲/۹	۷/۲۸	۱۲/۲۷	۱۰/۶۹	۲۴/۶	۵۳/۳	۸/۳	۶/۷	۸/۴
گروه ب	۱۹/۷۵	۱۸/۶	۸۱/۴	۷/۹۴	۱۶/۴۵	۱۲/۵	۱۵/۴	۳۶/۸	۴/۴	۱/۵	۱۴/۷

نمودار شماره ۱ وضعیت پیش آگهی در دو گروه مورد مطالعه



## بحث

هدف از این مطالعه بررسی مقایسه ای تاثیر تیوپنتال سدیم و پروپوفول بر پیش آگهی بیماران ضربه مغزی بستری در ICU بود که نیاز به سداسیون داشتند.

بر اساس یافته های این تحقیق بیمارانی که در ICU تحت انفوزیون مداوم پروپوفول قرار گرفته بودند، نسبت به بیمارانی که تیوپنتال گرفته بودند با وجود آنکه تغییرات همودینامیک آنها نسبت به انفوزیون تیوپنتال بیشتر بود، اما میزان پیش آگهی خوب با انفوزیون مداوم پروپوفول بالاتر بود.

ضربه های وارده به سر، موجب صدمات منتشر و موضعی مغزی میگردد. بدنبال این اتفاق تعداد زیادی از سلولهای آندوتلیال، گلیال و عصبی از نظر عملکردی و فیزیولوژیک آسیب میبینند. افزایش فشار داخل جمجمه ای و تولید رادیکالهای آزاد عامل مهمی در ایجاد آسیب ثانویه مغزی است. از اقدامات مهم درمانی و حمایتی در بیماران دچار ضربه مغزی (TBI) تعدیل فشار داخل جمجمه ای و کاهش متابولیسم مغزی است. حمایت تنفسی از اقدامات تعدیل کننده ICP و متابولیسم مغزی است.

کمای باربیتوراتی عوارضی مانند افت فشار خون، هیپوکالمی خطرناک، پنومونی، نارسایی تنفسی و کلیوی و لوکوپنی برگشت پذیر دارد. به این دلیل احتمال افزایش انواع عفونتها حین کمای باربیتوراتی وجود دارد.<sup>(۲۰-۲۲)</sup> انفوزیون پروپوفول همراه با هیپوترمی فشار داخل جمجمه را بصورت مطلوب کاهش و فشار پرفیوژن مغزی را افزایش میدهد و موجب کاهش عوامل ناخواسته و ایسکمی مغزی بدنبال آسیب های مغزی میشود.<sup>(۱۱،۲۳،۲۴)</sup>

همچنین پروپوفول بافتهای آسیب دیده و سالم مغز را در برابر هیدروژن پراکسید محافظت میکند.<sup>(۴)</sup> احتمالاً علت تاثیر مطلوب تر پروپوفول نسبت به تیوپنتال به علت کاهش متابولیسم مغزی در ساعات اولیه آسیب مغزی بدون اثر بر فشار متوسط شریانی مغزی است.<sup>(۲۵-۲۶)</sup>

یافته های حاصل از مطالعات حیوانی، نشانگر آن است که پیش درمانی با پروپوفول باعث بهبودی بارز فعالیت عصبی بعد از احیا میشود. زیرا ممکن است GABA بعد از احیای بیمارانه تنها اثر مهاری نداشته باشد بلکه اثر تحریک کنندگی نیز داشته باشد.<sup>(۱۲)</sup> تیوپنتال با وجود اثرات مطلوبی که بر متابولیسم مغزی و عروق مغزی دارد نسبت به پروپوفول نتوانسته است پیش آگهی دراز مدت بیماران آسیب مغزی (TBI) را بهتر کند.<sup>(۲۶)</sup>

خاصیت ایجاد فراموشی پروپوفول در یک غلظت مشابه خونی نسبت به تیوپنتال بیشتر است و از نظر تغییر جریان خون ناحیه ای در مغز، پروپوفول جریان خون نواحی قدامی مغز و تیوپنتال نواحی خلفی و مخچه ای مغز را کاهش میدهد.<sup>(۲۷)</sup>

در مقایسه با دیگر هوشبرهای وریدی و آرام بخشها پروپوفول به همراه مرفین کمترین فعالیت حرکتی را در ۵-۱ روز اول بعد از آسیب مغزی ایجاد میکند که تاثیر بسزایی در کاهش فشار داخل جمجمه دارد. سلولهای گلیال نسبت به دیگر سلولهای مغزی به مواد اکسیداتیو مقاومترند.<sup>(۲۸-۲۹)</sup> پروپوفول به علت خاصیت آنتی اکسیدان، سبب محافظت گویچه های قرمز، پلاکتها و استروسیتهها در مقابل استرسهای اکسیداتیو میشود.<sup>(۶،۷،۳۰)</sup> به این دلیل پروپوفول در درمان بیماریهای مغزی که به علت استرسهای اکسیداتیو بوجود آمده اند و یا احتمال

## نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد پروپوفول محافظت کننده عصبی مناسبی برای آرامبخشی پس از ضربه مغزی است، که علاوه بر اینکه میزان فوت را کاهش میدهد، باعث افزایش پیش آگهی مطلوب پس از ضربه مغزی نیز میشود.

تشدید آنها می‌رود (مانند آسیبهای ناشی از ضربه مغزی) مؤثر خواهد بود.<sup>(۳۱-۳۲)</sup> پروپوفول اثرات خارجی استرسهای اکسیداتیو را بر سلول های گلیال مستقل از عملکرد آن بر گیرنده های گابا خنثی میکند. این عمل احتمالاً با تحریک ترکیبات آنتی اکسیدان و افزایش پروتئین های نگهدارنده هیدروژن میباشد.<sup>(۳۳)</sup> پروپوفول با کاهش میزان بوتیل هیدرو پراکساید مانع از تخریب DNA و پروتئین های سلولی میشود.<sup>(۳۴)</sup>

## منابع

- 1-Lowes DA, Galley HF, Lowe PR, Rikke BA, Johnson TE, Webster NR. A microarray analysis of potential genes underlying the neurosensitivity of mice to propofol. *Anesth Analg* 2005; 101: 697-704.
- 2-Sanchez JA, Caballero RE. Propofol versus Midazolam in severe trauma patients. *Anesth Analg* 1998 86(6):1219-24.
- 3-Nakahata K, Kinoshita H, Azma T. Propofol restores brain microvascular function impaired by high glucose via the decrease in oxidative stress. *Anesthesiology* 2008;108:269-275.
- 4-Lecoecur H, Prevost MC, Gougeon ML. Oncosis is associated with exposure of phosphatidylserine residues on the outside layer of the plasma membrane: a reconsideration of the specificity of the annexin V/propidium iodide assay. *Cytometry* 2001; 44: 65-72.
- 5-Reynolds A, Laurie C, Mosley RL, Gendelman HE. Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Int Rev Neurobiol* 2007; 82: 297-325.
- 6-Randall M. Evaluation and management of severe closed head injury In: George T

- the practice of neurosurgery, Baltimore, Williams & Wilkins 1996:1401-16.
- 7-Peters CE, Korcok J, Gelb AW, Wilson JX. Anesthetic concentrations of propofol protect against oxidative stress in primary astrocyte cultures: comparison with hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 94: 313-321.
- 8-Sean C, Paul S, Julie M. Propofol in use. *The complete drug References pharmaceutical press* 2002, 1267-69.
- 9-Zhang H, Mei X, Wang W, Sun X. Blocking conversion of GABAergic inhibition as a potential mechanism of propofol-mediated brain protection following resuscitation *Drug News Perspect* 2009, 22(9):525.
- 10-Ronald MR. Barbiturates in use, *Anesthesia text book. Philadelphia Churchill Livingstone* 2000;223-224.
- 11-Sanchez-Conde P, Rodriguez-Lopez JM, Nicolas JL. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. *Anesth Analg* 2008; 106:371-378.
- 12-Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British J Anaesth* 2007; 99: 4-11.

- 13-Charles R, Robert E. Propofol in Modern pharmacology, Boston, 1994; 353-5.
- 14-Sanchez JA, Caballero RE. Propofol versus Midazolam in severe trauma patients *Anesth Analg* 86(6):1219-24:1998
- 15-Coolong KJ, McGough E. Comparison of the effect of propofol versus thiopental. *AANA J*, 71(3):215-22:2003
- 16-Kelly F, D m Nikas, Becker P D. Diagnosis and treatment in severe head injuries in adults: Neurological Surgery, 1996 Philadelphia, W.B Saunders, 3:1618-1702
- 17-Feng CS, Ma HC, Yue Y, Zhang YQ, Qu XD. Effect of propofol on the activation of nuclear factor-kappa B and expression of inflammatory cytokines in cerebral cortex during transient focal cerebral ischemia reperfusion: experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84: 2110-14.
- 18-Godet g, Gossen S, Prayssac P. Infusion of propofol sufentanil or midazolam for sedation, *Anesth Analg* 1998; 87(2):272-6.
- 19-Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury, *Trauma* 1990; 30:933-41.
- 20-Sanchez JA, Caballero RE. Propofol versus midazolam in severe trauma patients. *Anesth Analg* 1998; 86(6):1219-24.
- 21-Huynh F, Mabasa VH, Ensom MH. A critical review: does thiopental continuous infusion warrant therapeutic drug monitoring in the critical care population? *Ther Drug Monit* 2009; 31: 153-169.
- 22-Wong C, Burry L, Molino-Carmona S. Analgesic and sedative pharmacology in the intensive care unit. *Dynamics* 2004;15: 23-26.
- 23-Adembri C, Venturi L, Tani A, Chiarugi A, Gramigni E, Cozzi A. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: Inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. *Anesthesiology* 2006, 104:80-89.
- 24-Robert A, Veselis, Vladimir A, Feshchenko, Ruth A, Reinsel. Thiopental and Propofol Affect Different Regions of the Brain at Similar Pharmacologic Effects. *Anesth Analg* 2004; 99(2):399-408.
- 25-Feng CS, Ma HC, Yue Y, Zhang YQ, Qu XD. Effect of propofol on the activation of nuclear factor-kappa B and expression of inflammatory cytokines in cerebral cortex during transient focal cerebral ischemia-reperfusion: experiment with rat. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84: 2110-2114.
- 26-Gremmelt A, Braun U. Analgesia and sedation in patients with head brain trauma In: Text book of Anaesthesist 1995; 559-65.
- 27-Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. *Anesth Analg* 2002; 94: 89-93.
- 28-Iwata-Ichikawa E, Kondo Y, Miyazaki I, Asanuma M, Ogawa N. Glial cells protect neurons against oxidative stress via transcriptional up-regulation of the glutathione synthesis. *J Neurochem* 1999;72: 2334-44.
- 29-Moppett IK. Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management *Br J Anaesth* 2007;99: 18-31.

## Comparison the Effect of Propofol and Thiopental on Patient Prognosis after Severe Traumatic Brain Injury

Hossain Madineh<sup>1\*</sup>, Mohammad-reza Abedin-zadeh<sup>1</sup>, Fatemeh Jafari<sup>2</sup>

### **Abstract**

#### **Background and aims**

Secondary brain damage due to head trauma is one of the causes of death especially in young victims. Prolonged disability and death happen in most severe head trauma cases. Use of hypnotic drugs such as benzodiazepine, barbiturates and propofol plus opioids cause sedation for respiratory support by mechanical ventilation. This study investigated the efficacy of thiopental in compare with propofol in mortality rate and prognosis of patients with severe head trauma.

#### **Material and methods**

130 patients suffering from head injury with GCS =8 randomly divided to two groups. They were treated with infusion of thiopental or propofol for 48 hours. Then their clinical signs improvement, mortality rate and remained of clinical symptoms evaluated for 3 months.

#### **Results**

Patients under propofol treatment had better prognosis than the other group.

#### **Conclusions**

Propofol better protects brain tissue from hydrogen peroxide and reduces metabolic rate at early hours of injuries with better brain perfusion. These reduce secondary brain injury and secondary disability.

**Key words:** Propofol, prognosis, thiopental, brain injury.

*Journal of Anesthesiology and Pain 2010;1(1):15-22.*

1- Assistant professor of Anesthesiology, Shahrekord University of Medical Sciences, (\* Correspondence author)

2- Anesthesiologist, Ayatoallah-Kashani Hospital, Shahrekord