

## PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY/SYSTEMATIC REVIEW

Otrzymano/Submitted: 11.02.2013 • Poprawiono/Corrected: 18.02.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 19.02.2013

© Akademia Medycyny

**Skuteczne metody zwalczania bólu związanego z dożylną iniekcją propofolu****Reliable methods for reducing pain on injection of propofol****Joanna Szamocka<sup>1</sup>, Michał Kowalczyk<sup>2</sup>, Adam Arndt<sup>3</sup>, Justyna Kamińska<sup>3</sup>, Maria Kowalczyk<sup>2</sup>, Katarzyna Wawrzyniak<sup>4</sup>, Krzysztof Kusza<sup>4</sup>**<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy<sup>2</sup> Specjalistyczny Szpital Miejski w Toruniu<sup>3</sup> Studenci kierunku lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy<sup>4</sup> Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz**Streszczenie**

**Wstęp.** Skuteczna metoda uśmierzania bólu związanego z iniekcją propofolu powinna być nie tylko bezpieczna we wszystkich grupach wiekowych, ale również możliwa do zaakceptowania przez zespół anestezjologiczny i nieskomplikowana. Poniższy artykuł podsumowuje zalecenia dotyczące uśmierzania bólu towarzyszącego iniekcji dożylną propofolu. **Materiał i metody.** Źródłem prac do analizy były bazy artykułów pełnotekstowych PubMed oraz Ebsco. Braliśmy pod uwagę w większości badania randomizowane, z podwójnie ślepą próbą i kontrolą z użyciem placebo. **Wyniki.** Do skutecznych metod uśmierzania bólu związanych z iniekcją propofolu należą: podaż tego leku do dużej żyły, zastosowanie propofolu MCT/LCT, zmieszanie propofolu z lidokainą lub ketaminą, wstępna podaż lidokainy lub ketaminy oraz właściwa premedykacja przed zabiegiem operacyjnym. **Wnioski.** Najskuteczniejsze metody to: wybór dużej żyły w dole łokciowym, zastosowanie propofolu MCT/LCT wraz ze wstępną podażą dożylną lidokainy w dowolnym stężeniu w dawce 30-40 mg lub ketaminy w dawce 0,1 mg/kg, w miarę możliwości wraz z zaciśnięciem mankietu proksymalnie do miejsca wkłucia na czas 30-120 sekund. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 31-38.*

*Słowa kluczowe: propofol, ból przy iniekcji, lidokaina, okluzja*

**Abstract**

**Background.** A reliable method for preventing propofol injection pain not only has to be safe for different patients, but also acceptable and not complicated for the anaesthesiologist. The following article summarises recommendations on relieving pain on injection of propofol. **Methods.** We were searching for articles from two sources- PubMed and Ebsco. We selected randomised controlled, double blinded and placebo controlled trials. **Results.** Reliable methods for preventing pain on injection of propofol are: choosing the antecubital vein for injection, using propofol containing MCT/LCT, mixing propofol with lidocaine or ketamine, using lidocaine or ketamine as a pretreatment, and proper premedication before operation. **Conclusions.** The most efficacious interventions are: use of the large antecubital vein, using propofol containing MCT/LCT with 30-40 mg lido-

caine or 0,1 mg/kg ketamine as a pretreatment, preferably in conjunction with vein occlusion lasting for 30-120 seconds. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 31-38.*

*Keywords: propofol, injection pain, lidocaine, occlusion*

## Wstęp

Propofol (2,6-diizopropylfenol) jest lekiem z grupy fenoli, który zyskał ogromną popularność w anestezjologii. Do leczenia wprowadzony został w roku 1989. Lek charakteryzuje się szybkim początkiem i krótkim czasem działania. Preparat znajduje zastosowanie zwłaszcza w sytuacjach, kiedy pożądane jest szybkie wybudzenie pacjenta; w przypadku znieczuleń do zabiegów endoskopowych oraz w chirurgii jednego dnia. Poza tym propofol jest obecnie najlepszym środkiem stosowanym w znieczuleniu całkowicie dożylnym, szczególnie że zjawisko kumulacji występuje w znacznie mniejszym stopniu, niż po zastosowaniu barbituranów. Propofol, działając poprzez zwiększenie napięcia układu GABA-ergicznego, wywołuje efekty sedatywne, anestetyczne i przeciwpadaczkowe.

Jak wszystkie fenole - propofol wykazuje działanie drażniące skórę, błony śluzowe, a także błonę wewnętrzną naczyń krwionośnych. Głównym subiektywnym działaniem niepożądanym występującym w czasie podaży propofolu przez wkłucie dożylna na grzbiecie ręki, zgłaszanym nawet przez 90% pacjentów, jest ból towarzyszący iniekcji roztworu leku [1], który może osiągać duże nasilenie. Ma on charakter palący lub piekący. Jest to dla pacjenta czynnik stresogenny, szczególnie w przypadku pacjenta pediatrycznego, a także powodujący wzmożony lęk przed znieczuleniem, jeśli w przeszłości pacjent już tego bólu doświadczył. To niepożądane działanie propofolu zostało sklasyfikowane przez grupę ekspertów z dziedziny anestezjologii jako siódme spośród 33 najczęstszych, najważniejszych i możliwych do wyeliminowania skutków i działań niepożądanych postępowania anestezjologicznego (nieleczony lęk przed operacją i znieczuleniem sklasyfikowany został na miejscu czwartym), a jako trzecie pod względem częstości występowania [2]. W opisie przypadku autorstwa Morishima i wsp. wykazano, że silny ból spowodowany iniekcją propofolu mógł wywołać niedokrwienie mięśnia sercowego u pacjenta z podejrzeniem guza chromochłonnego [3]. Podjęto wiele prób mających na celu

zminimalizowanie bólu towarzyszącego iniekcji propofolu. Nieleczony ból odczuwany przez pacjentów w czasie podaży propofolu stanowi problem kliniczny, któremu warto poświęcić chwilę uwagi, szczególnie w czasach, kiedy dużą wagę przywiązujemy do jakości wykonywanego znieczulenia.

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest przegląd dostępnych prac badawczych dotyczących metod łagodzenia bólu towarzyszącego iniekcji dożylną propofolu i próba wyłonienia najsukuteczniejszej z nich.

## Metodyka

Poszukując artykułów dotyczących omawianego tematu, korzystaliśmy głównie z ogólnie dostępnych baz artykułów pełnotekstowych Pubmed oraz EBSCO. Podczas wyszukiwania używaliśmy następujących słów kluczowych: propofol injection pain, pain on injection of propofol, propofol injection pain and lidocaine, propofol injection pain and ketamine. Braliśmy pod uwagę w przeważającej większości badania randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną oraz z wiarygodną oceną bólu za pomocą powszechnie akceptowanych skal oceny bólu. Kryteria wyszukiwania spełniało około 100 artykułów. Z uwagi na ograniczenia rozmiaru pracy, skupiliśmy się na nieco ponad 40 pracach powstałych po 2000 roku, dotyczących kilku najczęściej opisywanych i najsukuteczniejszych metod niwelowania bólu związanego z iniekcją propofolu.

## Teorie dotyczące powstawania bólu wywołanego iniekcją propofolu

Do dziś mechanizm wywoływania bólu w wyniku iniekcji propofolu nie został w pełni wyjaśniony. Początkowo twierdzono, że ból wywołany iniekcją niektórych anestetyków jest spowodowany bezpośrednio przez nefizjologiczne osmolalność i pH tych substancji [4]. Teza ta jest słuszna w przypadku np.

diazepamu (7,8 osmol/kg), a potwierdza to fakt, że nowsze preparaty diazepamu powodują ból tylko u ok. 1% pacjentów [5]. Jednak propofol (w tym przypadku preparat Diprivan) jest niemalże izotoniczny, nie hiperosmolarny i ma pH między 6 a 8,5 - tak więc te właściwości propofolu nie mogą być odpowiedzialne za wywoływanie bólu w czasie iniekcji. Wystąpienie bólu jest ściśle związane ze stężeniem cząsteczek leku w fazie wodnej emulsji. Wykazano, że przy tych samych stężeniach, nasilenie bólu było zawsze większe w przypadku podaży propofolu rozpuszczonego w roztworze glukozy w porównaniu z roztworem intralipidu. Redukcję bólu uzyskano dodając do roztworu wodnego intralipid, zmniejszając w ten sposób stężenie propofolu w fazie wodnej [6]. W preparacie Diprivan stężenie propofolu w fazie wodnej emulsji jest relatywnie wysokie, co oznacza, że składnik aktywny nie jest całkowicie rozpuszczony w fazie tłuszczowej. W czasie iniekcji ściana naczynia ma kontakt z fazą wodną emulsji, z uwagi na strukturę cząsteczek w tej emulsji (faza tłuszczowa wewnątrz fazy wodnej), tak więc to koncentracja cząsteczek leku w tej właśnie fazie może wywierać największy wpływ na odczuwanie bólu. Zwiększenie zawartości tłuszczu w roztworze doprowadza do zmniejszenia stężenia propofolu w fazie wodnej i tym samym zmniejsza się częstość występowania bólu.

Ból odczuwany natychmiast po iniekcji wywołany jest podrażnieniem nocycceptorów oraz wolnych zakończeń nerwowych i związany jest bezpośrednio ze stężeniem propofolu w fazie wodnej emulsji. Za ból odczuwany po ok. 30 sekundach od iniekcji odpowiedzialne są również podrażnione wolne zakończenia nerwowe. Odruch ten jest jednakże potęgowany przez produkcję bradykininy, rozkurcz naczyń i aktywację układu dopełniacza [7]. Bradykinina jest produkowana w wyniku reakcji składnika tłuszczowego emulsji propofolu z osoczym układem kalikreinowo-kininowym, prawdopodobnie z uwagi na ujemny ładunek rozpuszczalnika tłuszczowego. Skutkuje to nadwrażliwością i rozkurczem naczyń, przez co propofol rozpuszczony w fazie wodnej ma jeszcze swobodniejszy dostęp do wolnych zakończeń nerwowych, co potęguje odczuwany ból [8]. Faza tłuszczowa emulsji propofolu aktywuje osoczy układ dopełniacza, składnik C3 jest aktywowany i uwalnia się składnik C3a. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest do końca jasne [9].

## Wyniki

### ■ Czynniki predysponujące do odczuwania bólu w czasie iniekcji

Na odczuwanie bólu w czasie iniekcji narażone są w szczególności pewne grupy pacjentów [10]. Ryzyko wystąpienia i nasilenie bólu jest większe u pacjentów młodszych, prawdopodobnie z uwagi na rozmiar dostępnych żył obwodowych, zależność ta jest odwrotnie proporcjonalna do wieku pacjenta. Lokalizacja dostępu dożylnego na grzbietowej części ręki powoduje wystąpienie bólu znacząco częściej niż w przypadku wyboru żyły w dole łokciowym lub na nadgarstku. Także płeć ma związek z częstością występowania bólu, bardziej narażone są na niego kobiety, co może być spowodowane rozmiarem żył, jak również faktem, że płeć żeńska wykazuje większą wrażliwość niż męska na ból zadawany eksperymentalnie.

### ■ Metody niefarmakologiczne uśmierzania bólu

Wstrzyknięcie propofolu do dużej żyły wiąże się z brakiem lub niewielkim ryzykiem wystąpienia bólu [11]. Efekt ten wynika z mieszania się leku ze środkowym strumieniem krwi, co ogranicza kontakt propofolu ze ścianą naczynia. Większy strumień krwi skuteczniej buforuje podany lek. Lokalizacja dostępu dożylnego w dole łokciowym lub na nadgarstku powoduje wystąpienie bólu znacząco rzadziej niż w przypadku wyboru żyły na grzbietowej części ręki. Jednak w praktyce, dostęp dożylny w dole łokciowym nie zawsze jest możliwy lub wygodny w użytkowaniu.

W pracach Liljerotha i wsp. [12,13] dostrzeżono, że wydłużona ekspozycja na działanie leku wewnątrz naczyń (iniekcja z zaciśniętym mankietem) nie przedłuża czasu trwania bólu (choć zwiększa się jego natężenie), a niska wstępna dawka propofolu (w tym badaniu propofol zawierający średnio- i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe-MCT/LCT), podana powoli z 2-minutowym wyprzedzeniem dawki indukcyjnej, powoduje mniej nasilony ból w czasie właściwej iniekcji. Prawdopodobnie ból ten jest bardziej skorelowany ze stężeniem leku w naczyniu niż z czasem trwania ekspozycji, a sam propofol może również wykazywać miejscową aktywność znieczulającą. Ten sam autor dowiódł również, że nie ma różnicy w odczuwaniu bólu w przypadku wolniejszej (0,2 ml/s) i szybszej (1,0 ml/s) iniekcji propofolu, więc ból ten nie jest ściśle związany z czasem ekspozycji endotelium na lek.

- **Metody farmakologiczne**
- **Propofol zawierający średnio- i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT/LCT)**

Kiedy wykazano, że ból towarzyszący iniekcji propofolu jest ściśle związany ze stężeniem leku w fazie wodnej emulsji, zaczęto poszukiwać alternatywnych roztworów. Dotychczas w użytku był propofol w postaci emulsji zawierającej długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (preparat Diprivan). W 1995 roku wprowadzono do użytku emulsję zawierającą mieszaninę MCT i LCT (Propofol-Lipuro). W porównaniu z propofolem LCT, cechowała się ona identycznymi parametrami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi, zaś o wiele szybszym metabolizmem tłuszczu, nawet przy długiej infuzji. Uzyskano w ten sposób redukcję stężenia propofolu w fazie wodnej o 25% [14]. Prawdopodobnie ta cecha nowego preparatu była odpowiedzialna za jego lepszą tolerancję. Od tego czasu w wielu badaniach wykazano skuteczność nowej formuły leku, która znacząco rzadziej powodowała ból w czasie iniekcji (52%) w porównaniu do emulsji LCT (71%) [15] i był on mniej nasilony.

Dalszy kierunek badań zmierzał w stronę porównania skuteczności mieszanek lidokainy z emulsjami LCT i MCT/LCT. W większości prac wykazano przewagę propofolu MCT/LCT zmieszanego z lidokainą nad propofolem LCT z dodatkiem lidokainy. Bachmann-Mennenga i wsp. badali grupę dorosłych pacjentów kwalifikowanych do zabiegów w znieczuleniu przewodowym, podawali im propofol w celu sedacji [16]. Częstość występowania bólu w grupie MCT/LCT + lidokaina wynosiła 18%. W grupie LCT + lidokaina - 31%. Liczba pacjentów, którzy doświadczyli bólu o największym nasileniu była najniższa w grupie MCT/LCT + lidokaina (tylko 1%). Inne badania, także z udziałem dzieci, mimo niewielkich różnic w metodologii, potwierdzają te rezultaty [17,18].

- **Lidokaina**

Najbardziej znaną i najszerzej opisywaną metodą zapobiegania bólu w czasie iniekcji propofolu jest użycie lidokainy, podanej w osobnym wstrzyknięciu przed propofolem lub zmieszanej z propofolem. Wiele badań udowodniło jej skuteczność, w czasie stosowania samodzielnego, jak również w połączeniu z innymi lekami. W tej części pracy skupię się na badaniach analizujących skuteczność lidokainy z porównaniem z grupą kontrolną, której podawano roztwór placebo

(0,9% roztwór chlorku sodu).

#### Lidokaina podawana jako premedykacja

Skuteczność lidokainy podawanej w ten sposób zależy prawdopodobnie od jej właściwości jako anestetyku lokalnego. Wyniki wielu badań są nieco odmienne z uwagi na różne stosowane dawki, odstęp czasu zachowany przed iniekcją propofolu, zastosowanie mankietu uciskowego i inną konstrukcję badań.

W pracy Fujii i wsp. porównano dawki 10, 20 i 40 mg lidokainy, a także ich skuteczność u pacjentów w przedziałach wiekowych 20-40 lat i 60-80 lat [19]. Po iniekcji lidokainy stosowano okluzję żyły przez czas 2 minut, a następnie podawano propofol (MCT/LCT) przez 10 sekund. Najmniejszy odsetek bólu wystąpił przy dawce 40 mg (30 i 20%, odpowiednio młodsi i starsi vs placebo ok. 80%), choć w grupie starszej 20 mg dało ten sam efekt, co 40 mg w grupie młodszej. Ten sam autor w innej pracy wykazał, że 20 mg lidokainy podanej jednocześnie z zastosowaniem mankietu uciskowego na czas 1 minuty zredukowało częstość odczuwania bólu z 83 do 40% [20]. W kolejnej pracy Fujii i wsp. użyto tej samej dawki, ale mankiety był zaciśnięty przez czas 2 minut, a propofol podano 10 sekund po zwolnieniu ucisku. Częstość odczuwania bólu zmniejszyła się z 90 do 27% [21].

W dużej liczbie opracowań używano lidokainy w dawce 40 mg. Salman i wsp. stosowali tę dawkę, podając lek w czasie 45-sekundowej okluzji żyły na grzbiecie dłoni. Częstość występowania bólu po iniekcji propofolu (Diprivanu) została znacząco zredukowana, z 90% do 26,7% [22]. W przypadku, gdy okluzja trwała 2 minuty, częstość występowania bólu po podaży propofolu LCT zmniejszyła się z 92% do 28% [23].

W obszernej metaanalizie autorstwa Picarda i Tramera wykazano, że u dorosłych najskuteczniejszą jest dawka 0,5 mg/kg zastosowana wraz z opaską uciskową założoną na czas 30-120 sekund [24]. Ponadto wykazano, że roztwór 0,5% jest tak samo skuteczny jak 2% [25].

#### Lidokaina zmieszana z propofolem

Uważa się, że lidokaina zmieszana z propofolem działa jako stabilizator dla układu kaskady kinin. Dodana do propofolu, obniża jego pH, zmniejsza stężenie propofolu w fazie wodnej i tym samym powoduje mniejszą częstość występowania bólu.

Wykazano, że najskuteczniejsze jest zmieszanie lidokainy z propofolem zawierającym mieszaninę kwasów tłuszczowych MCT i LCT (Propofol-Lipuro)

(por. rozdz. wyżej).

Hiller i Saarnivaara zauważyli, że dodatek 10 mg lidokainy do propofolu istotnie obniża częstość występowania bólu u dzieci, do jedynie 4% [26], w porównaniu do dawki 10 µg/kg alfentanilu (40% przypadków). Dzieci otrzymały w premedykacji doustnie 0,5 mg/kg midazolamu. Rochette i wsp. również stosowali dawkę 10 mg zmieszaną z 10 ml 1% propofolu [18]. Skóra w miejscu wkłucia wenflonu została znieczulona preparatem EMLA. Lidokaina obniżyła częstość występowania bólu z 24% do 7,5% w przypadku propofolu MCT/LCT i z 59% do 22,5% w przypadku propofolu LCT. Autor zauważył, że jest to najlepsza metoda możliwa do zastosowania u dzieci, z uwagi na trudności w zastosowaniu alternatywnej metody z mankietem uciskowym. Krem EMLA, wg dostępnych badań, nie ma wpływu na odczuwanie bólu związanego z iniekcją propofolu.

W kilku innych pracach badano skuteczność dawki 40 mg. Nokana i wsp. wykazali, że częstość występowania bólu spadła z 70% do 22% [27]. Autor zaobserwował też, że nie ma różnic w odczuwaniu bólu przez osoby młodsze (20-40 lat) i starsze (60-80 lat). Zmniejszenie liczby bolesnych iniekcji uzyskał też Massad, wynik był istotny statystycznie, choć nie tak spektakularny jak w przypadku innych doniesień (70% vs 52%) [28].

Minimalną skuteczną dawką u dzieci między 1 a 10 r.ż. jest 0,2 mg/kg, w przypadku korzystania z żył grzbietowych dłoni [29]. U dorosłych dawka ta wynosi 0,1 mg/kg i zwiększanie jej nie wpływa na poprawę wyników badania [30]. Większa dawka wymagana u dzieci może wynikać z większej objętości dystrybucji.

#### Porównanie premedykacji lidokainą z mieszaniami jej z propofolem

Brock i wsp. badali wpływ podaży 80 mg lidokainy podawanej na 3 minuty przed propofolem (bez zastosowania mankieta uciskowego) lub mieszanej z propofolem [31]. Okazało się, że w obu przypadkach częstość występowania ciężkiego bólu była jednakowa i wynosiła jedynie 5%.

Massad i wsp. [28] udowodnili zaś, że spośród trzech metod podaży, najskuteczniejsza jest lidokaina (40 mg) podana w czasie 1 minutowej okluzji żyłnej.

Najnowsze badania wykazały zaś, że bólu o jakimkolwiek nasileniu doświadczyło 20% pacjentów, którzy otrzymali lidokainę z wyprzedzeniem (vs 44% - mieszanina), również średnia ocena natężenia bólu była niższa w tej grupie [32].

#### • **Ketamina**

Zastosowanie ketaminy w subanestetycznych dawkach może niwelować ból związany z iniekcją propofolu.

W pracy Zahedi i wsp. porównano ketaminę i lidokainę [33]. Podawano je bezpośrednio przed iniekcją propofolu w dawkach: lidokaina – 1 mg/kg, ketamina - 50/75/100 µg/kg. W porównaniu z placebo wszystkie te metody były dużo skuteczniejsze, aczkolwiek ból był najrzadziej zgłaszany przez pacjentów z grupy 100 µg/kg ketaminy, jak również osiągał najmniejsze nasilenie.

W innym badaniu potwierdzono, że optymalną dawką ketaminy jest 100 µg/kg [34]. Ustalono także, że największą skuteczność można osiągnąć podając ketaminę jako osobne wstrzyknięcie tuż przed iniekcją propofolu lub w połączeniu z doustną premedykacją midazolamem. Taka dawka ketaminy nie ma wpływu na parametry hemodynamiczne, tzn. nie powoduje wzrostu ciśnienia tętniczego krwi i nie zapobiega spadkowi ciśnienia związanemu z iniekcją propofolu. Opóźnienie w podaży propofolu skutkowało zmniejszeniem skuteczności ketaminy. Być może ketamina wywiera swoje działanie poprzez aktywność obwodową, a nie centralną - poprzez obwodowe receptory NMDA. Inna praca wskazuje zaś, że lepszą metodą podaży ketaminy jest jej zmieszanie z roztworem propofolu (70% pacjentów bez bólu) niż podanie w formie premedykacji dożyłnej z okluzją żyły na czas 30 sekund (49% pacjentów bez bólu) [35]. Autorzy wyniki swojej pracy tłumaczą faktem, że najważniejszą przyczyną obniżenia częstości bólu jest spadek pH tej mieszaniny w porównaniu z czystym propofolem. Zaproponowali proporcje 9 ml 1% propofolu + 1 ml 1% ketaminy, co obniża pH roztworu z 7,86 do 5,84.

Kaabachi i wsp. porównali skuteczność ketaminy i lidokainy wśród dzieci, mieszając propofol 180 mg) z 10 mg ketaminy lub 20 mg lidokainy [36]. Okazało się, że lidokaina miała w tym przypadku znacząco wyższą skuteczność (22% dzieci odczuwało ból vs aż 45% w grupie z ketaminą). Autorzy uzyskali więc wyniki sprzeczne z innymi badaniami, którymi się sugerowali [37,38], a w których dorośli po dawce 10-20 mg ketaminy odczuwali ból w 33%, a dzieci, po dawce wyższej - 0,5 mg/kg, tylko w 8% (ketamina była podawana oddzielnie bez okluzji żyły). Autorzy wyniki te tłumaczyli m.in. mniejszą dawką w przeliczeniu na masę ciała użytą w ich badaniu, innym mechanizmem działania w tej grupie wiekowej bądź, z uwagi na mie-

szanie ketaminy z propofolem, uniemożliwieniem jej działania obwodowego. Stwierdzili jednak, że dawka 0,5 mg/kg może mieć działanie nasenne i zaburzać prawidłowy przebieg badania.

Bano i wsp. udowodnili, że ketamina zastosowana przed iniekcją propofolu w dawce 0,5 mg/kg znosi ból nieznacznie skuteczniej niż 20 mg lidokainy (okluzja żyły na czas 1 minuty), a w czasie indukcji znieczulenia wartości ciśnienia i częstość pracy serca są wyższe [39].

Metoda łączona, w postaci mieszaniny lidokainy i ketaminy, jest skuteczniejsza niż podaż każdego z leków z osobna. W jednej z prac najskuteczniejsze okazały się proporcje 20 mg lidokainy z 5 mg ketaminy oraz okluzją żyły na czas 1 minuty (= 10% pacjentek z bólem vs 40% przy użyciu samej lidokainy) [40].

#### • *Premedykacja*

W kilku badaniach wykazano, że zastosowanie midazolamu, w formie doustnej na godzinę przed zabiegiem lub dożylnie przed iniekcją propofolu, wpływa na percepcję bólu, a szczególnie na wyniki pooperacyjnej oceny występowania bólu przy iniekcji propofolu.

Dedic i wsp. zastosowali w grupie badanej pełną premedykację w postaci 7,5 mg midazolamu, 50 mg diklofenaku i 1000 mg acetaminofenu na godzinę przed zabiegiem. Grupa badana otrzymała też fentanyl w dawce 2,5 µg/kg 3 min przed indukcją. W czasie indukcji w obu grupach podawano propofol LCT zmieszany z lidokainą (40 ml propofolu + 2 ml 1% lidokainy). W grupie badanej natężenie bólu było dużo niższe, jak również odsetek pacjentów, którzy doświadczyli bólu nie doświadczyli lub był on łagodny. Podobnie, po zabiegu - pacjenci w tej grupie pytani o natężenie doświadczanego bólu, określali go częściej jako łagodny lub w ogóle go sobie nie przypominali [41]. Ponadto leki podane w premedykacji zmniejszyły zapotrzebowanie na propofol.

Okazuje się, że podanie benzodiazepiny znacząco obniża częstość odczuwania bólu przede wszystkim u kobiet [42].

Mackenzie zauważył, że podaż midazolamu w dawce 0,04 mg/kg 3 minuty przed podażą propofolu praktycznie wyeliminowała problem bólu, a pacjenci zgłaszali co najwyżej nieznaczny dyskomfort [43].

Premedykacja pacjenta przy użyciu leków przeciwlękowych jest, lub powinna być, standardem. Ma ona niebagatelną wartość dla komfortu pacjenta, nawet wtedy, kiedy ból w czasie iniekcji jest już zredukowany. Może dodatkowo obniżyć częstość występowania tego bólu,

a z uwagi na działanie powodujące niepamięć wsteczną, pozbawia pacjenta nieprzyjemnych wspomnień. Efekt ten jest szczególnie zauważalny w przypadku kobiet. W świetle tych doniesień, dodatkowe interwencje redukujące ból w czasie iniekcji propofolu mogłyby pozostać zarezerwowane dla szczególnych grup pacjentów, np. tych, którzy już w przeszłości doświadczyli ciężkiego bólu związanego z iniekcją propofolu.

#### • *Inne metody*

Z uwagi na ograniczone ramy artykułu nie omówiliśmy pozostałych metod, które są opisywane w piśmiennictwie, a należą do nich: premedykacja z zastosowaniem opioidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, antagonistów receptora serotoninowego (5-HT<sub>3</sub>), tiopentalu, deksametazonu, difenhydraminy, deksmedetomidyny, metoklopramidu, nafamostatu lub soli magnezu. Metody te mogą w niektórych przypadkach klinicznych okazać się proste do zastosowania i przydatne.

## Wnioski

Łatwa do rozpowszechnienia metoda uśmierzania bólu związanego z iniekcją propofolu musi być nie tylko skuteczna i bezpieczna we wszystkich grupach wiekowych, ale również możliwa do zaakceptowania przez zespół anestezjologiczny i nieskomplikowana.

Najnowsza praca przeglądowa [44], dotycząca metod zwalczania bólu związanego z iniekcją propofolu, wskazuje na nieco odmienne stanowisko niż powstała 10 lat wcześniej podobna publikacja [24]. Mimo że najskuteczniejszą ze znanych technik jest zastosowanie lidokainy w połączeniu z okluzją żylną, to jednak metoda ta nie jest powszechnie stosowana, być może z uwagi na zbyt dużą złożoność. Obecnie uważa się, że prostym i efektywnym sposobem jest podaż leków do jak największej żyły dostępnej na kończynie górnej, najlepiej do jednej z żył w dole łokciowym. Jeśli korzystamy z żył na ręce lub nadgarstku, równie skuteczne jest zastosowanie lidokainy w dowolnym stężeniu w dawce 30-40 mg (w miarę możliwości wraz z zaciśnięciem mankietu proksymalnie do miejsca wkłucia na czas 30-120 sekund). Trzecią opcją może być stosowanie propofolu zawierającego mieszaninę triglicerydów MCT i LCT wraz z premedykacją z użyciem lidokainy w dawce 30-40 mg lub ketaminy w dawce 0,1 mg/kg. Ponadto, duże znaczenie ma właściwa premedykacja przed zabiegiem przy użyciu leków sedatywnych.

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Joanna Szamocka

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką  
w Bydgoszczy.

ul. Powstańców Warszawy 5; 85-681 Bydgoszcz

☎ (+48 52) 378 72 29

✉ joannaszamocka@gmail.com

**Piśmiennictwo**

- 1 Tan CH, Onsieng MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998;53:468-76.
- 2 Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M. Which clinical anaesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anaesthesiologists. *Anesth Analg* 1999;88:1085-91.
- 3 Morishima T, Sobue K, Arima H, Tanaky S, So MH, Ando H. Profound pain due to propofol injection triggered myocardial ischemia in a patient with a suspected pheochromocytoma. *Anesth Analg* 2003;96:631.
- 4 Klement W, Arndt JO. Pain on intravenous injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality and pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991;66:189-95.
- 5 Von Dardel O, Mebius C, Mssberg T, Svensson B. Fat emulsion as a vehicle for diazepam. A study of 9492 patients. *Br J Anaesth* 1983;55:41-7.
- 6 Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effect of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991;67:281-4.
- 7 Hiroshi O, Shinju O, Hiroshi I. Mechanism of injection pain with long and long-medium chain triglyceride emulsive propofol. *Can J Anesth* 2005;52:6:595-9.
- 8 Nakane M, Iwama H. A potential mechanism of propofol induced pain on injection based on studies using nafamostat mesilate. *Br J Anaesth* 1999;83:397-404.
- 9 Ohmizo H, Iwama H, Sugita T. Complement activation by propofol and its effect during propofol anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:623-7.
- 10 Kang HJ, Kwon MY, Choi BM, Koo MS, Jang YJ, Lee MA. Clinical factors affecting the pain on injection of propofol. *Korean J Anesthesiol* 2010;58:239-43.
- 11 Eti Z, Gogus FY. A reliable method for preventing pain on injection of propofol. *J Anesth* 1999;13:175-77.
- 12 Liljeroth E, Karlsson A, Lagerkranser M, Akeson J. Low-dose propofol reduces the incidence of moderate to severe local pain induced by the main dose. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:460-3.
- 13 Liljeroth E, Karlsson A, Lagerkranser M, Akeson J. Sustained intravascular exposure to propofol does not prolong pain at the site of injection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:456-9.
- 14 Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, O'Connor M, Kugler J, Klotz U, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997;85:1399-403.
- 15 Nagao N, Uchida T, Nakazawa K, Makita K. Medium-/long-chain triglyceride emulsion reduced severity of pain during propofol injection. *Can J Anaesth* 2005;52:660-1.
- 16 Bachmann-Mennenga B, Ohlmer A, Boedeker RH, Mann M, Mühlenbruch B, Heesen M. Preventing pain during injection of propofol: effects of a new emulsion with lidocaine addition. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:33-8. Epub 2006 Jul 7.
- 17 Yew WS, Chong SY, Tan KH, Goh MH. The effects of intravenous lidocaine on pain during injection of medium and long-chain triglyceride propofol emulsions. *Anesth Analg* 2005;100:1693-5.
- 18 Rochette A, Hocquet AF, Dadure C, Boufroukh D, Raux O, Lubrano JF, et al. Avoiding propofol injection pain in children: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2008;101:390-4.
- 19 Fujii Y, Shiga Y. Influence of aging on lidocaine requirements for pain on injection of propofol. *J Clinical Anesthesia* 2006;18:526-9.
- 20 Fujii Y, Nakayama M. A lidocaine/metoclopramide combination decreases pain on injection of propofol. *Can J Anesth* 2005;52:474-7.
- 21 Fujii Y, Nakayama M. Reduction of propofol-induced pain through pretreatment with lidocaine and/or flurbiprofen. *Clin Drug Invest* 2004;24:749-53.

- 22 Salman AE, Salman MA, Saricaoglu F, Akinci SB, Aypar Ü. Pain on injection of propofol: a comparison of methylene blue and lidocaine. *J Clin Anesth* 2011;23:270-4.
- 23 Fujii Y, Itakura M. Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen axetil for reducing pain on injection of propofol in Japanese adult surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2008;30:280-6.
- 24 Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000;90:963-9.
- 25 Adachi H, Inagaki Y, Harada T, Tsubokura H, Otsuki A, Hirose J, et al. Effects of concentration and dosage of lidocaine on preventing the pain on injection of propofol. *Masui* 2002;51:983-7 (abstract).
- 26 Hiller A, Saarnivaara L. Injection pain, cardiovascular changes and recovery following induction of anaesthesia with propofol in combination with alfentanil or lignocaine in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:564-8.
- 27 Nonaka A, Tamaki F, Suzuki M, Suzuki S, Kumazawa T. Effect of pre-mixed lidocaine with propofol on propofol injection pain in elderly patients. *Masui* 2000;49:1235-8. (abstract).
- 28 Massad IM, Abu-Ali HM, Abu-Halaweh SA, Badran IZ. Venous occlusion with lidocaine for preventing propofol induced pain. A prospective double-blind randomized study. *Saudi Med J* 2006;27:997-1000.
- 29 Cameron E, Johnston G, Crofts S, Morton NS. The minimum effective dose of lignocaine to prevent injection pain due to propofol in children. *Anaesthesia* 1992;47:604-6. (abstract).
- 30 Gehan G, Karoubi P, Quinet F, Leroy A, Rathat C, Pourriat JL. Optimal dose of lignocaine for preventing pain on injection of propofol. *Br J Anaesth* 1991;66:324-6.
- 31 Brock MF, Grace BE, Morley B, Hillegass G, Houle TT, Groban L. Does lidocaine more effectively prevent pain upon induction with propofol or etomidate when given preemptively than when mixed with the drug? *J Clin Anesth* 2010;22:505-9.
- 32 Walker BJ, Neal JM, Mulroy MF, Humsi JA, Bittner RC, McDonald SB. Lidocaine pretreatment with tourniquet versus lidocaine-propofol admixture for attenuating propofol injection pain: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:41-5.
- 33 Zahedi H, Nikooseresht M, Seifrabie M. Prevention of propofol injection pain with small-dose ketamine. *Masui* 2002;51:983-7 (abstract).
- 34 Koo SW, Cho SJ, Kim YK, Ham KD, Hwang JH. Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection. *Anesth Analg* 2006;103:1444-7.
- 35 Hwang J, Park HP, Lim YJ, Do SH, Lee SC, Jeon YT. Preventing pain on injection of propofol: a comparison between peripheral ketamine pre-treatment and ketamine added to propofol. *Anaesth Intens Care* 2009; 37:584-7.
- 36 Kaabachi O, Chettaoui O, Ouenzini R, Abdelaziz AB, Cherif RI, Kokki H. A ketamine-propofol admixture does not reduce the pain on injection compared with a lidocaine-propofol admixture. *Pediatr Anesth* 2007;17:734-7.
- 37 Suzuki S, Masamune T, Nonaka A, Kumazawa T. Pretreatment with ketamine reduces incidence and severity of pain on propofol injection. *Masui* 2002;51:140-3.
- 38 Barbi E, Marchetti F, Gerarduzzi T, Neri E, Gagliardo A, Sarti A, et al. Pretreatment with intravenous ketamine reduces propofol injection pain. *Paediatr Anaesth* 2003;13:764-8.
- 39 Bano F, Zafar S, Sabbar S, Aftab S, Haider S, Sultan ST. Intravenous ketamine attenuates injection pain and arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol: a comparison with lidocaine. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17:390-3.
- 40 Fujii Y, Nakayama M. Efficacy of lignocaine plus ketamine at different doses in the prevention of pain due to propofol injection. *Clin Drug Invest* 2005;25:537-42.
- 41 Dedic A, Adam S, Gommers D, Van Bommel J. Propofol injection pain: is still an issue? The effect of premedication. *Minerva Anestesiol* 2010;76:720-4.
- 42 Galvez-Escalera I, Thorpe CM. The effect of coinduction with midazolam on propofol injection pain. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:571-83.
- 43 Mackenzie JW. Attenuation of pain on injection of propofol--an unexpected benefit of co-induction with midazolam. *Anaesthesia* 1998;53:100.
- 44 Jalota L, Kalira V, George E, Shi YY, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1110.