

## بررسی مقایسه‌ای تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز دو ترکیب دارویی کتامین و متوکلوپرامید با کتامین و پاراستامول بر روی درد پس از عمل جراحی

سیدمرتضی حیدری<sup>۱</sup>، زهره زمانی علویجه<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** این مطالعه، با هدف بررسی و مقایسه‌ی تأثیر دو ترکیب دارویی کتامین و پاراستامول با کتامین و متوکلوپرامید بر روی درد پس از جراحی و نیز تأثیر آن‌ها بر عوارض جراحی و معرفی روش مطلوب‌تر انجام شد.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۱۰۲ بیمار کاندیدای عمل جراحی لاپاراسکوپی تحت بیهوشی عمومی، به سه گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین و متوکلوپرامید (۳۴ نفر)، کتامین و پاراستامول (۳۴ نفر) و گروه شاهد (۳۴ نفر) تقسیم شدند. در گروه اول ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین با ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم متوکلوپرامید و در گروه دوم ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین با ۱ گرم پاراستامول و در گروه سوم نرمال‌سالین تزریق شد. فشار خون سیستول و دیاستول و ضربان قلب بیماران در هر سه گروه، هر ۱۵ دقیقه یک بار اندازه‌گیری و ثبت گردید. سپس، تأثیر این دو ترکیب بر روی درد پس از عمل جراحی و برخی عوارض دیگر مورد مطالعه قرار گرفت و با گروه شاهد مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** متوسط شدت درد در میان سه گروه تحت بررسی تفاوت معنی‌داری داشت ( $P < 0.05$ )؛ به طوری که ۲ و ۶ ساعت بعد از عمل جراحی، متوسط شدت درد در گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین و پاراستامول از دو گروه دیگر به صورت معنی‌داری کمتر بود ( $P < 0.05$ ). پس از گذشت ۱۲ و ۲۴ ساعت از عمل، تنها متوسط شدت درد در گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین و پاراستامول از گروه شاهد به صورت معنی‌داری کمتر بود ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** ترکیب دارویی کتامین و پاراستامول با توجه به کاهش چشم‌گیر درد پس از عمل جراحی مطلوب‌تر است.

**واژگان کلیدی:** کتامین، متوکلوپرامید، پاراستامول، درد پس از عمل جراحی

**ارجاع:** حیدری سیدمرتضی، زمانی علویجه زهره. بررسی مقایسه‌ای تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز دو ترکیب دارویی کتامین و متوکلوپرامید با کتامین و پاراستامول بر روی درد پس از عمل جراحی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۶): ۱۶۸۳-۱۶۸۹

تنفسی دارند که این عوارض و نیز هزینه‌ی زیاد آن‌ها، باعث قطع استفاده از آن‌ها در کشورهای در حال توسعه شده است. کتامین، یکی از داروهایی است که در پژوهش‌های مختلف از آن به عنوان آنالژزیک استفاده شده است. کتامین، یک داروی N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist (NMDA receptor antagonist) می‌باشد که استفاده از آن در اعمال جراحی، نتایج سودمندی به دنبال داشته است (۲-۳). از طرفی، کتامین موجب افزایش Awakening period و Extubation خواب‌های آشفته، دوبینی (Double vision)، توهم و بی‌قراری می‌شود (۱). متوکلوپرامید، یک Antiemetic مرکزی است که اثرات ضد

### مقدمه

درد پس از عمل جراحی، احساس ناخوشایندی است که متأسفانه با وجود داروها و روش‌های متعدد بی‌دردی، همچنان به خوبی کنترل نمی‌گردد. به همین دلیل، جهت کنترل درد پس از عمل جراحی، از داروهای مختلفی استفاده می‌شود.

اپیوئیدها، ضد دردهای مؤثری هستند که اغلب برای درمان دردهای متوسط تا شدید مورد نیاز می‌باشند، اما از طرفی، اپیوئیدها دارای اثرات هایپرآلژزی و Allodynia می‌باشند و نسبت به اثرات ضد دردی آن‌ها قدرت تحمل (Tolerance) ایجاد می‌شود (۱). همچنین، عوارضی همچون تهوع، استفراغ، آرام‌بخشی و سرکوب

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مقایسه‌ای بین ترکیب پاراستامول و کتامین با ترکیب کتامین و متوکلوپرامید انجام نشده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی مقایسه‌ای آن‌ها و مقایسه‌ی یافته‌ها با گروه شاهد انجام گردید.

### روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی کارآزمایی دو سو کور بود که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام شد. جامعه‌ی هدف مطالعه‌ی حاضر، بیماران زن و مرد با درجات بیهوشی (ASA) I و II در محدوده‌ی سنی ۷۰-۱۶ سال کاندیدای عمل جراحی لاپاراسکوپی بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران با ASA درجات I و II در سنین ۷۰-۱۶ سال کاندیدای عمل جراحی لاپاراسکوپی و بدون سابقه‌ی سوء مصرف دارو (۱۰)، عدم مصرف آنالژزیک در طول ۱۲ ساعت قبل از عمل و موافقت بیمار جهت شرکت در مطالعه بود. معیارهای خروج، شامل بروز هر گونه تغییر در تکنیک بیهوشی، آلرژی بیماران به داروی مورد مطالعه، کنترا اندیکاسیون‌های مصرف پاراستامول (۱۰)، کتامین و متوکلوپرامید و سابقه‌ی بیماری‌های کبدی شناخته شده بود (۱۰). نمونه‌گیری در این مطالعه، به شیوه‌ی آسان بود. حجم نمونه در هر گروه، معادل ۳۴ نفر از طریق فرمول حجم نمونه محاسبه شد.

روش اجرا به این صورت بود که در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور، پس از کسب اجازه از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و ثبت پایگاه جهت کارآزمایی بالینی کشور و کسب رضایت آگاهانه از بیماران، تعدادی از بیماران زن و مرد با ASA درجات I و II در محدوده‌ی سنی ۷۰-۱۶ سال کاندیدای عمل جراحی لاپاراسکوپی تحت بیهوشی عمومی و بدون سابقه‌ی سوء مصرف دارو به سه گروه تقسیم شدند. پس از قرار گرفتن بیماران روی تخت عمل جراحی، مراقبت و پایش بیماران شامل ECG) Electrocardiography)، پالس اکسی متری و کاپنوگراف به بیماران متصل گردید. فشار خون سیستول و دیاستول و ضربان قلب پایه‌ی بیماران در ابتدا و در طول عمل جراحی هر ۱۵ دقیقه تا انتهای عمل اندازه‌گیری و ثبت گردید. القای بیهوشی با استفاده از تیوپتال سدیم با دز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، آتراکوریوم با دز ۰/۶ میلی‌گرم/کیلوگرم و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم فنتانیل انجام شد. لوله‌گذاری تراشه انجام شد و ادامه‌ی بیهوشی با گاز ایزوفلوران معادل Minimum alveolar concentration (MAC) و اکسیژن ۱۰۰ درصد و مورفین با دز ۱/ میلی‌گرم/کیلوگرم انجام گردید.

در گروه اول، بلافاصله پس از القای بیهوشی از ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین با ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم متوکلوپرامید و

دردی این دارو در پیش‌گیری یا کاهش درد هنگام تزریق داروی پروپوفول و یا قرار دادن لوله‌ی مری دهانی و همچنین، کاهش درد پس از عمل جراحی لامینکتومی به نسبت گروه شاهد و همچنین، در دو تحقیق دیگر کمتر شدن نمره‌ی درد پس از عمل جراحی آرتروسکوپی و کاهش درد هنگام زایمان القا شده با پروستاگلاندین‌ها اثبات شده است و همچنین، عوارض دارویی کمتری نسبت به کتامین دارد (۳-۲).

اثرات پاراستامول داخل وریدی در کاهش مصرف اپیوئید، زمان Extubation و عوارض جانبی اپیوئیدها در بیماران اینتوبه در بخش‌های مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit یا ICU) بررسی شده است و حاکی از تأثیر پاراستامول داخل وریدی در کاهش میزان مصرف اپیوئید، زمان Extubation و عوارض جانبی اپیوئیدها نظیر تهوع، استفراغ و خارش بوده است (۴). با این وجود که مورفین اثر ضد درد کوتاه مدت بهتری ایجاد می‌کند، اما اثر پاراستامول مدت بیشتری باقی می‌ماند و بنابراین، پاراستامول می‌تواند به عنوان جایگزین مورفین جهت ایجاد بی‌دردی پس از جراحی‌هایی با درد متوسط مورد استفاده قرار گیرد (۵). همچنین، پاراستامول به اندازه‌ی کتامین در پیش‌گیری از هایپراکزی ناشی از رمی فنتانیل در طول عمل مؤثر بوده است (۶). رویکرد امروزی پزشکان به سمت استفاده از داروهای جدیدتر و استفاده‌ی هم‌زمان از دو یا چند داروی بی‌دردی جهت درمان و یا پیش‌گیری از وقوع درد می‌باشد (۱).

ترکیب دو داروی کتامین و متوکلوپرامید، تأثیر بیشتری در کاهش درد پس از عمل جراحی سپتورینوپلاستی نسبت به کتامین به تنهایی دارد و در صورت عدم وجود کنترا اندیکاسیون، می‌تواند به عنوان یک داروی ضد درد مورد استفاده قرار گیرد (۷، ۳).

پاراستامول، یک جایگزین مناسب برای NSAIDs) Nonsteroidal antiinflammatory drugs) است که به دلیل عوارض کمتر، باید به عنوان یک انتخاب ارجح در بیماران با خطر بالا (High risk) در نظر گرفته شود (۸-۹). ترکیب پاراستامول و کتامین، در زخم‌های ناشی از سوختگی دارای اثر بهتری در کنترل درد و ایجاد Sedation و عوارض جانبی کمتری بوده است. نتیجه‌ی این که ترکیب پاراستامول و کتامین می‌تواند جهت کنترل بهتر درد در اقدامات (Procedures) انجام شده در بیماران دچار سوختگی استفاده شود (۶).

همان‌طور که ملاحظه شد، استفاده از ترکیبات مختلف دارویی با وجود مزیت‌های موجود عوارضی را نیز در پی دارد که شدت و نیز نوع عوارض آن‌ها متفاوت است. هدف از انجام مطالعات مختلف نیز مقایسه‌ی این ترکیبات دارویی و بررسی مزیت‌ها و عوارض آن‌ها در قیاس با یکدیگر بوده است. بر اساس بررسی‌های انجام شده،

در گروه دوم، ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین با ۱ گرم پاراستامول و در گروه سوم از نرمال‌سالین استفاده شد؛ به طوری که در هر سه گروه، حجم‌های مساوی از سه محلول پیش‌گفته تزریق شد. فرد جمع‌آوری کننده‌ی اطلاعات، از نوع و نحوه‌ی تزریق دارو به طور کامل بی‌اطلاع بود تا شرایط کورسازی رعایت شود. زمان بیهوشی که عبارت از زمان لوله‌گذاری تراشه تا بستن گاز ایزوفلوران است و همچنین، مدت عمل جراحی که عبارت از زمان شروع انسزیون جراحی تا زدن آخرین سوچور در سه گروه است، اندازه‌گیری و ثبت شد. زمان اکستوباسیون، از زمان قطع داروهای بیهوشی تا خروج لوله‌ی تراشه تعریف گردید. شلی عضلانی کلیه‌ی بیماران در انتهای ریکاوری با تزریق نئوستیگمین ۰/۰۴ میلی‌گرم/کیلوگرم و آتروپین ۰/۰۲ میلی‌گرم/کیلوگرم بازگشت نمود و پس از اطمینان از برگشت نفس و بیداری کامل، بیماران اکستوبه و به ریکاوری منتقل شدند.

در ریکاوری، بیماران تحت مراقبت و پایش نظیر ECG، فشار خون و پالس اکسی‌متری قرار گرفتند و شدت درد بیماران در ریکاوری و پس از هوشیاری کامل بیماران و توانایی در برقراری ارتباط، با استفاده از معیار دیداری درد (Visual analog scale یا VAS) که بین ۰-۱۰ بود، اندازه‌گیری شد. همچنین، پس از عمل جراحی به مدت ۲۴ ساعت VAS در ساعات ۶، ۱۲ و ۲۴ اندازه‌گیری و ثبت گردید. در صورت وجود  $VAS \leq 3$ ، از مورفین وریدی با دز ۰/۰۵ میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده شد. به علاوه، در ریکاوری و در ساعات ۶، ۱۲ و ۲۴، دفعات استفراغ و وجود تهوع و شدت آن با استفاده از VAS اندازه‌گیری و ثبت شد. مدت زمان اقامت در ریکاوری، با استفاده از Modified Aldrete Score (MAS) اندازه‌گیری و ثبت شد. در صورت وقوع تهوع با  $VAS \leq 3$  و یا وجود استفراغ، از اندانسترون وریدی ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده شد و مقدار اندانسترون مصرفی در ۲۴ ساعت ثبت گردید.

همچنین، وجود عوارضی نظیر خواب‌آلودگی، علائم اکستراپیرامیدال، سردرد، گیجی، راش، بی‌خوابی و عوارض کتامین شامل توهم و عوارض روانی پس از عمل ارزیابی و ثبت گردید. در انجام این مطالعه، محدودیت‌هایی وجود داشت که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به ترخیص بیماران قبل از ۲۴ ساعت و در نتیجه خارج شدن آن‌ها از دسترس برای جمع‌آوری اطلاعات و نیز عدم دسترسی به بیماران و پرونده‌های آنان در بخش منتخب پس از جراحی اشاره نمود.

داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های آماری  $\chi^2$ ، One-way ANOVA، Pearson و Repeated measures ANOVA و معادلات برآورد تعمیم یافته

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۲ بیمار در محدوده‌ی سنی ۷۰-۱۶ سال کاندیدای عمل جراحی لاپاراسکوپی تحت بیهوشی عمومی و بدون سابقه‌ی سوء مصرف دارو، به سه گروه دریافت کننده‌ی کتامین و متوکلوپرامید (۳۴ نفر)، گروه کتامین و پاراستامول (۳۴ نفر) و گروه شاهد (۳۴ نفر) تقسیم شدند و جهت بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تجویز دو ترکیب دارویی کتامین و متوکلوپرامید با کتامین و پاراستامول بر روی درد پس از عمل جراحی و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد تحت مطالعه قرار گرفتند.

توزیع فراوانی جنسیت و متوسط سن میان بیماران سه گروه تحت بررسی تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ) و اثر مخدوش کننده‌ای از این عوامل مشاهده نشد. متوسط شدت درد در طول مطالعه میان سه گروه تحت بررسی تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P < 0/05$ )؛ به طوری که ۲ و ۶ ساعت بعد از عمل جراحی، متوسط شدت درد در گروه دریافت کننده‌ی کتامین و پاراستامول از دو گروه دیگر به صورت معنی‌داری کمتر بود ( $P < 0/05$ ). پس از گذشت ۱۲ و ۲۴ ساعت از عمل، تنها متوسط شدت درد در گروه دریافت کننده‌ی کتامین و پاراستامول از گروه شاهد به صورت معنی‌داری کمتر بود ( $P < 0/05$ )، اما تفاوت معنی‌داری در متوسط شدت درد میان بیماران دریافت کننده‌ی کتامین و متوکلوپرامید با بیماران دریافت کننده‌ی کتامین و پاراستامول دیده نشد ( $P > 0/05$ ). متوسط شدت تهوع در طول مطالعه میان سه گروه تحت بررسی تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ).

متوسط تعداد دفعات استفراغ در طول مطالعه میان سه گروه تحت بررسی تفاوت معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ )؛ به طوری که در تمام زمان‌های تحت بررسی، متوسط تعداد دفعات استفراغ در بیماران گروه شاهد به صورت معنی‌داری بیشتر از بیماران دو گروه دریافت کننده‌ی دارو بود ( $P < 0/05$ ). میان بیماران دریافت کننده‌ی کتامین به علاوه‌ی متوکلوپرامید، نسبت به بیماران دریافت کننده‌ی کتامین به علاوه‌ی پاراستامول، تفاوت معنی‌داری در متوسط تعداد دفعات استفراغ در طول مطالعه وجود نداشت. همچنین، فراوانی بروز عوارض دارویی میان سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = 0/161$ ) (شکل ۱).

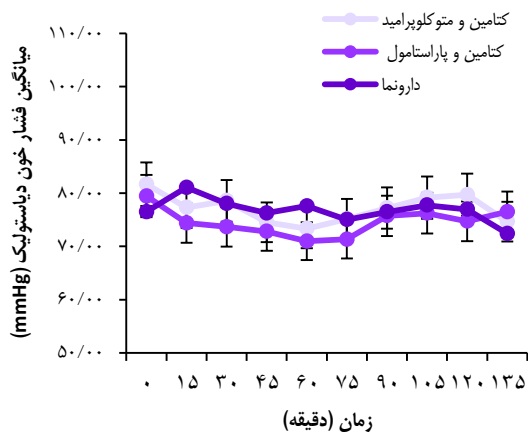
میانگین دز مواد مخدر مصرفی میان سه گروه تحت بررسی دارای تفاوت معنی‌داری بود ( $P = 0/001$ )، اما متوسط دز اندانسترون مصرفی پس از عمل جراحی میان سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = 0/278$ ) (جدول ۱).

جدول ۱. تعیین و مقایسه‌ی میانگین دز مواد مخدر (پتیدین) و اندانسترون مصرفی پس از عمل به تفکیک سه گروه

مقدار *P	خطای استاندارد	میانگین $\pm$ انحراف معیار	گروه‌های مختلف
۰/۰۰۱	۸/۲۱	۷۳/۶۵ $\pm$ ۴۷/۸۶	کتامین و متوکلوپرامید
	۶/۲۴	۴۶/۴۱ $\pm$ ۳۶/۳۷	کتامین و پاراستامول
	۷/۰۴	۹۰/۵۶ $\pm$ ۴۱/۰۳	شاهد
	۴/۵۰	۷۰/۲۱ $\pm$ ۴۵/۴۴	جمع
۰/۲۷۸	۲/۰۳	۷/۱۲ $\pm$ ۱۱/۸۵	کتامین و متوکلوپرامید
	۰/۷۱	۴/۷۱ $\pm$ ۴/۱۲	کتامین و پاراستامول
	۱/۳۵	۷/۹۱ $\pm$ ۷/۸۶	شاهد
	۰/۸۵	۶/۵۸ $\pm$ ۸/۵۷	جمع

\* $P < ۰/۰۵۰$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

متوسط فشار خون دیاستولیک تنها در دقیقه‌ی ۱۵ عمل جراحی میان سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت ( $P = ۰/۰۴۲$ )؛ به طوری که در این زمان، متوسط فشار خون دیاستولیک در گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین به همراه پاراستامول به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ( $P = ۰/۰۳۶$ ). در سایر زمان‌های تحت بررسی، تفاوت معنی‌داری در متوسط فشار خون دیاستولیک میان بیماران سه گروه تحت مطالعه دیده نشد ( $P > ۰/۰۵۰$ ) (شکل ۳).

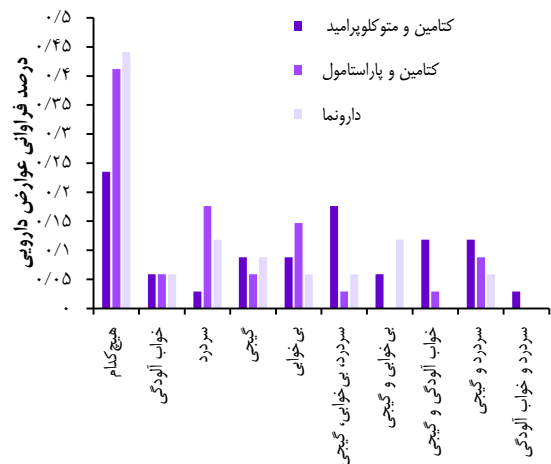


شکل ۳. نمودار خطی روند تغییرات متوسط فشار خون دیاستولیک به تفکیک در سه گروه کتامین و متوکلوپرامید، کتامین و پاراستامول و دارونما

متوسط ضربان قلب میان سه گروه تحت بررسی هر ۱۵ دقیقه تا انتهای عمل جراحی تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ) (شکل ۴).

### بحث

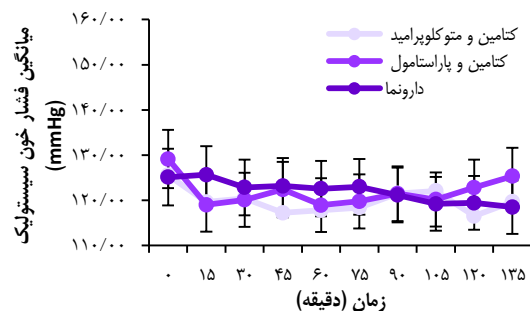
در مطالعه‌ی حاضر، متوسط نمره‌ی شدت درد در بیماران دریافت‌کننده‌ی کتامین به علاوه‌ی پاراستامول، در طول مطالعه کاهش معنی‌داری نسبت به بیماران دریافت‌کننده‌ی کتامین به اضافه‌ی متوکلوپرامید و بیماران گروه شاهد داشت. در مطالعه‌ی حیدری نیز



### عوارض دارویی

شکل ۱. نمودار درصد فراوانی عوارض دارویی در طول مطالعه به تفکیک در سه گروه کتامین و متوکلوپرامید، کتامین و پاراستامول و دارونما

متوسط مدت زمان اقامت در ریکاوری، مدت زمان اکستوباسیون، مدت زمان عمل جراحی و مدت زمان بیهوشی، میان بیماران سه گروه تحت مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ). همچنین، متوسط فشار خون سیستولیک میان سه گروه هر ۱۵ دقیقه تا انتهای عمل جراحی، تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ) (شکل ۲).



شکل ۲. نمودار خطی روند تغییرات متوسط فشار خون سیستولیک به تفکیک در سه گروه کتامین و متوکلوپرامید، کتامین و پاراستامول و دارونما

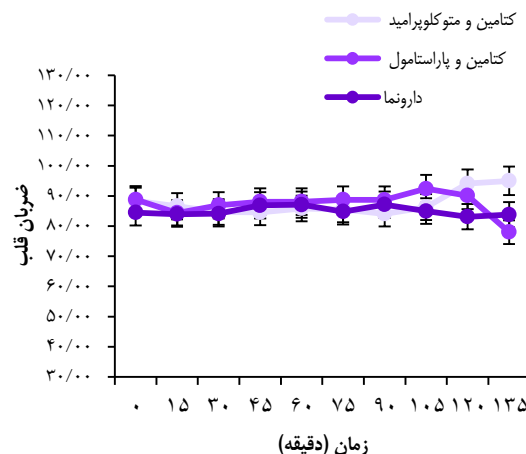
کننده‌ی کتامین و متوکلوپرامید نسبت به گروه دریافت کننده‌ی کتامین به تنهایی وجود نداشته است (۷).

در پژوهش دیگری با بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی ترکیب کتامین-متوکلوپرامید با کتامین-فتانیل بر روی درد پس از عمل جراحی، میانگین ضربان قلب و فشار متوسط شریانی اختلاف معنی‌داری نشان نداد (۱۱). در مطالعه‌ی دیگری که به بررسی دو گروه دریافت کننده‌ی کتامین و پاراستامول می‌پردازد، پارامترهای همودینامیک شامل فشار متوسط شریانی و ضربان قلب اختلاف معنی‌داری داشتند و گروه دریافت کننده‌ی کتامین، از فشار خون و ضربان قلب بالاتری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی پاراستامول برخوردار بودند (۱۵) و شاید این اختلاف را بتوان به تفاوت در دز مصرفی کتامین نسبت داد. در مطالعه‌ی حاضر، متوسط نمره‌ی شدت تهوع میان بیماران سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، اما در بررسی دیگری در مقایسه بین استامینوفن، گروه کتامین شدت تهوع بیشتری داشتند (۱۵) که تأثیر متوکلوپرامید در کاهش شدت تهوع می‌تواند دخیل باشد.

متوسط تعداد دفعات استفراغ در بیماران دو گروه دریافت کننده‌ی دارو، همواره به صورت معنی‌داری کمتر از بیماران گروه شاهد بود؛ همان‌طور که در مطالعه‌ی حیدری و همکاران نیز استفاده از متوکلوپرامید همراه با کتامین، سبب کاهش تعداد دفعات استفراغ شد (۱۱). متوسط میزان مصرف مخدر در بیماران دریافت کننده‌ی کتامین به علاوه‌ی پاراستامول، کاهش معنی‌داری نسبت به دو گروه دیگر داشت. در مطالعات انجام شده در سال‌های قبل نیز در رابطه با تأثیر ضد دردی پاراستامول و مورفین بر روی درد پس از عمل جراحی، مشاهده شد که استفاده از پاراستامول جهت کنترل درد در ۸ ساعت اول پس از عمل کافی نمی‌باشد، اما در کاهش میزان نیاز به مخدر و نیز کنترل درد پس از ۸ ساعت اول بعد از جراحی، تأثیر به‌سزایی دارد (۱۶-۱۸). همچنان که استفاده از دز کم کتامین نیز می‌تواند میزان مخدر مصرفی را به میزان قابل قبولی کاهش دهد (۱۹) که به طور کلی، با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد.

تفاوت معنی‌داری در فراوانی بروز عارضه‌ی دارویی میان بیماران سه گروه دیده نشد. در یک مطالعه‌ی انجام شده، استفاده‌ی پیش‌گیرانه از پاراستامول در ۲۴ ساعت اول عمل جراحی در اعمال جراحی سزارین انتخابی به روش نخاعی، نقش تأثیرگذاری در کاهش عوارض شامل عوارض گوارشی نظیر یبوست، ایلئوس، تهوع و استفراغ و حوادث ترومبوآمبولی شامل Deep vein thrombosis (DVT) و Pulmonary thromboembolism (PTE) داشته است (۵) که به احتمال زیاد، نوع عمل جراحی و نیز نوع روش بیهوشی و داروهای بیهوشی مورد استفاده تأثیرگذار بوده است.

تأثیر سودمند متوکلوپرامید همراه با کتامین در کاهش درد پس از جراحی نشان داده شده است (۷).



شکل ۴. نمودار خطی روند تغییرات متوسط ضربان قلب به تفکیک در سه گروه کتامین و متوکلوپرامید، کتامین و پاراستامول و دارونما

در تحقیق دیگری نیز نشان داده شد که تجویز متوکلوپرامید سبب تشدید اثر ضد درد داروهای مخدر می‌گردد (۱۱-۱۲). در مطالعه‌ی دیگر حیدری و همکاران، بین دو گروه دریافت کننده‌ی کتامین-متوکلوپرامید با کتامین-فتانیل، گروه دریافت کننده‌ی متوکلوپرامید-کتامین شدت درد کمتری نسبت به گروه دیگر داشتند (۱۱) که مؤید اثر ضد دردی بیشتر متوکلوپرامید نسبت به فتانیل است و شاید بتوان علت را مربوط به هایپرآلژی ناشی از فتانیل نیز دانست (۱۳).

همچنین، در مطالعه‌ی جبل عاملی و همکاران که جهت نشان دادن تأثیر پاراستامول بر روی درد پس از عمل انجام شده است، مشاهده شد که در ۲۴ ساعت اول عمل جراحی در اعمال جراحی سزارین انتخابی به روش نخاعی، مصرف پاراستامول می‌تواند تأثیر به‌سزایی در کنترل درد بیمار، راه رفتن بهتر و کنترل برخی عوارض داشته باشد (۵) که با نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز مطابقت دارد. همچنین، در مطالعه‌ی دیگری، افزودن پاراستامول به مپریدین در مقایسه با مپریدین به تنهایی، تأثیر قابل توجهی در کاهش درد پس از جراحی داشته است (۱۴) که مؤید نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

تجویز دو ترکیب دارویی کتامین به علاوه‌ی متوکلوپرامید با کتامین به علاوه‌ی پاراستامول، در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی نرمال سالین (گروه شاهد) تفاوت معنی‌داری در متوسط شاخص‌های همودینامیک بیماران مانند فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک و ضربان قلب در طول مطالعه ایجاد نکرد. در مطالعه‌ای دیگری نیز تفاوت معنی‌داری در این شاخص‌ها در گروه دریافت

## تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر به شماره‌ی ۳۹۴۰۱۷ با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسید. بدین وسیله از تمامی کسانی که در اجرای این مطالعه با پژوهشگران همکاری داشتند، سپاسگزاری می‌گردد.

بنابراین، هر چند تفاوت معنی‌داری از نظر شاخص‌های همودینامیک و شدت تهوع در بین سه گروه وجود ندارد، اما به دلیل کاهش نمره‌ی شدت درد و در نتیجه، کاهش میزان مخدر مصرفی در گروه دریافت‌کننده‌ی کتامین و پاراستامول و نیز کاهش تعداد دفعات استفراغ در دو گروه مصرف‌کننده‌ی دارو، به نظر می‌رسد استفاده از ترکیب کتامین و پاراستامول در اعمال جراحی مطلوب‌تر است.

## References

1. Yalcin N, Uzun ST, Reisli R, Borazan H, Otelcioglu S. A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanyl induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Int J Med Sci* 2012; 9(5): 327-33.
2. Heidari-Tabaee-Zavareh SM, Saryazdi H, Salehi J. Comparing the effect of metoclopramide and ketamine as a preemptive analgesia on postoperative pain. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2011; 13(2): 38-45. [In Persian].
3. Heidari SM, Rahimi M, Saeb F, Shafa A. Comparison of the effect of intravenous midazolam, metoclopramide and their combination on the treatment of postoperative nausea and vomiting: A double blinded randomized clinical trial. *Pak J Med Sci* 2011; 27(4): 847-50.
4. Gousheh SM, Nesioonpour S, Javaher FF, Akhondzadeh R, Sahafi SA, Alizadeh Z. Intravenous paracetamol for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Pain Med* 2013; 3(1): 214-8.
5. Jabalameli M, Goudarzi L. Preventive effects of intravenous paracetamol in post-partum pain of elective cesarean delivery with spinal anesthesia. *J Isfahan Med Sch* 2014; 32(296): 1227-37. [In Persian].
6. Werunga KP, Khainga SO, Musau P, Emarah M, Lumarai L. Use of combined paracetamol and low dose ketamine in pain control during change of dressings in burn patients. *East Afr Med J* 2011; 88(3): 101-3.
7. Heidari SM, Khalili Gh, Roohani S, Mehrabi Koushki A. Comparing the effects of ketamine alone and in combination with metoclopramide on postoperative pain. *J Isfahan Med Sch* 2013; 30(221): 2441-9. [In Persian].
8. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: A qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88(2): 199-214.
9. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: A qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010; 110(4): 1170-9.
10. Hong JY, Kim WO, Chung WY, Yun JS, Kil HK. Paracetamol reduces postoperative pain and rescue analgesic demand after robot-assisted endoscopic thyroidectomy by the transaxillary approach. *World J Surg* 2010; 34(3): 521-6.
11. Heidari SM, Qanavi M, Raeesi L. Comparing the preventive effect of combination of ketamine with metoclopramide or fentanyl on the postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia. *J Isfahan Med Sch* 2015; 33(347): 1357-69. [In Persian].
12. Norouzi A, Haji-beigi L, Abbasi Talarposhti M, Mashhadi E, Jamilian M. The effect of adding intravenous Metoclopramide to Pethidine for postoperative cesarean section pain. *J Arak Univ Med Sci* 2006; 9(4): 93-9. [In Persian].
13. Lyons PJ, Rivosecchi RM, Nery JP, Kane-Gill SL. Fentanyl-Induced Hyperalgesia in Acute Pain Management. *J Pain Palliat Care* 2015; 29(2): 153-60.
14. Amrimaleh P, Alijanpour E, Zabihi A, Attarzadeh H, Shirkhani Z, Rezaee B, et al. Comparison of analgesic effect of intravenous paracetamol plus meperidine and meperidine alone on postoperative pain after elective cesarean. *J Anesth Pain* 2013; 4(1): 1-7. [In Persian].
15. Heidari SM, Ahmadi M, Mehrabi-Koushki A. Comparing the effect of preemptive intravenous acetaminophen and ketamine on postoperative pain. *J Isfahan Med Sch* 2015; 33(328): 368-77. [In Persian].
16. Alimian M, Pournajafian A, Kholdebaran A, Ghodraty M, Rokhtabnak F, Yazdkhasti P. Analgesic effects of paracetamol and morphine after elective laparotomy surgeries. *Anesth Pain Med* 2014; 4(2): e12912.
17. Montgomery JE, Sutherland CJ, Kestin IG, Sneyd JR. Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J Anaesth* 1996; 77(4): 445-7.
18. Heidari SM, Saryazdi H, Shafa A, Arefpour R. Comparison of the effect of preoperative administration of Ringer's solution, normal saline and hypertonic saline 5% on postoperative nausea and vomiting: A randomized, double blinded clinical study. *Pak J Med Sci* 2011; 27(4): 771-4.
19. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion JP, Malledant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97(3): 843-7.

## Comparative Controlled Study of Preventive Effect of Combinations of Ketamine and Metoclopramide vs Ketamine and Paracetamol on Postoperative Pain

Sayed Morteza Heidari<sup>1</sup>, Zohre Zamani-Alavijeh<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** In this study, we compared the effects combinations of ketamine and paracetamol with ketamine and metoclopramide on postoperative pain and their effects on surgical complications. Then, better method for reducing pain and complications was referenced.

**Methods:** In a clinical trial study, 102 candidates for laparoscopic surgery under general anesthesia divided into three equal groups of ketamine and metoclopramide, ketamine and paracetamol, and control. In the first group, 0.5 mg/kg ketamine and 0.1 mg/kg metoclopramide, in the second group, 0.5 mg/kg ketamine and 1 g paracetamol, and in the third group, normal saline were injected. Patients' systolic and diastolic blood pressures and heart rates in all three groups were measured and recorded every 15 minutes. Then, the effects of these two drug combinations on postoperative pain and some other complications were studied and compared between the three groups.

**Findings:** Average pain intensity was significantly different among the three treated groups ( $P < 0.05$  for all). 2 and 6 hours after the surgery, pain in the group receiving ketamine and paracetamol was significantly lower than the other two groups ( $P < 0.05$ ). 12 and 24 hours after the surgery, pain was significantly lower than control group just in the group receiving ketamine and paracetamol ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Combination of ketamine and paracetamol is more favorable because of significant decrease in postoperative pain.

**Keywords:** Ketamine, Metoclopramide, Paracetamol, Postoperative pain

**Citation:** Heidari SM, Zamani-Alavijeh Z. **Comparative Controlled Study of Preventive Effect of Combinations of Ketamine and Metoclopramide vs Ketamine and Paracetamol on Postoperative Pain.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(456): 1683-9.

1- Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Zohre Zamani-Alavije, Email: zamani.zh88@yahoo.com