

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۵، شماره ۴، تابستان ۱۳۹۴

## تأثیر افزودن کتامین به ترکیب میدازولام و مورفین در بیماران با تحمل به مواد مخدر برای درد بعد از عمل جراحی



سعیدرضا انتظاری<sup>۱</sup>، فرناد ایمانی<sup>۲</sup>، علیرضا عبدالله‌زاده بقایی<sup>۳\*</sup>

۱. استادیار بیهوشی، بیمارستان رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران

۲. دانشیار بیهوشی، بیمارستان رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران

۳. استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس

تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۱۳

تاریخ بازبینی: ۹۴/۱/۱۸

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۱۶

**زمینه و هدف:** یکی از روش‌های کنترل درد بعد از عمل، استفاده از نارکوتیک‌ها به صورت پمپ درد کنترل شونده توسط بیمار است. با در نظر داشتن عوارض و مقاومت به آنها در گروه‌های خاص بیماران، توجه به داروهای کمکی همانند کتامین افزایش یافته است. در این مطالعه تاثیر دوزهای متفاوت کتامین در کمک به کنترل درد بعد از عمل بیماران با سابقه مصرف مواد مخدر بررسی شده است.

**مواد و روش‌ها:** در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور، تعداد ۱۲۰ بیمار با عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی و سابقه مصرف مخدرها، به طور تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. گروه کنترل پمپ وریدی محتوی مورفین ۲۰ میلی‌گرم و میدازولام ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر روز برای ۴۸ ساعت بعد از عمل، دریافت کردند. در گروه دوم کتامین ۵۰ میلی‌گرم و در گروه سوم کتامین ۱۰۰ میلی‌گرم به این پمپ اضافه شد. نمره درد بیماران بر مبنای شاخص مقیاس دیداری درد و نیز میزان آرام‌بخشی و لزوم مصرف مسکن در ساعات ۲، ۶، ۲۴، ۳۶، ۴۸ سنجیده شد.

**یافته‌ها:** از لحاظ شدت درد، گروه‌های دریافت کننده کتامین به‌طور معنی‌داری کاهش بیشتر درد را نشان دادند. آرام‌بخشی گروه‌ها تفاوتی با هم نداشت. مصرف مسکن اضافی در گروه‌های حاوی کتامین به‌طور معنی‌داری کمتر بود. بین گروه‌های محتوی کتامین تفاوت معنی‌داری در هیچ مورد مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** اضافه کردن کتامین به پمپ درد کنترل شونده توسط بیمار در بیماران با سابقه مصرف مواد مخدر، کنترل درد بهتری نسبت به استفاده تنها از میدازولام و مورفین ایجاد می‌کند. در این میان میزان کتامین ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم تفاوت زیادی با هم ندارند.

**واژه‌های کلیدی:** درد بعد از عمل، بیماران وابسته به مخدر، کتامین، پمپ بیدردی

### مقدمه

در ضمن در تضعیف ترمیم زخم و احتمال عفونت نقش دارد. ایجاد بی‌خوابی و تبدیل درد حاد به مزمن از دیگر عوارض آن است. درد بعد از عمل در کنار تهوع و استفراغ و خواب‌آلودگی از علل شایع تاخیر در ترخیص بیماران می‌باشد. علی‌رغم پیشرفت‌های زیاد در درمان درد،

درد بعد از عمل، مشکلات زیادی برای بیماران ایجاد می‌کند. عدم کنترل کافی درد بعد از عمل باعث کاهش ظرفیت حیاتی و تهویه ریوی، پنومونی، تپش قلب و افزایش فشارخون و احتمال بالای ایسکمی قلبی می‌شود.

نویسنده مسئول: علیرضا عبدالله‌زاده بقایی، استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس

ایمیل: bagha\_ar@yahoo.com

### مواد و روش‌ها

این یک مطالعه مداخله‌ای تصادفی یک‌سو کور می‌باشد که جامعه آماری آن، بیماران با سابقه مصرف مواد مخدر با سن ۶۵-۱۸ سال می‌باشند که برای انجام اعمال ارتوپدی به‌دلیل ترومای اندام تحتانی به بیمارستان رسول اکرم (ص) مراجعه نموده‌اند. بیماران مصرف ممتد داروی دیگری غیر از انواع مواد مخدر را نداشته و سابقه بیماری خاص غیر از ترومای حاصله را ندارند. عمل جراحی صرفاً برای یک اندام تحتانی و یک تروما می‌باشد که حداکثر تا ۴ ساعت طول کشیده باشد. بیماران با ترومای چندگانه، مصرف داروهای مختلف، مصرف داروهای غیرمجاز غیرمخدردی کنار گذاشته می‌شوند. بعد از اخذ مجوز کمیته اخلاق دانشگاه و اخذ رضایت از بیماران، آنها به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم می‌گردند. برای بیماران در ریکاوری پمپ بی‌دردی نوع اتو افیوژن ساخت کشور کره جنوبی نصب می‌گردد. در گروه اول پمپ حاوی میدازولام ۱۰ میلی‌گرم، مورفین ۲۰ میلی‌گرم و کتامین ۱۰۰ میلی‌گرم است. در گروه دوم میدازولام ۱۰ میلی‌گرم، مورفین ۲۰ میلی‌گرم و کتامین ۵۰ میلی‌گرم و در گروه سوم میدازولام ۱۰ میلی‌گرم و مورفین ۲۰ میلی‌گرم است. در تمامی پمپ‌ها از داروی میدازولام مربوط به شرکت ابوریحان، مورفین از شرکت داروپخش و کتامین مربوط به شرکت روتکس آلمان استفاده گردید. پمپ حاوی ۱۰۰ میلی‌لیتر بوده و طی ۲۴ ساعت با جریان ۴ میلی‌لیتر در هر ساعت برقرار گردید. طی مدت بعد از عمل در ساعات‌های ۲، ۶، ۲۴، ۳۶ و ۴۸، وضعیت بی‌دردی بیمار با روش مقیاس دیداری درد و عوارض احتمالی ارزیابی شده و در چک لیست مربوطه مخصوص آن بیمار ثبت گردید. در صورت هرگونه عدم کفایت بی‌دردی بیمار، دوزهای اضافی مخدر به‌صورت بولوز دوز مورفین ۵ میلی‌گرم توسط کادر پرستاری داده شده و جمع آنها در هر روز ثبت شد. وضعیت سدیشن (تسکین) بیمار با معیار شش نمره‌ای رامسی سنجیده شد.

### نتیجه‌گیری

هنوز بیش از ۸۰٪ بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند، درد حاد را تجربه می‌کنند<sup>(۱)</sup>. در این میان بیماران تحت اعمال جراحی ارتوپدی درد زیادی را تحمل می‌کنند. تجویز مخدر به روش پمپ درد کنترل شونده توسط بیمار، روش شناخته شده‌ای از کنترل درد بعد از عمل می‌باشد که در اکثر مراکز درمانی جایگزین تجویز دوزهای بولوز مخدرها و سایر مسکن‌ها شده‌است. با این حال نیاز به ارزیابی دقیق‌تر نمره درد، برخورد به‌موقع و توجه به تفاوت‌های فردی در کنترل درد بعد از عمل لازم می‌باشد<sup>(۲)</sup>. با این وجود داروهای مخدردی رایج می‌توانند عوارضی همچون تهوع و استفراغ، خواب‌آلودگی، تضعیف تنفسی و تاخیر در ترخیص را به‌همراه داشته باشند. علاوه بر این امروزه توجهات به‌سوی هیپرالژزی و ایجاد حساسیت مرکزی ناشی از مصرف مخدرها جلب شده‌است<sup>(۳)</sup>. از سوی دیگر بیماران با سابقه مصرف مخدرها، جزو دسته خاصی از بیماران محسوب می‌شوند که پاسخ‌دهی آنها به مخدرها در کنترل درد ضعیف می‌باشد و افزایش جمعیت با تحمل به مواد مخدر طی سال‌های اخیر که ناشی از افزایش طول عمر بیماران کانسری و یا سوءاستفاده کنندگان از مواد مخدر می‌باشد، نیاز به بررسی دقیق‌تر این موضوع را مطرح می‌سازد.

لذا استفاده از ترکیب داروها جهت تقویت اثر یکدیگر و کاهش عوارض هر یک، مقبولیت یافته است<sup>(۴)</sup>. رویکرد مجدد امروز به سوی کتامین از خصوصیات ذاتی آن در آنتاگونیسم غیررقابتی گیرنده "ان-ام-دی-ای" ناشی می‌شود که قابلیت کاهش حساسیت مرکزی و پدیده وایند آپ را دارد<sup>(۵)</sup>. کتامین داروی بیهوشی دهنده غیر باربیتوراتی سریع‌الاثری است که ضمن داشتن اثر ضد دردی، حاشیه ایمنی بالایی دارد. علی‌رغم آزمایشات تجربی در حیوانات، استفاده از کتامین، نتایج متغیری در انسان به‌دست داده‌است<sup>(۶)</sup>. مطالعات زیادی در ترکیب کتامین با مخدرهای مختلف از جمله رمیفنتانیل<sup>(۸)</sup>، پتیدین<sup>(۹)</sup>، فنتانیل<sup>(۱۰)</sup> صورت گرفته‌است و کاهش هایپرالژزی ناشی از مخدرها به‌واسطه کتامین گزارش شده‌است.

کمه به تدریج طی ۴۸ ساعت تا حد  $2/7 \pm 0/5$  کاهش پیدا کرده بود. در بررسی از لحاظ نمره درد براساس مقیاس دیداری درد غیر از ساعت دوم که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نمی‌شود ( $P=0/10$ )، در بقیه ساعات، این تفاوت به‌طور مشخصی معنی‌دار بود ( $P \leq 0/05$ ). در بررسی هر یک از گروه‌ها با هم، بیشترین تفاوت بین گروه کنترل با گروه کتامین ۱۰۰ در ساعات ۶، ۲۴، ۳۶، بود ( $P=0/005$ ). هر چند در بی‌دردی بین گروه‌های کتامین ۵۰ و ۱۰۰ به‌خصوص در ۲۴ ساعت اول تفاوت مشاهده می‌شود ولی در هیچ‌کدام از ساعات بررسی، این تفاوت معنی‌دار نبود ( $P=0/56$ ). (شکل ۱- جدول ۲) از لحاظ مصرف مسکن اضافی بین گروه‌ها، بیشترین مصرف در گروه کنترل در ساعت دوم و ۲۴ بعد از عمل و کمترین مصرف در ساعت ۴۸ و در گروه‌های حاوی کتامین بود. براساس بررسی آماری، تفاوت مصرف مسکن بین گروه کنترل و گروه‌های حاوی کتامین در تمامی ساعات غیر از ساعت ۴۸، معنی‌دار بود ( $P < 0/004$ ) (جدول ۳) متوسط آرام‌بخشی گروه‌ها در ساعت دوم  $2 \pm 0/4$  و در ساعت ۴۸،  $2 \pm 0/2$  که در هیچ‌یک از ساعات اولیه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0/2$ ) اما در انتهای مدت

جمعا ۱۲۰ بیمار در سه گروه وارد مطالعه شدند. با توجه به توزیع نرمال داده‌ها، از آزمون آنوای یک‌طرفه و برای مقایسه دوبه‌دو گروه‌ها از آزمون تعقیبی استفاده گردید. میانگین سن بیماران در گروه کنترل ۴۲ سال و در گروه‌های کتامین ۵۰ و ۱۰۰ به‌ترتیب ۳۹ و ۳۸ سال بود که تفاوت معنی‌داری را از لحاظ آماری نشان نداد ( $P=0/29$ ) بین سه گروه بیماران مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری از لحاظ جنسیت وجود نداشت ( $P=0/06$ ) تمامی بیماران تحت اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی قرار گرفته بودند. بیشترین اعمال مربوط به عمل بر روی فمور و تیبیا و کمترین مربوط به عمل زانو بود. از این لحاظ نیز بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0/59$ ). بابت نوع اعتیاد به مواد مخدر، بیشترین مورد مصرف استنشاقی و خوراکی تریاک و کمترین مورد مصرف هرویین و مورفین بود که بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود. مدت زمان وابستگی به‌مواد بین سه گروه نیز یکسان بود. ( $P=0/84$ ) (جدول ۱) متوسط نمره درد بیماران براساس مقیاس دیداری درد در ساعت دوم برقراری پمپ وریدی در گروه‌ها  $3/9 \pm 0/8$  بود

جدول ۱: توزیع مشخصات اولیه بیماران

ارزش پی	گروه کتامین ۱۰۰	گروه کتامین ۵۰	گروه کنترل	تعداد
	۴۰	۴۰	۴۰	
سن متوسط میانگین $\pm$ انحراف	$39 \pm 10$	$39 \pm 13$	$43 \pm 13$	۰/۲۹
جنس مرد/زن	۱/۳۹	۴/۳۶	۰/۴۰	۰/۰۶
مدت زمان وابستگی (سال) میانگین $\pm$ انحراف	$6/8 \pm 5$	$6/2 \pm 6$	$6/8 \pm 5$	۰/۸۴
مقیاس دیداری درد ساعت دوم	$3/7 \pm 1$	$4/05 \pm 0/9$	$4/07 \pm 0/6$	۰/۱۰

تا نقش آن، با محدود کردن عوامل مخدوش کننده، به نحو بهتری شناخته شود. در این مطالعه ۱۲۰ نفر از بیماران در قالب سه گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک سه گروه مورد مطالعه از لحاظ جنس و سن تفاوت معنی داری نشان نمی دهد. از لحاظ نوع عمل جراحی در اندام تحتانی، مدت وابستگی به مواد مخدر و نوع مخدرها نیز بین گروهها تفاوت معنی داری مشاهده نمی شود.

از لحاظ نمره درد در هر سه گروه از ساعت دوم برقراری پمپ تا ۴۸ ساعت بعد، کاهش پیش رونده مشاهده می گردد که این کاهش در گروههای کتامین ۵۰ و کتامین ۱۰۰، شیب بیشتری دارد و از لحاظ آماری نیز به وضوح معنی دار است. هر چند بیماران گروه کتامین ۱۰۰ نسبت به گروه کتامین ۵۰، کاهش درد بیشتری را تجربه کردند اما از لحاظ آماری معنی دار نبود.

از لحاظ مصرف مسکن اضافی، بعد از برقراری پمپ در هر سه گروه، روند مصرف رو به کاهش می باشد ولیکن در تمامی ساعات، تفاوت معنی داری بین گروه کنترل با دو گروه دیگر مشاهده می شود. به طوریکه مصرف مسکن اضافی در بیماران با پمپ محتوی کتامین به مراتب کمتر از بیماران گروه کنترل می باشد و این با کاهش درد بیشتر این گروهها به واسطه محتوای کتامین پمپ

مطالعه سطح آرام بخشی در گروه کنترل به طور معنی داری از گروه کتامین ۱۰۰ بالاتر بود ( $P=0/03$ ).

از لحاظ عوارض احتمالی مورد بررسی، در ساعت دوم بعد از برقراری پمپ در گروه کنترل، چهار مورد و در گروه کتامین ۱۰۰، یک مورد تهوع گزارش شد. در ساعات بعدی، فقط در گروه کنترل در ساعت ۶ بعد از برقراری پمپ، دو مورد تهوع رخ داد که همگی بدون نیاز به دارویی برطرف گشت و تفاوت بین گروهها معنی دار نبود. در هیچ یک از گروهها، استفراغ یا عارضه دیگری مشاهده نشد.

### بحث

کنترل درد بعد از بیماران به ویژه در گروههای خاص بیماران، همواره چالش برانگیز بوده است. رویکرد به روش پمپ درد کنترل شونده توسط بیمار و ترکیب چند دارویی با هدف کاهش عوارض مخدرها، توجه به داروهای کمکی را جلب کرده است. اهمیت کتامین به عنوان داروی مناسب کنترل درد برای مدت ها به دلیل عوارض احتمالی آن نادیده گرفته شده است. اما با در نظر گرفتن مکانیسم عمل آن و جایگاه آن در روش چند دارویی به خصوص در بیماران با تحمل به مخدرها رویکردی مجدد به آن در حال شکل گیری است. در این مطالعه سعی شده است

جدول ۲: توزیع متوسط نمره درد بیماران در ساعات مختلف برقراری پمپ در گروهها

مقیاس دیداری درد	گروه کنترل	گروه کتامین ۵۰	گروه کتامین ۱۰۰	ارزش پی
ساعت ۲	۴/۷۰±۰/۶	۴/۰۵±۰/۹	۳/۷±۱	۰/۱۰
ساعت ۶	۳/۸±۰/۸	۳/۲±۰/۷	۳±۰/۸	۰≤/۰۵
ساعت ۲۴	۳/۷±۰/۸	۲/۹±۰/۵	۲/۷±۰/۶	۰≤/۰۵
ساعت ۳۶	۳/۲±۰/۷	۲/۷±۰/۴	۲/۷±۰/۵	۰≤/۰۵
ساعت ۴۸	۲/۹±۰/۵	۲/۶±۰/۵	۲/۶±۰/۵	۰/۰۳۸

جدول ۳: درصد مصرف مسکن اضافی در ساعات مختلف برقراری پمپ در گروهها

ارزش پی	گروه کتامین ۱۰۰	گروه کتامین ۵۰	گروه کنترل	ساعت
۰.۰۵	٪۱۷	٪۳۷	٪۶۵	۲ ساعت
۰.۰۱	٪۲۷	٪۲۵	٪۵۲	۶ ساعت
۰.۰۵	٪۱۵	٪۲۰	٪۶۵	۲۴ ساعت
۰.۰۵	٪۲/۱۵	٪۷/۱۵	٪۲۵	۳۶ ساعت
۰.۲۰	٪۲/۱۵	٪۲/۱۵	٪۱۰	۴۸ ساعت

دانمارک انجام یافت، جمعا ۱۱ مطالعه با حجم نمونه ۸۸۷ بیمار بررسی شد<sup>(۱۲)</sup>. در شش مطالعه، اثر کاهنده درد کتامین تایید گشت که بیشتر موارد مربوط به درد بعد از اعمال جراحی توراسیک بود و در دو مورد از یازده مطالعه، عوارضی اندک مشاهده شده بود. هتروژنیسیته بیماران انتخاب شده در گروهها، از لحاظ اعمال جراحی و سایر اطلاعات دموگرافیک، می تواند یکی از دلایل ضعیف بودن نتایج مطالعه باشد. هر چند مولفین بر ادامه کار بر روی درد بیماران با اعمال جراحی خاص و گروههای خاص بیماران به صورت مجزا توصیه نمودند.

در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۸ توسط اوربان و همکاران در نیویورک بر روی افراد با سابقه تحمل به مواد مخدر که تحت جراحی ستون فقرات قرار گرفته بودند، مصرف کتامین، کاهش نسبی در میزان درد و کاهش قابل توجه در میزان نازکوتیک مصرفی را نشان داد. هر چند در این مطالعه، کتامین به عنوان داروی اینداکشن و حین عمل نیز مصرف شده بود<sup>(۱۳)</sup>.

در تحقیق کامل تری در سال ۲۰۱۰، توسط لافتوس و همکاران در مرکز پزشکی دارتموث، مطالعه ای بر روی یکصد بیمار وابسته به مخدر که تحت عمل جراحی کمر قرار گرفته بودند، طراحی شد. بیماران تحت مطالعه

آنها، قابل توجیه است. از لحاظ آرامبخشی تفاوت چندانی در ساعات متوالی برقراری پمپ، بین گروهها وجود نداشت و تنها در ساعت آخر در بیماران گروه کنترل، آرامبخشی اندکی بیشتر از سایر گروهها گزارش شد که تفاوت معنی دار بود. این موضوع با مصرف مسکن اضافی بیشتر در این گروه نسبت به گروههای دیگر قابل توجیه می باشد. در مورد عوارض احتمالی به غیر از تهوع، عارضه ای مشاهده نشد. تهوع بیشتر در دو ساعت اول برقراری پمپ و در گروه کنترل بود که بدون نیاز به اقدام اضافی برطرف گشت. تفاوت در این موضوع نیز معنی دار نبود.

در مطالعات مختلفی بر اهمیت کتامین در کنترل درد بعد از عمل اشاره شده است. در یک متا آنالیز که در سال ۲۰۱۱ توسط داهمانی و همکاران در پاریس بر روی ۳۵ مطالعه که اثر کتامین در کنترل درد کودکان در بخش ریکاوری را بررسی کرده بودند، انجام یافت، بر کاهش درد بیماران در گروه با مصرف کتامین اشاره شد که در ساعات اولیه معنی دار نبود و اثری هم بر مصرف مسکن کلی بیماران نداشت و در ضمن عوارض خاصی هم گزارش نگردید<sup>(۱۱)</sup>. در مطالعه دیگری که به صورت مطالعه مروری و توسط گارستنسن و همکاران در سال ۲۰۱۰ در

کتامین اشاره شده بود<sup>(۱۶)</sup>.

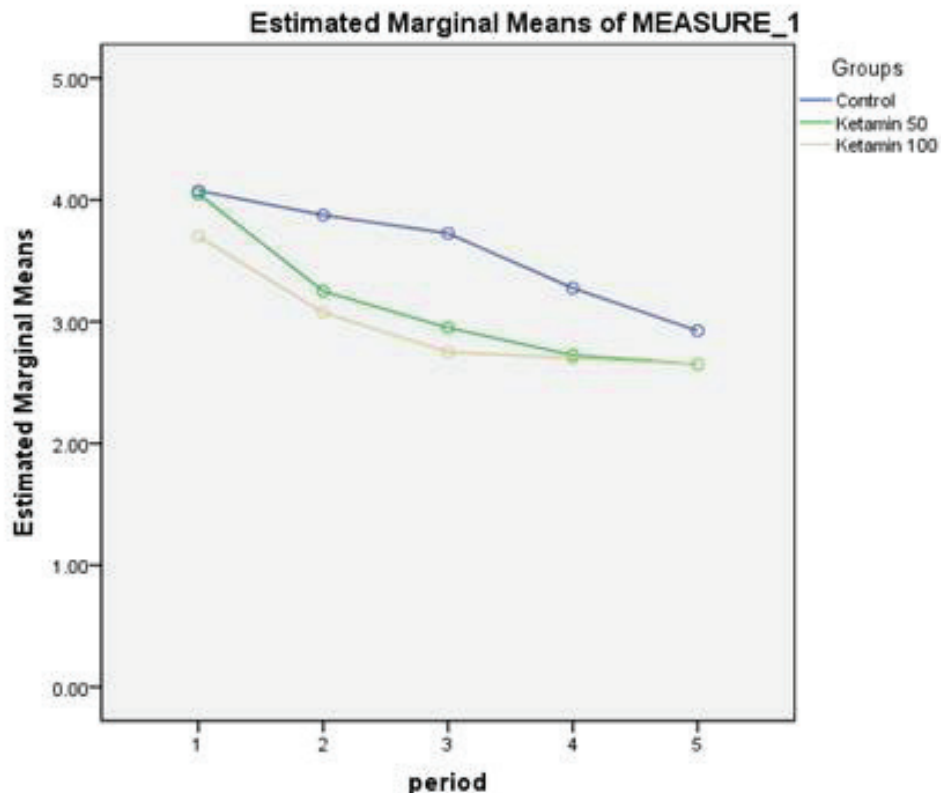
در مطالعات دیگری بر اثر مفید ترکیبی کتامین در دوزهای پایین در کنترل درد بعد از اعمال جراحی خاص مثل ازوفازکتومی<sup>(۱۷)</sup> و جراحی‌های شکمی بزرگ<sup>(۱۸)</sup> و توراسیک<sup>(۱۹)</sup> و پیشگیری از تحمل به مخدرها از جمله فنتانیل و مورفین و جلوگیری از هایپر آلژزی آنها اشاره شده است.

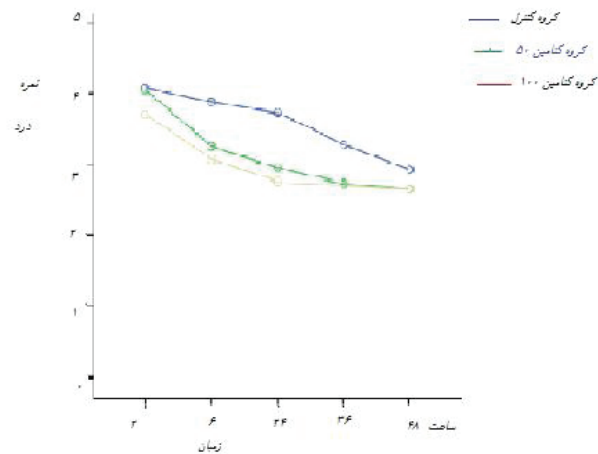
در مطالعه ما نیز به وضوح اثر دوزهای پایین کتامین بر کاهش درد بعد از عمل بیماران وابسته به مخدر بدون عوارض اضافی مشخص گشت. علی‌رغم سعی در محدود کردن اعمال جراحی به یک اندام بدن و محدود کردن بیماران مصرف‌کننده مخدر، به نظر می‌رسد مطالعات دیگری بر روی گروه‌های مختلف بیماران با اعمال جراحی مشابه و سابقه مصرف مواد مشابه مفید باشد.

گروه کتامین از شروع عمل تا ۴۸ ساعت بعد، کتامین دریافت کردند و با گروه کنترل مقایسه گشتند. نتیجه کاهش نمره درد بعد از عمل بیماران در گروه کتامین بود که طی پیگیری شش هفته‌ای بیماران نیز ادامه یافته بود<sup>(۱۴)</sup>.

در یک مطالعه دیگر بر روی ۴۱ بیمار تحت رزکشن تومر ریه، توسط نشر و همکاران، گروه دریافت‌کننده کتامین و مورفین در پمپ بی‌دردی با گروه نرمال سالین و مورفین مقایسه گشتند و کاهش دوز مورفین استفاده شده بدون عوارض احتمالی اضافی در گروه کتامین گزارش شد<sup>(۱۵)</sup>.

اما در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ توسط جنسن و همکاران بر روی درد ۵۶ بیمار تحت عمل جراحی امبولیزاسیون شریان رحمی انجام گرفت، هیچ تفاوتی در کاهش دوز مخدر مصرفی در گروه کتامین گزارش نشد و علاوه بر آن به هالوسیناسیون شنوایی یک بیمار در گروه





## References

- Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med.* 2010 Mar;83(1):11-25.
- Gupta A, Kaur K, Sharma S. Clinical aspect of acute post op pain management and its assessment. *J Adv pharm Technol Res* 2010; 1(2): 97-108.
- Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of Remifentanil induced analgesia, hyperalgesia and tolerance by small dose Ketamine in humans. *Anesth Analg.* 2003 Mar; 96(3):726-32, table of contents.
- Costantini R, Affaitati G, Fabrizio A, Giamberardino MA. Controlling pain in the post operative setting. *Int J clin pharmacol Ther* 2011; 49 (2):116-27.
- Hang LH, Shao Dh, Gu Yp. The Ed 50 and Ed 95 of Ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after Remifentanil-based anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Swiss Med Wkly.* 2011 May 10;141
- Suzuki M. Role of N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. UK Pubmed Central, *Current opinion in Anesth* 2009; 22(5): 618-22.
- Minville V, Fourcade O, Girolami Jp. Opioid induced hyperalgesia in mice model of orthopedic pain: preventive effect of Ketamine. *Br J Anesth* 2010; 104(2):231-8.
- Guifeng D, Jin Peng Z, Song W, Tian B, Zhang SG. Remifentanil combined with low-dose Ketamine for post operative analgesia of lower limb fracture: A double blind controlled study. *Chiese J of Traumatology* 2009; 12(4): 223-227.
- Nourozi A, Talebi H, Fateh S. Effect of adding Ketamine to Pethidine on postoperative pain in patients undergoing major abdominal operations: A double blind randomized controlled trial. *Pak J Biol Sci* 2010; 13(24): 1214-8.
- 10-Ndoye DM, Khalil Y, Diatta B, Diatta B, Seck M, Ndiaye M, et al. Prevention of the acute tolerance with fentanyl by Ketamine. *Dakar med* 2008; 53(2):122-6.
- Dahmani S, Michelet D, Abback P, Wood C, Brasher C, Nivoche Y, et al. Ketamine for perioperative pain Management in children: a Meta analysis of

- published studies. *PediatricAnesthesia* 2011; 21: 636-652.
12. Carestensen M, Moller M. Adding ketamine to Morphine for IVPCA for acute postop pain;a qualitative review of randomized trials. *BJA* 2010; 104(4):401-406.
  13. urban MK, yadeau JT, Wukovits, Lipnitsky JY. Ketamine as an adjunct to postop pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions : A prospective Randomized trial. *HSS J.* 2008 Feb;4(1):62-5.
  14. Loftus R, Yeager M, Clark J, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, et al . Intraoperative Ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 2010;113(3): 639-46.
  15. Neshar N, Ekstein MP, Paz u, Marouani N, Chazan S, Weinbroum AA. Morphine with Adjuvant Ketamine VS higher Dose of Morphine alone for immediate post thoracotomy Analgesia. *Chest.* 2009 Jul;136(1):245-52.
  16. Jensen LL, Handbery G, Helbo- Hansen HS. No morphine sparing effect of Ketamine added to Morphine for PCIA after uterine artery embolization. *Acta Anesthesiol Scand* 2008; 52: 479-486.
  17. wu yo, Xiong Jc, Xu Zm. Effects of patient-controlled analgesia with small dose Ketamine combined with Morphine and the influence thereof on plasma beta-endorphin level in patients after radical operation for esophageal carcinoma. *Zhonghua yi Xue zazhi* 2009; 89(5): 314-7.
  18. Imani F, Entezari S, Faiz H, Nikpour K. Comparing the analgesic effects of adding Ketamine to Morphine with Tramadol after major abdominal surgery under general anesthesia. *Anesth and Pain* 2011;2(5): 2-9.
  19. Michele T, Guervilly C, Helaine A. Adding Ketamine to Morphine for PCA after thoracic surgery: influence on Morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation . *Br J Anesth* 2007; 99(3): 396-403.



## Effect of adding Ketamin to the combination of Morphine and Midazolam in opioid tolerant patients on post operative pain

Saeidreza Entezari<sup>1</sup>, Farnad Imani<sup>2</sup>, Alireza Abdollahzade Baghaei<sup>\*3</sup>

1. Assistant professor of Anesthesiology, Rasoul-Akram Hospital, Iran University of Medical Science.
2. Associate professor of Anesthesiology, Rasoul-Akram Hospital, Iran University of Medical Science.
3. Assistant professor of Anesthesiology, Shahid Mohammadi Hospital, Hormozghan University of Medical Science, BandarAbbas

### ABSTRACT

**Aims and Background:** Uncontrolled postoperative pain may increase patients' mortality and morbidity. One way to control postoperative pain is by using narcotics with patient controlled intravenous analgesia (PCIA) method. Some investigators try to use many drugs in combination with narcotics in order to come over the side effects and tolerance to them in special groups of patients. We tried to compare different doses of Ketamine in combination with Morphine and Midazolam as PCIA for control of postoperative pain in patients with history of opioid addiction.

**Materials and Methods:** In a double blind clinical trial, 120 patients undergoing lower limb orthopedic surgery with history of opioid consumption, were randomized to receive PCIA of Morphine 20 mg + Midazolam 10mg± Ketamine 50 or 100 mg daily, for 48h after surgery. Pain scores as VAS and sedative level as Ramsay scale and other possible side effects such as nausea and vomiting, and any rescue doses of analgesics were evaluated at 2, 6,24,36,48 hours after initiation of PCIA.

**Findings:** Considering pain acuity, groups with PCIA containing Ketamine in addition to Morphine and Midazolam, showed significant decrease in pain score. However, there was no difference in sedation score between the groups. There was a significant decrease in the number of rescue doses of analgesics in groups with PCIA containing Ketamine compared with the other group. There was no difference in any evaluation between the groups with PCIA containing 50 mg or 100mg Ketamine.

**Conclusions:** A better control of pain was achieved in opioid addict patients with the addition of Ketamin either 50 or 100 mg to PCIA pump compared to the control group with PCIA containing Midazolam and Morphine.

**Keywords:** Post operative pain, opioid addiction, Ketamine, PCIA

► Please cite this paper as:

[Effect of adding Ketamin to the combination of Morphine and Midazolam in opioid tolerant patients on post operative pain(Persian)]. JAP 2015;5(4):50-58.

**Corresponding Author:** Alireza Abdollahzade Baghaei, Assistant professor of Anesthesiology, Shahid Mohammadi Hospital, Hormozghan University of Medical Science, BandarAbbas

**Email:** bagha\_ar@yahoo.com