

تاثیر افزودن کتامین به پتیدین بر شدت درد پس از اعمال جراحی بزرگ شکمی

افسانه نوروزی^۱، هوشنگ طالبی^{۲*}، شاهین فاتح^۲، علی محمدزاده^۱، زهره احمدی^۴، اکرم سوارآبادی^۴، افسانه محبی^۴

۱- استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اراک (*مؤلف مسئول)

۳- استادیار گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۴- دانشجوی سابق علوم پزشکی اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۲/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۱۱/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: تجویز داروهای مسکن با مقادیر بالا برای کاهش درد بعد از عمل در جراحی‌های بزرگ شکمی با عوارض جانبی همراه است. بنابراین معرفی داروهای کمکی که قادر باشند مقدار مورد نیاز مواد مخدر را کاهش دهند از نظر بالینی اهمیت بسیاری دارد. هدف از انجام این مطالعه تعیین تاثیر افزودن کتامین به پتیدین در میزان شدت درد پس از عمل در بیمارانی است که تحت اعمال جراحی بزرگ شکمی قرار می‌گیرند.

مواد و روش: در این مطالعه، ۱۰۰ بیمار با میانگین سنی ۱۵-۶۰ سال که کاندید جراحی‌های انتخابی و بزرگ شکم بودند به دو گروه پتیدین همراه با کتامین (۵ میلی‌گرم پتیدین و ۰.۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین) یا پتیدین و دارونما (۱۰ میلی‌گرم پتیدین و نرمال سالین) با توجه به داروهای تجویز شده در واحد مراقبت‌های پس از عمل قرار گرفتند. شدت درد (تعیین شده به کمک مقیاس آنالوگ بینایی)، مقدار تجویز شده پتیدین و عوارض جانبی تا ۲۴ ساعت پس از عمل ثبت شد.

یافته‌ها: در مورد درد پس از عمل، میانگین نمرات در گروه کتامین و پتیدین، در همه زمان‌ها، به جز دقیقه صفر، ۲ ساعت، ۶ ساعت، و ۱۶ ساعت بعد به میزان معنی‌داری پایین‌تر بود. تهوع نیز به میزان معنی‌داری در میان گروه پتیدین و دارونما در زمان‌های صفر، ۱۵، ۳۰، و ۴۵ دقیقه پایین‌تر بود ($P < 0.05$). مقایسه دو گروه از نظر مقدار پتیدین تجویز شده در زمان‌های صفر، ۹ ساعت، ۱۲ ساعت، ۱۶ ساعت، ۲۰ ساعت، و ۲۴ ساعت اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ($P > 0.05$) در حالی که، متوسط مقدار پتیدین تجویز شده به عنوان rescue analgesic در گروه پتیدین و کتامین در مقایسه با پتیدین و دارونما به میزان معنی‌داری پایین‌تر بود (112 ± 31.5 میلی‌گرم در مقابل 133.5 ± 24.5 میلی‌گرم، $P < 0.001$).

پیشنهادات: نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز همزمان کتامین و پتیدین پس از عمل موجب کاهش درد بعد از عمل و کاهش مصرف مواد مخدر می‌شود. با این حال، ممکن است این روش موجب افزایش فراوانی تهوع بعد از عمل در طول یک ساعت اول پس از عمل گردد.

واژگان کلیدی: کتامین، پتیدین، درد بعد از عمل، تهوع

مقدمه

جراحی‌های بزرگ شکمی^۱ با درد شدید بعد از عمل همراه هستند که تجویز مقادیر بالای داروهای مسکن برای رهایی از درد را ایجاب می‌نماید.^(۱) اگر چه مواد مخدر به طور گسترده‌ای برای این منظور استفاده می‌شوند، اما تجویز آنها با عوارض جانبی مانند تهوع و استفراغ، ایجاد تحمل^۲، خارش، احتباس ادراری، تضعیف تنفس و افسردگی همراه است.^(۲،۳) بنابراین معرفی داروهای کمکی که قادر باشند مقدار مورد نیاز مواد مخدر را کاهش دهند از نظر بالینی اهمیت بسیاری دارد.^(۴)

از سوی دیگر، نشان داده شده است که کتامین خواص ضد درد قوی داد و به تنهایی یا به عنوان یک داروی کمکی، می‌تواند موجب کاهش درد بعد از عمل گردد.^(۴) با این حال، مانند مواد مخدر، کتامین ممکن است با برخی عوارض جانبی از قبیل آرام‌بخشی^۳، خارش، واکنش‌های روانی و یا عوارض جانبی دیگر همراه باشد.^(۵) این اثرات جانبی وابسته به مقدار دارو هستند و کاهش دادن مقدار کتامین موجب کاهش این اثرات جانبی خواهد شد.^(۵) اگر چه شواهد متعددی در مورد اضافه کردن کتامین به مورفین در کاهش درد پس از عمل وجود دارد،^(۵-۷) اما بر اساس جستجوی ما، هیچ مطالعه به منظور مقایسه اثر ترکیب کتامین با مقدار کم و پتیدین برای کاهش درد پس از عمل وجود ندارد. تاثیر تجویز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم^(۴) و ۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم^(۸) کتامین در مقایسه با پتیدین در کاهش درد پس از عمل گزارش شده است. در نتیجه، در پژوهش حاضر، هدف مطالعه اثر ترکیبی از پتیدین و کتامین با مقدار پایین بر شدت درد پس از عمل می‌باشد.

روش کار

این مطالعه در بیمارستان ولیعصر دانشگاه علوم پزشکی اراک، از مهر ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۳ صورت گرفته است. پس از تایید طرح توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه و همچنین گرفتن رضایت‌نامه کتبی از هر بیمار، پیش از ورود به مطالعه، ۱۰۰

بیمار ۶۰-۱۵ ساله که کاندید جراحی انتخابی و بزرگ شکمی بود وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل امتناع بیمار برای شرکت در مطالعه، ابتلاء به درد مزمن، مصرف مزمن مواد مخدر، استفاده از مواد مخدر پیش از عمل یا سوء استفاده از الکل و منع تجویز کتامین و پتیدین برای بیماران بود. به این ترتیب، بیماران با سابقه بیماری‌های قلبی عروقی، آلرژی به مواد مورد مطالعه، فشار خون بالا، فئوکروموسیتوم، اختلالات روانی، بیماران با سابقه از دست دادن هوشیاری، تشنج یا بیماری‌های کلیوی از مطالعه خارج شدند. علاوه بر این، بیماران چاق (شاخص توده بدن بیشتر از ۳۰ کیلوگرم/مترمربع)، و بیمارانی که تحت اعمال جراحی اورژانس قرار می‌گرفتند نیز از مطالعه خارج شدند. با استفاده از جدول اعداد تصادفی، بیمار با این ویژگی‌ها به دو گروه "پتیدین و کتامین" و "پتیدین و دارونما" تقسیم شدند.

به محض ورود به اتاق عمل، برای بیماران تزریق وریدی آغاز می‌شد و به همه آنها پیش دارو^۴ معادل ۲/۵ میکروگرم/کیلوگرم فنتانیل و ۰/۰۳ میلی‌گرم/کیلوگرم میدازولام وریدی قبل از القای بیهوشی تجویز می‌شد. پس از ۳ دقیقه تنفس با اکسیژن ۱۰۰ درصد، بیهوشی عمومی با تیوپنتال سدیم ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و تا ناپدید شدن رفلکس مزگانگی^۵، تحت پایش استاندارد القا شد. به منظور تسهیل لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری داخل تراشه، از تزریق وریدی ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتراکوریوم استفاده شد. سه دقیقه بعد، با استفاده از لارنگوسکوپ و تیغه مکینتاش اندازه تیغه ۳، لارنگوسکوپی صورت گرفت و لوله‌گذاری داخل تراشه با استفاده از لوله (شماره ۸-۷.۵) توسط یک متخصص بیهوشی انجام شد. پس از آن، بیهوشی با ۱-۱.۵ مک از هالوتان در مخلوط ۵۰ درصد از نایتروس اکساید و اکسیژن ادامه یافت. آتراکوریوم ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم برای نگهداری از بلوک عصبی-عضلانی مورد استفاده قرار گرفت. فنتانیل ۳ میکروگرم/کیلوگرم قبل از برش پوست، با مقادیر اضافی در صورت لزوم تجویز شد. بیماران تحت

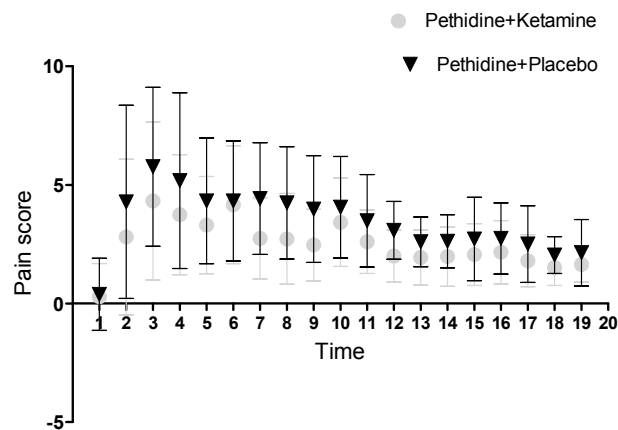
^۴ premedication

^۵ ciliary reflex

^۱ Major abdominal surgeries

^۲ tolerance

^۳ sedation



نمودار شماره ۱: شدت درد پس از عمل در گروه در زمانهای متفاوت.

۱: دقیقه صفر، ۲: دقیقه ۱۵، ۳: دقیقه ۳۰، ۴: دقیقه ۴۵، ۵: ساعت ۱، ۶: ساعت ۲، ۷: ساعت ۳، ۸: ساعت ۴، ۹: ساعت ۵، ۱۰: ساعت ۶، ۱۱: ساعت ۷، ۱۲: ساعت ۸، ۱۳: ساعت ۹، ۱۴: ساعت ۱۰، ۱۵: ساعت ۱۱، ۱۶: ساعت ۱۲، ۱۷: ساعت ۱۶، ۱۸: ساعت ۲۰، ۱۹: ساعت ۲۴

است) هر ۱۵ دقیقه در طول ساعت اول بعد از عمل و پس آن را هر ساعت یکبار در طول ۱۲ ساعت اول و هر ۴ ساعت در فاصله ۲۴-۱۲ ساعت بعدی اندازه-گیری شد. علاوه بر این، عوارض (از جمله تهوع، استفراغ، سبکی سر^۸، توهم^۹) و مقدار کلی و دفعات تزریق مسکن برای هر بیمار توسط یک محقق مستقل که از گروه بیماران اطلاعی نداشت ارزیابی شد.

حجم نمونه بر مبنای تعداد بیماران مورد نیاز برای نشان دادن حداقل ۱۶/۵ میلی گرم (نزدیک به ۱۰ درصد) تفاوت بین نیاز به میانگین پتیدین به منظور rescue analgesic در طول ۲۴ ساعت اول پس از عمل برآورد شد. به این منظور، برای نشان دادن یک اختلاف آماری معنی دار بین دو بازو (با α معادل ۰/۰۵ و قدرت ۸۰ درصد) ۴۸ بیمار در هر بازو (۹۶ بیمار در کل) محاسبه شد.

تمامی تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (ویرایش ۱۳) انجام شد. همه داده‌های کمی به صورت انحراف معیار \pm میانگین نشان داده شدند. از آزمون کای دو^{۱۰} برای مقایسه داده‌های کیفی استفاده شد و از آزمون تی برای مستقل^{۱۱} برای تجزیه و تحلیل داده‌های کمی استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

تهویه مکانیکی با حجم جاری ۱۵-۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم و تعداد تنفس ۱۲ در دقیقه قرار گرفتند. در پایان عمل جراحی، بعد از برگرداندن باقیمانده اثرات داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی نئوستگمین (۰/۰۴ میلی گرم/کیلوگرم) و آتروپین (۰/۱۵ میلی گرم/کیلوگرم)، بیماران به واحد مراقبت‌های پس از بیهوشی^۶ و بعد به بخش منتقل شدند.

تزریق داروهای مطالعه در واحد مراقبت‌های پس از بیهوشی به صورت وریدی و بلافاصله پس از بیداری بیمار صورت گرفت. رژیم‌های تجویز شده شامل ۵ میلی گرم پتیدین و ۰/۲۵ کتامین میلی-گرم/کیلوگرم بود. در گروه "پتیدین و کتامین" و پتیدین (۱۰ میلی گرم) و نرمال سالین در گروه "پتیدین و دارونما" بود. داروهای مطالعه در سرنگ‌های مشابه با ظاهر مشابه که فقط ناظر طرح از محتویات آن‌ها آگاه بود قرار داشتند. پس از انتقال بیمار به بخش جراحی، پس از هر درخواست بیمار برای ضد درد، یک مقدار اضافی شامل ۲۵ میلی گرم پتیدین داخل عضلانی به بیمار تزریق شد. از پرسش‌نامه برای جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک استفاده شد. شدت درد به روش مقیاس آنالوگ بینایی^۷ به کمک یک خط کش ۱۰ سانتی متری (از صفر، به معنی بدون احساس درد و ۱۰ به عنوان شدیدترین دردی که بیمار تا به حال تجربه کرده

⁸ Light headedness

⁹ hallucination

¹⁰ Chi square test

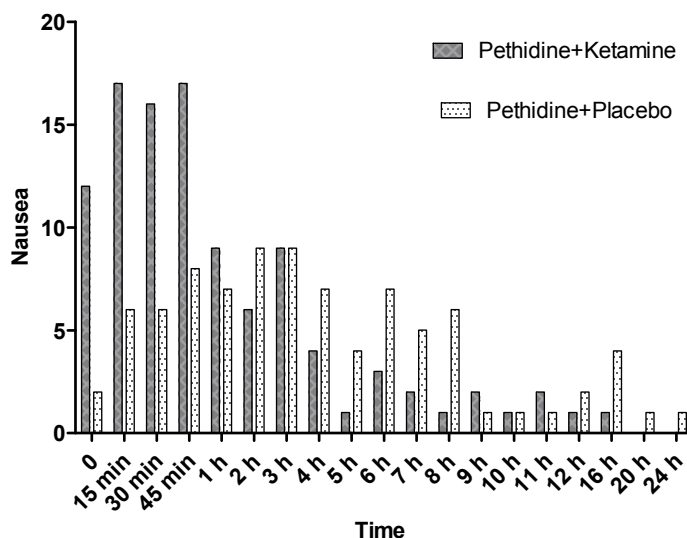
¹¹ Independent samples t-test

⁶ post anesthesia care unit (PACU)

⁷ Visual Analogue Scale (VAS)

جدول ۱: مقایسه سن و جنس بین دو گروه

P value	پتیدین و دارونما	پتیدین و کتامین	
۰/۱۶	۳۹/۳±۱۴/۷۶	۴۳/۱۸±۱۳/۳۴	سن (سال)
۰/۹۹	۱۸ (٪۳۶)	۱۸ (٪۳۶)	جنس (مرد)



نمودار شماره ۲: فراوانی تهوع در گروه در زمان‌های متفاوت پس از عمل.

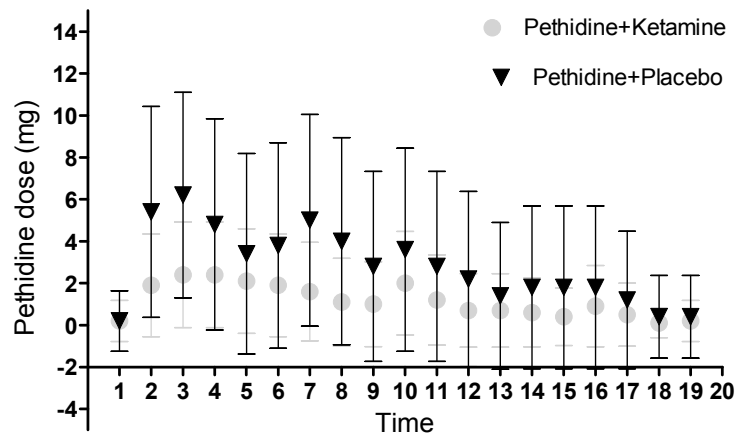
۱۳۳/۵±۲۴/۵ میلی گرم در مقابل ۱۱۲±۳۱/۵ میلی گرم، (P< ۰/۰۰۱).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین شدت درد در گروه پتیدین و کتامین در اکثر اندازه‌گیری‌های بعد از عمل، به غیر از زمان شروع مطالعه (در ۲ ساعت، ۶ ساعت بعد) و ۱۶ ساعت پس از عمل جراحی، به میزان معنی‌داری کمتر بودند. این یافته‌ها در تطابق با اکثر مطالعات قبلی که نشان دادند کتامین با مقدار پایین ضد درد قوی محسوب می‌شود قرار دارد. (۹-۱۴). در یک مطالعه مشابه، جوری و همکارانش^(۱) در مقایسه اثر ترکیبی از "مرفین و کتامین" و "مرفین به تنهایی" بر شدت درد پس از عمل دریافتند که اثرات ترکیب "مرفین و کتامین" نسبت به "مرفین به تنهایی" بهتر است. با این حال، در مطالعه‌ای که ادوارد و همکارانش^(۱۵) صورت گرفت موفق به نشان دادن اثرات مفید افزودن کتامین به مرفین در تزریق مداوم آنها برای ایجاد بی‌دردی پس از عمل جراحی شکمی در بیماران مسن نشدند.

یافته‌ها

در هر گروه ۵۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. تفاوت معنی‌داری از نظر سن و جنس بیماران در دو گروه مشاهده نشد. (جدول ۱) لاپاراتومی شایع‌ترین عمل (۴۸ درصد) بود و پس از آن هیستریکتومی (۲۱ درصد)، کوله‌سیستکتومی (۲۱ درصد) و برداشتن طحال (۱۰ درصد) قرار داشتند. در مورد درد پس از عمل، میانگین نمرات در گروه کتامین و پتیدین، در همه زمان‌ها، به جز دقیقه صفر، ۲ ساعت، ۶ ساعت، و ۱۶ ساعت بعد به میزان معنی‌داری پایین‌تر بود. (نمودار شماره ۱) تهوع نیز به میزان معنی‌داری در میان گروه پتیدین و دارونما در زمان‌های صفر، ۱۵، ۳۰، و ۴۵ دقیقه پائین‌تر بود (P< ۰/۰۵). (نمودار شماره ۲) مقایسه دو گروه از نظر مقدار پتیدین تجویز شده در زمان‌های صفر، ساعت ۹، ساعت ۱۲، ساعت ۱۶، ساعت ۲۰، و ساعت ۲۴ اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (P> ۰/۰۵) (نمودار شماره ۳) در حالیکه، متوسط مقدار پتیدین تجویز شده به عنوان rescue analgesic در گروه پتیدین و کتامین در مقایسه با پتیدین و دارونما به میزان معنی‌داری پائین‌تر بود



نمودار شماره ۳: مقایسه دوز پتیدین تجویز شده در دوران پس از عمل به عنوان rescue analgesic بین دو گروه در زمانهای متفاوت. ۱: دقیقه صفر، ۲: دقیقه ۱۵، ۳: دقیقه ۳۰، ۴: دقیقه ۴۵، ۵: ساعت ۱، ۶: ساعت ۲، ۷: ساعت ۳، ۸: ساعت ۴، ۹: ساعت ۵، ۱۰: ساعت ۶، ۱۱: ساعت ۷، ۱۲: ساعت ۸، ۱۳: ساعت ۹، ۱۴: ساعت ۱۰، ۱۵: ساعت ۱۱، ۱۶: ساعت ۱۲، ۱۷: ساعت ۱۶، ۱۸: ساعت ۲۰، ۱۹: ساعت ۲۴

میلی گرم/کیلوگرم) استفاده کردیم. یکی از مزایای استفاده ترکیبی از کتامین با مواد مخدر کاهش مقدار کتامین و مواد مخدر می باشد که مانع از بروز عوارض جانبی مرتبط با مقدار دارو در این داروها می شود.^(۲،۳،۵،۱۸)

مهم ترین عارضه جانبی کتامین اختلال شناختی (cognitive impairment) است.^(۵،۱۷) در مطالعه حاضر، اگر چه ما متوجه هیچ موردی از اختلال شناختی در بیماران تحت درمان با کتامین نشدیم، اما تهوع در اغلب موارد در میان بیماران گروه کتامین مشاهده شد. این یافته در مقایسه با گزارش های قبلی تفاوت دارد. در مطالعات قبلی نشان داده شده که حالت تهوع و استفراغ در گروه "کتامین و مواد مخدر" نسبت به گروه "مواد مخدر به تنهایی" فراوانی کمتری دارد.^(۱۰،۱۶،۱۹) با این حال، نشان داده شده که تجویز کتامین در افراد سالم با افزایش بروز تهوع و استفراغ همراه است. ما هیچ عارضه دیگری در میان افراد مورد مطالعه مشاهده نکردیم.

در نهایت اینکه مطالعه ما نشان داد که تجویز کتامین و پتیدین موجب کاهش درد بعد از عمل و کاهش مصرف مواد مخدر در این دوران خواهد شد. با این حال، ممکن است این روش موجب افزایش فراوانی تهوع بعد از عمل در طول یک ساعت اول پس از عمل گردد.

دو مکانیسم برای تسکین درد توسط کتامین پیشنهاد شده است. اول آنکه کتامین موجب مهار تحریک مسیره های نوسی سپتو می شود.^(۵) علاوه بر این، کتامین مانع از فعال شدن سیستم پرونوسپتو توسط مصرف مواد مخدر و تحمل به مواد مخدر می شود.^(۵)

نقش کتامین به عنوان یک عامل کاهش دهنده نیاز به مواد مخدر در دوران بعد از عمل در برخی مطالعات دیگر نیز تایید شده است.^(۶،۱۶،۱۷) در مطالعه ای آدیانس و همکارانش^(۱۶) اثر افزودن کتامین به مورفین داخل وریدی را در پمپ کنترل درد PCA پس از عمل جراحی لاپاراتومی بررسی نمودند. اگر چه آنها تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر درد بعد از عمل نشان ندادند، اما مصرف مورفین در گروه کتامین به طور معنی داری کمتر بود. همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پس از ۱۲ ساعت، اختلاف معنی داری در مصرف پتیدین بین دو گروه مشاهده نمی شود.

در مطالعه از سه مقدار متفاوت کتامین استفاده شده است: مقدار بیهوشی (۳-۱ میلی گرم/کیلوگرم)، مقدار ضد درد (۵۰۰-۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم) و مقادیر بسیار کم کتامین که به تنهایی اثر واضح ضد درد ندارند، اما در ترکیب با مواد مخدر اثرات کاهنده مقدار مواد مخدر مورد نیاز را نشان می دهند.^(۶،۱۷)

ما در این مطالعه از مقدار ضد درد کتامین (۰/۲۵)

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه دکترای عمومی دکتر زهره احمدی، دکتر اکرم سوارآبادی و دکتر عاطفه محبی

پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک به تصویب رسیده و در گروه بیهوشی اجراء شده است.

منابع

- 1- Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2001 Jul;93(1):116-20.
- 2- Baig MK, Zmora O, Derdemezi J, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Use of the ON-Q pain management system is associated with decreased postoperative analgesic requirement: double blind randomized placebo pilot study. *J Am Coll Surg.* 2006 Feb;202(2):297-305.
- 3- Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg.* 2003 Mar;96(3):789-95.
- 4- Dich-Nielsen JO, Svendsen LB, Berthelsen P. Intramuscular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992 Aug;36(6):583-7.
- 5- Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology.* 2005 Jan 102(1):211-20.
- 6- Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain.* 1999 Aug;82(2):111-25.
- 7- Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004 Aug;99(2):482-95.
- 8- Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain.* 1989 Jan;36(1):37-41.
- 9- 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 Sep;97(3):843-7.
- 10- Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 1996 Mar;43(3):212-5.
- 11- Zempsky WT, Loiselle KA, Corsi JM, Hagstrom JN. Use of low-dose ketamine infusion for pediatric patients with sickle cell disease-related pain: a case series. *Clin J Pain.* 2010 Feb;26(2):163-7.
- 12- Tang YY, Lin XM, Huang W, Jiang XQ. Addition of low-dose ketamine to propofol-fentanyl sedation for gynecologic diagnostic laparoscopy: randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 May-Jun;17(3):325-30.
- 13- Lester L, Braude DA, Niles C, Crandall CS. Low-dose ketamine for analgesia in the ED: a retrospective case series. *Am J Emerg Med.* 2010 Sep;28(7):820-7.
- 14- Rakic AM, Golembiewski J. Low-dose ketamine infusion for postoperative pain management. *J Perianesth Nurs.* 2009 Aug;24(4):254-7.
- 15- Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia.* 1993 Feb;48(2):124-7.
- 16- Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth.* 1999 Sep;83(3):393-6.
- 17- Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg.* 1999 Jul;89(1):98-103.
- 18- Michelet P, Guervilly C, Helaine A, Avaro JP, Blayac D, Gaillat F, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth.* 2007 Sep;99(3):396-403.
- 19- Aveline C, Hetet HL, Vautier P, Gautier JF, Bonnet F. Perioperative ketamine and morphine for postoperative pain control after lumbar disk surgery. *Eur J Pain.* 2006 Oct;10(7):653-8.
- 20- Krystal JH, Karper LP, Bennett A, D'Souza DC, Abi-Dargham A, Morrissey K, et al. Interactive effects of subanesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 1998 Feb;135(3):213-29.
- 21- Sethna NF, Liu M, Gracely R, Bennett GJ, Max MB. Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. *Anesth Analg.* 1998 Jun;86(6):1250-6.

بدست آمده است که توسط کمیته اخلاق در

Effect of adding ketamine to pethidine on postoperative pain in major abdominal operations

**Afsaneh Nourozi¹, Houshang Talebi^{2*}, Shahin Fateh³, Ali Mohammadzadeh¹,
Zohreh Ahmadi⁴, Akram Savarabadi⁴, Atefeh Mohebbi⁴,**

1. Assistant professor of anesthesiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Assistant professor of anesthesiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. (*corresponding author)
3. Assistant professor of surgery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
4. Former student of medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Abstract

Background and aim: Prescribing high doses of analgesics for pain relief after major abdominal surgeries are accompany with side effects. Thus, introducing adjunct drugs to be able to reduce the required dose of opioids would have great clinical relevance. The aim of this study was to determine the effect of adding ketamine to pethidine in reducing post-operative pain in patients undergoing major abdominal operations.

Methods: In this study, 100 patients aged 15-60 years who were candidate for elective major abdominal surgery allocated into two groups of pethidine + ketamine group (5 mg pethidine and 0.25 mg/kg ketamine) or pethidine and placebo group (10 mg pethidine and NS) according to the regimen prescribed in postanesthesia care unit. Severity of pain (using visual analogue scale), prescribed dose of pethidine, and side effects were recorded until 24 hours after operation.

Results: regarding post-operative pain, pethidine + ketamine group showed significant lower scores in all the times except 0 min, 2 h, 6 h, and 16 h. Nausea was significantly less frequent amongst pethidine + placebo group at times of 0, 15, 30, and 45 min ($P < 0.05$). Comparison of two groups did not show significant differences in prescribed pethidine dose in 0, 9 h, 12 h, 16 h, 20 h, and 24 h ($P > 0.05$). Yet, the mean dose of administered pethidine as rescue analgesic was significant lower in pethidine + ketamine group compared to pethidine + placebo group (112 ± 31.5 mg vs. 133.5 ± 24.5 mg, $P < 0.001$).

Conclusions: This study showed that co-administration of ketamine and pethidine will improve postoperative pain and reduce narcotic consumption. It may, however, increase rate of postoperative nausea in the first hour after operation.

Keywords: ketamine, pethidine, postoperative pain, nausea.

*Corresponding author address: Dr Hoshang Talebi, Department of Anesthesiology, Arak University of Medical Sciences, dr_taleby1000@yahoo.com

مقدمه

جراحی‌های بزرگ شکمی^۱ با درد شدید بعد از عمل همراه هستند که تجویز مقادیر بالای داروهای مسکن برای رهایی از درد را ایجاب می‌نماید.^(۱) اگر چه مواد مخدر به طور گسترده‌ای برای این منظور استفاده می‌شوند، اما تجویز آنها با عوارض جانبی مانند تهوع و استفراغ، ایجاد تحمل^۲، خارش، احتباس ادراری، تضعیف تنفس و افسردگی همراه است.^(۲،۳) بنابراین معرفی داروهای کمکی که قادر باشند مقدار مورد نیاز مواد مخدر را کاهش دهند از نظر بالینی اهمیت بسیاری دارد.^(۴)

از سوی دیگر، نشان داده شده است که کتامین خواص ضد درد قوی داد و به تنهایی یا به عنوان یک داروی کمکی، می‌تواند موجب کاهش درد بعد از عمل گردد.^(۴) با این حال، مانند مواد مخدر، کتامین ممکن است با برخی عوارض جانبی از قبیل آرام‌بخشی^۳، خارش، واکنش‌های روانی و یا عوارض جانبی دیگر همراه باشد.^(۵) این اثرات جانبی وابسته به مقدار دارو هستند و کاهش دادن مقدار کتامین موجب کاهش این اثرات جانبی خواهد شد.^(۵) اگر چه شواهد متعددی در مورد اضافه کردن کتامین به مورفین در کاهش درد پس از عمل وجود دارد،^(۵-۷) اما بر اساس جستجوی ما، هیچ مطالعه به منظور مقایسه اثر ترکیب کتامین با مقدار کم و پتیدین برای کاهش درد پس از عمل وجود ندارد. تاثیر تجویز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم^(۴) و ۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم^(۸) کتامین در مقایسه با پتیدین در کاهش درد پس از عمل گزارش شده است. در نتیجه، در پژوهش حاضر، هدف مطالعه اثر ترکیبی از پتیدین و کتامین با مقدار پایین بر شدت درد پس از عمل می‌باشد.

روش کار

این مطالعه در بیمارستان ولیعصر دانشگاه علوم پزشکی اراک، از مهر ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۳ صورت گرفته است. پس از تایید طرح توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه و همچنین گرفتن رضایت‌نامه کتبی از هر بیمار، پیش از ورود به مطالعه، ۱۰۰

بیمار ۶۰-۱۵ ساله که کاندید جراحی انتخابی و بزرگ شکمی بود وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل امتناع بیمار برای شرکت در مطالعه، ابتلاء به درد مزمن، مصرف مزمن مواد مخدر، استفاده از مواد مخدر پیش از عمل یا سوء استفاده از الکل و منع تجویز کتامین و پتیدین برای بیماران بود. به این ترتیب، بیماران با سابقه بیماری‌های قلبی عروقی، آلرژی به مواد مورد مطالعه، فشار خون بالا، فئوکروموسیتوم، اختلالات روانی، بیماران با سابقه از دست دادن هوشیاری، تشنج یا بیماری‌های کلیوی از مطالعه خارج شدند. علاوه بر این، بیماران چاق (شاخص توده بدن بیشتر از ۳۰ کیلوگرم/مترمربع)، و بیمارانی که تحت اعمال جراحی اورژانس قرار می‌گرفتند نیز از مطالعه خارج شدند. با استفاده از جدول اعداد تصادفی، بیمار با این ویژگی‌ها به دو گروه "پتیدین و کتامین" و "پتیدین و دارونما" تقسیم شدند.

به محض ورود به اتاق عمل، برای بیماران تزریق وریدی آغاز می‌شد و به همه آن‌ها پیش دارو^۴ معادل ۲/۵ میکروگرم/کیلوگرم فنتانیل و ۰/۰۳ میلی‌گرم/کیلوگرم میدازولام وریدی قبل از القای بیهوشی تجویز می‌شد. پس از ۳ دقیقه تنفس با اکسیژن ۱۰۰ درصد، بیهوشی عمومی با تیوپنتال سدیم ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و تا ناپدید شدن رفلکس مزگانگی^۵، تحت پایش استاندارد القا شد. به منظور تسهیل لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری داخل تراشه، از تزریق وریدی ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتراکوریوم استفاده شد. سه دقیقه بعد، با استفاده از لارنگوسکوپ و تیغه مکینتاش اندازه تیغه ۳، لارنگوسکوپی صورت گرفت و لوله‌گذاری داخل تراشه با استفاده از لوله (شماره ۸-۷.۵) توسط یک متخصص بیهوشی انجام شد. پس از آن، بیهوشی با ۱-۱.۵ مک از هالوتان در مخلوط ۵۰ درصد از نایتروس اکساید و اکسیژن ادامه یافت. آتراکوریوم ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم برای نگهداری از بلوک عصبی-عضلانی مورد استفاده قرار گرفت. فنتانیل ۳ میکروگرم/کیلوگرم قبل از برش پوست، با مقادیر اضافی در صورت لزوم تجویز شد. بیماران تحت

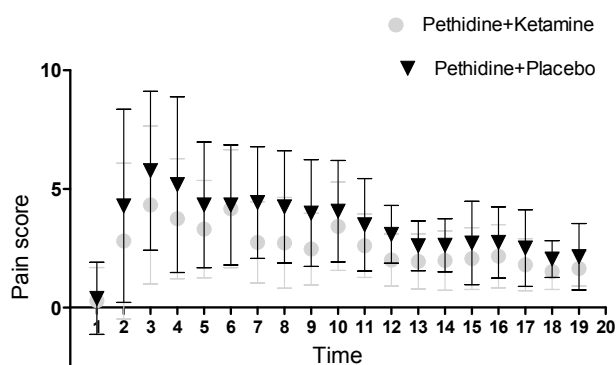
^۴ premedication

^۵ ciliary reflex

^۱ Major abdominal surgeries

^۲ tolerance

^۳ sedation



نمودار شماره ۱: شدت درد پس از عمل در گروه در زمانهای متفاوت.

۱: دقیقه صفر، ۲: دقیقه ۱۵، ۳: دقیقه ۳۰، ۴: دقیقه ۴۵، ۵: ساعت ۱، ۶: ساعت ۲، ۷: ساعت ۳، ۸: ساعت ۴، ۹: ساعت ۵، ۱۰: ساعت ۶، ۱۱: ساعت ۷، ۱۲: ساعت ۸، ۱۳: ساعت ۹، ۱۴: ساعت ۱۰، ۱۵: ساعت ۱۱، ۱۶: ساعت ۱۲، ۱۷: ساعت ۱۶، ۱۸: ساعت ۲۰، ۱۹: ساعت ۲۴

است) هر ۱۵ دقیقه در طول ساعت اول بعد از عمل و پس آن را هر ساعت یکبار در طول ۱۲ ساعت اول و هر ۴ ساعت در فاصله ۲۴-۱۲ ساعت بعدی اندازه-گیری شد. علاوه بر این، عوارض (از جمله تهوع، استفراغ، سبکی سر^۸، توهم^۹) و مقدار کلی و دفعات تزریق مسکن برای هر بیمار توسط یک محقق مستقل که از گروه بیماران اطلاعی نداشت ارزیابی شد.

حجم نمونه بر مبنای تعداد بیماران مورد نیاز برای نشان دادن حداقل ۱۶/۵ میلی گرم (نزدیک به ۱۰ درصد) تفاوت بین نیاز به میانگین پتیدین به منظور rescue analgesic در طول ۲۴ ساعت اول پس از عمل برآورد شد. به این منظور، برای نشان دادن یک اختلاف آماری معنی دار بین دو بازو (با α معادل ۰/۰۵ و قدرت ۸۰ درصد) ۴۸ بیمار در هر بازو (۹۶ بیمار در کل) محاسبه شد.

تمامی تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (ویرایش ۱۳) انجام شد. همه داده‌های کمی به صورت انحراف معیار \pm میانگین نشان داده شدند. از آزمون کای دو^{۱۰} برای مقایسه داده‌های کیفی استفاده شد و از آزمون تی برای مستقل^{۱۱} برای تجزیه و تحلیل داده‌های کمی استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

تهویه مکانیکی با حجم جاری ۱۵-۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم و تعداد تنفس ۱۲ در دقیقه قرار گرفتند. در پایان عمل جراحی، بعد از برگرداندن باقیمانده اثرات داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی نئوستگمین (۰/۰۴ میلی گرم/کیلوگرم) و آتروپین (۰/۱۵ میلی گرم/کیلوگرم)، بیماران به واحد مراقبت‌های پس از بیهوشی^۶ و بعد به بخش منتقل شدند.

تزریق داروهای مطالعه در واحد مراقبت‌های پس از بیهوشی به صورت وریدی و بلافاصله پس از بیداری بیمار صورت گرفت. رژیم‌های تجویز شده شامل ۵ میلی گرم پتیدین و ۰/۲۵ کتامین میلی-گرم/کیلوگرم بود. در گروه "پتیدین و کتامین" و پتیدین (۱۰ میلی گرم) و نرمال سالین در گروه "پتیدین و دارونما" بود. داروهای مطالعه در سرنگ‌های مشابه با ظاهر مشابه که فقط ناظر طرح از محتویات آن‌ها آگاه بود قرار داشتند. پس از انتقال بیمار به بخش جراحی، پس از هر درخواست بیمار برای ضد درد، یک مقدار اضافی شامل ۲۵ میلی گرم پتیدین داخل عضلانی به بیمار تزریق شد. از پرسش‌نامه برای جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک استفاده شد. شدت درد به روش مقیاس آنالوگ بینایی^۷ به کمک یک خط کش ۱۰ سانتی‌متری (از صفر، به معنی بدون احساس درد و ۱۰ به عنوان شدیدترین دردی که بیمار تا به حال تجربه کرده

⁸ Light headedness

⁹ hallucination

¹⁰ Chi square test

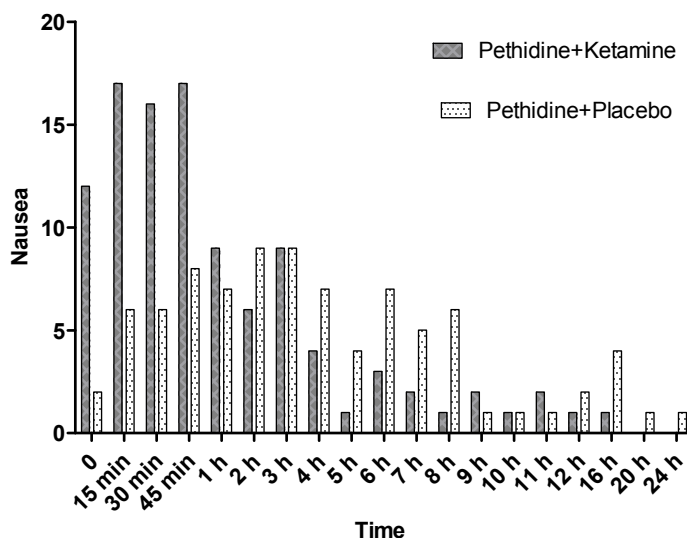
¹¹ Independent samples t-test

⁶ post anesthesia care unit (PACU)

⁷ Visual Analogue Scale (VAS)

جدول ۱: مقایسه سن و جنس بین دو گروه

P value	پتیدین و دارونما	پتیدین و کتامین	سن (سال)
۰/۱۶	۳۹/۳±۱۴/۷۶	۴۳/۱۸±۱۳/۳۴	
۰/۹۹	۱۸ (%۳۶)	۱۸ (%۳۶)	جنس (مرد)



نمودار شماره ۲: فراوانی تهوع در گروه در زمان‌های متفاوت پس از عمل.

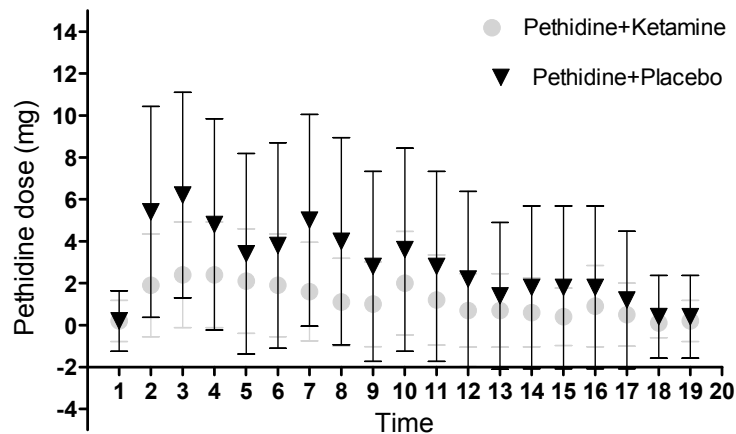
۱۳۳/۵±۲۴/۵ میلی گرم در مقابل ۱۱۲±۳۱/۵ میلی گرم، ($P < 0/001$).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین شدت درد در گروه پتیدین و کتامین در اکثر اندازه‌گیری‌های بعد از عمل، به غیر از زمان شروع مطالعه (در ۲ ساعت، ۶ ساعت بعد) و ۱۶ ساعت پس از عمل جراحی، به میزان معنی‌داری کمتر بودند. این یافته‌ها در تطابق با اکثر مطالعات قبلی که نشان دادند کتامین با مقدار پایین ضد درد قوی محسوب می‌شود قرار دارد. (۹-۱۴). در یک مطالعه مشابه، جوری و همکارانش^(۱) در مقایسه اثر ترکیبی از "مرفین و کتامین" و "مرفین به تنهایی" بر شدت درد پس از عمل دریافتند که اثرات ترکیب "مرفین و کتامین" نسبت به "مرفین به تنهایی" بهتر است. با این حال، در مطالعه‌ای که ادوارد و همکارانش^(۱۵) صورت گرفت موفق به نشان دادن اثرات مفید افزودن کتامین به مرفین در تزریق مداوم آنها برای ایجاد بی‌دردی پس از عمل جراحی شکمی در بیماران مسن نشدند.

یافته‌ها

در هر گروه ۵۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. تفاوت معنی‌داری از نظر سن و جنس بیماران در دو گروه مشاهده نشد. (جدول ۱) لاپاراتومی شایع‌ترین عمل (۴۸ درصد) بود و پس از آن هیستریکتومی (۲۱ درصد)، کوله‌سیستکتومی (۲۱ درصد) و برداشتن طحال (۱۰ درصد) قرار داشتند. در مورد درد پس از عمل، میانگین نمرات در گروه کتامین و پتیدین، در همه زمان‌ها، به جز دقیقه صفر، ۲ ساعت، ۶ ساعت، و ۱۶ ساعت بعد به میزان معنی‌داری پایین‌تر بود. (نمودار شماره ۱) تهوع نیز به میزان معنی‌داری در میان گروه پتیدین و دارونما در زمان‌های صفر، ۱۵، ۳۰، و ۴۵ دقیقه پایین‌تر بود ($P < 0/05$). (نمودار شماره ۲) مقایسه دو گروه از نظر مقدار پتیدین تجویز شده در زمان‌های صفر، ساعت ۹، ساعت ۱۲، ساعت ۱۶، ساعت ۲۰، و ساعت ۲۴ اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ($P > 0/05$) (نمودار شماره ۳) در حالیکه، متوسط مقدار پتیدین تجویز شده به عنوان rescue analgesic در گروه پتیدین و کتامین در مقایسه با پتیدین و دارونما به میزان معنی‌داری پایین‌تر بود



نمودار شماره ۳: مقایسه دوز پتیدین تجویز شده در دوران پس از عمل به عنوان rescue analgesic بین دو گروه در زمانهای متفاوت. ۱: دقیقه صفر، ۲: دقیقه ۱۵، ۳: دقیقه ۳۰، ۴: دقیقه ۴۵، ۵: ساعت ۱، ۶: ساعت ۲، ۷: ساعت ۳، ۸: ساعت ۴، ۹: ساعت ۵، ۱۰: ساعت ۶، ۱۱: ساعت ۷، ۱۲: ساعت ۸، ۱۳: ساعت ۹، ۱۴: ساعت ۱۰، ۱۵: ساعت ۱۱، ۱۶: ساعت ۱۲، ۱۷: ساعت ۱۶، ۱۸: ساعت ۲۰، ۱۹: ساعت ۲۴

میلی گرم/کیلوگرم) استفاده کردیم. یکی از مزایای استفاده ترکیبی از کتامین با مواد مخدر کاهش مقدار کتامین و مواد مخدر می باشد که مانع از بروز عوارض جانبی مرتبط با مقدار دارو در این داروها می شود.^(۲،۳،۵،۱۸)

مهم ترین عارضه جانبی کتامین اختلال شناختی (cognitive impairment) است.^(۵،۱۷) در مطالعه حاضر، اگر چه ما متوجه هیچ موردی از اختلال شناختی در بیماران تحت درمان با کتامین نشدیم، اما تهوع در اغلب موارد در میان بیماران گروه کتامین مشاهده شد. این یافته در مقایسه با گزارش های قبلی تفاوت دارد. در مطالعات قبلی نشان داده شده که حالت تهوع و استفراغ در گروه "کتامین و مواد مخدر" نسبت به گروه "مواد مخدر به تنهایی" فراوانی کمتری دارد.^(۱۰،۱۶،۱۹) با این حال، نشان داده شده که تجویز کتامین در افراد سالم با افزایش بروز تهوع و استفراغ همراه است. ما هیچ عارضه دیگری در میان افراد مورد مطالعه مشاهده نکردیم.

در نهایت اینکه مطالعه ما نشان داد که تجویز کتامین و پتیدین موجب کاهش درد بعد از عمل و کاهش مصرف مواد مخدر در این دوران خواهد شد. با این حال، ممکن است این روش موجب افزایش فراوانی تهوع بعد از عمل در طول یک ساعت اول پس از عمل گردد.

دو مکانیسم برای تسکین درد توسط کتامین پیشنهاد شده است. اول آنکه کتامین موجب مهار تحریک مسیره های نوسی سپتو می شود.^(۵) علاوه بر این، کتامین مانع از فعال شدن سیستم پرونوسپتو توسط مصرف مواد مخدر و تحمل به مواد مخدر می شود.^(۵)

نقش کتامین به عنوان یک عامل کاهش دهنده نیاز به مواد مخدر در دوران بعد از عمل در برخی مطالعات دیگر نیز تایید شده است.^(۶،۱۶،۱۷) در مطالعه ای آدیانس و همکارانش^(۱۶) اثر افزودن کتامین به مورفین داخل وریدی را در پمپ کنترل درد PCA پس از عمل جراحی لاپاراتومی بررسی نمودند. اگر چه آنها تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر درد بعد از عمل نشان ندادند، اما مصرف مورفین در گروه کتامین به طور معنی داری کمتر بود. همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پس از ۱۲ ساعت، اختلاف معنی داری در مصرف پتیدین بین دو گروه مشاهده نمی شود.

در مطالعه از سه مقدار متفاوت کتامین استفاده شده است: مقدار بیهوشی (۳-۱ میلی گرم/کیلوگرم)، مقدار ضد درد (۵۰۰-۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم) و مقادیر بسیار کم کتامین که به تنهایی اثر واضح ضد درد ندارند، اما در ترکیب با مواد مخدر اثرات کاهنده مقدار مواد مخدر مورد نیاز را نشان می دهند.^(۶،۱۷)

ما در این مطالعه از مقدار ضد درد کتامین (۰/۲۵)

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه دکترای عمومی دکتر زهره احمدی، دکتر اکرم سوارآبادی و دکتر عاطفه محبی

پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک به تصویب رسیده و در گروه بیهوشی اجراء شده است.

منابع

- 1- Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2001 Jul;93(1):116-20.
- 2- Baig MK, Zmora O, Derdemezi J, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Use of the ON-Q pain management system is associated with decreased postoperative analgesic requirement: double blind randomized placebo pilot study. *J Am Coll Surg*. 2006 Feb;202(2):297-305.
- 3- Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg*. 2003 Mar;96(3):789-95.
- 4- Dich-Nielsen JO, Svendsen LB, Berthelsen P. Intramuscular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992 Aug;36(6):583-7.
- 5- Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*. 2005 Jan 102(1):211-20.
- 6- Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999 Aug;82(2):111-25.
- 7- Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*. 2004 Aug;99(2):482-95.
- 8- Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain*. 1989 Jan;36(1):37-41.
- 9- 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 Sep;97(3):843-7.
- 10- Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 1996 Mar;43(3):212-5.
- 11- Zempsky WT, Loiselle KA, Corsi JM, Hagstrom JN. Use of low-dose ketamine infusion for pediatric patients with sickle cell disease-related pain: a case series. *Clin J Pain*. 2010 Feb;26(2):163-7.
- 12- Tang YY, Lin XM, Huang W, Jiang XQ. Addition of low-dose ketamine to propofol-fentanyl sedation for gynecologic diagnostic laparoscopy: randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 May-Jun;17(3):325-30.
- 13- Lester L, Braude DA, Niles C, Crandall CS. Low-dose ketamine for analgesia in the ED: a retrospective case series. *Am J Emerg Med*. 2010 Sep;28(7):820-7.
- 14- Rakic AM, Golembiewski J. Low-dose ketamine infusion for postoperative pain management. *J Perianesth Nurs*. 2009 Aug;24(4):254-7.
- 15- Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia*. 1993 Feb;48(2):124-7.
- 16- Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth*. 1999 Sep;83(3):393-6.
- 17- Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg*. 1999 Jul;89(1):98-103.
- 18- Michelet P, Guervilly C, Helaine A, Avaro JP, Blayac D, Gaillat F, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth*. 2007 Sep;99(3):396-403.
- 19- Aveline C, Hetet HL, Vautier P, Gautier JF, Bonnet F. Perioperative ketamine and morphine for postoperative pain control after lumbar disk surgery. *Eur J Pain*. 2006 Oct;10(7):653-8.
- 20- Krystal JH, Karper LP, Bennett A, D'Souza DC, Abi-Dargham A, Morrissey K, et al. Interactive effects of subanesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Feb;135(3):213-29.
- 21- Sethna NF, Liu M, Gracely R, Bennett GJ, Max MB. Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. *Anesth Analg*. 1998 Jun;86(6):1250-6.

بدست آمده است که توسط کمیته اخلاق در

Effect of adding ketamine to pethidine on postoperative pain in major abdominal operations

**Afsaneh Nourozi¹, Houshang Talebi^{2*}, Shahin Fateh³, Ali Mohammadzadeh¹,
Zohreh Ahmadi⁴, Akram Savarabadi⁴, Atefeh Mohebbi⁴,**

1. Assistant professor of anesthesiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Assistant professor of anesthesiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. (*corresponding author)
3. Assistant professor of surgery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
4. Former student of medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Abstract

Background and aim: Prescribing high doses of analgesics for pain relief after major abdominal surgeries are accompany with side effects. Thus, introducing adjunct drugs to be able to reduce the required dose of opioids would have great clinical relevance. The aim of this study was to determine the effect of adding ketamine to pethidine in reducing post-operative pain in patients undergoing major abdominal operations.

Methods: In this study, 100 patients aged 15-60 years who were candidate for elective major abdominal surgery allocated into two groups of pethidine + ketamine group (5 mg pethidine and 0.25 mg/kg ketamine) or pethidine and placebo group (10 mg pethidine and NS) according to the regimen prescribed in postanesthesia care unit. Severity of pain (using visual analogue scale), prescribed dose of pethidine, and side effects were recorded until 24 hours after operation.

Results: regarding post-operative pain, pethidine + ketamine group showed significant lower scores in all the times except 0 min, 2 h, 6 h, and 16 h. Nausea was significantly less frequent amongst pethidine + placebo group at times of 0, 15, 30, and 45 min ($P < 0.05$). Comparison of two groups did not show significant differences in prescribed pethidine dose in 0, 9 h, 12 h, 16 h, 20 h, and 24 h ($P > 0.05$). Yet, the mean dose of administered pethidine as rescue analgesic was significant lower in pethidine + ketamine group compared to pethidine + placebo group (112 ± 31.5 mg vs. 133.5 ± 24.5 mg, $P < 0.001$).

Conclusions: This study showed that co-administration of ketamine and pethidine will improve postoperative pain and reduce narcotic consumption. It may, however, increase rate of postoperative nausea in the first hour after operation.

Keywords: ketamine, pethidine, postoperative pain, nausea.

*Corresponding author address: Dr Hoshang Talebi, Department of Anesthesiology, Arak University of Medical Sciences, dr_taleby1000@yahoo.com