

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۳، شماره ۱، پاییز ۱۳۹۱

## بررسی اثرات افزودن کتامین به مورفین در پمپ تزریق وریدی کنترل‌شده توسط بیمار بعد از اعمال جراحی ارتوپدی

قدرت اخوان اکبری<sup>۱</sup>، علی محمدیان اردی<sup>۱\*</sup>، فرناد ایمانی<sup>۲</sup>

۱- استادیار بیهوشی، فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

۲- دانشیار بیهوشی و فلوشیپ اینترونشنال درد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بخش بیهوشی و درد

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۶/۲۵

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۱/۶/۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۵/۱۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** بی‌دردی وریدی کنترل‌شده توسط بیمار (PCIA) با مخدرها یک روش معمول برای تسکین درد پس از عمل می‌باشد. با توجه به عوارض مخدرها (تهوع، نارسایی تنفسی، تحمل و آرام بخشی) و لزوم کاهش میزان مصرفی آن‌ها و نیز بهبود کیفیت بی‌دردی، از داروهای کمکی میتوان استفاده کرد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات افزودن کتامین به مورفین در پمپ تزریق وریدی کنترل‌شده توسط بیمار بعد از اعمال جراحی ارتوپدی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** ۶۰ بیمار ۶۰-۲۰ ساله (ASA I – II) کاندیدای عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی و بدون سابقه بیماری‌هایی مثل اعتیاد و تشنج، بعد از توضیحات کافی و اخذ رضایت کتبی وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: در گروه اول (M): ۲۰ میلی‌گرم مورفین سولفات، گروه دوم (MK1): کتامین ۱۰۰ میلی‌گرم + ۲۰ میلی‌گرم مورفین سولفات، گروه سوم (MK2): کتامین ۲۰۰ میلی‌گرم + ۱۰۰ میلی‌گرم مورفین سولفات تجویز شد. نمره درد بیمار توسط مقیاس‌های VAS (۱۰-۰) و VRS (۵-۰)، نمره آرام‌بخشی توسط نمره بندی رامسی (۵-۰) و میزان تهوع و استفراغ توسط مقیاس N&V score (۴-۱) در ساعت‌های ۴، ۸، ۱۲، ۱۶، ۲۰، ۲۴، ۲۸، ۳۲، ۳۶، ۴۰، ۴۴، ۴۸ (تا ۲ روز) پس از اتصال پمپ سنجیده شده و در فرم‌هایی که بدین منظور تهیه گردیده بود، ثبت شد.

**یافته‌ها:** خصوصیات پایه‌ای و عوارض دارویی در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ). کنترل درد در گروه دوم و سوم (مورفین + کتامین) نسبت به گروه اول (فقط مورفین) بطور معنی‌داری بهبود ( $P < 0.05$ )، ولی در گروه دوم و سوم تفاوت معنی‌داری باهم نداشت ( $P > 0.05$ ). در گروه اول نیاز به مخدر اضافی نسبت به گروه دوم و سوم بطور معنی‌داری بیشتر بود ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** اضافه کردن کتامین به مورفین در پمپ وریدی کنترل‌شده توسط بیمار می‌تواند باعث کنترل بهتر درد و کاهش نیاز به مخدر اضافی گردد.

**واژه‌های کلیدی:** جراحی ارتوپدی، PCA، مورفین، کتامین

### مقدمه

در شاخ خلفی نخاع سبب بی‌دردی می‌شوند.<sup>(۱)</sup> با توجه به عوارض مخدرها (تهوع، دپرسیون تنفسی، تحمل و آرام‌بخشی)<sup>(۲)</sup> و لزوم کاهش میزان مصرفی آن‌ها و نیز بهبود کیفیت بی‌دردی، از داروهای Adjuvant می‌توان استفاده کرد.<sup>(۳)</sup> کتامین در مقادیر کمتر دارای خاصیت

بی‌دردی وریدی کنترل‌شده توسط بیمار (PCIA) با مخدرها یک روش معمول برای تسکین درد پس از عمل می‌باشد. داروهای مخدر با مهار آزاد شدن ماده p در نخاع و همچنین اثر مستقیم بر روی گیرنده‌های مخدر موجود

نویسنده مسئول: علی محمدیان اردی، اردبیل خ امام خمینی، مرکز آموزشی درمانی فاطمی، اتاق عمل

ایمیل: a.mohammadian@arums.ac.ir

نمره درد بیمار توسط مقیاس‌های VAS (۰-۱۰) و نمره آرام‌بخشی بیمار توسط نمره‌بندی رامسی (۰-۵) و میزان تهوع و استفراغ توسط مقیاس N&V score (۱-۴) در ساعتهای ۴۸-۳۶-۲۴-۱۲-۶ پس از اتصال پمپ سنجیده شده و در فرم‌هایی که بدین منظور تهیه گردیده بود، ثبت گردید.

در صورت وجود VAS بالاتر یا مساوی ۳ یا نمره آرام‌بخشی صفر، میزان دارو ۲۰٪ افزایش داده شده و ۲ میلی‌گرم مورفین به صورت یک‌جا تزریق می‌گردید. در صورت وجود VAS=0 و یا عوارض جانبی داروها (وجود تهوع یا استفراغ یا عوارض دیگری نمره آرام‌بخشی بالاتر از ۱)، مقدار دارو تا ۲۰٪ کاهش داده می‌شود. در صورت وجود تهوع یا استفراغ متوکلوپرامید (۱۰ میلی-گرم وریدی) تزریق گردید. پس از ۲ روز از شروع این دارو، مقدار داروها بسته به شرایط بالینی و میزان رضایت‌مندی بیمار به آهستگی کاهش و سپس قطع گردید.

تمامی اطلاعات زمینه‌ای (سن، جنس، روش بیهوشی، مدت و محل عمل جراحی) نمره درد VAS و نمره آرام-بخشی و تهوع و استفراغ و سایر عوارض در فرم‌های مربوطه ثبت گردید.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از برنامه نرم افزاری SPSS نسخه ۱۵ استفاده شد. داده‌ها بصورت میانگین و انحراف معیار (متغیرهای کمی) و درصد (متغیرهای کیفی) بیان گردید. برای تحلیل متغیرهای کمی از آزمون آنوای یکطرفه و در متغیرهای کیفی از مربع کا استفاده گردید. برای مقایسه بین گروه از تست‌های آماری ANOVA و post-Hoc با Tukey استفاده گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

در این طرح، ۶۰ بیمار که شرایط ورود به مطالعه را داشتند،

بی‌دردی بوده و در صورت تجویز همزمان بامخدرها می‌تواند اثر سینرژیستیک داشته باشد.<sup>(۴)</sup> میزان کم کتامین می‌تواند اثر آنتاگونیستی برگیرنده‌های NMDA با بلوک کانال‌های وابسته منیزیم ایجاد نماید.<sup>(۵)</sup> چندین مطالعه اثر کتامین را در بهبود آنالژزی ناشی از مخدر نشان داده است.<sup>(۶-۸)</sup> هدف از این مطالعه بررسی اثرات افزودن کتامین به مورفین در پمپ تزریق وریدی کنترل‌ه توسط بیمار بعد از اعمال جراحی ارتوپدی می‌باشد.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور انجام گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران ۲۰-۶۰ ساله ASA I-II کاندیدای عمل جراحی ارتوپدی و معیارهای خروج شامل منع مصرف داروها، اعتیاد، چاقی مفرط، سابقه تشنج، سابقه بیماری‌های عصبی و روانی، مصرف داروهای روانگردان، مصرف روزانه مخدرها (بیش از یک هفته)، عدم هماهنگی بیمار، دردمزن و عفونت‌های تنفسی فوقانی می‌باشد.

۶۰ بیمار ۲۰-۶۰ ساله ASA I-II کاندیدای عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی با رعایت معیارهای خروج بعد از توضیحات کافی و اخذ رضایت کتبی وارد مطالعه گردیدند. از روش بیهوشی نخاعی (مارکاین ۰/۵٪ ۲ میلی‌لیتر) در بیماران استفاده گردید. بیماران به روش تصادفی ساده به سه گروه تقسیم شدند:

در گروه اول (M): ۲۰ میلی‌گرم مورفین سولفات، گروه دوم (MK1): کتامین ۱۰۰ میلی‌گرم + ۲۰ میلی‌گرم مورفین سولفات و در گروه سوم (MK2): کتامین ۲۰۰ میلی‌گرم + ۱۰ میلی‌گرم مورفین سولفات تجویز شد.

پمپ اتوفیوزر با حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر (تزریق یک‌جای ۲ میلی‌گرم، انفوزیون ۵ میلی‌گرم در ساعت و فاصله محرومیت ۶۰ دقیقه) در ریکاوری به بیماران وصل گردید.

می‌تواند بعلت خاصیت بی‌دردی این دارو و تقویت اثر مخدری باشد که از طریق مکانیسم‌های کولینرژیک، مو و مونوآمینرژیک اعمال می‌گردد<sup>(۹)</sup>. از طرف دیگر کتامین با جلوگیری از ایجاد تحمل حاد به مخدر و هیپرالژزی مخدری، باعث کاهش میزان مرفین مصرفی گردیده است.<sup>(۱۰،۱۱)</sup> در واقع تحریک nociceptive می‌تواند باعث فعال شدن گیرنده‌های NMDA گردد که با میزان بالاتر مخدر تشدید شده و باعث بدتر شدن درد پس از عمل می‌گردد، و اضافه کردن کتامین ممکن است از این فرایند جلوگیری کند.<sup>(۱۱)</sup> این مطالعه با برخی از مطالعات مشابه در این موارد همخوانی دارد. در مطالعه‌ای، میزان متوسط مصرفی کتامین ۱/۲ میلی‌گرم در ساعت بود و اضافه کردن کتامین اثر چشمگیری پس از میکرو دیسکتومی انتخابی نشان داد.<sup>(۱۲)</sup> در مطالعه دیگری، متوسط کتامین مصرفی در ۲۴ ساعت اول پس از اعمال جراحی شکمی بزرگ ۳/۲ میلی‌گرم در ساعت بود، ولی اثر مفید قابل اندازه‌گیری یافت نشد. این نتیجه متفاوت می‌تواند بعلت اختلاف در روش تحقیق باشد.<sup>(۱۳)</sup> در مطالعه ای بروی ۳۰ بیمار، نشان داده شد که

درسه گروه دارویی قرار گرفتند. محل اعمال جراحی ارتوپدی در اندام تحتانی و روش بیهوشی نخاعی بود. بیماران از نظر سن، جنس و مدت عمل جراحی اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند ( $p > 0.05$ ) (جدول ۱).

بیماران از نظر کاهش نمره درد (VAS) و میزان مخدر مصرفی، اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند ( $p < 0.05$ ) (جدول ۲).

میزان تهوع و استفراغ و نمره آرام‌بخشی و سایر عوارض درسه گروه دارویی تفاوت معنی‌داری با هم نداشت ( $p > 0.05$ ).

### بحث

این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از دوزهای مختلفی از کتامین به همراه مرفین در پمپ‌های وریدی PCA، می‌تواند باعث کاهش نمره درد بیمار پس از عمل جراحی ارتوپدی و کاهش میزان مخدر مصرفی گردد. اضافه کردن کتامین بطور معنی‌داری باعث کاهش VAS و هم‌چنین میزان مصرفی مخدر می‌گردد. این اثر کاهشی در نمره درد بیماران پس از جراحی در گروه کتامین

جدول ۱: خصوصیات پایه‌ای بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه اول (شاهد)	گروه دوم	گروه سوم	P value
سن (سال)	۴۰±۱۴	۳۵±۱۳	۳۷±۱۲	۰/۳
جنس (مرد به زن)	۲۳/۷	۲۵/۵	۲۴/۶	۰/۶
مدت جراحی (دقیقه)	۱۳۷±۷۹	۱۳۶±۶۹	۱۳۵±۷۵	۰/۳

جدول ۲: مقایسه نمره درد (VAS) و میزان مخدر مصرفی درسه گروه دارویی

متغیر	گروه اول (M)	گروه دوم (MK1)	گروه سوم (MK2)	P value
VAS (ساعت ۶)	۵/۱۰±۰/۷۱	۳/۲۵±۰/۵۵	۳/۱۰±۰/۶۴	۰/۰۱
VAS (ساعت ۱۲)	۴/۶۰±۰/۵۹	۲/۷۰±۰/۴۷	۲/۶۵±۰/۴۸	۰/۰۱
VAS (ساعت ۲۴)	۴/۰±۰/۶۴	۱/۸±۰/۴۱	۱/۷۰±۰/۴۷	۰/۰۱
VAS (ساعت ۳۶)	۳/۶۵±۰/۶۷	۱/۴۵±۰/۵۱	۱/۳۵±۰/۴۸	۰/۰۱
VAS (ساعت ۴۸)	۳/۱۵±۰/۴۸	۰/۸۵±۰/۴۸	۰/۷۵±۰/۴۴	۰/۰۱
مخدر (mg)	۲۷/۵۵±۳/۲۰	۱۵±۰/۹۷	۱۶/۰۵±۱/۳۹	۰/۰۱

ایجاد گردید.<sup>(۱۵)</sup> این نتایج با مطالعه ما همخوانی دارد. در مطالعه دیگری میزان تهوع و استفراغ در گروه کتامین نسبت به مورفین کمتر بوده است.<sup>(۱۶)</sup> که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. میزان توهم و اختلال خواب در این مطالعه در گروه کتامین نسبت به گروه مورفین تنها، بیشتر بود، ولی از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود نداشت که با مطالعه صورت گرفته در این زمینه همخوانی دارد.<sup>(۱۳)</sup>

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که افزودن مقادیر کمی از کتامین به مورفین در پمپ‌های وریدی PCA، می‌تواند منجر به کنترل بهتر درد در بیماران ارتوپدی پس از عمل جراحی گردیده و میزان مصرفی مخدر را کاهش دهد.

## References

1. Sveticic G, Farzanegan F, Zmoos P, Zmoos S, Eichenberger U, Curatolo M. Is the Combination of Morphine with Ketamine Better than Morphine Alone for Postoperative Intravenous Patient-Controlled Analgesia? *Anesth Analg* 2008; 106(1): 287-93.
2. Canale TS. *Campbell's operative orthopedics*. 9<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, 1998:2181.
3. Lumbroso A, Mergoni P. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? *Br J Anaesth* 2002; 89(5):697-701.
4. Alvarez P, Saavedra G, Hernandez A Paeile C, Pelissier T. Synergistic antinociceptive effects of ketamine and morphine in the orofacial capsaicin test in the rat. *Anesthesiology* 2003; 99 (4):969- 75.
5. Richebe P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24(11-12):1349- 59.
6. Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005; 100 (1):169 - 74.
7. Suzuki M, Kentaro T, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999; 89 (1): 98- 103.
8. Weinbroum AA. A single small dose of

کتامین ۱۰ میلی‌گرم در ساعت دارای یک اثر کاهنده میزان مصرف مخدر و کاهش تهوع پس از جراحی شکم دارد.<sup>(۱۴)</sup> در مطالعه حاضر عوارض ایجاد شده مثل آرامبخشی، تهوع و استفراغ، توهم و اختلال خواب، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه دارویی نداشتند. اگرچه میزان آرامبخشی، تهوع و استفراغ و اختلال خواب در گروه کتامین با مخدر کمتر، پایین‌تر بود که به علت کاهش مقدار مخدر مصرفی می‌باشد و همه این اختلالات جزو عوارض مخدرها محسوب می‌گردد. میزان توهم در این گروه بعلت دوز بالاتر کتامین، بیشتر بود. در مطالعه‌ای میزان آرامبخشی در گروه کتامین نسبت به مورفین کمتر بوده و بی‌دردی بهتری برای بیمار

- postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003; 96 (3):789 - 95.
9. 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; 82 (2):111-25.
  10. Miyamoto H, Saito Y, Kirihara Y, Hara K, Sakura S, Kosaka Y. Spinal coadministration of ketamine reduces the development of tolerance to visceral as well as somatic antinociception during spinal morphine infusion. *Anesth Analg* 2000; 90 (1):136-41.
  11. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose ketamine. *Anesthesiol* 2005; 103 (1):147-55.
  12. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anesthesiology Scand* 1997; 41 (1-2):112-5.
  13. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43 (3):212-5.
  14. 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; 93 (1):116–20.
15. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patientcontrolled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999;83 (3):393–6.
  16. Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anaesth Analg* 2003; 96 (3):789–95.
  17. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain: a quantitative and qualitative systemic review (Cochrane Review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49 (10):1405–28.

Archive of SID

## The effects of adding ketamine to morphine in patient-controlled intravenous analgesia after orthopedic surgeries

Ghodrat Akhavan-akbari<sup>1</sup>, Ali Mohammadian-erdi<sup>\*1</sup>, Farnad Imani<sup>2</sup>

1- Assistant Professor of Anesthesiology, Ardebil University of Medical Sciences

2- Associate Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Rasoul-Akram Hospital, Department of Anesthesiology and Pain

### Abstract

**Aim and Background:** A routine method to control post-operative pain is patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) using opioids. Regarding complications of opioids, it seems necessary to reduce their dosage and to improve the quality of analgesia using adjuvants. We aimed to assess the effect of adding ketamine to morphine in PCIA pumps for post-operative pain control in orthopedic patients.

**Methods and Materials:** Sixty patients, being 20-60 years old (ASA class I-II) and undergoing orthopedic surgery in lower extremity, were enrolled. They had no history of opioid addiction or epilepsy. Our patients were randomly allocated to three groups: 20 mg morphine sulfate, 100 mg ketamine plus 20 mg morphine and 200 mg ketamine plus 10 mg morphine in their PCIA pump. The pain score was evaluated using VAS (0-10) and VRS (0-5); besides the sedation score and the degree of nausea-vomiting were assessed with Ramsay scale (0-5) and N&V score (1-4), respectively. All these measurements were performed 2, 4, 12, 24, and 48 hours postoperatively.

**Findings:** The incidence of adverse drug reactions was not different among the three groups ( $p>0.05$ ), but pain control was significantly better in the second and third group (ketamine plus morphine) in comparison with the first one ( $p<0.05$ ). There was no difference in the quality of pain control between the second and the third groups. Also, the need for additional opioid was significantly reduced in the two latter groups compared with the first one ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** Adding ketamine to morphine in PCIA pumps would result in better pain control and less need for additional break-through analgesic.

**Keywords:** Orthopedic surgery, pcia, morphine, ketamine, pain

---

**Corresponding Author:** Ali Mohammadian-erdi, Fatemi Hospital, Ardebil, Iran

Email: a.mohammadian@arums.ac.ir