

مقایسه اثر ۲ رژیم دارویی گرانیسترون - دگزامتازون و دروپریدول - دگزامتازون روی تهوع و استفراغ بعد از عمل در جراحی داخل شکمی

چکیده

امروزه از گروه‌های دارویی متفاوتی جهت پیش‌گیری یا درمان تهوع و استفراغ بعد از عمل (PONV) استفاده می‌شود که این داروها می‌توانند در عمل‌های مختلف یا بیماران مختلف اثرات متفاوتی داشته باشند. علاوه بر آن بعضی از این داروها گران‌قیمت بوده و این مسئله عاملی محدود کننده برای استفاده از آنها محسوب می‌شود بنابراین برنامه‌های دقیقی برای استفاده از داروهای ضد تهوع و استفراغ وجود ندارد. با توجه به این که نوروترانسیترهای متعددی در ایجاد این عارضه نقش دارند، درمان چند دارویی می‌تواند اثر بیش‌تری روی تهوع و استفراغ بعد از عمل داشته باشد. در این مطالعه که به صورت ارزیابی بالینی تصادفی طراحی گردید، ۱۴۰ بیمار که تحت عمل جراحی داخل شکمی قرار گرفته بودند (شیوع تهوع و استفراغ بعد از عمل در این بیماران بالا است) انتخاب شدند و به ۲ گروه تقسیم گردیدند سپس ۲ رژیم درمانی متفاوت جهت پیش‌گیری از این عارضه تجویز گردید و اثر این دو رژیم درمانی با هم مورد مقایسه قرار گرفت. در گروه اول از ترکیب دارویی گرانیسترون و دگزامتازون ($n=70$) و در گروه دوم از دروپریدول و دگزامتازون استفاده شد ($n=70$). هدف از این مطالعه مقایسه شیوع تهوع و استفراغ در این ۲ گروه، در مدت ۲۴ ساعت بعد از عمل بوده است. بیماران مورد مطالعه در گروه سنی ۵۰-۱۵ سال بودند و اعتیاد به الکل و موادمخدر نداشتند، از داروهای اعصاب استفاده نمی‌کردند و زمان جراحی آنها بیش از ۴ ساعت نبوده است. خانم‌ها در ۱۰ روز اول قاعدگی وارد مطالعه نشدند. براساس نتایج به دست آمده تهوع و استفراغ بعد از عمل در گروه گرانیسترون و دگزامتازون ۱/۴٪ و در گروه دوم ۲۳٪ بود ($p=0/0001$). اگر چه گرانیسترون داروی گران‌قیمتی می‌باشد، به علت وجود تفاوت بارز، به نظر می‌رسد که اثر آن از نظر اقتصادی قابل بررسی و توجیه باشد.

*دکتر رضا صفائیان I

دکتر نادر صالحی II

دکتر محمد تمدن رستگار III

کلیدواژه‌ها: ۱- تهوع و استفراغ بعد از عمل (PONV) ۲- گرانیسترون ۳- دروپریدول

مقدمه

تهوع و استفراغ بعد از عمل یکی از مشکلات بیهوشی عامل بروز عوارض جدی مانند آسپیراسیون، دهیدراتاسیون، اختلال الکترولیتی و طولانی شدن توقف بیمار در بیمارستان بوده (PONV) و علاوه بر داشتن اثر منفی روی رضایت بیمار

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر نادر صالحی جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیهوشی به راهنمایی دکتر رضا صفائیان سال ۱۳۸۲. همچنین این مقاله در سیزدهمین کنگره بین‌المللی بیهوشی در پاریس، سال ۱۳۸۳ ارائه شده است.

(I) استادیار گروه بیهوشی، بیمارستان فیروزگر، میدان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران. (*مؤلف مسئول)

(II) متخصص بیهوشی

(III) استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

گزارش شده است اما به طور اختصاصی روی اعمال باز شکمی کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه تاثیر ترکیب دارویی گرانیسترون و دگزامتازون بر پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل در بیماران با جراحی داخل شکمی با ترکیب دارویی دروپریدول و دگزامتازون مقایسه شد. این دو رژیم درمانی در جزء دگزامتازون با یکدیگر مشترک هستند اما قیمت ترکیب دوم بسیار کمتر می باشد بنابراین به طور معمول در ابتدا برای پیشگیری و درمان از آن استفاده می شود.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) در بیمارستان شهدای هفتم تیر طی سالهای ۸۱-۱۳۸۰ انجام شد و از روش نمونه گیری آسان استفاده گردید. اعمال جراحی که بیش از ۴ ساعت طول کشیده بود، بیمارانی که سابقه مصرف الکل، مواد مخدر، داروهای اعصاب و دخانیات داشتند و نیز بیماران بسیار چاق و دارای سابقه بیماری حرکتی و خانمها در ۱۰ روز اول قاعدگی از مطالعه خارج شدند.

جراحی انجام شده در بیماران مورد مطالعه در ۱۱۴ مورد کله سیسنتکومی (۳۳ مورد مرد و ۸۱ مورد زن) و در سایر موارد (۲۳ مورد) بستن کلتومی بوده است (۱۶ مورد مرد و ۷ مورد زن). این بیماران به صورت تصادفی در ۲ گروه قرار گرفتند و مطالعه به صورت دو سویه کور انجام گردید. در گروه اول (N=۷۰) بعد از القای بیهوشی جهت پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل، ترکیب دارویی گرانیسترون (۲۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم) و دگزامتازون (۸ میلی گرم) تجویز شد و در گروه دوم (n=۷۰) از ترکیب دروپریدول (۱/۲۵ میلی گرم) و دگزامتازون (۸ میلی گرم) استفاده گردید.

تمام داروهای به کار برده شده طی عمل در ۲ گروه یکسان بودند. داروهای پیش از بیهوشی (premedication) شامل مورفین به میزان ۰/۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم و فنتانیل ۱ میکروگرم به ازای کیلوگرم بود و القای بیهوشی با تجویز تیوپنتال به میزان ۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم و

است. در جراحی های شکمی که با دستکاری احشا و پریتونئن همراه هستند، تهوع و استفراغ از شیوع بالایی برخوردار می باشد^(۱) بنابراین پیشگیری از این عوارض به طور جدی و با تجویز چند دارو توصیه شده است. در رابطه با ایجاد این عوارض راه های عصبی مختلفی درگیر بوده و ترانسمیترهای متفاوتی نقش دارند که از جمله آنها می توان به ترانسمیترهای دوپامینرژیک، کولینرژیک، سروتونینی، هیستامینک و موسکارینیک اشاره کرد.^(۲)

تمام داروهای موثر بر این راه ها و نوروترانسمیترها می توانند در پدیده PONV نقش داشته باشند به همین علت در مواردی که احتمال این عارضه بالا است، توصیه می شود از ۲ یا چند دارو از گروه های مختلف استفاده شود یا زمانی که ۱ دارو در کنترل PONV موثر نیست توصیه می شود که داروی متعلق به گروه دیگری از داروهای ضد تهوع و استفراغ به کار برده شود.^(۳) بدیهی است که هر یک از این گروه های دارویی، دارای عوارض جانبی خاص خود می باشند.

گروه های دارویی که جهت پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ استفاده می شوند شامل آنتی کولینرژیکها، داروهای آنتی هیستامینیک، بوتیروفونونها (آنتی دوپامینرژیک)، بنزآمیدها (متوکلوپرامید و Dompridone) بنزودیازپینها (به خصوص لورازپام)، دگزامتازون، پروپوفول و آنتاگونیست های سروتونین هستند.

در گروه اخیر داروهای مانند اوندانسترون، گرانیسترون، دولاسترون (Dolastron) و تروپیسیترون (Tropisetron) قرار دارند. این گروه از قدرت بالایی در مهار تهوع و استفراغ برخوردار می باشند که در بیماران شیمی درمانی به خوبی شناخته شده اند. عوارض شایع گرانیسترون که یک آنتاگونیست ۵HT₃ می باشد شامل سردرد، خواب آلودگی، اسهال و گاهی یبوست است. این دارو متابولیسم کبدی داشته و ۱۱-۱۲٪ آن بدون تغییر در ادرار ظاهر می شود.

مهم ترین عامل محدود کننده استفاده از این داروها، قیمت نسبتاً بالای آنها است. تاثیر ترکیب دارویی گرانیسترون و دگزامتازون روی تهوع و استفراغ در مطالعات مختلفی

ترکیب داروهای ضد سروتونینی با داروهای کورتیکواستروئیدی اثرات ضد تهوع و استفراغ آن‌ها را افزایش می‌دهد و اثر این ترکیب با اثر هر یک از این ۲ گروه دارویی مورد مقایسه قرار گرفته است.^(۹، ۱۰، ۱۲، ۱۳ و ۱۴)

یکی از مهم‌ترین عوامل محدود کننده مصرف داروهای ضد سروتونینی، قیمت نسبتاً بالای آن‌ها می‌باشد بنابراین در مطالعه حاضر، ترکیب گرانسترون - دگزامتازون با ترکیب دیگری مقایسه شد که در جزء دگزامتازون، مشابه ترکیب قبلی بود اما قیمت پایین‌تری داشت. داروی دوم در گروه اول گرانسترون و گروه دوم دروپریدول بود.

گروه اول ترکیب دارویی گران‌قیمت و گروه دوم ترکیب دارویی ارزان قیمت دریافت کردند. اغلب مطالعات موجود در رابطه با جراحی شکمی مربوط به اعمال لاپاراسکوپیک می‌باشند زیرا این نوع عمل به علت ماهیت ذاتی آن و تزریق گاز CO₂ به حفره پریتونئ، با شیوع بالای تهوع و استفراغ بعد از عمل همراه است و از سوی دیگر این تمایل وجود دارد که این بیماران به صورت سرپایی جراحی شوند و عارضه تهوع و استفراغ می‌تواند موجب بستری شدن آن‌ها گردد. این دو علت سبب شده تا اغلب تحقیقات روی اعمال لاپاراسکوپیک متمرکز شود اما پیش‌گیری از این عارضه در سایر بیماران نیز ضروری می‌باشد.

در مطالعه حاضر استفاده از ترکیب دارویی گرانسترون و دگزامتازون به صورت پیش‌گیرانه در بیش از ۹۸٪ از بیماران سبب از بین رفتن عارضه تهوع و استفراغ بعد از عمل شده بود در حالی که در ۲۳٪ از بیماران گروه دروپریدول - دگزامتازون، میزان‌های مختلفی از این عارضه مشاهده شد. در مطالعه بیسواز و رودرا^(۱۶) روی بیماران لاپاراسکوپیک شده، این عارضه در گروه گرانسترون به تنهایی ۱۷٪ و در گروه گرانسترون و دگزامتازون تنها ۵٪ بوده است (گرانسترون ۴۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم). در مطالعه فوجی و همکاران^(۱۰) روی گرانسترون، تهوع و استفراغ بعد از عمل به دنبال تجویز آن ۱۳٪ و در ترکیب گرانسترون و دگزامتازون تنها ۲٪ مشاهده شد که نتایج آن بسیار مشابه با مطالعه حاضر در گروه دگزامتازون و

آتراکوریوم به میزان ۰/۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم جهت شلی عضلانی، صورت گرفت. برای حفظ بیهوشی از هالوتان و نیتروس اکسید و برای برگشت شلی عضلانی از آتروپین و نئوستیگمین استفاده شد و تنها در صورت نیاز، مقادیر بیش‌تری از هر یک از داروهای ذکر شده به کار برده می‌شد. در مرحله بعد وجود یا عدم وجود تهوع و استفراغ در ۲۴ ساعت بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفت و بر اساس آزمون کای مقایسه گردید.

نتایج

بر اساس نتایج به دست آمده تهوع و استفراغ در گروه گرانسترون و دگزامتازون در ۱ مورد مشاهده شد (۱٪) در حالی که در گروه دروپریدول و دگزامتازون ۱۶ نفر دچار این عارضه شده بودند (۲۳٪) (P=۰/۰۰۰۱). ذکر این نکته لازم است که استفراغ در گروه گرانسترون و دگزامتازون ایجاد نشد و تنها در ۱ مورد تهوع مختصر تا متوسط در این گروه وجود داشت در حالی که در گروه دوم ۱۴ بیمار دچار استفراغ شدند (۲۰٪) (P=۰/۰۰۰۰).

بحث

اعمال داخل شکمی از جمله اعمالی هستند که احتمال بروز بالای تهوع و استفراغ بعد از عمل در آن‌ها بالا است^(۱۱ و ۱۲) بنابراین پیش‌گیری از بروز این عوارض ضروری می‌باشد. پیش‌گیری در این رابطه حتی با استفاده از ۳ دارو منطقی به نظر می‌رسد^(۳) زیرا ترکیب داروهای ضدتهوع و استفراغ، از به کار بردن هر یک از آن‌ها به تنهایی موثرتر است.^(۳ و ۲) ترکیبات ضدسروتونینی داروهای بسیار موثر در جلوگیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل محسوب می‌شوند. اگر چه در بعضی از مطالعات و در بعضی از جراحی‌های خاص اثر آن‌ها کمتر گزارش شده است^(۱ و ۵)، اغلب کتاب‌های مرجع و مطالعات انجام شده تأیید کننده اثرات مفید آن‌ها هستند.^(۷-۱۰) در بسیاری از مطالعات تأثیر بیش‌تر این دسته دارویی نسبت به سایر گروه‌های رایج دارویی نشان داده شده است.^(۷ و ۱۱) همچنین مطالعات مختلف نشان داده‌اند که

آنتی‌سروتونینی می‌باشد، وجود تفاوت بارز در موارد استفاده از این دارو سود مصرف روزمره این داروها را در این بیماران نشان می‌دهد. اگر چه انجام شدن مطالعات تکمیلی از نظر بررسی قیمت ضروری به نظر می‌رسد، بعضی از عوامل مانند رضایت بیماران از نظر قیمت قابل سنجش نمی‌باشد. از سوی دیگر باید در دید کلی نسبت به یک پدیده به آن بها داده شود.

همان‌طور که ذکر شد در صورت بروز تهوع و استفراغ می‌توان درمان را با داروی سوم ادامه داد اما استفاده از داروی سوم به معنای افزایش هزینه و عوارض است و از سوی دیگر وقوع حتی ۱ نوبت استفراغ می‌تواند عوارض جدی به همراه داشته باشد بنابراین شاید بهتر باشد در بیمارانی که در خطر بالای بروز تهوع و استفراغ هستند با به کار بردن بهترین داروهای موجود برای پیش‌گیری از این عوارض اقدام کرد.

منابع

- 1- Atlee JL. Complication in anesthesia. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 1999. P. 197.
- 2- Miller RD. Anesthesia. 5 th ed. Philadelphia: Churchill livingstone; 2000. P. 2220, 308.
- 3- Watcha MF MD. The cost effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92: 931-3.
- 4- Hammas B, Thorn SE, Wattwilm. Superior prolonged antiemetic prophylaxis with a four drug multi-modal regimen Comparison with propofol or placebo. *Acta Anaesthesiol scand* 2002 Mar; 46(3): 232-7.
- 5- Sniadach MS MD, Alberts MS PhD MD. A Comparison of the prophylactic antiemetic effect of ondansetron and droperidol on patients undergoing gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1997 Oct; 85(4): 797-800.
- 6- Goksu S, Kocoglu H, Bayazit YA. Antiemetic effects of granisteron, droperidol and

گرانیسترون می‌باشد(در این مطالعه نیز گرانیسترون با دوز ۴۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم استفاده شده بود). در مطالعه دیگر این محقق^(۱۵) آمار به دست آمده از بررسی گرانیسترون به تنهایی در بیماران زن، نشان دهنده بروز تهوع و استفراغ به میزان ۱۲٪ بعد از عمل لاپاراسکوپی بوده است که مشابه مطالعه قبلی می‌باشد.

بروز تنها ۲٪ تهوع و استفراغ بعد از عمل با استفاده از رژیم پیش‌گیرانه با گرانیسترون و دگزامتازون در اعمال دیگری مانند تیروئیدکتومی^(۹)، اعمال گوش و حلق و بینی^(۱۳)، پستان^(۱۴) و کودکان^(۱۲) نیز ذکر شده است. همان‌طور که گفته شد در بیماران با جراحی داخل شکمی احتمال بروز تهوع و استفراغ بالا بوده و تا ۷۰٪ نیز گزارش شده است.^(۴) علاوه بر آن در این بیماران از داروهای مخدر با اثر طولانی جهت کاهش درد بعد از عمل استفاده می‌گردد که این مسئله استفاده پیش‌گیرانه از داروهای ضد تهوع و استفراغ را مطرح می‌کند.^(۲)

با توجه به آمار موجود، گروه دگزامتازون و دروپریدول نیز به طور چشم‌گیری تهوع و استفراغ بعد از عمل را کاهش داده بود اما اثر آن به طور مشخص کمتر از گروه دیگر بوده است. در گروه دروپریدول و دگزامتازون نیاز به استفاده از داروی سوم نیز به چشم می‌خورد که این مسئله به معنای افزایش هزینه و عوارض خواهد بود. اگر چه استفاده از داروی سوم در هر لحظه امکان‌پذیر است اما باید به این نکته توجه کرد که بروز تهوع و استفراغ تجربه ناخوشایندی است و خاطره بدی نسبت به مرحله بعد از عمل در بیمار به جا می‌گذارد. از سوی دیگر استفراغ حتی اگر تنها ۱ بار صورت گیرد خود می‌تواند عوارض جدی مانند پارگی مری و آسپیراسیون را به دنبال داشته باشد.

به عنوان نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت که ترکیب گرانیسترون و دگزامتازون همان‌طور که در اعمال جراحی مختلف نشان داده شده است در اعمال داخلی شکمی نیز می‌تواند تهوع و استفراغ را کاهش دهد و در مقایسه با ترکیب دارویی دروپریدول و دگزامتازون بسیار موثر است. اگر چه قیمت، عامل محدودکننده‌ای برای مصرف داروهای

undergoing breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998 Oct; 42(9): 1038-42.

15- Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H. Effective dose of granisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol* 1998 May; 15(3): 287-91.

16- Biswas BN, Rudra A. Comparison of granisetron and granisetron plus dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 Jan; 47(1): 74-83.

dexamethasone in otologic surgery. *Auris Nasus Larynx* 2002 Jul; 29(3): 253-6.

7- Fujiiy, Tanaka H, Kawasaki T. A comparison of Granisetron, droperidol, and metoclopramide in the treatment of established nausea and vomiting after breast surgery: a double-blind, randomized, controlled trial. *Clin ther* 2003 Apr; 25(4): 1142-9.

8- Fujiiy, Tanaka H, ITO M. Treatment of vomiting after paediatric strabismus surgery with granisetron, droperidol, and metoclopramide. *Ophthalmologica* 2002 Sep-Oct; 216(5): 359-62.

9- Fujiiy, Tanaka H, Kobayashi N. Granisetron, dexamethasone combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy. *Anaesth Intensive care* 2000 Jun; 28(3): 266-9.

10- Fugiiy, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron/dexamethasone combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2000 Jan; 17(1): 64-8.

11- Fujii Y, Tanaka H, Kawasaki T. Randomized clinical trial of granisetron, droperidol and metoclopramide for the treatment of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000 Mar; 87(3): 285-8.

12- Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H. Prophylactic therapy with combined granisetron and Dexamethasone for the prevention of postoperative vomiting in children. *Eur J Anaesthesiol* 1999 Jun; 16(6): 376-9.

13- Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H. Prophylactic antiemetic therapy with granisetron and dexamethasone in patients undergoing middle ear surgery. *Br J Anaesth* 1998 Nov; 81(5): 754-6.

14- Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Prophylactic antiemetic therapy with granisetron and dexamethasone combination in women

*Comparison between Two Drug Combination Effects on Post-Operative Nausea and Vomiting in Abdominal Operations
(Granisetron & Dexamethasone VS Droperidol & Dexamethasone)*

^I
***R. Safaeian, MD**

^{II}
N. Salehi, MD

^{III}
M. Tamadon Rastegar, MD

Abstract

Nowadays, many drug groups are available for prophylaxis and treatment of post-operative nausea and vomiting (PONV). These drugs can have different effects on individual patients and surgical procedures. Additionally, some of these drugs are expensive and this can be a limiting factor in their selection. Moreover, no exact protocol exists for the use of these drugs. Due to the involvement of different neurotransmitters in these phenomena (nausea and vomiting), multiple drug therapy can be more effective. Therefore, in this double-blind randomized clinical trial (RCT) study, 140 patients with intra-abdominal operation (in which PONV could be seen with high incidence) were selected and randomly divided into two groups. Later, different prophylactic measures were used in these groups and their effects were then compared. In the first group the combination of granisetron and dexamethasone was used while the combination of dexamethasone and droperidol was used in the second group in order to determine and compare the incidence of PONV 24h after operation in these two groups. The range of age was 15-50. Alcohol and drug abuse, the use of neurologic drugs, operations more than 4 hours and women in their first 10 days of menstrual period were exclusion criteria. The incidence of PONV in granisetron/dexamethasone group was 1.4% and 23% in the other group ($P=0.0001$). According to this study the great efficacy of granisetron is in favor of its routine use with dexamethasone as a prophylactic measure.

**Key Words: 1) Post-operative Nausea and Vomiting (PONV)
2) Granisetron 3) Droperidol**

This article is a summary of the thesis by N. Salehi, MD for the degree of specialty in Anesthesiology under supervision of R. Safaeian, MD (2003). It was also presented in the 13th World Congress of Anesthesiology held in Paris (2004).

I) Assistant Professor of Anesthesiology. Firoozgar Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Anesthesiologist.

III) Assistant Professor of Anesthesiology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.