

Comparison of the effect of clonazepam and ondansetron on post operative nausea and vomiting in laparoscopic gynecologic surgery

Seyyed Mohammad-Reza Hadavi, MD

Kamran Hozhabri, MD

Sedighe Amouee, MD

Reza Sahraee, MD

ABSTRACT

Introduction: Decreasing postoperative nausea and vomiting is one of the most important concerns of the anesthesiologist. There are several managements for prevention and/or treatment of this postoperative complication, but none is completely effective, some are relatively expensive (eg, ondansetron), and others have considerable side effects (eg, steroids). Clonazepam is a benzodiazepine that is effective for treatment of refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting in addition to providing good sedation for stressful surgical patients. This study was designed to compare clonazepam with one of the most effective choices ondansetron.

Materials and methods: In this randomized clinical trial study, 150 ASA Class I or II patients, scheduled for gynecologic laparoscopic surgeries were selected. They were enrolled according to inclusion & exclusion criteria & randomized in 3 groups, each group comparing of 50 patients. In clonazepam group, 2 mg oral clonazepam was administered 2hour before operation. In ondansetron group, 4 mg IV ondansetron was administered after intubation and control group received placebo. Postoperative nausea and vomiting was evaluated till 12 hours post op in all patients.

Results: There was no significant difference between administration, clonazepam or ondansetron or placebo in decreasing of post operation nausea and vomiting in the 3 groups ($p>0.05$).

Conclusion: Administration of oral clonazepam compared to intravenous ondansetron or oral placebo in gynecologic laparoscopic surgeries did not decrease the rate of post operative nausea and vomiting.

Keywords: Post operative nausea and vomiting, ondansetron, clonazepam.

بررسی مقایسه‌ای تأثیر کلونازپام و اندانسترون در تهوع و استفراغ بعد از عمل در اعمال جراحی لاپا-روسکوپیک بیماری‌های زنان

دکتر سیدمحمد رضا هادوی

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر کامران هژبری^۱

دستیار تخصصی بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، بیمارستان نمازی

دکتر صدیقه عمویی

متخصص بیماری‌های زنان، زایمان و نازایی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر رضا صحرایی

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، استادیار دانشگاه علوم پزشکی جهرم

^۱. نویسنده مسؤول / hozhabrika@sums.ac.ir

چکیده

مقدمه: کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل یکی از مهم‌ترین نگرانی‌های متخصصان بیهوشی است. روش‌های درمانی مختلفی برای پیشگیری و یا درمان این عارضه بعد از عمل وجود دارد، اما هیچ‌کدام کاملاً مؤثر نیستند و بعضی تا حدودی گران‌قیمت هستند (مثل اندانسترون) و بعضی عوارض قابل تأملی دارند (مثل استروئیدها). کلونازپام یک بنزودیازپاین است که در درمان تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی مؤثر بوده و به علاوه برای بیماران پراسترس، آرامش خوبی ایجاد می‌کند. **این مطالعه برای مقایسه اثر کلونازپام با اندانسترون طراحی شده است.**

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی^۲ تصادفی شده ۱۵۰ بیمار با کلاس ASA یک و دو که برای اعمال جراحی الکتیو لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان تعیین شده بودند انتخاب گردیدند. این بیماران بر اساس مشخصات ورود و خروج به طرح انتخاب شدند و به طور تصادفی در ۳ گروه ۵۰ نفری قرار گرفتند. در گروه کلونازپام، ۲ میلی‌گرم کلونازپام به صورت خوراکی ۲ ساعت قبل از عمل به بیماران داده شد. در گروه اندانسترون، ۴ میلی‌گرم اندانسترون بعد از لوله‌گذاری به صورت وریدی به بیماران داده شد و گروه سوم دارونما دریافت کردند. تهوع و استفراغ بعد از عمل تا ۱۲ ساعت بعد از عمل در بیماران ارزیابی گردید.

نتایج: اختلاف معنی‌داری در استفاده از کلونازپام یا اندانسترون و یا دارونما در کاهش تهوع و استفراغ در اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان مشاهده نشد ($p > 0.05$).

بحث: تجویز کلونازپام خوراکی در مقایسه با اندانسترون وریدی و یا دارونمای خوراکی در اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان نمی‌تواند میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی را کاهش دهد.

کل‌واژگان: تهوع و استفراغ بعد از عمل، اندانسترون، کلونازپام.

یکی از عوارض شایع بعد از بیهوشی تهوع و استفراغ است (۱، ۲). مشکل تهوع و استفراغ بعد از عمل بیشتر از درد بعد از عمل، در بیماران مورد توجه قرار می‌گیرد و موجب نگرانی می‌شود (۳). این عوامل باعث شده تا متخصصان بیهوشی به طرق مختلف در درمان این عارضه بکوشند. یکی از اعمال جراحی که میزان بالای تهوع و استفراغ بعد از عمل را دارا است اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان است چون هردو ریسک فاکتور جنس زن و عمل لاپاروسکوپی را با هم دارا هستند (۴). میزان بروز تهوع و استفراغ بعد از این نوع اعمال جراحی تا ۷۰٪ هم گزارش شده است (۴). داروهای متفاوتی به عنوان داروی ضد تهوع و استفراغ معرفی شده‌اند از جمله دگزاتازون (۴، ۵، ۶) اندانسترون و پالونوسترون (۵، ۷)، میدازولام (۸) و متوکلوپرامید که هر یک مشکلاتی به همراه دارند. دگزاتازون و کورتیکواستروئیدها می‌توانند باعث اختلال در محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، آدرنال، افزایش قند خون و استئوپروزیس و... شوند. اندانسترون و پالونوسترون گراند و متوکلوپروماید علائم اکستراپیرامیدال می‌تواند بروز دهد. کلونازپام یکی از داروهای دسته بنزودیازپاین‌ها است که گزارش‌هایی مبنی بر اثر قابل توجه آن در کاهش تهوع و استفراغ بعد از شیمی‌درمانی ارائه شده است (۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲). این موضوع باعث شد تا ما طی مطالعه‌ای میزان تأثیر کلونازپام بر تهوع و استفراغ پس از عمل را با اندانسترون به عنوان یکی از موثرترین داروهای پیشگیری از تهوع و استفراغ مقایسه کنیم.

هدف

از آنجا که میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل در زنان و اعمال جراحی لاپاروسکوپی بالاست برآن شدیم تا در پژوهشی تأثیر دو داروی اندانسترون و کلونازپام در کاهش میزان تهوع و استفراغ بعد از

پرسشنامه، تهوع و استفراغ بعد از عمل در دو زمان، ۶ ساعت اول بعد از عمل و ۶ ساعت دوم بعد از عمل، بر اساس داشتن یا نداشتن تهوع و استفراغ بررسی شد. با توجه به مطالعات قبلی که شیوع تهوع و استفراغ بعد از عمل را ۷۰٪ گزارش کرده‌اند و با توجه به $\alpha=0/05$ و قدرت مطالعه ۸۰٪ حجم نمونه در هر ۳ گروه (کلونازپام، اندانسترون و کنترل) ۵۰ نفر تعیین شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها بر اساس برنامه آماری SPSS و رسیون ۱۷ انجام شد و برای آزمون از تست کای دو^۳ استفاده گردید. تمامی مراحل مطالعه از آموزش کارکنان اتاق بهبود و پرستاران بخش و بررسی بیماران در مورد معیار سنجش تهوع و استفراغ به مدت ۱۲ ساعت بعد از عمل در بخش و تحت نظارت متخصص بیهوشی و دستیاران بیهوشی انجام گردید.

نتیجه

در ۶ ساعت اول بعد از عمل، از ۱۵۰ بیمار، ۴۹ نفر تهوع و استفراغ داشتند و در ۶ ساعت دوم از ۱۵۰ بیمار، ۲۰ نفر تهوع و استفراغ داشتند. مشخصات بیماران در هر سه گروه مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است.

از لحاظ گروه‌های مورد مطالعه، در گروه ۱ (گروه کلونازپام) در ۶ ساعت اول بعد از عمل، ۳۷ نفر تهوع و استفراغ نداشتند و ۱۳ نفر تهوع و استفراغ داشتند، حال آنکه در ۶ ساعت دوم بعد از عمل ۴۳ نفر تهوع و استفراغ نداشتند و ۷ نفر تهوع و استفراغ داشتند.

در گروه ۲ (گروه اندانسترون)، در ۶ ساعت اول بعد از عمل، ۳۴ نفر تهوع و استفراغ نداشتند. حال آنکه در ۶ ساعت دوم بعد از عمل ۴۴ نفر تهوع و استفراغ نداشتند و ۶ نفر تهوع و استفراغ داشتند. در گروه ۳ (گروه دارونما)، در ۶ ساعت اول بعد از عمل ۳۰ نفر تهوع و استفراغ نداشتند و ۲۰ نفر تهوع و استفراغ داشتند. حال آنکه در ۶ ساعت دوم بعد از عمل ۴۳ نفر تهوع و استفراغ نداشتند و ۷ نفر تهوع

عمل در اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان را بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

بعد از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز و گرفتن رضایت از بیماران، ۱۵۰ بیمار زن که به صورت انتخابی تحت عمل جراحی لاپاروسکوپی به علت بیماری‌های زنان (از جمله بررسی نازایی و عمل کیست تخمدان) در فهرست عمل قرار گرفته بودند انتخاب شدند. عمل حدود یک ساعت تا یک ساعت و نیم به طول می‌انجامید. مطالعه به روش مداخله‌ای یا کارآزمایی بالینی در بیماران با کلاس ASA یک یا دو به شکل دوسوکور انجام شد. بیماران به گونه‌ای وارد طرح شدند که به تمامی آنها دو ساعت قبل از عمل جراحی کپسول‌های خوراکی به یک شکل و با مقدار کمی آب داده شد به طوری که فقط گروه کلونازپام ۲ میلی‌گرم دارو دریافت و دو گروه دیگر دارونما دریافت کردند. بیماران تحت مراقبت به اتاق عمل آورده شدند و پس از پایش معمولی (فشار خون، نبض، میزان اکسیژن خون شریانی، الکتروکاردیو-گرام) القاء بیهوشی به یک صورت با میدازولام ۰/۰۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، فنتانیل ۱ میکروگرم/کیلوگرم، مورفین ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم و تیوپنتال ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم داده شد و از نایتروس اکسید و پروپوفول برای نگهداری بیهوشی استفاده نشد. در تمامی بیماران از ایزوفلوران برای نگهداری بیهوشی استفاده شد. بیمارانی که سابقه عقب ماندگی ذهنی، مشکلات اعصاب و روان، دوران قاعدگی، سردرد میگرنی، سابقه مصرف دخانیات، سابقه بیماری حرکت، تهوع و استفراغ بعد از عمل، مصرف داروهای آنتی‌هیستامین و آنتی‌کولینرژیک و داروی ضد استفراغ داشتند از مطالعه خارج شدند. بعد از القاء بیهوشی به گروهی که قبلاً کلونازپام دریافت کرده بودند (گروه ۱)، ۲ سی‌سی نرمال سالین به عنوان دارونما و به گروه ۲، ۲ سی‌سی اندانسترون (۴ میلی‌گرم) وریدی و به گروه ۳ نیز ۲ سی‌سی نرمال سالین به عنوان دارونما تجویز شد و بر اساس

³. Chi-Square Tests



داشتن و یا نداشتن تهوع و استفراغ در هر سه گروه در جدول‌های شماره ۲، ۳ و ۴ آمده است.

و استفراغ داشتند. در کل تفاوت معنی‌داری بین ۳ گروه مورد مطالعه در ۶ ساعت اول بعد از عمل، در ۶ ساعت دوم بعد از عمل و در کل زمان مشاهده نشد ($p > 0.05$). توزیع فراوانی بیماران از لحاظ

جدول شماره ۱: مشخصات بیماران در سه گروه مورد مطالعه

گروه دارونما (تعداد = ۵۰)	گروه اندانسترون (تعداد = ۵۰)	گروه کلونازپام (تعداد = ۵۰)
سن (میانگین \pm انحراف معیار)	۲۸/۷۶ \pm ۶/۱	۲۸/۰۲ \pm ۴/۹
وزن (میانگین \pm انحراف معیار)	۶۴/۸۴ \pm ۱۱/۷	۶۲/۹۲ \pm ۸/۴

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی بیماران از لحاظ داشتن و یا نداشتن تهوع و استفراغ در ۶ ساعت اول بعد از عمل

تعداد بیماران در گروه کلونازپام (%)	تعداد بیماران در گروه اندانسترون (%)	تعداد بیماران در گروه دارونما (%)	جمع کل
۳۷ (۷۴٪)	۳۴ (۶۸٪)	۳۰ (۶۰٪)	۱۰۱
۱۳ (۲۶٪)	۱۶ (۳۲٪)	۲۰ (۴۰٪)	۴۹
۵۰	۵۰	۵۰	۱۵۰

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی بیماران از لحاظ داشتن و یا نداشتن تهوع و استفراغ در ۶ ساعت دوم بعد از عمل

تعداد بیماران در گروه کلونازپام (%)	تعداد بیماران در گروه اندانسترون (%)	تعداد بیماران در گروه دارونما (%)	جمع کل
۴۳ (۸۶٪)	۴۴ (۸۸٪)	۴۳ (۸۶٪)	۱۳۰
۷ (۱۴٪)	۶ (۱۲٪)	۷ (۱۴٪)	۲۰
۵۰	۵۰	۵۰	۱۵۰

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی بیماران از لحاظ داشتن و یا نداشتن تهوع و استفراغ در کل زمان مطالعه

تعداد بیماران در گروه کلونازپام (%)	تعداد بیماران در گروه اندانسترون (%)	تعداد بیماران در گروه دارونما (%)	جمع کل
۳۲ (۶۴٪)	۳۱ (۶۲٪)	۲۸ (۵۶٪)	۹۱
۱۸ (۳۶٪)	۱۹ (۳۸٪)	۲۲ (۴۴٪)	۵۹
۵۰	۵۰	۵۰	۱۵۰

مخدرها به عنوان کاهش‌دهنده درد بعد از عمل استفاده نکرده بودند از بقیه گروه‌ها کمتر بود (۶). در پژوهش دیگری پارک^۷ و همکارش از دو داروی اندانسترون و پالونوسترون^۸ به عنوان داروی پروفیلاکسی به منظور کاهش تهوع و استفراغ در اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان استفاده کردند. نتیجه نشان داد که پالونوسترون داروی بهتری نسبت به اندانسترون در کاهش تهوع و استفراغ بعد از اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان است (۷). در تحقیق دیگری فوجی^۹ و همکاران زنانی را که کاندید اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان بودند به ۳ گروه تقسیم کردند. به گروه اول ۵۰ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن میدازولام و به گروه دوم ۷۵ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن میدازولام و به گروه سوم دارونما به عنوان پروفیلاکسی دادند. میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل بین گروه‌های اول و دوم تفاوت معنی‌داری نداشت، اما میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل در گروه اول و دوم بسیار کمتر از گروهی بود که دارونما گرفته بودند (۸). بنابراین بر اساس پژوهش‌های قبلی می‌توان نتیجه گرفت که میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل در اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان بالاست و داروهای متفاوتی برای کاهش عوارض مزبور به کار رفته است. اما در این پژوهش به این نتیجه رسیدیم که تفاوت معنی‌داری در استفاده از کلونازپام یا اندانسترون در مقایسه با دارونما در کاهش تهوع و استفراغ پس از عمل در اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان مشاهده نگردید ($p > 0.05$).

تهوع و استفراغ بعد از عمل از مواد شایع و آزاردهنده برای بیمار و متخصص بیهوشی است. تهوع و استفراغ بعد از عمل شایع‌ترین مشکل به وجود آمده بعد از اعمال جراحی لاپاروسکوپی زنان است چون هم جنس زن و هم نوع عمل جراحی لاپاروسکوپی جزء ریسک‌فاکتورهای تهوع و استفراغ بعد از عمل هستند (۴). میزان بروز تهوع و استفراغ در ۲۴ ساعت اول بعد از اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان تا ۷۰٪ هم گزارش شده است (۴). در تحقیقات قبلی داروهای متفاوتی برای کاهش تهوع و استفراغ بعد از اعمال جراحی لاپاروسکوپی زنان استفاده شده‌اند از جمله آقای وانگ^۴ و همکارانش در تحقیقی اعلام کردند که دادن دگزامتازون به صورت پروفیلاکسی میزان بروز تهوع و استفراغ بعد از اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان را در طول حضور بیمار در واحد مراقبت‌های پس از بیهوشی و در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل کاهش می‌دهد (۴). در پژوهشی دیگر سوزا^۵ و همکارانش بیمارانی را که می‌خواستند تحت اعمال جراحی لاپاروسکوپی ناشی از بیماری‌های زنان قرار گیرند به ۳ گروه تقسیم کردند. به گروه اول ۴ میلی‌گرم اندانسترون و به گروه دوم ۴ میلی‌گرم دگزامتازون و به گروه سوم ۸ میلی‌گرم دگزامتازون به صورت پروفیلاکسی داده شد. میزان تهوع و استفراغ در گروهی که ۴ میلی‌گرم دگزامتازون گرفته بودند از دیگر گروه‌ها کمتر بود (۵). در تحقیق دیگری ریمایتیس^۶ و همکاران بیمارانی را که کاندید اعمال جراحی لاپاروسکوپی بیماری‌های زنان بودند به ۳ گروه تقسیم کردند. به گروه اول ۴ میلی‌گرم دگزامتازون، به گروه دوم ۳۰ میلی‌گرم کتولگان و به گروه سوم دارونما به عنوان پروفیلاکسی دادند. نتایج نشان داد که میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل در گروه اول که ۴ میلی‌گرم دگزامتازون گرفته بودند و سابقه میگرن نداشتند و از

7. Park

8. Palonosetron

9. Fujii

4. Wang

5. D'Souza

6. Rimaitis

REFERENCES

- 1) *Macario A, Weinger M, Carney S, et al.* Which clinical anesthesia outcomes important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 1999; 652-658.
- 2) *Myles PS, Williams DL, Hendrata M, et al.* Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10, 811 patients. *Br J Anaesth* 2000; 84:6-10.
- 3) *Eberhart LHJ, Morin AM, Wulf H, et al.* Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Br J Anaesth* 2002; 760-761.
- 4) *Wang B, He KH, Jiang MB.* Effect of prophylactic dexamethasone on nausea & vomiting after laparoscopic gynecological operation. *Middle East J Anesthesiology* 2011; 21: 397-402.
- 5) *D'Souza, N, Swami M, Bhagwat S.* Comparative study of dexamethasone and ondancetrone for prophylaxis of PONV in laparoscopic gynecologic surgery. *Int J Gynaecology Obstet* 2011; 113:124-7.
- 6) *Rimaitis, K, Svitajute A, Macas A.* The influence of dexamethasone and ketolgan on PONV and estimation of risk factors in women undergoing gynecologic laparoscopic surgeries. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46: 261-7.
- 7) *Park SK, Cho EJ.* A randomized double blind trial of palonosetrone compared with ondansetrone in preventing PONV after gynecological laparoscopic surgeries. *J In Med Res* 2011; 39:399-407.
- 8) *Fujii Y, Itakura M.* A prospective randomized double blind placebo controlled study to assess the antimetic effect of midazolam on PONV in women undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *Clin Ther.* 2010; 32: 1633-7.
- 9) *Koga M, Nakadozono M, Nukariya K. et al.* Clonazepam chemotherapy induce nausea & vomiting (CIMV). *Anticancer Res.* 2008; 280:4233-6.
- 10) *Eguchi F, Shindo M, Emoto M, et al.* The prevention of cancer chemotherapy-induced emesis with granisetron and clonazepam. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22: 233-7.
- 11) *Hatae M, Nakamura Y, Mitsuo M, et al.* Evaluation of antiemetic effect of clonazepam, metoclopramide, dexamethasone and diphenhydramine for prevention of cisplatin-induced vomiting. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1990; 17(8 Pt 1):1495-9.
- 12) *Masahiko Hayashi, Yusuke Takao, Chihiro Hata, et al.* Clonazepam Use for Prevention of Acute and Delayed Vomiting Induced by Cisplatin-Based Chemotherapy for Lung Cancer *Biol. Pharm. Bull.* 2010; 33 1907-1910.

بررسی مقایسه‌ای تاثیر کلونازپام و اندانسترون در ...



دکتر سید محمد رضا هادوی و همکاران