

بررسی تأثیر دو ترکیب دارویی متوکلوپرامید-استامینوفن و متوکلوپرامید-کتامین بر درد، تهوع و استفراغ پس از اعمال جراحی ویتراکتومی عمیق: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور

حمید حاجی غلام سیریزی^۱ (M.D)، داریوش مرادی‌فارسانی^{۱*} (M.D)، سیده شادی حسینی^۲ (M.D Student)، حسین محجوبی‌پور (M.D)^۱

۱- گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشکده پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۳/۲۴

dmoradi@med.mui.ac.ir

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۳۳۰۵۰۸۳۰

چکیده

هدف: با توجه به شیوع بالا و عوارض درد و تهوع و استفراغ بعد از اعمال جراحی در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر دو ترکیب دارویی استامینوفن-متوکلوپرامید و کتامین-متوکلوپرامید را در قیاس با گروه شاهد در کاهش درد، تهوع و استفراغ پس از ویتراکتومی بسنجیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور ۹۶ بیمار تحت عمل جراحی ویتراکتومی قرار گرفتند. بیماران در این مطالعه به صورت تصادفی در سه گروه درمان با استامینوفن-متوکلوپرامید (۳۲ نفر که استامینوفن ۱۰mg/kg)-متوکلوپرامید (۰/۱۵mg/kg)، دریافت نمودند، کتامین-متوکلوپرامید (۳۲ نفر) که کتامین (۰/۱mg/kg)-متوکلوپرامید (۰/۱۵mg/kg) دریافت نمودند، و شاهد (۳۲ نفر) که ۱۰۰cc نرمال سالین استریل دریافت نمودند تقسیم شدند. کلیه داروها در فاصله ۲۰ دقیقه قبل از پایان جراحی انفوزیون وریدی گردید. شدت درد و تهوع بر اساس Visual analogue scale (VAS) و هم‌چنین علائم حیاتی و بروز استفراغ تا ۲۴ ساعت بعد از جراحی ارزیابی و مقایسه شدند.

یافته‌ها: علائم همودینامیک سه گروه در طی ۲۴-ساعت اول بعد از عمل از لحاظ آماری تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند. هم‌چنین، شدت درد، تهوع و بروز استفراغ در زمان‌های مختلف در هر سه گروه طی بررسی ۲۴ ساعته، کاهش معناداری داشت ($P\text{-value} < 0/05$). مقایسه سه گروه حاکی از پایین‌ترین امتیاز درد ($P\text{-value} = 0/001$)، تهوع ($P\text{-value} = 0/04$) و استفراغ ($P\text{-value} = 0/01$) در گروه تحت درمان با کتامین-متوکلوپرامید بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، هر دو ترکیب دارویی استامینوفن-متوکلوپرامید و کتامین-متوکلوپرامید به خوبی منجر به کاهش درد، تهوع و بروز استفراغ گردیدند؛ اگر چه در مجموع کتامین-متوکلوپرامید نتایج بهتری داشت. هیچ کدام از ترکیب‌های دارویی منجر به عوارض جدی و اختلال همودینامیک نگردید.

واژه‌های کلیدی: ویتراکتومی، تهوع، استفراغ، درد، استامینوفن، متوکلوپرامید، کتامین

مقدمه

نمک، افزایش فشار خون، تاکی‌کاردی و دیس‌ریتمی، ایسکمی یا حتی انفارکت قلبی، اختلالات سیستم گوارشی، عوارض ترومبومبولیک، استرس و اختلالات خواب گردد که تمامی این موارد در مجموع منجر به افزایش مدت اقامت در بیمارستان و هزینه‌های درمان و بار بیماری بر سیستم بهداشت و درمان می‌شود [۳]. لذا استفاده موثر و درست از آنالژژیک‌ها می‌تواند به کنترل این عوارض، نتایج نهایی اعمال جراحی

ویتراکتومی یکی از اعمال جراحی چشم است که نقش به‌سزایی در حفظ بینایی بیماران دارد [۱]. درد پس از عمل جراحی یک از شایع‌ترین و مهم‌ترین عوارض جراحی‌های چشم است [۲]. از آنجایی که درد می‌تواند به صورت معناداری باعث بروز اختلال دز متابولیسم گردد، می‌تواند منجر به بروز اختلالات متعدد در سیستم‌های مختلف بدن نظیر مشکلات تنفسی، افزایش متابولیسم پایه بدن، احتباس آب و

متوکلوپرامید یک محرک دستگاه گوارش است و هم‌چنین به عنوان داروی ضد تهوع استفاده می‌شود. این دارو یک آنتاگونیست رسپتور دوپامین (D2) است که با مهار رسپتورهای دوپامین در قسمتی از مدولا به نام (ناحیه محرک گیرنده شیمیایی) CTZ سبب مهار تهوع و استفراغ می‌شود هم‌چنین اخیراً به عنوان عاملی که کارآمدی آنالژیک‌ها را بهبود می‌بخشد استفاده شده است [۱۶]. اثرات نامناسب این دارو شامل: توریکولی، تریسموس، ایپستوتونوس، کریز اکولوژییک، کرامپ شکمی، سدیشن و دیس ریتمی بطنی می‌شود [۱۷، ۱۸]. در یک مطالعه استفاده از متوکلوپرامید قبل عمل جراحی سبب کاهش نیاز به مورفین پس از عمل جراحی شده است [۱۹].

البته مطالعاتی نیز وجود دارد که تفاوت معنی‌داری بین اثرات ضد تهوع و استفراغ متوکلوپرامید با دیگر داروها نشان نمی‌دهد [۲۱، ۲۰]. از دیگر مشکلات بعد از جراحی خصوصاً اعمال جراحی چشمی باید به تهوع و استفراغ بعد از عمل (postoperative nausea and vomiting)، PONV اشاره نمود. علاوه بر احساس ناخوشایندی که PONV برای بیمار ایجاد می‌نماید، می‌تواند منجر به عوارضی مانند خونریزی ساب‌آرآکنوئید (subarachnoid hemorrhage) گردد. لذا کنترل PONV مهم‌ترین اقدام در پیشگیری از این خونریزی است که در اثر یارگی شریان سیلیاری یا وریدهای ورتکس اتفاق می‌افتد [۲۲].

با توجه به اهمیت کنترل درد و تهوع/استفراغ در اعمال جراحی چشمی و عوارض متعدد داروهای مخدر اپیوئیدی که به طور مرسوم جهت ایجاد بی‌دردی استفاده می‌شوند و لزوم استفاده از دیگر داروها و روش‌ها بدین منظور و با عنایت به این نکته که بر اساس تحقیقاتی که ما انجام داده‌ایم هنوز مطالعه‌ای در رابطه با مقایسه ترکیبات دارویی ذکر شده در این مطالعه انجام نشده است تصمیم به انجام این تحقیق گرفتیم.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه. مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور می‌باشد که بر روی ۹۶ بیمار تحت جراحی ویتراکتومی عمیق الکتیو در مرکز آموزشی-درمانی فیض وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از مردادماه ۱۳۹۸ لغایت اسفندماه ۱۳۹۹ به‌انجام رسید.

ملاحظات اخلاقی. پروپوزال مطالعه به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد IR.MUI.MED.REC.1399.463 رسیده است و سپس در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد

چشم، افزایش کیفیت مراقبت و رضایتمندی بیماران به‌خصوص در موارد تروماکمک نماید [۴].

یکی از اصلی‌ترین دغدغه‌های متخصصین بی‌هوشی کنترل موثر درد در بیماران تحت عمل جراحی ویتراکتومی است. در همین راستا تاکنون تلاش‌های بسیاری شده است که با استفاده از داروهای مختلف و در زمان‌های مختلف اعمال جراحی چشم، شدت درد به حداقل رسانده شود. اگرچه استفاده از اپیوئیدها جهت کنترل درد نقش به‌سزایی دارد، عوارض جانبی احتمالی این داروها، نگرانی‌هایی ایجاد نموده است [۵]. لذا برخی از مطالعات به سمت استفاده از داروهایی مانند گاباپنتینوئیدها، داوری ضد التهاب غیراستروئیدی، استامینوفن یا آنالژزی مولتی‌مودال رفته‌اند [۶-۸]. مجموعه این داروها به‌صورت پیش‌درمانی (preemptive)، پیشگیری (preventive) و نیز به‌صورت درمان درد مورد استفاده قرار گرفتند. هم‌چنین این داروها به‌عنوان درمان جایگزین و یا کمکی در کنار اپیوئیدها مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۹].

یکی از داروها در این راستا استامینوفن است که یک داروی ضد التهاب و مسکن می‌باشد که از تولید پروتاگلان‌دین‌ها در سیستم عصبی مرکزی پیشگیری می‌کند و ایملالس‌های محیطی درد را مهار می‌نماید. به‌علاوه این دارو می‌تواند انتقال حس درد را در ستون نخاعی مهار نماید. از دیگر ویژگی‌های این دارو، عبور سریع از سد خونی-مغزی و دستیابی به غلظت‌های بالا در مایع مغزی-نخاعی است [۹] و معمولاً عوارضی نظیر تهوع و استفراغ، سرکوب تنفسی، احتباس ادراری و ایلئوس ناشی از اپیوئیدها را ندارد. هم‌چنین این دارو با توجه به این‌که معمولاً منجر به بروز اختلالات عملکردی پلاکتی، آزار موکوس گوارشی، و سمیت کلیوی ناشی از NSAIDs نمی‌شود ممکن است بتوان از آن به‌عنوان یکی از گزینه‌های کنترل درد ناشی از ویتراکتومی استفاده نمود [۱۰-۱۲].

دیگر دارو که از گروه مهارکننده‌های ان‌متیل‌دی‌آسپاراتات می‌باشد پس از جراحی درد را به‌خوبی کنترل می‌نماید کتامین است. این دارو در مطالعات متعدد توصیفی، کارآزمایی و حتی متآنالیز در دوزهای ۱-۱۵/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با نتایج مطلوبی همراه بوده و نیاز به استفاده از آنالژژیک پس از جراحی را کاهش و فاصله زمانی تا درخواست اولین نوبت آنالژژیک را افزایش داده است. با این وجود با توجه به نوروتوکسیسیته و ایجاد فراموشی پس از جراحی از یک طرف و عدم اطلاع از بهترین دوز مصرفی با حداقل عوارض از طرف دیگر تمایل به استفاده از کتامین پس از جراحی برای کنترل درد کم‌تر است [۱۳-۱۵].

میلی‌گرم/کیلوگرم و آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وریدی بی‌هوش گردیدند. در صورت نیاز دوز داروی شل‌کننده به میزان یک چهارم دوز اولیه تکرار شد. به‌منظور نگهداری بی‌هوشی از ایزوفلوران ۱/۲٪ همراه با N2O و O2 به نسبت ۵۰-۵۰ استفاده شد. در پایان، با استفاده از داروهای نتوستیگمین ۰/۰۴ میلی‌گرم/کیلوگرم و آتروپین ۰/۰۲ میلی‌گرم/کیلوگرم اثرات داروی شل‌کننده reverse گردیده و بیمار پس از دستیابی به معیارهای استاندارد بیدار و لوله تراشه خارج شده و سپس به ریکاوری منتقل گردید.

سپس گروه اول بیماران (کتامین-متوکلوپرامید) به‌فاصله ۲۰ دقیقه پیش از پایان جراحی تحت درمان با ترکیب دو داروی کتامین با دوز ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌علاوه متوکلوپرامید با دوز ۰/۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم که با استفاده از نرمال سالین استریل به حجم ۱۰۰ سی‌سی رسانیده شد، به‌صورت انفوزیون وریدی ظرف مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفتند. با روش مشابه، گروه دوم با استفاده از ترکیب دارویی استامینوفن وریدی با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌علاوه متوکلوپرامید با دوز ۰/۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم که با استفاده از نرمال سالین استریل به حجم ۱۰۰ سی‌سی رسانیده شدند، قرار گرفتند. در نهایت نیز بیماران گروه سوم فقط با ۱۰۰ سی‌سی نرمال سالین استریل و به روش مشابه دریافت نمودند.

داده‌های مورد بررسی. اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنسیت، قد، وزن و شاخص توده بدنی (body mass index (BMI) پیش از عمل جراحی وارد چک‌لیست مطالعه شد.

هم‌چنین بیماران با فواصل زمانی معین پیش از جراحی، در شروع جراحی و سپس هر ۱۵ دقیقه تا انتهای جراحی، ورود به ریکاوری، ۱۵ و ۳۰ دقیقه بعد از ریکاوری، ورود به بخش و سپس ۴، ۸، ۱۶ و ۲۴ ساعت بعد مورد پایش اطلاعات همودینامیک شامل فشار خون سیستولی و دیاستولی، متوسط فشار خون شریانی، تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس در دقیقه قرار گرفتند.

ارزیابی شدت درد و تهوع بر اساس معیار Visual analogue scale (VAS) در بازه‌های زمانی بدو ورود به ریکاوری، ۱۵ و ۳۰ دقیقه بعد و سپس بدو ورود به بخش، ۴، ۸، ۱۶ و ۲۴ ساعت بعد به انجام رسید. این معیار از صفر تا ۱۰ امتیازبندی شده که بر اساس آن عدد صفر بی‌دردی و ۱۰ شدیدترین میزان درد را نشان می‌دهد [۲]. هم‌چنین بروز استفراغ در هر یک از بازه‌های زمانی ذکر شده در چک‌لیست ثبت گردید. در صورتی‌که بیماران امتیاز ۴ و بالاتر را به درد دادند، تحت درمان با ۰/۵ میلی‌گرم پتیدین وریدی قرار

مورد تایید قرار گرفته است. IRCT20200825048515N4 پروتکل مطالعه برای بیماران توضیح داده شد و به ایشان در رابطه با محرمانه بودن اطلاعات و رعایت حریم خصوصی بیماران و منطبق بودن تحقیق بر اصول علمی پذیرفته شده، انجام کلیه مراحل تحقیق توسط افراد متخصص و ذیصلاح، و پیش‌تر بودن اهداف مطالعه از خطرات احتمالی آن اطمینان داده شد. هم‌چنین بر اساس بیانیه هلسینکی مواردی مانند هدف اصلی مطالعه یعنی حفظ و بهبود سلامت بیماران و کنترل تحقیق به این منظور در تمام مراحل انجام مطالعه به بیمار توضیح لازم داده شد و هم‌چنین عوارض احتمالی داروهای تحت مطالعه شرح داده شد، رعایت موازین انسانی، قانونی و اخلاقی توضیح داده شد سپس فرم رضایت کتبی جهت شرکت در مطالعه امضا گردید.

نمونه‌گیری. تعداد ۹۶ بیمار وارد این مطالعه شدند.

معیارهای ورود: بیماران با سنی ۶۵-۱۸ سال، کاندید جراحی ویتراکتومی عمیق با هر اندیکاسیون بالینی با وضعیت بی‌هوشی ASA I-II (American Society of Anesthesiologists) تحت بی‌هوشی عمومی، حداقل به مدت ۲۴ ساعت در مرکز بستری باشند و مدت زمان انجام عمل جراحی بین ۱-۳ ساعت، وارد مطالعه شدند.

معیارهای عدم ورود. سابقه اعتیاد به مواد مخدر یا سوء‌مصرف داروها، ابتلا به هر یک از سندروم‌های درد، ابتلا به بیماری‌های سیستمیک مزمن یا التهابی کنترل نشده، ابتلا به بیماری‌های نوروسایکولوژیک و سابقه حساسیت به هر یک از داروهای مورد مصرف در این مطالعه.

معیارهای خروج از مطالعه. عدم همکاری بیمار در طی مطالعه، بروز هرگونه عارضه که منجر به تغییر در رژیم دارویی بی‌هوشی می‌گردد و نیز بروز هرگونه عارضه که منجر به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه می‌شد.

حجم نمونه طبق فرمول زیر محاسبه شده است:

$$\frac{(Z_1 + Z_2)^2 (S_1^2 + S_2^2)}{d^2}$$

که در آن Z_1 ضریب اطمینان ۹۵٪ یعنی ۱/۹۶ و Z_2 ضریب توان آزمون یعنی ۰/۸۴ است. S برآوردی از انحراف معیار میزان درد بیماران بعد از عمل که $S_1=1/2$ و $S_2=1/4$ و d حداقل تفاوت میانگین تغییرات هر یک از متغیرها بین گروه‌ها می‌باشد که اختلاف را معنادار نشان می‌دهد و ۰/۹ در نظر گرفته می‌شود. بنابراین حجم نمونه ۳۲ بیمار برای هر گروه در نظر گرفته شد [۲۳].

مداخله. در ابتدا و پیش از جراحی تمامی بیماران به‌طور یکسان و با استفاده از داروهای میدازولام ۰/۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، فنتانیل ۲ میکروگرم/کیلوگرم، نسدونال ۵

عدد به صورت تصادفی تعلق گرفت که ایشان را در یکی از گروه‌های مورد مطالعه (کنترل، درمان با کتامین-متوکلوپرامید و درمان با استامینوفن-متوکلوپرامید) قرار داد.

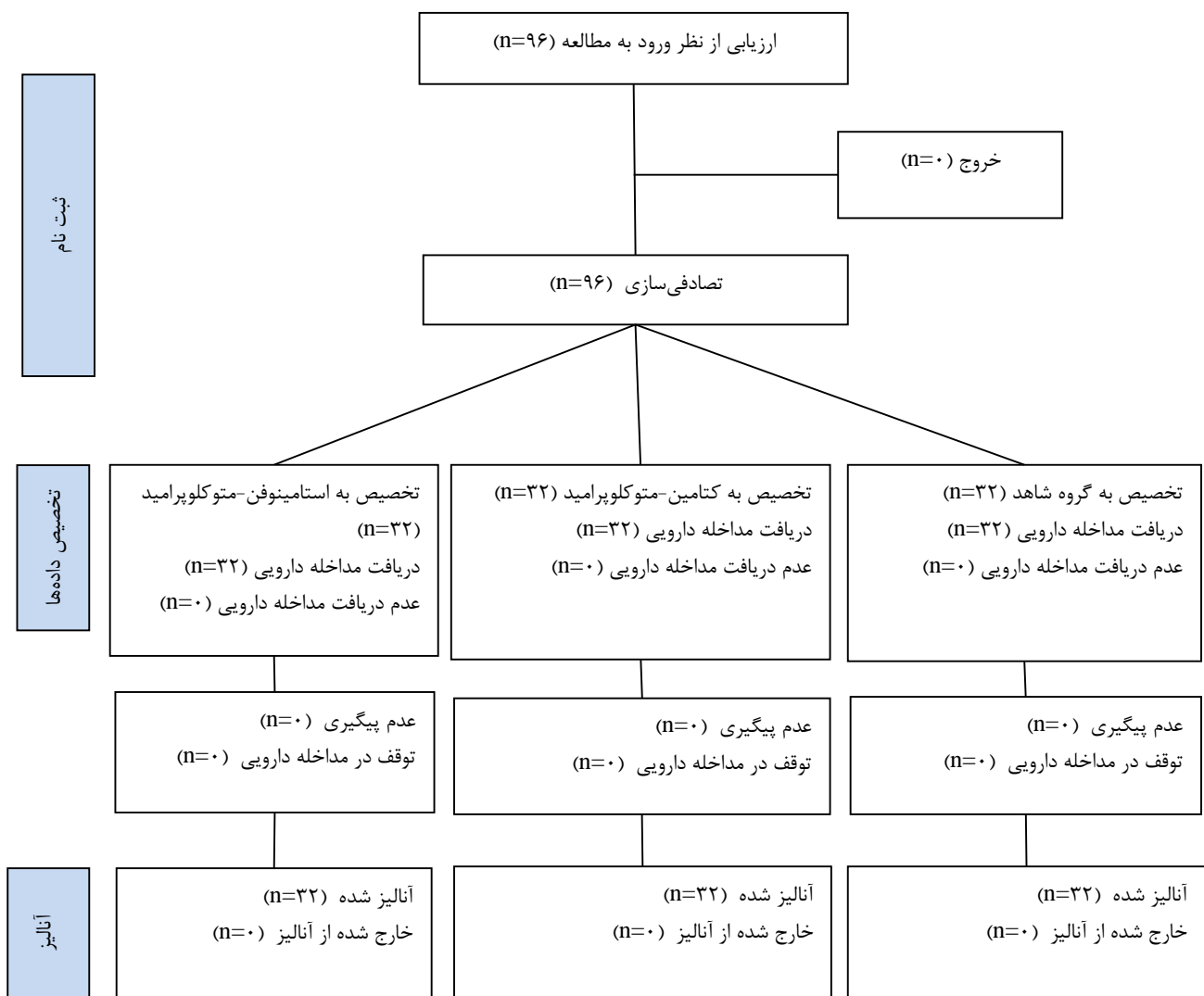
مطالعه به صورت دوسوکور انجام گرفت که طی آن بیمار و تکمیل‌کننده پرسش‌نامه‌ها از ترکیب دارویی مورد استفاده اطلاعی نداشتند.

آنالیز داده‌ها، داده‌های آماری به دست آمده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ شدند. داده‌های توصیفی به صورت میانگین، انحراف معیار، فراوانی مطلق و درصد فراوانی گزارش شدند. جهت آنالیز داده‌ها از تست‌های Chi-square، One-way ANOVA test، Repeated measure test، Generalized linear test و Kruskal-Wallis test استفاده گردید. P-value کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معناداری تعیین شد.

گرفتند. هم‌چنین امتیاز VAS بالاتر از ۳ یا بروز استفراغ تحت درمان با اندانسترون با دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم/کیلوگرم قرار گرفتند. موارد استفاده از آنالژزیک اضافه یا داروی اندانسترون ثبت شدند.

دیگر یافته‌های ثانویه مورد بررسی عبارت بودند از مدت زمان اقامت بیمار در ریکاوری (دقیقه)، مدت زمان اسکتوباسیون (دقیقه)، اولین زمان درخواست مسکن اضافی (ساعت) و میزان رضایتمندی بیماران بر اساس لیبرت پنج گزینه‌ای با نمره ۱-۵ به ترتیب کاملاً راضی، راضی، بی تفاوت، ناراضی و کاملاً ناراضی [۲۴] که وارد چک‌لیست شدند. در نهایت نیز عوارض دارویی شامل بروز هایپوتانسیون، هایپرتانسیون، برادی‌کاردی، تاکی‌کاردی، سرگیجه، خارش و بروز تنگی نفس ثبت شدند (شکل ۱).

جمع‌آوری اطلاعات. سپس با استفاده از نرم‌افزار Excel به عنوان وسیله تخصیص تصادفی به هر یک از بیماران یک



شکل ۱. نمودار کانسورت افراد مورد مطالعه

نتایج

در مطالعه حاضر، ۹۶ بیمار در سه گروه برابر ۳۲ نفره کنترل، تحت درمان با کتامین-متوکلوپرامید و تحت درمان با استامینوفن-متوکلوپرامید مورد بررسی قرار گرفتند (نمودار-۱).

یافته‌های دموگرافیک بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ نمایش داده شده است. سه گروه مورد مطالعه از نظر سن ($P=0/22$)، توزیع جنسیتی ($P=0/58$)، وزن ($P=0/19$)، قد ($P=0/97$) و BMI ($P=0/08$) تفاوت آماری معناداری نداشتند.

بر اساس یافته‌های به دست آمده در جدول ۲، علائم همودینامیک سه گروه مورد بررسی در این مطالعه، شامل فشار خون سیستولیک ($P=0/35$) و دیاستولیک ($P=0/75$)، متوسط فشار خون شریانی ($P=0/51$)، تعداد ضربان قلب ($P=0/19$) و تعداد تنفس ($P=0/39$) در طی بررسی‌های ۲۴ ساعته بیماران از لحاظ آماری تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند. اطلاعات با جزئیات در جدول ۲ آمده است.

در طی مدت مداخله بر حسب آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات هم‌چنین، شدت درد، شدت تهوع و بروز استفراغ در زمان‌های مختلف از بیماران مورد سوال قرار گرفت که در هر سه گروه طی بررسی ۲۴ ساعته، کاهش

معناداری داشت. مقایسه سه گروه حاکی از پایین‌ترین امتیاز درد ($P=0/01$)، تهوع ($P=0/04$) و استفراغ ($P=0/01$) در گروه تحت درمان با کتامین-متوکلوپرامید بود (جدول ۳).

تعداد بیماران دریافت‌کننده مسکن در گروه کنترل ۱۵ نفر (46%)، در گروه کتامین-متوکلوپرامید ۹ نفر (28%) و در گروه استامینوفن-متوکلوپرامید ۱۲ نفر (37%) گزارش شد ($P=0/01$). از نظر میانگین مدت زمان تا اولین درخواست مسکن نیز اختلاف معناداری مشاهده شد و این میانگین در گروه کتامین-متوکلوپرامید بیش‌تر گزارش شد ($P=0/01$). مدت اکستوباسیون ($P=0/74$)، میزان رضایت ($P=0/06$)، مدت زمان جراحی ($P=0/47$) و مدت زمان ریکاوری ($P=0/71$) اختلاف معناداری بین سه گروه نشان نداد.

در نمونه مورد بررسی تفاوت معناداری از نظر بروز هایپوتانسیون ($P=0/24$)، هایپرتانسیون ($P=0/60$)، برادی‌کاردی ($P=0/58$) و تاکی‌کاردی ($P=0/28$) مشاهده نشد. عوارض دیگر مانند سرگیجه، خارش و سوزش نیز بطور غیرمعناداری در گروه کنترل بیش‌تر بود.

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

| متغیر/گروه | کنترل (n=32) | کتامین-متوکلوپرامید (n=32) | استامینوفن-متوکلوپرامید (n=32) | P-value |
|---|-------------------|----------------------------|--------------------------------|---------|
| سن (سال)، میانگین \pm انحراف معیار | 40/53 \pm 12/87 | 45/63 \pm 12/66 | 41/38 \pm 11/75 | *0/22 |
| جنسیت (خانم، N (%)) | مرد | 13 (40/6) | 17 (53/1) | ***0/58 |
| | زن | 18 (56/2) | 15 (46/9) | |
| وزن (کلیوگرم)، میانگین \pm انحراف معیار | 71/13 \pm 8/86 | 75/63 \pm 11/87 | 75/14 \pm 10/87 | *0/19 |
| قد (سانتیمتر)، میانگین \pm انحراف معیار | 169/06 \pm 8/49 | 169/20 \pm 6/90 | 169/38 \pm 10/67 | *0/97 |
| شاخص توده بدنی (kg/m ²)، میانگین \pm انحراف معیار | 24/81 \pm 2/18 | 26/33 \pm 2/41 | 26/09 \pm 2/83 | *0/08 |

* آنالیز واریانس یکطرفه. ** تست کای اسکویر

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار پارامترهای همودینامیک از قبل تا ۲۴ ساعت بعد عمل در سه گروه

| P* | گروه | | | زمان | متغیر |
|----------|-------------------------|---------------------|-----------------|-------------|-------------------|
| | استامینوفن-متوکلوپرامید | کتامین-متوکلوپرامید | شاهد | | |
| 38/0 | 1/119 \pm 8/12 | 4/122 \pm 7/15 | 3/117 \pm 15 | قبل عمل | فشار خون سیستولی |
| 44/0 | 1/93 \pm 3 | 1/94 \pm 4/3 | 2/94 \pm 8/2 | حین عمل | |
| 063/0 | 3/6/1 \pm 3/3 | 3/108 \pm 7/3 | 9/107 \pm 3/3 | حین ریکاوری | |
| 69/0 | 8/125 \pm 5/6 | 6/125 \pm 6/5 | 9/126 \pm 8/6 | بخش | |
| 51/0 *** | <0/01 | <0/01 | <0/01 | P** | |
| 50/0 | 8/68 \pm 1/10 | 7/71 \pm 8/9 | 8/69 \pm 4/9 | قبل عمل | فشار خون دیاستولی |
| 69/0 | 5/56 \pm 5 | 1/57 \pm 3/5 | 9/55 \pm 7/5 | حین عمل | |

| | | | | | |
|---------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------------|
| ۴۳/۰ | ۷۱ ± ۱/۵ | ۲/۷۰ ± ۶/۴ | ۱/۷۱ ± ۹/۴ | حین ریکاوری | |
| ۷۶/۰ | ۵/۸۰ ± ۷/۶ | ۹/۷۹ ± ۸/۷ | ۲/۸۱ ± ۴/۶ | بخش | |
| ۶۶/۰*** | <۰۰۱/۰ | <۰۰۱/۰ | <۰۰۱/۰ | P** | |
| ۶۶/۰ | ۱/۹۸ ± ۸/۱۱ | ۱/۱۰۰ ± ۴/۱۲ | ۲/۹۷ ± ۳/۱۴ | قبل عمل | فشار متوسط شریانی |
| ۸۸/۰ | ۱/۶۸ ± ۸/۳ | ۷/۶۸ ± ۴/۴ | ۵/۶۸ ± ۵/۴ | حین عمل | |
| ۲۳/۰ | ۲/۸۲ ± ۸/۳ | ۹/۸۳ ± ۷/۴ | ۳/۸۳ ± ۹/۳ | حین ریکاوری | |
| ۷۲/۰ | ۶/۹۵ ± ۲/۶ | ۲/۹۵ ± ۷/۶ | ۴/۹۶ ± ۲/۶ | بخش | |
| ۷۴/۰*** | <۰۰۱/۰ | <۰۰۱/۰ | <۰۰۱/۰ | P** | |
| ۳۸/۰ | ۱/۹۶ ± ۴/۱۲ | ۴/۹۱ ± ۲/۱۵ | ۱/۹۳ ± ۴/۱۲ | قبل عمل | ضربان قلب |
| ۳۲/۰ | ۴/۸۴ ± ۴/۶ | ۹/۸۰ ± ۸/۸ | ۴/۷۸ ± ۸/۱۰ | حین عمل | |
| ۴۲/۰ | ۹/۸۰ ± ۱/۹ | ۶/۷۷ ± ۹/۹ | ۴/۷۹ ± ۱۱ | حین ریکاوری | |
| ۲۷/۰ | ۷/۷۹ ± ۳/۷ | ۹/۷۵ ± ۶/۸ | ۹/۷۶ ± ۴/۱۲ | بخش | |
| ۷۸/۰*** | ۰۰۲/۰ | <۰۰۱/۰ | <۰۰۱/۰ | P** | |
| ۲۱/۰ | ۳/۱۶ ± ۴/۲ | ۵/۱۷ ± ۶/۳ | ۸/۱۶ ± ۶/۲ | قبل عمل | تعداد تنفس |
| ۵۷/۰ | ۷/۱۷ ± ۱/۲ | ۶/۱۸ ± ۴/۳ | ۱/۱۹ ± ۲/۳ | حین عمل | |
| ۴۶/۰ | ۱۹ ± ۹/۳ | ۳/۲۰ ± ۹/۴ | ۲/۱۹ ± ۴/۴ | حین ریکاوری | |
| ۱۸/۰ | ۹/۱۹ ± ۲/۴ | ۸/۱۸ ± ۷/۳ | ۳/۲۰ ± ۶/۴ | بخش | |
| ۶۲/۰*** | ۰۰۴/۰ | ۰۳۱/۰ | <۰۰۱/۰ | P** | |

**سطح معنی داری تفاوت بین سه گروه در هر مقطع زمانی بر حسب آزمون آنالیز واریانس یک طرفه

***سطح معنی داری تغییرات درون هر گروه در طی مدت مداخله بر حسب آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات

****سطح معنی داری تغییرات بین سه گروه

جدول-۳. مقایسه شدت درد، شدت تهوع و بروز استفراغ طی ۲۴ ساعت

| P-2 | P-1 | ساعت | | | | بدو ورود به بخش | ۳۰ دقیقه | ۱۵ دقیقه | بدو ورود به ریکاوری | میانگین و انحراف معیار | کنترل | شدت درد (VAS) |
|--------|---------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|---------------------|-----------------------------|--------------|---------------|
| | | ۲۴ | ۱۶ | ۸ | ۴ | | | | | | | |
| **/۰۰۱ | **/۰۰۱> | ۱/۳۴±۲/۱۶ | ۰/۹۷±۲/۶۶ | ۰/۸۸±۳/۱۶ | ۰/۹۹±۳/۷۲ | ۱/۱۷±۴/۷۲ | ۱/۱۸±۶/۲۲ | ۱/۰۷±۶/۶۳ | ۷/۰۱±۰/۹۸ | کنترل | | |
| | **/۰۰۱> | ۱/۰۲±۱/۲۸ | ۱/۰۴±۱/۵۶ | ۰/۶۷±۲/۲۵ | ۰/۷۸±۲/۹۷ | ۱/۰۴±۴ | ۱/۱۶±۵/۴۷ | ۱/۲۷±۵/۹۱ | ۶/۵۳±۱/۳۶ | کتامین- متوکلوپرامید | | |
| | **/۰۰۱> | ±۱/۰۳ ۱/۰۶ | ۱/۳۰±۱/۷۲ | ۱/۱۲±۲/۷۸ | ۱/۲۱±۳/۲۵ | ۱/۴۰±۴/۱۳ | ۱/۳۰±۵/۷۲ | ۱/۴۰±۶/۱۲ | ۶/۶۹±۱/۱۴۸ | استامینوفن- متوکلوپرامید | | |
| | | ۰/۰۱ | ۰/۰۲ | ۰/۰۲ | ۰/۱۲ | ۰/۱۹ | ۰/۱۲ | ۰/۱۶ | ۰/۰۵ | | P-3** | |
| ۰/۰۴ | ۰/۰۰۱> | ۰ | ۰/۷۰±۴/۵۰ | ۰/۷۰±۳/۵۰ | ۰/۸۱±۶/۴ | ۰/۷±۳/۵۰ | ۰/۵۴±۳/۴۰ | ۸/۱۶±۴ | - | کنترل | شدت تهوع | |
| | | ۰ | ۰ | ۰ | ۰±۳ | ۰ | ۰/۷۰±۳/۵۰ | ۰/۸۳±۳/۸۰ | - | کتامین- متوکلوپرامید | | |
| | | ۰ | ۰ | ۰ | ۰±۴ | ۱±۴ | ۱/۴۱±۴ | ۱/۱۵±۴/۶۷ | - | استامینوفن- متوکلوپرامید | | |
| | | ۱ | ۱ | ۱ | ۰/۱۶ | ۰/۰۵ | ۰/۳۵ | ۰/۶۳ | - | | P-3 | |
| **/۰۰۱ | **/۰۰۱> | ۰ | ۱ | ۱ | ۲ | ۲ | ۱ | ۵ | ۳ | کنترل | بروز استفراغ | |
| | | %۰ | %۱/۱ | %۱/۱ | %۲/۲ | %۲/۲ | %۱/۱ | %۵/۵ | %۳/۳ | کتامین- متوکلوپرامید | | |
| | | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۱ | ۰ | استامینوفن- متوکلوپرامید | | |
| | | ۰ | %۱/۱ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | %۱/۱ | ۰ | متوکلوپرامید | | |
| | | - | ۰/۶۰ | ۰/۶۰ | ۰/۳۶ | - | - | ۰/۴۳ | - | | P-3** | |

* P-1 و P-2: آزمون اندازه گیری متعدد، P-3: آنالیز واریانس یکطرفه.

** P-1 و P-2: مدل خطی ژنرالیزه، P-3: آزمون کروسکال والیس.

*** P-1 و P-2: مدل خطی ژنرالیزه، P-3: آزمون مجدور کا

جدول ۴. مقایسه پارامترهای مرتبط با جراحی در سه گروه

| P-value | میانگین و انحراف معیار | تعداد(درصد) | | |
|---------|------------------------|-------------|--------------------------|---------------------------------|
| ۰/۰۰۱ | ۰/۹۲±۲/۲۰ | (/۲۲)۷ | کنترل | اولین زمان درخواست مسکن (ساعت) |
| | ۱/۴۸±۵/۲۲ | (/۱۳)۴ | کتامین - متوکلوپرامید | |
| | ۱/۶۲±۴/۰۸ | (/۲۲)۷ | استامینفن - متوکلوپرامید | |
| ۰/۷۴ | ۷/۱۸±۱۷/۶۶ | (/۱۰۰)۳۲ | کنترل | اکستوباسیون (دقیقه) |
| | ۶/۲۵±۱۶/۴۱ | (/۱۰۰)۳۲ | کتامین - متوکلوپرامید | |
| | ۶/۹۵±۱۷/۳۴ | (/۱۰۰)۳۲ | استامینفن - متوکلوپرامید | |
| ۰/۰۶ | ۰/۶۶±۱/۸۸ | (/۱۰۰)۳۲ | کنترل | رضایتمندی |
| | ۰/۵۶±۱/۵۰ | (/۱۰۰)۳۲ | کتامین - متوکلوپرامید | |
| | ۰/۷۵±۱/۷۸ | (/۱۰۰)۳۲ | استامینفن - متوکلوپرامید | |
| ۰/۴۷ | ۱۴/۳۶±۸۲/۰۳ | (/۱۰۰)۳۲ | کنترل | مدت زمان جراحی (دقیقه) |
| | ۱۳/۹۵±۸۴/۳۷ | (/۱۰۰)۳۲ | کتامین - متوکلوپرامید | |
| | ۱۴/۳۲±۸۶/۴۰ | (/۱۰۰)۳۲ | استامینفن - متوکلوپرامید | |
| ۰/۷۱ | ۸/۹۹±۴۰/۷۸ | (/۱۰۰)۳۲ | کنترل | مدت اقامت در ریکاوری (دقیقه) |
| | ۱۲/۰۴±۳۹/۶۸ | (/۱۰۰)۳۲ | کتامین - متوکلوپرامید | |
| | ۱۰/۴۹±۳۸/۵۹ | (/۱۰۰)۳۲ | استامینفن - متوکلوپرامید | |
| ۰/۱۹ | ۲/۹۴±۷/۶۳ | (/۳۴)۱۱ | کنترل | دوز مصرفی اندانسترون (میلی گرم) |
| | ۲/۰۶±۵/۳۷ | (/۲۵)۸ | کتامین - متوکلوپرامید | |
| | ۲/۶۴±۷ | ۷(/۲۲) | استامینفن - متوکلوپرامید | |
| ۰/۰۶ | ۱۲/۷۰±۵۵/۷۰ | | کنترل | دوز مصرفی پتیدین (میلی گرم) |
| | ۱۱/۱۰±۳۷/۱۰ | | کتامین - متوکلوپرامید | |
| | ۲۰/۸۰±۵۵ | | استامینفن - متوکلوپرامید | |

جدول ۵. مقایسه بروز عوارض طی ۲۴ ساعت

| P-value | کتامین - متوکلوپرامید | استامینفن-متوکلوپرامید | کنترل | تعداد | درصد | |
|---------|-----------------------|------------------------|-------|-------|------|---------------|
| ۰/۲۴ | ۱۵ | ۹ | ۱۱ | تعداد | | هیپوتانسیون |
| | ۱۱/۵ | ۹/۴ | | درصد | | |
| ۰/۶۰ | ۹ | ۶ | ۹ | تعداد | | هایپر تانسیون |
| | ۹/۴ | ۶/۳ | ۹/۴ | درصد | | |
| ۰/۵۸ | ۴ | ۲ | ۲ | تعداد | | برادی کاردی |
| | ۴/۲ | ۲/۱ | ۱ | درصد | | |
| ۰/۲۸ | ۴ | ۶ | ۹ | تعداد | | تاکی کاردی |
| | ۴/۲ | ۶/۳ | ۹/۴ | درصد | | |
| ۰/۵۳ | ۳ | ۳ | ۶ | تعداد | | سرگیجه |
| | ۳/۱ | ۳/۱ | ۶/۳ | درصد | | |
| ۰/۶۱ | ۲ | ۴ | ۵ | تعداد | | خارش |
| | ۲/۱ | ۴/۲ | ۵/۲ | درصد | | |
| ۰/۴۴ | ۳ | ۴ | ۷ | تعداد | | سوزش |
| | ۳/۱ | ۴/۲ | ۷/۳ | درصد | | |

* تست مجذور کا

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر به ارزیابی تاثیر مصرف ترکیب دارویی استامینوفن-متوکلوپرامید در قیاس با کتامین-متوکلوپرامید و گروه شاهد در کنترل موثر درد، تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی ویتراکتومی پرداخته شد. سه گروه مورد مطالعه از نظر

ویژگی‌های دموگرافیک تفاوتی نداشتند، نکته‌ای که نشان می‌دهد نتایج به دست آمده حاصل از داروهای مورد مصرف هستند. از نکات با ارزش به دست آمده، عدم تفاوت معنادار در تغییرات همودینامیکی در گروه‌های دارویی مورد بررسی است که با توجه به عدم بروز اختلال حاد همودینامیکی نشان

ناشی از آن‌ها شد. هم‌چنین مدت زمان بستری را کاهش داده و از هزینه‌های درمان کاست [۲۸] که این نتایج نیز با نتایج حاصل از مطالعه ما هم‌خوانی دارد. نتایج مطالعه Singla و همکاران بر روی بیماران تحت جراحی تعویض زانو هم نسبت به استفاده از استامینوفن امیدوارکننده و هم‌راستا با نتایج حاصل از مطالعه ما بود؛ چرا که مدت بستری را کاهش داده و نیاز به مصرف اپیوئیدها را تقریباً نصف نمود [۲۹].

با این وجود مطالعاتی نیز وجود دارند که تفاوت معناداری میان استامینوفن تزریقی و یا استامینوفن خوراکی در کنترل درد بیان نداشتند. به‌نظر می‌رسد نتایج ایشان بیش‌تر به علت درد شدید بعد از عمل بوده تا عدم تاثیرگذاری استامینوفن وریدی [۳۱،۳۰]. از طرف دیگر برخی مطالعات مانند مطالعه Crisp و همکاران برای کنترل درد پس از جراحی بازسازی واژینال [۳۱] یا مطالعه Stundner و همکاران بر روی تعویض مفاصل هیپ و زانو [۳۰] به‌صورت کلی اثر مثبتی از استامینوفن تزریقی گزارش نمودند. نتایج این مطالعات با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی کمی دارد زیرا در مطالعه ما اگر چه اثر بی‌دردی استامینوفن در مقایسه با کتامین کم‌تر است ولی در مقایسه با گروه شاهد بیش‌تر می‌باشد. البته استفاده از استامینوفن همراه با متوکلوپرامید نیز که در مطالعه ما انجام شده است نیز می‌تواند علت دیگری برای این تفاوت باشد.

دیگر داروی مورد بررسی ما کتامین از داروهای اپیوئیدی است که مطالعات متعددی تاثیرگذاری مناسب این دارو را در پس از جراحی گزارش نموده‌اند [۱۳-۱۵]. البته استفاده از کتامین در عمده مطالعات منجر به کاهش بروز تهوع و استفراغ پس از نشده [۳۲] و از طرفی این داور خاصیت نوروتوکسیسیته داشته و باعث فراموشی پس از جراحی می‌گردد که تمایل به استفاده از آن را کاهش می‌دهد [۱۳].

در مطالعه Jon Tuchscherer و همکاران که به منظور دستیابی به دوز مطلوب استفاده از کتامین به انجام رسید، مشاهده شد که در دوزهای پایین بین ۱/۱-۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم نتایج مطلوبی در استفاده از کتامین وریدی قبل و در حین عمل و دوزهای بولوس پس از جراحی تا ۴۸ ساعت به‌دست آمد تا جایی‌که نیاز به استفاده از سایر اپیوئیدها و مدت بستری کاسته شد [۳۳]. نتایج این مطالعه هم‌راستا با نتایج مطالعه ما می‌باشد. مطالعه مروری دیگری بر روی ۳۹ مطالعه کارآزمایی نشان داد که در دوزهای مشابه ۱/۲-۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین نتایج مثبت به‌دست آمد و نیاز به مصرف اپیوئید را کاهش داد [۱۵] که این نتایج نیز با نتایج حاصل از مطالعه ما هم‌راستا می‌باشد. با این وجود در مطالعه Azari و همکاران با وجود نتایج مثبتی که در کنترل درد پس

می‌دهد ترکیب دارویی استامینوفن-متوکلوپرامید یا کتامین-متوکلوپرامید را می‌توان بدون نگرانی از بروز اختلال همودینامیک در حین عمل جراحی برای کنترل درد، تهوع و استفراغ بعد از ویتراکتومی به‌کار برد.

اصلی‌ترین یافته این مطالعه بررسی شدت عوارض درد، تهوع و استفراغ به‌دنبال مصرف ترکیب‌های دارویی مذکور است که نشان داد، علی‌رغم کاهش معنادار بروز این عوارض با گذر زمان در هر سه گروه، بیش‌ترین کاهش درد، کاهش تهوع و بروز استفراغ متعاقب استفاده از ترکیب دارویی کتامین-متوکلوپرامید به‌دست آمد. هم‌چنین درمان دارویی استامینوفن-متوکلوپرامید نسبت به نرمال سالین ارجح بود. قابل ذکر است که اولین زمان درخواست مسکن نیز در گروه تحت درمان با کتامی-متوکلوپرامید دیرتر بود. سایر پارامترهای مورد بررسی از جمله میزان رضایتمندی بیماران، نیاز به مصرف پتدین یا اندانسترون و زمان‌های اکستوباسیون، و اقامت در ریکاروی در سه گروه مشابه به‌دست آمد. عارضه قابل توجهی در استفاده از هیچ‌یک از گروه‌ها یافت نشد، هرچند ترکیب دارویی استامینوفن-متوکلوپرامید با کم‌ترین عارضه همراه بود.

مطالعات گوناگون حاکی از آن است که استامینوفن تزریقی نه‌تنها درد پس از جراحی را به‌خوبی تسکین داده که میزان رضایت بیماران را نیز افزوده است [۲۷،۲۶،۲۵،۱۱]. از دیگر مزایای این دارو می‌توان به کاهش نیاز به مصرف اپیوئید برای کنترل درد پس از جراحی و نیز کاهش بروز تهوع و استفراغ اشاره نمود [۲۴]. بیش‌تر مطالعات در راستای استفاده از استامینوفن برای کنترل درد پس از جراحی نیز نتایج مشابهی گزارش داده‌اند [۱۱،۲۶،۲۷].

در مطالعه‌ای که Sinatra و همکاران برای ارزیابی استفاده از ۱ گرم (تا ۲ گرم در صورت نیاز بیش‌تر) استامینوفن طی ۲۴ ساعت بعد از اعمال جراح ارتوپدی در کنترل درد و کاهش نیاز به مصرف اپیوئیدها به انجام رساندند، مشاهده نمودند که این دارو به‌خوبی درد پس از عمل جراحی را کاهش داد و عوارض جانبی معناداری نیز مشاهده نشد [۲۷]. نتایج این مطالعه هم‌راستا با نتایج مطالعه ما می‌باشد زیرا در مطالعه ما نیز استامینوفن دارای اثرات بی‌دردی بدون عوارض جانبی قابل توجه می‌باشد. Shaffer و همکاران در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۶ بر جمعیت بزرگی از افراد تحت انواع مختلف اعمال جراحی به انجام رسانیدند در پروتکلی مشابه با مطالعه حاضر بیان داشتند که استفاده از استامینوفن تزریقی حین عمل جراحی به‌صورت معناداری منجر به کاهش درد و متعاقباً کاهش نیاز به اپیوئیدها و در نتیجه عوارض

منجر به کاهش درد، تهوع و بروز استفراغ گردیدند؛ اگر چه در مجموع کتامین-متوکلوپرامید نتایج بهتری داشت. هیچ یک از ترکیب‌های دارویی منجر به عوارض جدی و اختلال همودینامیک نگردید. در خاتمه توصیه می‌گردد با توجه به محدودیت‌های این مطالعه توصیه به انجام مطالعات بیشتر می‌گردد.

تشکر و قدردانی

با تشکر از پرسنل محترم اتاق عمل بیمارستان فیض اصفهان که ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند. همچنین این مطالعه پایان‌نامه دانشجوی دکتری پزشکی می‌باشد با کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1399.463 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (و کد IRCT: IRCT20200825048515N4) به تصویب رسیده است و نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر حمایت‌های همه جانبه (مالی و غیره) کمال تشکر را دارند.

مشارکت و نقش نویسندگان

دکتر حمید حاجی غلام سریزدی ایده و طراحی مطالعه، سیده شادی حسینی: جمع‌آوری داده‌ها، دکتر حسین محجوبی‌پور آنالیز و تفسیر نتایج، دکتر داریوش مرادی فارسانی: نگارش نسخه اول مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

- [1] Fekrat S, Elsing SH, Raja SC, Campochiaro PA, de JUAN Jr E, Haller JA. Eye pain after vitreoretinal surgery: a prospective study of 185 patients. *Retina* 2001; 21: 627-632. <https://doi.org/10.1097/00006982-200112000-00010> PMID:11756886
- [2] Mimouni M, Abualhasan H, Mtnes K, Mazzawi F, Barak Y. Patients' Experience of Anxiety and Pain during Retrobulbar Injections prior to Vitrectomy. *J Ophthalmology* 2019; 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8098765> PMID:31467696 PMCID:PMC6701333
- [3] Morgan B, Stanik-Hutt J. Utilization of a preemptive, multimodal analgesic regimen in adult ambulatory septoplasty patients: a quality improvement project. *ORL Head Neck Nurs* 2015; 33: 6-13.
- [4] Foroughian M, Abiri S, Akbari H, Shayesteh V, Habibzadeh R, Alsana F, et al. Effectiveness of intravenous lidocaine versus intravenous morphine in reducing acute extremity trauma-induced pain: A triple-blind randomized clinical trial. *Koomesh* 2020; 22: 411-418. (Persian). <https://doi.org/10.29252/koomesh.22.3.411>
- [5] De Oliveira Jr GS, Castro-Alves LJ, McCarthy RJ. Single-dose systemic acetaminophen to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Pain* 2015; 31: 86-93. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000081> PMID:25485955
- [6] Imani F, Faiz HR, Sedaghat M, Hajjashrafi M. Effects of adding ketamine to fentanyl plus acetaminophen on postoperative pain by patient controlled analgesia in abdominal surgery. *Anesth Pain Med* 2014; 4.

از درمان وریدی با کتامین به دست آمد، هایپرتنشن و اختلالات روان‌شناختی به صورت شایعی رخ داد [۳۴] که البته این مطالعه مرور سیستماتیک بوده است و می‌توان گفت که در کل با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی زیادی ندارد زیرا بر خلاف نتایج این مطالعه در مطالعه ما کتامین صراحتاً دارای اثرات معنی‌دار بی‌دردی است و شاید عدم استفاده از کتامین به صورت ترکیب با دیگر داروها علت بروز عوارض خاص کتامین در این مطالعه باشد.

بررسی‌های ما حاکی از آن است که تاکنون ترکیب‌های دارویی فوق برای عمل جراحی ویتروکتومی مورد مقایسه قرار نگرفته‌اند و مطالعه حاضر اولین مطالعه در این زمینه است؛ بعلاوه ارزیابی هم‌زمان درد و تهوع و استفراغ به صورت هم‌زمان در این مطالعه صورت گرفته است.

در مطالعه با طراحی مشابه اما بر روی بیماران تحت جراحی کاتاراکت که توسط Moradi و همکاران به انجام رسید، یافته‌هایی داشت که بر اساس آن داروهای ترکیبی استامینوفن-متوکلوپرامید و کتامین-متوکلوپرامید به خوبی درد، تهوع و استفراغ را در قیاس با گروه شاهد کنترل نموده بودند اما تفاوت معناداری با یک‌دیگر نداشتند [۳۵]. دیگر مطالعه توسط Heidari و همکاران به ارزیابی کنترل درد پس از جراحی اندام تحتانی در مقایسه استفاده از کتامین، منیزیم سولفات یا استامینوفن پرداخت و هم‌راستا با مطالعه حاضر بیان داشت که کنترل درد با کتامین به صورت موثرتری در قیاس با استامینوفن رخ داد. ایشان افزودند که تفاوتی در میزان استفاده از متوکلوپرامید برای کنترل تهوع در دو گروه یافت نشد. در حالی که میزان رضایت‌مندی به صورت معناداری در گروه کتامین درمان بیشتر بود [۳۶]. البته مطالعات دیگری نیز وجود دارد که تفاوت معنی‌داری بین اثرات ضد تهوع و استفراغ متوکلوپرامید با دیگر داروها نشان نمی‌دهد [۲۰، ۲۱]. محدودیت‌ها. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به استفاده از یک دوز از هر کدام از داروهای تحت مطالعه اشاره نمود و نمی‌توان نتیجه گرفت که دوزهای بیش‌تر یا کم‌تر نتایج مشابهی ایجاد می‌کنند یا خیر. البته به دیگر محدودیت‌های این مطالعه مانند حجم نمونه کم، محدودیت سنی، کلاس ASA و عدم امکان پیگیری درازمدت نیز باید اشاره نمود. از نقاط قوت مطالعه می‌توان به انجام آن به صورت کارآزمایی بالینی، انجام مطالعه در مرکز مجهز آموزشی دانشگاهی و توجه زیاد به جلب رضایت بیماران جهت شرکت در مطالعه و حفظ ایمنی آن‌ها اشاره نمود.

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، هر دو ترکیب دارویی استامینوفن-متوکلوپرامید و کتامین-متوکلوپرامید به خوبی

2021; 23: 203-210. (Persian).

<https://doi.org/10.52547/koomesh.23.2.203>

[21] Sadeghi A, Mirkheshti A. Antiemetic effects of deroperidol compared with dexamethasone and metoclopramide in patients undergoing hysteroscopy: A randomized double - blinded clinical trial. *Iran J Anesth Crit Care* 2016; 2: 51-58.

[22] Reibaldi M, Fallico M, Longo A, Avitabile T, Astuto M, Murabito P, et al. Efficacy of three different prophylactic treatments for postoperative nausea and vomiting after Vitrectomy: a randomized clinical trial. *J Clin Med* 2019; 8: 391.

<https://doi.org/10.3390/jcm8030391>

PMid:30901867 PMCid:PMC6463101

[23] Heydari SM, Hashemi SJ, Pourali S. The comparison of preventive analgesic effects of ketamine, paracetamol and magnesium sulfate on postoperative pain control in patients undergoing lower limb surgery: a randomized clinical trial. *Adv Biomed Res* 2017; 6:

<https://doi.org/10.4103/2277-9175.217217>

PMid:29279832 PMCid:PMC5674649

[24] Joshi A, Kale S, Chandel S, Pal DK. Likert Scale: Explored and Explained. *Br J Appl Sci Technol* 2015; 7: 396-403.

<https://doi.org/10.9734/BJAST/2015/14975>

[25] Brodner G, Gogarten W, Van Aken H, Hahnenkamp K, Wempe C, Freise H, et al. Efficacy of intravenous paracetamol compared to dipyrone and parecoxib for postoperative pain management after minor-to-intermediate surgery: a randomised, double-blind trial. *Eur J Anaesth* 2011; 28: 125-132.

<https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833fedfa>

PMid:20890207

[26] Lombardi TM, Kahn BS, Tsai LJ, Waalen JM, Wachi N. Preemptive oral compared with intravenous acetaminophen for postoperative pain after robotic-assisted laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 1293-1297.

<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003578>

PMid:31764741

[27] Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *J Am Soc Anesth* 2005; 102: 822-831.

<https://doi.org/10.1097/00000542-200504000-00019>

PMid:15791113

[28] Shaffer EE, Pham A, Woldman RL, Spiegelman A, Strassels SA, Wan GJ, et al. Estimating the effect of intravenous acetaminophen for postoperative pain management on length of stay and inpatient hospital costs. *Adv Ther* 2016; 33: 2211-2228.

<https://doi.org/10.1007/s12325-016-0438-y>

PMid:27830448 PMCid:PMC5126194

[29] Singla NK, Hale ME, Davis JC, Bekker A, Gimbel J, Jahr J, et al. IV acetaminophen: efficacy of a single dose for postoperative pain after hip arthroplasty: subset data analysis of 2 unpublished randomized clinical trials. *Am J Ther* 2015; 22: 2-10.

<https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000026>

PMid:24413368

[30] Stundner O, Poeran J, Ladenhauf HN, Berger MM, Levy SB, Zubizarreta N, et al. Effectiveness of intravenous acetaminophen for postoperative pain management in hip and knee arthroplasties: a population-based study. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44: 565-572.

<https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100145>

PMid:30867279

[31] Crisp CC, Khan M, Lambers DL, Westermann LB, Mazloomdoost DM, Yeung JJ, et al. The effect of intravenous acetaminophen on postoperative pain and narcotic consumption after vaginal reconstructive surgery: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2017; 23: 80-85.

<https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000347>

PMid:28230615

[32] Yang L, Zhang J, Zhang Z, Zhang C, Zhao D, Li J. Preemptive analgesia effects of Ketamine in patients

<https://doi.org/10.5812/aapm.12162>

PMid:24660145 PMCid:PMC3961015

[7] Valadan M, Banifatemi S, Yousefshahi F. Preoperative gabapentin to prevent postoperative shoulder pain after laparoscopic ovarian cystectomy: a randomized clinical trial. *Anesth Pain Med* 2015; 5: e31524.

<https://doi.org/10.5812/aapm.31524>

PMid:26705527 PMCid:PMC4688820

[8] Alimian M, Imani F, Hassani V, Rahimzadeh P, Sharifian M, Safari S. Effects of single-dose pregabalin on postoperative pain in dacryocystorhinostomy surgery. *Anesth Pain Med* 2012; 2: 72.

<https://doi.org/10.5812/aapm.4301>

PMid:24223341 PMCid:PMC3821116

[9] Coppens M, Versichelen L, Mortier E. Treatment of postoperative pain after ophthalmic surgery. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2002; 285: 27-36.

[10] Doleman B, Read D, Lund JN, Williams JP. Preventive acetaminophen reduces postoperative opioid consumption, vomiting, and pain scores after surgery: systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 706-712.

<https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000311>

PMid:26469366

[11] Hickman SR, Mathieson KM, Bradford LM, Garman CD, Gregg RW, Lukens DW. Randomized trial of oral versus intravenous acetaminophen for postoperative pain control. *Am J Health Syst Pharm* 2018; 75: 367-375.

<https://doi.org/10.2146/ajhp170064>

<https://doi.org/10.2146/ajhp180273>

PMid:29523533

[12] Bedwell JR, Pierce M, Levy M, Shah RK. Ibuprofen with acetaminophen for postoperative pain control following tonsillectomy does not increase emergency department utilization. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151: 963-966.

<https://doi.org/10.1177/0194599814549732>

PMid:25205639

[13] Singh H, Kundra S, Singh RM, Grewal A, Kaul TK, Sood D. Preemptive analgesia with ketamine for laparoscopic cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 478.

<https://doi.org/10.4103/0970-9185.119141>

PMid:24249984 PMCid:PMC3819841

[14] Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Bio Med Res Intern* 2015; 2015.

<https://doi.org/10.1155/2015/749837>

PMid:26495312 PMCid:PMC4606413

[15] Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med* 2015; 16: 383-403.

<https://doi.org/10.1111/pme.12619>

PMid:25530168

[16] Shabaniyan S, Kalbasi S, Shabaniyan G, Khoram B, Ganji F. The effect of metoclopramide addition to lidocaine on pain of patients with grades II and III post-epidiotomy repair. *J Clin Diagnos Res* 2017; 11: QC11.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/18420.9657>

PMid:28571213 PMCid:PMC5449859

[17] Farhat K, Pasha AK, Kazi WA. Comparison of ondansetron and metoclopramide for PONV prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth Clin Res* 2012; 4: 297.

<https://doi.org/10.4172/2155-6148.1000297>

[18] Isazadehfar K, Entezariasl M, Shahbazzadegan B, Nourani Z, Shafae Y. The comparative study of ondansetron and metoclopramide effects in reducing nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Medica Iranica* 2017; 55: 254-258.

[19] Gibbs R, Movinsky B, Pellegrini J, Vacchiano C. The morphine-sparing effect of metoclopramide on postoperative laparoscopic tubal ligation patients. *AANA J* 2002; 70: 27-32.

[20] Malekshoar M, Jarineshin H, Kalani N, Vatankeh M. Comparing the effect of metoclopramide and promethazine on preventing nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: A double-blind clinical trial. *Koomesh*

<https://doi.org/10.2165/11595200-000000000-00000>

PMid:22136149

[35] Moradi FD, Safari M, Heidari S. Comparative study of preemptive effects of ketamine, paracetamol, and metoclopramide on the postoperative pain of the patients following cataract surgery with general anesthesia. 2019. (Persian).

[36] Heydari SM, Hashemi SJ, Pourali S. The comparison of preventive analgesic effects of ketamine, paracetamol and magnesium sulfate on postoperative pain control in patients undergoing lower limb surgery: a randomized clinical trial. Adv Biomed Res 2017; 6.

<https://doi.org/10.4103/2277-9175.217217>

PMid:29279832 PMCID:PMC5674649

undergoing surgery. A meta-analysis. Acta Cir Bras 2014; 29: 819-825.

<https://doi.org/10.1590/S0102-86502014001900009>

PMid:25517496

[33] Tuchscherer J, McKay WP, Twagirumugabe T. Low-dose subcutaneous ketamine for postoperative pain management in Rwanda: a dose-finding study. Can J Anaesth 2017; 64: 928-934.

<https://doi.org/10.1007/s12630-017-0914-0>

PMid:28631150

[34] Azari P, Lindsay DR, Briones D, Clarke C, Buchheit T, Pyati S. Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome. CNS Drugs 2012; 26: 215-228.

Comparison of the effects of two drug combinations metoclopramide-acetaminophen, and metoclopramide-ketamine on postoperative pain, nausea, and vomiting after deep vitrectomy surgery- A randomized controlled clinical trial

Hamid Haji Gholamisaryazdi (M.D)¹, Dariush Moradi Farsani (M.D)^{*1}, Seyede Shadi Hoseini (M.D Student)², Hossein Mahjubipour (M.D)¹

1- Dept. of Anesthesiology, Isfahan School of Medicine, Isfahan, Iran

2 - Isfahan Medical School, Isfahan, Iran

* Corresponding author. +98 9133050830 dmoradi@med.mui.ac.ir

Received: 26 Aug 2021; Accepted: 14 Jun 2022

Introduction: According to the high incidence and complications of postoperative pain, nausea, and vomiting the current study aimed to assess the combination of acetaminophen-metoclopramide and ketamine-metoclopramide in comparison with a control group in decreasing post-vitrectomy pain, nausea, and vomiting.

Materials and Methods: The current randomized clinical trial has been conducted on 96 patients undergoing elective deep vitrectomy in three treatment groups of acetaminophen-metoclopramide(n=32) which received acetaminophen (10 mg/kg) and metoclopramide (0.15 mg/kg); ketamine-metoclopramide(n=32) which received ketamine (0.1 mg/kg) and metoclopramide (0.15 mg/kg); and the control group (n=32) who received 100 ml of sterile normal saline, all of the drugs were infused intravenously and within 20 minutes before the end of the procedure. Pain and nausea intensity based on Visual Analogue Scale (VAS) and vomiting incidence and vital signs in the first postoperative 24 hours were assessed.

Results: Hemodynamic parameters did not statistically differ between the study groups during the first 24 hours after surgery. Significant improvements were noticed in all the groups regarding pain, nausea intensity, and vomiting incidence in all the groups (P-value<0.05); however, the comparison of the groups showed the lowest pain (P-value=0.001), nausea (P-value=0.04) intensity scores and vomiting incidence (P-value=0.01) in ketamine-metoclopramide treated patients.

Conclusion: Based on the findings of this study, both acetaminophen-metoclopramide and ketamine-metoclopramide significantly reduced pain, nausea, and vomiting; however, generally, ketamine-metoclopramide had better results. None of the drug compounds caused serious side effects and hemodynamic disturbances.

Keywords: Vitrectomy, Nausea, Vomiting, Pain, Acetaminophen, Metoclopramide, Ketamine