

مقاله اصیل

اثر اندانسترون بر کاهش تهوع ناشی از کتامین در کودکان مراجعه کننده به بخش اورژانس؛ یک کار آزمایشی بالینی

سعید مجیدی نژاد، لیلا گودرزی، مهرداد اسماعیلیان*، فرهاد حیدری

بخش اورژانس، بیمارستان الزهراء، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

*نویسنده مسئول: مهرداد اسماعیلیان؛ اصفهان، بزرگراه شهید کشوری، بلوار صفه، بیمارستان الزهراء، بخش اورژانس. تلفن: ۰۹۱۳۳۲۷۸۸۴؛ پست الکترونیک: mehrdad13972@yahoo.com

تاریخ دریافت: شهریور ۱۳۹۵

تاریخ پذیرش: مهر ۱۳۹۵

خلاصه:

مقدمه: تهوع از عوارض شایع کتامین در آرام بخشی کودکان است و هنوز در خصوص استفاده از یک داروی ضد تهوع در کنار کتامین به منظور کاهش این عارضه، اختلاف نظر وجود دارد. بر این اساس مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی اندانسترون در کنترل تهوع ناشی از مصرف کتامین داخل عضلانی و داخل وریدی در آرام بخشی کودکان انجام پذیرفته است. **روش کار:** در کارآزمایی بالینی یک سوکور تصادفی حاضر کودکان ۱-۱۸ ساله نیازمند به آرام بخشی به چهار گروه تحت درمان با کتامین وریدی، کتامین عضلانی، کتامین وریدی و اندانسترون و کتامین عضلانی و اندانسترون تقسیم شدند و میزان بروز تهوع و استفراغ به عنوان پیامد اصلی مورد بررسی مطالعه، بین آنها به مقایسه گذاشته شد. **یافته ها:** ۱۲۰ کودک مورد مطالعه قرار گرفتند (شایعترین گروه سنی ۷-۲ سال ۶۶/۷ درصد؛ ۶۵/۸ درصد پسر). ۱۸ (۱۵/۰ درصد) بیمار دچار تهوع و استفراغ شدند. شیوع تهوع در گروه کتامین وریدی، کتامین عضلانی، ترکیب کتامین وریدی + اندانسترون و کتامین عضلانی + اندانسترون به ترتیب برابر ۲۶/۷ درصد، ۱۶/۷ درصد، ۶/۷ درصد و ۱۰/۰ درصد بود. از نظر میزان تهوع تفاوت معنی داری بین چهار گروه مورد مطالعه مشاهده نشد ($P = ۰/۱۷$). **نتیجه گیری:** بر اساس نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد که افزودن اندانسترون به کتامین منجر به تخفیف عارضه تهوع نمی شود. اختلاف نظر موجود بین مطالعات بیانگر نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه می باشد.

واژگان کلیدی: آرام بخشی؛ کتامین؛ اندانسترون؛ کودکان

مقدمه:

آرام بخشی و بی دردی، به منظور کاهش سطح هوشیاری بیماران، بدون تاثیر بر عملکرد قلبی-تنفسی، حین اقدامات تشخیصی و درمانی دردناک انجام می شود (۱-۳). بسیاری از اقدامات درمانی انجام شده در بخش اورژانس کودکان مانند جاندازی استخوان های در رفته، گچ گیری، اقدامات تصویربرداری و بخیه زدن نیازمند آرام بخشی است (۴). این در حالی است که، تعداد اقدامات غیرتهاجمی و کم تهاجمی نیازمند آرام بخشی در بخش اورژانس به طور روزافزونی در حال افزایش است (۵-۷). تا کنون داروهای مختلفی به این منظور ارائه و معرفی شده اند، اما کتامین که یک آنتاگونیست گیرنده N-methyl-D-Aspartate (NMDA) است از مقبولیت بالایی در این زمینه برخوردار شده است. از خصوصیات این دارو می توان به شروع اثر سریع، عدم تاثیر بر فشارخون و رفلکسهای نگهدارنده راه هوایی و عملکرد قلبی تنفسی اشاره کرد. این دارو محلول در چربی و آب بوده و لذا هم فرم داخل عضلانی و هم فرم داخل وریدی آن در

دسترس می باشد (۲، ۸).

با این وجود استفاده از کتامین با عوارضی چون تهوع و استفراغ همراه خواهد بود. این عارضه گاها باعث آسپیراسیون محتوی معده و طولانی شدن مدت زمان بستری بیمار و حتی مرگ وی می گردد. آمارها از شیوع ۲۸/۹ درصدی تهوع و استفراغ متعاقب تجویز کتامین حکایت دارند (۹). بر این اساس برخی مطالعات پیشنهاد می کنند تا به عنوان یک درمان کمکی از یک داروی ضدتهوع در کنار کتامین استفاده شود (۱۰). اندانسترون یک آنتاگونیست گیرنده سروتونینی است که در اواسط دهه ۱۹۸۰ میلادی به بازار معرفی شد. این دارو در عین اثرات ضد تهوعی، تاثیری بر گیرنده های دوپامینی و موسکارینی ندارد (۱۱). مطالعات نشان می دهند شیوع تهوع و استفراغ در افراد دریافت کننده ترکیب کتامین و اندانسترون تقریباً نصف مواردی است که در مصرف تنهای کتامین مشاهده می شود (۱۲). با این وجود برخی مطالعات وجود دارند که بیان می دارند تجویز اندانسترون در کنار کتامین تاثیری بر شیوع تهوع و استفراغ در

کودکان ندارد (۹). لذا هنوز در خصوص استفاده از اندانسترون به عنوان یک داروی ضد تهوع در کنار کتامین در آرامبخشی کودکان اختلاف نظر وجود دارد. بر این اساس مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی اندانسترون در کنار کتامین داخل عضلانی و وریدی در کاهش تهوع کودکان حین آرام بخشی برای انجام پروسیجرهای اورژانس، انجام شده است.

روش کار:

طراحی مطالعه

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور موازی می باشد که در کودکان نیازمند به آرامبخشی مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان الزهرا (یک بیمارستان سطح سه) اصفهان، ایران، در سال ۲۰۱۵ انجام پذیرفته است. پروتکل مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تایید شد (کد اخلاق: IR.mui.REC.1394.3.187) و قبل از ورود به مطالعه از کودکان و والدین رضایت شرکت در مطالعه اخذ گردید. در تمام طول مطالعه محققین پایبند اصول معاهده هلسینکی بودند.

شرکت کنندگان

در پژوهش حاضر کودکان ۱-۱۸ ساله که نیاز به انجام آرامبخشی داشتند وارد شدند. معیارهای خروج شامل کودکان نیازمند به انجام سی تی اسکن و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، سابقه سایکوز، فشارخون، وجود خونریزی داخل مغزی، مصرف هرگونه مایعات یا مواد غذایی طی سه ساعت قبل از پذیرش، مصرف داروهای ضد تهوع و خواب آور قبل از مراجعه، سابقه واکنش حساسیتی به کتامین یا اندانسترون، وجود استفراغ قبل تجویز دارو، سقوط از ارتفاع و عدم رضایت شرکت در مطالعه بود.

مداخلات

در مطالعه حاضر کودکان، با استفاده از شیوه تصادفی سازی بلوکی به چهار گروه مساوی تحت درمان با کتامین وریدی، کتامین عضلانی، ترکیب کتامین وریدی با اندانسترون وریدی نهایتاً ترکیب کتامین عضلانی و اندانسترون وریدی تقسیم شدند. کتامین وریدی با دوز ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم، کتامین عضلانی با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم و اندانسترون وریدی با دوز ۰/۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفتند. اندانسترون مورد استفاده (با نام تجاری دیمترون) ساخت شرکت اکسیر بود و کتامین نیز از ساخت شرکت روتکس مدیکا تهیه گردید.

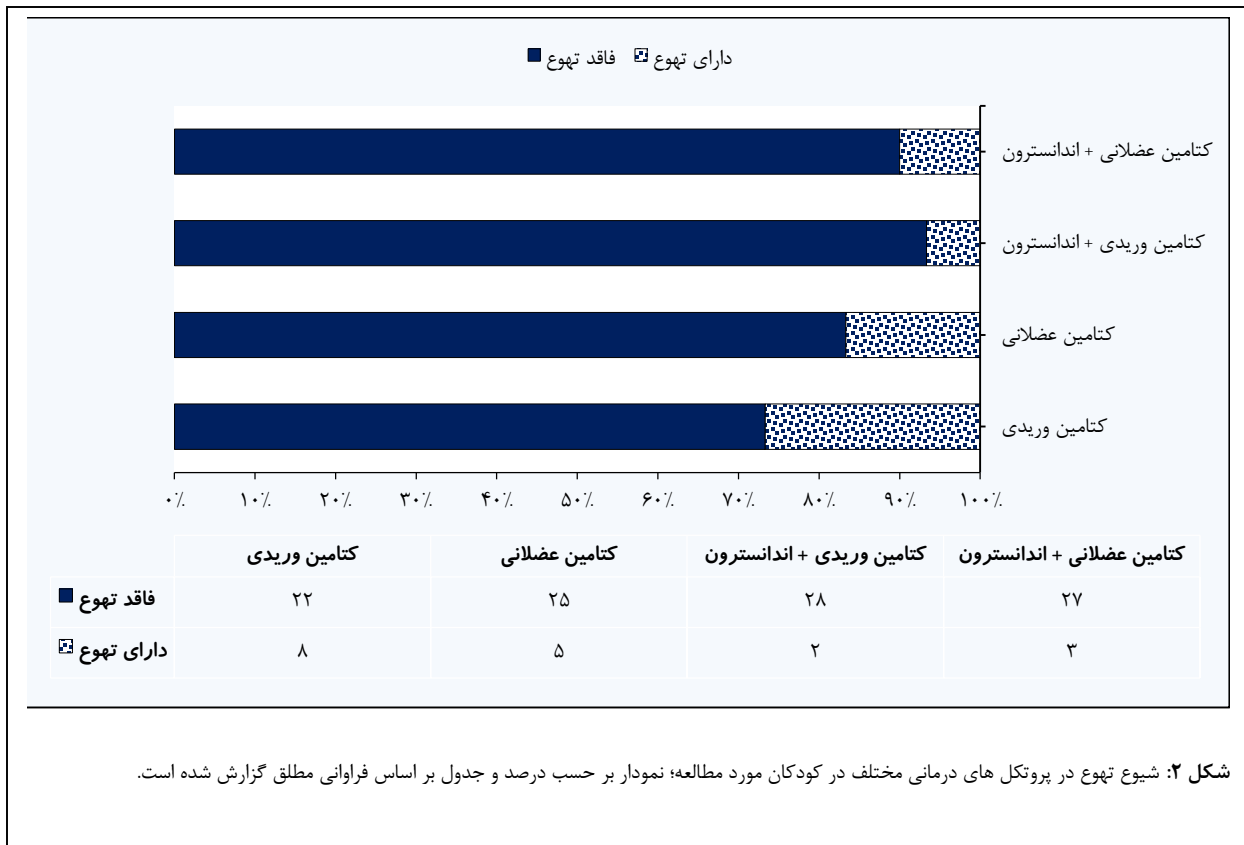
از آنجا که روش تجویز کتامین (وریدی و عضلانی) در گروه ها متفاوت بود لذا کور سازی محقق امکان پذیر نبود. داروهای مورد استفاده در پژوهش حاضر توسط یک متخصص طب اورژانس آماده شد که دخالتی در جمع آوری داده ها نداشت. با این وجود برای سوکور سازی بیماران، در گروه های درمان منفرد، به جای اندانسترون، حجم مشابهی از نرمال سالین تجویز گردید. بیماران نیازمند به کتامین برای آرامبخشی بر اساس نظر پزشک معالج و دستورالعمل استاندارد انتخاب شدند.

یافته ها:

۱۲۰ کودک مورد مطالعه قرار گرفتند (شایعترین گروه سنی ۷-۲ سال ۶۶/۷ درصد؛ ۶۵/۸ درصد پسر). ۱۸ (۱۵/۰ درصد) بیمار دچار تهوع و استفراغ شدند. شیوع تهوع در گروه کتامین وریدی، کتامین عضلانی، ترکیب کتامین وریدی + اندانسترون و کتامین عضلانی + اندانسترون به ترتیب برابر ۲۶/۷ درصد، ۱۶/۷ درصد، ۶/۷ درصد و ۱۰/۰ درصد بود. از نظر میزان تهوع تفاوت معنی داری بین چهار گروه مورد مطالعه مشاهده نشد ($p = ۰/۱۷$).

جدول ۱: متغیرهای پایه و دموگرافیک کودکان دریافت کننده کتامین مورد مطالعه				
متغیر*	کتامین وریدی تعداد (%)		کتامین عضلانی تعداد (%)	
	P		P	
	به تنهایی	+ اندانسترون	به تنهایی	+ اندانسترون
سن (سال)				
کمتر از ۲	۸ (۲۶/۷)	۱۰ (۳۳/۳)	۷ (۲۳/۳)	۴ (۱۳/۳)
۲ تا ۷	۱۸ (۶۰/۰)	۱۹ (۶۳/۳)	۳۰ (۶۶/۷)	۲۳ (۷۶/۷)
۸ تا ۱۸	۴ (۱۳/۳)	۱۱ (۳۶/۷)	۳ (۱۰/۰)	۱۰ (۳۳/۳)
جنس				
مرد	۲۳ (۷۶/۷)	۱۹ (۶۳/۳)	۱۷ (۵۶/۷)	۳۰ (۶۶/۷)
زن	۷ (۲۳/۳)	۱۱ (۳۶/۷)	۱۳ (۴۳/۳)	۱۰ (۳۳/۳)
محل آسیب				
صورت	۱۴ (۴۶/۷)	۱۰ (۳۳/۳)	۱۳ (۴۳/۳)	۸ (۲۶/۷)
حفره دهان	۷ (۲۳/۳)	۱۰ (۳۳/۳)	۱۰ (۳۳/۳)	۱۶ (۵۲/۳)
اندام فوقانی	۴ (۱۳/۳)	۶ (۲۰/۰)	۲ (۶/۷)	۶ (۲۰/۰)
سایر	۵ (۱۶/۷)	۴ (۱۳/۴)	۵ (۱۶/۷)	۰ (۰/۰)

*: داده ها به صورت فراوانی و درصد گزارش شده اند. تعداد افراد در هر گروه ۳۰ نفر می باشد.



بحث:

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، به نظر می رسد که استفاده توأمان اندانسترون و کتامین تاثیری در کاهش عارضه تهوع و استفراغ ناشی از آن نداشته باشد.

تهوع و استفراغ یکی از شایعترین عوارض استفاده از کتامین در آرامبخشی کودکان است. بر این اساس مطالعات بیان می دارند استفاده از یک داروی ضد تهوع ممکن از بروز این عارضه بکاهد (۱۲). با این وجود در کارآزمایی بالینی حاضر مشخص گردید که افزودن اندانسترون به کتامین تاثیری بر تخفیف تهوع ندارد.

شیوع تهوع و استفراغ در پژوهش حاضر ۱۵/۰ درصد بدست آمد. آمارها نشان می دهند که شیوع تهوع در کودکان دریافت کننده کتامین محدوده ای وسیعی دارد. این شیوع در مطالعاتی که حجم نمونه بالایی داشتند بین ۳/۵ تا ۱۱/۴ درصد گزارش شده است (۱۰، ۱۳-۱۶)، حال آنکه در مطالعاتی که حجم نمونه آنها کمتر بوده شیوع تا ۲۹/۷ درصد نیز برآورد شده است (۹، ۱۷، ۱۸). از آنجا که حجم نمونه در پژوهش حاضر نسبتاً کم بوده لذا شیوع بدست آمده در مطالعه حاضر مشابه مطالعات با همین محدودیت می باشد.

یافته های مطالعه حاضر در راستا با بررسی Lee و همکاران است که نشان دادند استفاده از اندانسترون خوراکی با دوز ۲ تا ۸ میلی گرم، تاثیری بر تهوع ناشی از کتامین در کودکان ندارد (۹). اما Lanston و همکاران یافته های متناقضی را گزارش کردند. این محققین بیان می دارند تجویز داخل

وریدی اندانسترون با دوز ۱۵/۰ mg/kg به طور موثری باعث کاهش تهوع متعاقب تجویز کتامین می گردد (۱۲). علت این تناقضات مشخص نیست. از آنجا که تعداد مطالعات در این زمینه بسیار اندک است لذا پیشنهاد می گردد مطالعات بیشتری با هدف مشابه صورت پذیرد.

محدودیت ها

اولین محدودیت احتمال وجود تورش انتخاب می باشد چرا که نحوه نمونه گیری به صورت در دسترس بود. از طرفی شیوع تهوع ناشی از کتامین در سنین بالاتر به مراتب بیشتر از کودکان کم سن تر می باشد (۱۳، ۱۶). لذا اگر نمونه گیری به کودکان بالاتر از ۷ سال محدود می شد شاید یافته ها تغییر می یافت. در پایان نیز بایستی گفت که حجم نمونه پایین در پژوهش حاضر تعمیم پذیری یافته ها را با تردید مواجه می سازد.

نتیجه گیری:

بر اساس نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد که افزودن اندانسترون به کتامین منجر به تخفیف عارضه تهوع نمی شود. با این وجود به دلیل محدودیت های مطالعه حاضر تائید پذیری این یافته ها باید با احتیاط صورت پذیرد و انجام پژوهش های بیشتر در این زمینه پیشنهاد می شود.

تقدیر و تشکر:

این مقاله بر گرفته از پایان نامه دکتر لیلاگودرزی به منظور اخذ درجه دکتری تخصصی در رشته طب اورژانس به شماره ۳۹۴۱۸۷ میباشد. بدینوسیله از کلیه پرسنل بخش اورژانس بیمارستان الزهراواکاشانی اصفهان کمال تقدیر و تشکر به عمل می آید.

سهم نویسندگان:

تمامی نویسندگان دارای چهار معیار پیشنهادی کمیته بین المللی ناشرین مجلات پزشکی برای کسب شرط نویسندگی را دارا بودند.

تضاد منافع:

وجود ندارد.

منابع مالی:

وجود ندارد.

منابع:

1. Alimohammadi H, Shojaee M, Samiei M, Abyari S, Vafaei A, Mirkheshti A. Nerve stimulator guided axillary block in painless reduction of distal radius fractures; a randomized clinical trial. *Emergency*. 2013;1(1):11.
2. Azizkhani R, Esmailian M. Rectal Thiopental versus Intramuscular Ketamine in Pediatric Procedural Sedation and Analgesia; a Randomized Clinical Trial. *Emergency*. 2015;3(1):22.
3. Barzegari H, Zohrevandi B, Masoumi K, Forouzan A, Darian AA, Khosravi S. Comparison of oral midazolam and promethazine with oral midazolam alone for sedating children during computed tomography. *Emergency*. 2015;3(3):109.
4. Azizkhani R, Kanani S, Sharifi A, Golshani K, Masoumi B, Ahmadi O. Oral Chloral Hydrate Compare with Rectal Thiopental in Pediatric Procedural Sedation and Analgesia; a Randomized Clinical Trial. *Emergency*. 2014;2(2):85.
5. Nowak RM, Nanayakkara P, DiSomma S, Levy P, Schrijver E, Huyghe R, et al. Noninvasive hemodynamic monitoring in emergency patients with suspected heart failure, sepsis and stroke: the PREMIUM registry. *The western journal of emergency medicine*. 2014;15(7):786-94.
6. Prasad V, Cheung M, Cifu A. Chest pain in the emergency department: the case against our current practice of routine noninvasive testing. *Archives of internal medicine*. 2012;172(19):1506-9.
7. Schneeweiss S. Pain and sedation of children in the emergency setting. *Encyclopedia of Pain*: Springer; 2013. p. 2572-7.
8. Majidinejad S, Taherian K, Esmailian M, Khazaei M, Samaie V. Oral midazolam-ketamine versus midazolam alone for procedural sedation of children undergoing computed tomography; a randomized clinical trial. *Emergency*. 2015;3(2):64.
9. Lee JS, Jeon WC, Park EJ, Min YG, Kim GW, Jung YS, et al. Does ondansetron have an effect on intramuscular ketamine-associated vomiting in children? A prospective, randomised, open, controlled study. *Journal of paediatrics and child health*. 2014;50(7):557-61.
10. Thorp AW, Brown L, Green SM. Ketamine-associated vomiting: is it dose-related? *Pediatric emergency care*. 2009;25(1):15-8.
11. Wing R, Steele D, Duffy S, Chapman L. Triage Administration of Ondansetron for Pediatric Vomiting Is Associated with Improved Outcomes. *Pediatrics*. 2016;137(Supplement 3):297A-A.
12. Langston WT, Wathen JE, Roback MG, Bajaj L. Effect of ondansetron on the incidence of vomiting associated with ketamine sedation in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Annals of emergency medicine*. 2008;52(1):30-4.
13. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D, et al. Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Annals of emergency medicine*. 2009;54(2):171-80. e4.
14. Roback MG, Bajaj L, Wathen JE, Bothner J. Preprocedural fasting and adverse events in procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department: are they related? *Annals of emergency medicine*. 2004;44(5):454-9.
15. Green SM, Roback MG, Krauss B. Anticholinergics and ketamine sedation in children: a secondary analysis of atropine versus glycopyrrolate. *Academic Emergency Medicine*. 2010;17(2):157-62.
16. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Annals of emergency medicine*. 2011;57(5):449-61.
17. Roback MG, Wathen JE, MacKenzie T, Bajaj L. A randomized, controlled trial of iv versus im ketamine for sedation of pediatric patients receiving emergency department orthopedic procedures. *Annals of emergency medicine*. 2006;48(5):605-12.
18. Heinz P, Geelhoed G, Wee C, Pascoe E. Is atropine needed with ketamine sedation? A prospective, randomised, double blind study. *Emergency medicine journal*. 2006;23(3):206-9.

ORIGINAL ARTICLE

The Effect of Ondansetron on Reducing Nausea Caused By Ketamine in Pediatric Patients Visiting Emergency Department; a Clinical Trial

Saeed Majidi Nejad, Leila Goudarzi, Mehrdad Esmaeilian*, Farhad Heidari

Emergency Department, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

*Corresponding author: Mehrdad Esmaeilian; Emergency Department, Alzahra Hospital, Soffeh Boulevard, Shahid Keshvari Highway, Isfahan, Iran. Tel: +989133277884; Email:mehrdad13972@yahoo.com

Abstract

Introduction: Nausea is a common side effect of ketamine in pediatric sedation and the controversy is still ongoing regarding use of anti-nausea drugs with ketamine to reduce this side effect. Thus, the present study was done aiming to evaluate the effectiveness of ondansetron in controlling the nausea caused by intramuscular (IM) and intravenous (IV) use of ketamine in pediatric sedation and analgesia. **Methods:** In the present single-blind randomized clinical trial, 1-18 year old children in need of sedation were divided into 4 treatment groups of IV ketamine, IM ketamine, IV ketamine and ondansetron, and IM ketamine and ondansetron, and prevalence of nausea and vomiting was compared between the groups as the main outcome of the study. **Results:** 120 children were studied (the most common age group 2-7 years 66.7%; 65.8% male). 18 (15.0%) patients were affected with nausea and vomiting. The prevalence of nausea in IV ketamine, IM ketamine, IV ketamine and ondansetron, and IM ketamine and ondansetron groups was 26.7%, 16.7%, 6.7% and 10.0%, respectively. There was no significant difference between the 4 studied groups regarding rate of nausea ($p = 0.17$). **Conclusion:** Based on the results of the present study, it seems that using ondansetron along with ketamine does not reduce nausea. Contradiction between studies is indicative of the need for further studies in this regard.

Key words: Conscious sedation; ketamine; ondansetron; child; child, preschool; adult children