

# اثر تزریق مداوم (اینفیوژن) دوزپائین کتامین بر تغییرات همودینامیک در جراحی پیوند عروق کرونر

سید هدایت اله اخلاق<sup>۱</sup>، داود ضیغمی<sup>۲</sup>، عباس علیپور<sup>۳</sup>، بهزاد مقصودی<sup>۴</sup>، سیمین عظمتی<sup>۵</sup>، الهه الهیاری<sup>۶</sup>، سید محمدرضا هادوی<sup>۷</sup>

<sup>۱</sup> استاد، گروه بیهوشی، بیمارستان شهید فقیهی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران  
<sup>۲</sup> فلوشیپ بیهوشی قلب، بیمارستان شهید فقیهی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران  
<sup>۳</sup> دستیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران  
<sup>۴</sup> دانشیار، گروه بیهوشی، بیمارستان شهید فقیهی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران  
<sup>۵</sup> دانشیار، گروه بیهوشی، بیمارستان شهید فقیهی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران  
<sup>۶</sup> استادیار، گروه بیهوشی، بیمارستان شهید فقیهی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران  
<sup>۷</sup> استادیار، گروه بیهوشی، بیمارستان شهید فقیهی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

نویسنده رابط: عباس علیپور، نشانی: شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز دانشکده بهداشت و تغذیه، تلفن: ۰۷۱۱-۷۲۶۰۲۲۵-۷۲۶۰۲۲۵، پست الکترونیک: Alipour\_

abbass@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۱۰/۱؛ پذیرش: ۱۳۸۹/۱/۱۸

**مقدمه و اهداف:** بای پاس قلبی ریوی غالباً سبب بوجود آمدن واکنش‌های هورمونی و استرسزا و متعاقب آن تغییراتی در همودینامیک و خونرسانی بافت‌ها می‌گردد. هدف از این مطالعه تعیین اثر دوز پائین کتامین بصورت تزریق مداوم، بر روی ثبات همودینامیکی بیمار پس از جراحی بوده است.

**روش کار:** در این کار آزمایشی بالینی دوسوکور ۵۰ بیمار، که کاندید عمل جراحی تعویض عروق کرونر با استفاده از پمپ قلبی ریوی بودند، بصورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند که یک گروه ۱/۲۵ mcg/kg/min کتامین (گروه کتامین، n=۲۵) و گروه دیگر نرمال سالین (گروه کنترل، n=۲۵) را بصورت تزریق مداوم از زمان شروع بیهوشی تا ۴۸ ساعت پس از عمل دریافت کردند. مقیاس‌های نشانگرهای همودینامیک در زمان‌های قبل، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از عمل جراحی با استفاده از آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**نتایج:** روند تغییرات پارامترهای موردبررسی در زمان‌های قبل، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از عمل جراحی برای پارامترهای فشار خون سیستولیک (P=۰/۰۰۱)، دیاستولیک (P=۰/۰۰۱)، تعداد ضربان قلب (P=۰/۰۰۴)، فشار ورید مرکزی (P=۰/۰۰۱) و لاکتات (P=۰/۰۲۵) در گروه کتامین و دارونما با یکدیگر تفاوت آماری معناداری داشتند بطوریکه در مجموع سبب کاهش خونرسانی بافتی گردید. نتیجه‌گیری: تزریق مداوم دوز کم کتامین حین عمل جراحی تعویض عروق کرونر و ۴۸ ساعت پس از آن نه تنها سبب بهبود اختلالات همودینامیکی نمی‌شود بلکه می‌تواند خونرسانی بافتی را تا حدودی کاهش دهد.

**واژگان کلیدی:** کتامین، تغییرات همودینامیک، جراحی عروق کرونر، لاکتات، پرفیوژن

## مقدمه

(SVR)<sup>۱</sup> بوجود می‌آید که غالباً نیازمند تجویز مایعات و مواد منقبض کننده عروق است. سندرم واکنش التهابی سیستمیک (SIRS)<sup>۲</sup> می‌تواند ناشی از پمپ بای پاس قلبی ریوی باشد و

ثبات همودینامیکی در جراحی قلب رابطه نزدیکی با پیش آگهی بیمار دارد. پس از عمل جراحی قلب که در آن از بای پاس قلبی ریوی استفاده می‌شود یک وضعیت گردش خون هیپرینامیک همراه با افزایش برون ده قلب و کاهش مقاومت عروق محیطی

<sup>۱</sup>systemic vascular resistance

<sup>۲</sup>Systemic inflammatory response syndrome

همودینامیکی را پس از تزریق دوز پائین کتامین ارزیابی و مقایسه نماییم تا در صورت اثبات فواید فوق الذکر از دوز بسیار پایین این دارو به سبب ارزان بودن در جراحی قلب باز بهره‌مند شویم.

## روش کار

پس از تأیید عنوان پژوهش توسط کمیته بخش بیهوشی و دانشکده پزشکی شیراز، اهداف پژوهش را برای افراد واجد شرایط شرح داده و در صورت تمایل فرد به شرکت در تحقیق، فرم رضایت از این بیماران گرفته می‌شد. بیمارانی جهت انجام عمل جراحی انتخابی تعویض عروق کرونر با استفاده از پمپ بای پاس قلبی ریوی در نظر گرفته می‌شد که سن کمتر از ۷۵ سال داشته باشند. افرادی که نارسایی کلیه یا کبد داشتند  $Cr > 1.3$  &  $AST/ALT > 2.5x$  طبیعی وارد مطالعه نشدند. سایر معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از ابتلا به مشکلات روانی، عفونت‌های حاد، اعتیاد به مخدرها، دیابت ملیتوس، افرادی که زمان پمپ بای پاس آن‌ها بیش از ۸۰ دقیقه بوده یا سندرم برونده قلبی پائین ( $EF < 40\%$ ) پس از بای پاس داشتند و یا اینکه ۱۴ ساعت پس از جراحی نتوانستند اکستوبه شوند علاوه بر اینها بیمارانی که عمل جراحی قلبی همراه (مثل تعویض دریچه) داشتند یا بدون پمپ عمل شده بودند یا اینکه بعد از عمل مجدداً بنا به عللی به اتاق عمل برگشته بودند نیز از این تحقیق حذف شدند.

با استفاده از روش تصادفی ساده و جدول اعداد تصادفی، بیماران به دو دسته تقسیم شدند که یک دسته تزریق مداوم کتامین  $1.25\text{mcg/kg/min}$  به مدت ۴۸ ساعت پس از شروع القاء بیهوشی، T1، (گروه کتامین ۲۵  $n=$ ) و گروه دیگر دارونما (سالین نرمال) را در مدت مشابه دریافت می‌کردند (گروه کنترل ۲۵  $n=$ ). برای هر دو گروه از سرنگ‌های تزریق مداوم مشابه استفاده گردید که شماره رمز آن‌ها تا پایان مطالعه کاملاً نامشخص باقی می‌ماند.

دوز قراردادی کتامین بر اساس مطالعات قبلی تعیین گردید (۱۳، ۱۲) و ما از ketamine hydrochloride (ساخت ROTEXMEDICA®. GERMANY) استفاده شد.

یک ساعت قبل از بیهوشی مقدار  $0.05-0.1\text{mg/kg}$  مورفین به صورت عضلانی تزریق و پس از ورود به اتاق عمل الکتروکاردیوگرام ۵ لیدی همراه با مونیتور مداوم لیدهای II و V5 به بیمار متصل می‌گردید (مونیتور Datex.OHMEDA-S/5-FINLAND) و کانول شریانی 20G جهت سنجش فشار خون بکار می‌رفت و CVP (Arrow®-Germany) در ورید ژوگولر داخلی راست بیماران قرار

می‌گرفت.

متعاقب آن اسیدوزلاکتیک در خیلی از بیماران دیده شود و خطر نارسایی ارگان‌ها یا عوارضی همچون عفونت افزایش یابد. این گونه عوارض مخرب پمپ بای پاس قلبی ریوی، بارها گزارش شده است (۱، ۲) که در نهایت به دلیل واکنش هورمون‌های استرس منجر به تغییرات در خون‌رسانی بافت‌ها می‌گردد (۳). در این مطالعه اثر دوز پائین کتامین که یک آنتاگونیست غیر رقابتی NMDA<sup>۱</sup> است، بر روی تغییرات همودینامیکی ناشی از پمپ بای پاس قلبی ریوی بررسی می‌گردد.

کتامین سبب آزاد شدن بیشتر کاتکول آمین‌ها و کاهش باز جذب نور آدرنالین و در نتیجه افزایش ضربان قلب و فشار خون شریانی می‌گردد. این ویژگی، کتامین را بصورت یک ضد درد مفید در بیمارانی که از نظر همودینامیکی سرکوب شده‌اند، در می‌آورد (۴).

مطالعات حاکی از آن است که دوز پائین کتامین می‌تواند یک داروی ضد درد در مراحل اولیه شروع تحریکات دردناک باشد و اه عنوان پیش داروی بیهوشی نیاز بیمار به مخدرها را کاهش دهد (۵، ۶). کتامین در واکنش‌های ایمنی بعد جراحی از طریق چند مکانیسم مؤثر است. یکی از آن‌ها فعالیت ضد درد آن است. چون درد بخودی خود باعث ایجاد پیش سازهای سیتوکین و مهار کننده اینترلوکین ۶ است (۷).

در نتیجه این دارو می‌تواند به عنوان پیش دارویی که مهار کننده التهاب و تثبیت کننده همودینامیک شناخته شده است تجویز شود (۷). کتامین نقش ضد التهابی خود را از طریق مهار واکنش‌های لوکوسیت‌ها و نقش تنظیم همو دینامیک را توسط افزایش تولید یون‌های سوپراکسید مترشحه از نوتروفیل‌ها پس از جراحی پیوند عروق کرونر ایفا می‌کند (۸، ۹).

کتامین بخودی خود دارویی است که اثرات آینوتروپیک مثبت دارد و زمانی که همراه با سایر آینوتروپ‌ها استفاده شود اثرات تجمعی از خود نشان می‌دهد. این اثرات آینوتروپیک حتی در دوزهای بسیار پایین کتامین نیز دیده می‌شود (۱۰).

ضمناً در تحقیقات متعدد ثابت شده است که دوز پایین وریدی کتامین کمتر از  $3/0\text{mg/kg}$  هیچگونه اثرات خلقی، روانی (سیکوفیزبولوژیکال) بر روی بیماران ندارد (۱۱).

با این اوصاف، در این مطالعه بدنبال آن بوده‌ایم که بر روی بیماران انتخابی جراحی تعویض عروق کرونر که از پمپ بای پاس قلبی ریوی استفاده کرده‌اند پارامترهای سنجش ثبات

<sup>۱</sup> N-methyl-D-Aspartate

فشار اکسیژن شریانی، هماتوکریت و سطح لاکتات خون در زمان‌های قبل از جراحی، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی با استفاده از تست آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات (repeated measurement ANOVA) مورد ارزیابی قرار گرفت. در این آزمون، "زمان ارزیابی" به عنوان عامل درون گروهی (within subject factor) و وضعیت مداخله (کتامین یا دارونما) به عنوان عامل بین گروهی (between subject factor) و BMI و کسر جهشی به عنوان کواریت (covariate) در نظر گرفته شدند. جهت بررسی اثر اصلی (main effect) و برهمکنش، تست همسنجی (test of within-subject contrasts) انجام گردید. در این همسنجی‌ها هر یک از زمان‌های ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از عمل جراحی با زمان قبل از جراحی به عنوان زمان مرجع (referent group) در دو گروه کتامین و دارونما مورد مقایسه قرار گرفت.

فرض (assumption) کرویت (sphericity) با استفاده از تست موچلی (mauchly-test) مورد بررسی قرار گرفت. این بررسی نشان داد که این فرض برای متغیر فشار ورید مرکزی مورد قبول قرار گرفته ( $P > 0/05$ ) ولی برای سایر متغیرها این فرض رد شده ( $P < 0/05$ ) که پس از تطبیق (adjustment) درجه آزادی بوسیله ضرایب تصحیح Greenhouse-Geisser و Huynh-Feldt، مقدار متوسط p-value آندو گزارش گردید. آنالیزهای تجزیه و تحلیل آماری بوسیله نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱.۵ انجام گردید.

### یافته‌ها

دو گروه مورد مطالعه از جهت نوع بیهوشی، جایگزینی مایعات، تعداد عروق پیوندی، طول مدت جراحی و زمان پمپ بای پاس یکسان بودند.

از تعداد پنجاه و پنج بیمار انتخاب شده در شروع مطالعه، پنج نفر آنها از مطالعه حذف شدند (در سه بیمار مدت لوله گذاری تراشه بیش از ۱۴ ساعت و در دو بیمار جراحی مجدد رخ داد) از این رو اطلاعات ۵۰ بیمار ۲۵ نفر گروه کتامین و ۲۵ نفر گروه دارونما تجزیه و تحلیل گردید.

مشخصات بیماران شامل جنس، سن، وزن، قد، BMI، نیاز به آینو تروپ، خونریزی بعد از جراحی و مدت آنتو به بودن بیمار را در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همانطور که در جدول

القاء بیهوشی با تکنیک یکسان برای تمامی بیماران صورت گرفت و دوز داروهای بیهوشی بر اساس وزن بدن و با اقتباس از مطالعات قبلی تجویز می‌گردید (۱۴،۱۵).

پس از شروع تزریق مداوم کتامین یا تزریق دارونما (نرمال سالین)، میدازولام به مقدار ۰/۰۵-۰/۰۳ mg/kg، سوفنتانیل به مقدار ۰/۱۵-۰/۰۲ mg/kg و پانکرونیوم برومید به مقدار ۱/۵۰-۰/۱۵ mg/kg تجویز و لوله گذاری تراشه انجام می‌گردید. بیهوشی توسط تزریق مداوم پروپوفول ۵۰-۱۵۰ mcg/kg/min و رمیفنتانیل بمقدار ۰/۱-۰/۱ mcg/kg/min ادامه می‌یافت.

حرارت نازوفارنژیال بین ۳۲-۳۴۰ C در حین پمپ بای پاس قلبی ریوی حفظ می‌شد و جایگزینی مایعات توسط کریستالوئید و کولوئید صورت می‌گرفت بصورتی که فشار ورید مرکزی بر حسب مقدار پایه، بین ۸-۱۶ mmHg حفظ گردد.

همه مراحل جراحی در تمامی بیماران توسط یک جراح و از طریق استرناتومی میدلاین استاندارد صورت می‌گرفت و در بیماران از ورید صافن و شریان پستانی داخلی چپ (در صورت ایجاب) استفاده می‌شد.

مقادیر مشخص همودینامیک شامل فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، ضربان قلب، فشار ورید مرکزی، برون ده قلبی (CO) شاخص قلبی (CI)، مقاومت عروق محیطی (SVR) (توسط دستگاه NICO,NOVAMETRIX®,USA& CardioQP, MN:9051-6918,UK) گازهای خونی ولاکتاک (توسط دستگاه GEMPremier-3000-5700-US) در زمان‌های قبل از القاء (T1)، ۴ ساعت پس از اتمام پیوند عروق (T2)، ۲۴ ساعت پس از جراحی (T3) و ۴۸ ساعت پس از جراحی (T4) اندازه‌گیری و مقایسه گردیدند.

جهت بررسی و مقایسه متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، کسر جهشی (ejection fraction) و مدت زمان لوله گذاری (intubation time) در دو گروه کتامین و دارونما از آزمون تی برای دو گروه مستقل (independent sample t-test) و برای مقایسه متغیرهای جنس، استفاده از داروهای اینوتروپ و وضعیت خونریزی در دو گروه مذکور از آزمون کای اسکوئر (chi-square test) استفاده گردید.

جهت بررسی نرمالیتی توزیع متغیرهای مورد بررسی، از آزمون کولموگروف اسمیرنوف تک نمونه‌ای (one sample kolmogrov-smirnov test) استفاده شد.

بررسی روند تغییرات فشارخون (دیاستولیک و سیستولیک)، تعداد ضربان قلب، فشار ورید مرکزی، کسر جهشی، PH، بیکربنات،

<sup>1</sup> Body mass index

جدول شماره ۱- مشخصات دموگرافیک و شرایط بالینی گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	گروه کتامین (تعداد ۲۵ نفر)	گروه دارونما (تعداد ۲۵ نفر)	مقدار P
جنس (زن/مرد)	۲۱/۴	۱۲/۱۳	۰.۰۰۸ <sup>۱</sup>
سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)	۵۹.۷۴ ± ۷.۹۶	۶۳.۷ ± ۸.۹۶	۰.۰۶۳ <sup>۲</sup>
توده وزن بدنی (میانگین ± انحراف معیار)	۲۵.۹۸ ± ۳.۴۵	۲۴.۱۵ ± ۲.۳۹	۰.۰۳۳ <sup>۲</sup>
استفاده از اینوتروپ (بلی/خیر)	۱۱/۱۴	۱۳/۱۲	۰.۵۷۱ <sup>۱</sup>
خونریزی (بلی/خیر)	۱۹/۶	۱۴/۱۱	۰.۱۳۶ <sup>۱</sup>
زمان لوله گذاری (ساعت) (میانگین ± انحراف معیار)	۸.۵ ± ۲.۵۱	۹.۴۴ ± ۳.۰۵	۰.۲۴ <sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>chisquare- test <sup>2</sup>independent sample t-test

جدول شماره ۲- میانگین و انحراف معیار فشارخون سیستولیک، دیاستولیک، ورید مرکزی، تعداد ضربان قلب و سطح لاکتات خون در زمان‌های قبل، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از عمل جراحی در دو گروه دریافت کنندگان کتامین و دارونما

پارامتر	گروه درمانی	زمان مورد بررسی			
		قبل از عمل جراحی	۴ ساعت بعد از عمل جراحی	۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی	۴۸ ساعت بعد از عمل جراحی
فشار خون سیستولیک	کتامین	۱۶.۵۷ ± ۱۲۳.۷۲	۲۹.۴ ± ۱۱۶.۰۲	۸.۲۴ ± ۱۲۶.۸۴	۱۲.۶۶ ± ۱۲۰.۶
	دارونما	۱۳.۳۵ ± ۱۳۱.۶۸	۱۶.۹ ± ۱۲۳.۱۶	۱۱.۸۱ ± ۱۱۴.۲۴	۸.۹۴ ± ۱۲۰.۹۲
فشار خون دیاستولیک	کتامین	۱۱.۰۴ ± ۶۹.۹۲	۱۲.۷۶ ± ۶۲.۵۶	۸.۲ ± ۷۳.۸	۷.۰۱ ± ۷۱.۷۸
	دارونما	۹.۹ ± ۷۹.۵۲	۶.۳۸ ± ۷۴.۳۲	۹.۸ ± ۶۹.۱۲	۹.۴۲ ± ۷۷.۵۶
تعداد ضربان قلب	کتامین	۱۰.۲۱ ± ۷۷.۲	۱۵.۰۵ ± ۹۸.۵۶	۷.۶۸ ± ۷۴.۱۲	۶.۰۸ ± ۷۶.۳۲
	دارونما	۸.۳۵ ± ۷۵.۳۲	۱۷.۴۴ ± ۹۵.۹۲	۱۱.۷ ± ۸۵.۶۸	۸.۵۵ ± ۷۶.۰۴
فشار ورید مرکزی	کتامین	۲.۶۱ ± ۷.۶۸	۱.۷۱ ± ۶.۹۲	۱.۷۳ ± ۶.۹۲	۱.۸۳ ± ۷.۳۲
	دارونما	۱.۹۹ ± ۶.۷۲	۲.۴۴ ± ۸.۴	۱.۸۱ ± ۷.۰۴	۱.۲۱ ± ۶.۰۶
لاکتات خون	کتامین	۰.۲۵ ± ۰.۷۸	۳.۰۵ ± ۵.۲۲	۱.۰۴ ± ۲.۴۸	۰.۳۶ ± ۱.۳۹
	دارونما	۰.۶۸ ± ۱.۱۵	۱.۴۵ ± ۳.۲۴	۱.۲۴ ± ۲.۳۶	۰.۴۸ ± ۱.۴۳

\*آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات

جراحی از نظر آماری معنادار نبوده ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۲). اختلاف روند تغییرات فشار خون دیاستولیک (شکل شماره ۲) در گروه درمان با گروه دارونما از نظر آماری معنا دار بوده. [ $F(1.69, 135) = 10.31; P = 0.0001; r = 0.27$ ]

اختلاف مشاهده شده در روند تغییرات بین دو گروه در مقایسه بین زمان قبل از عمل با زمان ۲۴ ساعت پس از جراحی از نظر آماری معنادار بوده ( $P < 0.05$ ) ولی با زمان‌های ۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی از نظر آماری معنادار نبوده ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۲).

اختلاف روند تغییرات ضربان قلب (شکل شماره ۳) در گروه

مذکور دیده می‌شود اختلاف "نسبت زن به مرد" و BMI در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بوده ( $P < 0.05$ ) ولی در بقیه شاخص‌ها اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنادار نبود ( $P > 0.05$ ).

اختلاف روند تغییرات فشار خون سیستولیک (شکل شماره ۱) در گروه درمان با گروه دارونما از نظر آماری معنا دار بوده.

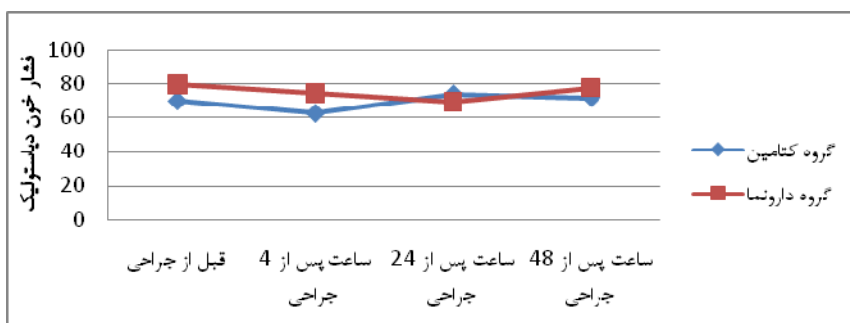
[ $F(1.45, 135) = 10.96; P = 0.0001; r = 0.27$ ]

اختلاف مشاهده شده در روند تغییرات بین دو گروه در مقایسه بین زمان قبل از عمل با زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی از نظر آماری معنادار بوده ( $P < 0.05$ ) ولی با زمان ۴ ساعت پس از

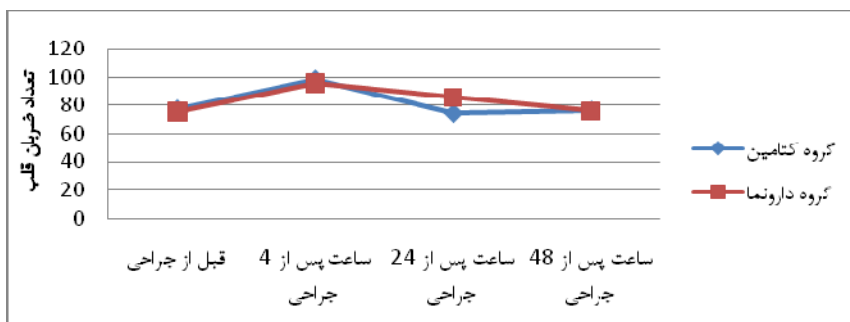
درمان با گروه دارونما از نظر آماری معنادار بوده.  $[F(1.82, 135) = 6.33; P = 0.0004; r = 0.21]$



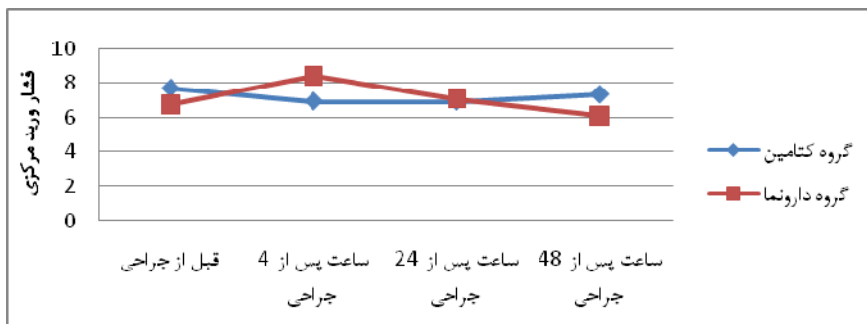
نمودار شماره ۱- میانگین فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه) در دو گروه کتامین و دارونما در زمان‌های مختلف قبل و بعد از عمل جراحی



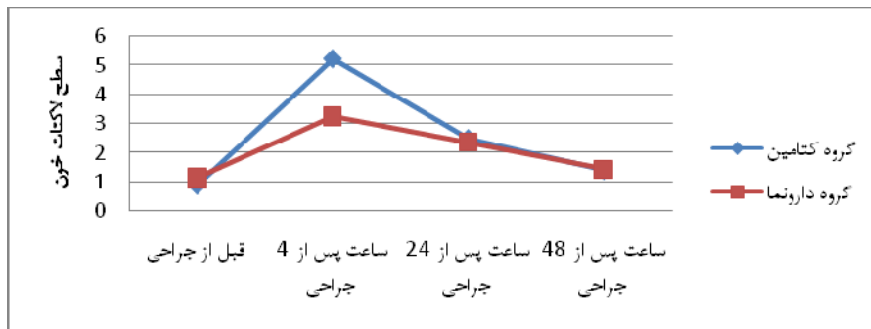
نمودار شماره ۲- میانگین فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه) در دو گروه کتامین و دارونما در زمان‌های مختلف قبل و بعد از عمل جراحی



نمودار شماره ۳- میانگین تعداد ضربان قلب (در دقیقه) در دو گروه کتامین و دارونما در زمان‌های مختلف قبل و بعد از عمل جراحی



نمودار شماره ۴- میانگین فشار ورید مرکزی (میلی متر جیوه) در دو گروه کتامین و دارونما در زمان‌های مختلف قبل و بعد از عمل جراحی



نمودار شماره ۵- میانگین سطح لاکتات خون (میلی مول بر لیتر) در دو گروه کتامین و دارونما در زمان‌های مختلف قبل و بعد از عمل جراحی

همراه انقباض عروقی ناشی از هیپوترمی، سطوح آنژیوتنسنین و کتکول آمین‌ها افزایش یافته و فشار متوسط شریانی افزایش پیدا می‌کند (۱۶) چنانچه قبلاً ذکر شد اتفاق دیگری که هنگام گرم کردن بیمار در انتهای عمل رخ می‌دهد کاهش شدید مقاومت عروق محیطی (SVR) و یک گردش خون هیپر دینامیک می‌باشد.

آنچه استفاده از کتامین را منطقی می‌نماید سه مورد است یکی اینکه کتامین سبب آزاد شدن بیشتر کتکول آمین‌ها و کاهش بازجذب نور آدرنالین و در نتیجه افزایش ضریب قلب و فشار خون شریانی در زمانی می‌گردد که بیمار SVR پائین داشته (۴) و این مورد در هنگام گرم کردن بیمار و در زمان افزایش نیاز به کتکول آمین‌ها می‌تواند مفید واقع شود. ثانیاً بر اساس مطالعات کتامین با دوز پائین می‌تواند اثرات تسکینی درد داشته باشد (۵،۶) که این مسئله تحریکات ناخواسته و نامتعادل سیستم عصبی خودکار را کاهش می‌دهد. سومین مزیت استفاده کتامین شاید تعدیل و کاهش عوامل پیش التهابی از قبیل TNF<sup>۱</sup>، IL6<sup>۱</sup> و سیستم‌کین‌ها باشد (۱۷) که متعاقب آن سندرم واکنش التهابی سیستمیک (SIRS) ناشی از پمپ را مهار می‌نماید (۳). در یک مطالعه دوز پایین کتامین پاسخ‌های التهابی را کاسته و سبب بهبود همودینامیک بیماران گردید (۱۸)، اما در مطالعه دیگر در بیماران Off\_Pump این نتیجه حاصل نشد (۱۹).

در این مطالعه نه تنها دوز پائین کتامین سبب بهبود وضعیت همودینامیک نشد بلکه سطح لاکتات پس از عمل در گروه کتامین بالاتر از گروه کنترل بود و افزایش این پارامتر نسبت مستقیم با کاهش خون‌رسانی (پرفیوژن) بافت‌ها دارد و از این منظر، اثرات کتامین مخرب هم بوده است که البته از نظر کلینیکی و از نظر پیش‌آگهی کلی بیماران قابل توجه نبوده است چون همانگونه که

اختلاف مشاهده شده در روند تغییرات بین دو گروه در مقایسه بین زمان قبل از عمل با زمان ۲۴ ساعت پس از جراحی از نظر آماری معنادار بوده ( $P < 0.05$ ) ولی با زمان‌های ۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی از نظر آماری معنادار نبوده ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۲).

اختلاف روند تغییرات فشار خون ورید مرکزی (شکل شماره ۳) در گروه درمان با گروه دارونما از نظر آماری معنادار بوده. [ $F(3, 135) = 16.69; P = 0.001; r = 0.33$ ].

اختلاف مشاهده شده در روند تغییرات بین دو گروه در مقایسه بین زمان قبل از عمل با زمان‌های ۴ و ۲۴ ساعت پس از جراحی از نظر آماری معنادار بوده ( $P < 0.05$ ) ولی با زمان ۴۸ ساعت پس از جراحی از نظر آماری معنادار نبوده ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۲).

اختلاف روند تغییرات سطح لاکتات خونی (شکل شماره ۵) در گروه درمان با گروه دارونما از نظر آماری معنادار نبوده است. [ $F(1.32, 135) = 4.17; P = 0.033; r = 0.17$ ]

اختلاف مشاهده شده در روند تغییرات بین دو گروه در مقایسه بین زمان قبل از عمل با زمان ۴ ساعت پس از جراحی از نظر آماری معنادار بوده ( $P < 0.05$ ) ولی با زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی از نظر آماری معنادار نبوده ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۲).

اختلاف روند تغییرات مقاومت عروق خونی محیطی (SVR)، برون ده قلبی (CO)، شاخص قلبی (CI) و گازهای خونی شریانی در گروه درمان با گروه دارونما از نظر آماری معنادار نبوده ( $P > 0.05$ ).

## بحث

در این مطالعه کارآزمایی بالینی، اثرات تزریق مداوم دوز پایین کتامین بر روی شاخص‌های همودینامیک در بیمارانی که تحت عمل جراحی تعویض عروق کرونر بودند، مورد ارزیابی قرار گرفت.

<sup>۱</sup> Tissue necrotizing factor

<sup>۲</sup> Interleukin 6

اخلاقی استفاده از دوزهای مختلف کتامین که بتواند نتایج متفاوت را برای ما در بر داشته باشد میسر نبوده است.

با توجه به اینکه دوز کتامین استفاده شده در این مطالعه بر اساس مطالعات قبلی تعیین شده است (۱۴،۱۵) شاید در آینده نیاز به مطالعات وسیع‌تری با توجه خاص بر روی مقدار دوزی از دارو باشد که بتواند علاوه بر اثرات ضد التهابی و ضد درد، ثبات همودینامیکی بیماران پس از جراحی عروق کرونر را بهبود بخشد.

### نتیجه‌گیری

تجویز دوز پائین کتامین که در حین و ۴۸ ساعت پس از عمل جراحی تعویض عروق کرونر با استفاده از بای پاس قلبی ریوی صورت می‌گیرد نه تنها سبب بهبود همودینامیکی نمی‌گردد بلکه اگر افزایش سطح لاکتات را مد نظر قرار دهیم می‌توان آن را سبب کاهش خونرسانی (پرفیوژن) بافتی دانست و مداخله‌ای نا مطلوب به حساب آورد.

### تشکر و قدردانی:

از جناب آقای محمود قانعی (پرفیوژیست)، جناب آقای علی ضیغمی (همکار در پردازش اطلاعات و تنظیم متن مقاله) و پرسنل محترم بیهوشی و ICU جراحی قلب بیمارستان شهید فقیهی شیراز که در جمع‌آوری اطلاعات نگارندگان را یاری نمودند کمال تشکر و امتنان به عمل می‌آید.

در جدول مشخصات گروه‌ها ذکر گردید در گروه کتامین مدت لوله گذاری تراشه، میزان خونریزی و مقدار نیاز به آینوتروپها افزایش نیافت ضمناً هیچ گونه مرگ و میری در این گروه رخ نداد. مدت اقامت بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه پس از جراحی نیز افزایش نداشت و دو بیمار که نیاز به جراحی مجدد پیدا کردند و از مطالعه حذف شدند نیز از گروه پلاسبو بودند.

در مورد فشار ورید مرکزی ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از عمل در گروه کتامین افزایش نسبتاً بیشتری مشاهده شده ولی با نگاه به CVP پایه این مورد اثری ارزشمند نبوده.

فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه کتامینی در ۲۴ ساعت پس از عمل بالاتر از کنترل بوده اما در نهایت یعنی در ۴۸ ساعت بعد عمل فشار خون در گروه کنترل به صورت بارز در حد بالاتری حفظ شده که شاید این دلیلی بر کاهش ذخایر کتکول آمین‌ها در اثر تزریق مداوم کتامین باشد.

به هر حال در این تحقیق دوز پائین کتامین نتوانسته اثر امید بخش و مطلوبی بر روی همودینامیک بیمار تعویض عروق کرونر داشته باشد و اگر بر تغییرات سطح لاکتات تمرکز نمائیم اثرات آن مخرب هم بوده است ولی می‌بایست توجه نماییم که ما در این مطالعه محدودیت‌هایی داشتیم و مهم‌ترین محدودیت این است که اگر ما دوزی از کتامین را تجویز کنیم که بتواند SIRS را تا حدود زیادی مهار کند این مقدار تجویز سبب افزایش نیاز میوکاردیوم به اکسیژن و اختلالات همودینامیکی منتج از آن می‌شود چون مصرف اکسیژن وابسته به دوز دارو است (۱۹) و بنابراین کتامین می‌تواند به صورت شمشیر دو لبه عمل نماید و از نظر ملاحظات

### منابع

- Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Wells MT, Haller I and Moller A. The damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Journal of thoracic cardiovascular surgery* 1985; 86: 845-57.
- Van W, Kazathknae MD, Descamps LB and Lin E. Deleterious effects of cardio pulmonary bypass. *Journal of thoracic cardiovascular surgery* 1985; 89: 888-99.
- Cremer G, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C and Greater T, et al. systemic inflammatory response syndrome after cardiac operation. *Annals of thoracic surgery* 1996; 61: 1714 -20.
- Ganning M, Perkins Z and Queenn T. Trench entrapment : is ketamine safe to use for sedation in head injury. *Emergency medicine Journal* 2007; 24 : 794-5.
- Menigaux C, Fletcher D and Dupont X. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesthesia Aalgisia* 2000; 90: 129-35.
- Guillou N, Tanguy M and Seguin P. The effect of small dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patient after major abdominal surgery. *Aesthesia Analgesia* 2003; 97: 843-7.
- Lahtinen P, Kokki H, Hakala T and markku H. S(+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. *Anesthesia Analgesia* 2004; 99: 1295-1301.
- Beilin B, Bessler H, Mayburd E, et al. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003; 98: 151-5.[CrossRef][Web of Science][Medline]
- Zahler S, Heidl B, Becker BF. Ketamine does not inhibit inflammatory responses of cultured human endothelial cells but reduces chemotactic activation of neutrophils. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:1011-6.[CrossRef][Web of Science][Medline]
- Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M, et al. Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002; 95: 531-6.[Abstract/Free Full Text]
- Bartoc C, Frumento RJ, Jalbout M, et al. Low dose ketamine decreases the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in high-risk cardiac surgical patients. *American Society of Anesthesiologists; Annual Meeting Abstracts presented since 2000.*
- Oranje B ,Van berckel BN ,Kemner C ,et al. the effects of a sub-anesthetic dose of ketamine on human selective

- attention. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 293-302.
- 13- Adriaenssens G, Vermyen KM and Hoffmann VLH. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine : effect of adding ketamine. *British Journal of Anesthesia* 1999; 83: 393-6.
- 14- Cho GE, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Hong SW and Kwak YL. Effect of low-dose ketamine on inflammatory response in off-pump coronary artery bypass graft surgery. *British Journal of anaesthesia* 2009 ;102: 23-28.
- 15- Lahtinen P, Kokki H and Hendolin H. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesthesia Analgesia* 2002; 95: 813-9.
- 16- Yapiki N, Tarhan IA and Kehlibar T. blood cortisol levels on cardiopulmonary bypass after methylen blue administration. *The internet Journal of thoracic and cardiovascular surgery* ISSN: 1524-0274 available at: <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlPrinter=true&xmlFilePath=journals/ijtcvs/vol11n2/cortisol.xml> l. accessed .13 Feb 2009)
- 17- Beilin B, Rusobrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greemberg L and Yardeni Z. low-dose ketamine effect immune responses in humans during the early postoperative period. *British Journal of Anesthesia* 2007; 99: 522-7.
- 19- Cook DJ, Housmans PR and Rorie DK. Effect of ketamine HCL on nor epinephrine disposition in isolated ferret ventricular myocardium. *Journal of pharmacology experimental therapy* 1992; 261: 101-7.