

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۸، شماره ۳، بهار ۱۳۹۷

بررسی مقایسه‌ای تاثیر انفوزیون کتورولاک و استامینوفن وریدی در کاهش میزان درد و مصرف مخدر پس از عمل بیماران تحت جراحی ارتوپدی اندام‌های تحتانی

قدرت اخوان اکبری^۱، مسعود انتظاری اصل^۲، احمد قاضی*^۳، تیا میرزا رحیمی^۴، مینا میرزایی^۵

۱. دانشیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل - فلوشیپ درد، اردبیل دانشگاه علوم پزشکی اردبیل بیمارستان فاطمی
۲. استاد گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل - متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، بیمارستان فاطمی
۳. استادیار گروه بیهوشی، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، بیمارستان علوی
۴. متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، بیمارستان علوی
۵. پزشک عمومی

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱/۱۴

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۶/۱۲/۲۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: درد یکی از عوامل مهم در پذیرش انجام جراحی در بیماران بوده و شاید مهمترین عامل ترس از جراحی باشد. استاندارد طلایی در کنترل درد بعد از عمل، استفاده از داروهای مخدر می‌باشد، ولی استفاده از آن بعلاوه عوارض جانبی محدود می‌گردد. مطالعه حاضر با بررسی مقایسه‌ای تاثیر انفوزیون کتورولاک و استامینوفن در کاهش میزان درد و مصرف مخدر پس از عمل بیماران تحت جراحی ارتوپدی اندام‌های تحتانی طراحی و انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کار آزمایشی بالینی تصادفی دوسو کور می‌باشد. در این مطالعه تعداد ۱۰۰ بیمار کاندید جراحی ارتوپدی اندام‌های تحتانی با بیهوشی عمومی به صورت تصادفی و بر اساس جدول اعداد تصادفی به ۲ گروه ۵۰ نفره تقسیم شدند. گروه اول ۱ گرم استامینوفن هر ۶ ساعت به صورت وریدی دریافت کرده و گروه دوم نیز ۹۰ میلی‌گرم کتورولاک داخل ۱ لیتر سرم نرمال سالین طی ۲۴ ساعت بصورت انفوزیون دریافت کردند. برای ارزیابی میزان درد بیماران پس از جراحی از سیستم VAS در ساعت‌های صفر، ۱۲ و ۲۴ استفاده شد و میزان درد آنها مورد ارزیابی قرار گرفت. در صورت بروز درد در بیماران برای آنها مپریدین تزریق شد و در انتها دوز داروی مپریدین مصرفی اندازه‌گیری و ثبت شد. در انتها تمامی اطلاعات وارد برنامه آنالیز آماری شده و به تحلیل داده‌ها پرداختیم. **یافته‌ها:** در این مطالعه مشاهده شد که تجویز استامینوفن وریدی به صورت تجویز وریدی (هر ۶ ساعت) در ابتدا تاثیر کمتری نسبت به انفوزیون کتورولاک داشت ولی پس از ۱۲ ساعت مشاهده شد که اثرات استامینوفن در کاهش درد بیش از کتورولاک می‌باشد. همچنین میزان دریافت مپریدین در ابتدا در گروه کتورولاک کمتر از گروه استامینوفن بود ولی پس از ۱۲ ساعت میزان دریافت مپریدین در گروه کتورولاک افزایش یافت. همچنین مشاهده شد که میزان تهوع و استفراغ در گروه انفوزیون کتورولاک به صورت معنی‌داری کمتر از گروه دریافت کننده استامینوفن وریدی رخ داد. ولی میزان رضایت بیماران از بی‌دردی استامینوفن وریدی بیش از انفوزیون کتورولاک بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که میزان تاثیر استامینوفن و کتورولاک در ساعات مختلف متفاوت می‌باشد. به طوریکه میزان کاهش درد در ۱۲ ساعت اول در گروه کتورولاک و در ۱۲ ساعت دوم در گروه استامینوفن تغییر معنی‌داری داشته است.

واژه‌های کلیدی: نمره آنالوگ بصری، درد، استامینوفن، کتورولاک، اندام تحتانی

نویسنده مسئول: احمد قاضی، استادیار گروه بیهوشی، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، بیمارستان علوی

پست الکترونیک: Dr.GhaziAhmad@Gmail.com

مقدمه

درد یکی از شایع‌ترین علل تاخیر ترخیص بعد جراحی است. تجربه درد پیچیده و چند عاملی است و یک حس ناخوشایند و تجربه احساسی است به عبارتی درد یک تجربه شخصی و درونی است که فاکتورهای حسی، روانی، رفتاری را شامل می‌شود که مرتبط با آسیب بافتی است. تفاوت‌های رفتاری می‌توانند در پاسخ به آسیب‌های جراحی تاثیرگذار باشند که شامل شخصیت، جنس، سن، زمینه فرهنگی، ژنتیک و نوع جراحی و فاکتورهای فیزیولوژیک مثل ترس، اضطراب، افسردگی، عصبانیت هستند^(۱).

بیش از ۷۰٪ بیماران بعد از جراحی درد متوسط تا شدید را تجربه می‌کنند و بیش از ۲۵٪ بیماران عوارض جانبی را به دنبال مصرف داروهای ضد درد داشته‌اند^(۲). کنترل درد بعد عمل یک نگرانی بزرگ برای پزشکان و بیماران تحت جراحی است^(۱،۳). کنترل ناکافی و نامطلوب درد بعد عمل باعث افزایش ریسک درد مزمن می‌شود^(۱،۳،۴) به علاوه می‌تواند باعث اختلال خواب، کاهش حرکات تنفسی، مهار سرفه و ترشح خلط به صورت حاد شود^(۳) همچنین می‌تواند باعث انفارکت ایسکمیک میوکارد عفونت ریوی، ایلتوس، احتباس ادراری، ترومبوآمبولی، آسیب عملکرد ایمنی، اضطراب و نگرانی و به طور ثانویه باعث نارضایتی بیماران و آسیب به اعتماد بیماران و بستری طولانی مدت آنها و افزایش هزینه‌های مراقبت می‌شود^(۱،۳). کنترل درد در بیماران ارتوپدی اهمیت ویژه‌ای دارد از آن جهت که کنترل نامطلوب درد در آنها می‌تواند همراه با تاخیر در حرکت و محدودیت حرکات مفصلی باشد^(۳،۵). چندین روش ممکن است برای کنترل درد در دوره عمل برای بیماران جراحی ارتوپدی استفاده شود^(۱،۲،۴).

ضد دردهای مورد استفاده طیف وسیعی از داروها مثل اپیوئیدها، مهارکننده سیکلو اکسیژناز ۲، گاباپنتین، پره‌گابالین، آلفا ۲-آگونیست، ضد تشنج‌ها هستند یک ترکیب از داروها با تکنیک‌های چند مدلی مختلف باهم مقدم بردرمان تک دارویی هستند^(۲،۴). استامینوفن و

کتورولاک وریدی دو نوع داروی غیر اپیوئیدی هستند. این دو دارو به طور موفقیت آمیزی به صورت تنها و یا در ترکیب با اپیوئیدها برای کنترل درد بعد عمل در کل دنیا استفاده می‌شوند^(۷،۵،۶،۱۱،۱۵). استامینوفن در سال ۲۰۱۰ جهت کنترل درد خفیف تا متوسط و برای کنترل درد متوسط تا شدید همراه با اپیوئیدها و کتورولاک در سال ۱۹۸۹ توسط انجمن غذا و دارو تایید شده‌اند^(۸،۹،۱۶،۲۱).

کتورولاک یک داروی ضدالتهاپی غیر استروئیدی با خواص ضد دردی است، این دارو هم آنزیم لپوکسیژناز و هم سیکلو اکسیژناز را مهار می‌کند. به دو صورت خوراکی و تزریقی در دسترس است پروفیلاکسی با ضد دردها قبل از عمل می‌تواند باعث کاهش نیاز به ضد درد حین عمل و کاهش درد بعد عمل شود^(۵،۶،۲۰). درمان قبل از عمل با NSAIDs شامل کتورولاک و استامینوفن سبب کاهش درد بعد عمل و کاهش نیاز به اپیوئیدها و عوارض جانبی همراه آنها می‌شود^(۵،۶،۸). کتورولاک و استامینوفن در بیماران جراحی ارتوپدی با کاهش دوز اپیوئیدها در بیماران مسن تر و با ریسک بالا بهتر تحمل می‌شوند^(۱۰،۱۱،۱۲). از این رو هدف از این مطالعه بررسی مقایسه‌ای تاثیر انفوزیون کتورولاک و استامینوفن در کاهش میزان درد و مصرف مخدر پس از عمل بیماران تحت جراحی ارتوپدی اندام‌های تحتانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یه صورت کار آزمایی بالینی دو سوپه کور می‌باشد. جامعه‌ی آماری شامل کلیه‌ی بیماران کاندید عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی که به بیمارستان فاطمی اردبیل مراجعه می‌کنند، می‌باشد در این مطالعه تعداد ۱۰۰ بیمار کلاس ASA I,II در گروه سنی ۲۰ تا ۶۰ سال کاندید اعمال جراحی ارتوپدی اندام‌های تحتانی و راضی جهت انجام مطالعه بودند انتخاب و وارد مطالعه شدند. زنان باردار و شیرده افرادی که نقص عملکردی کلیوی دارند و یا دیالیز می‌شوند. افرادی مبتلا به بیماری‌های قلبی و افرادی که در هنگام درمان

تقسیم‌بندی بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی و بر اساس شماره ورود بیماران به مطالعه بود. بیماران گروه اول ۱ گرم استامینوفن (با نام تجاری تایلوفن ساخت شرکت EXIR) هر ۶ ساعت به صورت وریدی دریافت کرده یک لیتر نرمال سالین بصورت پلاسبو و برای گروه دوم ۹۰ میلی‌گرم کتورولاک (شرکت کاسپین تامین رشت) داخل ۱ لیتر سرم نرمال سالین طی ۲۴ ساعت انفوزیون شد. گروه دوم همچنین نرمال سالین هر ۶ ساعت وریدی بصورت پلاسبو دریافت کردند. تزریق مسکن برای بیماران از ریکاوری و توسط تکنسین بیهوشی شروع گردید. بیماران از نوع داروی دریافتی مطلع نبودند (کورسازی نوع اول) سپس بیماران به داخل بخش منتقل شده و پس از هماهنگی‌های به عمل آمده ادامه درمان توسط پرستار بخش و با هماهنگی مجری طرح ادامه یافت. طی ۲۴ ساعت پیگیری بیماران، ارزیابی میزان درد پس از جراحی ابتدا در ریکاوری در ساعت صفر، سپس در ساعات ۱۲ و ۲۴ توسط اینترن غیر مطلع و بوسیله سیستم نمره بندی آنالوگ بصری VAS انجام شد (کورسازی نوع دوم). درد در بیماران بر اساس مقیاس نمره درد آنالوگ بصری (VAS) (Visual Analogue Scale) (۰-۱۰) سنجیده می‌شد. این مقیاس متشکل از یک خط به طول ۱۰ cm است که طیف پیوسته تجربه درد را نشان می‌دهد. "بدون درد" در یک انتها و "بدترین درد قابل تصور" در انتهای دیگر، از بیماران درخواست می‌شد که شدت دردشان را در راستای یک خط پیوسته با دو انتهای مشخص نشان دهند. در طی ۲۴ ساعت بیماران تحت پیگیری از نظر شدت درد و نیاز به تزریق مپریدین قرار گرفتند. در صورتیکه بیماران در VAS نمره درد بیش از ۴ داشتند برای آنها پتیدین ۲۵ میلی‌گرم عضلانی تزریق می‌شد. میزان تهوع و استفراغ بیمار نیز طی ۱۲ ساعت پس از عمل مورد بررسی قرار گرفت و به صورت کیفی نمره ۱-۴ داده می‌شد. نمره بندی بدین صورت بود که ۱: بدون تهوع و استفراغ، ۲: تهوع بدون استفراغ، ۳: کنترل تهوع و استفراغ با یک دارو، ۴: کنترل تهوع و استفراغ با چند دارو. در این

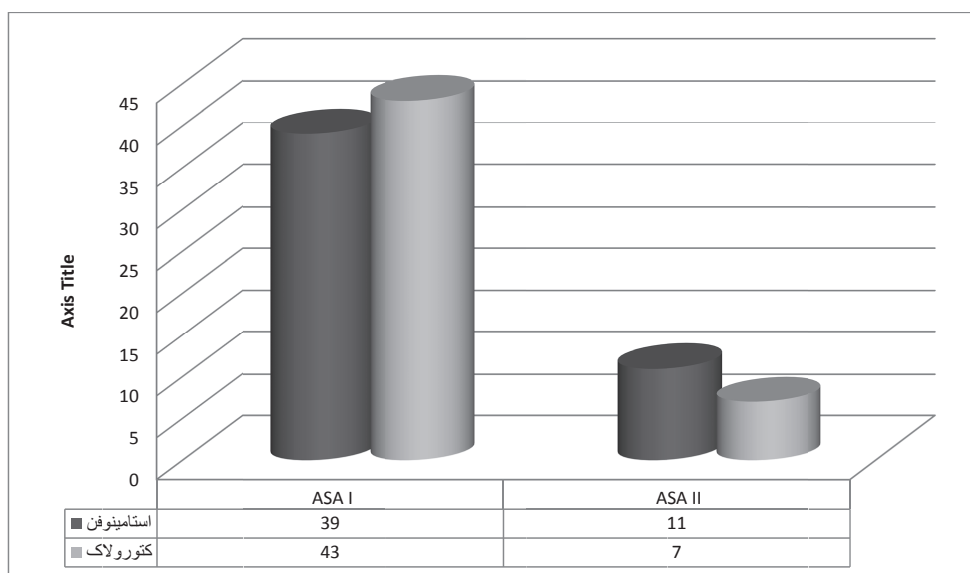
از وارفارین استفاده نموده اند، افرادی که منع مصرف داروهای اپیوئیدها دارند، افرادی که زمینه خونریزی به خصوص خونریزی‌های گوارشی دارند، یا سابقه فشار خون بالا، سابقه کم خونی و ترومبوسیتوپنی دارند و افرادی که به مواد مخدر اعتیاد دارند و همچنین افرادی که آسم و بیماری‌های ریوی و آلرژی به NSAID دارند و بیماران که همراه عمل جراحی اندام تحتانی کاندید عمل جراحی در جای دیگری از بدن بودند (ترومای متعدد) از مطالعه خارج می‌شدند در این مطالعه با احتساب خطای نوع اول ۵ درصد و قدرت مطالعه ۸۰ درصد و Mean difference: ۰,۷ حجم نمونه ۱۰۰ نفر از بیماران که کاندید جراحی ارتوپدی اندام تحتانی بودند برآورد شده و با استفاده از روش تخصیص تصادفی سیستماتیک در ۲ گروه ۵۰ نفره وارد مطالعه شدند تمامی بیماران به عنوان پیش دارو Oxazepam ۱۰ میلی‌گرم در ساعت ۶ صبح دریافت کردند. بیماران پس از انتقال به اتاق عمل تحت مونیتورینگ قرار گرفته، دوعدد راه وریدی (IV Line) تعبیه گشته و با ۵ سی سی بر کیلوگرم رینگر لاکتات مایع درمانی شدند و سپس القای بیهوشی با بیهوشی عمومی برای بیماران با تزریق فنتانیل $1/5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ، تیوپنتال سدیم $5 \text{ mg}/\text{kg}$. آتراکوریوم $0/5 \text{ mg}/\text{kg}$ شروع شده و پس از لوله‌گذاری داخل تراشه نگهداری بیهوشی با انفوزیون پروپوفل $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. ادامه یافت برای حفظ شلی عضلانی در طول عمل جراحی آتروکوریوم $0/1-0/2 \text{ mg}/\text{kg}$ تزریق شده و بیماران در طول عمل جراحی به صورت مکانیکی تهویه می‌شدند. در انتهای عمل اثرات شل کننده‌های عضلانی با نیوستیگمین و آتروپین ریورس گردید. برای تمام بیماران در هنگام ورود به اتاق عمل فشارخون سیستمولیک، دیالستولیک و ضربان قلب و SPO_2 مورد پایش قرار گرفت و موارد مذکور بعد از القاء بیهوشی، در حین عمل و در انتهای عمل جراحی و پس از ورود بیماران به اتاق ریکاوری مجدداً مورد پایش قرار گرفت. پس از اتمام جراحی بیماران به صورت تصادفی و بر اساس جدول اعداد تصادفی به ۲ گروه ۵۰ نفره تقسیم شدند.

کلاس ASA مورد بررسی قرار گرفتند. ۷۱ بیمار (۷۱ درصد) مرد بودند. پس از تفکیک بیماران به گروه‌های مورد نظر، مشاهده شد که ۳۴ بیمار (۶۸ درصد) گروه استامینوفن وریدی و ۳۷ بیمار (۷۴ درصد) گروه انفوزیون کتورولاک مرد بودند و در بررسی سن بیماران دو گروه مشاهده شد که $(P=0/509)$ میانگین سن گروه استامینوفن وریدی $43/74 \pm 11/43$ سال و در گروه انفوزیون کتورولاک $42/04 \pm 9/99$ سال می‌باشد $(P=0/431)$. همچنین مشاهده شد که ۱۸ بیمار (۳۶ درصد) گروه استامینوفن وریدی در بازه سنی ۶۰-۵۱ سالگی و ۱۸ بیمار (۳۶ درصد) گروه انفوزیون کتورولاک در بازه سنی ۵۰-۴۱ سال بودند $(P=0/347)$ میانگین وزن بیماران گروه استامینوفن وریدی $79/54 \pm 10/19$ کیلوگرم و در گروه انفوزیون کتورولاک $79/8 \pm 15/42$ کیلوگرم می‌باشد $(P=0/921)$. همچنین مشاهده شد که ۱۷ بیمار (۳۴ درصد) گروه استامینوفن وریدی و ۱۳ بیمار (۲۶ درصد) گروه انفوزیون کتورولاک در بازه وزنی ۹۰-۸۱ کیلوگرم می‌باشند $(P=0/587)$ در بررسی کلاس ASA بیماران نیز مشاهده شد که ۳۹ بیمار (۷۸ درصد) گروه استامینوفن وریدی و ۴۳ بیمار (۸۶ درصد) دارای کلاس ASA یک بودند $(P=0/298)$.

مطالعه در صورت تهوع مداوم و استفراغ ابتدا متوکلوپرامید ۱۰ mg و در صورت عدم کنترل و نیاز به داروی دوم از اوندانسترون ۴ mg وریدی استفاده شد در نهایت میزان درد بیماران، میزان دوزهای دریافت شده مپریدین، نمره تهوع و استفراغ بیماران در چک لیست مربوط به هر بیمار تکمیل شده و داده‌ها پس از جمع‌آوری، کد گذاری شده و وارد نرم‌افزار آماری SPSS V20 شدند. سپس با استفاده از روش‌های آمار تحلیلی شامل Chi-square و T-test داده‌ها آنالیز شد. در تمامی تست‌های ذکر شده سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ قرار داده شد. به منظور رعایت اصول اخلاق پزشکی اطلاعات به طور محرمانه نگهداری و نتایج بدون ذکر نام گزارش شده است. همچنین از تمامی بیماران رضایت نامه آگاهانه کتبی قبل از انجام مطالعه اخذ گردید. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل مطرح تایید گردید. همچنین این مطالعه در مرکز کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT2017091231642N2 به ثبت رسیده است.

نتایج

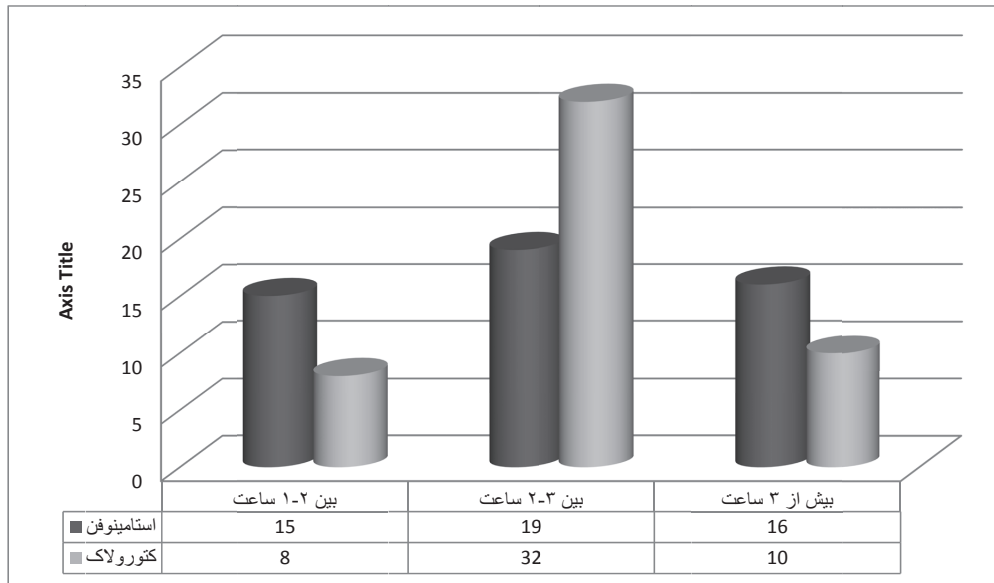
در این مطالعه بیماران دو گروه از لحاظ جنس، سن، وزن و



نمودار ۱: فراوانی بیماران دو گروه به تفکیک کلاس ASA

بیماران گروه استامینوفن وریدی $2/16 \pm 0/62$ ساعت و در گروه انفوزیون کتورولاک $2/18 \pm 0/55$ ساعت می‌باشد ($P=0/866$).

طول مدت جراحی نیز دیگر معیاری بود که مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که میانگین طول مدت عمل در



نمودار ۲: فراوانی بیماران دو گروه به تفکیک طول مدت جراحی

در ادامه و پس از جراحی نمره درد بیماران بر اساس سیستم در شروع مطالعه در ریکآوری در ساعت صفر و در بخش در ساعات ۱۲ و ۲۴ اندازه‌گیری شد.

جدول ۱: میانگین نمره درد VAS به تفکیک زمان مورد بررسی

P Value	انحراف معیار	میانگین	گروه	ارزیابی ساعت درد
0/205	1/44	7/32	استامینوفن	ساعت ۰ (ارزیابی در ریکآوری)
	1/36	6/69	کتورولاک	
<0/001	1/11	6/76	استامینوفن	ساعت ۱۲
	1/29	5/16	کتورولاک	
<0/001	0/95	2/76	استامینوفن	ساعت ۲۴
	1/14	3/52	کتورولاک	

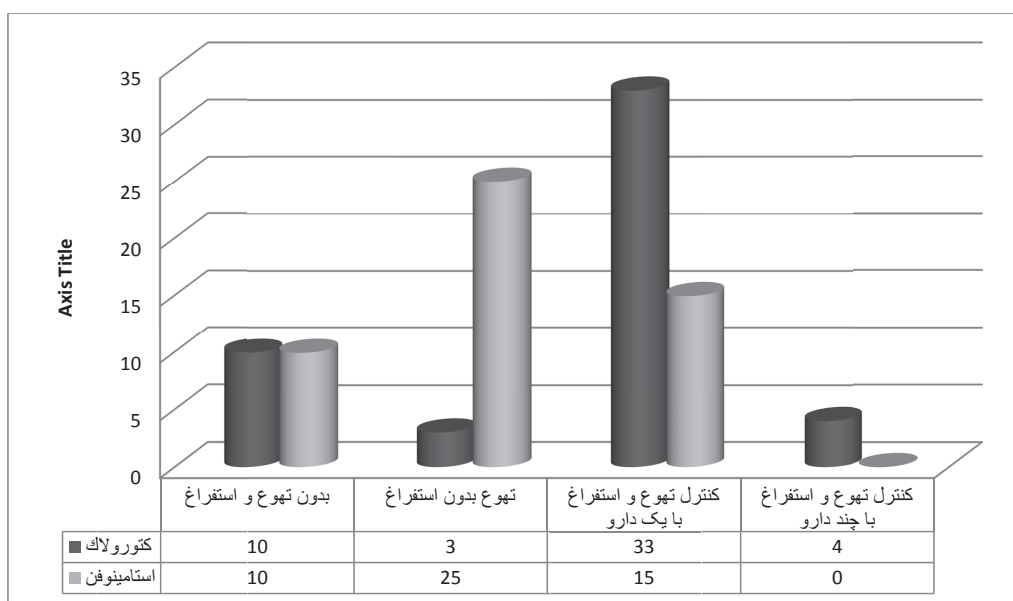
در مقایسه میزان کاهش درد در گروه‌ها به تفکیک زمان مورد بررسی نیز مشاهده شد که هر دو دارو تجویز شده توانستند میزان درد را طی ۲۴ ساعت به صورت معنی‌داری کاهش دهند.

جدول ۲: میانگین نمره درد VAS در زمانهای بررسی به تفکیک نوع داروی مصرفی

P Value	انحراف معیار	میانگین	گروه	ارزیابی ساعت درد
>۰/۰۰۱	۱/۴۴	۷/۳۲	ساعت ۰	استامینوفن
	۱/۱۱	۶/۷۶	ساعت ۱۲	
	۰/۹۵	۲/۷۶	ساعت ۲۴	
>۰/۰۰۱	۱/۳۶	۶/۶۹	ساعت ۰	کتورولاک
	۱/۲۹	۵/۱۶	ساعت ۱۲	
	۱/۱۴	۳/۵۲	ساعت ۲۴	

بود به طوریکه در گروه استامینوفن ۳ بیمار (۶ درصد) و در گروه کتورولاک ۲۵ بیمار (۵۰ درصد) دارای تهوع بودند و استفراغ در تمامی بیماران کنترل شده بود (P=۰/۰۰۱).

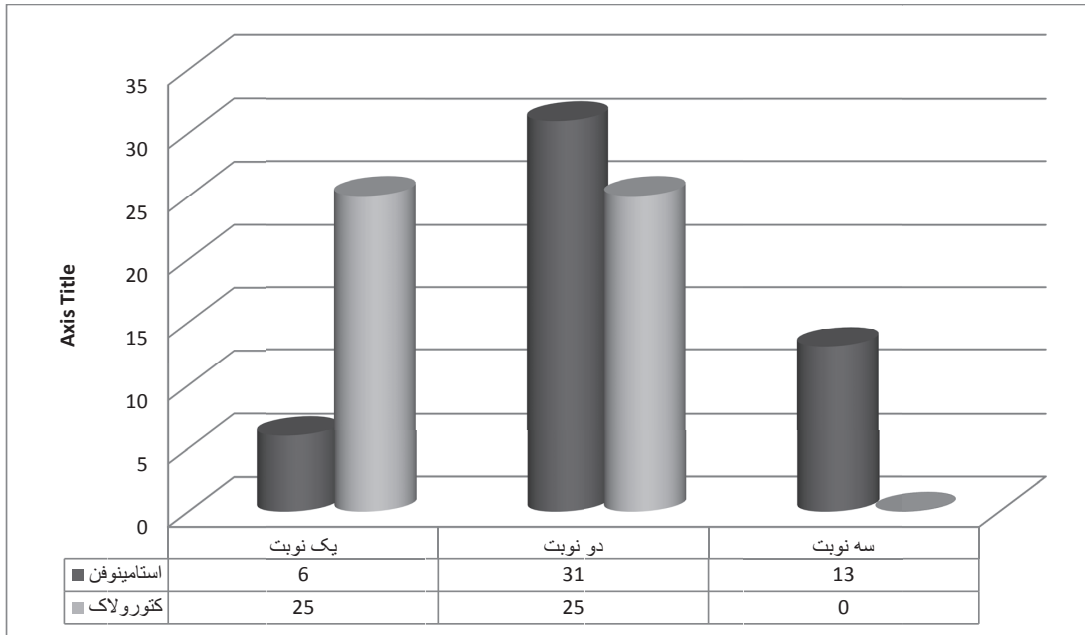
در ارزیابی میزان تهوع و استفراغ در ساعات ۰ تا ۱۲ مشاهده شد که میزان بروز این عارضه در گروه انفوزیون کتورولاک به صورت معنی داری کمتر از گروه استامینوفن وریدی



نمودار ۳: فراوانی بیماران دو گروه به تفکیک بروز تهوع و استفراغ

میریدین در گروه انفوزیون کتورولاک به صورت معنی داری کمتر از گروه استامینوفن وریدی بود (P=۰/۰۰۱).

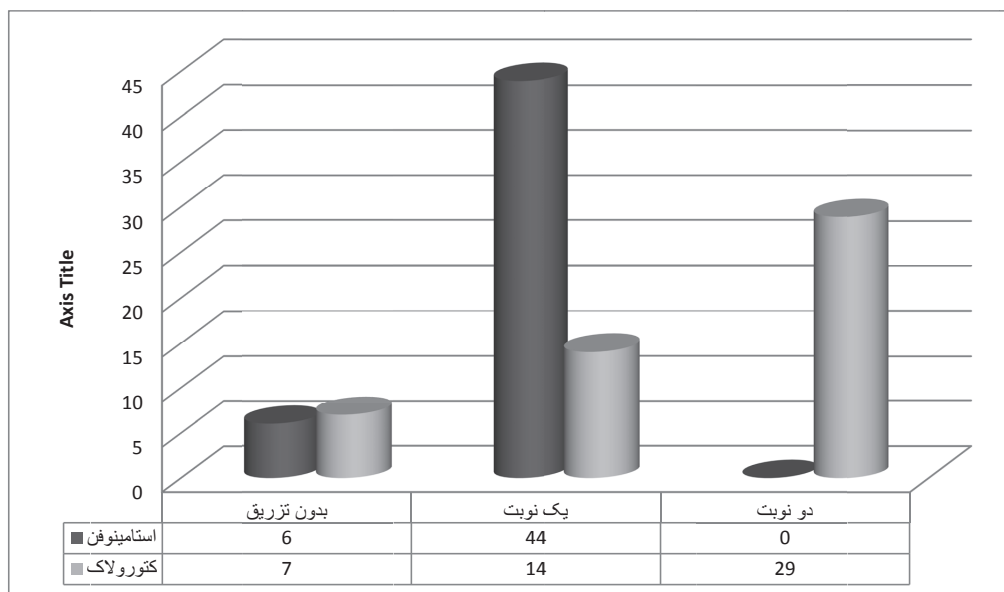
میزان مصرف اوپیوئید (میریدین) نیز در ساعات ۰ تا ۱۲ مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که میزان مصرف



نمودار ۴: فراوانی بیماران دو گروه به تفکیک میزان مصرف اوبیوئید در ساعات ۰-۱۲

مپریدین در این بازه زمانی افزایش یافته و نسبت به گروه استامینوفن وریدی افزایش معنی‌داری پیدا کرد (P=۰/۰۰۱).

در ساعات ۱۲-۲۴ نیز میزان مصرف مپریدین نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که میزان مصرف



نمودار ۵: فراوانی بیماران دو گروه به تفکیک میزان مصرف اوبیوئید در ساعات ۱۲-۲۴

درد در دو گروه نسبت به یکدیگر اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

در مطالعه Heo و همکاران^(۱۷) نیز مشاهده شد که میزان نمره درد (VAS) در دریافت‌کنندگان پاراستامول و کتورولاک به صورت معنی‌داری کاهش یافت ولی این کاهش در دو گروه نسبت به هم اختلاف معنی‌داری نداشت؛ با اینکه به جز دقیقه ۱۵ پس از جراحی در سایر زمان‌ها نمره VAS در پاراستامول بالاتر از کتورولاک بود. همچنین بیان شد که در گروه پاراستامول ۱۴/۳ درصد بیماران از مسکن استفاده شد درحالی‌که در گروه کتورولاک ۱۶/۷ درصد دوز اضافی مسکن درخواست کرده بودند ($P > 0.05$).

Varrassi و همکاران^(۲۳) نیز در مطالعه خود گزارش کردند که ترکیب ۲ گرم پاراستامول و ۳۰ میلی‌گرم کتورولاک اثرات مشابهی با مورفین در میزان کاهش درد بیماران تحت جراحی ژنیکولوژیک دارد. در مطالعه Watcha و همکاران^(۱۸) نیز که به مقایسه استامینوفن و کتورولاک در میزان بی‌دردی پس از میرنگونومی انجام شد مشاهده شد که کتورولاک توانست میزان درد بیماران را پس از جراحی به صورت معنی‌داری بکاهد و این میزان کاهش درد نیز نسبت به گروه استامینوفن نیز اختلاف معنی‌داری داشت. همچنین مشاهده شد که میزان نیاز به تزریق اوپیوئید نیز در گروه کتورولاک به صورت معنی‌داری نسبت به دو گروه دیگر کاهش معنی‌داری داشت. محقوبی فرد و همکاران^(۲۵) نیز به بررسی اثرات تسکین درد ایبوپروفن و استامینوفن پس از جراحی تونسیلکتومی پرداختند، نتایج نشان داد که میانگین VAS در گروه مصرف‌کننده استامینوفن ۶/۷۷، در گروه ایبوپروفن ۷/۷۵ و در گروه کنترل ۸/۰۴ بود و مشاهده شد که متوسط درد در گروه استامینوفن به صورت معنی‌داری کمتر از دو گروه ایبوپروفن و گروه کنترل بود ولی میان گروه ایبوپروفن و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در مطالعه‌ای که sun lee و همکاران^(۱۹) در سال ۲۰۱۰ در کره داشته‌اند ۸۰ بیمار مورد تیروئیدکتومی را به صورت

در انتها از بیماران خواسته شد که میزان رضایتمندی خود را از کنترل درد بعد از جراحی از نمره ۱ تا ۴ یک عدد بدهند. نتایج نشان داد که میانگین رضایتمندی بیماران در گروه استامینوفن وریدی 0.63 ± 0.14 و در گروه انفوزیون کتورولاک 0.38 ± 0.12 بود ($P = 0.003$). همچنین مشاهده شد که ۲۹ بیمار (۵۸ درصد) گروه استامینوفن وریدی و ۴۱ بیمار (۸۲ درصد) گروه انفوزیون کتورولاک میزان رضایت در حد ۳ داشتند

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه بیماران دو گروه از لحاظ جنس، سن، وزن و کلاس ASA مورد بررسی قرار گرفتند و مشاهده شد هیچ اختلاف آماری معنی‌داری از لحاظ این متغیرها بین دو گروه وجود ندارد همچنین مشاهده شد که تجویز استامینوفن وریدی هر ۶ ساعت و کتورولاک هر دو در کاهش درد بعد از عمل و کاهش مخدر مصرفی موثر هستند مقایسه دو روش نشان داد که تجویز استامینوفن وریدی هر ۶ ساعت در ابتدا تاثیر کمتری در کاهش درد نسبت به انفوزیون کتورولاک داشت ($1/11 \pm 6/76$ در مقابل $1/29 \pm 5/16$ ، $P \text{ Value} < 0.001$) ولی در ساعت ۲۴ مشاهده شد که اثرات استامینوفن در کاهش درد بیش از کتورولاک می‌باشد. ($2/76 \pm 0/95$ ، در مقابل $1/14 \pm 3/52$ ، $P \text{ Value} < 0.001$). از همین رو میزان دریافت میریدین در ابتدا در گروه کتورولاک کمتر از گروه استامینوفن بود ولی پس از ۱۲ ساعت میزان دریافت میریدین در گروه کتورولاک افزایش یافت. در مطالعه ایمانی و همکاران^(۱۴) مشاهده شد که میزان کاهش درد (VAS) در دو گروه دریافت‌کننده فنتانیل و فنتانیل به همراه استامینوفن وریدی نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان داد ولی این کاهش درد در دو گروه نسبت به یکدیگر اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

در مطالعه Sahib و همکاران^(۲۳) مشاهده شد که استامینوفن و ترامادول هر دو توانستند به صورت معنی‌داری میزان درد را پس از ۱۲ ساعت کاهش دهند ولی میزان کاهش

گروه کتورولاک ۱۱/۹ درصد و در گروه پاراستامول ۱۶/۷ درصد بود که اختلاف معنی‌داری میان این دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$). در مطالعه Watcha و همکاران^(۱۸) گزارش شد که میزان بروز عوارض از جمله تهوع و استفراغ پس از عمل هیچ اختلاف معنی‌داری میان سه گروه کتورولاک، استامینوفن و کنترل دیده نشد و مشاهده شد که دو داروی استامینوفن و کتورولاک عوارض چشمگیری نداشته و در اکثریت مطالعات بروز عوارض در مقایسه دو دارو اختلاف معنی‌داری نداشته است.

در این مطالعه مشاهده شد که میزان رضایت بیماران از بی‌دردی استامینوفن وریدی بیش از انفوزیون کتورولاک بود. در مطالعه ایمانی و همکاران^(۱۴) میزان رضایتمندی بیماران از ترکیب فنتانیل و استامینوفن در حدود ۹۰ درصد در سطح عالی و خوب بود در حالیکه این میزان رضایت در گروه فنتانیل به تنهایی ۴۶/۸ درصد بود. در مطالعه Heo و همکاران^(۱۷) با اینکه میزان رضایت بیماران از میزان بی‌دردی در گروه کتورولاک بالاتر از گروه پاراستامول می‌باشد ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار گزارش نشد ($P > 0.05$).

در مطالعه Roche و همکاران^(۲۴) گزارش شد که میزان رضایت بیماران از میزان بی‌دردی پس از عمل تا ۲۴ ساعت پس از آن در دریافت‌کننده گان کتورولاک برابر با افراد دریافت‌کننده پلاسبو بود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان تاثیر استامینوفن و کتورولاک در ساعات مختلف متفاوت می‌باشد. به طوریکه میزان کاهش درد در ساعت ۱۲ پس از جراحی در گروه کتورولاک نسبت به گروه استامینوفن و در ساعت ۲۴ پس از جراحی در گروه استامینوفن نسبت به گروه کتورولاک تغییر معنی‌داری داشته است. از محدودیت‌های پژوهش نداشتن گروه شاهد جهت مقایسه میزان کاهش درد عدم یکسان بودن احساس درد در بیماران و تعداد محدود بیماران و عدم کنترل و بررسی عوارض کتورولاک

تصادفی به چهار گروه دریافت‌کننده نرمال سالین، ۳۰ mg کتورولاک، ۱ gr استامینوفن وریدی و ۷۰۰ mg استامینوفن وریدی به علاوه مورفین تقسیم کردند و مشخص شد که میزان VAS و تعداد بیماران دریافت‌کننده مپریدین ۰/۵ و یک ساعت بعد از جراحی به طور معنی‌داری کاهش یافت. در این مطالعه دریافتند که بعد از تیروئیکتومی یک گرم پاراستامول وریدی اثرات ضددرد مشابه با ۳۰ mg کتورولاک وریدی دارد در بررسی مطالعات فوق و مقایسه آن با نتایج مطالعه حاضر مشاهده می‌شود که هر دو داروی کتورولاک و استامینوفن می‌توانند میزان درد بیماران را به صورت معنی‌داری کاهش دهند.

در این مطالعه نیز ابتدا کتورولاک درد بیماران را بیشتر کاهش داد ولی در ساعت ۲۴ میزان تاثیر استامینوفن بیش از کتورولاک بود. مطالعه‌ای که آقای کرباسی و همکاران^(۲۶) در سال ۲۰۱۵ مبینی بر تاثیر افزودن بلوک بین‌دنده‌ای به انفوزیون مورفین در بیماران کلسیستکتومی انجام شد نشان دادند که گروه کنترل (مورفین به تنهایی) نسبت به گروه مداخله (گروه انفوزیون مورفین همراه بلوک بین‌دنده‌ای) مطابق عمل جراحی درد بیشتری را در ۳۰ دقیقه بعد از عمل و در ساعات ۶، ۱۲ و ۱۸ تجربه کردند. در مطالعه‌ای که آقای شاکری و همکاران^(۲۷) در سال ۲۰۱۶ در مورد مقایسه تاثیر کتورولاک به تنهایی با مورفین و آپوتل در کنترل درد بعد از عمل جراحی اندام تحتانی صورت گرفت نشان داد که در هر دو گروه در ساعت‌های ۰، ۶ و ۱۲ تفاوت معنی‌داری در کاهش درد مشاهده گردید که این همسو با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

در این مطالعه مشاهده شد که میزان تهوع و استفراغ در گروه کتورولاک به صورت معنی‌داری کمتر از گروه استامینوفن وریدی بود. ($P \text{ Value} < 0.001$) در مطالعه Sahib و همکاران^(۲۲) میزان بروز تهوع و استفراغ در دریافت‌کنندگان ترامادول به صورت معنی‌داری بیش از دریافت‌کنندگان استامینوفن گزارش شد. در مطالعه Heo و همکاران^(۱۷) بیان شد که میزان بروز تهوع و استفراغ در

می‌باشد لذا توصیه می‌شود مطالعات با نمونه بیشتر و پیگیری گسترده‌تر از نظر تاثیر کتورولاک و استامینوفن وریدی در کاهش درد بعد از عمل جراحی همراه با گروه شاهد استفاده توام از استامینوفن و کتورولاک انجام شود همچنین برای تایید بیشتر نتایج و تعمیم یافته‌ها، انجام کارآزمایی‌های بالینی روی بیماران کاندید سایر اعمال جراحی نیز توصیه می‌شود و عوارض داروها نیز بعنوان یک پارامتر ارزیابی گردد.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان نامه اینترن دانشگاه علوم پزشکی اردبیل خانم مینا میرزایی می‌باشد که جا دارد تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، واحد دانشکده پزشکی که منابع مالی این طرح تحقیقاتی را تامین کردند و پرسنل اتاق عمل و بخش‌های بستری بیمارستان فاطمی که در اجرای این طرح ما را یاری دادند اعلام می‌نمایم.

References

1. Saeed Sh, Sara E, Said S. Anesthesiology and pain medicine: 2012;1(3): 184-186.
2. Meghana S, Manpreet S, Dheeraj K. Pain management in orthopaedic surgeries: Pb journal of Orthopaedics Vol- 2012;53-55
3. Paul F. The role of intravenous Acetaminophen in multimodal pain protocols for perioperative orthopaedic patients: A review article. Chapel hill: Feb 2013: 1: 15-17.
4. Ofelia L, Elvir-Lazo and Paul F, white. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery: Current opinion in anesthesiology 2010: 23: 697-703.
5. Raiff D, Vaughan C, McGee A. Impact of intraoperative acetaminophen administration on postoperative opioid consumption in patients undergoing hip or knee replacement. Hosp Pharm. 2014 Dec;49(11):1022-32.
6. Jebaraj B, Maitra S, Baidya DK, Khanna P. Intravenous Paracetamol Reduces Postoperative Opioid Consumption after Orthopedic Surgery: A Systematic Review of Clinical Trials. Pain Research and Treatment. 2013;2013:402510.
7. Baley K, Michalov K, Kossick MA, McDowell M. Intravenous acetaminophen and intravenous ketorolac for management of pediatric surgical pain: a literature review. AANA J. 2014 Feb;82(1):53-64.
8. Viscusi E, Singla N, Gonzalez A. IV Acetaminophen improves pain management and reduces opioid requirement in surgical patients: Special report 2012;1:11-18
9. De Oliveira GS Jr, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. Anesth Analg. 2012 Feb;114(2):424-33.
10. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. Anesthesiology. 2005 Apr; 102(4):822-31.
11. Enekwa CE, Pounds TI, Lovett A, Moye PM, Hobson L. Use of intravenous Acetaminophen to reduce Opioid use in patients undergoing bariatric surgery. J Pharmaceu Pharmacol, 2014; 2(2): 1-3.
12. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. Lancet. 2003; 362: 1921-8.
13. Miller R, Eriksson L, Fleisher L, Wiener-Kronish J, Cohen N, Young W. Miller's Anesthesia. 8th ed, Elsevier Health Sciences. p 920
14. F. Imani, M. Radmehr, A. Mohammadian erdi, S. Entezari, M. Alimian, study Effect of Intravenous Acetaminophen Addiction to Fentanyl in pump Pain Control on the Pain Level of Patients Under Orthopedic surgery of the Lower Limb (persian), Journal of Anesthesia and Pain, 1390, 1(4): 41-47
15. Akram SS. Efficiency and safety of intravenous acetaminophen injection for pain management after laparoscopic sleeve gastrectomy: A research article: Department of pharmacology, 2014. 2(4): 82-88.
16. Alimian M, Pournajafian A, Kholdebarin A, Ghodraty M, Rokhtabnak F, Yazdkhasti P, et al. Analgesic Effects of Paracetamol and Morphine After Elective Laparotomy Surgeries. Anesthesiology and Pain Medicine. 2014; 4(2):e12912.
17. Heo BH, Park JH, Choi JI, Kim WM, Lee HG, Cho SY, et al. A comparative efficiency of Paracetamol and Ketorolac in postoperative patients controlled analgesia: The Korean journal of pain: 2015; 28(3): 203-209.
18. Watcha MF, Ramirez-Ruiz M, White PF, Jones MB, Laguereuela RG, Terkonda RP, et al. Perioperative effects of oral ketorolac and acetaminophen in children undergoing bilateral myringotomy. Can J Anaesth. 1992 Sep; 39(7):649-54.
19. Lee SY, Lee WH, Lee EH, Han KC, Ko YK. The

- Effects of Paracetamol, Ketorolac, and Paracetamol Plus Morphine on Pain Control after Thyroidectomy. *The Korean Journal of Pain*. 2010;23(2):124-130.
20. Arici S1, Gurbet A, Türker G, Yavaşcaoğlu B, Sahin S. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. *Agri*. 2009 Apr;21(2):54-61.
21. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, Talarico F, Bartolomeo R, Grillone G, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *European Journal of cardio – thoracic surgery*. 2007; 32: 527-531.
22. Sahib A, Rashid SA, Jabar AK. Efficacy and safety of acetaminophen as analgesic. drug after laparoscopic cholecystectomy compared to tramadol. *Innovare Journal of Medical Science* 2016, 4(3): 25-27.
23. Varrassi G, Marinangeli F, Agrò F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A, et al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 611-6.
24. Roche NE, Li D, James D, Fechner A, Tilak V. The effect of perioperative ketorolac on pain control in pregnancy termination. *Contraception*. 2012 Mar;85(3):299-303.
25. Mahgoobifard M, Mirmesdagh Y, Imani F, Najafi A, Nataj-Majd M. The Analgesic Efficacy of Preoperative Oral Ibuprofen and Acetaminophen in Children Undergoing Adenotonsillectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med*. 2014 Feb 28;4(1):e15049.
26. Karbasy SH, Derakhshan P, Vejdani SA, Hossein Zadeh Maleki M. Comparison the effect of intercostal nerve block added infusion of intravenous morphine with infusion of intravenous morphine lonely for pain control after open cholecystectomy. *Anesthesiology and Pain*. 2015 Apr. 15;5(3):8-15.
27. Shakeri MR, Derakhshan P, Sheykholaeezin F, Koleini Z. The comparison between postoperative analgesic effect of Morphine-Apotel and Ketorolac alone with intravenous patient control analgesia in patients candidate for plating surgery. *Anesthesiology and Pain*. 2016 Jul 15;6(4):1-8.

Comparative study of the infusion of ketorolac and acetaminophen in reducing postoperative pain and opioid consumption in patients undergoing orthopedic surgery of the lower limbs

Ghodrat Akhavan Akbari¹, Masood Entezari Asl², Ahmad Ghazi³, Tiba Mirza Rahimy⁴, Mina Mirzaie⁵

1. Associate Professor of Department of Anesthesiology, Ardabil University of medical sciences, Pain Fellowship, Fatemi hospital Ardabil university of medical sciences, Ardabil, Iran
2. Professor of Department of Anesthesiology, Ardabil University of medical sciences, Anesthesiologist, Fatemi hospital Ardabil university of medical sciences, Ardabil, Iran
3. Associate Professor of Department of Anesthesiology, Ardabil University of medical sciences
4. Obstetrics and Gynecologist, Alavi Hospital Ardabil University of medical sciences, Ardabil, Iran
5. General medical Doctor

ABSTRACT

Aims and Background: Pain is one of the important factors in the acceptance of surgery in patients and may be the most important factor in the fear of surgery. The gold standard for controlling postoperative pain is the use of narcotic drugs, but its use is limited due to side effects. The present study was designed and performed with a comparative study between the effect of infusion of ketorolac and acetaminophen on pain reduction and opioid use after surgery in patients undergoing orthopedic surgery of lower extremities.

Materials and Methods: This study is a randomized double blind clinical trial. In this study, 100 patients undergoing orthopedic surgeries in the lower limbs with general anesthesia were randomly assigned to two groups of 50. The first group received 1 gr of acetaminophen every 6 hours intravenously, and the second group received 90 mg of ketorolac in 1 liter of normal saline serum for 24 hours. VAS system was used at 0, 12 and 24 hours to evaluate pain after surgery. In case of pain in patients, Meperidine was injected, and the dose of Meperidine consumed was measured and recorded at the end. Finally, the data was analyzed.

Findings: In this study, intravenous administration of acetaminophen was initially less effective than ketorolac infusion, but after 12 hours it was observed that the effect of acetaminophen on pain relief was greater than that of ketorolac. Also, the level of Meperidine was initially lower in the ketorolac group than in the acetaminophen group, but after 12 hours, Meperidine levels increased in the ketorolac group. It was also observed that the rate of nausea and vomiting in the ketorolac infusion group was significantly lower than that of the intravenous acetaminophen recipient group. However, the patient's satisfaction with acetaminophen was more than that of the ketorolac infusion.

Conclusion: The results of this study showed that the effect of acetaminophen and ketorolac is different at different times. The pain reduction in the first 12 hours in the ketorolac group and the second 12 hours in the acetaminophen group significantly changed.

Keywords: Acetaminophen, Ketorolac, Lower limb, Visual Analogue Scale (VAS), pain

► Please cite this paper as:

Ahavan Akbari Gh, Entezari Asl M, Ghazi A, Mirza Rahimy T, Mirzaie M[Comparative study of the infusion of ketorolac and acetaminophen in reducing postoperative pain and opioid consumption in patients undergoing orthopedic surgery of the lower limbs(Persian)]. J Anesth Pain 2018;8(3):31-43.

Corresponding Author: Ahmad Ghazi, Associate Professor of Department of Anesthesiology, Ardabil University of medical sciences.

Email: Dr.GhaziAhmad@Gmail.com