

## مقایسه بی‌دردی بعد از عمل در بیماران تحت عمل جراحی شکستگی ساق پا با تجویز پیش‌داروی سلوکسیب در زمان‌های مختلف قبل از عمل جراحی

علیرضا پورنجفیان<sup>۱\*</sup>، ملیحه صحت<sup>۲</sup>، محمدرضا قدرتی<sup>۱</sup>، فرانک رختابناک<sup>۱</sup>، علیرضا خلدبرین<sup>۱</sup>

۱- استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران (پردیس همت)، بیمارستان فیروزگر (\*مؤلف مسئول)

۲- دستیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران (پردیس همت)

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۰/۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۲۳

### چکیده

**زمینه و هدف:** تجویز داروی سلوکسیب خوراکی قبل از عمل جراحی به منظور پیشگیری از درد پس از آن در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. مطالعات مختلفی نیز در مورد دوز کافی و موثر جهت کنترل درد پس از عمل به انجام رسیده ولی در مورد تجویز تک دوز آن یا تجویز در دوزهای منقسم با مقدار کمتر هنوز اتفاق نظر وجود ندارد. در این مطالعه سعی شده است که اثربخشی زمان‌های مختلف تجویز سلوکسیب به صورت پیش‌دارو در بیماران تحت عمل جراحی شکستگی ساق پا مورد بررسی قرار بگیرد.

**مواد و روش:** مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده بر روی ۶۰ بیمار با شکستگی ساق که کاندیدای عمل جراحی با بی‌حسی نخاعی بودند انجام شد. پس از اخذ رضایت، بیماران به صورت تصادفی در سه گروه تقسیم شدند. گروه اول سلوکسیب خوراکی با دوز ۴۰۰ میلی‌گرمی شب قبل از عمل جراحی، گروه دوم سلوکسیب در دو دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی شب قبل و صبح روز عمل جراحی و گروه سوم (کنترل) هیچ دارویی دریافت نکردند. شدت درد پس از عمل جراحی بر حسب اسکور مشاهده‌ای درد (VAS)، زمان درخواست مسکن بعد از عمل جراحی و میزان مصرف اپیوئیدها ظرف ۲۴ ساعت پس از عمل در سه گروه ثبت و مقایسه شدند. برای مقایسه داده‌های کیفی و کمی بین سه گروه از آزمون‌های کای دو و آنوای یکطرفه استفاده شد.

**یافته‌ها:** سه گروه از نظر توزیع سنی، جنسی، طول مدت عمل جراحی اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. شدت درد پس از عمل طی ۶ ساعت پیگیری در سه گروه مشابه بوده و به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت. متوسط زمان درخواست مسکن از پایان بی‌حسی نخاعی در گروه سلوکسیب با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم  $121 \pm 196/5$  دقیقه بود که به طور معنی‌داری بیشتر از گروه سلوکسیب با دو دوز ۲۰۰ میلی‌گرم  $68 \pm 127/5$  دقیقه و در گروه کنترل  $44 \pm 122/7$  دقیقه بود ( $P=0/01$ ). هر چند میزان دریافت مسکن ظرف ۲۴ ساعت پس از عمل در گروهی که تک دوز ۴۰۰ میلی‌گرم سلوکسیب دریافت کرده بوده کمتر از دو گروه دیگر بود ولی به لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار نبود ( $P=0/662$ ).

**نتیجه‌گیری:** دوز منفرد ۴۰۰ میلی‌گرمی سلوکسیب به طور معنی‌داری زمان درخواست مسکن پس از جراحی شکستگی ساق تحت بی‌حسی نخاعی را به تعویق می‌اندازد هر چند در مقایسه با دو دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی تأثیری بر روی شدت درد پس از عمل جراحی ندارد. هم‌چنین دوز ۴۰۰ میلی‌گرمی تا حدی از میزان مصرف اپیوئید در مقایسه با دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی تکرار شده و گروه کنترل می‌کاهد.

**واژگان کلیدی:** درد پس از عمل جراحی، سلوکسیب، شکستگی ساق پا، بی‌حسی نخاعی

## مقدمه

یکی از عوارض شایع و ناخوشایند بعد از عمل جراحی درد است. در طی جراحی به علت آسیب بافتی و آزاد شدن هیستامین و واسطه‌های التهابی درد تشدید می‌شود<sup>(۱)</sup>. درد باعث افزایش تون سمپاتیک در بدن، افزایش تولید هورمون‌های کاتابولیک و کاتکول-آمین‌ها مثل کورتیزول، آنتی دیورتیک هورمون، ACTH، گلوکاکون، رنین، آنژیوتانسین II، و کاهش تولید هورمون‌های آنابولیک می‌شود. هم‌چنین پاسخ به استرس باعث ایجاد شرایط هیپرکواگولوپاتی می‌شود. تشدید کواگولاسیون و مهار فیبرینولیز، افزایش واکنش پلاکتی و افزایش ویسکوزیته پلاسما را باعث می‌شود و این عوامل باعث افزایش خطر ترومبوز وریدهای عمقی، نارسایی گرافت عروقی و انفارکتوس میوکارد می‌شود. پاسخ به استرس می‌تواند موجب مهار سیستم ایمنی شود. هم‌چنین باعث به استرس باعث هیپرگلیسمی می‌شود که خود می‌تواند موجب تاخیر روند بهبودی زخم و اختلال در عملکرد ایمنی شود<sup>(۱)</sup>.

مکانیسم‌های متعددی در بروز درد پس از عمل جراحی نقش دارند و بر اساس هر کدام، دسته داروهای مختلفی جهت درمان یا پیشگیری ارائه شده‌اند. درد پس از عمل جراحی می‌تواند باعث بروز حساسیت‌زایی و ادراک بیش از حد درد شده و باعث تبدیل درد حاد بعد از عمل به دردهای مزمن نیز گردد<sup>(۴)</sup>. مهم‌ترین داروهای مورد استفاده جهت کنترل درد مخدرها هستند که به دلیل عوارض جانبی نسبتاً زیاد و گاهی غیر قابل تحمل مثل خارش، تهوع و عوارض تضعیف تهویه، استفاده از آنها با محدودیت‌هایی روبرو است. اثرات ضد درد پیشگیرانه به خوبی با پاسخ به تجویز

آنتاگونیست‌های گیرنده‌های N-methyl-d-aspartate (NMDA) هم‌چون کتامین و دکسترومتورفان نیز به اثبات رسیده است<sup>(۴)</sup>. برای جلوگیری از این حالت از تجویز مسکن قبل از عمل (تحت عنوان آنالژژی preemptive) می‌توان سود برد<sup>(۵)</sup>. یکی از دسته داروهای تسکین درد که به روش preemptive نیز برای کاهش شدت درد پس از جراحی استفاده شده است ترکیبات ضدالتهابی غیراستروئیدی هستند<sup>(۶-۷)</sup>. تاثیر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در تسکین دردهای شدید در برخی مطالعات معادل اپیوئیدها گزارش شده است<sup>(۸-۱۴)</sup>. هم‌چنین اثرات ضد درد و التهاب داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در پیشگیری از درد و به صورت پیش درمان (Preemptive Analgesia) موثرتر از درمان آن پس از ایجاد می‌باشد<sup>(۶)</sup>.

از مجموع مطالعات بررسی شده، به نظر می‌رسد که در حال حاضر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی یکی از جایگزین‌های مناسب استفاده از اپیوئیدها در کنترل درد پس از عمل جراحی به شمار می‌رود<sup>(۱۵-۱۸)</sup>. درمان توانان اپیوئید و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی می‌تواند اثر سینرژیستی در ایجاد بی‌دردی را از طریق مکانیسم‌های مختلف ایجاد نماید.

در بررسی‌های انجام شده داروهای غیراختصاصی مثل ایبوپروفن و کترولاک به اندازه مخدرها در کنترل درد موثر بوده‌اند<sup>(۶)</sup>. ولی اشکال عمده این داروها که استفاده از آنها را محدود کرده است مهار عملکرد پلاکتی و افزایش خطر خونریزی بعد از عمل و عوارض گوارشی است که به همین دلیل در سالهای اخیر از داروهای با مهار اختصاصی سیکلواکسیژناز II (COX-II) استفاده

بود. در صورت وجود بیماریهای زمینه ای کنترل نشده یا نارسایی ارگانی، سابقه سوءمصرف مواد (معتادین)، افرادی که به هر دلیل به صورت متمادی مسکن دریافت می کنند، سابقه مشکلات قلبی عروقی، سکتة مغزی و قلبی، مولتیپل تروما، قد کمتر از ۱۵۰ سانتیمتر، بیماران وارد مطالعه نمی شدند.

اعمال جراحی که بیش از ۳ ساعت بطول می انجامید و یا به دلیل اتمام اثر بی حسی مجبور به تزریق داروهای مسکن دیگر مثل مخدرها یا کتامین و یا استفاده از روش بیهوشی عمومی می شدیم نیز از مطالعه خارج می شدند. پس از انتخاب بیماران، نمونه ها به صورت تصادفی بلوکی با بلوک های شش تایی (که در هر بلوک سه دسته دو تایی قرار دارد) بیماران به سه گروه تقسیم می شوند. بدین صورت که گروهها ابتدا بر اساس بلوک های ۶ تایی و به صورت قرعه کشی توسط فردی که از مطالعه اطلاعی نداشت تدوین شد و سپس بر اساس ورود هر نمونه به مطالعه، گروه درمانی فرد مورد نظر مشخص می گردید. در گروه اول، شب قبل از عمل بیماران ۴۰۰ میلی گرم سلکوکسیب خوراکی دریافت کردند. در گروه دوم، شب قبل ۲۰۰ میلی گرم و صبح روز عمل نیز ۲۰۰ میلی گرم سلکوکسیب خوراکی دریافت کردند. در گروه سوم، که به عنوان گروه کنترل بوده است بیماران هیچ دارویی قبل از عمل جراحی به عنوان پیش دارو دریافت نکردند. تمام بیماران قبل از شروع بی حسی، ۵ ml/kg نرمال سالین دریافت کردند و همه به روش بی حسی نخاعی، ۳ میلی لیتر بوپیواکایین ۰.۵٪ دریافت کردند و سطح نهائی بیحسی ثبت شد. زمان شروع و پایان عمل، زمان شروع و پایان بی حسی نخاعی، مدت زمان

شده است که عوارض جانبی داروهای ضدالتهای غیراستروئیدی را ندارند. از این دسته داروها سلکوکسیب را می توان نام برد که در مطالعات انجام شده بر روی این دارو و اثرات آن در کنترل درد ثابت شده که میزان نیاز به مخدرها را پس از عمل کاهش می دهد<sup>(۱۹)</sup>. در ضمن اینکه عوارض مخدرها مثل تضعیف تنفسی و وابستگی را هم نخواهد داشت. در این مطالعات در مورد زمان تجویز دارو و میزان دوز تجویزی، بررسی های محدودی صورت گرفته است و هنوز مشخص نیست که تجویز داروهای مهار سیلکواکسیژناز-۲ در چه زمانی اثر مطلوب تری خواهد داشت. در این مطالعه سعی شده است که اثربخشی زمانهای مختلف تجویز سلکوکسیب به صورت پیش دارو در بیماران تحت عمل جراحی شکستگی ساق با مورد بررسی قرار بگیرد.

### روش مطالعه

مطالعه حاضر بصورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک سوکور با گروه کنترل می باشد که در آن بیماران در سه گروه کنترل، دو دوز ۲۰۰ میلی گرمی و تک دوز ۴۰۰ میلی گرمی سلکوکسیب مورد مطالعه قرار گرفتند. محیط پژوهش در بیمارستانهای فیروزگر و رسول اکرم در سالهای ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ بود. نمونه گیری در این مطالعه بصورت غیرتصادفی متوالی و بر اساس معیارهای ورود و خروج بود. بیماران به صورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. معیارهای ورود شامل بیماران با شکستگی ساق پا که کاندیدای عمل جراحی تحت بیحسی نخاعی بوده، سن ۲۰ تا ۴۰ سال، ASA برابر با I و II و رضایت از ورود به مطالعه

مشاهده نشد (جدول ۱). متوسط زمان عمل جراحی در گروه کنترل  $123 \pm 41$  دقیقه بود که این زمان در دو گروه  $400$  میلی‌گرم تک دوز و دو دوز به ترتیب  $126 \pm 55$  و  $126 \pm 44$  دقیقه بود. به لحاظ آماری توزیع زمان عمل جراحی در سه گروه مشابه بوده و اختلاف معنی داری مشاهده نمی‌شود ( $p=0/981$ ).

متوسط شدت درد در سه گروه در زمان ریکاوری، ۲ و ۶ ساعت پس از پایان عمل جراحی اختلاف معنی داری ندارند (شکل ۱). با این حال در ساعت چهارم پس از پایان عمل جراحی شدت درد در گروه کنترل به طور معنی داری بیش از دو گروه با تجویز پیش دارو می‌باشد ( $p=0/045$ ).

متوسط زمان درخواست مسکن از پایان بی‌حسی نخاعی در گروه کنترل (که بصورت پیش دارو سلوکسیب دریافت نکرده بودند)  $122/7 \pm 44$  دقیقه بود. این در حالی است که این میزان در گروه بیمارانی که  $400$  میلی‌گرم سلوکسیب تک دوز شب قبل از عمل جراحی دریافت کرده بودند  $196/5 \pm 121$  دقیقه بود که به طور معنی داری بیش از گروه کنترل بود ( $p=0/023$ ). همچنین متوسط زمان درخواست مسکن در گروهی که دو دوز  $200$  میلی‌گرمی شب قبل و صبح روز عمل دریافت کرده بودند  $127/5 \pm 68$  دقیقه بدست آمد که با گروه کنترل اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $p=0/998$ ). متوسط زمان درخواست مسکن نیز در گروه تک دوز  $400$  میلی‌گرمی سلوکسیب به طور معنی داری بیش از بیمارانی که بود که  $400$  میلی‌گرم سلوکسیب را در دو دوز منقسم شب قبل و صبح روز عمل دریافت کرده بودند ( $p=0/037$ ) (جدول ۱ و شکل ۲). همچنین در جدول ۱

عمل در پرسشنامه ثبت شد. شدت درد پس از عمل جراحی بر حسب VAS در ریکاوری و ۲، ۴ و ۶ ساعت بعد از پایان بی‌حسی ثبت شد. زمان درخواست مسکن بعد از برطرف شدن بی‌حسی نخاعی نیز ثبت شد. منظور از زمان پایان بی‌حسی زمانی است که بی‌حسی به زیر T10 رسیده باشد و در صورتی که از ابتدا زیر T10 باشد زمانی که به زیر L1 برسد ملاک خواهد بود. در پایان در بین این سه گروه میانگین شدت درد بر حسب VAS و زمان درخواست مسکن با هم مقایسه شد. در صورت درخواست مسکن توسط بیمار و یا  $VAS > 3$  به بیمار  $25$  میلی‌گرم پتدین و در صورت عدم بهبودی تا یک ساعت بعد از  $3$  میلی‌گرم مرفین استفاده میشد و میزان دریافت مسکن تا  $24$  ساعت بعد از عمل نیز ثبت شد.

داده‌های بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 17 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های کمی بصورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی بصورت فراوانی نمایش داده شده است. برای مقایسه داده‌های کیفی و کمی بین سه گروه در صورت تبعیت از توزیع نرمال به ترتیب از آزمون کای دو و در متغیرهای کمی از آزمون آنوای یکطرفه استفاده شد. در صورت عدم تبعیت از آزمونهای معادل ناپارامتریک استفاده شد. سطح معنی داری در این مطالعه در حد  $0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه  $60$  بیمار در سه گروه  $400$  میلی‌گرم تک دوز، دو دوز  $200$  میلی‌گرم سلوکسیب و گروه کنترل مطالعه را تکمیل کردند. اختلاف معنی داری از نظر توزیع سنی و جنسی در سه گروه به لحاظ آماری

علیرغم اینکه از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی به طور روزافزونی در کاهش درد پس از عمل جراحی به خصوص در جراحی‌های سرپایی استفاده می‌شود با این حال هنوز در استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی کلاسیک بخاطر اثرات جانبی بالقوه آن به خصوص در مهار عملکرد پلاکتی (خونریزی محل عمل جراحی) و آسیب به مخاط سیستم گوارشی، اختلال در عملکرد توبولهای کلیوی، استفاده از آنها با محدودیت همراه باشد<sup>(۱۹)</sup>. سلوکوکسیب که از گروه داروهای مهار کننده انتخابی آنزیم سیلکواکسیژناز-۲ می‌باشد به عنوان یک جایگزین برای استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی غیرانتخابی مطرح شده است چرا که با داشتن اثرات ضد درد قابل مقایسه با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی کلاسیک، فاقد اثرات جانبی روی پلاکت، مخاط سیستم گوارشی و عملکرد کلیوی می‌باشد<sup>(۲۰)</sup>. سلوکوکسیب که یک مهار کننده سیلکواکسیژناز-۲ محسوب می‌شود اثرات قابل مقایسه‌ای با استامنیوفن (۲۰) دارد اما در مقایسه با رافکوکسیب در پیشگیری از درد پس از جراحی اثربخشی کمتری دارد<sup>(۲۱-۲۲)</sup>. در سال ۲۰۰۸، دری (Derry) و همکاران اثربخشی تک دوز خوراکی سلوکوکسیب در کنترل درد پس از عمل جراحی را در یک مطالعه مروری نظامند مورد بررسی قرار دادند<sup>(۱۸)</sup>. بر این اساس تجویز دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی سلوکوکسیب در مقایسه با ۴۰۰ میلی‌گرمی دو گروه از نظر کاهش شدت درد، میزان نیاز به مصرف اپیوئید مشابه بودند هر چند که میزان درخواست مسکن پس از پایان عمل در گروهی که دوز ۲۰۰ میلی‌گرم سلوکوکسیب دریافت کرده بودند ۶/۶ ساعت و برای دوز ۴۰۰ میلی‌گرمی

و شکل ۳ توزیع میزان مصرف اپیوئید بر حسب مورفین (میلی‌گرم) در سه گروه آورده شده است. از آنجاییکه برخی بیماران به تناوب از مورفین و پتدین به عنوان مسکن در کاهش درد پس از عمل جراحی استفاده شده و امکان مقایسه بدین شکل نبود لذا با توجه به قدرت بی‌دردی هر یک (Potency) (۱۰ میلی‌گرم مورفین معادل ۷۵ میلی‌گرم پتدین) و تبدیل به قدرت بی‌دردی مورفین، این مقایسه انجام شده است. بر این اساس، هر چند میزان دریافت مسکن در گروهی که تک دوز ۴۰۰ میلی‌گرم سلوکوکسیب دریافت کرده بوده کمتر از دو گروه دیگر بود ولی به لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار نبود ( $p=0/662$ )

## بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تجویز تک دوز سلوکوکسیب می‌تواند زمان درخواست مسکن را بعد از عمل جراحی شکستگی‌های ساق در مقایسه با گروه شاهد و یا گروهی که ۴۰۰ میلی‌گرم سلوکوکسیب را در دو دوز منفرد ۲۰۰ میلی‌گرمی دریافت کرده بودند افزایش دهد. شدت درد در سه گروه طی مدت زمان ارزیابی مشابه بوده و اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارند. با توجه به اینکه بیماران با افزایش درد درخواست مسکن داشته و مسکن دریافت می‌کنند انتظار نمی‌رود که شاخص سنجش شدت درد پس از عمل جراحی بتواند شاخص مناسبی در تعیین اثربخشی سلوکوکسیب تلقی شود. به نظر می‌رسد زمان درخواست و میزان مصرف اپیوئید دو شاخص مهم‌تر از شاخص شدت درد در تعیین اثربخشی سلوکوکسیب با دوز منفرد ۴۰۰ میلی‌گرم باشد.

پس از عمل جراحی در گروهی که دوز منفرد ۴۰۰ میلی‌گرم سلوکوسیب دریافت کرده بودند کمی بیش از دو گروه دیگر بود. هیلاستتد (Hyllested) و همکاران با انجام یک مطالعه مروری نظام مند (Systematic Review) از بین ۳۳ مطالعه مورد بررسی در ۶ مطالعه، این واگرایی بین شدت درد ثبت شده پس از جراحی و مصرف اپیوید در بیمارانی که استامینوفن و سایر ترکیبات ضد التهابی غیراستروئیدی را مصرف کرده بودند توصیف کردند (۲۴). این مساله هم در مورد مطالعه رکارت و هم در مطالعه حاضر نشان داده شده است که هنوز علت آن به درستی مشخص نشده است.

در مجموع این مطالعه نیز تاکید می‌کند که به طور واضح از تصمیم اخیر اداره نظارت بر غذا و داروی ایالات متحده یا FDA حمایت می‌کند که باید دوز اولیه سلوکوسیب را از ۲۰۰ میلی‌گرم به ۴۰۰ میلی‌گرم در کنترل درد پس از عمل جراحی افزایش داد. دریافت دوزهای مکرر ۲۰۰ میلی‌گرمی سلوکوسیب نیز توصیه شده است و این امکان وجود دارد که یک دوز دیگر از سلوکوسیب در زمان ترخیص (یا روز پس از جراحی) داده شود تا موجب بهبودی بیشتر درد بیمارانی پس از ترخیص گردد. البته هنوز این مساله در مورد ترکیبات ضد التهابی غیراستروئیدی کلاسیک مشخص نشده است. با توجه به کاهش احتمال بروز خونریزی‌هایی همچون خونریزی محل عمل جراحی بدنال استفاده از مهارکننده‌های انتخابی COX-2 برای کنترل درد پس از عمل جراحی، موجب استفاده روزافزون آنها شده است.

سلوکوسیب ۸/۴ ساعت بود (میانگین وزنی). این میزان برای گروه کنترل (کنترل) ۲/۳ ساعت برآورد شد. این مساله نیز در مطالعه حاضر نشان داده شد. بر این اساس، بیمارانی که تک دوز منفرد ۴۰۰ میلی‌گرم را دریافت کرده بودند متوسط زمان درخواست مسکن در آنها به طور معنی داری بیش از دو گروه دیگر بود. به عبارتی دیگر بیماران این مطالعه در دو گروه ۲۰۰ میلی‌گرمی سلوکوسیب با کنترل به لحاظ آماری اختلاف معنی داری از نظر زمان تقاضای مسکن نداشتند. تجویز سلوکوسیب به صورت پیش دارو و pre-emptive با دوز منفرد خوراکی ۴۰۰ میلی‌گرمی برای کنترل درد حاد پس از عمل جراحی مورد پذیرش FDA است. برخی از محققان پیشنهاد کردند که تقسیم دوز ۴۰۰ میلی‌گرمی به دو دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی می‌تواند موجب بهبود اثربخشی آن در کنترل درد حاد پس از عمل جراحی گردد. در سال ۲۰۰۳ رکارت و همکاران در یک مطالعه به بررسی اثر تجویز دوز منفرد ۴۰۰ میلی‌گرمی با دو دوز منفرد ۲۰۰ میلی‌گرمی سلوکوسیب در پیشگیری از درد پس از اعمال جراحی سرپایی گوش و حلق و بینی پرداختند<sup>(۲۳)</sup>. این مطالعه نشان داد که تجویز دوز ۴۰۰ میلی‌گرم سلوکوسیب اثرات ضد دردی بهتری در مقایسه با دوز منقسم ۲۰۰ میلی‌گرمی سلوکوسیب داشته اما تأثیری بر روی زمان ترخیص بیماران یا بهبود رضایتمندی بیماران از کنترل درد پس از عمل جراحی نداشته است. در این مطالعه نیز نشان داده شد که دوز ۴۰۰ میلی‌گرمی منفرد می‌تواند زمان درخواست مسکن را به طور معنی داری به تعویق بیندازد و تا حدی از میزان مصرف اپیوید نیز بکاهد. با این حال مشاهده شد که تا حدی شدت درد

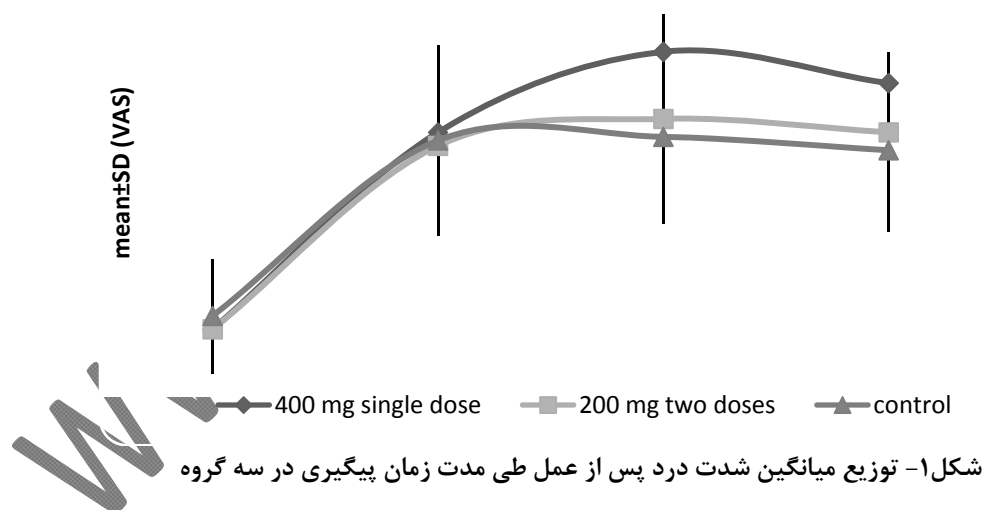
## نتیجه گیری :

داروی قبل عمل بهتر است تک دوز ۴۰۰ میلی گرم تجویز شود تا این که در دو دوز منقسم ۲۰۰ میلی گرمی و در زمان های مختلف مصرف شود.

با توجه به تأخیر قبال توجه در زمان درخواست مسکن پس از عمل جراحی از طرف بیماری که ۴۰۰ میلی گرم سلکوکسیب دریافت کرده بوده، به نظر می رسد در صورت تمایل به استفاده از این دارو به عنوان پیش

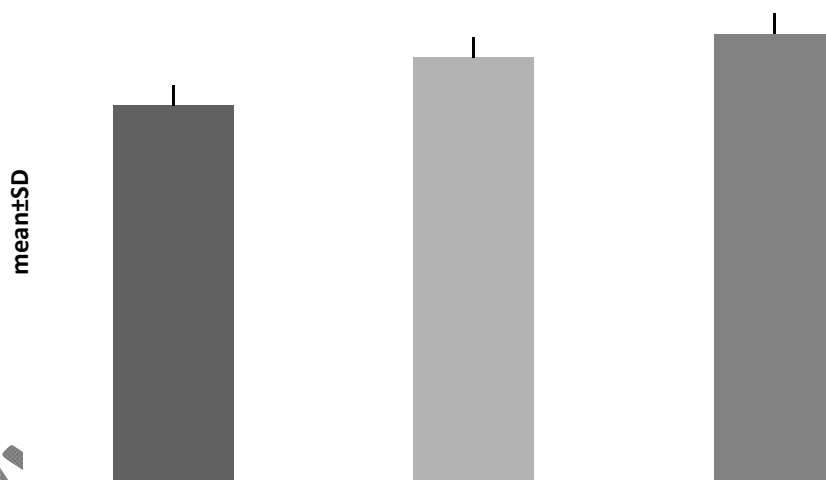
جدول ۱- اطلاعات بالینی بیماران به تفکیک سه گروه مقایسه

p-value	شاهد (n=۲۰)	دو دوز منقسم	تک دوز	
		۲۰۰mg سلکوکسیب (n=۲۰)	۴۰۰ mg سلکوکسیب (n=۲۰)	
۰/۱۵۴	۲۹/۴±۷/۷	۲۵/۵±۶/۲	۲۹/۲±۶/۹	سن بیماران، سال (میانگین±انحراف معیار)
۰/۱۸۶۶	۱۷ (۰/۸۵)	۱۸ (۰/۹۰)	۱۷ (۰/۸۵)	جنس مرد، فراوانی (درصد)
۰/۹۸۱	۱۲۳±۴۱	۱۲۶±۴۴	۱۲۶±۵۵	مدت جراحی، دقیقه (میانگین±انحراف معیار)
۰/۱۱۹	۱۲۲/۷±۴۴	۱۲۷/۵±۶۸	۱۹۶/۵±۱۲۱	زمان درخواست مسکن پس از پایان بی حسی نخاعی، دقیقه (میانگین±انحراف معیار)
۰/۶۶۲	۲۱/۵±۸/۴	۲۰/۴±۱۰/۸	۱۸/۱±۱۵/۸	میزان مصرف مورفین، میلیگرم (میانگین±انحراف معیار)





شکل ۲- توزیع زمان درخواست مسکن به دقیقه پس از پایان بی‌حسی نخاعی در سه گروه



شکل ۳- توزیع میزان مصرف اپیوئید (مورفین) بر حسب میلی‌گرم پس از جراحی در سه گروه



## منابع

1. Robert W. Hurley, Christopher L. Wu, Acute postoperative pain, in: Ronald D. Miller, Anesthesia. 7th edition, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, 2758-9
2. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet*. 2003;362:1921-28.
3. Kitson A. Post-operative pain management: a literature review. *J Clin Nurs*. 1994 Jan;3(1):7-18.
4. Mao J, Price DD, Mayer DJ, et al. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62: 259-74.
5. Dell R. A review of patient-controlled sedation. *Eur J Anaesth* 1996, 13: 547-552
6. Chen LC, Elliott RA, Ashcroft DM. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in postoperative pain control. *J Clin Pharm Ther*. 2004 Jun;29(3):215-29.
7. Phinchantra P, Bunyavehchevin S, Suwajanakorn S et al. The preemptive analgesic effect of celecoxib for day-case diagnostic laparoscopy. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 283-8.
8. Kokki H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatr Drugs* 2003;5:103-23.
9. Skjodt NM, Davies NM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxycam. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:421-8.
10. Trampitsch E, Pipam W, Moertl M, Sadjak A, Dorn C, Sittl R, Likar R. Preemptive randomized, double-blind study with lornoxicam in gynecological surgery. *Schmerz* 2003;17:4-10.
11. Turan A, Emet S, Karamanlioğlu B, Memiş D, Turan N, Pamukcu Z. Analgesic effects of rofecoxib in ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 2002;95:1308-11.
12. White MC, Nolan JA. An evaluation of pain and postoperative nausea and vomiting following the introduction of guidelines for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2005;15:683-8.
13. Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:227-33.
14. Priya V, Divatia JV, Sareen R, Upadhye S. Efficacy of intravenous ketoprofen for pre-emptive analgesia. *J Postgrad Med* 2002;48:109-12.
15. Roy YM, Derry S, Moore RA. Single dose oral lumiracoxib for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD006865.
16. Bulley S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral rofecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD004604.
17. Clarke R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD004309.
18. Derry S, Barden J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD004233.
19. Reuben SS. The safety of the perioperative administration of cyclooxygenase-2 inhibitors for post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Mar;49(3):424
20. Chen LC, Elliott RA, Ashcroft DM. Systematic review of the analgesic efficacy

and tolerability of COX-2 inhibitors in post-operative pain control. *J Clin Pharm Ther.* 2004 Jun;29(3):215-29.

21. Kellstein D, Ott D, Jayawardene S, Fricke J. Analgesic efficacy of a single dose of lumiracoxib compared with rofecoxib, celecoxib and placebo in the treatment of post-operative dental pain. *Int J Clin Pract.* 2004 Mar;58(3):244-50.

22. Rømsing J, Møiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta*

*Anaesthesiol Scand.* 2004 May;48(5):525-46.

23. Recart A, Issioui T, White PF, Klein K, Watcha MF, Stool L, Shah M. The efficacy of celecoxib premedication on postoperative pain and recovery times after ambulatory surgery: a dose-ranging study. *Anesth Analg.* 2003 Jun;96(6):1631-5

24. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth.* 2002 Feb;88(2):199-214.

www.jap.israpm.org

## Comparison of post-operative pain in patients with leg fracture surgery with celecoxib administration in different preoperative times

Ali-reza Pournajafian<sup>1\*</sup>, Malihe Sehat<sup>2</sup>, Mohammad-reza Ghodrati<sup>1</sup>, Farnak Rokhtabnak<sup>1</sup>, Ali-reza Kholdbarin<sup>1</sup>

1) Assistant professor of anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Firouzgar Hospital (\*corresponding author)

2) Resident of anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences(TUMS)

**Background:** Efficacy of preoperative oral administration of celecoxib to prevent postoperative pain has been proved in several studies. Also some studies were done about efficient and enough dose to control postoperative pain but there is no agreement about administration in one single dose or administration in short divided doses. In this study, we conducted to evaluate the clinical efficacy of two different doses (200 mg and 400 mg) of celecoxib, as selective cyclooxygenase-2 inhibitors, on acute pain severity after orthopedic surgeries.

**Methods:** In this randomized clinical trial, 60 patients candidate leg fracture fixation under spinal anesthesia were enrolled. After taking informed consent, The patients were assigned randomly between three groups (group A: 400 mg at night before surgery, group B: 200 mg night before surgery and 200 mg in the morning and group C: no premedication). The severity of pain was evaluated by VAS(visual analogue scale),the time of analgesic request by the patient and amounts of opioids administered during 24 hours after surgery was recorded and compared.

**Results:** There was no statistically significant difference between three groups regarding to age, sex, and duration of operation time. The mean pain severity after 6 hours (post-operation) was the same in three groups. The mean of time of analgesic request after operation was  $196.5 \pm 121$  minute in patients receiving 400 mg celecoxib in which it was significantly greater than the others ( $p=0.01$ ). the mean of opioid consumption in patients receiving 400 mg celecoxib was less than the other groups but it didn't show any significant difference .

**Conclusion:** Our study showed that administration of 400 mg celecoxib single dose was effective to postpone time of opioid request after leg fracture operation under spinal anesthesia, but in comparison with two divided doses of 200 mg celecoxib, it didn't have any significant difference on postoperative severity of pain. Also single dose (400mg) reduced the amounts of opioid consumption compared to two divided 200mg dose.

**Key Words:** Celecoxib, Post-operative pain, leg fracture , spinal anesthesia

---

\*Corresponding author address: Ali-reza Pournajafian, department of Anesthesiology, Firouzgar Hospital, Tehran University of Medical Sciences(TUMS),  
Email: apournajafian@tums.ac.ir