

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۳، شماره ۴، تابستان ۱۳۹۲

## مقایسه اثرات بی‌دردی آپوتل وریدی با اکسی‌کدون و استامینوفن کدیین خوراکی بعد از عمل سپتورینوپلاستی

محمودرضا آل بویه<sup>۱\*</sup>، احسان باستان‌حق<sup>۲</sup>، فرناد ایمانی<sup>۳</sup>، زهرا تقی‌پورانوری<sup>۱</sup>، سعیدرضا انتظاری<sup>۱</sup>، سینا عسگریان‌عمران<sup>۲</sup>

۱- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

۲- دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

۳- دانشیار بیهوشی، فلوشیپ اینترونشنال درد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۳/۰۱

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۲/۲۰/۲۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۱/۲۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به اهمیت بی‌دردی بیماران پس از اعمال جراحی، تحقیق حاضر با هدف مقایسه اثرات بی‌دردی و همودینامیک آپوتل (استامینوفن تزریقی) و دو داروی خوراکی اکسی‌کدون و استامینوفن کدیین جهت درد پس از عمل سپتورینوپلاستی طراحی شده است.

**مواد و روش‌ها:** کارآزمایی بالینی یک سوکور بر روی ۷۵ بیمار کاندید عمل جراحی سیتو رینوپلاستی اجرا شد. پس از اتمام عمل جراحی و انتقال به بخش، جهت گروه اول استامینوفن وریدی ۱۰۰۰ میلی‌گرم (یک ویال) در ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین حل شده و در مدت ۱۵ دقیقه هر ۸ ساعت انفوزیون می‌گردد، گروه دوم دو عدد قرص ۵ میلی‌گرم اکسی‌کدون هر ۸ ساعت و برای گروه سوم سه عدد قرص استامینوفن کدیین ۱۰/۳۰۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت تجویز گردید. علائم حیاتی بیمار شامل میزان VAS هر ۴ ساعت یکبار ثبت گردید.

**یافته‌ها:** در مقایسه سه گروه، کاهش VAS اختلاف معنی‌داری نشان نداد، ولی در تک تک گروه‌ها برای بیماران بی‌دردی معنی‌داری ایجاد شد ( $p < 0.05$ ). تعداد ضربان قلب افراد گروه اکسی‌کدون و استامینوفن کدیین نسبت به آپوتل کاهش معنی‌داری داشت. کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه اکسی‌کدون نسبت به آپوتل کاهش معنی‌داری داشت. شیوع تهوع / استفراغ در ساعت ۸ در گروه استامینوفن کدیین اختلاف آماری معنی‌داری با سایر گروه‌ها داشت.

**نتیجه‌گیری:** هر سه دارو بی‌دردی قابل قبولی برای درد حاد پس از عمل سپتورینوپلاستی ایجاد می‌نمایند. در بین این سه دارو، آپوتل همودینامیک بیماران را بهتر حفظ می‌نماید و شیوع تهوع و استفراغ با استامینوفن کدیین بیش از دو داروی دیگر می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** استامینوفن، آپوتل، سپتورینوپلاستی، درد، اوکسی‌کدون

### مقدمه

گرفته می‌شود<sup>(۱،۲)</sup>. با توجه به اهمیت ویژه‌ای که به خصوص در چند دهه اخیر به بی‌دردی بیماران پس از اعمال جراحی معطوف شده است<sup>(۳)</sup>، در تمامی مراکز درمانی تحقیقاتی، پروژه‌های بسیاری برای بی‌دردی پس از اعمال جراحی در حال انجام می‌باشد<sup>(۴)</sup>. مقایسه‌های

درد یکی از شایع‌ترین مشکلات بیماران پس از اعمال جراحی می‌باشد، امروزه درد به خاطر اهمیت و لزوم کنترل آن در پیشگیری از مرگ و میر و عوارض بعد از اعمال جراحی به عنوان علامت حیاتی پنجم در نظر

نویسنده مسئول: محمودرضا آل بویه، تهران، ستارخان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دفتر گروه بیهوشی و درد

ایمیل: dr.alebouyeh@gmail.com

رانیتیدین ۸ ساعت قبل عمل به عنوان پیش‌دارو دریافت کردند. القای بیهوشی با ۱ میلی‌گرم میدازولام، ۲ میکروگرم فنتانیل به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تیوپنتال سدیم ۵ تا ۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد. در طول عمل بیماران ۰/۱ تا ۰/۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه رمیفنتانیل و ایزوفلوران با MAC ۱/۲ دریافت کردند. برای ریورس از نئوستیگمین و آتروپین استفاده شد و لوله تراشه بیماران در اتاق عمل خارج گردید.

پس از اتمام عمل جراحی و ورود بیمار به ریکاوری و ثبت علام حیاتی و VAS، برای تمام بیماران در هر سه گروه ۱۰۰۰ میلی‌گرم استامینوفن تزریقی طی ۱۵-۲۰ دقیقه در ریکاوری تزریق گردید.

پس از انتقال به بخش، جهت گروه اول استامینوفن وریدی ۱۰۰۰ میلی‌گرم (یک ویال) در ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال‌سالین حل شده، در مدت ۱۵ دقیقه هر ۸ ساعت (اولین مقدار ۸ ساعت پس از ورود به بخش)، بصورت وریدی انفوزیون می‌گردید. گروه دوم دو عدد قرص ۵ میلی‌گرم اکسی‌کدون هر ۸ ساعت (اولین مقدار ۸ ساعت پس از ورود به بخش) دریافت کرده و برای گروه سوم سه عدد قرص استامینوفن کدئین ۱۰/۳۰۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت (اولین مقدار ۶ ساعت پس از ورود به بخش) تجویز گردید.

علائم حیاتی بیماران شامل تعداد تنفس، فشار خون، تعداد ضربان قلب، وجود تهوع/ استفراغ و میزان VAS (مقیاس بینایی درد) هر ۴ ساعت یک‌بار توسط دستیار بیهوشی که از نوع داروی بیماران بی‌اطلاع بود، ثبت می‌گردید. همچنین در صورت عدم کنترل درد در صورت  $VAS < 4$  و پایداری درد بیماران (pain severe) برای بیماران پتدین تزریقی ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن پیش‌بینی شد. حداکثر مقدار داروی دریافتی

بسیاری روی اکسی‌کدون به تنهایی و با ترکیب NSAID های مختلف و در اعمال جراحی متفاوت انجام شده است<sup>(۴)</sup>. شایان ذکر می‌باشد با توجه به اثرات جانبی کم و بی‌دردی قابل ملاحظه استامینوفن تزریقی (آپوتل) تمایل زیادی جهت همراهی آن با مخدرها بوجود آمده است و اثرات مقایسه‌ای آن در حال بررسی می‌باشد<sup>(۳-۵)</sup>. از طرف دیگر هنوز مقایسه مخدرهای مختلف خوراکی برای مقایسه بی‌دردی بهتر ادامه دارد<sup>(۵)</sup>. این تحقیق مطالعه‌ای جامع بر روی استامینوفن تزریقی به تنهایی و مقایسه ترکیب آن با یک داروی مخدر خوراکی (اکسی‌کدون) و یک داروی ترکیبی حاوی مخدر و استامینوفن (استامینوفن کدئین) موجود در کشور ایران می‌باشد. تاکنون مطالعه مقایسه‌ای بین استامینوفن وریدی و قرص اکسی‌کدون یا استامینوفن کدئین صورت نگرفته است. مطالعات زیادی مزایای درمان‌های ترکیبی را بررسی کرده‌اند<sup>(۶-۱۳)</sup>. این مطالعه به بررسی مقایسه‌ای اثرات ضد درد و همودینامیک این سه دارو در درد حاد پس از عمل سپتورینوپلاستی می‌پردازد.

#### مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی یک‌سوکور در بیمارستان حضرت فاطمه (س) دانشگاه علوم پزشکی تهران، بر روی ۷۵ نفر از بیماران کاندید عمل جراحی الکتیو سپتورینوپلاستی اجرا شد. پس از کسب رضایت کتبی و تکمیل فرم پرسشنامه، بیماران به صورت تصادفی به سه گروه ۲۵ نفره تقسیم شدند. معیارهای ورود شامل بیماران الکتیو کاندید عمل جراحی سپتورینوپلاستی، سن ۱۸ تا ۴۰ سال، بیهوشی بدون عارضه، عدم وجود هرگونه سابقه آلرژی به استامینوفن یا اکسی‌کدون یا کدئین و رضایت بیمار بودند. معیارهای خروج شامل بیماران با ناپایداری همودینامیک پس از عمل و عدم رضایت بیمار در هر زمان بودند. تمام بیماران ۱۰ میلی‌گرم اکسازپام و ۵۰ میلی‌گرم

گروه در ساعت ۱۶ معنی‌دار بود ( $p=0/025$ ) ولی این مقایسه در گروه آپوتل و استامینوفن کدیین معنی‌دار نبود. در مقایسه آپوتل با اکسی‌کدون فشار خون دیاستولیک در گروه اکسی‌کدون در ساعت ۱۲ کاهش معنی‌داری داشت ( $p < 0/05$ )، ولی در مقایسه بین گروه آپوتل و استامینوفن کدیین اختلاف معنی‌داری در فشار خون دیاستولیک نبود.

شیوع تهوع / استفراغ بجز در ساعت ۸ اختلاف آماری معنی‌داری در سه گروه نداشت. این اختلاف به طور بارز مربوط به استامینوفن کدیین می‌باشد.

در کل در بین سه گروه، ۲ نفر در ریکآوری، ۷ نفر در بدو ورود به بخش، و ۲ نفر در ساعت ۴ VAS بالای ۴ داشتند که به آن‌ها ۰/۲ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن پتیدین داده شد.

#### بحث

همانطور که مشاهده شد، ۷۵ نفر به صورت تصادفی شده در سه گروه وارد مطالعه شدند. در اطلاعات دموگرافیک این افراد ۲ نکته به چشم می‌خورد؛ یکی این که میزان شیوع این عمل در خانم‌ها از آقایان بیشتر است و دوم این که سن ورود خانم‌ها به مطالعه حدود ۳۵ سال و به طور معنی‌داری از آقایان بیشتر است. اما این نسبت بین سه گروه مشابه بود. از این نتایج این گونه بر می‌آید که تصادفی‌سازی به درستی انجام شده است، اما شیوع بالاتر در خانم‌ها و سن بالاترشان احتمالاً به مسایل فرهنگی و اجتماعی بر می‌گردد<sup>(۱۴)</sup>. یکی از توجیحات، شیوع بیشتر عمل رینوپلاستی زیبایی در خانم‌ها نسبت به آقایان در ایران و سن کمتر آقایان احتمالاً به سفتوپلاستی‌های ناشی از شکستگی‌های دوران کودکی ارتباط دارد<sup>(۱۵)</sup>. گرچه، این نتایج ارتباط معنی‌داری با میزان کاهش درد در گروه‌های ۳ گانه ما نداشت.

همان‌گونه که در نتایج دیده شد، روند تغییرات میزان

بیماران تا ۲۴ ساعت پس از ورود به بخش یا قبل از آن در صورت ترخیص، ثبت می‌گردید. نمره درد بر اساس مقیاس بینایی درد از بی‌دردی کامل (صفر) تا بیشترین تجربه درد فرد (ده) ارزیابی می‌گردید. تهوع/ استفراغ به صورت وجود یا عدم وجود ثبت می‌گردید.

تحلیل آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. جهت توصیف داده‌ها از شاخص‌های مرکزی میانگین، درصد فراوانی، میانه و شاخص پراکندگی انحراف معیار استفاده شد. آزمون تی-تست و مربع کا جهت تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. در ابتدا تمامی شاخص‌ها از نظر توزیع نرمال توسط آزمون کولموگراف-اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفتند. در صورتی که داده‌ها توزیع غیر نرمال داشتند، از آزمون‌های غیر پارامتریک نظیر من-ویتنی، کروسکال-والیس و فریدمن برای مقایسه استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

در بین سه گروه از نظر سن، جنس و طول مدت عمل اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، هرچند به طور معنی‌داری تعداد خانم‌ها در کل بیش از آقایان بود، ولی توزیع جنسی در سه گروه یکسان بود و اختلاف معنی‌داری نداشت.

در مقایسه سه گروه، کاهش VAS اختلاف معنی‌داری نشان نداد. ولی تک تک گروه‌ها برای بیماران بی‌دردی معنی‌داری ایجاد نمودند ( $p < 0/05$ ).

در بررسی‌های ما، تعداد ضربان قلب افراد گروه اکسی‌کدون نسبت به آپوتل کاهش معنی‌داری داشت، این اختلاف در بین دو گروه در ساعت‌های ۱۲ و ۱۶ معنی‌دار بود ( $p < 0/001$ ). این مقایسه در گروه آپوتل و استامینوفن کدیین در ساعت ۱۲ معنی‌دار بود.

فشار خون سیستولیک در گروه اکسی‌کدون نسبت به آپوتل کاهش معنی‌داری داشت. این اختلاف در بین دو

داده‌اند. برای مثال در پژوهشی اثر درمانی پروپاستامول با مورفین پس از اعمال جراحی مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی تفاوت معنی‌داری در درصد اشباع اکسیژن خون، فشار خون، تعداد ضربان قلب، و دمای بدن بین دو گروه وجود نداشت<sup>(۱۷)</sup> که نتایجش با مطالعه ما اختلاف داشت. علت اختلاف، ممکن است به نوع عمل جراحی و داروهای مصرفی حین عمل برگردد. در مطالعه دیگری نیز که بر روی ۹۵ بیمار تحت عمل جراحی دندان‌پزشکی صورت گرفت، بین میزان اشباع اکسیژن و فشار خون بیماران در زمان بستری در بیمارستان در سه گروه استامینوفن، پلاسبو و مورفین اختلافی مشاهده نشد. حتی مطالعاتی، افزایش فشار خون را در استفاده از NSAID ها گزارش کرده‌اند<sup>(۱۸)</sup>.

در بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند، برای کنترل درد از داروهای مختلفی استفاده می‌شود. در این مطالعه، ما آپوتل را با دو داروی دیگر مقایسه کردیم. با تکیه بر بی‌دردی معنی‌دار در تمام بیماران سه گروه و کاهش درد معنی‌دار، نشان از باز بودن دست ما برای تجویز هر یک از سه گروه بسته به شرایط بیمار دارد. همچنین با توجه به حفظ بهتر همودینامیک با آپوتل که مورد تایید سایر تحقیقات هم می‌باشد<sup>(۱۹)</sup>، در بیماران با همودینامیک ناپایدار مصرف آپوتل منطقی‌تر از دو گروه دیگر می‌باشد. همچنین با توجه به ریسک بالای تهوع استفراغ که یکی از شایع‌ترین عوارض مخدرها می‌باشد<sup>(۱۹)</sup>، منطقی است استامینوفن کدیین در بیماران و اعمال با ریسک بیشتر تهوع استفراغ استفاده نشود.

درد از زمان ریکاوری تا ۱۶ ساعت پس از جراحی، در هر ۳ گروه کاهش معنی‌داری داشت و در مقایسه بین زمان‌های مختلف در ۳ گروه نیز اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد. نکته قابل تامل این است که همه گروه‌ها تا ساعت ۸ فقط یک میزان آپوتل دریافت کرده‌اند و بنابراین مقایسه اصلی بین ساعات ۱۲ و ۱۶ مربوط به داروهای مورد نظر است که همان‌طور که در نتایج مشاهده شد، اختلاف آماری معنی‌داری (چه کمی و چه کیفی) نشان نمی‌دهد. مطالعات دیگر هم نتایج مشابهی را گزارش می‌کنند. برای مثال پروپاستامول (پیش‌ساز اولیه استامینوفن) به عنوان دارویی مطمئن و ایمن در کنترل دردهای پس از اعمال جراحی نقش داشته و اثراتی مشابه با ترامادول داشته است<sup>(۱۶)</sup>.

با توجه به نتایج، میزان تغییرات فشارخون و تعداد ضربان قلب در گروه اکسی‌کدون بیشتر از سایر گروه‌هاست. به این شکل که هر دو فشار سیستولیک و دیاستولیک در ساعات‌های ۱۲ و ۱۶ به طور معنی‌داری کمتر از سایر گروه‌ها می‌باشد. گرچه این تفاوت‌ها اندک است (حداکثر ۵ میلی‌متر جیوه)؛ ولی با توجه به این‌که همودینامیک بیماران در سنین مختلف و میزان خونریزی حین عمل متفاوت است، می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از اکسی‌کدون، احتمالاً به علت ترکیب آن (اوپیوئید سمی-سنتتیک) مصرفش در افراد با خونریزی شدید حین عمل یا همودینامیک ناپایدار جای تامل دارد. در مورد میزان تغییرات ضربان نیز همین توضیح قابل بیان است. مطالعات محدودی بر روی این موضوع مانور

## References

1. Raymond S. Acute pain management. 1st edition. Cambridge: Cambridge university press, 2009; 204-20.
2. Millr RD. Anesthesia. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchil Livingston, 2010; 2745-68.
3. Van Dyke T, Litkowski L, Kiersch T. Combination Oxycodone 5 mg/Ibuprofen 400 mg for the Treatment of Postoperative Pain: A Double-Blind, Placeboard Active-Controlled Parallel-Group Study. ClinTher 2004; 26 (12):2003-4.
4. Gaskell H, Derry S, Moore RA. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009;(3):CD002763.

5. Depre M, Van Hechen A, Verbesselt K. Tolerance and pharmacokinetic of propacetamol, A paracetamol formulation for intravenous use. *Fundam Clin Pharmacol* 1992;6:259-62.
6. Palangio M, Damask MJ, Morris E. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination codeine and acetaminophen for the treatment of chronic pain. *ClinTher* 2000;22: 879-92.
7. Cooper SA, Engel J, Ladov M, Precheur H, Rosenheck A, Rauch D. Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination. *Pharmacotherapy* 1982; 2: 162-7.
8. Cooper SA, Precheur H, Rauch D, Rosenheck A, Ladov M, Engel J. Evaluation of oxycodone and acetaminophen in treatment of postoperative dental pain. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1980; 50 (6): 496-501.
10. Dionne RA. Additive analgesic effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57(6):673-8.
11. Forbes JA, Bates JA, Edquist IA. Evaluation of two opioid-acetaminophen combinations and placebo in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1994, 14: 139-46.
12. Wideman GL, Keffer M, Morris E, Doyle RT Jr, Jiang JG, Beaver WT. Analgesic efficacy of a combination of hydrocodone with ibuprofen in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65: 66±76.
13. Medve R, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001;48(3):79-81.
14. Doroschak AM, Bowles WR, Hargreaves KM. Evaluation of the combination of urbiprofen and tramadol for management of endodontic pain. *J Endod* 1999;25(10):660-3.
15. Javo IM, Sørli T. Psychosocial characteristics of young Norwegian women interested in liposuction, breast augmentation, rhinoplasty, and abdominoplasty: a population-based stud. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(5):1536-43.
16. Arima LM, Velasco LC, Tiago RS. Influence of age on rhinoplasty outcomes evaluation: a preliminary study. *Aesthetic Plast Surg* 2012;36(2):248-53.
17. Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, van den Berg MM, van den Bosch GE, Duivenvoorden HJ, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;9;309(2):149-54.
18. Villeumier PA, Buclin T, Biollaz J. Comparison of propacetamol and morphine in postoperative analgesia. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;14(128):259-63.
19. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(4):257-64.
20. American Pain Society. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and chronic Cancer Pain. *Clin Pharm* 1990;9(8):601-12.

## Post-rhinoplasty pain control: Intravenous apotel compared with oral oxycodone and acetaminophen codeine

Mahmoudreza Alebouyeh<sup>\*1</sup>, Ehsan Bastan-hagh<sup>2</sup>, Farnad Imani<sup>3</sup>, Zahra Taghipour-anvari<sup>1</sup>, Saeedreza Entezari<sup>1</sup>

1- Assistant professor of anesthesiology, Iran University of medical sciences, Rasoul-Akram Hospital

2- Resident of Anesthesiology, Iran University of medical sciences, Rasoul-Akram Hospital

3- Associate Professor of Anesthesiology, Interventional Pain fellowship, Iran University of medical sciences, Rasoul-Akram Hospital

### Abstract

**Aim and Background:** Acetaminophen, in both oral and intravenous forms (Apotel), is a safe drug in controlling mild to moderate pain. However, Opioids are still a part of routine plan. We compared the effectiveness of Apotel with oral acetaminophen codeine and oxycodone for postoperative pain control.

**Methods and Materials:** In this single blind clinical control trial, 75 patients, being candidate for elective septorhinoplasty, were enrolled and divided into 3 groups. All groups received 1000 mg Apotel in the recovery room; then the first group received 900/30 mg oral acetaminophen codeine after 6 hours QID, the second group received 10 mg oxycodone after 8 hours TDS and the third group received 1000 mg Apotel after 8 hours TDS.

**Findings:** All three regimens resulted in a significant pain reduction and there was no significant difference in the pain score at different intervals; however Systolic blood pressure and Diastolic Blood pressure showed significant reduction in the acetaminophen codeine and oxycodone group.

**Conclusions:** Considering the significant pain reduction in all the three groups, selection between the 3 regimens should be based on other factors.

**Keywords:** Acetaminophen, Apotel, Oxycodone, Pain, Septorhinoplasty

---

**Corresponding Author:** Mahmoudreza Alebouyeh, Department of anesthesiology and pain medicine, Rasoul-akram hospital, Sattarkhan, Tehra, Iran

Email: dr.alebouyeh@gmail.com